

FOTOTOKSYCZNOŚĆ LEKÓW DLA ORGANIZMÓW WODNYCH - WAŻNY ELEMENT W OCENIE RYZYKA ŚRODOWISKOWEGO

Milena Wawryniuk*, Grzegorz Nałęcz-Jawecki

Zakład Badania Środowiska, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej,
Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

* autorka korespondująca, tel: +48 22 572 0740, e-mail: mwawryniuk@wum.edu.pl

Otrzymano 25.07.2018, zaakceptowany 30.08.2018, zamieszczony 24.10.2018

STRESZCZENIE

Leki wprowadzane do ekosystemów wodnych ulegają przemianom, zarówno biotycznym, jak i abiotycznym. Jednym z najważniejszych procesów abiotycznych jest fotodegradacja, w wyniku której mogą powstać produkty o trudnych do przewidzenia właściwościach biologicznych. W ostatnich latach znacznie wzrosła liczba publikacji na temat potencjalnego ryzyka środowiskowego wynikającego z powszechnej obecności substancji czynnych leków w wodach powierzchniowych. Jednakże dane na temat obecności w wodzie i oddziaływania na organizmy wodne produktów fotorozkładu leków są wciąż ograniczone.

W niniejszej pracy przeanalizowano 34 doniesienia naukowe opublikowane w latach 2007-2017 dotyczące badania toksyczności fotoproduktów, a raczej mieszanin powstałych w wyniku naświetlania w sumie 59 substancji czynnych leków. Fototoksyczność omówiono w oparciu o wyniki badań przeprowadzonych na 7 wodnych organizmach testowych, będących przedstawicielami różnych grup taksonomicznych i wszystkich poziomów troficznych. Przedstawiono zastosowane metodyki, najważniejsze wyniki eksperymentów, a także zaproponowano główne kierunki przyszłych badań.

SŁOWA KLUCZOWE: toksyczność, fotodegradacja, leki w środowisku, organizmy wodne.

ABSTRACT

PHOTOTOXICITY OF PHARMACEUTICALS IN AQUATIC ORGANISMS - AN IMPORTANT ELEMENT OF ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT

Pharmaceuticals introduced into aquatic ecosystems undergo various biotic and abiotic transformations. Of these, photodegradation is one of the most important abiotic processes. The biological properties of the resulting products are difficult to predict. In recent years, there was a surge in the number of publications on potential environmental risks associated with the presence of pharmacologically active substances in aquatic environments. However, information related to the levels of drug photodegradation products and their effects on aquatic organisms remains limited.

This review is focused on 34 publications from 2007-2017, in which investigations of the toxicity of photodegradation products were reported. Products, or product mixtures, of the irradiation of a total of 59 active pharmaceuticals were studied. Phototoxicity is discussed based on the results of studies in 7 aquatic organisms, which represent different taxonomic groups and all trophic levels. In this review, the methodology and the most important results of photodegradation experiments are presented, and future research directions are proposed.

KEYWORDS: ecotoxicity, photodegradation, pharmaceuticals in the environment, aquatic organisms.

1. Wstęp

Poza pozytywnymi aspektami stosowania leków można wymienić także szereg negatywnych, zaczynając od działań niepożądanych, przez właściwości toksyczne, a kończąc na obecności i oddziaływaniu substancji farmakologicznie czynnych na organizmy w środowisku. Jak się okazuje ostatni z wymienionych problemów zyskuje w ostatnim czasie coraz więcej uwagi zarówno środowiska naukowego, jak i opinii publicznej.

Aktualnie na całym świecie zgłaszana jest obecność farmaceutyków w ściekach, wodach powierzchniowych, osadach dennych i glebie. W literaturze XXI wieku opisano szereg przypadków występowania leków w różnych częściach środowiska oraz ich wpływ na organizmy wodne [1-

19]. Rezultaty tych badań są bardzo dobrze udokumentowane. Większość opublikowanych danych dotyczy występowania leków z poszczególnych grup terapeutycznych w środowisku i przedstawiona jest w formie przejrzystych tabel [20].

Obecność leków w środowisku i ich ekotoksyczność to jednak nie jedyny problem. Leki występujące w ekosystemach wodnych są stale poddawane działaniu promieni słonecznych, które są jednym z najważniejszych fizycznych czynników prowadzących do przemian związków chemicznych w środowisku [21]. Nawet małe zmiany struktury chemicznej mogą mieć znaczący wpływ na właściwości cząsteczki, takie jak rozpuszczalność i polarność [22]. Produkty powstałe w wyniku oddziaływania światła mogą wy-

woływać całkowicie odmienne efekty ekotoksykologiczne, niż związki macierzyste. Dane na temat ryzyka środowiskowego związanego z obecnością produktów fototransformacji leków i ich potencjalnej toksyczności w środowisku wodnym są wciąż ograniczone.

Przybliżenie i podsumowanie wyżej omawianego zagadnienia jest celem niniejszej pracy, w której skupiono się głównie na toksyczności związków farmakologicznie czynnych, poddanych działaniu światła, dla organizmów wodnych. Fototoksyczność leków, jako związków chemicznych obecnych w środowisku, jest wciąż dość nowym tematem, jednak opublikowano już wystarczającą liczbę prac, żeby wstępnie podsumować omawiany problem w formie pracy przeglądowej. Niniejsza publikacja skoncentrowana jest głównie na dyskusji przypadków opisanych w latach 2007-2017. Jest to pierwsza praca, która kompleksowo analizuje kwestie oddziaływania promieniowania słonecznego na ekotoksyczność leków, zaczynając od przypomnienia możliwych kierunków przemian leków w środowisku i związaną z tym procesem toksyczność dla organizmów wodnych, przez streszczenie najważniejszych wytycznych światowych organizacji, kończąc na propozycji dalszych kierunków badań w tym zakresie.

2. Transformacja leków w środowisku

Z uwagi na fakt, że z roku na rok wykrywamy coraz większe ilości substancji czynnych leków w środowisku wodnym, w ostatnich latach badania zanieczyszczeń chemicznych wód dotyczyły w dużej mierze tych związków. Niefektywność oczyszczania ścieków z substancji farmakologicznie czynnych jest podstawową przyczyną powodującą ich przedostawanie się do wód powierzchniowych [21,23-27]. Istotnym, ale trudnym technicznie problemem do rozwiązania, staje się poprawa jakości procesów zachodzących w oczyszczalniach pod kątem efektywniejszego usuwania substancji farmakologicznie czynnych ze ścieków [19]. Liczne badania pokazują, że ważne są nie tylko same leki obecne w środowisku, ale także pochodne powstające ze związków macierzystych w wyniku przemian zachodzących pod wpływem różnych czynników środowiskowych.

Substancje chemiczne po wprowadzeniu do środowiska mogą być stabilne lub w wyniku procesów biotycznych i abiotycznych mogą ulegać przemianom powodującym częściową transformację lub całkowitą degradację związku macierzystego, czyli mineralizację do wody, ditlenku węgla, siarczanów, azotanów i innych związków nieorganicznych [22,28,29]. Najczęściej nie dochodzi do całkowitej degradacji, a cały proces zatrzymuje się przed zakończeniem mineralizacji. Do najważniejszych przemian biotycznych możemy zaliczyć bioakumulację i biodegradację. Natomiast główne procesy abiotyczne/ fizykochemiczne to adsorpcja na osadach i degradacja chemiczna, w tym hydroliza, utlenianie oraz fototransformacja.

Najważniejszym procesem abiotycznym dla wielu leków jest fototransformacja, występująca pod wpływem światła słonecznego, głównie w zakresie UV, w wodach powierzchniowych, glebie i ściekach [30-32]. Przemiany fotochemiczne mogą odgrywać kluczową rolę w przekształcaniu związków organicznych w wodach powierzchniowych, zarówno tych pochodzenia naturalnego, jak i antropogenicznego, często są także głównym szlakiem eliminacji związków obecnych w wodach powierzchniowych, szczególnie pestycydów i leków [21]. W wyniku powyższych przemian mogą powstawać fotoprodukty [33]. Proces fotodegradacji

może zachodzić w sposób bezpośredni poprzez absorpcję promieniowania słonecznego przez cząsteczkę lub pośredni poprzez rodniki generowane pod wpływem światła ze związków takich jak azotany, czy kwasy humusowe naturalnie obecne w wodach [21,34-38]. Fototransformacja zależy głównie od intensywności promieniowania słonecznego, warunków eutroficznych, głębokości wody, składu materii organicznej, szerokości geograficznej oraz pory roku [39].

3. Ocena fotorozkładu i ekotoksyczności związków chemicznych według międzynarodowych wytycznych

Biorąc pod uwagę najważniejsze międzynarodowe organizacje sprawujące nadzór nad lekami, związkami chemicznymi i środowiskiem, można stwierdzić, że brakuje norm kompleksowo oceniających fotodegradację substancji farmakologicznie czynnych pod kątem jej skutków ekologicznych.

Międzynarodowa Rada ds. Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ICH, ang. *International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) skupia organy regulacyjne przemysłu farmaceutycznego w celu omawiania naukowych i technicznych aspektów rejestracji leków. Główną misją ICH są działania mające na celu minimalizację wykorzystania zasobów ludzkich, zwierząt i środków w trakcie badań nad nowymi lekami, przy jednoczesnym zachowaniu gwarancji jakości, bezpieczeństwa i skuteczności. Wytyczna ICH Q1B [40] normuje badanie fotostabilności nowych substancji i produktów leczniczych, dostarcza informacji na temat oceny światłoczułości substancji i jej ścieżki fotodegradacji. Ponad 250 substancji opisywanych przez Farmakopeę Europejską jest światłoczułych, więc stosowanie powyższej wytycznej wydaje się być zasadne. Jak można zauważyć, wymagania dotyczące testowania fotostabilności oparte są na wytycznej z 1996 roku, czyli sprzed ponad 20 lat, która nie definiuje nawet warunków ekspozycji, co jest istotną kwestią i powinno zostać zmienione. Nasuwa się również pytanie o prowadzenie testów fotostabilności substancji aktywnych leków w obecności innych składników preparatu leczniczego [15].

Z kolei Europejska Agencja Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*), będąca organizacją ds. oceny produktów leczniczych, jest odpowiedzialna za ochronę i promocję zdrowia ludzi i zwierząt poprzez nadzór nad lekami stosowanymi w medycynie i weterynarii. EMA posiada w swoich zasobach jedną wytyczną [41] dotyczącą oceny potencjalnego ryzyka środowiskowego, związanego z nowymi produktami leczniczymi. Badania koncentrują się wyłącznie na zagrożeniach środowiskowych, związanych ze stosowaniem produktów leczniczych, niewynikających z syntezy, wytwarzania, przechowywania, czy usuwania produktów leczniczych [24]. W wytycznej nie uwzględniono zatem wielu możliwych dróg przedostawania się leków do środowiska, a także wielu związków, które od dawna są obecne na rynku. EMA nie porusza także kwestii toksyczności dla organizmów wodnych mieszanin leków oraz produktów powstałych w procesach transformacji środowiskowych, np. fotodegradacji.

Kompleksowe testy oceny fotostabilności leków, zarówno nowych, jak i będących w obrocie, są bardzo ważnym zagadnieniem. Takie badania powinny bezwzględnie obejmować wyjaśnienie zmian strukturalnych oraz ocenę

toksyczności przed i po kontakcie leku ze światłem [15]. Druga wytyczna EMA dotycząca „fotobezpieczeństwa” leków [42] skupia się tylko na badaniach fototoksyczności, fotoalergii, fotogenotoksyczności i fotorakotwórczości w testach *in vitro* na komórkach ssących. Badania te mają na celu ocenę potencjalnego ryzyka fotoreaktywności leków dla ludzi.

Poza organizacjami, które skupiają się wyłącznie na lekach, możemy wyróżnić także te odnoszące się do wszystkich związków chemicznych. Jedną z nich jest Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD, ang. *Organisation for Economic Co-operation and Development*), która zrzesza 35 państw. Najważniejszymi celami OECD jest określenie międzynarodowych standardów w szerokim zakresie, od rolnictwa i podatków po bezpieczeństwo stosowania związków chemicznych. OECD opracowała zbiór wytycznych wykorzystywany do identyfikacji i charakteryzowania potencjalnych zagrożeń związanych z chemikaliami. Te metody badawcze są zestawem narzędzi stosowanym głównie w kontrolnych badaniach bezpieczeństwa, rejestracji i ocenie związków chemicznych. Powinny one być wykorzystywane do selekcji i klasyfikacji nowych substancji chemicznych oraz w badaniach toksykologicznych. Wytyczna OECD 316 [43] zawiera wskazówki oceny potencjalnego wpływu promieniowania słonecznego na związki chemiczne obecne w wodach powierzchniowych. Badania z użyciem łukowej lampy ksenonowej (zalecana) lub światła słonecznego określają bezpośrednią lub pośrednią drogę fotolizy, kinetykę fototransformacji i powstające produkty. Bezpośrednia fotoliza w wodach powierzchniowych zachodzi, gdy substancja chemiczna ulega przekształceniu w wyniku bezpośredniej absorpcji światła słonecznego. W przypadku farmaceutyków promieniowanie słoneczne w zakresie światła widzialnego ($400 < \lambda < 750$ nm) rzadko wywołuje reakcje fotochemiczne, podczas gdy promieniowanie słoneczne w zakresie UV-B ($280 < \lambda < 315$ nm) i częściowo w zakresie UV-A ($315 < \lambda < 400$ nm) może indukować w środowisku wodnym bezpośrednio i/lub pośrednio procesy fotochemiczne [44,45].

Na podstawie wyników badań można oszacować okres półtrwania substancji chemicznej w letnim słońcu na powierzchni przejrystego zbiornika wodnego. Jeśli okres półtrwania wynosi powyżej 190 dni, nie prowadzi się dalszych prac nad bezpośrednią fotolizą i uważa się, że substancja nie ulega fotodegradacji. Natomiast jeśli okres półtrwania jest mniejszy lub równy 190 dni, w dalszych krokach należy wyizolować i zidentyfikować główne produkty powstające w wyniku fotodegradacji oraz określić (jeśli to możliwe) szybkość tworzenia i zanikania produktów fototransformacji badanej substancji chemicznej w buforowanej czystej wodzie wystawionej na działanie światła. W powyższej wytycznej główne produkty przemian są definiowane jako te, które stanowią ilościowo przynajmniej 10% badanej substancji chemicznej w pojedynczej próbce przy dowolnym czasie pobierania próbek. Do kompleksowej analizy problemu brakuje części dotyczącej oceny toksyczności. W innych wytycznych OECD dotyczących stricte badania toksyczności związków chemicznych nie ma mowy o badaniu toksyczności produktów fotodegradacji. Jeśli chcielibyśmy wykorzystać jednak badania toksyczności wg. OECD do oceny naświetlanych leków to zgodnie z zaleceniami powinniśmy przeprowadzić badania toksyczności przy użyciu zestawu biotestów.

