



Luglio 2015

Gamma-idrossibutirrato (GHB), gamma-butilrolattone (GBL) 1,4-butandiolo (BD)

Identificazione e aspetti chimici

GHB

γ -idrossibutirrato, acido γ -idrossibutirrico. Oltre all'acido libero vengono denominati GHB anche i rispettivi sali di sodio e potassio.

Nel «gergo degli spacciatori» i nomi dati al GHB sono tra l'altro Fantasy, G, gocce k.o., Liquid Ecstasy, Natriumoxybat, Salty Water. Sebbene il GHB si trovi in commercio sotto il nome di «Liquid Ecstasy», non ha nulla a che fare con il derivato dell'anfetamina «Ecstasy» (metilendioossimetanfetamina, MDMA).

Formula bruta: $C_4H_8O_3$ N. CAS: 591-81-1

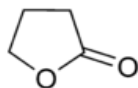


GBL

γ -butirrolattone, 4-butanolide, acido 4-idrossibutirrico- γ -lattone, diidro-2(3H)-furanone.^[1-3]

Nel «gergo degli spacciatori» i nomi dati al GBL sono tra l'altro Renewtrient, Blue Nitro, Gamma G.

Formula bruta: $C_4H_6O_2$ N. CAS: 96-48-0



BD (1,4-BD)

Butandiolo, 1,4-butandiolo, 1,4-butilenglicole, tetrametilenglicole, 1,4-diidrossibutano.^[2-5] Nel «gergo degli spacciatori» i nomi dati al BD sono tra l'altro Borametz, BVM, Promusol, Thunder Nectar.

Formula bruta: C₄H₁₀O₂ N. CAS: 110-63-4



Descrizione

Il GHB viene commercializzato sotto forma di sale (in polvere) o liquido incolore. Occasionalmente, per aumentarne l'attrattiva, la soluzione viene colorata. Ha sapore salato e leggermente saponoso ed è praticamente inodore.

Il GBL è un liquido incolore con un leggero odore. È miscibile con acqua e ha reazione leggermente acida. Il GBL è difficilmente infiammabile, tuttavia i vapori che si sviluppano scaldandolo al di sopra del suo punto di infiammabilità (da 55° a 100° C) possono formare con l'aria una miscela esplosiva. I vapori sono più pesanti dell'aria.^[1,3]

Il BD è un liquido igroscopico, incolore e quasi inodore. È ben solubile in acqua, negli alcol, nei chetoni e negli altri solventi organici. Oltre all'1,4-BD vi sono altri tre isomeri, il 2,3-BD, l'1,2-BD e l'1,3-BD, che si comportano in modo diverso dall'1,4-BD per quanto riguarda i loro prodotti di degradazione metabolica.^[3]

Informazioni sul contesto

In virtù dell'analogia chimica con l'acido gamma-amminobutirrico (GABA), un neurotrasmettitore ad effetto inibitore, il GHB è stato sintetizzato per la prima volta nel 1960 con lo scopo di ottenere un medicamento ad effetto attenuante a livello di sistema nervoso centrale.^[6] Il GHB si è poi rivelato essere anche un sedativo, simile al GBL, il cui effetto era già stato scoperto 13 anni prima. Il GHB ha trovato impiego a livello clinico come narcotico per via endovenosa, ma è stato in seguito sostituito da narcotici migliori a causa dei suoi effetti collaterali (spasmi epilettici). Attualmente il GHB viene impiegato con successo a livello medicamentoso in caso di narcolessia («ipersonnia»)^[7] Il GHB è presente in piccole concentrazioni nel cervello umano.^[8,9]

Dagli anni 1980 il GHB viene utilizzato illegalmente. Nel mondo del body building è stato impiegato come integratore alimentare e presunto stimolante dell'ormone della crescita. Negli anni 1990 ha fatto la propria apparizione nei party come droga del tempo libero. Per contrastare questo abuso i primi Paesi hanno vietato l'uso del GHB. In Svizzera, dopo che a partire dal 1998 si era verificato un forte aumento dei casi di avvelenamento (da 30 a 50 all'anno), nel 2002 il GHB è stato assoggettato alla legge sugli stupefacenti. Le consultazioni del Tox Info Suisse relative ad avvelenamenti da GHB sono però diminuite solo leggermente e in maniera transitoria.^[10,11]

Il GBL e il BD sono precursori del GHB.

