

KWAS γ -HYDROKSYMASŁOWY (GHB) I JEGO LAKTON (GBL) – GROŻNE ZWIĄZKI PSYCHOAKTYWNE, WŁAŚCIWOŚCI I METABOLIZM

**Bogdan Szukalski¹, Dariusz Blachut², Marta Bykas², Sławomir Szczepańczyk²,
Ewa Taracha¹**

¹Zakład Biochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

²Zakład Kryminalistyki i Chemii Specjalnej Urzędu Ochrony Państwa

SPECIMENS GAMMA-HYDROXYBUTYRIC ACID (GHB), AND ITS LACTONE (GBL) – DANGEROUS PSYCHOACTIVE SUBSTANCES, PROPERTIES AND METABOLISM

ABSTRACT – Gamma-butyric acid (GHB) – an euphoriogenic substance, belonging to the group of the so-called “club drugs”, acts in an incapacitating manner, causing partial unconsciousness in the user, who may then become a subject to criminal acts, such as rape. At the same time it may cause temporary amnesia, which makes it difficult to apprehend and prosecute the perpetrators. GHB also causes other undesirable effects, such as bradycardia, involuntary movements, vomiting and dyspnea. GHB users pose a serious threat to the road traffic safety, because their psychomotor skills are significantly impaired. There are three sites in the brain, which bind GHB, one of them is GABA_B receptor, and the other two are specific to GHB. Metabolism of GHB follows an oxidative pathway, the first product being succinic semialdehyde followed by succinic acid, which then enters the citric acid cycle.

When GHB became a subject to international drug control, two new products appeared on the illicit drug market: its lactone (GBL) and 1,4-butanediol (BDO), which are easily transformed to GHB in the organism. Gamma-butyrolactone is, like GHB, highly toxic and many cases of GBL poisoning have been reported in the U.S.

Key words: γ -hydroxybutyric acid (GHB), γ -hydroxybutyrolactone (GBL), 1,4-butanediol, GABA_B receptor.

WSTĘP

W ciągu kilku ostatnich lat obserwuje się w USA i Europie Zachodniej wzrost podaży i nadużywania, zwłaszcza przez młodzież, kwasu γ -hydroksymasłowego (GHB) – narkotyku odznaczającego się szczególnymi, bardzo niebezpiecznymi właściwościami (3, 21). Wraz z innymi, wcześniej stosowanymi tzw. „narkotykami rekreacyjnymi”, można go z łatwością nabyć w dyskotekach, w barach i nocnych klubach i stąd prawdopodobnie wywodzi się nazwa „narkotyk klubowy” (club drug). Ponieważ jest to związek bezbarwny, bez zapachu i smaku, dobrze rozpuszczalny w wodzie, a więc również w napojach i drinkach może być podawany bez obawy wykrycia. Wywołuje

stan skrajnej sedacji, częściową lub całkowitą utratę przytomności i niezdolność do podejmowania decyzji. Osoba, której podano kwas γ -hydroksymasłowy, staje się zupełnie bezradna i może być obiektem działań przestępczych, np. kradzieży lub gwałtu, praktycznie bez możliwości podjęcia obrony. Związek ten wywołuje również okresową amnezję, a więc niepamięć wydarzeń i osób w tych wydarzeniach uczestniczących. Dlatego zatrzymanie i skazanie sprawców działań przestępczych, dokonywanych przy użyciu kwasu γ -hydroksymasłowego, jest bardzo trudne, jeśli w ogóle możliwe (17). Również świadome stosowanie tego związku dla jego właściwości euforyzujących i relaksujących jest bardzo niebezpieczne, gdyż sprzedawany produkt zawiera zwykle zmienne ilości substancji czynnej a rozpiętość między skuteczną dawką GHB, tj. dającą efekty oczekiwane przez biorcę i dawką wywołującą zagrożenie życia, jest niewielka. Łatwo więc GHB przedawkować i doprowadzić do wystąpienia śpiączki, zaburzeń oddychania a nawet śmierci. Ponadto GHB, jak wszystkie narkotyki otrzymywane nielegalnie według uproszczonych technologii i w prymitywnych warunkach, jest często zanieczyszczony szkodliwymi produktami ubocznymi powstającymi podczas syntezy. Dlatego określanie go takimi terminami jak „narkotyk rekreacyjny” czy „narkotyk klubowy”, które wprowadzają w błąd potencjalnych nabywców i usypiają ich czujność, trzeba uznać za groźne nieporozumienie.

