

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА ТЕРАПИИ ОТРАВЛЕНИЙ γ-ГИДРОКСИМАСЛЯНОЙ КИСЛОТОЙ И ЕЕ ПРЕКУРСОРАМИ

Яковлев О.А.², Ховпачев А.А.¹, Юдин М.А.^{2,3}, Богачева А.С.³, Субботина С.Н.²

¹ *Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, г. Санкт-Петербург*

² *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России, 195043, г. Санкт-Петербург*

³ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 191015, г. Санкт-Петербург*

Резюме. Статья посвящена токсикологии и перспективным средствам терапии отравлений γ-гидроксимасляной кислотой и ее прекурсорами – γ-бутиролактоном и 1,4-бутандиолом. Актуальность исследования обусловлена высокой частотой интоксикаций данными веществами, а также ассоциированных с ними синдрома отмены и делирия, отсутствием к настоящему времени эффективных средств антидотной терапии. Изложены эпидемиологическая и токсикологическая характеристика отравлений γ-гидроксимасляной кислотой и ее прекурсорами. Обобщены данные литературы о новых потенциально эффективных направлениях и средствах коррекции в токсикогенную и соматогенную фазы отравления. Установлено, что перспективными направлениями дальнейших изысканий средств терапии острых интоксикаций могут быть обратные агонисты ГОМК- и ГАМК_В-рецепторов, а также ингибиторы транспортных белков монокарбоновых кислот. Для лечения абстинентного делирия средствами выбора следует считать атипичные антипсихотики, баклофен, ацетилцистеин и заместительную терапию препаратами γ-гидроксимасляной кислоты в режиме плавного снижения дозы.

Ключевые слова: отравления; γ-оксимасляная кислота; 1,4-бутандиол; γ-бутиролактон; терапия

PROMISING THERAPIES FOR POISONING WITH γ -HYDROXYBUTYRIC ACID AND ITS PRECURSORS

Yakovlev O.A.², Khovpachev A.A.¹, Yudin M.A.^{2,3}, Bogacheva A.S.³, Subbotina S.N.²

¹ *Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «S.M. Kirov Military Medical Academy» of the Ministry of Defense of Russia, 194044, St. Petersburg*

² *Federal State Budgetary Institution "State Research Testing Institute of Military Medicine" of the Ministry of Defense of Russia, 195043, St. Petersburg*

³ *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «I.I. Mechnikov North-Western State Medical University" of the Ministry of Health of Russia 191015, St. Petersburg*

Resume. The article is devoted to the toxicology and promising means of treating poisoning with γ -hydroxybutyric acid and its precursors – γ -butyrolactone and 1,4- butanediol. The relevance of the study is due to the high frequency of intoxication with these substances, as well as associated withdrawal syndrome and delirium, the lack of effective antidote therapy to date. The epidemiological and toxicological characteristics of poisoning with γ -hydroxybutyric acid and its precursors are described. The literature data on new potentially effective directions and means of correction in the toxicogenic and somatogenic phases of poisoning are summarized. It has been established that reverse agonists of GHB- and GABA-receptors, as well as inhibitors of monocarboxylic acid transport proteins, can be promising directions for further research of acute intoxication therapy. For the treatment of withdrawal delirium, it is advisable to consider atypical antipsychotic drugs, baclofen, acetylcysteine and substitution therapy with γ -hydroxybutyric acid in a smooth dose reduction mode.

Keywords: poisoning; γ -hydroxybutyric acid; 1,4-butanediol; γ -butyrolactone; therapy

Введение. Гамма-гидроксимасляная кислота (ГОМК, оксибутират) представляет короткоцепочечную жирную кислоту алифатического ряда, продуцируемую в организме человека. Впервые синтез ГОМК был осуществлен в 1894 году русским химиком-органиком Зайцевым А.М. В 1947 году была установлена депримирующая активность прекурсора ГОМК – 1,4-бутандиола, а в 1960-х годах французский врач Лабори А. обнаружил аналогичную активность и у ГОМК, в дальнейшем предложив использовать ее для лечения детских неврозов и общей анестезии. С 1968 года кислоту применяют как неингаляционный анестетик. В 1980-е годы ГОМК стала популярна в качестве пищевой добавки у бодибилдеров и спортсменов по причине

выраженных миорелаксирующих и анаболических свойств. Также она приобрела репутацию средства, способного усиливать половое влечение и «наркотика изнасилования», поскольку приводила к эйфории, растормаживанию и амнезии [1, 2]. В 1990-е годы свободный оборот ГОМК был запрещен из-за летальных случаев при немедицинском использовании и высокого аддиктивного потенциала.

