

Баклофен: механизмы терапевтического и токсического действия (обзор)

О. Л. Романова^{1,2}, М. Л. Благодравов², М. А. Кислов³

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Российский университет дружбы народов, Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Baclofen: Therapeutic and Toxic Mechanisms of Action (Review)

Olga L. Romanova^{1,2}, Mikhail L. Blagonravov², Maxim A. Kislov³

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

Для цитирования: О. Л. Романова, М. Л. Благодравов, М. А. Кислов. Баклофен: механизмы терапевтического и токсического действия (обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (4): 60–71. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-60-71 [На русск. и англ.]

For citation: Olga L. Romanova, Mikhail L. Blagonravov, Maxim A. Kislov. Baclofen: Therapeutic and Toxic Mechanisms of Action (Review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (4): 60–71. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-60-71 [In Russ. and Engl.]

Резюме

Баклофен — миорелаксант, представляющий собой бета-р-хлорфенильное производное одного из тормозных медиаторов — ГАМК. При применении этого препарата возможно развитие серьезных побочных эффектов. Развитие угрожающих жизни состояний при применении Баклофена может быть следствием непреднамеренной передозировки препарата, назначенного врачом, идиосинкразии, суицидального поведения, криминальных действий.

Цель обзора: рассмотреть механизмы терапевтического и токсического действия Баклофена, его воздействия на клеточные рецепторы для проявления патогенеза жизнеугрожающих состояний, которые вызывает отравление этим препаратом.

Поиск проводили по базам данных PubMed и Scopus, окончательный отбор 82-х источников осуществили в соответствии со следующими критериям: полнота соответствия теме данного обзора и характер статьи. В обзор включали как результаты рандомизированных исследований, так и отдельные сообщения.

В обзоре кратко представили историю синтеза Баклофена и его введения в клиническую практику, показания к применению, механизм действия и особенности метаболизма этого препарата, его влияния на центральную нервную систему, особенности синдрома отмены, основные симптомы передозировки и острого отравления, а также взаимодействия Баклофена с другими препаратами.

Заключение. Многочисленные исследования не позволяют сделать однозначных выводов о механизмах токсического действия Баклофена. Для того, чтобы полностью раскрыть патогенез опасных для жизни состояний при его применении требуется дальнейшее изучение молекулярных и клеточных эффектов данного препарата, в том числе с учетом генетических факторов, определяющих особенности его метаболизма в организме.

Ключевые слова: Баклофен; лекарственная зависимость; лекарственный метаболизм; острые отравления; нейротоксический эффект; синдром отмены

Summary

Baclofen is a muscle relaxant, which is a beta-p-chlorophenyl derivative of an inhibitory neurotransmitter GABA. This drug may have serious side effects and cause life-threatening conditions which may re-

Адрес для корреспонденции:

Ольга Леонидовна Романова
E-mail: olgpharm@yandex.ru

Correspondence to:

Olga L. Romanova
E-mail: olgpharm@yandex.ru

sult from an unintentional overdose of the drug prescribed by a doctor, idiosyncrasy, suicidal behavior or criminal acts.

The aim of the review is to examine the mechanisms of therapeutic and toxic effects of baclofen, its effects on cellular receptors to clarify the pathogenesis of life-threatening conditions caused by poisoning with this drug.

The search was done using the PubMed and Scopus databases, and the final selection of 82 sources was made based on the relevance to the topic of this review and the type of article. The review included both the results of randomized studies and individual reports.

The review briefly discusses the history of baclofen synthesis and its application in clinical practice, indications for prescription, mechanism of action and the specific features of its metabolism, its effect on the CNS, signs and symptoms of withdrawal syndrome, overdose and acute poisoning, as well as the interaction of baclofen with other drugs.

Conclusion. Multiple studies failed to make definite conclusions about mechanisms of baclofen toxicity. To completely reveal the pathogenesis of life-threatening conditions occurring due to baclofen use, further studies of molecular and cellular effects of this drug, as well as genetic factors controlling its metabolism, are warranted.

Keywords: *Baclofen; drug dependence; drug metabolism; acute poisoning; neurotoxic effect; withdrawal syndrome*

DOI:10.15360/1813-9779-2020-4-60-71

Введение

Отравления занимают одну из ведущих позиций в структуре насильственной смерти [1–7]. Отмечают значительное число отравлений Баклофеном (торговые названия — лиорезал, баклосан). Это вещество принадлежит к классу лекарств, называемых мышечными релаксантами. С химической точки зрения оно не имеет сходства с другими миорелаксантами и представляет собой бета-р-хлорфенильное производное одного из тормозных нейромедиаторов — ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) [8–11]. Свою популярность среди наркозависимых лиц Баклофен получил за счет выраженного психоактивного эффекта [10].

