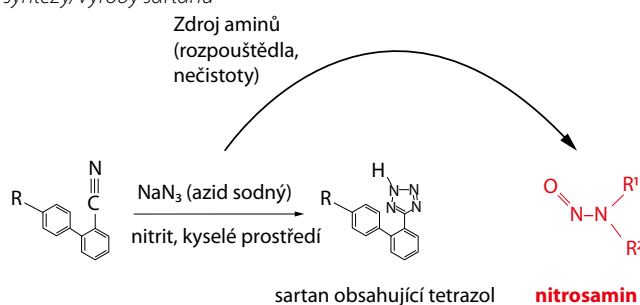


Velká Británie, Švédsko, Japonsko a Austrálie) není registrován kvůli riziku vzniku agranulocytózy, vzácného, ale potenciálně smrtelného nežádoucího účinku. O skutečném výskytu metamizolem indukované agranulocytózy se stále diskutuje, rozsáhlá studie odhaduje riziko její incidence na méně než 1 : 1 000 000 za rok. Rovněž z hlediska tvorby nitrosaminů představuje metamizol výrazně nižší riziko než aminofenazon, potenciálním zdrojem tvorby nitrosaminů může být až jeden z metabolitů metamizolu (8).

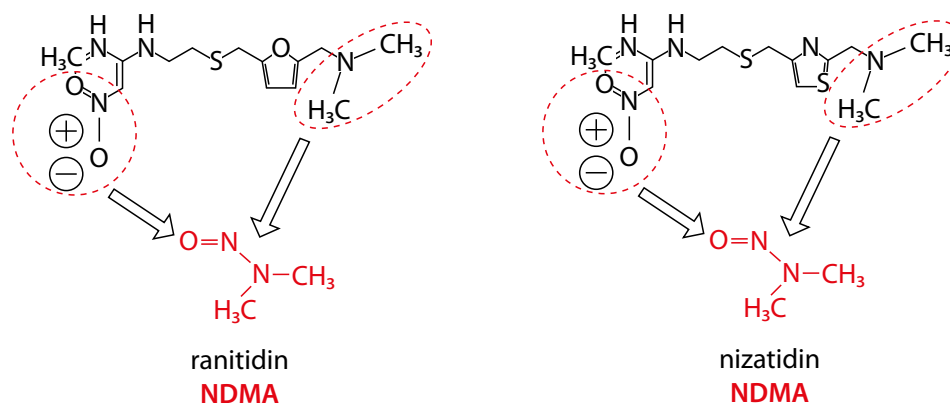
Další negativní jevy spojené s nitrosaminy v léčivech byly publikovány poměrně nedávno. V červnu 2018 byly zaznamenány první detekce N-nitrosodimethylaminu (NDMA) ve valsartanu, popř. v dalších sartanech, což se v praxi projevilo jako výpadky v dodávkách léčiv s obsahem těchto sartanů. Typickými zástupci jsou právě antihypertenziva typu blokátorů angiotensinového receptoru ze skupiny sartanů, obsahující tetrazolové uspořádání (losartan, valsartan, irbesartan, kandesartan, olmesartan). Výše zmíněné azidy se používají při syntéze léčiv s obsahem tetrazolového kruhu (viz Obr. 3) (9).

Všichni máme v živé paměti celosvětový zákaz ranitidinu (a nizatidinu) z r. 2019. Příběh ranitidinu sahá do konce 70. let, kdy James Whyte Black objevil H-2 antihistaminikum cimetidin. Od r. 1976 se derivát imidazolu cimetidin stal prvním v praxi používaným H-2 antihistaminikem a odstartoval éru tzv. blockbusterů ve farmacii, kdy se v r. 1983 stal nejprodávanějším léčivem s tržbami překračujícími 1 miliardu dolarů. V r. 1988 za objev antihypertenziva propranololu a zmíněného cimetidinu J. W. Black obdržel Nobelovu cenu za medicínu. Bohužel záhy bylo zjištěno, že se cimetidin váže na receptory pro androgeny, a má nežádoucí antiandrogenní účinek. Cimetidin byl nahrazen ranitidinem, u něhož antiandrogenní účinky nebyly zjištěny. Bazický imidazol byl v molekule ranitidinu nahrazen ne-

**Obr. 3.** Schematické znázornění tvorby nitrosaminů během syntézy/výroby sartanů



**Obr. 4.** Intramolekulární tvorba N-nitrosodimethylaminu (NDMA) z ranitidinu a nizatidinu



bazickým furanem. Potřebná bazicita molekuly (mj. pro tvorbu ve vodě rozpustné soli) tak musela být zajištěna zavedením dimethylaminu do postranního řetězce. Význam H-2 antihistaminik postupně klesal, jejich úlohu převzaly inhibitory protonové pumpy, a to zejména po r. 2001, kdy vypršela patentová ochrana omeprazolu. Ranitidin byl však v praxi široce používán v letech 1980 až 2020. V r. 2020 byly přípravky s obsahem ranitidinu v Evropě i USA staženy z praxe na základě zjištění z r. 2019, že se z ranitidinu intramolekulárně uvolňuje N-nitrosodimethylamin (NDMA), sloučenina s prokázanými kancerogenními vlastnostmi (kolorektální karcinom). Dlouhodobé užívání ranitidinu je spojeno i s vyšší pravděpodobností rozvoje rakoviny jater ve srovnání s kontrolními skupinami famotidinu nebo inhibitorů protonové pumpy (10). Thiazolový analog (me-too drug) nizatidin byl patentován v roce 1980 a zaveden do praxe v roce 1988. Byl rovněž celosvětově stažen v r. 2020 (Obr. 4) (11, 12).

Postupně byly nitrosaminy v nadlimitních hodnotách detekovány i u dalších léčiv. Příkladem je thiazolidindionové antidiabetikum pioglitazon používané při léčbě diabetu 2. typu. V lednu 2019 byla u některých šarží pioglitazonu nahlášena přítomnost NDMA. Příčinou bylo použití dusitanů a dalších nitrosačnických činidel při výrobě farmaceutické substance a rovněž použití rozpouštědel (např. dimethylformamidu) kontaminovaných NDMA (13). Problém s nitrosaminy nastal i u dalšího antidiabetika. Jedná se o velmi jednoduchou molekulu metforminu. Protože biguanidové perorální antidiabetikum metformin je relativně stabilní, pro přeměnu na NDMA vyžaduje kritické koexistující vnější faktory, jako jsou nitrosační činidla, vlhkost a teplo. NDMA vzniká během výrobního procesu během mokré granulace a je iniciován nadměrným teplem při procesu sušení farmaceutické substance (14). V roce 2020 byly publikovány kontaminace nitrosaminy antituberkulotických léčiv ze skupiny ansamycinů rifampicinu a rifabutinu. Detekované nitrosaminy (NMP a CPNP) pocházejí z procesu syntézy obou léčiv (15). V roce 2021 byla zaznamenána zvýšená přítomnost dalšího nitrosaminu, N-nitroso-vareniklinu, v přípravku obsahující vareniklin, což je léčivo určené pro odvykání kouření. Tato skutečnost vedla nakonec k dočasnému přerušování výroby a k výpadkům v dodávkách léčiv s obsahem vareniklinu (16).

Lze konstatovat, že v současnosti narůstají počty nově detekovaných nitrosaminů v léčivech geometrickou řadou. Prakticky u každého léčiva s potřebnými strukturálními předpoklady (především s aminoskupinou) byl v poslední době zaznamenán jeho nitrosovaný derivát jako nečistota (Nitrosamine Drug Substance-Related Dirts, NDSRLs).