Ta eufemistyczna terminologia jest z pewnością w znacznym stopniu odpowiedzialna za dość powszechne przekonanie o małej szkodliwości tego narkotyku i o tym, że jedynym efektem jego działania jest euforia i przyływ sił fizycznych.

Od początku lat 90. w USA zaczęto stosować GHB jako środek wywołujący euforię oraz uczucie uspokojenia, wyciszenia i oszołomienia przypominającego stan po użyciu alkoholu. Efekty te występują po przyjęciu 1-2 g narkotyku.

Pierwsze informacje o jego nadużywaniu pochodziły z San Francisco, gdzie w sierpniu 1990 r. Regionalny Ośrodek Toksykologiczny zarejestrował kilka przypadków ostrych zatruc nielegalnie produkowanym związkiem. Do marca 1991 roku takich przypadków zarejestrowano już ponad 70 i pochodziły one nie tylko z Kalifornii, ale również z innych stanów (Georgia, Południowa Karolina, Minnesota, Arizona, Ohio, Texas i Wirginia). Spowodowało to zakaz sprzedaży i promocji tego związku na terenie Stanów Zjednoczonych. W Europie używanie GHB w celach „rekreacyjnych” rozprzeczniło się w drugiej połowie lat 90. Obok działania euforyzującego GHB wywołuje jednak wiele objawów niepożądanych, jak bradykardia, drgawki, ruchy mimowolne, nudności, okresowa amnezja, wymioty, zawroty i bóle głowy, zaburzenia oddychania i utrata przytomności (7,10,15). Objawy te nasilają się pod wpływem innych depresantów OUN, np. alkoholu. W Szwecji zanotowano 5 przypadków śmiertelnych wywołanych przedawkowaniem GHB, a wielu młodych ludzi wymagało leczenia szpitalnego.

Mimo to GHB jest nadal sprzedawany na czarnym rynku jako środek wywołujący euforię, leczący bezsenność, działający anabolicznie oraz stymulujący rozkład lipidów. W odpowiedzi na alarmistyczne doniesienia z różnych stanów USA o stosowaniu GHB i innych „narkotyków klubowych” w celach przestępczych, NIDA (National Institute on Drug Abuse) podjęła akcję informacyjną na temat skutków ich używania, a jej dyrektor – dr Alan I. Leshner – zwiększył w roku 2000 o 40%, tj. do 54 milionów dolarów, fundusz na badania epidemiologiczne i toksykologiczne. Wydano również w nakładzie 250 tysięcy egzemplarzy specjalny biuletyn (Community Drug Alert Bulletin)

z informacjami na temat regionów występowania „narkotyków klubowych”, efektów ich działania i związanych z nimi zagrożeń (8,22).

DZIAŁANIE NA ORGANIZM

Zainteresowanie kwasem γ -hydroksymasłowym rozpoczęło się od prób wykorzystania go do wywoływania narkozy. Podany dożylnie powoduje stan hipnotyczny, jednak nie daje pełnej kontroli bólu i wymaga dodatkowego użycia przeciwbólowych opioidów lub podtlenku azotu. Słabe efekty analgetyczne oraz liczne objawy uboczne: mdłości, wymioty, zawroty głowy, ruchy mimowolne, bradykardia i hypotermia ograniczyły znacznie stosowanie GHB. Później próbowano wykorzystywać go do leczenia zaburzeń snu oraz narkolepsji, a także uzależnienia od innych środków psychoaktywnych. Narkomani amfetaminowi stosują go niekiedy do przerywania „ciagu” i wywołania relaksującego snu. U szczurów GHB zmniejsza objawy odstawienne zwierząt uzależnionych od alkoholu, a u ludzi osłabia przymus picia oraz objawy abstynencyjne po odstawieniu opiatów (13). Jednak potwierdzenie przydatności GHB w terapii uzależnień wymaga dalszych badań.

GHB był również reklamowany jako alternatywa dla steroidów, ponieważ pobudzając sekrecję hormonu wzrostu powoduje przyrost masy mięśniowej i rozkład ustrojowych lipidów. Jednakże te właściwości GHB nie były dotąd przedmiotem poważnych badań klinicznych.