Для достижения наркотического эффекта терапевтические дозы этого препарата увеличиваются в разы. Зависимость развивается достаточно быстро. Наркозависимые лица могут употреблять до 6–14 таблеток одновременно часто в сочетании со слабоалкогольными напитками. Спустя 30–40 мин. наступает наркотическое опьянение, которое может сопровождаться такими симптомами как тошнота и рвота, сильная сухость во рту, появление зрительных и слуховых галлюцинаций, тремор рук, сонливость, состояние полная апатия, мидриаз, невнятная речь, головокружение, нарушенная координация движений [12–21].

При передозировке Баклофена возможно возникновение острых отравлений, которые зачастую имеют летальный исход [12–21]. Наибольшее число таких интоксикаций отмечают среди детей и подростков [22–25]. Например, согласно данным областного токсикологического центра за период с 2009 по 2013 год их доля от общего числа лекарственных отравлений устойчиво возрастает (с 2,2 до 6,6% у лиц возрастной группы с 15 до 17 лет) [24].

Introduction

Poisonings hold one of the leading positions among causes of violent death [1–7]. A considerable number of baclofen (trade names Lioresal and Baklosan) poisoning have been observed. This substance is a muscle relaxant. Baclofen has a unique chemical structure totally different from the other myorelaxants, being a beta-p-chlorophenyl derivative of GABA (gamma-aminobutyric acid), an inhibitory neurotransmitter [8–11]. The drug has gained its popularity among drug addicts due to strong psychoactive properties.

To achieve a narcotic effect, the dose of the drug should be several times higher than the therapeutic one. Addiction develops quite rapidly. Drug addicts can take up to 6–14 tablets at the same time, often in combination with low-alcohol drinks. After 30–40 minutes narcotic intoxication occurs, accompanied by nausea, vomiting, intense dry mouth, visual and auditory hallucinations, hand tremor, drowsiness, complete apathy, mydriasis, slurred speech, dizziness, impaired movement coordination [12–21].

In baclofen overdose, acute poisoning may occur, which is often fatal [12–21]. The greatest number of such intoxications is registered among children and adolescents [22–25]. For example, according to a regional toxicology center, during the period from 2009 to 2013 their share in the total number of drug poisonings has steadily increased (from 2.2% to 6.6% in the 15–17 years age group) [24].

When a patient with suspected baclofen poisoning is admitted, a differential diagnosis should be performed with the other poisonings for targeted rehabilitation afterwards. Understanding the processes occurring in different stages of poisoning helps to provide timely and adequate medical care to the patients. In case of lethal outcome, the exact cause of death should be confirmed by

При поступлении пациентов с подозрением на отравление Баклофеном требуется проведение дифференциальной диагностики с другими отравлениями для последующих реабилитационных мероприятий. Понимание механизмов процессов, происходящих в организме на разных этапах отравления, позволяет оказывать своевременную помощь этой категории пострадавших. В случае наступления летального исхода требуется обосновать непосредственную причину смерти при условии проведения химико-токсикологического исследования [14]. Число работ, посвященных морфологическим исследованиям внутренних органов при отравлении баклофеном, ограничено и представлено единичными публикациями [11].

Баклофен — рецептурный препарат. Он доступен как в пероральной, так и в интратекальной формах (т. е. для подоболочечного введения). Баклофен в пероральной форме показан пациентам с рассеянным склерозом при выраженной мышечной спастичности, заболеваниях спинного мозга различного генеза (опухоли, инфекционные заболевания, травмы), при острых нарушениях мозгового кровообращения, менингите. В ряде исследований показана эффективность Баклофена у пациентов с алкоголизмом [27–43] и в случае ДЦП [44, 45].

Например, в одном из исследований [42] было показано, что длительность удержания пациентов с алкогольным анамнезом в ремиссии в группе, получавшей Баклофен, была достоверно выше, чем в группе, получавшей плацебо. Это, в свою очередь, позволяет говорить о более высокой эффективности Баклофена при алкоголизме по сравнению с плацебо. В том же исследовании было показано, что по количеству выявленных побочных эффектов и влиянию на активность ферментов печени Баклофен достоверно не отличался от плацебо. Авторы сделали вывод, что для подтверждения эффективности Баклофена при лечении алкоголизма необходимо проведение исследований на более крупных выборках пациентов.

В соответствии с соглашением по экспериментальному применению новых лекарств (Treatment Investigational New Drug Application), утвержденного FDA в марте 1990 г. показаниями для подоболочечного введения Баклофена служат повреждения головного и спинного мозга, в том числе и травматического генеза, неэффективность и непереносимость миорелаксантов для перорального приема. [46]. При таком пути введения возможно угнетение дыхания, сонливость и кома [8, 9, 46].

