

Nitazeny a další superagonisté opioidních receptorů

Jitka Rychlíčková^{1,2}, Ema Kunová³

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

³Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Nitazeny a spirochlorfin jsou syntetické opioidy, o nichž se hovoří v posledních několika letech v kontextu nezáměrných předávkování s nefatálními i fatálními důsledky. Jedná se o silné agonisty především μ -opioidních receptorů, potencí odpovídajících fentanyl. Diagnostiku předávkování komplikuje nemožnost je detekovat standardními screeningovými testy na opioidy. Zkušenosti s terapií intoxikace nitazeny a spirochlorfinem jsou omezené. Cílem sdělení je upozornit na existenci těchto látek, shrnout známé informace o jejich farmakologii a zdůraznit potenciálně problematická místa v diagnostice a léčbě intoxikace.

Klíčová slova: nitazeny, spirochlorfin, nové psychoaktivní substance, naloxon, screeningový test.

Nitazenes and other opioid receptor superagonists

Nitazenes and spirochlorphine are synthetic opioids that have been of interest in recent years in relation to unintentional overdoses with non-fatal and fatal consequences. These substances are potent agonists, predominantly of μ -opioid receptors, and exhibit a similar potency to fentanyl. The diagnosis of overdose is complicated by the inability to detect them with standard opioid screening tests. The available literature on the treatment of nitazene and spirochlorphine intoxication is limited. The objective of this article is to highlight the existence of these agents, summarise the known information on their pharmacology, and point out possible bottlenecks in the diagnosis and treatment of intoxication.

Key words: nitazenes, spirochlorphine, novel psychoactive substances, naloxone, screening test.

Úvod

Nitazeny a spirochlorfin jsou méně známí superagonisté opioidních receptorů. Nitazeny byly syntetizovány již v 50. letech 20. století za účelem rozšíření palety analgetik; nikdy ale nebyly kvůli své potenci, potažmo obtížné titraci dávky registrovány (1, 2). Spirochlorfin je v dostupné literatuře poprvé zmíněn v roce 1977, kdy byl testován na animálním modelu (3). Do všeobecného povědomí se dostaly především v posledních letech, kdy byly zachyceny případy nefatálních i fatálních into-

xikací. Cílem tohoto sdělení je zvýšit povědomí o existenci těchto nových syntetických opioidů, shrnout informace o chemickém a farmakodynamickém profilu těchto látek, především v kontextu účinnosti naloxonu jako antidota a možnosti detekce screeningovými testy na opioidy.

Farmakologický profil nitazenu a spirochlorfinu

Nitazeny jsou syntetické opioidy, konkrétně deriváty 2-benzylbenzimidazolu. Z hle-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem VVI CZECRIN (LM2023049) a z Evropského sociálního fondu a Evropského fondu regionálního rozvoje projektem CZECRIN_PRO PACIENTY – zavádění inovativních moderních terapií, reg. číslo CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(3):171-173

