

Biologické účinky pomocných látek používaných u intravenózně podávaných léčiv

Jitka Rychlíčková^{1,2}, Lenka Součková^{1,2}

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Léčivé přípravky pro intravenózní podání často obsahují kromě farmakologicky účinné látky i pomocné látky, které zajišťují rozpustnost, stabilitu a správné pH léčiva. Tradičně se předpokládá, že pomocné látky jsou biologicky inertní, avšak tento předpoklad není vždy naplněn. Některé pomocné látky mohou způsobovat hypersenzitivní reakce, indukovanou orgánovou toxicitu, diskomfort při aplikaci či vykazovat vlastní biologické účinky.

Regulace těchto látek se liší podle jejich známých účinků, a tak ne vždy je kvantitativní obsah těchto látek specifikován. Tento článek se zaměřuje na tři často používané pomocné látky v intravenózních lékových formách – propylenglykol, polysorbát 80 a sulfobutylether- β -cyklodextrin (SBECD).

V článku analyzujeme farmakologické profily těchto látek, jejich potenciální toxicitu a možnosti prevence nežádoucích účinků, s důrazem na jejich použití u kriticky nemocných dospělých pacientů, kde intravenózní podání léků je často jedinou možností. Tento přístup je zásadní pro minimalizaci rizik spojených s použitím těchto pomocných látek v intenzivní medicíně.

Klíčová slova: pomocné látky, nežádoucí účinky, propylenglykol, polysorbát 80, sulfobutylether- β -cyklodextrin.

Biological effects of excipients used in intravenously administered drugs

Medicinal products for intravenous administration often contain excipients, in addition to the pharmacologically active substance, that ensure the solubility, stability and correct pH of the drug.

Excipients are assumed to be biologically inert, but this assumption is not always met. Some excipients may cause hypersensitivity reactions, organ toxicity, discomfort on administration or show own biological effects

The regulatory framework for these substances varies according to their known effects, thus the quantitative content of these substances is not always compulsory to be specified. This article focuses on three frequently used excipients in intravenous drug dosage forms – propylene glycol, polysorbate 80 and sulfobutyl ether- β -cyclodextrin (SBECD).

In this article, we discuss the pharmacological profiles of these agents, their potential toxicity, and options for preventing adverse effects, with an emphasis on their use in critically ill adults where intravenous drug administration is often the only option. This approach is essential to minimise the risks associated with the use of these excipients in critically ill.

Key words: excipients, adverse reactions, propylene glycol, polysorbate 80, sulfobutyl ether- β -cyclodextrin.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem VVI CZECRIN (LM2023049) a z Evropského sociálního fondu a Evropského fondu regionálního rozvoje projektem CZECRIN_PRO PACIENTY – zavádění inovativních moderních terapií, reg. číslo CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(3):112-117

<https://doi.org/10.36290/far.2024.018>

Článek přijat redakcí: 11. 8. 2024

Článek přijat k tisku: 3. 9. 2024

PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., BCPS

rychlickova@med.muni.cz

Úvod

Léčivé přípravky jsou zpravidla tvořeny léčivou látkou, tedy samotnou farmakologicky účinnou látkou, a látkami pomocnými, jejichž charakter odráží typ lékové formy. U lékových forem pro intravenózní podání se obvykle jedná o látky zlepšující rozpustnost léčiva ve vodném prostředí, látky upravující pH a osmolaritu, stabilizátory a konzervanty. Pro pomocné látky je charakteristické, že nemají žádné léčebné účinky, diskutabilní ovšem zůstává požadavek na jejich biologicky indiferentní povahu. V praxi tento požadavek často nebývá naplněn a i pomocné látky se stávají nositeli určitého efektu – příkladem mohou být hypersenzitivní reakce (1), indukovaná orgánová toxicita (2–5), diskomfort při aplikaci (6) či vlastní biologický účinek.

To částečně reflektují i lékové agentury. Podílejí se na sledování bezpečnostních rizik pomocných látek, definují tzv. pomocné látky se známým účinkem a požadují striktní uvádění obsahu těchto pomocných látek (7–9). Výrobce je povinen uvádět přesný kvantitativní obsah konkrétní pomocné látky se známým účinkem v příbalovém letáku a na obalu přípravku (8). Bohužel v praxi se setkáváme s tím, že tento požadavek není všemi výrobci dodržován. V ostatních případech, u pomocných látek bez známého účinku, stačí uvedení použité látky v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) a příbalovém letáku bez jejího kvantitativního určení.