Jedną z najważniejszych instytucji na świecie zajmujących się środowiskiem naturalnym jest Agencja Ochrony

Środowiska (EPA lub USEPA, ang. *Environmental Protection Agency*), która jest organizacją federalną Stanów Zjednoczonych. EPA skupia się głównie na badaniu stanu środowiska oraz prowadzeniu działalności edukacyjnej. W swoich zasobach posiada dwie wytyczne dotyczące badania fotolizy bezpośredniej [34] i pośredniej [35] związków chemicznych. Analizy zgodnie z tymi normami uwzględniają warunki testowe do przeprowadzania badań fotolizy związków chemicznych, które to, podobnie jak wytyczna OECD, określają możliwą drogę fotodegradacji, kinetykę oraz powstające fotoprodukty, bez uwzględnienia kwestii toksyczności. Dla związków chemicznych absorbujących światło w zakresie 290-800 nm do oceny fotolizy można zastosować wytyczną dotyczącą fotodegradacji bezpośredniej [34], w drugim przypadku wykonuje się ocenę fotodegradacji pośredniej z wykorzystaniem kwasów humusowych [35]. Kwasy te, obecne w większości wód powierzchniowych, wskutek działania światła generują wysoce reaktywne rodniki, które mogą reagować ze związkami organicznymi rozpuszczonymi w wodzie.

4. Fototoksyczność leków - wyzwanie dla ekotoksykologii?

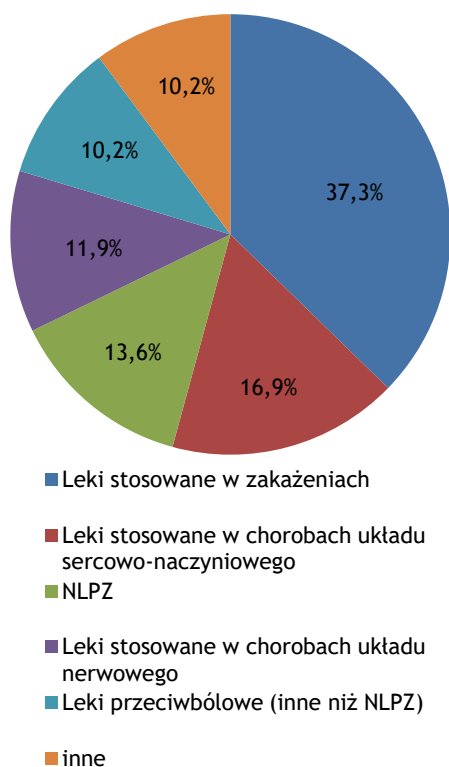
Jak opisano w powyższym rozdziale, brakuje kompleksowych wytycznych, które, poza oceną toksyczności dla ludzi oraz fotodegradacji, dotyczyłyby również ekotoksyczności leków poddanych naświetlaniu. Organizmy żyjące w różnych ekosystemach są stale ekspozowane na substancje farmakologicznie czynne [24]. Obszerne dane dotyczące źródeł, rozprzestrzeniania się i oddziaływań leków w środowisku wskazują na możliwość negatywnego wpływu na ekosystemy i implikują zagrożenie dla zdrowia publicznego. Dlatego wyniki badań ostrej i przewlekłej toksyczności na gatunkach organizmów należących do różnych grup taksonomicznych, takich jak bakterie, glony, skorupiaki i ryby, są istotne do zilustrowania skali problemu i szeregu niekorzystnych skutków, jakie może wywoływać obecność związków pochodzących z przemian leków [20,22].

Dość powszechne zjawisko, jakim jest fotodegradacja leków, może odgrywać istotną rolę w naturalnej eliminacji farmaceutyków, które są odporne na procesy biodegradacji zachodzące dzięki organizmom, a także procesy w oczyszczalniach ścieków [44]. Niestety powstające podczas procesu degradacji fotochemicznej związki pośrednie, tj. produkty fototransformacji, często wywołują odmienne efekty ekologiczne niż ich związki macierzyste [22,44,46]. Ich struktura chemiczna, właściwości lub potencjalna toksyczność najczęściej nie są znane i w związku z tym należy je oceniać. W optymistycznej wersji związki chemiczne w wyniku naświetlania tracą swoją aktywność biologiczną i nie stanowią zagrożenia dla organizmów, ale w wielu przypadkach mogą tworzyć równie toksyczne, a nawet bardziej toksyczne produkty, często posiadające także większy potencjał do bioakumulacji [22,44,47,48]. Zrozumiałe jest zatem, że analiza produktów powstających w procesach fotodegradacji zasługuje na uwagę, głównie ze względu na potencjalną toksyczność dla organizmów wodnych. Obecna wiedza na ten temat jest niewystarczająca.

4.1 Leki

W naukowych bazach danych w latach 2007-2017 opublikowano tylko 34 pozycje dotyczące oceny fotodegradacji leków z uwzględnieniem badania toksyczności dla organizmów wodnych przed i po procesie naświetlania (tabela 2

w Aneksie) [18,29,32,44,45,49-77]. Na wstępie należy zaznaczyć, iż prawie we wszystkich przypadkach głównym celem badań była ocena fotorozkładu pod względem chemicznym, część dotycząca analizy toksyczności przed i po naświetlaniu była niejednokrotnie pobieżnie omówionym dodatkiem. W powyższej literaturze przeanalizowano w sumie 56 leków [29,32,44,45,49-64,66-77] i 3 metabolity [65] występujące pojedynczo w roztworze oraz jedną mieszaninę 27 leków [18]. Analizy wykonane były przynajmniej dwa razy dla 19 leków, najczęściej dla diklofenaku [18,64,67,68,73] i sulfametoksazolu [18,49,63,69]. Największym zainteresowaniem wśród naukowców cieszyła się grupa leków stosowanych w leczeniu zakażeń bakteryjnych, pierwotniakowych i wirusowych (głównie antybiotyki i chemioterapeutyki), leki z tej grupy stanowiły 37,3% wszystkich przebadanych farmaceutyków (ryc. 1). Kolejne grupy to: leki stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego (głównie β -adrenolityki oraz leki obniżające stężenie cholesterolu) - 16,9%, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) - 13,6%, leki stosowane w chorobach układu nerwowego (głównie leki przeciwpyschotyczne, przeciwdepresyjne i przeciwdrgawkowe) - 11,9%, leki przeciwbólowe inne niż NLPZ - 10,2% oraz pozostałe - 10,2%. Wybór leków do analiz argumentowany był przeważnie wielkością sprzedaży danego leku oraz ilościami wykrywanymi w środowisku wodnym.



Ryc. 1. Procentowy rozkład grup leków w artykułach naukowych opisujących fototoksyczność leków dla organizmów wodnych (dane z lat 2007-2017).

4.2 Fotorozkład - warunki, kinetyka i identyfikacja fotoproduktów

Schemat wykonywanych eksperymentów w każdym przypadku zawierał kilka najważniejszych elementów. Były to m. in. dobór warunków naświetlania, rozpuszczalnika i czasu naświetlania, określenie kinetyki fotorozkładu i ewentualnej identyfikacji fotoproduktów oraz ocena tok-

syczności leków przed i po ekspozycji na światło przynajmniej dla jednego organizmu testowego.

W większości prób do naświetlania wybierano lampy ksenonowe lub rtęciowe symulujące światło słoneczne. W tych warunkach zakres długości fal i natężenie promieniowania były stałe i możliwe do określenia przez cały okres trwania eksperymentu. Tylko w nielicznych przypadkach autorzy zastosowali naturalne światło słoneczne i określili jego przybliżone parametry. Najbardziej sprzyjające fotorozkładowi było zastosowanie promieniowania w zakresie długości fali odpowiadającemu UV-C. Ponieważ ta część promieniowania nie dociera do powierzchni Ziemi, wyniki nie mają odzwierciedlenia środowiskowego, jednak uzyskane dane mogą być z powodzeniem wykorzystane w oczyszczalniach ścieków, gdzie lampy UV-C znajdują zastosowanie w procesach technologicznych do degradacji związków organicznych przy równoczesnym działaniu biologicznym.

Naświetlane roztwory umieszczane były w zamkniętych naczyniach ze szkła kwarcowego, otwartych naczyniach ze szkła boro-krzemowego pod kontrolą objętości roztworu lub specjalnych, zamkniętych komorach wyposażonych w przepływowe systemy chłodzenia próbki. Ze względu na problem z nagrzewaniem się lamp na ogół starano się kontrolować temperaturę eksperymentu, by zminimalizować rozkład termiczny, w większości badań nie przekraczała ona 40°C.

Ważnym celem dla badaczy było osiągnięcie rozkładu leku na pożądanym/istotnym poziomie, dlatego dla wielu fotostabilnych związków rozszerzano metodykę o fotodegradację pośrednią lub fotokatalizę. Dla 37 leków i 3 metabolitów określono kinetykę fotodegradacji, stałą fotorozkładu (k), okres połowicznego rozkładu ($t_{1/2}$) pod wpływem naświetlania lub procentowy stopień rozkładu. Jednak tylko dla 28 leków i 3 metabolitów podjęto próbę identyfikacji powstających fotoproduktów. Zastosowane metody analityczne, głównie wysokosprawną chromatografię sprzężoną ze spektrometrią mas, w nielicznych przypadkach spektroskopia NMR, nie pozwalały jednoznacznie określić struktury powstających związków.

Warto podkreślić, że próba identyfikacji fotoproduktów jest bardzo istotnym etapem badań fotodegradacji, zwłaszcza, gdy mamy do czynienia ze wzrostem toksyczności próbki po naświetlaniu. Ta część badań niestety często kończyła się tylko zaproponowaniem wzorów sumarycznych, prawdopodobnych struktur związków lub określeniem potencjalnych kierunków przemian leku pod wpływem naświetlania. Tylko w 6 przypadkach autorzy pokusili się o dalsze badania fotoproduktów. Wiązało się to w dużej mierze z brakiem wzorców bądź trudnościami z wyizolowaniem i oczyszczeniem odpowiedniej ilości produktów przemian.

Należy zaznaczyć, że zastosowane stężenia leków w większości eksperymentów przekraczały stężenia środowiskowe. Dobierane były w zależności od czułości metod analitycznych w sposób umożliwiający określenie toksyczności i zbadanie kinetyki fotorozkładu leków.

4.3 Organizmy testowe

Do oceny toksyczności i fototoksyczności zastosowano organizmy testowe pochodzące z różnych grup taksonomicznych, które są przedstawicielami wszystkich poziomów troficznych (tabela 1). Były to bakterie *Aliivibrio fischeri* (dawnie nazwy: *Photobacterium phosphoreum* i *Vibrio fi-*

scheri), pierwotniaki *Spirostomum ambiguum*, wrotki *Brachionus calyciflorus*, skorupiaki *Daphnia magna*, *Ceriodaphnia dubia*, *Thamnocephalus platyurus*, *Artemia salina*

oraz glony z gatunku *Raphidocelis subcapitata* (dawne nazwy: *Pseudokirchneriella subcapitata* i *Scenedesmus vacuolatus*).

Tabela 1. Najczęściej wykorzystywane organizmy testowe w badaniach fototoksyczności leków (dane z lat 2007-2017).

Poziom troficzny	Klasyfikacja biologiczna	Gatunek organizmów testowych	Toksyczność ostra			Toksyczność chroniczna		
			Czas trwania testu (t)	Efekt testowy	Punkt uchwytu toksyczności	Czas trwania testu (t)	Efekt testowy	Punkt uchwytu toksyczności
Reducenci	Bakterie	<i>Aliivibrio fischeri</i>	5-30min	Inhibicja luminescencji	%E; EC50; TU _t	-	-	-
Konsumenci	Pierwotniaki	<i>Spirostomum ambiguum</i>	24h	Deformacje przeżyciowe, śmiertelność	%E; %L; EC50; LC50; TU	-	-	-
	Wrotki	<i>Brachionus calyciflorus</i>	24h	Śmiertelność	%E; LC50; TU	48h	Inhibicja wzrostu populacji	%E; EC50; TU
	Skorupiaki	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	24h, 48h	Unieruchomienie	%E; EC50; TU _t	7dni	Zahamowanie rozmnażania	%E; EC50; TU
		<i>Daphnia magna</i>	24h, 48h, 96h	Unieruchomienie	%E; EC50; TU _t	21dni	Zahamowanie rozmnażania	%E; EC50; TU
		<i>Thamnocephalus platyurus</i>	24h	Śmiertelność	%E; LC50; TU	-	-	-
		<i>Artemia salina</i>	24h, 48h	Unieruchomienie	%E; EC50; TU _t	-	-	-
	Małże	<i>Scrobicularia plana</i>	96h	Śmiertelność, parametry biochemiczne, bioakumulacja	%E; BCF; GLYC; PROT; LPO; GSH; GSSG; SOD; CAT; GST	-	-	-
	Ryby	<i>Danio rerio</i>	7dni	Śmiertelność, parametry biochemiczne	%E; GST; SOD; CAT; MDA	-	-	-
Producenci	Glony	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	-	-	-	24h, 48h, 72h, 96h	Inhibicja wzrostu populacji	%E; EC50; TU _t

W pojedynczych pracach stosowano również małże z gatunku *Scrobicularia plana* oraz ryby *Danio rerio*. Toksyczność dla *B. calyciflorus*, *D. magna* i *C. dubia* badana była zarówno w testach ostrych jak i chronicznych.

Ocenianymi efektami testowymi w testach ostrych było zahamowanie luminescencji bakterii *A. fischeri*, śmiertelność organizmów w przypadku pierwotniaków, wrotek i skorupiaków, a także unieruchomienie *D. magna* i *C. dubia* oraz reakcje w postaci deformacji przeżyciowych *S. ambiguum*. Dla małży i ryb analizowano m. in. śmiertelność, podstawowe biochemiczne parametry tj. zawartość glikogenu (GLYC), białka (PROT), zredukowanego (GSH) i utlenionego glutationu (GSSG) w tkankach, peroksydację lipidów (LPO, MDA), aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), katalazy (CAT) i S-transferazy glutationowej (GST) oraz współczynnik bioakumulacji w tkankach (BCF). W testach chronicznych oceniano głównie zahamowanie rozmnażania, czyli zmiany tempa wzrostu populacji organizmów.

Na podstawie zaobserwowanych efektów testowych (%E) liczono: stężenia, przy których połowa organizmów w danym teście wykazuje efekt testowy (*half maximal effective concentration* - EC50; *lethal concentration* - LC50), jednostki toksyczności (*toxic units* - TU), najwyższe

stężenie niewywołujące efektu testowego (*No observed effect concentration* - NOEC) lub najniższe stężenie wywołujące efekt testowy (*Lowest observed effect concentration* - LOEC).

