

# Употребата на диазотен оксид за развлечение — нарастваща загриженост за Европа

Версия: 07.09.2022 г.

## Автори

Leon Van Aerts, Joanna de Morais <sup>(1)</sup>, Michael Evans-Brown <sup>(1)</sup>, Rita Jorge <sup>(1)</sup>, Ana Gallegos <sup>(1)</sup>, Rachel Christie <sup>(1)</sup>, Thomas Néfau <sup>(1)</sup>, Gregorio Planchuelo <sup>(1)</sup>, Roumen Sedefov <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Европейски център за мониторинг на наркотици и наркомании (EMCDDA), Лисабон, Португалия

## Автори, дали своя принос

Caroline Victorri-Vigneau <sup>(2)</sup>, Rasa Povilanskienė <sup>(3)</sup>, Kari Grasaasen <sup>(4)</sup>, Dorte Fris Palmqvist <sup>(5)</sup>, Deirdre Mongan <sup>(6)</sup>, Nicki Killeen <sup>(7)</sup>, António Óscar Duarte <sup>(8)</sup>, Ana Sofia Santos <sup>(9)</sup>

<sup>(2)</sup> Отдел по клинична фармакология, Център за оценка и информация относно фармакозависимостите — Бдителност за пристрастявания, Университетска болница в Нант, Нант, Франция — партньорски преглед на доклада и проучване на национален случай от практиката във Франция

<sup>(3)</sup> Подразделение за контрол и оценка на риска по отношение на прекурсорите за наркотици, Отдел за контрол на наркотиците, тютюна и алкохола в Литва — проучване на национален случай от практиката в Литва

<sup>(4)</sup> Старши консултант, началник на фокусен център, Датски орган по здравеопазване — проучване на национален случай от практиката в Дания

<sup>(5)</sup> Старши консултант, Отделение по анестезиология и интензивно лечение, Информационен център по отравяния на Дания, Copenhagen University Hospital Bispebjerg, Дания — проучване на национален случай от практиката в Дания

<sup>(6)</sup> Съвет за здравни изследвания, Ирландия — проучване на национален случай от практиката в Ирландия

<sup>(7)</sup> Министерство на здравеопазването, Ирландия — проучване на национален случай от практиката в Ирландия

<sup>(8)</sup> Отдел „Международни отношения“ към Генерална дирекция „Интервенции относно прояви на пристрастяване и зависимости“, Португалия — проучване на национален случай от практиката в Португалия

(<sup>9</sup>) Началник на отдел „Международни отношения“, началник на фокусен център към EMCDDA в Португалия, Генерална дирекция „Интервенции относно прояви на пристрастяване и зависимости“, Португалия

### **Финансиране**

Част от тази дейност беше подпомогната по линия на договор СТ.20.SAS.0151.1.0 между EMCDDA и Leon Van Aerts и договор СТ.22.SAS.0011.1.0 между EMCDDA и Caroline Victorri-Vigneau.

## Благодарности

EMCDDA би искал да изкаже своята искрена благодарност и признателност на кореспондентите на Системата за ранно предупреждение от националните фокусни центрове на мрежата Reitox и на експертите от техните мрежи на националните системи за ранно предупреждение.

Авторите държат да изкажат благодарност също така на:

- Polícia Judiciária, Polícia de Segurança Pública и Guarda Nacional Republicana (португалските правоприлагащи органи), и Infarmed, I.P. (португалския национален орган по лекарствата и здравните продукти) за участието в проучване на национален случай от практиката в Португалия;
- Guarda Nacional Republicana, Португалия, Revenue, Ирландия, dargsinfo.nl — Trimbos-Instituut и Harry Evans-Brown за изображенията, използвани в настоящата публикация;
- Julien Morel d'Arleux, Clément Gérome и френския национален фокусен център за преглед на проучването на национален случай от практиката във Франция;
- Laura Smit-Rigter, Margriet van Laag и нидерландския национален фокусен център за преглед на проучването на национален случай от практиката в Нидерландия.

Също така бихме искали да благодарим на колегите от EMCDDA Gregor Burkhardt, Vaughan Birbeck, Katarzyna Natoniewska и на отдел „Комуникация“ за работата им по изготвянето на настоящата публикация.

## Методи и източници на информация

Прегледът се основава на информация от научната и медицинската литература. Първоначалните търсения бяха извършвани на базата на следните термини и области: диазотен оксид, райски газ, N<sub>2</sub>O, химия, аналитични методи, производство, фармакология, фармакодинамика, фармакокинетика, токсикология, развлечение, зависимост, злоупотреба, пристрастяване, епидемиология, поведение, рискове за здравето и социални рискове. PubMed беше използвана като основна база данни с литература с цел извличане на информация. Използвана беше и платформата Web of Science. Резултатите от търсенията бяха проверени за уместност и подбрани публикации бяха подложени на преглед. Допълнителни статии бяха идентифицирани въз основа на преглед на препратките, цитирани в извлечените публикации. Бяха извършени търсения в подбрани уебсайтове на медицински специализирани дружества и международни, национални и местни правителствени агенции с цел откриване на съответна неофициална литература. При изготвянето на отделните раздели на прегледа бяха извършени допълнителни търсения, като бяха използвани допълнителни термини за откриване на допълнителна информация. Наред с това беше осъществена връзка с колеги от нашата научна мрежа, за да бъдат получени допълнителни данни.

За целите на проучването на национален случай от практиката в Нидерландия бяха използвани и обществено достъпни данни в рамките на мрежата на националната система за ранно предупреждение.

Освен това избрани национални фокусни центрове предоставиха проучвания на конкретни случаи от практиката във връзка със ситуацията с диазотния оксид на национално равнище въз основа на информацията, събрана в рамките на техните национални мрежи.

За целите на разглеждането на конкретни случаи от практиката в Обединеното кралство е използвана информация от общественодостъпни източници, публикувана в научната и медицинската литература, както и неофициална литература като доклади на държавната администрация.

## ПРЕДГОВОР

От 2010 г. насам в някои държави в Европа се наблюдава увеличаване на употребата на диазотен оксид за развлечение. Това е повод за особена загриженост от около 2017 г. насам, когато се наблюдава нарастване както на предлагането, така и на употребата на газа. Това отчасти е свързано с неотдавнашното наличие на по-големи бутилки с газ, които са умишлено предназначени за пазара за развлечения, поради което диазотният оксид е значително по-евтин и се стимулира по-широка, по-редовна и по-засилена употреба. По-голямата част от употребяващите диазотен оксид са млади хора, включително тийнейджъри.

С нарастването на броя на хората, които употребяват диазотен оксид, се увеличава и броят на случаите на отравяне. Макар че броят им все още е относително малък, обикновено те са свързани с невротоксичност, произтичаща от по-честа употреба на газа или употребата му в по-големи количества. Други проблеми са тежките изгаряния и уврежданията на белите дробове, обикновено причинени от по-големи бутилки. Междувременно инцидентите с автомобили, дължащи се на употребата на райски газ, също са нараснали значително в поне една държава.

Целта на настоящия доклад е да се проучи текущото положение, рисковете и предприеманите мерки във връзка с употребата на диазотен оксид за развлечение в Европа. В подкрепа на това докладът съдържа и най-новия съвременен преглед на химичния състав, фармакологията и токсикологията на газа. Предназначен е за създателите на политики и за практикуващи специалисти.

Докладът е структуриран по следния начин:

- В раздел 1 е предоставена обобщена информация за съществуващата ситуация, установените рискове и ответните мерки.
- Раздел 2 съдържа технически преглед на химичния състав, фармакологията, токсикологията, индивидуалните рискове и законните приложения.
- В раздел 3 е представен преглед на епидемиологията и социалните рискове. Освен това в него са включени подробни примери от отделни държави от Дания, Франция, Ирландия, Литва, Нидерландия и Португалия. Предоставено е и проучване на конкретен случай от практиката в Обединеното кралство, където употребата на диазотен оксид е била установена сред младите хора за по-дълъг период от време и тези опити, включително съответните ответни мерки, може да са полезни за обосноваването на ответните мерки в други държави.

<b>РАЗДЕЛ 1</b> .....	8
<b>УПОТРЕБА НА ДИАЗОТЕН ОКСИД ЗА РАЗВЛЕЧЕНИЕ В ЕВРОПА: СИТУАЦИЯ, РИСКОВЕ, ОТВЕТНИ МЕРКИ</b> .....	8
Контекст.....	8
Състояние и рискове .....	10
Употреба и остри ефекти.....	10
Хронични ефекти .....	13
Разпространение .....	15
Достъпност и предлагане.....	16
Пандемията от COVID-19.....	18
Фармакология.....	19
Законосъобразни употреби .....	19
Екологични опасения .....	20
Ответни мерки .....	20
<b>РАЗДЕЛ 2</b> .....	25
Химия .....	25
Молекулярна структура.....	25
Химични наименования и идентификатори.....	25
Физикохимични свойства.....	26
Методи за идентифициране и анализ .....	27
Синтез и приготвяне.....	28
Начин на приложение и дозировка.....	29
Фармакология .....	29
Фармакокинетика .....	30
Фармакодинамика.....	31
Фармакология на безопасността.....	34
Взаимодействия.....	35
Психологически и поведенчески ефекти.....	35
Потенциал за злоупотреба и предизвикване на зависимост.....	37
Неврофармакология и потенциал за предизвикване на зависимост на диазотния оксид	
38	
Проучвания на поведението на животните .....	39
Данни при хора .....	40
Рискове за здравето .....	42
Остра токсичност.....	44
Хронична токсичност .....	46

Генотоксичност и канцерогенност .....	54
Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието .....	56
Имунотоксичност .....	58
Законосъобразни употреби .....	59
Употреба за медицински цели .....	59
Гастрономично приложение .....	60
Промислена употреба.....	60
<b>РАЗДЕЛ 3</b> .....	<b>61</b>
Епидемиология .....	61
Социални рискове.....	62
Достъпност и предлагане .....	63
Проучвания на национални случаи от практиката .....	64
Проучване на случай от практиката 1: Нидерландия .....	64
Проучване на случай от практиката 2: Франция.....	70
Проучване на случай от практиката 3: Дания.....	74
Проучване на случай от практиката 4: Литва.....	77
Проучване на случай от практиката 5: Ирландия.....	79
Проучване на случай от практиката 6: Португалия .....	84
Проучване на случай от практиката 7: Обединеното кралство .....	86

## РАЗДЕЛ 1

### УПОТРЕБА НА ДИАЗОТЕН ОКСИД ЗА РАЗВЛЕЧЕНИЕ В ЕВРОПА: СИТУАЦИЯ, РИСКОВЕ, ОТВЕТНИ МЕРКИ

## Контекст

В продължение на почти 250 години диазотният оксид, познат като райски газ, се вдишва заради това, че той предизвиква бързи, но краткотрайни усещания за еуфоричност, отпускане, спокойствие и чувство на откъсване от действителността.

Въпреки тази дългогодишна употреба популярността на газа се различава значително, като вероятно са налице три важни периода на интерес към него като наркотик за развлечение.

Първият период започва малко след откриването му през 1772 г., когато е използван от британската висша класа на „партита с райски газ“ (laughing gas parties) и като източник на забавления по време на панаири и вариететни програми.

Вторият период започва в края на 60-те години на миналия век. Важна движеща сила е увеличаващата се употреба на газа в стоматологията с цел облекчаване на болката и намаляване на тревожността, която се е появила сред новите култури, употребяващи наркотици. Вероятно това е най-добре документирано в Съединените щати. Само няколко души са използвали газа, тъй като снабдяването с него в съдове, различни от големи бутилки, е било относително трудно. Той се вдишва най-вече чрез маска за лице или след напълване на полиетиленов плик, поставен върху главата — тромав и опасен начин на използване, който може да е изиграл и роля за ограничаване на първоначалното му разпространение. Уврежданията, причинени от този метод скоро водят до използване на балони за забавление, които се пълнят от бутилки, като по този начин диазотният оксид става по-лесен за използване и по-привлекателен.

До началото на 70-те години на миналия век той се използва от студенти и по време на музикални фестивали на цена от 25 цента на балон. Студентите се снабдяват с него от бутилки, метални кутийки с бита сметана или, което е може би най-важното, от малки патрони с газа, предназначени за приготвяне на бита сметана, но закупени от специализирани магазини. В проучване, обхващащо около 500 студенти по медицина и дентална медицина в един университет в САЩ между 1976 и 1978 г., е установено, че 16 % (84) са използвали диазотен оксид с цел развлечение. От тях около 30 % са използвали бутилки, а почти 50 % са използвали метални кутийки или патрони за бита сметана.

Оттогава насам употребата на диазотен оксид остава на заден план като „евтин“ законен стимулант. Извънредният доклад относно уврежданията или смъртните случаи, обикновено причинени от задушаване в резултат на използване на маска за лице или полиетиленови пликове, в някои случаи са повод за загриженост и са обсъдени регулаторни ответни мерки.

Третият период започва през около 2010 г., макар че вероятно началото му датира от 90-те години на миналия век, когато интересът първо се засилва по време на партита и шумни веселби, а по-късно и по време на музикалните фестивали и в клубовете.

Това, което отличава настоящия период от първите два, е, че диазотният оксид понастоящем е широко достъпен. Закупуването и употребата му са евтини и лесни. Ключова роля за нарастващата му популярност има широката достъпност на малки, евтини патрони диазотен оксид, използвани за приготвяне на бита сметана. Те се използват за пълнене на парти балони, от които след това се вдишва газът. Също така битова схващането, че диазотният оксид е



безопасен. Патроните се купуват лесно от законни източници, включително минимаркети, супермаркети и онлайн доставчици. Наред с горното е разработена печеливша и разрастваща се верига на доставки, включваща специализирани интернет магазини, които пряко рекламират газа за развлекателни цели или го предлагат под прикритие като пригоден за приготвяне на бита сметана. Достъпността на метални капсули в големи количества също е причина за все по-голямата употреба. В някои области социалните медии играят важна роля за рекламирането и продажбата на наркотика. Този текущ период се характеризира и с употреба на наркотици от повече млади хора, включително тийнейджъри, които са неопитни по отношение на употребата на наркотици.

Повечето употребяващи вдишват малки количества диазотен оксид от време на време, може би един до три балона на сесия, като това се случва няколко пъти годишно. Въпреки че не е възможно да се определи „безопасно“ ниво на употреба и този вид употреба няма да бъде безрискова, изглежда, че тя поражда ограничени рискове за здравето в сравнение с по-интензивните модели на употреба. Има също така малко, но значително увеличение на броя на хората, които по-често и за по-дълги периоди използват по-големи количества газ. В резултат на това някои от тези вещества водят до проблемна употреба. Краткотрайните последици от този газ често се посочват като причина за последваща употреба в рамките на една и съща сесия. Не е ясно каква доза причинява хронична токсичност, въпреки че колкото по-голямо е използваното количество, толкова по-голям е рискът. Повечето случаи на отравяне включват редовна употреба или употреба в големи количества поне за няколко месеца (каре).

--- Каре ---

Категоризирането на различните нива на употреба на диазотен оксид е трудно. В отговор на нарастването на равнищата на отравяния са правени опити да се разграничат „редовна употреба“ от „употреба в големи количества“ (или хронична употреба) или от „нередовна“ употреба.

Нидерландският център по токсикология оценява „употребата в големи количества“ като употребата на 50 или повече балона за една сесия или употреба от бутилка, а „честата употреба“ се класифицира въз основа на информацията от лекуващия лекар и историята на пациента, например „честа употреба“, „ежедневна употреба“ или „ежеседмична употреба“. Ако честотата на употреба е неизвестна, тя може да бъде определена като „употреба в неголеми количества“ или „нечеста употреба“, за да се избегне надценяване. Аналогично датският център по токсикология разглежда „употребата в големи количества“ като употреба на повече от 50 балона в рамките на една сесия и класифицира употребата като „честа“, ако това е посочено от лекаря или пациента.

**Каре.** Определяне на честата употреба на диазотен оксид и употребата на диазотен оксид в големи количества

--- Каре ---

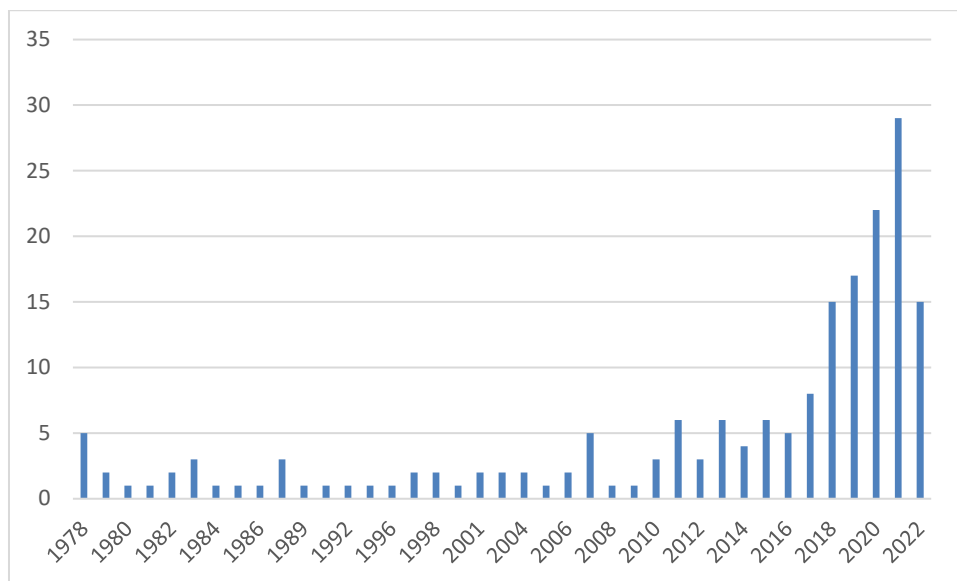
Това нарастване на употребата поражда особена загриженост в периода около 2017—2018 г. Отчасти причини за това са по-голямата видимост и осведоменост. Доставчиците започват да продават и по-големи бутилки с газ, като целта им е да направят газа значително по-евтин и да насърчат по-широка, по-редовна и по-засилена употреба.

Отражение на този проблем е малкото, но значително нарастване на броя на докладваните случаи на отравяния в центровете по токсикология. В Дания броят на случаите е нараснал от 16 през 2015 г. на 62 през 2019 г., 90 през 2020 г. и 73 през 2021 г. Във Франция през 2020 г. са докладвани 134 случая в сравнение с 46 случая през 2019 г. и 10 случая през 2017 г. Междувременно в Нидерландия броят на случаите е нараснал от 13 през 2015 г. на 128 през 2019 г., 144 през 2020 г. и 98 през 2021 г.

В по-общ план подновеният интерес към диазотния оксид в Европа и други континенти е довел до увеличаване на случаите, докладвани в медицинската литература (фигура 1).

И в двата случая много от докладите са за невротоксичност, често свързана с редовна или по-засилена употреба. Големите бутилки могат да причинят и тежки измръзвания (изгаряния, причинени от излагане на замръзване) и увреждания на белите дробове поради високото налягане. Освен това броят на трудовите злополуки, причинени от шофиране по време на интоксикации или при опит за пълнене на балони, е нараснал значително, поне в Нидерландия. Нерегламентираното изхвърляне на използвани патрони и балони също е подчертано като проблем.

Въпреки това разбирането ни за употребата, рисковете и ефективните ответни действия е ограничено, отчасти защото това равнище на употреба за развлечение е сравнително ново.



**Фигура 1.** Брой на докладите, свързани с тежки вреди, свързани с употреба на диазотен оксид в базата данни PubMed, 1978—2022 г. (август). За това нарастване може да е допринесла повишената осведоменост за хроничните вреди, причинени от диазотния оксид.

На последно място, диазотният оксид е газ със силен парников ефект и основна причина за разрушаването на озоновия слой. Приносът на употребата за развлечение е незначителен в сравнение с други източници, но е необходимо по въпросът да бъде проведени изследвания.

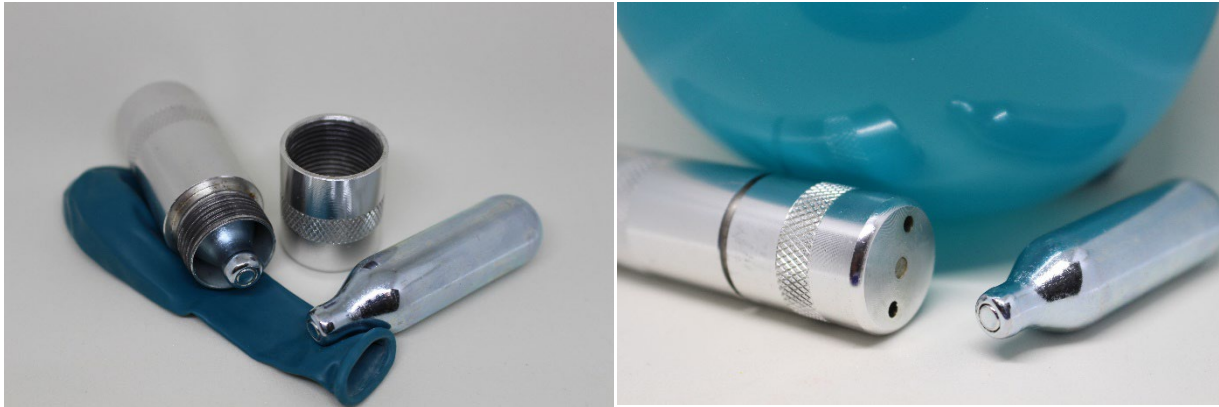
## Състояние и рискове

### Употреба и остри ефекти

Повечето хора получават диазотния оксид, който употребяват от малки патрони, наричани „пълнители за бита сметана“. Други наименования на патроните на английски език са „canisters“ („метални капсули“), „bulbs“ („метални флакони“) и „whippets“ („флакони за бита сметана“) (на едно от първоначалните големи търговски наименования от 30-те години на миналия век) (Фигура 2). Това са малки, метални патрони под налягане, съдържащи 8 грама течен диазотен оксид, които при отваряне изпускат около 4 литра газ. Те са предназначени за употреба със

сифони за бита сметана в домашни условия и от хранително-вкусовата промишленост за приготвяне на бита сметана, десерти и пяна, както и за овкусяване на напитки.

При употреба за развлечения патроните се отварят с помощта на празен сифон за бита сметана. Сифонът има държач за патрона и завинтването на държача в сифона прави така, че остра игла да прободне капачката от фолио в тесния край на патрона, като по този начин газът се освобождава в сифона (със свистящ звук). Върху края на дюзата на сифона се поставя балон. Чрез натискане на лоста на сифона газът се освобождава в балона. След това газът се вдишва от балона и се издишва директно във въздуха или в балона за последващо вдишване с цел постигане на допълнителен ефект.



**Фигура 2.** „Крекер“ („отварачка“) за пълнители за бита сметана, използвана за отваряне на патрони с диазотен оксид без необходимост от сифон за бита сметана и балон (източник: drugsinfo.nl – Trimbos-Instituut)

По-евтин, преносим и по-дискретен начин да се използва газ без сифон за бита сметана е „крекерът“. Това е джобно цилиндрично устройство, състоящо се от държач за патрона и капак. Вкарването на патрон в държача и завинтването на капака по посока на часовниковата стрелка избутва игла към капачката от фолио, пробива я или „прави пукнатина в нея“, като по този начин тя бива отворена. Балонът се поставя върху капака и при завъртане на капака в посока, обратна на часовниковата стрелка, газът се изпуска в балона (Фигура 2). Крекерите стават ледено студени, когато в балона бъде освободен диазотен оксид и това може да причини студени изгаряния на ръцете. Това може да се предотврати чрез изолиращ калъф около крекера или като се носят ръкавици.

Повечето употребяващи диазотен оксид използват по един 8-грамов патрон на балон, а вероятно и от 1 до 3 патрона на сесия. Някои хора, които употребяват диазотен оксид редовно или в големи количества могат да добавят два патрона към един балон или да използват много по-големи количества по време на една сесия, било от патрони или от бутилки. В Нидерландия продажбата на „свръхголеми балони“ (30 cm) може да доведе до използване на по-големи количества газ в сравнение с обичайния размер на балоните (22 cm).

В редки случаи употребяващите могат да свържат бутилка с диазотен оксид с тръба, от която да вдишват газа, или да използват маска за лице или полиетиленов плик, които се поставят върху главата, за да се осигури по-дълготрайно снабдяване с газ. В някои случаи 8-грамови патрони се използват с пликове. Това поражда изключително висок риск от животозастрашаваща хипоксия и смърт от задушаване. Аналогично, отделянето на газ в затворено пространство без подходяща вентилация, като автомобил, също може да бъде фатално. Макар че тези случаи са извънредно рядко срещани при употреба на газ, те често са причина за смърт от случайно задушаване, за която е докладвано в медицинската литература.

Няколко души вдишват газа директно от сифони за бита сметана, крекери, патрони или бутилки. Това води до изключително висок риск от сериозни студени изгаряния и увреждане на белите дробове. Газът замръзва, когато се освобождава от тези контейнери (от  $-40$  до  $-55$  °C). В рамките на секунди той може да изгори носа, устните, устата, гърлото, гласовите струни и белите дробове. В някои случаи отокът може да запуши дихателните пътища, което може да бъде животозастрашаващо състояние и изисква спешно медицинско лечение, за да се предотврати задушаване. Газът също е под високо налягане и може да разкъса белодробната тъкан при директно вдишване. Бутилките са под много по-голямо налягане от патроните и следователно крият по-голям риск от увреждания, породени от високо налягане. Отделянето на диазотния оксид в балон най-напред помага за загряване на газа и нормализиране на налягането преди вдишването. Въпреки това са докладвани редки случаи на изгаряния към гърлото при вдишване от балон.

Според датския център по токсикология последното преминаване от патрони към по-големи бутилки е довело до увеличаване на измръзванията и уврежданията на белите дробове.

Въздействията на газа са много бързи, но краткотрайни. Те започват почти веднага, достигат пик около 10—30 секунди след вдишване и приключват в рамките на 1—5 минути.

Субективните въздействия съчетават чувство на еуфоричност, отпускане, спокойствие и изкривявания на възприятията, като сетива, ориентираност за време и пространство. Еуфорията може да бъде придружена от кикотене или смях. Тези изкривявания могат да засегнат слуха и зрението. Въздействията се определят като състояние на „замаяност“, „подобно на халюцинационно състояние“ или като общо чувство на откъснатост („дисоциация“). Понякога се съобщава за халюцинации, по-специално при по-дълги периоди на излагане на газ.

Чести нежелани реакции при употреба на малки количества включват замаяност, световъртеж, дезориентация, главоболие и общо усещане за изтръпване. Гадене и припадъци също могат да се появят, което може да доведе до временна загуба на координация и равновесие. В някои случаи употребяващите райски газ могат да повръщат, което създава риск от вдишване (вдишване на повърнатото в белите дробове), ако съзнанието е намалено. Някои от ефектите са резултат от хипоксия, причинена от временна липса на кислород, която може да причини и припадъци.

Обикновено нежеланите реакции са незначителни и отшумяват за кратък период от време, след като употребяващият спре да вдишва газа. Някои въздействия обаче, като световъртеж, замаяност и общо увреждане, могат да продължат да са налице за около 30 минути. Използването на по-големи количества газ в рамките на една отделна сесия причинява по-голям брой от тези неблагоприятни въздействия.

Случаите на остро отравяне, изискващи медицинско лечение, са относително редки. Обикновено остро отравяне се изразява в краткотрайна дезориентация и наранявания от падане, причинено от припадъци или загуба на координация или равновесие по време на интоксикация. Понякога халюцинациите може също така да изискват лечение.

Поради дезориентация и общи увреждания хората, използващи диазотен оксид, не трябва да шофират, да карат велосипеди или скутери или да работят с машини. Някои хора не възприемат използването на диазотен оксид при шофиране като опасно. В Нидерландия броят на инцидентите, свързани с диазотен оксид и шофиране, е нараснал с 80 % между 2019 и 2021 г. (от 2 652 на 4 860 инцидента). Някои инциденти са свързани с шофиране по време на интоксикации, а други — с пълнене на балони по време на управление на превозното средство. Доказването на използването на газ обаче е трудно в тези случаи.

Смъртните случаи, свързани с диазотен оксид, са рядко срещани. В повечето случаи причината е случайно задушаване при вдишване на газа, когато се използва маска или полиетиленова

торбичка върху главата, без да има достатъчно кислород. Смъртни случаи могат да възникнат и при използване на газ в ограничено пространство, например автомобил.

По-честата и по-тежка употреба на диазотен оксид увеличава риска от сериозни вреди като невротоксичност. По-големите бутилки също така носят по-голям риск от тежки увреждания от измръзване, което обикновено е резултат от притискане на бутилката между бедрата, докато се пълнят балоните. Когато газът се освобождава от резервоара, в който се намира при напълване на балона, стените на бутилката могат да се охладят до точка на замръзване, особено ако газът се използва бързо. Това причинява замръзване на кожата и меките тъкани, които са в контакт с резервоара. Употребяващите може да не са наясно с увреждането вследствие на аналгетичния ефект на диазотния оксид и евентуално на самия студ. Те също така е малко вероятно да са наясно с тежестта на изгарянето, тъй като първоначално раните могат да бъдат като изгаряния от първа степен, включващи леко зачервяване или изгаряния от втора степен с мехури. През следващите няколко дни те могат да прогресират до тежки изгаряния от трета степен).

Ранната оценка и лечението са от основно значение и може да се наложи насочване към специализирани центрове за лечение на изгаряния. В някои случаи лечението може да включва множество хирургични интервенции и трансплантация на кожа. За период от пет месеца между януари и юни 2019 г. в Нидерландия е съобщено за 19 пациента, нуждаещи се от специализирани грижи за изгаряния, причинени от бутилки с райски газ. Лекарите са посочили проблеми като забавено посещение на лекар и насочване за лечение, което може да се дължи отчасти на непознаване на този нов вид увреждане и смущение от страна на пациента.

Газът може да се използва и с други вещества, като алкохол, канабис и MDMA (екстази), за да се засили тяхното въздействие или да се получат различни ефекти. Употребата на други наркотици може да наруши преценката за количеството на използвания диазотен оксид или как той да се използва по безопасен начин.

Съществува риск от допълнителни депресивни ефекти, когато диазотният оксид се използва заедно с лекарства със седативно действие върху централната нервна система. Тези вещества включват алкохол, бензодиазепини и опиоиди. Степента, в която диазотният оксид се използва заедно с други депресанти, не е известна.

Газът прави така, че пожарите да горят с по-горещ пламък, по-бързо и по-интензивно. Хората не трябва да пушат при употреба на райски газ и трябва да избягват други източници на възпламеняване.

## Хронични ефекти

Диазотният оксид е причина за зависима от дозата хронична токсичност, като редовната употреба и употребата в големи количества пораждат най-голям риск. Като цяло не е напълно изяснено как газът причинява тези въздействия. Необратимото инактивиране на витамин В12 в организма играе важна роля. Изказано е и мнението, че вероятно е налице въздействие върху глутаматния рецептор на *N*-метил-*D*-аспартат (NMDA). Други допринасящи фактори могат да включват хипоксия и ацидоза (свръхпроизводство на киселина, която се натрупва в кръвта и в други части на тялото) от използването на газ без кислород.

Витамин В12 е основен витамин, което означава, че организмът не може да го произвежда сам и трябва да го получава чрез храната. Източниците на този витамин включват месо, риба, млечни продукти или употреба на витаминна добавка. Наред с други функции, витамин В12 е необходим за функционирането на здрава нервна система и за синтеза на ДНК. Възможно е някои вегетарианци и вегани по-специално да имат субклиничен недостиг на витамин В12, който може да породи по-голям риск от хронична токсичност за тях.

Най-значимото хронично въздействие на диазотния оксид е невротоксичността, разгледана по-долу. Освен това се съобщава за психични симптоми като променено психическо състояние, халюцинации, психотични епизоди и нарушения на настроението, обикновено при пациенти с невротоксичност. Газът може също да причини нарушения на кръвта, напр. анемия. На последно място, напоследък се съобщава за редки случаи на тромбоза (с формиране на кръвен съсирек) и емболизъм (при които съсирек блокира нормалния кръвен поток), както и за сърдечни пристъпи сред лица, употребяващи райски газ в големи количества. Тези и други по-редки неблагоприятни въздействия са разгледани в раздел 2.

В допълнение към въздействията, причинени от самия диазотен оксид, честата, повтаряща се хипоксия може да причини и редица вреди. Те включват мозъчни увреждания, които могат да доведат до когнитивно увреждане, засягащо ежедневието на даден човек, например затруднения в концентрирането, запаметяването, научаването на нови неща или вземането на решения.

## **Невротоксичност**

Диазотният оксид уврежда периферната и централната нервна система. Начинът, по който той причинява тази невротоксичност не е напълно изяснен, но включва инактивиране на витамин В12 и зависи от дозата. Случаите на зъболекари бяха описани за първи път в края на 70-те години на миналия век, като те често използват газа за развлечение или бяха изложени на него на работното място.

Признаците и симптомите на невротоксичност могат да бъдат силно променливи, а в някои случаи — неясни и едва доловими. Пациентите може да кажат, че чувстват краката си „смешни“ или „тронави“ (с некоординирани движения). Първоначално симптомите обикновено включват парестезия — което означава необичайни усещания, обикновено изтръпване или мравучкане („иглички“) в дланите, ръцете, краката или стъпалата, като това може да се случи и в други части на тялото. Това може да бъде причинено от увреждане на периферните сетивни нерви (нерви, отговорни за предаване към мозъка на усещания като болка и допир) и може да прогресира до изтръпване. Уврежданията могат да са свързани и с нервите, които отговарят за контрола на мускулите, което води до мускулна слабост, загуба на равновесие и затруднено ходене. Рефлексните реакции могат да бъдат намалени или да липсват. Увреждането може да засегне както периферната нервна система, така и централната нервна система, особено гръбначния мозък. Някои случаи включват инконтиненция или задържане на урина, запек и сексуална дисфункция. Увреждането може да прогресира до невъзможност за ходене. В редки случаи увреждането е достатъчно сериозно, за да причини параплегия (парализа на долната част на тялото и краката).

Много от случаите, докладвани на централните по токсикология след 2017 г., включват невротоксичност с различна тежест. Например във Франция през 2020 г. 58 % (n = 73) от 126 случая са имали сетивни или двигателни проблеми, по-специално парестезия, но също така проблеми с равновесието и ходенето. По-голямата част са били лица, употребяващи райски газ в големи количества, които са използвали газ в периоди от няколко седмици до няколко години. Употребата варира от 50 патрона на вечер до повече от 600 патрона дневно. Някои съобщават, че използват повече от една бутилка с тегло 0,56 kg на ден. Пет от тях са хоспитализирани заради неврологични проблеми. Междувременно в Нидерландия между 2018 и 2019 г. са лекувани 64 млади хора за частично увреждане на гръбначния мозък, причинено от употребата на диазотен оксид.

Обикновено увреждането е поне частично обратимо, особено ако бъде установено и лекувано по-рано. Някои хора могат да останат със сетивни или функционални увреждания. Съобщава се за редки случаи на трайна парализа. В някои случаи пациентите спират лечението, така че резултатът в дългосрочен план не е известен.

Липсват утвърдени насоки за лечение. Лечението включва спиране на употребата на диазотен оксид, добавяне на витамин В12 и метионин, както и поддържаща терапия, включително физиотерапия. Необходими са обаче проучвания, за да се определят най-ефективните форми на лечение. Ако употребата на диазотен оксид не бъде спряна, добавянето на витамин В12 може да не предотврати по-нататъшни увреждания или да не подобри резултатите.

## Разпространение

Данните за разпространението на употребата на диазотен оксид в Европа са ограничени. В повечето общи проучвания на населението е разгледана употребата на летливи вещества, а не конкретно на диазотен оксид. Този проблем обаче е разгледан в рамките на неотдавнашни представителни проучвания в отговор на нарастването на употребата в някои държави, включително Франция, Дания и Нидерландия. Информация е налична и от Англия и Уелс в Обединеното кралство. Например в резултат на целенасочени проучвания сред посетители на клубове обикновено се наблюдават по-високи равнища на редовна употреба в сравнение с населението като цяло.

