

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Biodegradace léčiv pomocí mikroorganismů

Bakalářská práce

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Kateřina Matelová**
Osobní číslo: **C18151**
Studijní program: **B2807 Chemické a procesní inženýrství**
Studijní obor: **Ochrana životního prostředí**
Téma práce: **Biodegradace léčiv pomocí mikroorganismů**
Zadávací katedra: **Ústav environmentálního a chemického inženýrství**

Zásady pro vypracování

1. Zpracujte literární rešerši (od roku 2015 včetně) na charakterizaci jednotlivých skupin léčiv, pozornost zaměřte především na psychofarmaka a jejich výskyt v životním prostředí.
2. Porovnejte způsob odstranění farmak z vod za využití mikroorganismů s ostatními variantami čištění.
3. Bakalářskou práci zpracujte v souladu se Směrnicí UPa č. 7/2019 „Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací“ v platném znění.

Rozsah pracovní zprávy:
Rozsah grafických prací:
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Jaroslava Kořínková, Dr.**
Ústav environmentálního a chemického inženýrství

Konzultant bakalářské práce: **doc. Ing. Marcela Pejchalová, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **25. února 2021**
Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Ing. Petr Mikulášek, CSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 25. února 2021

Prohlašuji:

Práci s názvem Biodegradace léčiv pomocí mikroorganismů jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 1. 7. 2021

Kateřina Matelová v. r.

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala vedoucí bakalářské práce Ing. Jaroslavě Kořínkové Dr. za vstřícný přístup, odborné vedení a podporu při vypracování této práce. Poděkování patří také odborné konzultantce bakalářské práce doc. Ing. Marcele Pejchalové Ph.D. Dále bych ráda poděkovala své rodině za podporu během celého studia a zvláště při psaní této bakalářské práce.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se věnuje tématu léčiv v životním prostředí. První dvě kapitoly jsou věnovány léčivům a zaměřují se především na použití a účinky psychofarmak. Další kapitoly pojednávají o vlivu léčiv na životní prostředí a představují možnosti odstranění léčiv z vod. Zaměřují se na biologické čištění odpadních vod a vybrané technologie biologického čištění odpadních vod.

KLÍČOVÁ SLOVA

léčiva, psychofarmaka, čištění odpadních vod, biodegradace, mikroorganismy

TITLE

Biodegradation of drugs by microorganisms

ANNOTATION

This bachelor thesis is devoted to the topic of drugs in the environment. The first chapter is devoted to drugs and focuses on the use and effect of psychopharmaceuticals. The next chapters is devoted to the impact of drugs on the environment and introduce the opportunities of removing drugs from water. They are devoted to the biological wastewater treatment and to the selected technologies of wastewater treatment.

KEYWORDS

drugs, psychopharmaceuticals, wastewater treatment, biodegradation, microorganisms

OBSAH

ÚVOD.....	11
1 LÉČIVA	12
1.1 Osud léčiv v organismu.....	12
1.2 Dělení léčiv podle účinku.....	13
1.2.1 Anatomicko-terapeuticko-chemické skupiny.....	13
2 DĚLENÍ LÉČIV S ÚČINKEM NA NERVOVÝ SYSTÉM.....	14
2.1 Anestetika.....	14
2.2 Analgetika	14
2.3 Antiepileptika.....	15
2.4 Antiparkinsonika.....	15
2.5 Psycholeptika	15
2.5.1 Antipsychotika, neuroleptika	16
2.5.2 Anxiolytika.....	18
2.5.3 Hypnotika a sedativa	19
2.6 Psychoanaleptika.....	20
2.6.1 Antidepresiva	20
2.6.2 Psychostimulancia, látky užívané k léčbě ADHD a nootropika	24
2.6.3 Psycholeptika a psychoanaleptika v kombinaci	25
2.6.4 Léčiva proti demenci.....	25
2.7 Jiná léčiva nervového systému.....	26
3 VÝSKYT LÉČIV V ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ A JEJICH VLIV NA ORGANISMY.....	28
4 ZPŮSOBY ODSTRAŇOVÁNÍ LÉČIV Z VOD	31
4.1 Adsorpce na aktivním uhlí	31
4.2 Pokročilé oxidační procesy	32
4.3 Membránové procesy	33
4.4 Biologické čištění.....	34
4.4.1 Sorpce na aktivovaný kal	36
4.4.2 Biodegradace.....	36
4.4.3 Využití mikroorganismů k odstraňování léčiv z vod	38
5 VYBRANÉ TECHNOLOGIE BIOLOGICKÉHO ČIŠTĚNÍ.....	49
5.1 Proces aktivovaného kalu.....	49
5.2 Sekvenční vsádkový reaktor	49
5.3 Membránový bioreaktor.....	50
5.4 Biofilmové reaktory	51

5.4.1	S fluidním ložem	53
5.4.2	S pohyblivým ložem	53
5.4.3	S pevným ložem.....	53
5.5	Kořenové čistírny	54
ZÁVĚR		56
POUŽITÁ LITERATURA		57

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1 – Osud léčiv [14] (překlad autora)	29
Obrázek 2 – Znázornění separačních vlastností v závislosti na zvolené technologii [29]	34
Obrázek 3 – Rozdělení biokatalyzátorů na základě jejich aktivity [35] (překlad autora)	39
Obrázek 4 – <i>Pleurotus eryngii</i> [36]	40
Obrázek 5 – Myceliové pelety <i>Aspergillus niger</i> [38].....	42
Obrázek 6 – <i>Chlorella sorokiniana</i> : A1 – zvětšení 400x, A2 – zvětšení 1000x [40].....	42
Obrázek 7 – <i>Pseudomonas putida</i> [42].....	43
Obrázek 8 – Zástupce rodu <i>Bacillus</i> [44]	43
Obrázek 9 – Odstranění tetracyklinových antibiotik pomocí <i>Bacillus clausii</i> T s přidavkem surfactinu [43] (překlad autora)	44
Obrázek 10 – Provozní fáze SBR [14] (překlad autora).....	49
Obrázek 11 – Konfigurace membránových bioreaktorů: A – ponořený membránový bioreaktor, B – membránový bioreaktor s postranním tokem [22] (překlad autora)	50
Obrázek 12 – Fáze růstu biofilmu [46] (překlad autora)	52
Obrázek 13 – Transportní mechanismus v biofilmu [47] (překlad autora)	52
Obrázek 14 – Biofilmový reaktor s fluidním ložem [14] (překlad autora).....	53
Obrázek 15 – Odlišné konfigurace kořenových čistíren: A – kořenová čistírna s povrchovým tokem, B – kořenová čistírna s horizontálním podpovrchovým tokem, C – kořenová čistírna s vertikálním podpovrchovým tokem, D – plovoucí kořenová čistírna [22] (překlad autora) .	55
Tabulka 1 – Značení léčiv podle ATC skupiny [4]	13
Tabulka 2 – Rozdělení skupiny N: Nervový systém [4].....	14
Tabulka 3 – Rozdělení skupiny N05: Psycholeptika [4]	16
Tabulka 4 – Rozdělení skupiny N06: Psychoanaleptika [4].....	20
Tabulka 5 – Odstranění léčiv konvenční čistírnou odpadních vod [14]	35
Tabulka 6 – Výsledky odstranění vybraných léčiv po 6 a 12hodinovém kontaktu s imobilizovanou lakázou získanou z <i>Trametes versicolor</i> [37].....	41
Tabulka 7 – Účinnost odstranění léčiv pomocí vybraných bakterií [45].....	46
Tabulka 8 – Účinnost odstranění léčiv pomocí vybraných kvasinek [45].....	47
Tabulka 9 – Účinnost odstranění léčiv pomocí vybraných hub [45]	48

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ATC skupiny – anatomicko-terapeuticko-chemické skupiny

WHO – světová zdravotnická organizace (World health organization)

EPS – extrapyramidové syndromy

SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

SNRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu

NARI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu

MAO – inhibitory monoaminoxidázy

OCD – obsedantně-kompulzivní porucha

ADHD – hyperkinetická porucha (attention deficit hyperactivity disorder)

NMDA receptor – N-metyl-D-aspartát receptor

SBR – sekvenční vsádkový reaktor (sequential batch reactor)

MP – sušené odstředěné mléko

ÚVOD

V dnešní době si život bez léčiv již neumíme dost dobře představit. Díky nim dokážeme lépe překonávat nejrůznější nemoci nebo alespoň potlačovat jejich příznaky. Dá se říci, že zlepšují úroveň lidských i zvířecích životů.

Je však potřebné myslet i na to, že jejich užívání a špatné nakládání s farmaceutickými odpady či s vodami obsahující farmaceutika zvyšuje koncentrace léčiv v životním prostředí a může mít nepředvídatelný vliv na životní prostředí i lidské zdraví.

Cílem této bakalářské práce je nastínit možnosti odstranění léčiv z vod se zaměřením na biologické technologie čištění.

První dvě kapitoly práce pojednávají o léčivech obecně, o jejich rozdělení, použití a účincích psychofarmak.

Následující kapitoly se zaměřují na výskyt léčiv v životním prostředí, možnosti odstraňování léčiv z vod a také na vybrané technologie biologického čištění.

1 LÉČIVA

Mezi léčiva neboli farmaka patří léčivé látky či směsi léčivých látek, které se užívají při zdravotních komplikacích ke zlepšení zdravotního stavu jedince, zmírnění příznaků nemoci či zranění nebo jen jako prevence vzniku zdravotních problémů.

Léčiva se jedinci podávají v podobě lékových forem. V pevné formě v podobě prášků, tablet, dražé, tobolek, zrníček nebo pilulek, v polopevné formě v podobě čípků, mastí, past, gelů, krémů, globulí nebo náplastí a ve formě tekuté v podobě roztoků, kapek, suspenzí, tinktur, sirupů nebo čajů [1, 2]. Léčivé látky upravené do určité lékové formy se nazývají léčivými přípravky [1].

S lékovou podobou léčiva úzce souvisí způsob jeho aplikace do organismu. Způsobů aplikace léčiv je mnoho. Mezi mimoinjekční způsoby aplikace léčiv patří například perorální, rektální, inhalační a transdermální podání. Mezi injekční způsoby aplikace léčiv patří například intravenózní, intramuskulární, intradermální a subkutánní podání [1, 2]. Léčivé přípravky připravené k použití danou vstupní cestou do organismu, ke kterým je připojena příbalová informace, se nazývají léky [1]. Léky bývají prodávány pod obchodními názvy (například Panadol pro paracetamol) [2].

1.1 Osud léčiv v organismu

Léčiva, stejně jako ostatní xenobiotika, mají určitý osud v organismu jedince [1, 3]. Tento osud zahrnuje absorpci, distribuci, biotransformaci a eliminaci xenobiotik z organismu [1]. Osud každého xenobiotika, takže i léčiva, je závislý na jeho struktuře i na enzymatické výbavě daného organismu. Tyto faktory ovlivňují, jak se dané léčivo bude chovat. Ovlivňují nejen účinnost absorpce, distribuce, biotransformace a eliminace, ale i toxicitu původních látek, menší nebo naopak větší toxicitu vzniklých metabolitů a schopnost látek ukládat se na různých místech v organismu [3].

Účinek léčiva je však velmi závislý na velikosti přijaté dávky a také na způsobu jeho aplikace [1]. Léčiva mají při správném dávkování terapeutický efekt, který považujeme za žádoucí a je to hlavní účinek očekávaný od daného léku. Mají i jistý toxický účinek, který však při správném dávkování není ve většině případů příliš závažný [2, 3]. Při vyšších dávkách léčiv terapeutický efekt často mizí nebo je výraznější toxický účinek léčiva. V některých případech je těchto vyšších dávek léčiv užíváno úmyslně a zneužíváno jako návykových látek [3].

1.2 Dělení léčiv podle účinku

Existuje více možností, jak dělit léčiva, z nichž některé již byly zmíněny. Pro účely této bakalářské práce je považováno za stěžejní dělení léčiv podle účinku na organismus. Toto dělení léčiv uvádí WHO collaborating centre for drug statistics methodology [4] pod názvem anatomicko-terapeuticko-chemické (ATC) skupiny. V následující podkapitole bude přiblížen princip značení ATC skupin.

1.2.1 Anatomicko-terapeuticko-chemické skupiny

Hlavní neboli anatomické skupiny jsou skupiny první úrovně a jsou značeny písmeny A až V – například N: Nervový systém. Hlavní skupiny jsou rozděleny na farmakologické nebo terapeutické podskupiny, které se značí písmenem příslušné skupiny první úrovně a číslem skupiny druhé úrovně – například N05: Psycholeptika. Skupinou třetí úrovně jsou chemické, farmakologické nebo terapeutické podskupiny, které se značí písmenem příslušné skupiny první úrovně, číslem skupiny druhé úrovně a písmenem skupiny třetí úrovně – například N05B: Anxiolytika. Skupiny čtvrté úrovně jsou opět chemické, farmakologické nebo terapeutické podskupiny, které se značí písmenem příslušné skupiny první úrovně, číslem skupiny druhé úrovně, písmenem značící skupinu třetí úrovně a písmenem skupiny čtvrté úrovně – například N05BA: Benzodiazepinové deriváty. Poslední pátá úroveň je tříděna podle chemického složení a značí se písmenem příslušné skupiny první úrovně, číslem skupiny druhé úrovně, písmeny skupin třetí a čtvrté úrovně a číslem skupiny páté úrovně – například N05BA01: Diazepam [4, 5].

Příklad značení léčiv přehledně ukazuje tabulka 1.

Tabulka 1 – Značení léčiv podle ATC skupiny [4]

Úroveň	Dělení jednotlivých úrovní podle:	Značení	Název skupiny
1. úroveň	Anatomické skupiny	N	Nervový systém
2. úroveň	Farmakologické/terapeutické skupiny	N05	Psycholeptika
3. úroveň	Chemické/farmakologické/terapeutické skupiny	N05B	Anxiolytika
4. úroveň	Chemické/farmakologické/terapeutické skupiny	N05BA	Benzodiazepinové deriváty
5. úroveň	Chemické skupiny	N05BA01	Diazepam

2 DĚLENÍ LÉČIV S ÚČINKEM NA NERVOVÝ SYSTÉM

Dělení léčiv do ATC skupin je vcelku rozsáhlé a popis jednotlivých léčiv ze všech ATC skupin není předmětem této bakalářské práce. Proto byl zvolen popis anatomické skupiny N: Nervový systém se zaměřením na psychofarmaka. V následujících podkapitolách budou představeny jednotlivé podskupiny anatomické skupiny N: Nervový systém s hlubším zaměřením na psychofarmaka.

Základní rozdělení anatomické skupiny N: Nervový systém ukazuje tabulka 2.

Tabulka 2 – Rozdělení skupiny N: Nervový systém [4]

N: Nervový systém	N01: Anestetika
	N02: Analgetika
	N03: Antiepileptika
	N04: Antiparkinsonika
	N05: Psycholeptika
	N06: Psychoanaleptika
	N07: Jiná léčiva nervového systému

2.1 Anestetika

Anestetika jsou léky, které znecitlivují tkáň [1, 6].

Celková anestetika působí analgézi, ztrátu vědomí, amnézii, inhibici senzorických a autonomních reflexů a často též relaxaci kosterního svalstva. Obvykle podávají inhalačně nebo intravenózně a používají se především při větších chirurgických zákrocích.

Lokální anestetika působí lokální znecitlivění tkání. Obvykle se podávají injekčně a nejčastěji se používají při menších chirurgických a stomatologických zákrocích [6].

2.2 Analgetika

Analgetika jsou léky potlačující pocit bolesti, které mohou mít i antiflogistický a antipyretický účinek. Nepoužívají se k léčení příčiny nemoci, ale snižují zátěž organismu vzniklou bolestí, horečkou nebo zánětem a to napomáhá k samotnému léčení nemoci [6].

Nejčastěji se dělí na opioidní (narkotická) analgetika, neopoidní analgetika (analgetika – antipyretika) [1, 6]. Do skupiny analgetik se řadí též antimigrenika [4].

Opioidní analgetika se mohou nazývat anodyna a používají se k tlumení silné bolesti. Při vyšších dávkách mají narkotické účinky – kromě tlumení bolesti působí i celkový útlum organismu a ztráty vědomí [6]. I při menších dávkách mají řadu vedlejších účinků – například ospalost, nauzea, zácpa, útlum dýchání a vznik tolerance vůči jejich účinku, která může vést k závislosti.

Neopioidní analgetika jsou léky, které nevyvolávají narkotický účinek. Používá se jich k tlumení mírnější bolesti než při léčbě opiáty. Mají také antiflogistický a antipyretický účinek [1, 6].

Lze také podávat opioidní analgetika v kombinaci s neopioidními analgetiky – například N02AJ06: Kodein a paracetamol [4].

Antimigrenika jsou analgetika určená k potlačení migrény, která se obvykle projevuje velmi silnou bolestí hlavy přicházející v záchvatech a je provázena světlolachostí, nevolnostmi a zvracením. Běžná analgetika nebývají u silnějších záchvatů účinná, a proto se k léčbě migrény používají účinnější analgetika [6].

2.3 Antiepileptika

Antiepileptika jsou léky používané k tlumení projevů epilepsie [1], která se vyznačuje opakovanými záchvaty s různou frekvencí a intenzitou vyvolanými abnormálními výboji v mozku. Onemocnění se projevuje krátkodobými záchvaty se stavy zmatenosti, ztrátou vědomí, s narušením vegetativních funkcí a s křečemi kosterního svalstva [6].

2.4 Antiparkinsonika

Antiparkinsonika jsou léky určené pacientům s Parkinsonovou chorobou k potlačení příznaků této nemoci. Mezi nejčastější příznaky patří klidový třes končetin a hlavy, shrbený postoj a šouravá chůze. Parkinsonova choroba vzniká poklesem koncentrace neurotransmiterů dopaminu a serotoninu v určitých místech centrální nervové soustavy a také může být zvýšená aktivita cholinergních synapsí. Antiparkinsonika tedy přispívají k rovnováze v dopaminergním a cholinergním systému. Proto neléčí příčinu nemoci, ale jen potlačují její příznaky [6].

