

Dušični oksidul - upotreba, toksičnost, zloupotreba

Petrić, Zvonimir; Žuntar, Irena

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2014, 70, 1 - 8**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:865946>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-05-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Dušični oksidul – upotreba, toksičnost, zloupotreba

ZVONIMIR PETRIĆ, IRENA ŽUNTAR

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

UVOD

Smijeh povezuje naš um, tijelo i duh, vraća ih u ravnotežu, donoseći radost nama i drugima oko nas. Dokazana je činjenica da humor olakšava posao, nadahnjuje, povezuje ljude, ali i izaziva mnoge pozitivne fizičke promjene u tijelu (1).

Istraživanja pokazuju da su razine serumskog kortizola i adrenalina smanjene nakon smijanja. Kortizol i adrenalin se inače povisuju tijekom odgovora na stres. Poznato je da hormoni stresa potiskuju imunološki sustav, a povisuju krvni tlak. Zbog toga su znanstvenici zaključili da se smanjenjem razina ovih dvaju hormona smijehom može povećati aktivacija imunološkog odgovora, odnosno smanjiti visoki krvni tlak (2).

Smijeh može biti potaknut i različitim opijatima i supstancijama koje se koriste za izazivanje ugone i psihostimulaciju (npr. amfetamini i LSD). Takve supstancije imaju potvrđeno farmakološko djelovanje, vrlo dobro poznatu toksikologiju i štetne učinke. Kroz prizmu takvih supstancija koje potiču na smijeh ističe se dušični oksidul – poznat pod imenom rajski plin. Danas je vrlo lako dostupan za kupnju i povoljne cijene, a osim farmaceutima i liječnicima, poznat je u prehrambenoj industriji – slastičarima i u automobilizmu – vozačima utrka. Bez obzira na kontekst upotrebe i industrija koje ga danas koriste u profesionalne svrhe, svi znaju za njegov učinak euforije i izazivanja smijeha pri inhalaciji.

Cilj ovog rada bio je pregledati dostupne literaturne i druge podatke koji se odnose na lako dostupan dušični oksidul, često percipiran kao benevolentno sredstvo za zabavu, koja nepažnjom može završiti tragično o čemu postoje i dokumentirani slučajevi.

Svojstva i upotreba

Dušični oksidul (engl. *nitrous oxide*) poznat i kao plin smijavac (engl. *laughing gas*), oficinalna je ljekovita tvar u britanskoj, japanskoj, europskoj i američkoj farmakopeji, kemijskog imena – dinitrogen oksid. U prehrambenoj industriji poznat je pod

E brojem 942, a ujedno je implementiran u GRAS (engl. *Generally Recognized As Safe*) listu tvari. U Kanadi ga regulatorno svrstavaju u listu prihvatljivih ne-medicinskih tvari. Prema funkcionalnosti u farmaciji pripada kategoriji aerosolskih propelenata, dok je u medicini kategoriziran u inhalacijske anestetike (3). Najčešća upotreba dušičnog oksidula u farmaceutskoj industriji je kao propelent za topikalnu primjenu aerosolskih pripravaka, gdje je pohranjen u spremniku pod tlakom kao komprimirani plin. Također se koristi u ambalaži sredstava za čišćenje i poliranje u kućanstvu te kozmetici. Prednosti komprimiranih plinova su niska cijena, slaba toksičnost te odsutnost mirisa i boje. S obzirom na ukapljene plinove koje isto nalazimo u ambalažama, tlak ovih plinova se malo mijenja s obzirom na temperaturu, a tlak u ambalaži slabi kako se troši sam proizvod. Dušični oksidul je uz to i slatkastog okusa. Gustoća plina je $1,53 \text{ g/cm}^3$. Nije zapaljiv, ali podržava gorenje. Topljiv je u kloroformu, eteru i mastima. Na temperaturi iznad $500 \text{ }^\circ\text{C}$ raspada se na dušik i kisik. Miješanjem s amonijakom, vodikom i gorivima nastaju eksplozivne smjese. Dušični oksidul je općenito kompatibilan sa svim materijalima u farmaceutskoj industriji, iako može biti blagi oksidans. Odobren je kao aditiv u hrani (3). U prehrambenoj industriji je čest sastojak ambalaže na osnovu vrećica, gdje sprječava kvarenje hrane zbog posrednog učinka istiskivanja kisika, što onda neposredno djeluje na aerobne bakterije (4).

