

VÝSKYT NESTEROIDNÍCH ANTIFLOGISTIK VE VODNÍM PROSTŘEDÍ A JEJICH ÚČINKY NA VODNÍ ORGANISMY

JANA LÁNÍKOVÁ, JANA BLAHOVÁ a ZDENKA SVOBODOVÁ

*Ústav ochrany a welfare zvířat a veřejného veterinárního lékařství, Veterinární univerzita Brno, Palackého tř. 1946/1, 612 42 Brno
jana.lanikova94@gmail.com*

Došlo 24.2.21, přijato 24.5.21.

Klíčová slova: ryby, bentos, ibuprofen, diklofenak, naproxen, ketoprofen

Obsah

1. Úvod
2. Mechanismus léčebného a toxického účinku nesteroidních antiflogistik
3. Výskyt reziduí nesteroidních antiflogistik ve složkách vodního ekosystému
 - 3.1. Rezidua v abiotických složkách
 - 3.2. Rezidua v biotických složkách
4. Vliv nesteroidních antiflogistik na vodní organismy
 - 4.1. Vliv na producenty
 - 4.2. Vliv na konzumenty
 - 4.3. Vliv na destruenty
5. Závěr

1. Úvod

Nesteroidní antiflogistika (NSAID) jsou chemickou heterogenní skupinou farmak vykazující analgetické, anti-pyretické a antiflogistické účinky¹. Používání NSAID je známé již od dob starověku zhruba před 3500 lety, kdy řecký lékař Hippokratés předepisoval extrakt z vrbové kůry a listů na snížení horečky a tlumení bolesti. Později, v 17. století byla z vrbové kůry izolována účinná látka salicin. Kyselina salicylová byla poprvé izolována v roce 1860 německou společností Kolbe a na konci 19. století uvedla společnost Bayer na trh kyselinu acetylsalicylovou (aspirin), derivát kyseliny salicylové. Mechanismus účinku NSAID však zůstal až do 60. let 20. století neobjasněn. Vše se změnilo v 70. letech 20. století, kdy anglický farmakolog a biochemik John Vane popsal mechanismus působení aspirinu a jiných NSAID. Za tento objev mu byla roku 1982 udělena Nobelova cena. Kromě aspirinu se na trh postupem času dostávala i další nesteroidní antiflogistika jako např. diklofenak a naproxen. Na počátku 90. let

skupina lékařů Needleman, Simmons a Herschman ohlásila výskyt izoforem cyklooxygenas (COX). Tento objev vedl v následujících letech k dalším výzkumům v této oblasti a zkoumání nežádoucích účinků, zejména snížení rizika gastrointestinální toxicity^{2,3}.

V současné době patří NSAID mezi nejčastěji a nejběžněji používaná léčiva v humánní medicíně k tlumení bolesti, zánětu a snížení horečky. Jsou také vhodnou volbou u revmatických onemocnění při léčbě artritid. Vzhledem k jejich volné dostupnosti bez lékařského předpisu, výborným vlastnostem a velké variabilitě lékových forem, jsou velice populární^{1,3}. Mezi hojně využívaná nesteroidní antiflogistika v humánní medicíně patří ibuprofen, diklofenak, naproxen a ketoprofen. Podávají se nejčastěji perorálně, dále také rektálně nebo parenterálně. Ibuprofen, derivát kyseliny propionové, působí ve vyšších dávkách protizánětlivě a v nižších analgeticky. Z chemického hlediska se jedná o kys. 2-(4-isobutylfenyl)propionovou, která je dobře rozpustná v organických rozpouštědlech, ve vodě však ne. Diklofenak, derivát kyseliny octové, chemicky kyselina 2-(2,6-dichloranilino)fenyl-octová, je látka dobře rozpustná ve vodě. Používá se při léčbě revmatických onemocnění, utišuje spontánní i pohybovou bolest a pomáhá se zmírněním otoků kloubů. Jeho použití je významné i v gynekologii, kde napomáhá při potížích spojených s bolestivou menstruací. K léčbě lokální symptomatické bolesti a zánětů pohybového ústrojí, páteře či degenerativních onemocnění pohybového aparátu se využívá látka ketoprofen, derivát kyseliny propionové. Chemicky se jedná o kyselinu 2-(3-benzoylfenyl)propionovou, která je ve vodě nerozpustná. Naproxen, chemicky kyselina (S)-(+)-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionová, je též derivátem kyseliny propionové. Ve vodě je nerozpustná, avšak její soli se ve vodě rozpouštějí snadno^{3,4}.

Ve veterinární medicíně se nesteroidní antiflogistika uplatňují především u velkých zvířat, hlavně koní, u kterých se používají při léčbě kolik a potíží pohybového aparátu⁵. K léčbě bolesti a zánětu u koní jsou registrovány pouze látky obsahující ketoprofen a diklofenak⁶. U malých zvířat, jako jsou psi a kočky, se na doporučení veterinárního lékaře mohou použít k léčbě osteoartritidy a pooperačních bolestí⁷. Vzhledem k volné dostupnosti léčiv, jako je ibuprofen, paracetamol, diklofenak a naproxen, jsou tyto látky častou příčinou otrav u domácích zvířat v důsledku laické terapie bolesti⁸. Ve veterinární medicíně však nejsou léčiva jako ibuprofen pro léčbu zvířat schválena a doporučena vzhledem k jejich úzké terapeutické šíři. I poměrně nízké dávky mohou u zvířat působit toxicky nebo zapříčinit smrt, jak dokazují některé studie. Bylo zjištěno, že ibuprofen vyvolává u psů a koček zánětlivé změny v trávicím traktu a dávka okolo 175–250 mg kg⁻¹ živé hmotnosti vede k renálnímu selhání. Dávky vyšší než 600 mg kg⁻¹ jsou již smrtelné⁹. Diklofenak a naproxen

vede u psů a koček ve vyšších dávkách taktéž k selhání ledvin a každodenní podávání kyseliny acetylsalicylové způsobuje intoxikaci^{8,10}. Paracetamol (acetaminophen) je u koček vysoce toxický, důvodem je jejich nízká aktivita metabolizačního enzymu glukuronyl-*S*-transferasy. Smrtelná dávka pro kočky se pohybuje již od 60 mg kg⁻¹ živé hmotnosti. U psů působí závažné poruchy jater a smrt nastává při dávce 100 mg kg⁻¹ živé hmotnosti¹¹.

2. Mechanismus léčebného a toxického účinku nesteroidních antiflogistik

Nesteroidní antiflogistika, která jsou podána perorální cestou, se absorbují v gastrointestinálním traktu, přičemž přijatá potrava může proces absorpce zpomalit. Následně se naváží na plazmatické proteiny, zejména na albumin (z více jak 90 %). Biotransformace většiny NSAID probíhá v játrech, kde vznikají především inaktivní metabolity. Z těla se vylučují močí ve formě metabolitů, pouze menší část je vylučována žlučí do stolice¹².

Mechanismem léčebného účinku všech NSAID je inhibice enzymu COX, který je důležitý při procesu tvorby prostaglandinů. Jejich syntéza probíhá za pomoci dvou isoenzymů cyklooxygenasy popisovaných jako COX-1 a COX-2. COX-1 (konstitutivní forma) hraje roli při tvorbě prostaglandinů, které v organismu plní fyziologické funkce. Udržují například integritu střevní sliznice, čímž ji chrání před ulcerací, a podílí se na agregaci krevních destiček prostřednictvím derivátu prostaglandinu, tromboxanu A₂. COX-2 (indukovaná forma) se naopak uplatňuje při rozvoji lokální zánětlivé reakce^{3,13}.

