

Zastrupitve z gama-hidroksibutiratom v Ljubljani med letoma 2000 in 2014

Gamma-hydroxybutyrate poisoning in Ljubljana between the years 2000 and 2014

Mojca Škafar,¹ Damjan Grenc,¹ Gordana Koželj,² Miran Brvar¹

¹ Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

² Inštitut za sodno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Korespondenca/ Correspondence:

Miran Brvar,
e: miran.brvar@ukclj.si

Ključne besede:

GHB; droga; zloraba;
nezavest; zastoj dihanja

Key words:

GHB; drug; abuse;
unconsciousness;
respiratory depression

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2016;
85: 152–59

Prispelo: 23. mar. 2016,
Sprejeto: 17. apr. 2016

Izvleček

Izhodišča: Gama-hidroksibutirat (GHB) je prepovedana droga, ki po zaužitju povzroči nezavest in depresijo dihanja. Namen raziskave je bil opredeliti klinično sliko in zdravljenje zastrupljenec z GHB v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKCL).

Metode: V retrospektivno raziskavo smo vključili bolnike, ki smo jih med letoma 2000 in 2014 obravnavali v UKCL zaradi zastrupitve z GHB. Pri vseh bolnikih smo preverili in opisali okoliščine zastrupitve, klinično sliko in zdravljenje ter toksikološko analizo krvi in urina.

Rezultati: V zadnjih 15 letih smo v UKCL zaradi zastrupitve z GHB zdravili 74 bolnikov. Prvo zastrupitev z GHB smo ugotovili leta 2002. Število zastrupitev z GHB je izrazito naraslo po letu 2012. Med zastrupljeni je bilo 82 % moških, mediana starost zastrupljenec je bila 27 let. 86 % bolnikov je drogo zaužilo namerno. V 6 primerih je šlo za množične zastrupitve, v katerih smo sočasno obravnavali od 2 do 4 bolnike. Najpogostejši znak zastrupitve je bila znižana stopnja zavesti (95 %), 53 % zastrupljenec je bilo popolnoma neodzivnih na bolečino. Ostali znaki zastrupitve so bili bruhanje (30 %), bradikardija (28 %), hipotenzija (26 %) in hipoventilacija z respiratorno insuficienco (19 %) ter agitiranost ob prebujanju (31 %). 61 % bolnikov je sočasno zaužilo etanol in/ali druge prepovedane droge. 80 % bolnikov je potrebovalo simptomatsko zdravljenje, od tega 14 % mehanično predihavanje.

Zaključek: Število obravnav zastrupljenec z GHB v UKCL v zadnjih letih narašča. Zastrupijo se predvsem mladi moški, pogosto tudi v skupinah, ki drogo zaužijejo namerno ob koncu tedna na zabavah. Glavni klinični znak zastrupitve je nezavest. Zdravljenje je podporno.

Abstract

Background: Gamma-hydroxybutyrate (GHB) is an illicit drug causing unconsciousness and respiratory depression. The aim of this study was to evaluate the clinical presentation and treatment in patients admitted to the University Medical Centre Ljubljana (UMCL).

Methods: In this study we included all retrospectively reviewed cases of GHB-poisoning admitted to the UMCL between 2000 and 2014. We collected all data regarding the overdose circumstances, clinical presentation, treatment and toxicological analysis of blood and urine.

Results: In the previous 15 years a total of 74 patients were admitted to the UMCL due to GHB-poisoning. The first case of GHB-poisoning was observed in 2002 and the numbers have largely increased since 2012. 86 % of all the patients ingested the drug intentionally, 82 % were male and the median age of admitted patients was 27 years. We recorded 6 mass GHB-poisonings in which 2–4 patients were admitted simultaneously. The most common presenting symptom of GHB-poisoning was a diminished level of consciousness (95 %), with 53 % being unresponsive to pain. Vomiting (30 %), bradycardia (28 %), hypotension (26 %), hypoventilation with respiratory insufficiency (19 %) and agitation upon awakening (31 %) were common as well. Concomitant alcohol and illicit drug

use was recorded in 61 % of cases. 80 % of all the patients were treated symptomatically, 14 % were mechanically ventilated.

Conclusions: The number of GHB-poisoned patients admitted to UMCL has increased in recent years. GHB-poisoned patients are predominantly male, often admitted in groups, who ingest the drug intentionally at parties during weekends. The most common presenting symptom of GHB-poisoning is unconsciousness. Treatment is symptomatic.