2.5 Psycholeptika

Psycholeptika jsou léčiva, která působí na lidskou psychiku a patří tedy k psychofarmakům. Tato psychofarmaka se používají k tlumení centrální nervové soustavy [6].

Tabulka 3 znázorňuje základní rozdělení psycholeptik.

Tabulka 3 – Rozdělení skupiny N05: Psycholeptika [4]

N05: Psycholeptika	N05A: Antipsychotika, neuroleptika
	N05B: Anxiolytika
	N05C: Hypnotika a sedativa

Následující podkapitoly jsou věnovány jednotlivým skupinám psycholeptik.

2.5.1 Antipsychotika, neuroleptika

Neuroleptika dříve zahrnovala léčiva, která měla antipsychotický i sedativní účinek. Dnes jsou známy i látky, které mají pouze antipsychotický účinek a nezpůsobují sedaci, proto se v současné době nazývají antipsychotiky.

Antipsychotika jsou léky, které mírní halucinace a bludy a používají se především k terapii psychózy, ale i k terapii psychotických symptomů, které doprovázejí jiné onemocnění, jako je například delirium nebo psychotická deprese.

Pro pochopení mechanismu účinku antipsychotik je důležité pochopení vzniku psychózy. V normálním stavu organismu hraje v rozlišování podstatných a nepodstatných věcí důležitou roli neurotransmitter dopamin. Díky správné funkci dopaminu se nám při hledání ztracené věci zdá podstatné podívat se na místa, kde se věc běžně nachází a po nalezení hledané věci cítíme radost a znovu se nám vyplaví dopamin – tentokrát v systému odměn v jiné části mozku. Při psychóze je však dopaminergní systém zesíleně aktivní – dopamin se vyplavuje ve větším množství a organismus nedokáže rozpoznat, které věci jsou nedůležité, takže se mu vše zdá důležité. Člověk s psychózou tedy vnímá všednodenní vjemy jako ohrožující nebo nebezpečné a to vede k poruchám vnímání reality, nedůvěře a bludům. Na podobném principu vznikají halucinace v různých smyslových oblastech – například akustické halucinace, které jsou časté u schizofrenie.

Při léčbě psychózy je tedy žádoucí snižování aktivity dopaminergního systému. Tím dochází ke zmírnění příznaků psychózy, ale také k neschopnosti prožívat radost a často i k jiným vedlejším účinkům léčby [7].

Antipsychotika lze rozdělit na typická a atypická neuroleptika [7, 8].

Typická neuroleptika jsou klasická neuroleptika používaná již od sedmdesátých let 20. století. Mají silný rychle nastupující účinek, a proto se používají především při akutní psychóze [7].

Mají však také silnější nežádoucí účinky než atypická neuroleptika. Při vyšších dávkách způsobují extrapyramidové syndromy (EPS) [7, 8].

EPS se projevují zvýšenou ztuhlostí svalů, křečemi jazyka a hrdla, při kterých může docházet ke ztížení dýchání, okulogyrní krizi, která se projevuje tím, že pacient se strnule dívá jedním směrem, kterým se dívat nechce [7]. Dalšími poruchami, kterými se EPS projevují, jsou parkinsonismus, akatázie [8] vyznačující se chorobnou neposedností, vnitřní neklid, úzkost a kardiovaskulární účinky [1]. EPS jsou časnou dyskinezi objevující se v době užití léčiva a delší užívání léčiva může vyvolat tarditivní neboli pozdní dyskinezi, která se projevuje poruchami pohybu, jako jsou mimovolné pohyby úst, jiných svalů v obličeji a na končetinách. Tyto vedlejší projevy léčby někdy přetrvávají i po vysazení terapie [7].

Mezi typická neuroleptika patří například haloperidol, který je dostupný pod prodejním názvem Haldol [6, 7] nebo Haloperidol [6], benperidol, který je dostupný pod prodejním názvem Glianimol a perfenazin, který je dostupný pod prodejním názvem Decentan [7], Fentazin, Trilafon nebo Triptafen [6].

Kvůli výrazným vedlejším účinkům nejsou typická neuroleptika první volbou při léčbě psychóz. Obvykle se jich používá při léčbě akutních nebo těžkých případů, u kterých nezabrala léčba pomocí atypických neuroleptik – například při léčbě delirií a psychotických stavů. Někdy se však léčba zahajuje klasickými neuroleptiky, protože oproti atypickým neuroleptikům lze některé podávat intravenózně (například benperidol) [7].

Atypická neuroleptika jsou modernější než typická neuroleptika [1] a mají mnohem mírnější vedlejší účinky. V přiměřených dávkách se obvykle nevyskytují EPS, i když vyšší dávky léčiv je mohou vyvolat. Pro mírnější vedlejší účinky jsou obvykle první volbou při léčbě psychóz.

Vedlejšími účinky atypických neuroleptik mohou být únava, agranulocytóza, akatázie, nárůst hmotnosti a s tím související metabolický syndrom (riziko kardiovaskulárního onemocnění).

Žádné atypické neuroleptikum nelze aplikovat intravenózně. Některé však lze podávat intramuskulárně – například olanzapin, ziprasidon a aripiprazol.

Mezi atypická neuroleptika patří například klozapin, risperidon, amisulprid, olanzapin, aripiprazol, asenapin, kvetiapin nebo ziprasidon.

Risperidon je velmi často předepisovaným atypickým neuroleptikem. Ve většině případů je silně a spolehlivě účinný a při správném dávkování je bez výrazných nežádoucích účinků. Jako nežádoucí účinek léčby risperidonem se může vyskytnout sucho v ústech, nižší tlak krve oproti

normálu a únava. Při dávkách vyšších než 4 mg denně může způsobit EPS, a proto se používá v dávkování do 4 mg denně.

Nejčastější použití je při terapii psychózy. Používá se také při mániích, psychotických depresích, při léčbě stavů agitovanosti a averzivního chování u demencí [7] nebo u poruch kontroly impulzivity u autistů. Je dostupný pod prodejním názvem Risperdal [6, 7] nebo Rispen [6].

Do ATC skupiny je zařazen v podskupině jiných antipsychotik pod kódem N05AX08: Risperidon [4].

Klozapin je velmi silné atypické neuroleptikum. Způsobuje však celou řadu nežádoucích účinků. Asi nejnebezpečnějším z nich je agranulocytóza, což je snížení počtu bílých krvinek. Z tohoto důvodu je při terapii klozapinem potřebné pravidelně sledovat krevní obraz a při poklesu počtu granulocytů lék okamžitě vysadit. Dalšími nežádoucími účinky jsou výrazný nárůst hmotnosti, únava a ospalost, zvýšená salivace, zvýšená míra výskytu zubních kazů, obstipace, *diabetes mellitus*, narušení termoregulace, zvýšené nebezpečí epileptických záchvatů, kardiotoxicita a při vysazení psychóza, která vzniká zvláště po dlouhodobém podávání vysokých dávek léčiva.

Působí i u obzvláště těžkých onemocnění, u případů, u kterých nezabrala běžná terapie nebo při velmi výrazné symptomatice. Léčba klozapinem nezpůsobuje EPS, takže jím lze léčit i pacienty s Parkinsonovou nebo Huntingtonovou chorobou [7]. Je dostupný pod prodejním názvem Leponex [6, 7].

Do ATC skupiny je zařazen v podskupině diazepinů, oxazepinů, thiazepinů a oxepinů pod kódem N05AH02: Klozapin [4].

2.5.2 Anxiolytika

Anxiolytika jsou léčiva, která slouží k potlačování strachu, úzkosti a psychického napětí. V současné době jsou nejdůležitější skupinou anxiolytik benzodiazepiny [6].

Benzodiazepiny jsou léčiva s anxiolytickým a hypnotickým účinkem, která rychle a spolehlivě zmírňují úzkost. Používají se jako doplňková terapie k léčbě psychiatrických onemocnění, jako je deprese či úzkostná porucha. Jejich nevýhodou je, že již po 4 týdnech užívání může vzniknout závislost. Kvůli jejich návykovosti jich bývá zneužíváno závislými jedinci. Dalším nežádoucím účinkem benzodiazepinů bývá sedace, která obzvláště v kombinaci s jinými sedativy nebo s alkoholem může být velmi výrazná.

Diazepam je benzodiazepinové léčivo, které působí anxiolyticky, antiepilepticky, myorelaxačně a sedativně. Používá se především u nemocí podmíněných úzkostných stavů a k symptomatické terapii úzkostných a agitovaných stavů. Měl by být používán současně s kauzální terapií ke zmírnění symptomů nemoci. Je třeba omezit dobu léčby na dobu nezbytně nutnou, aby se zamezilo vzniku závislosti. Má rychlý nástup účinku, ale poměrně krátkou dobu účinku a dlouhý poločas. Je dostupný pod prodejním názvem Valium [7].

Do ATC skupiny je zařazen v podskupině benzodiazepinových derivátů pod kódem N05BA01: Diazepam [4].

2.5.3 Hypnotika a sedativa

Hypnotika a sedativa jsou léčiva s tlumivým účinkem. Tlumí centrální nervovou soustavu a obvykle mají i anxiolytický účinek. Hranici mezi hypnotiky a sedativy nelze přesně rozlišit [6]. Sedativa jsou léčiva, které působí zklidnění, únavu a snižují vnitřní napětí [7]. Za hypnotika považujeme léčiva, která navozují stav podobný přirozenému spánku.

Dříve byly velmi používané barbituráty, které byly objeveny již počátkem 20. století. Někdy se nazývají sedativa – hypnotika první generace [6]. Pro své nežádoucí účinky se však v dnešní době používají k léčbě opravdu těžkých případů, které nejsou řešitelné ani benzodiazepiny [7]. K nežádoucím účinkům patří toxicita, možnost vzniku návyku a nebezpečí předávkování, při kterém pacient přechází do kómatu nebo umírá.

Další skupinou řazenou k sedativům a hypnotikům jsou benzodiazepiny, které se někdy nazývají hypnotika druhé generace [6]. Jak již bylo zmíněno v předchozí podkapitole, benzodiazepiny jsou léčiva mající hypnotický a anxiolytický účinek [7]. Některé benzodiazepiny tedy řadíme spíše k anxiolytikům a některé k hypnotikům [4]. Již po 4–6 týdnech užívání na nich vzniká závislost, takže se používají až jako předposlední volba před barbituráty. Mají rychlý a silný účinek, ale mění spánkové fáze a především fázi REM [7].

Do skupiny benzodiazepinů patří například nitrazepam, který je dostupný pod prodejním názvem Insomin nebo Mogadon [6].

Na stejném principu jako benzodiazepiny fungují také léčiva podobná benzodiazepinům, mezi které patří zolpidem, zopiklon [4, 7], zaleplon a eszopiklon [4]. Tato léčiva patří k tzv. hypnotikům třetí generace [6].

Zolpidem je léčivo s poměrně krátkým poločasem – asi 2–3 h používající se u poruch usínání. Pro svůj krátký poločas se příliš nehodí pro poruchy trvání spánku. Muži a ženy mají odlišnou

schopnost zolpidem metabolizovat, takže je třeba upravit dávkování podle pohlaví. Mezi nežádoucí účinky patří především možný rozvoj závislosti. Návykový potenciál zolpidemu je nižší než u benzodiazepinů, ale i přesto je důležité s ním počítat a léčivo by nemělo být užíváno déle než 4–6 týdnů. Po vysazení léčiva po dlouhodobém užívání se mohou dostavit odvykací potíže jako například nespavost, úzkostné stavy nebo neklid. Dalším nežádoucím efektem může být prodloužení účinku hypnotika a omezení pozornosti například při ranní jízdě autem.

Je dostupný pod prodejním názvem Stilnox [7].

Do ATC skupiny je zařazen v podskupině léčiv podobných benzodiazepinům pod kódem N05CF02: Zolpidem [4].

K funkci sedativ a hypnotik se často používají i léčiva, která nejsou v této skupině zařazena. Jsou to například léčiva řazená k antidepresivům jako opipramol nebo k antihistaminikům jako promethazin nebo doxylamin [4, 7].

2.6 Psychoanaleptika

Psychoanaleptika jsou léčiva, která působí na lidskou psychiku a patří tedy k psychofarmakům. Tato psychofarmaka stimulují centrální nervovou soustavu [6]. Následující podkapitoly jsou věnovány jednotlivým skupinám psychoanaleptik.

Tabulka 4 znázorňuje základní rozdělení psychoanaleptik.

Tabulka 4 – Rozdělení skupiny N06: Psychoanaleptika [4]

N06: Psychoanaleptika	N06A: Antidepresiva
	N06B: Psychostimulancia, látky užívané k léčbě ADHD a nootropika
	N06C: Psycholeptika a psychoanaleptika v kombinaci
	N06D: Léčiva proti demenci

2.6.1 Antidepresiva

Antidepresiva jsou psychofarmaka působící proti depresivním symptomům. Obvykle působí po 2–6 týdnech užívání. Antidepresiva ve vyšších dávkách působí také u úzkostných poruch nebo u obsedantně-kompulzivní poruchy (OCD) [7].

Deprese můžeme rozlišovat na deprese endogenní, které mají příčinu v biochemické poruše vznikající bez vnějších podnětů a deprese reaktivní, které vznikají v reakci na reálné

podněty – například těžká životní situace [6, 7]. Za příčinu endogenní deprese se považuje snížený obsah neurotransmiterů serotoninu, noradrenalinu a dopaminu [6]. To je důležitá informace pro hrubou představu funkce antidepresiv.

Antidepresiva totiž můžeme rozdělit na selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (NARI), inhibitory monoaminoxidázy (MAO), tricyklická a tetracyklická antidepresiva a agonisty melatoninu.

Tricyklická a tetracyklická antidepresiva byla prvními používanými antidepresivy. Tricyklická antidepresiva však působí antidepresivně až při vysokých dávkách, při kterých mají často výrazné nežádoucí účinky jako je sucho v ústech, únava a otupělost. Účinek tricyklických antidepresiv spočívá v neselektivní inhibici zpětného vychytávání neurotransmiterů ze synaptické štěrbiny. Zástupci tricyklických antidepresiv jsou například klomipramin a amitriptylin.

Pro výrazné nežádoucí účinky tricyklických antidepresiv se do popředí začaly dostávat SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), které, jak již název napovídá, selektivně inhibují zpětné vychytávání serotoninu ze synaptické štěrbiny a tím zabraňují snižování obsahu serotoninu v synaptické štěrbině. V současné době patří tato skupina léčiv k nejčastěji předepisovaným. Jsou totiž považovány za velmi účinné a obvykle mají minimální nežádoucí účinky. K nežádoucím účinkům patří neklid a vnitřní napětí v prvních týdnech léčby, ty ale obvykle předznamenávají nadcházející zlepšení psychického stavu. Mohou také působit nevolnost, prodloužení intervalu QTc a u mužských pacientů opožděnou ejakulaci. Tyto nežádoucí účinky obvykle lze odstranit snížením dávky léčiva. Zástupcem SSRI je například citalopram.

Na stejném principu fungují SNRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu) i NARI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu) jen s tím rozdílem, že selektivně vychytávají příslušné neurotransmitery – tzn. serotonin a noradrenalin v případě SNRI nebo pouze noradrenalin v případě NARI. U úzkostných poruch i obsedantně-kompulzivní poruchy (OCD) je účinnost SNRI často silnější než účinnost SSRI. Zástupci SNRI jsou například venlafaxin a duloxetin. Díky inhibici noradrenalinu působí tato léčiva povzbudivě, což může být prospěšné u málo aktivních pacientů. Zástupcem NARI je například reboxetin.

Zmíněná antidepresiva inhibující zpětný přechod neurotransmiterů ze synaptické štěrbiny nazýváme thymoleptika.

Inhibitory monoaminoxidázy (MAO) inhibují monoaminoxidázu, což je enzym, který odbourává řadu monoaminů ze synaptické štěrbiny. Monoaminy jsou neurotransmitery s aminoskupinou, mezi které patří například dopamin, adrenalin, serotonin a histamin. Zpomalení odbourávání serotoninu a noradrenalinu má antidepresivní účinek [7]. MAO nazýváme thymoeretika [6]. Zástupcem MAO je například moklobemid. MAO se musí podávat při dodržování specifických stravovacích pravidel, proto se v současné době používají pouze, když se ostatní účinné látky ukáží jako neúčinné.

Deprese mohou být buď unipolární, nebo bipolární (periodické) [7]. Bipolární (periodické) deprese jsou spojené s maniodepresivními psychózami [6, 7]. Při bipolárních depresích je dobré podávat stabilizátory nálady jako například lithium nebo kyselinu valproovou. Pacienti s unipolární depresí je obvykle užívat nepotřebují, ale někdy se využívá lithia k augmentaci terapie. Terapie deprese zpravidla začíná mít viditelné zlepšení stavu pacienta mezi třetím až šestým týdnem od zahájení léčby.

Jak je již uvedeno výše, antidepresiva se mohou využít i k léčbě úzkostných a obsedantně-kompulzivních poruch.

Úzkostné poruchy jsou obvykle dobře léčitelná onemocnění, obzvláště při kombinaci psychoterapie a farmakoterapie. Obvykle jsou terapií první volby vysoké dávky SNRI jako venlafaxin nebo SSRI jako citalopram, používané při horší snášenlivosti SNRI. Při těžkých úzkostných stavech, kdy je třeba okamžitého účinku, bývají používány benzodiazepiny, které ihned výrazně snižují míru úzkosti a zcela nebo z velké části vymizí panické ataky. Benzodiazepiny jsou však vysoce návykové, a proto se nesmí užívat delší dobu. Pacienti s úzkostnou poruchou mívají velký sklon ke vzniku závislosti na benzodiazepinech, takže je třeba jejich nasazení pečlivě zvážit a podávat je jen krátkou dobu v co nejnížší dávce.

