

SOUBORNÝ REFERÁT

Specifický antagonist benzodiazepinů flumazenil na začátku 21. století – je vůbec zapotřebí?

Hess, L.¹, Málek, J.², Schreiberová, J.³

¹Centrum experimentální medicíny, IKEM Praha

²Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a FNKV Praha

³Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, FN Hradec Králové

Souhrn

Flumazenil byl vyvinut v roce 1979 během hledání specifických agonistů benzodiazepinových receptorů popsaných v roce 1977. Registrován byl v roce 1987 ve Švýcarsku firmou Roche pod firemním názvem Anexate jako antagonist účinků benzodiazepinů. Vzhledem k jeho krátkému efektu byly hledány další deriváty. Výsledkem byl preparát Sarmazol užívaný ve veterinární medicíně a další látky využívané pouze experimentálně. Flumazenil byl používán v anesteziologii a intenzivní péči intenzivně v 80. a začátkem 90. let minulého století, později jeho obliba i díky vysoké ceně klesá. V článku jsou rozebrány jednotlivé indikace flumazenilu: odstranění paradoxní reakce na midazolam a antagonizace sedace při vědomí navozené midazolamem při použití různých dávek. Běžná nitrožilní dávka 0,5 mg urychlí psychomotorické zotavení ze sedace midazolamem do 60 minut po aplikaci. Flumazenil lze podat i intranazálně nebo rektálně, zejména u dětí. Zajímavým účinkem flumazenilu je antagonizace sedace navozené halotanem, potenciace hypnotického účinku propofolu a antinociceptivního účinku morfinu.

Klíčová slova: benzodiazepiny – flumazenil – historie

Abstract

Flumazenil – a specific antagonist of the benzodiazepines at the beginning of the 21st century. Is it needed?

Flumazenil was developed in 1979 during a search for new agonists of the benzodiazepine receptor discovered 2 years earlier in 1977. Flumazenil was registered as a benzodiazepine antagonist by Roche (brand name Anexate) in Switzerland in 1987. Similar drugs with longer duration of effect were tested but only Sarmazol is used and that is in veterinary anaesthesia. Other derivatives are used in experiments only. The main boom of flumazenil use was in the 80s and early 90s, later on its popularity decreased because of its high cost and short-lasting effect. The main indications for flumazenil are a reversal of the paradoxical reaction to midazolam and antagonism of conscious sedation induced by the benzodiazepines. A common intravenous dose of 0.5 mg of flumazenil accelerates psychomotoric recovery from midazolam for 60 minutes. Intranasal and rectal applications of flumazenil have also been described mainly in children. Interesting effects of flumazenil include the reversal of halothane-induced sedation and the potentiation of the hypnotic effects of propofol and of the antinociceptive effect of morphine.

Key words: benzodiazepines – flumazenil – history

Anest. intenziv. Med., 17, 2006, č. 6, s. 295–298.

1. Benzodiazepiny a jejich specifický antagonist – mechanismus účinku

Benzodiazepiny patří mezi receptorově specifická farmaka, která se váží na specifické benzodiazepinové receptory. Ty jsou vedle chloridového kanálu součástí GABA_Aergního komplexu. Vazbou na receptory v závislosti na dávce dochází k anxiolytickým, antiagresivním, antikonvulzivním, centrálně svalově relaxačním, sedativním a ve vyšších dávkách i hypnotickým účinkům. Benzodiazepiny zvyšují účinek GABA aminomáselné kyseliny, hlavního inhibičního neurotransmiteru v CNS. Dochází ke zvýšení propustnosti pro chloridové ionty a tím k hyperpolarizaci a útlumu neuronů. Tímto způsobem působí tzv. úplní agonisté, mezi něž patří klasické benzodiazepiny – diazepam, flunitrazepam, midazolam. Obsadí-li benzodiazepino-