Uvod

Gama-hidroksibutirat (GHB) je prekurzor inhibitornega živčnega prenašalca gama-aminobutirata (GABA) in deluje kot nevromodulator v GABA prenašalnem sistemu.¹ Endogeno nastali GHB se nahaja predvsem v človeških možganih pa tudi v krvi, urinu in drugih perifernih tkivih.² Njegova sinteza iz glutamata poteka v GABA-ergičnih nevronih hipokampusa, možganske skorje, talamusa in amigdale.^{3,4} Eksogeni oziroma zaužiti GHB prosto prehaja krvno-možgansko pregrado in v nadterapevtskih koncentracijah povzroča depresijo osrednjega živčevja in dihanja.⁵

Zaradi anestetičnih lastnosti so GHB v šestdesetih letih 20. stoletja preizkušali kot splošni anestetik, vendar so njegovo uporabo zaradi slabega analgetičnega delovanja kmalu opustili.⁶ V naslednjih nekaj desetletjih je uporaba GHB kot

prehranskega dodatka močno narasla, predvsem zaradi njegovega učinka na povečanje mišične mase.⁷ V devetdesetih letih 20. stoletja se je razširila zloraba GHB v nočnih klubih in na zabavah zaradi sprožitve evforičnega razpoloženja, kmalu zatem so prodajo GHB zaradi številnih zastrupitev prepovedali.^{8,9} Opisani so tudi pogosti primeri zlorabe GHB pri posilstvih, saj povzroča sediranost in amnezijo žrtve.

GHB se največkrat nahaja v tekoči obliki, je brez barve, vonja in skoraj brez okusa.¹⁰ Uporabniki ga običajno kupijo v manjših stekleničkah (Slika 1), pred zaužitjem pa ga odmerijo s pomočjo zamaška. Drugi načini vnosa v telo poleg zaužitja za zdaj niso znani.¹⁰

Glavni znak zastrupitve s GHB je nenadna in kratkotrajna zožitev zavesti različnih stopenj, od zaspanosti pa vse do nezavesti.¹¹ Pogosto se hkrati pojavijo tudi bruhanje, bradikardija, hipotenzija, hipoventilacija in hipotermija ter epileptični krči in agresivnost ob prebujanju. Znaki zastrupitve običajno nastopijo 15–45 minut po zaužitju,^{12–14} so kratkotrajni in večinoma popolnoma izzvenijo v 4–8 urah.^{14–16}

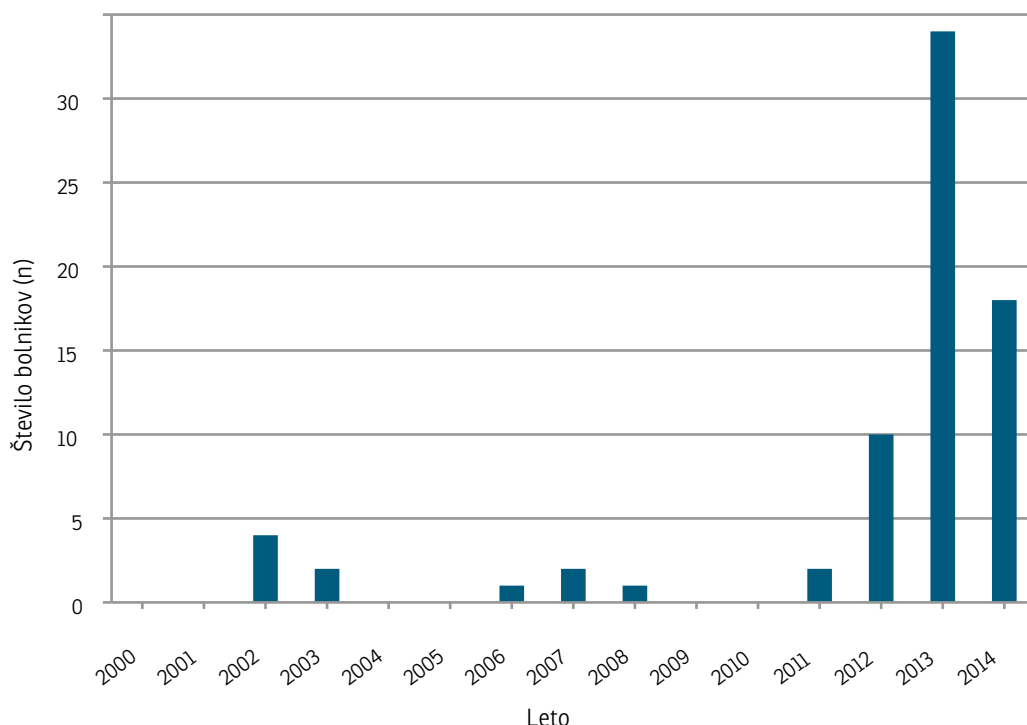
Klinična slika zastrupitve z GHB je močno odvisna od zaužitega odmerka. Pri nizkih odmerkih, pod 10 mg/kg, se pojavijo anterogradna amnezija, hipotonija in evforija, visoki odmerki, ki presegajo 50 mg/kg, pa lahko vodijo v nezavest, bradikardijo in depresijo dihanja.^{17,18}