Farmakologická léčba obsedantně-kompulzivní poruchy (OCD) bývá obvykle prováděna pomocí SSRI nebo SNRI ve vysokých dávkách a často používaný je i klomipramin. Zlepšení stavu pacienta se obvykle dostaví teprve po 6–12 týdnech od zahájení léčby a léčba trvá minimálně 2 roky.

Citalopram je často předepisovaným zástupcem SSRI používaným k léčbě depresivních onemocnění, úzkostných poruch a OCD. Mezi nežádoucí účinky patří prodloužení intervalu

QTc, nevolnost, opožděný orgasmus a v prvních dnech terapie se může objevit nervozita, bolest hlavy, třes, bušení srdce, větší pocení, sucho v ústech, poruchy akomodace očí nebo vyčerpání [7].

Je dostupný pod prodejním názvem Seropram, Citalec nebo Citalex [6].

Do ATC skupiny je zařazen v podskupině selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu pod kódem N06AB04: Citalopram [4].

Venlafaxin je zástupcem SNRI používaným pro léčbu depresivních epizod, úzkostných poruch, sociálních fobií, panické poruchy a prevence recidivy u depresivních onemocnění. Ve vyšších dávkách se někdy používá i k léčbě OCD. Jelikož inhibuje zpětné vychytávání serotoninu, působí podobné nežádoucí účinky jako citalopram – tzn. nevolnost, jiné gastrointestinální obtíže a někdy neklid. Inhibuje také zpětné vychytávání noradrenalinu, což může způsobovat vnitřní neklid nebo napětí, proto je žádoucí jeho ranní užívání. Při vysokých dávkách inhibuje také zpětné vychytávání dopaminu, což někdy může mít za následek vznik psychotických symptomů [7].

Je dostupný pod prodejním názvem Trevilor [6, 7], Agrofan, Efectin nebo Effexor [6].

Do ATC skupiny je zařazen v podskupině jiných antidepresiv pod kódem N06AX16: Venlafaxin [4].

Mirtazapin je zástupcem tetracyklických antidepresiv se silně sedativním účinkem, díky kterému se užívá před spaním. Používá se především při agitovaných depresích a při depresích s výraznými poruchami spánku. Sedace je tedy vítaným vedlejším účinkem. Mezi nežádoucí účinky patří výrazný nárůst hmotnosti a zesílení sedativních vlastností alkoholu a benzodiazepinů [7].

Je dostupný pod prodejním názvem Esprital, Remeron nebo Remergil [6].

Do ATC skupiny je zařazen v podskupině jiných antidepresiv pod kódem N06AX11: Mirtazapin [4].

Amitriptylin je zástupcem tricyklických antidepresiv. Je používán při potřebě lehkého antidepresivního účinku ve spojení s mírnou sedací. Používá se také k léčbě chronifikovaných bolestí. Při léčbě těžké deprese jsou třeba vysoké dávky léčiva, při kterých se silně projevují nežádoucí účinky jako sucho v ústech, únava nebo retence moči [7].

Je dostupný pod prodejním názvem Amineurin, Laroxyl nebo Triptafen [6].

Do ATC skupiny je zařazen v podskupině neselektivních inhibitorů zpětného vychytávání monoaminů pod kódem N06AA09: Amitriptylin [4].

Moklobemid je zástupcem IMAO a je používán k léčbě depresí a úzkostných poruch, když léčba pomocí jiných antidepresiv nebyla dostatečně účinná. Je třeba dbát na nebezpečí vzniku serotoninového syndromu při kombinaci s jinými léčivými či při neopatrné konzumaci potravin obsahující tyramin. Oproti starším typům IMAO není při užívání moklobemidu nutná přísná dieta chudá na tryptofan a tyramin, ale určitá opatrnost je na místě [7].

Je dostupný pod prodejním názvem Aurorix [6, 7], Moclamine nebo Manerix [6].

Do ATC skupiny je zařazen v podskupině inhibitorů monoaminoxidasy typu A pod kódem N06AG02: Moklobemid [4].

2.6.2 Psychostimulancia, látky užívané k léčbě ADHD a nootropika

Psychostimulancia jsou látky udržující organismus ve stavu bdělosti. Zvyšují fyzickou i psychickou odolnost a tím nepřímo zlepšují náladu.

Některá psychostimulancia jako například amfetamin patří mezi často zneužívané psychotropní látky [6]. Říká se mu speed nebo pep a jeho užívání může být obzvláště nebezpečné v kombinaci s látkami se sedativním účinkem nebo s alkoholem.

V současné době bývá amfetamin užíván pouze k terapii narkolepsie nebo při poruchách pozornosti [7]. Je dostupný pod prodejním názvem Psychoton [6]. Do ATC skupiny je zařazen v podskupině centrálně působících sympatomimetik pod kódem N06BA01: Amfetamin [4].

Látky užívané k léčbě ADHD (hyperkinetické poruchy) zahrnují především atomoxetin a methylfenidát.

Atomoxetin nemá návykový potenciál, a proto bývá při léčbě ADHD léčivem první volby. Nežádoucími účinky bývá riziko zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence [7]. Je dostupný pod prodejním názvem Strattera [6, 7].

Do ATC skupiny je zařazen v podskupině centrálně působících sympatomimetik pod kódem N06BA09: Atomoxetin [4].

Methylfenidát bývá předepisován, když se atomoxetin neukáže jako účinný. Má návykový potenciál, a proto je jeho předepsání nutno zvážit. Pro jeho návykový potenciál bývá nezdědk zneužíván jedinci závislími na amfetaminech. Často vede k pozoruhodnému zlepšení jedince. Mezi nežádoucí účinky patří bolest hlavy, nespavost, nervozita, snížená chuť k jídlu, labilní

afektivita, agrese, neklid, úzkost a podrážděnost. Někdy mohou vznikat i psychotické poruchy jako jsou akustické, optické nebo taktilní halucinace. Je dostupný pod prodejním názvem Ritalin [7].

Do ATC skupiny je zařazen v podskupině centrálně působících sympatomimetik pod kódem N06BA04: Methylfenidát [4].

Nootropika jsou látky zlepšující intelektovou složku psychiky – zejména paměť a poznávací schopnost. Jejich působení je delší než u psychostimulancií a nevyvolávají stavy euforie. Využívá se jich například k potlačování předčasné senility nebo Alzheimerovy choroby, která je zapříčiněna nedostatkem acetylcholinu v centrální nervové soustavě v důsledku degenerace cholinergních neuronů.

Zástupcem nootropik je například piracetam dostupný pod prodejním názvem Kalikor, Nootropil nebo Normabrain [6].

2.6.3 Psycholeptika a psychoanaleptika v kombinaci

Do skupiny psychoanaleptik se řadí také skupina psycholeptik a psychoanaleptik v kombinaci [4], a proto je zde pro úplnost uvedena.

2.6.4 Léčiva proti demenci

Léčiva proti demenci se používají ke zpomalení postupu demence, což znamená, že nezabrání neurodegeneraci, která zapříčiňuje toto onemocnění. Používají se u různých forem demence, jako je demence Alzheimerova typu, smíšená demence (kombinace demence Alzheimerova typu a vaskulární demence), demence u Parkinsonovy choroby nebo demence s Lewyho tělísky. Pro léčbu vaskulární nebo frontotemporální demence nejsou antidementiva doporučena a užívá se jiných léčiv.

Často používané jsou inhibitory acetylcholinesterázy, které jsou schválené pro léčbu lehké a středně těžké formy Alzheimerovy demence. Při nemoci totiž dochází k sníženému množství acetylcholinu zapříčiněnému sníženou aktivitou enzymu cholinacetyltransferázy. Kvůli nedostatku acetylcholinu dochází k celkovému oslabení výkonnosti mozku. Inhibitory acetylcholinesterázy inhibují odbourávání acetylcholinu a tím se zvyšuje jeho množství v mozku. Do této skupiny patří například galantamin, donepezil nebo rivastigmin.

Rivastigmin je léčivo vhodné k terapii Alzheimerovy choroby i k terapii demencí v rámci Parkinsonovy choroby. Je k dispozici ve formě tobolek, roztoku i transdermálních náplastí.

Transdermální náplast bývá lépe snášena a představuje výhodu i pro pacienty, kteří mají problémy s polykáním [7]. Je dostupný pod prodejním názvem Exelon [6, 7].

Do ATC skupiny je zařazen v podskupině anticholinesteras pod kódem N06DA03: Rivastigmin [4].

Pro léčbu střední až těžké demence se užívá antagonist NMDA (N-metyl-D-aspartát) receptorů. Do této kategorie patří memantin [7], který je dostupný pod prodejními názvy Axura [6, 7], Akatinol nebo Ebixa [6].

Memantin je zařazen do ATC skupiny v podskupině ostatních léčiv proti demenci pod kódem N06DX01: Memantin [4].

2.7 Jiná léčiva nervového systému

Poslední podskupinou skupiny N: Nervový systém je skupina jiných léčiv nervového systému.

Do této podskupiny lze zařadit parasymptomimetika, léčiva k léčbě závislostí, antivertiginóza a jiná léčiva centrální nervové soustavy [4].

Parasymptomimetika jsou léčiva, která vyvolávají stejný účinek v organismu jako acetylcholin, což je nejrozšířenější neurotransmitter v organismu, který zprostředkovává přenos signálu na efekторы parasymptiku. Proto jsou parasymptomimetika využívána při ochablosti hladkého svalstva, k stimulaci neurotransmise na nervosvalových plotýnkách při *myasthenia gravis* [6], při ochablosti močového měchýře, při Alzheimerově chorobě, nebo v očním lékařství [1, 6] při glaukomu, k snížení nitroočního tlaku nebo k zúžení zornic [1].

Parasymptomimetika mohou působit buď přímo na cholinergní receptory [6] nebo nepřímo inhibicí acetylcholinesterasy, což má za následek zvýšení koncentrace acetylcholinu v synaptické oblasti [1, 6].

Mezi přímá parasymptomimetika patří například karchol a bethanechol a zástupcem nepřímých parasymptomimetik je například neostigmin [4, 6].

Léčiva k terapii závislostí se používají k podpoře odvykací kúry závislých pacientů.

Při závislosti na nikotinu se ke zmírnění fyzických abstinčních příznaků nejčastěji používají nikotinové náplasti, žvýkačky nebo nosní spreje s postupně snižující se dávkou nikotinu [7]. Další látkou, která se používá při odvykací terapii na nikotinu, je například vareniklin [4, 7].

Při odvykací terapii závislosti na alkoholu se často využívá rychle působícího klomethiazolu [7], který patří do skupiny sedativ a hypnotik [4]. Dále jsou často užívané benzodiazepiny jako je klonazepam [7] patřící mezi antiepileptika [4]. Často používaná je také kombinace karbamazepinu a tiapridu, která působí dobře proti odvykacím potížím i při silné závislosti.

Při dlouhodobé závislosti na heroinu se často využívá methadonové substituce. Je třeba vyšetření EKG, protože methadon může způsobit prodloužení intervalu QTc. První dva dny si dávku methadonu určuje sám pacient dle potřeby a následující dny se postupně snižuje denní dávka až k nulové dávce.

Při nesnášenlivosti methadonu se při odvykací terapii mohou využívat levomethadon, buprenorfin nebo heroin [7].

Antivergitinóza jsou léčiva omezující pocit závratě [1]. Do této skupiny patří například betahistin [4].

3 VÝSKYT LÉČIV V ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ A JEJICH Vliv NA ORGANISMY

Léčiva mají v lidské populaci nezastupitelnou roli, a to jak pro léčbu lidí, tak zvířat. Po jejich použití se však účinné látky i jejich metabolity vylučují z těl jedinců a dostávají se do odpadních vod. Konvenční čistírny odpadních vod nejsou schopny všechny druhy léčiv z vod účinně odstraňovat, a proto se léčiva dostávají do povrchových vod [9–14]. Léčiva také zůstávají nasorbovaná v čistírenském kalu, který může být kompostován a aplikován v zemědělství [9], [11, 15]. Touto cestou se léčiva dostávají i do půd [9, 11], odkud mohou být splachována do povrchových vod nebo se dostávat do vod podzemních. Tato cesta je jednou z možností, jak se mohou léčiva dostávat i do potravních řetězců [11].

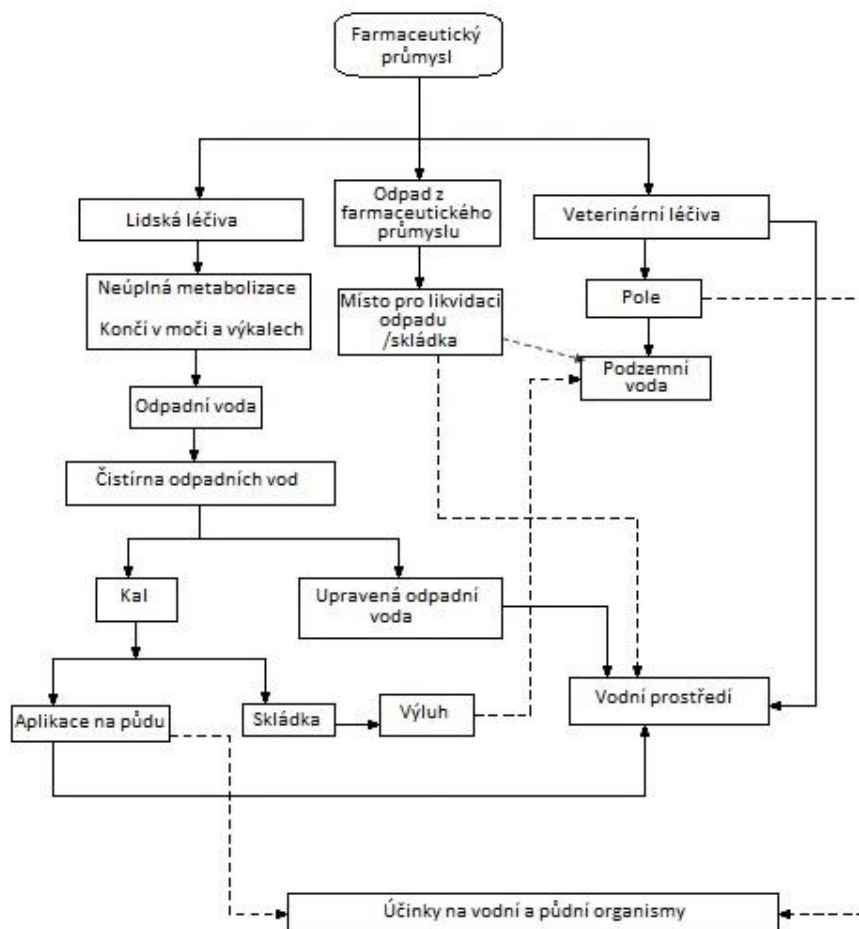
Největšími zdroji léčiv a jejich metabolitů v odpadních vodách bývají odpadní vody ze zdravotnictví [10, 11, 14, 16], ale roli hrají i odpadní vody z domácností [10, 11].

Další cestou, kterou léčiva mohou vstupovat do životního prostředí, jsou úniky ze skládek [11, 16].

Přítomnost léčiv byla prokázána v povrchových i podzemních vodách, v pitné vodě, v sedimentech, v čistírenských kalech i hnoji. Vniknutí těchto biologicky aktivních látek do životního prostředí má již prokázaný vliv na živé organismy a také vzniká riziko pro lidské zdraví [11, 13, 16].

Toto riziko spočívá v podobě vzniku rezistence patogenů na působení léčiv [9, 17, 18], narušení endokrinního systému nebo chronické toxicity [18]. Člověk je nejčastěji vystaven léčivům nacházejícím se v životním prostředí zřejmě prostřednictvím kontaminované pitné vody [11, 16]. Rizikem by mohlo být i pronikání léčiv do potravních řetězců, kvůli kterému by se léčiva mohla dostávat i do lidského organismu a ovlivňovat jej [11].

Obrázek 1 shrnuje vstupy léčiv do životního prostředí a jejich osud v životním prostředí.



Obrázek 1 – Osud léčiv [14] (překlad autora)

Existuje již řada studií, které se zabývají vlivem léčiv především na vodní organismy. Například byla zjištěna změna mRNA u slávičky mnohotvárné, která byla vystavena koncentraci karbamazepinu odpovídající koncentracím léčiva v odpadních vodách. Vliv léčiv byl však v 90. letech 20. století zaznamenán například i u populace supů bengálských, která byla kvůli bioakumulaci diklofenaku snížena až o 95 %. Toxicita diklofenaku byla potvrzena i u ryb [11].

Pozornost je zaměřena i na psychofarmaka [11], na která se v podkapitolách 2.5 a 2.6 zaměřuje i tato bakalářská práce. Tyto léčiva mají hydrofobní charakter, snadno přestupují z vod do těl organismů a ovlivňují je. Po stručném objasnění mechanismu účinku psychofarmak v předchozích podkapitolách je možné vytvořit si představu o působení těchto léčiv na živočichy v životním prostředí, protože lze předpokládat, že léčiva budou účinkovat podobným způsobem i na neúmyslně vystavené jedince – obzvláště pokud se jedná o obratlovce [19]. To znamená, že léčiva, jako jsou například antidepresiva, antipsychotika a antidementiva mohou

ovlivňovat hladiny neurotransmiterů v synaptických štěrbinách vodních organismů. Antidepressiva mohou nepříznivě ovlivnit morfologii reprodukčních orgánů ryb [11] či jejich chování [19], benzodiazepiny mohou ovlivnit pud sebezáchovy ryb [11, 20] a jejich vliv byl prokázán i u hmyzu [21]. Existuje také potenciál, že léčiva, jako jsou benzodiazepiny, mohou působit změny v růstu a vývoji rostlin [20].

Carter a kol. [20] ve své studii prokázali schopnost absorpce benzodiazepinů do rostlin ředkve seté a řepy obecné. Ze svých výsledků i z výsledků dalších studií vyvozují, že v rostlinách zřejmě funguje rostlinný metabolismus léčiv podobný tomu lidskému, ve kterém se léčiva přeměňují na jejich metabolity.