vé receptory specifický antagonist flumazenil, nedojde k ovlivnění GABA a tím i kinetiky chloridového kanálu. Benzodiazepinové receptory jsou však jako jediné v organismu schopny vázat i ligandy s protichůdným účinkem – tzv. inverzní agonisty. Ty vedou ke zvýšení vigility, anxiety, mají prokonvulzivní účinek a zvyšují svalové napětí. Mají pouze experimentální význam. Jak prokázaly elektrofyziologické studie a měření GABA indukovaného proudu chloridových iontů, působí inverzní agonisté depresi účinku endogenní i exogenní GABA. Z perspektivního hlediska jsou zajímaví tzv. parciální inverzní agonisté. Mají pouze slabou negativní vnitřní aktivitu na benzodiazepinovém receptoru a působí mírné zvýšení bdělosti a pozornosti a zlepšení kognitivních funkcí. Patří sem především specifický antagonist benzodiazepinů

sarmazenil Ro 15 3505 používaný ve veterinární anestezii a dále azidový derivát flumazenilu Ro 15 4513, který je potentním antidotem účinku etylalkoholu. Z klinického hlediska je důležitá syntéza tzv. parciálních agonistů, které mají výrazný anxiolytický a antikonvulzivní účinek, ale mají redukované sedativní, hypnotické a svalově relaxační účinky. Patří sem např. bretazenil. Právě při hledání parciálního agonisty benzodiazepinových receptorů byl objeven flumazenil. Podáme-li kombinaci flumazenilu s úplným agonistou ve vhodném poměru, dojde k redukci jeho sedativních účinků při zachování anxiolytických a antikonvulzivních účinků. Parciální agonisté mají na receptoru menší vnitřní aktivitu než úplní agonisté [1].

V posledních letech však již nehovoříme o benzodiazepinovém receptoru, ale o vazebném místě pro benzodiazepiny. Benzodiazepinový receptor byl objeven ve druhé polovině 70. let 20. století vazbou radioaktivně značeného diazepamu H_3 na membrány neuronů. Dnes pomocí genových mutací $GABA_A$ ergního receptoru byl identifikován cílový protein $GABA_A$ receptoru, na který se benzodiazepiny váží, a který byl později nazván alfa subjednotkou. $GABA_A$ receptor má 6 těchto subjednotek: α_1 – α_6 .

U myši s geneticky mutovaným receptorem bylo zjištěno, že za sedativní, amnestické a antikonvulzivní účinky benzodiazepinů jsou zprostředkovány interakcí s α_1 subjednotkou, anxiolytický účinek α_2 subjednotkou, stejně tak svalově relaxační účinek. Specifický antagonist flumazenil se váže silně na α_1 i α_2 subjednotku. $GABA_A$ receptor má vazebná místa pro barbituráty, inhalační anestetika (izofluran), etylalkohol, etomidát, propofol i neurosteroidy [2].

2. Historie flumazenilu a jeho derivátů

Specifický antagonist benzodiazepinů – flumazenil – je typickým příkladem serendipity. Serendipita není šťastná náhoda, jak je tomu při získání ceny v loterii. Je to děj, při kterém dojde při výzkumu určitého farmaka k objevu jeho nečekaných vlastností, které jsou rozpoznány a dále zkoumány. Flumazenil byl nalezen v projektu hledání nových ligandů benzodiazepinových receptorů, které by měly selektivnější profil farmakologické aktivity než klasické benzodiazepiny. Nyní tato farmaka nazýváme parciálními agonisty benzodiazepinů. Historie flumazenilu začíná v roce 1978, když bylo k dispozici množství informací o benzodiazepinovém receptoru a mechanismu účinků benzodiazepinů. Rok před tím prokázaly dvě skupiny výzkumníků nezávisle na sobě existenci specifických benzodiazepinových receptorů [3–5].