Nesteroidní antiflogistika současně blokují tromboxan v trombocytech, čímž narušují jejich funkci. Kyselina acetylsalicylová inhibuje blokadou aminokyseliny serinu v molekule COX-1 syntézu tromboxanu ireverzibilně, na rozdíl od jiných NSAID, které inhibují COX-1 reverzibilně¹³. V krevních destičkách vede inhibice selektivní COX-1 k inhibici syntézy tromboxanu A₂. Tento proces má za následek inhibici shlukování krevních destiček, čímž brání zástavě krvácení³.

Mechanismus toxického účinku je stejný jako u účinku léčebného. Vlivem inhibice cyklooxygenasy, která je nezastupitelná při tvorbě prostaglandinů, může docházet ke vzniku řady nežádoucích účinků, zvláště při dlouhodobém užívání vyšších dávek nesteroidních antiflogistik. Nežádoucí účinky jsou z velké části způsobeny inhibicí isoenzymu COX-1. Byl popsán toxický efekt na různé orgány, zejména na trávicí aparát, kde nesteroidní antiflogistika mohou vyvolávat průjemy, nauzeu, zvracení a v závažnějším případě vředy a krvácení. Mezi další postižené orgány patří játra, plíce, centrální nervový systém a kůže. V ledvinách snižují průtok krve a v závažnějším případě mohou způsobovat nekrózy³.

3. Výskyt reziduí nesteroidních antiflogistik ve složkách vodního ekosystému

Farmaceutické přípravky kontaminující vodní zdroje jsou stále aktuálním celosvětovým problémem¹⁴. Vzhledem k vysokému množství nesteroidních antiflogistik užívaných k léčbě lidí a zvířat dochází k jejich zvýšené akumulaci v životním prostředí¹⁵. Nesprávná likvidace nepoužitých a prošlých léčiv, aktivních látek i jejich metabolitů (zejména humánních), vede také k jejich vypouštění do městských odpadních vod¹¹. Thiebault a spol.¹⁶ uvádějí, že koncentrace ibuprofenu, diklofenaku, ketoprofenu a naproxenu při vstupu do čistíren odpadních vod (ČOV) dosahovaly průměrně 2270, 245, 1700 a 1330 ng l⁻¹, zatímco po výstupu z ČOV se jejich hladina snížila na 38, 79, 47 a 58 ng l⁻¹. Účinnost čistíren odpadních vod při odstraňování léčiv závisí na jejich biologické rozložitelnosti, lipofilite a mimo jiné také na konkrétní použité čistírenské metodě¹⁷ využívající různých mechanických, chemických a biologických metod^{18,19}. Bylo například prokázáno, že použití aktivního uhlí a chloru má významný vliv na snížení reziduí látek, zatímco jiné metody běžně používané v ČOV, jako jsou granulované pískové filtry, mají nižší schopnost odstraňovat kontaminanty vodního prostředí²⁰. Některá NSAID (ibuprofen, naproxen, diklofenak) jsou úplně nebo alespoň částečně degradována biologickými procesy, na kterých se podílí řada mikroorganismů (bakterie a houby)²¹. Čističky odpadních vod však nejsou přímo určeny k odstraňování farmak z odpadních vod, proto nemohou všechna rezidua zcela eliminovat. Udává se, že čistírenské procesy mají schopnost eliminovat léčiva mezi 90 a 100 %, tudíž i v případě 99% účinnosti mohou stále rezidua farmak, jejich metabolity a produkty degradace v čistírnách jakožto biologicky aktivních látek kontaminovat vodní prostředí²².

3.1. Rezidua v abiotických složkách

Ža účelem studií výskytu reziduí NSAID v abiotické složce vodního ekosystému se odebírají vzorky vod a sedimentů. Mezi nejčastěji detekovaná NSAID se řadí ibuprofen, diklofenak, naproxen a ketoprofen. Jejich výskyt v sedimentech je uváděn v rozmezí od 0,7 do 2750 ng g⁻¹, jak poukazuje tab. I. Rezidua ibuprofenu byla detekována v sedimentech dvou řek v Nigérii v hloubce 0–10 cm autority Ogunwale a Saliu²³ a dále v Brazílii, jak udávají studie^{24,25}. Přítomnost diklofenaku v sedimentech mořské zátoky Cádiz ve Španělsku popisují Pintado-Herrera a spol.²⁶. V roce 2010 zde byla naměřena koncentrace 10 ng g⁻¹, avšak o rok později autoři Maranhão a spol.²⁷ zjistili na stejném místě mnohem nižší množství diklofenaku (1,5 ng g⁻¹). Tento rozdíl je pravděpodobně způsoben různě hlubokým odběrem sedimentů. První odběr byl proveden v hloubce 0–2 cm, zatímco o rok později byly vzorky odebrány z hloubky až 10 cm. Neexistuje tvrzení, které by vyvrátilo či potvrdilo hypotézu, že nejvyšší koncentrace této látky jsou obsaženy v povrchových vrstvách sedimentu. Podobné hodnoty naměřili také Martín a spol.²⁸, jak poukazuje tab. I. Varga a spol.²⁹ a Garcia-Medina a spol.³⁰

detekovali v sedimentech řeky Dunaj pouze naproxen a diklofenak, který byl nejčastěji detekovanou látkou ve studii autorů Montago a spol.³¹

Jak uvádí Tyumina a spol.³², množství jednotlivých sloučenin v povrchových vodách se obvykle pohybují v rozmezí několika desítek ng l^{-1} až stovek $\mu\text{g l}^{-1}$. Výskyt nesteroidních antiflogistik je v naší studii v rozmezí od 1,56 do 33 900 ng l^{-1} , viz tab. I. Skočovská³³, která se zabývala stanovováním NSAID v povrchových vodách řeky Labe, naměřila nejvyšší koncentrace reziduí ibuprofenu na řece Cidlině v Lukové. Ibuprofen se řadí v ČR k nejvíce distribuovaným léčivům. Vyšší hladiny nesteroidních antiflogistik v řece Labe byly zjištěny autory Maršik a spol.³⁴. Výskytem NSAID ve vodách Alžírsko, USA či Kolumbie se zabývali autoři Kermia a spol.³⁵, Vilimanovic a spol.³⁶ či Pemberthy a spol.³⁷, přičemž nejvíce zastoupeným léčivem byl diklofenak v zálivu Urabá v množství 830 ng l^{-1} . Folarin a spol.³⁸ našli rezidua diklofenaku v lagunách Lagos a Ologe v maximální koncentraci 519 ng l^{-1} . Baranowska a Bartosz³⁹, kteří odebrali vzorky vod z různých míst v Polsku, objevili jako nejčastěji se vyskytující NSAID diklofenak, naproxen a ketoprofen. Praveenkumarreddy a spol.⁴⁰ našli v indických řekách významné množství diklofenaku a naproxenu, López-Serna a spol.⁴¹ naměřili ve španělské řece Llobregat maximální hladiny ibuprofenu (186,68 ng l^{-1}) a diklofenaku (176,78 ng l^{-1}). V jiné studii autoři Di Poi a spol.⁴² sledovali četnost nesteroidních antiflogistik v mořských vodách oblasti Normandie. Rezidua ibuprofenu a diklofenaku byla nalezena pod detekční limity ($<1 \text{ ng l}^{-1}$), zatímco ketoprofen dosáhl 1,56 ng l^{-1} . Sibeko a spol.⁴³ detekovali naproxen v množství 1000–3800 ng l^{-1} v africké řece Mbokodweni, jiní autoři Hlengwa a Mahlambi¹⁸ monitorovali výskyt NSAID v devíti afrických řekách. Výsledky studie ukázaly, že látky ibuprofen a naproxen byly přítomny v sedmi řekách s maximálními koncentracemi 33 900 ng l^{-1} a 9710 ng l^{-1} , zatímco diklofenak pouze ve čtyřech řekách (tabulka I).

