

1,4-BUTANDIOL, „ŽENSKÁ VIAGRA“ NEBOLI LÁTKA, KTERÁ MŮŽE I ZABÍT

kazuistika

Anna Dlubalová
Lucie Kališová

Psychiatrická klinika VFN a 1. LF UK

Kontaktní adresa:

MUDr. Anna Dlubalová
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11
128 01 Praha 2
e-mail: anna.dlubalova@vfn.cz

SOUHRN

Dlubalová A, Kališová L. 1,4-butandiol, „ženská viagra“ neboli látka, která může i zabít

Chemická látka 1,4-butandiol je řazena mezi průmyslová rozpouštědla, využívá se též jako základ pro výrobu plastických hmot, elastomerů a fólií. Ve 20. století byla tato substance v České republice často zneužívána pro své prosexuální a relaxační účinky jako rekreační droga, jako anabolikum a prostředek ke zvýšení tělesné výkonnosti. Článek prezentuje kazuistiku, která popisuje dlouhodobé pravidelné zneužívání této látky a shrnuje její vliv na lidský organismus.

Klíčová slova: γ -hydroxybutyrát, 1,4-butandiol, delirium, paměť, porucha spánku, závislost.

SUMMARY

Dlubalová A, Kališová L. 1,4 butanediol, “female Viagra” or a substance that kills

The chemical substance 1,4 butanediol belongs among industrial solvents. It is also used as a base in production of plastic and elastomer substances and films. The substance was used for its prosexual and calming effect as a “recreational drug” and also as an anabolic agent and a substance to enhance physical performance. The case-report describes long-term and regular use of this substance and its impact to a human organism.

Key words: γ -hydroxybutyrate, 1,4-butanediol, delirium, memory, sleep disturbance, addiction.

ÚVOD

V klinické psychiatrické praxi vidáme stavy, které nenaplnují zcela diagnostická kritéria, kdy psychopatologie není podkladem jednotného diagnostického obrazu psychiatrické poruchy. V poslední době se můžeme setkat s projevy, které jsou důsledkem intoxikace nebo dlouhodobého užívání psychoaktivních látek, které nepatří mezi klasické drogy, nevzniká na ně klasická závislost a jejich konzumenty mnohokrát ani neznají možné škodlivé důsledky jejich užívání.

KAZUISTIKA

54letý pacient byl přivezen na psychiatrickou kliniku pro rozvíjející se zmatenost a úzkostnou symptomatiku. Přijetí předcházelo vyšetření pacienta na centrálním příjmu interní kliniky, následně na neurologické klinice. Na interní kliniku byl přivezen rychlou záchrannou službou z důvodu změny chování v domácím prostředí, pro zmatenost, spavost, respektive obtížnou probuditelnost a výraznou slabost dolních končetin. Vstupně na interní ambulanci byl zmatený, neorientovaný časem ani místem. Při vyšet-

