

ACUTE POISONING WITH LIQUID CONTAINING GAMMA-BUTYROLACTONE (GBL)

Ewa GOMÓŁKA^{1,2}, Beata BYSTROWSKA², Krzysztof CISZOWSKI¹, Barbara GROSZEK³,
Beata SZKOLNICKA¹

¹ Department of Toxicology and Environmental Diseases, Medical College, Jagiellonian University, Kraków, Poland

² Diagnostics Department, University Hospital, Kraków, Poland

³ Toxicology and Environmental Disease Ward, Ludwik Rydygier Specialized Hospital, Kraków, Poland

Abstract

Gamma-butyrolactone (GBL) is used as a solvent and cleaning agent, e.g. on chromium surfaces and to remove graffiti. After oral administration, it metabolises in the body to gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and has a depressive effect (characteristic for this compound) on the central nervous system (CNS). This study presents a case of an acute, unintentional, oral poisoning of a 72 year old female with Pure Cleaner fluid, which contains GBL. The symptoms of poisoning developed rapidly. An unconscious, intubated woman with respiratory failure and bradycardia was admitted to the Toxicology Clinic in Kraków. Ingestion of sedative and hypnotic drugs and ethanol by the patient was ruled out by toxicological analysis. A diagnosis of poisoning was made on the basis of an interview and symptoms. Extensive toxicological analysis was performed with LC-MS. GBL was determined in the Pure Cleaner liquid that was brought to the Clinic together with the patient. The GHB concentration in the patient's urine collected on admission to the hospital was 1550 mg/l (± 201.5 mg/l).

Key words

Gamma-butyrolactone (GBL); Gamma-hydroxybutyric acid (GHB), Acute poisoning.

Received 11 July 2011; accepted 2 January 2012

1. Introduction

Gamma-butyrolactone (GBL) is a colourless liquid which is soluble in water and alcohol and is used as a solvent for chrome surface cleaning and removing graffiti. It is very well absorbed orally. GBL has also been reported to be inhaled in the form of a spray. Once absorbed into the body, it metabolises to 4-hydroxybutanoic acid (GHB, Figure 1) within a few minutes. The bioavailability of GBL is greater than that of GHB, and therefore GBL symptoms develop faster and are more severe than those of GHB. GBL toxicity is associated with the activity of its metabolite – GHB; the clinical picture after ingestion of GBL is very similar to GHB intoxication and is described by the same toxidrome [1, 2, 7, 12, 17, 19].

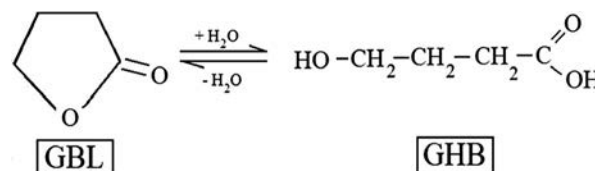


Fig. 1. Biotransformation of gamma-butyrolactone (GBL) to gamma-hydroxybutyric acid (GHB).

Cases of the use of GBL and other GHB precursors, e.g. 1,4-butanediol (1,4-BD), for recreational purposes have been recorded since the 1990's [6, 7, 8, 12, 17], when GHB was put on the list of controlled substances in many countries. The Internet makes it possible to purchase any amount of pure GBL, which creates a range of threats. Although there have been

more and more cases of use, poisoning, and even addiction to GBL, this compound has only been listed as a controlled substance in the UK [8, 11, 12, 15, 20].

Low doses of GBL produce symptoms of euphoria and stimulation, hence the name “liquid ecstasy”. The maximum effect is felt after about 15 minutes and may last for 3 h. The toxic dose of GBL is more than 2 g; however, the amount of substance a patient has taken cannot usually be accurately estimated. In an overdose, the following symptoms are observed: nausea, drowsiness, coma, depression of respiratory and circulatory system. The symptoms may get more severe if alcohol is consumed in parallel or as a result of individual sensitivity of the patient. In cases of repeated, chronic consumption of GBL, addiction and withdrawal symptoms may occur [2, 5, 10, 12, 13, 16, 20, 21].

GHB precursors, such as GBL and 1,4-BD, can be used not only as so-called “club drugs”, but also as anabolic substances and drugs which facilitate sexual assaults, robbery or other crimes [2, 4, 6].

Gas or liquid chromatography coupled to mass spectrometry (LC-MS, GC-MS) is the most common method used for determination of GHB, GBL and 1,4-BD, whilst capillary and electrophoresis or Raman spectroscopy are applied less frequently [3, 4, 9, 20].

There is a lack of immunological tests which would allow quick confirmation of intoxication by GHB and its precursors. Data on the frequency of use of GHB precursors in Poland and other European countries are mainly based on toxicological consultation records provided by acute poisoning centres [20]. A few publications describe cases of GBL poisonings, mostly concerning young people [6, 8, 17].

2. The aim of the study

The aim of this study was to describe an acute poisoning of an elderly female patient with a liquid containing GBL. The intoxication process and the interpretation of the toxicological results have also been presented.

3. Materials and methods

Toxicological analyses were performed on biological specimens (blood and urine) obtained from the female patient upon admission to hospital. Ethanol, benzodiazepines and barbiturates were determined by FPIA using an AxSYM analyzer (Abbott). Phenothiazines in urine were tested by a rapid colour test, and tramadol in urine – by thin layer chromatography. After ruling out poisoning by ethanol and medicinal drugs, GHB and GBL were analysed in the collected material in accordance with the described methodology.