Kwas γ -hydroksymasłowy (GHB, „Ciekły Ecstasy”, Georgia Home Boy, Scoop) jest cieczą bezbarwną, bez zapachu i smaku, łatwo rozpuszczalną w wodzie. Jego syntezę wykonano po raz pierwszy w r. 1961. Sprzedawany jest najczęściej jako sól sodowa, w postaci proszku lub granulatu, który przed użyciem rozpuszcza się w wodzie, sokach lub napojach alkoholowych.

GHB jest naturalnym składnikiem organizmu posiadającym szereg cech neuroprzekaźnika. Powstaje w ośrodkowym układzie nerwowym z neuroprzekaźnika kwasu γ -aminomasłowego (GABA), w który sam się może również przekształcać (Ryc. 1).

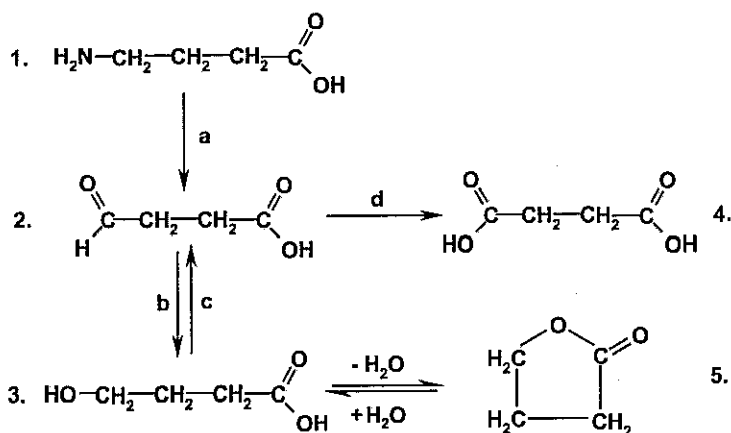
Fizjologiczny poziom GHB w osoczu ludzkim wynosi około 0,1 $\mu\text{g/ml}$, a w moczu – około 2,5 $\mu\text{g/ml}$. Łatwo przechodzi przez barierę krew-mózg wywołując szybko efekt uspokajający, nasenny i euforyzujący (14,18).

Badanie rozmieszczenia GHB w mózgu ujawniło największe jego ilości w istocie czarnej, wzgórzu i podwzgórzu, natomiast znikome w mózdzku i innych regionach ośrodkowego układu nerwowego. GHB wykazuje powinowactwo do dwóch typów miejsc receptorowych w ośrodkowym układzie nerwowym, które są związane z białkami G_i i G_o : receptorów swoistych dla cząsteczek kwasu (receptorów GHB) oraz receptorów $GABA_B$. Istnienie receptorów GHB potwierdzono przy użyciu związków znakowanych, analizy kinetycznej oraz hamowania wiązania ligandu przez antagonistę kwasu – NCS-382 (20). W mózgu szczura najwyższe stężenie receptorów GHB występuje w opuszce węchowej, hipokampie i korze mózgowej, a najniższe – w mózdzku i rdzeniu kręgowym. W rdzeniu przedłużonym i moście w ogóle nie wykryto miejsc receptorowych specyficznych dla GHB. Podobne wyniki dała analiza autoradiograficzna wiązania [^3H]-GHB przez skrawki mózgu (9).

Są również wyniki wskazujące na udział receptora GHB w wywołanym przez kwas γ -hydroksymasłowy hamowaniu uwalniania dopaminy. Podawanie GHB zwierzętom doświadczalnym wywołuje obniżenie aktywności dopaminergicznej w zwojach podstawy mózgu, prawdopodobnie w wyniku hamowania neuronów uwalniających dopaminę. W efekcie wzrasta stężenie dopaminy w zakończeniach nerwowych, do czego może się także przyczynić stymulujące działanie GHB na hydroksylazę tyrozyny, która katalizuje pierwszy etap syntezy dopaminy (5).

