**Современные данные по фармакологии и клинике отравления гамма-гидроксимасляной кислотой**

M.S. Okun, L.A. Boothby, R.B. Bartfield, P.L. Doering. GHB: An Important Pharmacologic and Clinical Update / J Pharm Pharmaceut Sci 4(2):167-175, 2001

Сокращения:

ГОМК - гамма-оксимасляная кислота

цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат

ГАМК - гамма-аминомасляная кислота

Абстракт

Интоксикации гамма-гидроксимасляной кислотой (GHB, "бутират", гидроксибутират натрия, ГОМК) характеризуются довольно высокой летальностью среди пациентов. В связи с участившимися в последнее время случаями обращений за медицинской помощью, госпитализаций и смертельных исходов, связанных с употреблением GHB, возникла необходимость пересмотра представлений о фармакологии, фармакокинетике, фармакодинамике и о клинических проявлениях интоксикации GHB, а также о других неблагоприятных эффектах, связанных с применением данного вещества.

**Введение**

Нелегальное использование GHB в США прошло несколько стадий. Изначально GHB продавалась в магазинах "здорового питания", пока не была изъята из розничной продажи Food and Drug Administration (FDA) в 1991 году [1]. Однако другой документ, Dietary Supplement Health and Education Act of 1994 (DSHEA), разрешал легальную продажу предшественников GHB - гамма-бутиролактона(GBL) и 1,4-бутандиола [2]. В процессе метаболизма GBL и 1,4-бутандиола в организме образуется GHB и осуществляет свои фармакологические эффекты. Из примеров медицинского применения GHB следует упомянуть лечение нарколепсии, депрессии, алкогольной абстиненции, эпилепсии и применение в качестве средства для наркоза [2]. Злоупотребление GHB включает в себя как изолированное ее использование, так и в сочетании с другими препаратами. Бодибилдеры также используют GHB, рассчитывая на ее анаболический эффект. Преклинические исследования GHB, в основном, сосредоточены на ее взаимодействиях с нейромедиаторами ЦНС.

Токсичность GHB и ее предшественников значительно возрастает при ее использовании совместно с алкоголем и другими наркотиками [3-5]. Такая комбинация характеризуется высокими показателями заболеваемости и летальности[1-8]. При совместном применении GHB и алкоголя возрастает риск угнетения дыхательной системы, поскольку эти вещества потенцируют действие друг друга [2]. В данной статье представлен обзор известных данных по GHB; предполагается, что эти данные могут быть полезны при организации неотложной помощи при интоксикации GHB.

Что такое GHB?

GHB - это химическое соединение, похожее по структуре на тормозной неромедиатор ГАМК. Предполагается, что GHB выполняет нейромодулирующую функцию в ЦНС, оказывая влияние на работу дофаминергичекой и ГАМК-ергической систем [2]. Считается, что физиологические и фармакологические эффекты GHB опосредованы специфическими GHB-рецепторами, ГАМКб-рецепторами или их комбинацией [9]. Преклинические исследования на обезьянах продемонстрировали, что GHB вызывает ступор наподобие транса, сопровождающегося изменениями ЭЭГ и гипотермией [10]. При печеночной недостаточности и алкогольной интоксикации наблюдается снижение уровня синтеза и деградации GHB, что приводит к повышению концентрации GHB в плазме и увеличению ее токсичности.[2,11].

Многие злоупотребляют ГОМК, посещая ночные клубы и рейвы, в то время как другие синтезируют ГОМК по рецептам из интернета. Немало и тех, кто употребляет ГОМК в расчете на ее анаболический эффект. Некоторые используют ГОМК для самолечения при депрессии и алкоголизме, хотя ее эффективность при данных диагнозах еще недостаточно подтверждена. Поскольку наличие ГОМК в алкогольных напитках практически невозможно определить, она приобрела репутацию наркотика изнасилований [3, 4]. Сообщается о множестве смертельных случаев, связанных с интоксикацией ГОМК [12] и GBL [13] в США. Вследствие участившихся случаев злоупотребления ГОМК, каждый случай беспричинной внезапной комы без указания на ЧМТ и на употребление других препаратов, и без признаков повышенного внутричерепного давления следует рассматривать как возможную передозировку ГОМК и лечить соответствующе. Не разработаны рутинные скрининговые исследования для GHB [14].