The LC-MS method using an LC 1100 Agilent Technologies liquid chromatograph by Perlan Technologies was applied to the analysis. Separation was performed on a BDS Hypersil C18 (100 × 3 × 3) Thermo Electron Corporation column. Elution was performed in isocratic conditions (75% A: 25% B) (v / v); A: 0.1% HCOOH in water, B: 0.1% HCOOH in acetonitrile. The flow of the mobile phase was 0.5 ml/min. The MS/MS detector parameters were as follows: the quantitative analysis was carried out in positive ion mode, the source temperature was 400°C, electrospray ionisation (ESI) was used and the data were collected in the selected ion monitoring mode (SIM). The following pairs of ions were monitored: GHB $m/z = 105/87$, GBL $m/z = 87/45$. Glutamic acid $m/z = 148/84$ was used as the internal standard.

TABLE I. VALIDATION PARAMETERS OF GHB AND GBL DETERMINATION BY THE LC-MS METHOD

Parameter	GHB		GBL	
Linearity range [mg/ml]	0.03–2.5		0.3–3.5	
LOD [mg/ml]	0.01		0.03	
LOQ [mg/ml]	0.03		0.3	
Calibration curve	$y = 0.0357x + 0.0112$		$y = 0.1141x - 0.0056$	
R^2	0.9681		0.9258	
	Concentration added [mg/l]		Concentration added [mg/l]	
CV [%]	1.9	2.5	1.4	3.5
	10.7	0.8	8.8	1.7
	13.9	0.03	15.9	0.3

The retention times were: 1.24 min for GHB, 1.41 min for GBL and 1.43 min for glutamic acid. The analysis time was 4 min (Figure 2). The method validation parameters are summarized in Table I. The test sample in which the concentration of GHB exceeded the linearity range was diluted with methanol.

4. Case history

A 72-year-old female with ischemic heart disease and a history of two myocardial infarctions (treated with metoprolol, atorvastatin, and aspirin) and after surgery due to thyroid goitres (currently without hormonal substitution), non-smoker, moderate drinker and occasional user of lorazepam because of insomnia was brought by ambulance to an emergency department (ED) of a regional hospital because of disturbances of consciousness. Having established that the woman had previously drunk an unknown amount of

liquid called Pure Cleaner used for cleaning car wheel rims, she was transferred to the Toxicology Department. It was found that the liquid had a slightly acidic pH (pH 5–6). She claimed to have got this substance from a neighbour as a cure for feeling bad. After drinking a small amount of it, she felt weak and sleepy and returned home, where an ambulance was called. The district ER neurologist assessed the patient as being in a serious condition, unconscious, with no contact, with narrow pupils reacting sluggishly to light and with no signs of lateralisation. Computer tomography showed no pathological symptoms, while in an ECG examination, a regular sinus rhythm with a rate of 72/min was observed, with a levogram, without rhythm and conduction disorders or fresh ischemic changes. While being transported by ambulance, the patient was intubated (after administration of succinylcholine) and during the journey, her doctor noticed a transient type II atrioventricular block.