Jednakże w pewnych warunkach GHB może również pobudzać uwalnianie dopaminy, co stało się podstawą hipotezy, że niskie dawki GHB hamują a wysokie stymulują uwalnianie tego neuroprzekaźnika (6). Tak więc nie ulega wątpliwości, że GHB wpływa na aktywność dopaminergiczną, ale kierunek tego działania zależy od wielu czynników, których dotychczas nie udało się ustalić.

Drugim ważnym miejscem działania GHB jest receptor $GABA_B$. Są dowody, że kwas γ -hydroksymasłowy może aktywować receptor $GABA_B$, jest jednak dość słabym agonistą ($KD=100\mu M$) w porównaniu z GABA, którego powinowactwo do receptora jest ponad tysiąc razy wyższe (11). Możliwe jednak, że GHB nie działa na receptor $GABA_B$ bezpośrednio, lecz za pośrednictwem receptorów GHB sprawujących jakąś, niewyjaśnioną dotąd formę kontroli nad uwalnianiem kwasu γ -aminomasłowego. Do wzrostu stymulacji receptorów $GABA_B$ przyczynia się również GABA powstający w mózgu w wyniku przemian GHB.



Ryc. 1. Biosynteza i metabolizm GHB.

Oznaczenia: 1. kwas γ -aminomasłowy (GABA); 2. semialdehyd bursztynowy;

3. kwas γ -hydroksymasłowy (GHB); 4. kwas bursztynowy; 5. lakton kwasu γ -hydroksymasłowego (GBL)

a) aminotransferaza kwasu γ -aminomasłowego; b) reduktaza semialdehydu bursztynowego;

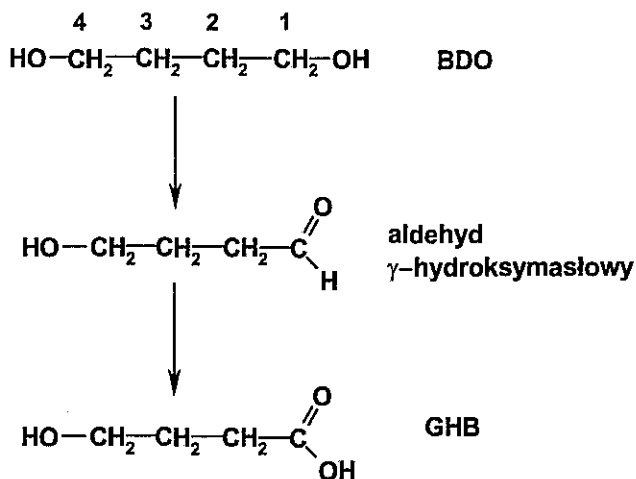
c) dehydrogenaza kwasu γ -hydroksymasłowego; d) dehydrogenaza semialdehydu bursztynowego

Uważa się, że receptor $GABA_B$ uczestniczy również w wywoływaniu przez GHB epizodów padaczkowych typu petit mal.

Po objęciu GHB kontrolą w Stanach Zjednoczonych, podejmowano próby omińnięcia zakazów przez stosowanie – zamiast GHB – nie podlegającego kontroli laktonu

kwasy γ -hydroksymasłowe (GBL, Renewtrient, Revivarant, Blue Nitro) oraz 1,4-butandiolu (BDO, FX, Thunder Nectar^{*)}, które w organizmie ludzkim łatwo przekształcają się w GHB, powodując wzrost jego stężenia we krwi i w mózgu (12) (Ryc. 1 i 2). Lakton kwasu γ -hydroksymasłowego jest bezbarwną, oleistą cieczą wrzącą w temperaturze 204°C, dobrze rozpuszczalną w wodzie i alkoholu.

Jest on sprzedawany jako środek wywołujący sen, uwalniający hormon wzrostu, zwiększający aktywność seksualną oraz wydolność fizyczną, a także łagodzący stany depresyjne. Preparat pod nazwą Revivarant, zawierający 1,82 g GBL na uncję płynu, był przyczyną 7 zatruć w stanie Minnesota oraz 34 w Nowym Meksyku i Teksasie.



