

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