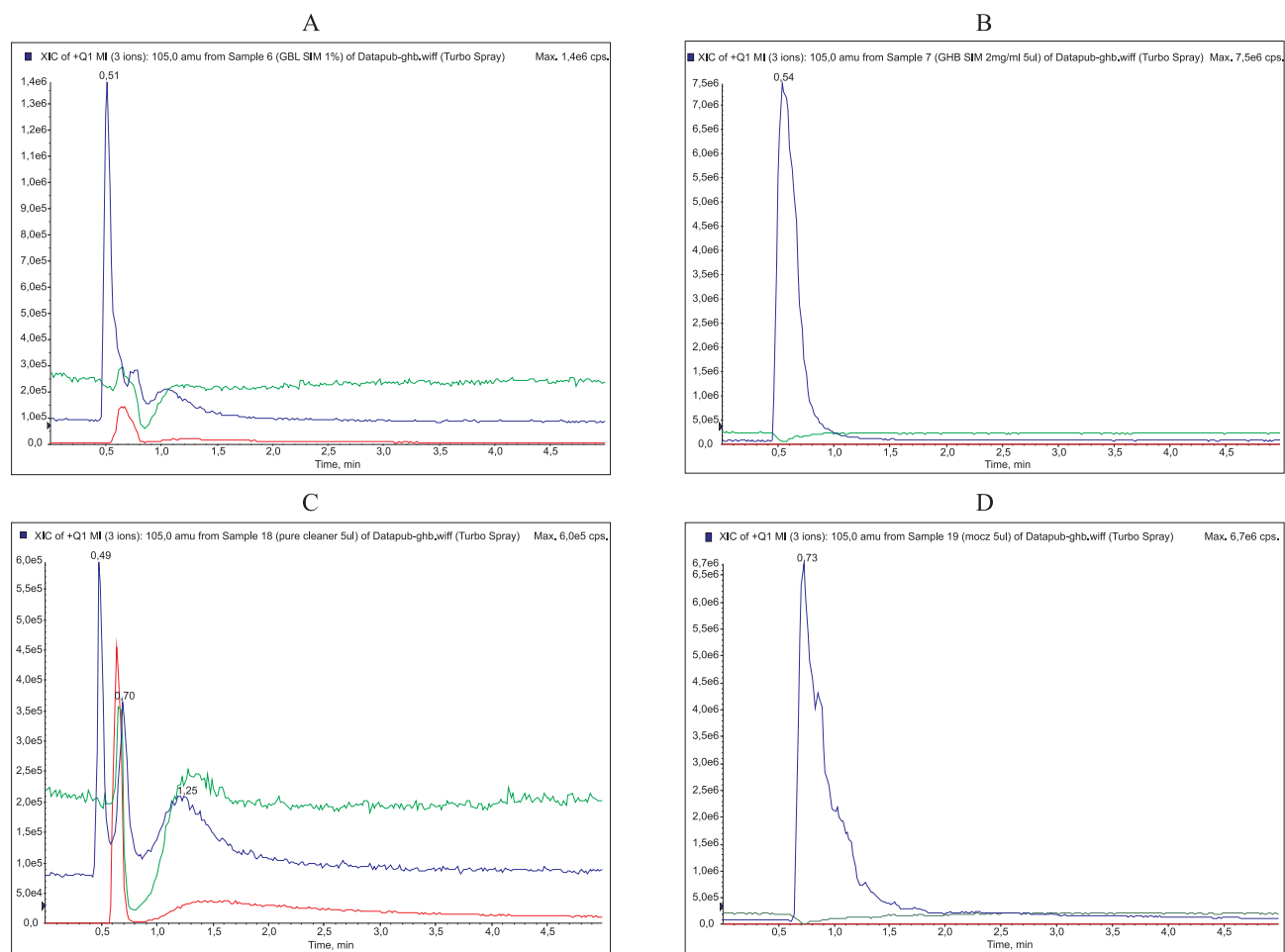


Fig. 2. Chromatograms of GHB standard solution (A), GBL standard solution (B), glutamic acid (internal standard) (C) and urine of poisoned patient (D).

On admission to the Toxicology Unit (approximately 3 h after ingestion of the liquid), the patient was unconscious in a III/IV° coma according to Matthew, cold (temperature 35.4°C), intubated, mechanically ventilated with an autocompressing bag with saturation levels (SpO₂) 98%, blood pressure (CTK) 150/80 mmHg, with steady bradycardia 48/min, with no pathological neurological symptoms. The patient was connected to a respirator (ventilation in SIMV mode, $f = 12/\text{min}$, $TV = 580 \text{ ml}$) and after administration of atropine, the heart rate accelerated to 70–80/min. The parameters of acid-base equilibrium were normal; other tests showed only a slight leucocytosis (12,270/ μl). The patient was treated with infusions of isotonic fluids, alkalinisation, oxygen therapy, omeprazole and low molecular weight heparin at prophylactic doses. After about 1 h, the state of consciousness of the patient improved slightly, she was disconnected from the respirator, a temporary increase in CTK to 190/90 mmHg was observed, which decreased after a few hours to about 140/70 mmHg without additional medication. Over the next few hours, disturbances of consciousness completely disappeared. The patient was extubated after about 12.5 h after admission to the Department of Toxicology; she was respiratorily stable and also established logical verbal contact. The patient complained of anxiety; an examination showed trembling of the hands, clumsiness, and tachycardia of 122/min. By the next day, all the symptoms had completely disappeared. The control ECG showed a regular sinus rhythm with a rate of 77/min, no arrhythmias or conduction disturbances or fresh ischemic changes. On the second day of hospitalisation, the patient was discharged home in good general condition.

5. Toxicology findings

Analysis of the biological material collected from the patient on admission to the Toxicology Clinic ruled out the presence of ethanol and benzodiazepines in blood; furthermore no barbiturates, benzodiazepines, phenothiazines or tramadol were found in urine. According to the Material Safety Data Sheet provided by the distributor of Pure Cleaner liquid, the preparation contained 99.96% GBL. Additional tests carried out by LC-MS allowed us to confirm that the fluid that was consumed by the patient contained GBL. In the patient's urine collected 3 h after intoxication, GBL was not detected; however, GHB was determined at a concentration of 1550 mg/l ($\pm 201.5 \text{ mg/l}$) (Figure 2).

6. Discussion

GBL is a substance that is used as a substitute for GHB. Ingestion of this solvent in excess of 2 g may induce symptoms of rapidly developing depression of the central nervous system, coma and even death (Table II). Symptoms of poisoning increase with simultaneous consumption of ethanol or other CNS depressants. Isolated cases of GBL and 1,4-BD use have been noted since the 1990s, but a severe problem of using GHB precursors for recreational purposes has only been observed in European countries since 2008 [20, 21].

TABLE II. SYMPTOMS CORRELATED TO DIFFERENT DOSES OF INGESTED GBL [6, 20, 21]

Symptom	GBL dose [g]
Euphoria, relaxation	0.5–1
Imbalance, sleepiness, nausea	1–2.5
Deep sleepiness, vomiting	2.5–3.5
Coma, CNS depression	3.5–4
Death	> 4 g

The frequency of GBL precursor use in Poland is difficult to estimate. In toxicology units, poisonings with these compounds are usually recorded as poisonings in the group of so-called “legal highs”. They are subject to compulsory registration: the records are based primarily on information obtained from the intoxicated patients and telephone consultations. In 2009, the Toxicological Information Centre in Kraków recorded the first isolated cases of poisoning with “legal highs”. In 2010, the number of such intoxications increased to 77. Following a nationwide campaign aimed at reducing access to “legal highs” in brick-and-mortar (physical) stores, only 6 cases had been reported up until May 2011. Due to the limited diagnostic capabilities of the laboratories at centres of acute poisoning, it is not possible to determine categorically which psychoactive substance has been ingested by an intoxicated person. It is also difficult to determine the dose of the ingested substance.

Legal and easy access to GBL and other precursors of GHB has led to these compounds being used for recreational purposes, particularly by young people. The scale of this phenomenon is not known. Access to concentrated preparations containing GBL poses a risk of accidental overdose, especially when the individual using them does not have adequate knowledge or experience. GBL in the form of a concentrated solution has an unpleasant, salty taste and swallowing

it induces the gag reflex. People taking GBL usually dilute it, and neutralise the salty taste with lemon or orange juice.