<https://doi.org/10.36290/far.2025.061>

Článek přijat redakcí: 16. 7. 2025

Článek přijat k tisku: 11. 8. 2025

PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., BCPS

rychlickova@med.muni.cz

diska chemické struktury se tedy odlišují od ostatních opioidů – derivátů fenantrenu (morfin, kodein, hydromorfon, oxykodon, buprenorfin), morfinanu (levorfanol, butorfanol), difenylheptanu (methadon), benzomorfanu (pentazocin) nebo fenylpiperidinových analog (fentanyl a jeho analogy, pethidin) (1, 4). Nejrozšířenější jsou isotonitazen, jeho strukturální analog etonitazen, metonitazen, protonitazen; nitazený jsou ale tzv. designer drug, spektrum analog se tudíž rychle rozšiřuje (1, 5). Nitazený působí jako agonisté μ -opioindních receptorů s velmi vysokou afinitou, potencí a selektivitou vůči tomuto subtypu opioindních receptorů. Jejich potence přibližně odpovídá potenci fentanylu (1, 6). Nicméně mezi jednotlivými nitazenými existují poměrně významné rozdíly (metonitazen je uváděn jako 6× silnější než fentanyl, isotonitazen dokonce až 125×) (6). Některé nitazenové deriváty se naopak vyznačují vyšší afinitou ke κ -opioindním receptorům (např. ethylenoxynitazen) (7). Tyto údaje ovšem typicky vycházejí z *in vitro* dat s omezenou klinickou relevancí. Stangeland a kol. ve svém review uvádí souhrn plazmatických koncentrací opioidů získaných *post mortem*, které přes všechny své limity přibližnou srovnatelnost potence nitazenů s fentanylem potvrzují (6). Zároveň uvádí, že se potence nitazenů *in vivo* jeví na základě klinických výsledků nižší než *in vitro* (6). V tomto kontextu třeba zdůraznit, že výsledný klinický efekt a morbidita budou ovlivněny nejen typem nitazenu, jeho dávkou a cestou podání, ale i tělesnou hmotností, přítomnou tolerancí a případnými interakcemi (nitazený jsou často detekovány jako příměs jiných opioidů, ale i benzodiazepinů, kokainu, nebo zcela benigních substancí) (1, 2, 8). Klinický efekt může být ovlivněn i pomalou disociační kinetikou, případně aktivními metabolity (1, 5–7). Orientační srovnání nitazenů z hlediska potence nabízí Tabulka 1.

Spirochlorfin je spiropiperidinový analog (9). Dalších informací o něm je ale minimum. Stahl a kol. testoval jeho schopnost vázat se na opioindní receptory *in vitro* a analgetickou a antidiarhoickou potenci *in vivo* na animálním modelu (3). Galzi a kol. pak testoval vazebnou kapacitu k jednotlivým receptorům *in vitro* (10). Dle této práce se spirochlorfin váže na μ - a δ -opioindní receptory, nemá afinitu ke

κ -opioindním receptorům. Potence ve srovnání s jinými opioidy, farmakodynamická a farmakokinetická charakteristika a klinický efekt při intoxikaci tak zůstávají s otazníkem. *In vitro* data nicméně naznačují odlišnost od nitazenů právě v podobě vazby na δ -opioindní receptor, což může mít vliv na účinnost naloxonu.

Klinický obraz intoxikace, naloxon jako antidotum

Intoxikace nitazenými vykazuje podobný klinický obraz jako intoxikace opioidy – míoza, respirační deprese, sedace, somnolence až bezvědomí, koma; dále je typická analgezie, případně euforie, zmatenost, afektivní změny, ortostatická hypotenze, močová urgence či retence (5, 6, 11). Kromě toho mohou nitazený vyvolávat i změnu svalového tonu, rigiditu kosterního svalstva až katalepsii (5, 6). Při ovlivnění δ -opioindních receptorů lze očekávat vyšší potenciál k prokonvulzivním efektům, při ovlivnění κ -opioindních receptorů pak dysforii, averzi, sedaci (7).

Základní management intoxikace se neliší od intoxikace jinými opioindními agonisty, včetně podání naloxonu, jehož efekt ale může být limitovaný, resp. pacient nemusí (dostatečně) odpovědět na standardní dávku. Naloxon je kompetitivní antagonist všech opioindních receptorů (12, 13). Nejsilnější afinitu má k μ -opioindním receptorům, nejslabší pak k δ -opioindním receptorům (poměr blokády μ : δ : κ je přibližně 1:41:8); při dávkách 0,1–1,5 mg/kg i.v. vede ke kompletní blokádě všech receptorů, při nižší dávce (přibližně 0,01 mg/kg) zajišťuje kompletní blokádu μ -opioindních receptorů, ale pouze parciální blokádu κ - a δ -receptorů (14). Pro srovnání, on-label dávkování naloxonu pro terapii intoxikace opioidy je 0,4–2 mg i.v. s možností opakování každé 2–3 minuty (15); bezpečnost