4 ZPŮSOBY ODSTRAŇOVÁNÍ LÉČIV Z VOD

Některá léčiva jako například ibuprofen, acetaminofen nebo kofein se v konvenčních čistírnách odpadních vod poměrně účinně odbourávají. Jiná léčiva jako například diazepam se však současně používanými metodami odbourávají velmi špatně. Proto se v posledních letech mnoho studií zaměřuje právě na problematiku účinného a zároveň ekonomicky udržitelného odstraňování léčiv z odpadních vod. Je zkoumána degradace léčiv pomocí pokročilých metod, jako jsou například membránové procesy, membránové bioreaktory, adsorpce nebo pokročilé oxidační procesy [22], které je možné zařadit například jako terciární část čištění odpadních vod za mechanickou a biologickou část čištění odpadních vod [23, 24]. Tyto technologie nejsou příliš běžné, protože je provází nevýhody, jako je vysoká tvorba odpadů nebo vysoké provozní náklady.

Další zkoumanou možností je odbourávání léčiv v sekundární části čistírny odpadních vod, ve které je nejčastěji využíváno biologické čištění aktivovaným kalem. V této části čistírny odpadních vod se poměrně účinně odbourávají některá léčiva jako například již zmiňovaný ibuprofen [24]. V oblasti biologického čištění odpadních vod se zkoumá i schopnost biodegradace znečišťujících látek konkrétními kmeny mikroorganismů, díky kterým lze odbourávat i jinak špatně degradovatelné látky [25].

V následujících podkapitolách budou představeny některé technologie odbourávání léčiv z odpadních vod.

4.1 Adsorpce na aktivním uhlí

Z technologií, které lze zařadit jako terciární stupeň čištění odpadní vody, je díky své vysoké účinnosti nejčastěji používaná adsorpce. Adsorpce je technologie šetrná k životnímu prostředí, při které nedochází ke generaci vedlejších produktů. Nejčastějším adsorbentem bývá aktivní uhlí, které má vysokou adsorpční kapacitu, velkou porozitu, velkou specifickou plochu i účinnost a poměrně nízkou cenu ve srovnání s jinými adsorbenty. Jeho hlavní nevýhodou je, že po jeho nasycení musí být vyměněno, což zvyšuje provozní náklady této technologie [9]. Účinnost adsorpce na aktivní uhlí je ovlivněno především hydrofobicitou látek (polární nebo hydrofilní látky se adsorbují méně), chemickými vlastnostmi a koncentrací znečišťující látky v odpadní vodě [22]. Podle Gu a kol. [9] je vhodné zkoumání i jiných adsorbentů, jako jsou zeolity, jílové materiály nebo biouhel, které by mohly mít nižší cenu než aktivní uhlí. Dle studie Lujána-Facunda [24] by mohlo být možné opětovné využití aktivního uhlí používaného

k čištění pitných vod pro čištění odpadních vod, což by celou technologií mohlo učinit ekonomicky přijatelnější.

Příkladem využití adsorpce na aktivní uhlí je například přidání aktivního uhlí k biologickému čištění odpadní vody, kterým lze zvýšit účinnost odstraňování diazepamu, která je bez přidání aktivního uhlí do 50 %. Zato adsorpce ibuprofenu či acetaminofenu na aktivní uhlí není považována za příliš účinnou [24].

4.2 Pokročilé oxidační procesy

Další možností odstranění léčiv z odpadních vod mohou být pokročilé oxidační procesy, které představují účinné a čisté řešení zpracování odpadních vod. Pokročilé oxidační procesy jsou založeny především na produkci vysoce reaktivních hydroxylových ($\text{OH}\cdot$) a superoxidových ($\text{O}\cdot$) radikálů, které mají velkou oxidační sílu pro degradaci organických látek [23].

Dle Miklose a kol. [12] lze pokročilé oxidační procesy rozdělit na pokročilé oxidační procesy na bázi ozonu, na bázi UV, elektrochemické pokročilé oxidační procesy, katalytické pokročilé oxidační procesy a fyzikální pokročilé oxidační procesy. Již z tohoto základního rozdělení lze usoudit, že skupina pokročilých oxidačních procesů je značně obsáhlá.

Ozon je velmi selektivní oxidant, který napadá především funkční skupiny bohaté na elektrony, jako jsou dvojně vazby, aminy a aktivované aromatické kruhy [12, 22, 26]. Dle Kaura a kol. [22] je ozonizace velmi doporučována k odstranění mikropolutantů, které jsou odolné vůči biologickému rozkladu. Při reakci ozonu ve vodném roztoku vznikají hydroxylové radikály, a proto bývá i samostatná ozonizace řazena k pokročilým oxidačním procesům. Zahájení zmíněné reakce je však poměrně pomalé, a proto se k aktivnímu zahájení tvorby radikálů používá ozonizace při zvýšeném pH, kombinace $\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ (peroxonový proces), kombinace O_3/UV nebo $\text{O}_3/\text{katalyzátory}$. Použití ozonu s katalyzátory lze rozdělit na homogenní a heterogenní katalytickou ozonaci. Při homogenní katalytické ozonaci lze použít například dvojmocného kobaltu jako katalyzátoru a kyseliny šťavelové. Heterogenní katalytická ozonizace je zprostředkována oxidy kovů, jako je například TiO_2 , Al_2O_3 , MnO_2 a vedou ke složitějším reakčním cestám založeným na vícefázových transportních mechanismech.

UV záření má obvykle zdroj v nízkotlakých nebo střednětlakých rtuťových výbojkách s monochromatickými nebo polychromatickými spektry [12]. Nejčastěji používaným pokročilým oxidačním procesem na bázi UV je kombinace s H_2O_2 . Dalšími používanými promotory radikálů může být chlor nebo persíran a lze využít i kombinaci UV/O_3 [12, 23, 26].

Dle Gua a kol. [9] a Miklose a kol. [12] je kombinace Cl_2/UV méně ovlivněna matricemi odpadních vod a je ekonomičtější než kombinace $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$.

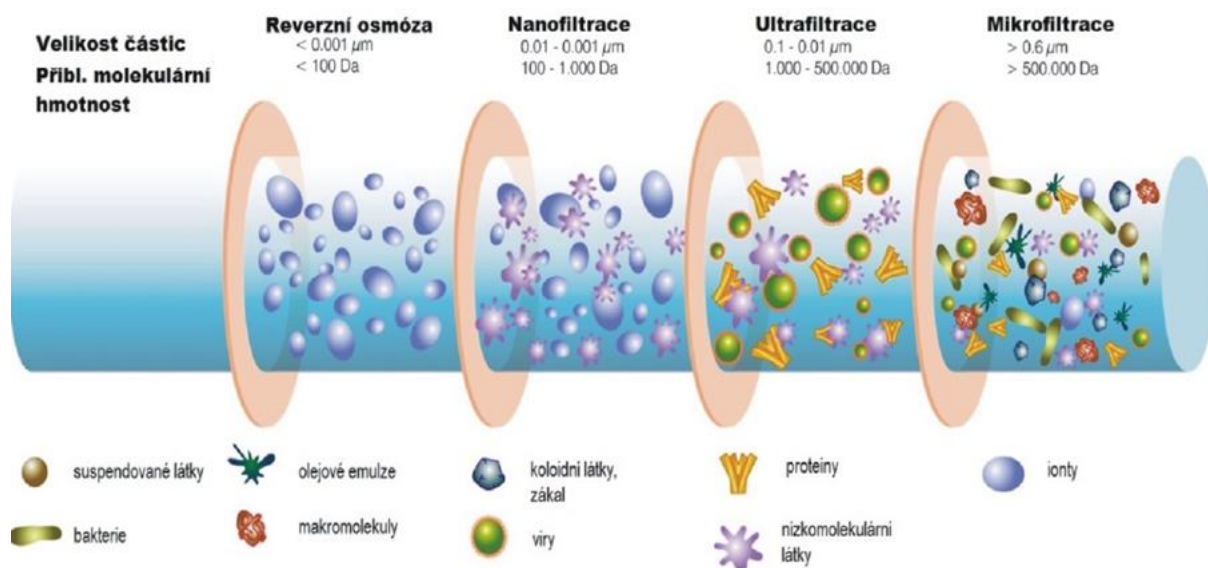
Při elektrochemických pokročilých oxidačních procesech se využívá různých typů elektrod, jako je například dopovaný SnO_2 , PbO_2 , RuO_2 a nejčastěji používaný diamant dopovaný borem, u kterého bor zajišťuje vodivost.

Mezi katalytické pokročilé oxidační procesy můžeme zařadit Fentonův proces a fotokatalytické pokročilé oxidační procesy [12]. Fentonův proces je založen na reakci dvojmocného železa s peroxidem vodíku za kyselých podmínek [12, 27]. Dle Estrada-Arriaga a kol. [27] může Fentonův proces zvýšit účinnost odstranění některých léčiv až na 100 %. Mezi tato léčiva patří například ibuprofen, paracetamol, kofein, karbamazepin, ciprofloxacin a fluoxetin [27]. Výhodou Fentonova procesu je provoz s poměrně nízkými náklady a možnost snadné magnetické separace zbytkového železa. Mezi fotokatalytické pokročilé oxidační procesy patří například homogenní foto-Fentonovy procesy, které jsou založeny na urychlení Fentonova procesu UV světlem. Mezi fotokatalytické pokročilé oxidační procesy patří také heterogenní fotokatalýza na bázi polovodičů jako je třeba TiO_2 , při které je polovodičový materiál ozařován UV zářením [12]. Mansour a kol. [23] uvádí, že jedním z nejrozvinutějších pokročilých oxidačních procesů je právě heterogenní fotokatalýza, u které upoutalo největší pozornost použití oxidu titaničitého (TiO_2) jako fotokatalyzátoru. Mezi výhody tohoto procesu patří nízké náklady na samotný katalyzátor, který je dostupný v různých krystalických formách a charakteristikách částic, fotochemická stabilita a netoxičita katalyzátoru.

Jako fyzikální pokročilé oxidační procesy se zkoumají například elektrohydraulický výboj, použití ultrazvuku, mikrovln nebo paprsku elektronů [12].

4.3 Membránové procesy

Mezi možností terciární fáze čištění odpadních vod lze zařadit také membránové procesy. Membránové procesy jsou separační procesy používající semipermeabilní membránu jako bariéru mezi dvěma fázemi. Membrány působí jako vysoce specifické filtry, které selektivně propouští látky a separují částice zejména na základě jejich velikosti a na základě velikosti pórů, které membrána obsahuje [14, 28]. Podle velikosti pórů membrány můžeme rozlišovat mikrofiltraci, ultrafiltraci, nanofiltraci a reverzní osmózu [28]. Schematicky lze vidět rozdíl propustnosti částic mezi jednotlivými procesy na obrázku 2. Membrány mohou být vyrobeny z různých materiálů a podle použitého materiálu je můžeme rozdělit na polymerní a anorganické [28].



Obrázek 2 – Znárodnění separačních vlastností v závislosti na zvolené technologii [29]

Membrány bývají uspořádány do různých konfigurací ve formě listů, dutých vláken nebo trubek. Například plošné membránové moduly mohou být spirálově vinuté, rámové nebo deskové a tubulární membránové moduly mohou být trubkové nebo z dutých vláken [14, 28].

Výhodou membránových procesů je, že jsou nezávislé na změnách ročního období a na teplotě okolí, dosahují lepší účinnosti čištění a také jsou časově méně náročné ve srovnání s konvenčními metodami čištění odpadních vod. Cena membránových technologií také stále klesá, a proto tyto technologie tvoří slibnou oblast i v oblasti čištění odpadních vod [30].

Vona a kol. [17] ve své studii používali k odstranění léčiv ultrafiltraci, nanofiltraci a jejich kombinaci. Ultrafiltrace měla poměrně nízkou účinnost odstranění u všech sledovaných léčiv. Nanofiltrace měla dobré výsledky u většiny sledovaných léčiv – tzn. u diazepamu, klonazepamu, ibuprofenu, diklofenaku i sulfamethoxalu. Naopak velmi nízkou účinnost měla nanofiltrace při odstraňování acetaminofenu. U některých léčiv byla účinnost odstranění ještě zvýšena při použití ultrafiltrace v kombinaci s nanofiltrací – například u ibuprofenu nebo diklofenaku.

4.4 Biologické čištění

Mezi nejčastější způsob biologického čištění odpadních komunálních i průmyslových vod používaný ve většině čistíren jako sekundární část po mechanické části čištění patří proces

aktivovaného kalu [14, 31]. O dalších vybraných technologiích biologického čištění odpadních vod bude pojednáno v kapitole 5.

Při biologickém čištění odpadních vod jsou nejdůležitějšími probíhajícími procesy sorpce na aktivovaný kal a biodegradace [10, 13, 14, 31]. Mezi další probíhající procesy patří fotolýza, hydrolýza a těkavost [13].

Tabulka 5 ukazuje účinnost odstranění některých léčiv v konvenční čistírně odpadních vod pomocí biodegradace.

Tabulka 5 – Odstranění léčiv konvenční čistírnou odpadních vod [14]

Léčivo	log K _{ow}	Odstranění [%]	Biodegradace [%]
Diklofenak	4,51	< 0–81,4	5–45
Ibuprofen	3,97	72–100	90–100
Ketoprofen	3,12	10,8–100	70
Kyselina mefenamová	5,12	< 0–70,2	55–58
Naproxen	3,18	43,3–98,6	55–85
Karbamazepin	2,45	< 0–62,3	> 40
Bezafibrát	4,25	9,1–70,5	-
Kyselina klofibrová	2,6	< 0–93,6	-
Gemfibrozil	4,77	< 0–92,3	90
Sulfamethoxazol	0,89	4–88,9	50–90
Trimethoprim	0,73	< 0–81,6	-
Atenolol	0,16	< 0–85,1	< 70
Metoprolol	1,88	3–56,4	35
Kofein	- 0,07	49,9 – 99,6	-
Estradiol	4,01	92,6 – 100	-

Biologické čištění může probíhat za aerobních, anoxických nebo anaerobních podmínek a často se využívá jejich kombinace [10, 15]. V biologické části čištění se velmi účinně odstraňoval kofein, acetaminofen a ibuprofen [9, 24]. Přijatelné výsledky odstranění dosáhl i klonazepam [17].

Odstranění diazepamu [24], diklofenaku i sulfamethoxazolu v biologické části čistírny nebylo dostatečně účinné a dosahovalo pouze nízkých hodnot [17].

4.4.1 Sorpce na aktivovaný kal

Při biologickém čištění velmi často dochází k odstraňování léčiv z odpadních vod pomocí sorpce na aktivovaný kal [10, 15, 31]. Sorpce může probíhat dvěma způsoby, a to adsorpcí a absorpcí. Za absorpci se považuje interakce hydrofobních míst sloučeniny (aromatické i alifatické skupiny) s hydrofobními místy biomasy. Adsorpcí jsou myšleny především elektrostatické interakce kladně nabitých skupin sloučenin se záporně nabitým povrchem biomasy [10, 14, 31], které je způsobeno přítomností karboxylových, hydroxylových a fosfátových skupin [10, 31].

Schopnost léčiv sorbovat se na aktivovaný kal bývá závislá na jejich lipofilitě, kyselosti i na vlastnostech prostředí, jako jsou pH, teplota, iontová síla, přítomnost komplexotvorných látek a vlastnosti kalu [10, 15, 31]. K hrubé předpovědi sorpce bývá používán rozdělovací koeficient oktanol-voda K_{OW} [9, 14, 31] a distribuční koeficient K_d [31]. Hodnoty $\log K_{OW} > 4$ naznačují, že sloučenina má vysokou hydrofobicitu a bude mít tendenci se sorbovat na aktivní kal. Naopak $\log K_{OW} < 2,5$ naznačuje, že sorpce na aktivovaný kal nebude významná. Hodnota $\log K_{OW}$ mezi těmito hodnotami ($2,5 < \log K_{OW} < 4$) znamená mírný sorpční potenciál [14].

Díky sorpci na aktivovaný kal lze účinněji odstraňovat léčiva z odpadních vod, ale vzhledem ke kumulaci těchto biologicky aktivních látek v kalu, není příliš vhodné jej následně využívat bez předchozí úpravy, protože často nedochází k degradaci léčiva, ale pouze k eliminaci z vodné fáze. V některých případech však sorpce na aktivovaný kal urychluje biodegradaci léčiva [15].

Na aktivovaný kal se dobře sorbuje například ciprofloxacin [13].

4.4.2 Biodegradace

Biodegradace je hlavním procesem odstraňování organických látek v čistírnách odpadních vod a jedná se o eliminaci látek působením mikroorganismů obsažených v aktivovaném kalu [14], které využívají odpadní látky jako zdroj uhlíku a energie [32]. Aktivovaný kal je smíšená populace mikroorganismů obsahující mnoho druhů virů, bakterií, prvoků, hub, řas, ale i metazoi ve formě vloček, které se podílí na biologickém odbourávání znečišťujících látek [14]. Přítomnost různých skupin prvoků jako jsou bičíkovci, měňavky, kryténky, slunivky, nálevníci nebo vířníci lze využít k indikaci intenzity zatížení systému a kvality vyčištěné vody [33].

Biologická odbouratelnost léčiv závisí především na jejich chemické struktuře [9, 10, 14, 15, 31], která souvisí i s jejich vlastnostmi [10]. Například funkční skupiny jako jsou estery, nitrily a aromatické alkoholy [10, 27], tedy skupiny silně přitahující elektrony,

obvykle zvyšují biologickou dostupnost léčiv [31]. Naopak za špatně biologicky degradovatelné látky se považují sloučeniny s vysoce rozvětvenými nebo krátkými uhlovodíkovými řetězci nebo sloučeniny nesoucí halogenové, sulfonátové, methoxylové nebo nitroskupiny [15, 31], tedy skupiny silně poskytující elektrony [10].

