

Výskyt humánních léčiv v pitných vodách v České republice

Souhrn

V rámci prvního plošného screeningu humánních léčiv v pitných vodách v České republice (ČR), který provedl Státní zdravotní ústav v letech 2009-2011 v rámci výzkumného projektu GAČR „Výskyt a zdravotní rizika zbytků humánních léčiv v pitných vodách“, bylo sledováno pět aktivních látek: naproxen, ibuprofen, diklofenak, karbamazepin a 17 α -ethinylestradiol. Byly vybrány látky, u nichž byla na základě zahraničních nálezů a domácí spotřeby léčiv největší pravděpodobnost výskytu, nebo které se veřejnost na základě zpráv z médií nejvíce obává (hormon 17 α -ethinylestradiol). Průzkum zjistil, že na kohoutku u spotřebitele se tyto látky vyskytují naprosto výjimečně a ve stopových koncentracích – z více než 100 vzorkovaných vodovodů pouze ve třech vzorcích ze dvou vodovodů byly nalezeny dvě ze sledovaných látek v koncentraci nad mezí stanovitelnosti (MS = 0,5 ng/l): třikrát se jednalo o ibuprofen (0,5 až 1,2 ng/l), jednou o karbamazepin (4,0 ng/l). Při vzorkování na rizikových lokalitách, čili na 23 úpravárnách vody, které odebírají surovou vodu na středních či dolních tocích řek zatížených odpadními vodami, byly v upravené vodě na výstupu z úpravně na 19 místech nalezeny jedna až tři látky nad MS. Nejvíce záchytů bylo u ibuprofenu (16), následováno karbamazepinem (11), naproxenem (8) a diklofenakem (3); koncentrační rozmezí se pohybovalo od 0,5 do 20,7 ng/l, s mediány pod 6 ng/l. Dále v distribuční síti však byly nalézány hodnoty mnohem nižší, zčásti díky míchání s podzemní vodou, zčásti zřejmě díky chemické oxidaci chlorem. Obsah 17 α -ethinylestradiolu byl ve všech vzorcích nižší než MS (tj. méně než 0,5 ng/l, resp. méně než 2 ng/l). Z expozice těmto látkám ve zjištěném množství nehrozí žádné známé zdravotní riziko, protože tzv. margins of exposures, porovnávající minimální denní terapeutickou dávku a denní příjem z pitné vody, se pohybují v řádu tisíců (7.5×10^3) pro 17 α -ethinylestradiol (pro expozici použita teoretická hodnota na úrovni poloviny MS), resp. v řádu 10^6 až 10^8 pro ostatní sledované látky. Příznivé nálezy souvisejí především se strukturou zdrojů vody využívané pro veřejné zásobování v ČR, kde je polovina vody vyráběna z podzemních vod a většina povrchové vody se odebírá z chráněných nádrží na horních tocích řek.

1. Úvod

V posledním desetiletí se v odborné literatuře (a následně i v médiích) objevila řada článků i několik monografií o výskytu stopových množství léčiv v životním prostředí a vodním koloběhu.

Jak k problému dochází? V Evropské unii se denně spotřebují miliony balení různých léčivých přípravků, které obsahují okolo 3000 účinných látek. Tyto látky jsou po podání v těle zčásti metabolizovány a metabolity i léčiva ve stále aktivní formě jsou převážně močí vylučovány z organismu. Vedle toho jsou léčiva s prošlou dobou použitelnosti v rozporu s doporučením často likvidována spláchnutím do toalety nebo vyhozena do odpadu – podle britských údajů jedna až dvě třetiny nevyužitých léčiv končí na skládkách domovních odpadů a dalších více než 10 % spláchnuto v toaletě, podobně pro Německo a Rakousko se odhaduje, že třetina všech těchto léků skončí na skládce nebo v toaletě. Používané procesy čištění odpadních vod jsou schopny zachytit tyto látky pouze částečně nebo vůbec ne, a tak se léčiva dostávají do povrchových a vzácně i podzemních vod, z nichž některé jsou zdrojem vod pitných. Dalším zdrojem mohou být především průsaky ze špatně zabezpečených skládek, jelikož odpad a úniky při výrobě léčiv jsou momentálně již méně významnými a výhradně

lokálními zdroji znečištění. A protože ani v současnosti používané technologie úpravy pitné vody nejsou schopny vždy odstranit veškeré zbytky těchto látek v surové vodě, stále častěji se v poslední době objevují v odborné literatuře i médiích zprávy o výskytu léčiv a/nebo jejich metabolitů v pitné vodě.

Počet těchto nálezů je dosud relativně nízký, stejně jako jsou nízké i nalézané koncentrace – obvykle do 50 ng/l. Nutno však připustit, že dosud bylo provedeno jen málo systematických průzkumů, které by výskyt léčiv v pitných vodách mapovaly, a proto existuje nejistota, jaký podíl populace je jakým environmentálním koncentracím exponován.

