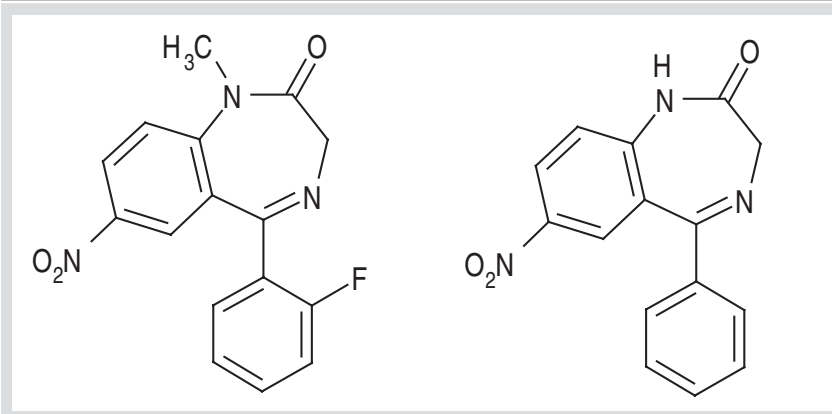


Flunitrazepam, nitrazepam – ztráta nebo zisk?

PharmDr. Kamil Hrubý, Ph.D.

Článek shrnuje farmakologické charakteristiky dvou benzodiazepinových hypnotik – flunitrazepamu a nitrazepamu. Tato dvě léčiva přestala být v České republice dostupná pro léčebné použití. Dále jsou uvedeny základní léčebné alternativy těchto látek a jejich dostupnost v USA, Velké Británii a Německu. Klíčová slova: flunitrazepam, nitrazepam.

Obrázek 1. Molekula flunitrazepamu (vlevo) a nitrazepamu



Flunitrazepam (F) a nitrazepam (N) přestaly být v České republice dostupné z důvodu rozhodnutí výrobce (v obou případech Zentiva) o ukončení výroby (u F se to týká pouze tabletové formy). F byl patentován v roce 1963 (1), N v roce 1964 (2), v obou případech společností Hoffmann – La Roche. Znamená toto rozhodnutí pro pacienty ztrátu, nebo jim naopak může být prospěšné?

F i N patří mezi benzodiazepiny, obě látky jsou používány jako hypnotika. Jsou (nebo spíše měly by být) užívány v krátkodobé léčbě nespavosti. F je krátce působící, N střednědobě působící hypnotikum.

F je rychle absorbován z trávicího traktu, ze 77–80 % se váže na plazmatické proteiny, c_{max} po dávce 1 mg je 6–11 ng/ml a je dosažena za 1,3–1,9 h po podání. Je rozsáhle metabolizován v játrech a ve formě metabolitů (volných i konjugovaných) je většinou vylučován močí. Hlavní metabolity jsou 7-aminoflunitrazepam (vznikající nitroredukcí) a N-desmethylflunitrazepam, méně významný je 3-hydroxyflunitrazepam (tyto oxidativní metabolity vznikají prostřednictvím isoforem CYP2C19 a CYP3A4 cytochromu P450 (9)). N-desmethylflunitrazepam je popisován jako farmakologicky aktivní. Eliminační poločas F

je 16–35 h. F přechází přes placentu a také do mateřského mléka (3). N je ze zažívacího traktu absorbován poněkud pomaleji než F, c_{max} je dosažena za 0,5–4 h. Na plazmatické bílkoviny je N vázán z 85–88 %. Metabolizuje se hlavně nitroredukcí, jež je následována acetylací, metabolity jsou 7-aminonitrazepam a 7-acetamidonitrazepam. Tyto metabolity se volné i konjugované vylučují z velké části močí, zatímco nezměněný N se močí vylučuje velmi obtížně (pouze asi 1 % z podané dávky (7)). Eliminační poločas N je 24–29 h, u seniorů se prodlužuje zhruba na 40 h. Přestupuje přes placentu a také do mateřského mléka, poměr koncentrací mléko: plazma je 0,27 (4, 5).

Existuje vzájemná potenciace působení mezi N i F a látkami ze skupiny neuroleptik, hypnotik, tricyklických antidepresiv, spasmolytik, opioidních analgetik, celkových anestetik, sedativních antihistaminik, myorelaxancií a také alkoholem. Tato potenciace působení se projevuje zvýšenou sedací a útlumem kardiovaskulárních a dechových funkcí (4, 6). Nevýznamně zvyšuje hladinu N erytromycin, což ukazuje na to, že biotransformace N se účastní isoforma CYP3A4 cytochromu P450 (8), i když detailně není biotransformace N prostudována. I když u F zatím chybí relevantní doklady pro ovliv-

nění jeho účinku inhibicí jeho metabolismu, je rozumné počítat s touto možností zejména u azolových antimykotik (zejména ketokonazol a itraconazol), makrolidů (zejména klarithromycin), některých Ca-blokátorů (hlavně diltiazem), ale i u grapefruitového džusu. Všechny uvedené látky jsou významnými inhibitory isoformy CYP3A4 cytochromu P450, která je hlavním biotransformačním enzymem F (10).