Důležitá je také přítomnost či nepřítomnost různých druhů kyslíku v prostředí reaktoru. Z tohoto hlediska rozlišujeme procesy aerobní, anoxické a anaerobní [10, 15].

Většina léčiv se lépe odbourává za aerobních podmínek [15]. To jsou podmínky, při kterých je ve vodě přítomen volný kyslík, který mohou mikroorganismy využívat. V aerobním prostředí probíhají oxidační reakce [10, 32]. Za těchto podmínek působí především heterotrofní bakterie a autotrofní organismy odbourávající amoniak [15], protože za aerobních podmínek běžně probíhá proces nitrifikace [10]. Dochází k biodegradaci odpadních látek především na oxid uhličitý a vodu [32].

Účinné odstranění bylo za aerobních podmínek prokázáno u naproxenu, roxithromycinu [10, 15], ibuprofenu, erythromycinu a citalopramu. Degradace diklofenaku, sulfamethoxalu, diazepamu, trimethoprimu a karbamazepinu však byla za přítomnosti volného kyslíku mnohem méně účinná [10].

Některá léčiva mají podobné nebo lepší vlastnosti pro biodegradaci v anoxickém prostředí ve srovnání s procesy v aerobním prostředí [15]. V anoxickém prostředí ve vodě není přítomen volný kyslík, ale je přítomen kyslík vázaný [10]. Anoxické prostředí může podporovat sorpci hydrofobních léčiv na aktivovaném kalu, což pravděpodobně usnadňuje jejich biodegradaci během recirkulace kalu mezi aerobními a anoxickými podmínkami [15]. Stadler a kol. [34] pozorovali vyšší biodegradaci sulfamethaxozalu za téměř anoxických podmínek (koncentrace kyslíku $< 0,5$ mg/l), které umožňovaly jak aerobní, tak anoxické procesy, což dokazuje, že systematická kombinace aerobního a anoxického prostředí může zvýšit procento odstranění léčiva.

V anaerobním prostředí není přítomen volný ani vázaný kyslík a buněčné dýchání probíhá bez přítomnosti kyslíku. V tomto prostředí probíhají redukční reakce [10]. V anaerobním prostředí převažují anaerobní mikroorganismy nad aerobními. Produktem anaerobního rozkladu je především methan a oxid uhličitý, které lze využívat energeticky ve formě bioplynu [32].

V tomto prostředí může probíhat enantioselektivní biodegradace, redukční dehalogenace chlorovaných sloučenin a také přeměna přírodních hormonů. To naznačuje možnost odstranění

estrogenu z odpadní vody, která však může mít dopad na zvýšení estrogenicity kalu [15]. Anaerobní biodegradací lze zvýšit odbourávání venlafaxinu, thimethoprimu, sulfamethoxazolu nebo karbamazepinu.

Kombinací anaerobní a aerobní biodegradace tedy lze zvýšit celkovou účinnost biodegradace [10].

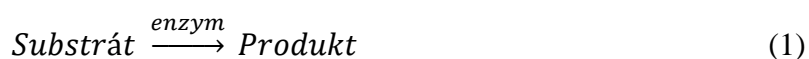
Biodegradaci také ovlivňuje druhové mikrobiální zastoupení v kalu a schopnost degradujících kmenů mikroorganismů využívat léčiva již při velmi nízkých koncentracích [13, 31]. Léčiva se ve vodách totiž vyskytují ve velmi nízkých koncentracích, což činí problematiku jejich odstranění, ale i detekce složitější [18]. Velmi nízké koncentrace léčiv jsou zapříčiněny zejména naředěním léčiv v odpadní vodě [10, 11].

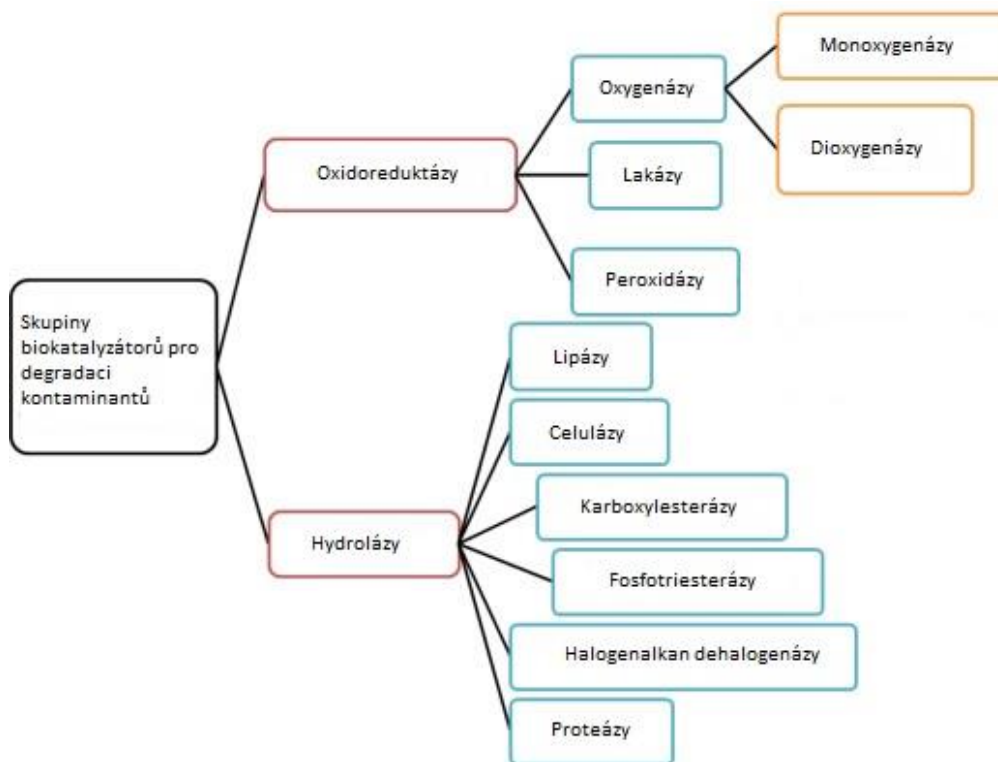
Účinnost biodegradace je závislá také na provozních podmínkách jako je pH (vliv především na ionizované sloučeniny – lépe se biodegradují), teplota, retenční doba kalu [9, 10, 14, 15, 31], obsah rozpuštěného kyslíku [10, 14, 15] a redoxní podmínky [14] a je třeba jim věnovat náležitou pozornost.

4.4.3 Využití mikroorganismů k odstraňování léčiv z vod

V současné době se některé výzkumy zabývají použitím bioremediace například při čištění odpadních vod, které obsahují různé aromatické sloučeniny používané nejen v lékařském a farmaceutickém průmyslu, ale i v zemědělství, barvách, kosmetice a plastikářství [25]. Pro specifické složení těchto odpadních vod je třeba zvážit odlišné způsoby čištění odpadních vod než pro běžné vody komunální. Pro cenovou dostupnost biologického čištění [35] se současné studie zabývají výzkumem vhodných kmenů mikroorganismů schopných degradovat obtížně degradovatelné látky, které tyto odpadní vody obsahují. Tyto výzkumy se provádí nejprve v laboratorním měřítku [25]. Následně se však někdy může ukázat, že zkoumané mikroorganismy jsou schopné degradované látky odbourávat pouze za laboratorních podmínek, což může být způsobeno rozdílnými faktory prostředí v provozních podmínkách oproti podmínkám laboratorním [35].

Mikroorganismy produkují různé enzymy, které jsou odpovědné za detoxikaci nebo za úplné odstranění znečišťujících látek [14, 25, 35] – mění rychlost reakce snížením aktivační energie, což znamená, že působí jako biokatalyzátory. Tento princip znázorňuje rovnice 1 [14].





Obrázek 3 – Rozdělení biokatalyzátorů na základě jejich aktivity [35] (překlad autora)

Tyto enzymy lze zařadit do skupin hydroláz, ke kterým patří například dehalogenázy, a oxidoreduktáz, ke kterým patří například oxygenázy, oxidázy [25, 35], lakázy [35] a dehydrogenázy [25].

Obrázek 3 zobrazuje základní rozdělení enzymatických biokatalyzátorů na základě jejich aktivity.

Hydrolázy využívají k rozbití chemické vazby vodu [25] a oxidoreduktázy odbourávají sloučeniny pomocí oxidační vazby [35]. Dehalogenázy, které lze zařadit k hydrolázám, jsou enzymy, které odštěpují halogen ze substrátu. Oxygenázy katalyzují zabudování molekulárního kyslíku do substrátu [25, 35] a katalyzují štěpení kruhu v aromatických sloučeninách. Oxygenázy lze dále rozdělit do dvou podskupin podle počtu atomů kyslíku, které se zapojují do štěpení sloučeniny – monoxygenázy přijímají jeden atom kyslíku a dioxygenázy přijímají molekulu kyslíku [35]. Dehydrogenázy katalyzují oxidačně-redukční reakce pomocí koenzymů (NADP^+ , NAD^+ , flavin), oxidázy katalyzují oxidačně-redukční reakce pomocí kyslíku, což vede k tvorbě vody nebo peroxidu vodíku jako vedlejšího produktu [25]. Lakázy katalyzují oxidaci široké škály aromatických látek a fenolových skupin [35]. Mishra a kol. [35] uvádí, že znečišťující látky jako diklofenak, trimethoprim, karbamazepin a sulfamethoxazol, ošetřené

enzymem lakázy, byly podrobeny testu toxicity a bylo zjištěno, že jsou netoxické. Lakáza je produkována mikroorganismy jako jsou houby, mikrořasy a bakterie a má mnohostranné použití v různých průmyslových odvětvích [35].

K odbourání určité sloučeniny se tedy musí vybrat vhodné mikroorganismy, které produkuje enzymy schopné sloučeninu degradovat [25], dokáží látku využívat jako jediný zdroj uhlíku [32] a zároveň na ně sloučenina nemá toxický účinek [30]. Někdy se však využívá přímo imobilizovaných enzymů. Tento způsob bývá účinnější, ale také bývá spojen s vyššími náklady na výrobu biokatalyzátoru a s vyšší citlivostí biokatalyzátoru oproti použití celých buněk mikroorganismů [14, 35], což bývá problém především v nepříznivých podmínkách průmyslových vod [35].

Není vždy jednoduché vhodné mikroorganismy najít, a proto se často využívá bioaugmentace, biostimulace [25], imobilizovaných enzymů [25, 35] nebo geneticky modifikovaných mikroorganismů [25, 32, 35], které mohou změnit strukturu, fyzikální i chemické vlastnosti [30]. Tyto metody umožňují větší stabilitu a přežití buněk, opětovné použití buněk, zvýšenou toleranci vůči nepříznivým podmínkám a efektivnost z hlediska nákladů [25].

Mezi zkoumané mikroorganismy patří především houby [32, 35] – včetně kvasinek a plísní [32] (například *Pleurotus eryngii* – obrázek 4, *Trametes versicolor*), řasy (například *Chlamydomonas reinhardtii*, *Monoraphidium braunii*) a bakterie (například *Rhodococcus erythropolis*, *Pseudomonas aeruginosa*) [35].



Obrázek 4 – *Pleurotus eryngii* [36]

V následujících odstavcích jsou uvedeny příklady vybraných mikroorganismů studovaných k účelu odstraňování léčiv z vod.

Houby bílé hniloby produkují enzymy oxidoreduktázy [14, 35], které transformují léčiva obsažená v nemocničních odpadních vodách, což představuje ekonomicky výhodné a ekologické řešení problematiky odstranění léčiv.

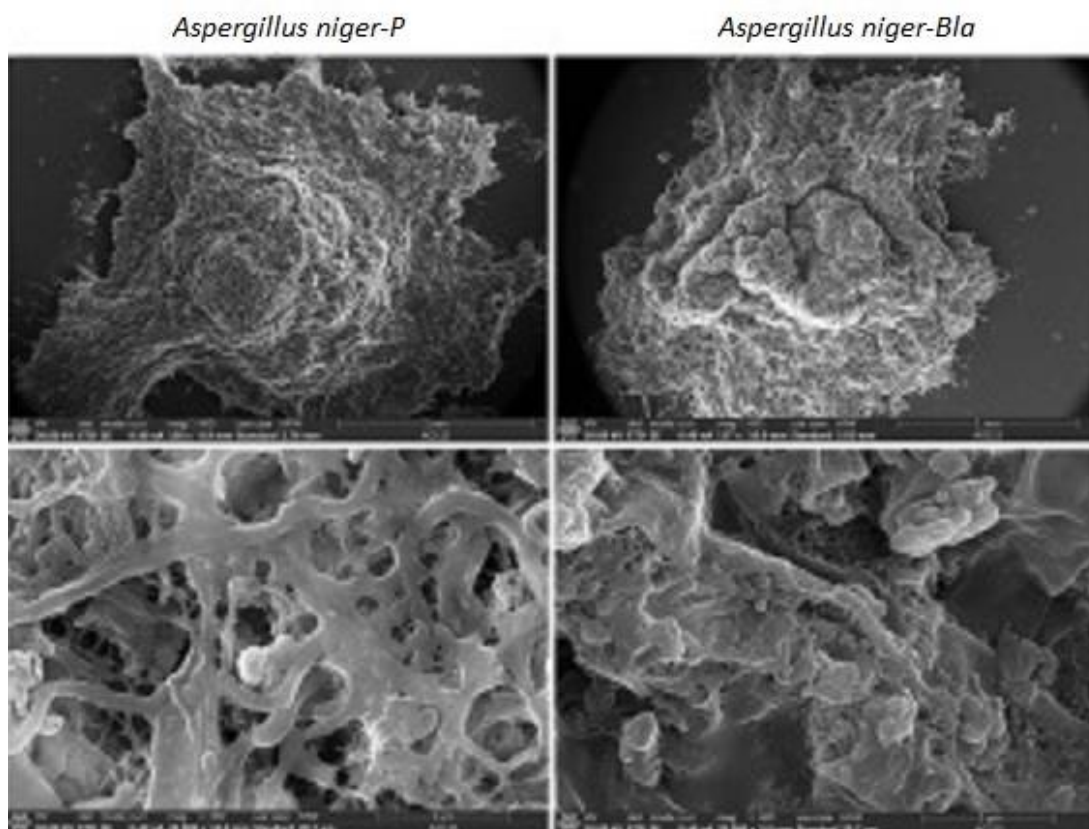
Hub *Trametes versicolor* se používá například k odstraňování karbamazepinu pomocí enzymů lakázy a peroxidázy [14]. Kumar a kol. [37] zkoumali odstraňování vybraných léčiv pomocí imobilizované lakázy získané z *Trametes versicolor*. Výsledky této studie po 6 a 12 hodinách kontaktu lakázy s vybranými léčivy znázorňuje tabulka 6.

Tabulka 6 – Výsledky odstranění vybraných léčiv po 6 a 12hodinovém kontaktu s imobilizovanou lakázou získanou z *Trametes versicolor* [37]

Léčivo	Odstranění léčiva po 6 hodinách [%]	Odstranění léčiva po 12 hodinách [%]
Kyselina mefenamová	99	99
Acetaminofen	85	97
Diklofenak	85	95
Atenolol	74	90
Diazepam	60	68
Epoxykarbamazepin	55	93
Trimethoprim	47	60
Ketoprofen	46	48

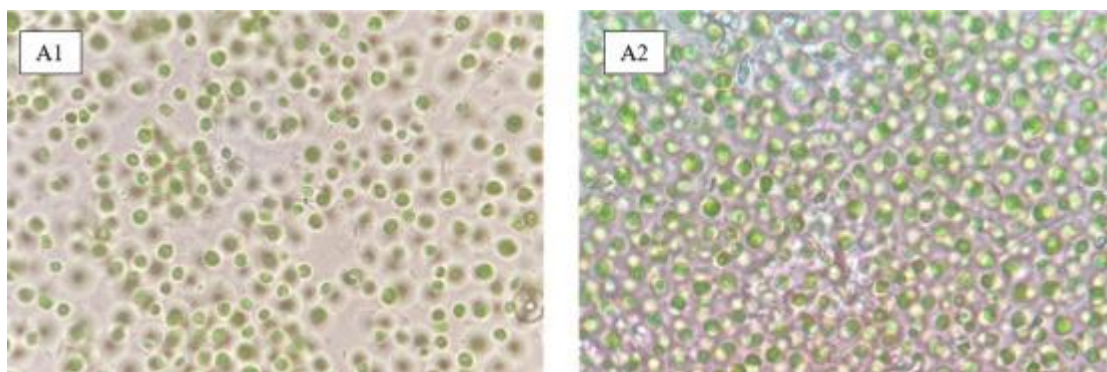
Ji a kol. [38] ve své studii využívali β -laktamázu získanou z houby (plísně) *Aspergillus niger* využívanou k biodegradaci β -laktamových antibiotik (cefamezinu, amoxicilinu a ampicilinu). *Asperillus niger ATCC16404* byl použit pro expresi genu β -laktamázy (*bla*), který byl rekombinován a zabudován do buněk *Aspergillus niger ATCC16404*. Tento rekombinantní kmen byl pojmenován *Aspergillus niger-Bla*. Kontrolní kmen byl pojmenován *Aspergillus niger-P* (obrázek 5). Při zkoumání odstraňování léčiv z odpadních vod částice mycelia zvyšovaly granulaci kalu a tvořily pelety, v nichž svou přítomností účinně snižovaly toxicitu na biologickou aktivitu systému, udržovaly bohatost a rozmanitost mikroorganismů v aktivovaném kalu a zlepšovaly výkon systému při čištění farmaceutické odpadní vody.

Bylo zjištěno, že v dávkách jednotlivých léčiv 100 mg/l lze ampicilin i amoxicilin zcela rozložit do 1 hodiny. Degradace cefamezinu byla až 80 %.