V září 1979 byl syntetizován parciální agonista benzodiazepinů Ro 145974. Z tohoto parciálního agonisty byl v říjnu 1979 obměnou chemické struktury získán flumazenil (Ro 151788). Experimentální studie začaly v roce 1980. Do léta 1980 bylo k dispozici velké množství informací a v listopadu byl zaslán první článek o flumazenilu do časopisu Nature. Po půl roce, v dubnu 1981, byl článek publikován [5]. První klinické testování u člověka provedl dr. Ziegler

z Curychu, zpočátku sám na sobě. Po aplikaci flunitrazepamem v dávce 2 mg i. v. upadl do hlubokého bezvědomí. Probuzení po 10 mg flumazenilu bylo dramatické a velmi rychlé. Dávka 10 mg je z dnešního hlediska velmi vysoká, ale takto vysoké dávky byly během první poloviny 80. let používány. Teprve klinickým výzkumem bylo zjištěno, že k antagonizování účinku benzodiazepinů jsou zapotřebí několikanásobně nižší dávky. V lednu 1987 byl flumazenil registrován pod firemním názvem Anexate ve Švýcarsku. Experimentální i klinické studie ukázaly, že flumazenil má poměrně krátký biologický poločas – okolo jedné hodiny. Marně byly proto hledány další deriváty odvozené od flumazenilu, které by měly delší farmakologický účinek. Tak byl syntetizován Ro 15 3505. Ten je jako antagonist 5–10krát silnější než flumazenil. Má také minimální vnitřní aktivitu, proto je to parciální inverzní agonista. Je používán jako antagonist benzodiazepinů ve veterinární medicíně pod firemním názvem Sarmazol.

Další zajímavou látkou odvozenou od flumazenilu je jeho azidový derivát. Byl syntetizován Hunkelerem ve snaze připravit benzodiazepin, který by se pevně vázal na receptor účinkem ultrafialového záření. Tento derivát flumazenilu označený jako Ro 15 4513 byl později farmakologicky testován. Bylo zjištěno, že je to opět inverzní parciální agonista. Překvapením bylo zjištění, že antagonizuje psychomotorické účinky etylalkoholu. Bylo dokonce uvažováno o jeho klinickém použití při otravě etylalkoholem. Jeho biologický poločas je však opět krátký a účinky individuální. Uplatňuje se nyní experimentálně při zkoumání molekulárních mechanismů účinků etylalkoholu.

Byly syntetizovány i další deriváty flumazenilu, které byly označeny jako úplní inverzní agonisté benzodiazepinů. To znamená, že zlepšovaly paměť, zvyšovaly svalové napětí, vigilitu a měly prokonvulzivní účinky. Uplatnily se v experimentální farmakologii.

3. Flumazenil v anesteziologii a intenzivní péči

V 80. a začátkem 90. let 20. století se objevila celá řada prací o použití flumazenilu v anesteziologii a intenzivní péči, později se počet prací výrazně snížil. V současnosti je používán především k diferenciální diagnostice při kombinovaných intoxikacích, k určení, zda se podílí benzodiazepinová komponenta. Vzhledem k ceně ho v současné době zná jen velmi málo našich anesteziologů a jeho aplikace je velmi řídká. Má tedy flumazenil v současné době uplatnění?

Midazolam je velmi často i v současné době používán k sedaci pacientů při vědomí. Asi u 10 % pacientů se můžeme setkat s výskytem paradoxních reakcí, hlavně u dětí nebo ve vyšších věkových skupinách. Příčina není známa. Uvažuje se o alteraci cholinergní homeostázy a ovlivnění $GABA_A$ ergního receptoru. Flumazenil promptně antagonizuje tuto reakci již po dávce 0,1–0,2 mg i. v.

Nejdiskutovanější otázkou zůstává, zda je podání flumazenilu vhodné k ukončení sedace při vědomí