V tomto sdělení se zaměříme na tři pomocné látky používané v lékových formách pro intravenózní podání – propylenglykol, polysorbát 80 a sulfobutylether- β -cyklo-dextrin (SBECD), a to z pohledu příkladů léčivých přípravků obsahujících tyto pomocné látky, z pohledu farmakologického profilu těchto látek, včetně potenciální toxicity, možností jejího rozpoznání a prevence. Zaměříme se především na léčiva používaná v intenzivní medicíně a u kriticky nemocných, kde intravenózní formy léčiv představují preferovanou a mnohdy také jedinou přípustnou formu podání léčiv. U této skupiny pacientů lze pochopitelně očekávat zvýšenou expozici zmíněným pomocným látkám, riziko kumulace při poruše exkrečních funkcí.

Propylenglykol

Propylenglykol (1,2-propandiol) je pomocná látka zvyšující rozpustnost hydrofobních léčiv ve vodném prostředí a je zařazena na seznamu pomocných látek se známým účinkem (7). Nacházíme ji v řadě léčiv pro parenterální, perorální či topické podání. V poslední době se ale o propylenglykolu hovoří především v kontextu pneumotoxicity elektronických cigaret a jejich náplní (e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury, EVALI) (10).

Výběr léčivých přípravků s významným obsahem propylenglykolu dostupných v ČR a používaných v intenzivní medicíně nabízí Tabulka 1, v zahraničí je s propylenglykolem a jeho potenciální toxicitou spojován zejména léčivý přípravek s lorazepamem (11, 12).

Propylenglykol je nízkomolekulární (molekulová hmotnost 76 daltonů), vysoce osmoticky aktivní látka. Zčásti je metabolizován v játrech cestou alkohol-dehydrogenázy a aldehyd-dehydrogenázy za vzniku pyruvátu, acetalu a laktátu (11, 12). Z 12–45 % je v nezměněné formě vylučován renálně; clearance propylenglykolu klesá se stoupající dávkou, což ukazuje na saturabilní sekreci v proximálním tubulu (12–14). U dospělých se biologický poločas pohybuje kolem 2 hodin (v rozmezí 1,4–3,3 hodiny) (13, 14).

Doporučená maximální dávka propylenglykolu se vyvíjela postupem času a na základě zpřesňujících se informací z preklinických studií, jednotlivých kazuistik pacientů a dat z klinické praxe (15). Ačkoli Světová zdravotnická organizace doporučila jako maximální denní dávku propylenglykolu 25 mg/kg (v tomto případě jako přísady do potravin), bezpečnostní limit denního příjmu propylenglykolu jako pomocné látky u léčiv byl stanoven až v roce 2017, doporu-

čení Evropské lékové agentury uvádí dávky až 500 mg/kg/den propylenglykolu jak pro perorální, tak pro parenterální podání jako bezpečné pro dospělé a děti od 5 let i dlouhodobě (14, 16, 17). Přestože studie na zvířatech opakovaně prokázaly, že propylenglykol má nízkou toxicitu a vykazuje pouze určitou hematologickou toxicitu v dávkách $\geq 5\,000$ mg/kg/den, u lidí byly sice vzácné, ale potenciálně až život ohrožující nežádoucí účinky popsány (15). Wilson a kol. odhadují incidenci toxicity propylenglykolu na $< 5\%$ (12). V ČR je riziko jistě nižší díky nedostupnosti intravenózního lorazepamu.

Obraz toxicity propylenglykolu je velmi variabilní – od běžných metabolických abnormalit až po klinickou manifestaci a zhoršení stavu pacienta (hyperosmolalita, laktátová acidóza, metabolická acidóza se zvýšeným anion gapem, hemolýza, hypotenze, arytmie, akutní selhání ledvin, multiorgánová dysfunkce) (12, 14). Konkrétní kazuistiky nabízí ve své práci např. Wilson a kol. nebo Smedley a kol. (5, 12). Korelace plazmatických koncentrací propylenglykolu a tíže stavu nebyla prokázána, ač vyšší hladiny propylenglykolu se pochopitelně jeví rizikovější. Plazmatická koncentrace ale koreluje se sérovou osmolalitou, z níž lze plazmatickou koncentraci propylenglykolu zpětně odhadnout (12, 14).