Namen naše raziskave je bil ugotoviti pogostost bolnišnične obravnave zastru-

Slika 1: Steklenička z GHB, najdena pri bolniku, ki se je zaradi zastrupitve z GHB zdravil v UKC Ljubljana.



Slika 2: Število odraslih bolnikov, ki so se zdravili zaradi zastrupitve z GHB v UKC Ljubljana letoma med 2000 in 2014. Število obravnavanih zastrupitev je v obravnavanem obdobju naraslo, kar smo prikazali z linearno regresijo. Izračunali smo statistično pomembno regresijsko enačbo ($F(1,13) = 7,694$, $p = 0,016$) z $R^2 = 0,372$.



pitve z GHB v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana v zadnjih petnajstih letih ter analizirati klinično sliko, zdravljenje in napoved izida zastrupljenih bolnikov.

Metode

V retrospektivno raziskavo smo vključili vse odrasle bolnike, ki smo jih v zadnjih 15 letih, med 1. januarjem 2000 in 31. decembrom 2014, zdravili v UKC Ljubljana zaradi zastrupitve z GHB. Zastrupitev z GHB smo pri bolnikih potrdili s toksikološko preiskavo s tekočinsko kromatografijo, sklopljeno z masno spektrometrijo (*angl.* liquid chromatography–mass spectrometry, LC-MS) in/ali z zanesljivo anamnezo/heteroanamnezo o zaužitju GHB.

Pregledali smo zdravstveno dokumentacijo vseh 74 zaporednih v raziskavo vključenih bolnikov in zbrali podatke o starosti, spolu, vzroku zastrupitve, sočasno zaužitih prepovedanih drogah in etanolu, času nastopa simptomov in klinični sliki, posebej o stanju zavesti,

telesni temperaturi, arterijskemu tlaku, frekvenci srca, dihanju ter prisotnosti krčev in agresivnosti ob prebujanju. Stanje zavesti v urgentni ambulanti smo opisali glede na odzivnost na verbalni in bolečinski dražljaj (AVPU lestvica). Kot hipotermijo smo označili telesno temperaturo, nižjo od 35 °C, kot hipotenzijo arterijski tlak pod 90/60 mm Hg, kot bradikardijo frekvenco srca pod 60/min in kot respiratorno insuficienco arterijsko saturacijo, izmerjeno s pulznim oksimetrom, pod 90 % ali potrebo po zdravljenju s kisikom.

Pri vseh preiskovancih smo izmerili koncentracijo etanola v krvi. Prisotnost metadona in drugih opiatov, benzodiazepinov, tetrahidrokanabinoidov, met/amfetaminov in kokaina v urinu smo določili z imunokemijsko metodo.

Pri bolnikih z nezanesljivo anamnezo in sprejetih v skupinah smo zastrupitev z GHB potrdili z meritvijo serumske koncentracije GHB z LC-MS. Pri bolnikih z zanesljivo anamnezo zaužitja GHB zastrupitve laboratorijsko nismo potrjevali. Za razločevanje med fiziološko

ravnijo GHB in zastrupitvijo z GHB smo upoštevali mejno vrednost 5 mg/L.

Zabeležili smo tudi različne načine in pogostost simptomatskega zdravljenja ter čas do popolnega okrevanja in odpusta iz bolnišnice.