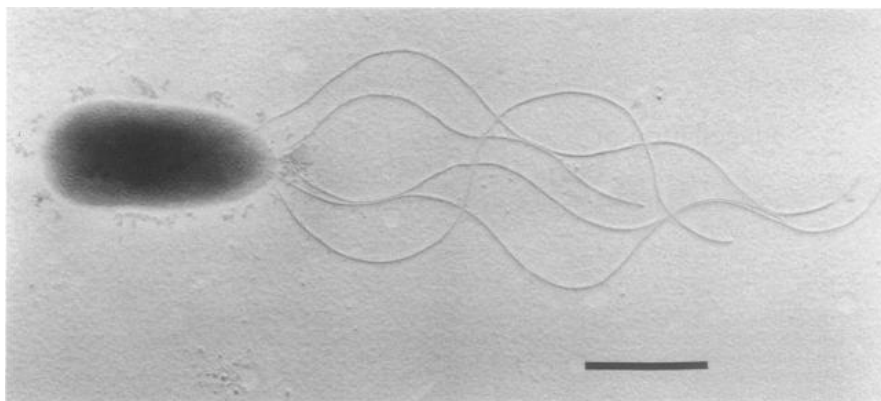
Obrázek 5 – Myceliové pelety *Aspergillus niger* [38]

De Wilt a kol. [39] zkoumali odbourávání vybraných léčiv pomocí řasy *Chlorella sorokiniana* (Obrázek 6). Výsledky jejich studie ukázaly úplné odstranění metoprololu, 99% odstranění paracetamolu, 99% odstranění ibuprofenu, 40–60% odstranění thimethoprimu a diklofenaku a 30% odstranění karbamazepinu [39].



Obrázek 6 – *Chlorella sorokiniana*: A1 – zvětšení 400x, A2 – zvětšení 1000x [40]

Některé bakterie rodu *Pseudomonas* jsou schopny odstraňovat sulfamethoxazol a využívat jej jako jediný zdroj uhlíku a energie [14]. Tran a kol. [41] studovali schopnost imobilizovaných *Pseudomonas putida* (Obrázek 7) odstraňovat 17 α -ethinylestradiol a výsledky studie naznačovaly, že používaná metoda je perspektivní.



Obrázek 7 – *Pseudomonas putida* [42]

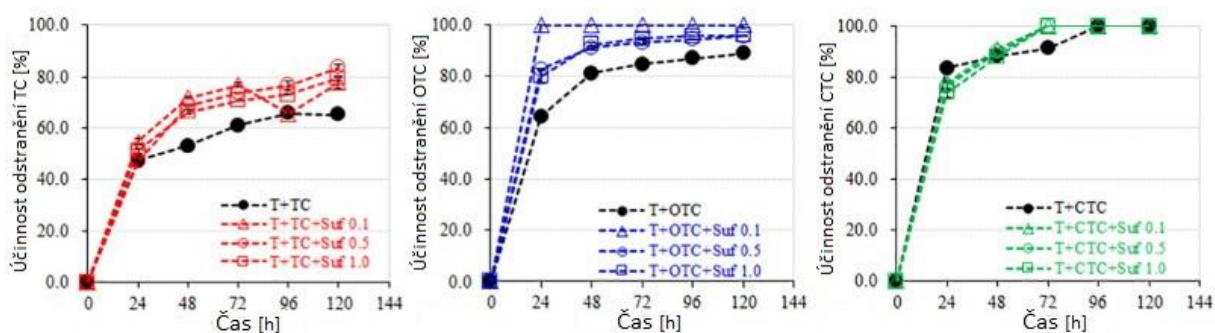
Liu a kol. [43] zkoumali ve své studii odstranění tetracyklinových antibiotik (tetracyklinu, oxytetracyklinu a chlortetracyklinu) pomocí bakterií *Bacillus clausii* T a *Bacillus amyloliquefaciens* HM618 (obrázek 8) a hodnotili i účinnost odbourávání těchto léčiv v přítomnosti povrchově aktivních látek.



Obrázek 8 – Zástupce rodu *Bacillus* [44]

Tetracyklin byl odstraněn z 65,4 % pomocí čisté kultury *Bacillus clausii* T po 120 hodinách inkubace v nepřítomnosti povrchově aktivních látek. V přítomnosti povrchově aktivních látek se účinnost odstranění zvýšila. Také se zjistilo, že *Bacillus amyloliquefaciens* HM618 pravděpodobně podporuje růst *Bacillus clausii* T, a tak kombinace obou druhů bacilů měla vyšší účinnost odbourávání než čistá kultura *Bacillus clausii*. S přidáním povrchově aktivních látek

byla účinnost biologického odstraňování pomocí *Bacillus clausii* T nejvyšší pro chlortetracyklin, dále pro oxytetracyklin a nejnižší byla pro tetracyklin. Z testovaných povrchově aktivních látek byl surfactin vyhodnocen jako nejvhodnější. Například účinnost odbourání tetracyklinu zvýšil jeho přídavek z 65,4 % na 83,7 %. Na obrázku 9 je znázorněna grafická závislost účinnosti odbourání zkoumaných léčiv na čase. Zkratkou TC je značen tetracyklin, OTC oxytetracyklin a CTC chlortetracyklin.



Obrázek 9 – Odstranění tetracyklinových antibiotik pomocí *Bacillus clausii* T s přídavkem surfactinu [43] (překlad autora)

Neibergs a kol. [45] ve své studii zkoumali odbourávání tří léčiv (oxytocinu, zopiklonu a meldonium dihydrátu) pomocí čistých kultur 10 bakterií, 10 kvasinek a 3 vláknitých hub. Tabulky 7, 8 a 9 uvádí účinnost odstranění léčiv čistými kulturami mikroorganismů a kulturami mikroorganismů s přídavkem živného média, kterým je sušené odstředěné mléko (MP).

Ze závěru této studie lze říct, že bakterie *Sphingobacterium thalpophilum* a vláknité houby *Fusarium solani* a *Fusarium udum* vykazovaly velmi vysokou účinnost odstranění u všech tří testovaných léčiv.

Bakterie *Acinetobacter schindleri*, *Bacillus cereus*, *Chryseobacterium balustinum*, *Myroides odoratus*, *Sphingobacterium thalpophilum*; kvasinky *Apiotrichum montevideense*, *Cutaneotrichosporon asahiiand* a vláknité houby *Fusarium udum* úplně (> 99 %) využily veškerý oxytocin jako jediný zdroj uhlíku v médiu během 168 hodin. Přidání sušeného odstředěného mléka jako dalšího zdroje živin významně zvýšilo účinnost biodegradace oxytocinu při použití kvasinek *Candida contraspicua* 1, *Cutaneotrichosporon cutaneum*, *Farysia acheniorum* a vláknitých hub *Talaromyces radicus*. Získané výsledky umožňují dospět k závěru, že oxytocin je snadno biologicky odbouratelný čistými kulturami mikroorganismů za laboratorních podmínek a má dobrý potenciál pro odstraňování v biologických čistírnách odpadních vod.

Pseudomonas putida a *Moraxella osloensis* byly vyhodnoceny jako nejúčinnější bakteriální kmeny pro degradaci zopiklonu jako jediného zdroje uhlíku. Účinnost odstranění léčiva dosáhla 85 %, respektive 89 % (s přídavkem MP) u *Pseudomonas putida* a 89 %, respektive 91 % u *Moraxella osloensis* za 7 dní. Vláknité houby *Fusarium solani* a *Fusarium udum* odstranily více než 90 % zopiklonu v testech bez i s přidaným živným médiem.

Většina kultur mikroorganismů nebyla schopna rozložit meldonium dihydrát jako jediný zdroj uhlíku. Kvasinka *Apiotrichum domesticum* rozložila 65 % tohoto léčiva během 168 hodin s přídavkem živného média. Jiné kmeny kvasinek vykazovaly nízkou účinnost odstraňování tohoto léčiva (pod 20 %). Ze všech testovaných bakterií dosáhlo vysoké účinnosti odstranění – 91 % za 168 hodin pouze *Sphingobacterium thalpophilum*. Jiné kmeny bakterií dosáhly účinnosti odstranění v rozmezí 1,3–40 %. Vláknité houby *Fusarium solani* a *Fusarium udum* byly schopny odstranit 21 % a 46 % léčiva v experimentech s meldoniem dihydrátem jako jediným zdrojem uhlíku. V přítomnosti sušeného odstředěného mléka byla účinnost odstranění 91–94 % [45].

Tabulka 7 – Účinnost odstranění léčiv pomocí vybraných bakterií [45]

Bakterie	Účinnost odstranění léčiva [%]					
	Oxytocin	Oxytocin + MP	Zopiklon	Zopiklon + MP	Meldonium dihydrát	Meldonium dihydrát + MP
<i>Acinetobacter schindleri</i>	> 99	> 99	54	82	4,7	35
<i>Aeromonas caviae</i>	99	99	59	71	1,3	1,8
<i>Bacillus cereus</i>	> 99	> 99	63	60	3	12
<i>Chryseobacterium balustinum</i>	> 99	> 99	68	81	5,2	13
<i>Comamonas testosteroni</i>	99	> 99	63	67	12	23
<i>Moraxella osloensis</i>	69	57	89	91	14	40
<i>Myroides odoratus</i>	> 99	> 99	64	60	24	27
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	58	57	50	79	10	18
<i>Pseudomonas putida</i>	73	68	85	87	19	34
<i>Sphingobacterium thalpophilum</i>	> 99	> 99	75	84	17	91
Kontrolní vzorek bez mikroorganismů						
	12	12	25	17	17	10

Tabulka 8 – Účinnost odstranění léčiv pomocí vybraných kvasinek [45]

Kvasinky	Účinnost odstranění léčiva [%]					
	Oxytocin	Oxytocin + MP	Zopiklon	Zopiklon + MP	Meldonium dihydrát	Meldonium dihydrát + MP
<i>Apiotrichum domesticum</i>	98	> 99	42	> 99	17	65
<i>Apiotrichum montevidense</i>	> 99	> 99	21	44	14	11
<i>Candida inconspicua</i> 1	13	51	29	35	6,7	8,5
<i>Candida inconspicua</i> 2	98	> 99	56	26	12	3,5
<i>Cutaneotrichosporon arboriforme</i>	> 99	> 99	0,7	32	6	8
<i>Cutaneotrichosporon cutaneum</i>	1	7,1	16	29	1,6	15
<i>Farysia archeniorum</i>	11	> 99	14	28	13	25
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	91	61	16	47	13	14
<i>Saprochaete gigas</i>	45	81	64	59	7,6	16
<i>Trichosporon asahii</i>	> 99	> 99	7,7	24	4,4	2,8
Kontrolní vzorek bez mikroorganismů						
	12	12	25	17	17	10

Tabulka 9 – Účinnost odstranění léčiv pomocí vybraných hub [45]

Vláknité houby	Účinnost odstranění léčiva [%]					
	Oxytocin	Oxytocin + MP	Zopiklon	Zopiklon + MP	Meldonium dihydrát	Meldonium dihydrát + MP
<i>Fusarium solani</i>	99	> 99	98	> 99	21	91
<i>Fusarium udum</i>	> 99	> 99	> 99	91	46	94
<i>Talaromyces radicus</i>	12	98	2,3	26	5,8	11
Kontrolní vzorek bez mikroorganismů						
	12	12	25	17	17	10

5 VYBRANÉ TECHNOLOGIE BIOLOGICKÉHO ČIŠTĚNÍ

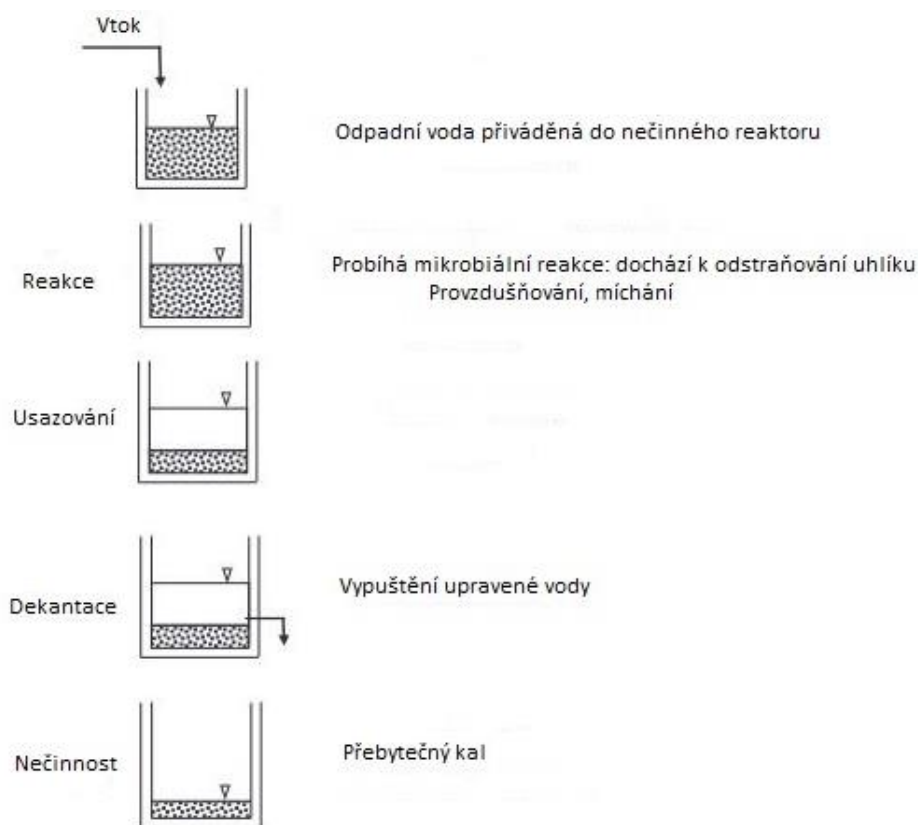
V této kapitole budou představeny vybrané technologie biologického čištění odpadních vod.

5.1 Proces aktivovaného kalu

Jak již bylo uvedeno v podkapitole 4.4, proces čištění odpadních vod využívající aktivovaný kal patří k nejužívanějším metodám biologického čištění a nachází se ve většině čistíren komunálních i průmyslových odpadních vod za primární mechanickou částí čištění [14, 31].

5.2 Sekvenční vsádkový reaktor

Sekvenční vsádkové reaktory (SBR) jsou modifikací konvenčního procesu aktivovaného kalu, který probíhá v jednom reaktoru. Umožňují flexibilně měnit fáze provozu dle organického zatížení a udržovat kontrolu nad mikrobiální kinetikou [14]. Provozní cyklus SBR lze rozdělit do pěti fází (obrázek 10): plnění, provzdušňování (reakční fáze), usazování, dekantace a nečinnost [14, 17].



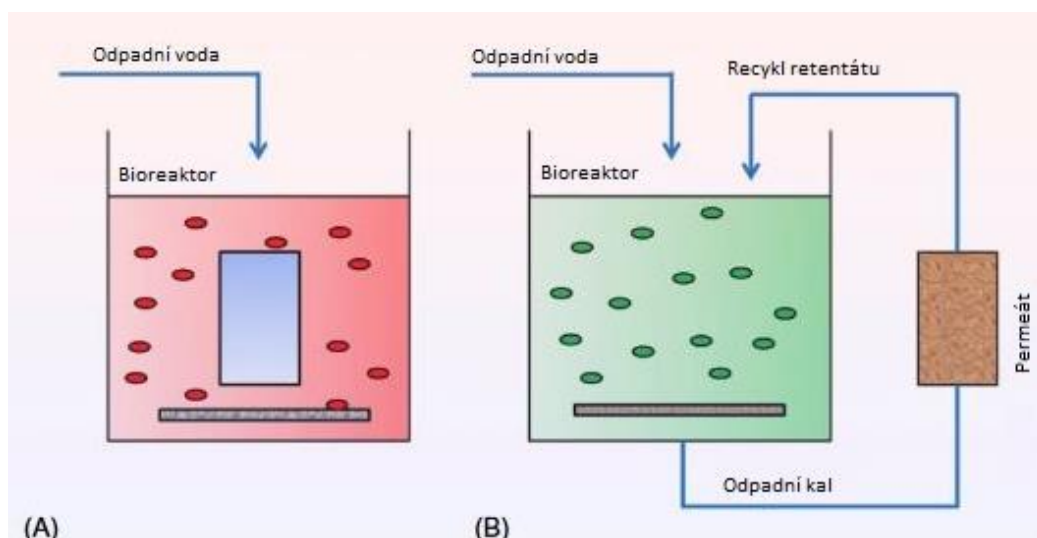
Obrázek 10 – Provozní fáze SBR [14] (překlad autora)

Bylo prokázáno, že SBR jsou vysoce účinné a ekonomicky přijatelné [14, 24]. Pilli a kol. [14] uvádí, že při procesu SBR je ušetřeno více než 60 % provozních nákladů ve srovnání

s procesem aktivovaného kalu. SBR vyžaduje malou plochu, méně provozní síly a produkuje minimální množství kalu, a proto je tato technologie hojně využívána [14, 24].

5.3 Membránový bioreaktor

V současné době přitahuje pozornost technologie membránových bioreaktorů, které kombinují konvenční proces aktivovaného kalu s membránovou filtrační jednotkou [10, 14]. K mikrobiálnímu růstu mohou být využívány jak aerobní, tak anoxické či anaerobní podmínky [14]. Z membránových procesů se obvykle využívá mikrofiltrace nebo ultrafiltrace, které separují částice biomasy, většinu koloidů a části rozpuštěných látek [10]. K odstraňování mikropolutantů z odpadních vod se však většinou využívá nanofiltrace nebo reverzní osmózy, protože mikropolutanty jsou menší než póry mikrofiltračních nebo ultrafiltračních membrán [22]. Díky přidanému membránovému procesu je účinnost odstraňování mikropolutantů (tzn. i léčiv a hormonů) membránovými bioreaktory vyšší než použití konvenčního procesu aktivovaného kalu. K odstraňování těchto mikropolutantů totiž dochází nejen pomocí sorpce a biodegradace, jako je tomu u procesů s aktivovaným kalem, ale také pomocí membránové separace [10, 14].