Ryc. 2. Powstawanie kwasu γ -hydroksymasłowego (GHB) z 1,4-butandiolu (BDO)

PRZEMIANY W USTROJU

Związkiem pośrednim w zachodzącej w mózgu przemianie GABA w GHB, jest semialdehyd bursztynowy, którego powstawanie katalizuje aminotransferaza kwasu γ -aminomasłowego. W przemianie semialdehydu bursztynowego w GHB uczestniczy występująca w cytozolu zależna od NADP⁺ reduktaza semialdehydu (Ryc.1). Ponieważ substrat dla reduktazy tworzy się w mitochondriach, prawdopodobnie w tych organellach powstaje również GHB, który zanim zacznie funkcjonować jako neuroprzekaźnik musi zostać przetransportowany z mitochondriów do cytozolu. Nie wiadomo jednak, jaki jest mechanizm tego transportu.

Metabolizm GHB polega na jego utlenianiu do semialdehydu bursztynowego, a następnie do kwasu bursztynowego, który wchodzi do cyklu kwasów trójkarboksylowych (Ryc. 1).

^{*)} Ostatnio lakton kwasu γ -hydroksymasłowego został umieszczony na Liście I substancji kontrolowanych (Federal Register, Vol. 65, Nr 49, Monday March 13, 2000, p. 13235). Natomiast 1,4-butandiol nadal nie jest objęty kontrolą.

W tych przemianach uczestniczą dwa enzymy: dehydrogenaza GHB oraz dehydrogenaza semialdehydu bursztynowego. Dehydrogenaza GHB jest występującą w cytosolu oksydo-reduktazą zależną od NADP⁺ o masie cząsteczkowej ok. 35000 daltów.

GHB przyjęty doustnie ulega szybkiej resorpcji, metabolizmowi i wydalaniu z moczem, jednak tylko 5% przyjętej doustnie dawki przechodzi do moczu w postaci niezmienionej. Dotychczas nie jest znane żadne skuteczne antidotum dla tego związku.

Okres półtrwania GHB wynosi 20-53 minuty, co świadczy o szybkiej eliminacji narkotyku. Dlatego nawet po przyjęciu wysokiej dawki (75 mg/kg) można go wykryć w osoczu tylko przez 8 godzin, a w moczu przez 12 godzin (2).

Po dawce 15 mg/kg (ok. 1 g dla osoby o wadze 70 kg) stężenie we krwi osiąga wartość 25 µg/ml i pojawia się uczucie euforii, odprężenia, chęć kontaktów towarzyskich z innymi ludźmi oraz według niektórych autorów – pobudzenie seksualne.

Po doustnej dawce 25 mg/kg (ok. 1,7 g) stężenie narkotyku we krwi wynosiło 55 µg/ml i występowało między 20 i 45 minutą po podaniu. Dawka 36 mg/kg (ok. 2,5 g) wywoływała senność, zawroty głowy, mdłości, wymioty, bradykardię i halucynacje.

Po dawce 50 mg/kg (ok. 3,5 g) najwyższe stężenie obserwowano 45 minut po podaniu i wynosiło ono 90 µg/ml. Towarzyszyło temu obniżenie pojemności minutowej serca, poważne zaburzenie oddychania i utrata przytomności (16).

Dawka przekraczająca 60 mg/kg (>4 g) wywoływała głęboką śpiączkę (19). Po obudzeniu występowała amnezja.

Po śmierci organizmu synteza GHB przebiega nadal, natomiast jego katabolizm ulega zahamowaniu lub zwolnieniu, gdyż średnie stężenie GHB we krwi (12 mg/l) i w moczu (4,6 mg/l) pobieranych z 96 zwłok osób, które nie przyjmowały narkotyku, były wyraźnie wyższe od jego fizjologicznych poziomów w tych płynach (odpowiednio 0,1 mg/l i 2,5 mg/l) (1).

Potencjał uzależniający GHB nie jest zbyt duży. Opisano jednak szereg przypadków uzależnienia u osób przyjmujących GHB przez długie okresy. Po przerwaniu przyjmowania obserwowano zespół odstawienny – niepokój, drżenie i bezsenność (4).

WPLYW NA SPRAWNOŚĆ KIEROWCÓW

Przyjmowanie GHB przez kierowców obniża ich sprawność psychofizyczną i bywa przyczyną kolizji i wypadków. Świadczą o tym liczne raporty policyjne. U kierowcy, który spowodował wypadek, stwierdzono bełkotliwą mowę, dezorientację, zaburzenia koordynacji ruchów, oczopląs poziomy i słabą reakcję źrenic na światło. Tętno wynosiło 88-108 uderzeń na minutę, ciśnienie krwi 124/52 mm Hg, a temperatura 37,8°C (2). Badanie na obecność alkoholu i innych środków psychoaktywnych dało wynik ujemny, natomiast ujawniło wysokie stężenie GHB we krwi (33 mg/l) i w moczu (714 mg/l).