Rezultate smo pri nenormalno porazdeljenih zveznih spremenljivkah predstavili z mediano in razponom vrednosti, pri kategoričnih in urejenostnih spremenljivkah pa z absolutnim številom in odstotkom. Trend naraščanja števila obravnav zastrupitve z GHB v UKC Ljubljana v zadnjih petnajstih letih smo prikazali z metodo linearne regresije. Za statistično obdelavo podatkov smo uporabili program Statistical Package for Social Science (SPSS) 17.0 za programski sistem Windows.

Raziskava je bila opravljena v skladu s Helsinško deklaracijo. Retrospektivno analizo podatkov o odraslih zastrupljenih v UKCL je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko.

Rezultati

V zadnjih 15 letih smo v UKC Ljubljana zaradi zastrupitve z GHB zdravili 74 odraslih bolnikov. Prvega zastrupljenca z GHB smo sprejeli leta 2002. Število obravnavanih zastrupitev z GHB je v zadnjih petnajstih letih naraslo, kar

smo prikazali z linearno regresijo (Slika 2). Izračunali smo statistično pomembno regresijsko enačbo ($F(1,13) = 7,694$, $p = 0,016$) z $R^2 0,372$.

Med zastrupljeni z GHB je bilo 61 moških (82 %). Mediana starost zastrupljenцев z GHB je bila 27 let (razpon 16–43 let). GHB je namerno zaužilo 64 bolnikov (86 %), 10 bolnikov (14 %) pa je drogo zaužilo nevede, od tega so 2 bolnikoma (3 %) GHB podtaknili z namenom posilstva. V 6 primerih je šlo za množično zastrupitev z GHB: štirikrat sta se hkrati zastrupila po dva uživalca GHB, dvakrat pa so se hkrati zastrupili po štirje udeleženci zabave.

Največ sprejemov bolnikov zaradi zastrupitve z GHB smo zabeležili ob koncu tedna (43 bolnikov ali 58 % ob sobotah in nedeljah) in v zgodnjih jutranjih urah (43 bolnikov ali 58 % med 24. in 6. uro zjutraj).

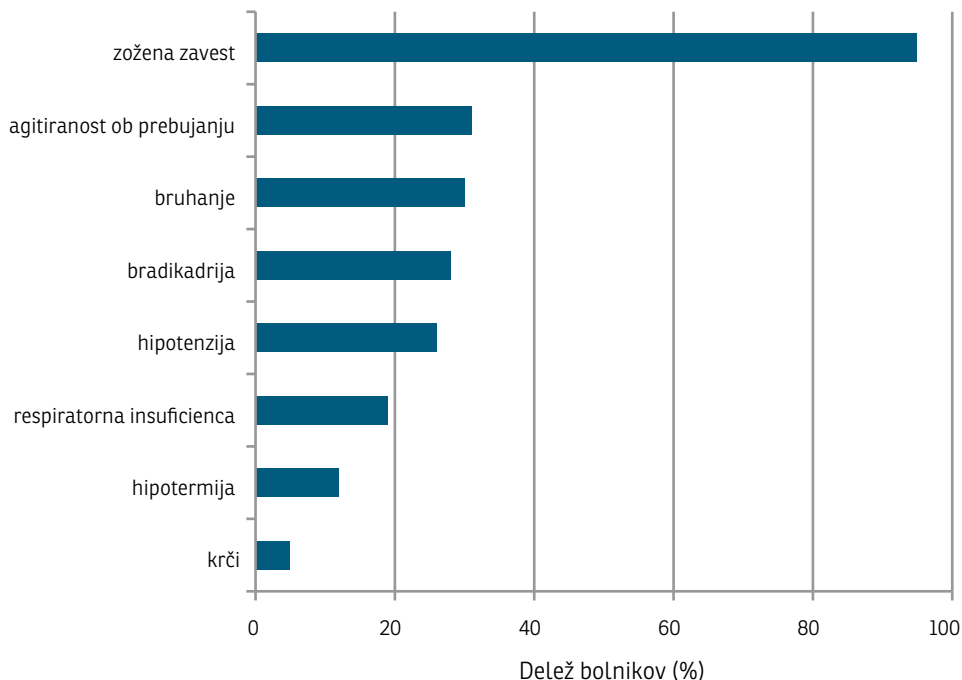
Najpogostejši vzrok sprejema zastrupljenцев z GHB je bila znižana stopnja zavesti (70/74, 95 %). Od vseh zastrupljenцев z znižano stopnjo zavesti jih je bilo 11 (15 %) odzivnih na glas in 20 (27 %) le na bolečino, kar 39 zastrupljenцев z GHB (53 %) pa se jih ni odzvalo na glas in bolečino. Drugi pogosti simptomi ob sprejemu so bili bruhanje, bradikardija, hipotenzija, hipoventilacija z respiratorno insuficienco, hipotermija in epileptični krči (Slika 3). Ob prebujanju smo pri 23 bolnikih (31 %) zabeležili agitiranost.