В Нидерландия съгласно резултатите от проучване на населението като цяло за 2020 г. при възрастните на 18 и повече години употребата на диазотен оксид е най-висока през последните 12 месеца сред младите хора на възраст между 18 и 19 години (14,5 %) и между 20 и 24 години (12,1 %). Това равнище е шест пъти по-високо от равнището при възрастното население като цяло (2,1 %). Междувременно равнището на употреба на наркотика сред лицата на възраст между 12 и 16 години през последните 12 месеца е 6,7%, като 11,7% от тези лица са на възраст между 15 и 16 години. В Дания според резултатите от проведено през 2019 г. проучване употребата някога през живота от млади хора на възраст между 15 и 25 години е 13,5 %, а 6,5 % са употребявали този наркотик през последните 12 месеца. Във Франция според резултатите от проучване, проведено през 2021 г. сред ученици на възраст между 14 и 15 години, 5,5 % от тези ученици са съобщили, че са употребявали газа някога през живота си.

Равнището на употреба често е различно в отделните държави. В Дания например употребата някога през живота е била четири пъти по-голяма в района на Копенхаген, отколкото в Северен Ютланд.

Отделно, употребата при млади хора в Англия и Уелс изглежда е установена за по-дълъг период от време, отколкото в други страни в Европа, като информацията за разпространението датира от 2013 г. През същата година 7,6% от лицата на възраст между 16 и 24 години са употребявали диазотен оксид през последните 12 месеца, а през периода 2019—2020 г. 8,7% са посочили, че са употребявали диазотен оксид през последните 12 месеца — това се равнява на малко повече от половин милион души. В резултат на това диазотният оксид е вторият най-често употребяван наркотик след канабиса, като употребата му в тази възрастова група е 3,5 пъти по-висока в сравнение с възрастното население като цяло (2,4 %). Употребата е останала на същото равнище през предходните четири години.

Обикновено проучванията установяват, че газът се използва повече от мъже, отколкото от жени, като някои оценки показват, че процентът е с около 30 до 50 % по-висок.

Диазотният оксид обикновено се използва заедно с приятели, но може да се използва и самостоятелно, особено когато лицето употребява газа в по-големи количества. Използва се в различни среди, включително на открито, на обществени места (като паркове), в паркирани автомобили (т.нар. автомобилни партита), в домашна обстановка, на частни партита, в нощни клубове и на музикални концерти и фестивали.

В някои райони употребата на диазотен оксид на открито поражда опасения относно замърсяване от изхвърлени използвани патрони и балони. Подчертано е и шумовото

замърсяване; което може да е свързано със свистящия звук от отделянето на газ от бутилката и със сравнително големия брой хора, които са се събирали. Тези проблеми могат да окажат социално, екологично и финансово въздействие, например да породят разходи, свързани с почистването, а събиранията на шумни компании могат да уплашат някои хора.

## Достъпност и предлагане

Достъпността и предлагането на диазотния оксид, използван за развлечения в Европа, не е добре изучена, като същото важи и за размера и мащаба на пазара.

Голяма част от газа се набавя от малки 8-грамови патрони, които се използват за приготвяне на бита сметана. Те могат да бъдат закупени от магазини на главната улица, като супермаркети, минимаркети (денонощни магазини) и павилиони, както и онлайн. Във Франция нарастването на достъпността на диазотен оксид от 2017 г. насам съвпадна с продажбата на патрони в минимаркети, барове и нощни клубове. В Дания до приемането на ново законодателство патрони са продавани в павилиони в кутии, в които бройката е от 10 до 100. Малко вероятно е те да са купувани единствено за приготвяне на бита сметана.

Големи бутилки, предназначени и за приготвяне на храна, може да се закупуват от законни доставчици, но някои дружества могат да ограничат продажбите до регистрирани предприятия. Диазотният оксид за медицински цели е лекарство, което се отпуска по лекарско предписание, като обикновено то се прилага само от медицински специалисти.

Други предприятия доставят диазотен оксид на пазара за развлечения. Някои правят това под прикритие като пригоден за кулинарни цели, обикновено за приготвяне на бита сметана. Източникът на диазотен оксид не е ясен, но в някои случаи изглежда, че той е предназначен за приготвяне на храна.

В Нидерландия доставчиците открито рекламират и популяризират газа за развлекателни цели, като го описват с термини като „райски газ“ или „газ за партита“. Това включва разпространение на реклами чрез пощенски кутии и раздаване, както и рекламиране онлайн. Те продават 8-грамови патрони, по-големи бутилки и свързано с тях оборудване, включително крекери, балони и плодови аромати за тях, както и регулатори на налягане за по-големи бутилки. Някои от доставчиците продават „стартови пакети“, съдържащи 10 патрона с балони и крекер. Поръчките могат да се извършват онлайн или по телефона; а плащанията да се правят в брой или с карта. Доставка в дискретни опаковки може да се извърши в рамките на същия ден (в някои случаи в рамките на 30 минути) или на следващия ден в зависимост от мястото на провеждане. Някои сайтове предлагат доставка за други държави в Европа. Извършена през 2019 г. оценка на риска в Нидерландия установи, че е налице известно ниво на престъпно участие в търговията.

Скорошно нововъведение на пазара за развлечения от 2017 г. насам е продажбата на големи бутилки. Теглото им е от 0,58 до 15 kg, като от тях се получава съответно почти 300 литра до малко над 5 000 литра газ. По този начин използването на газа е станало по-евтино, а това може да доведе и до по-широка употреба, както и до по-честа и по-продължителна, засилена употреба (Таблица 1). По-голямата достъпност на бутилките може да стимулира и по-рисковите начини на използване на газа и да доведе до повече изгаряния и увреждания на белите дробове.



**Таблица 1.** Размери на бутилките и разходи за диазотен оксид, предлаган от търговците на дребно в Нидерландия. Обемът на газа се изчислява въз основа на плътността на газа 1.799 g/L при 25°C и 1 бар (Haynes, 2014 г.).

Размер на бутилките (kg)	Обем на газа (литри)	Цена на бутилките (EUR)	Цена на литър (EUR)	Брой балони	Цена на балон (EUR)
0,008		0,50	0,13		0,50
0,58			0,09		0,35
	1 112		0,04		0,14
	5 559		0,03	1 390	0,12

Бутилките с тегло 0,58 и 2 kg изглежда са най-популярни сред употребяващите. По-специално следва да се отбележат бутилки с тегло 0,58 kg, които съдържат почти 300 литра газ. Това е достатъчно за около 75 балона и е с 25 % по-евтино, отколкото използването на „традиционните“ 8-грамови патрони. Бутилките са сравнително дискретни и преносими, като осигуряват решение „всичко в едно“ за бързо пълнене на голям брой балони. Балонът се поставя върху дюзата и завъртането на дюзата отваря клапана за газа, което позволява освобождаване на необходимия обем (Фигура 3). Освен това, за разлика от по-големите бутилки, бутилките от 0,58 kg са за еднократна употреба и търговците на дребно не изискват гаранционен депозит, което ги прави по-привлекателни за по-младите употребяващи. През 2022 г. търговците на дребно въведоха подобни бутилки за еднократна употреба с тегло 2 kg.

Неотдавна полицията във Франция съобщи за две мащабни конфискации на такива бутилки. През декември 2021 г. бяха конфискувани седем тона (3,5 млн. литра), докато през август 2022 г. бяха конфискувани почти 15 тона (7,6 млн. литра).

Поне в Нидерландия и Обединеното кралство финансовите интереси на продаващите диазотен оксид за развлечения изглежда играят важна роля за насърчаване на употребата на този газ.



**Фигура 3.** Бутилки диазотен оксид с тегло 0,58 kg за еднократна употреба, изхвърлени на улицата — Ливърпул, Обединено кралство, септември 2022 г. Снимките са направени в неделя сутрин и по всяка вероятност са изхвърлени, след като са били използвани в предишната събота нощ (източник: Michael Evans-Brown и Harry Evans-Brown)

Наред с това в някои държави са се развили незаконни пазари, като там улични търговци на дребно продават райски газ. За популяризиране и продажба на газ се използват и социалните медии. В някои случаи доставките са се преместили от магазини в социалните медии след предприети мерки за ограничаване на доставките на райски газ.

Снабдяването с райски газ чрез социални контакти между приятели и други близки хора в социалните мрежи също играе съществена роля в разпространението на газа.

Не е изготвена оценка на безопасността и качеството на продуктите от диазотен оксид, вдишвани за развлечение в Европа. В повечето случаи продавачите използват продукти, предназначени за приготвяне на храна. Лицата, които доставят продукти за пазара за развлечения, твърдят, че това е продукт за „хранителни“ или „медицински“ цели, но тези твърдения не са проверени. Диазотният оксид за хранителни цели не е предназначен за вдишване. Беше изразена загриженост относно възможното наличие на масла, използвани като покрития или смазки, по време на производството на патрони. Аналогично съществува и потенциален риск от отделяне на метални частици от патроните при тяхното отваряне, които след това могат да бъдат вдишани. До момента не са докладвани такива увреждания.

## Пандемията от COVID-19

Въздействието на пандемията от COVID-19 върху употребата на диазотен оксид е неясно. Когато мерките за изолация в домашни условия затвориха нощните заведения, някои хора, които посещават тези заведения, може да са намалили употребата на диазотен оксид. От друга страна, изглежда, че някои употребяващи са започнали да използват диазотен оксид по-често от дома си. Възможните причини за това включват смущения на незаконния пазар на наркотици, както и скука, тревожност и стрес, изпитани по време на пандемията. Възможно е с това да е свързана достъпността от физически магазини и доставчици онлайн. Доставката до дома въпреки мерките за изолация изглежда е изиграла важна роля за поддържане или

увеличаване на употребата в някои случаи. В доклад на френските центрове по токсикология се отбелязва, че при по-голямата част от 134-те случая на отравяне през 2020 г. употребяващите са започнали или са увеличили употребата си по време на първите ограничителни мерки, тъй като газът е бил лесен за закупуване и доставка.

## Фармакология

Начинът, по който диазотният оксид се произвежда е сложен и не е напълно изучен. Газът засяга няколко мрежи в централната нервна система (мозък и гръбначен мозък), като тези мрежи регулират болката, възприятията, тревожността, настроението и емоциите, поведението и възнаграждаването. Те включват наред с другото невротрансмитерите глутамат, опиоид, норадреналин и  $\gamma$ -аминомаслена киселина (GABA). Важно е да се отбележи, че някои ефекти от употребата на диазотен оксид за развлечение се дължат на хипоксия, причинена от вдишване на газа и изместване на кислорода — за разлика от диазотния оксид за медицински цели, който винаги се приема като смес с кислород. Диазотният оксид не се метаболизира (разгражда) от организма, а вместо това се издишва непроменен от белите дробове.

Много от основните ефекти на азотния оксид, като аналгезия, анестезия, дисоциация и усещане за награда и поведенчески ефекти, изглежда включват блокиране на действията на глутаматния рецептор на NMDA. Този рецептор играе роля в много процеси, които променят усещанията и възприятията за болка, в еуфорията и в ефектите на дисоциативните анестетици като цяло.

Смята се, че аналгетичните ефекти на азотния оксид включват и опиоидната система, включително ендорфините. Газът предизвиква отделянето на ендорфини в определени области на мозъка. Това от своя страна активира пътища за други невротрансмитери, включително норадреналин, за който се смята, че намалява рецепцията на съобщения за болка, идващи от тялото.

Анксиолитичното въздействие на диазотния оксид има някои сходства с ефектите на бензодиазепините, и вероятно включва активиране на рецептора на гама-аминомаслена киселина тип A (GABA<sub>A</sub>) чрез мястото за свързване на бензодиазепини, което има успокояващо въздействие върху много части на мозъка.

Злоупотребата и потенциала за развиване на зависимост от диазотния оксид не са добре проучени. Газът има подсилващи свойства, което може да включва блокиране на рецептора за NMDA. Някои употребяващи го употребяват често и интензивно, което отговаря на критериите за зависимост от вещества и разстройство, свързано с употребата на вещества. Въпреки ограниченото ни разбиране за механизмите, някои употребяващи могат да развият зависимост от веществото и проблематична употреба. Краткотрайните ефекти от този газ често се посочват като причина за повторна употреба в рамките на една и съща сесия.

## Законосъобразни употреби

Диазотният оксид има важна, широкообхватна медицинска, промишлена, търговска и научна употреба. Широко се използва като аналгетик и анестетик в медицината. Газът е класифициран като дисоциативен анестетик, като Световната здравна организация го посочва като основно лекарство. Той е лекарство, което се отпуска само по лекарско предписание, и се прилага чрез вдишване. Смесен с кислород, диазотният оксид се използва за облекчаване на краткотрайна болка и за намаляване на тревожността по време на раждане, стоматологични процедури,

спешно лечение на травми и като част от грижите в края на жизнения път. Използва се и като хирургична анестезия.

Освен това диазотният оксид се използва широко като добавка в храните, и по-специално като аерозолен пропелент за приготвяне на бита сметана. Използва се също като хладилен агент, агент за откриване на течове, окислителен агент, химичен реагент, в производството на полупроводници и като добавка към горива в автомобилни състезания, както и за производството на електрическо, електронно и оптично оборудване.

## Екологични опасения

Нерегламентираното изхвърляне на използвани патрони, балони и бутилки е посочено като проблем в някои области. Патроните и бутилките са от стомана, която може да се рециклира. Употребяваните бутилки създават риск от експлозия при преработката на отпадъци, ако се изхвърлят с общите отпадъци. Изхвърлените балони се разграждат бавно в околната среда и могат да бъдат консумирани от диви животни, които могат да се задушат.

Диазотният оксид е парников газ с потенциал, който е 300 пъти по-мощен от въглеродния диоксид. Той е и една от основните причини за разрушаването на озоновия слой. Глобалните емисии на този газ се увеличават в резултат на човешката дейност, която стимулира производството му, по-специално на масовото отглеждане на култури със синтетични торове, и на говедовъдството. Той е третият по важност парников газ след въглеродния диоксид и метана. Понастоящем въздействието от увеличената употреба за развлечение върху околната среда не е известно. Въпреки че приносът му е малък в сравнение с други източници, тъй като диазотният оксид се издишва непроменен от белите дробове в атмосферата, за въздействието върху околната среда са необходими научни изследвания.

## Ответни мерки

В последната част на раздел 1 са разгледани някои от ответните мерки, предприети за намаляване на достъпността и употребата на диазотен оксид, и вредите, причинени от този газ.

Употребата на дадено вещество в нова географска област или в нови групи употребяващи винаги е причина за загриженост за общественото здраве. Причината за това е, че населението ще има малък или никакъв опит във връзка с въздействията на газа и начина му на използване. Подобни проблеми са свързани и с новите начини на употреба на дадено вещество, нови продукти или нови модели на употреба. Докато някои рискове са известни, други не са, а някои са непознаваеми, докато по-голям брой хора не бъдат изложени на тяхното въздействие. Всички тези проблеми се отнасят до увеличената употреба на диазотен оксид за развлечение, наблюдавана в някои части на Европа, особено от 2017 г. насам.

Разработването и прилагането на ответни мерки спрямо азотния оксид, независимо дали на равнището на ЕС, на национално, местно или индивидуално равнище, включва три основни стъпки.

1. Идентифициране на характера на проблемите, които трябва да бъдат решени.
2. Избор на потенциално ефективни мерки за справяне с тези проблеми.
3. Прилагане, наблюдение и оценка на въздействието на тези мерки.

Обща информация за тези стъпки и съвети за разработване, насочване и изпълнение на ефективни ответни мерки е предоставена в публикацията на EMCDDA *Здравни и социални ответни действия, свързани с проблемите с наркотиците: Европейско ръководство*.

Диазотният оксид може да се счита за ново психоактивно вещество. Същевременно обаче неговите широко разпространени законни приложения и достъпността му затрудняват наблюдението му чрез системата за ранно предупреждение. Освен това употребата му като лекарство не допуска оценка на риска на равнище ЕС. На европейско равнище не съществуват насоки относно ответните мерки.

Държавите, които се сблъскват с проблеми, свързани с диазотния оксид, обикновено предприемат засилено наблюдение, за да разберат по-добре естеството на проблема и рисковете. Това включва изследване на разпространението и употребата сред общото население и групите употребяващи, изложени на „риск“, както и на техните гледни точки. Тази дейност включва и проучване на пазарите и вредите.

В някои случаи за обосноваване на видовете ответни действия, които е вероятно да бъдат най-ефективни, е използвана формална оценка на риска, имаща за цел идентифициране, описване и оценка на мащаба на рисковете за общественото здраве и социалните рискове, произтичащи от диазотния оксид. Наред с това текущо наблюдение на ситуацията и оценка на ответните мерки са използвани с цел отчитане на необходимостта от изменения на съществуващия подход и предприемане на допълнителни ответни мерки.

Може да се наложи да бъдат разработени или адаптирани системи за наблюдение, включително системи за ранно предупреждение, за наблюдение на употребата и вредите от диазотен оксид. Може да се наложи да бъдат разработени стандартизирани дефиниции на случаите и системи за класификация. Необходимо е и по-добро клинично кодиране. Това дава възможност за по-добро диагностициране и лечение, както и за разбиране и количествено определяне на проблема. Освен това тези данни дават възможност да се сравнят броят на случаите или честотата на събитията, идентифицирани за даден момент или място, с броя или честотата, установени за друг момент или място.

Центровете по токсикология, болничните отделения за спешна помощ, специализираните центрове по нервни болести и центровете за изгаряния, както и полицията, имат ключова роля за определяне, наблюдение и предприемане на ответни мерки спрямо нарастването на вредите, причинени от диазотния оксид, както и органите за информация и работа на място и службите за превенция на употребата на наркотици и намаляване на вредите от тях. Работата с тези агенции и с хора, които използват диазотен оксид, подобрява разбирането за употребата и вредите и помага за получаване на информация относно разработването на ефективни ответни мерки.

Важно е да се има предвид, че по-голямата част от хората не употребяват диазотен оксид. Тези, които го правят, обикновено употребяват относително малки количества в редки случаи. Употребата може да варира в широки граници в отделните държави. По-голямата част от употребата на диазотен оксид е от младите хора, включително тийнейджъри. Важно е да се избягва нормализиране и непреднамерено насърчаване на употребата му. С оглед на това следва да се обмислят целенасочени и съобразени със средата мерки, вместо общи информационни или предупредителни кампании.

Целевите мерки за насърчаване на здравето, включително съобщаването на информация за риска, следва да предоставят навременни, ясни, достоверни и съгласувани послания, основани на доказателства, които повишават осведомеността и разбирането и предлагат практически действия, които могат да бъдат предприети. Това може да включва комуникация с употребяващите, както и с родителите и настойниците, и трябва да идва от надеждни източници.

Простите съвети за намаляване на вредите, основани на доказателства, могат да помогнат за предотвратяване както на често срещаните нежелани ефекти, така и на по-сериозните рискове, свързани с диазотния оксид. Те могат да се използват и за информиране на хората за това какво да правят при спешни случаи и за това как да потърсят допълнителна информация и помощ. Наличните ресурси обикновено:

- обясняват какво представлява газът, как се използва, какви са неговите въздействия, нежеланите неблагоприятни ефекти и други рискове;
- обясняват защо вдишването от балон, а не от патрон или бутилка, намалява риска от изгаряния, наранявания от белите дробове и задушаване;
- съветват хората да седнат в безопасна среда преди вдишване на газа, тъй като това помага да се предотвратят паданията, причинени от припадък или загуба на координация и равновесие по време на интоксикацията;
- подчертават опасностите от шофиране или каране на колело или тротинетка по време на интоксикацията — може да е необходимо да се обърне внимание и на явното схващане, че хората могат да шофират безопасно, след като са употребявали газа;
- подчертават опасностите от едновременната употреба с други наркотици, включително алкохол;
- обясняват необходимостта от спешни медицински грижи за изгаряния;
- подчертават рисковете от хронична токсичност при редовна употреба и употреба в големи количества — особено важни са посланията за идентифициране на ранните признаци на увреждане на нервите и необходимостта от възможно най-бързо получаване на медицински грижи;
- съветват как да се постъпи в спешни случаи;
- насочват хората към допълнителна информация, лечение и услуги.

Освен това може да се наложи да се работи за повишаване на осведомеността и разбирането на този проблем, както и да се разработят основани на доказателства материали за обучение на здравни специалисти, работници в областта на наркотиците, социални работници и полицията.

Всяка ответна мярка спрямо диазотния оксид следва да е съобразена с широко разпространените законни приложения на газа от промишлеността, здравеопазването и потребителите. Понастоящем съществуват малко на брой алтернативи на газа за тези употреби, ако изобщо има такива. Необходимо е тези партньори да бъдат информирани по този въпрос, както и да проведат дискусии и консултации.

В някои държави достъпността на диазотния оксид за потребителите е ограничена. Въпреки че този подход може да ограничи достъпността и употребата, въздействието на тези мерки трябва да се следи внимателно, за да се оцени тяхната ефективност и да се избегне рискът от нежелани отрицателни последици.

Предприетите ответни мерки включват:

- ограничаване на максималното количество патрони, които могат да бъдат доставени наведнъж;

- ограничена по възраст продажба, обикновено до лица на възраст 18 и повече години, което включва изискване за поставяне в помещенията на обявление, в което се посочва точно нарушението „продажба на лица под 18 години“, и изискване за проверка на възрастта както във физически магазини, така и онлайн;
- ограничаване на продажбите на продукти с диазотен оксид през нощта (например между 22:00 и 05:00 ч.), което може да включва и онлайн продажби;
- Предотвратяване на предлагането на продукти с диазотен оксид, които са видими или достъпни за обществеността в магазините за търговия на дребно;
- Забрана за продажба на диазотен оксид от барове и клубове, или в магазини, продаващи алкохол, тютюневи изделия или електронни цигари;
- Изискване на предупредителни етикети за продуктите с диазотен оксид, включително 8-грамовите патрони, които са най-често срещаният източник на газа. Предупрежденията могат да предоставят и данни за връзка с центровете по токсикология;
- Въвеждане на изискване продавачите да водят регистър на продажбите, за да се потвърди, че продажбите са извършени законно.
- Забрана за продажба на крекери и балони, когато са предназначени за употреба с диазотен оксид.
- Укрепване на законодателството относно безопасния транспорт и съхранение на диазотен оксид.

В някои случаи действащото законодателство и доброволните мерки могат да помогнат за намаляване на достъпността и вредната употреба на газа за развлекателни цели.

Това може да включва законодателството на ЕС и националното законодателство, например регламентите REACH и CLP, които изискват продуктите от диазотен оксид да бъдат подходящо опаковани и етикетирани с информация за опасностите които представляват. Тези данни може да включват и законодателството за добавките в храните, както и законодателството за защита на потребителите и за безопасност на продуктите. Отделно от това, лекарствата, съдържащи диазотен оксид, се регулират от законодателството за лекарствата и се класифицират като лекарства, отпускани само по лекарско предписание.

По-голямата част от употребата за развлечение е от 8-грамови патрони. Те обикновено са свързани с относително ниски равнища на употреба и с ограничени вреди. Ограничаването на наличността на тези патрони може да доведе до преминаване към бутилки с по-голям обем. Това може да доведе до по-високи общи нива на вредите в резултат на по-честа употреба в по-големи количества, изгаряния и риск от задушаване. Неотдавнашното въвеждане на по-големи бутилки за еднократна употреба на пазара за развлекателна употреба подчертава този потенциал. С оглед на това някои държави ограничиха продажбата на бутилки на потребители. Същевременно бяха предприети мерки за предотвратяване на отклоняването и кражбата на бутилки от законната мрежа за доставки, както и от здравни заведения и други обекти като ресторанти.

Следва също така да се обърне внимание на риска от заместване с по-вредни наркотици, включително наркотици, които са по-лесно достъпни за тази възрастова група, особено за тийнейджърите. Такива вещества може да включват дезодоранти, спрей бои или други източници на летливи вещества.

В рамките на ответните мерки следва да се помисли и как някои търговци на дребно понастоящем се възползват от съществуващото законодателство (чрез „вратички“). Един конкретен проблем, датиращ от 70-те години на миналия век, е продажбата на газ под предлог, че се използва за приготвяне на бита сметана.

В Обединеното кралство забраната за продажба на диазотен оксид за развлекателни цели изглежда не е оказала въздействие върху разпространението, което остава стабилно и на по-високи нива от почти десет години. Напоследък, както и в други окръзи, на пазара за развлечение се продават и големи бутилки, например бутилки с тегло 0,58 kg.

В някои държави пазарът на диазотен оксид за развлечения е доходоносен. Това изглежда играе важна роля за стимулиране на неговата достъпност и за „иновациите“, като например по-големите бутилки.

Ограничаването на предлагането може да доведе до участие на престъпни организации. Това може да увеличи кражбите и отклоняването от законната верига на доставки. Това може да доведе и до домашно или незаконно производство на диазотен оксид. Достъпните в интернет методи, включително видеофилми „направи си сам“, пораждаат висок риск от експлозия и замърсяване с азотни оксиди, причиняващи белодробна токсичност, която може да бъде животнозастрашаваща.

Много от хроничните ефекти, причинени от диазотния оксид, са свързани с необратимото инактивиране на витамин B12. Все повече хора, особено млади, избират вегетарианско и веганско хранене, които са бедни на този витамин. Ниските нива на витамина увеличават риска от хронична токсичност, особено от увреждания на нервната система. Поради това може да се наложи да бъдат оценени нивото на недостиг на витамин B12 в тази група и рискът от хронична токсичност. Допълнителният прием на витамин B12 на фона на продължаваща употреба на диазотен оксид не изглежда да спира хроничната токсичност.

Нерегламентираното изхвърляне на използвани патрони, балони и бутилки е посочено като проблем в някои области. Важно е да се отбележи, че металните капсули и бутилките са от стомана, която може да се рециклира, но не всички зони рециклират стоманата. Налице са основания на доказателства мерки за намаляване на нерегламентираното изхвърляне на отпадъци, но тяхното прилагане към отпадъците от диазотен оксид ще трябва да бъде оценено. Наред с други фактори, могат да помогнат мерки, които мотивират чувство за отговорност към общността.

На последно място, разбирането ни за употребата, вредите и ефективните ответни действия е ограничено, отчасти защото това равнище на употреба за развлечение е сравнително ново. Необходими са изследвания в области като епидемиология, предлагане, фармакология и токсикология, както и ефективност на лечението и ответните мерки.

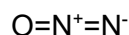
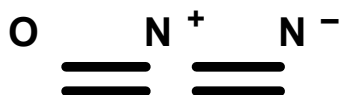


## РАЗДЕЛ 2

### Химия

#### Молекулярна структура

Диазотният оксид е проста молекула, съдържаща два азотни и един кислороден атом (N<sub>2</sub>O).



**Фигура 4.** Молекулярна структура на диазотния оксид

#### Химични наименования и идентификатори

Общоприето наименование

Диазотен оксид

Химични наименования

Азотен протоксид

Диазотен-оксид

2-оксодиазен-2-иум-1-ид

Диазоксидан

1,2-дiazетин1-оксид

Диазин 1-оксид

Двуазотен окис

Диазотен оксид

Анхидрид на хипонатриевата киселина

Азотен оксид

Азотен хипоксид

Азотен оксид

Nitrogenium oxydulatum

Оксодиазен-2-иум-1-ид

Oxidodinitrogen (N--N)

Други наименования

Райски газ

Изкуствен въздух

NNO

NITRAL

R 744A

[немски език]

[френски език]

[испански език]

[нидерландски език]

[португалски език]

Регистрационен номер, даден от Службата за химични индекси (CAS):  
10024-97-2

Международен химичен идентификатор на Международния съюз за чиста и приложна химия (IUPAC) (InChI ключ)  
GQPLMRYTRLFLPF-UHFFFAOYSA-N

Низ по Международния химичен идентификатор на Международния съюз за чиста и приложна химия (IUPAC) (низ InChI)  
*InChI=1S/N2O/c1-2-3*

Система за опростено въвеждане на химични формули (SMILES)  
*[N-]=[N+]=O*

Код като добавката в храните (Е номер)  
E942

Номер в Асоциацията на производителите на аромати и екстракти на САЩ (FEMA)  
2 779

Други идентификатори  
PubChem CID 948

Следните термини са използвани като „улични наименования“ или жаргонни наименования за различни форми на диазотен оксид: „bulb“, „buzz bomb“, „cartridges“ (патрони), „fall down“, „gas“ (газ), „going to the dentist“, „grocery store high“, „hippy crack“, „hysteria“, „laughing gas“ (райски газ), „nang“, „nie“, „nigh“, „nitro“, „nitrogen“, „nitrous“, „NOS“, „pan“, shoot the breeze, „sweet air“, „tanks“, „whippet“, „whippets“, „wippets“.

## Физикохимични свойства

Диазотният оксид е безцветен газ със сладък вкус. Той е негорим, но ускорява горенето на горими материали при пожар (Cameo Chemicals, 2022a).

Той е слабо разтворим във вода. При температура 20°C и налягане от 101 kPa 1 обем се разтваря в около 1,5 обема вода (EDQM, 2020 г.).

Неговите пари са по-тежки от въздуха (Cameo Chemicals, 2022b).

Охладителната течност от диазотен оксид изглежда като безцветна течност. Плътността е 1,22 g/cm<sup>3</sup> в точката на кипене при -89 °C. Парното налягане е около 745 psig при 21 °C (Cameo Chemicals, 2022b).

Молекулно тегло	44,013 g/mol
Температура на кипене	-88,48°C (Haynes, 2014 г.)
Точка на топене	-90,8°C (Haynes, 2014 г.)
Плътност на газа при 25°C	1,799 g/L
Плътност на парите (въздух = 1)	1,53 (O'Neil, 2013 г.)
Парно налягане при 25°C	51,3 atm (NIOSH, 2019 г.)

**Таблица 2.** Физикохимични свойства на диазотния оксид

## Методи за идентифициране и анализ

В газообразното си състояние диазотният оксид може да се измери с помощта на няколко техники. В изследователски среди, наред със спектроскопски методи, от много години се използва газова хроматография (ГХ) (Heusler, 1985 г.; Uyanik, 1997 г.). За наблюдение на професионалната експозиция на диазотен оксид при медицинските специалисти са разработени няколко техники. Най-широко използваната техника в операционната зала, е анализ на газ от дихателните пътища чрез инфрачервена абсорбционна спектроскопия или фотоакустична спектроскопия (Langton и Hutton, 2009 г.; Navas et al., 2012 г.). Други методи използват силиконов каучук и пиезоелектрична абсорбция, рефрактометрия, Раманово разсейване и масспектрометрия (Langton и Hutton, 2009 г.). В едно проучване, използващо фотоакустична инфрачервена спектроскопия, границата на откриване на диазотен оксид в зоната на дишане на хирурзите е била 0,03 части на милион (ppm = 0,03 µL/L или 0,03 µmol/mol, равно на приблизително 55 µg/m<sup>3</sup> при 20 °C) (Wiesner et al., 2001 г.). Неотдавна беше направено предложение да се измерва диазотният оксид в урината и издишания въздух, събрани непосредствено след експозицията, като част от мониторинга на професионалната експозиция на диазотен оксид при медицинските специалисти, но вземането на проби и тълкуването на резултатите се оказаха трудни (Marillier et al., 2020 г.).

Откриването на диазотен оксид в биологични проби, взети от живи пациенти, е затруднено поради краткия период на полуразпад и бързо елиминиране. Докато вдишаният диазотен оксид може да бъде открит в кръв и урина непосредствено след експозиция (Brugnone et al., 1995 г.), рутинните скринингови изследвания не са в състояние да открият диазотен оксид. Беше докладвано за откриване на диазотен оксид в биологични проби, взети след смъртта, като се използва газова хроматография с детектор за улавяне на електрони (HS-GC-ECD) (Poli et al., 2010 г.) и газова хроматография с парофазен анализ заедно с масспектрометрия (HS-GC-MS) със сероводород като вътрешен стандарт (Giuliani et al., 2015 г.). Биологичните матрици, използвани при анализ за диазотен оксид на проби, взети след смъртта, са главно кръв, но също и тъкани като бели дробове, черен дроб и бъбреци. Условието за вземане на проби (вземане на проби на ранен етап, използване на херметически затворени опаковки, използване на изцяло пълни контейнери) и съхранение (замразяване, ако не е възможно бързо анализиране) трябва да бъдат стриктни, за да се избегне частична или пълна загуба на летливото съединение и неправилен анализ (Marillier et al., 2020 г.). Има доказателства, че диазотен оксид може да бъде открит в биологични проби до един месец след смъртта, в случай

на смъртоносна необичайна експозиция, при използване ГХ с парофазен анализ (Poli et al., 2010 г.).

Диазотният оксид се среща в околния въздух (0,5 ppm), като почвите и океаните представляват естествен източник на този газ, докато човешките дейности, главно селското стопанство, са друг важен източник на диазотен оксид в атмосферата. Диазотният оксид е мощен парников газ — 300 пъти по-мощен от въглеродния диоксид (Pascale et al., 2017 г.) — и се счита, че има съществен принос за глобалното затопляне (Tian et al., 2020 г.). В резултат на това понастоящем се извършва изследователска дейност за по-нататъшно разработване на методи за чувствителен анализ за откриване и мониторинг на емисиите на диазотен оксид. Например беше докладван един метод за ГХ с използване на система с детектор за бариерен разряд (GC-BID) за едновременни измервания с висока точност на емисиите на парникови газове от пречиствателни станции за отпадъчни води с граница на откриване от 0,062 ppm (Pascale et al., 2017 г.).

В предишно проучване е извършена оценка на ефективността както на метод за газова хроматография (ГХ) с електрон-улавящ детектор (ECD), така и на метод за фотоакустична спектроскопия (PAS) за анализ на емисиите от съоръжения за изгаряне на изкопаеми горива (Kang et al., 2014). Линеиността и възпроизводимостта са били в рамките на установените стандарти. Границите на откриване са съответно 0,074 ppm и 0,025 ppm за ГХ и PAS. Точността, изразена като относително стандартно отклонение, е съответно 0,37 % и 1,04 % за ГХ и PAS. В проучването е направено заключението, че методът ГХ има по-голяма точност, но по-ниската граница на откриване, по-краткото време на реакция, по-голямото удобство и по-голямата мобилност са предимства на метода PAS (Kang et al., 2014 г.).

## Синтез и приготвяне

Откриването и първият синтез на диазотния оксид могат да се проследят до 18-ти век (Buslov et al., 2018 г.; Smith, 1972 г.). Съвременното промишлено производство включва термично разлагане на горещ разтвор на амониев нитрат (Denisova et al., 2019 г.). Контролът на температурата в реакцията регулира крайния добив (оптималната температура е 265—278 °C) и появата на странични реакции, които могат да генерират редица странични продукти, включително  $N_2$ ,  $NO_2$ ,  $N_2O_3$ ,  $NO$ ,  $NH_3$  и  $HNO_3$  (Denisova et al., 2019 г.). Тези вещества могат да бъдат отстранени посредством редица промишлени или медицински процеси на пречистване (Austin, 1967; Denisova et al., 2019; EDQM, 2020 г.).

За медицински цели диазотният оксид се продава в препарати, които не трябва да съдържат повече от 2 ppm (V/V)  $NO$  и  $NO_2$  (EDQM, 2020 г.), докато диазотният оксид за хранителни нужди (известен също като E942) не трябва да съдържа повече от 10 ppm (V/V)  $NO$  и  $NO_2$  (Европейска комисия, 2012 г.). С оглед на търговската достъпност на продукта, диазотният оксид, който се предлага на пазара на наркотици, вероятно произхожда от хранителната промишленост под формата на готови за употреба патрони, първоначално предназначени за бита сметана, или от медицинската промишленост, под формата на по-големи бутилки за техническа или медицинска употреба.

Нелегалното или домашно производство на диазотен оксид е по-скъпо, трудно и опасно, но някои методи са документирани и достъпни онлайн (Messina и Wynne, 1982 г.; Helmenstine, 2019 г., 2020 г.; Elementary Productions, 2008 г.; NileRed, 2017 г.). В някои от тях хидроксиламониев хлорид и натриев нитрит се смесват и се използва контролирано добавяне на натриев нитрит и/или охлаждане, за да се сведе до минимум генерирането на други съединения. Крайните продукти неизменно съдържат  $NO/NO_2$  в концентрации, които обикновено са неизвестни.