Za rizikový faktor projevu toxicity propylenglykolu lze na základě dostupné literatury považovat kontinuální infuzi benzodiazepinů (lorazepamu, diazepam), ev. velké množství bolusů v průběhu dne; a to především u pacientů se současnou hepatální dysfunkcí anebo aktivním abúzem alkoholu, protože etanol a propylenglykol sdílí své metabolické cesty (12, 18). Další rizikovou skupinou mohou být pacienti indikovaní pro podání vysokodávkového kotrimoxazolu (např. při dávce

Tab. 1. Obsah propylenglykolu ve vybraných přípravcích pro parenterální podání používaných v intenzivní medicíně

Léčivo	Léčivý přípravek pro i. v. podání	Obsah propylenglykolu
sulfametoxazol/trimetoprim	Biseptol® (400 mg/80 mg/5 ml)	2 100 mg
diazepam	Apaurin® (10 mg/2 ml)	828 mg
urapidil	Ebrantil® (25 mg/5 ml), Urapidil Kalceks® (25 mg/5 ml), Tachyben IV® (25 mg/5 ml)	500 mg
glycerol trinitrát	Perlinganit® (10 mg/10 ml) Nitropohl® (10 mg/10 ml)	obsah není uveden neobsahuje propylenglykol
fenytoin	Epanutin® (250 mg/5 ml)	2 072 mg
digoxin	Digoxin Zentiva (0,5 mg/2 ml)	830 mg

15 mg/kg/den trimetoprimu se pro 80 kg pacienta denní dávka propylenglykolu dostává téměř na 400 mg/kg/den). Riziko dále roste, pokud pacient dostává další léčivé přípravky s obsahem propylenglykolu. S ohledem na farmakokinetiku propylenglykolu se jako riziková jeví i závažná renální insuficience, akutní renální selhání s potenciálem kumulace nebo lékové interakce na úrovni kompetitivní inhibice alkoholdehydrogenázy (18).

U pacienta s nevysvětlenou hyperosmolalitou, laktátovou acidózou, akutní renálním selháním nebo suspektní sepsí, ale s negativními hemokulturami, je na místě v rámci diferenciální diagnostiky zvážit i toxicitu propylenglykolu, ev. přehodnotit stávající farmakoterapii z pohledu celkově podané dávky propylenglykolu jako pomocné látky (14). V rámci prevence se nabízí monitoring sérové osmolality u pacientů s vyšším denním příjmem propylenglykolu (nad 500 mg/kg/den) (3). Propylenglykol je rovněž zdroj sacharidů a je třeba jeho příjem započítávat do celkové netukové energie u pacientů v cílené ketóze (19).

Polysorbát 80 (Tween 80)

Polysorbát 80 je povrchově aktivní látka používaná jako emulgátor, rozpouštědlo, stabilizátor nebo látka zabraňující adsorpci a precipitaci proteinů. Na seznam Pomocných látek se známým účinkem povinně uváděných na obalech se dostal až v roce 2024 (9). Informace v doprovodné dokumentaci léčivých přípravků se tudíž stále ještě většinou omezují pouze na uvedení jeho přítomnosti. Příklady přípravků s jeho obsahem používané v intenzivní medicíně uvádí Tabulka 2, nicméně v nižším či vyšším množství bychom jej našli ve stovkách dalších přípravků, včetně vakcín (významný obsah je v zahraniční literatuře uváděn v přípravcích s obsahem docetaxelu, kabazitaxelu, nebo doxerkalciferolu, analog erythropoetinu, fosaprepitantu) (20, 21).

Chemicky je polysorbát 80 směsí esterů mastných kyselin a polyoxyethylen-sorbitanu, kdy minimálně 58 % této směsi tvoří kyselina olejová (molekulová hmotnost 1 310 daltonů) (21). Po parenterálním podání polysorbát 80 rychle podléhá hydrolyze, uvolněné mastné kyseliny pak procházejí beta-oxidací. Polyoxyethylen-sorbitan je vylučován pře-

Tab. 2. Obsah polysorbátu 80 ve vybraných přípravcích pro parenterální podání a používaných v intenzivní medicíně

Léčivo	Léčivý přípravek pro i. v. podání	Obsah polysorbátu 80
amiodaron	Cordarone® (150 mg/3 ml)	obsah není uveden* (v zahraničí registrované přípravky obsahují 2 mg polysorbátu 80 na každý 1 mg amiodaronu pro parenterální podání) (20)
anidulafungin	Anidulafungin Accord® (100 mg), Anidulafungin Teva® (100 mg), Ecalta® (100 mg)	obsah není uveden* (v zahraničí registrované přípravky uvádějí 250 mg polysorbátu 80 na 100 mg anidulafunginu) (49)
mykofenolát-mofetil	Cellcept® (500 mg)	obsah není uveden* (v zahraničí registrované přípravky uvádějí 25 mg polysorbátu 80 na 500 mg mykofenolát mofetilu) (50)
vit. K	Kanavit® (10 mg/ml)	obsah není uveden*