Izključno GHB je zaužilo 29 bolnikov (39 %), 45 bolnikov (61 %) pa je GHB zaužilo hkrati z etanolom in drugimi prepovedanimi drogami. Povišana koncentracija etanola v krvi je bila izmerjena pri 28 % zastrupljenцев z GHB. Pri 8 % zastrupljenцев z GHB pa so bili pozitivni imunološki testi urina na amfetamine in kokain ter pri 5 % imunološki testi urina na kanabinoide. Nihče izmed zastrupljenih bolnikov pa ni hkrati z GHB zaužil opiatov. Kombinacijo treh ali več različ-

Tabela 1: Zastrupljeni z GHB v UKC Ljubljana med letoma 2000 in 2014.

Simptomatsko zdravljenje	Število bolnikov (delež)
Kisik	14 (19 %)
Intubacija	17 (23 %)
Mehanično predihavanje	10 (14 %)
Tekočinsko zdravljenje	40 (54 %)
Atropin	3 (4 %)
Benzodiazepini	13 (18 %)
Aktivno oglje	13 (18 %)
Zdravljenje v intenzivni enoti	11 (15 %)

Slika 3: Klinična slika 74 odraslih zastrupljenцев z GHB, ki so se zdravili v UKC Ljubljana med letoma 2000 in 2014.



nih drog je zaužilo 14 bolnikov (19 %). S toksikološko analizo z LC-MS smo povišano koncentracijo GHB v serumu potrdili pri 19 bolnikih (26 %).

Zdravljenje bolnikov v urgentnih internističnih ambulantah je vključevalo vzpostavitev periferne venske poti in spremljanje pulza, krvnega tlaka in dihanja. 15 bolnikov (20 %) je potrebovalo le opazovanje do povrnitve zavesti, 59 bolnikov (80 %) pa je potrebovalo tudi različne načine simptomatskega zdravljenja, ki so prikazani v Tabeli 1. Mediani čas do odpusta bolnikov, ki smo jih obravnavali le v urgentnih internističnih ambulantah in jih nismo sprejeli na bolniški oddelek, je bil 4,0 ure (razpon 0,4–12,3 ure). Zaradi zastrupitve z GHB ni umrl nihče od obravnavanih bolnikov.

Razpravljanje

V zadnjih petnajstih letih je število obravnavanih zastrupitev z GHB naraščalo. Naraščajočo pogostost zastrupitev, predvsem med mladimi odraslimi, kažejo tudi druge evropske in avstralske študije,^{19–21} medtem ko ameriške epidemi-

ološke študije kaže na njeno nižanje.^{22,23} Med bolniki prevladujejo mladi moški v poznih dvajsetih letih, ki GHB večinoma zaužijejo namerno na zabavi s prijatelji, ob tem nehotе vzamejo prevelik odmerek in izgubijo zavest. Le manjšini bolnikov je droga podtaknjena na zabavi z namenom spolne zlorabe.^{24–27}

Z istim pripravkom brezbarvne tekočine se lahko na zabavi zaradi zapletenega odmerjanja GHB hkrati zastrupi več ljudi, zato so možne množične zastrupitve.²⁸ To smo potrdili tudi v naši raziskavi, saj je bila ena petina zastrupljenцев vključena v množične zastrupitve, kjer so v urgentno ambulanto hkrati pripeljali dva ali več zastrupljenцев. V dveh primerih so v eni uri v urgentno ambulanto pripeljali kar štiri nezavestne zastrupljence z GHB, od katerih jih je več potrebovalo takojšnjo intubacijo in prehodno umetno predihavanje. V tujini so opisani primeri množičnih zastrupitev z GHB z več deset zastrupljenци, hkrati pripeljanimi na urgenco.²⁹ V primeru hkratnega sprejema več nezavestnih bolnikov moramo zato vedno pomisliti tudi na zastrupitev z GHB. Vzrok mno-