Предполагаемые механизмы действия: влияние на систему ГАМК

Точный механизм фармакологического действия GHB остается до конце не изученным. Однако, результаты многих исследований позволяют предположить возможность присутствия специфических сайтов связывания ГОМК вне ГАМК-рецепторов [15, 16]. Также постулируется, что ГОМК может воспроизводить эффекты ГАМК, действуя в качестве нейротрансмиттера или нейромодулятора [17]. Существуют доказательства того, что ГОМК модет действовать по ГАМК-независимому механизму [15, 16]. Важным для клиники вопросом остается: как ГОМК работает в пределах ГАМК-ергической тормозной системы?[17].

Поведенческие и биохимические свойства ГОМК отличаются от таковых для ГАМК. Одни исследователи предполагают, что ГОМК в равной мере не влияет на ГАМКа и ГАМКб опосредованные реакции [18]. По данному вопросу имеются противоречивые данные [2,15-19]. По представлениям некоторых авторов, ГОМК не является прекурсором ГАМК или ГАМК-агонистом. Тем не менее, предшественник ГОМК, гамма-бутиролактон (GBL), может обладать ограниченной ГАМК-агонистической активностью[18]. Одна из теорий предполагает, что ГАМКб-рецепторы могут стимулироваться ГАМК, образуемой в процессе метаболизма ГОМК [19]. По другой теории ГОМК вызывает опосредованное G-белками снижение активности аденилатциклазы. Это влияние осуществляется через специфический (отличный от ГАМКб) пресинаптический ГОМК-рецептор, связанный с G-протеином [2, 16].

ГОМК соответсвует многим критериям нейромодулятора или нейротрансмиттера, например, она является метаболитом ГАМК, синтезируется и хранится в нейронах [20]. При нейрональной деполяризации происходит выброс ГОМК во внеклеточное пространство по кальций-зависимому механизму. Стимуляция рецепторов вызывает гиперполяризацию в дофаминергических структурах и снижение выброса дофамина. Однако, в гиппокампе и во фронтальной коре ГОМК вызывает деполяризацию, вторичную по отношению к обмену цГМФ и инозитол-фосфата [11]. При метаболизме ГОМК ГАМК снова не образуется.

Предполагаемые механизмы действия: влияние на систему дофамина

ГОМК оказывает мощное тормозное влияние на дофаминергическую систему. В норме концентрация ГОМК в базальных ганглиях в 2-3 больше, чем в коре головного мозга[21]. ГОМК часто используется в нейробиологичеких исследованиях, поскольку она - одно из немногих веществ, оказывающих ингибирующее действие на выброс дофамина in vivo [22, 24, 25]. Замечено, что у крыс, анестезированных уретаном [23], и у пациентов с высоким уровнем кальция в плазме[24] развивается парадоксальная реакция на ГОМК. В этих случаях ГОМК стимулирует выброс дофамина [23].

Предполагаемые механизмы действия: опиоидные рецепторы

ГОМК и морфин обладают сходными клиническим эффектами, включая эйфорию, угнетение дыхания, и потенциальную возможность развития зависимости [2, 26]. Эффекты ГОМК частично блокируются введением налоксона [27, 28]. Механизм развития этого феномена неизвестен. Было высказано предположение, что ГОМК может действовать как прямой агонист опиоидных рецепторов, но исследования показали, что ГОМК не связывается с мю,- дельта- и каппа-опиоидными рецепторами [26]. ГОМК может обладать непрямым антагонизмом, действуя через рецепторы энкефалина или динорфина, но это только предположения [28]. Более того, взаимодействие налоксона и ГОМК может происходить не по опиоидному механизму, а по дофаминергическому механизму, который заключается в ослаблении тормозного влияния ГОМК на выброс дофамина в синапсах ЦНС [26, 27].

Другие центальные эффекты ГОМК, изученные в исследованиях на животных

Интраперитонеальная инфузия ГОМК вызывает повышение концентрации дофамина в полушариях мозга и в гипоталамусе. Далее происходит снижение секреции норадреналина в гипоталамусе; концентрация серотонина не изменяется. Низкие дозы ГОМК могут селективно воздействовать на активность катехоламинергических нейронов [29]. В настоящий момент не ясно, как эти данные можно экстраполировать для мозга человека.

В некоторых периферических тканях обнаруживается высокая концентрация ГОМК. Считается, что в условиях дефицита энергетических субстратов, ГОМК защищает ткани от гипоксии и является резервным источником энергии. Известно, что в условиях стресса концентраци ГОМК в плазме крови повышается. Таким образом, физиологическая роль ГОМК в тканях может заключаться в восполнении энергетических резервов [30, 31].