Pri zagrijavanju dušičnog oksidula na visokoj temperaturi nastaje dušik i kisik. Takva se reakcija događa i pri izgaranju u automobilskim motorima koji koriste oksidul kao dodatak standardnom gorivu. Višak kisika koji nastaje osigurava bolje izgaranje standardnog goriva, stoga se dušični oksidul svrsishodno injicira u ukapljenom obliku u trkaće automobile kako bi motoru dao više snage (5). Dušični oksidul se pod tlakom lagano otapa u kremastoj strukturi tvari uz neophodnu prisutnost masnih tvari, dok se pri smanjivanju tlaka stvara fina kremasta pjena, četiri puta većeg volumena (sa zrakom je 2 puta veća). Prethodno je ukratko opisan postupak koji se najčešće koristi u pripravi kremastog šlaga, pjena i različitih kulinarskih umaka. Unutar pola sata nastupa drenaža pjene zbog koje pjena nestaje (6).

Očita je višestruka uloga dušičnog oksidula u prehrambenoj industriji kao konzervansa i antioksidansa u jednom, te njegov dekoracijski karakter u kulinarstvu. Svrha u farmaciji je uniformna i odijeljena od medicinske upotrebe kao anestetika.

Farmakotoksikološke značajke dušičnog oksidula

Dušični oksidul ima različite učinke na organske sustave. U respiratornom sustavu dušični oksidul povećava frekvenciju disanja i smanjuje volumen udisaja, s minimalnom promjenom minutne ventilacije i parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida. Deprimira respiracijski odgovor na hipoksiju, povećava protok i volumen krvi u mozgu, što povećava intrakranijalni tlak, a time ujedno povećava i metaboličke potrebe za kisikom (7).

Utvrđena su modulatorna djelovanja na različite ionske kanale, među kojima su i kalijevi kanali, što sigurno čini glavni mehanizam njegovih brojnih učinaka. Utvrđeno je da djeluje i na druge kanale i receptore unutar živčanog sustava. Kao obrazloženje njegovog vrlo izraženog analgetskog učinka navodi se interakcija s endorfinima i descendentnim noradrenergičkim sustavom (8). Subanestetske doze i kod životinja također dovode do povećanja cerebralnog protoka krvi, intrakranijalnog tlaka i jednakog učinka na organe kao u ljudi (9).

Dušični oksidul pokazuje srednje jaku blokadu N-metil-D-aspartatnih (NMDA), gama-amino maslačnih (GABA_c) i 5-hidroksitriptaminskih (5HT₃) receptora, a blago potencira GABA-a i glicinske receptore. Anestetsko, halucinogeno i euforijsko djelovanje dušičnog oksidula je vjerojatno uzrokovano inhibiranjem signalnog puta preko NMDA receptora (10).

Dušični oksidul može oponašati učinak dušičnog oksida (NO) u centralnom živčanom sustavu, što možda može biti povezano s analgezijom i anksiolitičkim djelovanjem (8, 11).

U testovima anksioznosti oksidul je pokazao vrlo dobro anksiolitičko djelovanje koje je posredovano pomoću GABA_A receptora, a parcijalno je anksioliza reverzibilna davanjem flumazenila – antagonist benzodiazepinskih receptora. Zanimljivo je da su životinje tolerantne na benzodiazepine imale toleranciju i za dušični oksidul (11). Kada je ljudima davan 30 % dušični oksidul zajedno s flumazenilom (antagonistom benzodiazepinskih receptora) nije se osjetio nalet euforije. Iz toga proizlazi da je klinički uz analgeziju sigurno prisutna i vrlo poželjna anksioliza (12).