žičnim zastrupitvam je nepredvidljiva čistost nezakonito proizvedenega GHB. Koncentracija GHB se lahko med različnimi pripravki oz. embalažami zelo razlikuje, zato uživalci pogosto ne vedo, koliko GHB bodo resnično zaužili.⁹

Najpogostejši klinični znak zastrupitve z GHB je znižana stopnja zavesti, kar smo potrdili tudi v naši raziskavi, saj je imelo zoženo zavest ob sprejemu v urgentno ambulanto kar 95 % zastrupljenecv z GHB. Od tega je bilo 27 % zastrupljenecv z GHB odzivnih le na bolečino, kar 53 % pa jih je bilo popolnoma neodzivnih na glas in bolečino. To je celo več kot v podobnih tujih raziskavah, v katerih je bila popolnoma neodzivna in odzivna na bolečino skupaj le okoli polovica zastrupljenecv z GHB.^{24,25,30} Klinična slika zastrupitve z GHB je v naši raziskavi najpogostejše vključevala še bruhanje, bradikardijo, hipotenzijo, respiratorno insuficienco in hipotermijo. Agitacija in epileptični krči so se pogostejše pojavili šele ob prebujanju zastrupljenecv z GHB.

40 % bolnikov se je zastrupilo samo z GHB, pri 60 % zastrupljenecv z GHB pa smo ugotovili še sočasno izpostavitv etanolu ali drugim prepovedanim drogām. Podobno opisujejo tudi v tujih študijah,³¹⁻³⁴ saj ima GHB anksiolitični učinek in ga uporabniki amfetaminov in kokaina pogosto zaužijejo za pomiritev proti koncu zabave.¹⁹ S tem lahko razložimo, zakaj je večina zastrupljenecv z GHB sprejeta v zgodnjih jutranjih urah. Ugotovitev sovпада tudi s tem, da klinična slika zastrupljenecv z GHB ni odvisna od sočasno potrjenih drog v urinu. Bolniki namreč ostale droge in etanol najverjetneje vzamejo že med zabavo, dolgo pred zaužitjem GHB, zato njihov učinek ne vpliva pomembno na klinično sliko zastrupitve z GHB, pri kateri je v ospredju predvsem nezavest.

Zdravljenje zastrupljenecv z GHB je simptomatsko oz. podporno in vklju-

čuje dodajanje kisika vdihanemu zraku, intubacijo, mehanično predihavanje, tekočinsko zdravljenje ob hipotenziji, atropin ob bradikardiji in diazepam ob epileptičnih krčih.^{25,35} Specifičnega antidota za GHB ne poznamo.

Izpiranje želodca zaradi hitre absorpcije GHB ni učinkovito, lahko pa bolnikom damo odmerke aktivnega oglja, kar je v UKC Ljubljana dobilo okoli 20 % bolnikov, predvsem zaradi suma na sočasno zaužitje zdravil oz. poskus samomora.

Mehanično predihavanje je bilo v predstavljeni raziskavi pomembno pogostejše (14 %) kot v tujih študijah (2–6 %),^{24,25,30} kar je v skladu z večjim odstotkom nezavesti in respiratorne insuficiencie v primerjavi z drugimi raziskavami. Čeprav je bil najpogostejši vzrok sprejema motnja zavesti, smo bolnike, ki jih nismo sprejeli v intenzivno enoto za nadaljnje zdravljenje, odpustili že po 4 urah. To potrjuje kratek razpolovni čas GHB v telesu in večinoma dobro napoved izida zastrupitve,^{24,25,27,30} kar se tudi ujema s tujimi raziskavami, v katerih so se bolniki običajno spontano prebudili po 2 do 3 urah.^{15,36} Ne glede na to, pa je zastrupitev lahko življenjsko ogrožajoča, saj je pomemben delež bolnikov potreboval mehanično predihavanje.