midazolamem v ambulantní praxi, především při stomatologických a endoskopických výkonech. Urychlí flumazenil psychomotorické zotavení a zajistí bezpečný odchod pacienta domů? Nejprve si položíme otázku, jaká je nejnižší dávka flumazenilu nutná k antagonizování benzodiazepinů. Dunton et al. [6] studovali na skupině 100 zdravých dobrovolníků (průměrného věku 31 let, hmotnosti 69 kg a výšky 174 cm) antagonizování diazepamem v průměrné dávce 25 mg i. v. (rozmezí 12–30 mg) flumazenilem v dávkách: 0,001, 0,003, 0,007 a 0,014 mg . kg⁻¹. Antagonista byl podán za 10 minut po aplikaci diazepamem. Diazepam byl podáván titračním způsobem až k nástupu sedace (smazaná řeč, pokles očních víček). Stupeň sedace byl hodnocen podle 6stupňové škály. Dále bylo sledováno psychomotorické ovlivnění a výskyt anterográdní amnézie. Při dávce 0,003–0,007 mg . kg⁻¹, což odpovídá 0,2–0,5 mg u 70 kg těžkého člověka, trval účinek průměrně 45 minut. Při dávce 0,014 mg . kg⁻¹ trval déle (75 minut). Amnézie byla podstatně ovlivněna pouze při nejvyšší dávce 0,014 mg . kg⁻¹. V další randomizované kontrolované studii autoři podali midazolam jako bolus v dávce 0,1 mg . kg⁻¹ i. v. a pokračovali infuzí midazolamu v dávce 0,12 mg . kg⁻¹ . hod⁻¹ po dobu 5 hodin. V 90. minutě infuze podali flumazenil v dávce 0,2, 0,6, nebo 3 mg a hodnotili délku antagonizačního účinku flumazenilu (vliv na sedaci a ostatní psychomotorické parametry). Flumazenil v dávce 0,2, 0,6 a 1 mg ovlivnil sedaci v délce 45–48 minut, při dávce antagonisty 3 mg v délce 103 minut. Při použití lorazepamem v dávce 3 mg, který má podstatně silnější hypnotický účinek než midazolam, musel být podán k antagonizování jeho účinků flumazenil v dávce 0,014 mg . kg⁻¹. Všeobecně se dá říci, že délka antagonistického účinku flumazenilu závisí na dávce benzodiazepinu a jeho farmakokinetice (flunitrazepam vs midazolam), na dávce benzodiazepinů, na časovém intervalu mezi podáním agonisty a antagonisty a na dávce antagonisty. Tyto starší studie potvrzují i studie novější. Girdler et al. [7] sledovali kognitivní a psychomotorické zotavení po aplikaci flumazenilu při sedaci při vědomí midazolamem. Průměrná dávka midazolamu použitá k sedaci při vědomí byla 7 mg i. v., dávka flumazenilu byla 0,4 mg a byla podána za 45 minut po poslední dávce midazolamu. Sedativní účinky midazolamu byly podle klinického pozorování úspěšně antagonizovány, ale testy kognitivních a psychomotorických funkcí ukázaly, že stále jisté zhoršení těchto funkcí přetrvává. Projevovalo se to ve zpomalení reakčního času a poklesu pozornosti pacienta. Testy prokázaly i poruchy rozhodování. Přetrvávala parciální anterográdní amnézie. Pacient však vypadal a cítil se „fit“ a na rozdíl od podání placebo byl klidný, ale bdělý, plně orientovaný a kooperoval plynule s lékařem. Také hrubá a jemná koordinace pohybů byla výrazně lepší než po placebo. **To ovšem neznamená, že můžeme upustit od požadavku na propuštění pacienta s doprovodem poučené dospělé osoby.** Závěrem je možno říci, že běžně

používaná dávka flumazenilu 0,5 mg i. v. urychlí bezprostřední psychomotorické zotavení do 60 minut po aplikaci.