*polysorbát 80 se na seznam Pomocných látek povinně uváděných na obalech dostal až s poslední aktualizací 17. 4. 2024; doprovodná dokumentace přípravků tedy ještě nemusela být aktualizována v době přípravy tohoto článku

vážně renálně (20). Z klinických studií vyplývá krátký biologický poločas kolem jedné hodiny (21, 22). Distribuční objem polysorbátu 80 pak přibližně odpovídá objemu krve (21, 22). Tím, že v krvi pravděpodobně vytváří velké micely, ev. komplexy s proteiny, centrální kompartment neopouští a je pravděpodobné, že může ovlivňovat farmakokinetiku dalších léčiv (21, 23). Jako emulgátor může polysorbát 80 ovlivňovat fluiditu buněčných membrán a zvyšovat jejich propustnost (21, 24). Tento efekt je dáván do souvislosti s některými nežádoucími účinky.

Podle doporučení WHO je přijatelný orální denní příjem polysorbátu 80 u dospělých 25 mg/kg (25). EMA upřesňuje podání polysorbátu v jednotlivé dávce 10 mg/kg a celkové maximální dávce 35 mg/kg u dospělého pacienta (9, 26). Za maximální tolerovanou dávku polysorbátu 80 lze u dospělých pacientů považovat 300 mg, jedná se ale o odhad vycházející z klinické praxe, kdy právě dávka polysorbátu 80 podaná s amiodaronem, a v tomto případě typicky bez premedikace antihistaminikem či glukokortikoidem, bývá dobře tolerovaná (20). Postupně ale přibývá dat, která naznačují, že polysorbát 80 není fyziologicky inertní sloučeninou a s ním spojené reakce (např. hypersenzitivita, reakce v místě vpichu, hepatotoxicita, hypotenze, arytmie) mohou být mylně přisuzovány samotnému léčivu (20, 21, 27, 28).

Rhodes a kol. se jako první zmiňuje o roli polysorbátu 80 v amiodaronem indukovaném poškození jater; podobných kazuistických sdělení s časem přibývá (20, 24, 27, 29, 30). A je to právě krátký biologický poločas, který může být jedním z vysvětlení rychlé úpravy jaterního poškození po ukončení podání

parenterálního amiodaronu (v porovnání s poločasem samotného amiodaronu, případně vlivem základního onemocnění a také tolerancí perorálních forem bez obsahu emulgátoru) (24). Podrobnější obraz hepatotoxicity spojené s podáním intravenózního amiodaronu při současné dobré toleranci perorálního amiodaronu nabízí Bravo a kol. (30). U všech pacientů byl pozorován významný vzestup ALT (alanin-aminotransferázy) i AST (aspartát-aminotransferázy), dominantním znakem byla i hyperbilirubinémie a centrilobulární nekróza. Průměrně byl amiodaron podáván intravenózně po dobu třech dnů před změnou laboratorního obrazu (30). Bravo a kol. diskutují i další možné mechanismy hepatotoxicity – vedle emulgačního účinku polysorbátu 80 zmiňují výši plazmatické/jaterní koncentrace amiodaronu, podíl inhibice izoenzymů cytochromu P450 a P-glykoproteinu jak amiodaronem a jeho metabolitem, tak polysorbátem 80, a možné lékové interakce; zmiňují i vliv hypotenze (30). Hypotenze po podání polysorbátu 80 byla velmi dobře prokázána v preklinických testech a po podání amiodaronu s polysorbátem 80 jako emulgátorem v klinické praxi (31–33). Po podání amiodaronu v přípravku bez polysorbátu 80 žádný podobný efekt pozorován nebyl (32, 33).

V souvislosti s použitím polysorbátu 80 jako pomocné látky, byly pozorovány anafylaktoidní reakce neimunologického původu, kdy polysorbát specifické IgE protilátky nebyly identifikovány v enzymatickém imunosorbentním testu a imunoblotových vyšetřeních, což potvrzuje neimunologický charakter anafylaktoidní reakce (34). SÚKL doporučuje uvádět upozornění v SmPC léci-

vých přípravků obsahující polysorbát 80 jako pomocnou látku, riziko prodloužení intervalu QT a vzniku torsade de pointes (9). Zvláště pak u pacientů s kongenitálním syndromem dlouhého intervalu QT zvážit týkající se rizika souběžného užívání dalších přípravků, které prodlužují interval QT/QTc. Jednou z možností minimalizace rizika hypotenze a arytmií je snížení rychlosti podání injekce/infuze léčivého přípravku s obsahem polysorbátu 80.