Ena glavnih omejitev raziskave je nizek odstotek potrditve povišanega serumskega nivoja GHB, saj je bila toksikološka analiza seruma narejena le v nejasnih primerih in v primerih zastrupljenecv, sprejetih v večjih skupinah. Ne glede na to, pa je ob zanesljivi (hetero) anamnezi o zaužitju GHB in/ali najdbi majhne embalaže z brezbarvno tekočino pri nezavestnem na zabavi zastrupitev z GHB zelo verjetna. Poleg tega ocena pogostosti zastrupitev z GHB v tej in tudi mnogih drugih tujih raziskavah podcenjuje dejansko stanje, saj vključuje le bolnike, ki so bili zaradi resnosti klinič-

ne slike pripeljani na zdravljenje v bolnišnico.

Zaključek

Zastrupitev z GHB smo v UKC Ljubljana prvič ugotovili leta 2002. Pogostost obravnavanih zastrupitev z GHB je v zadnjih letih narasla. Z GHB se zastrupijo predvsem mladi odrasli, ki drogo zlorablajo na zabavah. Najpogostejši znak zastrupitve z GHB je nezavest, ostali znaki, kot so bruhanje, hipotenzija, bradikardija in respiratorna insuficienca, so redkejši. Ob prebujanju so zastrupljeni z GHB pogosto agresivni. Zdravljenje je podporno, specifičnega antidota ni. Večino zastrupljenцев z GHB lahko od-

pustimo po nekajurnem zdravljenju. Ne glede na to pa je zastrupitev z GHB nevarna, saj je zaradi nezvesti in depresije dihanja pogosto potrebno mehanično predihavanje.

Zahvala

Avtorji članka se zahvaljujemo vsem zdravnikom in drugemu zdravstvenemu osebju, ki so skrbeli za zastrupljene bolnike med obravnavo na Internistični prvi pomoči, Kliničnem oddelku za intenzivno interno medicino in Centru za klinično toksikologijo in farmakologijo, saj so pomembno prispevali k njihovega okrevanju.

Literatura

1. Maitre M. The gamma-hydroxybutyrate signalling system in brain: organization and functional implications. *Prog Neurobiol* 1997; 51: 337–61.
2. Roth RH, Giarman NJ. Natural occurrence of gamma-hydroxybutyrate in mammalian brain. *Biochem Pharmacol* 1970; 19: 1087–93.
3. Hechler V, Gobaille S, Maitre M. Selective distribution pattern of gamma-hydroxybutyrate receptors in the rat forebrain and midbrain as revealed by quantitative autoradiography. *J Neurochem* 1992; 572: 345–8.
4. Castelli MP, Mocci I, Langlois X, Gommerenda-gger W, Luyten WH, Leysen JE, et al. Quantitative autoradiographic distribution of gamma-hydroxybutyric acid binding sites in human and monkey brain. *Brain Res Mol Brain Res* 2000; 78: 91–9.
5. Snead OC. The gamma-hydroxybutyrate model of absence seizures: correlation of regional brain levels of gamma-hydroxybutyric acid and gamma-butyrolactone with spike wave discharges. *Neuropharmacology* 1991; 30: 161–7.
6. Clancy C. Sport drugs of abuse. In: Vicellio P, ed. *Emergency toxicology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999. p. 933–46.
7. Takahara J, Yunoki S, Yakushiji W, Yamauchi J, Yaman Y. Stimulatory effects of gamma-hydroxybutyric acid on growth hormone and prolactin release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 1014–7.
8. Wedin GP, Hornfeldt CS, Ylitalo LM. The clinical development of gamma-hydroxybutyrate (GHB). *Curr Drug Sas* 2006; 1: 99–106.
9. Brvar M, Grenc D, Možina M, Bunc M. Poisoning with gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol. *Zdr Vestn* 2002; 71: 535–7.
10. Dupont P, Thornton J. Near-fatal gamma-butyrolactone intoxication – first report in the UK. *Hum Exp Toxicol* 2001; 20: 19–20.
11. Van Sassenbroeck DK, De Neve N, De Paep P, Belpaire FM, Verstraete AG, Celle PA, et al. Abrupt awakening phenomenon associated with gamma-hydroxybutyrate use: a case series. *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45: 533–8.
12. Rambourg-Schepens MO, Buffet M, Durak C, Mathieu-Nolf M. Gamma-butyrolactone poisoning and its similarities to gamma-hydroxybutyric acid: two case reports. *Vet Hum Toxicol* 1997; 39: 234–5.
13. Louagie HK, Verstraete AG, DeSoete CJ, Baetebs DG, Calle PA. A sudden awakening from a near coma after combined intake of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and ethanol. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 591–4.
14. Ryan JM, Stell I. Gamma-hydroxybutyrate – a coma inducing recreational drug. *J Accid Emerg Med* 1997; 14: 259–91.
15. Chin RL, Sporer KA, Cullison B, Dyer JE, Wu TD. Clinical course of gamma-hydroxybutyrate overdose. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 716–22.
16. Ragg M. Gamma-hydroxybutyrate overdose. *Emerg Med (Fremantle)* 1997; 9: 29–31.
17. Snead OC, Gibson KM. Gamma-hydroxybutyric acid. *N Engl J Med* 2005; 352: 2721–32.
18. Centers for Disease Control (CDC). Multistate outbreak of poisonings associated with illicit use of gamma-hydroxybutyrate. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39: 861–3.
19. EMCDDA. GHB and its precursor GBL: an emerging trend case study. Thematic papers. European monitoring centre for drugs and drug addiction. Dosegljivo 15. 3. 2015 s spletne strani: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/thematic-papers/ghb>.