Влияние на сон и гормоны роста

Влияние ГОМК на сон хорошо известно [31-40]. В течение первых двух часов после засыпания наблюдается повышение секреции гормона роста и удлиннение четвертой стадии сна [32]. Бодмбилдеры употребляют ГОМК в расчете на этот эффект. Также наблюдается резкое, но недолгое повышение уровня пролактина и кортизола. В то же время уровни тиреотропного гормона и метонина не изменяются [32]. Фармакокинетика ГОМК была исследована на небольшой группе пациентов с нарколепсией. Результаты показали нелинейную кинетику и ограниченные возможности по элиминации у пациентов, получавших дозу 3 грамма два раза за ночь. В различных по достоверности (двойные слепые рандомизированные, плацебо-контролированные) клинических исследованиях показано влияние ГОМК на все фазы сна и обоснована возможность применения ГОМК для лечения пациентов с нарушениями сна. Препятствием к более широкому применению ГОМК в этом качестве являются различные документы (в США), ограничивающие ее распространение. [37,39,40-45].

Лечение наркотической зависимости

В европейских странах обычной практикой является использование ГОМК для лечения наркотической зависимости [45-50]. В Италии проодилось исследование по оценке эффективности применения диазепама и ГОМК для лечения синдрома алкогольной абстиненции [46]. Показано, что ГОМК быстрее купирует проявления данного синдрома, однако статистическая оценка отличий от диазепама не проводилась. Оба подхода к лечению были признаны безопасными и хорошо переносимыми[46].

В неслепом мультиценторовом исследовании была показана эффективность ГОМК в отношение синдрома алкогольной абстиненции. Пациенты получала по 50 мг/кг ГОМК ежедневно. ГОМК хорошо переносилась и не имела серьезных побочных эффектов. Наблюдалось сокращение длительности синдрома отмены, уменьшение тяги к спиртному [47]. ГОМК значительно ослабляла такие проявления синдрома отмены как тремор, потливость, тошнота, тревожность, депрессия, беспокойство. Отмечается побочный эффект в виде головокружения [48]. Таким образом, ГОМК может стать важным средством в борьбе с алкогольной зависимостью и связанным с нею синдромом отмены[46-50]. Для окончательного решения этого вопроса требуются дополнительные исследования.

На уровне единичных экспериментальных исследований изучается возможность использования ГОМК для лечения синдрома отмены опиатов. Из-за недостаточной повторяемости и малой выборки результаты этих исследований нельзя с уверенностью признать достоверными[51-54].

Нежелательные эффеты ГОМК

Нежелательные эффекты ГОМК носят дозозависимый характер. Сообщается, что преоральный прием 10 мг/кг ГОМК вызывает амнезию и гипотонию. Дозы 20-30 мг/кг вызывают сомноленцию в течение 15 мин, тогда как доза более 50 мг/кг приводит к потери сознания и к развитию комы. Дозы меньше 10 мг/кг способны вызвать тошноту, рвоту, спутанность сознания и судорожные реакции [55]. Также могут наблюдаться угнетение дыхания, гипотензия и брадикардия. В течение нескольких недель после приема ГОМК может наблюдаться головокружение. Клиника совместного действия ГОМК и этанола (или других предметов злоупотребления) представляет наибольший интерес[2-5]. Такие комбинации характеризуются тяжелыми дыхательными расстройствами и нарушениями со стороны ЦНС [2-5,55].

При употреблении ГОМК может развиваться синдром отмены длительностью 3-12 дней, клиника которого характеризуется бессонницей, тревогой, тремором [20].При употреблении ГОМК наблюдается гипотермия и изменения ЭЭГ по типу комплексов пик-волна, что объясняет наличие судорожных реакций у употребляющих ГОМК. В исследованиях не выявлено корреляции между гипотермией и судорогами при интоксикации ГОМК. По-видимому, эти феномены развиваются по не зависимым друг от друга механизмам [56]. Клиницистам следует иметь в виду, что концентрации ГОМК в плазе изменяются в соответствие с циркадными ритмами. В одном исследовании продемонстрировано, что дневной уровень ГОМК в плазме составлял 61% от ночного. Это наблюдение может иметь клиническое значение, поскольку основная масса пациентов с передозировками ГОМК поступает в стационар в ночное время [57].