ření byla přítomna akcelerovaná hypertenze a močová retence, pro kterou byl zaveden permanentní močový katetr. Referoval hypersomnii a obtížné probouzení, exhausci. Na neurologii byla zjištěna výrazná anxieta, negoval vertigo, cefaleu, byl ameningeální, neurologicky bez patologického nálezu. Při následném příjmu na psychiatrickou kliniku nebyl orientovaný místem, časem, situací, jevil se apaticky, emotivita byla zcela vyhaslá, byl amimický, subjektivně popisoval anxieta. Odpovídal s výraznými latencemi, jeho odpovědi byly chudé, nevytěžné. Byl bradypsychický, hypoprojektický. Nebyly přítomny poruchy vnímání, nereferoval bludy, nebyl auto či heteroagresivní. Pacient byl vysokoškolař, pracoval jako překladatel z angličtiny, osoba samostatně výdělečně činná. Žil s manželkou ve vlastním bytě. V minulosti měl obtíže s abúzem alkoholu, od roku 2000 však abstinovat. Několik let před přijetím byl vyšetřen ve spánkové laboratoři pro podezření na narkolepsii, které nebylo prokázáno. Dále byl dispenzarizován pro nespecifickou tyreopatii, přechodně pro oesophagitis, stav po haematemezi a meléně. Pacient docházel do psychiatrické ambulance pro úzkostně depresivní obtíže, byl na terapii trazodonem 75 mg/den, nepravidelně užíval alprazolam v dávce 1 mg/den. Negoval abúzus psychotropních látek. Při pohovoru s manželkou však bylo zjištěno, že pacient několik let pravidelně (deně) užívá látku označenou jako 1,4-butandiol. Tuto látku uchovává doma v kanystru a ředí si ji do dávky přibližně 100 ml/den v určitém poměru vodou. Důvodem užívání byla dle manželky nejprve kulturistika, kdy užíval látku pro anabolický efekt. Kulturistiku přestal před lety provozovat, ale látku užíval dál, kdy sdělil, že na něj působila sedativně (samoléčba insomnie) a subjektivně mu snižovala chuť na alkoholu (podpurný účinek v léčbě alkoholové závislosti). Pacient byl psychiatrem při přijetí označen diagnózou atypické formy deliria. Po přijetí se pokračovalo s medikací trazodonem, přídatně byl titrován tiaprid (do dávky 600 mg) a byla podávána malá dávka diazepam (30 mg).

Pro podezření na intoxikaci 1,4-butandiolem jsme po pohovoru s manželkou pacienta odeslali vzorek krve na toxikologickou analýzu. Výsledek jeho přítomnost neprokázal z důvodu jeho rychlé metabolizace na γ -hydroxybutyrát (GHB). K dovyšetření do toxikologické laboratoře byl později odeslán vzorek neznámé látky, kterou měl pacient doma uskladněnou v plastovém kanystru. Potvrzen byl 1,4-butandiol.

Orientální somatické vyšetření pacienta po přijetí na psychiatrii bylo v normě. V příjmových laboratorních odběrech z krve byla zjištěna pouze lehká hypokalémie a nespecifická elevace CRP (C-reaktivního proteinu). V moči byl diskretní nález leukocytů a erytrocytů, kultivace negativní, což bylo uzavřeno jako důsledek podráždění močové trubice při zavádění permanentního močového katetru.

Stav pacienta se během několika dní upravil, od druhého dne byl klidnější, forie se nivalizovala, anxieta se zmírnila. Projevu dominovalo kognitivní oslabení. Psychologické vyšetření se zaměřením na kognici prokázalo snížení kognitivních funkcí. Pokles intelektové výkonnosti byl oproti původní kapacitě zhruba o 25–30 bodů IQ. Značně byly oslabeny všechny intelektové funkce, zejména

na rychlost psychomotorického tempa při jednoduchém učení, funkce pozornosti a krátkodobé paměti, vizuomotorické schopnosti.

Pacient byl po několikadenní hospitalizaci propuštěn do ambulantní péče. Stav byl uzavírán jako intoxikace 1,4-butandiolem, přídatně F 06.7 Mírná kognitivní porucha. Zjištěný kognitivní deficit byl velmi suspektně důsledkem dlouhodobého užívání 1,4-butandiolu, protože zjištěná porucha kognitivních funkcí byla věkově nepřiměřená a jinak oddůvodnitelná. Pacient byl s diagnostickými závěry konfrontován, byl upozorněn na nevhodnost dalšího užívání 1,4-butandiolu.

DISKUSE

Chemická struktura, metabolismus a farmakologické působení 1,4-butandiolu

Ruský chemik Alexandr Saytzeff syntetizoval γ -butyrolacton (prekurzor GHB – γ -hydroxybutyrátu) v roce 1874 redukcí sukcinylchloridu. 1,4-butandiol je bezbarvá viskózní kapalina užívající se jako průmyslové rozpouštědlo. Jeho základní chemickou strukturu tvoří butan s připojenou alkoholovou skupinou na obou koncích řetězce.¹ V organismu se rychle metabolizuje na γ -hydroxybutyrát. Látka má neuromodulační účinky na centrální nervový systém.