Kada je dušični oksidul davan štakorima pokazalo se da je s euforičkim djelovanjem povezan mezolimbčki sustav koji je aktivan kod nagrađivanja životinje s posljedičnim aktiviranjem dopaminergičkih neurona, vjerojatno preko antagoniziranja NMDA receptora. Ovo je i mogući bitni čimbenik izazivanja napadaja nekontroliranog smijeha, ovisno o koncentraciji (13). U usporedbi s dušikom, topljivost dušičnog oksidula je u krvi puno veća (trideset i sedam puta) pa dolazi do širenja tjelesnih šupljina koje sadrže zrak, budući da svaku molekulu dušika zamjenjuje 36 molekula dušičnog oksidula. Time može doći do povećanja volumena elastičnih tjelesnih šupljina poput crijeva, zračne embolije u plućima te povećanja tlaka u šupljinama koje se ne mogu širiti, kao što su sinusi ili srednje uho (7, 8).

Prema sigurnosno-tehničkom listu kemikalija, dušični oksidul je uz CAS broj 010024-97-2 (engl. *Chemical Abstract Service*), definiran i EC brojem 233-032-0 (engl. *European Commission number*). Razvrstavanje dušičnog oksidula prema uredbi europske zajednice (EZ br. 1272/2008), kao mjerodavne pravne reference, odnosno CLP-a (engl. *Regulation on Classification, Labelling and Packaging*), je klasificirano kao oksidirajući plin – kategorija 1., s oznakom opasnosti »Opasnost« te oznakama upozorenja uz pripadajuća objašnjenja. Slikovno su prikazani i piktogrami opasnosti

sa simbolima »Plamen iznad prstena« i »Plinska boca« kojima se sugerira mogućnost uzrokovanja ili pojačavanja požara i oksidativnog učinka te ispravan način skladištenja. Oznake upozorenja i oznake obavijesti također upućuju da može uzrokovati kriogene opekline te je prilikom rukovanja potrebna oprema – rukavice, zaštita za lice i oči. Ukoliko dođe u dodir s kožom ili kriogenih opekline, zamrznute dijelove treba odmrznuti mlakom vodom, a zahvaćeno područje ispirati tijekom petnaest minuta, staviti sterilnu gazu te zatražiti liječničku pomoć. Ne preporuča se ispuštanje većih količina oksidula u okoliš, jer pridonosi efektu staklenika. Granične vrijednosti izloženosti dušičnom oksidulu (GVI) su koncentracije od 50 ppm odnosno 90 mg/m³ (14, 15, 16).

Maksimalna granica dopuštenom izlaganju dušičnom oksidulu je u koncentraciji od 25 ppm odnosno 46 mg/m³, dok je letalna koncentracija u krvi iznad 350 mg/L (17). Važno je napomenuti i neposredni poželjni učinak ubrzavanja oporavka od anestezije halogeniranim anesteticiima pri istodobnoj primjeni (7, 18).

Mnogi inhalanti, gdje pripada i dušični oksidul, mogu uzrokovati depresiju disanja i dovesti tijelo u neprimodno stanje relaksacije, kada ono gubi sposobnost reakcije na adrenalin. Pri takvom stanju, bilo kakva situacija koja objektivno i nije neka prijatna kojom bi porasla koncentracija adrenalina u tijelu – poput zvuka, iznenadnog tona, šuma i sl. u ovom slučaju dovodi do naglog porasta adrenalina, na što miokard ne može adekvatno odgovoriti. Posljedično dolazi do srčanog aresta. Zato se upozorava da se kod osoba koje su pod utjecajem inhalanata ne pravi nikakva iznenadna buka, zastrašivanje ili uzbuđivanje, jer to osobu može doslovno ubiti (19).

Inhaliranje osim što nosi rizik od zamrzavanja dijelova dišnog sustava, nosi i rizik od već prije spomenutog istiskivanja kisika iz pluća, gdje prekomjerne doze mogu uzrokovati nereagiranje centra za disanje, pa tako osoba pada u san i može prestati disati. Kod dugotrajne izloženosti zamjećena je leukopenija, trombocitopenija, megaloblastična anemija (8, 19).