Přesto dosavadní, spíše ojedinělé nálezy budí velkou pozornost médií a tím i obavy spotřebitelů. A právě nekompetentní způsob, jakým česká média o tomto problému v posledních letech informovala, když zevšeobecňovala některé zahraniční nálezy i na odlišné domácí podmínky, nebo dokonce zaměňovala koncentrační údaje léčiv z odpadních vod za vodu pitnou, byl stimulem k provedení prvního systematického screeningu humánních léčiv v pitné vodě v České republice (ČR).

Existuje více důvodů, proč nelze jednoduše transponovat data z jedné země do podmínek země jiné: objem i struktura spotřeby léků, ochrana zdrojů vody, podíl využití povrchových a podzemních vod k výrobě pitné vody, využívané technologie úpravy pitné vody – to vše se může stát od státu lišit. I když z důvodů, které budou popsány níže, nebyla již předem situace s výskytem léčiv v pitné vodě v České republice považována za zvlášť rizikovou, považovali jsme za nutné komunikaci rizika veřejnosti opřít o data z domácích zdrojů, nejen o teoretické předpoklady.

V České republice je 92,8 % z celkového počtu 10,53 mil obyvatel zásobováno pitnou vodou z veřejných vodovodů. Zbytek využívá vodu ze soukromých studní. 49 % vody pro veřejné zásobování je odebíráno z podzemních zdrojů a 51 % ze zdrojů povrchových (situace v roce 2009). Z povrchových zdrojů pochází přes 80 % vody z chráněných vodárenských nádrží situovaných na horních tocích řek, které nejsou vůbec nebo jen minimálně zatíženy odpadními vodami, jen menšina povrchové vody je odebírána ze středních či dolních toků řek.

2. Metodika

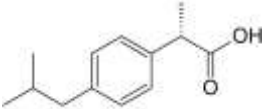
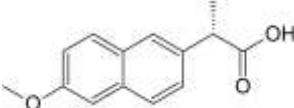
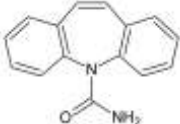
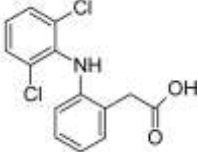
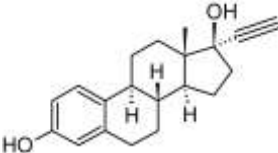
2.1. Výběr sledovaných látek

Pro screening bylo vybráno pět látek: naproxen, ibuprofen, diklofenak, karbamazepin a 17 α -ethinylestradiol. Jejich charakteristiky jsou uvedeny v Tabulce 1. Princip výběru a počtu látek vycházel z průniku tří faktorů:

- a) Seznam látek nejčastěji nalézaných v pitných vodách v zahraničí.
- b) Údaje o spotřebě léčiv v ČR.
- c) Analytické možnosti laboratoře a počet látek, který umožňoval v rámci projektu metodu řádně validovat.

Mezi sledované látky nebylo zařazeno žádné antibiotikum, protože počty jejich záchytů v pitné vodě byly zatím minimální. Naopak byl zařazen 17 α -ethinylestradiol jako hormonálně aktivní přípravek, který má sice také nízký záchyt v pitné vodě, ale mediálně i mezi laiky je velmi intenzivně diskutován.

Tabulka 1 – Charakteristiky sledovaných látek

Název (zkratka)	Strukturní vzorec	CAS No.	Léková skupina
Ibuprofen (IBU)		15687-27-1	protizánětlivý a antirevmatický přípravek
Naproxen (NAP)		22204-53-1	protizánětlivý a antirevmatický přípravek
Karbamazepin (CARB)		298-46-4	antiepileptikum
Diklofenak (DICL)		15307-86-5	protizánětlivý a antirevmatický přípravek
17 α -ethinylestradiol (EE2)		57-63-6	steroidní kontraceptivum

2.2. Výběr odběrových míst vzorků pitné vody

Vzorkování pitné vody proběhlo ve třech etapách. Cílem vzorkovacího plánu první etapy byl základní reprezentativní screening zahrnující všechny kraje ČR a hlavní vodovody (z hlediska počtu zásobovaných obyvatel). Vzhledem ke specifické cestě kontaminace byl výběr zaměřen především na vodovody využívající jako zdroj surové vody povrchovou vodu, zbytek (jako určitá kontrola) činily vzorky pitné vody z podzemních zdrojů. Bylo odebráno celkem 65 vzorků pitných vod využívajících jako zdroj surové vody povrchovou vodu (nebo vodu smíšenou s vodou podzemní) a 27 vzorků pitné vody z podzemních zdrojů, celkem 92 vzorků vody odebrané náhodně z kohoutku v distribuční síti 92 různých vodovodů. Tato fáze vzorkování probíhala od srpna do počátku listopadu 2010.