Utilizzazione

Il GHB non ha mai avuto utilizzazioni tecniche, mentre il GBL viene spesso usato in applicazioni tecniche.^[12] È usato per solubilizzare il poliacrilonitrile, l'acetato di cellulosa, il polistirolo, la gommalacca e le resine, come additivo per gli oli da trivellazione, per gli sverniciatori e le sostanze ausiliarie per i tessuti, come componente di prodotti «esenti da acetone» per rimuovere lo smalto per unghie e come reagente molto usato in sintesi organica (sostanza di partenza per la fabbricazione di pirrolidone, N-metilpirrolidone e polivinilpirrolidone, piperidina, metionina, resine sintetiche, plastificanti ecc.). In Svizzera nel 2005 sono stati registrati oltre 200 prodotti chimici contenenti tra l'altro del GBL (fino al

100%), principalmente nei settori dei prodotti chimici per l'edilizia, dei coloranti, degli smalti in pasta e dei prodotti per la fotografia.

Il BD viene prodotto industrialmente su grande scala (nel 1995: oltre 500'000 t/anno) ed è un importante prodotto intermedio nell'industria chimica. Il settore d'impiego più importante è quello della produzione di poliuretani. Serve inoltre da sostanza di partenza per la fabbricazione del tetraidrofurano e GBL.

Metabolismo del GHB, GBL e BD

Il GHB viene assorbito rapidamente dall'intestino. Nell'uomo i massimi livelli plasmatici vengono raggiunti a dipendenza della dose già dopo 25-45 minuti.^[13] Il tempo di dimezzamento per l'eliminazione va dai 30 ai 50 minuti, la durata dell'effetto da 1 a 3 ore. Nel sangue si può rintracciare il GHB fino a 8 ore dopo l'assunzione, nell'urina fino a 12 ore. Il GHB viene decomposto in anidride carbonica e acqua.^[14]

Nell'organismo il GBL viene metabolizzato in GHB mediante una sierolattasi.^[15] Il GBL stesso è biologicamente inattivo. I suoi effetti farmacologici si basano sulla rapida trasformazione in GHB.

Nell'organismo il BD viene pure metabolizzato molto rapidamente in GHB in due tappe mediante l'alcol deidrogenasi e l'aldeide deidrogenasi.^[16] Per questo motivo anche il BD viene impiegato in modo abusivo come droga. I sintomi clinici corrispondono a quelli di un avvelenamento da GHB.

Effetto e proprietà tossicologiche del GHB, GBL e BD

In seguito all'assunzione per via orale il GHB rende euforici e trasporta in uno stato simile all'ebbrezza.^[17-19] L'effetto si verifica molto rapidamente, già dopo 15 minuti.^[20] L'ebbrezza è comparabile a quella di un'ubriacatura e con il passare del tempo provoca stanchezza e rilassamento. Durante l'ebbrezza le percezioni sensoriali sono intensificate. Al GHB viene attribuito anche un effetto afrodisiaco.

In caso di assunzione di dosi eccessive di GHB, GBL e BD si possono manifestare i seguenti sintomi: nausea, vomito, intontimento, sonnolenza, difficoltà respiratoria e svenimento.^[21,22]

In caso di somministrazione per via orale o endovenosa l'effetto attenuante sul sistema nervoso centrale, rispettivamente l'effetto narcotico, portano rapidamente al coma profondo già dopo un ulteriore insignificante aumento della dose.