W przypadku 24 doniesień naukowych do oceny toksyczności i fototoksyczności wybierano pojedyncze organizmy testowe [18,29,44,45,49-68]. W 23 pracach były to testy ostre [18,29,44,45,49-66,68], tylko w jednej test chroniczny [67]. Takie wyniki badań z pewnością nie mają przełożenia na ekosystem i powinny być poszerzone o badania na innych organizmach. Tylko w 3 eksperymentach badacze przedstawili wyniki toksyczności ostrej na przynajmniej dwóch organizmach [32,69,70], a w jednym doniesieniu naukowym do zbadania toksyczności zastosowano tylko testy chroniczne [71]. W 6 przypadkach użyto całego zestawu biotestów, badając kompleksowo zarówno toksyczność ostrą, jak i chroniczną [72-77]. W sumie przy użyciu pojedynczych biotestów przeanalizowano toksyczność i fototoksyczność 35 pojedynczych leków, 3 metabolitów i mieszaniny 27 leków. Natomiast przy użyciu zestawu biotestów tylko 13 leków, w tym 9 leków przy użyciu testów ostrych i chronicznych.

Najczęściej wybieranym organizmem w testach ostrych były bakterie luminescencyjne *A. fischeri* wykorzystywane

w teście Microtox®. Badania z wykorzystaniem tego organizmu zostały przeprowadzone dla mieszaniny 27 leków [18], pięciu antybiotyków z grupy cefalosporyn [29], sulfametoksazolu [49], chlorotetracykliny [50], tetracykliny [51], oksytetracykliny [52,53], doksycykliny, ciprofloksacyny [53], enrofloksacyny [54], dapsonu, raloksyfenu, fenytoiny, deksametazonu, amiodaronu, indometacyny, naproksenu, sulindaku [55], paracetamolu [55,56], ibuprofenu [57], kwasu mefenamowego [58], metadonu [59], ketaminy [60], amiloridu [61] oraz tiorydazyny [62], gdzie test bakteryjny był jedynym testem zastosowanym do oceny fototoksyczności. W innych artykułach wyniki fototoksyczności na testach bakteryjnych dla mianseryny [32], sulfametoksazolu [69], bezafibratu, fenofibratu, gemfibrozilu [77], acyklowiru [75] i karbamazepiny [72] zostały uzupełnione dodatkowymi biotestami. Skłonność do wybierania przez naukowców testów toksyczności na bakteriach luminescencyjnych może wynikać z łatwości wykonania oznaczeń oraz uzyskiwania powtarzalnych i szybkich wyników. Powodem tego może być również sugerowanie się powszechnym wykorzystaniem tych organizmów w istniejącej literaturze przy braku odpowiednich norm i wytycznych narzucających wykorzystanie konkretnych organizmów testowych. Na kolejnych miejscach znalazły się skorupiaki *D. magna* (11 leków i 3 metabolity) [63-66,69,72,73,75-77] oraz *T. platyurus* (7 leków) [32,70,76,77]. Do oceny toksyczności chronicznej najczęściej wybierano glony *R. subcapitata* (8 leków) [67,71-75,77] oraz wrotki *B. calyciflorus* (6 leków) [71,74,76,77].

Najszerzej przebadanymi lekami były gemfibrozil [18,77], bazefibrat, fenofibrat [77] oraz diklofenak [18,64,67,68,73]. Toksyczność dla tych leków została przeanalizowana na 5-6 organizmach testowych, zarówno w testach ostrych jak i chronicznych.

Wszystkie organizmy użyte w powyższych badaniach są organizmami bytującymi w środowisku wodnym. Tylko w jednym przypadku w badaniach zostały wykorzystane małże z gatunku *S. plana*, jako organizmy wodne żyjące w osadzie dennym zbiorników wodnych [44]. Nie przeprowadzono dotychczas oceny ryzyka związanego z produktami powstającymi w wyniku naświetlania leków dla organizmów bytujących w glebach.

4.4 Fototoksyczność

Jednym z pierwszych doniesień naukowych dotyczących fototoksyczności leków były badania przeprowadzone w 1984 r. przez zespół Kochevara [78]. Naukowcy prowadzili badania nad benoksaprofenem, który po zażyciu i ekspozycji na światło wywoływał skórne efekty toksyczne. Inne badania przeprowadzone przez Encinas i jej współpracowników [79] wykazały, że fototoksyczność dwóch leków - diklofenaku i kwasu meklofenamowego była spowodowana fotoproduktami o dużej aktywności biologicznej, które są zdolne do tworzenia rodników w kontakcie ze światłem, a nie przez lek macierzysty.

Pierwsze wyniki badań dotyczących ekotoksyczności fotoproduktów powstałych w wyniku naświetlania leków pojawiły się znacznie później, a wraz z nimi i brakiem procedur dotyczących badania fototoksyczności pojawił się także problem oceny otrzymanych wyników i formy ich przedstawienia. W większości przytoczonych publikacji (tabela 2 w Aneksie) autorzy zaprezentowali fototoksyczność w najprostszej formie procentowego efektu testowego (%E) dla danego roztworu po naświetlaniu, czyli mieszaniny leku

i jego fotoproduktów. Często towarzyszył temu wykres obrazujący spadek stężenia leku w czasie naświetlania i idący za tym wzrost lub spadek toksyczności. Drugą formą przedstawiania wyników fototoksyczności było wyliczanie wartości EC50 na podstawie stężenia samego leku przed i po naświetlaniu. W tym przypadku także nie uwzględniano obecności fotoproduktów. Tylko w nielicznych przypadkach ocena fototoksyczności opierała się na wartości EC50 dla wyizolowanych pojedynczych fotoproduktów bądź ich wzorców. Niestety, wyniki toksyczności dla pojedynczych fotoproduktów ani ich suma nigdy nie pokrywały się z wynikami toksyczności całego roztworu po naświetlaniu. Potwierdza to hipotezę, że leki i ich fotoprodukty będąc razem w mieszaninie mogą mieć działanie synergistyczne lub antagonistyczne. Różne podejścia autorów prac sprawiły, że dane odnośnie zmian toksyczności w czasie naświetlania niejednokrotnie nie były powiązane ze stężeniem leku i zidentyfikowanymi fotoproduktami. Nie analizowano czy toksyczność maleje proporcjonalnie do stężenia badanego leku lub rośnie proporcjonalnie do ilości powstających fotoproduktów.

Nowe ujęcie analizy fototoksyczności zostało przedstawione na przykładzie mianseryny przy użyciu jednostek toksyczności mierzonej (TUm) i przewidywanej (TUp) [32]. TUm było liczone na podstawie obserwowanej toksyczności próbki po naświetlaniu, natomiast TUp na podstawie stężenia leku w roztworze po naświetlaniu i wartości EC50 przed naświetlaniem. Porównanie tych jednostek daje bardziej wyraźny obraz toksyczności po naświetlaniu. Jeśli TUp i TUm po naświetlaniu są zbliżone, znaczy to, że toksyczność zależy tylko od stężenia leku w roztworze. W przypadku, gdy TUm > TUp możemy mówić o powstawaniu toksycznych fotoproduktów lub sumowaniu się toksyczności składników roztworu, którymi są lek i fotoprodukty. Natomiast, jeśli TUm < TUp to znaczy, że toksyczności leku i fotoproduktów znoszą się, czyli występuje efekt antagonistyczny.

Sulfametoksazol

Generalnie brak jednoznacznych wytycznych utrudnia interpretację i porównywanie wyników fototoksyczności, czego dobrym przykładem jest sulfametoksazol. Fototoksyczność tego leku została przeanalizowana przez 4 badaczy na dwóch organizmach testowych [18,49,63,69]. W każdym przypadku zaobserwowano wzrost toksyczności próbek eksponowanych na światło w stosunku do nienaświetlanych. W badaniu przeprowadzonym przez Trovo i in. [69] dla *D. magna* naukowcy stwierdzili, że próbka zawierająca początkowo 10 mg/L leku po 30h naświetlania powoduje 100% unieruchomienia skorupiaków, natomiast Jung i in. [63] określili dla tego samego organizmu wartość EC50 równą 181,0 mg/L po 48h naświetlania w podobnych warunkach. Z kolei narażenie bakterii *A. fischeri* na lek (5 mg/L) naświetlany przez 30min powodowało zahamowanie luminescencji na poziomie 65%, jednak w ciągu następnych 150 min naświetlania efekt testowy spadał do nieistotnego poziomu [49]. Natomiast wg. Trovo i in. [69] po 30 h ekspozycji próbki (10 mg/L) na podobne warunki naświetlania efekt testowy dla tych samych bakterii wynosił 49%.

Diklofenak

Wyniki dla równie często badanego diklofenaku [18,64,67,68,73] także nie były łatwe do porównania. Przed naświetlaniem lek w stężeniu 10 mg/L wywoływał

około 35% unieruchomienia skorupiaków *D. magna* po 48h trwania testu [64]. Inni badacze stwierdzili, że jest on nietoksyczny dla tego organizmu w stężeniach 5-15 mg/L, a dla skorupiaków *A. salina* w stężeniu 20 mg/L [73]. Natomiast dla glonów *R. subcapitata* diklofenak w stężeniach 15 mg/L oraz 23 mg/L wywoływał 39% [73] i 14,6% [67] zahamowanie wzrostu populacji. W tym przypadku rozbieżności mogły wynikać z różnych czasów trwania testu, w pierwszym przypadku było to 96 h, w drugim tylko 24 h. Po 15 min naświetlania leku (10 mg/L) z dodatkiem TiO_2 (500 mg/L), mimo znacznego spadku stężenia, wszystkie skorupaki *D. magna* wykazały efekt testowy, w ciągu następnych 45 min naświetlania toksyczność próbki nieznacznie spadła, po czym znów wzrosła do 100% po 120 min trwania eksperymentu [64]. Doświadczenia Rizzo i in. [73] przyniosły podobne rezultaty dla *D. magna* i *R. subcapitata*, z tym, że toksyczność przekraczającą 50% wykazały próbki naświetlanego przez 120 min leku w stężeniach powyżej 15 mg/L, gdzie dodano większe ilości TiO_2 (800-1600 mg/L). W teście chronicznym na glonach zaobserwowano 95% efekt testowy (po 53 h naświetlania), który utrzymywał się na poziomie 70% nawet po 144 h ekspozycji na światło, co świadczy o fotostabilności powstających fotoproduktów [67]. Z kolei badania na rybach *D. rerio* wykazały już po 5min naświetlaniu istotny wzrost biochemicznych parametrów stresu oksydacyjnego GST, SOD, CAT oraz MDA. Ze względu na różne sposoby podawania wyników końcowych przez autorów, trudno jest jednoznacznie stwierdzić, który z organizmów jest najbardziej wrażliwy na fotoprodukty diklofenaku. Jednak we wszystkich przypadkach autorzy prac zgodnie stwierdzili, że za wzrost toksyczności odpowiedzialne są powstające fotoprodukty.

Fibraty

Fototoksyczność produktów trzech leków stosowanych w zaburzeniach lipidowych została kompleksowo oceniona przez Isidori i in. [77] na całym zestawie testów oceny toksyczności ostrej na *B. calyciflorus*, *T. platyurus*, *D. magna*, *C. dubia* oraz testów oceny toksyczności chronicznej na *R. subcapitata*, *B. calyciflorus* i *C. dubia*. Przed procesem naświetlania jedynie bezafibrat w stężeniu 39,69mg/L wywoływał 50% efekt testowy dla *T. platyurus*, w pozostałych testach oceny toksyczności ostrej badane leki były nietoksyczne w stężeniach do 50 mg/L. Zgodnie z Dyrektywą Unii Europejskiej 93/67/EEC [80] leki te możemy więc zakwalifikować jako mało toksyczne w testach ostrych.

Odwrotną sytuację zaobserwowano w testach chronicznych na *B. calyciflorus* i *C. dubia*, gdzie EC_{50} dla wszystkich trzech fibratów wynosiło poniżej 2 mg/L, a w przypadku glonów poniżej 20 mg/L. W tym eksperymencie po 200 h naświetlania autorzy wyizolowali powstające główne fotoprodukty i określili dla nich toksyczność. Fotoprodukt fenofibratu (1F) wykazywał wyższą toksyczność ostrą dla wszystkich organizmów niż sam fenofibrat, najwyższe EC_{50} =46,29 mg/L zanotowano dla *B. calyciflorus*. Fotoprodukty gemfibrozilu (1G) i bezafibratu (1B, 2B) na ogół wykazywały niższą toksyczność ostrą niż leki macierzyste. Tylko fotoprodukty 1G dla skorupiaków i wrotków oraz 1F dla glonów odznaczały się nieznacznie wyższą toksycznością chroniczną. W pozostałych rozpatrywanych przypadkach zahamowanie wzrostu populacji organizmów było mniejsze w porównaniu

z lekami macierzystymi. Najbardziej wrażliwe na fibraty okazały się skorupaki.

Na tym przykładzie widać jak bardzo istotne jest wybieranie szerokiego wachlarza testów oceniających zarówno toksyczność ostrą jak i chroniczną. Gdyby autorzy zastosowali jedynie test bakteryjny, doszliby do ogólnego wniosku, że fibraty oraz ich fotoprodukty nie stanowią zagrożenia dla organizmów wodnych. W każdej pracy badawczej, gdzie do oceny toksyczności i fototoksyczności poza testem Microtox® zastosowano również inne organizmy można zauważyć, że bakterie wykazywały mniejszą wrażliwość na naświetlane leki niż pozostałe organizmy.

Mieszaniny

Większość eksperymentów koncentrowała się na właściwościach toksycznych pojedynczych leków przed naświetlaniem i mieszaniny ich fotoproduktów po naświetlaniu. Należy jednak podkreślić, że substancje czynne leków nie występują w środowisku indywidualnie, ale jako mieszaniny razem z ich metabolitami, fotoproduktami, innymi farmakologicznie czynnymi związkami, czy po prostu substancjami naturalnie występującymi w środowisku. Wiele z nich ma podobne mechanizmy działania, co może skutkować efektami synergicznymi [81,82].

Po raz pierwszy Wang i Lin [18] zwrócili uwagę na kwestię występowania leków w środowisku w postaci mieszanin. Naukowcy wykonali doświadczenia fotorozkładu na 27 lekach (tabela 2 w Aneksie), które podzielili na dwie grupy. W pierwszej znalazło się 10 leków, które ulegają degradacji bezpośredniej, a ich czas połowicznego rozkładu nie przekracza 2 h. W drugiej grupie było 17 leków z $t_{1/2}$ przekraczającym 4 h, ulegały one głównie fotodegradacji pośredniej. Badania toksyczności i fototoksyczności były przeprowadzone na bakterii z gatunku *A. fischeri*. Eksperyment miał za zadanie sprawdzić czy istnieją różnice w czasie fotorozkładu, toksyczności oraz fototoksyczności w zależności od tego, czy lek występuje pojedynczo w roztworze, czy w postaci mieszaniny.