Цель обзора — рассмотреть механизмы терапевтического и токсического действия

химико-токсикологических тестов [14]. Исследования, касающиеся морфологического examination of internal organs in baclofen poisoning are limited and include only a few publications [11].

Baclofen is a prescription drug. It is available both in oral and intrathecal forms. Oral baclofen is indicated for patients with multiple sclerosis in severe muscle spasticity, spinal cord diseases of various etiology (tumors, infectious diseases, injuries), acute cerebrovascular diseases, and meningitis. Several studies have shown the efficacy of baclofen in patients with alcoholism [27–43] and cerebral palsy [44, 45].

For example, a study [42] showed that duration of abstinence in patients with a history of alcoholism receiving baclofen was significantly longer than in patients receiving placebo. This suggests a higher efficiency of baclofen in alcoholism compared with placebo. In the same study the number of adverse events and effect on liver enzyme activity in patients on baclofen did not differ from those in placebo receiving patients. The authors concluded that in order to confirm the effectiveness of Baclofen in alcoholism treatment the extended studies with increased cohorts of patients would be warranted.

According to the agreement on the experimental use of new drugs (Treatment Investigative New Drug Application), approved by the FDA in March 1990, indications for intrathecal injection of Baclofen are brain and spinal cord injuries, including traumas, low efficacy or intolerance of oral muscle relaxants [46]. Respiratory depression, lethargy and coma can develop after intrathecal administration [8, 9, 46].

The aim of the review is to discuss the mechanisms of therapeutic and toxic effects of baclofen and its effect on cellular receptors to clarify the pathogenesis of life-threatening conditions caused by poisoning with this drug.

The History of the Synthesis and Introduction of Baclofen Into Clinical Practice

Baclofen was developed by Ciba-Geigy as an antiepileptic medication, but its effectiveness in this indication has not been proven. Nevertheless, the drug improved condition of patients with acute cerebrovascular accidents, traumatic brain injury, and muscle spasms [8].

Baclofen was originally intended for oral administration, but the intrathecal route allowed to achieve higher efficacy without adverse reactions that might occur in oral administration [41–44].

The FDA approved Baclofen in 1977 under the trade name Lioresal, manufactured by Novartis. The drug was approved under other trade names in the 1980s [8].

Баклофена, его воздействия на клеточные рецепторы для выяснения патогенеза жизнеугрожающих состояний, которые вызывает отравление этим препаратом.

История синтеза и введения баклофена в клиническую практику

Баклофен разрабатывался компанией Ciba-Geigy как средство от эпилепсии, однако эффективность его по этому показанию не была доказана. Тем не менее, препарат улучшал состояние пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмой и мышечными спазмами [8].

Баклофен изначально предполагалось назначать только перорально, но интратекальный метод позволял добиваться более эффективного лечения без побочных реакций, которые могли возникнуть при пероральном применении [41–44].

FDA одобрило Баклофен в 1977 году под торговым названием Lioresal, изготовленной компанией «Novartis». Под другими торговыми названиями Баклофен был одобрен в 1980-х годах [8].

В тематическом отчете от 2014 года было высказано предположение, что это вещество может быть эффективно для лечения зависимости от марихуаны, особенно у пациентов, которые употребляли ее долгое время. Было также показано, что Баклофен может помочь снизить выраженность симптомов абстиненции [46] и помочь пациентам с наркоманией избежать возможных рецидивов [48, 49].

Механизм действия

По химической структуре Баклофен является производным тормозного медиатора ГАМК. С этим связаны его фармакологические эффекты. На сегодня механизм действия Баклофена остается не до конца выясненным [48–52].

Баклофен угнетает моносинаптические и полисинаптические рефлексы, подавляет возбудимость гамма-мотонейронов, что обуславливает его миорелаксирующее действие.

Данный препарат также угнетает рефлекторные коллатерали, которые объединяют альфа-1-волокна миофибрилл и альфа-мотонейроны эфферентного отдела гамма-петли, что обуславливает инактивацию мышечных волокон.

Баклофен не обладает способностью оказывать влияние на механизмы нейро-мышечной передачи. Он активизирует ГАМК_B-рецепторы, за счет чего уменьшается интенсивность высвобождения глутамата и аспартата, от действия которых зависит возникновение спазма.

Баклофен обладает мощным обезболивающим эффектом. Это связано с активацией

A topical report (2014) suggested that this drug could be effective in treating marijuana addiction, especially in patients who had been using it for a long time. Baclofen was also shown to help reduce withdrawal symptoms [46] and prevent relapses in drug addicts [48, 49].

Mechanism of action

Chemically, baclofen is a derivative of the GABA inhibitory mediator, hence its pharmacological effects are related to this substance. To date, the mechanism of action of baclofen is not fully elucidated [48–52].