Лечение бутиратных интоксикаций

Лечение интоксикации ГОМК включает меры по поддержанию жизни, поскольку большинство эффектов ГОМК (даже в комбинации с другими препаратами) нивелируются в течение нескольких часов. Наиболее грозным проявлением интоксикации является угнетение дыхание, которое может привести к гипоксии и летальному исходу. Большой проблемой в лечении пациентов, купивших ГОМК на улице, является то, что невозможно оценить дозу, которую они приняли. Более того, зачастую пациенты уверены, что приняли небольшую дозу, хотя в действительности они употребляли более концентрированный препарат. Обоснованность введения налоксона при интоксикации ГОМК спорна. Как сказано выше, налоксон - это опиоидный антагонист, который блокирует многие центральные эффекты ГОМК. По нашему опыту мы можем сказать, что многие употребляют ГОМК совместно с опиоидами, что выявляется токсикологическим скринингом. Поскольку это довольно распространенная практика, мы рекомендуем использовать налоксон, тем более что в экспериментах на животных были получены хорошие результаты.

Поскольку ГОМК используется в схемах лечения эпилепсии, возникает вопрос об обоснованности, положительных и отрицательных сторонах использования антиконвульсантов в лечении судорог, вызванных ГОМК. Изменения ЭЭГ, вызванные интоксикацией ГОМК, нормализуются введением пентобарбитала [58]. Миоклонические судороги устраняются этосуксимидом, ослабляются диазепамом и усиливаются при введении клоназепама [58]. Антиконвульсанты ослабляют миоклонические судороги при экспериментальной профилактике интоксикаций ГОМК [58]. Этосуксимид также уменьшает ступор при интокискации ГОМК [58]. Механизм действия вальпроата и этосуксимда при интоксикации ГОМК, по-видимому, заключается в ингибировании ГОМК-дегидрогеназы, что ослабляет ГАМК-миметическое действие ГОМК на ГАМКб-рецептор [59]. Важным вопросом для клинициста остается: не усугубит ли применение антиконвульсанта респираторную депрессию и другие центральные эффекты ГОМК у человека? Четкого ответа в настоящее время нет. Теоретически, бензодиазепины должны усиливать угнетение дыхания при интоксикации ГОМК, в то же время внутривенное введение вальпроата одобрено для дальнейших клинических исследований и позиционируется как потенциальная схема лечения судорожного синдрома при интоксикации ГОМК. Диазепам успешно используется для лечения синдрома отмены ГОМК и ГБЛ [60-62].

Другим подходом к терапии интоксикации ГОМК является применение физостигмина [1,63-65]. Раньше ГОМК использовали в Европе для анестезии. Ее широкое применение было ограничено таким побочным эффектом, как медленное пробуждение после операции. Henderson и Holmes показали, что внутривенное введение 2 мг физостигмина вызывает быстрое, безопасное и устойчивое пробуждение анестезированных ГОМК пациентов в течение 2-10 минут [64]. Механизм этого феномена затрагивает, помимо холинергической, дофаминергическую и ГАМК-ергическую системы. Физостигмин может вызвать холинергический криз, поэтому использовать его нужно с осторожностью. К побочным эффектам относятся тошнота, рвота, гиперсаливация и брадикардия. Следует иметь под рукой атропин, тем более что ГОМК сама вызывает брадикардию [63]. Несмотря на доказанную эффективность физостигмина, его побочные эффекты могут представлять большую опасность, чем пользу для лечения передозировки ГОМК [65]. В нашем госпитале мы не рекомендуем применение физостигмина в качестве рутинной процедуры. Он используется в неотложной хирургии, когда необходимо привести пациента в сознания для неврологического или хирургического обследования в связи с травмой.

Последнее замечание по поводу лечения: многие пациенты с интоксикацией ГОМК имеют склонность ко внезапному самостоятельному пробуждению и агрессивному поведению. Рекомендуется фиксировать пациентов с подозрением на передозировку ГОМК. Другой опасностью внезапного пробуждения является самопроизвольная экстубация при отсутствии адекватного дыхания.