Въпреки че е малко вероятно, домашното производство на диазотен оксид за пазара на наркотици носи сериозни рискове от експлозия и може да генерира значителни количества вредни странични продукти в зависимост от използвания метод (Austin, 1967 г.; Denisova et al., 2019 г.). Лицата, участващи в синтеза, могат също така да развият белодробни увреждания вследствие на експозиция на NO и NO<sub>2</sub>.

## Начин на приложение и дозировка

Диазотният оксид е газ и може да се прилага само чрез вдишване. Най-честият начин на приложение е използването на малки патрони, например в сифони за бита сметана, или балони, напълнени с газ, изпускан от патрон или резервоар. Съгласно резултатите от Глобалното изследване на наркотиците (GDS) за периода 2014—2016 г. 82 % от употребяващите посочват, че употребяват балон за приемане на газа. 12,8 % посочват, че използват сифон за бита сметана (Winstock и Ferris, 2020 г.).

Един патрон съдържа 10 mL течен диазотен оксид под налягане (7—8 bar). При нормални условия това количество е еквивалентно на 4,3 литра диазотен окис в газообразна форма, достатъчни за запълване на един балон. При анестезия диазотният оксид се прилага в смес с кислород (50%/50%). Ако приемем, че подаването е 6 l/min, вдишването на пет балона би било равно на приблизително 7 минути анестезия с диазотен оксид (van Amsterdam et al., 2015 г.; RIVM, 2016 г.). В съчетание с използването на големи резервоари някои употребяващи предпочитат големи балони („skippy balls“) (Nabben и Bahara, 2020 г.; Nabben et al., 2021 г.). Резервоар с тегло 2 kg се равнява на 1 112 литра диазотен оксид или повече от 6 часа анестезия.

Данните от проучванията на GDS за периода 2014—2016 г. показват, че за 16 513-те респонденти, които посочват доза за сесия, средният брой на дозите е около пет, но варира от една доза (n = 1 344; 8,1 %) до 100 или повече дози (n = 130; 0,8 %) (Winstock и Ferris, 2020 г.). Допълнителна информация за дозите, докладвани от употребяващите в националните проучвания, е представена в проучванията на национални случаи (раздел 3).

Напоследък има данни, че все по-често се употребява диазотен оксид от големи бутилки или резервоари, а не от малки патрони или балони. В някои случаи употребяващите приемат диазотен оксид направо от бутилката. Това може да доведе до прекомерен прием поради трудно дозиране и до допълнителни рискове като тежки изгаряния (вж. „Рискове за здравето“ по-долу).

## Фармакология

Макар че понастоящем механизмът на действие на диазотния оксид не е напълно известен, предполага се, че неговото действие включва няколко цели. Счита се, че основната молекулярна цел за анестетичното действие на диазотния оксид е неконкурентно потискане на глутаматните рецептори за NMDA. Тези рецептори присъстват в целия мозък и функционират в много невронни мрежи, включително в мрежите за усещане за награда на мозъка. Невронната мрежа, свързана с антиноцицептичното и аналгетичното действие на диазотния оксид, включва опиоидергични, GABA-ергични и норадренергични неврони в средния мозък и  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ B-адреноцепторите в гръбначния мозък. Анксиолитичният ефект на диазотния оксид включва активиране на GABA<sub>A</sub> рецептора посредством мястото за свързване на бензодиазепините.

Психоактивното въздействие след краткотрайно инхалиране на диазотен оксид се проявява в рамките на 30 секунди след вдишване и отминава в рамките на 5 минути. Фармакологичните

свойства на диазотния оксид варират в зависимост от концентрацията на диазотния оксид. В клинични условия за аналгетични цели се използва еквимоларна смес на кислород и диазотен оксид (EMONO). Концентрация на 25% диазотен оксид обикновено е достатъчна, за да осигури значително намаляване на болката, докато концентрации над 60% предизвикват хипнотично въздействие. За постигане на безсъзнание се изисква концентрация от около 70 % (BOC Ltd., 2019 г.). Субективните въздействия на диазотния оксид могат да включват еуфория, изкривявания на възприятието (слухово и визуално), изтръпване, седация, объркване, промени в мисловните процеси и самоосъзнатостта, намален контрол върху моториката и промени във възприятието за време.

## Фармакокинетика

За разлика от разтворите, газовете се абсорбират и разпространяват в организма в резултат на разликите в налягането (напрежението) на вдишания газ и различните тъкани, в които той дифундира. Газове като диазотен оксид с ниска разтворимост в кръвта се уравновесяват по-бързо и по този начин бързо се разпространяват в други тъкани, включително в мозъка, където се осъществява тяхното анестетично действие. Тази малка разтворимост и висока дифузност на диазотния оксид му дава най-бързата реакция сред инхалаторните агенти (Becker и Rosenberg, 2008 г.).

Коефициентът на разпределение на диазотния оксид в кръвта е нисък (0,46) и > 99 % от него бързо се елиминира без промяна през белите дробове, като малки количества се разсейват през кожата (Buckingham, 2020 г.; Long, 2019 г.). Тъй като диазотният оксид не се метаболизира и просто се разпределя в тялото въз основа на физикохимичните си свойства, концентрацията му в кръвта е тясно свързана с концентрацията на диазотен оксид във вдишания въздух и показва малко вътрешно вариране (Hopkins, 2005 г.).

Поради ниската разтворимост на диазотния оксид в кръвта, началото и края на въздействието са резки и обикновено пълното възстановяване след основните ефекти е в рамките на няколко минути след експозиция, въпреки че е възможно да се запазят известни поведенчески ефекти в продължение на до половин час.

Коефициентите на разпределение на диазотния оксид за различните отделения са представени в таблица 3. Въпреки че диазотният оксид се разпределя в мазнините в известна степен, липофилността на диазотния оксид е ниска в сравнение с летливите анестетици. За дефлуран, изофлуран и севофлуран тези стойности са съответно 29, 50 и 52 (Kreuer et al., 2007 г.).

Тъкан	Коефициент на разпределение
Кръв/газ	0,46
Мозък/кръв	1,07
Сърце/кръв	1,02
Мускули/кръв	1,15
Мазнини/кръв	2,39

**Таблица 3.** Коефициенти на разпределение на диазотния оксид за различни отделения (Kreuer et al., 2007 г.)

Диазотният оксид може също да се разсейва в затворени кухни, като например блокирани части от червата и плевралната кухина. Разликата в коефициента на разпределение кръв—газ на диазотен оксид (0,46) и азот (0,014) води до преференциално прехвърляне на диазотен оксид в такива кухни 30 пъти по-бързо, отколкото е възможно да излезе азотът (Eger и

Saidman, 1965 г.; Reinelt et al., 2002). Това може да доведе до увеличаване на обема на меките структури и увеличаване на налягането в рамките на кухината на структури с твърди стени, което е причината за някои от противопоказанията в медицината. Допълнителни опити при кучета показват, че пряката дифузия на диазотен оксид може да се получи и от алвеолите през висцералната плеврална повърхност (Kaur et al., 2001 г.). Действително, това нарастване на обема може да породи безпокойство за употребяващите за развлечение, при които вдишаният диазотен оксид може да влоши асимптоматичен пневмоторакс (Garbaz et al., 2007 г.; McDermott et al., 2015 г.).

## Фармакодинамика

### Начин на действие

В продължение на повече от един век най-разпространената теория, която обяснява механизма на действие на анестетиците, беше правилото „Майер-Овертън“, което гласи, че силата на действие на анестетика е пропорционална на липидната му разтворимост. Въз основа на това правило, традиционните хипотези за анестетичното действие описват анестетиците като неселективни агенти, които действат чрез смущение на невронната клетъчна мембрана. Тези теории стават все по-маргинализирани и понастоящем се приема, че липофилните места в протеините, образуващи трансмембранните йонни канали, и рецепторите са най-вероятните мишени за анестетичните средства. Свързването на анестетици, например диазотен оксид, с тези места, може да повлияе върху конформацията на тези протеини и следователно да активира или блокира рецепторите и да отваря и затваря йонни канали (Alkire и Gorski, 2004 г.; Bovill, 2000 г.; Dong et al., 1994 г.; Solt и Forman, 2007 г.).

Механизмът на действие на диазотния оксид не е напълно изяснен. Хипотетично се предполага, че участват няколко мишени.

- Смята се, че глутаматергичната система играе ключова роля за обясняване на фармакологичното действие на диазотния оксид. По-конкретно той действа като антагонист на рецепторите за NMDA и AMPA, които участват в предаването на ноцицептивни съобщения и в хипералгезията (Georgiev et al., 2008 г.; Rosen, 2002 г.).
- Капа-опиоидната система може да има важно значение за аналгетичното действие на диазотния оксид. Аналгетичният ефект на диазотния оксид се потиска с опиоиден антагонист, който е селективен за подтип капа рецептор (Kooyama и Fukuda, 2010 г.), и при генетично модифицирани мишки, в които не е експресиран капа-опиоидния рецептор, не се наблюдава аналгезия при излагане на диазотен оксид (Fukagawa et al., 2014 г.).
- Норадренергичната система може да изиграе роля чрез низходящите инхибиторни пътища. Този ефект ще включва активиране на тези пътища и вероятно също така освобождаване на норадреналин в дорзалния рог. При плъхове изследователите са описали модулация на рецепторите на централното сиво вещество и активиране на низходящите адренергична инхибиторни пътища (Zhang et al., 1999 г.).
- Допаминаргични неврони, чрез стимулиране освобождаването на допамин (Sakamoto et al., 2006 г.; Koynagi et al., 2008 г.).
- Възможно е да е включена GABA-ергичната система, която активира GABA<sub>A</sub> рецептора пряко или непряко чрез мястото на свързване на бензодиазепините (Emmanouil и Quock, 2007 г., Sanders et al., 2008 г.).

В следващите раздели са обсъдени целите за няколко важни неврофармакологични действия на диазотния оксид. Аспекти, свързани с неговия потенциал за предизвикване на зависимост, ще бъдат обсъдени в раздела относно потенциала за зависимост и злоупотреба.

## Анестезия

Общата анестезия се характеризира с дозо-зависимо развитие на амнезия, аналгезия (за някои анестетици), безсъзнание и неподвижност.

Силата на действие на инхалационните анестетици често се изразява в минимална алвеоларна концентрация (МАК), която представлява концентрация на газ при 1 atm, която води до неподвижност при 50 % от изложените субекти. Стойност над 100 % означава, че стойността на МАК се постига само при хипербарни условия (Buckingham, 2020 г.). Обърнете внимание, че определението за МАК се отнася само до един аспект от анестезията, а именно неподвижността. Концентрациите за постигане на амнезия обикновено са по-ниски или близки до тези, които се изискват, за да предизвикат загуба на съзнание (Eger, 2001 г.). МАК на диазотния оксид (за причиняване на неподвижност) е приблизително 1,5 пъти по-голяма от концентрацията, причиняваща хипноза (т.нар. будна МАК) (Solt и Forman, 2007 г.). Амнестичната сила на действие на диазотния оксид е относително голяма. ED<sub>50</sub> в модел с отблъскващ токов удар по краката <sup>(1)</sup> при плъхове е само 6,2 % (95 % CI: 4,0-9,4%) от МАК (Alkire и Gorski, 2004 г.).

Механизмът, чрез който диазотният оксид упражнява своето анестетично действие, е неизвестен от много години. Но понастоящем неконкурентното инхибиране на подтип NMDA на глутаматовите рецептори се счита за основна молекулярна мишена за анестетичното действие на диазотния оксид (Jevtović-Todorović et al., 1998 г.; Nagele et al., 2004 г.; Sanders et al., 2008 г.; Sato et al., 2005 г.; Solt и Forman, 2007 г.). Не- NMDA-глутаматовите рецептори (т.е. AMPA и кайнат) се инхибират в умерена степен от диазотния оксид (Yamakura и Harris, 2000 г.).

Освен това анестетичното действие на диазотния оксид може да се осъществява и чрез активиране на калиевите канали (Gruss et al., 2004 г.), разположени в главния и гръбначния мозък, което намалява възбудимостта на невроните, като по този начин забавя предаването на електрически импулси (Patel и Honoré, 2001 г.; Solt и Forman, 2007 г.).

Освен това проучвания на ооцити на *Xenopus* сочат, че никотиновите ацетилхолинови (nACh) рецептори, съставени от бета2 субединици, вероятно са мишени по отношение на анестетичните ефекти на диазотния оксид (Yamakura и Harris, 2000 г.).

Въпреки че е доказано, че диазотният оксид леко активира глициновите рецептори и може да инхибира рецепторите GABA<sub>A</sub> и <sub>C</sub> (Mennerick et al., 1998 г.; Yamakura и Harris, 2000 г.), тези рецептори обикновено не се класират като важни мишени за анестетичното действие на диазотния оксид (Solt и Forman, 2007 г.).

Диазотният оксид също така намалява необходимата доза допълнително подадени анестетици, като подобрява бързината на настъпване и продължителността на въздействието (т.нар. „втори газов ефект“) (Banks и Hardman, 2005 г.).

---

<sup>(1)</sup> Токовият удар по краката често се използва като отблъскващ стимул в проучванията на ученето и паметта, което дава възможност за проучвания, които свързват физиологичните и поведенческите реакции (Pacak и McCarthy, 2007 г.).



## Антиноцицепция и аналгезия

Антиноцицепцията е действие или процес, блокиращ откриването на болезнен или нараняващ стимул от сетивните неврони (Merriam-Webster, 2022a). Аналгезията е нечувствителност към болка без загуба на съзнание (Merriam-Webster, 2022b.). Механизмите, чрез които диазотният оксид води до антиноцицепция и аналгезия, са добре проучени, въпреки че не са разкрити всички подробности. Вече е установено, че опиоидните рецептори играят важна роля при плъхове, мишки и хора (Emmanouil и Quock, 2007 г.; Fujinaga и Maze, 2002 г.; Sanders et al., 2008 г.). Накратко, блокирането на тези рецептори в района на централното сиво вещество (ЦСВ) на средния мозък спира аналгезията от диазотния оксид. Тази хипотеза се подкрепя и от клинични данни, тъй като е доказано, че налоксонът неутрализира частично ефекта на диазотния оксид (Rosen, 2002 г.). Опиоидергичните неврони в ЦСВ може да се активират от кортикотропин-освобождаващ фактор, който се освобождава от хипоталамуса под въздействието на диазотния оксид. Ендогенни опиоиди, освободени от невроните в ЦСВ, като например динорфинини (ДИН), блокиращи GABA-ергичните неврони във Варолиевия мост. Впоследствие намалената активност на GABA невроните увеличава потенциала на действие на норадренергичните неврони във Варолиевия мост с низходящи пътища към гръбначния мозък, където се активират  $\alpha_1$ -адреноцепторите на инхибиращи GABAергични неврони и  $\alpha_{2B}$ -адреноцепторите на неврони от втори ред. Ефектът на стимулиране на тези два набора от рецептори в дорзалния рог на гръбначния мозък намалява потенциала на действие на невроните от втори ред и по този начин намалява болковите импулси, които се появяват в надгръбначните райони. По-нови проучвания поставят под въпрос това дали мю-опиоидните рецептори участват в аналгетичните ефекти на диазотния оксид, тъй като при експозиция все още се наблюдава аналгезия и анестезия при генетично модифицирани мишки без този рецептор (Koyama et al., 2009 г.). Всъщност по-късно е показано, че аналгетичният ефект на диазотния оксид всъщност се медира от капа-опиоидни рецептори - като ефектът се потиска с опиоиден антагонист, който е селективен за подтип капа рецептор (Koyama и Fukuda, 2010 г.), и при генетично модифицирани мишки без капа-опиоиден рецептор не се наблюдава аналгезия при излагане на диазотен оксид (Fukagawa et al., 2014 г.).

## Анксиолитичен ефект

Диазотният оксид е ценен заради своите анксиолитични свойства, по-специално в стоматологията (Buhre et al., 2019 г.; Jastak, 1989 г.). Анксиолитичните свойства на диазотния оксид са демонстрирани и в редица поведенчески модели при животни, като изпитване със стълбище при мишки, изпитване с повдигнат на височина кръстообразен лабиринт при мишки, изследване на мишки на светло/тъмно, изпитване за пространствена ориентация при мишки, изпитване на социалното взаимодействие при плъхове и изпитване с отбранително заравяне при плъхове (Emmanouil и Quock, 2007 г.; Li et al., 2004 г.). Фармакологичните проучвания на такива модели показват, че анксиолитичният ефект на диазотния оксид включва активиране на GABA<sub>A</sub> рецептора чрез мястото за свързване на бензодиазепините, въпреки че дали диазотният оксид действа пряко или непряко върху последната мишена все още не е сигурно (Emmanouil и Quock, 2007 г.). Проучванията *in vitro* показват, че диазотният оксид има слабо въздействие върху потоците медирирани от GABA<sub>A</sub> рецептори (Mennerick et al., 1998 г.; Yamakura и Harris, 2000 г.).

## Антидепресивен ефект

Потенциалната употреба на диазотен оксид при лечението на депресия е проучена неотдавна (Gillman, 2019 г.), въпреки че са необходими допълнителни проучвания, за да се потвърди значимостта на този ефект в клинични условия. Тъй като диазотният оксид е неконкурентен инхибитор на NMDA рецепторите, се предполага, че той може да има бързодействащ

антидепресивен ефект, подобен на кетамин (Nagele et al., 2015 г.). До момента две клинични изпитвания и някои доклади за отделни случаи показват, че диазотният оксид действително може да има антидепресивен ефект при хората (Desmidt et al., 2021 г.; Guimarães et al., 2021 г.; Nagele et al., 2015 г., 2020 г.). Тези проучвания обаче имат някои ограничения, като например малък размер на извадката, ограничен размер на ефекта, голям плацебо ефект и кратък период на проследяване. Наред с това процедурите за прилагане и целевите групи варират. Следователно предстои да се види дали диазотният оксид ще се окаже с клинична стойност като антидепресантно лечение. Може да се очаква, че продължителността на наблюдаваното антидепресантно въздействие ще бъде краткосрочна, както е случаят с кетамин (Kalmoe et al., 2020 г.). Макар да се смята, че антидепресантният ефект на диазотния оксид се медира предимно от неговото антагонистично действие върху NMDA, съществуват редица други невронни мишени на диазотния оксид, чието значение за депресията не е известно (Kalmoe et al., 2020 г.; Nagele et al., 2018 г.; Zarate и Machado-Vieira, 2015 г.). Има хипотеза, че синаптичната пластичност и синаптогенезата играят роля при антидепресантното действие, докато стресът и депресията се свързват с невронната атрофия и загуба на синапси в мозъчните области, свързани с регулацията на настроението. Синтезът и сигнализацията на мозъчния невротрофичен фактор (BDNF) са важни за синаптичната пластичност, синаптогенезата и неврогенезата (Castríen et al., 2007 г.; Rantamäki и Yalcin, 2019 г.). Диазотният оксид лесно регулира синтеза на BDNF, докато неговият рецептор тропомиозин рецептор киназа В (TrkB) се активира след изтегляне на газа (Rantamäki, 2019 г.). Диазотният оксид също може да увеличи пролиферацията на клетки в назъбената извивка (Chamaa et al., 2018 г.). Тези ефекти биха могли потенциално да допринесат за потискане на активността на диазотния оксид. Както беше посочено по-горе обаче, този ефект може да е краткотраен и да изисква многократно излагане на диазотен оксид, което поражда допълнителни проблеми с безопасността.

## Фармакология на безопасността

Диазотният оксид може да предизвика еуфория, дезориентация, седация, гадене, повръщане, замаяност и генерализирано изтръпване. Тези събития са чести, като цяло леки и бързо обратими. Като се има предвид, че диазотният оксид преминава във всички пространства в организма, които съдържат газ, по-бързо, отколкото азотът излиза от тях, продължителната експозиция може да доведе до дистензия на червата, увреждане на средното ухо и разкъсване на тъпанчетата. Освен това многократното приложение на диазотен оксид или излагане на газа може да доведе до зависимост, а продължителната или честа употреба може да доведе до неврологична токсичност, както и до мегалобластна анемия и агранулоцитоза (BOC Ltd., 2019 г.).

Диазотният оксид може да намали количеството въздух, който се придвижва в белите дробове, и същевременно да увеличи дихателната честота, като по този начин ще има минимално въздействие върху нетния вентилационен капацитет (Becker и Rosenberg, 2008 г.). При 1 МАК не се засяга артериалното парциално налягане на въглеродния диоксид, но вентилаторният отговор към въглеродния диоксид е отслабен, както е често срещано при другите инхалаторни анестетици (Fee и Thompson, 1997 г.).

Диазотният оксид може да повиши вътречерепното налягане, като увеличи притока на кръв в крайния мозък. Ако се прилага самостоятелно, смесен само с кислород, той води до увеличаване на нуждата от кислород на крайния мозък (Fee и Thompson, 1997 г.).

Някои автори описват известна степен на потискане на миокарда, причинено от диазотен оксид, и има данни за случаи на аритмии (Eisele и Smith, 1972 г.; Roizen et al., 1987 г.). Независимо от това се счита, че средното артериално налягане, сърдечния дебит, системното съдово съпротивление и сърдечния ритъм не са засегнати в значителна степен от диазотния оксид,

особено в сравнение с флурановите анестетици (Becker и Rosenberg, 2008 г.; Fee и Thompson, 1997 г.).

Поради липсващи или минимални ефекти върху сърдечно-съдовата и дихателната функция клиничната употреба на диазотен оксид обикновено се счита за безопасна като аналгетик и анксиолитик при раждане и в стоматологията, както и като лека анестезия при спешна медицина (Becker и Rosenberg, 2008 г.; Jastak, 1989 г.; Rooks, 2011 г.; Vallejo и Zakowski, 2019 г.). В клиничната практика диазотният оксид се използва винаги като смес с кислород за предотвратяване на хипоксия.

## Взаимодействия

Употребата на диазотен оксид с други депресанти на централната нервна система (като опиоиди, бензодиазепини и алкохол) може да доведе до повишена седация и следователно има ефект върху дишането, кръвообращението и защитните рефлексии (BOC Ltd., 2019 г.).

Диазотният оксид оказва силно въздействие върху функцията на витамин В12 и засилва въздействието на метотрексат върху метаболизма на фолиева киселина (BOC Ltd., 2019 г.).

## Психологически и поведенчески ефекти

### Субективни ефекти

#### *Начало на действието и продължителност*

След краткотрайно вдишване на 40 %, 60 % или 80 % диазотен оксид, психоактивното въздействие настъпва в рамките на 30 секунди и отшумява в рамките на 5 минути (Zacny et al., 1994a). След излагане на диазотен оксид при 20 или 40 % в продължение на 20 минути оценките за субективните въздействия остават повишени за пет или дори до 30 минути, а нивата на умора, тревожност и депресия се повишават по време на възстановяването; тези нива продължават да се повишават след 60 минути, което предполага възможен забавен или продължителен ефект, който се възприема като отблъскващ (Dohrn et al., 1992 г.).

#### *Изпитани ефекти*

Видовете ефекти, търсени от хората, използващи диазотен оксид за развлечение, са предимно еуфория и изкривяване на възприятието.

В ранно проучване при 50 студенти от мъжки и женски пол (на средна възраст 21,5 години) най-типичните съобщени субективни ефекти, (> 50 %), са физиологични усещания, мечтателност, затруднена концентрация, еуфория, нестабилност при по-фините движения, чувство на нарушен контрол върху цялата ситуация, слухови смущения, смущения в паметта, замайване и изтръпване. При 45 % от участниците преживяването е описано като приятно, докато 33 % посочват, че е неприятно (Steinberg, 1956 г.). Atkinson et al. (1977 г.) проучва субективните въздействия при 80 мъже (на възраст между 21 и 30 години), които не са приемали диазотен оксид, но имат разнообразен опит с други наркотици за развлечение, като използва въпросник, разработен за сравнение на въздействието на LSD с това на амфетамините (Katz et al., 1968 г.). Те групират ефектите в категориите психеделични ефекти на Барбър, не за да покажат, че диазотният оксид е подобен на LSD, а да обяснят, че фармакологично различните наркотици могат да доведат до общи субективни явления. Повечето въздействия попадат в категории, описващи промени в усещането за тялото и представата за тялото, изпитване на откъснато,

мечтателно състояние, усещане за намалена когнитивна и двигателна компетентност, промени във възприятията за времето и промени в настроението с щастлив, еуфоричен характер. Пациентите, които имат опит с други наркотици за развлечение, най-често посочват, че диазотният оксид е най-сходен с LSD (30 %) или канабис (30 %). Авторите определят отчетения субективен ефект като „непълно“ психеделично изживяване, като изтъкват, че освен общите ефекти, липсват някои ефекти характерни за LSD, най-вече зрителни и други специални сетивни въздействия и симпатиково-автономни ефекти (Atkinson et al., 1977 г.).

Редовно употребяващите диазотен оксид, запитани за изживяванията си, споменават мечтателно състояние, чувство за комфорт, стремително чувство за отдалечаване за момент, космическо усещане, промяна на възприятието за времето и пространството, ефект на забавен каданс, потиснатост, чувство на интроспекция, чувство на спокойствие, влизане в режим на пауза, чувство на леко замайване и насмешка (CAM, 2019 г.; Nabben, 2010 г.). Изкривяването на звуците е друг често споменаван ефект.

Според данните от Глобалното проучване на наркотиците от 2014 г. нежеланите последици от диазотния оксид, които най-често се съобщават от лицата, редовно употребяващи наркотици, са халюцинации (27,8 % от случаите), объркване (24 %), главоболие, гадене (5,8 %), припадък (4,4 %), изтръпване на ръцете или краката (4,3 %), падания и свързани инциденти (1,2 %), повръщане, влошена комуникация и ориентация и замъглено зрение (CAM, 2019 г.; Kaag et al., 2016 г.; Nabben et al., 2017 г.). В рамките на отделна сесия употребяващите, които съобщават за многобройни нежелани реакции, вероятно са използвали повече диазотен оксид, като инцидентите и припадъците се свързват с най-голямо употребено количество (Kaag et al., 2016 г.).

#### *Променливост спрямо пола*

Докато повечето проучвания съобщават за субективни ефекти на „изтръпване на крайниците“ и „отнесеност“, има голяма разлика в начина, по който наркотикът се възприема от доброволците, както в рамките на редица проучвания, така и между тях (Dohrn et al., 1992 г.; Walker и Zaslau, 2002 г., 2003 г.). Условието, при които субектите използват диазотния оксид, са един от факторите, влияещи върху тяхното изживяване (Block et al., 1990 г.; Cho et al., 1997 г.). Възможно е полът да оказва влияние върху резултата: в проучване сред 50 студенти по медицина 81 % от мъжете доброволци съобщават за приятно изживяване с райски газ, докато само 50 % от жените съобщават това (Rosenberg, 1974 г.). Въпреки че ретроспективният анализ в девет предишни проучвания не установи основана на пола разлика във субективните оценки (Zaslau и Jun, 2010 г.), резултатите следва да се разглеждат с повишено внимание поради различията в замисъла на разглежданите проучвания, техния дисбаланс по отношение на пола и ретроспективния характер на подхода. Съобщава се за разлики в зависимост от пола по отношение на чувствителността към анестетичните ефекти на диазотния оксид: когато са прилагани 75 %/25 % диазотен оксид/кислород, са постигнати значително по-дълбоки нива на анестезия при жените в сравнение с мъжете през първите 10 минути на вдишване (Barth и Büchel, 1975 г.). Жените демонстрират по-висока чувствителност към въздействието и на друг антагонист на NMDA, ксенон. (Goto et al., 2002 г.).

#### **Когнитивна и психомоторна функция**

Вдишването на диазотен оксид в дози за развлечение може остро да повлияе на когнитивната и психомоторната функция по начин, зависим от дозата. Тези ефекти намаляват бързо след прекратяване на употребата. Подобни ефекти са доказани в редица проучвания, както и в доклади за пътни злополуки, случаи на шофиране под въздействие и падания, свързани с употреба на диазотен оксид.

В проучване, при което се използва приложение на болус доза от 80 % диазотен оксид, за да се имитира развлекателната употреба на един балон, остриите ефекти показват тенденция към увреждане на психомоторните функции, измерено чрез теста за замяна на цифра със символ (DSST), с максимално спадане на резултатите около една минута след вдишването. Тези резултати показват, че след вдишването на диазотен оксид има остри, макар и кратки, неблагоприятни последици за психомоторната функция (Zacny et al., 1994a). Седацията с диазотен оксид при човешките доброволци влошава резултата от DSST в зависимост от дозата в интервала 20—40 %, но времето за слухова реакция не е засегнато (Dohrn et al., 1992 г.). В друго проучване ефектите от диазотния оксид (0 %, 5 %, 10 %, 20 % и 40 %) са измерени посредством пълен набор тестове за ефективност. Резултатите на DSST, честотата на почукване и задачата за постоянно внимание вече намаляват при 10 % концентрация на диазотен оксид. Латентността и общото време в тест за избор на реакция, люлеенето на тялото, вземането на решения и визуалната бдителност са били засегнати при 20 % диазотен оксид, докато спиралният лабиринт на Гибсън и ученето на сдвоени думи са засегнати чак при 40 % (Fagan et al., 1994 г.). Ранните проучвания предполагат, че работната памет (тест с поредица от цифри) и времето за аудиовизуална реакция биха били засегнати от концентрации на диазотен оксид от едва 50 ppm, но те не могат да бъдат потвърдени от няколко независими лаборатории. Според по-нататъшни изследвания прагът, при който диазотният оксид влияе върху ефективността на аудио-визуалната реакция, е по-вероятно да е от порядъка на 8—12 % (Alison et al., 1979 г.; Smith и Shirley, 1978 г.). В действителност диазотният оксид намалява ефективността както на тестовете за краткосрочна, така и за дългосрочна памет при концентрация от 30 %, но не значително под 15 % или 25 %. Този ефект е по-малък в сравнение с еквивалентната МАК на севофлуран. В изследване на работната памет 25 % диазотен оксид са показали увреждане, което е сходно с дозата етанол, изчислена за образуване на концентрация на етанол в кръвта от 80—100 mg/100 ml (Duarte et al., 2008 г.; Galinkin et al., 1997 г.). В предишно проучване е доказано, че диазотният оксид с концентрация от 20 % и 40 % в зависимост от дозата пречи както на краткосрочната, така и на дългосрочната памет. Тези констатации като цяло съответстват на други проучвания, в които са документирани и амнестичните свойства на диазотния оксид, което показва, че словесната памет е била потисната при концентрации от 20—30 %, но не в диапазона 10—20 % (Smith и Shirley, 1978 г.; Zacny et al., 1994b).

Възстановяването на психомоторната функция (време за реакция на тест с няколко възможни отговора, тест за координация ръка-око и тест с изтриване на букви) е проучено при пациенти, подложени на колоноскопия, като за седация е използван 50 % диазотен оксид (n = 12). Възстановяването, оценено чрез връщане към базово ниво в тестовете за психомоторната функция, приключва в рамките на 30 минути при всички пациенти (Trojan et al., 1997 г.). Пълното възстановяване в рамките на половин час е потвърдено в друго проучване при пациенти с колоноскопия, използващо тест със задраскване на букви (Maslekar et al., 2009 г.). В друго проучване, в което доброволците са били изложени на 30 % диазотен оксид за два периода от 40 минути през 45-минутен интервал от време, е установено пълно възстановяване на психическите и психомоторните умения след 22 минути, измерено чрез свободно възпроизвеждане („free recall“), почукване върху табло („tapping board“), аритметични изпитвания и изпитвания за сливане на трептене („flicker fusion“) (Korttila et al., 1981 г.).

## Потенциал за злоупотреба и предизвикване на зависимост

Психотропните свойства на диазотния оксид са описани за първи път от Humphrey Davy през 1800 г. (Cartwright, 1972 г.; Gillman, 2019 г.; Smith, 1965b), включително препратки към неговите потенциал за злоупотреба и предизвикване на зависимост (Yagiela, 1991 г.):

*„Желанието за диазотен оксид на някои хора, запознати с удоволствието от него, беше толкова силно, че ги караше да дишат с нетърпение въздуха, останал в торбичките след като са дишали други.“*

## Неврофармакология и потенциал за предизвикване на зависимост на диазотния оксид

Изказано е предположение, че подсилващите ефекти на диазотния оксид могат да се медираат предимно от неговите свойства на антагонист на NMDA, подобни на кетамина (Jevtović-Todorović et al., 1998 г.). Действително, хомеостазата на глутамат, медирана от NMDA рецептора в nucleus accumbens (NAcc), е важна за установяването и поддържането на поведение, насочено към търсене на наркотици (Carter et al., 2009 г.; Scofield et al., 2016 г.), и е показано, че генетичната изменчивост в NMDA рецептора може да повлияе на податливостта към развитие на зависимост от диазотния оксид (Walsh et al., 2017 г.; Zacny et al., 2008 г.). Като се има предвид, че приложението на антагонисти на NMDA може да намали поведението, насочено към търсене на наркотици, може да е възможно диазотният оксид да има стойност за лечението на разстройство, свързано с употреба на вещества (Daynes и Gillman, 1994 г.; Gillman и Lichtigfeld, 1990 г., 1991 г.; Gillman et al., 2007 г.). Въпреки това, като се има предвид колко сложни са глутаматергичните невронни мрежи в мозъчните региони, участващи в механизмите за възнаграждане, като например NAcc и вентралната тегментална област (VTA) (Morales и Margolis, 2017 г.; Scofield et al., 2016 г.), може да са необходими повече научни изследвания, за да се разбере напълно значението на диазотния оксид за модулирането на зависимостта от други вещества. Например за кетамина се предполага, че блокира NMDA рецепторите върху GABA невроните в таламусното ретикуларно ядро, което води до инхибиране на допаминергичните неврони и повишено освобождаване на допамин (Liu et al., 2016 г.). Най-новите проучвания при мишки показват, че антидепресантните свойства на кетамина се медираат чрез укрепване на повтаряща се невронна верига между VTA и медиалния префронтален кортекс (mPFC), увеличаващ потенциала на действие на допаминергичните неврони във VTA (Marcus и Bruchas, 2021 г.; Wu et al., 2021 г.). Дали и по какъв начин диазотният оксид функционира чрез подобни механизми, което в крайна сметка води до създаване на наркотична зависимост, трябва да бъде допълнително проучено.

Възможно е допаминовата система да участва в подсилващото въздействие на диазотния оксид. Доказано е, че диазотният оксид активира допаминовите неврони във VTA и че антиноцицептивната му активност може да бъде отслабена чрез блокиране на D<sub>2</sub>-подобни рецептори в NAcc на плъхове (Sakamoto et al., 2006 г.; Koyanagi et al., 2008 г.).

Допаминергичната сигнализация в тези пътеки е от основно значение за подсилването и възнаграждането, като прекомерното активиране на тази мрежа може да доведе до пристрастяване (Carter et al., 2009 г.).

Диазотният оксид може също да предотврати предизвиканото от амфетамин увеличение на медираното от носителя освобождаване на допамин в NAcc и да блокира опорно-двигателната сензибилизация към амфетамин (David et al., 2006 г.)<sup>(2)</sup>. Освен това при мишки диазотният оксид нарушава придобиването на обусловено от кокаин или морфин предпочитание за място (CPP), а при плъхове и мишки без наркотик може да потисне обусловеното от морфин CPP и свързаното увеличение в отделянето на допамин в NAcc (Venturquia et al., 2007 г. и 2008 г.)<sup>(2)</sup>, което предполага, че диазотният оксид би могъл да бъде ефективен за лечение на абстинентния синдром.

Освен това е възможно GABAергичната система да участва в някои от подсилващите ефекти на диазотния оксид, тъй като супраклиничните дози на бензодиазепиновия антагонист флумазенил смекчава някои от субективните ефекти на диазотния оксид при доброволците (Zacny et al., 1995 г.).

След откриването на ендогенната опиоидна система през 70-те години на 20-ти век, първоначално се предполагаше, че потенциалът за злоупотреба с диазотен оксид да се медира чрез тази система (Gillman, 1986 г.). Въпреки че има данни за включването на

---

<sup>(2)</sup> Научни изследвания, подкрепени с безвъзмездни средства от Air Liquide (производител на диазотен оксид) и/или NNOXE Pharmaceuticals.