Sledování nežádoucích účinků polysorbátu 80, ev. zhodnocení jeho podílu na změně stavu pacienta je jistě na místě. S nutností uvádět obsah emulgátoru v jednotlivých přípravcích bychom mohli získat lepší představu o charakteru nežádoucích účinků, jejich frekvenci nebo potenciální dávkové závislosti. Současně je třeba vnímat podíl polysorbátu 80 na farmakodynamické odpovědi na amiodaron a umět si vysvětlit odlišnou reakci při použití bezpolysorbátové formule, která by se na trh mohla dostat např. v rámci řešení výpadků.

Sulfobutylether- β -cyklodextrin (SBECD)

SBECD je v léčivých přípravcích používán jako pomocná látka usnadňující rozpouštění. Cyklodextriny obecně vznikají propojením monosacharidových jednotek do kónické struktury s hydrofobními skupinami orientovanými dovnitř. To je podstatou jejich solubilizačního účinku pro lipofilní léčiva (35). SBECD je chemicky modifikovaný přirozený β -cyklodextrin, jehož hydroxylové skupiny byly polysubstituovány butylsulfonovými jednotkami, má tak vyšší molekulovou hmotnost (2 163 daltonů) a náboj.

SBECD není metabolizován a v nezměněné formě je zcela eliminován renálně s clearance odpovídající rychlosti glomerulární filtrace; po intravenózním podání nebyl SBECD detekován ve stolici. SBECD se neváže na plazmatické proteiny a distribuční objem odpovídá objemu extracelulární tekutiny (tj. kolem 0,2 l/kg), a to napříč různými populacemi: zdraví dobrovolníci, pacienti se středně závažným a závažným stupněm renální insuficience, pacienti s různými metodami náhrady funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT) (36–38). Logicky lze na základě výše uvedeného očekávat rozdílnou clearance a celko-

vou expozici v jednotlivých výše uvedených skupinách. Zatímco u zdravých dobrovolníků s normální funkcí ledvin se biologický poločas pohybuje kolem 1,5–2 hodin, u pacientů s těžkou renální insuficiencí se prodlužuje k 10 hodinám, u intermitentně dialyzovaných pacientů v období mezi dialýzami stoupá až k 80 hodinám (36, 37, 39). Na druhé straně je SBECD dobře dialyzovatelný při použití high-flux filtrů (37, 38). U pacientů na kontinuální dialýze se biologický poločas pohybuje kolem 6–7 hodin, v průběhu intermitentní dialýzy je kratší a liší se dle konkrétního nastavení a typu vybavení (37, 38, 40). Navzdory účinné eliminaci SBECD cestou RRT je třeba u těchto pacientů stále očekávat významně vyšší expozici v porovnání s jednotlivci s normální funkcí ledvin (40).

V tuto chvíli se neřadí na seznam pomocných látek se známým účinkem. Příklady léčivých přípravků s jeho obsahem v ČR uvádí Tabulka 3 (41). V zahraničí bývá součástí například léčivých přípravků s amiodaronem, aripiprazolem, ziprasidonem, karbamazepinem, itraconazolem pro intravenózní podání (35, 42). EMA vydala v roce 2014 doporučení na použití cyklodextrinů jako pomocných látek u léčivých přípravků, kde uvádí jako maximální denní dávku pro SBECD 300 mg/kg (43).

Hlavní obavou spojenou s SBECD je dávkově závislá nefrotoxicita. Obava je podložena skutečností, že chemicky nemodifikované α - a β -cyklodextriny podléhají tubulární reabsorpci a kumulaci v renálních tubulárních buňkách, kde interferují s cholesterolem a narušují integritu buněk (36). Nicméně právě díky své chemické modifikaci SBECD nepodléhá tubulární resorpci a zůstává koncentrovaný v moči. Díky tomu by měl být oslaben jeho nefrotoxický potenciál (36).