В настоящее время встречаемость интоксикаций ГОМК и ее аналогами набирает эпидемиологическую значимость как в нашей стране, так и за рубежом. При этом наблюдается смещение фокуса с используемого ранее оксибутирата натрия на его прекурсоры – 1,4-бутандиол (1,4-БД) и γ -бутиролактон (ГБЛ), которые получили распространение как промышленные растворители. Так, по данным Центра лечения острых отравлений г. Санкт-Петербурга с 2017 по 2020 год наблюдался многократный прирост встречаемости интоксикаций ГОМК/ГБЛ/1,4-БД – с 157 до 1337 случаев. В настоящее время рассматриваемая патология составляет 40,1 % случаев от всех интоксикаций психоактивными веществами, при которых в 95 % в качестве этиологического фактора выявляют 1,4-БД. В 2019 году летальность от отравлений составила 0,22 %, среди осложнений наиболее часто отмечали развитие множественной органной дисфункции, преимущественно связанной с повреждением легких, рабдомиолизом, почечной недостаточностью, и абстинентного делирия – 14 и 3 % от числа всех наблюдений, соответственно [3, 4, 5].

Существенно, что ГОМК отнесена к III Списку, а ее прекурсоры ГБЛ/1,4-БД – только в объемной концентрации 15 % и более к IV Списку Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ, утвержденных Постановлением Правительства РФ от 30.06.1998 года № 681 (в ред. от 15.06.2022 года № 1074). Однако невзирая на запрет, 1,4-БД в настоящее время широко доступен в розничной торговле в концентрации 99 % в качестве специфического растворителя для пластика, смол, воска и красок.

Несмотря на актуальность интоксикаций ГОМК или ее прекурсорами ГБЛ/1,4-БД, в МКБ-10 нет отдельной рубрики для данной нозологии. Неопределенность кодификации обуславливает трудность единой оценки и формулировки однотипных диагнозов, что затрудняет эпидемиологическую характеристику. Так рассматриваемую патологию классифицируют как:

- T40.6 Отравление другими и неуточненными наркотиками,
- T40.9 Отравление другими неуточненными психодислептиками (галлюциногенами),
- T43.8 Отравление другими психотропными средствами, не классифицированными в других рубриках.

Стратегия лечения интоксикации депримирующими агентами ГОМК/ГБЛ/1,4-БД в основном поддерживающая и основывается на искусственной вентиляции легких для преодоления угнетения дыхания [6]. Вместе с тем, для рассматриваемых соединений не существует антидотов, позволяющих эффективно купировать жизнеугрожающие состояния и предотвращать развитие осложнений.

Выделяют высокоафинные для оксibuтирата ГОМК-рецепторы [7], также ГОМК активна в отношении ГАМК-, опиоид- и холинергической нейромедиаторных систем. Поэтому для лечения отравлений в разное время использовали флумазенил, налоксон и прозерин. На сегодняшний день доказано, что их применение не оказывает клинически значимого преимущества по сравнению с плацебо [8, 9].

При отмене оксibuтирата и его прекурсоров может развиваться абстинентное состояние с делирием (шифр МКБ-10: F13.4), которое характеризуется высокой длительностью лечения и устойчивостью к терапевтическому действию бензодиазепинов и барбитуратов. Также постинтоксикационный делирий на фоне систематического употребления ГОМК и ее прекурсоров, развивающийся практически сразу после выхода пациента из комы, опасен осложнениями: пневмонией, отеком головного мозга, острой сердечно-сосудистой недостаточностью [3, 5]. Перечисленные предпосылки обуславливают необходимость продолжения поиска лекарственных средств более конгруэнтных патофизиологическим особенностям индуцированного ГОМК делирия.

Цель настоящего обзора заключена в обобщении данных о токсическом действии ГОМК и ее прекурсоров ГБЛ и 1,4-БД для дальнейшего изыскания средств этиотропной, патогенетической терапии и купирования ГОМК-ассоциированного делирия.

Токсическое действие ГОМК и ее производных. Использование оксibuтирата натрия в качестве внутривенного анестетика обеспечивает достижение гипнотического эффекта при введении в дозе 60–80 мг/кг от массы тела человека. При пероральном поступлении ГОМК быстро всасывается, биодоступность составляет 25–40 %. В последнем случае пиковые концентрации в крови возникают спустя 20–40 мин. Как ГБЛ, так и 1,4-БД при попадании в кровь в течение нескольких минут полностью метаболизируются до ГОМК [10, 11, 12].

ГОМК характеризуется нелинейной кинетикой. При этом удваивание дозы с 60 до 120 мг/кг повышает площадь под кинетической кривой (AUC) в 3,8 раза, а максимальную концентрацию в плазме ($C_{\max}$) в 2,4–2,9 раз. Кажущийся объем распределения (V_{dss}) находится в диапазоне 0,19–0,38 л/кг при незначительном связывании с альбуминами плазмы ($f < 1 \%$).

