

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