3.2. Rezidua v biotických složkách

Léčiva, která jsou rozpustná ve vodě, se mohou dále kumulovat ve vodních organismech¹⁴, jako jsou ryby, bezobratlí (bentos) a plankton. Xie a spol.⁴⁴ konstatují, že obecně vyšší koncentrace léčiv byly nalezeny v zoobentosu (mlži rodu *Anodonta* a *Corbiculidae* a plži rodu *Bellamyia sp.*) v porovnání s planktonem, krevetami a svalovinou ryb. V rybích tkáních převažoval obsah reziduí léčiv v mozku a játrech oproti svalovině a žábrám. Nejvíce studií zabývajících se výskytem reziduí v biotických složkách vodního prostředí je zaměřena na ryby, u kterých lze rezidua nesteroidních antiflogistik nalézt v krevní plasmě, svalovině či játrech. Autoři Brown a spol.⁴⁵ uvádějí jako nejčastěji detekovaná NSAID ibuprofen, naproxen a diklofenak. Nalezené koncentrace v orgánech vodních organismů jsou uvedeny v tab. II. I přesto látky jako diklofenak a ibuprofen, navzdory jejich přítomnosti ve vodě, byly ne vždy detekovány v tkáních ryb³⁷. Brozinski a spol.⁴⁶ popisují nález naproxenu ve

všech šesti vzorcích krevní plasmy cejna a plotice a diklofenaku v pěti vzorcích. Nejméně detekovanou látkou byl ibuprofen ve třech vzorcích obou ryb. Bickley a spol.⁴⁷ sledovali výskyt hladiny diklofenaku v krevní plasmě po 48 h a 21 dnech expozice (1000, 5000 a 25 000 ng l^{-1}). Po 48 hodinách expozice byly plazmatické hladiny diklofenaku 6,4; 35,3 a 205 ng ml^{-1} , za 21 dní významně vzrostly na 26,1; 113,1 a 510,7 ng ml^{-1} . Arguello-Pérez a spol.⁴⁸ zkoumali výskyt různých léčiv ve svalovině mořských ryb, z nichž nejvyšších hodnot dosahoval naproxen. Vysoká bioakumulace ibuprofenu byla detekována autory Ogunwole a Saliu²³ ve svalovině ryb z nigérijských řek. Jiní autoři jako Ojemaye a Petrik⁴⁹ a Huerta a spol.⁵⁰ monitorovali přítomnost léčiv ve vzorcích sladkovodních ryb. Výsledky odhalily rezidua diklofenaku ve svalovině s maximálními koncentracemi 1,812 a 0,0007 ng kg^{-1} . Naproti tomu diklofenak dosahoval nejvyšších hodnot u mořských mlžů, než u ryb, jak uvádí autoři studií Moreno-González a spol.⁵¹, Mezzelani a spol.⁵² a Capolupo a spol.⁵³. Výskytem NSAID u vodních bezobratlých se dále zabývali Omar a spol.⁵⁴ a Ikkere a spol.⁵⁵, kteří našli u sladkovodních bezobratlých, jako jsou velevrub nadmutý (*Unio tumidus*) a malířský (*Unio pictorum*), škeble říční (*Anodonta anatina*), škeble rybníčná (*Anodonta cygnea*) a slávička mnohotvárná (*Dreissena polymorpha*), ze všech nesteroidních antiflogistik pouze ibuprofen. Miller a spol.⁵⁶ se věnovali přítomnosti reziduí u vodních bezobratlých, jako jsou dafnie (*Daphnia magna*) a vodní blechy (*Ceriodaphnia dubia*) (tabulka II).

4. Vliv nesteroidních antiflogistik na vodní organismy

I přesto, že jsou léčiva navržena tak, aby měla nízkou toxicitu, existuje zde riziko nežádoucích účinků na vodní organismy⁵⁷, u nichž mohou negativně ovlivnit fyziologii a reprodukci, případně vážně poškodit jejich tkáň²¹.

4.1. Vliv na producenty

Studium inhibičního účinku nesteroidních antiflogistik na producenty vodního prostředí se nejčastěji provádí na zástupcích fytoplanktonu (řas), jde o tzv. řasové testy toxicity. Experimenty obecně probíhají na umělých kultivačních médiích ošetřených NSAID s optimálním osvětlením a teplotou pro sledované organismy. Nejvíce testovanými léčivy jsou ibuprofen a diklofenak s ohledem na jejich časté používání člověkem. Bácsi a spol.⁵⁸ ve své studii zkoumali vliv pěti nesteroidních antiflogistik zahrnující ibuprofen, diklofenak, diflunisal, kyselinu mefenamovou a piroxikam v koncentraci 0,1 mg ml^{-1} na sinice (*Synechococcus elongatus*, *Microcystis aeruginosa*, *Cylindrospermopsis raciborskii*). Na základě sníženého obsahu chlorofylu-a byly sinice odolnější vůči NSAID než dále testované zástupci řas druhů *Desmodesmus*, *Haematococcus*, *Cryptomonas* a *Dunaliella*. V dalším experimentu na řasách *Desmodesmus communis*, *Haematococcus pluviialis*, *Cryptomonas ovata* se zjistilo, že ibuprofen a diklofe-