Кинетика плазменной элиминации ГОМК дозозависима в связи с насыщением ферментов субстратом, в низких дозах период полуэлиминации ($t_{1/2}$) составляет 30–50 мин. Приблизительно 1–2 % вещества выводится в неизмененном виде с мочой в пределах 3–10 ч. При хроническом потреблении значимой кумуляции или индукции ферментов не происходит [13]. Вместе с тем, короткий период полувыведения обуславливает необходимость многократного и частого приема для достижения наркотического опьянения, что в совокупности с узким терапевтическим окном – 5–8 ед, существенно повышает риск развития жизнеугрожающего угнетения дыхания [7, 10].

В организме ГОМК дегидрогенизируется до янтарного полуальдегида посредством ГОМК-дегидрогеназы. Последний проникает в митохондрии и гидроксилируется до янтарной кислоты благодаря сукцинатсемиальдегиддегидрогеназе, либо остается в цитоплазме и преобразуется в ГАМК посредством ГАМК-трансаминазы. Необходимо отметить, что посредством рассматриваемого биохимического пути ГОМК образуется из ГАМК в норме и рассматривается как часть шунта Робертса. Далее сукцинат метаболизируется в цикле Кребса с образованием углекислого газа и воды.

Известно, что 1,4-БД преобразуется в ГОМК при окислении алкогольдегидрогеназой в γ -гидроксибутиральдегид, с дальнейшим превращением в ГОМК-альдегиддегидрогеназой. ГБЛ превращается в ГОМК с помощью лактоназы, присутствующей в печени и плазме, но не в мозге [14, 15]. Метаболизм ГОМК и ее прекурсоров представлен на рисунке 1.

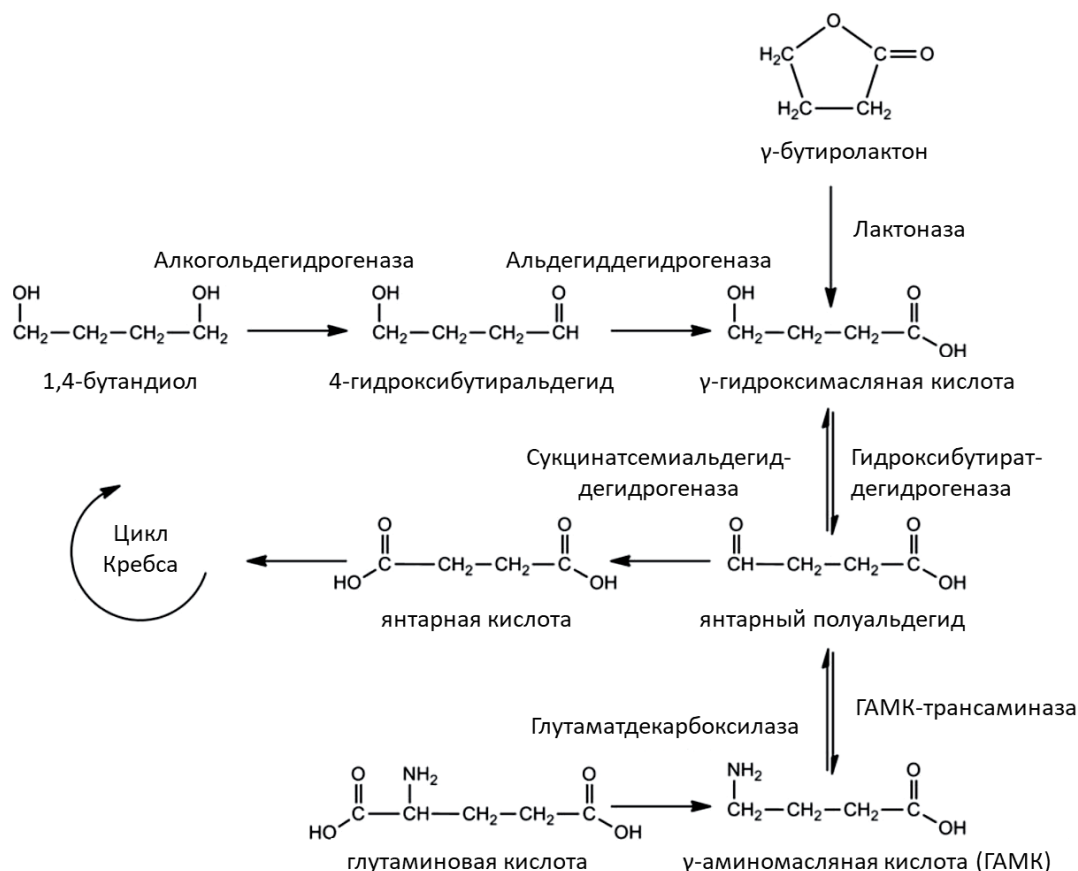


Рисунок 1 – Биотрансформация γ -гидроксимасляной кислоты, γ -бутиролактона и 1,4- бутандиола [15]

Абсорбция, захват тканями и выведение ГОМК осуществляется с помощью протон-зависимых и сопряженных с натрием транспортеров монокарбоновых кислот семейств МСТ и SMCT, которые широко представлены в различных органах и тканях человека (рисунок 2). При этом проникновение ГОМК в мозг осуществляется преимущественно за счет МСТ1. Ввиду того, что ГОМК при физиологических значениях pH находится почти вся в ионизированном состоянии ($pK_a = 4,7$), эти каналы играют решающую роль в доставке кислоты до ЦНС [16].