Механизмы внезапного пробуждения

Интересной чертой интоксикации ГОМК является самопроизвольно пробуждение от комы до нормального уровня сознания, или даже до гиперактивности. Подобное пробуждение наблюдается у пациентов с ишемическим или геморрагическим инсультом в бассейне парамедиальных артерий, которые кровоснабжают медиальный таламус и области ретикулярной системы. В течение длительного времени у них наблюдаются колебания уровня сознания. При таких "синдромах пробуждения" могут применяться агонисты дофамина или амфетамины. Известно, что существуют источники дофамина вне стриальной системы [66,67], и в настоящее время они картированы гистохимическими методами. Дофаминергические проводящие пути, включающие в себя области медиального таламуса в настоящее время не известны. Вероятным механизмом комы со внезапным пробуждением при интоксикации ГОМК может быть временное торможение выброса дофамина в медиальном таламусе, что имеет сильный ингибирующий эффект на дофаминергическую систему в целом. Парамедианный инфаркт может служить моделью для изучения феномена внезапного пробуждения, механизмы которого еще предстоит выяснить.

Клинические проявления

"University of Florida for acute management" предлагает 8 классов клинических проявления передозировки ГОМК, мы представляем вам 6 наиболее часто встречающихся:

Таблица 1. Клинические проявления интоксикации ГОМК

|  |
| --- |
| 1. Внезапное пробуждение |
| 2. Самопроизвольная экстубация с возможной аспирацией |
| 3. Совместное применение с другими препаратами |
| 4. Брадикардия и фибрилляция предсердий |
| 5. Совместное применение с Экстази |
| 6. Наблюдение пациента без применения интубации  |

\*Примечание переводчика\* : Видимо, авторы под термином "клинические проявления интоксикаций" понимают что-то другое, потому что содержание таблицы не соответствует названию.

Поскольку случаи совместного употребления нескольких препаратов довольно распространены, представляется интересны сравнить центральные и периферические эффекты ГОМК и других популярных объектов злоупотребления.

Таблица 2. Сравнение центральных эффектов ГОМК и других препаратов.

|  |  |
| --- | --- |
| ГОМК | Амнезия, потеря сознания, кома, судорожный синдром |
| Кокаин [70] | Спутанность сознания, тревога, головокружение, делирий, головная боль, экзофтальм, геперрефлексия, потеря сознания, судороги. |
| Экстази (MDMA) [71] | Ажитация, кома, судорогия, мидриаз, паника, паранойя  |
| Этанол [72] | Депрессия ЦНС, снижение либо отсутствие глубоких рефлексов, кома |
| Опиаты (героин) [73] | Миоз, оценка по шкале Глазго менее 12 |
| Метамфетамин [74] | Ажитация, тревога, делирий, психоз, судороги |
|   |

Таблица 3. Сравнение кардиоваскулярных эффектов ГОМК и других препаратов

|  |  |
| --- | --- |
| ГОМК  | Брадикардия, гипотензия |
| Кокаин [70]  | пароксизмальная предсердная тахикардия, гипертензия, синдром внезапной смерти в результате прямой кардиотоксичности |
| Экстази (MDMA) [71]  | Гиперетензия, сменяющаяся гипотонией, спонтанное кровотечение, тахикардия, желудочковая аритмия |
| Этанол [72]  | Выраженная брадикардия с нарушением функции сердца |
| Опиаты (героин) [73]  | Синусовая бради- и тахикардия, гипо- и гипертензия, сердцебиения, обмороки |
| Метамфетамин [74]  | Предсердно-желудочковая аритмия, гипертензия, боль в груди, миокардиальная ишемия, сердцебиения |
|   |

Таблица 4. Влияние ГОМК и других препаратов на дыхательную систему

|  |  |
| --- | --- |
| GHB | Угнетение дыхания  |
| Cocaine | Дыхание Чейна-Стокса |
| Ecstasy (MDMA) | Угнетение дыхания  |
| Ethanol | Угнетение дыхания |
| Heroin/Opiate | Угнетение дыхания, ЧДД менее 12  |
| Methamphetamine | Диспноэ |
|   |

**Список литературы**

1. Okun M, Bartfield RB, Doering PL. GHB Toxicity: What You Need to Know. Emergency Medicine 2000:10-23.

2. Zvosec DL, Smith SW, McCutcheon BS, Spillane J, Hall BJ, Peacock EA. Adverse events, including death associated with the use of 1, 4-butanediol. New Eng J Med 2001;344(2):87-94.

3. Weir E. Raves: a review of the culture, the drugs, and the prevention of harm. Can Med Assoc J 2000;162(13):1843-48.

4. Schwartz RH, Milteer R. Drug-facilitated sexual assault (`Date Rape'). South Med J 2000;93(6):558-61.

5. O'Connell T, Kaye L, Plosay JJ. Gamma-hydroxybutyrate (GHB): A newer drug of abuse. American Family Physician 2000;62(11):2478-83.