Tabulka I

Koncentrace vybraných nesteroidních antiflogistik ve vzorcích vody a sedimentu

Léčivo	Lokalita	Matrice	Koncentrace	Lit.
Ibuprofen	Česká republika (řeka Labe a její přítoky)	voda	1600 ng l ⁻¹	33
	Alžírsko (oblast El-harrach)	voda	373 ng l ⁻¹	35
	Indie (řeka Gurupura)	voda	170 ng l ⁻¹	40
	Kolumbie (záliv Urabá)	voda	120–460 ng l ⁻¹	37
	Španělsko (řeka Llobregat)	voda	134,75–186,68 ng l ⁻¹	41
	Česká republika (řeka Labe)	voda	3210 ng l ⁻¹	34
	USA (řeka Delaware)	voda	3,7–152 ng l ⁻¹	36
	Afrika (9 různých řek)	voda	340–33 900 ng l ⁻¹	18
	Nigérie (řeka Owena a Ogbese)	voda	20–5000 ng l ⁻¹	23
	Nigérie (řeka Owena a Ogbese)	sediment	1750–2750 ng g ⁻¹	23
	Afrika (řeka Msunduzi)	sediment	11 ng g ⁻¹	31
	Brazílie (zátoka Todos os Santos a pobřeží Salvadoru)	sediment	14,3 ng g ⁻¹	24
	Brazílie (laguna Itaipu–Piratininga)	sediment	0,7–2,3 ng g ⁻¹	25
Diklofenak	Česká republika (řeka Labe a její přítoky)	voda	310 ng l ⁻¹	33
	Alžírsko (oblast El-harrach)	voda	85 ng l ⁻¹	35
	Indie (řeka Gurupura)	voda	1600 ng l ⁻¹	40
	Kolumbie (záliv Urabá)	voda	120–830 ng l ⁻¹	37
	Nigérie (laguna Lagos a Ologe)	voda	136–519 ng l ⁻¹	38
	Česká republika (řeka Labe)	voda	1080 ng l ⁻¹	34
	Polsko (řeka Odra)	voda	429 ng l ⁻¹	39
	Afrika (9 různých řek)	voda	230–10 500 ng l ⁻¹	18
	Španělsko (řeka Llobregat)	voda	89,53–176,78 ng l ⁻¹	41
	Maďarsko (řeka Dunaj)	sediment	5–38 ng g ⁻¹	29
	Afrika (řeka Msunduzi)	sediment	309 ng g ⁻¹	31
	Španělsko (zátoka Cádiz)	sediment	10 ng g ⁻¹	26
	Španělsko (zátoka Cádiz)	sediment	1,5 ng g ⁻¹	27
Naproxen	Česká republika (řeka Labe a její přítoky)	voda	160 ng l ⁻¹	33
	Afrika (řeka Mbokodweni)	voda	1000–3800 ng l ⁻¹	43
	Afrika (9 různých řek)	voda	60–9710 ng l ⁻¹	18
	Indie (řeka Gurupura)	voda	8800 ng l ⁻¹	40
	Španělsko (řeka Llobregat)	voda	67,38–81,05 ng l ⁻¹	41
	Česká republika (řeka Labe)	voda	1423,8 ng l ⁻¹	34
	Polsko (řeka Odra)	voda	128 ng l ⁻¹	39
	Španělsko (řeka Guidamar)	sediment	11,2 ng g ⁻¹	28
	Maďarsko (řeka Dunaj)	sediment	2–20 ng g ⁻¹	29
	Evropa (řeka Dunaj)	sediment	7–57 ng g ⁻¹	30
Ketoprofen	Česká republika (řeka Labe a její přítoky)	voda	18 ng l ⁻¹	33
	Česká republika (řeka Labe)	voda	929,8 ng l ⁻¹	34
	Indie (řeka Gurupura)	voda	1500 ng l ⁻¹	40
	Španělsko (řeka Llobregat)	voda	3,18 ng l ⁻¹	41
	Česká republika (řeka Vltava)	voda	116 ng l ⁻¹	39
	Polsko (řeka Odra)	voda	258 ng l ⁻¹	39
	Francie (mořské vody oblasti Normandie)	voda	1,56 ng l ⁻¹	42
	Afrika (řeka Msunduzi)	sediment	57 ng g ⁻¹	31

nak inhibovaly jejich růst, přičemž druh *C. ovata* byl vůči NSAID nejcitlivější. Ve srovnání s kontrolou byl také snížen obsah chlorofylu a (cit.⁵⁸). Ibuprofen a ketoprofen dále inhibovaly růst řas druhu *Scenedesmus obliquus* ($IC_{50} = 4,03$ a $123,29 \text{ mg l}^{-1}$ za 24 h). Léčiva také snížila obsah chlorofylu a karotenoidů a expresi genů odpovědných za transport fotosyntetických elektronů⁵⁹. Naproxen působil inhibicí růstu u dvou řas druhu *Cymbella* a *Scenedesmus quadricauda* v závislosti na koncentraci a délce expozice (100 mg l^{-1} , 24 h). Inhibice růstu se zvyšovala spolu s rostoucí hladinou naproxenu a snižovala se s rostoucí dobou expozice. Tento jev lze připsat účinkům peroxidas, které byly řasami neustále produkovány a jejichž schopnost je odstraňovat znečišťující látky. Významný byl také pokles chlorofylu a, chlorofylu b, karotenoidů a počtu enzymatických antioxidantů, což mělo za následek zvýšenou akumulaci volných radikálů (OH^- a H_2O_2)⁶⁰.

4.2. Vliv na konzumenty

Většina experimentálních prací je zaměřena na sledování účinků diklofenaku, naproxenu a ketoprofenu na různé druhy ryb a jejich vývojová stádia. Použité koncentrace testovaných látek vycházejí ve většině případů z environmentálních koncentrací naměřených v povrchových vodách.

Prášková a spol.⁵⁷ provedli embryo-larvální test toxicity (OECD 210) na kapru obecném (*Cyprinus carpio*) s ketoprofenem (0,003; 2,1; 6,3 a 21 mg l^{-1}). Ketoprofen nezpůsobil během testu žádné morfologické anomálie, avšak všechny použité koncentrace měly negativní vliv na vývoj embrya, ale nikoli na mortalitu. Negativně působily také na tělesnou hmotnost a velikost ryb. Na závěr bylo konstatováno, že v českých řekách mohou mít zvýšené hladiny ketoprofenu nežádoucí účinky na růst a vývoj embryí a larvální stádia kaprů. Účinky diklofenaku u kapra obecného sledovali také Derakhsh a spol.⁶¹ v testu toxicity OECD 230 na žábry, játra a ledviny (1,25; 2,5 a 5 mg l^{-1} , 21 dní). Histopatologický nálezn následně odhalil alteraci ledvin, (zmenšení glomerulů a nekrózu epiteliálních buněk tubulů), hyperplazii žaber a histopatologické změny v játrech jako degenerace, vakuolizace a nekróza hepatocytů. Největší poškození bylo zaznamenáno na žábřích, které se jako první setkávají s cizorodými látkami vodního prostředí. Podobného výsledku dosáhli také Memmert a spol.⁶³, kteří v experimentu (OECD 210) se pstruhem duhovým (*Oncorhynchus mykiss*) odhalili výskyt hyalinních inkluzí v ledvinách, zvýšený počet basofilů v játrech a zánětlivá ložiska na žábřích. Tato poškození byla přítomná při všech koncentracích (3,2; 10; 32; 100; 320 a $1000 \text{ } \mu\text{g l}^{-1}$), avšak stupeň závažnosti těchto poškození byl pouze minimální. Nefrotoxicita diklofenaku je pravděpodobně způsobena inhibicí isoforem enzymů COX-1 nebo COX-2, které se účastní syntézy prostaglandinů. Jak se shodují někteří autoři, diklofenak se řadí mezi nejtoxictější látky ze skupiny nesteroidních antiflogistik. O jeho účinku je známo, že poškozuje renální i gastrointestinální tkáň u několika taxonů obratlovců²¹.

Jiní autoři dále popisují vliv diklofenaku a naproxenu

na lososovité ryby. V rámci pokusu se zjistilo, že ryby vystavené naproxenu po dobu 27 dní ($1232 \text{ } \mu\text{g l}^{-1}$) vykazovaly léze na spodní čelisti oproti kontrolní skupině. Dále byly zaznamenány histologické změny na ledvinách a narušení exprese jaterních genů. Podobné změny na orgánech způsobil i diklofenak, avšak ten negativně ovlivňoval organismus ryb již při nejnižší zvolené koncentraci $4,6 \text{ } \mu\text{g l}^{-1}$, zatímco naproxen při $299 \text{ } \mu\text{g l}^{-1}$. Z tohoto pokusu tedy plyne, že diklofenak představuje pro ryby větší environmentální riziko než naproxen⁶⁵. V dalším testu toxicity (OECD 210) se sledovaly účinky ibuprofenu, diklofenaku a samostatně i v kombinaci na raná vývojová stádia života lína obecného (*Tinca tinca*). Dávka $60 \text{ } \mu\text{g l}^{-1}$ během 35 dní výrazně ovlivnila hladinu antioxidantních enzymů u jednotlivých léčiv, zatímco stejná koncentrace NSAID v kombinaci (1:1:1) neměla na hladinu antioxidantních enzymů vliv¹⁴. U kapra obecného (*C. carpio*) byl dále proveden experiment s ibuprofenem (OECD 236) na embryonální vývoj, teratogenitu, oxidativní stres v oocytech a embryích ($1,5$ – $11,5 \text{ } \mu\text{g l}^{-1}$). Mezi hlavní poruchy embryonálního vývoje patřilo opoždění líhnutí, hypopigmentace, deformace žloutku a opoždění vývoje. Vlivem aplikace ibuprofenu došlo také ke zvýšení hladin antioxidantních enzymů. Z toho plyne, že i environmentální koncentrace ibuprofenu mohou u ryb, jako je *C. carpio*, vyvolat embryotoxicitu a teratogenní účinky⁶⁴.