Dowiedziano, że same leki z grupy 1 rozkładają się szybciej, niż gdy są w mieszaninie z grupą 2. Odwrotną sytuację zaobserwowali w grupie 2, gdzie leki rozkładały się wolniej niż w mieszaninie obu grup. Identyfikacja powstających fotoproduktów w tym przypadku była niemożliwa. Natomiast toksyczność mieszaniny wszystkich leków wzrosła w czasie 34 h naświetlania, czego nie zaobserwowano dla pojedynczych leków (z wyjątkiem ketoprofenu i propranololu). Jednak próby oceny fototoksyczności mieszaniny 25 leków z wyłączeniem ketoprofenu i propranololu także spowodowały wzrost toksyczności w czasie naświetlania. Ponadto fototoksyczność mieszaniny leków obu grup była wyższa niż suma fototoksyczności grupy 1 i 2.

Badacze przeanalizowali także wpływ matrycy na fotorozkład i fototoksyczność. Jako rozcieńczalniki dla mieszaniny zastosowali wodę dejonizowaną (pH=7), wodę z lokalnej rzeki Jingmei (Tajwan), oczyszczony ściek, ściek z zakładu produkującego leki oraz ścieki szpitalne. W zależności od rozpuszczalnika jednostki toksyczności po 5 min naświetlania zawierały się w zakresie 0,7-1,7, po 2 h $\text{TU}=1,0-2,1$, a po 34 h $\text{TU}=1,7-2,8$. Najwyższą toksycznością odznaczały się leki rozpuszczone w ścieku szpitalnym, który sam w sobie zawierał leki stosowane w danym szpitalu na poziomie 0,5-55 $\mu\text{g/L}$. Ściek szpitalny bez dodatku mieszaniny 27 leków poddany 16 h naświetlaniu wykazywał toksyczność na poziomie $\text{TU}=0,5$.

Te dane jednoznacznie potwierdzają wcześniejsze spostrzeżenia oraz zasadność prowadzenia badań w złożonych mieszaninach. Autorzy podsumowują, że przyszłe prace powinny obejmować kompleksowe badanie fotolizy leków przy użyciu światła słonecznego oraz wpływu tego procesu na toksyczność dla organizmów.

Toksyczność chroniczna

Ocena toksyczności ostrej samych fotoproduktów jest pierwszym krokiem do zgłębienia problemu. Następną istotną kwestią jest uwzględnienie toksyczności chronicznej. W badaniach ekotoksykologicznych śmiertelność, rozmnażanie i unieruchomienie organizmów są głównymi punktami końcowymi poddawanych ocenie. W eksperymentach, gdzie uwzględniono do oceny toksyczności i fototoksyczności testy ostre i chroniczne można zaobserwować powtarzającą się zależność. Dla związków o stężeniach na poziomie niewywołującym u organizmów ostrych efektów toksycznych możliwe jest wystąpienie toksycznych efektów chronicznych [73,74,76,77]. Deficyt danych literaturowych dotyczących długotrwałego narażenia organizmów na niskie, środowiskowe stężenia substancji chemicznych, a przede wszystkim brak danych odnoszących się do ciągłej ekspozycji na przestrzeni kilku pokoleń organizmów skutkuje niedoszacowaniem ryzyka związanego z tymi substancjami [20,82]. Społeczność naukowa zgadza się z tym, że faktycznym scenariuszem narażenia, który stanowi największą niewiadomą związaną z ekotoksykologią, jest długotrwała ekspozycja na obecność leków [20,81]. Wykazano, że w cyklu życiowym wodnych kręgowców i bezkręgowców występowanie kilku niemal nieistotnych negatywnych skutków obecności subterapeutycznych stężeń leku może prowadzić do działania addytywnego. W wyniku przewlekłego narażenia efekty te mogą być nieodwracalne i objawiać się ostatecznie dopiero w kolejnym pokoleniu, wpływając na równowagę nawet całych ekosystemów [20,81]. Badania w tym zakresie powinny obejmować poza lekami także możliwe produkty ich transformacji środowiskowych [28].

Podsumowując, w 63,6% przypadków naświetlanie leków prowadziło do powstawania próbek o wyższej toksyczności, za którą odpowiedzialne były fotoprodukty. Tylko w 36,4% przypadków fotoprodukty nie miały wpływu na toksyczność roztworu lub toksyczność była mniejsza.

6. Aneks

Tabela 2. Zestawienie danych dotyczących toksyczności i fototoksyczności leków dla organizmów wodnych oraz metodyki eksperymentów naświetlania (dane z lat 2007-2017).

grupa leków substancja czynna (ATC)	parametry techniczne eksperymentu naświetlania (lampa; aparat; natężenie promieniowania; dawka promieniowania; stężenie leku [Lek]; naczynie; czas naświetlania, po którym mierzono toksyczność; temperatura)	medium - fotodegradacja: - bezpośrednia (B) - pośrednia (P) - fotokataliza (K)	organizm testowy - toksyczność ostra/ chroniczna (czas trwania testu)	toksyczność przed naświetlaniem	toksyczność po naświetlaniu (czas trwania naświetlania)	ref.

Precyzyjne określenie, który spośród 56 leków jest najbardziej fototoksyczny, nie jest możliwe. Mimo znacznych różnic w budowie chemicznej leków, czasach naświetlania i wybieranych organizmach testowych można natomiast zauważyć pewne tendencje. Wszystkie poddane analizom pojedyncze leki przeciwbólowe inne niż NLPZ, leki przeciwdrgawkowe, przeciwpsychotyczne oraz zdecydowana większość leków stosowanych w zakażeniach różnego pochodzenia wykazywała większą toksyczność po naświetlaniu. Z kolei leki przeciwdepresyjne oraz większość NLPZ i leków stosowanych w chorobach układu sercowo-naczyniowego była mniej toksyczna po ekspozycji na światło.

5. Zadania na przyszłość

Rezultaty powyższych prac dowodzą, że obecna wiedza na temat szeroko pojętego rozprzestrzeniania, oddziaływań i ekotoksyczności leków oraz produktów ich fototransformacji jest niepełna [18]. Wiele czynników może wpływać na stężenia leków występujących w środowisku, dlatego przyszłe badania monitorujące to zagadnienie powinny wypełnić istniejące luki w wiedzy [20,28,39,81]. Dane literaturowe potwierdzają, że zarówno ilość wytycznych, jak i publikacje prezentujące badania fotodegradacji i identyfikacji fotoproduktów znacznie przewyższają liczbę doniesień dotyczących negatywnego oddziaływania leków i produktów ich fototransformacji na organizmy testowe.

Przytoczone przykłady wzbudzają obawy dotyczące bezpieczeństwa ekosystemów wodnych i stanowią zachętę do dalszego uzupełniania danych dotyczących fototoksyczności leków i innych substancji chemicznych, aby ułatwić lepszą ocenę ryzyka stwarzanego przez te związki dla środowiska [18]. Dla lepszego zrozumienia istoty zagadnienia potrzebujemy więcej badań na temat mechanizmów na poziomie komórkowym i molekularnym [82]. Z drugiej strony, należy zwrócić uwagę na wykonywanie kompleksowych ocen toksyczności, ze szczególnym uwzględnieniem wykorzystania zestawu biotestów i testów toksyczności chronicznej. Przeprowadzenie eksperymentów oceniających przewlekłą ekspozycję całych modelowych ekosystemów na mieszaniny niskich stężeń leków i ich fotoproduktów obecnych w środowisku powinno stanowić perspektywny cel badań.

mieszanina 27 le- ków: gr. 1 ($t_{1/2} < 2h$): ketoprofen (M01AE03); ciprofloksacyna (J01MA02); tetracyklina (J01AA07); norfloksacyna (J01MA06); diklofenak (M01AB05); cefazolina (J01DB04); metronidazol (J01XD01); naproksen (M01AE02); ofloksacyna (J01MA01); sulfametoksazol (J01EC01); gr. 2 ($t_{1/2} > 4h$): cymetydyna (A02BA01); klofibrat (C10AB01); kodeina (N02AA59); cefradyna (J01DB09); propranolol (C07AA05); 5-fluorouracyl (L01BC02); cefotaksym (J01DD01); cefaleksyna (J01DB01); linkomycyna (J01FF02); ibuprofen (M01AE01); ketamina (N01AX03); metoprolol (C07AB02); atenolol (C07AB03); erytromycyna (J01FA01); trimetoprim (J01EA01); gemfibrozil (C10AB04); pentoksyfilina (C04AD03)	Suntest CPS; E=700W/m ² ; [Lek]=4μM; kwar- cowe probówki; 34h; temp. 20°C	a) r-r w H ₂ O (pH=7); b) r-r w wodzie z rzeki Jingmei (Tajwan); c) r-r w oczyszczonym ścieku; d) r-r w ścieku z zakładu produkującego leki; e) r-r w ścieku szpital- nym	<i>A. fischeri</i> - ostra (15min)	NT (27 leków, każdy w stężeniu 4μM)	TU=0,7-1,7 (5min); TU=1,0-2,1 (2h); TU=1,7-2,8 (34h)	18
Leki stosowane w za- każeniach cefaleksyna (J01DB01)	Suntest CPS; [Lek]=20μg/L, 20mg/L; probówki kwarcowe; 42h	a) (B) r-r w H ₂ O (pH=7); b) (P) r-r w H ₂ O + FA (pH=7; [FA]=3mgC/L); c) (P) r-r w H ₂ O + NO ₃ ⁻ (pH=7; [NO ₃ ⁻]=2,7mgN/L); d) (P) r-r w H ₂ O + NO ₃ ⁻ + HCO ₃ ⁻ (pH=7; [NO ₃ ⁻]=2,7mgN/L; [HCO ₃ ⁻]=2mM); e) (P) r-r w wodzie z rze- ki Jingmei (Tajwan) (pH=7,8; [NO ₃ ⁻]=1,2mgN/L; [DOC]=6mgC/L; [HCO ₃ ⁻]=2,1mM); f) (P) syntetyczna woda z rzeki (pH=7,8; [NO ₃ ⁻]=1,2mgN/L; [DOC]=6mgC/L; [HCO ₃ ⁻]=2,1mM)	<i>A. fischeri</i> - ostra (15min)	NT ([Lek]=20mg/L)	EC50=262,7%	29
Leki stosowane w za- każeniach cefradyna (J01DB09)				NT ([Lek]=20mg/L)	EC50=168,6%	
Leki stosowane w za- każeniach cefotaksym (J01DD01)				NT ([Lek]=20mg/L)	EC50=75,4%	
Leki stosowane w za- każeniach cefazolina (J01DB04)				NT ([Lek]=20mg/L)	EC50=23,4%	
Leki stosowane w za- każeniach cefapiryna (J01DB08)				NT ([Lek]=20mg/L)	EC50=127,6%	

Leki stosowane w zakażeniach sulfametoksazol (J01EC01)	500W lampa ksenonowa (CHF-XM) ($\lambda=300-800\text{nm}$); [Lek]=1-10mg/L; 3h; temp. $21\pm 2^\circ\text{C}$	a) (B) r-r w H_2O ([Lek]=1-10mg/L; pH=7); b) (B) r-r w H_2O ([Lek]=5mg/L; pH 3-10); c) (P) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}_2$ ([Lek]=5mg/L; $[\text{H}_2\text{O}_2]=0,03\%-0,3\%$; pH=7); d) (P) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{zawieszone osady z rzeki Haihe (Chiny)}$ ([Lek]=5mg/L; [osad]=50-500mg/L; pH=7); e) (P) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{FA}$ ([Lek]=5mg/L; [FA]=5-50mg/L; pH=7); f) (K) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{TiO}_2$ ([Lek]=5mg/L; $[\text{TiO}_2]=10-500\text{mg/L}$; pH=7)	<i>A. fischeri</i> - ostra (20min)	20%I ([Lek]=5mg/L)	a) 65%I (30min); b) NT (180min); f) 60%I (30min); 0%I (60min); 40%I (90-180min)	49
Leki stosowane w zakażeniach chlorotetracyklina (J01AA03)	150W lampa ksenonowa ($\lambda>300\text{nm}$); [Lek]=20 $\mu\text{mol/L}$; naczynia Pyrex; 60min	a) (B) r-r w H_2O (pH= 6,0-9,0); b) (P)) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{jony: Na}^+, \text{K}^+, \text{Mg}^{2+}, \text{Ca}^{2+}, \text{Mn}^{2+}, \text{Zn}^{2+}, \text{Fe}^{3+}, \text{NO}_3^-$ ([jon]=100 $\mu\text{mol/L}$, pH=7,3); c) (P) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{FA}$ ([FA]=20mg/L, pH=7,3)	<i>A. fischeri</i> - ostra (15min)	EC50=24,1mg/L	EC50=7,78mg/L	50
Leki stosowane w zakażeniach tetracyklina (J01AA07)	500W lampa rtęciowa ($\lambda>290\text{nm}$); E=0,53mW/cm ² (przy $\lambda=365\text{nm}$); [Lek]=10-40mg/L; naczynia kwarcowe; 5h	a) (B) r-r w H_2O ([Lek]=10-40mg/L; pH=6); b) (B) r-r w H_2O ([Lek]=20mg/L; pH= 4-9); c) (P) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{HA}$ ([Lek]=20mg/L; [HA]=3,75-15mg/L); d) (P) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{NO}_3^-$ ([Lek]=20mg/L; $[\text{NO}_3^-]=5-50\text{mg/L}$)	<i>A. fischeri</i> - ostra (10min)	33%I ([Lek]=20mg/L)	61%I (2,5h); 64%I (5h)	51
Leki stosowane w zakażeniach oksytetracyklina (J01AA06)	500W lampa rtęciowa ($\lambda>290\text{nm}$); E=525 $\mu\text{W/cm}^2$ (przy $\lambda=365\text{nm}$); [Lek]=10-40mg/L; naczynia kwarcowe; 240min	a) (B) r-r w H_2O ([Lek]=10-40mg/L); b) (B) r-r w H_2O ([Lek]=20mg/L; pH=4-9); c) (P) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{HA}$ ([Lek]=20mg/L; [DOM]=3,75-15mg/L); d) (P) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{NO}_3^-$ ([Lek]=20mg/L; $[\text{NO}_3^-]=5-50\text{mg/L}$)	<i>A. fischeri</i> - ostra (10min)	21%I ([Lek]=20mg/L)	47%I	52
Leki stosowane w zakażeniach oksytetracyklina (J01AA06)	11W lampa rtęciowa ($\lambda=254\text{nm}$); E=2,12mW/cm ² ; [lek]=5 μM ;	a) (B) r-r w H_2O ; b) (P) r-r w wodzie wodociągowej (pH=7,97; [DOC]=3,7mg/L; $[\text{NO}_3^-]=7,48\text{mg/L}$; $[\text{SO}_4^{2-}]=34,87\text{mg/L}$); c) (P) r-r w oczyszczonym ścieku (pH=7,84; [DOC]=5,0mg/L; $[\text{NO}_3^-]=132,0\text{mg/L}$; $[\text{SO}_4^{2-}]=60,7\text{mg/L}$); d) (P) r-r w wodzie z jeziora Miyun Reservoir (Chiny) (pH=8,0; [DOC]=4,6mg/L; $[\text{NO}_3^-]=3,3\text{mg/L}$; $[\text{SO}_4^{2-}]=42,0\text{mg/L}$); e) (P) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}_2$ ($[\text{H}_2\text{O}_2]=1\text{mM}$); f) (P) r-r w wodzie wodociągowej + H_2O_2 ; g) (P) r-r w oczyszczonym ścieku + H_2O_2 ; h) (P) r-r w wodzie z jeziora + H_2O_2	<i>A. fischeri</i> - ostra (15min)	EC50=70mg/L	100%E (3816mJ/cm ²); 76,68%E (30528mJ/cm ²);	53
Leki stosowane w zakażeniach doksycyklina (J01AA02)				EC50=32mg/L	87,06%E (3816mJ/cm ²); 45,94%E (30528mJ/cm ²);	
Leki stosowane w zakażeniach ciprofloksacyna (J01MA02)				EC50=2856mg/L	70,30%E (3816mJ/cm ²); 46,96%E (30528mJ/cm ²);	