The female patient intoxicated with Pure Cleaner liquid must have ingested an unknown amount of the substance, although there were no indications on the packaging of the liquid that it was meant for consumption; on the contrary, on the label there was a warning pictogram that it is a harmful substance. The Material Safety Data Sheet of the liquid contained information about its harmfulness if swallowed, and the website offering this product specifies that the seller is not responsible for the use of the liquid for any purpose other than the recommended one. The patient was supposed to have ingested a "small amount" of the fluid, which can be interpreted as a volume of between less than one and a few millilitres. Symptoms observed after ingestion of increasing doses of GBL are shown in Table II. Taking into account the narrow gap between the effective and the toxic dose, those who take GBL must measure out the volume of the liquid very carefully due to the risk of overdose and the threat to life [6].

In the described case, the intoxication proceeded typically for GHB: a very rapid onset of symptoms (loss of consciousness after several minutes), deep coma, bradycardia, hypothermia, rapid wake-up and clinical state improvement (after a few hours). Problems with a diagnosis of poisoning by substances from the group of GHB precursors are mainly due to the lack of fast laboratory tests available for the determination of GHB.

Liquid and gas chromatography coupled with mass detection (LC-MS, GC-MS) are the methods which are most frequently used for determination of GHB and GBL [9, 20], but these techniques are not available in medical laboratories.

In the analysis of GHB precursors, it is very important to collect biological specimens early. GBL hydrolyses to GHB in the body in a few minutes. GHB does not bind to plasma proteins, its volume of distribution is 0.5 l/kg, it crosses the blood-brain barrier and placental barrier. The kinetics of GHB is nonlinear, its biological half-life ranges from 0.3 to 1.0 h. GHB metabolises quickly to succinic semialdehyde and succinic acid, which enters the tricarboxylic acid cycle. The major path of elimination of GHB and its metabolites is via the kidneys, but this compound can be detected in urine only up to 12 h after ingestion [2, 14, 18].

In the described case, the urine sample was collected on admission of the patient to hospital, approximately 3 h after drinking the liquid. After ruling out intoxication with ethanol and CNS depressants, it

was decided to perform additional analysis targeted at GHB and its precursors.

When determining GHB, one should take into account the fact that qualitative analysis is insufficient, because GHB is an endogenous compound (which acts as a neurotransmitter) [18]. Physiological levels of GHB in blood and urine are, according to different authors, 0.1 mg/l and 2.5 mg/l [18], or 4 mg/l and 10 mg/l [14], respectively. For the purpose of interpretation, we accepted the most commonly suggested cut-off value of GHB in urine – 10 mg/l. The presented values relate to material taken from living individuals. Interpretation of the results of determinations carried out in post mortem material is additionally hampered by endogenous GHB, whose concentrations in urine may be in the range of 0–217 mg/l (mean – 56 mg/l), and post-mortem blood 0–197 mg/l (mean – 57 mg/l) [2].

In the described case, the fluid that caused the poisoning contained GBL, which was confirmed by the analysis by LC-MS. This is the first documented GBL poisoning in an elderly individual. GBL was not detected in the urine of the intoxicated patient, whereas GHB was found at a concentration of 1550 mg/l (± 201.5 mg/l), or more than one hundred times greater than the accepted cut-off value.

A similarly high concentration of GHB in the urine (1975 mg/l) was described in a case of severe poisoning of a 47-year-old male who had consumed an unknown amount of GHB as an anabolic [2].

In the described case, the course of the poisoning was typical for GHB toxidrome, but the doctor based the diagnosis only on information obtained during the medical interview. The cause of poisoning could only be established after a certain time when the patient had completed the hospitalisation. Such poisonings may reoccur, however, since access to GHB precursors is easy and is not subject to legal control. The lack of rapid, available methods of determination of GHB and its precursors in biological material may in this case be a big obstacle to making an accurate diagnosis and determining the cause of poisoning.

7. Summary

1. Legal access to GBL may result in a growing number of poisonings with this compound, not only among young people.
2. Lack of simple, available methods for the determination of GHB and its precursors in clinical laboratories necessitates diagnosing and treating poisonings on the basis of symptoms and history.

3. High levels of GHB can be determined by means of LC-MS in biological specimens (urine) collected a short time after ingestion of GBL.