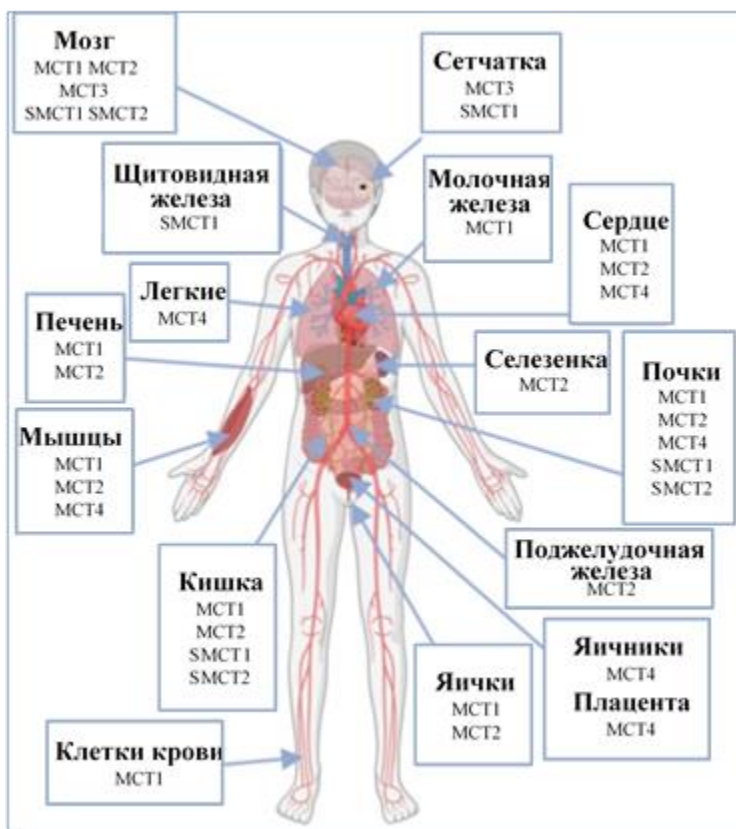


Рисунок 2 – Распределение белков-транспортёров, ответственных за распределение ГОМК [16]

В настоящее время все больше исследователей считает, что депримирующее действие оксibuтирата опосредовано специфическим ГОМК-рецептором, называя рассматриваемый ранее в качестве основной мишени пресинаптический ГАМК_Б-ионофорный комплекс низкоаффинным [7, 16, 17, 18]. Также выявляют их разнонаправленное влияние на высвобождение дофамина, повышение синаптического оборота серотонина, скорость высвобождения ацетилхолина, динорфина А, 3'-5'-циклического гуанозин монофосфата в мозге, изменение активности аденилатциклазы (через ГОМК-рецептор), снижение интенсивности фосфорилирования митоген-активируемой протеинкиназы в мозге (через ГАМК_Б), изменение пресинаптического высвобождения ГАМК и глутамата (через ГАМК_Б и ГОМК), десенситизацию НМДА-рецептора и повышение плазменной концентрации нейростероидов (через ГАМК_А) [10, 16, 18, 19].

В начале действия на дофаминовые нейроны ГОМК/ГБЛ/1,4-БД снижают синтез и высвобождение дофамина [17]. Однако в дальнейшем наблюдают усиленное ГОМК-опосредованное высвобождение дофамина, интенсивность которого теряется с увеличением дозы токсиканта [20]. Так, согласно данным, полученным на крысах, ГОМК в низких дозах (50–400 мг/кг) повышает частоту деполяризации дофаминергических нейронов в

черной субстанции, в то время как в высоких дозах (1000–1500 мг/кг) снижает ее. Также ГОМК с увеличением дозы опосредованно угнетает глутамат-, серотонин-, норадреналин- и холинергическую нейротрансмиссию [7].

Основные негативные функциональные последствия употребления ГОМК/ГБЛ/1,4-БД опосредованы активацией ГОМК- и ГАМК_B-рецепторов и включают: депримицию, депрессию минутной вентиляции легких, тахикардию, гипотензию и гипотермию. Электроэнцефалографические сдвиги включают абсанс-подобные судороги и медленно-волновой сон, поведенческие нарушения – торможение когнитивных функций. Наблюдают нарушения водно-электролитного баланса в виде гипокалий- и гипернатриемии, метаболического ацидоза. Часто наблюдают тошноту и рвоту, повышенное слюноотделение [13, 17, 18, 21].