6. Shannon M, Quang LS. Gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone, and 1, 4-butanediol: a case report and review of the literature. Pediatr Emer Care 2000;16(6):435-40.

7. Eggert MS, Waldrum MR. Gamma-hydroxybutyrate intoxication with respiratory failure: A still growing epidemic amoung adolescents and young adults. Chest 2000;118(4):88s-9s.

8. Timby N, Eriksson A, Bostrom K. Gamma-hydroxybutyrate-associated deaths. Am J Med 2000;108(6):518-19.

9. Tunnicliff G. Sites of action of gamma-hydroxybutyrate- A neuroactive drug with abuse potential. J Toxicol Clin Toxicol 1997; 35(6): 581-90.

10. Snead OC. Gamma-hydroxybutyrate in the monkey, electroencephalographic, behavioral, and pharmacokinetic studies. Neurology 1978;28(7):636-42.

11. Maitre M. The gamma-hydroxybutyrate signalling system in the brain: organization and functional implications. Prog Neurobiol 1997;51(3):337-61.

12. Gamma-hydroxybutyrate use- New York and Texas, 1995-1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep.1997;46(13):281-83.

13. Adverse events associated with ingestion of gamma-butyrolactone-Minnesota, New Mexico, and Texas, 1998-1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep.1999;48(7):137-40.

14. Louagie HK, Verstraete AG, De Soete CJ, Baetens DG, Calle PA. A sudden awakening from near coma after combined intake of gamma-hyroxybutyrate and ethanol. J Toxicol Clin Toxicol 1997;35(6):591-94.

15. Bourguignon JJ, Schoenfelder A, Schmitt M, Wermuth CG, Hechler V, Charlier B, Maitre M. Analogues of gamma-hydroxybutyric acid. Synthesis and binding studies. J Med Chem 1988;31(5):893-97.

16. Snead OC. Evidence for a G protein-coupled gamma-hydroxybutyric acid receptor. J Neurochem 2000;75(5):1986-96.

17. Hosli L, Hosli E, Lehmann R, Schneider J, Borner M. Action of gamma-hydroxybutyrate and GABA on neurones of cultured rat central nervous system. Neurosci Lett 1983; 37(3):257-60.

18. Feigenbaum JJ, Howard SG. Gamma-hydroxybutyrate is not a GABA agonist. Prog Neurobiol 1996;50(1):1-7.

19. Mathivet P, Bernasconi R. Binding characteristics of gamma-hydroxybutyric acid as a weak but selective GABA B receptor agonist. Eur J Pharmacol 1997;321(1):67-75.

20. Galloway GP, Frederick SL, Staggers FE, Gonzales M, Stalcup SA, Smith DE. Gamma-hydroxybutyrate: an emerging drug of abuse that causes physical dependence. Addiction. 1997;92(1):89-96.

21. Doherty J, Hattox S, Snead O, Roth R. Identification of endogenous gamma-hydroxybutyrate in human and bovine brain and its regional distribution in human, guinea pig, and rhesus monkey brain. J Pharmacol Exp Ther 1978;207(1):130-9.

22. Hedou G, Chasserot-Golaz S, Kemmel V, Gobaille S, Roussel G, Artault JC, et al. Immunohistochemical studies of the localization of neurons containing the enzyme that synthesizes dopamine, GABA, or gamma-hydroxybutyrate in the rat substantia nigra and striatum. J Comp Neurol 2000;426(4):549-60.

23. Howard SG, Feigenbaum JJ. Effect of gamma-hydroxybutyrate on central dopamine release in vivo. A microdialysis study in awake and anaesthetised animals. Biochem Pharmacolo 1997;53(1):103-10.

24. Feigenbaum JJ, Howard SG. Does gamma-hydroxybutyrate inhibit or stimulate central dopamine release? Int J Neurosci.1996;88(1-2):53-69.

25. Madden TE, Johnson SW. Gamma-hydroxybutyrate is a GABA B receptor agonist that increases the potassium conductance in rat ventral tegmental dopamine neurons. J Pharmacol Exp Ther 1998;287(1):261-5.

26. Fiegenbaum JJ, Simantov RG. Lack of effect of gamma-hydroxybutyrate on mu, delta, and kappa opioid receptor binding. Neurosci Lett. 1996;212(1):5-8.