GHB je po perorálním podání velmi rychle absorbován. Zhruba za 5 hodin po požití již není možná jeho detekce v krvi, v nízkých hodnotách je však stále možný průkaz v moči. Má malý distribuční objem, a tak rychle přechází přes hematoencefalickou bariéru.² Převážná část podané dávky je metabolizována v játrech sérií enzymatických procesů. Hlavní roli v metabolismu hraje oxidace GHB dehydrogenázou na sukcinát semialdehyd, ten je v dalším kroku oxidován na kyselinu jantarovou. Prostřednictvím Krebsova cyklu je přeměněna na koncové produkty – vodu a oxid uhličitý.³

Působení 1,4-butandiolu po orálním požití u lidí bylo sledováno ve dvojité slepé, placebem kontrolované, zkřížené studii, kdy byla osmi zdravým dobrovolníkům (pět mužů) po celonočním hladovění podána per orálně jednorázová dávka 25 mg/kg 1,4-butandiolu. Vitální funkce byly monitorovány a krevní vzorky odebrané během 24 hodin byly podrobeny analýze plynovou chromatografií s hmotnostní spektrofotometrií. Subjektivní nálada a symptomy testovaných byly hodnoceny vizuální analogovou stupnicí. Všichni účastníci studie ji dokončili bez významného nepříznivého vlivu na jejich zdravotní stav. Bylo zjištěno, že 1,4-butandiol je rychle absorbován a odstraňován, maximální koncentrace v plazmě dosazuje za 24 ± 12 minut a eliminační poločas za $39,3 \pm 11$ minut. Někteří ze sledovaných vykazovali po aplikaci pomalejší vstřebání z dutiny ústní, což bylo vyhodnoceno jako důsledek odlišné varianty haplotypu genu pro alkohol dehydrogenázu. V prvních 90 minutách po požití popisovali probandí snížení bdělosti a ostražitosti a sníženou schopnost koncentrace. Pulzní oxymetr ukazoval pokles 45 minut po dávce, v průměru 98,5 % u jedinců s 1,4-butandi-

olem a 99,6% u jedinců s placebem. Přechodný vzestup systolického a diastolického tlaku byl detekován, ale klinické příznaky pozorovány nebyly. Při takto nízké dávce, jaká byla užita ve studii, významné klinické příznaky nebyly zpozorovány.⁴

GHB se v organismu vyskytuje fyziologicky v malém množství jako metabolit kyseliny γ -aminomáselné. Jeho nejvyšší koncentrace nalézáme v bazálních gangliích a hypotalamu, dále též v kosterních svalech, ledvinách a srdci.

GHB nepůsobí přes receptory GABA, má své vlastní.⁵ Účinky vymizí během 1–3 hodin.

Malé dávky, tj. 10–20 mg/kg, mají prosexuální účinek (ztráta zábrán, zvýšená citlivost při fyzickém kontaktu, lepší erektilita penisu, intenzivní orgasmus – proto se pro něj vžil ve farmakologických kruzích název „ženská viagra“) a euforizující účinek. Na druhou stranu mohou působit dočasnou ztrátu paměti, snížení svalového napětí, nevolnost, závratě, nauzeu, špatnou koordinaci pohybů.

Střední dávky, tj. 20–30 mg/kg, navozují somnolenci až spánek. Takto navozený spánek je velmi podobný spánku fyziologickému.