Zbog oksidativnog učinka, oksidul može oksidirati kobalt u cijanokobalaminu (vitamin B12) koji je inače kofaktor enzima metionin sintetaze i sniziti razinu tetrahidrofolata i S-adenozil metionina. Zbog ovisnosti hematopoeze o tim faktorima posljedično dolazi do promjena biokemijsko-hematoloških parametara (18). Produžena ili učestala primjena dušičnog oksidula može rezultirati megaloblastičnim promjenama koštane srži, mijeloneuropatijom, te subakutnom kombiniranom degeneracijom leđne moždine. Međutim, zabilježeni su slučajevi neurotoksičnosti već nakon kratkotrajnog, jednokratnog izlaganja dušičnom oksidulu tijekom anestezije kod bolesnika koji od ranije imaju nedijagnostičiranu, subkliničku sliku manjka vitamina B12 (7, 8).

Danas se smatra da ne postoji opasnost od kancerogeneze zbog izlaganja oksidulu (9). Kod dugotrajne upotrebe te zloupotrebe dušičnog oksidula, moguća je pojava delirija, paranoje i halucinacija (20). Kod žena je uočena smanjena sposobnost

začeca pri dugotrajnoj izloženosti i rizik za spontani pobačaj. Kod dojilja nije uočen ulaz u mlijeko (21). Prema nekim autorima, zdravstvene djelatnice koje su bile izložene duži period dušičnom oksidulu imale su dva do tri puta veću incidenciju spon-tanih pobačaja, smanjenja plodnosti i nastanka kongenitalnih anomalija (18, 22).

Zanimljivo je što postoje stručnjaci koji daju oprečna mišljenja o fetotoksičnosti i rezultate studija kojima su pokazali da nije bilo utjecaja na plod (18, 23).

Iz navedenog je očigledno da su potrebna daljna istraživanja da bi se objasnio fetotoksični učinak. Dok se sa sigurnošću ne utvrdi i nedvojbeno ne dokaže štetan učinak na plod, svakako se savjetuje oprez kod upotrebe dušičnog oksidula i korište-nje odgovarajućih tehnika primjene s minimalnim mogućnostima kontaminacije (8, 18).

Treba napomenuti da je neurotoksičnost inhalanata često maskirana, zamije-njena i krivo tumačena kao neki metabolički ili nutritivni nedostatak, ili pak krivim dijagnozama degenerativnih i demijelinizirajućih bolesti. Preciznim instrumentima poput NMR-a (nuklearne magnetske rezonancije) moguće je sa sigurnošću eliminirati krive dijagnoze i utvrditi zloupotrebu (24).

Zloupotreba dušičnog oksidula

S toksikološkog stajališta dušični oksidul ima nizak potencijal zluporabe, jer zbog karakteristika brze eliminacije te kratke euforije, od nekoliko minuta, većini nije izbor za zloupotrebu (25). Unatoč tim toksikološkim činjenicama u praksi su zabi-lježeni slučajevi trovanja s letalnim ishodom.

U Americi je jedno od desetero djece do trinaest godina, inhaliralo različita ota-pala i inhalante da osjete »čarobnu senzaciju« dok je zloupotreba dušičnog oksidula zamijećena već u osnovnim školama. Populacija koja često rekreativno zlupotre-bljava inhalante su i homoseksualci koji inhaliraju zajedno amil nitrit i dušični oksidul. Pretpostavlja se da ih koriste za dilataciju sfinktera i ukrućivanje penisa. Rađena je studija koja nije našla korelaciju između većeg protoka krvi u penisu radi bolje erekcije i utjecaja inhalanata (24). HT Milhorn pak ističe da je naopasniji rizik od zluporabe inhalanata sindrom iznenadne smrti (engl. *sudden sniffing death syn-drome*), dok pri pražnjenju ambalaže može doći do laringospazma i smrzavanja dišnih puteva s letalnim ishodom (26).

U Hrvatskoj je poznat slučaj smrtno stradale trudnice na Klinici za porodiljstvo i ginekologiju KBC-a Split zbog toga što je greškom korišten dušični oksidul (27). Slučaj koji je potresao izraelsku javnost je incident grupe prijatelja koji su ukrali spremnik oksidula iz ordinacije svog stomatologa. Nepravilnom i prekomjernom inhalacijom nastupila je asfiksija i iznenadna smrt dvoje prijatelja (28). Londonsku je javnost zgrozila liječnička pogreška, kada je trogodišnjoj djevojčici na hitnom prijemu, radi iznenadnih konvulzija, dežurni liječnik umjesto kisika dao čisti dušični oksidul. Djevojčica je preminula, unatoč brzom pružanju prve pomoći (29).