опиоидните рецептори в аналгетичните ефекти на диазотния оксид, ролята на опиоидната система за останалите ефекти, включително тези ефекти, които са по-пряко свързани с потенциала му да предизвиква зависимост, не е толкова ясна. Всъщност субективните и психомоторните ефекти на диазотния оксид при хората не се антагонизират от налоксон дори при високи дози, а диазотният оксид не води до морфиноподобни дискриминационни стимулиращи ефекти при плъхове (Balster, 1998 г.).

И накрая, като се има предвид, че прилагането на 60 % диазотен оксид при мъжки плъхове Лонг-Еванс, които не са приемали диазотен оксид, значително увеличава равнищата на разпространение на кортикостерон, адреналин и норадреналин при плъхове (Al-Noori et al., 2018 г.), е възможно някои от подсилващите ефекти на азотния диоксид да се медиират чрез неговото действие върху пътя по хипоталамус-хипофиза-надбъбречната ос. Доказано е, че някои вещества, водещи до пристрастяване, активират тази ос, като причиняват повишени плазмени нива на глюкокортикоиди (Koob и Le Moal, 2001 г.).

## Проучвания на поведението на животните

Проучванията върху животни, изследващи подсилващите и възнаграждаващите свойства на диазотния оксид, са относително оскъдни, вероятно поради предизвикателствата за изграждане на модел, при който може да бъде изпитан моделът на самостоятелен прием. Въпреки това Wood et al (1977 г.) предприе комплексен подход, който показва, че маймуните-саймири приемат самостоятелно диазотен оксид, когато са седнали с каска за подаване на газ, поставена над главата им. След като се научат да натискат лост за подаване на 60 % диазотен оксид в продължение на една минута, субектите приемат до 200 дози диазотен оксид в рамките на 1 час. Самостоятелен прием на диазотен оксид е демонстриран и в макаци резус (Walker и Zacny, 2003 г.).

Освен това Ramsay et al. (2003 г.) модифицират модел на CPP за проучване на самостоятелния прием на диазотен оксид при плъхове. Налице са противоречиви данни за потенциала за злоупотреба на диазотния оксид, тъй като някои плъхове, обучени в модела на CPP в продължение на 8 дни, са показали условно отбягване на място (CPA), докато други са показали CPP или нямат видимо обуславяне. При модела на самостоятелен прием по свободен избор два плъха приемат самостоятелно диазотен оксид, единият избягва диазотния оксид, а другият плъх няма предпочитания. В по-нататъшните проучвания тези изследователи изграждат апарат за самостоятелен прием, в който плъховете се обучават за самостоятелен прием на диазотен оксид чрез влизане в странична камера, където се подава газът. Изследването на разликите между отделните индивиди по отношение на уязвимостта към развитие на самостоятелен прием показва, че плъхове, които първоначално са имали слаба фармакологична реакция към диазотния оксид, измерено чрез хипотермия, в крайна сметка са развили по-силен модел на самостоятелен прием в сравнение с плъхове, които първоначално са били чувствителни към фармакологичните ефекти на диазотния оксид (Ramsay et al., 2015 г.).

Tracy et al. (2014 г.) проучи използването на интракраниален модел на самостимулация (ICSS) при мишки, за да проучи поощрителните ефекти на диазотния оксид. Резултатите от тях показват, че макар диазотният оксид да показва известно укрепващо въздействие върху системите за възнаграждане на мозъка, те са много по-слаби от тези на толуена или диазепам.

Използвайки модел на диференциране на наркотици при мишки, редица антагонисти на NMDA, селективни за място, бяха изпитани относно способността им да заменят диазотния оксид. Резултатите показват, че дискриминационните въздействия на диазотния оксид са поне частично медиирани от антагонистите на NMDA. Тъй като обаче нито един от изследваните наркотици не имитира напълно стимулиращия ефект на диазотния оксид, е възможно да бъдат включени и други механизми (Richardson и Shelton, 2015 г.). В по-старо проучване е показано, че диазотният оксид, генерализиран по зависимост от концентрацията начин при плъхове, обучени да дискриминират частичния к-опиоиден агонист етилкетозикалозин от физиологичен разтвор (Hynes и Humson, 1984 г.).

В допълнение към поведенческите експерименти, проучванията са показали и феномена на толеранс при мишки (Dzolfic et al., 1994 г.) и кръстосан толеранс при употреба на алкохол или

морфин, както и абстиненция (Belknap et al., 1987 г., 1993 г.; Berkowitz et al., 1979 г.; Koblin et al., 1980 г.).

## Данни при хора

### Основни различия между индивидите

Подобно на други наркотици или форми на зависимо поведение, някои от съществуващите отделни фактори на уязвимост могат да увеличат риска от злоупотреба с диазотен оксид.

Интересното е, че депресивните и импулсни характеристики се отразяват на съобщеното от самите хора усещане за награда (харесване и желание) сред доброволци, изложени на въздействието на диазотен оксид. Докато при лицата с депресивни симптоми се наблюдава по-слаб ефект на награда, при тези с по-висока импулсивност се съобщава за по-силен ефект на награда (Kamboj et al., 2021 г.) — констатация, която допълва по-широк набор от изследвания на връзката между импулсивността и проблемната употреба на наркотици (Verdejo-García et al., 2008 г.).

Употребяващите големи количества алкохол избират диазотния оксид по-често в процедура за избор на наркотици и харесват повече вдишването на диазотен оксид в сравнение с вдишването на въздух в сравнение с употребяващите малки количества алкохол (Zasny et al., 2008 г.). В проучванията при употребяващи големи количества алкохол и здрави лица, които не страдат от зависимости и имат семейна история на разстройство, свързано с употреба на алкохол (AUD), са установени разлики по отношение на стимулиращия спрямо седативния ефект на диазотния оксид в сравнение с лицата без AUD, които нямат такава история. Твърди се, че зад тези различия стоят основните различия между индивидите в регулирането на NMDA рецепторите (Walsh et al., 2017 г.).

### Изменчивост между и в индивидите в харесването на наркотика и подсилващия ефект

Както вече беше посочено, въздействието на диазотния оксид може да варира при отделните хора, като някои изпитват приятни въздействия, докато други не харесват изживяването. Допълнителни лабораторни проучвания с доброволци показват, че подсилващите ефекти на диазотния оксид са зависими от дозата и показват значителни различия както между, така и в индивидите. При някои лица се наблюдава битонично сходна крива на реакция към дозата, свързана с харесване на наркотика и/или предпочитание към наркотик (концентрация на диазотен оксид от 10 % до 50 %), т.е. във все по-голяма степен се избира диазотен оксид спрямо плацебо при преминаване от малките до средните дози, с намаляваща тенденция при преминаване от средни към големи дози. Други доброволци обаче посочват монотонно нарастване на избора на диазотен оксид като функция на дозата, като някои от тях не показват данни за подсилващото въздействие на диазотния оксид. Тези проучвания не показват силна корелация между харесването на наркотика и еуфорията, от една страна, и между харесването на наркотика и избора на наркотик, от друга, което от своя страна подчертава голямата променливост между- и вътре в групата участници по отношение на субективните ефекти при доброволците, които не приемат наркотици (Walker и Zasny 2001 г., 2002 г. и 2003 г.). Проведено на по-ранен етап проучване сред доброволци, които не приемат наркотици, което използва различен модел, в който липсва „избор без употреба на наркотици“, се наблюдава тенденция на намаляване на предпочитанията към диазотен оксид сред по-голямата част от доброволците, при преминаване от 30 % към 40 % диазотен оксид. В това проучване е установена ясна взаимовръзка между харесването на наркотика и предпочитанията към наркотик (Dohrn et al., 1993 г.). Взети заедно, тези проучвания относно подсилващия ефект на диазотния оксид при доброволците, които не използват наркотици, посочват променливостта между и в индивидите в харесването на наркотика и подсилващия ефект и предполагат, че по-високите дози предизвикват отблъскващи ефекти при повечето доброволци.

### Разстройство, свързано с употребата на вещества

През 2021 г. френската национална агенция за безопасност на лекарствата и здравните продукти (ANSM) публикува резултатите от мониторинга на диазотния оксид, извършен от националната система за наблюдение на зависимостите. Що се отнася до докладваните в



съобщенията ефекти, най-често срещани са тези, които са свързани с разстройства, причинени от употреба на вещества: 72 % от 119-те случая са свързани със злоупотреба, зависимост, ежедневна употреба и/или консумация на дози, надвишаващи 20 патрона за сесия или за ден (CEIP-Addictovigilance de Nantes, 2021 г.).

Fidalgo et al. проучват свойствата за предизвикване на зависимост на диазотния оксид, като преглеждат литературата и случаите, събрани от мрежата на френския Център за наблюдение на зависимостите (CEIP-A) относно разстройство, свързано с употреба на EMONO (Fidalgo et al., 2019 г.). EMONO е еквимоларна смес на кислород и диазотен оксид, която се използва във Франция за медицински цели. Преобладаващите критерии на DSM-5 за разстройство, свързано с употребата на вещества бяха установени в 59 случая, идентифицирани в литературата и в 17 случая докладвани в мрежата на CEIP-A. Тези критерии включват „приемането на веществото в по-големи количества или за по-дълъг период от време, отколкото е предвидено“ и „прекарването на много време в дейности, необходими за набавяне на веществото, употребата му или възстановяването от въздействието му“. Освен това във връзка със случаите на CEIP-A е определена група от три допълнителни критерия: „Повтаряща се употреба на веществото, в резултат на която не са изпълнени основни задължения на работното място, в училище или в дома“, „Продължаваща употребата на веществото, въпреки че са налице трайни или повтарящи се социални или междуличностни проблеми, причинени или изострени от ефектите от употребата му“, и „Важни социални, професионални или развлекателни дейности са прекратени или намалени в резултат на употребата на веществото“. В по-голямата част от случаите, съобщаващи за социални последици, те включват междуличностни проблеми с болничния персонал. В рамките на това проучване е установено, че освен лицата, употребяващи наркотици за развлечение, съществуват отделна група употребяващи, които започват да приемат диазотен оксид по медицински причини, но впоследствие развиват разстройство, свързано с употребата на веществото.

Неотдавна бяха публикувани доклади по конкретни случаи, в които се описват хронична злоупотреба и зависимост (Sun et al., 2019 г.), толеранс (Marotta и Kesserwani, 2020 г.; Selvaraj и Wong, 2017 г.), загуба на контрол върху употребата и прекомерна заетост с мисли за продукта, както и признаци на абстиненция и затруднения при спиране на употребата (Selvaraj и Wong, 2017 г.) и рецидив след спиране (den Uil et al., 2018 г.).

Mancke et al. (2016 г.) съобщават за пациент с полизависимост, при които двумесечната ежедневна употреба на до 50 патрона диазотен оксид отговаря на следните критерии на DSM-IV-TR за зависимост от вещества: толеранс, продължителна употреба въпреки вредни последици, употреба за по-дълъг период от време от предвидения, значително време, изразходвано за получаване, използване или възстановяване от въздействието на продукта, и намалени социални, професионални или развлекателни дейности. Освен толеранс към анксиолитичните ефекти Berger-Vergiat et al. (2019 г.) описват абстинентни симптоми, водещи до затруднено спиране на продукта при студент по медицина, който започва да използва диазотен оксид на партита, след което като обезболяващо самолечение на синдром на раздразнените черва.

Съгласно данните от качествените изследвания сред употребяващите диазотен оксид за развлечение е обичайно употребяващите първоначално да увеличат употребата си до известна степен, след което да я намалят или напълно да спрат да използват газа. Употребяващите наркотика в големи количества в това проучване показват ниска степен на тежест на зависимостта: само 20 % посочват, че обмислят спиране, а 95 % смятат, че няма да им бъде трудно да спрат (Nabben et al., 2017 г.). Въпреки това в едно проучване, в което са интервюирани младежи в Мароко и Нидерландия (Nabben et al., 2021 г.), проблематичните употребяващи диазотен оксид съобщават за продължителна употреба, която отговаря на критериите за диагностициране на разстройство, свързано с употреба на вещества, съгласно критериите на DSM-5, като се вземат предвид физическите, психическите, социалните и финансовите проблеми, описани от тях. Прекомерна употреба сред някои употребяващи, жадуване за веществото, желание за продължаване на употребата дори когато резервоарът е празен, а изразходване на големи суми пари за диазотен оксид е докладвано в друго проучване сред младежи с незападен миграционен произход, което е признак за развитие на разстройство, свързано с употребата на вещества, в подгрупа проблемно употребяващи (Spronk et al., 2020a и 2020b). В последно време нидерландски информационен център за отравяния съобщи за случай на компулсивна продължителна употреба на диазотен оксид, свързан с агресивно поведение (Nugteren-van Lonkhuizen et al., 2021 г.). Въпреки че в медиите има непотвърдени съобщения за симптоми на трудно прекратяване на приема при лица,

употребяващи големи количества диазотен оксид, научните данни за това понастоящем са ограничени. Постоянните и екстремни модели на употреба при проблематични потребители (Nabben и Bahara, 2020 г.; Nabben et al., 2021 г.; Spronk et al., 2020a, 2020b) и продължаването на употребата на диазотен оксид от употребяващ, който вече страда от атаксия (Blair et al., 2019 г.), обаче показват, че може да се развие значителна зависимост от вещества вследствие на употреба на големи количества диазотен оксид. Като се има предвид, че лицата, употребяващи големи количества, може да приемат големи количества диазотен оксид наведнъж, е възможно да се развие толеранс. В действителност след 150 минути непрекъсната експозиция на газ е се наблюдава толеранс към аналгетичните ефекти на диазотния оксид (Rupprecht et al., 1985 г.), въпреки че не е ясно дали този толеранс може бързо да бъде отменен при преустановяване.

В заключение, важна основна фармакологична мишена на диазотния оксид е рецепторът на NMDA. Този рецептор присъства в целия мозък и е активен в много невронни мрежи, включително мрежите за възнаграждение на мозъка. Поради това диазотният оксид може има потенциал за злоупотреба, но също така може да намали поведението, насочено към търсене на наркотици, спрямо други вещества. Възможно е да участват и други невротрансмитери, включително допамин, ендогенни опиоиди и GABA. Подсилващите свойства на диазотния оксид са доказани в проучвания за самостоятелен прием при животни и лабораторни проучвания при хора. Подсилващите свойства могат да стимулират продължителната употреба на диазотен оксид. Обаче разликите между отделните индивиди при харесването на наркотика и съответно отбягването на наркотика могат да повлияят на чувствителността към подсилващите свойства на диазотния оксид. Освен това социалните и културните фактори също са от значение при определянето на това дали хората започват и продължават да употребяват даден продукт. Някои употребяващи извършват много често и интензивна употреба, а поведението им отговаря на критериите за диагностициране на разстройство, свързано с употребата на вещества. Макар че понастоящем информацията за потенциала за злоупотреба и зависимост от диазотния оксид е ограничена, някои потребители развиват наркотична зависимост, а употребата на диазотен оксид може да се превърне в проблем със сериозни социални и здравни последици.

## Рискове за здравето

В исторически план дишането на диазотен оксид се възприема като по-скоро безвредна практика, която е допринесла за общото схващане сред употребяващите, че диазотният оксид е безопасен. Докато инцидентната употреба на диазотен оксид може да е свързана с относително ниски рискове, редовната употреба или употребата на големи количества диазотен оксид може да е свързана със значителни вреди за здравето, както се съобщава в научната литература. Освен това неправилното приложение на диазотен оксид (т.е. директно от резервоара) може да бъде свързано с редица допълнителни рискове, като например тежки изгаряния.

Има много фактори, които могат да повлияят на рисковете за здравето, свързани с употребата на диазотен оксид. Тези фактори включват честотата на употреба, режима на дозиране, моделите на употреба, начина на приложение, приемането на всякакви допълнителни вещества и обстоятелствата, при които се използва веществото. Наред с това е възможно различията между индивидите да окажат въздействие върху резултата от употребата на диазотен оксид. Тези фактори включват генетични различия, толеранс, общо здравословно състояние, основни медицински състояния, съпътстващи лечения, възраст и пол. Лицата с вече съществуващи заболявания, по-специално сърдечно-съдови или респираторни заболявания, или с влошено общо здраве може да са изложени на по-висок риск от неблагоприятни последици в сравнение със здравите лица.

Острите нежелани реакции след употребата на диазотен оксид за развлечение могат да бъдат свързани с непосредствените фармакологични ефекти при вдишване, физикохимичните свойства на газа или начина на приложение (голям резервоар спрямо балон). Обикновено тези реакции са леки и преходни, но загубата на координация и припадък може да доведе до спад. В някои случаи се съобщава за по-сериозна остра токсичност, например хипоксия, състояние, при което тъканите получават по-малко кислород. Докато в клиничната практика диазотният оксид винаги се смесва с кислород, за да се предотврати хипоксия, за развлекателни цели газът се

използва в чиста форма. При вдишване временно в белия дроб не постъпва кислород, което намалява насищането с кислород в кръвта и причинява обща хипоксия. Въпреки че това обикновено е преходно състояние, често повтарящата се хипоксия може да доведе до мозъчно увреждане. Освен това може да възникне медицинско сериозно състояние: пневмомедиастинум или пневмоторакс, при което газът влиза в гръдния кош извън белите дробове. Вдишването на газ под налягане от балона може да причини спонтанно разкъсване на белодробната тъкан и въздух може да попадне в околните тъкани. Изтръпване и сковане на ръцете или краката могат да настъпят рязко и преходно и не се счита за проблем, освен ако не персистира, което може да е сигнал за периферна невротоксичност.

Други рискове са свързани с неправилното приемане на газа, като например пряко приемане от резервоар. Когато се разширява, температурата на газа под налягане спада рязко. Директното прилагане на диазотен оксид от резервоара към устата може да доведе до измръзване (рани от изгаряне), тъй като кожата е изложена на въздействието на смразяващо студения газ. Дори самият резервоар с диазотен оксид може да се охлади толкова, че да бъде опасен. В някои случаи употребяващите държат резервоара между бедрата си, за да го стабилизират при пълненето на балони. Поради аналгетичното действие на консумирания диазотен оксид е възможно потребителят да не почувства студ, което може да доведе до сериозни рани. Освен това, за да се удължи действието на диазотния оксид, някои употребяващи свързват резервоар за диазотен оксид с маска за лице или найлонов плик, който се поставя над главата, или използват диазотен оксид в затворени пространства. Това представлява висок риск от задушаване и може да доведе до смърт.

Когато се използва самостоятелно, диазотният оксид има ограничени ефекти на потискане на дишането, но може да засили ефектите на потискане на дишането на други седативи, хипнотици или опиоиди.

Шофирането под въздействието на диазотен оксид може да бъде опасно в резултат на силно намалените неврокогнитивни и психомоторни способности. Поведенческите, когнитивните и психомоторните тестове показват, че повечето функции се нормализират 30 минути след приложение на диазотен оксид. Възможно е обаче субектите все още да изпитват умора, която може да продължи 1 час след спиране на употребата на диазотен оксид. В някои региони е отчетено нарастване на ПТП след употреба на диазотен оксид.

Освен това диазотният оксид инактивира ензима метионин синтаза и изчерпва запасите на витамин В12, което е в основата на много от рисковете за здравето, свързани с хроничната употреба на диазотен оксид. Тези здравни рискове включват хематологични, неврологични и сърдечно-съдови заболявания. Рисковете нарастват с по-дългата продължителност на употреба, по-високата честота на употреба и по-големия прием на диазотен оксид. Лицата, които използват диазотен оксид за развлечение, които са имали в миналото неоптимални стойности на витамин В12 или фолиева киселина, може да са изложени на по-голям риск от тези ефекти. Следва да се отбележи обаче, че допълнителният прием на витамин В12 не е достатъчен за предотвратяване на тези заболявания, освен ако употребата на диазотен оксид също не бъде преустановена.

Хематологични разстройства могат да възникнат след многократна експозиция на диазотен оксид. Тези ефекти, включително мегалобластна анемия, се свързват с употребата на големи количества диазотен оксид и/или честа дългосрочна употреба.

Едно от най-сериозните последствия от продължителната употреба на диазотен оксид е миелодиспластичен синдром, който наподобява подостра комбинирана дегенерация (SCD) на дорзалните колони на гръбначния мозък, наблюдавана с класическия дефицит на витамин В12. По-лека неврологична симптоматика, която обаче все пак сигнализира за поражения върху нервната система, е персистираща парестезия (изтръпване и/или мравучкане) на ръцете и краката. Това се съобщава от 3,3 % от употребяващите диазотен оксид за развлечение.

Хроничната и честа употреба на диазотен оксид също се свързва със сърдечно-съдови заболявания и по-конкретно с тромбоемболични събития.

Психични разстройства, най-често диагностицирани като психичен епизод, са съобщени при употребяващи диазотен оксид. Употребата на други наркотици е често срещана и някои пациенти може да имат анамнеза за разстройства на настроението. Поради това не винаги е очевидно, че психичните симптоми се дължат на употребата на диазотен оксид. Честата

употреба на диазотен оксид обаче може да допринесе за възникване на симптоми сред уязвимите хора. Когато употребата на диазотен оксид бъде преустановена и запасите от витамин В12 се попълнят, повечето пациенти се възстановяват бързо от психотични симптоми. Хроничните потребители и лицата, приемащи големи дози, се оплакват от когнитивни дефицити като нарушения на паметта, трудности при концентриране и слаба реакция.

Предизвиканият от диазотен оксид оксидативен стрес може да доведе до оксидативно увреждане на ДНК. Минималното оксидативно увреждане на ДНК след краткотрайна и инцидентна употреба вероятно ще бъде поправено при хора, които са здрави като цяло и не са генетично предразположени или предразположени поради средата към повишен риск от рак. Въпреки това е вероятно да има повишен риск от генотоксичност и не може да се изключи повишен риск от рак при лицата, които поддържат модел на честа употреба.

Що се отнася до въздействието на диазотния оксид върху фертилитета, наличните данни са ограничени и противоречиви, особено за употребяващите наркотика за развлечение, за които няма налични проучвания. Ако бъде установен подобен ефект, той най-вероятно ще бъде обратим при прекратяване на употребата.

Наличните данни обаче показват, че диазотният оксид има ембриофетална токсичност за развитието, което може да доведе до намаляване на преживяемостта на ембриона. Тези ефекти се проявяват и след периодична експозиция. Въз основа на резултатите от проучвания върху животни вродени малформации следва да се считат за потенциален риск за ембриони, носени от употребяващи с цел развлечение, които консумират диазотен оксид многократно и/или в големи количества по време на ранна бременност. Наличните данни показват, че при хората съществува повишен риск от загуба на бременност.

Във връзка с експозицията като анестетик са изразени опасения относно неврокогнитивното развитие. Значението на тези констатации за ползвателите на диазотен оксид за развлечение не е ясно, но те вероятно са повод за загриженост, тъй като връзката е по-неясна с диазотния оксид. Теоретично е необходимо експозицията да се случи по време на късна бременност и/или ранна детска възраст, а съвместното излагане на въздействието на миметични съединения на GABA вероятно ще бъде необходимо, преди развитието на мозъка да бъде потенциално засегнато.

Азотният диоксид може също да породи риск от имunosупресивни ефекти, който може потенциално да бъде свързан с намалено производство на имунни клетки вследствие от продължителна експозиция или с преки изменения във функцията на тези клетки.

Важно е да се отбележи, че за по-голямата част от посочените по-горе рискове за здравето е налице зависимост доза-ефект, която показва, че вредните ефекти на диазотния оксид нарастват по отношение на честотата и тежестта в съответствие с увеличението на дозата и честотата на употреба.

## Остра токсичност

Острите нежелани реакции след употребата на диазотен диоксид за развлечение може да бъдат свързани с непосредствените фармакологични ефекти при вдишване, както и с физикохимичните свойства на газа или метода на приложение (голям резервоар спрямо балон). Обикновено тези нежелани реакции са леки и преходни, но се съобщава и за по-сериозна остра токсичност.

### Хипоксия

За медицинска употреба диазотният оксид се прилага винаги под формата на смес с кислород, за да се предотврати хипоксия, но използването на диазотен оксид с цел отдых включва балони, напълнени с чист диазотен оксид. При вдишване на чист диазотен оксид в белите дробове не попада кислород, което намалява насищането с кислород в кръвта и причинява обща хипоксия. Това е преходно състояние, тъй като обикновено употребяващият редува дишане от балона и дишане на въздух. В случаите, когато хипоксията се поддържа твърде дълго, употребяващият може да развие лилаво оцветени устни и в крайна сметка да припадне. Често повтарящата се хипоксия може да доведе до мозъчно увреждане (Araki et al., 1990 г.; Park et al., 2021 г.). Въпреки това е възможно свойството на диазотния оксид като антагонист на

NMDA да има известно защитно въздействие в това отношение (Kato et al., 1990). Лица, употребяващи в големи количества обаче съобщават, че имат когнитивни дефицити, например загуба на памет, трудности при концентриране и липса на реакция, което предполага, че може да са възникнали мозъчни увреждания (Spronk et al., 2020a, 2020b). Това е особено важно с оглед на широко разпространената употреба сред младите хора, чийто мозък все още се развива.

Освен това може да възникне дифузионна хипоксия (Brodsky и Cohen, 1986 г.), наричана също „ефектът на Финк“ (Fink, 1955 г.). Когато в кръвообращението са попаднали по-големи количества диазотен оксид и те са разпределени върху тъканите, след прекратяване на приложението на диазотен оксид газът се връща в белите дробове, като преминава кръвно-белодробната бариера. Що се отнася до алвеолите, кислородът, азотът и въглеродният диоксид се разреждат с диазотен оксид и техните частични понижения на налягането, което също води до намаляване на сатурацията им в кръвта. В експеримента на Финк спадът на артериалната кислородна сатурация след анестезия е бил приблизително 8%. Освен това намаленото налягане на въглероден диоксид в съчетание с бедна хипоксна реакция (Yacoub et al., 1976 г.) предпазва от компенсаторно увеличаване на вентилацията и по този начин поддържа хипоксното състояние в продължение на до 10 минути, докато повечето от азотния оксид не бъдат издишвани. В практиката на анестезиолозите това явление се компенсира чрез прилагане на кислород след експозиция на диазотен оксид. Липсват данни, описващи до каква степен ще се получи дифузионна хипоксия при потребители на диазотен оксид за развлечение, но е възможно ползването на няколко балона един след друг да увеличи вероятността от възникване на такива случаи.

Най-сериозната остро възникваща последица от хипоксия е преходната загуба на съзнание, която може да доведе до падания или злополуки. Други по-малко сериозни нежелани реакции, свързани с хипоксията, могат да бъдат главоболие, замаяване, объркване и дезориентация. Възможно е главоболието да се дължи в известна степен и на увеличаване на интракраниалното кръвно налягане (Fee и Thompson, 1997 г.).

### **Падания**

Участниците на доброволни начала в проучванията и лицата, които употребяват наркотици за развлечение, посочват, че техният контрол върху тялото им е намален. Наблюдатели отбелязват и увеличаване на люлеенето на тялото. Тази намалена двигателна координация може да доведе до препъване или падане и последващи наранявания. Загубата на съзнание в резултат на хипоксия допълнително увеличава риска от падане.

### **Гадене**

Гаденето е често споменавана нежелана реакция при участници на доброволни начала в лабораторни проучвания, както и при лица, които употребяват наркотици с развлекателна цел. Гаденето може да бъде или да не бъде придружено с повръщане.

### **Изгаряния (измръзване)**

Когато се разширява, температурата на газа под налягане спада рязко. Директното прилагане на диазотен оксид от резервоара към устата може да доведе до измръзване (студово изгаряне), тъй като кожата е изложена на въздействието на смразяващо студения газ (Chan et al., 2018 г.; Garakani et al., 2016 г.; Hwang et al., 1996 г.). Дори самият резервоар за диазотен оксид може да се охлади толкова, че да бъде опасен. Когато резервоарът се държи между бедрата и употребяващият не забелязва студа поради аналгетичното действие на консумирания диазотен оксид, това може да доведе до сериозни рани. Тъй като кожните аномалии често са незначителни в първите няколко дни след замръзването им, тежестта на това нараняване не винаги се разпознава незабавно (van Munster et al., 2020 г.; Quax et al., 2022 г.). През първата половина на 2019 г. в специализирани клиники за изгаряния в Нидерландия бяха докладвани 19 случая на лица с наранявания от изгаряне, свързани с държане на резервоар с диазотен оксид между бедрата, като тези случаи са били достатъчно сериозни, за да изискват специализирани грижи (CAM, 2019 г.).

## Пневмомедиастинум и пневмоторакс

Може да възникне медицинско сериозно състояние, известно като пневмомедиастинум или пневмоторакс, когато газът навлезе в гръдния кош извън белите дробове (Eger и Saidman, 1965 г.; Garbaz et al., 2007 г.; Jeddy et al., 2016 г.; Kaur et al., 2001 г.; McDermott et al., 2015 г.; Tavare et al., 2018 г.). Вдишването на газ под налягане от балона може да причини спонтанно разкъсване на белодробната тъкан и въздух може да попадне в околните тъкани. Когато се образуват пространства, пълни с въздух, последващото приложение на диазотен оксид може да влоши състоянието на нещата, тъй като диазотният оксид може да навлезе в пространството по-бързо, отколкото въздухът може да го напусне поради различните си коефициенти на разпределение на кръв/газ. Същият механизъм може да разкрие и наличието на вече съществуващ асимптоматичен пневмомедиастинум след прилагане на диазотен оксид.

## Смърт

Докладваните смъртни случаи, свързани с употребата на диазотен оксид, изглежда се причиняват от вторични ефекти, най-вече задушаване, и не са пряк токсичен ефект от газа. Ако се използват неподходящи методи за приемане на диазотния оксид за развлекателни цели, това може да доведе до смърт. Потребителите могат да свържат резервоара с диазотен оксид с маска за лице или найлонов плик, който се поставя на главата в опит да се удължат ефектите, като се постигне постоянен поток от диазотен оксид, което може да причини тежка хипоксия. Притъпената реакция на хипоксия и седацията не позволяват на жертвата да сваля маската или плика, което в крайна сметка води до задушаване (Garakani et al., 2016 г.; Long, 2019 г.; Yasoub et al., 1976 г.; Schwark et al., 2022 г.). Няколко смъртни случая в Обединеното кралство са свързани с употреба на диазотен оксид в затворено пространство (ACMD, 2015 г.). Произшествията с моторни превозни средства, свързани с употреба на райски газ, също са посочени като потенциална причина за смъртни случаи (Long, 2019 г.), но в литературата не са разгледани конкретни случаи (Long, 2019 г.; Garakani et al., 2016 г.).

## Хронична токсичност

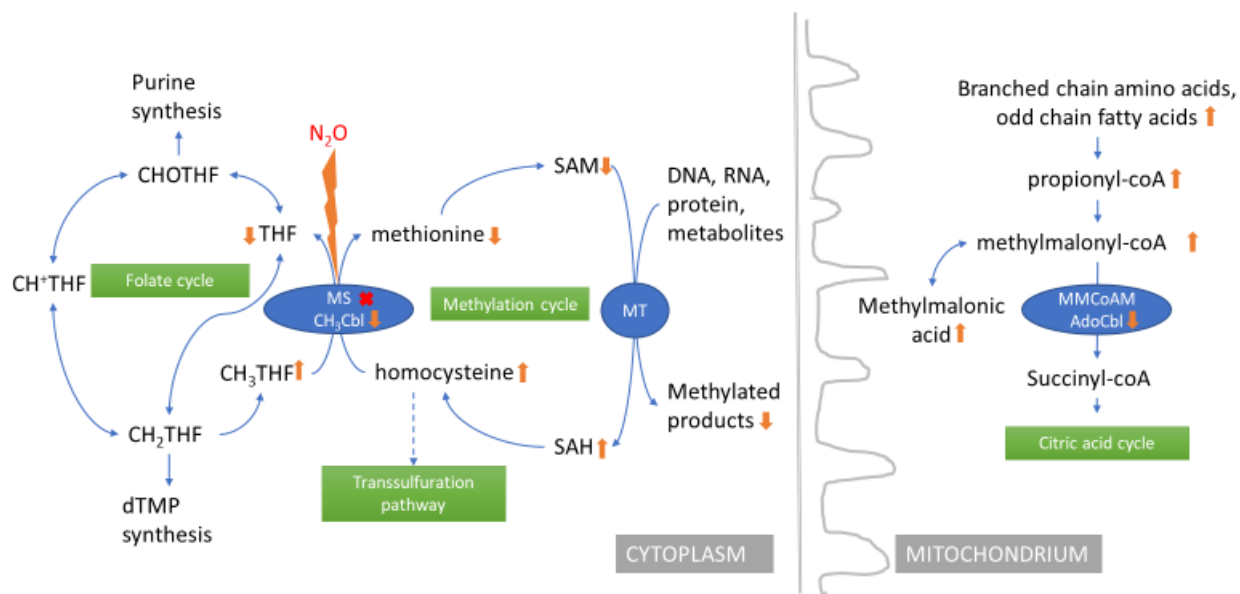
Хроничната експозиция на високи дози диазотен оксид може да доведе до влошена функция на витамин В12 и до редица хематологични, неврологични, сърдечносъдови и психични последици.

### Диазотен оксид, едновъглероден метаболизъм, хиперхомоцистенемия и витамин В<sub>12</sub>

От биохимична гледна точка се счита, че по-голямата част от токсичността, наблюдавана след повтаряща се експозиция на диазотен оксид, е резултат от окислителното инактивиране на ензима метионин синтаза от диазотния оксид и последващата загуба на витамин В12 и промени в едновъглеродния метаболизъм.

Витамин В12 е общоприетото наименование за няколко форми на кобаламин, два от които са основни коензими: метилкобаламин и аденозил-кобаламин. За целите на настоящия преглед, термините витамин В12 и кобаламин се използват взаимозаменяемо.

Прилагането на диазотен оксид оказва силно въздействие върху функцията на кобаламина. Експозицията на диазотен оксид бързо намалява активността на метионин синтазата с полуживот 5,4 минути в черен дроб на плъхове и 46 минути в човешки черен дроб (Koblin et al., 1982 г.; Kondo et al., 1981 г.; Royston et al., 1988 г.). Метионин синтазата се свързва с метилкобаламин като кофактор и преобразува хомоцистеин и N<sup>5</sup>-метилтетрахидрофолат (CH<sub>3</sub>THF) в метионин и тетраhydroфолат (THF). Това е изключително важна стъпка в едновъглеродния метаболизъм, подхранваща образуването на S-аденозилметионин (SAM), най-важния клетъчен донор на метил (Froese et al., 2019 г.). Метионин синтазата е също единственият ензим, който може да освобождава THF от CH<sub>3</sub>THF, доминиращата форма на фолати в кръвообращението (Pfeiffer et al., 2015 г.). THF е необходим за фолатния цикъл, който е от съществено значение за синтеза на пурини и тимидин. Последните са градивни елементи за ДНК.