Baclofen inhibits monosynaptic and polysynaptic reflexes and suppresses the gamma motoneuron excitability, which determines its myorelaxant action.

This drug also inhibits reflex collaterals connecting the myofibrillary $\alpha 1$ fibers and α -motoneurons of the efferent gamma-loop section, which causes inactivation of muscle fibers.

Baclofen is not capable of affecting the mechanisms of neuro-muscular transmission. It activates GABA receptors, reducing the intensity of spasm-inducing glutamate and aspartate release.

Baclofen has a potent effect related to activation of potassium channels sensitive to tetraethylammonium [50]. Suppression of pain sensitivity by baclofen occurs by two principally different mechanisms, opiate and catecholaminergic. The former involves stimulation of the endogenous opiate release in the striatum, while the latter involves GABA-mediated activation of adreno- and dopaminergic systems at subcortical and cortical levels [54–56]. The analgesic effect of this drug is complex and multifaceted. Baclofen indirectly affects other mediator systems such as adrenergic, dopaminergic, cholinergic. Its analgesic effect has been described in many publications. For example, a paper by C. S. Potes, F. L. Neto, S. M. Castro-Lopes (2006) showed that baclofen suppressed the nociception in rats with experimental monoarthritis by stimulating the GABA-B receptors of ventro-basal complex [55].

Baclofen is almost completely absorbed in the gastrointestinal tract with the bioavailability of 70–80%. The effect of taking a single oral dose of 40 mg starts after 30–45 minutes. The peak plasma concentration of the drug is achieved in about 2–3 h (0.3–0.6 $\mu\text{g/ml}$), while that of its metabolite produced during desamination and oxidation of beta-[p-chlorophenyl]-gamma hydroxybutyric acid is observed in 4 h ($<0.2 \mu\text{g/ml}$) [8–9].

The distribution time of baclofen is 1.29 ± 0.7 h (alpha half-life time is 0.54 h). The apparent volume of distribution is approximately 0.8 l/kg. About 30% of baclofen in humans binds to plasma proteins. The content of baclofen in specific human organs

калиевых каналов чувствительных к тетраэтиламмонии [50]. Подавление болевой чувствительности под воздействием Баклофена происходит по двум принципиально разным механизмам: опиатному и катехоламинергическому. Первый включает в себя стимуляцию выброса эндогенных опиатов в стриатуме, а второй — ГАМК-опосредованную активацию адрено- и дофаминергических систем на подкорковом и корковом уровнях [54–56]. Анальгетический эффект этого препарата сложен и многогранен. Баклофен опосредованно воздействует на другие медиаторные системы: адреноэргическую, дофаминергическую, холинергическую. Его обезболивающий эффект описан во многих зарубежных публикациях. Например, в работе 2006 года (С. S. Potes, F. L. Neto, S. M. Castro-Lopes) показано, что стимуляция баклофеном ГАМК-Б рецепторов вентробазального комплекса у подопытных крыс с экспериментальным моноартритом подавляет болевую ноцицепцию [55].

Баклофен почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность этого препарата составляет 70–80%. Эффект от приема однократной пероральной дозы в 40 мг начинается через 30–45 мин. Пиковая концентрация препарата в плазме достигается примерно за 2–3 ч (0,3–0,6 мкг/мл), а его метаболита, образующегося в ходе дезаминирования и окисления (бета-[р-хлорфенил]-гамма-гидроксимасляной кислоты), — за 4 ч (<0,2 мкг/мл) [8–9].

Баклофен распределяется в течение 1,29±0,7 ч (альфа-полупериод пребывания в организме составляет 0,54 ч). Кажущийся объем распределения составляет примерно 0,8 л/кг. Около 30% Баклофена у человека связывается с белками плазмы. Содержание баклофена в отдельных органах и тканях человека не изучалось. В исследованиях на животных показано, что это вещество легко проникает во многие из них (печень, почки) и медленно выводится из головного мозга и других структур нервной системы [56].

85–90% Баклофена после перорального приема выводится в неизменном виде с мочой [8, 9, 58–60], а 10 % — с калом, при этом за первые 6 ч из организма удаляется 2/3 лекарства, за 24 ч — 80 %, а за 72 ч — весь оставшийся препарат [8]. Перед экскрецией 15 % баклофена подвергается дезаминированию в печени, где происходят также окисление его метаболитов и их вовлечение в цикл Кребса. Период полувыведения Баклофена в среднем равен 3,6 ч, но может варьировать от 2 до 6 ч.

При острых интоксикациях Баклофеном его содержание в сыворотке крови достигает 1,1–3,5 мкг/мл (токсическая концентрация), а в случае летального исхода — 17 мкг/мл. Содер-

and tissues has not been studied. Animal studies have shown that this substance penetrates easily into many of them (liver, kidneys) and is slowly eliminated from brain and other structures of the nervous system [56].