naloxonu byla prokázána v dávkách 0,4–10 mg (12). Naloxon je léčivo s rychlou disociační kinetikou a krátkým plazmatickým poločasem; biologický poločas a blokáda receptorů v centrálním kompartmentu jsou ale prakticky srovnatelné s plazmatickým biologickým poločasem v eliminační fázi (12–14). To se promítá do dávkování naloxonu – při podání standardní dávky naloxonu 0,4 mg i.v. průměrnému 70 kg pacientovi (přibližně 0,006 mg/kg) bude sice dosažena plná blokáda μ -opioindních receptorů, ale pouze po krátkou periodu v okolí maximální koncentrace. Pro dosažení delší blokády je teoreticky možné podat buď vyšší dávku (viz výše), nebo zopakovat podání či použít prodlouženou infuzi po úvodním bolusu. Delší efekt při nižším riziku nežádoucích účinků ale přináší právě opakované podání či prodloužená infuze po úvodním bolusu. Použití vyšší dávky sice vede k maximální blokáde μ -opioindních receptorů (a i k vyšší blokáde κ - a δ -receptorů), eliminační poločas ale zůstává nezměněn (14). Metabolity naloxonu jsou neaktivní (12).

Dávka naloxonu potřebná pro antagonizaci účinku se liší u jednotlivých nitazenů a bude pravděpodobně odlišná i u spirochlorfinu s ohledem na jeho odlišný receptorový profil. Nejširší souhrn 30 dříve publikovaných kazuistik pacientů intoxikovaných nitazenými uvádí Stangeland a kol. (6). Vedle přehledu dávkování naloxonu vypočítává i medián dávky použité v terapii intoxikace – při kombinaci všech způsobů podání byl medián 1,2 mg s rozpětím kvartilů 0,8–1,94 mg, minimem 0,16 mg a maximum 5 mg; pro parenterální podání to pak byl medián 0,8 mg a rozpětí kvartilů 0,4–1,2 mg. V uvedeném souboru byla u pětiny pacientů použita prodloužená infuze naloxonu po iniciační resuscitační fázi (6). Souhrn publikovaných kazuistik nabízí i Berger a kol.; uvádí medián

Tab. 1. Orientační srovnání nitazenů, fentanylu a naloxonu z hlediska jejich afinity k jednotlivým opioindním receptorům (6, 7, 14)

	μ -opioindní receptory	δ -opioindní receptory	κ -opioindní receptory
metonitazen	+++	neznámo	+
isotonitazen	++++	neznámo	+
ethylenoxynitazen	+++	+	++
N-desethyl protonitazen	++++	+	+
fluetonitazen	++++	+	+
methylnitazen	+++	+	+
naloxon	---	-	--

Poznámka: Jedná se o orientační porovnání, vstupní data jsou heterogenní a přímé srovnání neumožňují.

Legenda: (+) agonistický efekt, (-) antagonistický efekt

dávky naloxonu použité při intoxikaci jednotlivými nitazenami – od 1 mg v případě protonitazenu po 6 mg v případě metonitazenu, většina pacientů zjevně vyžadovala opakované podání naloxonu (11). Efekt, resp. potřebná dávka naloxonu nejsou podmíněny pouze typem opioidu, jeho potencí a asociační/disociační kinetikou, případně chováním a vlastnostmi jeho aktivních metabolitů, ale i interindividuálními rozdíly v toleranci, riziku navozeného syndromu z odnětí a v případě jiného než intravenózního podání naloxonu také interindividuálními rozdíly v absorpci (5, 12).

Každopádně preferenčně intravenózní a postupně titrované (jako prevence akutního syndromu z odnětí a dalších dávkově závislých nežádoucích účinků jako vazokonstrikce, arytmie, plicní edém) podání naloxonu, případně podání bolusu a prodloužené infuze se jeví jako racionální. S ohledem na farmakologický profil nitazenů a dalších opioidních superagonistů lze také očekávat potřebu podání celkově vyšších dávek na-

loxonu (5, 6, 12, 13, 16). Protokoly pro terapii intoxikací těmito látkami budou zpřesněny, jakmile budeme mít více informací o farmakodynamice, farmakokinetice a potenciálu syndromu z vysazení u těchto látek (1, 11).