References

- Baker L. E., Van Tilburg T. J., Brandt A. E. [et al.], Discriminative stimulus effects of gamma-hydroxybutyrate (GHB) and its metabolic precursor, gamma-butyrolactone (GBL) in rats, *Psychopharmacology* 2005 181, 458–466.
- Baselt R. C. E, Disposition of toxic drugs and chemicals in men, Biochemical Publications, Foster City 2002.
- Bortolotti F., De Paoli G., Gottardo R. [et al.], Determination of gamma-hydroxybutyric acid in biological fluids by using capillary electrophoresis with indirect detection, *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 2004, 800, 239–244.
- Brewster V. L., Edwards H. G., Hargreaves M. D. [et al.], Identification of the date-rape drug GHB and its precursor GBL by Raman spectroscopy, *Drug Testing and Analysis* 2009, 1, 25–31.
- Catalano M. C., Glass J. M., Catalano G. [et al.], Gamma butyrolactone (GBL) withdrawal syndromes, *Psychosomatics* 2001, 42, 83–88.
- Dargan P. I., Button J., Davies S. [et al.], The first reported UK fatality related to gamma-butyrolactone (GBL) ingestion, *Journal of the Royal Society Medicine* 2009, 102, 546–547.
- Elliott S., Burgess V., The presence of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and gamma-butyrolactone (GBL) in alcoholic and non-alcoholic beverages, *Forensic Science International* 2005, 151, 289–292.
- Herold A. H., Sneed K. B., Treatment of a young adult taking gamma-butyrolactone (GBL) in a primary care clinic, *Journal of the American Board of Family Practice* 2002, 15, 161–163.
- Johansen S. S., Windberg C. N., Simultaneous determination of γ -hydroxybutyrate (GHB) and its analogues (GBL, 1,4-BD, GVL) in whole blood and urine by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry, *Journal of Analytical Toxicology* 2011, 35, 8–14.
- Kulpmann W. R., Clinical toxicological analysis: Procedures, results, interpretation, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Weinheim 2009.
- Liechti M. E., Kunz I., Greminger P. [et al.], Clinical features of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone toxicity and concomitant drug and alcohol use, *Drug Alcohol Dependence* 2006, 81, 323–326.
- Mason P. E., Kerns W. P., Gamma hydroxybutyric acid (GHB) intoxication, *Academic Emergency Medicine* 2002, 9, 730–739.
- Miotto K., Darakjian J., Basch J. [et al.], Gamma-hydroxybutyric acid: patterns of use, effects and withdrawal, *The American Journal on Addictions* 2001, 10, 232–241.
- Moffat A. C., Osselton M. D., Widdop B., Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material, *Pharmaceutical Press* 2004, 1071–1073.
- Palmer R. B., Gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol: abused analogues of gamma-hydroxybutyrate, *Toxicological Reviews* 2004, 23, 21–31.
- Radzik J., Więcki R., Leszek J., Kwas γ -hydroksymasłowy (GHB) jako środek psychoaktywny, *Psychiatria* 2005, 1, 29–32.
- Shannon M., Quang L. S., Gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone, and 1,4 butanediol: a case report and review of the literature, *Pediatric Emergency Care* 2000, 16, 435–440.
- Szukalski B., Błachut D., Bykas M. [i in.], Kwas γ -hydroksymasłowy (GHB) i jego laktan (GBL) – groźne związki psychoaktywne, właściwości i metabolizm, *Alkoholizm i Narkomania* 2001, 14, 185–193.
- Thai D., Dyer J. E., Jacob P. [et al.], Clinical pharmacology of 1,4-butanediol and gamma-hydroxybutyrate after oral 1,4-butanediol administration to healthy volunteers, *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2007, 81, 178–184.
- Wojtowicz J. M., Yarema M. C., Wax P. M., Withdrawal from gamma-hydroxybutyrate, 1,4-butanediol and gamma-butyrolactone: a case report and systematic review, *Canadian Journal of Emergency Medical Care* 2008, 10, 69–74.
- Wood D. M., Warren-Gash C., Ashraf T. [et al.], Medical and legal confusion surrounding gamma-hydroxybutyrate (GHB) and its precursors gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4BD), *QJM: An International Journal of Medicine* 2008, 101, 2–29.

Corresponding author

Dr Ewa Gomółka
 Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
 Pracownia Toksykologii Analitycznej i Terapii
 Monitorowanej
 31-501 Kraków
 ul. Śniadeckich 6
 e-mail: ewa.gomolka@uj.edu.pl

OSTRE ZATRUCIE PŁYNEM ZAWIERAJĄCYM LAKTON KWASU GAMMAHYDROKSYMASŁOWEGO (GBL)

1. Wstęp

Lakton kwasu gammahydroksymasłowego (GBL) to bezbarwny płyn rozpuszczalny w wodzie i alkoholu, stosowany jako rozpuszczalnik m.in. do czyszczenia powierzchni chromowanych oraz zmywania graffiti. Wchłania się bardzo dobrze drogą doustną. Opisywano też przyjmowanie GBL drogą inhalacyjną w postaci sprayu. Po wchłonięciu do organizmu w ciągu kilku minut metabolizuje do kwasu 4-hydroksybutanowego (GHB, rycina 1). Dostępność biologiczna GBL jest większa niż GHB, dlatego objawy po przyjęciu GBL rozwijają się szybciej i są bardziej nasilone niż po GHB. Działanie toksyczne GBL związane jest z aktywnością jego metabolitu – GHB; obraz kliniczny po spożyciu GBL jest bardzo zbliżony do zatrucia GHB i opisano go za pomocą takiego samego toksydromu [1, 2, 7, 12, 17, 19].

Przypadki przyjmowania GBL i innych prekursorów GHB, np. 1,4 butanodiolu (1,4-BD) w celach rekreacyjnych notuje się od lat 90. ubiegłego wieku [6, 7, 8, 12, 17], kiedy GHB został w wielu krajach objęty kontrolą prawną. Internet umożliwia zakup dowolnej ilości czystego GBL, co stwarza szereg zagrożeń. Pomimo tego, że notuje się coraz więcej przypadków przyjmowania, zatruc, a nawet uzależnień od GBL, związek ten objęty kontrolą prawną jedynie w Wielkiej Brytanii [8, 11, 12, 15, 20].

Niskie dawki GBL wywołują objawy euforii i pobudzenia, stąd nazwa *liquid ecstasy*. Pełny efekt działania odczuwany jest po około 15 min i może się utrzymywać do 3 h. Dawka GBL, która wywołuje zatrucie, wynosi ponad 2 g, przy czym zwykle nie udaje się dokładnie ustalić, jaką ilość substancji pacjent przyjął. Przy przedawkowaniu obserwuje się nudności, senność, śpiączkę, depresję układu oddechowego i krążenia. Objawy działania mogą ulec nasileniu przy równoczesnym spożyciu alkoholu albo na skutek indywidualnej wrażliwości pacjenta. Przy powtarzającym się, chronicznym spożywaniu GBL, może rozwinąć się uzależnienie oraz objawy odstawienne [2, 5, 10, 12, 13, 16, 20, 21].