Druhá etapa vzorkování, která proběhla v období květen – červenec 2011, byla cíleně zaměřena na rizikové lokality s nejvyšší pravděpodobností výskytu sledovaných látek. Byla odebírána upravená pitná voda na výstupu z úpraven vod, které využívají surovou vodu odebíranou přímo ze středních či dolních toků řek zatížených odpadními vodami, popř. z nádrží situovaných na těchto místech (celkem 20 úpraven vody), nebo surovou vodu získanou břehovou či umělou infiltrací v těchto oblastech (3 úpravy vody). U přímých odběrů z toku se jednalo o všechny úpravy vody v těchto místech, které měly podle bývalé evropské směrnice 75/440/EEC kvalitu surové vody v kategoriích A2 nebo A3 a které byly v době studie v provozu. V této etapě bylo odebráno 24 vzorků vody z 23 různých odběrových míst. Některé z těchto vodovodů byly sice již vzorkovány v první etapě, tehdy ale byly vzorky odebírány v distribuční síti; nyní na výstupu z úpravy vody před vstupem do distribuční sítě. Rozložení odběrových míst první a druhé etapy je znázorněno na obrázku 1 na konci textu.

Třetí etapa, která proběhla v září – říjnu 2011, byla zaměřena na ověření vyšších koncentrací nalezených ve druhé etapě. Vzorky byly odebírány jak na výstupu z úpravní vody, tak v distribuční síti. V této etapě bylo odebráno 15 vzorků vody z 8 různých vodovodů.

2.3. Odběr a analýza vzorků

Vzorky pitné vody se odebíraly do dvoulitrových silanizovaných skleněných vzorkovnic s předem přidaným azidem sodným (0,2 g) k zastavení biologické aktivity. Ke vzorkům chlorované vody bylo navíc přidáno několik kapek 3 % roztoku thiosíranu sodného k deaktivaci působení volného chloru. Po odběru byly vzorky dopravovány do laboratoře v chladu a temnu a další zpracování se provádělo do 24 hodin od odběru. Z každého odběrového místa se odebíraly duplikátně dva vzorky vody o objemu 2 litrů.

Pro stanovení vybraných farmaceutických látek byla použita metoda GC/MS publikovaná kolektivem Yu et al. (J. Chromatogr. A, 2007, 1148(1), 65-77). V první části pokusů (analýza vzorků odebraných v první etapě) byl zcela dodržen postup uvedený v citované publikaci. S přibývajícím množstvím provedených analýz docházelo ale ke zhoršování odezvy jednotlivých píků, zhoršování opakovatelnosti a bylo nutné častější čištění iontového zdroje, lineru a celého inletu, zejména v důsledku používání derivatizačního činidla nastříkovaného přímo do systému GC/MS. Proto byly před další fází odběrů vzorků provedeny dílčí úpravy metody, které spočívaly zejména ve změně množství použitého derivatizačního činidla a které jsou popsány níže.

Vzorky byly okyseleny pomocí koncentrované HCl na pH 2 – 3 a byla k nim přidána směs surogátů (dihydrokarbamazepin a kyselina meklofenamová) na výslednou koncentraci 100 ng/l vody. Separace analytů byla provedena metodou SPE na kartridžích Oasis HLB (3 ml, 60 mg).

Eluce zachycených analytů byla provedena 6 ml směsí ethylacetátu a acetonu (50/50 v/v) a extrakty byly odpařeny mírným prouděním dusíku při 45 °C. Vysušené extrakty byly derivatizovány přidáním 10 µl směsi MTBSTFA a TBDMCS (99 % *N*-methyl-*N*-*tert*-butyl-dimethylsilyl-trifluoroacetamid + 1% *tert*-butyl-dimethylchlorsilan) doplněné 190 µl isooktanu. Derivatizace probíhala při 60 °C po dobu 90 minut.

Derivatizované analyty a surogáty byly analyzovány na plynovém chromatografu HP 6890 ve spojení s hmotnostním detektorem HP 5973 a autosamplerem HP 7683. Byla použita nepolární kolona HP-5ms (30 m x 0,25 mm, 0,25 µm). Nastříkovány byly 2 µl derivátu. K identifikaci píků hmotnostního spektra bylo nejprve měřeno ve SCAN módu, pro kvantifikaci analytů ve vzorku byl použit SIM mód (elektronová ionizace, 70 eV).

Výtěžnost se pohybovala od 62 do 107 % při koncentraci 20 ng/l a bylo dosaženo meze stanovitelnosti 0,5 ng/l (pro 17 α -ethinylestradiol se ve druhé a třetí etapě vzorkování zvýšila mez stanovitelnosti na 2,0 ng/l).

2.4. Hodnocení zdravotních rizik

Metodika hodnocení rizik ze stopových environmentálních expozic léčiv není dosud ujednocená, ale byly navrženy různé přístupy, které se liší především ve způsobu odvození bezpečné referenční dávky. Pro naše hodnocení jsme vybrali metodu doporučenou Světovou zdravotnickou organizací v monografii věnované léčivům ve vodě z roku 2011. Tato metoda spočívá v určení tzv. rozdílu expozic (MOE – margin of exposure) jako míry (velikosti) bezpečnostního faktoru. MOE se vypočte jako podíl dolní hranice denní léčebné dávky daného léčiva (MTD – minimum therapeutical dose) a teoretické denní dávky přijaté konzumací 2 litrů pitné vody. MTD je nejnižší koncentrace, která ještě vyvolá žádaný léčebný efekt u cílové populace. Hodnota je obvykle odvozena z posouzení vztahu mezi požadovanou

účinností a bezpečností. Hodnoty MTD jsme získali z lékových databází českého Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Pokud jsou k léčbě různých onemocnění používány různé velké terapeutické dávky, použili jsme k výpočtu MOE nejnižší doporučenou MTD.