Uno studio su grandi serie di pazienti con un dosaggio eccessivo di GHB ha rivelato che fino al 28% di essi esibisce un coma profondo (GCS = 3; Glasgow Coma Scale, GCS = 15 corrisponde alla prontezza totale di risposta a stimoli sensoriali, GCS = 3 coma profondo) e fino al 60% di essi è stato diagnosticato un coma di media entità (GCS < 9). Dopo alcune ore (nel mediano 2 ore) i pazienti si risvegliano e non hanno più disturbi. Come tipico viene descritto il risveglio rapido e completo entro 15 - 20 minuti.^[21-23]

In caso di assunzione di GHB vi è inoltre il rischio di corrosione della mucosa buccale e del tratto gastrointestinale superiore da parte dei residui di soda caustica utilizzata per la sintesi del prodotto. Al contatto con la pelle il GBL può provocare irritazioni cutanee. Gli spruzzi (GBL e BD) nell'occhio possono provocare irritazioni alla congiuntiva (arrossamento dell'occhio).

Consumo cronico e dipendenza

Nei consumatori occasionali il GHB, il GBL e il BD non producono dipendenza.^[26]

L'assunzione cronica di queste sostanze a dosi elevate genera dipendenza psichica e fisica.^[27-29] Nelle persone che le consumano a brevi intervalli e a dosi elevate, al momento di interrompere l'uso si manifestano sintomi di disintossicazione che iniziano dopo 1 - 6 ore. Nella fattispecie tali sintomi sono tremore, polso rapido, irrequietezza, insonnia, ansia, nausea e vomito. Nei casi gravi si osserva inoltre delirio con accessi di sudore e abbassamento della pressione sanguigna.^[18, 30-32] Quali effetti collaterali della terapia cronica

(trattamento della narcolessia) sono stati osservati cefalee, enuresi notturna e crampi alle gambe.^[33]

Esposizione e rischio

In Svizzera gli avvelenamenti dovuti alle tre sostanze GHB, GBL e BD si verificano esclusivamente nell'ambito dell'abuso. Ciò riguarda soprattutto i giovani (percentuale di uomini 63%, età compresa tra i 16 e 41 anni, mediano 24) del mondo dei party e del body building. Nel 65% dei casi esaminati dal Tox Info Suisse sono state assunte anche altre droghe quali alcol, cocaina, anfetamina o ecstasy.^[10,11]

Rischio in caso di assunzione

La differenza tra le quantità di GHB, GBL e BD necessarie per ottenere l'effetto desiderato e quelle che provocano effetti tossici indesiderati è molto esigua e vi è il rischio di iperdosaggio. Il rischio aumenta inoltre per il fatto che spesso non si conosce abbastanza precisamente né la purezza né la concentrazione delle sostanze.

L'assunzione di GHB, GBL o BD in combinazione con altre droghe, alcol o medicinali è problematica. Ciò può comportare il rafforzamento dell'effetto tossico e assumere proporzioni che costituiscono una minaccia mortale. Vi è inoltre il rischio che i sintomi di avvelenamento da GHB (GBL o BD) non vengano individuati subito.

Un coma senza sorveglianza e possibilità di trattamento medico comporta il rischio di complicazioni mortali quali apnea, abbassamento della pressione sanguigna, ipotermia o attacchi spasmodici. A livello internazionale, in seguito all'assunzione di GHB si sono registrati anche casi di morte^[34].

Particolarmente degno di nota è l'impiego del GHB quale cosiddetta «date rape drug», quando la sostanza viene mescolata alle bevande da terzi malintenzionati, per intontire la vittima e in seguito derubarla o abusarne sessualmente (gocce k.o.).^[19] Le vittime presentano una diminuzione dello stato di coscienza e spesso non riescono più a ricordarsi di quanto accaduto.

Avvelenamenti e frequenza

GHB

Nel periodo che va dal 1997 al 2005 il Tox Info Suisse è stato confrontato con 334 casi di avvelenamenti da GHB. In 271 casi si trattava di assunzioni intenzionali di dosi massicce di GHB mentre in 28 casi di assunzioni non intenzionali di dosi massicce. 23 casi riguardavano un'esposizione cronica intenzionale. Dei sette casi di avvelenamento di ragazzi, sei casi riguardavano giovani (14/15enni) che avevano assunto del GHB intenzionalmente. Un caso concerneva un bambino in età prescolare (4 anni) che aveva bevuto da una bottiglietta di GHB che si trovava in casa.