27. Feigenbaum JJ, Howard SG. Naloxone reverses the inhibitory effect of gamma-hydroxybutyrate on central dopamine release in vivo in awake animals: a microdialysis study. Neurosci Lett 1997;224(1):71-4.

28. Schmidt-Mutter C, Gobaille S, Muller C, Maitre M. Prodynorphin and proenkephalin mRNSs are increased in rat brain after acute and chronic administration of gamma-hydroxybutyrate. Neurosci Lett 1999;262(1):65-8.

29. Miguez I, Aldegunde M, Duran R, Veira JA. Effect of low doses of gamma-hydroxybutyric acid on serotonin, noradrenaline, and dopamine concentrations in rat brain areas. Neurochem Res. 1988;13(6):531-3.

30. Mamelak M. Gamma-hydroxybutyrate: An endogenous regulator of energy metabolism. Neurosci Biobehav Rev 1989;13(4):187-198.

31. Mamelak M. Neurodegeneration, sleep, and cerebral energy metabolism: a testable hypothesis. J Geriatr Psychiatry Neurol 1997;10(1):29-32.

32. Van Cauter E, Plat L, Scharf M, Leproult R. Simultaneous stimulation of slow wave sleep and growth hormone secretion by gamma-hydroxybutyrate in normal young men. J Clin Invest 1997;100(3):745-53.

33. Scharf MB, Lai AA, Branigan B, Stover R, Berkowitz DB. Pharmacokinetics of gammahydroxybutyrate (GHB) in narcoleptic patients. Sleep 1998;21(5):507-14.

34. Scharf MB, Hauck M, Stover R, McDannold M, Berkowitz D. Effect of gamma-hydroxybutyrate on pain, fatigue, and the alpha sleep anomaly in patients with fibromyalgia. Preliminary report. J Rheumatol 1998;25(10):1986-90.

35. Entholzner E, Mielke L, Pichlmeier R, Weber F, Scneck H. EEG changes during sedation with gamma-hydroxybutyric acid. Anesthesist 1995;44(5):345-50.

36. Lammers GJ, Arends J, Declerck AC, Ferrari MD, Schouwink G, Troost J. Gamma-hydroxybutyrate and narcolepsy: a double-blind placebo-controlled study. Sleep 1993;16(3):216-20.

37. Scrima L, Hartman PG, Johnson FH, Thomas EE, Hiller FC. The effects of gamma-hydroxybutyrate on the sleep of narcolepsy patients: A double-blind study. Sleep 1990;13(6): 479-90.

38. Scrima L, Hartman PG, Johnson FH, Hiller FC. Efficacy of gamma-hydroxybutyrate versus placebo in treating narcolepsy-cataplexy: double-blind subjective measures. Biol Psychiatry 1989;26(4):329-30.

39. Lapierre O, Montplaisir J, Lamarre M, Bedard MA. The effect of gamma-hydroxybutyrate on nocturnal and diurnal sleep of normal subjects: further considerations on REM sleep-triggering mechanisms. Sleep 1990;13(1):24-30.

40. Mamelak M, Sowden K. The effect of gamma-hydroxybutyrate on the H-reflex: Pilot study. Neurology 1983;33(11):1497-1500.

41. Placement of gamma-butyrolactone in List I of the controlled substances act (21 U.S.C. 802 (34)). Drug Enforcement Administration, Justice. Final Rule. Fed Regist 2000;65(79):21645-7.

42. GHB Slated for FDA Approval in 2001. http://www.ceri.com/GHB2001.htm, accessed May 18, 2001.

43. Peripheral and Nervous System Drugs Advisory Committee, notice of meeting. http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/021401a.htm, accessed May 18, 2001.

44. Orphan Drug Status for GHB, http://www.fda.gov/orphan/designat/list.htm, accessed May 18, 2001.

45. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee; Notice of Meeting. Fed Regist 2001;66(93):24391.

46. Addolorato G, Balducci G, Capristo E, Attilia ML, Taggi F, Gasbarrini G et al. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomised comparative study versus benzodiazepine. Alcohol Clin Exp Res 1999;23(10):1596-604.

47. Addolorado G, Castelli E, Stefanini G, Casella G. An open multicenter study evaluating 4-hydroxybutyric acid sodium salt in the medium term treatment of 179 alcohol dependent subjects. Alcohol Alcohol 1996;31(4):341-5.

48. Gallimberti L, Canton G, Gentile N, Ferri M. Gamma-hydroxybutyric ccid for the treatment of alcohol withdrawal syndrome. Lancet 1989;30,2(8666):787-9.