Obrázek 11 – Konfigurace membránových bioreaktorů: A – ponořený membránový bioreaktor, B – membránový bioreaktor s postranním tokem [22] (překlad autora)

Membránový modul může být umístěn buď uvnitř nebo vně bioreaktoru (obrázek 11). První možnost se nazývá membránový bioreaktor ponořený, protože membránový modul je v tomto případě ponořený v reaktoru s aktivovaným kalem. Druhá možnost se nazývá membránový bioreaktor s postranním tokem nebo také recirkulační membránový bioreaktor [10, 14].

Tento způsob je díky vyšším provozním nákladům na recirkulaci nákladnější, a proto bývá častěji využíváno membránových bioreaktorů ponořených [10].

Kvůli zanášení membrány, které je hlavní nevýhodou membránových bioreaktorů, je membránový bioreaktor vhodný pouze pro menší čistírny odpadních vod [22].

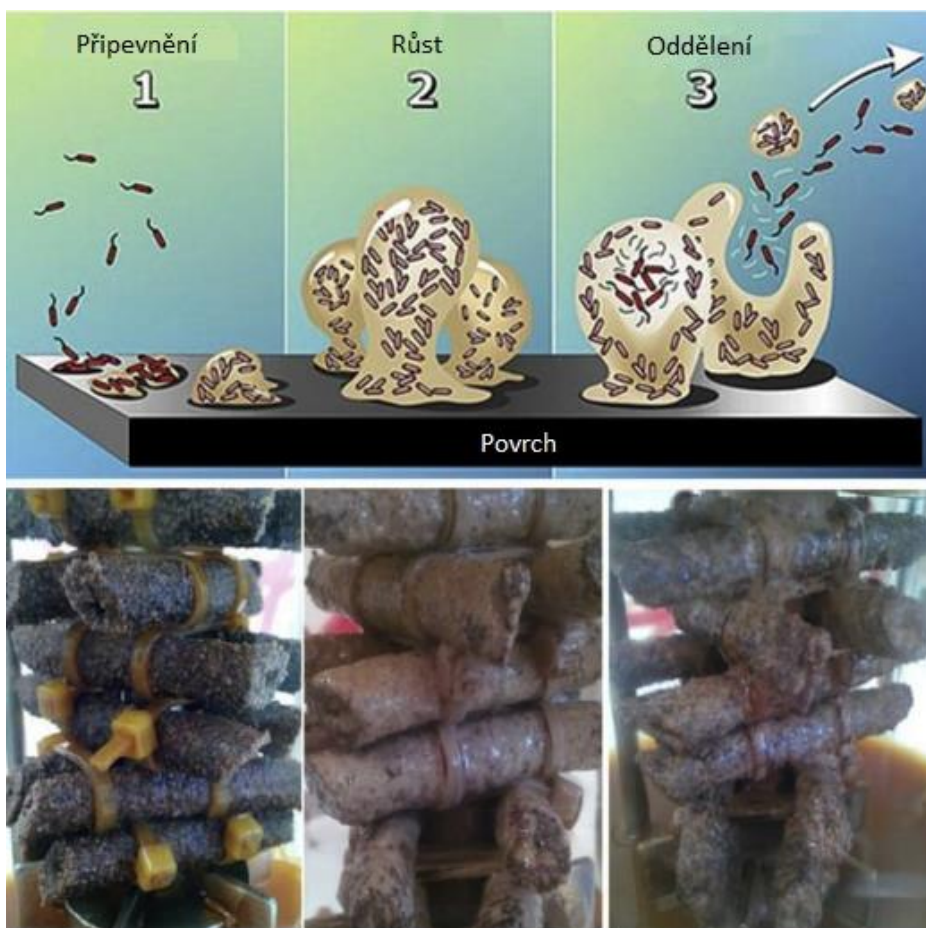
Je zkoumáno, jak lze zvýšit výkonnost membránových bioreaktorů. Může to být například zařazením anaerobních procesů, které vedou k úspoře energie a k vysoce účinné degradaci znečišťujících látek, optimalizováním strategie čištění a provozu a zařazením pokročilých filtračních procesů, jako jsou například nanofiltrace nebo elektrochemická filtrace, které jsou schopny odstranit znečišťující látky menší velikosti [10].

5.4 Biofilmové reaktory

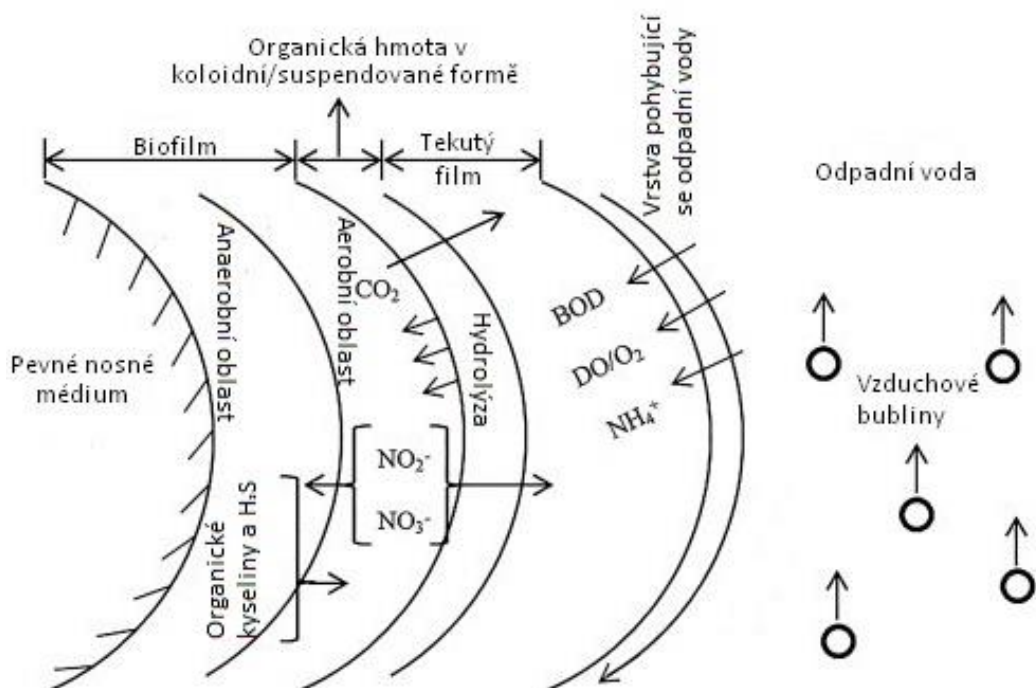
Biofilmové reaktory jsou, jak již název napovídá, reaktory využívající pro čištění odpadních vod biofilm, což je soubor mikroorganismů, ve kterém jsou buňky mikroorganismů navzájem spojeny na pevném povrchu pomocí látek, které vylučují [46, 47]. Upevnění mikroorganismů k pevnému povrchu umožňuje jejich delší zadrž v reaktoru. Růst biofilmu na pevném povrchu lze rozdělit do tří fází (obrázek 12): logaritmická rychlost růstu, při které biofilm roste, když je jeho vrstva tenká; konstantní rychlost růstu, při které biofilm roste, když je jeho vrstva střední a třetí fáze nastává, když je vrstva biofilmu značná a jeho část se oddělí od pevného povrchu. Pokud není zajištěna dostatečná dodávka organické hmoty, tak se tloušťka biofilmu naopak sníží [47].

Biofilmové reaktory mohou být provozovány jak za anaerobních, tak za aerobních podmínek [14]. Swain a kol. [47] uvádí, že v aerobních biofilmových reaktorech s fixovanou biomasou se biofilm skládá ze dvou oblastí: vnější aerobní oblasti, ve které se spotřebovává volný kyslík přiváděný do reaktoru ve formě bublin a vnitřní anaerobní oblasti, do které se již volný kyslík nedostává, a tak dochází k redukci dusičnanů a síranů a k tvorbě organických kyselin. Tento proces je znázorněn na obrázku 13.

Biofilmových reaktorů existuje mnoho typů jako například biofilmové reaktory s pevným ložem, s fluidním ložem, s pohyblivým ložem, rotační biofilmové reaktory nebo zkrápěné biologické kolony [46]. Tato práce se blíže věnuje biofilmovým reaktorům, které mají biomasu fixovanou na pevném, pohyblivém nebo fluidním loži [47, 48].



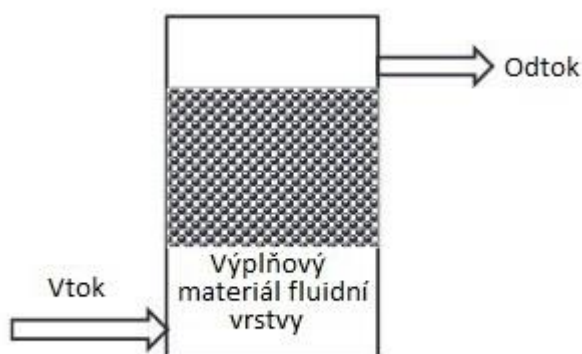
Obrázek 12 – Fáze růstu biofilmu [46] (překlad autora)



Obrázek 13 – Transportní mechanismus v biofilmu [47] (překlad autora)

5.4.1 S fluidním ložem

Biofilmový reaktor s fluidním ložem (obrázek 14) je založen na prostupu odpadní vody fluidním biologickým ložem, které je tvořeno částicemi s průměrnou velikostí pod 0,1 mm. To umožňuje velmi vysokou koncentraci mikroorganismů, které rostou na povrchu lože, které má velký povrch. K dalším výhodám této technologie patří nízké provozní náklady, rovnoměrnost teploty a míchání, vysoké rychlosti přenosu hmoty [14], rychlejší tvorba biofilmu a větší účinek biodegradace [47].



Obrázek 14 – Biofilmový reaktor s fluidním ložem [14] (překlad autora)

5.4.2 S pohyblivým ložem

V biofilmových reaktorech s pohyblivým ložem se používají plastové nosiče nesoucí na svém povrchu biofilm, který je udržován v suspenzi v celém reaktoru. Tyto plastové nosiče s biomasou tvoří třetinu až dvě třetiny objemu reaktoru a na výstupu z reaktoru bývají od kapaliny oddělovány pomocí perforovaných desek nebo sít. Energie k pohybu nosiče bývá zajišťována energií dodávanou provzdušňováním, recirkulací kapaliny nebo mechanickou směšovací energií. Technologie biofilmových reaktorů s pohyblivým ložem kombinuje mnoho výhod procesu aktivovaného kalu s výhodami biofilmových systémů a současně se snaží minimalizovat jejich nevýhody [46].

5.4.3 S pevným ložem

Biofilmové reaktory s pevným ložem jsou založeny na uchycení biofilmu na pevném nosiči a poskytují vysoké rozhraní s kontaktem mezi biomasou a kapalinou. Výhodou pevného lože je velmi vysoká hustota biomasy. Kvůli akumulaci biomasy však může být pevné lože blokováno [46].

5.5 Kořenové čistírny

Kořenové čistírny jsou nízkonákladovým procesem biologického čištění odpadních vod napodobujícím přírodní mokřadní systémy [14, 22]. Ke zlepšení kvality vody využívají přírodní procesy čištění pomocí rostlin, vody, půdy a mikroorganismů [22]. Základní mechanismy odstraňování znečišťujících látek jsou mikrobiální degradace, sorpce, sedimentace, fotodegradace, absorpce látek rostlinami a těkavost [14, 22].

Kořenové čistírny jsou mělké vodotěsné nádrže naplněné filtračními materiály a vegetací, kterou tvoří převážně mokřadní rostliny. Filtrační materiál pomáhá při vývoji mikroorganismů, které jsou zásadní pro degradaci organických znečišťujících látek a pro transformaci sloučenin dusíku.

Kořenové čistírny se celosvětově využívají k bioremediaci a k zachycení a odstranění mikropolutantů. Díky anaerobní i aerobní degradaci, sedimentaci a filtraci však úspěšně odstraňují i další znečišťující látky z odpadních vod. Jejich časté užití je zapříčiněno nízkými náklady na provoz a údržbu a zároveň vysokou účinností při odstraňování mikropolutantů [22].

Dle Kaura a kol. [22] lze rozlišovat čtyři různé konfigurace kořenových čistíren (obrázek 15).

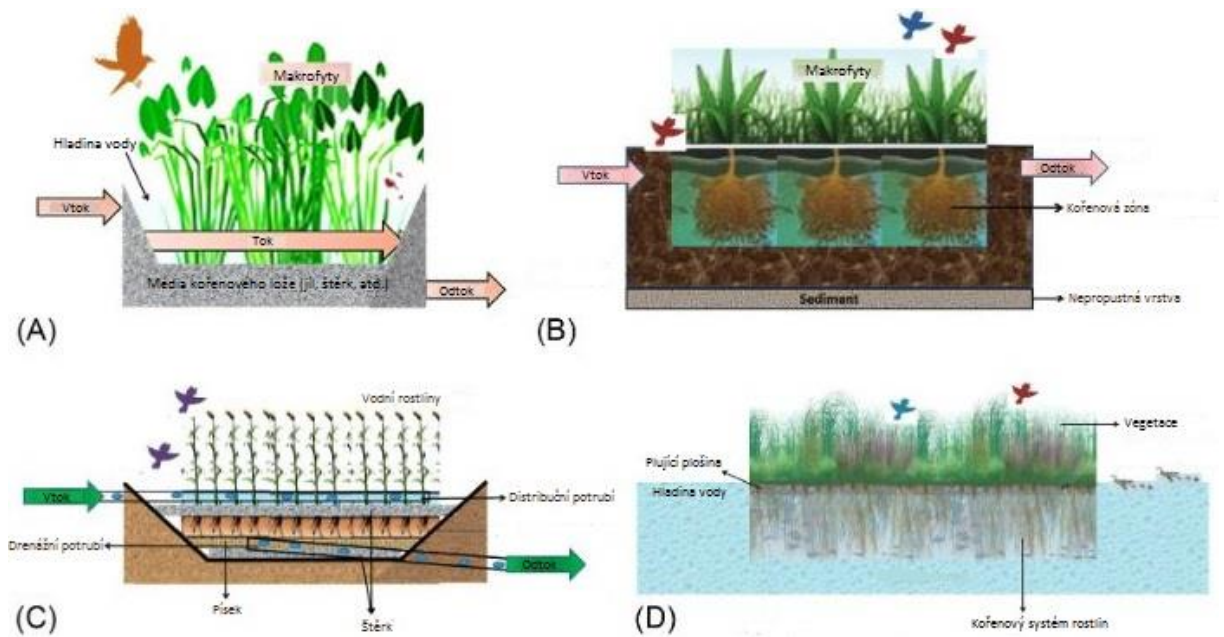
První konfigurací je kořenová čistírna s povrchovým tokem, která je založena na horizontálním toku přes kořeny rostlin.

Druhou konfigurací je kořenová čistírna s podpovrchovým tokem, ve které nedochází k přímému kontaktu odpadní vody s rostlinami. Tento typ kořenové čistírny může být s horizontálním či vertikálním prouděním, z nichž je kořenová čistírna s vertikálním prouděním považována za efektivnější než s horizontálním prouděním, protože sahá do větší hloubky a tím zabírá menší plochu.

Třetí konfigurací jsou plovoucí kořenové čistírny, které tvoří plošiny plující na hladině vytvořené z rostlin. Rostliny vytvářejí hustý systém kořenů, který má velkou plochu a slouží k tvorbě biofilmu.

Čtvrtou konfigurací jsou hybridní kořenové čistírny, což jsou kombinace různých typů kořenových čistíren dosahující vysoké účinnosti. Většina hybridních kořenových čistíren je tvořena kombinací vertikálního a horizontálního proudění s podpovrchovým tokem.

Voda, která projde kořenovou čistírnou může být použita jako voda užitková – například k zavlažování, nebo může být vypouštěna do přírodních vodních útvarů [22].



Obrázek 15 – Odlišné konfigurace kořenových čistíren: A – kořenová čistírna s povrchoým tokem, B – kořenová čistírna s horizontálním podpovrchovým tokem, C – kořenová čistírna s vertikálním podpovrchovým tokem, D – plovoucí kořenová čistírna [22] (překlad autora)

ZÁVĚR

Tato bakalářská práce byla věnována léčivům, jejich výskytu v životním prostředí a možnostem odstranění léčiv z vod především pomocí biologického čištění.

První část práce pojednávala pouze o léčivech, protože je považováno za důležité znát použití a účinky látek, kterými se zabýváme v životním prostředí. V této části práce byl definován pojem léčiv a pozornost byla zaměřena především na psychofarmaka.

Druhá část práce byla věnována výskytu léčiv v životním prostředí a představení technologií odstraňování léčiv z vod. Z těchto metod byla pozornost zaměřena především na biologické čištění a biodegradaci léčiv pomocí mikroorganismů. V poslední kapitole práce byly uvedeny vybrané možnosti technologií, u kterých se využívá biodegradace organických látek pomocí mikroorganismů.

Využití mikroorganismů k odstraňování mikropolutantů, jako jsou léčiva, je ve srovnání s ostatními technologiemi, jako je adsorpce na aktivní uhlí, pokročilé oxidační procesy nebo membránové procesy považována za perspektivní a levnou technologii. Zmíněné metody se sice ukázaly jako velmi účinné, ale obvykle je problematická jejich vysoká cena. Biologické čištění odpadních vod má však tu nevýhodu, že je mnohem náchylnější na změnu podmínek prostředí. Podmínky prostředí velmi ovlivňují účinnost odbourávání léčiv a některá léčiva nejsou biologicky rozložitelná vůbec. Proto biologické čištění není vhodné k odstraňování všech druhů léčiv. Stále se však zkoumají nové druhy mikroorganismů či geneticky modifikovaných mikroorganismů, které se snaží tuto překážku překonat a daří se jim odstraňovat z vod i látky, které dříve byly považovány za biologicky neodbouratelné.