Vysoké dávky, tj. nad 50 mg/kg, mají anestetický efekt s výrazným poklesem hloubky dechu a srdeční frekvence, tlak nebývá ovlivněn. Při spánku navozeném GHB může dojít k záchvatové aktivitě projevující se několikavteřinovým probouzením k plnému vědomí a posléze upadnutí do hlubokého spánku. Mohou se dostavit i tonické křeče. Mezi známky intoxikace patří otupělost, zvracení, poruchy koordinace a rovnováhy, labilní vědomí, dechový útlum, agitovanost. Podle dostupných informací se smrtelná dávka pohybuje mezi 88 a 300 mg/kg tělesné hmotnosti.⁶

Syndrom z odnětí GHB – Akutní farmakologické účinky GHB mají relativně krátké trvání právě z důvodu rychlé clearance mateřské látky z krevního oběhu a také pro nedostatek dalšího aktivního metabolitu. Při pravidelném užívání s postupně narůstající dávkou se příznaky odnětí obvykle projeví během 1–6 hodin. Je třeba připomenout, že klinický průběh abstinčních příznaků může mít trvání až v délce 14 dní. Po detoxifikaci někteří z pacientů trpěli depresí s kognitivním deficitem, anxiétou a perzistující insomnií. Často se také objevuje zmatenost a dezorientace. Obecně můžeme příznaky z odnětí klasifikovat jako mírné, střední a těžké. Mezi mírné příznaky zahrnujeme anxiету, pocení, agitovanost, insomnií, roztěkanost. Jako střední hodnotíme nauzeu, tremor, tachykardii, vomitus, průjem, břišní křeče. Delirium, halucinace, paranoia, tachykardie, hypertenze, rabdomyolýza značí těžký průběh.³

Při léčbě intoxikace je nutné zajistit monitoring vitálních funkcí a průchodnost dýchacích cest, protože intoxikaci může provázet zvracení. Lékař by měl též věnovat pozornost kardiovaskulárním a respiračním příznakům: je-li pacient v bezvědomí, měl by být prvních několik hodin zaintubován. Kardiovaskulární příznaky v důsledku předávkování GHB za normálních podmínek nevyžadují intenzivní terapii, v případě bradykardie je možné podat atropin. Změny na EKG nejsou pro intoxikaci GHB typické, a pokud k nim dojde, jsou pravděpodobně způsobeny současnou intoxikací dalšími látkami. Pro zmírnění sedace se ukázaly jako účinné naloxon, čistý opiátový antagonist, či selektivní antagonist benzodiazepinových

receptorů flumazenil. V léčbě intoxikace jsou používány vysoké dávky benzodiazepinů, např. diazepam či lorazepam po dobu 1–7 dní podle intenzity příznaků, s jejich postupnou detakcí. V případě, že léčba benzodiazepiny není dostačující, je doporučeno doplnění o antikonvulziva či antipsychotika, konkrétně olanzapin. V případech užití tří a více dávek GHB denně nebo více než 30 g/24 hodin je doporučováno podávat 80–150 mg diazepam po dobu až 7 dní. Při přítomnosti deliria je možné dávky benzodiazepinu navýšit, a pokud příznaky přetrvávají déle než 24 hodin, je pak indikováno podávání fenobarbitalu. Léčba akutní intoxikace GHB představuje lékařskou výzvu, protože její příznaky jsou nespecifické a může být zaměněna s intoxikací jinými látkami, které působí útlum CNS, jako jsou benzodiazepiny či alkohol.³

Historie užívání 1,4-butandiolu

Kolem roku 1960 se francouzský lékař Dr. Henry Laborit začal zajímat o fyziologické účinky GHB. Jedná se o izomer β -hydroxybutyrátu (BHB), jehož základem je ketonová struktura, která je generována v nadbytku při hladovění. Ve svých experimentech Laborit demonstroval, že GHB je silné farmakologické činidlo, ve vysokých dávkách vyvolávající hlubokou sedaci a spánek. Na základě tohoto poznatku byl vzbuzen zájem o užití GHB jako intravenózního anestetika. Klinické studie však byly zklamáním, analgetický efekt byl nedostatečný a bylo obtížné stanovit vhodné dávkování. Někteří z pacientů zvraceli a trpěli křečemi, proto se od klinického testování dále ustoupilo a byla upřednostněna bezpečnější anestetika. Vztah mezi koncentrací v plazmě a stavem vědomí po intravenózní aplikaci byl popsán v roce 1964.³

V 60. letech 20. století se zkoušel v léčbě narkolepsie, závislosti – především alkoholismu. Působil averzivně, podobně jako antabus.