After oral administration, 85–90% of baclofen are excreted in unchanged form with urine [8, 9, 58–60], 10% with stool, with 2/3 of the dose eliminated within the first 6 hours, 80% by 24 hours, and the rest within 72 hours [8]. Before excretion, 15% of baclofen undergoes deamination in the liver, where oxidation of its metabolites and their inclusion in the Krebs cycle also occur. The average half-life period of baclofen is 3.6 h, but may vary from 2 to 6 h.

In acute baclofen intoxication, its serum level can reach 1.1–3.5 µg/ml (toxic concentration), and in case of death it could be as high as 17 µg/ml. The baclofen concentration in the urine of these patients was 760 µg/ml [10, 58].

Characteristics of Baclofen Metabolism

About 15% of the baclofen dose is biotransformed in the liver by desamination [8, 9]. As a result, the basic metabolite, β-(p-chlorophenyl)-4-hydroxybutyric acid, is formed, which demonstrates no pharmacological activity [9]. Only baclofen's S-enantiomer has been shown to undergo desamination [61].

Effect of Baclofen on the Central Nervous System

Baclofen was shown to accumulate in brain tissue and have a direct neurotoxic effect [62].

Encephalopathy may develop when baclofen is used. In particular, baclofen-associated encephalopathy was revealed in a study on rats that employed the dose of baclofen of 116 mg/kg. Encephalopathy with the triphasic acute waves, status epilepticus and isoelectric signals was diagnosed using EEG [63].

In Ontario, a case record analysis of approximately 16,000 patients with kidney disease, who started taking baclofen between 2007 and 2018, was performed. Patients were divided into two groups receiving high and low doses of the drug. Patients from both groups were compared with almost 300,000 patients with kidney disease who had not received the drug. Among patients who received high doses of baclofen, 1.11% (108 out of 9707) were hospitalized with signs of cognitive impairment. This proportion was 0.42% (26 out of 6235) in the group of low-dose baclofen patients [64].

A case of acute baclofen poisoning with a suicidal purpose resulting in deep coma has been reported. Interestingly, the «burst-suppression» EEG pattern was noted on the 1st day, which can be considered as one of the signs of a dying brain. Later

жание Баклофена в моче у таких пострадавших — 760 мкг/мл [10, 58].

Особенности метаболизма баклофена

Около 15% дозы Баклофена подвергается биотрансформации в печени за счет дезаминирования [8, 9]. В результате образуется основной метаболит, β -(*p*-хлорфенил)-4-гидроксимасляная кислота, которая не проявляет фармакологической активности [9]. Показано, что дезаминированию подвергается только S- энантиомер Баклофена [61].

Влияние баклофена на центральную нервную систему

Показано, что Баклофен накапливается в ткани мозга и оказывает прямой нейротоксический эффект [62].

При применении Баклофена возможно развитие энцефалопатии. В частности, возможность развития баклофен-ассоциированной энцефалопатии была показана в исследовании на крысах (доза Баклофена 116 мг/кг). Диагностика энцефалопатии проводилась с применением ЭЭГ. На ЭЭГ наблюдали трехфазные острые волны, эпилептический статус и изоэлектрические сигналы [63].

В Онтарио был проведен анализ историй болезни примерно 16000 человек с заболеванием почек, начавших прием Баклофена в период между 2007 и 2018 годами. При этом пациентов разделили на две группы, одна из которых получала препарат в высокой дозе, а другая — в низкой. Обе группы сравнивали с почти 300000 пациентов с заболеваниями почек, не получавшими этот препарат. 1,11% пациентов (108 из 9707), получавших высокие дозы Баклофена, были госпитализированы с симптомами, связанными с когнитивными расстройствами. В группе пациентов, получавших Баклофен в низкой дозе, этот показатель составил 0,42% (26 из 6235) [64].

В литературе описан случай острого отравления баклофеном с суицидальной целью, приведшего к развитию глубокой комы. При этом на электроэнцефалограмме в 1-е сутки отмечали феномен «вспышка-подавление», который можно рассматривать как один из признаков умирания головного мозга. Позже наблюдались положительная динамика изменений на ЭЭГ и регресс неврологической симптоматики. Авторы сделали вывод, что феномен «вспышка-подавление», регистрируемый при электроэнцефалографии, при угнетении уровня бодрствования до состояния глубокой комы, при проведении адекватного лечения может быть обратимым [65].

positive EEG changes and regression of neurological symptoms were observed. The authors concluded that the «burst-suppression» pattern could be reversible on adequate treatment even in low consciousness with deep coma [65].

