

Uchwała nr 4/2020

Zespołu do spraw oceny ryzyka zagrożeń dla zdrowia lub życia ludzi związanych z używaniem nowych substancji psychoaktywnych

z dnia 16 września 2020 r.

Na podstawie art. 18a ust. 1 oraz art. 18b ust. 1 pkt 3 ustawy z dnia 29 lipca 2005 r. *o przeciwdziałaniu narkomanii* (Dz. U. z 2019 r. poz. 852, 1655 i 1818 oraz z 2020 r. poz. 322 i 1337) uchwała się, co następuje:

§ 1

Rekomenduje się umieszczenie substancji ETAZEN, IZOTONITAZEN w wykazie nowych substancji psychoaktywnych, stanowiącym załącznik nr 3 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2018 r. *w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych* (Dz. U. z 2018 r. poz. 1591, z późn. zm.).

§ 2

Uchwała wchodzi w życie z dniem jej podjęcia.

Przewodniczący Zespołu

dr hab. n. med. Jarosław Pinkas

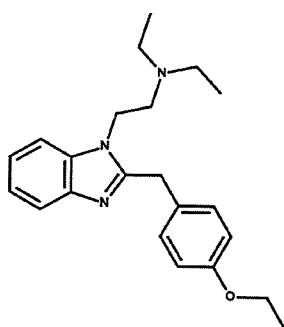
KARTA OCENY SUBSTANCJI ETAZEN

1. Symbol związku: **etazen**

2. Status prawny (krajowy i międzynarodowy):

Nie występuje w załącznikach nr 1, nr 2 lub nr 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych (Dz. U. z 2018 poz. 1591 z późn. zm.).

3. Wzór strukturalny:



4. Nazwa IUPAC: 2-[(4-etoksyfenylo)metylo]-*N,N*-dietylo-1*H*-benzimidazolo-1-etanoamina

5. Synonimy: 2-[2-[(4-etoksyfenylo)metylo]benzimidazol-1-yl]-*N,N*-dietylo-etanoamina; 2-{2-[(4-etoksyfenylo)metylo]-1*H*-benzimidazol-1-yl}-*N,N*-dietyloetano-1-amina; (2-(2-(4-etoksybenzylo)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-yl)-*N,N*-dietyloetano-1-amina; 1-(β-dietyloaminoetylo)-2-(*p*-etoksybenzyl)benzimidazol

6. Wzór sumaryczny: $C_{22}H_{29}N_3O$

7. Masa molowa: 351,48 g/mol

8. Numer CAS: 14030-76-3

9. Charakterystyka substancji:

Etazen jest substancją psychoaktywną, która należy do grupy opioidów. Etazen jest również 2-benzylbenzimidazolem, który strukturalnie jest spokrewniony z etonitazem – opioidem kontrolowanym na szczeblu międzynarodowym (wykaz I Jednolitej Konwencji Narodów Zjednoczonych o środkach odurzających z 1961 r. oraz występuje w załączniku nr 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych jako środek

odurzający grupy I-N). Został on pierwotnie opisany przez Hunger i in. w patencie z 1960 r. dotyczącym pochodnych benzimidazolu.

10. Mechanizm oddziaływania:

a) Na podstawie dostępnej literatury wynika, że w połowie lat pięćdziesiątych XX wieku próby opracowania lepszych i bezpieczniejszych opioidowych leków przeciwbólowych doprowadziły do odkrycia serii związków 2-benzylbenzimidazolu o działaniu przeciwbólowym mocniejszym niż morfina. Etazen został opisany jako jeden z szeregu podstawionych benzylbenzimidazoli o „dobrych właściwościach przeciwbólowych” o działaniu przeciwbólowym 70 razy silniejszym niż morfina (na podstawie wyników badania na myszach po podaniu podskórnym w teście „tail-flick”). Podobnie jak inne rodzaje opioidowych leków przeciwbólowych, takich jak morfina i fentanyl, związki 2-benzylbenzimidazolu, do których należy etazen wykazują swoje działanie głównie poprzez aktywację receptorów μ -opiodowych w ośrodkowym układzie nerwowym.

b) Brak danych.

11. Aktywność farmakologiczna:

Ze względu na wysoką siłę działania niektórych związków opioidowych, niewielkie ilości mogą powodować zagrażające życiu zatrucie spowodowane depresją oddechową. Nieleczona może prowadzić do zatrzymania oddechu i śmierci. Ryzyko to zwiększa się w przypadku stosowania z innymi lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. Ponadto wykazano, że terminowe podanie naloksonu skutecznie odwraca depresję oddechową spowodowaną silnymi opioidowymi lekami przeciwbólowymi. Podobnie jak inne opioidowe leki przeciwbólne, 2-benzylbenzimidazolowe opioidy w tym etazen mogą mieć potencjał uzależniający. Z dostępnych informacji wynika, że osoba po zażyciu etazenu ma zaburzenia świadomości, jest zwykle splątana i podsypiająca, stwierdza się: wąskie („szpilkowate”) źrenice, bradykardię (zwolnienie czynności serca), niskie ciśnienie tętnicze a także ma groźne dla życia zaburzenia oddechowe, w tym całkowite zatrzymanie oddechu, co prowadzi do śmierci. Etazen może występować w postaci proszku, suszu do palenia, liquidu do e-papierosa oraz sprayu donosowego.

12. Dostępność:

W Polsce po raz pierwszy etazen został zidentyfikowany w marcu 2020 r. w ilości 0,078 g. W sklepach internetowych cena za 10 ml (areozol do nosa) wynosi 90\$.

13. Informacja o identyfikacji substancji

- a) **na terenie Polski:** Bełchatów
- b) **poza Polską:** Finlandia, Szwecja

14. Potwierdzone przypadki zatruc i zgonów

- a) **na terenie Polski:** Brak danych.
- b) **poza Polską:** Brak danych.

15. Wykorzystanie w przemyśle:

Nie jest wykorzystywana w przemyśle.

16. Inne informacje: W dniu 15 lipca 2020 r. Główny Inspektor Sanitarny wydał ostrzeżenie na temat wykrytego po raz pierwszy na terenie Polski nowego, bardzo niebezpiecznego narkotyku, należącego do grupy opioidów pod nazwą etazen. W komunikacie zawarta była m.in. informacja, że etazen był oferowany jako „dopalacz” na terenie Łodzi w postaci szarego proszku o wysokim stężeniu (czysta substancja). Opioid ten jest szczególnie niebezpieczny ze względu na jego właściwości toksyczne oraz dużą siłę działania

17. Opinia Zespołu: W dniu 16 września 2020 r. Zespół do spraw oceny ryzyka zagrożeń dla zdrowia lub życia ludzi związanych z używaniem nowych substancji psychoaktywnych rekomenduje Ministrowi Zdrowia umieszczenie substancji etazen w wykazie nowych substancji psychoaktywnych, stanowiącym załącznik nr 3 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych (Dz. U. z 2018 poz. 1591 z późn. zm.)

18. Literatura:

1. EMCDDA
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych (Dz. U. poz. 1591).
3. EU EWS Formal notification, EU-EWS-RCS-FN-2020-0012_etazene
4. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11419-020-00552-9> (dostęp w dniu 02.10.2020 r.)
5. <https://www.gov.pl/web/gis/ostrezenie-publiczne--bardzo-niebezpieczny-narkoty--etazen> (dostęp w dniu 02.10.2020 r.)
6. <https://tgchemicals.com/etazen-nasal-spray> (dostęp w dniu 02.10.2020 r.)

KARTA OCENY SUBSTANCJI IZOTONITAZEN

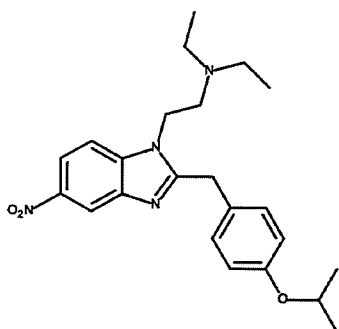
1. **Symbol związku:** izotonitazen

2. **Status prawny (krajowy i międzynarodowy):**

Nie występuje w załącznikach nr 1, nr 2 lub nr 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych (Dz. U. z 2018 poz. 1591 z późn. zm.)

Kontrolowany jest w Estonii, Szwecji, Wielkiej Brytanii, Norwegii, Turcji, na Łotwie oraz na Litwie, w Finlandii trwają prace legislacyjne

3. **Wzór strukturalny:**



4. **Nazwa IUPAC:** N,N-dietylo-2-[[4-(1-metyloetoksy)fenylo]metylo]-5-nitro-1H-benzimidazolo-1-etanoamina

5. **Synonimy:** N,N-dietylo-2-[5-nitro-[2-[(4-propan-2-yloksyfenylo)metylo]benzimidazol-1-yl]etanamina; N,N-dietylo-2(2-(4-izopropoksybenzylo)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo)etano-1-amina; N,N-dietylo-2[2-(4-izopropoksybenzylo)-5-nitro-1H-benzimidazol-1-ilo]etanoamina; N,N-dietylo-2-[2-[(4-izopropoksyfenylo)metylo]-5-nitro-benzimidazol-1-ilo]etanoamina; N,N-dietylo-2-[[4-(1-metyloetoksy)fenylo]metylo]-5-nitro-1H-benzimidazolo-1-etanoamina

6. **Wzór sumaryczny:** C₂₃H₃₀N₄O₃

7. **Masa molowa:** 410.52 g/mol

8. **Numer CAS:** 14188-81-9

9. **Charakterystyka substancji:**

Izotonitazen jest substancją psychoaktywną, która należy do grupy opioidów. Przedmiotowa substancja jest nitrobenzimidazolem, strukturalnie zbliżonym do etonitazenu, który jest

substancją podlegającą kontroli międzynarodowej (wykaz I Jednolitej Konwencji Narodów Zjednoczonych o środkach odurzających z 1961 r. oraz występuje w załączniku nr 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych jako środek odurzający grupy I-N). Substancje te różnią się podstawieniem w pozycji para w ugrupowaniu benzyłowym, które w etonitazenie jest grupą etoksyłową (-OCH₂CH₃) a w izotonitazenie grupą izopropoksyłową (-OCH(CH₃)₂).

10. Mechanizm oddziaływania:

- a) Dane z badania wykorzystującego test rekrutacji β arr2 wykazały, że izotonitazen jest bardzo silnym i skutecznym agonistą receptora opioidowego μ (MOR) w warunkach in vitro. Ponadto w badaniach na myszach wykazano, że izotonitazen ma działanie przeciwbólowe 500 razy silniejsze niż morfina.
- b) Z dostępnych informacji wynika, że izotonitazen jest silnym opioidem i w związku z tym jego działanie prawdopodobnie będzie zbliżone do fentanylu i innych opioidowych leków przeciwbólowych.

11. Aktywność farmakologiczna:

Podobnie jak w przypadku innych opioidowych leków przeciwbólowych, stosowanie izotonitazenu z innymi środkami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, w tym z innymi opioidami, środkami uspokajającymi/nasennymi, alkoholem, pregabalina, gabapentyną, uspokajającymi lekami przeciwhistaminowymi, może powodować addytywne działanie depresyjne, które może zwiększyć ryzyko zagrażające życiu depresji oddechowej i zatrzymania oddechu. Ponadto wykazano, że terminowe podanie naloksonu skutecznie odwraca depresję oddechową spowodowaną silnymi opioidowymi lekami przeciwbólowymi. Według dostępnych danych, do działań niepożądanych izotonitazenu można zaliczyć euforię, rozluźnienie, a przy wyższych dawkach uspokojenie, zatrucie i depresję oddechową.

12. Dostępność:

W Polsce izotonitazen nie został zidentyfikowany. W sklepach internetowych cena za 5g substancji wynosi około 300\$.

13. Informacja o identyfikacji substancji

- a) **na terenie Polski:** Brak danych.
- b) **poza Polską:** Belgia, Szwecja, Estonia, Łotwa, Wielka Brytania, Niemcy

14. Potwierdzone przypadki zatruc i zgonów

a) **na terenie Polski:** Brak danych.

b) **poza Polską:** Zgony związane z izotonitazemem w 2019 r. odnotowano w Kanadzie (3 zgony), Stanach Zjednoczonych (8 zgonów) i Wielkiej Brytanii (1 zgon).

15. Wykorzystanie w przemyśle:

Nie jest wykorzystywana w przemyśle.

16. Inne informacje: Projekt aktu delegowanego KE ma na celu poddanie izotonitazenu środkom kontroli na szczeblu europejskim.

17. Opinia Zespołu: W dniu 16 września 2020 r. Zespół do spraw oceny ryzyka zagrożeń dla zdrowia lub życia ludzi związanych z używaniem nowych substancji psychoaktywnych rekomenduje Ministrowi Zdrowia umieszczenie substancji izotonitazem w wykazie nowych substancji psychoaktywnych, stanowiącym załącznik nr 3 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych (Dz. U. z 2018 poz. 1591 z późn. zm.)

18. Literatura:

1. EMCDDA
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych (Dz. U. poz. 1591)
3. Benzimidazol-derivate und verwandte heterocyclen III. Synthese von 1-aminoalkyl-2-nenzyl-nitro-benzimidazolen, Publication 01.01.1960.
4. Blanckaert P, Cannaert A., Van Uytvanghe K., Hilpia F., Deconinck E., Van Calenberghe S., Stove Ch., Report on a novel emerging class of highly potent benzimidazole NPS opioids: Chemical and in vitro functional characterization of isotonitazene, Publication 13.11.2019.
5. CFRSE. Isotonitazene data from biological samples (deaths) in United States. 2019. Publication 19.11.2019.
6. <https://www.caymanchem.com/product/27255/isotonitazene> (dostęp w dniu 05.10.2020 r.)
7. EMCDDA initial report on isotonitazene Initial Report, 09.04.2020.
8. EMCDDA technical report on isotonitazene. Publication 01.06.2020.
9. EU EWS Formal notification, EU-EWS-RCS-FN-2019-0039_isotonitazene Formal Notification, 26.08.2019.
10. Etonitazene encountered in Moscow. Publication 01.01.1999.
11. Illegal synthesis of etonitazene. Publication 01.01.1999.
12. Isotonitazene quantitation and metabolite discovery in authentic forensic casework – US. Publication 05.05.2020.
13. Potent Synthetic Opioid – Isotonitazene – Recently Identified in the Midwestern United States Other, 20.11.2019.

14. Supplementary information: Increase in identifications and potential risks posed by isotonitazene – Europe, 2019-ongoing. Risk Communication, 24.02.2020.
15. Synthesis of analgesically active benzimidazole derivatives with basic substitutions. Publication 01.01.1957.
16. [EU EWS ADVISORY] Increase in identifications and potential risks posed by isotonitazene – Europe, 2019-ongoing. Risk Communication, 08.02.2020.
17. <https://suppliesscope.com/shop/isotonitazene/> (dostęp w dniu 05.10.2020 r.)
18. <https://pharmacabinet.com/product/isotonitazene/> (dostęp w dniu 05.10.2020 r.)