Pro výpočet expozice léčivům z pitné vody byly uvažovány dva nejméně příznivé scénáře při konzumaci 2 litrů vody denně: jeden byl odvozen z nalezeného maxima, druhý z mediánu, který byl ale vypočten jen z nálezů nad mez stanovitelnosti. Použité hodnoty MTD a vypočtené expozice jsou uvedeny v Tabulce 3.

3. Výsledky

3.1. Výskyt sledovaných látek v pitné vodě

Ani v jednom z 92 vzorků odebraných v první etapě nebyl ve vzorcích vody z kohoutku zaznamenán žádný pozitivní záchyt sledovaných látek (naproxen, ibuprofen, diklofenak, karbamazepin a 17 α -ethinylestradiol), všechny nálezy byly pod mezí stanovitelnosti, čili < 0,5 ng/l.

Ve druhé etapě, zaměřené na rizikové lokality, byly jen na čtyřech z 23 úpraven vod všechny nálezy pod mezí stanovitelnosti, na ostatních místech (19 úpraven) byly v upravené pitné vodě nalezeny jedna až tři látky nad mezí stanovitelnosti. Nejvíce záchytů bylo u ibuprofenu (12 v koncentračním rozmezí 0,7 až 20,7 ng/l s mediánem na úrovni 2,0 ng/l), následováno karbamazepinem (9 záchytů v rozmezí 2,2 až 18,5 ng/l s mediánem na úrovni 5,5 ng/l), naproxenem (5 záchytů v rozmezí 0,5 až 3,0 ng/l) a diklofenakem (2 záchyty 0,6 a 3,9 ng/l).

Ve třetí etapě byly v naprosté většině případů nálezy nižší než ve druhé etapě a u vzorků odebíraných ze sítě byl jen ve 3 z nich zjištěn pozitivní nález – třikrát se jednalo o ibuprofen (0,5 – 1,2 ng/l), jednou o karbamazepin (4,0 ng/l).

Koncentrace 17 α -ethinylestradiolu byly ve všech případech pod mezí stanovitelnosti, čili v první etapě méně než 0,5 ng/l, ve druhé a třetí etapě méně než 2 ng/l. Shrnutí všech výsledků je uvedeno v Tabulce 3 na konci článku.

3.2. Zdravotní riziko z expozice pitné vodě

Výpočet zdravotního rizika, vyjádřeného jako rozdíl expozic (MOE), byl proveden jen pro případy s pozitivním záchytem sledovaných látek, a je proto relevantní jen pro zlomek české populace zásobované pitnou vodou z veřejných vodovodů. Protože 17 α -ethinylestradiol nebyl v žádném případě nalezen v koncentraci nad mezí stanovení, byla pro výpočet MOE použita mezí stanovení jako teoreticky nejvyšší možná koncentrace. I když i další proměnné použité pro výpočet byly založeny na modelování nejhoršího možného expozičního scénáře, hodnoty MOEs se pohybovaly v řádech 10⁶ až 10⁸. Pouze u 17 α -ethinylestradiolu, který má jako hormon extrémně nízkou „léčebnou“ dávku, se MOE nacházel v řádu 10³ (3750 a více). Údaje pro oba expoziční scénáře (maximum nebo medián látky v pitné vodě) jsou shrnuty v Tabulce 2.

Tabulka 2 – Rozdíly expozic (MOE) pro sledované látky a jejich pozitivní nálezy

	MTD	Maximální koncentrace ve vodě (ng/l)	Denní expoziční dávka (ng)	MOE (pro maximum)	Mediánová koncentrace ve vodě ^a (ng/l)	Denní expoziční dávka (ng)	MOE (pro medián)
IBU	400 mg	20,7	41,4	9,66x10 ⁶	2,0	4,0	1,00x10 ⁸
DICL	50 mg	3,9	7,8	6,41x10 ⁶	2,25	4,5	1,11 x10 ⁷
NAP	440 mg	3,0	6,0	7,33x10 ⁷	2,2	4,4	1,00x10 ⁸
CARB	200 mg	18,5	37,0	5,41x10 ⁶	5,05	10,1	1,98 x10 ⁷
EE2	15 µg ^b	2,0 ^c	4,0	3,75x10 ³	1,0 ^c	2,0	7,50 x10 ³

^a z hodnot nad mez stanovitelnosti

^b nedá se hovořit o „terapeutické“ dávce, protože tato farmaceutická látka se používá preventivně jako součást přípravků k zabránění početí

^c protože všechny nálezy EE2 byly pod mez stanovitelnosti, byla pro výpočet MOE použita mez stanovitelnosti (jako možné maximum), resp. polovina meze stanovitelnosti (jako medián)

MTD = minimální léčebná dávka

4. Diskuse

4.1. Nálezy látek v pitné vodě

Výsledky první etapy plošných odběrů vzorků pitné vody z hlavních distribučních sítí v ČR dopadly velmi příznivě, protože koncentrace všech pěti sledovaných látek byly ve všech vzorcích pod mezí stanovitelnosti, i když cca 2/3 vzorků pocházely z vodovodů využívajících zčásti nebo zcela povrchové zdroje. Důvodem je zřejmě to, že většina surové povrchové vody pochází z chráněných vodárenských nádrží situovaných na horních tocích řek.