По сравнению с ГОМК для ее прекурсоров характерна более выраженная бимодальность проявления клинических эффектов, когда эйфорический паттерн доходит до максимального растормаживания и ажитации, далее быстро сменяясь более глубокой седацией и комой [7]. Зависимость проявлений интоксикации 1,4- БД от принятой дозы и концентрации ГОМК в крови представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Зависимость клинических проявлений интоксикации 1,4-БД при пероральном приеме от концентрации ГОМК в плазме крови [3, 11]

Доза 1,4-БД, г	Степень отравления	Проявления интоксикации	Концентрация ГОМК в плазме Me (Q ₂₅ ÷Q ₇₅), мг/л
0,5-1,5	Легкая	Головокружение, снижение двигательной активности, болтливость, снижение внимания.	47 (0-99)
1,0-2,5	Средняя	Частичная дезориентация в окружающей обстановке, приподнятое настроение, увеличение либидо. Тошнота, рвота. Поверхностный сон.	135 (63-162)
2,0-3,5	Тяжелая	Сопор. Ажитация. Сон средней глубины.	224 (151-293)
5,0-10,0	Крайне тяжелая	Кома. Глубокий сон.	311 (244-395)
10,0-14,0	Летальная	Летальный исход вследствие запредельного угнетения сознания.	более 500

Резкая отмена ГОМК/ГБЛ/1,4-БД может вызвать ряд неврологических симптомов, включая тремор, приступы тревоги, спутанность сознания, судороги и потерю памяти, которые

могут прогрессировать до тяжелого бреда со слуховыми и зрительными галлюцинациями и сердечно-сосудистыми нарушениями, включая тахикардию и гипертензию.

Перспективные направления совершенствования терапии острой интоксикации, абстинентного синдрома и делирия. С позиции эфферентной терапии ГОМК/ГБЛ/1,4-БД относят к диализабельным токсикантам, чему способствует низкая молекулярная масса, минимальное связывание с белками, относительно небольшой объем распределения. Однако из-за быстрого клиренса ГОМК от экстракорпоральных методов детоксикации не ожидают существенной клинической эффективности. С последним также связывают бесполезность кишечных сорбентов [15].

ГБЛ/1,4-БД относят к токсифицирующимся соединениям. Поэтому считают, что блокировка ферментов, задействованных в их метаболизме до ГОМК, предотвращает их токсические эффекты. Так, профилактическое применение ингибитора алкогольдегидрогеназы амида изовалериановой кислоты в дозе 250 мг/кг практически полностью предупреждало депримирующее действие 1,4-БД для крыс [22]. Тем не менее, ввиду крайне быстрой трансформации прекурсоров в ГОМК клиническая значимость антиферментных препаратов при лечебном введении существенно снижается [23].

Считают, что подбор фармакологических средств, проявляющих обратный агонизм к ГОМК- и ГАМК_Б-рецепторам, представляет наиболее перспективное направление в поиске препаратов с антидотной эффективностью. Так, обратный агонист ГОМК-рецептора NCS-382 блокировал седативное и каталептогенное действие ГОМК, снижая депримицию и поддерживая функцию внешнего дыхания грызунов [24], а лечебное введение блокатора ГАМК_Б-рецепторов SCH-50911 оказывало защитное действие, снижая летальность крыс [15, 16]. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты экспериментальных исследований по защитной эффективности и удовлетворительный токсикологический профиль, на сегодняшний день ни один подобный препарат в клиническую практику не внедрен.

Помимо защиты рецептора токсичности, перспективным представляется токсикокинетический подход. Было обнаружено, что изменение токсикокинетики ГОМК может быть достигнуто ингибированием транспортных белков МСТ и SMCT [26]. Так, уменьшение выраженности центрального действия кислоты было достигнуто применением ингибиторов переносчика монокарбоксилатов типа МСТ1 – основным типом среди рассматриваемого ансамбля транспортных белков, представленным на гематоэнцефалическом барьере. В ходе клинических испытаний было установлено, что, ингибируя последний, диклофенак и

вальпроевая кислота могут изменять фармакодинамику ГОМК. Так, для диклофенака полуингибирующая концентрация (IC_{50}) по отношению к МСТ1 составляет 10,6 мМ, при интоксикации ГОМК в низкой дозе его лечебное введение существенно снижает психофизиологические нарушения, а при гипнотическими – способствует облегчению респираторной депрессии. Экспериментально установлено, что диклофенак способен в 1,5–2 раза снижать тканевые концентрации ГОМК при его в/в введении грызунам в дозах 50 и 75 мг/кг [25, 26]. Кроме диклофенака и вальпроевой кислоты, к потенциально эффективным ингибиторам МСТ1 причисляют и другие нестероидные противовоспалительные средства (кетопрофен, ибупрофен), а также лактат, AR-C155858, AZD-3965 и природный флавоноид лютеолин [1, 26, 27].