In merito a questi casi di avvelenamenti il Tox Info Suisse ha ricevuto 187 rapporti medici sul decorso. Nella fattispecie si sono registrati 80 casi gravi e un caso mortale. Tra i casi di avvelenamenti di ragazzi non sono stati riportati casi gravi.

GBL

Nel periodo dal 1997 al 2005 il Tox Info Suisse ha registrato 101 casi di avvelenamento da GBL, tutti riconducibili ad abusi. Nonostante l'utilizzazione tecnica del GBL, al Tox Info Suisse non sono stati notificati casi di avvelenamento accidentale dovuti a questo prodotto. Dall'estero sono stati riportati diversi casi di avvelenamento accidentale. Ad esempio sono noti due casi di avvelenamento di bambini in età prescolare (di 1 e 2 anni) avvenuti in Canada e dovuti a smalto per unghie contenente del GBL.^[35] L'intossicazione si è manifestata con i tipici sintomi di un avvelenamento da GHB: la bambina di 1 anno presentava pause respiratorie e gli si è dovuto praticare la respirazione artificiale (GCS = 6), il fanciullo di 2 anni ha dovuto vomitare più volte e presentava disturbi del coordinamento

motorio. Entrambi i bambini si sono ripresi completamente. Dalla Francia vengono riportati pure due casi (persone di 14 e 27 anni), in seguito all'inghiottimento di prodotti per rimuovere lo smalto per unghie.^[36] Anche questi casi comportavano i tipici sintomi di un avvelenamento da GHB, stato comatoso e dopo alcune ore risveglio senza conseguenze.

BD

A causa della sua utilizzazione nel settore tecnico, con il BD possono verificarsi avvelenamenti accidentali. Dei quattro casi di avvelenamento da BD notificati al Tox Info Suisse nel periodo che va dal 1997 al 2005, tre vanno ricondotti ad abusi. Nel quarto caso si trattava di un avvelenamento accidentale per contatto cutaneo e orale. L'ulteriore decorso dell'avvelenamento non è noto.

Misure di pronto soccorso

In seguito a inghiottimento	in caso di difficoltà respiratoria o svenimento chiamare subito il servizio di soccorso (144).
In seguito a contatto con la pelle	togliere gli abiti contaminati. Lavare immediatamente la pelle con acqua e sapone. Non strofinare la pelle.
In seguito a contatto con gli occhi	risciacquare subito accuratamente con acqua, per almeno 10 minuti con la riga palpebrale aperta. Se i disturbi perdurano consultare il medico / telefonare al Tox Info Suisse.

Quando si telefona al medico / Tox Info Suisse, tenere possibilmente a portata di mano il flacone di contenuto incerto o la sua etichetta e prenderli con sé dal medico o all'ospedale.

Terapia

Le vittime di un avvelenamento acuto vanno poste sotto sorveglianza medica e va assicurato il buon funzionamento delle loro vie respiratorie. In casi gravi (soprattutto in caso di avvelenamenti combinati) si deve praticare la respirazione artificiale. La terapia ha funzione di supporto. Non esiste alcun antidoto che sopprima l'effetto del GHB.^[37,38]

Nel caso di pazienti con dipendenza cronica dal GHB la terapia di disintossicazione esige il ricovero in ospedale. Spesso sono necessari forti calmanti.^[39]

Consigli / avvisi relativi alla sicurezza

L'UFSP e il Tox Info Suisse sconsigliano tassativamente di consumare le droghe GHB, GBL e BD. In nessun caso tali sostanze vanno assunte insieme ad alcol, medicinali o altre droghe.

In locali poco raccomandabili non accettare bevande aperte da sconosciuti. Non lasciare i drink senza sorveglianza (gocce k.o.).