Ve druhé etapě zaměřené na pitnou vodu vyrobenou z povrchové vody nižší kvality došlo podle očekávání k záchytu některých látek, i když ne na všech místech a v koncentracích, které obvykle nepřesahují 10 ng/l, protože vyšší nálezy se nepodařilo při opakovaném odběru potvrdit. Nejvíce záchytů bylo pro ibuprofen a karbamazepin. Důvodem je jednak vysoká spotřeba ibuprofenu v ČR, která podle údajů SÚKL v roce 2007 byla asi 15,6 g/osobu/rok, což je např. oproti Německu hodnota více než trojnásobná, a s tím související největší vnos do odpadních a následně povrchových vod, jednak minimální účinnost odstraňování karbamazepinu při čištění odpadních vod.

Hodnotíme-li ale nálezy z hlediska dopadu na spotřebitele, musíme za rozhodující považovat nikoliv nálezy na výstupu z úpravny, ale v distribuční síti. Tam lze očekávat nižší koncentrace, což bylo také potvrzeno třetí etapou vzorkování. Hlavním důvodem je, že v některých vodovodech dochází v distribuční síti k míchání upravené povrchové vody s vodou z podzemních zdrojů. Dalším důvodem je chemická oxidace probíhající v distribuční síti, protože pitná voda vyrobená z povrchových zdrojů se v ČR před vstupem do sítě dezinfikuje chlorem nebo oxidem chloričitým a účinnost odstranění se pro jednotlivá léčiva při úpravě chlorem pohybuje od 0 do 100 %, obvykle ale více než 20 %. Určitou menší roli možná hraje i biologická degradace v důsledku aktivity přítomných bakterií. Shrňme-li nálezy z distribuční sítě, pak z více než 100 vzorků zde odebraných pouze ve třech vzorcích ze dvou vodovodů byly nalezeny sledované látky na úrovni a nad mezí stanovitelnosti: třikrát se jednalo o ibuprofen (0,5; 0,8 a 1,2 ng/l), jednou o karbamazepin (4,0 ng/l). Vzhledem k minimu pozitivních nálezů byly pro výpočet rizika použity i nálezy z upravené vody na výstupu z úpravny.

Z nepřítomnosti či velmi omezené přítomnosti pěti sledovaných látek v pitné vodě distribučních sítí nelze jistě činit závěry v tom smyslu, že ve vodě nemohou být žádné stopy jiných, zde nesledovaných léčiv. Nicméně vezmeme-li tyto látky jako indikátory, u nichž je na základě informací ze zahraničí a údajů o spotřebě léků v ČR vysoká pravděpodobnost záchytu, lze na základě výsledků usuzovat na to, že výskyt léčiv v pitných vodách ČR je buď velmi nízký (nedetekovatelný současnými analytickými postupy) nebo velmi málo pravděpodobný. Konkrétně karbamazepin je díky své výše zmíněné vlastnosti považován za velmi vhodný indikátor přítomnosti široké skupiny léčiv, jak prokázaly např. studie v Rumunsku, Nizozemí či Francii.

Připomeňme také, že vzorkování bylo prováděno v obdobích roku s nižším výskytem srážek a tedy s nižším průměrným průtokem vody v tocích, kdy dochází v recipientech k menšímu ředění čištěných (i nečištěných) odpadních vod a kdy je opět vyšší pravděpodobnost zvýšeného výskytu těchto látek v surové vodě. Na druhou stranu, určitou nejistotu při pozitivním hodnocení výsledků vyvolává skutečnost, že nebyly sledovány metabolity uvedených léčiv. Tím by se možná počet záchytů nad mez stanovitelnosti o něco zvýšil. Protože je však ve většině známých případů toxicita metabolitů nižší než toxicita mateřské látky, i kdyby se nalezený obsah sumy léčiva a metabolitů znásobil 2-3 x, hodnoty rozdílu expozičních (MOE) se budou stále pohybovat v řádu 10^6 až 10^7 (pro ibuprofen, karbamazepin, diklofenak a naproxen), resp. 10^3 pro 17α -ethinylestradiol, což z hlediska ochrany zdraví stále představuje ohromnou bezpečnostní rezervu. Proto se můžeme domnívat, že nesledování metabolitů léčiv nám nezvyšuje míru nejistoty u hodnocení zdravotního rizika této expozice.