Withdrawal Syndrome

Even when used for therapeutic purposes, drug discontinuation can cause withdrawal syndrome, hence baclofen cessation should not be abrupt and follow a gradual dose reduction pattern. The main symptoms of withdrawal syndrome are increased anxiety and sleep disturbances. In mild withdrawal syndrome insomnia, irritability, sudden mood swings are registered, in moderate withdrawal syndrome gastrointestinal disorders (abdominal pain and discomfort, nausea), tachycardia, excessive sweating, tremor of extremities, high blood pressure, stool disorders, nausea, vomiting can be seen.

In severe withdrawal syndrome, fever, overexcitation, visual and tactile hallucinations, confusion, delusions are observed. In some cases seizures may occur. The signs and symptoms appear 4–24 hours after drug ingestion and reach their peak in 1.5–2 days [66–74].

Signs and Symptoms of Overdose and Acute Intoxication

In baclofen overdose the following signs and symptoms can be observed: vomiting, lethargy, confusion, impaired gait, dizziness, asthenia, dry mouth. In some cases, there may be urine retention, constipation or diarrhea, collapse, euphoria, fatigue, depression, paresthesia, myasthenia, myalgia, ataxia, tremor, nystagmus, accommodation paresis, hallucinations, dysuria, enuresis, reduced seizure threshold, seizures, mydriasis. Sometimes baclofen treatment associates with an increase in body weight. With prolonged use, this drug has hepatotoxic effect [8–10].

Acute baclofen poisoning may be accompanied by insomnia, as well as loss of consciousness, coma [66] and respiratory problems. In addition, dizziness, hallucinations and tachyarrhythmia [75], accommodation disorders, loss of corneal reflex, muscle hypotension and clonic seizures [76–77], hyporeflexia, areflexia, bradycardia, peripheral vasodilatation, and anxiety may develop [78–79]. Hypothermia, hypersalivation, nausea, vomiting, diarrhea, increase of LDH, ALT and AST levels are possible. There is no specific antidote for acute baclofen poisoning. Symptomatic and supportive therapy (cardiovascular support and mechanical ventilation) are recommended. Gastric lavage should be performed with subsequent activated charcoal administration. If necessary, saline laxatives are used. Patients in coma require tracheal in-

Синдром отмены

Даже при применении в терапевтических целях отмена препарата может вызвать абстинентный синдром, поэтому, отказ от Баклофена должен проходить по четкой схеме с постепенным уменьшением дозировки. Основными проявлениями абстинентного синдрома являются повышенная тревожность, нарушение сна. При синдроме отмены легкой степени наблюдаются бессонница, раздражительность, резкие перепады настроения, умеренной степени — нарушения в желудочно-кишечном тракте (боль и дискомфорт в животе, тошнота), тахикардия, повышенное потоотделение, тремор конечностей, высокое артериальное давление, расстройство стула, тошнота, рвота.

При синдроме отмены тяжелой степени наблюдается лихорадка, перевозбуждение, зрительные и тактильные галлюцинации, спутанность сознания, бред. В некоторых случаях возможно появление судорог. Симптомы появляются через 4–24 часа после приема препарата и достигают своего пика через 1,5–2 суток [66–74].

Симптомы передозировки и острой интоксикации

При передозировке Баклофена возникают следующие симптомы: рвота, сонливость, спутанность сознания, нарушение походки, головокружение, астения, сухость во рту. В некоторых случаях возможна задержка мочи, запоры или диарея, падение артериального давления, эйфория, апатия, депрессия, парестезии, миастения, миалгия, атаксия, тремор, нистагм, парез аккомодации, возникновение галлюцинаций, дизурия, энурез, снижение судорожного порога, судороги, мидриаз. Иногда при терапии Баклофеном отмечают увеличение массы тела. При длительном применении этот препарат оказывает гепатотоксическое действие [8–10].

Острые отравления Баклофеном могут сопровождаться бессонницей, а также потерей сознания, комой [66] и нарушением дыхания. Кроме того, могут развиваться головокружение, галлюцинации и тахикардия [75], отмечаются нарушение аккомодации, потеря корнеального рефлекса, мышечная гипотония и клонические судороги [76–77], гипорефлексия, арефлексия, брадикардия, периферическая вазодилатация, тревожность [78–79]. Возможно снижение температуры тела, гиперсаливация, тошнота, рвота, диарея, повышение уровней ЛДГ, АлАТ и АсАТ. Специфический антидот при острых отравлениях Баклофеном отсутствует. При лечении таких отравлений рекомендована симптоматическая и поддерживающая тера-

пия перед проведением промывания желудка. Кардиальная и респираторная поддержка также должна быть обеспечена. В легких случаях отмены, неблагоприятные эффекты (бессонница, депрессия респираторная) могут быть скорректированы введением внутривенного физостигмина. Для ускорения выведения Баклофена, принудительная диурезис может быть использован [80]. Медленная внутривенная инфузия диазепамом показана при судорогах [8, 9].