Prekursory GHB, takie jak GBL i 1,4-BD, mogą być stosowane nie tylko jako tzw. narkotyki klubowe, ale też jako anaboliki oraz jako substancje ułatwiające popełnienie przestępstwa na tle seksualnym lub rabunkowym [2, 4, 6].

Do oznaczania GHB, GBL i 1,4-BD stosuje się najczęściej metody chromatografii cieczowej lub gazowej z detekcją mas (LC-MS, GC-MS), rzadziej metodę elektroforezy kapilarnej lub spektroskopii Ramana [3, 4, 9, 20]. Brakuje testów immunologicznych, które pozwo-

łyby na szybkie potwierdzenie zatrucia GHB i jego prekursorami. Dane dotyczące częstości stosowania prekursorów GHB w Polsce i innych krajach Europy opierają się głównie na konsultacjach toksykologicznych udzielanych w ośrodkach ostrych zatruc [20]. Nieliczne publikacje opisują przypadki zatruc GBL; dotyczą one najczęściej ludzi młodych [6, 8, 17].

2. Cel pracy

Celem pracy było opisanie ostrego zatrucia starszej pacjentki płynem zawierającym GBL. Pokazano przebieg zatrucia oraz interpretację wyników oznaczeń toksykologicznych.

3. Materiał i metody

Oznaczenia toksykologiczne wykonano, wykorzystując materiał biologiczny (krew i mocz) pobrany przy przyjęciu pacjentki do szpitala. Etanol, benzodiazepiny, barbiturany oznaczano metodą FPIA z zastosowaniem analizatora AxSym (Abbott). Obecność fenotiazyn w moczu badano szybkim testem barwnym, tramadolu w moczu – metodą chromatografii cienkowarstwowej. Po wykluczeniu zatrucia etanolem i lekami w zabezpieczonym materiale zbadano obecność GHB i GBL zgodnie z opisaną metodyką.

Zastosowano metodę LC-MS, korzystając z chromatografu cieczowego LC Agilent 1100 firmy Perlan Technologies. Rozdział prowadzono na kolumnie Thermo Elektron Corporation, BDS HYPERSIL C18 (100 × 3 × 3). Pracowano w warunkach izokratycznych (75% A : 25% B) (v/v); A: 0,1% HCOOH w wodzie, B: 0,1% HCOOH w acetonitrylu. Przepływ fazy wynosił 0,5 ml/min. Warunki pracy detektora MS/MS były następujące: analizę ilościową prowadzono w trybie jonów dodatnich, temperatura źródła wynosiła 400°C; stosowano jonizację przez elektrorozpylanie (ESI), a dane zbierano w trybie monitorowania wybranych jonów (SIM). Monitorowano pary jonów: GHB $m/z = 105/87$, GBL $m/z = 87/45$. Zastosowano standard wewnętrzny – kwas glutaminowy o $m/z = 148/84$. Czasy retencji wynosiły 1,24 min dla GHB, 1,41 min dla GBL i 1,43 dla kwasu glutaminowego. Czas trwania analizy wynosił 4 min (rycina 2). Parametry walidacji metody zebrano w tabeli I. Próbkę badaną, gdzie oznaczone stężenie GHB wykroczało poza zakres liniowości, rozcieńczano metanolem.

4. Opis przypadku

Kobieta 72-letnia, z chorobą niedokrwienną serca, po przebytych dwóch zawałach mięśnia sercowego (leczona metoprololem, atorwastatyną oraz kwasem acetylosalicylowym) i po operacji z powodu wola tarczycy (aktualnie bez substytucji hormonalnej), niepaląca tytoniu i nienadużywająca alkoholu, doraźnie przyjmująca lorazepam z powodu bezsenności, została przywieziona przez pogotowie ratunkowe do rejonowego szpitalnego oddziału ratunkowego (SOR) z powodu zaburzeń świadomości. Po ustaleniu, że kobieta wcześniej wypila nieznaną ilość płynu do czyszczenia felg samochodowych o nazwie Pure Cleaner, skierowano ją na oddział toksykologii. Ustalono, że płyn ten posiadał odczyn słabo kwaśny ($\text{pH} = 5\text{--}6$). Środek ten pacjentka miała dostać od sąsiadki jako lekarstwo na złe samopoczucie. Po wypiciu niewielkiej ilości poczuła się słaba i senna, wróciła do swojego domu, skąd wezwano pogotowie ratunkowe. W rejonowym SOR neurolog ocenił pacjentkę jako będącą w stanie ciężkim, nieprzytomną, bez kontaktu, z wąskimi źrenicami leniwie reagującymi na światło, bez objawów lateralizacyjnych. Podczas wykonanej tomografii komputerowej głowy nie rozpoznano żadnych objawów patologicznych, natomiast w zapisie EKG stwierdzono miarowy rytm zatokowy o częstotliwości 72/min, z lewogramem, bez zaburzeń rytmu i przewodzenia oraz świeżych zmian niedokrwiennych. Na czas transportu pacjentka została zaintubowana (po podaniu sukcynylocholino); w trakcie jej przewożenia lekarz pogotowia zaobserwował przejściowy blok przedsionkowo-komorowy II°.