Посредством ингибирования лактатом работы МСТ-переносчиков, ответственных за реабсорбцию ГОМК в почках, была показано увеличение почечного клиренса и снижение бутират-индуцированного сна как в варианте монотерапии [28, 29], так и совместно с маннитолом [30] (таблица 2).

Таблица 2.

Влияние лактата на токсикокинетiku ГОМК, ($S \pm SE$, $n=10$) [30]

Показатель кинетики ГОМК	Группа	
	ГОМК	ГОМК + лактат + маннитол
Общий пероральный клиренс (CL/F), мл/кг×мин	$4,86 \pm 1.8$	$4,86 \pm 1,6$
Почечный клиренс (CL_R), мл/кг×мин	$0,105 \pm 0,053$	$0,146 \pm 0,063 *$
Экскреция почками, %	2,2	3,2 *
Примечание – * – отличие от не получавшей лечения группы значимо при $p<0,05$		

Тем не менее, ввиду низкой значимости почечного клиренса ГОМК по сравнению с метаболическим, клиническое значение такого рода детоксикации ограничено. Так, при введении ГОМК в дозе 50 мг/кг использование схемы с нагрузочной дозой лактата 0,125 ммоль/кг и маннитола 200 мг/кг и последующим продленным введением лактата в режиме 0,75 ммоль/кг×ч несмотря на увеличение почечного клиренса токсиканта, не влияла на суммарную скорость элиминации ГОМК из организма.

Лечение вегетативных нарушений и делирия, наблюдаемых в период абстинентного синдрома, включает купирующую и поддерживающую терапию. Для предотвращения абстинентного синдрома и делирия от тяжелой зависимости (свыше 30 г ГОМК/1,4-БД или 15 г ГБЛ в течении 24 ч) используют диазепам. В среднем для предотвращения делирия диазепам используют на протяжении 7 сут в суточной дозе от 80 до 150 мг, доходя в некоторых случаях до 200 мг [3, 5, 21, 27].

Поскольку бензодиазепины не показывают достаточную клиническую эффективность и требуют высоких доз в данных ситуациях, все чаще прибегают к использованию атипичных антипсихотиков (клозапин, кветиапин, оланзапин) и галоперидола [9, 10, 14]. Однако считается, что их использование сопряжено с повышением риска судорог и злокачественного нейролептического синдрома [9]. Данная группа средств проявляет обратный агонизм только к D₂-дофаминовым и

5-HT_{2A}-серотониновым рецепторам, в то же время как есть ряд антипсихотиков, способных влиять на ГОМК-рецепторы, истощение пула которых, как предполагают, лежит в основе делирия. К антипсихотикам для которых в терапевтически релевантных дозах показана способность положительно модулировать работу ГОМК- рецептора и повышать его экспрессию относят замещенные бензамиды: сульпирид, амисульприд и тиаприд [31, 32]. При этом из числа присутствующих на российском фармацевтическом рынке препаратов на основе замещенных бензаминов, предпочтение следует отдать сульпириду с наиболее длительным периодом полувыведения – около 7 ч.

Вместо бензодиазепинов или в дополнение к ним предложено использовать вещества седативно-гипнотического действия из других групп: клофелин и дексметомедин, пропофол и барбитураты [33].

Клинически эффективным по критерию снижения встречаемости постинтоксикационного делирия назван Нидерландский протокол детоксикации, суть которого заключена в терапевтическом введении ГОМК и плавном снижении ее дозы [16].

Результативным находят применение агониста ГАМК_B-рецептора – баклофена как самостоятельно, так и в дополнение к бензодиазепинам [16, 34]. Согласно последним рекомендациям Британской ассоциации психофармакологии использование баклофена в дозе 10 мг 3 раза в день может быть рекомендовано для терапии делирия ГОМК/ГБЛ/1,4-БД в качестве дополнения к «золотому стандарту» – бензодиазепинам. В данном контексте баклофен так же

снижал тревогу и крейвинг (болезненное желание продолжить употребление), что особенно важно в первые дни после отмены ГОМК/ГБЛ/1,4-БД [35].

Для снижения наркотического влечения предлагают использовать N- ацетилцистеин в дозе 1200-2400 мг/сут, называя последний универсальным антикрейвинговым агентом [36].

Заключение. Отравления ГОМК или ее прекурсорами – серьезная проблема, встречаемость которой в последнее время существенно возросла. С учетом токсикодинамики и токсикокинетики, ранняя госпитализация и начало терапевтических мероприятий представляют наиболее важные элементы в достижении эффективного лечения и благоприятного исхода.