Синтез на пурини

CHOTHF

CH+THF

CH<sub>2</sub>THF

Синтез на dTMP

CH<sub>3</sub>THF

THF

Фолатен цикъл

MS

CH<sub>3</sub>Cbl

N<sub>2</sub>O

Метионин

Хомоцистеин

Път за транссулфуриране

Цикъл на метилиране

SAM

SAH

MT

ДНК, РНК, протеин, метаболити

Метилирани продукти

ЦИТОПЛАЗМА

Метилмалонова киселина

Разклонени аминокиселини с разклонена верига,

мастни киселини с нечетни вериги

Пропионил-коА

Метилмалонил-коА

MMCoAM

AdoCbl

Сукцинил-коА

Цикъл на лимонената киселина

МИТОХОНДРИЙ

**Фигура 5.** Опростена схема, представляваща метаболитните функции на витамин В12 и ефекта на диазотния оксид.

Забележка: Диазотният оксид инактивира метионин синтазата и метилкобаламина, активната форма на витамин В12 в този ензим, намалява. Субстратите хомоцистеин и метилТНФ се повишават, а продуктите метионин и ТНФ намаляват. Засегнати са както метиловият цикъл, така и фолатния цикъл. Загубата на витамин В12 също така намалява аденозил-кобаламин, активния коензим за метилмалонил-СoА мутаза. Метилмалоновата киселина се повишава и предишните субстрати не могат да бъдат катаболизирани. Диаграма, основана на Froese et al. (2019 г.). AdoCbl: аденозил-кобаламин; CH<sup>+</sup>ТНФ: 5,10-метиенилтетрахидрофолат; CH<sub>2</sub>ТНФ: 5,10-метилтетрахидрофолат; CH<sub>3</sub>Cbl: метилкобаламин; CH<sub>3</sub>ТНФ: N<sup>5</sup>-метилтетрахидрофолат; СНОТНФ: 10-формилтетрахидрофолат; dTMP,: дезокситимидин монофосфат; ММСоАМ: метилмалонил-СoА мутаза; MS: метионин синтаза; МТ: метилтрансферази; SAH: S-аденозил-хомоцистеин; SAM: S-аденозил-метионин

По-специално диазотният оксид реагира с метионин синтазата чрез окисляване на кобалтовия атом, който е в основата на кобаламин коензим в най-редуцираната му форма, Co(I). В тази реакция диазотният оксид се трансформира в азот и се освобождава радикал, който причинява оксидативно увреждане на ензима и го прави неактивен (Drummond и Matthews, 1994a; Frasca et al., 1986 г.). Метионин синтазата може да се попълни чрез синтез *de novo*, но това отнема време. От своя страна, когато експозицията на диазотен оксид продължи, постепенно възниква недостиг на витамин В12, тъй като част от коензима кобаламин се преобразува в аналози на кобаламин. Тези аналози са неактивни или по-малко активни като кофактор при свързването им с ензимите и ще бъдат екскретирани от клетките (Drummond и Matthews, 1994b; Froese et al., 2019 г.; Kondo et al., 1981 г.; Riedel et al., 1999 г.). Освен това тази недостатъчност засяга и функцията на митохондриалния ензим метилмалонил-СoА мутаза (ММСоАМ) (Kondo et al., 1981 г.). ММСоАМ свързва аденозил-кобаламин като коензим, превръща метилмалонил-СoА в сукцинил-СoА и поради това определени мастни киселини с нечетни вериги и аминокиселини с разклонена верига могат да бъдат катаболизирани и да навлязат в цикъла на лимонената киселина (Froese et al., 2019 г.). Дефицитите в активността на метионин синтазата и ММСоАМ причиняват натрупване на техните субстрати, което се отразява като хиперхомоцистинемия, хомоцистинурия и метилмалонова ацидемия. Поради това статусът на серумен витамин В12 е несъвършена мярка за функцията на кобаламин, а нивата на хомоцистеин и метилмалонова киселина са важни показатели за недостатъци също и във функцията на кобаламин (Hannibal et al., 2016 г.; Marsden et al., 2022 г.; Oussalah et al., 2019 г.). Хомоцистеинът може да бъде катаболизиран по пътя на транссулфуриране, което води до синтез на цистеин и глутатион. При много тъкани обаче липсва цялостен път за транссулфурация, той е напълно функционален само в черния дроб, бъбреците, тънкото черво и панкреаса (Finkelstein, 1998 г.).

### Хематологични нарушения

Инхибирането на метионин синтазата може да доведе до значителни хематологични усложнения, като мегалобластна анемия (Reynolds, 2006 г.). Първият доклад за потискане на костния мозък и хематологични нарушения е представен от Lassen et al. (1956 г.), когато пациенти с тетанус са били изложени на диазотен оксид в продължение на дни и са развили тежка анемия. Въпреки това, въз основа на преглед на съобщенията за потискане на костния мозък при пациенти, които са били изложени на диазотен оксид в клинична среда, данните показват, че времената на експозиция за по-малко от 6 часа в медицинска среда са безопасни по отношение на промените в костния мозък. Липсват обаче данни, определящи рисковете и последиците от предоставяне на обща анестезия с диазотен оксид при пациенти с предоперативен неразкрит дефицит на витамин В12 или фолат (Weimann, 2003 г.). В мета-анализ на данните за отделните пациенти, изложени на диазотен оксид (за развлечение или в медицинско заведение), и за които се съобщава най-малко едно последствие за здравето, лицата са имали по-висок риск от макроцитна анемия, ако имат среден обем на еритроцитите (MCV) от 100 fL (интерквартилен обхват (IQR): 94—103) и средни стойности на хемоглобина от



12,8 g/dl (IQR: 10,8—14,2) и 10,7 g/dL (IQR: 8,3—12,4) съответно при мъжете и жените. При 71,7 % от случаите (59,9—83,4 %) е установена поне една хематологична аномалия. Делът на пациентите с ниско ниво на хемоглобин, ниско ниво на хематокрит и MCV > 100 fL е съответно 55,8 %, 52,4 % и 41,8 % (Oussalah et al., 2019 г.).

Тъй като някои лица, които използват диазотен оксид за развлечение, може да имат неоптимални нива на В12 или фолат, за които не знаят, изглежда вероятно някои от тях да развият хематологични разстройства с по-бързо темпо. Подобни аномалии обикновено се откриват в момент, в който се търси медицинска помощ и се проучват хематологични параметри. Необходимо е също да се има предвид, че многократното излагане на диазотен оксид води до намаляване на запасите от витамин В12 и че попълването на запасите от метионин синтаза отнема време, като по този начин се увеличава рискът от хематологични нарушения при многократно излагане.

### **Неврологични нарушения**

Изтръпване и скованост на ръцете или краката (парестезия) са чести странични ефекти на диазотния оксид, които се докладват и от доброволци, които преди не са приемали диазотен оксид, след единична доза. Когато този ефект е краткотраен, той не е от голямо значение. Парестезия обаче, която персистира в продължение на часове или седмици, е признак за периферна невропатия. Съгласно данните от GDS за периода 2014—2016 г. 3,3 % от употребяващите съобщават за персистираща парестезия (Winstock и Ferris, 2020 г.).

Тази невротоксичност може да се развие допълнително до едно от най-сериозните последствия от хронична употреба на диазотен оксид: миелоневропатия, наподобяваща подостра комбинирана дегенерация (SCD) на дорзалните колони на гръбначния мозък, причинена от недостиг на витамин В12. Различните симптоми отразяват различната степен на ангажираност на задните колони, кортикогръбначния тракт и периферните нерви. При лицата с неврологични заболявания, скованост и изтръпване на дисталните крайници са най-често срещаните оплаквания (80 %), следвана от нарушения на походката или атаксия (70 %), слабост (43 %), падане или нарушения на равновесието (24 %) и знак на Лермит, усещане за електрически удар от задната част на крайниците с флексия на врата (15 %). Физическият преглед показва понижено усещане за убождане и лек допир, усещане за вибрация и проприоцепция, хиперрефлексия, спастичност, уринарна и фекална инконтиненция и намалена екстензорна плантарна реакция. Сред съобщените пациенти с невротоксичност, свързана с диазотен оксид, които са имали документирани концентрации на витамин В12, приблизително 50 % са били с недостиг на витамина. Резултатите са нормални при малкото пациенти, подложени на тест на Шилинг, който оценява способността да се абсорбира витамин В12 от червата с използване на радиоизотопно маркиран витамин В12. Често се съобщават завишени концентрации на метилмалонова киселина и хомоцистеин (Marsden et al., 2022 г.), дори когато концентрациите на витамин В12 са нормални. Магнитно-резонансната образна диагностика на гръбначния мозък може да разкрие симетрично усилване и оток на дорзалните колони, наричани инвертен V-знак. Изследванията на нервната проводимост и електромиографията обикновено показват дистална, аксонална сензомоторна полиневропатия (Long, 2019 г.; Oussalah et al., 2019 г.). Често срещаните диагнози включват миелоневропатия, SCD, периферна невропатия или полиневропатия и миелопатия. Повечето пациенти са лекувани с цианокобаламин (фармацевтична форма на витамин В12) и показват подобрене на симптомите след лечение (Garakani et al., 2016 г.; Lan et al., 2019 г.). Когато обаче употребата на диазотен оксид не се преустанови, добавянето на кобаламин не може да подобри резултатите (Blair et al., 2019 г.).

Въпреки очевидната връзка между експозицията на диазотен оксид, слабата функция на кобаламин и миелоневропатията, точният начин на действие все още е предмет на обсъждане (Nathout и El-Saden, 2011 г.). На ранен етап се е считало, че дефицитът на ММСоАМ е виновникът, водещ до секвестрация на абнормалните мастни киселини и фосфолипиди в клетъчните мембрани и в крайна сметка нарушаващ нормалното образуване на миелиновата

обвивка на нервите. Не бяха открити обаче убедителни доказателства за повишено количество мастни киселини с разклонени или нечетни вериги в нервните тъкани. Освен това при пациентите с метилмалонова ацидемия или ацидоурия, дължащи се на наследствени дефекти в синтеза на аденозил-кобаламин или в ензима ММСоАМ, се развива летаргия, неспособност за растеж, мускулна хипоксия и интелектуална инвалидност, но не и подостра комбинирана дегенерация. По този начин хипотезата на ММСоАМ е изоставена в полза на хипотезата за метилирането, според която виновникът е дефицитът на метионин синтаза (Hathout и El-Saden, 2011 г.; Manoli et al., 2005 г.; Metz, 1992 г.).

Във връзка с втората хипотеза не е постигнат ясен консенсус: Първоначално се е смятало, че намаленият капацитет на цикъла на метилиране ще намали метилирането на миелиновите протеини и липиди и по този начин ще попречи на нормалното образуване на миелин. Последвалите изследвания обаче показаха, че тази хипотеза не може да бъде потвърдена и се наложи да бъдат проучени други възможни обяснения (Hathout и El-Saden, 2011 г.), като се има предвид широкият брой гени, ензими и молекулярни пътища, свързани с хомеостазата на нервната тъкан, целостта на аксоните и образуването на миелин (Froese et al., 2019 г.). На свой ред, потенциално обяснение е, че токсичността може да бъде причинена от повишени нива на хомоцистеин (Bleich et al., 2004 г.; Savage и Ma, 2014 г.). Въздействието на хомоцистеина върху нервната тъкан се влияе от липсата в тази тъкан на два от основните метаболитни пътища за елиминиране на хомоцистеин: преобразуване чрез бетаин и транссулфурация (Finkelstein, 1998 г.). Хомоцистеинът представлява, подобно на глутамата, възбуждаща аминокиселина и значително повишава уязвимостта на невронните клетки към ексцитотоксични и оксидативни увреждания *in vitro* и *in vivo*. Повишените нива на хомоцистеин могат да предизвикат невротоксичност, като активират NMDA рецептора, в резултат на приток на  $Ca^{2+}$ , образуване на реактивни кислородни видове и последваща клетъчна апоптоза. Освен това не само невронните клетки могат да бъдат изложени на риск от токсичност, предизвикана от хомоцистеин, но и съпътстващите глиални клетки могат да бъдат засегнати (Wyse et al., 2021 г.). Както е отбелязано, заедно с други патологии, свързани с хиперхомоцистеинемия, остава предизвикателство да се разграничат причината и последиците от нея и да се разберат напълно начините на действие, които обясняват връзката между инхибирането на метионин синтаза и патогенезата (Smulders и Blom, 2011 г.).

В други проучвания е показано, че TNF- $\alpha$  (провъзпалителен цитокин), разтворима диада на CD40:CD40 лиганд (член на суперсемејството на TNF) и нервният растежен фактор (NGF) се повишават в гръбначна тъкан в модел на миелоневропатия, причинена от дефицит на В12 при животни. Тези цитокини и растежният фактор засилват миелоневропатията и антителата срещу тях могат да смекчат миелоневропатията, предизвикана от недостиг на В12. И обратно, IL-6 (противовъзпалителен цитокин) и епидермален растежен фактор показват миелоневрозащитни ефекти (Hathout и El-Saden, 2011 г.; Scalabrino et al., 1999 г., 2000 г., 2004 г., 2006 г., 2007 г.; Veber et al., 2006 г.). Тези данни показват, че в определен момент възпалителните процеси в действителност допринасят за миелоневропатията, причинена от витамин В12. В това отношение следва да се отбележи един неотдавнашен доклад, показващ благоприятен резултат от комбинирането на противовъзпалителното лекарство метилпреднизолон с добавки на витамин В12 при пациент с SCD с история на употреба на диазотен оксид за развлечение (Zhang et al., 2021 г.).

Някои клинични данни намекват за допълнителна невротоксичност, на диазотния оксид, причинена от дефицит на кобаламин (Tani et al., 2019 г.). Когато пациентите с дефицит на витамин В12 и миелоневропатия ( $n = 6$ ), са сравнени с такива, употребяващи диазотен оксид и с миелоневропатия ( $n = 8$ ), последните показват по-изявени промени в двигателната свръхвъзбудимост и по-малко изявени промени в сензорната свръхвъзбудимост. Освен това ЯМР на гръбначния стълб разкрива по-висок хиперинтензитет на T2 в групата с диазотния оксид. Клиничната оценка на мускулната сила и невропатия на долните крайници показва по-голямо увреждане на групата с диазотния оксид. Функционалното въздействие, наблюдавано и в двете групи, вероятно отразява комбиниран ефект на аксонална загуба и фокална

демиелинизация. Тези резултати трябва да се тълкуват внимателно, тъй като проучването е малко и нивата на витамин B12 в употребяващите диазотен оксид са по-ниски, отколкото в групата с дефицит на витамин B12 (111 спрямо 236 pg/ml), въпреки че нивата на хомоцистеин в плазмата са сравними. По подобен начин в неотдавнашно ретроспективно проучване се сравняват пациенти със SCD, свързана с употреба на диазотен оксид (n = 50), с пациенти със SCD, която не е свързана с употреба на диазотен оксид (n = 48) (Gao et al., 2021 г.). В това проучване пациентите със SCD, свързана с диазотен оксид, също са имали по-очевидни промени в ЯМР, но по-леки клинични прояви. За разлика от предходното проучване, пациентите със SCD, свързана с диазотен оксид, имат по-високи нива на витамин B12 в сравнение с пациентите със SCD, която не е свързана с диазотен оксид (218 срещу 96 pg/ml), но нивата на хомоцистеин са сравнително повишени при приблизително 80% от всяка група.

Всичко горепосочено предполага, че намаляването на активността на метионин синтазата е неразделна част от миелоневропатията, свързана с дефицит на витамин B12 и експозицията на диазотен оксид. Необходимо е обаче да се определи до каква степен намаляването на активността на метионин синтазата води до миелоневропатия и до каква степен на хомоцистеиновата токсичност и хипометилирането може да са от значение. Освен това диазотният оксид може да има своя собствена токсикодинамична роля, която да пречи или да модулира патогенезата, предизвикана от дефицита на витамин B12.

В редица статии, публикувани в научната литература, са описани неврологични заболявания, свързани с диазотния оксид (Chiew et al., 2021 г.; Largeau et al., 2022 г.; Redmond et al., 2022 г.).

### **Сърдечносъдови заболявания**

Умерената хиперхомоцистеинемия е твърдо установена като независим прогностичен фактор за сърдечносъдовите заболявания (ССЗ). Нормалният диапазон на общото количество плазмен хомоцистеин при хората е 5—15  $\mu\text{mol/L}$  и стойности  $> 13 \mu\text{mol/L}$  могат да се считат за повишени при възрастни. В мета-анализ на проучвания, публикувани преди 2002 г., е направено заключението, че повишаване от 3  $\mu\text{mol/L}$  на хомоцистеина в плазмата на гладно е свързано с 11 % увеличение на честотата на исхемична болест на сърцето и 19 % увеличение на честотата на инсулт. Все още се водят дискусии дали повишените нива на хомоцистеин са причинно-следствен фактор в патофизиологията на ССЗ, или дали хомоцистеинът е просто биомаркер, отразяващ аберантно функциониране на фолатния и метионин/метиловия цикъл, и поради това не е ясно дали коригирането на плазмените нива на хомоцистеин е действително превантивно действие, или не (Hannibal et al., 2016 г.; Smulders и Blom, 2011 г.). Въпреки че излагането на диазотен оксид повишава нивата на хомоцистеин в плазмата, може да се постави под въпрос дали повишаването на плазменния хомоцистеин вследствие на експозицията на диазотен оксид представлява риск от ССЗ или дали диазотният оксид може да породи риск от ССЗ по други начини, като нарушава зависимия от кобаламин едновъглероден метаболизъм. В отделен мета-анализ на пациенти, изложени на въздействието на диазотен оксид за развлечение или в медицинска среда, средното ниво на хомоцистеин в плазмата е 55  $\mu\text{mol/L}$ , което се счита за леко повишено (Oussalah et al., 2019 г.).

Въпреки това в резултат на мета-анализ на клинични изпитвания, в които е използван диазотен оксид за анестезия, е установено, че данните са твърде оскъдни, за да се направят някакви заключения. Липсвали са достатъчно данни за извършване на мета-анализи на инсулт, инфаркт на миокарда, белодробна емболия или спиране на сърдечната дейност. Поради това се стигна до заключението, че няма убедителни доказателства за това как употребата на диазотен оксид като част от обща анестезия може да засегне смъртността и сърдечносъдовите усложнения (Imberger et al., 2014 г.).

В две клинични изпитвания, ENIGMA и ENIGMA-II, е разгледана безопасността при употреба на диазотен оксид в анестезиологичната практика. В първото проучване са включени 2 050 пациенти с несърдечна операция, продължаваща повече от 2 часа, които са подложени на

анестезия на основата на диазотен оксид или без диазотен оксид. Установено е, че диазотният оксид увеличава риска от инфаркт на миокарда при дългосрочно проследяване, но пациентите не са подбрани въз основа на риска от сърдечно-съдови събития, а честотата на тези събития е ниска. Във второто проучване при 7 112 пациенти подложени на операция, различна от сърдечна, при които има риск от периперативни сърдечносъдови събития, не е установено експозицията на диазотен оксид да увеличава риска от инфаркт на миокарда (коефициент на шансовете: 0,97; 95 % CI: 0,81 до 1,17;  $p = 0,78$ ) или инсулт (коефициент на шанса: 1,08; 95 % CI: 0,74 до 1,58;  $p = 0,70$ ) (Leslie et al., 2011 г., 2015 г.).

Въпреки това през последните години са докладвани случаи на тромбоемболични събития при употребяващи диазотен оксид за развлечение. Във всички случаи с изключение на един са установени високи или много високи плазмени нива на хомоцистеин, включително при нормални нива на витамин В12. Преустановяването на употребата на диазотен оксид и лечението с витамин В12 намаляват тези повишени нива на хомоцистеин (Bajaj et al., 2018 г.; Bär et al., 2021 г.; Indraratna et al., 2017 г.; Liu et al., 2020 г.; Oomens et al., 2021a, 2021b; Pratt et al., 2020 г.; Sun et al., 2019 г.; den Uil et al., 2018 г.).

Въз основа на наличните данни е видно, че инцидентната употреба на диазотен оксид в клинична среда не е рисков фактор за ССЗ, но лицата, които използват диазотен оксид за развлечение, може да са изложени на риск. Вероятно увеличената продължителност на експозицията е допринесла за този повишен риск. Вероятно нивата на хомоцистеин трябва да бъдат повишени (или едновъглеродният метаболизъм трябва да бъде нарушен) за продължителни периоди от време, за индуциране на ССЗ.

### **Психични нарушения**

Смущенията в едновъглеродния метаболизъм и свързаната с него хиперхомоцистеинемия са свързани с редица дегенеративни и психиатрични заболявания на нервната система, включително болестта на Алцхаймер, интелектуални затруднения и депресия. Препоръчва се да се коригират метаболитните дисбаланси със специално добавяне на витамин В (Herrmann et al., 2007 г.; Sangle et al., 2020 г.; Smith и Refsum, 2016 г.; Yu et al., 2020 г.). Тъй като хроничната употреба на диазотен оксид предизвиква сходни нарушения на едновъглеродния метаболизъм и хиперхомоцистеинемия, възможно е употребата на диазотен оксид да доведе до появата на сходни нарушения. Действително са публикувани доклади за случаи на психични разстройства, свързани с диазотен оксид. Съобщените симптоми включват налудности (често грандиозни и/или параноидни), объркване, зрителни халюцинации, необичайно поведение, панически атаки, тревожност, депресия, мания, хронични проблеми с паметта и вниманието, когнитивно увреждане, персеверация, лабилност, вербална агресия, опити за самоубийство, прояви на насилие, както и по-завоалирани промени на личността (Chen et al., 2018 г.; Chien et al., 2020 г.; Cousaert et al., 2013 г.; Garakani et al., 2016 г.; Hew et al., 2018 г.; Mancke et al., 2016 г.; Nugteren-van Lonkhuyzen et al., 2021 г.; Roberts et al., 2020; Shen et al., 2021 г.; Spronk et al., 2020a, 2020b; Yu et al., 2020 г.; Zheng et al., 2020 г.). Възможно е тези ефекти да са свързани и с прякото фармакологично действие на диазотния оксид, по-специално върху рецепторите за NMDA.

В някои случаи липсата на лабораторни данни за витамин В12, хомоцистеин и метилмалонова киселина възпрепятства възможността за оценка на съдържанието на витамин В12 и на фолат, както и на нивата на хомоцистеин. Няма яснота по отношение на връзката между психиатричните разстройства и витамин В12, когато такива данни са налични, тъй като докладваните нива понякога са ниски, но в много случаи е възможно да са нормални или дори повишени. Неправилното функциониране на едновъглеродния метаболизъм обикновено се отразява чрез хиперхомоцистеинемия, ако бъде измерена, а от метилмалонова ацидемия може да се забележи и „функционален“ дефицит на В12.

Психотичните разстройства са доминираща диагноза сред описаните случаи на злоупотреба с диазотен оксид. Употребата на други наркотици е разпространена и някои пациенти може да

имат анамнеза за разстройства на настроението, което затруднява приписването на психичните симптоми на употребата на diaзотен оксид. Например употребата на амфетамин или канабиноиди също може да предизвика психоза. В един случай обаче ескалиращата употреба на diaзотен оксид от страна на пациента директно предхожда психотичните симптоми, което предполага потенциална корелация между двете, поне при вече уязвими лица (Roberts et al., 2020 г.). Изглежда, че пациентите, които прекратяват употребата на diaзотен оксид и започват лечение за дефицита на витамин B12, обикновено се възстановяват бързо от психотични симптоми (Zheng et al., 2020 г.).

### **Отношения между експозиция и реакция**

Експозицията на diaзотен оксид бързо намалява активността на метионин синтаза с период на полуразпад от 5,4 минути в черен дроб на плъх и 46 минути в човешки черен дроб (Koblin et al., 1982; Kondo et al., 1981; Royston et al., 1988 г.). При мишки чернодробният ензим се възстановява в рамките на 1 ден, но при плъхове има приблизително 70 % възстановяване в рамките на два дни. При по-възрастни плъхове кортикалната метионин синтаза се е възстановила напълно в рамките на два дни (Culley et al., 2007 г.). В човешки глиомни клетки, изложени на 50 % diaзотен оксид в продължение на 96 часа, след 24 часа се наблюдава 50 % възстановяване, което съответства на други доклади, показващи възстановяване в продължение на няколко дни при мишки, свине и плъхове (Riedel et al., 1999 г.).

По принцип миелодиспатията е свързана с продължителна честа употреба на diaзотен оксид или употреба на огромни количества в по-кратък период от време (van den Hoven et al., 2022 г.; Lan et al., 2019 г.; Lewis et al., 2021 г.; Marsden et al., 2022 г.; Samia et al., 2020 г.).

Същевременно хора с установен дефицит на витамин B12 може да развият дефицити по-рано (McNeely et al., 2000; Singer et al., 2008 г.). Рисковите фактори за ниски нива на витамин B12 включват напреднала възраст; веганство; вегетарианство; алкохолизъм; продължителна употреба на инхибитори на протонната помпа, инхибитори на хистамин тип 2 или евентуално метформин; генетични аномалии или автоимунни условия, които влияят на метаболизма на кобаламин, като злокачествена анемия; атрофичен гастрит; гастректомия; Уипъл (Whipple) операция (панкреатодуоденектомия); илеална резекция; болест на Крон; бактериален свръхрастеж и тения (Hannibal et al., 2016 г.; Sanders et al., 2008 г.).

Като се има предвид потенциалната невротоксичност на повишените нива на хомоцистеин, лицата, изложени на риск от хиперхомоцистеинемия, могат да са по-чувствителни към индуцирана от diaзотен оксид миелоневропатия. Освен хората с недостиг на витамин B12, в това число влизат и хората с ниски нива на фолат (Savage и Ma, 2014; Selzer et al., 2003 г.).

В няколко прегледа на доклади за отделни случаи се счита, че измерванията на експозицията на diaзотен оксид са твърде променливи, за да се направи оценка на връзката доза-реакция (Garakani et al., 2016 г.; Lan et al., 2019 г.), и при мета-анализ, в който са оценени данните относно експозицията на diaзотен оксид при 28 пациенти, не са установени значими връзки с най-често съобщаваните диагнози (подостра комбинирана дегенерация, генерализирана демиелинизираща полиневропатия и миелопатия), най-често съобщаваните клинични находки (парестезия в крайниците, скованост, изтръпване, нестабилна походка, затруднено ходене; слабост и падания или нарушения в равновесието) или наличието на хиперинтензитет на T2 сигнала в гръбначния мозък (Oussalah et al., 2019 г.).

Зависимостта на периферната невропатия от дозата е проучена въз основа на данни от Глобалното проучване на наркотиците (2014—2016 г.) (Winstock и Ferris, 2020 г.). Използвани са данни за 16 124 участници, които са употребявали diaзотен оксид през последните 12 месеца и са дали отговори във връзка с възрастта, дозите, пола и парестезията. От тях броят на респондентите, които съобщават за постоянна скованост или изтръпване (парестезия) в ръцете и краката, е 537 (3,3 %). Данните са моделирани в мултивариантен логистичен регресионен модел, който предполага 1,8 % вероятност от докладване на парестезия при респондентите,

приемали по-малки количества, и 8,5 % вероятност при участници, приемали по-големи количества, което показва ясна зависимост от дозата според докладваното от лица, употребяващи райски газ. Освен това в мултивариантния анализ е посочено, че връзката между дозата и парестезията се влияе от пола и възрастта. Ефектът на пола се проявява в противоположни посоки в зависимост от дозата, със значително по-ниска вероятност за жените в долния край на диапазона на дозата и значително по-висока точкова оценка на вероятността за жените в горния край на диапазона на дозата; последното обаче не е статистически значимо. Това разнопосочно въздействие спрямо половете не е обяснено по-подробно. Анализите отчитат по-голяма вероятност от поява на парестезия в по-млада възраст, отколкото в по-напреднала възраст. Въпреки това следва да се имат предвид важните ограничения на данните от проучването, тъй като употребата на диазотен оксид се докладва от самите употребяващи и може да е предмет на отклонение при припомнянето. Нито един от докладваните от употребяващите неврологични симптоми или функционални смущения не се потвърждава при клиничен преглед и липсват подкрепящи клинични биохимични данни.

## Генотоксичност и канцерогенност

Генотоксичният и карциногенен потенциал на диазотния оксид е тема на дебат в продължение на много години.

Диазотният оксид е изследван посредством установени тестове за бактериална мутагенност (методология на Еймс), въпреки че тестовете се отклоняват от настоящия стандартен протокол на ОИСП, тъй като е използван ограничен набор от изпитателни щамове (TA1535, TA98 и TA100) (ОИСП, 2020 г.). Тези проучвания не показват данни за увеличаване на броя на обратно мутирала организми, което предполага липса на пряка ДНК-реактивна мутагенност (Baden et al., 1979 г.; Baden и Monk, 1981 г.). Проучванията *in vitro* в клетки от бозайници не показват мутация в *hprt* — локуса на фибробласти от бял дроб на китайски хамстер или сестрински хроматиден обмен в яйчникови клетки от китайски хамстер (Sturrock, 1977 г.; White et al., 1979 г.).

В хронично проучване плъхове Фишер 344 са били изложени в продължение на 104 седмици на смес от халотан и диазотен оксид в концентрации от 0 и 0 ppm, 1 и 50 ppm или 10 и 500 ppm в продължение на 7 часа дневно, 5 дни седмично, което не показва никаква канцерогенност (Coate et al., 1979b). Обратно, проучване при плъхове Sprague-Dawley, излагани в продължение на 52 седмици със същите концентрации на газа и честоти на експозиция, показва хромозомни увреждания в костния мозък при режима с най-високи дози от 500 ppm диазотен оксид и 10 ppm халотан (Coate et al., 1979a). Обърнете внимание, че халотанът показва мутагенен потенциал в модела на плодовата муха, но не и в тест за бактериална мутагенност (Baden и Kundomal, 1987 г.). Въпреки това се съобщава за хромозомни аберации или обмен на сестрински хроматиди за халотан в човешки периферни лимфоцити (Schifilliti et al., 2011 г.).

При мъжки и женски мишки Swiss Webster третирани с диазотен оксид в концентрации от 0 %, 10 % или 40 % в продължение на 4 часа дневно, 5 дни в седмицата в продължение на 78 седмици, честотата на тумори не се е увеличила (Baden et al., 1986 г.). В друго проучване ICR мишки са изложени на концентрация на диазотен оксид от  $\frac{1}{2}$  МАК през втората половина на бременността (4 експозиции) и след раждането (24 експозиции) в продължение на 2 часа дневно, 3 дни седмично. След 15 месеца няма данни за образуване на тумори, предизвиквани от диазотен оксид (Eger et al., 1978 г.). Тези предклинични данни показват, че диазотният оксид не е директен ДНК-реактивен мутаген и че при гризачи не се наблюдава повишено образуване на тумори след хронична експозиция.

Въпреки предклиничните находки, които показват липса на генотоксичен и канцерогенен потенциал, все още съществува дебат относно генотоксичния и карциногенен потенциал на диазотния оксид (Hogan, 2013 г.; Koblin, 1990 г.; O'Donovan и Hammond, 2015 г.; Vallejo и

Zakowski, 2019 г.). Този дебат се подхранва от професионални проучвания сред медицински или стоматологичен персонал, лица хронично изложени на ниски концентрации на инхалационни анестетици, включително диазотен оксид, които показват генетични увреждания, както е доказано от микроядра, хромозомни аберации или Comet анализи (Braz et al., 2020 г.; Fodale et al., 2008 г.; Karellová et al., 1992 г.; Lewińska et al., 2005 г.; Neghab et al., 2020 г.; Schifilliti et al., 2011 г.; Shouroki et al., 2019 г.; Wrońska-Nofer et al., 2009 г., 2012 г.). Освен това краткосрочната експозиция на пациенти на диазотен оксид по време на хирургична операция повишава честотата на скъсванията на веригата на ДНК, което е доказано чрез Comet анализ (Chen et al., 2013 г.). По подобен начин пациенти, претърпели неврохирургия, изложени в продължение на три часа на комбинация от диазотен оксид и изофлуран, показват увеличаване на скъсванията в едноверижната ДНК в периферните лимфоцити, сравнимо с 0,2—0,5 Gray след рентгеново облъчване на лимфоцитите *in vitro* (Reitz et al., 1993 г.). Не всички проучвания показват връзка между експозицията на дихателен анестетик и генетичното увреждане. Съществени ограничения на професионалните проучвания са объркващите фактори за начина на живот, като тютюнопушене, съвместното излагане на различни анестетици или други наркотици, използвани в операционна зала, както и неизвестно или ограничено действително ниво на излагане. В последните проучвания обаче концентрациите на работното място бяха определени количествено и може да бъде установена зависимост доза-отговор за диазотен оксид, но не и за използваните халогенирани анестетици (Neghab et al., 2020 г.; Wrońska-Nofer et al., 2009 г., 2012 г.). В множествен регресионен модел беше доказано, че диазотният оксид е свързан в зависимост от дозата с маркери за оксидативен стрес и оксидативно увреждане на ДНК чрез косвен механизъм, включващ реактивни кислородни видове (Braz et al., 2020 г.; Wrońska-Nofer et al., 2009 г., 2012 г.). Полиморфизмите в глутаотион-S-трансферазните гени, кодирането на ензими, които имат важна роля в улавянето на свободните радикали и предпазването на ДНК от оксидативен стрес, оказват влияние върху податливостта на образуване на микроядра, свързана с експозицията на диазотен оксид (Shouroki et al., 2019 г.).

Оксидативният стрес и оксидативното увреждане на ДНК са основен източник на мутации в живите организми. Установени са над 100 оксидативни добавки на ДНК. Очакваната честота на оксидативно увреждане на ДНК е  $10^4$  лезии на клетка на ден при хора. Свободните радикали могат да реагират както с пуринови и пиримидинови бази, така и с дезоксирибозния гръбнак. Уврежданията на ДНК, причинени от реактивни кислородни видове, включват скъсване на единична или двойна верига, модификации на бази, модификации на дезоксирибозата и омрежване на ДНК. Ако увреждането на ДНК не бъде отстранено по подходящ начин преди или по време на репликацията, това може да доведе до клетъчна смърт, мутация или индукция на транскрипцията, индуциране на сигнални пътища, грешки в репликацията и геномна нестабилност, като всички те са свързани с процеса на карциногенеза (Klaunig et al., 2011 г.). Установено е, че при мишки експозицията на диазотен оксид може да увеличи развитието на метастази в тъкани, където те обикновено не се появяват спонтанно (Shapiro et al., 1981 г.). От друга страна, при здрави мишки, изложени хронично на диазотен оксид, случаите на развитие на тумори не са се увеличили над базовото ниво (Baden et al., 1986 г.). Въпреки че здравите плъхове, хронично изложени на ниски нива на експозиция на диазотен оксид и халотан, са показали увеличение на хромозомните аберации в костния мозък, те не са развили повече тумори (Coate et al., 1979a, 1979b). При хората излагането на пациентите на въздействието на диазотен оксид в продължение на 3 часа е увеличило честотата на скъсванията във веригата на ДНК, но това повишение не се открива на следващия ден, което показва бързо възстановяване на увреждането на ДНК (Reitz et al., 1993 г.). Освен това не е наблюдавана повишен рецидив на рак при пациенти, подложени на анестезия с диазотен оксид по време на колоректална операция (Fleischmann et al., 2009 г.).

Понастоящем няма убедителни данни, които да показват, че експозицията на диазотен оксид причинява рак при хората. Данните обаче са ограничени по няколко начина. Животните, които са били изложени хронично при изследвания за канцерогенност, са здрави животни, като проектите на изследванията не разглеждат ситуации, при които механизмът за възстановяване на ДНК е компрометиран от полиморфизми в гените за репарация на ДНК или антиоксидантни

гени или при които съществува едновременно излагане на други фактори на оксидативен стрес. Данните за експозицията при хората се основават или на краткосрочна експозиция в медицинска среда, или на ниско ниво на професионална експозиция. Възможно е да съществува генотоксичен риск за употребяващите с цел развлечение, които показват модел на проблематична употреба. Минималното оксидативно увреждане на ДНК след краткотрайна и инцидентна употреба вероятно ще бъде поправено при хора, които са здрави като цяло и не са предразположени към повишен риск от рак поради генетични фактори и фактори на средата.

## Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Въпреки че диазотният оксид не е класифициран от ЕС като токсичен за репродукцията и много данни все още са в процес на обсъждане, няколко държави са въвели регламенти за ограничаване на професионалната експозиция. Например във Франция Circulaire DGS/3A/667 bis от 10 октомври 1985 г. определя ограничение на експозицията по време на фазата на поддържане на анестезията на 25 ppm в близост до пациента и персонала, като по-ниски стойности не трябва да бъдат надхвърляни през периода около зачатието и по време на бременността.

Информацията в този раздел се основава на *in vitro* проучвания върху животни и хора, извършени сред работници, които са изложени хронично на ниски нива на диазотен оксид, или пациенти, изложени на въздействието на анестетични дози за кратък период от време по време на хирургична интервенция. Липсва информация за ефекта върху фертилитета или бременността по отношение на лицата, употребяващи диазотен оксид за развлечение.