Koncentrace 17α -ethinylestradiolu byly ve všech případech pod mezí stanovitelnosti, ale nutno poukázat na její relativně vysokou hodnotu. Podle některých modelů, nejde-li o bodové znečištění z výroby této látky, lze v povrchových a pitných vodách očekávat koncentrace do 0,5 ng/l, což byla naše mez stanovitelnosti v první etapě vzorkování.

4.2. Zdravotní riziko

Nejvhodnější metodika hodnocení rizik ze stopových environmentálních expozičních léčiv se stále hledá a zatím bylo navrženo několik přístupů. Nicméně, ať už použijeme ten či onen model výpočtu, z žádného dosud – pro zjištěné koncentrace námi sledovaných léčiv v pitných vodách v řádu max. jednotek nebo desítek ng/l – nevyplývá pro spotřebitele žádné známé zdravotní riziko, jak potvrzuje i nová monografie Světové zdravotnické organizace (*Pharmaceuticals in Drinking water*) z roku 2011.

Pro hodnocení zdravotního rizika jsme použili výpočet rozdílu expozičních (MOE) pro každou ze sledovaných látek (porovnáním nejnižší léčebné dávky s teoretickým nejvyšším příjmem z pitné vody). Tuto metodu použil také Drinking Water Inspectorate for England and Wales (národní regulátor kvality pitné vody v Anglii a Walesu), který v roce 2007 zadal zpracování rozsáhlé studie o potenciálním výskytu 396 léčiv a 11 nelegálních drog v pitné vodě ve Velké Británii. Pro hodnocení souvisejícího rizika byla na základě principu předběžné opatrnosti zvolena hodnota 1000 jako dostatečný bezpečnostní faktor – čili hodnota vyšší než 1000 byla považována za dostatečnou ochranu před nepříznivými vlivy na zdraví z expozice stopovým množstvím léčiv v pitné vodě.

Z našich výpočtů vyplývá, že hodnoty MOE pro 17α -ethinylestradiol byly 3750 a více, pro ostatní látky ještě o 3-5 řádů vyšší. Pro spotřebitele se může zdát hodnota bezpečnostního faktoru (tzv. margin of safety) 1000 jako arbitrární a nejasně stanovená a může také poukázat na to, že nejnižší léčebná dávka jako hodnota zvolená pro porovnávání nemusí být zcela bezpečná, protože není stanovena z hlediska toxikologického, nevylučuje vedlejší (nežádoucí) účinky léku a obvykle se nepředpokládá trvalá konzumace.

Proto je pro komunikaci tohoto rizika veřejnosti možná lepší použít metodu relativní expozice. Ta je založena na porovnání koncentrace nebo aktivity dané látky (zjištěné pomocí vhodného biotestu) v pitné vodě s koncentrací nebo aktivitou této látky v potravě, popř. s jinou expozicí, kterou veřejnost důvěrně zná a nepokládá ji za rizikovou či důležitou.

I když se metoda relativní expozice používá především u hormonálně aktivních látek (např. estrogenních hormonů), je možné ji použít i pro ilustrativní hodnocení rozdílu expozic při porovnání s minimální léčebnou dávkou. Považujeme-li např. za minimální léčebnou dávku 1 tabletu (400 mg) ibuprofenu, pak by při námi zjištěném ojedinělém maximu v pitné vodě (20,7 ng/l) a denní spotřebě 2 l musel člověk pít tuto vodu cca 26 tisíc let (!), aby přijal dávku ibuprofenu odpovídající jedné tabletě, kterou běžně konzumují v ČR statisíce osob.

Jako příklad relativní expozice hormonálně aktivním látkám by šlo uvést některé studie z USA. Např. Caldwell a kolektiv porovnávali expozici estrogenům z pitné vody s expozicí estrogenům z běžné stravy (naše strava obsahuje totiž přirozeně určité množství estrogenních látek rostlinného i živočišného původu – např. v mléce). Na základě dat z USA vypočítali podle nejnepríznivějšího scénáře modelové koncentrace estronu, 17-beta-estradiolu (E2), estriolu a ethinylestradiolu v pitné vodě a pak na základě obvyklé konzumace pitné vody porovnali expoziční dávku těmto látkám z pitné vody s expozicí z potravy (celkové diety u dospělých, resp. 0,42 l mléka denně u dětí). Zjistili, že expozice dětí všem estrogenům (přepočteno na E2 ekvivalent) z pitné vody je asi 150 x nižší než expozice z vypitého půl litru mléka, které se dětem doporučuje pravidelně pít. Expozice dospělých estrogenům z pitné vody byla odhadnuta 82 x nižší než expozice estrogenům z běžné stravy.

Do souboru námi sledovaných látek nebylo zařazeno žádné léčivo (např. z okruhu cytostatik), které má genotoxické (karcinogenní) vlastnosti a bezprahový typ účinku a u kterého by se každá, i minimální koncentrace resp. expozice pojila s určitým, byť velmi nízkým rizikem – pravděpodobností vzniku nádorového onemocnění. Dosavadní hodnocení jejich rizika z pitné vody provedená jinými autory však ukazují, že individuální celoživotní riziko rakoviny je nižší než 10^{-6} čili na společensky přijatelné úrovni. Tyto výpočty jsou však většinou pouze teoretické, protože současnými analytickými metodami, i když jsou mimořádně citlivé, se tyto látky nepodařilo v pitné vodě prokázat, a proto se jejich výskyt v pitné vodě modeluje a počítá teoreticky.