W chwili przyjęcia na oddział toksykologii (około 3 h od spożycia płynu) pacjentka była nieprzytomna w III/IV° śpiączki wg Matthew, wychłodzona (temperatura $35,4^{\circ}\text{C}$), zaintubowana, wentylowana workiem samorozprężalnym, z saturacją krwi (SpO_2) 98%, ciśnieniem krwi (CTK) 150/80 mmHg, z miarową bradykardią 48/min, bez patologicznych objawów neurologicznych. Pacjentka została podłączona do respiratora (wentylacja w trybie SIMV, $f = 12/\text{min}$, $TV = 580$ ml), a po podaniu atropiny rytm serca przyspieszył do 70–80/min. Parametry równowagi kwasowo-zasadowej były prawidłowe, po wykonaniu innych badań stwierdzono tylko niewielką leukocytozę ($12\ 270/\mu\text{l}$). W leczeniu stosowano wlewy płynów izotonicznych, alkalizację, tlenoterapię oraz omeprazol i heparynę drobnocząsteczkową w dawce profilaktycznej. Po około 1 h stan świadomości chorej nieznacznie poprawił się, została odłączona od respiratora, zaobserwowano przejściowy wzrost CTK do 190/90 mmHg, które po kilku godzinach obniżyło się do około 140/70 mmHg bez dodatkowej farmakoterapii. W ciągu kilku kolejnych godzin zaburzenia świadomości całkowicie ustąpiły, pacjentka została rozintubowana po około 12,5 h od przyjęcia na oddział toksykologii, oddechowo wydolna, nawiązała też logiczny kontakt słowny.

Pacjentka skarżyła się na niepokój, w badaniu obserwowano drżenie rąk, niezborność ruchów oraz tachykardię 122/min. Do następnego dnia wszystkie objawy całkowicie ustąpiły. W kontrolnym zapisie EKG stwierdzono miarowy rytm zatokowy o częstotliwości 77/min, bez zaburzeń rytmu i przewodzenia oraz świeżych zmian niedokrwiennych. W 2. dobie hospitalizacji pacjentka w stanie ogólnym dobrym została wypisana do domu.

5. Wyniki oznaczeń toksykologicznych

Badania materiału biologicznego pobranego od pacjentki przy przyjęciu do kliniki toksykologii pozwoliły wykluczyć obecność we krwi etanolu i benzodiazepin, w moczu nie stwierdzono także barbituranów, benzodiazepin, fenotiazyn i tramadolu. Według karty charakterystyki dostarczonej przez dystrybutora preparatu Pure Cleaner płyn zawierał 99,96% GBL. Przeprowadzono dodatkowe badania metodą LC-MS. Pozwoliły one na potwierdzenie, że płyn, który miał być wypity przez pacjentkę, zawierał GBL. W moczu pacjentki pobranym 3 h od zatrucia nie stwierdzono obecności GBL, natomiast oznaczono GHB w stężeniu $1550\ \text{mg/l}$ ($\pm 201,5\ \text{mg/l}$) (rycina 2).

6. Omówienie i dyskusja

GBL jest substancją, która znalazła zastosowanie jako zamiennik GHB. Spożycie tego rozpuszczalnika w ilości przekraczającej 2 g może wywołać objawy szybko rozwijającej się depresji OUN, śpiączkę, a nawet śmierć (tabela II). Objawy zatrucia nasilają się przy równoczesnym spożyciu etanolu lub innych substancji działających depresyjnie na OUN. Pojedyncze przypadki stosowania GBL i 1,4-BD notuje się od lat 90. ubiegłego wieku, jednak nasilony problem używania prekursorów GHB w celach rekreacyjnych obserwuje się w krajach europejskich od 2008 roku [20, 21].

Częstość stosowania prekursorów GBL w Polsce jest trudna do oszacowania. Na oddziałach toksykologicznych zatrucia tymi związkami są zwykle wliczane do grupy zatruć tzw. dopalaczami. Podlegają one obowiązkowej ewidencji, która opiera się przede wszystkim na informacjach uzyskanych od osób zatrutych oraz konsultacjach telefonicznych. W roku 2009 w krakowskim Ośrodku Informacji Toksykologicznej odnotowano pierwsze pojedyncze przypadki zatruć dopalaczami. W roku 2010 ich liczba wzrosła do 77. Po ogólnopolskiej akcji mającej na celu ograniczenie dostępu do dopalaczy w sklepach stacjonarnych, do maja 2011 roku zgłoszono tylko 6 przypadków. Ze względu na ograniczone możliwości diagnostyczne laboratoriów przy ośrodkach ostrych zatruć ustalenie z całą pewnością, jaką substancję psycho-

aktywną przyjęły zatrute osoby, nie jest możliwe. Trudne jest też ustalenie spożytej dawki substancji.

Legalny i łatwy dostęp do GBL i innych prekursorów GHB sprawia, że są to związki używane do celów rekreacyjnych, szczególnie przez osoby młode. Nie jest znana skala tego zjawiska. Dostęp do stężonych preparatów zawierających GBL stwarza ryzyko przypadkowego przedawkowania, szczególnie gdy używa je osoba nieposiadająca odpowiedniej wiedzy ani doświadczenia. GBL w postaci stężonego roztworu ma nieprzyjemny, słony smak i przy połykaniu wywołuje odruch wymiotny. Osoby przyjmujące GBL zwykle go rozcieńczają, a słony smak neutralizują sokiem cytrynowym lub pomarańczowym.