### Фертилитет

Когато мъжки мишки са били подложени на въздействието на диазотен оксид до 50 % в продължение на 4 часа дневно в продължение на 9 седмици, след което са били чифтосвани за седем нощи с нетретирани женски, те не са показали намалена способност за оплождане на тези женски (Mazze et al., 1982 г.). В подобен експеримент, при който мишките са изложени на диазотен оксид до 50 % в продължение на 14 седмици, не са наблюдавани аномалии в сперматозоидите или тестисите (Mazze et al., 1983 г.). Женските мишки от последното проучване не са показали унищожаване на първични ооцити. Когато мъжки плъхове Wistar albino са били изложени на 0,5 % смеси от диазотен оксид/въздух (v/v) в продължение на 30 дни, а след периода на експозиция е било позволено да се размножават с нетретирани женски в продължение на една нощ, големината на котилата е спаднала. След като тези мъжки са държани в продължение на 6 месеца за възстановяване, въздействието върху размера на котилото вече не се установява (Vieira et al., 1983 г.). Не е известно дали разликите между тези опити се дължат на различия между видовете или дали по-дългият период на чифтосване в изследването с мишки е дал възможност за възстановяване. Обратимостта при плъховете е ясно установена.

Медицинските специалисти, работещи в операционните зали или в стоматологичните практики, съобщават за намалена плодовитост в резултат на професионална експозиция на диазотен оксид. Ретроспективните проучвания обаче бяха критикувани и ефектът на диазотния оксид сам по себе си е неясен поради употребата му в смеси с други летливи анестетици (Buhre et al., 2019 г.; Buring et al., 1985 г.; Burm, 2003 г.; Mazze и Lecky, 1985 г.). Денталните асистенти, които са изложени на въздействието на неизведен от стаята диазотен оксид в продължение на повече от 5 часа седмично в работната си среда, очевидно имат намалена плодовитост (Rowland et al., 1992 г.). Предполага се, че подобен ефект може да бъде причинен от промени в освобождаването на гонадотропиновия фактор, но би могъл да отразява и незабелязаната загуба на ембриона при ранната бременност (Gray, 1993 г.).



Наличните данни относно въздействието върху фертилитета са ограничени и противоречиви. Въпреки това не може да се изключи въздействие върху фертилитета на ползващите диазотен оксид за развлечение, но ако такова въздействие съществува, то вероятно е обратимо (van Amsterdam и van den Brink, 2022 г.).

### **Загуба на бременност**

Повечето експериментални проучвания при плъхове показват, че диазотният оксид намалява броя на имплантациите (предимплантационна загуба), повишава резорбцията на плода (постимплантационна загуба), увеличава смъртността на плода, намалява теглото на плода и намалява вкостеняването на плода, което означава ембриофетална токсичност на диазотния оксид (Corbett et al., 1973 г.; Fink et al., 1967 г.; Lane et al., 1980 г.; Pope et al., 1978 г.; Vieira et al., 1980 г.). Тези ефекти се проявяват не само при анестетични дози, но и в поданестетични концентрации, като се започне от 1000 ppm, когато експозицията е била непрекъсната в продължение на няколко дни, или от 5000 ppm, при експозиция 6 часа дневно и 5 дни в седмицата. Когато експозицията е ограничена до един-единствен 24-часов период (на 9-ия гестационен ден), както ранните, така и късните резорбции се увеличават при концентрация от 75 %, но не и при 25 % (Mazze et al., 1984 г.).

Спонтанният аборт е най-често съобщаваната констатация в проучванията, оценяващи професионалната експозиция на инхалационни анестетици. Мета-анализите на тези проучвания показват относителен риск от 1,3 (95 % CI: 1,2—1,4) и 1,48 (95 % CI: 1,40—1,58). Основните проучвания обаче имат своите ограничения (Burt, 2003 г.).

Наличните данни показват, че диазотният оксид показва данни за ембриофетална токсичност за развитието, което води до намаляване на преживяемостта на ембриона. Тези ефекти се проявяват и след периодична експозиция.

### **Вродени малформации**

Въпреки че ембриофеталната смърт е най-често срещаният вреден ефект на диазотния оксид при бременни плъхове, бяха наблюдавани и малформации, включително анормални ребра и прешлени, променена латералност на организма, енцефалоцеле, хидроцефалия, анофтальмия, микрофтальмия, гастросхиза и гонадна агенеза (Fink et al., 1967 г.; Fujinaga et al., 1989; Lane et al., 1980 г.). Най-податливият период от бременността при плъховете е ден 8—9, когато ембрионът е в най-ранния етап от органогенезата, което съответства на третата седмица след оплождането на яйцеклетката при хората (Fujinaga et al., 1989 г.). Минималната концентрация на диазотен оксид, необходима за 24 часа, за да предизвика малформации, е 50 % при експозиция на гестационен ден 9, но не са наблюдавани тератогенни ефекти при 35 % диазотен оксид (Mazze et al., 1987 г.). *In vitro* експерименти, при които се използва култура от цели ембриони от плъхове, показват, че метионинът може да предпазва от малформации, причинени от диазотен оксид, но фолиевата киселина не може, което предполага, че предизвиканото от диазотен оксид потискане на метионин синтазата причинява дефицит на метионина, което води до неблагоприятен резултат (Fujinaga и Baden, 1994 г.). Метионин синтазата, както за майката, така и за плода, бързо се инхибира от диазотен оксид, като възстановяването е бавно (Baden et al., 1984 г., 1987; Hansen и Billings, 1985 г.). Метионин синтазата се експресира и развива активна дейност в ембриони през периода на податливост към малформации, причинени от диазотния оксид, и значението на адекватното снабдяване с метионин за нормалното ембрионално развитие се подкрепя допълнително в експерименти с използване на култура от цял ембрион (van Aerts et al., 1994 г., 1995 г.; van Aerts, 1995a, 1995b). *In vivo* допълнителни механизми вероятно могат да допринесат за ембриофеталното развитие, например намален приток на маточна кръв след прилагане на диазотен оксид (Fujinaga et al., 1987 г.).

Данните за връзка между професионалната експозиция на анестетици (включително диазотен оксид) и вродени малформации са непоследователни и метаанализ показва само незначителна

връзка от гранична статистическа значимост (относителен риск: 1.2 [CI: 1.0-1.4]) (Burm, 2003 г.). Освен това не може да се намери връзка между операции, включващи прилагане на диазотен оксид по време на ранна бременност, и вродени малформации (Aldridge и Tunstall, 1986 г.; Crawford и Lewis, 1986 г.).

Наличните данни показват, че професионалната експозиция на ниски нива на диазотен оксид или случайна експозиция по време на операция по време на ранна бременност не са свързани с повишен риск от вродени малформации. Въз основа на резултатите от проучвания с плъхове обаче вродените малформации трябва да се считат за потенциален риск за ембриони, носени от лица, употребяващи диазотен оксид за развлечение, които приемат това вещество многократно и/или в големи количества по време на ранна бременност, тъй като диазотният оксид инактивира метионин синтазата при майката и плода.

### **Токсичност за неврологичното развитие и невроповеденческо и неврокогнитивно развитие**

Проучвания при плъхове показват, че прилагането на антагонисти на NMDA — в зависимост от специфични условия, като прозорец за развитие, ниво и продължителност на експозицията, както и едновременното прилагане на други вещества, като GABA-миметични агенти, може да отключи възбудена ексцитотоксична невродегенерация или невронна апоптоза (Olney, 2002 г.). Тези ефекти се проявяват и при диазотния оксид и могат да причинят трайни неврокогнитивни дефицити (Jevtović-Todorović et al., 2003 г.). Най-чувствителният прозорец при плъхове изглежда са първите 7 дни след раждането — период, през който поради апоптотични процеси много неврони умират и се наблюдава синаптогенеза. Този период при плъхове е сравним с последния триместър на бременността и първите 6 месеца след раждането при хората. Едновременното приложение на други анестетици, обаче, изглежда необходимо условие за въздействието на диазотния оксид върху неврологичното развитие, или нивата на диазотен оксид трябва да се прилагат в хипербарни условия, за да се достигне невротоксично равнище (Jevtović-Todorović et al., 1998 г.; Savage и Ma, 2014 г.). Въпреки че все още има опасения, че общата анестезия при деца или в късна бременност може да засегне невроповеденческото и/или неврокогнитивното развитие, диазотният оксид обикновено не се счита за един от анестетиците, пораждащи безпокойство (Bilotta et al., 2017 г.; Houck et al., 2019 г.). Например Федералната агенция за лекарствата (FDA) издава предупреждение за безопасност за използването на анестетици при деца и по време на късна бременност, но диазотният оксид не е включен в списъка на веществата, пораждащи безпокойство (FDA, 2017 г.). Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC) на Европейската агенция по лекарствата (EMA) подкрепи само актуализирането на неклиничните данни в етикетите за продуктите за обща анестезия във връзка с бременността, но не подкрепи актуализирането на употребата при деца, тъй като информацията остава неясна и не могат да бъдат дадени категорични препоръки. Диазотният оксид не е включен в списъка на веществата, пораждащи безпокойство (PRAC, 2018a, 2018b).

Тези констатации вероятно не са от съществено значение за потребителите на диазотен оксид за развлечение, тъй като връзката в момента е неясна. Експозицията би трябвало да се осъществи по време на късна бременност и/или ранна детска възраст. Освен това е вероятно да се наложи съвместно излагане на въздействието на GABA-миметични съединения, преди потенциално да се промени развитието на мозъка.

### **Имунотоксичност**

*In vitro* е установено, че диазотният оксид засяга хемотаксиса на левкоцитите, нарушава генерирането на реактивни кислородни производни в неутрофилите и намалява пролиферацията на мононуклеарни клетки от човешката периферна кръв, което предполага, че газът може да има някои имunosупресивни свойства (Fröhlich et al., 1998 г.; Moudgil et al.,

1984 г.; Nunn и O'Moráin, 1982 г.; Schneemilch et al., 2005 г.). Потискането на костния мозък вследствие на продължителна експозиция на диазотен оксид е добре известен токсичен ефект от диазотния оксид (Weimann, 2003 г.). Има данни за случай на пациент, лекуван с 50 % диазотен оксид в продължение на дни, който е развил септицемия и е починал въпреки прекратяване на лечението (Lassen et al., 1956 г.).

При мишки от порода CD-1 експозицията на 0,5 % диазотен оксид в продължение на 6 часа дневно, 5 дни седмично в продължение на 2 седмици причинява потискане на костния мозък. Освен това след 13 седмици дори 0,005 % диазотен оксид водят до левкопения, а животните, изложени на 0,5 %, са показали намален имунен отговор, което се доказва от по-ниския отговор при анализа на червени кръвни клетки от овце — конвенционален тест за Т-клетъчен отговор с антитела (Healy et al., 1990 г.).

Експозицията на диазотен оксид по време на операция се свързва с повишен риск от инфекция на раната (Chen et al., 2013 г.; Myles et al., 2007 г.). Тази констатация обаче изглежда е непоследователна (Fleischmann et al. 2005; Myles et al. 2014 г.), а когато диазотният оксид се прилага само за ограничен период от време в медицински условия, клиничната значимост на неговото въздействие върху костния мозък и имунната система може да бъде оспорена или оценена като ограничена (Buhre et al., 2019 г.; Sanders et al., 2008 г.; Weimann, 2003 г.).

Не са налични конкретни проучвания относно имунните ефекти от употребата на диазотен оксид за развлечение и на свой ред не е ясно до каква степен потенциалните имunosупресивни свойства на диазотния оксид са от значение за употребяващите веществото за развлечение в малки количества.

## Законосъобразни употреби

### Употреба за медицински цели

Диазотният оксид е включен в 22-ия списък на основните лекарства (EML) (C3O, 2021a) и 8-ия списък на основните лекарства за деца (EMLc) (C3O, 2021b) като инхалационен общ анестетик.

Диазотният оксид е едно от най-старите вещества, които все още се използват в медицината днес. В клиничната практика диазотният оксид се прилага чрез вдишване като смес от кислород (в концентрации от 30—65 % (Messer, 2017 г.)), и е най-известен със своите анестетични и аналгетични свойства. Докато аналгетичните свойства на диазотния оксид са описани за пръв път от Хъмфри Дейви през 1800 г. (Gillman, 2019 г.; Smith, 1965a), употребата му като анестетик в стоматологията е документирана едва 44 години по-късно от Хорас Уелс (Gillman, 2019 г.; López-Valverde et al., 2011 г.).

Освен в стоматологията, където диазотният оксид се оценява заради своите анксиолитични и аналгетични свойства (Buhre et al. 2019 г.; Jastak, 1989 г.), диазотен оксид се използва и като процедурна седация и аналгезия при малки или умерени хирургични процедури както при възрастни, така и при деца, като може да бъде комбиниран с локални анестетици (Buhre et al., 2019 г.). Диазотен оксид се използва често и в спешни отделения и линейки (Becker и Rosenberg, 2008 г.). За процедури с умерена или силна интензивност на болката, които изискват обща анестезия, той трябва да се комбинира с други анестетици, седативи, мускулни релаксанти и аналгетици (Becker и Rosenberg, 2008 г.; Buhre et al., 2019 г.; Kreuer et al., 2007 г.).

Освен това диазотният оксид се използва безопасно за аналгезия при раждане в продължение на повече от 100 години (Vallejo и Zakowski, 2019 г.). В Европа практиката варира в широки граници в отделните държави. Въпреки че диазотният оксид изглежда не оказва неблагоприятно въздействие върху процеса на раждане и върху извънматочната адаптация,

измерена чрез оценката по Апгар, все още има значителни и текущи спорове за това дали вътрематочната експозиция на анестетици оказва трайно неблагоприятно въздействие върху неврокогнитивната функция и психосоциалното развитие (Buhre et al., 2019 г.).

Друга проучвана медицинска употреба е действието на диазотния оксид като предполагаем антидепресант (Buhre et al., 2019 г.; Desmidt et al., 2021 г.; Guimarães et al., 2021 г.; Nagele et al., 2015 г., 2018 г.). Освен това са проучени широк спектър от невропсихиатрични показания. Още през 1928 г. Задор изследва приложението на диазотен оксид при депресия, шизофрения и разстройства на движението. През 1944 г. Роджърсън изследва употребата на диазотен оксид в психотерапията, а през 1970 г. МакДоналд изследва употребата му в психоанализата (Gillman, 2019 г.). През 1972 г. е докладвано за случай, в който една жена е била успешно отбита от пристрастяването си към пентазоцин с помощта на диазотен оксид (Kripke и Hechtman, 1972 г.). По-разширено изследване на диазотен оксид за лечение на разстройство, свързано с употреба на вещества, е предприето от Гилман и сътрудниците му (Daynes и Gillman, 1994 г.; Gillman и Lichtigfeld, 1990 г., 1991 г.; Gillman et al., 2007 г.). Тази група измисля термина PAN (психотропен аналгетичен диазотен оксид) (Gillman и Lichtigfeld, 1994 г.) и проучва приложението му за лечение на тревожност, депресия, шизофрения, акатизия, синдром на Турет и тортиколис (Gillman, 2019 г.). Напоследък се обръща внимание на потенциалната употреба на диазотен оксид при лечението на обесивно-компулсивни разстройства (Grassi et al., 2021 г.).

## Гастрономично приложение

Диазотният оксид е регистриран в ЕС като хранителна добавка (E942) (Европейска комисия, 2012 г.). Той е добре известен с употребата си като пропелентен газ за производство на лека, пухкава бита сметана и се предлага или като готова за употреба аерозолен флакон, съдържащ смес под налягане от пастьоризирана сметана и разтворен газ, или под формата на малки метални капсули за еднократна употреба с форма на електрическа крушка („whippets“ („флакони за бита сметана“), които са един от основните източници на диазотен оксид за лица, употребяващи газа за развлекателни цели), които се използват в устройство за разбиване на сметаната. Същото изделие може да се използва и за производството на пяна от други храни, при условие че течността съдържа достатъчно стабилизиращи молекули (McGee, 2004 г.).

## Промислена употреба

Диазотният оксид е вещество, регистрирано по REACH (ЕО/Списък № 233-032-0). Произвежда се или се внася в Европейското икономическо пространство в количества между 1 000 и 10 000 тона годишно. Диазотният оксид се използва от професионални работници за широко използвани употреби при формулиране или преупаковане, в промишлени обекти и в производството. В промишлените обекти веществото се използва в полупроводници и лабораторни химикали, за формулиране на смеси и/или преупаковане, както и при производството на електрическо, електронно и оптично оборудване (ECHA, 2021 г.).

Свойството на диазотния оксид като окисляващ газ се използва в автомобилните спортове, по-специално в драг състезания (правителство на Нидерландия, 2020b). Когато един мол диазотен оксид се разложи, той освобождава половин мол кислород и един мол азот. Това разлагане позволява да се достигне концентрация на кислород от 36,36 %, което е по-високо от концентрацията на кислород във въздуха (21 %) и позволява по-висока скорост на изгаряне на горивото (Речник на Формула 1, неизвестна дата).

## РАЗДЕЛ 3

### Епидемиология

Диазотният оксид се използва поради краткотрайните си психоактивни въздействия в продължение на повече от 200 години. През 19-ти век партитата с райски газ са били популярни сред членовете на британската висша класа. По онова време диазотният оксид е интересна новост, ограничена до малка група употребяващи. През последното десетилетие обаче се наблюдава значително нарастване на употребата му за развлечение в много региони на света, включително Европа. Нарастващата популярност на диазотния оксид може да се обясни до известна степен с лесната му достъпност, ниските цени, краткотрайните въздействия и общото му възприемане от употребяващите като относително безопасен и социално приемлив наркотик. Диазотният оксид не се наблюдава систематично в Европа и също така не се наблюдава като ново психоактивно вещество от системата на ЕС за ранно предупреждение (Early Warning System) на EMCDDA. Въпреки че няма сравнима информация относно разпространението на употребата на диазотен оксид, разполагаме с известна информация от целевите проучвания. Глобалното проучване на наркотиците (ГПН) е целево, интернет-базирано, анонимно и самостоятелно докладвано проучване в 35 държави по света. Респондентите не са представителни за населението като цяло и обикновено употребяват наркотици и психоактивни вещества. ГПН не представлява проучване на населението като цяло и не може да се използва за определяне на разпространението на употребата на наркотици сред населението. Въпреки това ГПН може да предостави количествена информация за аспекти като предпочитания за употребата на наркотици. В ГПН от 2021 г. 22,5 % от респондентите са използвали диазотен оксид (употреба някога през живота) (в сравнение с 23,6 % в ГПН от 2019 г.). Употребата понастоящем (употребата през последния месец) е 9,7 % (в сравнение с 13,1 % в ГПН от 2020 г. и 11,9 % в ГПН от 2019 г.). Поради тази причина диазотният оксид се нарежда на 14-то място по популярност, като се класира в зависимост от текущата употреба, непосредствено след кетамин и опиоиди, за които се изисква рецепта, и преди попърите (Winstock et al., 2019 г.).

Когато се проучват данни за разпространението на употребата на национално равнище, ситуацията изглежда се различава в отделните държави, като някои държави отчитат много по-широка употреба от други (вж. резултатите от проучвания на национални случаи от практиката по-долу).

Употребата на диазотен оксид е особено широко разпространена сред младите хора (Bethmont et al., 2019 г.; Kaar et al., 2016 г.; van Laar et al., 2021 г.; Nabben et al., 2021 г.; Xiang et al., 2021 г.). Повод за особена загриженост са съобщенията за употреба на диазотен оксид сред деца в училищна възраст, тъй като газът може да окаже отрицателно въздействие върху развиващия се мозък.

Повечето употребяващи съобщават за инцидентна употреба на диазотен оксид, но в някои региони са налице данни за все по-засилена и честа употреба на наркотика, свързана с използването на големи резервоари.

Наличните данни показват, че диазотният оксид често се използва в места за развлечение, като например по време на фестивали, партита преди посещаване на клубове или в домашна обстановка. По-често употребяващите наркотика участват и в така наречените партита в автомобили, при които диазотният оксид се използва в автомобил заедно с приятели на паркинг (Nabben et al., 2017 г.). Диазотният оксид се използва също на открито на обществени места (Kaar et al. 2016 г.; Nabben et al., 2017 г.).

Макар че в повечето случаи диазотният оксид се използва в социален контекст, има данни и за проблемна употреба, в случаите когато употребяващите наркотика са склонни да вдишват

диазотен оксид, което може да доведе до социална изолация. Употребата на диазотен оксид от сам човек потенциално крие риск от тежка остра токсичност, асфиксия, и в крайна сметка, смърт, тъй като няма никой наоколо, който да се обади за медицинска помощ.

## **Въздействие на пандемията от COVID-19**

Наличната информация изглежда показва, че пандемията от коронавирус (COVID-19), причинена от тежък остър респираторен синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2), е оказала известно въздействие върху употребата на диазотен оксид. Затварянето на нощни заведения в резултат на мерки, свързани с общественото здраве, изглежда е довело до (временно) намаляване на употребата на диазотен оксид сред употребяващите, които са любители на нощния живот. От друга страна, някои хора са започнали да употребяват райски газ по-често. Това увеличение на употребата може да е свързано с достъпността на диазотен оксид (от супермаркетите и онлайн доставчиците) в сравнение с нарушения пазар на незаконни наркотици, както и с отегчение, тревожност и стрес, изпитани по време на пандемията (Cape et al., 2021 г.; Dufayet et al., 2022 г.; Einsiedler et al., 2022 г.). Пандемията от COVID-19 засегна и училищното образование, като някои проучвания на случаи от практиката показват, че през това време се отчита нарастване на употребата от деца в училищна възраст.

## **Социални рискове**

Макар че наличната информация за социалните рискове от диазотния оксид е ограничена, възможно е социалните рискове да имат сходства с тези, свързани с други наркотици.

Психологическите ефекти, свързани с дългосрочната употреба на диазотен оксид, като цяло включват, но не се ограничават до развиването на когнитивни дефицити (концентрация, памет и способност за реагиране), зависимост, умора и халюцинации. Финансовите проблеми и социалната изолация се посочват като отрицателни последици от употребата на диазотен оксид от специалистите, както и от употребяващите газа често. Тези психологически и социални последици може да окажат отрицателно въздействие върху образованието или професионалното развитие, семейните или други лични и социални взаимоотношения и може да доведат до маргинализация (Spronk et al. 2020a, 2020b). Често не е очевидно дали употребата на диазотен оксид е причинила психосоциалните проблеми, които имат употребяващите, и тези проблеми могат да са съществували още преди това и да са допринесли за развитието на проблемна употреба (Nabben et al., 2021 г.; Spronk et al. 2020a, 2020b).

Изглежда, че диазотният оксид понастоящем се използва от някои уязвими групи, включително мигранти и непълнолетни лица (Ehirim et al., 2018; Nabben et al., 2021 г.; Xiang et al., 2021 г.), които вероятно са по-уязвими на социалните рискове от това вещество. По-конкретно, положението може да се влоши, тъй като диазотният оксид често се възприема неправилно от младите хора като безвредно вещество (Kaar et al., 2016 г.; Huizink, 2022 г.).

Шофирането под въздействието на диазотен оксид може да бъде опасно в резултат на силно намалените неврокогнитивни и психомоторни способности. Докладвани са случаи на шофиране под въздействието на диазотен оксид, включително шофиране, докато се вдишва от него (van Laag et al., 2021 г.; Spronk et al., 2020a, 2020b; Team Alert, 2020; VIAS, 2021 г.). Това предполага потенциално по-голям риск за обществената безопасност, тъй като може да доведе до наранявания или увреждания на здравето на употребяващия или на други лица, или до имуществени вреди. В Белгия, в проучване относно небезопасното шофиране, 6 % от респондентите са посочили, че шофират кола, след като са използвали диазотен оксид, поне веднъж месечно. Сред младите водачи от мъжки пол (на възраст между 18 и 34 години) равнището на разпространение е 20 %, като в Брюксел стойността на този показател достига 34 % (VIAS, 2021 г.). Тези данни контрастират с разпространението на употребата на диазотен оксид, докладвано от посетителите на клубовете, събития за танци и музикални събития през

2018 г., на които разпространението през последната година е 3,4 %, а редовната употреба (няколко пъти месечно) е 0,1 % (Rosiers, 2019 г.; VAD, 2021 г.). В Нидерландия броят на пътнотранспортните произшествия, свързани с диазотен оксид, нараства (вж. „Проучване на случай от практиката 1: Нидерландия“ по-долу). В повечето случаи обаче е трудно да се докаже експозиция на веществото по време на шофиране, тъй като прякото въздействие на диазотния оксид върху хората е краткотрайно и употребата му обикновено не може да бъде установена в кръвта, урината, дъха или слюнката на шофьора.

Употребата на диазотен оксид на обществени места често се свързва с причиняване на вреди за обществото поради замърсяване на обществените пространства с балони и патрони и свистящия звук, който се възпроизвежда при пълнене на балоните. Независимо от това, затрупаните с боклук места също предоставят улики за това къде се събират употребяващите, поради което е възможно да бъде оказана подкрепа от социални работници на място (Nijkamp, 2020 г.).

Има ограничени данни за участието на престъпни мрежи в разпространението на диазотен оксид. В редица региони бяха обсъдени законодателните подходи за контрол на продажбата на незаконен диазотен оксид, но мерките за контрол могат да доведат и до непредвидени последици. Такива могат да бъдат появата на престъпни мрежи за разпространение на диазотен оксид (EUCPN, 2021 г.).

## Достъпност и предлагане

Поради формите на законна употреба на диазотен оксид веществото може да се закупи доста лесно. За законна употреба диазотен оксид се предлага в патрони за еднократна употреба под формата на крушки („флакони за бита сметана, whippets“), които се използват за приготвяне на бита сметана. Те се предлагат заедно със сифон за бита сметана, който може да се използва за изпускане на газ и пълнене на балон.

В същото време повишената нужда от диазотен оксид създава лесна достъпност. Нарастващата му популярност доведе до създаване на печеливш и разрастващ се пазар с редица специализирани интернет магазини, които предлагат газа под прикритието на „аксесоари за партита“. Специализираните интернет магазини предлагат патроните заедно с т.нар. крекери, използвани за отваряне на патроните, за да може газът да бъде освободен в балона. Като алтернатива може да се използва сифон за бита сметана. Могат да бъдат закупени и други материали, напр. балони, ароматизиращи разтвори, заглушители (за да се намали свистящият звук) и държачи с антифриз (за да се предотврати замръзването на пръсти при многократно пълнене на балони), както и пълни стартови пакети. Цената на патроните варира в зависимост от поръчаното количество. В някои региони големи бутилки и резервоари също са предложени за продажба.

В някои региони разпространението чрез каналите на социалните медии (като TikTok, WhatsApp, Instagram и Snapchat) изглежда играе важна роля, особено сред младите хора. Съобщава се и за разпространение сред употребяващите, т.нар. социално предлагане.

Нарастване на предлагането на диазотен оксид е докладвано и от някои правоприлагащи агенции (вж. „Проучване на случай от практиката 5: Ирландия“ и „Проучване на случай от практиката 6: Португалия“ по-долу). Макар че продуктите, съдържащи диазотен оксид, може да се употребяват по законен начин, служителите на правоприлагащите органи могат да ги конфискуват в случаи, когато са налице основателни причини да се смята, че те са предназначени за развлечение.

Макар че диазотният оксид за медицински цели се разпространява чрез съответните канали за лекарствени продукти, е съобщено за отклоняване от тези канали и насочването му към пазара за развлечения (ACMD, 2015 г.).

# Проучвания на национални случаи от практиката

## Проучване на случай от практиката 1: Нидерландия

### Епидемиология

В средата на 90-те години на миналия век диазотният оксид придоби известна популярност в Нидерландия, когато беше предлаган на големи партита и в клубове, както и в специализирани магазини за психоактивни вещества и на улицата (Nabben, 2010 г.). В проучване, проведено сред участници в 10 партита през 1996 г., 5 % посочват, че са използвали диазотен оксид през въпросната нощ. По-малко от 1 % от хората, участвали в партито, които са потърсили помощ в центъра за първа помощ, посочват, че са използвали диазотен оксид (de Bruin et al., 1999; van de Wijngaart et al., 1997 г.). Сред посетителите на клубове в Амстердам разпространението на употребата някога през живота е 45 %, а през последния месец то е 8 % (Nabben, 2010 г.). След кратък период диазотният оксид „изчезва от сцената“, като са налице спорадични съобщения за употреба по време на ъндърграунд партита, частни партита и в други уединени места (Nabben et al., 2005 г.).

Диазотният оксид остава свободно достъпен под формата на метални капсули, използвани за приготвяне на бита сметана, като хората, които имат точните връзки могат да поръчват големи бутилки от газа чрез интернет или от търговци на едро. Разпространението на употребата някога през живота сред посетителите на клубове в Амстердам е спаднало от 45 % през 1998 г. на 24 % през 2008 г., а разпространението през последния месец на тези места е намаляло от 8 % на 3 % (Nabben, 2010 г.). Към края на първото десетилетие на нашия век обаче е отбелязано нарастване на употребата в домашни условия в Амстердам. Тази употреба е предимно експериментална. На национално равнище бяха интервюирани членове на регионалните експертни групи, състоящи се от специалисти и други членове, които са имали възможност да предоставят вътрешна информация за употребата на наркотици на местата, за които те са отговорни. Една четвърт от експертните групи наблюдават употреба на диазотен оксид в своите мрежи. Изчислено е, че в половината от тези мрежи 1—10 % са използвали диазотен оксид, а в другата половина — диазотен оксид са използвали 10—25 % (Doekhie et al., 2010 г.).

Около 2012 г. това постепенно нарастване се ускори и през 2013 г. в Амстердам, на Деня на кралицата, който е национален празник, беше отбелязано, че хората са носили по-големи бутилки с диазотен оксид на много места, където газът е достъпен, и че на някои места в близост до сцените за представления, са били поставени големи бутилки и са се продавали балони с диазотен оксид. Освен това някои места са били засипани с отпадъци от металните капсули и балони. Това отразява увеличената случайна употреба на диазотен оксид не само на партиите и шумни веселби, както и преди, но също и в по-широк мащаб при нощния живот (Nabben et al., 2014 г.). Сред посетителите на кафенета в Амстердам разпространението на употребата на диазотен оксид някога през живота е нараснало от 10,8 % на 31 % между 2010 и 2014 г., а разпространението през последния месец е скочило от 1,9 % на 10,9 % (Benschop et al., 2011, 2015 г.; van Laar et al., 2021 г.; Trimbos-instituut, 2022 г.).

През 2015 г. според членовете на групата от създатели на тенденции в Амстердам използването на диазотен оксид на партита се е стабилизирало. Диазотният оксид обаче понастоящем се предлага в по-широк мащаб. Не само редовните магазини, като например по-големите магазини за хранителни продукти, продават диазотен оксид, но той се продава и от специализирани магазини, денонощни магазини, интернет магазини и куриерски служби. Уеб магазините и куриерските служби активно популяризират своите стоки чрез интернет и мрежите в социалните медии. Поради широката достъпност и тъй като диазотният оксид по принцип се възприема като безвредно вещество, много хора приемат диазотния оксид като добавка. Две трети (15/23) от членовете на експертна група, която предоставя вътрешна информация за употребата на наркотици в клубовете и на партита в Амстердам, посочват, че са наблюдавали употребата на диазотен оксид. През 2015 г. разпространението през изминалата година сред посетителите на кафенета в Амстердам е 31 % (Nabben et al., 2016 г., 2017 г.).

Тъй като употребата на диазотен оксид придоби все по-широко разпространение, считано от 2015 г. въпросите, свързани с тази употреба, бяха включени в по-широко разпространените инструменти за наблюдение.



През 2015 г. започна двугодишно наблюдение на употребата на диазотен оксид при децата на училищна възраст (12—16 години). Разпространението на употребата някога през живота сред момчетата е нараснало от 9 % на 11 % в периода между 2015 и 2019 г., като сред момичетата е нараснало от 6,5 % на 8,7 % (общо от 7,8 % на 9,9 %) (Rombouts et al., 2020 г.).

Разпространението през последния месец не се е променило през този период (2,5 % до 2,8 % за момчетата и 2,3 % до 2,2 % за момичетата; общо е останало 2,5 %) (van Laar et al., 2022).

Според най-новите данни през 2021 г. общото разпространение на употребата през последния месец е намаляло на 1,3 % (Boer et al., 2022), което предполага неотдавнашно намаляване на употребата на райски газ сред младите хора.

Употребата на диазотен оксид е наблюдавана и сред младите хора и младите хора на възраст между 16 и 35 години, които са посещавали партита, фестивали, клубове или дискотеки поне веднъж през изминалата година (Monshouwer et al., 2021 г.). Употребата на диазотен оксид сред тази група е разгледана през 2016 и 2020 г. Равнището на разпространение през последната година е съответно 37,3 % и 35,2 %. През 2020 г. пандемията от COVID-19 засегна поведението на партита и употребата на вещества. Сред предишните потребители на диазотен оксид 38,2 % са използвали по-малко диазотен оксид, а 25 % са използвали повече диазотен оксид в сравнение със същия период през 2019 г. (van Beek et al., 2021).

Употребата на райски газ сред населението като цяло (на възраст над 18 години) е описана в Националния наблюдател на наркотиците (National Drug Monitor) въз основа на две отделни проучвания, които отчитат постепенно нарастване на употребата на диазотен оксид между 2016 г. и 2019 г. (van Laar et al., 2021 г.). Между 2016 и 2018 г. резултатите от проучването LSM-A показват, че разпространението на употребата някога през живота е нараснало, особено във възрастовите групи 18—19 години (от 11 % на 17,6 %) и 20—24 години (от 20,8 % на 25,2 %). Данните от проучването в областта на здравеопазването показват, че в периода между 2018 и 2019 г. разпространението на употребата някога през живота сред мъжете е нараснало от 7,9 % на 9,5 %, докато при жените този показател е намалял от 5,9 % на 5,7 % (общото равнище се е променило от 6,9 % на 7,6 %). Разпространението на употребата през последната година за този период е нараснало от 3,3 % на 4,3 % при мъжете и от 2,0 % на 2,1 % при жените (общо: от 2,7 до 3,2 %). Данните за разпространението на употребата през последния месец са от 0,1 % до 1,5 % за мъжете и 0,7 % и за двете години за жените (общо: от 0,8 до 1,1 %). Последните данни показват, че през 2020 г. разпространението на употребата през последната година е било 2,1 % (мъже: 2,3 %; жени: 1,9 %) и 1,6 % през 2021 г. (мъже: 2,1 %; жени: 1,2 %) (van Laar et al., 2022 г.). Това показва, че през последните две години е налице спад. Събирането на данните от проучването в областта на здравеопазването обаче беше осуетено от пандемията от COVID-19 през 2020 г. Пандемията и свързаните с нея мерки вероятно са оказали въздействие и върху начина на живот на респондентите, както става ясно от информацията за участниците в нощни заведения (van Beek et al., 2021 г.).

Образователното равнище на употребяващите е различно и са представени всички образователни равнища. Въпреки това изглежда, че по-високото ниво на образование е свърхпредставено. Равнището на употреба някога през живота и неотдавнашната употреба сред употребяващите, които са посещавали висши учебни заведения, е съответно 11,6 % и 2,3 %, докато сред тези с по-ниска степен на образование употребата някога през живота и скорошната употреба е съответно 1,8 % и 0,5 % (van Laar et al., 2022 г.).

Като цяло преобладаващият модел на употреба на диазотен оксид е нередовно в почивните дни (van Laar et al., 2021 г.). Сред респондентите, които са съобщили за употреба на диазотен оксид през последната година, 35,6 % са употребявали диазотен оксид веднъж, а 54,1 % са го използвали няколко пъти, но по-малко от веднъж месечно. Един на всеки десет (10,3 %) е приемал диазотен оксид ежемесечно или по-често (van Laar et al., 2022 г.). В проучване, проведено сред млади хора на възраст между 16 и 35 години, които са посещавали партита, фестивали, клубове или дискотеки поне веднъж през последната година, повечето употребяващи райски газ посочват, че употребяват наркотика нередовно, 15,6 % го употребяват всеки месец или няколко пъти в месеца, а 2,8 % го употребяват ежеседмично (Monshouwer et al., 2021 г.). Посещаващите нощни заведения съобщават, че са използвали средно по четири балона на вечерно излизане и пет балона на вечер, когато не са навън. Макар че тези стойности изглеждат относително ниски, в тази извадка присъства и група от лица, които използват диазотен оксид в много случаи и в големи количества. Например 5 % от потребителите през последната година са използвали средно повече от 10 балона наведнъж, като също се съобщават количества от 100 до 200 балона (Monshouwer et al., 2021 г.).