Screeningové metody

Nitazený a spirochlorfin mají odlišnou chemickou strukturu od ostatních opioidů. Tento fakt se promítá do nemožnosti detekovat je standardními testy na fentanyl, případně další opioidy, a komplikuje iniciální management pacienta při falešně negativním výsledku (1, 5). Speciální testy pro detekci nitazenů již byly vyvinuty, reálná dostupnost je ale stále s otazníkem (8, 11). Potenciální limity, které je v kontextu těchto screeningových testů třeba vnímat, je schopnost detekovat pouze některé deriváty, zatímco jejich spektrum se neustále rozšiřuje. Problematické je i vysoká potence nitazenů, potažmo velmi nízká koncentrace, která stačí k intoxikaci, ale kterou test musí

být schopen spolehlivě detekovat. V případě instrumentálních metod (GC-MS, plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií, nebo LC-MS/MS, kapalinová chromatografie s tandemovou hmotností spektrometrií) je limitující potřeba referenčních knihoven, čímž opět narážíme na příchod nových derivátů (5).

Závěr

Nitazený a spirochlorfin jsou nové potentní opioidy vyskytující se často jako příměsi drog či padělaných léků, ale i různých benigních substancí. Jsou tak spojeny s rizikem nevědomého užití, potažmo předávkování. Rutinní testy pro detekci opioidů je nedokážou rozpoznat a jejich výsledek tak může být zavádějící. Standardní dávka naloxonu rovněž nemusí vést k obvyklé odpovědi. Jde navíc o poměrně nové látky a kliničtí lékaři nemusí mít o jejich charakteru dostatečné povědomí. Výsledkem může být suboptimální management pacienta.

LITERATURA

1. Pergolizzi Jr J, Raffa R, LeQuang JAK, et al. Old Drugs and New Challenges: A Narrative Review of Nitazenes. *Cureus*. 2023;15(6):e40736.
2. Samarasekera U. "Even worse than fentanyl": nitazenes in the USA. *The Lancet*. 2024;404:2250-2251.
3. Stahl KD, van Bever W, Janssen P, et al. Receptor affinity and pharmacological potency of a series of narcotic analgesic, anti-diarrheal and neuroleptic drugs. *Eur J Pharmacol*. 1977;46(3):199-205.
4. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain*. 2012;6(1):11-16.
5. Shafi A, Berry AJ, Sumnall H, et al. Synthetic opioids: a review and clinical update. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022;12:12-16.
6. Stangeland M, Dale O, Skulberg AK. Nitazenes: review of comparative pharmacology and antagonist action. *Clin Toxicol (Phila)*. 2025;63(6):393-406.
7. Kozell LB, Eshleman AJ, Wolfrum KM, et al. Pharmacology of newly identified nitazene variants reveals structural determinants of affinity, potency, selectivity for mu opioid receptors. *Neuropharmacology*. 2025;276:110512.
8. De Vrieze LM, Stove CP, Vandeputte MM. Nitazene test strips: a laboratory evaluation. *Harm Reduct J*. 2024;21:159.
9. Caldwell JP, Matasi JJ, Zhang H, et al. Synthesis and structure – activity relationships of N-substituted spiropiperidines as nociceptin receptor ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007;17(8):2281-2284.
10. Galzi JL, Mejean A, Ilien B, et al. Photoactivatable opiate derivatives as irreversible probes of the mu-opioid receptor. *J Med Chem*. 1990;33(9):2456-2464.
11. Berger JC, Severe AD, Jalloh MS, et al. Naloxone Dosing and Hospitalization for Nitazene Overdose: A Scoping Review. *J Med Toxicol*. 2025;21(2):276-283.
12. van Dorp ELA, Yassen A, Dahan A. Naloxone treatment in opioid addiction: the risks and benefits. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(2):125-132.
13. Saari TI, Strang J, Dale O. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Naloxone. *Clin Pharmacokinet*. 2024;63(4):397-422.
14. Trøstheim M, Eikemo M, Haaker J, et al. Opioid antagonism in humans: a primer on optimal dose and timing for central mu-opioid receptor blockade. *Neuropsychopharmacol*. 2023;48(2):299-307.
15. Státní ústav pro kontrolu léčiv – Přehled léčiv [Internet]. [citován 13. červenec 2025]. Naloxone Polpharma. Dostupné z: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/64230>.
16. Amaducci A, Aldy K, Campleman SL, et al. Naloxone Use in Novel Potent Opioid and Fentanyl Overdoses in Emergency Department Patients. *JAMA Netw Open*. 2023;6(8):e2331264.