В ходе анализа данных литературы выявлено, что в качестве потенциально эффективного средства терапии отравлений прекурсорами ГОМК могут быть рассмотрены средства, снижающие пропускную способность МСТ-транспортёров, например, диклофенак или комплексные растворы, содержащие лактат. Наличие в аптечной сети уже одобренных для клинического применения препаратов, побуждает к оценке их фармакологической эффективности в рамках клинических исследований. Перспективным представляется проведение исследований препарата NSM-086.

Для лечения оксibuтират-ассоциированного делирия перспективные направления связаны с использованием баклофена, сульпирида, дексметомедина, пропофола и ацетилцистеина. Вместе с тем должное внимание должно быть уделено плавному снижению дозы ГОМК в рамках заместительной терапии по Нидерландскому протоколу, поскольку последний в ряде зарубежных стран считается наиболее эффективным в предупреждении развития психоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Follman K.E., Morris M.E. Treatment of γ -hydroxybutyric acid and γ - butyrolactone overdose with two potent monocarboxylate transporter 1 inhibitors, AZD3965 and AR-C155858. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019; 370 (1): 84–91.
2. Головки А.И., Головки С.И., Баринев В.А. и др. Амнезирующее действие «наркотиков изнасилования» как одна из причин их криминального использования. *Наркология.* 2013; 12: 74–89.
3. Остапенко Ю.Н. ред. *Федеральные клинические рекомендации. Отравление другими наркотиками и неуточненными психодисплетиками (галлюциногенами).* СПб.: Ассоциация клинических токсикологов; 2020. – URL: https://www.toxicology.ru/docs/rek/03_26112020.pdf (Дата обращения: 10.03.2020).

4. Головки А.И., Ивницкий Ю.Ю., Рейнюк В.Л. и др. Причины высокой летальности при передозировках наркотических средств из группы синтетических опиоидов. *Medline.ru*. 2020; 21: 141–156. URL: <http://www.medline.ru/public/art/tom21/art13.html> (Дата обращения 10.01.2023).
5. Синенченко А.Г., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В и др. Эпидемиология острых отравлений гамма-гидроксимасляной кислотой в Санкт-Петербурге (по данным многопрофильного стационара). *Токсикологический вестник*. 2021; 167 (2): 33–40.
6. Бонитенко Е.Ю., Башарин В.А., Бонитенко Ю.Ю. и др. Депримирующие агенты. Новые подходы к классификации (Дискуссия). *Токсикологический вестник*. 2012; 3(114): 43–46.
7. Maitre M. The γ -hydroxybutyrate signalling system in brain: organization and functional implications. *Prog Neurobiol*. 1997; 51 (3): 337–61.
8. Mokhlesi B., Garimella P. S., Joffe A. et al. Street drug abuse leading to critical illness. *Intensive Care Med*. 2004; 30 (8): 1526–36.
9. Kamal R.M., van Noorden M.S., Wannet W. et al. Pharmacological treatment in γ -hydroxybutyrate (GHB) and γ -butyrolactone (GBL) dependence: detoxification and relapse prevention. *CNS Drugs*. 2017; 31 (1): 51–64.
10. Busardò F.P., Jones A.W. GHB pharmacology and toxicology: acute intoxication, concentrations in blood and urine in forensic cases and treatment of the withdrawal syndrome. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2015; 13 (1): 47–70.
11. Thai D., Dyer J.E., Jacob P. et al. Clinical pharmacology of 1,4-butanediol and γ -hydroxybutyrate after oral 1,4-butanediol administration to healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 81 (2): 178–84.
12. Abanades S., Farré M., Barral D. et al. Relative abuse liability of γ -hydroxybutyric acid, flunitrazepam, and ethanol in club drug users. *J Clin Psychopharmacol*. 2007; 27 (6): 625–38.
13. Snead O.C., Gibson K.M. Gamma-hydroxybutyric acid. *N Engl J Med*. 2005; 352 (26): 2721–32.
14. Sevak R.J., France C.P., Koek W. Neuroleptic-like effects of γ -hydroxybutyrate: interactions with haloperidol and dizocilpine. *Eur J Pharmacol*. 2004; 483 (2–3): 289–93.
15. Schep L.J., Knudsen K., Slaughter R.J. et al. The clinical toxicology of γ -hydroxybutyrate, γ -butyrolactone and 1,4-butanediol. *Clin Toxicol*. 2012; 50 (6): 458–470.
16. Felmler M.A., Morse B.L., Morris M.E. Gamma-hydroxybutyric acid: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicology. *AAPS J*. 2021; 23 (1): 22.