U Londonu se 2012. dogodila iznenadna smrt dječaka koji je nakon inhalacije aerosola »Smelly balloon«, kupljenog u dućanu, završio u jednomjesečnoj komi, a naposljetku je dobio oštećenje mozga i srčani udar. Toksikološka analiza je pokazala da je za smrt odgovorna vjerojatno smjesa butan-pentan-oksidul. Sprej je nakon tragedije povučen iz prodaje. Nadalje, dušični oksidul uličnim jezikom znan kao »hippy crack«, druga je najpopularnija legalna droga u Engleskoj (30). Na inicijativu britanske vlade provedeno je istraživanje na nacionalnoj razini, a koje je pokazalo da je 350 000 mladih u dobi od 16 – 24 godine (6,1 %) inhaliralo dušični oksidul (31). Pitanje je hoće li ovakvi zabrinjavajući podaci pokrenuti pravno djelovanje u smislu ograničavanja prodaje i dostupnosti.

Za sada rajski plin ostaje lako dostupan preko interneta po povoljnoj cijeni, a na kraju zabava rajskim plinom ne ispada baš rajska, zar ne?

ZAKLJUČAK

Dušični oksidul svojim sinonimima rajski plin, plin smijavac laicima suptilno sugerira percepciju lakomislene zabave tom »rajskom« molekulom. Liječnici i farmaceuti su vrlo dobro upoznati s njegovim učincima i primjenom u profesionalne svrhe. Proširenjem upotrebe na prehrambenu i automobilsku industriju u kojima većina ipak nije svjesna posljedica zloupotrebe, bitna je uloga farmaceuta koji svojim znanjem poznaje i drugu – ne tako rajsku stranu priče te može biti od velike koristi pri pružanju informacija, edukaciji i smanjenju potencijalnih štetnih događaja.

Pri izlaganju dušičnom oksidulu zabilježeni su slučajevi toksičnog djelovanja s posljedičnim biokemijskim i kliničkim manifestacijama poput leukopenije, trombocitopenije, methemoglobinemije te megaloblastične anemije i polineuropatije.

Zbog slučajeva s letalnim ishodom pri korištenju dušičnog oksidula, uvijek se savjetuje poduzimanje mjera opreza kojima bi se rizik od incidenata doveo na minimum.

Nitrous oxide – use, toxicity, abuse

by Z. Petrić, I. Žuntar

Abstract

Nitrous oxide, known as laughing gas, is used for maintenance of anesthesia and analgesia. For anesthesia, nitrous oxide is commonly used with oxygen as part of a balanced technique in association with other inhalational agents. Nitrous oxide is a food additive, car speed adder and in pharmaceutical industry is used as propellants for topical pharmaceutical aerosols.

Exposure to nitrous oxide for prolonged periods, either by continuous or by intermittent administration, may result in hematological and neurological toxicity.

There has been reported death cases associated with medicinal use of nitrous oxide. Due to the recent popularity of abusing nitrous oxide, precaution is always advised and should not be ignored because of the lethal consequences.