Употребяващите газа често (които го употребяват ежемесечно или по-често) съобщават за употреба на осем балона в рамките на ден със средна употреба и 17 балона в рамките на ден с максимална употреба. Употребяващите газа нечесто (няколко пъти през последната година, но по-рядко от веднъж месечно) са използвали средно пет балона в рамките на ден със средна употреба и осем балона в рамките на ден с максимална употреба. Тези данни показват, че честотата употреба се свързва с по-голям прием за конкретен случай (Nabben et al., 2017 г.).

Лицата в училищна възраст, които са употребявали газа неотдавна (на възраст между 12 и 16 години) са използвали различни количества в различните случаи. Обикновено 19 % използват 1 балон, 41 % използват 2—4 балона, 20 % използват 5—9 балона, а 20 % използват 10 или повече балона (Rombouts et al., 2020 г.). Резултатите от допълнително задълбочено проучване на употребата на диазотен оксид потвърдиха, че в много случаи употребата е епизодична и обикновено се ограничава до един или няколко балона с диазотен оксид за всеки отделен случай. Има обаче и хора и групи, които често употребяват и/или употребяват голямо количество диазотен оксид (за по-кратък или по-дълъг период от време (Nabben et al., 2017 г.).

През последните години на пазара бяха пуснати резервоари с тегло 2, 4 или 10 kg диазотен оксид. Тези бутилки се продават от интернет магазини и се доставят до дома на купувача (CAM, 2019; van Laar et al., 2021 г.; Trimbos-instituut, 2022 г.). Цената за резервоар с тегло 2 kg е приблизително 35 EUR, без в тази цена да влиза депозит от 30 EUR за резервоара. Предлагат се и допълнителни уреди като сифон или цялостна система, включваща регулатор, тръба и пистолет. Като алтернативна възможност тези уреди могат да се отдават под наем. Освен резервоарите за многократна употреба, за които е необходимо да се плати депозит, се предлагат и по-малки резервоари за еднократна употреба с тегло съответно 0,6 и 1,1 kg за приблизително 30 и 45 EUR. Източникът и качеството на продавания в тези резервоари диазотен оксид са неизвестни, но често се твърди, че тези резервоари съдържат диазотен оксид за медицински цели. Следва да се отбележи, че членовете на маргинализирани групи уязвими млади хора, които вероятно използват диазотен оксид, могат да изпълняват ролята на куриери при доставката на резервоари с диазотен оксид. Макар че търговията с диазотен оксид е законна, същите групи могат да участват и в трафика на незаконни наркотици (Nabben, 2020 г.). Тези констатации потвърждават информацията от мрежи за криминално разузнаване, според която съществува и търговия с диазотен оксид в рамките на или между престъпни групи (CAM, 2019 г.).

В проучванията с цел наблюдение в Нидерландия се предполага, че наличието на големи (2-10 kg) резервоари с диазотен оксид е свързано с увеличаване на интензивната употреба през последните години (Nabben, 2020 г.; Spronk et al., 2020a, 2020b). Наличието на такива големи обеми и лесното многократно пълнене на балон от резервоар с подходящ накрайник, улесниха употребата на големи количества от 100 балона или повече за всяка сесия (CAM 2019; van Laar et al., 2021; Nabben, 2020).

Увеличаването на по-прекомерната употреба се отразява в увеличаване на отравянията, свързани с диазотен оксид. Броят на исканията за информация в Националния информационен център за отравяния (NVIC) нарасна от 13 през 2015 г. на 128 през 2019 г. и 144 през 2020 г. Сред 272 отравяния, свързани с диазотен оксид и докладвани на NVIC през 2019 и 2020 г., 79 % от пациентите са посочили употреба в голямо количество, честа употреба или и двете. Употреба в голямо количество е регистрирана в 59 % от случаите (50 % през 2019 г., 67 % през 2020 г.), честа употреба — в 64 % (59 % през 2019 г., 69 % през 2020 г.) и честа употреба в голямо количество (от един и същ пациент) — в 44 % (33 % през 2019 г., 53 % през 2020 г.). Употреба от бутилки (от 2 до 10 kg) е докладвана в 42 % от запитванията (31 % през 2019 г., 51 % през 2020 г.) (van Riel et al., 2022 г.). Броят на експозициите на диазотен оксид е намалял от 144 през 2020 г. на 98 през 2021 г. Както и през предходните години обаче, през 2021 г. много от запитванията включваха честа употреба на райски газ и/или използване на големи количества (50 или повече балона по време на една сесия). Освен това повече от една трета от пациентите са имали свързани с диазотния оксид неврологични симптоми, като парестезии или изтръпване на ръцете и/или краката, което показва (хронична) злоупотреба с големи количества (NVIC, 2022 г.).

В рамките на наблюдението на случаите, свързани с употреба на наркотици (Drug Incidents Monitor) е отчетено нарастване на броя на свързаните с употреба на наркотици инциденти с последствия за здравето от 29 (0,5 % от всички съобщени случаи) на 114 (1,7 % от всички съобщени случаи) за периода между 2017 и 2019 г. (van Laar et al., 2021 г.). Повод за особена загриженост са съобщенията за тежки неврологични увреждания. Според Асоциацията на невролозите на Нидерландия, най-малко 64 млади хора (средна възраст: 22 години) са

лекувани за частично увреждане на гръбначния мозък след употребата на диазотен оксид през периода 2018—2019 г. (van Laar, 2022 г.).

Употребата на диазотен оксид в автомобил също набра популярност в Нидерландия. В проучване сред младите хора, които са използвали диазотен оксид в автомобил, 45 % от шофьорите признават, че използват диазотен оксид по време на шофиране, като твърдят, че това не засяга способността им да шофират. Броят на полицейските доклади за шофиране под въздействието на диазотен оксид, пътнотранспортните произшествия с автомобили или опасното шофиране, които са свързани с диазотен оксид, са нараснали значително (от 2 652 през 2019 г. на 5 102 през 2020 г. и на 4 860 през 2021 г.) (van Laar, 2022 г.). Липсват обаче данни за смъртните случаи или нараняванията (van Laar et al., 2021 г.).

## Превенция

В социалните медии и под формата на постери се организират различни кампании за превенция на местно и национално равнище, с цел да се информират употребяващите за вредите, свързани с употребата на диазотен оксид (van Laar, 2022 г.).

От института Trimbo's е поискано да се съсредоточи върху информационните материали и материалите за превенция на младите хора, свързани с рисковете от употреба на диазотен оксид (нидерландското правителство, 2020a). Разработени са множество информационни материали. Допълнителен акцент е поставен върху разработването на информационни материали и материали за превенция на употребата на диазотен оксид при шофиране (van Laar et al., 2021 г.; Spronk et al., 2020a и 2020b).

Препоръчани са следните възможности за превенция (Spronk et al., 2020a, 2020b).

- Лицата, работещи с младежта на място, имат важна роля за подаване на сигнали за проблеми, свързани с диазотния оксид, консултиране на млади хора с проблемна употреба и привличане на други специалисти, когато е необходимо.
- Информацията за употребата на диазотен оксид трябва да се разпространява целево, а не в широк мащаб до всички, за да се избегне повишаването на интереса към нея, вместо да се възпре нейното използване. Необходима е осведоменост за рекламната роля, която могат да изпълняват социалните медии. За връзка с тях могат да се използват социалните медии. Вероятно е разпространението на предупреждения от страна на социалните медии да е неефективно.
- Лицата в непосредственото обкръжение на проблемното употребяващо лице следва да бъдат подкрепяни да се свързват със социалните работници. Следва да се повиши осведомеността относно местата, където може да се намери информация и местата, където се предлага помощ, особено когато прагът е нисък.
- Трябва да се повиши осведомеността сред специалистите на първа линия, като лекари, работници от отделенията за спешна помощ и физиотерапевти, за да се гарантира предоставянето на специализирана помощ, когато е необходимо.
- Ролята на родителите може да бъде засилена чрез повишаване на познанията им за диазотния оксид и уменията им да разпознават признаците на (проблемната) употреба на диазотен оксид и да се справят с този проблем, като разговарят с децата си. Прагът за обсъждане на диазотния оксид може да бъде намален, като се включи употребата на диазотен оксид в по-широк контекст като здравословно хранене, игри и други въпроси, свързани с родителството.

Освен това авторите на проучването от Амстердам подчертават, че социалните работници, оказващи подкрепа на място, трябва да работят по съобразен с културата начин и да са

запознати с културния произход на проблематичните употребяващи лица и с начина, по който те гледат на света. Влиятелните лица, свързани с общността, трябва да бъдат избрани внимателно и трябва напълно да разбират и подкрепят превантивните действия (Nabben и Bahara, 2020 г.; Nabben et al., 2021 г.).

Министерството на транспорта, благоустройството и управлението на водите стартира кампания за предупреждаване относно използването на диазотен оксид в трафика (Team Alert, 2020 г.).

### **Ответни мерки на политиката**

Първоначално законодателството относно лекарствата беше използвано като правно основание за забрана на продажбата на диазотен оксид. Не е ясно обаче до каква степен ограничителните действия на органите са засегнали ограничената продължителност на шумотевицата във връзка с диазотен оксид в средата на 90-те години на 20-ти век. Организаторите на партита не бяха доволни от въвеждането на диазотен оксид на партита и скоро спряха да приемат продавачи на партитата (Nabben, 2010 г.). В продължение на повече от десетилетие равнището на разпространение на употребата е ниско сред участниците в нощния живот в Амстердам, а използването на диазотен оксид е ограничено до ъндърграунд партита, частни партита и в други уединени места. Въпреки че правният статут не се е променил, се наблюдава увеличение на употребата, което започва през около 2008 г. и се ускорява през 2012 г. (Nabben et al., 2005 г., 2014 г.).

През юли 2014 г. Съдът на Европейския съюз постанови, че вещество, което се използва само за развлечение, не следва да се класифицира като лекарствен продукт (Съд на Европейския съюз, 2014 г.). Поради това диазотният оксид, използван за развлекателни цели, вече не се урежда от Закона за лекарствата, а от Закона за стоките. Макар че Нидерландският орган за безопасност на храните и потребителските продукти (NVWA) поиска от Националния институт за обществено здраве и околна среда (RIVM) да изготви оценка на риска от диазотен оксид (RIVM, 2016 г.), докладът не беше последван от ограничителни действия, свързани с продажбата на диазотен оксид. Законът за стоките регулира само качеството на даден продукт, свързано с неговата правилна употреба, и не е подходящ за регулиране или ограничаване на употребата на диазотен оксид за развлечение. Той не ограничава и притежаването му.

Тъй като опасенията относно употребата на диазотен оксид и последиците за здравето от него се увеличиха, през 2019 г. държавният секретар по здравеопазването, социалните грижи и спорта поиска от Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs (Координационния център за оценка и мониторинг на нови лекарства; CAM) да извърши оценка на риска относно диазотния оксид с подкрепата на Комитета за оценка на риска от нови лекарства съгласно установените процедури (van Aerts и Niesink, 2012; правителство на Нидерландия, 2019а).

Въз основа на извършената от него оценка на риска CAM препоръча употребата на диазотен оксид да се възпре, а достъпността му да се ограничи. Комитетът счете, че съществуващото законодателство в областта на химичните и опасните вещества и разширяването на обхвата на общинските постановления са потенциални инструменти за постигане на тази цел. Друга мярка, която възпира употребата, би била образоването на употребяващите и потенциалните употребяващи. Тази информация трябва да им помогне да осъзнаят възможните отрицателни последици за здравето от употребата. Освен това Комитетът препоръча да се направят допълнителни изследвания за определяне на степента на прекомерна употреба на диазотен оксид, за проучване на свойствата, които водят до пристрастяване, когато се използват в големи количества, и за допълнително изследване на неврологичните увреждания, причинени от газа. И накрая, Комитетът препоръча да се продължи наблюдението на употребата на диазотен оксид и последиците от нея за здравето (CAM, 2019 г.).

След оценката на риска, извършена от САМ, Министерството на общественото здраве и спорта разработи интегрален подход. Наред с внесено законодателно предложение за ограничаване на неподходящата употреба на диазотен оксид чрез подчиняването му на разпоредбите на Закона за опиума, бяха обявени и допълнителни превантивни мерки и разработване на учебни материали (правителство на Нидерландия, 2019b).

През 2020 г. беше изготвено и открито за обществено обсъждане решение относно диазотния оксид, което беше внесено в парламента през есента на 2021 г. (Правителство на Нидерландия, 2020c). Съгласно текста на решението диазотният оксид е включен в приложение II към Закона за опиума. Това предполага забрана на вноса и износа, подготовката, обработката, продажбата, доставката, предоставянето, транспортирането, съхранението и производството (Правителство на Нидерландия, 2020d). Правилната употреба на диазотен оксид за кулинарни цели и техническа употреба, както и за медицинска употреба обаче ще бъдат освободени от забраната. По този начин няма да бъде нарушена законната употреба на диазотен оксид и употребяващите все още ще могат да купуват диазотен оксид за кулинарни цели, но само в малки количества под формата на метални капсули, използвани за приготвяне на бита сметана и само ако са на възраст над 18 години. Продажбата на големи резервоари с диазотен оксид на потребителите вече няма да е законна. По този начин се очаква своевременното осигуряване на големи количества диазотен оксид да бъде ограничено (Правителство на Нидерландия, 2020b). Законодателният процес относно това решение все още не е приключил. Очакваме, че новото законодателство ще влезе в сила в началото на 2023 г. (van Laar, 2022 г.). На 18 юли 2022 г. обаче Държавният съвет препоръча да не се въвежда обща забрана по причини, свързани с правоприлагането, както и да се предвидят много изключения, за да бъде възможно промишлено и техническо приложение на диазотния оксид <sup>(3)</sup>. Съгласно това решение диазотният оксид е включен в приложение II към Закона за опиума (Допълнение II към Закона за опиума).

Изправени пред вредно въздействие, каквото е нерегламентираното изхвърляне на метални капсули и балони, и пред продажбата на диазотен оксид на обществени места, наред с нарастващата загриженост, свързана с потенциалните последици за здравето и употребата в транспорта, общините бяха принудени да проведат проучване и да приложат ограничителни мерки посредством общински постановления. Все по-голям брой общини въвеждат специфични разпоредби за предотвратяване на продажбата и неправилната употреба на диазотен оксид. Съвет относно този подход е предоставен от Vereniging van Nederlandse Gemeenten (Нидерландско дружество на общините). Например възможно е да бъде въведена забрана за продажба на обществени места, която е насочена конкретно към продажба на диазотен оксид. Друг пример е определянето на конкретни райони, в които е забранено да се използва и/или продава диазотен оксид (VNG, 2020 г.). До края на март 2021 г. повече от половината общини в Нидерландия са въвели ограничения върху продажбата и/или употребата на диазотен оксид (NOS, 2021 г.).

Разработен е наръчник в помощ на общините (Nijkamp, 2020 г.). Това ръководство, което предоставя многостранен поетапен подход, следва да оказва подкрепа както на правоприлагащите органи, така и на работниците за превенция във връзка с продажбата и употребата на диазотен оксид. Децентрализираният подход на общините е от решаващо значение за насочване на действията, като първо се оценяват проблемите с диазотния оксид във всяка община, след което тези проблеми се приоритизират на политическо и административно равнище, като се гарантира, че всички заинтересовани страни на местно равнище участват в тяхното преодоляване, и накрая се създава план заедно с местните заинтересовани страни, в който се разглеждат както продажбата, така и употребата на диазотен оксид. Продажбите могат да бъдат ограничени доброволно или с помощта на правни инструменти като местни постановления и наредби, отнасящи се до разрешителни за събития, функциониране на публични обекти, времена на затваряне, ограничения за заведения за хранене и предприятия за продажба на спиртни напитки и разрешителни за използване на обществени места (Nijkamp, 2020 г.; VNG, 2020 г.). Местните заинтересовани страни могат да си сътрудничат, когато правят предложения във връзка с диазотния оксид чрез обмен на знания и повишаване на капацитета,

---

<sup>(3)</sup> <https://www.raadvanstate.nl/actueel/nieuws/juli/advies-toevoeging-lachgas-aan-opiumwet/>

използване на правни инструменти като местни постановления, целенасочени образователни и превантивни дейности и справяне с проблемната употреба, укрепване на социалната среда и обучение на специалисти на първа линия (Nijkamp, 2020 г.).

## Проучване на случай от практиката 2: Франция

Във Франция през последните пет години диазотният оксид се е утвърдил убедително като наркотик. Нарастването на броя на търсенията на диазотен оксид в Google свидетелства за нарастващ интерес към тази тема, а големият брой публикувани статии показва, че този проблем привлича по-широко медийно внимание. Докладите в медиите отразяват развитието на явлениято през годините. Докато в началото в тях се споменава предимно за наличието на патрони по обществените пътища, скоро фокусът на докладите се измести към предупрежденията за възможните опасности, а в последно време беше подчертано значението на сериозните последици. В отговор на явлениято диазотен оксид, френският Център за мониторинг на наркотици и наркомании (OFDT; Observatoire Français des Drogues et des Tendances пристрастяващи) наскоро публикува доклад относно употребата на диазотен оксид за развлечение (OFDT, 2022 г.).

### Епидемиология

Според доклада на TREND за 2019 г. относно последните тенденции и новите наркотици, „нараства употребата на диазотен оксид от началото на 21-ви век, по време на алтернативни партита и след това, от средата на второто десетилетие на 21-ви век, на по-обичайни партита: студентски партита, организирани в нощни клубове или фестивали с разнородна музика. Газът се продава под формата на балони с ниски цени (1—2 евро). Употребяващите са много млади (между 18 и 25 години), социално интегрирани, а останалите вещества, които се употребяват са предимно алкохол и канабис. От 2017 г. насам постоянно се съобщава за употреба от групи ученици в горен курс, на обществени места или вкъщи, първо от обекта в Лил, а след това и от обектите в Бордо и Париж (OFDT, 2019 г., наш превод).

В публикувания през 2020 г. доклад TREND се съобщава още, че „през 2019 г. продажбата на балони, съдържащи газ (между 1 и 2 евро на брой), по време на или в близост до места за провеждане на партита (свободни партита, студентски партита в нощни клубове, фестивали, барове и др.) се наблюдава по-често в Ile-de-France, Brittany, Auvergne, Rhône-Alpes, PACA и Nord-Pas-de-Calais“ (OFDT, 2020 г., наш превод).

В рамките на хоризонталното описателно и аналитично проучване на COSYS (Batisse et al., 2021 г.), в което се проучват равнищата на употреба на психоактивни вещества сред лица на възраст 18—25 години във Франция, между януари и юни 2017 г. на студентите беше изпратен въпросник по пощата. В рамките на проучването са документирани 46 203 респонденти, предимно от университети (> 60 %), и предимно жени (63,4 %), на средна възраст 21,4 години. Общото разпространение на употребата на диазотен оксид е около 6 % при мъжете и 3 % при жените.

През първото тримесечие на 2021 г. 1 972 ученици от девети клас (на възраст 14—15 години) отговориха на националното проучване на подрастващите в средни училища и гимназии относно здравето и веществата (EnCLASS). В проучването 5,5 % от учениците съобщават, че са използвали диазотен оксид, като вероятността момчетата да са го използвали е два пъти по-голяма от тази при момичетата (7,3 % спрямо 3,7 %) (OFDT, 2021 г.).

На регионално равнище са проведени проучвания за оценка на разпространението на употребата и последиците сред младите хора. По-конкретно в няколко проучвания се

установява относително високо разпространение на употребата сред учениците, въпреки че резултатите варират в зависимост от проучването. Например в рамките на проучването i-Share <sup>(4)</sup> е изследвано разпространението на употребата на вещества и припокриването между различните психоактивни вещества сред учениците (Perino et al., 2022 г.). Това междусекторно проучване е проведено сред 10 066 ученици, включени в групата на проучването i-Share, между 1 януари 2015 г. и 31 декември 2017 г. Психоактивните вещества, които представляват интерес, са канабис, кокаин, амфетамини, диазотен оксид, попърс и MDMA (екстази). По-голямата част от участниците са жени (75 %), а средната им възраст е 21 години. Употреба някога през живота на поне едно вещество е докладвана от 65,5 % от участниците. Диазотният оксид е третото най-често използвано вещество през живота (26 % от учениците) след канабиса и попърите (съответно 57 % и 28 %). Сред употребяващите няколко наркотика (n = 1 242), 65 % използват само диазотен оксид и попъри, което показва силна връзка между тези две вещества.

## Наблюдение

Във Франция е въведена система за наблюдение на здравето, която е свързана със злоупотреба със и зависимост от психоактивни вещества. Тази система се състои от мрежа от 13 центъра в цялата страна, координирани от френската национална агенция за безопасност на лекарствата и здравните продукти (ANSM). Основната задача на системата за наблюдение е да идентифицира вещества, които водят до злоупотреба или зависимост, да оценява рисковете и последиците от гледна точка на общественото здраве и да предоставя информация. За да изпълни своята задача, мрежата разработи редица епидемиологични инструменти в допълнение към анализа на доклади, изпратени от здравни специалисти. Във Франция нормативно задължение на здравните специалисти е да докладват за случаи на злоупотреба или зависимост в центровете за бдителност за пристрастявания („Addictovigilance“) (мониторинг на пристрастяванията).

Освен това някои лекарствени продукти са предмет на наблюдение, възложено от ANSM. Такъв е случаят с лекарствения продукт EMONO (еквимоларна смес на кислород и диазотен оксид), спрямо който е налице план за управление на риска. Центърът за бдителност за пристрастяванията към Pays de la Loire извършва този национален мониторинг, като прави редовна оценка на всички данни, събрани от националната мрежа на центровете за бдителност за пристрастявания.

В рамките на проучването на EMONO за периода 2012—2013 г. са съобщени пет случая на употреба на чист диазотен оксид под формата на патрони за сифони за бита сметана, подаващи газа към балони. През следващия период (от октомври 2013 г. до август 2016 г.) бяха получени 9 съобщения за употреба на чист диазотен оксид. Докладваната в тези случаи информация сочи нарастване на използваните дози и все по-значими данни за последствията за здравето през годините (CEIP-Addictovigilance de Nantes, 2021 г.).

В резултат на това ANSM въведе наблюдение на чистия диазотен оксид под ръководството на Центъра за бдителност за пристрастяванията към Pays de la Loire. До 2018 г. броят на докладваните случаи, събрани от мрежата, остава малък (под 10 случая годишно). От 2019 г. насам обаче се наблюдава голямо увеличение на броя на докладваните случаи, като са съобщени 37 случая през 2019 г., 120 случая през 2020 г. и 358 случая през 2021 г. <sup>(5)</sup> (CEIP-Addictovigilance de Nantes, 2021 г.).

Успоредно със системата за наблюдение на здравето, описана по-горе, е въведена система за токсикологична бдителност, която се състои от мрежа от центрове по токсикология, координирани от френската Агенция по храните, околната среда и здравословните и безопасни

---

<sup>(4)</sup> Интернет-базирано предприятие за изследвания на здравето на учениците (Internet-based Students' Health Research Enterprise),

<sup>(5)</sup> Данните за 2021 г. са вътрешни данни от мрежата за бдителност за пристрастяванията.

условия на труд (ANSES). В рамките на тази система центрoвете по токсикология установяват и увеличаване на броя на получените обаждания относно диазотния оксид. През 2020 г. са докладвани 134 обаждания в сравнение с 46 през 2019 г. и 10 през 2017 г. и 2018 г. (ANSES, 2021 г.).

#### *Налични данни от мрежата за бдителност за пристрастяванията (4)*

Данните, събрани от мрежата за бдителност за пристрастяванията, позволяват да се анализират последиците от употребата на диазотен оксид, съобщени от здравните специалисти. Установени са някои характеристики независимо от периода на проучването: участниците са по-скоро млади (средна възраст: 22 години), използваните дози варират, като в почти половината от случаите е докладвана ежедневна употреба (47 % от случаите, докладвани през 2021 г., спрямо 34 % през 2020 г.). В началото на наблюдението за повечето случаи се посочва употребата на малки патрони, но през годините се наблюдава преминаване към по-големи бутилки. В някои случаи се съобщава за употреба на до 24 бутилки на ден и 48 бутилки за всеки отделен случай. Докладвани са много малко свързани вещества. Наблюдаваните въздействия са главно еуфория и анксиолза, както и усещане за „замаяност“. Все по-често се споменава понятието „злополуки с потенциално фатален изход“ и все по-често се съобщава за пътнотранспортни произшествия, свързани с употребата на диазотен оксид. Съобщава се и за рисково поведение. През 2021 г. най-често докладваните последиствия са свързани с разстройство, свързано с употребата на вещества, и/или с висока доза ( $\geq 20$  патрона или еквивалент в бутилки) и/или с ежедневна употреба (в 89 % от анализираниите 339 случая). След разстройство, свързано с употребата на вещества, и след честа употреба на веществата/употреба на веществата в големи количества се появяват вторични неврологични усложнения (при 80 % от пациентите). Специално внимание заслужава синдромът на гръбначния мозък и/или периферната невропатия, като в някои случаи се съобщава за недостиг на витамин В12 и хиперхомоцистинемиа. Психиатрични симптоми (основно тревожност, психоза и поведенчески разстройства) и ефекти върху сърцето са споменати в около 10 % от случаите, включително особено по отношение на тромботични събития, свързани с хиперхомоцистинемиа. Освен това бяха докладвани кома, загуба на съзнание, астения, пътнотранспортни произшествия, изгаряния, падания и др.

Що се отнася до данните от центрoвете по токсикология, по-голямата част от лицата са мъже на средна възраст 20 години. Ile-de-France е най-засегнатият регион, като в него са съобщени една четвърт от случаите. Начинът на приемане на веществото също се е променил с времето, като бутилките са все по-разпространени. Дозите са били високи, като някои лица, съобщават, че са употребявали диазотен оксид повече от една година. От общо 134 случая 126 са симптоматични. Наблюдавани са сериозни неврологични заболявания, особено при редовно употребяващите лица.

#### **Превенция**

Във Франция са предприети редица действия както на регионално, така и на национално равнище в отговор на нарастващата загриженост във връзка с диазотния оксид. Някои от основните съобщения, изпратени от здравните органи и центрoвете за бдителност за пристрастяванията, са, както следва:

- издание на бюлетина „*Addictovigilance*“, посветен на диазотния оксид и изготвен от френската Асоциация на центрoвете за бдителност за пристрастяванията през януари 2019 г. (Addictovigilance, 2019 г.);
- бюлетин за диазотния оксид, публикуван през юли 2019 г. от MILDECA (Междуведомствената мисия за борба с наркотиците и проявите на пристрастяване);



- съобщения, в които се подчертава нарастването на броя на сериозните здравни усложнения, свързани с немедицинската употреба на диазотен оксид във Франция, издадени от френската Асоциация на центровете за бдителност за пристрастяванията през ноември 2019 г. (Френска асоциация на центровете за бдителност за пристрастяванията и др., 2021 г.) и юни 2022 г. (Френска асоциация на центровете за бдителност за пристрастяванията, 2022 г.).

Освен това DGS (Генерална дирекция „Здравеопазване“) публикува съобщение на 19 ноември 2019 г. Във връзка с това Министерството на солидарността и здравето, заедно с MILDECA и OFDT, публикува съобщение за медиите с информация за увеличаването на сериозните случаи на здравни проблеми, свързани с отклонението в употребата на диазотен оксид. През юли 2020 г. ANSM и ANSES публикуваха съответно резюме на доклада на експертите по бдителност за пристрастяванията (мониторинг на пристрастяванията) и доклад за токсикологичната бдителност относно диазотния оксид. Тези публикации бяха подкрепени от съобщение за медиите от DGS (DGS, 2020 г.). Впоследствие през ноември 2021 г. ANSM и ANSES публикуваха нови доклади за случаи на злоупотреба, докладвани на центровете за бдителност за пристрастяванията и на центровете по токсикология (ANSES, 2021 г.; CEIP-Addictovigilance de Nantes, 2021 г.).

В социалните медии и под формата на постери се организират различни кампании за превенция на местно и национално равнище, с цел да се информират употребяващите за вредите, свързани с употребата на диазотен оксид.

#### **Ответни мерки на политиката**

На местно равнище кметовете на различни общини са издали общински постановления с цел ограничаване на достъпа до веществото за непълнолетни лица.

На 5 април 2019 г. беше регистрирано предложение за защита на непълнолетни лица от опасна употреба на диазотен оксид <sup>(6)</sup>. Законопроектът беше приет от Сената през декември 2019 г. и след това изпратен на комисията по социални въпроси в Народното събрание. Законопроектът е изменен след внасянето му в Сената през декември 2019 г., като обхватът му е разширен, така че да включва възрастните лица и да защитава децата от психоактивните вещества като цяло. Той беше приет единодушно на 17 март 2021 г. от Комисията по социални въпроси към Народното събрание, след което беше представен и приет на първо четене в Народното събрание на 25 март 2021 г. На 25 май 2021 г. законът беше приет от Сената на второ четене. Той е подписан на 1 юни и е публикуван в Официален вестник на Френската република на 2 юни 2021 г. <sup>(7)</sup>. Максималното разрешено количество за продажба на физически лица скоро ще бъде определено със съвместна заповед на министрите на икономиката и здравеопазването.

Законът за предотвратяване на опасната употреба на диазотен оксид вече забранява продажбата или предлагането на диазотен оксид на всяко непълнолетно лице, посочва, че търговците на дребно могат да изискват доказателство за възраст от клиентите, които купуват патрони с диазотен оксид, и изисква при покупки в интернет сайтовете да се споменава забраната за продажби на непълнолетни лица преди да се продължи с каквато и да е сделка с диазотен оксид. С него също така се забранява продажбата или предлагането на тези продукти в барове или клубове, на студентски или други подобни партита, както и в магазини за тютюневи изделия. Върху опаковката на всички форми на продукта ще бъде посочена информация за опасностите от вдишването на газа, а текстът ще бъде определен в постановление, което се подготвя в момента. През март 2022 г. беше внесено законодателно

<sup>(6)</sup> *Sénat №438*,

<sup>(7)</sup> Закон № 2021-695 от 1 юни 2021 г. за предотвратяване на опасните употреби на диазотен оксид:

предложение за забрана на всички продажби на диазотен оксид във всякаква форма на опаковка (8).

## Проучване на случай от практиката 3: Дания

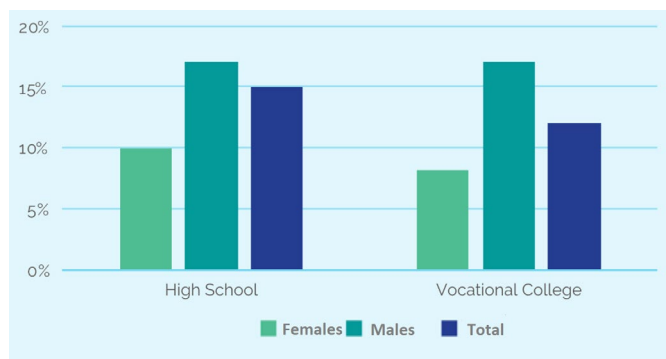
### Епидемиология

През последните години е установено, че употребата на диазотен оксид, и по-конкретно вдишването на райски газ от патрони с цел интоксикация, се е превърнала в тенденция сред младите хора в някои среди.

През 2019 г. за първи път беше проведено представително проучване на разпространението на райски газ от патрони в датските средни училища (9). Резултатите от това проучване показват, че повече момчета и млади мъже, отколкото момичета и млади жени, са опитали да вдишат райски газ от патрони поне веднъж през живота си (разпространението на употребата някога през живота, LTP). Фигура 6 показва, че сред мъжете на възраст между 15 и 25 години 17 % от тези в професионалните училища и 17 % от тези в средните училища са се опитали да вдишат райски газ от патрони в даден момент. При жените стойностите са съответно 10 % и 8 %.

В същото време данните показват, че райският газ е най-често срещан в района на Копенхаген, където четири пъти повече ученици в средните училища са се опитвали да вдишат райски газ от патрони (19 %) в сравнение с региона на Северен Ютланд (4 %).

**Фигура 6.** Разпространение на употребата някога през живота на вдишването на райски газ от патрони сред учениците в средните училища (n = 26 599) и професионалните гимназии (n = 4 237) на възраст 15 — 25 години.



20 %

15 %

10 %

5 %

0 %

Средно училище    Професионална гимназия  
Жени

(8) [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15b5174\\_proposition-loi#](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15b5174_proposition-loi#)

(9) Райски газ от патрони с газ, данни за разпространението сред ученици в средното училище. Датски орган по здравеопазване 2019 г.

**Източник:** Датски орган по здравеопазване (2019 г.).

В рамките на проучването също така учениците бяха запитани дали са вдишвали райски газ от патрони през последната година и дали поради това имат по-скорошна употреба (разпространение през изминалата година, LYP). Резултатите показват, че това се отнася за 7 % от младите хора в средните училища и за 6 % от тези в професионалните гимназии.

### Вреди, свързани с употребата

Налице са малко на брой систематични източници, описващи степента на вредите, свързани с райски газ от патрони в Дания. Възможно е обаче да получите информация от датския национален център по токсикология, който съобщава за вписани искания от граждани или здравни специалисти.

Общ преглед на броя на контактите с центъра по токсикология показва, че те са се увеличили през годините (вж. Таблица 4). Регулаторната рамка за 2020 г. обаче може да окаже въздействие (вж. раздела относно законодателството от юни 2020 г. по-долу). С прилагането на този закон през 2020 г. е отбелязан неголям спад на броя на осъществените контакти. В края на 2021 г. обаче тенденцията започна отново да се увеличава с нарастване на броя на осъществените контакти. Трябва да се отбележи, че данните не са достатъчно надеждни предвид ниските стойности.

**Таблица 4.** Промени в броя на запитванията, включващи райски газ, отправени през годините към Националния център по токсикология в Дания

Година	2021 г.	2020 г.	2019 г.	2018 г.	2017 г.	2016 г.	2015 г.	2014 г.	2013 г.	2012 г.	2011 г.	2010 г.
Брой								Неприложимо*	Неприложимо*	Неприложимо*	Неприложимо*	Неприложимо*

\*Данните не са показани поради размера на извадката < 5.

Центърът по токсикология съобщава, че по-голямата част от вредните ефекти, свързани с вдишването на райски газ от патрони през последните няколко години, са свързани с увреждане на нервите и замръзване на устата и гърлото.

### Превенция

Инициативите за превенция на употребата на наркотици, насочени към младите хора, са предимно на общинско равнище и се подкрепят от национални мерки. Във връзка с употребата на райски газ за развлечения, акцентът е върху информирането на младите хора за последиците и вредите от вдишването на райски газ от патрони, като част от други инициативи за образование в областта на наркотиците и действие на общността.

В много случаи инициативите се изпълняват чрез установени партньорства в общините между училища, социални служби и полицията. Здравните работници или специализираните съветници в общините наблюдават отблизо употребата на райски газ като интоксикант сред местните младежи и при необходимост могат да се намесят с по-конкретни и по-широкообхватни мерки.

В подкрепа на общинските инициативи датският здравен орган изготвя материали за консултиране и други средства, които могат да се използват на местно равнище, например в диалог с младежи и родители. Датският здравен орган е изготвил уебсайта [altomstoffer.dk](http://altomstoffer.dk) за младежи, който, наред с другото, предоставя информация относно употребата на райски газ за развлечение, включително последиците и вредните ефекти от употребата. Освен това датският здравен орган отговаря и за уебсайта [snakomlattergas.dk](http://snakomlattergas.dk), насочен към родители и други възрастни, които работят с младежи. Този уебсайт, създаден през 2019 г., има за цел да насърчи родителите и други лица да разговарят с младежите относно райския газ. Датският здравен орган редовно оценява развитията във връзка с новото законодателство, за да прецени дали са необходими допълнителни инициативи.

Във връзка с предотвратяването на употребата на наркотици по принцип и на употребата на райски газ в частност, от особено значение е инициативите на национално и местно равнище да отчитат относително ниските равнища на разпространение сред младежите. Датският здравен орган счита, че не би било подходящо например да се провеждат широкомащабни и широкообхватни кампании, насочени към всички младежи, за използване на райски газ от патрони, тъй като това би могло да направи практиката по-разпространена, отколкото е, и непредумишлено да подкрепи и нормализира употребата. Вместо това акцентът следва да бъде върху целенасочената комуникация с младежите в съответните области и групи, като същевременно информацията следва да е достъпна за младежите или възрастните, които работят с младежи, търсещи такава информация.