Ibuprofen a diklofenak byl využit také při embryo-larválním testu toxicity zabývající se kardiovaskulárním aparátem dánia pruhovaného (*Danio rerio*) v dávkách 0,04; 0,2; 1; 5 a $25,0 \text{ } \mu\text{g l}^{-1}$. Během pokusu ibuprofen významně zvýšil srdeční výdeje embryí (0,91; 4,3 a $21,9 \text{ } \mu\text{g l}^{-1}$), zatímco diklofenak vedl k inhibici spontánních svalových kontrakcí a snížení rychlosti líhnutí embryí při nejvyšší koncentraci $24,1 \text{ } \mu\text{g l}^{-1}$. Na fyziologii a hemodynamiku (proudění krve) srdce měl nevýznamný vliv⁶⁵. Toxické účinky diklofenaku pozorovali autoři Štěpánová a spol.⁶⁶ na embryích a larvách *C. carpio* v množství 0,015; 0,03; 1 a 3 mg l^{-1} . Během 30denního testu toxicity (OECD 210) došlo ke zvýšení mortality, aktivity glutathion-S-transferasy (GST) a snížení aktivity glutathionreduktasy (GR) při nejvyšší testované koncentraci. Gao a spol.⁶⁷ zkoumali účinky nesteroidních antiflogistik (ibuprofenu, diklofenaku, naproxenu) na kapra obecného. Čtyři experimentální skupiny byly vystaveny výše zmíněným NSAID v kombinaci ($0,1 \text{ } \mu\text{mol l}^{-1}$), persíranu sodnému (PS) ozářeným UV světlem (30 min, $10 \text{ } \mu\text{mol l}^{-1}$), NSAID ošetřeným UV/PS zářením po dobu 5 a 30 min. Během experimentu došlo k významnému zvýšení obsahu bílkovin a snížení hladin antioxidantních enzymů (SOD, CAT, GPx) u všech exponovaných skupin ve srovnání s kontrolou, přičemž největší zvýšení/snížení bylo patrné v poslední skupině. Poměr GSH/GSSG významně poklesl u skupin ryb ošetřených UV/PS zářením po dobu 30 min. Na závěr autoři konstatovali, že UV/PS záření vykazuje vyšší toxicitu než NSAID. V testu s tilápií nilskou (*Oreochromis niloticus*) ovlivnil diklofenak biochemické ukazatele po 60 dnech tak, že snížil hladinu celkového proteinu a zvýšil hladinu glukosy a jaterních enzymů (ALT, AST) při koncentraci $0,68 \text{ mg l}^{-1}$. Aktivita některých antioxidantních enzymů

Tabulka II

Koncentrace vybraných nesteroidních antiflogistik ve vzorcích vodních organismů

Léčivo	Organismus	Matrice	Koncentrace	Lit.
Ibuprofen	pstruh duhový (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	krevní plasma	84 ng ml ⁻¹	45
	cejn velký (<i>Abramis brama</i>)	krevní plasma	16–34 ng ml ⁻¹	46
	plotice obecná (<i>Rutilus rutilus</i>)			
	mořské ryby (14 druhů)	svalovina	100–280 ng kg ⁻¹	48
	keříčkovce červenolemý (<i>Clarias Gariepinus</i>)	svalovina	0,01–15 ng kg ⁻¹	23
	tilapie červenobřichá (<i>Coptodon zillii</i>)			
	bezobratlí	–	83,65 ng g ⁻¹	56
	sladkovodní mlži	svalovina	0,52–109 ng g ⁻¹	55
Diklofenak	pstruh duhový (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	krevní plasma	12 ng ml ⁻¹	45
	jelečec velkohlavý (<i>Pimephales promelas</i>)	krevní plasma	6,4–510,7 ng ml ⁻¹	47
	cejn velký (<i>Abramis brama</i>)	krevní plasma	6–95 ng ml ⁻¹	46
	plotice obecná (<i>Rutilus rutilus</i>)			
	cípal zlatý (<i>Liza aurata</i>)	svalovina	0,0013 ng kg ⁻¹	51
	pakaprovec severní (<i>Catostomus commersonii</i>)	svalovina	0,0007 ng kg ⁻¹	50
	4 druhy afrických ryb	svalovina	0,551–1,812 ng kg ⁻¹	49
	slávka středomořská (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	svalovina	2,1–16,11 ng g ⁻¹	52 a 53
	křížovec rudomořský (<i>Arius thalassinus</i>)	svalovina	0,001–0,01 ng kg ⁻¹	54
	smuha okatá (<i>Pennahia anea</i>)			
	měkkýši (<i>Nerita lineata</i>)	svalovina	0,73–9,57 ng g ⁻¹	54
	cípal zlatý (<i>Liza aurata</i>)	játra	2,2 ng g ⁻¹	51
	bezobratlí	–	15 ng g ⁻¹	56
Naproxen	pstruh duhový (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	krevní plasma	14 ng ml ⁻¹	45
	cejn velký (<i>Abramis brama</i>)	krevní plasma	6–32 ng ml ⁻¹	46
	plotice obecná (<i>Rutilus rutilus</i>)			
	mořské ryby (14 druhů)	svalovina	100–310 ng kg ⁻¹	48

(GSH, GST, SOD, CAT) se zvyšovala s rostoucí hladinou diklofenaku⁶⁸.

V jiné studii s anténovkou nejpodivnější (*Rhamdia quelen*) došlo ke zvýšení hladiny hořčiku a GST v ledvinách všech testovaných skupin a snížení počtu leukocytů v krevní plazmě po 14denní expozici ibuprofenu 0,1 a 1 μg l⁻¹ (cit.⁶⁹). Ogunwole a spol.⁷⁰ sledovali efekt ibuprofenu na hematologické a histologické parametry keříčkovce červenolemého (*Clarias gariepinus*) v různém časovém rozmezí. Jak ukázal test akutní toxicity OECD 203 (96 h), ibuprofen byl pro *C. gariepinus* mírně toxický (LC₅₀ = 3,78 mg l⁻¹). Po 15 dnech došlo u exponovaných ryb k významnému zvýšení červených a bílých krvinek, hemoglobinu a monocytů, zatímco hladina lymfocytů, MCV (střední objem erytrocytu) a MCH (střední obsah erytrocytu) poklesla. Za 30 dní nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly ve výše uvedených parametrech vyjma MCV a MCH, které byly trvale sníženy po celou dobu experimentu v porovnání s kontrolní skupinou. Koncentrace ibuprofenu 0,038 a 0,0038 mg l⁻¹ po 15 a 30 dnech vyvolala histopatologické deformity na žábřácích (nekrózy lamel). Játra vykazovala normální strukturu po