4. Perspektivy

V poslední době se objevují studie o podávání flumazenilu netradičními způsoby aplikace. Je to zejména práce o nazální aplikaci u 87 dětí ve věku 1–7 let v dávce 25 µg . kg⁻¹ k antagonizování sedace midazolamem v dávce 0,4 mg . kg⁻¹ i. m. [6]. Flumazenil signifikantně urychlil i propuštění domů (placebo 95 minut vs flumazenil 55 minut). Palmer et al. [9] testovali, jak se flumazenil vstřebává z tracheobronchiálního stromu po tracheální instilaci. Celkem šesti chirurgickým pacientům aplikovali flumazenil v dávce 1 mg v 10 ml fyziologického roztoku v průběhu celkové anestezie. Vrchol plazmatické hladiny flumazenilu byl 65,9 ± 43,1 ng/ml 1 minutu po aplikaci. Scheepers et al. [10] podali flumazenil v dávce 40 µg . kg⁻¹ nazálně dětem ve věku 3–6 let, s hmotností 14,9–22 kg po sedaci midazolamem. Vrchol plazmatické hladiny 67,1 ng/ml byl dosažen za 2 minuty po aplikaci, biologický poločas byl 122 minut. U psů byl testován flumazenil v dávce 0,2 mg transbukálně [11]. Histologické vyšetření tvářové sliznice neprokázalo žádné známky iritace. Vrchol plazmatické hladiny byl dosažen za 4 minuty od aplikace, biologická dostupnost byla 90%. U malých dětí se osvědčilo podání flumazenilu *per rectum* v celkové dávce 0,5 mg po sedaci midazolamem. Psychomotorické zotavení nastalo během několika minut. Girdler et al. [12] testovali účinek flumazenilu *per os* po sedaci midazolamem. Zjistili, že i když je biologická dostupnost pouze 20%, nastává parciální antagonizace psychomotorických účinků sedace.

Flumazenil má své intrinzické účinky. Jak již ukázaly starší práce Gellera et al. [134], antagonizuje flumazenil psychomotorickou sedaci navozenou halotanem jak u myší, tak i u člověka. Recentně Adachi et al. [14] zjistili ve studii u 60 mužů, že flumazenil v dávce 5 µg . kg⁻¹ i. v. redukuje hypnotické dávkování propofolu použitého k sedaci pacientů v subarachnoidální anestezii. Po uvedené dávce flumazenilu následovala infuze propofolu rychlostí 250 µg . kg⁻¹.min⁻¹ až k nástupu hypnotického účinku. Měřila se doba do nástupu sedace, dávka propofolu a jeho plazmatická hladina. Flumazenil výrazně redukoval dávku propofolu a čas k nástupu hypnotického účinku (55 ± 10 mg vs 71 ± 14 mg a 212 ± 41 s vs 268 ± 48 s). Pokud se současně podal se začátkem infuze propofolu i midazolam 10 µg . kg⁻¹, došlo k potenciaci účinku sedace propofolem u skupiny, která dostala místo flumazenilu placebo; u skupiny s flumazenilem byla potenciace vyvolaná midazolamem zrušena. Samotný flumazenil tedy potencuje hypnotické účinky propofolu, ale antagonizuje potenciaci vyvolanou midazolamem.

Holtman et al. [15] zjistili v pokusu na potkanech, že flumazenil v kombinaci s intraperitoneálně podaným morfinem zvyšuje jeho analgetický účinek. Antinociceptivní mechanismus spočívá v interakci morfi-

nu s benzodiazepinovým vazebným místem v GABA_Aerním komplexu. Flumazenil by se tedy v budoucnosti mohl uplatnit při léčení chronické a akutní bolesti. Další studie jsou však nutné.