Kierowca, który jechał z szybkością dochodzącą do 80 mil na godzinę i na trasie długości 6 mil nie reagował na sygnały świetlne i dźwiękowe patrolu drogowego, miał we krwi wysokie stężenie GHB (34 mg/l). Stężenie to w chwili zatrzymania było z pewnością znacznie wyższe, gdyż GHB ma krótki okres półtrwania (ok. 30 minut), a pobieranie krwi, ze względów technicznych, odbywa się zwykle około 2 godziny po

zatrzymaniu. Badanie na alkohol oraz inne substancje psychoaktywne dało u tego kierowcy wynik ujemny.

Inny kierowca, zatrzymany przez policję z powodu niebezpiecznej jazdy, po opuszczeniu samochodu nie był w stanie bez pomocy utrzymać się na nogach. Stwierdzono oczopląs poziomy i pionowy oraz ataksję. Przyznał, że przyjął doustnie biały proszek otrzymany od znajomego. Mocz pobrany 2 godziny po przyjęciu tego proszku zawierał b. wysokie stężenie GHB (1975 mg/l), nie wykryto w nim natomiast innych substancji psychoaktywnych. Badanie na alkohol dało wynik ujemny. U kulturysty, który został znaleziony w stanie oszołomienia przy własnym samochodzie, stwierdzono oczopląs poziomy oraz obfite poty. Stężenie GHB w moczu było bardzo wysokie – wynosiło 1086 mg/l. Znaleziono przy nim buteleczkę z bezbarwnym płynem, który zidentyfikowano w laboratorium jako GHB. Badanie na alkohol i inne związki psychoaktywne wypadło ujemnie.

Inny kierowca, zatrzymany za lekceważenie znaków drogowych, wykazywał zupełny brak orientacji i miał trudności z utrzymaniem się w pozycji pionowej. W jego moczu wykryto GHB w stężeniu przekraczającym 1000 mg/l, natomiast badanie na obecność alkoholu i innych narkotyków dało wynik ujemny (2).

Z lekarskiego i kryminalistycznego punktu widzenia jest więc sprawą bardzo istotną dysponowanie metodą analityczną pozwalającą w sposób szybki i wiarygodny wykryć i zidentyfikować GHB i GBL zarówno w materiale biologicznym, jak i w drinkach i napojach. Problematyka ta będzie tematem drugiej części tego opracowania.

STRESZCZENIE

Kwas γ -hydroksymasłowy (GHB) – euforyzujący związek zaliczany do tzw. „narkotyków klubowych” (club drugs), działa obezwładniająco, powodując częściową utratę przytomności biorcy, który może stać się obiektem działań przestępczych, np. gwałtu. Towarzyszy temu okresowa amnezja, co utrudnia ujęcie i ukaranie sprawców. GHB wywołuje także inne objawy niepożądane, jak bradykardia, ruchy mimowolne, wymioty i zaburzenia oddychania. Stanowi również poważne zagrożenie dla ruchu drogowego, ponieważ gwałtownie obniża sprawność psychofizyczną kierowców. GHB wykazuje powinowactwo do dwóch typów miejsc wiążących w OUN: swoistych dla GHB oraz dla receptora GABA-B. Jego metabolizm polega na utlenianiu do semialdehydu bursztynowego a następnie do kwasu bursztynowego, który wchodzi do cyklu kwasów trójkarboksylowych.

Po objęciu GHB kontrolą międzynarodową pojawił się na rynku narkotykowym jego lakton (GBL) oraz 1,4-butanodiol (BDO), które w organizmie łatwo przekształcają się w GHB. Lakton kwasu γ -hydroksymasłowego, podobnie jak GHB odznacza się wysoką toksycznością i był przyczyną licznych zatruć w Stanach Zjednoczonych.

Słowa kluczowe: kwas γ -hydroksymasłowy (GHB), lakton (GBL), 1,4-butanodiol, receptor GABA_B.