Nejrizikovějším léčivem je s ohledem na dávkování, množství SBECD a předpokládanou délku terapie vorikonazol. Pro 80 kg pacienta odpovídá standardní denní dávka vorikonazolu 960 mg resp. 640 mg, tedy 15,3 g, resp. 10,2 g SBECD (192 mg/kg/den,

resp. 128 mg/kg/den). A právě s vorikonazolem je publikováno nejvíce studií zaměřených na sledování nefrotoxicity SBECD (38, 44–47). Nicméně ani systematické review z roku 2015, zahrnující většinu dat publikovaných na toto téma dodnes, nepotvrdilo vyšší výskyt nefrotoxicity u intravenózní formy vorikonazolu oproti perorální u pacientů s renální insuficiencí (35). Limitem dat je nepochybně omezená délka podávání SBECD pacientům se sníženou funkcí ledvin reflektující doporučení výrobce (přechod na perorální formu vorikonazolu při poklesu clearance kreatininu pod 50 ml/min). Pouze Yasu a kol. nabízí klinická data k dlouhodobějšímu (medián 27 dní) podání intravenózního vorikonazolu. Odhadují, že kumulativní dávka více než 400 mg/kg vorikonazolu resp. 6400 mg SBECD může přispět k rozvoji renální dysfunkce (48). To by odpovídalo přibližně 50 dnům léčby. Vezmeme-li v potaz 5,5× vyšší expozici SBECD u pacientů s těžkou renální insuficiencí, mechanistickým výpočtem dosáhneme podobné expozice po přibližně 9 dnech terapie.

Výrobce vorikonazolu doporučuje pečlivé zhodnocení benefitů a rizik před použitím SBECD u pacientů s clearance kreatininu pod 50 ml/min a výše uvedený přehled může posloužit k lepšímu zhodnocení oněch rizik. I přes své limity (data se týkají převážně kombinace s vorikonazolem, typicky jde o krátkodobou expozici) publikovaná data toxicitu SBECD u lidí spolehlivě neprokazují a stávají se tak cenným vodítkem pro situace, kdy přechod na formu bez obsahu SBECD není možný.

Závěr

Pomocné látky jsou nezbytnou součástí intravenózně podávaných léčiv, neboť zajišťují stabilitu, rozpustnost a biologickou dostupnost účinné látky. Přestože jsou tyto látky obecně považovány za inertní, rostoucí počet studií poukazuje na jejich potenciální biologické účinky, které mohou mít klinický význam. Zvláštní riziko mohou představovat v intenzivní péči, kdy se často setkáváme s je-

Tab. 3. Obsah SBECD ve vybraných přípravcích pro parenterální podání a používaných v intenzivní medicíně

Léčivo	Léčivý přípravek pro i. v. podání	Obsah SBECD
vorikonazol	Vfend® (200 mg)	3 200 mg
posakonazol	Noxafil® (300 mg)	6 680 mg
remdesivir	Veklury (100 mg)	3 000 mg

jich extenzivním přívodem v krátkém časovém horizontu, nebo naopak s prodlouženým podáním a rizikem jejich kumulace. V takové situaci může i přes jejich bezpečnost dojít k projevu jejich biologických účinků.

Mezi nejčastěji zmiňované účinky patří změny farmakokinetiky léčiv, aktivace imunitního systému, ovlivnění buněčné toxicity a interakce s biologickými membránami. Některé pomocné látky mohou také způsobovat aler-

gické reakce nebo jiné orgánové toxicity, jako hepatotoxicita, dermatotoxicita či mohou negativně ovlivňovat kardiovaskulární systém. Vzhledem k těmto potenciálním rizikům je nutné věnovat zvýšenou pozornost výběru a hodnocení pomocných látek při vývoji nových intravenózních formulací, ale i použití stávajících léčivých přípravků.

Budoucí výzkum by měl být zaměřen na podrobnější zmapování těchto účinků a na

identifikaci bezpečných profilů pomocných látek, aby byla zajištěna co nejvyšší účinnost a bezpečnost intravenózně podávaných léčiv. Vigilance ve smyslu biologických efektů pomocných látek je jednou z klíčových iniciativ pro zajišťování bezpečné farmakoterapie, nikoli jen farmakovigilance zaměřená na farmakologicky účinné látky, jak je tomu doposud například při hodnocení generik a biosimilars.