The Interaction of Baclofen with Other Drugs

Баклофен может использоваться как в виде монотерапии, так и в составе комбинированного лечения. В последнем случае, взаимодействие должно быть рассмотрено, чтобы избежать токсических эффектов [81]. В комбинационной терапии с антигипертензивными препаратами различных групп, такими как ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, и др., Баклофен может усиливать их действие [8–10], что может потребовать коррекции дозы. Если такая комбинация назначена, контроль артериального давления должен быть регулярным.

При совместном приеме этанола и Баклофена, возможно развитие тяжелой депрессии функций ЦНС и судорог [9–11].

Эффект Баклофена может усиливаться при взаимодействии с трициклическими антидепрессантами (амитриптилином), что может вызвать значительное снижение мышечного тонуса [10].

Одновременное применение Баклофена с литиевыми препаратами может увеличить двигательную активность [8–10].

Лекарства, снижающие функцию почек, увеличивают период полувыведения Баклофена, что, в свою очередь, может привести к токсическим эффектам.

Депрессивный эффект бензодиазепинов на ЦНС может усиливать действие Баклофена, вызывая судороги [82].

В экспериментальных исследованиях на животных, Баклофен увеличивал метаболизм дофамина, но у человека концентрация 5-гидроксииндол-ацетата или дофамина в спинномозговой жидкости не была затронута препаратом. Однако, у пациентов с болезнью Паркинсона, одновременное применение Баклофена и леводопы, может вызвать галлюцинации, спутанность сознания, или возбуждение.

Баклофен удлиняет продолжительность анальгезии, когда он используется вместе с фentanil. Одновременное введение интратекального Баклофена и анестетиков, таких как фentanil и propofol, может увеличить риск сердечной дисфункции и судорог.

Conclusion

Баклофен широко используется в клинической практике, несмотря на серьезные, часто угрожающие жизни побочные эффекты. Доступные исследования не дали окончательных выводов о механизмах его токсического действия. Чтобы полностью понять патогенез угрожающих жизни состояний, вызванных Баклофеном, необходимы дальнейшие исследования молекулярных и клеточных эффектов препарата, включая генетические факторы, влияющие на его метаболические превращения, являются оправданными.

пия (поддержание сердечно-сосудистой деятельности, ИВЛ). Пациенту промывают желудок и дают активированный уголь. В случае необходимости применяют солевые слабительные. Пострадавшим, находящимся в коматозном состоянии, перед промыванием желудка требуется интубация трахеи. Проводят мероприятия по поддержанию функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем. При легком течении отравления для коррекции нежелательных явлений со стороны ЦНС (бессонница, угнетение дыхания) рекомендуется внутривенное введение физостигмина. Для ускорения выведения Баклофена из организма возможно применение форсированного диуреза [80]. При судорогах показано осторожное внутривенное введение диазепама [8, 9].

Взаимодействие баклофена с другими препаратами

Баклофен может использоваться как монопрепарат или как часть комбинированной терапии. В таком случае требуется оценивать такое взаимодействие во избежание развития токсических эффектов [81]. При комбинированном приеме с гипотензивными препаратами различных групп (и-АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и т. д.) Баклофен усиливает их эффект [8–10], в связи с этим может возникнуть необходимость в коррекции доз последних. При необходимости приема подобной комбинации обязателен контроль АД.

При совместном приеме этанола и Баклофена возможно резкое угнетение функций ЦНС, случаи развития судорог [9–11].

При взаимодействии Баклофена с трициклическими антидепрессантами (амитриптилин) возможно усиление его эффекта и значительное снижение мышечного тонуса [10].

Одновременное применение Баклофена с солями лития может повышать двигательную активность пациента [8–10].

Препараты, нарушающие функцию почек, увеличивают период полувыведения Баклофена, что, в свою очередь, может являться причиной возникновения токсических эффектов.

Угнетающее действие бензодиазепинов на ЦНС может усиливать эффекты Баклофена, вызывая судороги [82].

В экспериментах на животных Баклофен увеличивал метаболизм дофамина, однако у людей под влиянием препарата концентрация ацетата 5-гидроксииндола или метаболитов дофамина в спинномозговой жидкости не менялась. Тем не менее, у больных с паркинсонизмом, при одновременном применении Баклофена и леводопы, возможно возникновение галлюцинаций, спутанность сознания, возбуждение.

Баклофен продлевает анальгезию при применении фентанила. Одновременное применение Баклофена для интратекального введения и таких анестетиков, как фентанил, пропофол, может повышать риск развития сердечной дисфункции и судорог.