1. Smijeh je najbolji lijek, <http://www.jglobitelj.hr/>, datum pristupa: 20.12.2013.
2. Lefcourt H. Humour and Immune system functioning. HUMOR. 1990; 3:305–321.
3. Rowe RC, Shesky PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6. ed. RPS Publishing, 2009.; 463.
4. Kotsonis FN, Burdock G. Food Toxicology. U: Cessaret and Doull's Toxicology – The Basic Science of Poisons, Klaassen CD, urednik. McGraw-Hill, 2008.; 1198.
5. Plinovi u motorima, <http://www.howstuffworks.com/>, datum pristupa: 20.12.2013.
6. Dušični oksidul, <http://mattson.creighton.edu/N2O/>, datum pristupa: 20.12.2013.
7. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. New York: McGraw Hill, 2009.; 221–240.
8. Sažetak opisa svojstavalijeka, 2011., <http://www.almp.hr/>, datum pristupa 20.12.2013.
9. Steffey EP. Inhalation anesthetics. U: Veterinary Pharmacology and Therapeutics., Richard AH, urednik. Blackwell Publishing Professional, 2001.; 184–213.
10. Yamakura T, Harris RA. Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels: Comparison with isoflurane and ethanol. Anaesth J. 2000; 93: 1095–1101.
11. Emmanouil DE, Johnson CH, Quock RM. Nitrous oxide anxiolytic effect in mice in the elevated plus maze: Mediation by benzodiazepine receptors. Psychopharmacology 1994; 115:167–172.
12. Zacny JP, Yajnik S, Coalson D i sur. Flumazenil may attenuate some subjective effects of nitrous oxide in humans: A preliminary report. Pharmacol Biochem Behav. 1995; 51:815–819.
13. Maze M, Fujinaga M. Recent advances in understanding the actions and toxicity of nitrous oxide. Anaesth J. 2000; 55:311–314.
14. Sigurnosno – tehnički list, <http://toksikologija.gotdns.com/>, datum pristupa: 20.12.2013.
15. Zakon o kemikalijama, Narodne novine 2013. broj 18, (NN/18/13)
16. Pravilnik o razvrstavanju, označavanju, obilježavanju i pakiranju opasnih kemikalija, Narodne novine 2011. prilog 5, broj 64, (NN/64/11)
17. Winek CL, Wahba WW, Winek CL Jr, Winek BT. Drug and Chemical Blood Level Data. Allied Fischer Scientific, 2001.; 11.
18. Eyer P. Gases. U: Toxicology, Marquard H, Schafer SG, McClellan RO, Welsch F, urednici. Elsevier Inc., 1999.; 805–832.
19. Robinson M. Inhalant Abuse: Incredibly Disgusting Drugs. New York: The Rosen Publishing Group, 2008.; 23–42.
20. Sadock BJ, Sadock VA. Concise Textbook of Clinical Psychiatry: Substance related disorders. Dallas: Lippincott and Wilkins, 2008.; 85–156.
21. Hurlbut K. Inhalational Anesthetics. U: Medical Toxicology, Dart. R.C., urednik. Denver: Lippincott Williams and Wilkins, 2010.; 783–787.
22. Goldfrank i sur. Manual of Toxicologic Emergencies: Inhalational Anesthetics. New York: Mc Graw – Hill, 2007.; 566–570.
23. Little BB. Drugs and Pregnancy: Anesthetic agents and surgery during pregnancy. Oxford University Press, 2006.; 114–126.

24. Sharp C, Rosenberg N. Inhalants. U: Substance abuse a Comprehensive Textbook. Lowinson Joyce H, Ruiz P, Millman RB., urednici. Denver: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.; 340–360.
25. Evan ED. Pharmacology of Inhalants. U: Handbook of substance abuse: Neurobehavioral Pharmacology, Tarter RR, Ammerman RT, ●tt PJ., urednici. New York: Plenum Press, 1998.; 255–262.
26. Milhorn HT. Drug and Alcohol Abuse: The Authoritative Guide for Parents, Teachers and Counselors. USA, Da Capo Press, 2003.; 319–323.
27. Trovanje u Splitu, 2002., <http://www.slobodnadalmacija.hr/>, datum pristupa: 22.12.2013.
28. Trovanje oksidulom u Izraelu 201●., <http://www.vnetnews.com/>, datum pristupa: 22.12.2013.
29. Trovanje plinom u Londonu, 2001., <http://news.bbc.co.uk/>, datum pristupa: 22.12.2013.
30. Dječak preminuo nakon trovanja rajskim plinom, 2013., <http://www.dailymail.co.uk/>, datum pristupa: 22.12.2013.
31. Nacionalno izvješće o zloupotrebi droga u Velikoj Britaniji, 2013., <https://www.gov.uk/government/publications/>, datum pristupa: 23.12.2013.

Primljeno 23. prosinca 2013.