Leki stosowane w zakażeniach enrofloksacyna (AT-Cvet QJ01MA90)	500W lampa ksenonowa (CHF-XM) ($\lambda=300-800\text{nm}$); [Lek]=5-40mg/L; 90min; temp. $20\pm 2^\circ\text{C}$	a) (B) r-r w H_2O ([Lek]=5-40mg/L; pH=6,9); b) (B) r-r w H_2O ([Lek]=10mg/L; pH=3-11); c) (P) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{HA}$ ([Lek]=10mg/L; [HA]=1-20mg/L); d) (P) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{NO}_3^-$ ([Lek]=10mg/L; pH=7; $[\text{NO}_3^-]=10-30\text{mg/L}$)	<i>A. fischeri</i> - ostra (20min)	26,5% ([Lek]=10mg/L)	67,2% (60min); 56,9% (90min)	54
Leki stosowane w zakażeniach dapson (J04BA02)	A. światło słoneczne - Japonia (07-08.2011); B. UV-A ($\lambda=365\text{nm}$); E=1800 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{s}$; C. UV-B ($\lambda=302\text{nm}$); E=1250 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{s}$; 6h; D. UV-C ($\lambda=254\text{nm}$); E=170 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{s}$; 24h; [Lek]=1mg/L; probówki kwarcowe; temp. 20°C	(B) r-r w H_2O	<i>A. fischeri</i> - ostra (15min)	EC50=172,01mg/L	C. EC50=31,35mg/L	55
Leki glikokortykosteroidowe deksametazon (H02AB02)				NT ([Lek]=ok.1mg/L)	C. EC50=133,8mg/L	
Modulatory receptora estrogenowego raloksyfen (G03XC01)				EC50=41,54mg/L	C. EC50=83,44mg/L	
Leki przeciwdrgawkowe fentyoina (N03AB02)				NT ([Lek]=ok.1mg/L)	C. NT; D. EC50=19,46mg/L	
Leki przeciwyrtmiczne amiodaron (C01BD01)				EC50=11,44mg/L	C. EC50=94,29mg/L	
NLPZ indometacyna (M01AB01)				EC50=14,43mg/L	C. EC50=154,84mg/L	
NLPZ naproksen (M01AE02)				EC50=13,31mg/L	C. EC50=18,93mg/L	
NLPZ sulindak (M01AB02)				EC50=29,81mg/L	C. EC50=23,38mg/L	
Leki przeciwbólowe (inne niż NLPZ) acetaminofen (paracetamol) (N02BE01)				NT ([Lek]=ok.1mg/L)	C. NT; D. EC50=29,46mg/L	
Leki przeciwbólowe (inne niż NLPZ) acetaminofen (paracetamol) (N02BE01)	6W lampa UVGL-58 Handheld ($\lambda=254\text{nm}$); E=200 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$; [Lek]=1mg/L; szklane naczynia; 24h; temp. 20°C	(B) r-r w H_2O	<i>A. fischeri</i> - ostra (15min)	NT ([Lek]=1mg/L)	1P - EC50=75,04mg/L; mix - EC50=29,46mg/L	56
NLPZ ibuprofen (M01AE01)	500W lampa rtęciowa; [Lek]=30 $\mu\text{M}/\text{L}$; zakręcane probówki kwarcowe; 120min; temp. $25\pm 1^\circ\text{C}$	(B) r-r w H_2O (pH=7)	<i>A. fischeri</i> - ostra	17,2% ([Lek]=30mM/L)	15,7% (15min); 40-50% (45min); 53,5% (105min)	57
NLPZ kwas mefenamowy (M01AG01)	500W lampa rtęciowa (UV-C); [Lek]=2mg/L; probówki kwarcowe; 300min	(B) r-r w H_2O (pH=7)	<i>A. fischeri</i> - ostra	40,5% ([Lek]=2mg/L)	ok.13% (250min); ok.15% (300min)	58

Leki przeciwbólowe (inne niż NLPZ) metadon (N07BC02)	Platforma słoneczna de Almeria (PSA); E=30W/m ² ; a,b) [Lek]=10mg/L; zlewki Pyrex; c-f) [Lek]=10mg/L; reaktor CPC	a) (B) r-r w H ₂ O; b) (P) r-r w syntetycznych ściekach; c) (K) r-r w H ₂ O + TiO ₂ ([TiO ₂]=200mg/L); d) (K) r-r w syntetycznych ściekach + TiO ₂ ([TiO ₂]=200mg/L); e) (K) r-r w H ₂ O + Fe ²⁺ /H ₂ O ₂ ([H ₂ O ₂]=30%; pH=2,6-2,8); f) (K) r-r w syntetycznych ściekach + Fe ²⁺ /H ₂ O ₂	<i>A. fischeri</i> - ostra (30min)	<30%l ([Lek]=10mg/L)	<30%l	59
Leki znieczulające ketamina (N01AX03)	Suntest CPS+; 1500W lampa ksenonowa (λ=290-800nm); E=700W/m ² ; [Lek]=20mg/L; probówki kwarcowe; 14h; temp. 20°C	a) (B) r-r w H ₂ O (pH=7); b) (P) r-r w wodzie z rzeki Jingmei (Tajwan) (pH=7,4; [NO ₃ ⁻]=1.4mgN/L, [DOC]=3.6mgC/L, [CO ₂]= 1.4mM)	<i>A. fischeri</i> - ostra (5min)	NT ([Lek]=20mg/L)	a) EC50=22,6%; b) EC50=16,6% (TU=6,0)	60
norketamina (główny metabolit i fotoprodukt ketaminy)				TU=0,4-0,5	a) EC50=11,9%; b) EC50=9,6% (TU=10,4)	
Leki moczopędne amilorid (C03DB01)	lampa ksenonowa (λ>340nm); E=30W/m ² ; [Lek]=15mg/L; naczytnia Pyrex; 4h; temp. 35°C	a) (B) r-r w H ₂ O; b) (K) r-r w H ₂ O + TiO ₂ ([TiO ₂]=200mg/L)	<i>A. fischeri</i> - ostra (5min)	NT ([Lek]=15mg/L)	a) ok.25%l (1h); ok.20%l (4h); b) ok.42%l (4h)	61
Leki psycholeptyczne tioridazyna (N05AC02)	150W lampa ksenonowa (TXE) (λ=200-850nm); E=1,01-243,16W/m ² ; [Lek]=0,5mg/L, 50mg/L (123μM); kwarcowa rurka wbudowana w cylindryczny reaktor; 256min; temp. 20±2°C	(B) r-r w H ₂ O (pH=6,5)	<i>A. fischeri</i> - ostra (30min)	EC50=5,1μmol/L	2-SO - EC50=18,1μmol/L; 5-SO - EC50>320μmol/L;	62
Leki stosowane w zakażeniach sulfametazyna	A. inkubator z lampą fluorescencyjną; E<1μW/cm ² /dzień UV-A i UV-B; naświetlanie ciągłe 24h/dzień; B. lampa UVB; E=15μW/cm ² UV-B; 1,3J/cm ² /dzień; naświetlanie ciągłe 24h/dzień; C. lampa UV-B; E=90μW/cm ² UV-B; 1,3J/cm ² /dzień; naświetlanie pulsacyjne 4h/dzień; D. naturalne światło słoneczne; pełne spektrum (bez filtracji) - Korea Południowa (10-11.2006); naświetlanie 4h/dzień; E. naturalne światło słoneczne; światło	(B) r-r w H ₂ O	<i>D. magna</i> - ostra (48h, 96h)	A. EC50 _{48h} =185,3mg/L; EC50 _{96h} =147,5mg/L	B. EC50 _{48h} =109,5mg/L; EC50 _{96h} =93,9mg/L; C. EC50 _{48h} =39,0mg/L; EC50 _{96h} =12,3mg/L; D. EC50 _{48h} =31,4mg/L	63
Leki stosowane w zakażeniach sulfametoksazol (J01EC01)				A. EC50 _{48h} =205,2mg/L; EC50 _{96h} =177,6mg/L	B. EC50 _{48h} =181,0mg/L; EC50 _{96h} =145,1mg/L; C. EC50 _{48h} =161,0mg/L; EC50 _{96h} =40,3mg/L; D. EC50 _{48h} =96,7mg/L	

Leki stosowane w zakażeniach sulfatiazol (J01EB02)	UV-A (filtr UV-B) - Korea Południowa (10-11.2006); naświetlanie 4h/dzień; F. naturalne światło słoneczne (filtr UV-A i UV-B) - Korea Południowa (10-11.2006); naświetlanie 4h/dzień; [Lek]=1mg/L; 48h			A. EC50 _{48h} =135,7mg/L; EC50 _{96h} =78,9mg/L	B. EC50 _{48h} =61,4mg/L; EC50 _{96h} =34,3mg/L; C. EC50 _{48h} =17,5mg/L; EC50 _{96h} =13,6mg/L; D. EC50 _{48h} =8,2mg/L	
NLPZ diklofenak (M01AB05)	Fotoreaktor Ace Glass; 9W lampa UV-A (λ =350-400nm); [Lek]=5-20mg/L; 120min; temp. 23°C	a) (K) r-r w H ₂ O + TiO ₂ ([Lek]=5-20mg/L; [TiO ₂]=250mg/L Degussa P25); b) (K) r-r w H ₂ O + TiO ₂ ([Lek]=10mg/L; [TiO ₂]=250mg/L; Degussa P25, Hombicat UV100, Aldrich, Tronox AK-1, Tronox TRHP-2, Tronox TR); c) (K) r-r w H ₂ O + H ₂ O ₂ ([Lek]=20mg/L; [TiO ₂]=1000mg/L Degussa P25; [H ₂ O ₂]=0,07-1,4mM); d) (K) r-r w H ₂ O + H ₂ O ₂ ([Lek]=10mg/L; [TiO ₂]=50mg/L Degussa P25; [H ₂ O ₂]=0,07-1,4mM); e) (K) r-r w H ₂ O + H ₂ O ₂ ([Lek]=5mg/L; [TiO ₂]=250mg/L Degussa P25; [H ₂ O ₂]=0,07-1,4mM)	<i>D. magna</i> - ostra (24h, 48h)	ok.10%E _{24h} , ok.35%E _{48h} ([Lek]=10mg/L, [TiO ₂]=500mg/L)	100%E _{24h} , 48h (15min); ok.37%E _{24h} , ok.95%E _{48h} (30min); ok.5%E _{24h} , ok.70%E _{48h} (60min); 100%E _{24h} , 48h (120min)	64
Leki przeciwbólowe (inne niż NLPZ) 4-metyloaminoantipiryna - metabolit metamizolu (N02BB02)	Suntest CPS+1100W lampa ksenonowa (λ >290nm) A. E=250W/m ² ; B. E=765W/m ² ; 49h	a) (B) r-r w H ₂ O ([Lek]=50mg/L); b) (B) r-r w H ₂ O ([Lek]=10mg/L; 40°C) c) (B) r-r w H ₂ O ([Lek]=10mg/L; 17°C) d) (P) r-r w syntetycznej wodzie morskiej ([Lek]=10mg/L); e) (P) r-r w syntetycznej wodzie średniotwardej ([Lek]=10mg/L); f) (P) r-r w H ₂ O + NO ₃ ⁻ ([NO ₃ ⁻]=10mg/L); g) (P) r-r w H ₂ O + HA ([HA]=10mg/L)	<i>D. magna</i> - ostra (24h, 48h)	0%E _{24h} , 5%E _{48h} ([Lek]=10mg/L)	27%E _{24h} , 60%E _{48h}	65
Leki przeciwbólowe (inne niż NLPZ) 4-formyloaminoantipiryna - metabolit metamizolu (N02BB02)	Suntest CPS+; 1100W lampa ksenonowa (λ >290nm); E=250W/m ² ; [Lek]=10mg/L; 209h; temp. 25-30°C	a) (B) r-r w H ₂ O; b) (P) r-r w syntetycznej wodzie morskiej; c) (P) r-r w syntetycznej wodzie średniotwardej		20%E _{24h} , 40%E _{48h} ([Lek]=10mg/L)	55%E _{24h} , 85%E _{48h}	
Leki przeciwbólowe (inne niż NLPZ) 4-acetyloaminoantipiryna - metabolit metamizolu (N02BB02)				20%E _{24h} , 20%E _{48h} ([Lek]=10mg/L)	50%E _{24h} , 75%E _{48h}	