LITERATURA

- Caballero ML, Krantz MS, Quirce S, et al. Hidden Dangers: Recognizing Excipients as Potential Causes of Drug and Vaccine Hypersensitivity Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(8):2968-2982.
- Demey HE, Daelemans RA, Verpooten GA, et al. Propylene glycol-induced side effects during intravenous nitroglycerin therapy. *Intensive Care Med*. 1988;14(3):221-226.
- Neale BW, Mesler EL, Young M, et al. Propylene glycol-induced lactic acidosis in a patient with normal renal function: a proposed mechanism and monitoring recommendations. *Ann Pharmacother*. 2005;39(10):1732-1736.
- Golden TR, Solnick V, Wadea R, et al. Pentobarbital-induced lactic acidosis following status epilepticus barbiturate coma. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017223482.
- Smedley LW, Rios D, Barthol CA, et al. Iatrogenic Propylene Glycol Intoxication Due to High-Dose Pentobarbital for Refractory Intracranial Hypertension: A Case Report. *J Pharm Pract*. 2020;33(6):895-898.
- Shi GH, Pisupati K, Parker JG, et al. Subcutaneous Injection Site Pain of Formulation Matrices. *Pharm Res*. 2021;38(5):779-793.
- European Medicines Agency [on-line]. Annex to the European Commission guideline on „Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use”. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human-use>.
- European Medicines Agency [on-line]. Excipients labelling. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/product-information-requirements-excipients-labelling>.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv [on-line]. Pomocné látky povinně uváděné na obalech a odpovídající text v příbalové informaci – aktualizovaná verze přílohy pro ČR. Available from: <https://www.sukl.cz/leciva/pomocne-latky-povinne-uvadene-na-obalech-a-odpovidajici-text>.
- Cao DJ, Aldy K, Hsu S, et al. Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury. *J Med Toxicol*. 2020;16(3):295-310.
- Medications Containing Propylene Glycol and Risk of Anion Gap Metabolic Acidosis [on-line]. Available from: <https://www.ebmconsult.com/articles/medications-containing-propylene-glycol-risk-anion-gap-metabolic-acidosis>.
- Wilson KC, Reardon C, Theodore AC, et al. Propylene glycol toxicity: a severe iatrogenic illness in ICU patients receiving IV benzodiazepines: a case series and prospective, observational pilot study. *Chest*. 2005;128(3):1674-1681.
- Speth PA, Vree TB, Neilen NF, et al. Propylene glycol pharmacokinetics and effects after intravenous infusion in humans. *Ther Drug Monit*. 1987;9(3):255-258.
- Zar T, Graeber C, Perazella MA. Recognition, treatment, and prevention of propylene glycol toxicity. *Semin Dial*. 2007;20(3):217-219.
- Lewis AS, Boomhower SR, Marsh CM, et al. Considerations for deriving a safe intake of propylene glycol. *Food Chem Toxicol*. 2024;186:114460.
- European Medicines Agency [on-line]. Questions and answers on propylene glycol used as an excipient in medicinal products for human use. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-and-answers-propylene-glycol-used-excipient-medicinal-products-human-use_en.pdf.
- World Health Organization [on-line]. Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications: seventeenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 25 June - 4 July 1973. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/41072/WHO_TRS_539.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- Nelsen JL, Haas CE, Habtemariam B, et al. A prospective evaluation of propylene glycol clearance and accumulation during continuous-infusion lorazepam in critically ill patients. *J Intensive Care Med*. 2008;23(3):184-194.
- Abu-Sawwa R, Busque K, Cokley J. Parenteral medication considerations for the ketogenic diet. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2023;80(19):1357-1363.
- Kriegel C, Festag M, Kishore RSK, et al. Pediatric Safety of Polysorbates in Drug Formulations. *Children (Basel)*. 2019;7(1):1.
- Schwartzberg LS, Navari RM. Safety of Polysorbate 80 in the Oncology Setting. *Adv Ther*. 2018;35(6):754-767.
- ten Tije AJ, Loos WJ, Verweij J, et al. Disposition of polyoxyethylated excipients in humans: Implications for drug safety and formulation approaches. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2003;74(5):509-510.
- Loos WJ, Baker SD, Verweij J, et al. Clinical pharmacokinetics of unbound docetaxel: role of polysorbate 80 and serum proteins. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(4):364-371.
- Kicker JS, Haizlip JA, Buck ML. Hepatotoxicity After Continuous Amiodarone Infusion in a Postoperative Cardiac Infant. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;17(2):189-195.
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of polyoxyethylene sorbitan monolaurate (E 432), polyoxyethylene sorbitan monooleate (E 433), polyoxyethylene sorbitan monopalmitate (E 434), polyoxyethylene sorbitan monostearate (E 435) and polyoxyethylene sorbitan tristearate (E 436) as food additives. *EFSA Journal*. 2015;13(7):4152.