Tak jako ostatní benzodiazepiny mají i F a N řadu nežádoucích účinků. Na tomto místě zmiřme zejména ovlivnění psychických funkcí. Zatímco častější je ospalost, sedace a ataxie, může dojít i k paradoxní excitaci, projevující se nepřátelským chováním, agresivitou a desinhibicí (3). Všechny benzodiazepiny mohou vést i při nedlouhém užívání ke vzniku závislosti, která je velmi často obtížně řešitelná, při rychlém vysazení se zpravidla objevují abstinenci příznaky (nervozita, zmatenost, nespavost, palpitace, apod.). Při užití benzodiazepinů jako hypnotik jsou rizikem zejména tzv. „hangover“ efekty (hezky česky kocovina) – jde o reziduální denní ospalost a ovlivnění psychomotorických a kognitivních funkcí po probuzení. Intenzita a doba trvání těchto efektů je u benzodiazepinů velmi variabilní. Závisí zejména na podané dávce, biologickém poločasu látky a na charakteristice pacienta (zejména jeho věku). Ukazuje se, že reziduální efekty benzodiazepinů (projevující se jako dopravní nehody, pády, zlomeniny krčku femuru, apod.) jsou tím výraznější, čím je delší biologický poločas (11).

Závažným problémem, zejména u F je jeho zneužívání. „Ceněn“ je zejména jeho rychlý nástup účinku a amnestické vlastnosti. F je často kriminálně zneužíván při znásilnění a také pro okrádání obětí pod jeho vlivem, kdy si oběti nic nepamatují. Oblíbený je také v drogových kruzích – používá se buď v kombinaci s alkoholem, pro potlačení a „zjemnění“ účinku stimulantů (metamfetamin, kokain) a také pro zvýšení účinku heroinu a odstranění nežádoucích účinků při odezdnávání jeho účinku (12, 13).

Terapeuticky se F i N užívaly jako hypnotika. F v dávce 0,5–1 mg, N v dávce 5–10 mg. K dispozici je stále řada alternativních benzodiazepinů – jako hypnotikum je používán zejména midazolam, chlórdiazepoxid, bromazepam, využitelný v některých případech je i oxazepam a klonazepam. Z nebenzodiazepinových látek je možno užití antidepresiva (amitriptylin, trazodon), stále jsou bohužel užívána antihistaminika (promethazin), velmi užívaný je zolpidem, u nás již registrovaný, ale zatím



nepoužívaný je zaleplon (14). Dále je k dispozici i řada rostlinných doplňků stravy (zejména s obsahem kozlíku, meduňky a chmele) a také melatonin (ten je u nás sice považován za léčivo, ale je volně dostupný např. na Slovensku). O tom, že léčba insomnie by měla být vždy zahájena nefarmakologickými a režimovými opatřeními se není třeba zmiňovat.

Zatímco v USA není dostupný F ani N a ve Velké Británii je dostupný pouze N, je v Německu dostupná řada přípravků jak s obsahem F, tak i N (15, 16, 17)

PharmDr. Kamil Hrubý, Ph.D.
Nemocniční lékárna při VNBMA
Zalužanského 15, 703 00 Ostrava - Vítkovice
e-mail kamil.hruby@ipcnet.cz

Literatura

1. Flunitrazepam. In: The Merck Index 1996. Merck & Co., Inc. 1996. 702 s.
2. Nitrazepam. In: The Merck Index 1996. Merck & Co., Inc. 1996. 1129 s.
3. Flunitrazepam. In: Martingale: the complete drug reference. Pharmaceutical Press 1999. 670 s.
4. Flunitrazepam. In: Martingale: the complete drug reference. Pharmaceutical Press 1999. 682 s.
5. Mogadon®. In: Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. Canadian Pharmaceutical Association 1997: 962–963.
6. Rohypnol, Nitrazepam Slovakoforma. In: Mikro-verze AISLP – ČR 2005.
7. Kangas L. Urinary elimination of nitrazepam and its main metabolites. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 1979; 45: 16–19.
8. Luurila H et al. Interaction between erythromycin and nitrazepam in healthy volunteers. Pharmacol Toxicol 1995; 76: 255–258.
9. Penq FC et al. NADPH-cytochrome P-450 reductase is involved in flunitrazepam reductive metabolism in Hep G2 and Hep 3B cells. J Toxicol Environ Health A 2004; 67: 109–124.
10. Gafni I et al. The role of cytochrome P450 2C19 activity in flunitrazepam metabolism in vivo. J Clin Psychopharmacol 2003; 23: 169–175.
11. Vermeeren A. Residual effects of hypnotics: epidemiology and clinical implications. CNS Drugs 2004; 18: 297–328.
12. Simmons MM et al. Use and abuse of flunitrazepam. Ann Pharmacother 1998; 32: 117–119.
13. <http://cs.wikipedia.org/wiki/Rohypnol>
14. Curtis JL et al. Sleep Disorders. In: Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Fifth Edition. McGraw-Hill Companies, Inc. 2002: 1323–1334.
15. Electronic Orange Book. www.fda.gov
16. www.rote-liste.de
17. www.bnf.org