PIŚMIENNICTWO

1. Andrews K.M.: *General Facts (Information about γ -Hydroxybutyric Acid (GHB))*. DEA Western Laboratory, San Francisco, October 1999, 29, 1-7.
2. Couper F. J., Logan B. K.: *Determination of γ -Hydroxybutyrate (GHB) in Biological Specimens by Gas Chromatography-Mass Spectrometry*, J. Anal. Toxicol., 2000, 24, 1-7.
3. ElSohly M. A., Salamone S. J.: *Prevalence of drugs used in cases of alleged sexual assault*, J. Anal. Toxicol., 1999, 23, 141-146.
4. Galloway G. P., Frederic S. L., Staggers F. E., Gonzales M., Stalcup S. A., Smith D.: *γ -hydroksybutyrate: an emerging drug of abuse that causes physical dependence*, Addiction, 1997, 22, 89-96.
5. Goldbout R., Jelenic P., Labrie C., Schmitt M., Bourguignon J. J.: *Effects of γ -hydroxybutyrate and its antagonist NCS-382 on spontaneous cell firing in the pre-frontal cortex of the rat*, Brain Res., 1995, 673, 157-160.
6. Howard S. G., Feigenbaum J. J.: *Effect of γ -hydroxybutyrate on central dopamine release in vivo*, Biochem. Pharmacol., 1997, 53, 103-110.
7. Iten P. X., Oestreich A., Lips R., Brabetz M.: *Coma after intake of γ -hydroxybutyric acid (GHB): two case reports*, Problems of Forensic Sci., 2000, 43, 112-117.
8. Leshner A. I., *A Club Drug Alert*, NIDA Notes, 1999, 14, 3.
9. Maitre M.: *The γ -hydroxybutyrate signalling system in brain: organisation and functional implications*, Prog. Neurobiol., 1997, 51, 337-361.
10. Marvick C.: *Coma inducing drug GHB may be reclassified*, JAMA, 1997, 277, 1505-1506.
11. Mathivet P., Bernasconi R., De Barry J., Morescaux C., Bittiger H.: *Binding characteristic γ -hydroxybutyric acid as a weak but selective GABA_B receptor agonist*, Eur. J. Pharmacol., 1997, 321, 67-75.
12. Morris J. A.: *Potential for γ -butyrolactone synthesis from tetrahydrofuran and 1,4-butanediol*, Microgram, 2000, 33, 321-324.
13. Poldrugo F., Addolorato G., *The role of γ -hydroxybutyric acid in the treatment of alcoholism: from animal to clinical studies*, Alcohol. Alcohol., 1999, 34, 15-24.
14. Ropero-Miller J. D., Goldberger B. A.: *Recreational drugs: Current trends in the 90s*, Clin. Lab. Med., 1998, 18, 727-746.
15. Ross T. M.: *Gamma-hydroxybutyrate overdose: Two cases illustrate the drug unique of this dangerous recreational drug*, J. Em. Nursing, 1995, 21, 374-376.
16. Scharf M. B., Lai A. A., Branigan B., Stover R., Berkowitz D. B.: *Pharmacokinetics of γ -hydroxybutyrate (GHB) in narcoleptic patients*, Sleep, 1998, 21, 507-514.
17. Smith K. M.: *Drugs used in acquaintance rape*, J. Am. Pharm. Assoc., 1999, 39, 519-525.
18. Stell J. M., Ryan J. M.: *γ -hydroxybutyrate is a new recreational drug that may lead to loss of consciousness*, Brit. Med. J., 1996, 313, 424.

19. Thomas G., Bonner S., Gascoigne A.: *Coma induced by abuse of γ -hydroxybutyrate (GHB or liquid ecstasy): A case report*, Brit. Med. J., 1997, 314, 35-36.
20. Tunnicliff G.: *Sites of Action of γ -Hydoxybutyrate (GHB) - A Neuroactive Drug with Abuse Potential*, Clin. Toxicol., 1997, 35, 581-590.
21. Williams H., Taylor R., Roberts M.: *γ -hydroxybutyrate (GHB): a new drug of misuse*, Irish Med. J., 1998, 91, 56-57.
22. Zicler P.: *NIDA Launches Iniciative to Combat Club Drugs*, NIDA Notes, 1999, 14, 1-5.