17. Carai M. A., Colombo G., Brunetti G. et al. Role of GABA(B) receptors in the sedative/hypnotic effect of γ -hydroxybutyric acid. *Eur J Pharmacol.* 2001; 428 (3): 315–21.
18. Castelli M. P., Ferraro L., Mocci I. et al. Selective γ -hydroxybutyric acid receptor ligands increase extracellular glutamate in the hippocampus, but fail to activate G protein and to produce the sedative/hypnotic effect of γ -hydroxybutyric acid. *J Neurochem.* 2003; 87 (3): 722–32.
19. Giorgetti A., Busardò F.P., Giorgetti R. Toxicological characterization of GHB as a performance-enhancing drug. *Front Psychiatry.* 2022; 13. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2022.846983/full> (Дата обращения 10.01.2023).
20. Diana M., Mereu G., Mura A. et al. Low doses of γ -hydroxybutyric acid stimulate the firing rate of dopaminergic neurons in unanesthetized rats. *Brain Res.* 1991; 566 (1-2): 208–11.
21. Brunt T.M., van Amsterdam J.G., van den Brink W. GHB, GBL and 1,4-BD addiction. *Curr Pharm Des.* 2014; 20 (25): 4076–85.
22. Бонитенко Е.Ю. *Токсичность и особенности метаболизма этанола, «суррогатов» алкоголя и спиртов, способных вызывать массовые отравления: обоснование направлений фармакологической профилактики и терапии интоксикаций.* Дис. ... д.м.н. СПб, 2007.
23. Головки А.И., Баринов В.А., Башарин В.А. и др. Механизмы фармакологической активности антидепримирующих средств. *Medline.ru.* 2012; 13: 157–184. URL: <http://www.medline.ru/public/art/tom13/art14.html>. (Дата обращения 10.01.2023).
24. Schmidt C., Gobaille S., Hechler V. et al. Anti-sedative and anti-cataleptic properties of NCS-382, a γ -hydroxybutyrate receptor antagonist. *Eur J Pharmacol.* 1991; 203 (3): 393–7.
25. Tang W. The metabolism of diclofenac - enzymology and toxicology perspectives. *Curr Drug Metab.* 2003; 4 (4): 319–29.
26. Rodriguez-Cruz V., Ren T., Morris M. Drug-drug interaction between diclofenac and γ -hydroxybutyric acid. *Biopharm Drug Dispos.* 2021; 42 (8): 351–8.
27. Eiden C., Capdevielle D., Deddouche C. et al. Neuroleptic malignant syndrome-like reaction precipitated by antipsychotics in a patient with γ -butyrolactone withdrawal. *J Addict Med.* 2011; 5 (4): 302–3.
28. Felmlee M. A., Wang Q., Cui D. et al. Mechanistic toxicokinetic model for γ -hydroxybutyric acid: inhibition of active renal reabsorption as a potential therapeutic strategy. *AAPS J.* 2010; 12 (3): 407–16.

29. Roiko S.A., Vijay N., Felmlee M.A. et al. Brain extracellular γ -hydroxybutyrate concentrations are decreased by L-lactate in rats: role in the treatment of overdoses. *Pharm Res.* 2013; 30 (5): 1338–48.
30. Morris M.E., Morse B.L., Baciewicz G.J. et al. Monocarboxylate transporter inhibition with osmotic diuresis increases γ -hydroxybutyrate renal elimination in humans: a proof-of-concept study. *J Clin Toxicol.* 2011; 1 (2). URL: <https://www.longdom.org/open-access/monocarboxylate-transporter-inhibition-with-osmotic-diuresis-increases-gammahydroxybutyrate-renal-elimination-in-humans--47862.html> (Дата обращения 10.01.2023).
31. Perrault G., Depoortere R., Morel E. et al. Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D₂/D₃ dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity // *J Pharmacol Exp Ther.* 1997. Vol. 280, N 1. P.73–82.
32. Ratomponirina C., Gobaille S., Hodé Y. et al. Sulpiride, but not haloperidol, up-regulates γ -hydroxybutyrate receptors *in vivo* and in cultured cells. *Eur J Pharmacol.* 1998; 346 (2–3): 331–7.
33. Tay E., Lo W.K.W., Murnion B. Current insights on the impact of γ -hydroxybutyrate (GHB) abuse. *Subst Abuse Rehabil.* 2022; 13: 13–23.
34. Morse B.L., Vijay N., Morris M.E. Gamma-hydroxybutyrate (GHB)-induced respiratory depression: combined receptor-transporter inhibition therapy for treatment in GHB overdose. *Mol Pharmacol.* 2012; 82 (2): 226–35.
35. Lingford-Hughes A., Patel Y., Bowden-Jones O.M. et al. Improving GHB withdrawal with baclofen: study protocol for a feasibility study for a randomised controlled trial. *Trials.* 2016. 17 (1): 472.
36. Tomko R.L., Jones J.L., Gilmore A.K. et al. N-acetylcysteine: A potential treatment for substance use disorders. *Curr Psychiatr.* 2018.;17 (6): 30–55.