Literatura

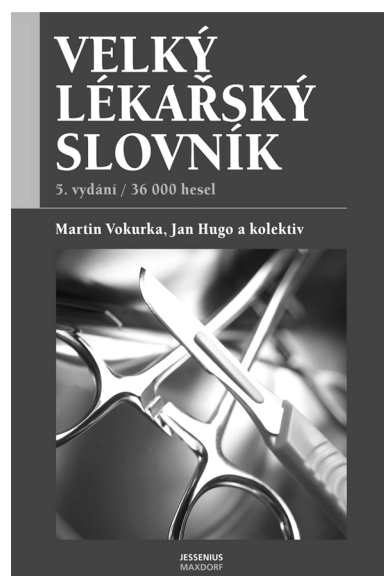
1. Haefely, W. E. *Allosteric modulation of the GABA_A receptor channel: a mechanism for interaction with a multitude of central nervous system functions*. In Möhler, H., Da Prada, M. *The challenge of neuropharmacology*. Roche : Basel Switzerland 1994, 248 s.
2. Rudolph, U., Crestani, F., Möhler, H., Barr, J., DeLorez, T. M., Lameh, J., Davies, M. F. *Sedatives, Anxiolytics, and Amnestic*. In Evers, A. S., Maze, Z. *Anesthetic Pharmacology: Physiologic Principles and Clinical Practice*. Churchill Livingstone : Elsevier Inc. 2004.
3. Braestrup, C., Albrechtsen, R., Squires, R. F. High densities of benzodiazepine receptors in human cortical areas. *Nature*, 1977, 269, p. 702–704.
4. Squires, R. F., Brastrup, C. Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature*, 1977, 266, p. 732–734.
5. Mohler, H., Okada, T. Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. *Science*, 1977, 198, p. 849–851.
6. Dunton, A. W., Schwam, E., Pitman, V., Leese, P., Siegel, J. The relationship between dose and duration of action of intravenous flumazenil in reversing sedation induced by a continuous infusion of midazolam. *Eur. J. Anaesthesiol.* 1988, 2, Suppl., p. 97–102.
7. Girdler, N. M., Lyne, J. P., Wallace, R. et al. A randomised, controlled trial of cognitive and psychomotor recovery from midazolam sedation following reversal with oral flumazenil. *Anaesthesia*, 2002, 57, p. 868–876.
8. McGlone, R., Fleet, T., Durham, S., Hollis, S. A comparison of intramuscular ketamine with high dose intramuscular midazolam with and without intranasal flumazenil in children before suturing. *Emerg. Med. J.*, 2001, 18, p. 34–38.
9. Palmer, R. B., Mautz, D. S., Cox, K., Kharasch, E. D. Endotracheal flumazenil: a new route of administration for benzodiazepine antagonism. *Am. J. Emerg. Med.*, 1998, 16, p. 170–172.
10. Scheepers, L. D., Montgomery, C. J., Kinahan, A. M., Dunn, G. S., Bourne, R. A., McCormack, J. P. Plasma concentration of flumazenil following intranasal administration in children. *Can. J. Anaesth.*, 2000, 47, p. 120–124.
11. Oliver, F. M., Sweatman, T. W., Unkel, J. H. et al. Comparative pharmacokinetics of submucosal vs. intravenous flumazenil (Romazicon) in an animal model. *Pediatr. Dent.*, 2000, 22, p. 489–493.
12. Girdler, N. M., Lyne, J. P., Wallace, R. et al. A randomised, controlled trial of cognitive and psychomotor recovery from midazolam sedation following reversal with oral flumazenil. *Anaesthesia*, 2002, 57, p. 868–876.
13. Geller, E., Weinbrum, A., Schiff, B. et al. The effects of flumazenil on the process of recovery from halothane anaesthesia. *Eur. J. Anaesthesiol. Suppl.*, 1988, 2, p. 151–153.
14. Adachi, Y. U., Watanabe, K., Higuchi, H., Satoh, T. Flumazenil reduces the hypnotic dose of propofol in male patients under spinal anesthesia. *J. Anesth.*, 2002, 16, p. 9–12.
15. Holtman, J. R. Jr., Sloan, J. W., Jing, X., Wala, E. P. Modification of morphine analgesia and tolerance by flumazenil in male and female rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 2003, 470, p. 149–156.

Tato práce byla podpořena grantem IGA NR 8508.

Došlo 4. 1. 2006.

Přijato 15. 10. 2006.

Adresa pro korespondenci:
Doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc.
CEM IKEM Praha
Vítězská 800
140 00 Praha 4
e-mail: lahe@medicon.cz



VELKÝ LÉKAŘSKÝ SLOVNÍK, 5. VYDÁNÍ

Martin Vokurka, Jan Hugo a kolektiv

Klasický výkladový slovník obsahující 36 000 hesel z teoretických, preklinických, klinických i pomocných oborů medicíny. Hesla jsou propojena odkazy a doplněna etymologickými poznámkami, v řadě případů i příklady a ilustracemi. Eponymická hesla jsou doplněna stručnými životopisnými údaji.

Vydal Maxdorf v roce 2005, ISBN 80-7345-058-5, formát B5, váz., 1024 str., cena 1495 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz