

Jacek Radzik, Rafał Więcko, Jerzy Leszek
Katedra i Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kwas γ -hydroksymasłowy (GHB) jako środek psychoaktywny

Gamma-hydroxybutyric acid as a drug of abuse

Abstract

It has been presented the problematic of a new psychoactive substance — gamma-hydroxybutyric acid (GHB). GHB in Poland is a marginal problem so far, but knowledge about that drug seem to be useful. This paper is a review about GHB.

key words: gamma-hydroxybutyric acid (GHB), abuse

Wstęp

W ostatnich latach obserwuje się w wzrost podaży i częstości nadużywania kwasu γ -hydroksymasłowego (GHB, *gamma-hydroxybutyric acid*) jako narkotyku w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Australii oraz Europie Zachodniej (Holandia, Szwecja, Francja, Wielka Brytania, Dania, Szwajcaria) [1]. W Polsce jak dotąd prasa doniosła o kilkunastu przypadkach użycia GHB głównie w celu popełnienia przestępstwa.

W 1960 roku wykonano po raz pierwszy syntezę kwasu γ -hydroksymasłowego. W latach 70. XX wieku próbowano wykorzystać GHB do wywoływania narkozy [2]. Kwas γ -hydroksymasłowy aktywuje proces metaboliczny znany jako szlak pentozowy, który pełni ważną funkcję w syntezie białek. To działanie stało się powodem używania go na siłowniach do budowy masy mięśniowej lub odchudzania. Obecnie trwają badania oceniające jego przydatność w leczeniu choroby alkoholowej [3], narkolepsji [4] oraz w uzależnieniu od opiatów [5].

Kwas γ -hydroksymasłowy należy do tak zwanych „narkotyków klubowych” (*club drug*) — pojęcie to dotyczy substancji odurzających stosowanych w dyskotekach, nocnych klubach, barach, na festiwalach mu-

zycznych. Należą do nich substancje przedstawione w tabeli 1. W nielegalnej sprzedaży występują w postaci tabletek, kapsułek, proszków i roztworów wodnych, które są przyjmowane drogą doustną osobno lub z alkoholem i innymi narkotykami. Kwas γ -hydroksymasłowy jest bezbarwną, dobrze rozpuszczalną w wodzie cieczą bez smaku i zapachu, sprzedawaną jako sól sodowa w postaci proszku lub granulatu, który przed użyciem rozpuszcza się w wodzie, sokach lub napojach alkoholowych. Szacuje się, że około 60% epizodów intoksykacji GHB współistnieje z równoczesnym odurzeniem innymi środkami psychoaktywnymi (76% — alkohol, 6% — kokaina, 5% — marihuana, 4% — ekstazy). Kwas γ -hydroksymasłowy w małych i średnich dawkach powoduje efekty zbliżone do alkoholu, po zażyciu większej dawki występują zaburzenia orientacji i świadomości, co może stać się okazją do działań przestępczych, na przykład kradzieży, gwałtu (*dragging*), stąd inna nazwa — tabletki gwałtu. Niektórzy zaliczają GHB do grupy *date-rape-drug*, czyli

Tabela 1. Narkotyki klubowe/rekreacyjne

Table 1. Recreational drugs

Flunitrazepam, ketamina
3,4-metylenodioksamfetamina (MDA)
3,4-metylenodioksetyloamfetamina (MDEA)
3,4-metylenodioksymetamfetamina (MDMA, „ekstazy”)
Dietyloamid kwasu lizergidowego (LSD)

Adres do korespondencji: lek. Jacek Radzik
Katedra i Klinika Psychiatrii
Akademii Medycznej we Wrocławiu
Wybrzeże L. Pasteura 10, 50–367 Wrocław
e-mail: jr@inco.wroc.pl, jleszek@psych.am.wroc.pl

Tabela 2. Nazwy „potoczne” kwasu γ -hydroksymasłowego (GHB)**Table 2.** GHB street-names

GHB
G
Jib
Scoop
Liquid E
Liquid X
Woman's Viagra
Grievous Bodily Harm
Easy Lay
Gamma 10
Salty Water
GH Buddy
Aminos
Blue Nitro
Blue Thunder
Thunder Nectar
Renewtrient
Revivarant
Remforce
Firewater
Invigorate
Xyrem
Sodium Oxybate
Fantasy & One4B
Fantasy
Great Hormones at Bedtime
Blue verve
Georgia Home Boy

narkotyków, które towarzyszą planowanemu działaniu kryminalnym, na przykład gwałtom podczas randek [6]. Zatruciu towarzyszy okresowa amnezja, co utrudnia ujęcie i ukaranie sprawców. Ponadto GHB jest praktycznie niewykrywalny w płynach ustrojowych już po kilkunastu godzinach. Inne potoczne nazwy GHB przedstawia tabela 2. Odpowiedzią na wprowadzenie w 1990 roku w Stanach Zjednoczonych przez *Food and Drug Administration* (FDA) zakazu wytwarzania γ -hydroksymasłanu było rozpowszechnienie się jego prekursorów, które w organizmie przekształcają się w GHB, jak γ -hydroksybutyrylolakton (GBL, Renewtrient, Revivarant, Blue Nitro) i 1,4-butandiol (BDO, FX, Thunder nectar) [7].

Długotrwałe używanie GHB prowadzi do rozwinięcia fizycznego uzależnienia z towarzyszącym zespołem abstynencyjnym [8], a przedawkowanie do ciężkiego zatrucia i śmierci [9]. Dotychczas w Polsce nie

ma świadomości niebezpieczeństwa, GHB i jego pochodne wciąż nie są ujęte na listach substancji niedozwolonych.

Mechanizm działania

Kwas γ -hydroksymasłowy jest naturalnym składnikiem organizmu, powstaje w ośrodkowym układzie nerwowym z neuroprzekaźnika kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Badanie rozmieszczenia GHB w mózgu ujawniło największe jego ilości w istocie czarnej, wzgórzu i podwzgórzu, natomiast znikome w mózdzku. Kwas γ -hydroksymasłowy wykazuje powinowactwo do dwóch typów miejsc receptorowych w ośrodkowym układzie nerwowym: receptorów swoistych dla cząsteczek kwasu — receptorów GHB oraz receptorów GABA [10, 11]. Niektóre doniesienia wskazują na hamowanie uwalniania dopaminy. Podawanie GHB zwierzętom doświadczalnym wywołuje obniżenie aktywności dopaminergicznej w zwojach podstawy mózgu, prawdopodobnie poprzez hamowanie neuronów uwalniających dopaminę. W efekcie jej stężenie w zakończeniach nerwowych wzrasta. Wzrost jest dodatkowo potęgowany przez stymulujące działanie GHB na hydroksylazę tyrozyn (katalizuje etap I syntezy dopaminy) [12].

Obraz kliniczny intoksykacji

Stosowanie GHB jako narkotyku jest bardzo niebezpieczne, gdyż sprzedawany produkt zawiera zwykle zmienne ilości substancji czynnej, podobnie jak wszystkie narkotyki otrzymywane nielegalnie. Produkowany w prymitywnych warunkach i według uproszczonych technologii jest często zanieczyszczony szkodliwymi produktami ubocznymi syntezy. Rozpiętość między dawką efektywną a potencjalną dawką śmiertelną jest niewielka.

Kwas γ -hydroksymasłowy przyjęty doustnie ulega szybkiej resorpcji, metabolizmowi i wydalaniu z moczem, jednak tylko 5% przyjętej doustnie dawki przechodzi do moczu w postaci niezmienionej. Okres półtrwania GHB wynosi 20–53 minuty, po przyjęciu wysokiej dawki (75 mg/kg) jest wykrywany w osoczu tylko przez 8 godzin, a w moczu przez 12 godzin. Łatwo przechodzi przez barierę krew–mózg, szybko wywołując efekt w postaci działania uspokajającego, nasennego lub euforyzującego [13]. Farmakokinetyka GHB jest nieliniowa, co utrudnia określenie związku dawki z objawami zatrucia.

Intoksykacji małą dawką towarzyszy uczucie uspokojenia, wyciszenia, oszołomienia oraz okresowa euforia. Osoby zażywające GHB stają się bardziej towarzy-

skie, zrelaksowane, bodźce słuchowe i wzrokowe ulegają u nich wzmocnieniu. Przyjmowanie GHB przez kierowców obniża ich sprawność psychofizyczną i bywa przyczyną kolizji i wypadków [14]. Doznaniami mogą towarzyszyć zaburzenia równowagi, zawroty głowy oraz niewyraźna mowa i brak logiki w wypowiedzi [15, 16]. Przedawkowanie prowadzi do śmierci z powodu porażenia ośrodka oddechowego i niewydolności krążeniowej i wymaga hospitalizacji na oddziale ostrych zatruc. Leczenie ciężkich zatruc polega na zapewnieniu sztucznego oddechu i krążenia oraz wyrównaniu ewentualnych zaburzeń wodno-elektrolitowych. Dotychczas nie jest znane żadne skuteczne antidotum dla tego związku. Efekty po przyjęciu GHB w zależności od dawki przedstawiono w tabeli 3 [17, 18].

Poniżej przedstawiono na podstawie literatury opis przypadku klinicznego pacjenta zatrutego GHB — tabela 4 [19].

Uzależnienie i zespół abstynencyjny

Opisano przypadki uzależnienia u osób długotrwale przyjmujących GHB. Po 1–6 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki obserwowano zespół odstawienny o różnym przebiegu, trwający 5–15 dni. Opisywano: pobudzenie, lęk, tachykardię, drgawki, wzrost ciśnienia tętniczego, nudności i wymioty, zlewne poty, męczarnie podobne do alkoholowego z niepokojem, drżeniami mięśniowymi i bezsennością, omamy wzro-

Tabela 4. Opis przypadku

Table. 4 Case description

17-letni mężczyzna przywieziony na Ratunkową Izbę Przyjęć po utracie przytomności na dyskotecę, podczas transportu otrzymał nalokson (2 mg s.c.) bez widocznego efektu.

Przy przyjęciu:

- brak reakcji na bodźce werbalne i bólowe (w skali Glasgow 3)
- tętno miarowe 62 uderzenia/min, ciśnienie tętnicze 130/82 mm Hg, częstość oddechu 12/min
- źrenice: średnica — 3 mm, nieznacznie osłabiona reakcja na światło
- odruchy ścięgniste wyraźnie osłabione poza tym badanie przedmiotowe bez zmian
- OB, morfologia, elektrolity, biochemia krwi i mocz bez zmian
- tomografia komputerowa głowy prawidłowa
- badania toksykologiczne moczu (kanabinoły, kokaina, benzodiazepiny, opiaty, amfetamina — nieobecne)
- alkohol we krwi 0,040 mg/dl

Po okresie trwającego 3 godziny braku przytomności pacjent się wybudził.

Przyznał, że przyjął substancję znaną jako „GHB”, którą dał mu kolega.

Tabela 3. Dawka, stężenie we krwi i objawy zatrucia GHB

Table 3. GHB dose an blood levels vs. intoxication signs and symptoms

Dawka doustna	Stężenie we krwi	Objawy
15 mg/kg (ok. 1 g dla dorosłego)	25 μ g/ml (poziom fizjologiczny: krew — ok. 0,1 mg/l, mocz — ok. 2,5 mg/l)	Odprężenie, wzmożony nastrój aż do euforii, wzmożona chęć kontaktów towarzyskich z innymi ludźmi, pobudzenie seksualne, wzmocnienie bodźców słuchowych i wzrokowych
25 mg/kg (ok. 1,7 g)	55 μ g/ml	Zaburzenia równowagi, niewyraźna mowa, mdłości
36 mg/kg (ok. 2,5 g)		Chód chwiejny, senność, zawroty głowy, wymioty, bradykardia, halucynacje, mowa zamazana
50 mg/kg (ok. 3,5 g)	90 μ g/ml	Spadek objętości minutowej serca, zaburzenia oddychania, utrata przytomności, drgawki, ruchy mimowolne, napady padaczkowe miokloniczne
> 60 mg/kg (> 4 g)		Głęboka śpiączka, śmierć

kowe i słuchowe, hipotermię [20, 21]. Niektórzy autorzy sugerują, że wystąpienie zespołu odstawienego powoduje hipersekrecja w układzie GABA-ergicznym (nagły brak hamowania wskutek przerwania ciągu). W leczeniu zespołów abstynencyjnych regulowano zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, a ostrą fazę pobudzenia opanowywano za pomocą pentobarbitalu [22].

Podsumowanie

W ostatnich latach obserwuje się ogólnoswiatowy wzrost podaży i nadużywania kwasu γ -hydroksymasłowego. Dotychczas zagrożenie tą substancją w Polsce jest znikome i nie jest ona rozpowszechniona do celów narkotycznych, jednak znajomość podstawowych informacji o niej wydaje się konieczna dla każdego lekarza.

Streszczenie

Przedstawiono problematykę relatywnie nowej substancji psychoaktywnej — kwasu γ -hydroksymasłowego (GHB) w zakresie objawów intoksykacji i zagrożeń społecznych. W Polsce dotychczas stanowi on problem marginalny, ale znajomość podstawowych wiadomości o tym narkotyku wydaje się zasadna z punktu widzenia zagrożeń z nim związanych. Praca jest przeglądem piśmiennictwa o GHB.

słowa kluczowe: kwas γ -hydroksymasłowy (GHB), uzależnienie

PIŚMIENNICTWO

1. Boyce S., Padgham K., Miller L., Stevenson J. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB): an increasing trend in drug abuse. *Eur. J. Emerg. Med.* 2000; 7: 177–181.
2. Henderson R., Holmes C. Reversal of anaesthetic action of sodium gamma-hydroxybutyrate. *Anaesth. Intensive Care* 1976; 4: 351–354.
3. Poldrugo F., Addolorato G. The role of γ -hydroxybutyric acid in the treatment of alcoholism: from animal to clinical studies. *Alcohol* 1999; 34: 15–24.
4. Scharf M., Fletcher K., Jennings S. Current pharmacologic management of narcolepsy. *Am. Fam. Physician.* 1998; 38: 143–148.
5. Gallimberti L., Schifano F., Forza G. Clinical efficacy of gamma-hydroxybutyric acid in treatment of opiate withdrawal. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1994; 224: 113–114.
6. ElSohly M., Salamone S. Prevalence of drugs used in cases of alleged sexual assault. *J. Anal. Toxicol.* 1999; 23: 141–146.
7. Morris J. Potential for γ -butyrolactone synthesis from tetrahydrofuran and 1,4-butanediol. *Microgram* 2000; 33: 321–324.
8. Galloway G., Frederic S., Staggers F., Gonzales M., Stalcup S., Smith D. Gamma-hydroksybutyrate: an emerging drug of abuse that causes physical dependence. *Addiction* 1997; 22: 89–96.
9. Jones C. Suspicious death related to gamma-hydroxybutyrate(GHB) toxicity. *J. Clin. Forensic. Med.* 2001; 8: 74–76.
10. Szukalski B. Kwas γ -hydroksymasłowy(GHB) i jego lakton (GBL) — groźne związki psychoaktywne. Własności i mechanizm. *Alkoholizm i Narkomania* 2001; 14: 185–193.
11. Wong C.G., Chan, K.F., Gibson K.M., Snead O.C. Gamma-hydroxybutyric acid: neurobiology and toxicology of a recreational drug. *Toxicol. Rev.* 2004; 23: 3–20.
12. Howard S., Feigenbaum J. Effect of γ -hydroxybutyrate on central dopamine release in vivo. *Biochem. Pharmacol.* 1997; 53: 103–110.
13. Miotto K. i wsp. Gamma-hydroxybutyric acid: patterns of use, effects and withdrawal. *Am. J. Addict.* 2001; 10: 232–241.
14. Couper F., Logan B. GHB and driving impairment. *J. Forensic. Sci.* 2001; 46: 919–923.
15. Club drugs: MDMA, gamma-hydroxybutyrate (GHB), Rohypnol, and ketamine. *Am. Fam. Physician.* 2004; 69: 2619–226.
16. Ropero-Miller J., Goldberger B. Recreational drugs: Current trends in the 90s. *Clin. Lab. Med.* 1998; 18: 727–746.
17. Scharf M., Lai A., Branigan B., Stover R., Berkowitz D. Pharmacokinetics of γ -hydroxybutyrate (GHB) in narcoleptic patients. *Sleep* 1998; 21: 507–514.
18. Thomas G., Bonner S., Gascoigne A. Coma induced by abuse of γ -hydroxybutyrate (GHB or liquid ecstasy): A case report. *Bri. Med. J.* 1997; 314: 35–36.
19. Viera A., Yates S. Toxic Ingestion of Gamma — Hydroxybutyric Acid. *South Med. J.* 1999; 92: 404–405.
20. McDonough M., Kennedy N., Glasper A., Bearn J. Clinical features and management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal: a review. *Drug Alcohol Depend.* 2004; 75: 3–9.
21. Tarabar A.F., Nelson L.S. The gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Toxicol. Rev.* 2004; 23: 45–49.
22. Sivilotti M., Burns M., Aaron C., Greenberg M. Pentobarbital for severe gamma-butyrolactone withdrawal. *Ann. Emerg. Med.* 2001; 38: 660–665.