

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-