20. UNODC. World drug report 2013. United nations office on drugs and crime. Dosegljivo 15. 3. 2015 s spletne strani: http://www.unodc.org/unodc/secured/wdr/wdr2013/World_Drug_Report_2013.pdf.
21. ACC. Australian crime commission. Illicit drug data report (2012–2013). Dosegljivo 15. 3. 2015 s spletne strani: <https://www.crimecommission.gov.au/publications/intelligence-products/illicit-drug-data-report/illicit-drug-data-report-2012-13>.
22. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, Klein-Schwartz W, Youniss J, Rose SR, et al. 2002 annual report of the American association of poison control centers toxic exposure surveillance system. *Am J Emerg Med* 2003; 21: 353–421.
23. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Dart RC. 2010 annual report of the American association of poison control centers' national poison data system (NPDS): 28th annual report (supplementary material). *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49: 910–41.
24. Miro O, Nogue S, Espinosa G, To-Figueras J, Sanchez M. Trends in illicit emergencies: the emerging role of gamma-hydroxybutyrate. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 129–35.
25. Galicia M, Nogue S, Miro O. Liquid ecstasy intoxication: clinical features of 505 consecutive emergency department patients. *Emerg Med J* 2011; 28: 462–6.
26. Nicholson KL, Balster RL. GHB: a new and novel drug of abuse. *Drug Alcohol Depend* 2001; 63: 1–22.
27. Krul J, Girbes ARJ. Gamma-hydroxybutyrate: experience of 9 years of gamma-hydroxybutyrate (GHB)-related incidents during rave parties in the Netherlands. *J Toxicol Clin Toxicol* 2011; 49: 311–15.
28. Caldicott DGE, Kuhn M. Gamma-hydroxybutyrate overdose and physostigmine: teaching new tricks to an old dog? *Ann Emerg Med* 2001; 37: 99–102.
29. Dutch MJ, Austin KB. Hospital in the field: prehospital management of GHB intoxication by medical assistance teams. *Prehosp Disaster Med* 2012; 27: 463–7.
30. Liechti ME, Kunz I, Greminger P, Speich R, Kupferschmidt H. Clinical features of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone toxicity and concomitant drug and alcohol use. *Drug Alcohol Depend* 2006; 81: 323–6.
31. Li J, Stokes SA, Woeckener A. A tale of novel intoxication: a review of the effects of gamma-hydroxybutyric acid with recommendations for management. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 729–36.
32. Van Sassenbroeck DK, Verstraete AG, Monsieurs KG, Calle PA, Buylaert WA. Accute illicit drug intoxications at Europe's largest indoor rave party. *J toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 262.
33. Elliot SP. Nonfatal instances of intoxication with gamma-hydroxybutyrate in the United Kingdom. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 432–40.
34. Degenhardt L, Darke S, Dillon P. The prevalence and correlates of gamma-hydroxybutyrate (GHB) overdose among Australian users. *Addiction* 2003; 98: 199–204.
35. Schep LJ, Knudsen K, Slaughter RJ, Vale JA, Meagher B. The clinical toxicology of gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol. *Clin Toxicol* 2012; 50: 458–70.
36. Shannon M, Quang LS. Gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone, and 1,4-butanediol: a case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16: 435–40.