Použité metody hodnocení jsou stále zatíženy určitou nejistotou. Mimo jiné také proto, že hodnotí tyto látky jednotlivě, bez vazby na ostatní, ale nelze vyloučit, že se i v pitné vodě budou v některých případech vyskytovat v různě kombinovaných směsích. Ve směsi totiž může docházet k nejrůznějším interakcím, od antagonismu přes aditivitu po synergismus (potencování). Dosavadní nálezy léčiv v pitné vodě jsou však tak nízké, že ani případný synergismus nemůže dosáhnout fyziologicky relevantních mezí.

5. Závěry

Motivem k naší studii byly zkrácené informace některých médií o výskytu léčiv v pitné vodě v ČR a následné obavy části veřejnosti z této nečleněné a nechtěné „medikace“. Proto byl proveden první systematický screening monitorující přítomnost vybraných zástupců těchto látek v pitné vodě.

Práce potvrdila původní předpoklad vycházející ze struktury zásobování pitnou vodou v ČR, kde polovina pitné vody je vyráběna z vody podzemní a většina (přes 80 %) surové povrchové vody je odebírána z chráněných vodárenských nádrží na horním toku řek, a to, že výskyt léčiv v pitné vodě tuzemských vodovodů je velmi vzácný resp. velmi nízký. Ve vodovodech, které využívají surovou vodu ze středních či dolních toků řek, se mohou stopy léčiv vyskytnout, ale díky míchání s podzemní vodou a pravděpodobně i chemické oxidaci v důsledku použité dezinfekce byly na kohoutcích u spotřebitelů jen ve 3 vzorcích ze dvou vodovodů (z více než

sta monitorovaných vodovodů) nalezeny dvě z pěti sledovaných látek nad mez stanovitelnosti v řádu jednotek ng/l. S touto expozicí se nepojí žádné zdravotní riziko.

Absence zdravotního rizika však ještě neznamená, že se jedná o záležitost zcela bezproblémovou. Z hlediska spotřebitele totiž existuje další důležitý aspekt – psychologický či estetický – který souvisí s odporem, který je u někoho vyvolán představou, že se v konzumované vodě nacházejí látky, které předtím prošly organismem jiné osoby. To souvisí s jedním z cílů moderního vodárenství, deklarovaných v Bonnské vodní chartě: spotřebitel musí mít v pitnou vodu důvěru.

Proto byla jako součást výstupů z projektu připravena:

- Stručná tisková zpráva určená pro širokou veřejnost, popisující podstatu problému a jeho zdravotní i environmentální význam, úlohu spotřebitelů při redukci problému (odpovědné zacházení s léky, především nespotřebovanými, které je možné odevzdat v každé lékárně v ČR, protože tyto mají podle zákona za povinnost zpětný odběr nevyužitých léčiv), včetně relevance zmíněných obav – vzhledem k přirozenému charakteru vodního koloběhu je pravděpodobné, že i většina molekul vody v naší pitné vodě prošla předtím, a to opakovaně, organismem člověka nebo jiných živočichů.
- Podrobná informace pro výrobce vody, zejména ty, vyrábějící vodu v rizikových lokalitách, jak k tomuto problému přistupovat a jak ho otevřeně a pravdivě komunikovat svým spotřebitelům.

Poděkování

Príspevek byl zpracován v rámci projektu „Výskyt a zdravotní rizika zbytků humánních léčiv v pitných vodách“ (Grantová agentura ČR, č. 203/09/1583).

Ing. Václav Čadek, MUDr. Hana Jeligová, MUDr. František Kožíšek, CSc., Ing. Ivana Pomykačová, Veronika Svobodová