V minulosti se 1,4-butandiol používal také jako potravinový doplněk pro zlepšení spánku, sportovní výkonnosti, tvorbu svalů, hubnutí, zvýšení libida a sexuální aktivity. Pro své euforizující účinky začal být zneužíván jako rekreační droga.¹

V 80. letech nabízela GHB ve Spojených státech amerických řada fitness klubů a center se zdravou výživou. Byl oblíbený hlavně mezi bodybuildery, kteří GHB využívali pro jeho účinky podporující růst svalové hmoty. Po několika případech intoxikace, ke kterým došlo v následujících letech, byla americkým úřadem pro kontrolu potravin a léčiv změněna klasifikace látky. Od roku 1990 byla látka dostupná pouze na lékařský předpis. Vzrostla nicméně jeho popularita u uživatelů drog na klubových scénách, kde byl dostupný pod názvem „tekutá extáze, mýdlo“. Na mezinárodní drogové scéně pak pod označením „G, Georgia Home Boy, Grievous Bodily Harm, Scoop“. Užíván byl samostatně či v kombinaci s alkoholem. Postupně se ze Spojených států rozšířil do Velké Británie, Francie či Švýcarska. Podle studie Evropského monitorovacího centra pro drogy a drogovou závislost však není mezi uživateli drog GHB tak rozšířeno jako jiné typy drog.⁷

Nebezpečnost používání

1,4-butandiolu potvrzuje několik kazuistik prezentovaných v zahraniční literatuře. V prvním kazuistickém sdělení požil 32letý muž 200 ml potravinového doplňku prodávaného pod názvem ThunderNektar. Jednalo se o prostředek, který měl referovaně zvyšovat libido. Hospitalizovaná byla i 29letá manželka pacienta, která požíla mezi 110 a 140 ml přípravku. Uvedla, že asi 15 minut po požití přípravku pocítila závrať a omdlela. Vědomí nabyla zhruba za 7 hodin. Manžel již nejevil známky života, byl potřísněn zvratky a stolicí. Provedená pitva určila jako příčinu smrti edém plic. K aspiraci zvratků nedošlo.⁸

Ve druhé kazuistice užila proti nespavosti 42letá žena 30–60 ml potravinového doplňku NRG3. Trpěla depresí, byla na medikaci sertralinem. Přítel ženy vypověděl, že spolu mluvili ještě 3 hodiny po požití přípravku. Když se po 8 hodinách vrátil domů, našel přítelkyni mrtvou. Koncentrace sertralínu v krvi byla v mezích normy. Příčinou smrti byl i v tomto případě edém plic.⁸

Další případ popisuje 29letého muže, který byl nalezen na podlaze 3 hodiny po požití 5–7,5 ml průmyslově vyráběného, velmi koncentrovaného roztoku 1,4-butandiolu. Přípravek zakoupil od dodavatele chemikálií. Sousedé vypověděli, že ho viděli spoře oděného a zmateného bloudit kolem. Vstupní vyšetření prokázalo dechový útlum, záškuby paží, dolních končetin a sníženou úroveň vědomí. O 30 minut později pro počínající neklid podán lorazepam. Symptomy intoxikace rychle odezněly, po pěti hodinách byl již asymptomatický. Jednalo se o pacienta s anamnézou abúzu alkoholu pravidelně užívajícího 5–7,5 ml 1,4-butandiolu každé čtyři hodiny po dobu šesti měsíců. Sdělil, že na internetových stránkách si přečetl o příznivých účincích této látky jako doplňku při léčbě drogové a alkoholové závislosti.⁸