49. Beghe' F, Carpanini MT. Safety and tolerability of gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol-dependent patients. Alcohol 2000;20:223-5.

50. Gessa GL, Agabio R, Carai MA, Lobina C, Pani M, Reali R et al. Mechanism of the antialcohol effect of gamma-hydroxybutyric acid. Alcohol 2000;20:271-6.

51. Rosen MI, Pearsall HR, Woods SW, Kosten TR. The effects of gamma-hydroxybutyric acid in opioid-dependent patients. J Subst Abuse Treat 1997;14(2):149-54.

52. Rosen MI, Pearsall HR, Woods SW, Kosten TR. The effects of gamma-hydroxybutyric acid in naloxone-precipitated opiate withdrawal. Neuropsychopharmacology 1996;14(3):187-93.

53. Gallimberti L, Schifano F, Forza G, Miconi L, Ferrara SD. Clinical efficacy of gamma-hydroxybutyric acid in treatment of opiate withdrawal. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1994;244(3):113-4.

54. Gallimberti L, Cibin M, Pagnin P, Sabbion R, Pani PP, Pirastu R et al. Gamma-hydroxybutyric acid for treatment of opiate withdrawal syndrome. Neuropsychopharmacology 1993;9(1):77-81.

55. Gamma-hydroxybutyrate poisoning. The Medical Letter 1991;33(836):8.

56. Snead OC. Gamma-hydroxybutyric acid seizures bear no relation to core temperature. Epilepsia 1990;31(3):253-8.

57. Hoes MJ, Vree TB, Guelen PJ. Circadian rhythm in plasma concentrations of gamma-hydroxybutyric acid in alcoholics. Int J Addict 1981;16(6):1071-5.

58. Snead OC. Gamma-hydroxybutyrate in the monkey. Effect of intravenous anticonvulsant drugs. Neurology 1978;28(11):1173-8.

59. Hechler V., Ratomponirina C, Maitre M. Gamma-hydroxybutyrate conversion into GABA induces displacement of GABA B binding that is blocked by valproate and ethosuximide. J Pharmacol Exp Ther 1977;281(2):753-60.

60. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Gasbarrini G. Diazepam in the treatment of GHB dependence. Br J Psych 2000;177:181.

61. Price G. In-patient detoxification after GHB dependence. Br J Psych 2000;177:181.

62. Catalano MC, Glass JM, Catalano G, Burrows SL, Lynn WA, Weitzner BS. Gamma-butyrolactone (GBL) withdrawal syndromes. Psychosomatics 2001;42:1.

63. Yates W, Viera AJ. Physostigmine in the treatment of gamma-hydroxybutyric acid overdose. Mayo Clin Proc 2000;75(4):401-2.

64. Henderson, R., Holmes, C. Reversal of the anaesthetic action of sodium gamma-hydroxybutyrate. Anaesth Intensive Care 1976;4(4):351-4.

65. Cadicott DG, Kuhn M. Gamma-hydroxybutyrate overdose and physostigmine: Teaching new tricks to an old drug? Annals of Emergency Medicine 2001;37(1):99-102.

66. Kaasin V, Nagren K, Hietala J, et. al. Extrastriatal dopamine D2 and D3 receptors in early and advanced Parkinson's Disease. Neurology 2000 Apr 11;54(7):1482-87.

67. Fujita M, Verhoeff NP, Varrone A, et. al. Imaging extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy by endogenous dopamine in healthy humans. Eur J Pharmacol 2000 Jan 10;387(2):179-188.

68. Dyer JE, Roth B, Hyma BA. Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. Ann Emerg Med 2001;37(2):147-53.

69. Craig K, Gomez HF, McManus JL, Bania TC. Severe gamma-hydroxybutyrate withdrawal: a case report and literature review. J Emerg Med 2000;18(1):65-70

70. Pearman K. Cocaine: a review. J Laryng Otol. 1979;93:1191-99.

71. O’Connor B. Hazzards associated with the recreational drug ‘ecstasy’. Br J Hosp Med. 1994;52(10):507-14.

72. Speigelman R. Treatment of ethanol intoxication. Drug Info Bull. 1980;14(2):1-3.

73. Sporer KA. Acute heroin overdose. Ann Int Med. 1999;130(7):584-90.

74. Derlet RW, Heischober B. Methamphetamine: stimulant of the 1990s?. Wes J Med. 1990;153(6):625-27.