Se si impiegano prodotti tecnici che contengono del GBL, seguire le misure precauzionali.

Regolamentazioni giuridiche

Secondo l'ordinanza del DFI sugli elenchi degli stupefacenti (OEstup-DFI; RS 812.121.11), il GHB e il GBL sono sostanze controllate di cui all'allegato 2 elenco a. Il GBL è escluso dal controllo se impiegato industrialmente. L'utilizzo privato della sostanza, per contro, soggiace alla legislazione sugli stupefacenti.

Per i prodotti chimici, in materia di classificazione, caratterizzazione e imballaggio vigono le regolamentazioni dell'UE. Però queste sostanze non sono classificate ufficialmente nell'UE. Il GBL e il BD vengano classificate dalle ditte produttrici sotto la propria responsabilità.

Per ulteriori domande siete pregati di rivolgervi a:

Ufficio federale della sanità pubblica, sezione Prodotti chimici, 3003 Berna
Tel: +41 31 322 96 40, e-mail: bag-chem@bag.admin.ch

Tox Info Suisse
Freiestrasse 16, 8032 Zurigo
Tel: +41 44 251 66 66, e-mail: info@toxi.ch

Bibliografia

1. **BGIA** Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz, GESTIS-Datenbank
2. **Römpp** Chemie Lexikon, versione online 2.12 del 17.12.2006; <http://www.roempp.com/prod/index1.html>
3. **Ullmann's** Encyclopedia of Industrial Chemistry, online, marzo 2007; http://www.mrw.interscience.wiley.com/ueic/ueic_articles_fs.html
4. **Cavender** FL, Sowinski EJ. Glycols. In: Bingham E, Cohns B, Powell C (eds.): Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. 5th ed. (Vol 7) John Wiley & Sons, Inc., New York 2001: 1-71.
5. **SIDS** Initial Assessment Report, 10th SIAM, 1,4-Butanediol. Tokyo, 2000
6. **Laborit** H. Sodium 4-hydroxybutyrate. Int J Neuropharmacol 1964; 32: 433-51.
7. **Dauvilliers** Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. Lancet 2007; 369(9560): 499-511
8. **Snead III** OC, Gibson KM. γ -Hydroxybutyric Acid. N Engl J Med 2005; 352(26): 2721-2732.
9. **Trendelenburg** G, Strohle A. Gamma-hydroxybutyrate – a neurotransmitter, medicine, and drug. Nervenarzt 2005; 76(7): 832-838
10. **Liechti** ME, Kupferschmidt H et al. Clinical features of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone toxicity and concomitant drug and alcohol use. Drug Alcohol Depend 2006; 81:323-6.
11. **Liechti** ME, Kupferschmidt H. γ -hydroxybutyrate (GHB) and γ -butyrolactone (GBL): analysis of overdose cases reported to the Swiss Toxicological Information Centre. Swiss Med Wkly 2004; 134: 534-7
12. Valutazione tossicologica: γ -Butyrolacton. BG-Chemie, Heidelberg 2005; 78 p.
13. **Kupferschmidt** H, Fattinger K. Medizinische Probleme beim Konsum illegaler Drogen. In: Grundlagen der Arzneimitteltherapie, Documed, Basel 2005: 274-283
14. **Martin** TG. Drug Facilitated Sexual Assault – Epidemic or Urban Myth? Clinical Toxicology 2005; 43:388-390
15. **Dyer** JE. Evolving abuse of GHB in California – bodybuilding drug to date-rape drug. J Toxicol Clin Toxicol 2000; 38(2): 184
16. **Haller** CA, Thai D, Dyer JE et al. 1,4-Butanediol Pharmacokinetics and Clinical Effects in Humans. Clinical Toxicology 2006; 44: 430.
17. Suchtpräventionsstelle der Stadt Zürich, Schul- und Sportdepartement. GHB/GBL. <http://www.stadt-zuerich.ch/internet/stzh/home.html> Termine di ricerca: GHB.
18. **Donovan** JW. Gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone, and butanediol – abuse and effects. J Toxicol Clin Toxicol 2000; 38(2): 183
19. **Varela** M, Nogué S, Miró Ò et al. Gamma hydroxybutyrate use for sexual assault. Emerg Med J 2004; 21:255-256
20. **Iten** PX, Oestreich A, Lips R et al. Eine neue Droge erreicht die Schweiz: Koma nach Einnahme von Gamma-Hydroxybuttersäure. Schweiz Med Wochenschr 2000; 130: 356-61
21. **LoVeccio** F, Curry SC, Bagnasco T. Butyrolactone induces central nervous system depression after ingestion of RenewTrient, a "dietary supplement". New Engl J Med 1998; 339 (12): 847-8.
22. **Smith** SW et al. Adverse events associated with ingestion of gammabutyrolactone – Minnesota, New Mexico, and Texas, 1998-1999. JAMA 1999; 281 (11): 979-8.