### **Ответни мерки на политиката**

През юни 2020 г. в датското законодателство бяха въведени редица ограничения с цел предотвратяване на употребата на райски газ като интоксикант сред младите хора. Законодателството може да бъде обобщено по следния начин.

- Не трябва да се продава райски газ на клиенти на възраст под 18 години.
- Не трябва да се внася райски газ в Дания от лица на възраст под 18 години.
- Търговците на дребно могат да продават само два малки патрона райски газ на ден на частен клиент.
- Патроните с райски газ не трябва да се продават на места, където се продава алкохол, тютюневи изделия или електронни цигари.

Законът забранява вноса и продажбата на големи патрони райски газ.

Предприятията все още могат да продават диазотен оксид в патрони на бизнес клиенти. Датският орган за технологии за безопасност трябва да провери съответствието с разпоредбите относно продажбата на райски газ във физически магазини, както и в онлайн магазини, и ще получи повече ресурси за наблюдение на спазването. Освен това ще бъде възможно да се налагат по-строги санкции в случай на нарушаване на разпоредби, свързани с продажбата на райски газ на частни клиенти.

### **Оценка на ефекта от мерките за контрол**

Министерството на промишлеността, бизнеса и финансовите въпроси направи оценка на новия закон от 2020 г. по отношение на въздействието му върху злоупотребата. Резултатите от тяхната оценка показват, че за потребителите е по-трудно да купуват патрони с райски газ с развлекателна цел, но показват също така, че търговията с райски газ продължава — отчасти защото някои продажби се пренасочват към социалните медии. Въз основа на резултатите от оценката датското правителство и договарящите страни се споразумяха, че законодателството

ще бъде допълнително изяснено и укрепено, за да се предотврати злоупотребата и да се гарантира, че по-малко датчани увреждат здравето си в резултат на вдишване на райски газ от патрони.

В началото на 2022 г. започна работа по законодателните предложения, които включват следните четири конкретни действия.

1. **Наказание след анонимен регулаторен контрол:** В бъдеще следва да е възможно да се наказват субекти пред съдилищата, ако при проверките под прикритие от страна на датския орган за технологии за безопасност се установи, че е извършено престъпление.
2. **Продажби в социалните медии:** Някои от незаконните продажби на райски газ са се преместили, например, от павилионите в социалните медии, по-специално в Snapchat. Поради това датският орган за технологии за безопасност започна работа със Snapchat, Facebook и Instagram, за да закриват редовно профилите, в които се извършват незаконни продажби на райски газ. Резултатите от тези усилия вече са налице, тъй като голям брой профили бяха закрити. С цел по-нататъшно проучване на местата, където се продават патрони с райски газ и които не сътрудничат на органите, на компаниите за социални медии може да бъде разпоредено в бъдеще да закриват профили или сайтове. Ако компаниите на социалните медии не спазват това изискване, те ще бъдат глобени.
3. **Измами с CVR (ДДС) номера:** В бъдеще дружествата, които продават патрони с райски газ на търговци, ще трябва да проверят дали въведените ДДС номера са верни. Дружеството може да направи това, като провери чрез кръстосана проверка дали въведеният ДДС номер съответства на данните на лицето, което купува (напр. чрез регистъра за ДДС). По този начин се гарантира, че в ръцете на потребителите няма да попадне райски газ над допустимите граници.
4. **Притежание на райски газ:** Притежаването на райски газ за развлечение — например в нощни заведения и в горните класове на гимназиите — ще бъде забранено в количества над два малки патрона. В миналото са били забранени само продажбите. Освен това ще бъде забранено да се продават патрони с райски газ за развлекателни цели, независимо от обема.

Очаква се законът да бъде внесен в парламента в началото на октомври 2022 г. Все още не е известно кога ще влязат в сила предложеното законодателство и новите правила за използване на патрони с райски газ за развлекателна цел.

## Проучване на случай от практиката 4: Литва

### Епидемиология

Въпреки че данните от Общото проучване на населението (GPS) не показват, че употребата на диазотен оксид е особено висока в Литва, тенденциите за периода 2016—2021 г. показват увеличаване на употребата на инхаланти от 2,2 на 5 % (Таблица 5). Трябва също така да се отбележи, че има само ограничени данни за употребата на диазотен оксид и че липсват предишни конкретни проучвания за употребата на диазотен оксид в Литва.

	2016 г.	2021 г.
Опитвали ли сте някога вещества за вдишване?	2,2 %	5 %

<b>Опитвали ли сте се някога диазотен оксид?</b>		
<b>Разпространение на употребата някога през живота</b>	0,2 %	0,6 %
<b>Никога</b>	1,9 %	4,4 %

**Таблица 5.** Употребата на диазотен оксид в Литва (Проучване на населението като цяло, 2016 г.; 2021 г.)

Друга тенденция, наблюдавана в Проучването на населението като цяло, е, че разпространението на употребата на диазотен оксид някога през живота е нараснало три пъти в Литва. Въпреки че броят на потребителите на диазотен оксид е нараснал значително, броят на тези, които никога не са опитвали диазотен оксид, също се е увеличил повече от два пъти. Трудно е обаче да се разбере дали тези промени може да са били повлияни от пандемията от COVID-19.

### Ответни мерки на политиката

През периода 2019—2020 г. се наблюдава нарастващ интерес от страна на обществото към диазотния оксид, и по-специално от страна на търговци на дребно, които желаят да закупят или да разпространяват диазотен оксид. Държавните органи като Министерството на здравеопазването и отдел „Контрол на наркотиците, тютюна и алкохола“ получиха много запитвания от обществеността и представителите на бизнеса относно възможностите за разпространение на диазотен оксид за развлекателни цели и условията, при които диазотният оксид може да бъде законно закупен в Литва. Наред с това бяха създадени все повече нови електронни магазини за продажба на диазотен оксид, като се съобщава, че нараства интересът към тях и нараства използването им по време на летните музикални фестивали. Анализирана беше и информацията, свързана с нарастване на употребата на диазотен оксид в други държави. Всичко това насочи вниманието към повишения интерес към употребата на диазотен оксид за развлечение и доведе до това държавните институции да започнат да обсъждат необходимостта от контрол на диазотния оксид. По това време продажбата и употребата на диазотен оксид са законни и не подлежат на специален контрол в Литва.

Важно е да се спомене, че Министерството на здравеопазването и Министерството на околната среда изразяват своята загриженост относно нарастващия обществен интерес от внос, използване и разпространение на диазотен оксид и призовават другите институции да предприемат действия. В отговор на тези опасения през 2019 г. отдел „Контрол на наркотиците, тютюна и алкохола“, който е националният компетентен орган за контрол и превенция на употребата на наркотици, изпрати официално запитване до браншовите организации и предприятията за търговия на дребно относно необходимостта от използване на диазотен оксид в тяхната законна дейност. Основната цел на това проучване беше да се направи оценка на необходимостта от законен диазотен оксид за промишлени цели в Литва. Събраните данни показаха, че няма значително търсене от страна на промишлеността за употребата на това вещество (само две дружества твърдят, че използват диазотен оксид за своите промишлени нужди). Резултатите от проучването показват, че азотният диоксид се използва широко като добавка в храните (E942), но отговорите на представителите на хранително-вкусовата промишленост не дават основания да се смята, че ще възникнат трудности, ако бъде забранен за промишлена употреба.

Отчитайки данните, събрани от юридическите лица, както и загрижеността на държавните органи, в Министерството на здравеопазването беше внесено предложение за въвеждане на ограничителни мерки относно диазотния оксид. След процедурата за нотифициране на Европейската комисия диазотният оксид беше включен в списъка на наркотичните и психотропните вещества, списък IV „Упойващи и психотропни вещества, разрешени за

медицински цели и/или използвани за нефармацевтични промишлени цели“. Това означава, че диазотният оксид може да се използва само за медицински и промишлени цели и само от дружества. Дружествата трябва да получат разрешение, преди да започнат дейността си. След издаването на такова разрешение се разрешава търговия само на едро с други одобрени дружества, а търговията на дребно е забранена. Освен това изпращането на диазотен оксид по пощата също е забранено и продажбата на диазотен оксид на физически лица също не е разрешена. Тези изисквания не се отнасят за здравните, научните и държавните институции. Законодателните изменения бяха приети на 1 октомври 2020 г.

След влизането в сила на тези законови изисквания обаче, имаше огромен натиск от хранително-вкусовата промишленост и Асоциацията на литовските готвачи и сладкари, които изразиха безпокойството си от ограничаването на достъпността на диазотния оксид. След обсъждане с представители на хранително-вкусовата промишленост и идентифициране на проблемите беше постигнат компромис между държавните органи и представителите на хранително-вкусовата промишленост. Регулирането относно диазотния оксид остава същото, но е направено изключение. От 25 декември 2020 г. се разрешава употребата на диазотен оксид, когато се предлага на пазара, използва и/или консумира като добавка в храните (E942), съгласно определението в Регламент (ЕО) № 1333/2008 на Европейския парламент и на Съвета от 16 декември 2008 г. относно добавките в храните. За това изключение не се изискват разрешителни или разрешения.

В резултат на това оттогава не са се появили нови електронни магазини за продажба на диазотен оксид, а съществуващите са закрити. Вече не се получават телефонни обаждания или запитвания относно употребата, вноса и разпространението на диазотен оксид за развлекателни цели.

## Проучване на случай от практиката 5: Ирландия

### Контрол на статута на диазотния оксид

Понастоящем диазотният оксид не е контролирано вещество съгласно Закона за злоупотребата с наркотици от 1977 г. Той може законно да се продава в сферата на общественото хранене и за промишлени цели. Законът за наказателното правосъдие (психоактивни вещества) от 2010 г. забранява продажбата, вноса или износа на психоактивни вещества. Съгласно този закон е незаконно да се продава диазотен оксид за психоактивните му свойства.

### Епидемиология

#### *Употреба на диазотен оксид при възрастните*

Разпространението на употребата на диазотен оксид не се следи редовно в Националното проучване на Ирландия за наркотиците и алкохола. Единственият източник на данни за употребата на диазотен оксид при възрастните е Европейското уеб проучване за наркотиците (EWSD) от 2021 г., в което Ирландия участва и което включва модул за диазотен оксид. В проучването са обхванати само лицата на възраст 18 и повече години, които са употребявали незаконни наркотици. Данните са събрани между март и май 2021 г.

В таблица 6 са представени най-новите данни за употреба на диазотен оксид сред респондентите в EWSD; от общо 4 398 респонденти, отговорили на този въпрос, 1,1 % са съобщили за употреба през последния месец, а други 3,7 % са използвали диазотен оксид през последната година. Общо 23,3 % някога са използвали диазотен оксид. Респондентите на възраст между 18 и 24 години е най-вероятно да са използвали диазотен оксид през последната година.

**Таблица 6.** Най-скорошна употреба на диазотен оксид сред респондентите в EWSD по пол и възрастова група (%)

	Всички	Мъже	Жени	18—24 години	25—34 години	≥35 години
През последния месец	1,1	1,2	1,1	1,9	0,8	0,2
През последната година (но не и през последния месец)	3,7	3,8	3,2	5,5	2,9	1,5
Преди повече от 12 месеца	18,5	20,2	15,1	12,5	23,0	22,1
Никога	76,7	74,8	80,6	80,1	73,4	76,2

Модулът относно диазотния оксид е завършен от 142 респонденти, 39 % от тях заявяват, че са използвали диазотен оксид за първи път през последната година, а 32 % са го използвали за първи път преди 1—2 години (Таблица 7). Поради малкия брой респонденти на възраст 35 и повече години, които са използвали диазотен оксид, резултатите са представени само за две възрастови групи — от 18 до 24 години и от 25 и повече години.

**Таблица 7.** Продължителност на периода от първата употреба на диазотен оксид по пол и възрастова група (%)

	Всички	Мъже	Жени	18—24 години	>25 години
	n=139	n=96	n=39	n=95	n=44
През последната година	38,9	36,5	43,6	42,1	31,8
Преди 1—2 години	31,7	32,3	33,3	35,8	22,7
Преди ≥3 години	29,5	31,3	23,1	22,1	45,5

Седемдесет и един от респондентите първоначално са използвали диазотен оксид в Ирландия, а 28 % са го използвали като туристи в Европа (Table 8). Лицата на възраст 25 и повече години е по-вероятно да употребяват диазотен оксид за първи път в Европа (37% спрямо 24%), отколкото лицата на възраст между 18 и 24 години.

**Таблица 8.** Място на първа употреба на диазотен оксид, по пол и възрастова група (%)

	Всички	Мъже	Жени	18—24 години	>25 години
	n=132	n=94	n=34	n=91	n=41
В Ирландия	71,2	72,3	67,7	75,8	61,0
Като турист в Европа	28,0	27,7	29,4	24,2	36,6
Като турист в Азия	0,8	0,0	2,9	0,0	2,4

През последната година 89 % от употребяващите диазотен оксид съобщават за рядка употреба (1—11 дни), а 11 % съобщават за нередовна употреба (12—51 дни); няма разлики по пол или възрастова група. Деветдесет и един процента от тях посочват, че са използвали диазотен оксид при вдишване от балон, докато 11 % са го вдишали от метална капсула. В обичаен ден, в който се използва диазотен оксид, 21 % от тях използват не повече от една метална капсула, а 26 % използват поне 10 метални капсули (Таблица 9).

**Таблица 9.** Брой на металните капсули, обикновено използвани за ден, в който се използва диазотен оксид, по пол и възрастова група (%)



Брой на металните капсули	Всички	Мъже	Жени	18—24 години	>25 години
	n=133	n=96	n=33	n=90	n=43
1	21,1	16,7	27,3	18,9	25,6
2—3	25,6	26,0	27,3	24,4	27,9
4—5	18,1	19,8	15,2	18,9	16,3
6—9	9,0	10,4	3,0	8,9	9,3
10	26,3	27,1	27,3	28,9	20,9

#### Контекст на употреба на диазотен оксид

Най-често използваните среди за използване на диазотен оксид са били на домашни партита (63 %) и у дома (59 %) (Таблица 10). Ниският процент на използване на диазотен оксид в клубове или барове (14 %) може да се обясни със затварянето на тези заведения в резултат на ограниченията, свързани с COVID-19.

**Таблица 10.** Условия, в които през последната година е използван диазотен оксид, по пол и възрастова група (%)

	Всички	Мъже	Жени	18—24 години	>25 години
	n=142	n=98	(n=40)	n=95	n=47
Домашно парти	62,7	66,3	55,0	64,2	59,6
У дома	58,5	62,2	50,0	60,0	55,3
Обществено място (улица, парк и др.)	16,2	19,4	10,0	19,0	10,6
Клуб или бар	14,1	16,3	10,0	15,8	10,6
Незаконна шумна веселба	12,0	11,2	15,0	10,5	14,9

Забележка: Респондентите имаха възможност да изберат повече от една опция.

Петдесет и три процента от респондентите твърдят, че хората обикновено споделят диазотен оксид с тях или им го предоставят безплатно (Таблица 11), докато 30 % обикновено го купуват от онлайн магазин.

**Таблица 11.** Обичаен източник на диазотен оксид, по пол и възрастова група (%)

	Всички	Мъже	Жени	18—24 години	>25 години
	n=131	n=91	n=36	n=90	n=41
Хората го споделят с мен или ми го дават безплатно	53,4	48,4	61,1	53,3	53,7
Закупуване от онлайн магазин	29,8	36,3	16,7	27,8	34,2
Закупуване от търговец на наркотици	9,9	9,9	11,1	10,0	9,8
Закупуване от търговец на наркотици в социалните медии	6,1	4,4	11,1	7,8	2,4
Закупуване от криптирани в интернет пазари (darknet, тъмна мрежа)	0,8	1,1	0,0	1,1	0,0

Забележка: Респондентите имаха възможност да изберат повече от една опция.

#### Употреба на диазотен оксид сред младите хора

Единствените налични данни за употребата на диазотен оксид сред младите хора (на възраст <18 години) са проучване на Planet Youth, проведено сред ученици, завършили първа гимназиална степен в училищата на Северния окръг Дъблин през 2021 г. Отговори на

въпросите относно диазотния оксид са дадени от 2 384 респонденти. Основните резултати са, както следва:

- 6,2 % от младежите и 5,3 % от девойките са използвали диазотен оксид;
- в общата извадка няма значими разлики в употребата по полов признак;
- налице е взаимодействие пол x клас, като момчетата от извадката, които са в петата си гимназиална година, имат значително по-голямо разпространение на употребата някога през живота в размер на 11,9 %;
- момче в петата гимназиална година от тази извадка увеличава шансовете за употреба някога през живота с 3,33 пъти (95 % CI: 1,86—5,94);
- интензивната употреба (т.е. повече от 40 случая на употреба някога през живота) е била ниска — 1 % от момчетата и 0 % от момичетата.

Пълните резултати ще бъдат налични на по-късен етап през 2022 г.

#### *Употреба на диазотен оксид по време на фестивали*

В онлайн проучване от 2019 г., проведено сред 1 193 посетители на ирландски фестивал на възраст 18 и повече години, се установява, че 28 % са използвали диазотен оксид при посещението си на музикални фестивали в Ирландия през последната година. От посетилите музикални фестивали в чужбина (n = 619), 38 % са използвали диазотен оксид. Респондентите в това проучване обикновено са използвали стимуланти като „клубни наркотици“ главно в рамките на модел на употреба на няколко наркотика (Ivers et al., 2022 г.).

#### **Достъпност на диазотния оксид**

В помощ на изготвянето на този технически доклад Merchants Quay Ireland направи кратко проучване сред 15 организации, членуващи в националния доброволчески сектор на наркотиците и алкохола. Осем от тях предоставят услуги само в Дъблин, четири предоставят услуги в Дъблин и други места, а три са разположени единствено извън Дъблин.

Нито един от респондентите не разполага с надеждни данни относно разпространението на употребата. Дванадесет обаче посочиха, че в техния район има достъп до диазотен оксид — 8 считат, че популярността му се е увеличила през последната година, а четири смятат, че популярността му се е запазила без промяна. Подчертан беше и спорадичният характер на популярността. Респондентите съобщават, че употребата може да бъде силно разпространена в продължение на няколко месеца, като е особено разпространена през уикендите, ваканциите и в почивните дни.

Що се отнася до достъпността, един респондент в от Дъблин отбелязва, че е достъпен в големи сини бутилки на цена 100 EUR на бутилка, както и в по-малки капсули, които струват 50 EUR на кутия. Младите хора организират закупуването на продукта от местен търговец на диазотен оксид, тъй като повечето магазини не им го продават, макар че се намира в някои от магазините с намалени стоки. Друг респондент съобщава, че има разлика в цената между онлайн покупки, при които стойността е 30 цента за метална капсула, и покупки на улицата, при които стойността може да достигне 2—5 EUR за метална капсула.

Респондентите разглеждат диазотния оксид като наркотик, който се използва предимно от по-млади хора, които употребяват и други наркотици. Двама респонденти посочиха няколко различни групи и контексти — лица в ранна тийнейджърска възраст, които използват диазотен оксид в парковете и пущинаците, и такива в късна тийнейджърска възраст, които го използват на домашни купони. Следва да се отбележи, че се наблюдава растяща тенденция хората в началото на 20-те си години да го използват по партита или като „предварително зареждане“, преди да излязат.

## Конфискации на диазотен оксид

Подадено е запитване до An Garda Síochána (националната полицейска служба на Ирландия) относно конфискации на диазотен оксид. Те отговориха, че през последните няколко години в Ирландия са извършени редица значителни конфискации на метални капсули, съдържащи диазотен оксид. Информация за броя и размера на конфискациите обаче не се публикува, тъй като все още има проблеми във връзка с криминалистичния анализ на диазотния оксид, който понастоящем е в ход.



**Фигура 7.** Изземване на над 59 000 метални капсули с диазотен оксид на стойност над 1,9 млн. евро в Мийт и Дъблин от Агенцията по приходите през декември 2021 г. (източник: , ) © Приходи

## Вреди, свързани с диазотния оксид

Искания за информация бяха подадени до редица източници с цел оценка на степента на вредите, свързани с диазотния оксид в Ирландия: Националната система за докладване на лечение при употреба на наркотици (NDTRS), Националният индекс за смъртни случаи, свързани с употреба на наркотици (NDRDI), Схемата за болнично стационарно проучване (HIPE) и отделенията за спешна помощ.

- Национална система за докладване на лечение при употреба на наркотици (NDTRS): В средата на 2020 г., в отговор на непотвърдени съобщения за увеличаване на употребата, NDTRS добави диазотния оксид в своята система. През 2020 г. са докладвани по-малко от пет случая на лечение. Предварителните данни за 2021 г. показват, че са докладвани 10 случая на лечение. По-голямата част от тези случаи са мъже, а средната възраст е 16 години. Всички тези случаи са нови, т.е. те никога не са били лекувани преди това, като по-голямата част от тях са употребили няколко наркотика едновременно, които са съобщили и за проблемна употреба на канабис.
- Национален индекс за смъртните случаи, свързани с употреба на наркотици (NDRDI): NDRDI не регистрира смъртни случаи на отравяне с диазотен оксид за периода 2004—2017 г. включително. Данните за периода след 2018 г. все още не са налични.
- Схема за болнично стационарно проучване (HIPE): HIPE регистрира информация за изписвания от болници в Ирландия. Отравянето с диазотен оксид попада в обхвата на код по ICD-10-AM T41.0 „Отравяне с инхалационни анестетици“; тъй като този код се използва за отравяне от всеки инхалационен анестетик, той не се отнася конкретно за диазотния оксид. Същевременно анализът на изписванията за периода 2018—2020 г. включително показва, че през този тригодишен период са отчетени по-малко от пет изписвания с диагноза T41.0.
- Отделения за спешна помощ: През 2022 г. беше публикуван доклад за отделни случаи, в който се описва представянето на двама младежи в спешното отделение на голяма градска университетска болница в Дъблин с прогресивна неврологична дисфункция, свързана с употребата на диазотен оксид (McCormick et al., 2022 г.). Болница в Дъблин

съобщава и за случай на подостра комбинирана дегенерация на гръбначния мозък вторично към употребата на диазотен оксид.

### **Въздействие на пандемията от COVID-19 върху употребата на диазотен оксид в Ирландия**

През 2020 г. Министерство на здравеопазването извърши проучване на районите на Работната група за наркотици и алкохол на местно и регионално равнище, с цел да установи модели и възникващи вреди, и включи набор от въпроси, свързани с диазотния оксид. Повечето райони докладват за употреба на диазотен оксид в техния район и считат, че тази тенденция се появява преди COVID-19, като през този период е отчетено значително нарастване на употребата. През същия период имаше повишено внимание от страна на медиите и беше изразена значителна загриженост във връзка с употребата на наркотици на обществени места и отпадъците, свързани с употреба на наркотици в някои зони в резултат на събирането на младежи по време на ограничените мерки поради пандемията от COVID-19. В резултат на това бяха проведени редица уебинари за местно образование и бяха разработени нови ресурси за информиране на загрижените родители и за предоставяне на съвети за намаляване на вредите за хората, които използват диазотен оксид.

### **Проучване на случай от практиката 6: Португалия**

Португалските органи наблюдаваха ситуацията по отношение на употребата на диазотен оксид за развлечение. По-голямата част от данните, представени в този конкретен случай, са от 2021 г.

#### **Достъпност**

В доклади на правоприлагащите органи се споменава разпространението, продажбата на дребно и употребата на диазотен оксид чрез търговски обекти (заведения), чрез улична мрежа или на партита, провеждани на улицата или в частни домове, както и чрез уебсайтове или чрез контакти чрез социални мрежи.

- През 2020 г. не са докладвани случаи на употреба или конфискации на диазотен оксид (бутилки или балони).
- През 2021 г. са регистрирани около 93 случая на конфискации на диазотен оксид (бутилки или балони), а именно в Лисабон, Сетубал и Фаро. Иззети са около 300 до 400 единици различни по размер метални капсули и бутилки.
- През 2022 г. до момента са регистрирани около 35 случая на конфискации на диазотен оксид (бутилки или балони).

Бутилките с диазотен оксид, конфискувани от правоприлагащите органи на различни места, са вписани с код „UN1070“, който, според Ръководството за намеса при спешни случаи с опасни химични, биологични и радиологични материали, съответства на азотния оксид.



**Фигура 8.** Примери за конфискации на диазотен оксид през периода 2021—2022 г. от португалски правопривагащи органи (източник: ) © Guarda Nacional Republicana

### Контролиран статут

Диазотният оксид не е включен като забранено вещество в правния режим, приложим за трафика и употребата на наркотици и психотропни вещества, Наредба-закон 15/93 от 22 януари. Поради това, що се отнася до пускането на пазара за консумация от човека, до момента не съществува наказателна процедура, която да бъде предприета в тази ситуация.

След извършените през 2021 г. конфискации и за преодоляване на заплахата за общественото здраве в резултат на употребата на диазотен оксид за развлекателни цели, лесния достъп до него и необходимостта от защита на „принципа на предпазните мерки за здравето“, Генерална дирекция „Интервенции за пристрастено поведение и зависимости“ (SICAD) внесе предложение до Министерството на здравеопазването за регулиране на продажбата и употребата на диазотен оксид. Предложението е одобрено и от 8 септември 2022 г. диазотният оксид е класифициран като забранено психоактивно вещество и е включен в списъка на NPS съгласно Заповед № 232/2022 от 7 септември 2022 г. <sup>(10)</sup> (актуализация на Наредба-закон № 54/2013 от 17 април).

### Разпространение на употребата

В най-новите проучвания, проведени от „SICAD“ (ECATD-CAD 2019, ESPAD 2019, Национален ден на отбраната 2019 г., Европейско уеб проучване 2021 г.), не се споменава употребата на диазотен оксид.

### Мерки на национално равнище

През 2021 г. правопривагащите органи изготвиха доклад за нарастващата употреба на диазотен оксид с развлекателни цели, в който се дадоха препоръки за увеличаване на данните за продажбите на балони с диазотен оксид за консумация от човека, както се потвърждава и от броя на конфискациите, извършени през тази година. Целта му беше да се повиши

<sup>(10)</sup> <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/232-2022-200734331>

осведомеността, да се предупредят различните компетентни органи, които отговарят за решаването на проблема, и ако е необходимо, да се преразгледа нормативната уредба за веществото.

През 2021 г. беше създадена неформална междуведомствена работна група. Вземайки предвид наличните данни и вредите, които може да причини употребата на диазотен оксид за развлекателни цели, тази група реши да предложи регулаторни мерки за намаляване на достъпа на широката общественост до веществото и за контрол на търговията, като се обърне особено внимание на непълнолетните лица.

## Проучване на случай от практиката 7: Обединеното кралство

### Епидемиология

Азотният оксид се е превърнал в едно веществата, с които се злоупотребява най-често в Англия и Уелс, особено сред младите хора. Министерството на вътрешните работи публикува данни за злоупотребата с наркотици от Проучването на престъпността за Англия и Уелс, включително данни за разпространението на употребата на диазотен оксид, считано от 2012—2013 г. Те са обобщени в таблица 12 по-долу. През периода 2014—2015 г. и 2015—2016 г. въпросите за употребата на диазотен оксид не бяха включени в проучването.

Година	16—59-годишни	16—24-годишни
2012/2013 г.	2,0 %	6,1 %
2013/2014 г.	2,3 %	7,6 %
2016/2017 г.	2,6 %	9,3 %
2017/2018 г.	2,3 %	8,8 %
2018/2019 г.	2,3 %	8,7 %
2019/2020 г.	2,4 %	8,7 %

**Таблица 12.** Разпространение на употребата на диазотен оксид през последната година в Англия и Уелс (Обединено кралство, Министерство на вътрешните работи, 2013 г., 2014а, 2017 г., 2018а, 2019 г., 2020 г.)

Резултатите от проведеното през 2019/20 г. проучване на престъпността в Англия и Уелс показват, че през последните 12 месеца 2,4 % от възрастните на възраст между 16 и 59 години и 8,7 % от лицата на възраст между 16 и 24 години са използвали диазотен оксид. Това се равнява на около 796 000 и 549 000 души. В резултат на това диазотният оксид е вторият най-разпространен наркотик сред младите хора на възраст между 16 и 24 години (след канабиса), а третият е най-разпространен сред възрастните на възраст между 16 и 59 години (след канабиса и кокаина на прах) (Министерство на вътрешните работи на Обединеното кралство, 2020 г.).

Алтернативен източник на данни за разпространението на употребата на диазотен оксид е Глобалното проучване на наркотиците (GDS), което събира данни от глобални участници в онлайн проучване. Проучването използва метод, който не се базира на вероятностите и се формира от самостоятелно подбрана извадка, съставена от хора, за които е по-вероятно от средностатистическото да са мъже, млади и да използват наркотици, (съгласно проучването от 2018 г. 54 % от общата извадка са посочили, че са употребявали незаконни наркотици през предходната година). Поради това данните не са подходящи за предоставяне на оценки за разпространението на употребата сред общото население, но могат да се използват за оценка на тенденциите по отношение на употребата на наркотици сред тази конкретна подгрупа употребяващи наркотици. По отношение на диазотния оксид респондентите на GDS от Обединеното кралство съобщават за разпространение на употребата през последната година съответно от 27,2 %, 20,5 % и 24,7 % през 2011/2012 г., 2013 г. и 2014 г. Разпространението на употребата някога през живота, докладвано от респондентите на GDS в Обединеното кралство, е било съответно 49,6 %, 38,6 %, 38 %, 38 % и 31 % за годините 2011/2012, 2013, 2014, 2016 и 2017 г. Отчетеното разпространение през последния месец на 2013 г. е 7,7 % (ACMD, 2015 г.;

Глобално проучване на наркотиците, 2015 г.; Kaar et al., 2016 г.; Министерство на вътрешните работи на Обединеното кралство, 2018b).

В проучване сред 330 хомосексуални мъже в гей клубове в Лондон разпространението някога през живота е 28,1 %, а през последната година е 11,9 % (ACMD, 2015 г.; van Amsterdam et al., 2015 г.).

В проучване, проведено през 2017 г. сред лица на възраст между 18 и 25 години в Обединеното кралство, 77,1 % (n = 108) са чували за наркотика „hippy crack“, а 27,9 % (n = 39) са взели „hippy crack“ през последните 12 месеца. От общо 39 участници, които са посочили, че са имали предишен опит с употреба на „hippy crack“, мнозинството (n = 27) са го правили повече от един път през изминалата година. От това следва, че само седем употребяващи са приемали наркотика 10 или повече пъти. Количеството, приемано за всеки отделен случай, е варирано, като 46,2 % (n = 18) са приемали еднократно или два пъти на едно сядане, но по-голямата част от тях са приемали  $\geq 3$  и някои дори над 20 пъти. Повечето употребяващи посочват, че предпочитат да го използват с приятели, а не самостоятелно (Ehirim et al., 2018 г.).

Въз основа на данните от GDS за 2014 г. за Обединеното кралство сред употребяващите през последната година най-често прилаганият метод за вдишване е бил от балон (94,2 %), следван от сифон за бита сметана (4,8 %). Най-често срещаният източник на диазотен оксид през последната година са приятелите (60,2 %), следвани от интернет (50,7 %), фестивалите (48,3 %), търговците (14,1 %), магазините за продукти, свързани с канабис (12,1 %) и супермаркетите (6 %). Най-често срещаното място на употреба е на домашни партита (82,5 %), следвано от фестивали (73,7 %), у дома (49,7 %), в клубове (42,5 %) и на работното място (2,2 %) (ACMD, 2015 г.).

В проведеното през 2016 г. дигитално проучване на NHS „Тютюнопушене, пиене и употреба на наркотици сред младите хора в Англия“ 9 % от учениците на възраст между 11 и 15 години заявяват, че им е бил предложен диазотен оксид, а 4 % отговарят, че са използвали наркотика през последната година (Вътрешно министерство на Обединеното кралство, 2018b).

Еднократна информация, предоставена от Службата за национална статистика, показва броя на смъртните случаи, свързани с диазотен оксид, между 1993 и 2017 г. Макар че броят на тези лица е много малък, са налице признаци на възходяща тенденция. Ако разгледаме прогнозния среден брой на смъртните случаи за периоди от 5 години, средният брой достига своя връх от малко под пет смъртни случая годишно средно за периода 2013—2017 г. (Служба за национална статистика, 2018 г.; Rough и Brown, 2020 г.).

Според Службата за национална статистика между 2001 и 2020 г. в Англия и Уелс са регистрирани 56 смъртни случая, свързани с диазотен оксид, като 45 от тези случаи са регистрирани от 2010 г. (Служба за национална статистика, 2022 г.).

### **Ответни мерки на политиката**

Опасенията относно нарастването на употребата на диазотен оксид за развлечения бяха изразени в писмо от Консултативния съвет относно злоупотребата с наркотици (ACMD) до министъра на вътрешните работи и министъра на здравеопазването през 2015 г. (ACMD, 2015 г.). По това време продажбите на диазотен оксид на лица под 18 години вече са незаконни посредством Закона за интоксикаращите вещества (Предлагане) от 1985 г. През 2011 г. Британската асоциация за състени газове публикува брошура за опасностите от злоупотреба с промишлени газове, включително от диазотния оксид, и оттогава работи за повишаване на осведомеността за злоупотребата с газове, като се среща със заинтересованите страни. През 2014 г. Министерството на вътрешните работи публикува насоки за ограничаване на предлагането на диазотен оксид за развлекателни цели (Министерство на вътрешните работи на Обединеното кралство, 2014b), а в писмото си до организаторите на фестивали през 2013 и 2014 г. министърът на предотвратяването на престъпността подчерта и рисковете, свързани с употребата на газове за развлекателни цели, включително диазотен оксид. Същата година в съобщение за медиите (ACMD, 2015 г.) Асоциацията на местните власти публикува национално предупреждение за въздействието на диазотния оксид върху общественото здраве.

В писмото си от 2015 г. ACMD препоръчва правителството да работи съвместно с промишлеността и търговците на дребно, за да разбере по-добре веригата на доставки, включително областите на уязвимост, и да повиши осведомеността сред големите търговци на дребно относно пазара за развлечения, с цел да бъдат установени ключови характеристики на

злоупотребата, като например покупки на големи количества и комбинираната продажба на „крекери“. ACMD препоръчва също така местните съвети да обмислят действия във връзка с антисоциалното поведение (нерегламентираното изхвърляне на отпадъци), свързано с използването на диазотен оксид, чрез съдебни разпореждания на местните съдилища, и насърчава NHS PROTECT да гарантира, че NHS Trust и свързаните с него медицински съоръжения са напълно информирани относно въпроса за присвояване на бутилки с газ за медицински цели с помощта на публикуваното наскоро ръководство. И накрая, ACMD препоръчва Министерството на здравеопазването да очертае съществуващите одитни процеси, които противодействат на отклоняването и злоупотребата в болници и други медицински заведения (ACMD, 2015 г.).

От 2016 г. диазотният оксид попада в обхвата на Закона за психоактивните вещества (ЗПВ) и подаряването или предлагането му е незаконно поради психоактивното му въздействие. Не е незаконно да се притежава диазотен оксид, освен когато се планира той да бъде доставян. Притежаването на диазотен оксид в затвора също е престъпление (Rough и Brown, 2020 г.).

През 2018 г. ЗПВ беше преразгледан от Министерството на вътрешните работи. В доклада се заключава, че употребата на диазотен оксид (от всички възрастни хора) не е била засегната от закона, макар че съществуват ограничени хронологични данни, които могат да се използват за правене на сравнения (Министерство на вътрешните работи на Обединеното кралство, 2018b).

През септември 2021 г. министърът на вътрешните работи на Обединеното кралство изпрати писмо до председателя на ACMD, в което призова съвета да извърши актуализирана оценка на вредите за здравето и обществото от диазотния оксид и въз основа на оценката да препоръча дали диазотният оксид следва да бъде контролиран съгласно Закона за злоупотребата с наркотици от 1971 г. (Министър на вътрешните работи на Обединеното кралство, 2021 г.).