Leki B-adrenolityczne atenolol (C07AB03)	reaktor fotochemiczny XPA-II; 1000W lampa ksenonowa ($\lambda > 290\text{nm}$); [Lek]=40 $\mu\text{M/L}$; zakręcane probówki; 240min	a) (P) r-r w H_2O ([NO_3^-]=5mM/L); b) (P) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{NO}_3^-$ ([NO_3^-]=0,5-10mM/L); c) (P) r-r w H_2O ([NO_3^-]=5mM/L; pH=4,8-10,4); d) (P) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{HA}$ ([HA]=5mgC/L; [NO_3^-]=5mM/L)	<i>D. magna</i> - ostra (24h, 48h)	ok.20%E _{24h} , ok.70%E _{48h} ([Lek]=40 $\mu\text{M/L}$)	ok.17%E _{24h} , ok.55%E _{48h} (30min); ok.15%E _{24h} , ok.53%E _{48h} (60min); ok.5%E _{24h} , ok.20%E _{48h} (120min); ok.7%E _{24h} , ok.48%E _{48h} (240min)	66
Leki przeciwdepresyjne fluoksamina (N06AB08)	Suntest CPS+; 1500W lampa ksenonowa ($\lambda > 290\text{nm}$); E=750W/m ² ; [Lek]=10mg/L; probówki kwarcowe; 3h	a) (B) r-r w H_2O ; b) (P) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{HA}$; c) (P) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{diklofenak}$; d) (P) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{triklosan}$	<i>S. ambiguum</i> - ostra	a) EC50=1,26mg/L; TUm=5,82; TUp=5,75; b) TUm=5,82; TUp=6,64; c) TUm=6,04; TUp=5,59; d) TUm=36,27; TUp=34,29	a) TUm=2,95; TUp=4,03; b) TUm=1,38; TUp=1,36; c) TUm=1,38; TUp=1,79; d) TUm=1,51; TUp=1,93	45
Leki przeciwdepresyjne fluoksetyna (N06AB03)				a) EC50=0,93mg/L; TUm=11,08; TUp=11,08; b) TUm=11,54; TUp=9,93; c) TUm=11,48; TUp=11,44; d) TUm=23,51; TUp=25,30	a) TUm=11,67; TUp=10,84; b) TUm=6,39; TUp=9,77; c) TUm=8,50; TUp=10,61; d) TUm=6,93; TUp=10,20	
NLPZ diklofenak (M01AB05)	światło słoneczne - Niemcy (07-08.2005r); 120,421MJ/m ² /145h; [Lek]=50mg/L; naczynia ze szkła kwarcowego; 144h	(B) r-r w H_2O	<i>R. subcapitata</i> - chroniczna (24h)	14,6%E ([Lek]=23mg/L)	93%E (53h); 70%E (144h)	67
NLPZ ketoprofen (M01AE03)	150W średniociśnieniowa lampa rtęciowa (Heraeus Noblelight TQ 150) $\lambda = 200-450\text{nm}$; [Lek]=1mg/L; szklany reaktor w kształcie gruszki; 25±1°C	(B) r-r w H_2O	<i>D. rerio</i> - ostra	GST - ok. 7nmol/min/mg; SOD - ok.53%; CAT - ok.58nmol/min/mg; MDA - ok.10,5nmol/mg	↓GST, ↓SOD, ↓CAT, ↓MDA (7,5min); ↓GST, ↓SOD, ↓CAT, ↓MDA (60min)	68
NLPZ diklofenak (M01AB05)				GST - ok. 12,5nmol/min/mg; SOD - ok.24%; CAT - ok.20nmol/min/mg; MDA - ok.4nmol/mg	↑GST, ↑SOD, ↑CAT, ↑MDA (1,5min); ↑GST, ↓SOD, ↑CAT, ↑MDA (5min)	
Leki B-adrenolityczne atenolol (C07AB03)				GST - ok.7,5nmol/min/mg; SOD - ok.54%; CAT - ok.85nmol/min/mg; MDA - ok.14nmol/mg	↓GST, ↓SOD, ↓CAT, ↓MDA (7,5min); ↓GST, ↓SOD, ↓CAT, ↓MDA (90min)	
Leki przeciwdrgawkowe karbamazepina (N03AF01)	SolarBox 1500; 1500W lampa ksenonowa; E=550W/m ² (290-800nm), 55W/m ² ($\lambda = 290-400\text{nm}$); [Lek]=0,3-9 $\mu\text{g/L}$; probówki kwarcowe; 96h	(B) r-r w H_2O	<i>S. plana</i> - ostra	GLYC - ok.0,9-1,4mg/g; PROT - ok.15-16mg/g; LPO - ok.9-10,5nmol MDA/g; GSH/GSSG - ok.4-4,25; SOD - ok.17-23U/g; CAT - ok.3,3-5,5U/g; GST - ok.0,09-0,1U/g; BCF - ok.1,65 ([Lek]=0,3 $\mu\text{g/L}$); ok.1,6 ([Lek]=3 $\mu\text{g/L}$); ok.1,1 ([Lek]=6 $\mu\text{g/L}$); ok.1,4 ([Lek]=9 $\mu\text{g/L}$)	↓GLYC, ↓PROT, ↓LPO, ↓GSH/GSSG, ↑SOD, ↓CAT, ↑GST, BCF bez zmian ([Lek]=0,3 $\mu\text{g/L}$); ↓GLYC, ↓PROT, LPO bez zmian, GSH/GSSG bez zmian, ↑SOD, ↓CAT, ↓GST, ↓BCF ([Lek]=3 $\mu\text{g/L}$); ↓GLYC, ↑PROT, ↓LPO, ↓GSH/GSSG, ↑SOD, ↓CAT, ↑GST, ↑BCF ([Lek]=6 $\mu\text{g/L}$); ↓GLYC, ↓PROT, ↓LPO, ↓GSH/GSSG, ↑SOD, ↓CAT, GST bez zmian, ↓BCF ([Lek]=9 $\mu\text{g/L}$)	44
Leki stosowane w zakażeniach sulfametoksazol (J01EC01)	Suntest CPS+; 1100W lampa ksenonowa ($\lambda > 290\text{nm}$); E=250W/m ² ; [Lek]=10mg/L; szklane naczynia Pyrex; 30h; temp. 25±2°C	a) (B) r-r w H_2O ([DOC]=4,75mg/L; pH=4,8); b) (P) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{NO}_3^-$ ([NO_3^-]=10-20mg/L); c) (P) r-r w wodzie morskiej ([DOC]=7,40mg/L; pH=8,1)	1) <i>A. fischeri</i> - ostra (30min); 2) <i>D. magna</i> - ostra (48h)	1) 38% ([Lek]=10mg/L); 2) 60%E ([Lek]=10mg/L)	1) 49% 2) 100%E	69

Leki psycholeptyczne tiorydazyna (N05AC02)	A. lampa UVA (Sylvania Blacklight-Blue F8W) ($\lambda=350\text{nm}$); B. Lampa fluorescencyjna Philips 2000lx - światło vis; [Lek]=100mg/L; polistyrenowe płytki Petriego; 7dni; $23\pm 1^\circ\text{C}$	(B) r-r w H_2O	1) <i>S. ambiguus</i> - ostra; 2) <i>T. platyurus</i> - ostra	1) $\text{EC}_{50}=0,33\text{mg/L}$; $\text{LC}_{50}=0,51\text{mg/L}$; $\text{NOEC}=0,13$; 2) $\text{LC}_{50}=0,51\text{mg/L}$; $\text{NOEC}=0,25$	1) A. TU(E)=49,5; TU(L)=17,5; B. TU(E)=64; TU(L)=63,5; 2) A. TU=2,5; B. TU=56,	70
Leki psycholeptyczne chlorpromazyna (N05AA01)				1) $\text{EC}_{50}=0,35\text{mg/L}$; $\text{LC}_{50}=0,38\text{mg/L}$; $\text{NOEC}=0,13$; 2) $\text{LC}_{50}=0,62\text{mg/L}$; $\text{NOEC}=0,25$	1) A. TU(E)=100,75; TU(L)=59,5; B. TU(E)=183,5; TU(L)=105,5; 2) A. TU=1,87; B. TU=67	
Leki przeciwdepresyjne mianseryna (N06AX03)	Suntest CPS+; 1500W lampa ksenonowa; $E=750\text{W/m}^2$; A. światło UV-Vis, B. światło Vis; [Lek]=20mg/L; probówki kwarcowe; 2h; temp. $30-35^\circ\text{C}$	a) (B) r-r w H_2O ; b) (P) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{HA}$ ($\text{pH}=7$; $A=0,05$; $\lambda=370\text{nm}$)	1) A. <i>fischeri</i> - ostra (15min, 30min); 2) <i>S. ambiguus</i> - ostra; 3) <i>T. platyurus</i> - ostra	1) a,b) NT _{15min, 30min} ([Lek]=20mg/L); 2) a) $\text{EC}_{50}=\text{ok. } 1,4\text{mg/L}$; b) $\text{EC}_{50}=\text{ok. } 1,3\text{mg/L}$; 3) a) $\text{LC}_{50}=\text{ok. } 1,6\text{mg/L}$; b) $\text{LC}_{50}=\text{ok. } 1,7\text{mg/L}$	1) A.B. a,b) NT _{15min, 30min} ; 2) A. a) $\text{EC}_{50}=\text{ok. } 2,2\text{mg/L}$; b) $\text{EC}_{50}=\text{ok. } 3,3\text{mg/L}$; B. a) $\text{EC}_{50}=\text{ok. } 1,4\text{mg/L}$; b) $\text{EC}_{50}=\text{ok. } 3,6\text{mg/L}$; 3) A. a) $\text{LC}_{50}=\text{ok. } 3,6\text{mg/L}$; b) $\text{LC}_{50}=\text{ok. } 6,3\text{mg/L}$; B. a) $\text{LC}_{50}=\text{ok. } 2,7\text{mg/L}$; b) $\text{LC}_{50}=\text{ok. } 6,5\text{mg/L}$	32
Leki B-adrenolityczne propranolol (C07AA05)	Suntest CPS; lampa ksenonowa ($\lambda=290-800\text{nm}$); [Lek]=1mg/L, 10mg/L; naczynia ze szkła borokrzemowego, pokrywki ze szkła kwarcowego; 48h	a) (B) r-r w H_2O ; b) (P) woda z rzeki Tammar (Wielka Brytania)	1) <i>B. calyciflorus</i> - chroniczna; 2) <i>R. subcapitata</i> - chroniczna (72h)	1) a) $\text{EC}_{50}=3,85\text{mg/L}$; 2) a) $\text{EC}_{50}=1,25\text{mg/L}$; b) $\text{EC}_{50}=1,27\text{mg/L}$	1) a) $\text{EC}_{50}>5,0\text{mg/L}$; 2) a) $\text{EC}_{50}=3,85\text{mg/L}$; b) $\text{EC}_{50}>5,0\text{mg/L}$	71
Leki przeciwdrgawkowe karbamazepina (N03AF01)	fotoreaktor UV z systemem przepływu w zamkniętym obiegu; 690W lampa metalowo-halogenowa ($\lambda=185-400\text{nm}$); [Lek]=6mg/L; 2h; temp. $<50^\circ\text{C}$	(B) r-r w H_2O	1) A. <i>fischeri</i> - ostra (30min); 2) <i>D. magna</i> - ostra (48h) ----- 1) <i>R. subcapitata</i> - chroniczna (48h)	1) $\text{NOEC}=5,59\text{mg/L}$; $\text{LOEC}=8,16\text{mg/L}$; 2) $\text{NOEC}=30\text{mg/L}$ ----- 1) $\text{NOEC}=27,4\text{mg/L}$; $\text{LOEC}=40\text{mg/L}$	1) mix - ok. 70%I (2h); 1K - $\text{EC}_{50}=5,34-6,90\text{mg/L}$; 2K - $\text{NOEC}=0,99-2,10\text{mg/L}$; $\text{LOEC}=1,44-3,07\text{mg/L}$; 2) mix - 100%E (2h); 1K - $\text{EC}_{50}=0,71\text{mg/L}$; 2K - $\text{EC}_{50}=1,49\text{mg/L}$ ----- 1) mix - 100%E (20min); 1K - $\text{EC}_{50}=0,61\text{mg/L}$; 2K - $\text{NOEC}=0,69\text{mg/L}$; $\text{LOEC}=1,09\text{mg/L}$	72
NLPZ diklofenak (M01AB05)	125W lampa fluorescencyjna ($\lambda=300-420\text{nm}$); [Lek]=5-80mg/L; cylindryczne naczynia Pyrex; 120min; temp. 25°C	a) (B) r-r w H_2O ; b) (P) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{TiO}_2$ ($[\text{TiO}_2]=0,2-1,6\text{g/L}$)	1) <i>D. magna</i> - ostra (24h, 48h); 2) <i>A. salina</i> - ostra (24h, 48h)	1) NT _{24h, 48h} ([Lek]=5-15mg/L); 2) $<10\%E_{24h, 48h}$ ([Lek]=20mg/L)	1) NT _{24h, 48h} (30min) ([Lek]=5mg/L, $[\text{TiO}_2]=0,2\text{g/L}$, 0,8g/L); NT _{24h} (120min) ([Lek]=5-20mg/L, $[\text{TiO}_2]=0,2-0,8\text{g/L}$; [Lek]=40mg/L, $[\text{TiO}_2]=0,8\text{g/L}$); ok. 50% E_{24h} (120min) ([Lek]=20-40mg/L, $[\text{TiO}_2]=1,6\text{g/L}$); >50% E_{24h} (120min) ([Lek]=40mg/L, $[\text{TiO}_2]=0,2-0,4\text{g/L}$; [Lek]=80mg/L, $[\text{TiO}_2]=1,6\text{g/L}$); NT _{48h} (120min) ([Lek]=5-15mg/L, $[\text{TiO}_2]=0,2-0,4\text{g/L}$; [Lek]=20mg/L, $[\text{TiO}_2]=0,2-0,8\text{g/L}$; [Lek]=40mg/L, $[\text{TiO}_2]=0,8\text{g/L}$); >50% E_{48h} (120min) ([Lek]=15mg/L, $[\text{TiO}_2]=0,8\text{g/L}$; [Lek]=20mg/L, $[\text{TiO}_2]=1,6\text{g/L}$; [Lek]=40mg/L,	73