Možným pokračováním této práce by mohla být problematika odstraňování konkrétních léčiv pomocí vybraných druhů mikroorganismů nebo řešení problematiky čištění odpadních vod konkrétních farmaceutických průmyslových podniků či zdravotnických zařízení.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] NEJEDLÁ, Marie. *Klinická propedeutika pro studenty zdravotnických oborů*. Praha: Grada Publishing, 2015. Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-4402-5.
- [2] VYTEJČKOVÁ, Renata, Petra SEDLÁŘOVÁ, Vlasta WIRTHOVÁ, Iva OTRADOVCOVÁ a Lucie KUBÁTOVÁ. *Ošetrovatelské postupy v péči o nemocné III: speciální část*. Praha: Grada Publishing, 2015. Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-3421-7.
- [3] SKÁLOVÁ, Lenka. *Metabolismus léčiv a jiných xenobiotik*. Druhé, upravené a rozšířené vydání. Praha: Karolinum, 2017. ISBN 978-80-246-3733-4.
- [4] NORWEGIAN INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH. ATC/DDD index 2021. *WHO collaborating centre for drug statistics methodology* [online]. Norway: Norwegian institute of public health, 2020 [cit. 2021-2-12]. Dostupné z: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- [5] NORWEGIAN INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH. Structure and principles. *WHO collaborating centre for drug statistics methodology* [online]. Norway: Norwegian institute of public health, 2020, 15. 2.2018 [cit. 2021-2-12]. Dostupné z: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
- [6] HAMPL, František, Stanislav RÁDL a Jaroslav PALEČEK. *Farmakochemie*. 3., upravené a rozšířené vydání. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2015. ISBN 978-80-7080-875-7.
- [7] DREHER, Jan. *Psychofarmakoterapie: stručně, jasně, přehledně*. Přeložil Leoš LANDA. Praha: Grada Publishing, 2017. ISBN 978-80-271-0133-7.
- [8] KULIŠTÁK, Petr. *Klinická neuropsychologie v praxi*. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2017. ISBN 978-80-246-3068-7.
- [9] GU, Yanling, Jinhui HUANG, Guangming ZENG, Lixiu SHI, Yahui SHI a Kaixin YI. Fate of pharmaceuticals during membrane bioreactor treatment: Status and perspectives. *Bioresource Technology* [online]. 2018, **268**, 733-748 [cit. 2021-5-7]. ISSN 09608524. Dostupné z: doi:10.1016/j.biortech.2018.08.029
- [10] MA, Jinxing, Ruobin DAI, Mei CHEN, Stuart J. KHAN a Zhiwei WANG. Applications of membrane bioreactors for water reclamation: Micropollutant removal, mechanisms and perspectives. *Bioresource Technology* [online]. 2018, **269**, 532-543 [cit. 2021-4-26]. ISSN 09608524. Dostupné z: doi:10.1016/j.biortech.2018.08.121

- [11] MACKUĽAK, Tomáš, Slavomír ČERNANSKÝ, Miroslav FEHÉR, Lucia BIROŠOVÁ a Miroslav GÁL. Pharmaceuticals, drugs, and resistant microorganisms — environmental impact on population health. *Current Opinion in Environmental Science & Health* [online]. 2019, **9**, 40-48 [cit. 2021-5-7]. ISSN 24685844. Dostupné z: doi:10.1016/j.coesh.2019.04.002
- [12] MIKLOS, David B., Christian REMY, Martin JEKEL, Karl G. LINDEN, Jörg E. DREWES a Uwe HÜBNER. Evaluation of advanced oxidation processes for water and wastewater treatment – A critical review. *Water Research* [online]. 2018, **139**, 118-131 [cit. 2021-5-4]. ISSN 00431354. Dostupné z: doi:10.1016/j.watres.2018.03.042
- [13] MIN, Xiaobo, Wei LI, Zongsu WEI, et al. Sorption and biodegradation of pharmaceuticals in aerobic activated sludge system: A combined experimental and theoretical mechanistic study. *Chemical Engineering Journal* [online]. 2018, **342**, 211-219 [cit. 2021-4-26]. ISSN 13858947. Dostupné z: doi:10.1016/j.cej.2018.01.012
- [14] PILLI, Sridhar, Balasubramanian SELLAMUTHU, Ashutosh K. PANDEY a R.D. TYAGI. Treatment of wastewater containing pharmaceuticals: biological treatment. *Current Developments in Biotechnology and Bioengineering* [online]. Elsevier, 2020, 2020, s. 463-520 [cit. 2021-4-30]. ISBN 9780128197226. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-819722-6.00013-4
- [15] SEMBLANTE, Galilee U., Faisal I. HAI, Xia HUANG, Andrew S. BALL, William E. PRICE a Long D. NGHIEM. Trace organic contaminants in biosolids: Impact of conventional wastewater and sludge processing technologies and emerging alternatives. *Journal of Hazardous Materials* [online]. 2015, **300**, 1-17 [cit. 2021-5-7]. ISSN 03043894. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhazmat.2015.06.037
- [16] MASEMOLA, D.P., E.N. NXUMALO, H. NYONI, TTI NKAMBULE, B.B MAMBA a T.A.M. MSAGATI. The occurrence and exposure risk assessment of psychoactive drug residues and metabolites in aquatic environment. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [online]. 2020, **178** [cit. 2021-5-7]. ISSN 07317085. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpba.2019.112944
- [17] VONA, Andrea, Francesco DI MARTINO, Jorge GARCIA-IVARS, Yolanda PICÓ, José-Antonio MENDOZA-ROCA a Maria-Isabel IBORRA-CLAR. Comparison of different removal techniques for selected pharmaceuticals. *Journal of Water Process Engineering* [online]. 2015, **5**, 48-57 [cit. 2021-5-7]. ISSN 22147144. Dostupné z: doi:10.1016/j.jwpe.2014.12.011

- [18] GAVRILESCU, Maria, Kateřina DEMNEROVÁ, Jens AAMAND, Spiros AGATHOS a Fabio FAVA. Emerging pollutants in the environment: present and future challenges in biomonitoring, ecological risks and bioremediation. *New Biotechnology* [online]. 2015, **32**(1), 147-156 [cit. 2021-5-7]. ISSN 18716784. Dostupné z: doi:10.1016/j.nbt.2014.01.001
- [19] TANOUE, Rumi, Luigi MARGIOTTA-CASALUCI, Belinda HUERTA, et al. Protecting the environment from psychoactive drugs: Problems for regulators illustrated by the possible effects of tramadol on fish behaviour. *Science of The Total Environment* [online]. 2019, **664**, 915-926 [cit. 2021-5-7]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2019.02.090
- [20] CARTER, Laura J., Mike WILLIAMS, Sheridan MARTIN, Sara P.B. KAMALUDEEN a Rai S. KOOKANA. Sorption, plant uptake and metabolism of benzodiazepines. *Science of The Total Environment* [online]. 2018, **628-629**, 18-25 [cit. 2021-4-27]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2018.01.337
- [21] NUNES, Chalder Nogueira, Vanessa Egéa DOS ANJOS a Sueli Pércio QUINÁIA. Are there pharmaceutical compounds in sediments or in water? Determination of the distribution coefficient of benzodiazepine drugs in aquatic environment. *Environmental Pollution* [online]. 2019, **251**, 522-529 [cit. 2021-5-7]. ISSN 02697491. Dostupné z: doi:10.1016/j.envpol.2019.05.015
- [22] KAUR, Rajwinder, Anita TALAN, Bhagyashree TIWARI, Sridhar PILLI, Balasubramanian SELLAMUTHU a R.D. TYAGI. Constructed wetlands for the removal of organic micro-pollutants. *Current Developments in Biotechnology and Bioengineering* [online]. Elsevier, 2020, 2020, s. 87-140 [cit. 2021-5-5]. ISBN 9780128195949. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-819594-9.00005-X
- [23] MANSOUR, Sahar, Sarra KNANI, Rahma BENSOUILAH a Zouhaier KSIBI. Wastewater problems and treatments. *Current Trends and Future Developments on (Bio-) Membranes* [online]. Elsevier, 2020, 2020, s. 151-174 [cit. 2021-5-3]. ISBN 9780128167786. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-816778-6.00008-4
- [24] LUJÁN-FACUNDO, M.J., M.I. IBORRA-CLAR, J.A. MENDOZA-ROCA a M.I. ALCAINA-MIRANDA. Pharmaceutical compounds removal by adsorption with commercial and reused carbon coming from a drinking water treatment plant. *Journal of Cleaner Production* [online]. 2019, **238** [cit. 2021-5-7]. ISSN 09596526. Dostupné z: doi:10.1016/j.jclepro.2019.117866

- [25] PHALE, Prashant S., Amrita SHARMA a Kamini GAUTAM. Microbial degradation of xenobiotics like aromatic pollutants from the terrestrial environments. *Pharmaceuticals and Personal Care Products: Waste Management and Treatment Technology* [online]. Elsevier, 2019, 2019, s. 259-278 [cit. 2021-5-24]. ISBN 9780128161890. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-816189-0.00011-1
- [26] SGROI, Massimiliano, Tarun ANUMOL, Federico G.A. VAGLIASINDI, Shane A. SNYDER a Paolo ROCCARO. Comparison of the new Cl₂/O₃/UV process with different ozone- and UV-based AOPs for wastewater treatment at pilot scale: Removal of pharmaceuticals and changes in fluorescing organic matter. *Science of The Total Environment* [online]. 2021, **765** [cit. 2021-5-3]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2020.142720
- [27] ESTRADA-ARRIAGA, Edson Baltazar, Juana Enriqueta CORTÉS-MUÑOZ, Arturo GONZÁLEZ-HERRERA, et al. Assessment of full-scale biological nutrient removal systems upgraded with physico-chemical processes for the removal of emerging pollutants present in wastewaters from Mexico. *Science of The Total Environment* [online]. 2016, **571**, 1172-1182 [cit. 2021-4-27]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2016.07.118
- [28] NAGY, Endre. Membrane Materials, Structures, and Modules. *Basic Equations of Mass Transport Through a Membrane Layer* [online]. Elsevier, 2019, 2019, s. 11-19 [cit. 2021-5-1]. ISBN 9780128137222. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-813722-2.00002-9
- [29] ŠKORVAN, Ondřej. Tlakové membránové procesy ve vodním hospodářství. *Asio: čištění a úprava vod* [online]. Brno, c2011-2021, 24.4.2014 [cit. 2021-6-10]. Dostupné z: <https://www.asio.cz/cz/264.tlakove-membranove-procesy-ve-vodnim-hospodarstvi>
- [30] LIANG, Chengyu, Dong WEI, Siying ZHANG, Qihui REN, Jiping SHI a Li LIU. Removal of antibiotic resistance genes from swine wastewater by membrane filtration treatment. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [online]. 2021, **210** [cit. 2021-4-30]. ISSN 01476513. Dostupné z: doi:10.1016/j.ecoenv.2020.111885
- [31] ZHANG, Dong. The role of microorganisms in the removal of pharmaceutical and personal care products. *Pharmaceuticals and Personal Care Products: Waste Management and Treatment Technology* [online]. Elsevier, 2019, 2019, s. 341-382 [cit. 2021-4-20]. ISBN 9780128161890. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-816189-0.00015-9

- [32] POZNYAK, Tatyana I., Isaac CHAIREZ ORIA a Alexander S. POZNYAK. Biodegradation. *Ozonation and Biodegradation in Environmental Engineering* [online]. Elsevier, 2019, 2019, s. 353-388 [cit. 2021-4-30]. ISBN 9780128128473. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-812847-3.00023-8
- [33] ŘÍHOVÁ AMBROŽOVÁ, Jana, Dana VEJMELKOVÁ a Pavlína ČIHÁKOVÁ. *Technická mikrobiologie a hydrobiologie*. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2017. ISBN 978-80-7080-986-0.
- [34] STADLER, Lauren B., Lijuan SU, Christopher J. MOLINE, Alexi S. ERNSTOFF, Diana S. AGA a Nancy G. LOVE. Effect of redox conditions on pharmaceutical loss during biological wastewater treatment using sequencing batch reactors. *Journal of Hazardous Materials* [online]. 2015, **282**, 106-115 [cit. 2021-5-7]. ISSN 03043894. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhazmat.2014.08.002
- [35] MISHRA, Bishwambhar, Sunita VARJANI, Dinesh Chand AGRAWAL, et al. Engineering biocatalytic material for the remediation of pollutants: A comprehensive review. *Environmental Technology & Innovation* [online]. 2020, **20** [cit. 2021-5-27]. ISSN 23521864. Dostupné z: doi:10.1016/j.eti.2020.101063
- [36] ZHENG, Xiaomin, Huiqing SUN, Lingran WU, Xiangru KONG, Qiaoying SONG a Zhenyuan ZHU. Structural characterization and inhibition on α -glucosidase of the polysaccharides from fruiting bodies and mycelia of *Pleurotus eryngii*. *International Journal of Biological Macromolecules* [online]. 2020, **156**, 1512-1519 [cit. 2021-6-10]. ISSN 01418130. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.11.199
- [37] KUMAR, Vaidyanathan Vinoth a Hubert CABANA. Towards high potential magnetic biocatalysts for on-demand elimination of pharmaceuticals. *Bioresource Technology* [online]. 2016, **200**, 81-89 [cit. 2021-5-28]. ISSN 09608524. Dostupné z: doi:10.1016/j.biortech.2015.09.100
- [38] JI, Jing, Tianpeng GAO, El-Sayed SALAMA, Marwa M. EL-DALATONY, Liang PENG, Yuxing GONG, Pu LIU a Xiangkai LI. Using *Aspergillus niger* whole-cell biocatalyst mycelial aerobic granular sludge to treat pharmaceutical wastewater containing β -lactam antibiotics. *Chemical Engineering Journal* [online]. 2021, **412** [cit. 2021-6-9]. ISSN 13858947. Dostupné z: doi:10.1016/j.cej.2021.128665
- [39] DE WILT, Arnoud, Andrii BUTKOVSKYI, Kanjana TUANTET, Lucia Hernandez LEAL, Tânia V. FERNANDES, Alette LANGENHOFF a Grietje ZEEMAN. Micropollutant removal in an algal treatment system fed with source separated

- wastewater streams. *Journal of Hazardous Materials* [online]. 2016, **304**, 84-92 [cit. 2021-5-30]. ISSN 03043894. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhazmat.2015.10.033
- [40] KHOO, Kuan Shiong, Yen Mun CHONG, Wen Sing CHANG, et al. Permeabilization of *Chlorella sorokiniana* and extraction of lutein by distillable CO₂-based alkyl carbamate ionic liquids. *Separation and Purification Technology* [online]. 2021, **256** [cit. 2021-6-8]. ISSN 13835866. Dostupné z: doi:10.1016/j.seppur.2020.117471
- [41] TRAN, Thi Nhung, Do-Gun KIM a Seok-Oh KO. Efficient removal of 17 α -ethinylestradiol from secondary wastewater treatment effluent by a biofilm process incorporating biogenic manganese oxide and *Pseudomonas putida* strain MnB1. *Journal of Hazardous Materials* [online]. 2020, **398** [cit. 2021-5-31]. ISSN 03043894. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhazmat.2020.122810
- [42] HARWOOD, C S, K FOSNAUGH a M DISPENSA. Flagellation of *Pseudomonas putida* and analysis of its motile behavior. *Journal of Bacteriology* [online]. 1989, **171**(7), 4063-4066 [cit. 2021-6-8]. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/jb.171.7.4063-4066.1989
- [43] LIU, Chun-Xiao, Qiu-Man XU, Si-Cen YU, Jing-Sheng CHENG a Ying-Jin YUAN. Bio-removal of tetracycline antibiotics under the consortium with probiotics *Bacillus clausii* T and *Bacillus amyloliquefaciens* producing biosurfactants. *Science of The Total Environment* [online]. 2020, **710** [cit. 2021-6-8]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2019.136329
- [44] XIE, Yanluo, Nan HE, Mingyang WEI, Tingyao WEN, Xitong WANG, Huakang LIU, Shiqiang ZHONG a Heng XU. Cadmium biosorption and mechanism investigation using a novel *Bacillus subtilis* KC6 isolated from pyrite mine. *Journal of Cleaner Production* [online]. 2021, **312** [cit. 2021-6-10]. ISSN 09596526. Dostupné z: doi:10.1016/j.jclepro.2021.127749
- [45] NEIBERGS, Miks, Elīna STRADE, Vizma NIKOLAJEVA, Igors SUSINSKIS, Dzintars ROZITIS a Daina KALNINA. Application of Bioaugmentation to Improve Pharmaceutical Wastewater Treatment Efficiency. *Key Engineering Materials* [online]. 2019, **800**, 122-131 [cit. 2021-6-10]. ISSN 1662-9795. Dostupné z: doi:10.4028/www.scientific.net/KEM.800.122
- [46] GERMEC, Mustafa, Ali DEMIRCI a Irfan TURHAN. Biofilm reactors for value-added products production: An in-depth review. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology* [online]. 2020, **27** [cit. 2021-5-5]. ISSN 18788181. Dostupné z: doi:10.1016/j.bcab.2020.101662

- [47] SWAIN, Anup Kumar, Abanti SAHOO, Hara Mohan JENA a Hemalata PATRA. Industrial wastewater treatment by Aerobic Inverse Fluidized Bed Biofilm Reactors (AIFBBRs): A review. *Journal of Water Process Engineering* [online]. 2018, **23**, 61-74 [cit. 2021-5-4]. ISSN 22147144. Dostupné z: doi:10.1016/j.jwpe.2018.02.017
- [48] ABU HASAN, Hassimi, Mohd Hafizuddin MUHAMMAD a Nur 'Izzati ISMAIL. A review of biological drinking water treatment technologies for contaminants removal from polluted water resources. *Journal of Water Process Engineering* [online]. 2020, **33** [cit. 2021-5-4]. ISSN 22147144. Dostupné z: doi:10.1016/j.jwpe.2019.101035