15 dnech, za 30 dní dávka 0,0038 mg l⁻¹ odhalila mírné vaskulární překrvení jater. Naopak v ledvinách ibuprofen způsobil mírné vaskulární překrvení (0,038 mg l⁻¹, 15 dní), zatímco 30. den nebyly u ryb pozorovány žádné deformity tkáně. Berekotoglu a spol.¹⁵ zkoumali toxicitu (OECD 212) sedmi různých nesteroidních antiflogistik na embryonální vývoj *D. rerio*. Při vyšších koncentracích zjistili, že NSAID jsou toxické pro embryo, protože způsobují mortalitu a zpoždění líhnutí. Výsledkem byl tedy negativní dopad nesteroidních antiflogistik na reprodukci. Ji a spol.⁷¹ ve svém pokusu (OECD 229) u ryb *D. rerio* prokázali, že diklofenak, ibuprofen a naproxen významně zvyšují hladinu 17β-estradiolu a snižují hladinu testosteronu. U ryb po 21 dnech látky způsobovaly problémy s reprodukcí, konkrétně se jedná o opožděné líhnutí, a to i po převodu do čisté nekontaminované vody.

INSAID negativně působí nejen na ryby, ale také na mořské měkkýše chované v akvakultuře. Trombini a spol.⁷² pozorovali u mlžů druhu *Ruditapes philippinarum* změny biochemických markerů oxidativního stresu (SOD, CAT, GR, GST, lipoperoxidace – LPO) po expozici diklofenaku a ibuprofenu v dávce 15 μg l⁻¹. U plžů, konkrétně

terčovníka kýlnatého (*Planorbis carinatus*), vykazoval ibuprofen chronické účinky, kdy při nejvyšší testované koncentraci (5,36 mg l⁻¹) inhiboval líhnutí vajíček⁷³. Účinky ibuprofenu byly dále zkoumány na různých korýších a vířnících, typických zástupcích zooplanktonu vodního prostředí. Po 14denní expozici ibuprofenu (20, 40 a 80 mg l⁻¹) u hrotnatky velké (*Daphnia magna*) byly pozorovány inhibiční účinky na reprodukci. Reprodukce se snižovala s rostoucí hladinou ibuprofenu, přičemž při dávce 80 mg l⁻¹ se reprodukce úplně zastavila⁷⁴. Behaviorální a fyziologické účinky různých koncentrací ketoprofenu (0,005; 0,05; 0,5; 5 a 50 mg l⁻¹) na *D. magna* byly předmětem studie autorů Brownik a spol.⁷⁵ Po 24 a 48 hodinách došlo ke snížení frekvence plavání u všech testovaných skupin. Frekvence skákání se snižovala s vyšší dávkou ketoprofenu, zatímco nízké koncentrace vedly ke stimulaci pohybu. Fyziologické procesy (srdeční činnost, aktivita hrudních končetin a pohyb dolní čelisti) byly inhibovány po 48 hodinách. V jiném testu toxicity s blešivcem velkým (*Gammarus pulex*) způsobily nízké dávky ibuprofenu (1–100 ng l⁻¹) pokles aktivity. Tyto dávky, jak popisují Marchlewicz a spol.⁷³, odpovídají sledovaným koncentracím této látky v životním prostředí. *G. pulex* a *Hyaella azteca* byly použity jako modelové organismy v experimentu Fu a spol.⁷⁶. Letální koncentrace LC₅₀ diklofenaku u obou druhů činila 175 a 216 mg l⁻¹ v uvedeném pořadí. Metabolit diklofenaku (methylester) vykazoval vůči oběma organismům mnohonásobně vyšší toxicitu, přičemž u *H. azteca* hodnota LC₅₀ dosáhla 0,53 mg l⁻¹. U *G. Pulex* nemohla být hodnota LC₅₀ přesně stanovena kvůli špatné rozpustnosti metabolitu ve vodě. Vířníci (*Rotatoria*) tvoří početnou skupinu zooplanktonu, z důvodu jejich vysoké citlivosti a reprodukční schopnosti jsou využívány pro hodnocení rizik spojených s farmaceutickými přípravky. Druhy *Brachionus calyciflorus* a *Brachionus havanaensis* byly vystaveny třem subletálními koncentracím ibuprofenu (25, 12,5 a 6,25 mg l⁻¹). Použity byly tabulky života, tzv. úmrtnostní tabulky, zahrnující standardní vzorce jako míru mortality, reprodukce, plodnost a míru populačního přírůstku. Studie ukázala, že míra mortality a reprodukce se podobně jako u předchozích studií zvyšovala se vzrůstající hladinou testované látky. Snižovala se plodnost u obou druhů při koncentraci ibuprofenu 12,5 mg l⁻¹. Míra populačního přírůstku *B. calyciflorus* nebyla významně ibuprofenem ovlivněna, avšak u *B. havanaensis* došlo k významnému poklesu⁷⁷.

4.3. Vliv na destruenty

I přesto, že většina studií zabývající se vlivem NSAID je zaměřena na vodní obratlovce či bezobratlé, existuje i nepatrné množství těch, které jsou zaměřené na zástupce skupiny destruentů, jako jsou např. bakterie (tzv. bakteriální testy toxicity). Marchlewicz a spol.⁷³ ve své studii popisují vliv nesteroidních antiflogistik, zejména jejich metabolitů, na druh bakterií vyskytujících se ve vodách (*Photobacterium phosphoreum*). Při testech akutní toxicity nejsou ve většině případů metabolity těchto látek brány v úvahu, což znemožňuje vyhodnotit jejich skutečné rizi-

ko. Uvádějí například, že hydroxylové metabolity ibuprofenu, které byly nalezeny v odpadních i povrchových vodách, jsou toxičtější než jejich původní molekula a negativně tak ovlivňují mořskou bakterii *P. phosphoreum*. Jak konstatují Ivshina a spol.⁷⁸, ve vodním prostředí se obvykle nachází směs různých léčiv. Studie prokázala, že kombinace diklofenaku a ibuprofenu vykazuje vyšší toxicitu na *Rhodococcus ruber* (kmen IEGM 346), než látky působící samostatně. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) diklofenaku a ibuprofenu činila 200 a 500 mg l⁻¹, kdežto směs těchto látek zapříčinil snížení MIC až na 50 mg l⁻¹. V pokusu s mořskou bakterií *Aliivibrio fischeri* (test Microtox) se zjistilo, že NSAID vykazují vysokou toxicitu. Hodnoty EC₅₀ pro ibuprofen, naproxen, diklofenak a kyselinu salicylovou činily přibližně 39,93; 47,07; 16,31; 52,64 a 5,13 mg l⁻¹ (cit.⁷⁹). Di Nica a spol.⁸⁰ popisují inhibiční koncentrace IC₅₀ po 15minutové expozici ibuprofenu 19,1 a 37,5 mg l⁻¹. Expozice ibuprofenu a jeho vliv na bakterii *Bacillus thuringiensis* B1 (2015b) byl dále sledován v jiné studii autorů Marchlewicz a spol.⁷³. Test toxicity (MARA) prokázal, že *B. thuringiensis* je vůči ibuprofenu odolnější než jiné testované bakterie (EC₅₀ = 809,3 mg l⁻¹). Oproti tomu hodnota EC₅₀ dosáhla po expozici naproxenu až 4690 mg l⁻¹ (cit.⁸¹).