			<p>-----</p> <p>1) <i>R. subcapitata</i> - chroniczna (96h)</p> <p>-----</p>	<p>-----</p> <p>1) 39%E ([Lek]=15mg/L)</p> <p>-----</p>	<p>[TiO₂]=0,2-0,4g/L; [Lek]=40-80mg/L, [TiO₂]=1,6g/L); 2) NT_{24h}, 48h</p> <p>-----</p> <p>1) <10%E (30min) ([Lek]=5mg/L, [TiO₂]=0,2-0,8g/L); NT (120min) ([Lek]=5-15mg/L, [TiO₂]=0,2-0,4g/L); ok. 50%E (120min) ([Lek]=20mg/L, [TiO₂]=0,4-0,8g/L); >50%E (120min) ([Lek]=15mg/L, [TiO₂]=0,8g/L; [Lek]=20-80mg/L, [TiO₂]=1,6g/L; [Lek]=40mg/L, [TiO₂]=0,2-0,4g/L)</p>	
NLPZ etodolak (M01AB08)	<p>A. 15W lampa UVA (λ=366nm); [Lek]=100-500μM; kwarcowe probówki;</p> <p>B. 15W lampa UVB (λ=313nm); [Lek]=100-500μM; kwarcowe probówki;</p> <p>C. lampa ksenonowa (λ>285nm); E=34,4W/m²; [Lek]=100-500μM; kwarcowe probówki; temp. 15±2°C</p>	(B) r-r w H ₂ O + CH ₃ CN (9:1 v/v)	<p>1) <i>B. calyciflorus</i> - ostra;</p> <p>2) <i>C. dubia</i> - ostra (24h)</p> <p>-----</p> <p>1) <i>B. calyciflorus</i> - chroniczna;</p> <p>2) <i>R. subcapitata</i> - chroniczna (72h)</p>	<p>1) NT ([Lek]=25mg/L); 2) NT ([Lek]=25mg/L)</p> <p>-----</p> <p>1) EC50=15,44mg/L; 2) NT ([Lek]=10mg/L)</p>	<p>1) mix, 1E, 2E - NT (25mg/L);</p> <p>2) mix, 1E, 2E - NT (25mg/L)</p> <p>-----</p> <p>1) mix - NT (25mg/L); 1E - EC50=15,44mg/L; 2E - 25mg/L → 33%E;</p> <p>2) mix, 1E, 2E - NT (10mg/L)</p>	74
Leki stosowane w zakażeniach acyklowir (J05AB01)	<p>A. fotoreaktor MCF, lampa UV-C (λ=254nm);</p> <p>B. 17W Lampa rtęciowa (Helios Italquartz HGL10T5L) (λ=254nm); E=4,7mW/m²; [Lek]=2,05x10⁻⁵-4,67x10⁻⁵mol/L; temp. 25°C</p>	<p>a) (B) r-r w H₂O (pH=4,5-8);</p> <p>b) (P) r-r w H₂O + H₂O₂</p>	<p>1) <i>A. fischeri</i> - ostra (30min);</p> <p>2) <i>D. magna</i> - ostra (24h, 48h)</p> <p>-----</p> <p>1) <i>R. subcapitata</i> - chroniczna (72h);</p> <p>2) <i>D. magna</i> - chroniczna</p>	<p>1) NT ([Lek]=1,2mg/L);</p> <p>2) a,b) <10%E_{24h}, 48h ([Lek]=1,2mg/L)</p> <p>-----</p> <p>1) a,b) <10%E ([Lek]=1,2mg/L)</p> <p>2) a) 72 żywe młode/matkę;</p> <p>b) 74 żywych młodych/matkę</p>	<p>1) NT;</p> <p>2) a) ok. 30%E_{24h}, ok. 55%E_{48h} (864mJ/cm²); ok. 30%E_{24h}, ok. 50%E_{48h} (2356mJ/cm²); ok. 10%E_{24h}, ok. 10%E_{48h} (4712mJ/cm²);</p> <p>b) ok. 15%E_{24h}, ok. 20%E_{48h} (280mJ/cm²); 0%E_{24h}, 0%E_{48h} (950mJ/cm²); ok. 5%E_{24h}, ok. 10%E_{48h} (1900mJ/cm²)</p> <p>-----</p> <p>1) a) 32%E (864mJ/cm²); 13%E (2356mJ/cm²); 20%E (4712mJ/cm²);</p> <p>b) ok. 25%E (280mJ/cm²); 10%E (950mJ/cm²); ok. 5%E (1900mJ/cm²);</p> <p>2) a) 42 żywe młode/matkę (864mJ/cm²); 37 żywych młodych/matkę (2356mJ/cm²); 68 żywych młodych/matkę (4712mJ/cm²);</p> <p>b) 69 żywych młodych/matkę (864mJ/cm²); 65 żywych młodych/matkę (950mJ/cm²); 70 żywych młodych/matkę (1900mJ/cm²)</p>	75

Modulatory receptorów estrogenowych tamoksyfen (L02BA01)	A. światło słoneczne - Włochy (05.2005r); [Lek]=80mg/L; 500mL; otwarta kolba Pyrex; B. 150W lampa ksenonowa; [Lek]=80mg/L; 500mL; otwarta kolba; C. fotoreaktor (Helios Italquartz); 500W wysokociśnieniowa lampa rtęciowa ($\lambda > 300\text{nm}$); [Lek]=800mg/L; natlenianie	A) (B) r-r w H_2O (pH=4); B) a) (B) r-r w H_2O ; b) (P) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{NO}_3^-$ ($[\text{NO}_3^-]=10\text{mg/L}$); c) (P) r-r w $\text{H}_2\text{O} + \text{HA}$ ($[\text{HA}]=5\text{mg/L}$); d) (B) r-r w H_2O (pH=4); e) (B) r-r w H_2O (pH=9); C) (P) r-r w H_2O (pH=2)/metanol (1:1 v/v)	1) <i>T. platyurus</i> - ostra; 2) <i>B. calyciflorus</i> - ostra; 3) <i>D. magna</i> - ostra (24h) ----- 1) <i>B. calyciflorus</i> - chroniczna; 2) <i>C. dubia</i> - chroniczna	1) LC50=0,40mg/L; 2) LC50=0,97mg/L; 3) EC50=1,53mg/L ----- 1) EC50=0,25mg/L; 2) EC50=0,00081mg/L	1) mix - LC50=15,97mg/L; 1T - LC50=0,47mg/L; 2T - LC50=0,94mg/L; 3T - LC50=1,59mg/L; 4T - LC50=1,28mg/L; 2) mix - LC50=17,79mg/L; 1T - LC50=1,07mg/L; 2T - LC50=0,95mg/L; 3T - LC50=1,06mg/L; 4T - LC50=1,31mg/L; 3) mix - NT (10mg/L); 1T - EC50=1,74mg/L; 2T - EC50=2,82mg/L; 3T - NT (5mg/L); 4T - EC50=3,27mg/L; ----- 1) mix - EC50=15,58mg/L; 1T - EC50=0,26mg/L; 2T - EC50=0,156mg/L; 3T - EC50=0,123mg/L; 4T - EC50=0,125mg/L; 2) mix - EC50=0,0096mg/L; 1T - EC50=0,00041mg/L; 2T - EC50=0,0028mg/L; 3T - EC50=0,00077mg/L; 4T - EC50=0,00089mg/L	76
Leki obniżające stężenie lipidów bezafibrat (C10AB02)	150W lampa ksenonowa ($\lambda=200\text{-}2000\text{nm}$); E=10mW/m ² /nm; [Lek]=0,216mg/L; 200h; temp. 25°C	(B) r-r w H_2O	1) <i>A. fischeri</i> - ostra (30min); 2) <i>B. calyciflorus</i> - ostra; 3) <i>T. platyurus</i> - ostra; 4) <i>D. magna</i> - ostra (24h); 5) <i>C. dubia</i> - ostra (48h) ----- 1) <i>R. subcapitata</i> - chroniczna (72h); 2) <i>B. calyciflorus</i> - chroniczna; 3) <i>C. dubia</i> - chroniczna	1) NT ([Lek]=100mg/L); 2) LC50=60,91mg/L; 3) LC50=39,69mg/L; 4) EC50=100,08mg/L; 5) EC50=75,79mg/L ----- 1) NT ([Lek]=60mg/L); 2) EC50=0,44mg/L; 3) EC50=0,13mg/L	1) 1B - NT (130mg/L); 2B - EC50=37,24mg/L; 2) 1B - NT (70mg/L); 2B - LC50=109,32mg/L; 3) 1B - NT (70mg/L); 2B - LC50=45,96mg/L; 4) 1B - NT (120mg/L); 2B - NT (80mg/L); 5) 1B - EC50=77,11mg/L; 2B - EC50=90,57mg/L ----- 1) 1B - NT (60mg/L); 2B - NT (60mg/L); 2) 1B - EC50=1,44mg/L; 2B - EC50=7,36mg/L; 3) 1B - EC50=1,49mg/L; 2B - EC50=7,35mg/L	77
Leki obniżające stężenie lipidów fenofibrat (C10AB05)				1) NT ([Lek]=100mg/L); 2) LC50=64,97mg/L; 3) NT ([Lek]=190mg/L); 4) EC50=50,12mg/L; 5) NT ([Lek]=100mg/L) ----- 1) EC50=19,84mg/L; 2) EC50=1,44mg/L; 3) EC50=0,76mg/L	1) 1F - EC50=22,16mg/L; 2) 1F - LC50=46,29mg/L; 3) 1F - LC50=27,16mg/L; 4) 1F - EC50=17,68mg/L; 5) 1F - EC50=42,24mg/L ----- 1) 1F - EC50=14,14mg/L; 2) 1F - EC50=1,73mg/L; 3) 1F - EC50=0,92mg/L	
Leki obniżające stężenie lipidów gemfibrozil (C10AB04)	150W lampa ksenonowa ($\lambda=200\text{-}2000\text{nm}$); [Lek]=0,143mg/L; 200h; temp. 25°C			1) EC50=85,74mg/L; 2) LC50=77,30mg/L; 3) LC50=161,05mg/L; 4) EC50=74,30mg/L; 5) NT ([Lek]=200mg/L) ----- 1) EC50=15,19mg/L; 2) EC50=0,44mg/L; 3) EC50=0,53mg/L	1) 1G - NT (100mg/L); 2) 1G - NT (200mg/L); 3) 1G - NT (200mg/L); 4) 1G - NT (100mg/L); 5) 1G - NT (200mg/L) ----- 1) 1G - EC50=71,49mg/L; 2) 1G - EC50=0,36mg/L; 3) 1G - EC50=0,43mg/L	

7. Wykaz skrótów

H_2O	woda dejonizowana
DOC	rozpuszczalny węgiel organiczny
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ICH	Międzynarodowa Rada ds. Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (<i>International</i>

Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)

OECD	Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (<i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i>)
EPA/USEPA	Agencja Ochrony Środowiska (ang. <i>Environmental Protection Agency</i>)

HA	kwasy humusowe
FA	kwasy fulwowe
DOM	rozpuszczona materia organiczna
EC50	stężenie, przy którym obserwujemy 50% efektu testowego
LC50	stężenie, przy którym obserwujemy 50% śmiertelnego efektu testowego
NOEC	najwyższe stężenie niewywołujące efektu testowego
LOEC	najniższe stężenie wywołujące efekt testowy
%E	procent efektu testowego
%I	procent inhibicji luminescencji bakterii <i>A. fischeri</i>
TU	jednostka toksyczności
TU(L)	jednostka toksyczności wyliczona na podstawie LC50
TU(E)	jednostka toksyczności wyliczona na podstawie EC50
TUp	jednostka toksyczności przewidywanej
TUm	jednostka toksyczności mierzonej
BCF	współczynnik bioakumulacji
NT	brak toksyczności
E	irradiacja, natężenie promieniowania
1B, 2B	fotoprodukty bezafibratu
1F	fotoprodukt fenofibratu
1G	fotoprodukt gemfibrozilu
1E, 2E	fotoprodukty etodolaku
1P	fotoprodukt paracetamolu
1K, 2K	fotoprodukty karbamazepiny (1K-akrytyna, 2K-9(10H)-akrydon)
1T, 2T, 3T, 4T	fotoprodukty tamoksifenu
2-SO, 5-SO	fotoprodukty tiurydazyny (2-sulfotlenek i 5-sulfotlenek tiurydazyny)
mix	lek po naświetlaniu lub mieszanina leku i fotoproduktów po naświetlaniu
GLYC	zawartość glikogenu w tkankach (<i>glycogen content</i>)
PROT	zawartość białka w tkankach (<i>protein content</i>)
LPO	peroksydacja lipidów (<i>lipid peroxidation</i>)
GSH	zawartość zredukowanego glutationu w tkankach (<i>reduced glutathione content</i>)
GSSG	zawartość utlenionego glutationu w tkankach (<i>oxidized glutathione content</i>)
MDA	zawartość dialdehydu malonowego w tkankach (<i>malondialdehyde concentration</i>)
SOD	aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (<i>superoxide dismutase activity</i>)
CAT	aktywność katalazy (<i>catalase activity</i>)
GST	aktywność S-transferazy glutationowej (<i>glutathione S-transferase activity</i>)
↑, ↓	wzrost, spadek (dot. parametrów biochemicznych)

8. Bibliografia

- Calisto V, Domingues MRM, Esteves VI, Photodegradation of psychiatric pharmaceuticals in aquatic environments - Kinetics and photodegradation products, *Water Res*, 2011, 45, 6097-6106.
- Caupos E, Mazellier P, Croue J-P, Photodegradation of estrone enhanced by dissolved organic matter under simulated sunlight, *Water Res*, 2011, 45, 3341-3350.
- Chen Y, Li H, Wang Z, Tao T, Hu Ch, Photoproducts of tetracycline and oxytetracycline involving self-sensitized oxidation in aqueous solutions: Effects of Ca²⁺ and Mg²⁺, *J Environ Sci*, 2011, 23(10), 1634-1639.
- Kwon J-W, Armbrust KL, Hydrolysis and photolysis of paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, in aqueous solutions, *Environ Toxicol Chem*, 2004, 23(6), 1394-1399.
- Kwon J-W, Armbrust KL, Degradation of citalopram by simulated sunlight, *Environ Toxicol Chem*, 2005, 24(7), 1618-1623.
- Kwon J-W, Armbrust KL, Laboratory persistence and fate of fluoxetine in aquatic environments, *Environ Toxicol Chem*, 2006, 25(10), 2561-2568.
- Liu Q-T, Williams HE, Kinetics and degradation products for direct photolysis of B-blockers in water, *Environ Sci Technol*, 2007, 41, 803-810.
- Petrovic M, Barcelo D, LC-MS for identifying photodegradation products of pharmaceuticals in the environment, *Trend Anal Chem*, 2007, 26(6), 486-493.
- Piram A, Salvador A, Verne C, Herbreteau B, Faure R, Photolysis of B-blockers in environmental waters, *Chemosphere*, 2008, 73, 1265-1271.
- Razavi B, Abdelmelek SB, Song W, O'Shea K, Cooper WJ, Photochemical fate of atorvastatin (lipitor) in simulated natural waters, *Water Res*, 2011, 45, 625-631.
- Ryan ChC, Tan DT, Arnold WA, Direct and indirect photolysis of sulfamethoxazole and trimethoprim in wastewater treatment plant effluent, *Water Res*, 2011, 45, 1280-1286.
- Skibiński R, Komsta Ł, Application of curve resolution algorithms in the study of drug photodegradation kinetics - the example of moclobemide, *J AOAC Int*, 2012, 95(3), 708-712.
- Tong L, Perez S, Goncalves C, Alpendurada F, Wang Y, Barcelo D, Kinetic and mechanistic studies of the photolysis of metronidazole in simulated aqueous environmental matrices using a mass spectrometric approach, *Anal Bioanal Chem*, 2011, 399, 421-428.
- Tonnesen HH, Formulation and stability testing of photolabile drugs, *Int J Pharm*, 2001, 225, 1-14.
- Trawiński J, Skibiński R, Studies on photodegradation process of psychotropic drugs: a review, *Environ Sci Pollut Res*, 2017, 24, 1152-1199.
- Vogna D, Marotta R, Andreozzi R, Napolitano A, d'Ischia M, Kinetic and chemical assessment of the UV/H₂O₂ treatment of antiepileptic drug carbamazepine, *Chemosphere*, 2004, 54, 497-505.
- Walash MI, El-Brashy A, El-Enany N, Wahba ME, High performance liquid chromatographic determination of sertraline in presence of its degradation product, *Anal Lett*, 2010, 43, 1434-1447.
- Wang X-H, Lin AY-Ch, Is the phototransformation of pharmaceuticals a natural purification process that decreases ecological and human health risks?, *Environ Pollut*, 2014, 186, 203-215.
- Wols BA, Hofman-Caris CHM, Harmsen DJH, Beerendonk EF, Degradation of 40 selected pharmaceuticals by UV/H₂O₂, *Water Res*, 2013, 47, 5876-5888.
- Santos LHMLM, Araújo AN, Fachini A, Pena A, Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment, *J Hazard Mater*, 2010, 175, 45-95.
- Lam MW, Mabury SA, Photodegradation of the pharmaceuticals atorvastatin, carbamazepine, levofloxacin, and sulfamethoxazole in natural waters, *Aquat Sci*, 2005, 67, 177-188.
- Kummerer K, The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use - present knowledge and future challenges, *J Environ Monit*, 2009, 90, 2354-2366.
- Gros M, Williams M, Llorca M, Rodriguez-Mozaz S, Barceló D, Kookana RS, Photolysis of the antidepressants amisulpride and desipramine in wastewaters: Identification of transformation products formed and their fate, *Sci Total Environ*, 2015, 530-531, 434-444.
- Grung M, Kallqvist T, Sakshaug S, Skurtveit S, Thomas KV, Environmental assessment of Norwegian priority pharmaceuticals based on the EMEA guideline, *Ecotox Environ Safe*, 2008, 71, 328-340.
- La Farre M, Perez S, Kantani L, Barceló D, Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment, *Trend Anal Chem*, 2008, 27(11), 991-1007.
- Trovó AG, Nogueira RFP, Agüera A, Fernandez-Alba AR, Malato S, Paracetamol degradation intermediates and toxicity during photo-Fenton treatment using different iron species, *Water Res*, 2012, 46, 5374-5380.