ZÁVĚR

V souvislosti s užíváním 1,4 butadiolu je třeba uvážit účinky jeho aktivního metabolitu γ -hydroxybutyrátu. GHB je metabolitem GABA, který je převažujícím inhibičním neurotransmiterem v mozku. Běžnými toxikologickými testy není možno γ -hydroxybutyrát detekovat. K průkazu je nezbytná plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií. Pět hodin po požití dávky 50 mg/kg γ -hydroxybutyrátu již není v krvi detekovatelný. Malá část γ -hydroxybutyrátu přechází přes ledviny, kde není metabolizována a je zachycena v močovém měchýři.⁸ To umožňuje průkaz látky v moči v případě, kdy už nelze určit z krevního vzorku. Rychlá metabolizace je jedním z hlavních problémů přesného určení intoxikace touto látkou. Dalším důležitým bodem je nedostatečné povědomí lékařů – internistů, psychiatrů, lékařů JIP či praktických lékařů o této látce a jejím aktivním metabolitu.

Počet intoxikací GHB vzrůstá v celé Evropě, včetně Německa. Bylo zaznamenáno několik lehkých případů v Hamburku, ale od roku 2006 vzrostl počet případů vyžadující intenzivní lékařskou péči. Přesnou skupinu uživatelů nelze určit, protože GHB je možno užít jednak jako chemickou látku, jednak jako součást některých léků. Věk uživatelů se pohybuje mezi 20 a 40 lety. Většina z uživatelů má již zkušenosti s jinými drogami.⁷

V České republice na podzim roku 1999 byl GHB odebrán status potravinového doplňku. Od té doby nejsou již legálně preparáty tuto látku obsahující dostupné. Stále se lze setkat s podomácky vyrobenými preparáty obsahující GHB, ty jsou však 10–50krát koncentrovanější než komerční preparáty.³ Intoxikace GHB může způsobit potenciálně život ohrožující respirační depresi, vyžadující odpovídající podpůrnou péči. Léčba benzodiazepiny při odvykacím stavu je obvykle účinná.²

LITERATURA

1. Anderson IB, Kim SY, Dyer JE, Burkhardt CB, Iknoian JC. Trends in γ -Hydroxybutyrate (GHB) and Related Drug Intoxication: 1999 to 2003. *Ann Emerg Med* 2006; 47 (2): 177–183.
2. Schep LJ, Knudsen K, Slaughter RJ, Vale JA, Mégarbane B. The clinical toxicology of γ -hydroxybutyrate, γ -butyrolactone and 1,4-butanediol. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; 50 (6): 458–470.
3. Busardó FP, Jones AW. GHB Pharmacology and Toxicology: Acute Intoxication, Concentrations in Blood and Urine in Forensic Case and Treatment of the Withdrawal Syndrome. *Curr Neuropharmacol* 2015; 13 (1): 47–70.
4. Thai D, Drye JE, Jacob P, Haller CA. Clinical pharmacology of 1,4 butanediol and gamma-hydroxybutyrate after oral 1,4 butanediol administration to healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81 (2): 178–184.
5. Maitre M, Andriamampandry C, Kemmel V, Schmidt C, Hodé Y, Hechler V, Gobaille S. Gamma-hydroxybutyric acid as a signaling molecule in brain. *Alcohol* 2000; 20 (3): 277–283.
6. DrogMem. Tekutá extáze. *Drogmem.cz* [online], © 2010 [cit. 2016-07-19]. Dostupné z: <http://www.drogmem.cz/sub/memy/tekuta-extaze/>.
7. Andresen H, Stimpfl T, Sprys N, Schnitgerhans T, Müller A. Liquid Ecstasy – A significant Drug Problem. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105 (36): 599–603.
8. Zvosec DL, Smith SW, M.D., McCutcheon JR, Spillane J et al. Adverse events, including death, associated with the use of 1,4-butanediol. *N Engl J Med* 2001; 344 (2): 87–94.