5. Závěr

Uvolňování nesteroidních antiflogistik do životního prostředí je stále celosvětovým problémem. Jak se ve svých studiích shoduje většina autorů, používání NSAID a jejich uvolňování do vodního prostředí by mělo být nadále sledováno, aby se zabránilo nepříznivým účinkům na vodní organismy. Rezidua těchto látek jsou patrná nejen ve vodách a sedimentech, ale dostávají se také do vodních organismů, u kterých mohou poškozovat jejich vývoj a růst. Mezi nejčastěji detekovaná NSAID autoři studií uvádějí ibuprofen a diklofenak, které se řadí v humánní medicíně k nejvíce používaným nesteroidním antiflogistikům. Bylo zjištěno, že NSAID mohou vyvolávat u ryb oxidativní stres, snižovat plodnost a způsobovat patomorfologické změny orgánů. U bezobratlých živočichů zahrnující korýše, vodní měkkýše a další organismy, jako jsou řasy a bakterie, inhibují jejich reprodukci a růst.

Seznam zkratk

COX	cyklooxygenasa
CAT	katalasa
EC ₅₀	efektivní koncentrace 50 % (effective concentration 50)
GPx	glutathionperoxidasa
GR	glutathionreduktasa
GSH	glutathion
GST	glutathion-S-transferasa
IC ₅₀	inhibiční koncentrace (inhibitory concentration 50)
LC ₅₀	letální koncentrace 50 % (lethal concentration 50)

LPO	lipoperoxidace
MCH	střední obsah erytrocytu
MCV	střední objem erytrocytu
MIC	minimální inhibiční koncentrace
NSAID	nesteroidní antiflogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs)
SOD	superoxiddismutasa

LITERATURA

- Risser A., Donovan D., Heintzman J., Page T.: *Am. Fam. Physician* 80, 1371 (2009).
- Rao P. N. P., Knaus E. E.: *J. Pharm. Pharm. Sci.* 11, 81 (2008).
- Fokunang C. N., Fokunang E. T., Frederick K., Ngameni B., Ngadjui B.: *MOJ Toxicol.* 4, 5 (2018).
- <http://www.sukl.cz>, staženo 14. 11. 2020.
- Duz M.: *UK-Vet Equine* 3, 6 (2019).
- <http://www.uskvbl.cz>, staženo 14. 11. 2020.
- Innes J., O'Neill T., Lascelles D.: *In Practis* 32, 126 (2010).
- Horáčková K.: *Prakt. Lékáren.* 8, 85 (2012).
- Svobodová Z.: *Veterinární toxikologie v klinické praxi*, 2. vyd. Profi Press, Praha 2017.
- Kicera-Temple K., Londono L., Lanaux T. M., Buckley G. J.: *Clin. Case Rep.* 7, 1529 (2019).
- Rajesh J., Mahendran K., Bhanuprakash A., Lekshmanan A., Choudhary S., Dixit S.: *Int. J. Livestock Res.* 7, 212 (2017).
- Davies N. M., Skjodt N. M.: *Clin. Pharmacokinet.* 38, 377 (2000).
- Zádorová Z.: *Interní Med.* 12, 302 (2020).
- Stancová V., Plhalová L., Blahová J., Živná D., Bartošková M., Šíroková Z., Maršálek P., Svobodová Z.: *Vet. Med.* 62, 90 (2017).
- Bereketoglu C., Pradhan A., Olsson P. E.: *Aquat. Toxicol.* 223, 105476 (2020).
- Thiebault T., Boussafir M., Le Milbeau C.: *J. Environ. Chem. Eng.* 5, 2894 (2017).
- Šíbllová D., Biela R.: <http://vodovod.info>, staženo 29. 4. 2021.
- Hlengwa N. B., Mahlambi P. N.: *Water SA* 46, 514 (2020).
- Chopra S., Kumar D.: *Heliyon* 6, e04087 (2020).
- Gomes I. B., Maillard J. Y., Simões L. C., Simões M.: *npj Clean Water* 3, 39 (2020).
- Mehinto A. C.: *Dissertation*. The University of Exeter, Exeter (2009).
- Váňa M., Wanner F., Matoušová L., Fuksa J. K.: *VTEI* 52, 1 (2010).
- Ogunwole G. A., Saliu J. K.: *Ann. Sci. Technol.* 5, 11 (2020).
- Beretta M., Britto V., Tavares T. M., da Silva S. M. T., Pletsch A. L.: *J. Soils Sediments* 14, 1278 (2014).
- Cunha D., Muylaert S., Nascimento M., Felix L. C., Gomes G., Bila D. M., Fonseca E.: *Marine Freshwater Res.* 72, 213 (2020).
- Pintado-Herrera M. G., González-Mazo E., Lara-Martín P. A.: *Anal. Bioanal. Chem.* 405, 401 (2013).
- Maranho L. A., Garrido-Pérez M. C., Baena-Nogueras R. M., Lara-Martín P. A., Antón-Martín R., DelValls T. A., Martín-Díaz M. L.: *Ecotoxicology* 24, 368 (2015).
- Martín J., Santos J. L., Aparicio I., Alonso E.: *J. Sep. Sci.* 33, 1760 (2010).
- Varga M., Dobor J., Helenkár A., Jurecska L., Yao J., Záray G.: *Microchem. J.* 95, 353 (2010).
- García-Medina A. L., Galar-Martínez M., García-Medina S., Gómez-Olivan L. M., Razo-Estrada C.: *Water Air Soil Pollut.* 226, 195 (2015).
- Montago S., Birungi G., Moodley B., Ndungu P.: *Chemosphere* 134, 133 (2015).
- Tyumina E. A., Bazhutina G. A., Cartagena Gómez A. d. P., Ivshina I. B.: *Microbiology* 89, 148 (2020).
- Skočovská M., Ferenčík M., Svoboda M., Svobodová Z.: *Vet. Med.* 66, 208 (2021).
- Marsik P., Rezek J., Zidkov M., Kramulov B., Tauchen J., Vanek T.: *Chemosphere* 171, 97 (2017).
- Kermia A. E. B., Fouial-Djebbar D., Trari M.: *C. R. Chim.* 19, 963 (2016).
- Vilimanovic D., Andaluri G., Hannah R., Suri R., MacGillivray A. R.: *Environ. Sci.* 7, 302 (2020).
- Pemberthy M., Padilla Y., Echeverri A., Peñuela G. A.: *Heliyon* 6, e04215 (2020).
- Folarin O. S., Otitolaju A. A., Amaeze N. H., Saliu J. K.: *J. Appl. Sci. Environ. Manage.* 23, 2143 (2019).
- Baranowska I., Bartosz K.: *Pol. J. Environ. Stud.* 20, 21 (2011).
- Praveenkumarreddy Y. a 10 spoluautorů: *Emerg. Contam.* 7, 43 (2021).
- López-Serna R., Pérez S., Ginebreda A., Petrović M., Barceló D.: *Talanta* 83, 410 (2010).
- Di Poi C., Costil K., Bouchart V., Halm-Lemeille M. P.: *Environ. Sci. Pollut. Res.* 25, 6122 (2018).
- Sibeko P. A., Naicker D., Mdluli P. S., Madikizela L. M.: *Environ. Forensics* 20, 129 (2019).
- Xie Z., Lu G., Yan Z., Liu J., Wang P., Wang Y.: *Environ. Pollut.* 222, 356 (2017).
- Brown J. N., Paxéus N., Förllin L., Larsson D. G. J.: *5th IWA Specialised Conference on Assessment and Control of Micropollutants/Hazardous Substances in Water At: Frankfurt, Germany 18 June 2007*.
- Brozinski J. M., Lahti M., Meierjohann A., Oikari A., Kronberg L.: *Environ. Toxicol. Pharm.* 47, 342 (2013).
- Bickley L. K., van Aerle R., Brown A. R., Hargreaves A., Huby R., Cammack V., Jackson R., Santos E. M., Tyler Ch. R.: *Environ. Sci. Technol.* 51, 1764 (2017).
- Arguello-Pérez M. Á., Ramírez-Ayala E., Mendoza-Pérez J. A., Monroy-Mendieta M. M., Vázquez-Guevara M., Lezama-Cervantes C., Godínez-Domínguez E., Silva-Bátiz F. A., Tintos-Gómez A.: *Water* 12, 2721 (2020).
- Ojemaye C. Y., Petrik L.: *Environ. Pollut.* 252, 562 (2019).
- Huerta B., Rodríguez-Mozaz S., Lazorchak J., Barcelo D., Batt A., Wathen J., Stahl L.: *Sci. Total Environ.* 634, 542 (2018).