27. Trawiński J, Skibiński R, Photolytic and photocatalytic degradation of the antipsychotic agent tiapride: Kinetics, transformation pathways and computational toxicity assessment, *J Hazard Mater*, 2017, 321, 841-858.
28. DellaGreca M, Fiorentino A, Iesce MR, Isidori M, Nardelli A, Previtera L, Temussi F, Identification of phototransformation products of prednisone by sunlight: toxicity of the drug and its derivatives on aquatic organisms, *Environ Toxicol Chem*, 2003, 22(3), 534-539.
29. Wang X-H, Lin AY-Ch, Phototransformation of cephalosporin antibiotics in an aqueous environment results in higher toxicity, *Environ Sci Technol*, 2012, 46, 12417-12426.
30. Challis JK, Hanson ML, Friesen KJ, Wong ChS, A critical assessment of the photodegradation of pharmaceuticals in aquatic environments: defining our current understanding and identifying knowledge gaps, *Environ Sci-Proc Imp*, 2014, 16, 672-696.
31. Ma D, Liu G, Lv W, Yao K, Zhang X, Xiao H, Photodegradation of naproxen in water under simulated solar radiation: mechanism, kinetics, and toxicity variation, *Environ Sci Pollut Res*, 2014, 21, 7797-7804.
32. Wawryniuk M, Pietrzak A, Nałęcz-Jawecki G, Evaluation of direct and indirect photodegradation of mianserin with high-performance liquid chromatography and short-term bioassays, *Ecotox Environ Saf*, 2015, 115, 144-151.
33. Chiron S, Minero C, Vione D, Photodegradation processes of the antiepileptic drug carbamazepine, relevant to estuarine waters, *Environ Sci Technol*, 2006, 40(19), 5977-5983.
34. United States Environmental Protection Agency, Fate, transport and transformation test guidelines - OPPTS 835.2210, Direct photolysis rate in water by sunlight, EPA712-C-98-060, 1998, Washington, DC.
35. United States Environmental Protection Agency, Fate, transport and transformation test guidelines - OPPTS 835.5270, Indirect photolysis screening test, EPA712-C-98-099, 1998, Washington, DC.
36. Andreozzi R, Canterino M, Lo Giudice R, Marotta R, Pinto G, Pollio A, Lincomycin solar photodegradation, algal toxicity and removal from wastewaters by means of ozonation, *Water Res*, 2006, 40, 630-638.
37. Koumaki E, Mamais D, Noutsopoulos C, Nika M-Ch, Bletsou AA, Thomaidis NS, Efthymidis A, Stratogianni G, Degradation of emerging contaminants from water under natural sunlight: The effect of season, pH, humic acids and nitrate and identification of photodegradation by-products, *Chemosphere*, 2015, 138, 675-681.
38. Rúa-Gómez PC, Püttmann W, Degradation of lidocaine, tramadol, venlafaxine and the metabolites O-desmethyltramadol and O-desmethylvenlafaxine in surface waters, *Chemosphere*, 2013, 90, 1952-1959.
39. Mompelat S, Le Bot B, Thomas O, Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water, *Environ Int*, 2009, 35, 803-814.
40. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, STABILITY TESTING: - Q1B Guideline.pdf. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1B/Step4/Q1B_Guideline.pdf, 1996.
41. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use (Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00) Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use, 2006, 12pp.
42. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use (EMA/CHMP/ICH/752211/2012) Guidance on photo-safety evaluation of pharmaceuticals, Step 3, 2012, 15pp.
43. OECD, Test No. 316: Phototransformation of chemicals in water - Direct Photolysis. OECD Guidelines for the testing of chemicals, Section 3, Environmental fate and behaviour, 2008, Paris (FR).
44. Almeida A, Calisto V, Domingues MRM, Esteves VI, Schneider RJ, Soares AMVM, Figueira E, Freitas R, Comparison of the toxicological impacts of carbamazepine and a mixture of its photodegradation products in *Scrobicularia plana*, *J Hazard Mater*, 2017, 323, 220-232.
45. Wawryniuk M, Drobnińska A, Sikorska K, Nałęcz-Jawecki G, Influence of photolabile pharmaceuticals on the photodegradation and toxicity of fluoxetine and fluvoxamine, *Environ Sci Pollut Res*, 2018, 25, 6890-6898.
46. Boxall ABA, Rudd MA, Brooks BW, Caldwell DJ, Choi K, Hickmann S, Innes E, Ostapik K, Staveley JP, Verslycke T, Ankley GT, Beazley KF, Belanger SE, Berninger JP, Carriquiriborde P, Coors A, DeLeo PC, Dyer SD, Ericson JF, Gagné F, Giesy JP, Gouin T, Hallstrom L, Karlsson MV, Larsson DGJ, Lazorchak JM, Mastrocco F, McLaughlin A, McMaster ME, Meyerhoff RD, Moore R, Parrott JL, Snape JR, Murray-Smith R, Servos MR, Sibley PK, Straub JO, Szabo ND, Topp E, Tetreault GR, Trudeau VL, Van Der Kraak G, Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: What Are the Big Questions?, *Environ Health Persp*, 2012, 120(9), 1221-1229.
47. Boreen AL, Arnold WA, McNeill K, Photodegradation of pharmaceuticals in the aquatic environment: A review, *Aquat Sci*, 2003, 65, 320-341.
48. Khaleel NDH, Mahmoud WMM, Olsson O, Kummerer K, UV-photodegradation of desipramine: Impact of concentration, pH and temperature on formation of products including their biodegradability and toxicity, *Sci Total Environ*, 2016, 566-567, 826-840.
49. Niu J, Zhang L, Li Y, Zhao J, Lv S, Xiao K, Effects of environmental factors on sulfamethoxazole photodegradation under simulated sunlight irradiation: Kinetics and mechanism, *J Environ Sci*, 2013, 25(6), 1089-1106.
50. Chen Y, Li H, Wang Z, Tao T, Wei D, Hu Ch, Photolysis of chlortetracycline in aqueous solution: Kinetics, toxicity and products, *J Environ Sci*, 2012, 24(2), 254-260.
51. Jiao S, Zheng S, Yin D, Wang L, Chen L, Aqueous photolysis of tetracycline and toxicity of photolytic products to luminescent bacteria, *Chemosphere*, 2008, 73, 377-382.
52. Jiao S, Zheng S, Yin D, Wang L, Chen L, Aqueous oxytetracycline degradation and the toxicity change of degradation compounds in photoirradiation process, *J Environ Sci*, 2008, 20, 806-813.
53. Yuan F, Hu Ch, Hu X, Wei D, Chen Y, Qu J, Photodegradation and toxicity changes of antibiotics in UV and UV/H₂O₂ process, *J Hazard Mater*, 2011, 185, 1256-1263.
54. Li Y, Niu J, Wang W, Photolysis of Enrofloxacin in aqueous systems under simulated sunlight irradiation: Kinetics, mechanism and toxicity of photolysis products, *Chemosphere*, 2011, 85, 892-897.
55. Kawabata K, Sugihara K, Sanoh S, Kitamura S, Ohta S, Photodegradation of pharmaceuticals in the aquatic environment by sunlight and UV-A, -B and -C irradiation, *J Toxicol Sci*, 2013, 38(2), 215-223.
56. Kawabata K, Sugihara K, Sanoh S, Kitamura S, Ohta S, Ultraviolet-photoproduct of acetaminophen: Structure determination and evaluation of ecotoxicological effect, *J Photoch Photobio A*, 2012, 249, 29-35.
57. Li FH, Yao K, Lv WY, Liu GG, Chen P, Huang HP, Kang YP, Photodegradation of Ibuprofen Under UV-Vis Irradiation: Mechanism and Toxicity of Photolysis Products, *Bull Environ Contam Toxicol*, 2015, 94, 479-483.
58. Chen P, Wang FL, Yao K, Ma JS, Li FH, Lv WY, Liu GG, Photodegradation of Mefenamic Acid in Aqueous Media: Kinetics, Toxicity and Photolysis Products, *Bull Environ Contam Toxicol*, 2016, 96, 203-209.
59. Postigo C, Sirtori C, Oller I, Malato S, Maldonado MI, Lopez de Alba M, Barceló D, Photolytic and photocatalytic transformation of methadone in aqueous solutions under solar irradiation: Kinetics, characterization of major intermediate products and toxicity evaluation, *Water Res*, 2011, 45, 4815-4826.
60. Lin AY-H, Lee W-N, Wang X-H, Ketamine and the metabolite norketamine: Persistence and phototransformation toxicity in hospital wastewater and surface water, *Water Res*, 2014, 53, 351-360.
61. Calza P, Massolino C, Monaco G, Medana C, Baiocchi C, Study of the photolytic and photocatalytic transformation of amiloride in water, *J Pharm Biomed*, 2008, 48, 315-320.
62. Wilde ML, Menz J, Trautwein Ch, Leder Ch, Kummerer K, Environmental fate and effect assessment of thioridazine and its transformation products formed by photodegradation, *Environ Pollut*, 2016, 213, 658-670.
63. Jung J, Kim Y, Kim J, Jeong D-H, Choi K, Environmental levels of ultraviolet light potentiate the toxicity of sulfonamide antibiotics in *Daphnia magna*, *Ecotoxicology*, 2008, 17, 37-45.

64. Achilleos A, Hapeshi E, Xekoukoulotakis NP., Mantzavinos D, Fatta-Kassinos D, Factors affecting diclofenac decomposition in water by UV-A/TiO₂ photocatalysis. *Chem Eng J*, 2010, 161, 53-59.
65. Gomez MJ, Sirtori C, Mezcuca M, Fernandez-Alba AR, Agüera A, Photodegradation study of three dipyrone metabolites in various water systems: Identification and toxicity of their photodegradation products, *Water Res*, 2008, 42, 2698-2706.
66. Ji Y, Zeng Ch, Ferronato C, Chovelon J-M, Yang X, Nitrate-induced photodegradation of atenolol in aqueous solution: Kinetics, toxicity and degradation pathways, *Chemosphere*, 2012, 88, 644-649.
67. Schmitt-Jansen M, Bartels P, Adler N, Altenburger R, Phytotoxicity assessment of diclofenac and its phototransformation products, *Anal Bioanal Chem*, 2007, 387, 1389-1396.
68. Diniz MS, Salgado R, Pereira VJ, Carvalho G, Oehmen A, Reis MAM, Noronha JP, Ecotoxicity of ketoprofen, diclofenac, atenolol and their photolysis byproducts in zebrafish (*Danio rerio*), *Sci Total Environ*, 2015, 505, 282-289.
69. Trovo AG, Nogueira RFP, Agüera A, Sirtori C, Fernandez-Alba AR, Photodegradation of sulfamethoxazole in various aqueous media: Persistence, toxicity and photoproducts assessment, *Chemosphere*, 2009, 77, 1292-1298.
70. Nałecz-Jawecki G, Hajnas A, Sawicki J, Photodegradation and phototoxicity of thioridazine and chlorpromazine evaluated with chemical analysis and aquatic organisms, *Ecotoxicology*, 2008, 17, 13-20.
71. Liu Q-T, Williams TD, Cumming RI, Holm G, Hetheridge MJ, Murray-Smith R, Comparative aquatic toxicity of propranolol and its photo-degraded mixtures: algae and rotifer screening, *Environ Toxicol Chem*, 2009, 28(12), 2622-2631.
72. Isidori M, Nardelli A, Pascarella L, Rubino M, Parrella A, Toxic and genotoxic impact of fibrates and their photoproducts on non-target organisms, *Environ Int*, 2007, 33, 635-641.
73. Russo D, Siciliano A, Guida M, Galdiero E, Amoresano A, Andreozzi R, Reis NM, Li Puma G, Marotta R, Photodegradation and ecotoxicology of acyclovir in water under UV254 and UV254/H₂O₂ processes, *Water Res*, 2017, 122, 591-602.
74. Donner E, Kosjek T, Qualmann S, Kusk KO, Heath E, Revitt DM, Le-din A, Andersen HR, Ecotoxicity of carbamazepine and its UV photolysis transformation products, *Sci Total Environ*, 2013, 443, 870-876.
75. DellaGreca M, Ilesce MR, Isidori M, Nardelli A, Previtera L, Rubino M, Phototransformation products of tamoxifen by sunlight in water. Toxicity of the drug and its derivatives on aquatic organisms, *Chemosphere*, 2007, 67, 1933-1939.
76. Passananti M, Lavorgna M, Ilesce MR, DellaGreca M, Brigante M, Criscuolo E, Cermola F, Isidori M, Photochemical fate and ecogenotoxicity assessment of the drug etodolac, *Sci Total Environ*, 2015, 518-519, 258-265.
77. Rizzo L, Meric S, Kassinos D, Guida M, Russo F, Belgioirno V, Degradation of diclofenac by TiO₂ photocatalysis: UV absorbance kinetics and process evaluation through a set of toxicity bioassays, *Water Res*, 2009, 43, 979-988.
78. Kochevar IE, Hoover KW, Gawienowski M, Benoxaprofen photosensitization of cell membrane disruption, *J Invest Dermatol*, 1984, 82, 214-218.
79. Encinas S, Bosca F, Miranda MA, Photochemistry of 2,6-Dichlorodiphenylamine and 1-Chlorocarbazole, the photoactive chromophores of diclofenac, meclofenamic acid and their major photoproducts, *Photochem Photobiol*, 1998, 68(5), 640-645.
80. Cleuvers M, Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects, *Toxicol Lett*, 2003, 142, 185-195.
81. Silva LJG, Lino CM, Meisel LM, Pena A, Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the aquatic environment: An ecopharmacovigilance approach, *Sci Total Environ*, 2012, 437, 185-195.
82. Silva LJG, Pereira AMPT, Meisel LM, Lino CM, Pena A, Reviewing the serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) footprint in the aquatic biota: Uptake, bioaccumulation and ecotoxicology, *Environ Pollut*, 2015, 197, 127-143.