Pacjentka zatruta płynem Pure Cleaner musiała spożyć jego pewną ilość, chociaż opakowanie płynu nie wskazywało na to, że nadawał się on do konsumpcji; na etykiecie znajdował się piktogram ostrzegający, że jest to substancja szkodliwa. Karta charakterystyki płynu zawierała informacje o jego szkodliwości w razie połknięcia, a na stronie internetowej oferującej ten produkt podano informację, że sprzedawca nie ponosi odpowiedzialności za stosowanie płynu w celu innym niż zalecany. Pacjentka miała przyjąć „niewielką ilość” płynu, co można interpretować jako objętość od mniej niż jeden do kilku mililitrów. Objawy obserwowane po przyjęciu wzrastających dawek GBL przedstawione są w tabeli II. Biorąc pod uwagę wąskie granice pomiędzy dawką efektywną a toksyczną, osoby, które przyjmują GBL, muszą bardzo uważnie odmierzać objętość płynu ze względu na ryzyko przedawkowania i zagrożenie życia [6].

W opisanym przypadku zatrucie miało przebieg charakterystyczny dla GHB: bardzo szybki początek objawów (utrata przytomności po kilkunastu minutach), głęboka śpiączka, bradykardia, hipotermia, prędkie wybudzenie i poprawa stanu klinicznego (po kilku godzinach). Problemy z rozpoznaniem zatrucia substancjami z grupy prekursorów GHB wynikają głównie z braku szybkich dostępnych metod laboratoryjnych, które pozwoliłyby na oznaczanie GHB. Do oznaczania GHB i GBL stosuje się najczęściej metody chromatografii cieczowej i gazowej sprzężonej z detekcją mas (LC-MS, GC-MS) [9, 20], jednak te techniki nie są dostępne w laboratoriach medycznych.

Przy oznaczaniu prekursorów GHB bardzo ważne jest wczesne pobranie materiału biologicznego. GBL w ciągu kilku minut hydrolizuje w ustroju do GHB. GHB nie wiąże się z białkami osocza, jego objętość dystrybucji wynosi 0,5 l/kg, przenika przez barierę krew-mózg i barierę łożyskową. Kinetyka GHB jest nieliniowa, jego biologiczny okres półtrwania waha się od 0,3 do 1,0 h. GHB szybko metabolizuje do semialdehydu bursztynowego i kwasu bursztynowego, który wchodzi w cykl kwasów trójkarboksylowych. Główną drogą eliminacji GHB i jego metabolitów są nerki, przy czym można ten

związek wykryć w moczu tylko do 12 h od spożycia [2, 14, 18].

W opisanym przypadku zabezpieczono mocz pobrany przy przyjęciu pacjentki do szpitala, około 3 h od wypicia płynu. Po wykluczeniu zatrucia etanolem i lekami działającymi depresyjnie na OUN, zdecydowano się na wykonanie dodatkowych oznaczeń ukierunkowanych na GHB i jego prekursory. Przy oznaczaniu GHB należy uwzględnić fakt, że jakościowa analiza jest niewystarczająca, gdyż GHB jest związkiem powstającym endogennie w organizmie, gdzie pełni rolę neuroprzekaźnika [18]. Wartości fizjologiczne GHB w krwi i moczu wynoszą, według różnych autorów, odpowiednio 0,1 mg/l i 2,5 mg/l [18] lub 4 mg/l i 10 mg/l [14]. Do interpretacji przyjęto najczęściej sugerowaną wartość odcięcia przy oznaczaniu GHB w moczu – 10 mg/l. Podane wartości dotyczą materiału pobranego od żywych osób. Interpretacja oznaczeń wykonanych w materiale sekcyjnym jest dodatkowo utrudniona przez endogenne GHB, którego stężenia w moczu mogą mieścić się w zakresie 0–217 mg/l (średnia – 56 mg/l), a w krwi sekcyjnej 0–197 mg/l (średnia – 57 mg/l) [2].

W opisanym przypadku płyn, który był przyczyną zatrucia, zawierał GBL, co potwierdzono dzięki analizie techniką LC-MS. Jest to pierwsze udokumentowane zatrucie GBL u starszej osoby. W moczu zatrutej pacjentki nie wykryto GBL, natomiast stwierdzono obecność GHB w stężeniu 1550 mg/l ($\pm 201,5$ mg/l), czyli ponad stukrotnie przekraczającym przyjętą wartość odcięcia. Podobnie wysokie stężenie GHB w moczu (1975 mg/l) zostało opisane w przypadku ciężkiego zatrucia 47-letniego mężczyzny, który miał spożyć nieznaną ilość GHB jako anaboliku [2].

W opisanym przypadku zatrucie miało przebieg charakterystyczny dla toksydromu GHB, jednak lekarz przy diagnozie opierał się jedynie na informacjach uzyskanych podczas wywiadu lekarskiego. Przyczynę zatrucia udało się ustalić dopiero po pewnym czasie, kiedy pacjentka zakończyła hospitalizację. Takie zatrucia mogą się jednak powtarzać, gdyż dostęp do prekursorów GHB jest łatwy i nie podlega kontroli prawnej. Brak szybkich, dostępnych metod umożliwiających oznaczenie GHB i jego prekursorów w materiale biologicznym może stanowić w tym wypadku duże utrudnienie w postawieniu trafnej diagnozy i ustaleniu przyczyny zatrucia.

7. Podsumowanie

1. Legalny dostęp do GBL może skutkować rosnącą liczbą zatruć tym związkiem nie tylko wśród ludzi młodych.
2. Brak prostych, dostępnych metod oznaczania GHB i jego prekursorów w laboratoriach medycznych wy-

musza potrzebę rozpoznania i leczenia zatruc na podstawie objawów i wywiadu.

3. W materiale biologicznym zabezpieczonym w krótkim czasie od spożycia GBL można metodą LC-MS oznaczyć wysokie stężenia GHB w moczu.