51. Moreno-González R., Rodríguez-Mozaz S., Huerta B., Barceló D., León V. M.: *Environ. Res.* 146, 282 (2016).
52. Mezzelani M., Gorbi S., Da Ros Z., Fattorini D., d'Er-rico G., Milan M., Bargelloni L., Regoli F.: *Mar. Environ. Res.* 121, 31 (2016).
53. Capolupo M., Franzellitti S., Kiwan A., Valbonesi P., Dinelli E., Pignotti E., Birke M., Fabbri E.: *Sci. Total Environ.* 598, 146 (2017).
54. Omar T. F. T., Aris A. Z., Yusoff F. M., Mustafa S.: *Environ. Pollut.* 248, 763 (2019).
55. Ikkere L. E., Perkons J., Sire J., Pugajeva I., Bartkevic V.: *Chemosphere* 213, 507 (2018).
56. Miller T. H., Bury N. R., Owen S. F., MacRae J. I., Barron L. P.: *Environ. Pollut.* 239, 129 (2018).
57. Prášková E., Štěpánová S., Chromcová L., Plhalová L., Voslářová E., Pištěková V., Prokeš M., Svobodová Z.: *Acta Vet. Brno* 82, 343 (2013).
58. Bácsi I., B-Bérez V., Kókai Z., Gonda S., Novák Z., Nagy S. A., Vasas G.: *Environ. Pollut.* 212, 508 (2016).
59. Wang H., Jin M., Mao W., Chen C., Fu L., Li Z., Du S., Liu H.: *Sci. Total Environ.* 707, 136176 (2020).
60. Ding T., Lin K., Yang B., Yang M., Li J., Li W., Gan J.: *Bioresour. Technol.* 238, 164 (2017).
61. Derakhsh P. M., Moradi A. M., Sharifpour I., Jamili Sh.: *Iran. J. Fish. Sci.* 19, 735 (2020).
62. Memmert U., Peither A., Burri R., Weber K., Schmidt T., Sumpster J. P., Hartmann A.: *Environ. Toxicol. Chem.* 32, 442 (2013).
63. Näslund J., Asker N., Fick J., Larsson D. G. J., Norrgren L.: *Aquat. Toxicol.* 227, 105583 (2020).
64. Gutiérrez-Noya V. M., Gómez-Oliván L. M., Ramírez-Montero M. del C., Islas-Flores H., Galar-Martínez M., Dublán-García O., Romero R.: *Sci. Total Environ.* 710, 136327 (2020).
65. Zhang K., Yuan G., Werdich A., Zhao Y.: *Environ. Pollut.* 258, 113613 (2020).
66. Štěpánová S., Prášková E., Chromcová L., Plhalová L., Blahová J., Svobodová Z.: *Environ. Toxicol. Pharm.* 35, 456 (2012).
67. Gao X., Geng J., Du Y., Li S., Wu G., Fu Y., Ren H.: *Sci. Rep.* 8, 13512 (2018).
68. Ajima M. N. O., Kumar K., Poojary N., Pandey P. K.: *Comp. Biochem. Physiol., Part C: Toxicol. Pharmacol.* 240, 108934 (2021).
69. Mathias F. T., Fockink D. H., Disner G. R., Prodocimo V., Ribas J. L. C., Ramos L. P., Cestari M. M., Silva de Assis H. C.: *Environ. Toxicol. Pharm.* 59, 105 (2018).
70. Ogunwole G. A., Saliu J. K., Osuala F. I., Oduño F. O.: *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* (2021). doi: 10.1007/s11356-020-12286-7.
71. Ji K., Liu X., Lee S., Kang S., Kho Y., Giesy J. P., Choi K.: *J. Hazard. Mater.* 254–255, 242 (2013).
72. Trombini C., Hampel M., Blasco J.: *Aquat. Toxicol.* 208, 146 (2019).
73. Marchlewicz A., Guzik U., Hupert-Kocurek U., Nowak A., Wilczyńska S., Wojcieszynska D.: *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 24, 7572 (2017).
74. Hayashi Y., Heckmann L. H., Callaghan A., Sibly R. M.: *Ecotoxicology* 17, 246 (2008).
75. Bownik A., Jasieczek M., Kosztowny E.: *Sci. Total Environ.* 725, 138312 (2020).
76. Fu Q., Fedrizzi D., Kosfeld V., Schlechtriem Ch., Ganz V., Derrer S., Rentsch D., Hollender J.: *Environ. Sci. Technol.* 54, 4400 (2020).
77. González-Peréz B. K., Sarma S. S. S., Nandini S.: *Egypt. J. Aquat. Res.* 42, 341 (2016).
78. Ivshina I. B., Tyumina E. A., Kuzmina M. V., Vikharaeva E. V.: *Sci. Rep.* 9, 9159 (2019).
79. Dökmeci A. H., Dökmeci I., Ibar H.: *Environ. Processes* 1, 95 (2014).
80. Di Nica V., Villa S., Finizio A.: *Environ. Toxicol. Chem.* 36, 807 (2017).
81. Gorny D., Guzik U., Hupert-Kocurek K., Wojcieszynska D.: *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 167, 505 (2019).

J. Láníková, J. Blahová, and Z. Svobodová
(*Department of Animal Protection and Welfare & Veterinary Public Health, University of Veterinary Sciences Brno*): **Occurrence of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Aquatic Environment and their Effects on Aquatic Organisms**

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are drugs with analgesic, antipyretic and anti-inflammatory effects. They are widely used in human and veterinary medicine. The most used NSAIDs include ibuprofen, diclofenac, naproxen and ketoprofen. Due to their excessive use and insufficient disposal in wastewater treatment plants, through which the active substances of medicinal products, their degradation products and metabolites can pass, surface water pollution occurs. This fact may have a negative impact on aquatic organisms. It was found that non-steroidal anti-inflammatory drugs can in increased concentration cause oxidative stress, damage to the liver, gills and kidneys and cause reproductive disorders in fish. They also negatively affect aquatic invertebrates, representatives of producers (phytoplankton) and destruents (bacteria), in which they have an inhibitory effect on growth and reproduction. The present review summarizes the existing knowledge regarding the occurrence of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the aquatic environment and their effects on aquatic organisms.

Keywords: fishes, benthos, ibuprofen, diclofenac, naproxen, ketoprofen