

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 analoga, pethidin) (1, 4). Nejrozšířenější jsou isotonitazen, jeho strukturální analog etonitazen, metonitazen, protonitazen; nitazeny jsou ale tzv. designer drug, spektrum analog se tudíž rychle rozšiřuje (1, 5). Nitazeny působí jako agonisté μ -opioidních receptorů s velmi vysokou afinitou, potencí a selektivitou vůči tomuto subtypu opioidních receptorů. Jejich potence přibližně odpovídá potenci fentanylu (1, 6). Nicméně mezi jednotlivými nitazeny existují poměrně významné rozdíly (metonitazen je uváděn jako 6x silnější než fentanyl, isotonitazen dokonce až 125x) (6). Některé nitazenové deriváty se naopak vyznačují vyšší afinitou ke κ -opioidním 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 (nitazeny 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 opioidní 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 -opioidní receptory, nemá afinitu ke

κ -opioidním 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 -opioidní receptor, což může mít vliv na účinnost naloxonu.

Klinický obraz intoxikace, naloxon jako antidotum

Intoxikace nitazeny vykazuje podobný klinický obraz jako intoxikace opioidy – mióza, 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 nitazeny vyvolávat i změnu svalového tonu, rigiditu kosterního svalstva až katalepsii (5, 6). Při ovlivnění δ -opioidních receptorů lze očekávat vyšší potenciál k prokonvulzivním efektům, při ovlivnění κ -opioidních receptorů pak dysforii, averzi, sedaci (7).

Základní management intoxikace se neliší od intoxikace jinými opioidními agonisty, včetně podání naloxonu, jehož efekt ale může být limitovaný, resp. pacient nemusí (dostatečně) odpovědět na standardní dávku. Naloxon je kompetitivní antagonist všech opioidních receptorů (12, 13). Nejsilnější afinitu má k μ -opioidním receptorům, nejslabší pak k δ -opioidním 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 -opioidních 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 -opioidních 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 -opioidních 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 nitazeny 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 maximem 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 iniciální 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 opioidním receptorům (6, 7, 14)

	μ -opioidní receptory	δ -opioidní receptory	κ -opioidní 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