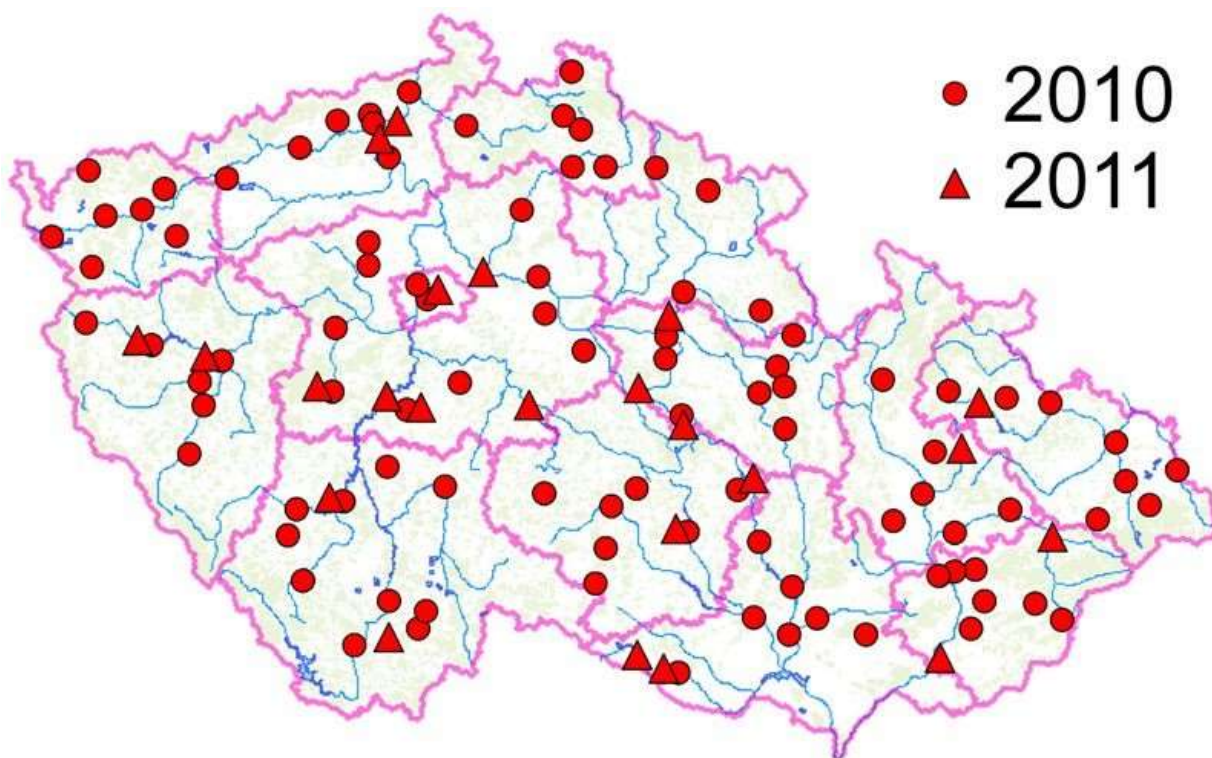
Kontakt: voda@szu.cz

V rámci výstupů z projektu bylo prezentováno 23 přednášek a 2 postery na seminářích a konferencích v ČR i v zahraničí (Rakousko, Slovensko, Polsko, Francie) a připraveno 19 publikací do odborného tisku a 5 publikací pro veřejnost (podrobný seznam je uveden v samostatném souboru). Podrobnosti o studii a jejích výsledcích, včetně odkazů na literaturu, lze nalézt zejména v následujících odborných publikacích:

- Kožíšek F., Jeligová H., Čadek V., Pomykačová I. Problematika výskytu léčiv v pitné vodě z pohledu spotřebitelů a výrobců vody. *SOVAK – Časopis oboru vodovodů a kanalizací*, 2011, 20(12): 412-414.
- Kožíšek F., Jeligová H. Metody hodnocení zdravotních rizik stopových množství léčiv v pitné vodě. *Čas Lék čes*, 2012; 151(1): 5-8.
- Čadek V., Kožíšek F., Pomykačová I., Jeligová H., Svobodová V. Stopová množství léčiv v pitné vodě v České republice. *Vodní hospodářství*, 2012; 62(1): 6-8.

- Pomykačová I., Čadek V., Svobodová V., Kožíšek F., Jelígová H. Zkušenosti se stanovením stopových množství léčiv v pitných vodách metodou GC/MS. *Chemické listy*, 106, 134-139 (2012).
- Kožíšek F., Jelígová H. Metabolity léčiv v pitné vodě a jejich relevance. *Vodní hospodářství*, 2012, 62(2): 75-76.
- Kozisek F., Pomykacova I., Jeligova H., Cadek V., Svobodova V. Survey of human pharmaceuticals in drinking water in the Czech Republic. *Journal of Water and Health*, 2013, 11(1): 84-97; doi: 10.2166/wh.2013.056.

Obrázek 1 – Rozložení odběrových míst (I. a II. etapa vzorkování) v rámci České republiky.



Tabulka 3 – Počty nálezů sledovaných léčiv v jednotlivých koncentračních rozmezech, minima, maxima a mediány

	I. etapa					II. etapa					III. etapa				
	IBU	NAP	CARB	DICL	EE2	IBU	NAP	CARB	DICL	EE2	IBU	NAP	CARB	DICL	EE2
< 0,5 ^a ng/l	92	92	92	92	92	12	19	15	22	24	8	12	12	14	15
0,5 – 3 ng/l	0	0	0	0	0	8	4	2	1	0	6	2	1	1	0
3 – 10 ng/l	0	0	0	0	0	2	1	6	1	0	1	1	1	0	0
> 10 ng/l	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0
minimum ^b	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	0,7	0,5	2,2	0,6	<2,0	0,5	0,8	1,4	1,9	<2,0
maximum ^b	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	20,7	3,0	18,5	3,9	<2,0	3,6	3,0	13,6	1,9	<2,0
medián ^b	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	2,0	2,2	5,5	2,25	<2,0	1,1	1,2	4	1,9	<2,0

^a pro EE2 je ve II. a III. etapě mez stanovitelnosti 2,0 ng/l

^b z hodnot nad mez stanovitelnosti