- European Medicines Agency [on-line]. Information for the package leaflet regarding polysorbates used as excipients in medicinal products for human use. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-information-package-leaflet-regarding-polysorbates-used-excipients-medicinal-products-human-use_en.pdf.
- Rhodes A, Eastwood JB, Smith SA. Early acute hepatitis with parenteral amiodarone: a toxic effect of the vehicle? *Gut*. 1993;34(4):565-566.
- Boccia R, Geller RB, Clendenin N, et al. Hypersensitivity and infusion-site adverse events with intravenous fosaprepitant after anthracycline-containing chemotherapy: a retrospective study. *Future Oncol*. 2019;15(3):297-303.
- Rizzoli E, Incasa E, Gamberini S, et al. Acute toxic hepatitis after amiodarone intravenous loading. *Am J Emerg Med*. 2007;25(9):1082.e1-4.
- Bravo AER, Drewe J, Schlienger RG, et al. Hepatotoxicity during rapid intravenous loading with amiodarone: Description of three cases and review of the literature. *Critical Care Medicine*. 2005;33(1):128.
- Pouliot M, Bussiere J, Coppi A, et al. Polysorbate 80-Induced Anaphylactoid Reaction and the Effects on Cardiovascular Function: Dose Threshold and Species Comparison. *Int J Toxicol*. 2022;41(2):99-107.
- Pannone L, D'Angelo G, Gulletta S, et al. Amiodarone in ventricular arrhythmias: still a valuable resource? *RCM*. 2021;22(4):1383-1392.
- Lindquist DE, Rowe AS, Heide E, et al. Evaluation of the Hemodynamic Effects of Intravenous Amiodarone Formulations During the Maintenance Phase Infusion. *Ann Pharmacother*. 2015;49(12):1317-1321.
- Stone CA, Liu Y, Relling MV, et al. Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: More Common Than We Have Recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1533-1540.e8.
- Turner RB, Martello JL, Malhotra A. Worsening renal function in patients with baseline renal impairment treated with intravenous voriconazole: A systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2015;46(4):362-366.
- Luke DR, Tomaszewski K, Damle B, et al. Review of the basic and clinical pharmacology of sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD). *J Pharm Sci*. 2010;99(8):3291-3301.
- Luke DR, Wood ND, Tomaszewski KE, et al. Pharmacokinetics of sulfobutylether-β-cyclodextrin (SBECD) in subjects on hemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(3):1207-1212.
- Kiser TH, Fish DN, Aquilante CL, et al. Evaluation of sulfobutylether-β-cyclodextrin (SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2015;19(1):32.
- Hoover RK, Alcorn H, Lawrence L, et al. Clinical Pharmacokinetics of Sulfobutylether-β-Cyclodextrin in Patients With Varying Degrees of Renal Impairment. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(6):814-822.
- Hafner V, Czock D, Burhenne J, et al. Pharmacokinetics of Sulfobutylether-Beta-Cyclodextrin and Voriconazole in Patients with End-Stage Renal Failure during Treatment with Two Hemodialysis Systems and Hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(6):2596-2602.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv [on-line]. Databáze léků SÚKL. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
- Stella VJ, Rajewski RA. Sulfobutylether-β-cyclodextrin. *Int J Pharm*. 2020;583:19396.
- European Medicines Agency [on-line]. Background review for cyclodextrins used as excipients. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/background-review-cyclodextrins-used-excipients-context-revision-guideline-excipients-label-and-package-leaflet-medicinal-products-human-use-draft-report_en.pdf.

44. Kim SH, Kwon JC, Park C, et al. Therapeutic drug monitoring and safety of intravenous voriconazole formulated with sulfobutylether β -cyclodextrin in haematological patients with renal impairment. *Mycoses*. 2016;59(10):644-651.
45. Lilly CM, Welch VL, Mayer T, et al. Evaluation of intravenous voriconazole in patients with compromised renal function. *BMC Infect Dis*. 2013;13:14.
46. Oude Lashof AML, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Safety and Tolerability of Voriconazole in Patients with Baseline Renal Insufficiency and Candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):3133-3137.
47. Neofytos D, Lombardi LR, Shields RK, et al. Administration of Voriconazole in Patients With Renal Dysfunction. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(7):913-921.
48. Yasu T, Konuma T, Kuroda S, et al. Effect of Cumulative Intravenous Voriconazole Dose on Renal Function in Hematological Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(9):e00507-18.
49. Food and Drug Administration [on-line]. ERAXIS® (anidulafungin) for injection, for intravenous use. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021632027_S029lbl.pdf.
50. Food and Drug Administration [on-line]. CELLCEPT Intravenous (mycophenolate mofetil) for injection, for intravenous use. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/050722s049s051,050723s049s051,050758s047s049lbl.pdf.