23. **Chin RL**, Sporer KA, Dyer JE et al. Clinical Course of gamma-Hydroxybutyrate Overdose. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 716-722
24. **Liechti ME**, Kupferschmidt H. Gamma-Hydroxybutyrate (GHB) and gamma-Butyrolactone (GBL) poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42(5): 758-759
25. **Miró Ò**, Nogué S, Espinosa G et al. Trends in Illicit Drug Emergencies: The Emerging Role of Gamma-Hydroxybutyrate. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 40(2): 129-135
26. **Schneir AB**, Ly BT, Clark RF. A case of withdrawal from the GHB precursor gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol. *J. Emerg Med* 2001; 21(1): 31-3.
27. **Dyer JE**, Roth B, Hyma B. Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Ann Emerg Med* 2001; 37: 147-53.
28. **Galloway GP**, Frederick SL, Staggers F Jr. Physical dependence on sodium oxybate. *Lancet* 1994; 343: 57.
29. **Galloway GP**, Frederick SL, Staggers F Jr et al. Gamma-hydroxybutyrate: an emerging drug abuse that causes physical dependence. *Addiction* 1997; 92: 89-96.
30. **Zvosec DL**, Smith SW, Ladmer D. Gamma Hydroxybutyrate Withdrawal Syndrome in the Emergency Department: Clinical Course and Autonomic Instability. *Ann Emerg Med* 2006; 48(4): 335
31. **Dyer JE**, Roth B, Hyma BA. GHB withdrawal syndrome: eight cases. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37(5): 650
32. **Chin MY**, Kreutzer RA. Acute Poisoning from gamma-Hydroxybutyrate in California. *West J Med* 1992; 156: 380-384
33. **Borgen LA**, Okerholm RA, Lai A, Scharf MB. The pharmacokinetics of sodium oxybate oral solution following acute and chronic administration to narcoleptic patients. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 253-7
34. **Ropero-Miller JD**, Goldberger BA. Recreational drugs. Current trends in the 90s. *Clin Lab Med* 1998; 18: 727-46.
35. **Leblanc F**, Blais R. Gamma-Butyrolactone exposure from nail polish remover. *Clinical Toxicology* 2000; 38: 535
36. **Rambourg-Schepens M**, Buffet M, Durak C et al. Gamma-Butyrolactone Poisoning and its similarities to Gamma-Hydroxybutyric Acid : Two Case Reports. *Vet Hum Toxicol* 1997; 39: 234-235
37. **Osterwalder JJ**. Intoxikationen durch "Designerdrogen". Teil 2. Empfehlungen für das Notfallmanagement. *Schweiz Med Forum* 2006; 6(26):620-625
38. **Kupferschmidt H**, Pletscher W, Vetter W. Fälle mit unklarem Koma: Informationen für die Notfallärzte in der Schweiz. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000; 89: 106-107
39. **Sharma AN**, Nelson L, Hoffmann RS. Severe Gamma Butyrolactone Withdrawal. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38(5): 535

Redatto in collaborazione con il Tox Info Suisse.