Заключение

Баклофен широко применяется в клинической практике, несмотря на серьезные, зачастую жизнеугрожающие, побочные эффекты. Многочисленные исследования не позволяют сделать однозначных выводов о механизмах его токсического действия. Для того, чтобы полностью раскрыть патогенез опасных для жизни состояний при применении Баклофена требуется дальнейшее изучение молекулярных и клеточных эффектов данного препарата, в том числе с учетом генетических факторов, определяющих особенности его метаболизма.

Литература

1. Романова О.Л., Сундуков Д.В., Голубев М.А., Благодравов М.Л., Гошкоев В.В., Чурилов А.А. Патологические изменения в печени при острых отравлениях клозапином и его сочетанием с этанолом (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2019; 15 (2): 27–35. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-2-27-35
2. Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Разина А.А., Глушков С.И., Иванова А.А., Волчкова Е.В., Батоцыренов Б.В. Благоприятный исход острого тяжелого отравления метадонном (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (5): 25–31. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-25-31
3. Кузнецов Б.В., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Неженцева И.В., Баранов Д.В. Особенности клинического течения острых отравлений метадонном, осложненных развитием синдрома позиционного сдавления и системного рабдомиолиза. *Токсиколог. вестник*. 2015; 4: 38–43.
4. Ливанов Г.А., Лоладзе А.Т., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Глушков С.И., Харитонов Т.В., Иванова А.А., Баранов Д.В., Антонова А.М. Острые отравления метадонном (дольфин) (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (3): 48–63. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63
5. Романова О.Л., Сундуков Д.В., Голубев А.М., Благодравов М.Л. Морфологические изменения в зависимости от содержания клозапина и его метаболитов в легких и сыворотке крови (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (4): 44–51. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-4-44-51
6. Hendry-Hofer T., Ng P., Witeof A., Mahon S., M.Brenner, Boss G., V. Barta A Review on Ingested Cyanide: Risks, Clinical Presentation, Di-

References

1. Romanova O.L., Sudukov D.V., Golubev M.A., Blagoravov M.L., Goshkoev V.V., Churilov A.A. Pathologic Changes in the Liver During Acute Exposure to Clozapine and Its Combination with Ethanol (Experimental Study). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15 (2): 27–35. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-2-27-35
2. Livanov G.A., Lodyagin A.N., Razina A.A., Glushkov S.I., Ivanova A.A., Volchkova E.V., Batotsyrenov B.V. Favorable Outcome of Severe Acute Methadone Poisoning (Clinical Case). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2018; 14 (5): 25–31. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-25-31
3. Kuznetsov B. V., Lodyagin A. N., Batotsyrenov B. V., Nezhentseva I. V., Baranov D. V. Features of clinical manifestation of acute methadone poisoning complicated by development of positional compression syndrome and systemic rhabdomyolysis. *Toksikolog. vestnik*. 2015; 4: 38–43. [In Russ.]
4. Livanov G.A., Loladze A.T., Batotsyrenov B.V., Lodyagin A.N., Glushkov S.I., Kharitonova T.V., Ivanova A.A., Baranov D.V., Antonova A.M. Acute Poisoning with Methadone (Dolphin) (Review). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2017; 13 (3): 48–63. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63
5. Romanova O.L., Sudukov D.V., Golubev A.M., Blagoravov M.L. Morphological Changes Depending on the Content of Clozapine and its Metabolites in the Lungs and Serum (Experimental Study). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2018; 14 (4): 44–51. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-4-44-51
6. Hendry-Hofer T., Ng P., Witeof A., Mahon S., M.Brenner, Boss G., V. Barta A Review on Ingested Cyanide: Risks, Clinical Presentation, Di-

- agnostics, and Treatment Challenges. *J Med Toxicol*, 15 (2): 128–133 PMID: 30539383 PMID: PMC6441064 (available on 2020-04-01) DOI: 10.1007/s13181-018-0688-y
7. Anseuw K, Delvaux N, Burillo-Putze G, De Iaco F, Geldner G, Holmström P, Lambert Y, Sabbe M. Cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. *European Journal of Emergency Medicine*. 2013; 20 (1): 2–9. DOI: 10.1097/mej.0b013e328357170b. PMID 22828651.
 8. Baclofen Monograph for Professionals. *Drugs.com*. American Society of Health-System Pharmacists. Retrieved 3 March 2019.
 9. Product Information Clofen. *TGA eBusiness Services*. Millers Point, Australia: Alphapharm Pty Limited. 7 June 2017. Retrieved 15 August 2017
 10. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. 17-е изд. М.: Новая волна; 2019: 73–74.
 11. Issa S.Y., Hafez E.M., El-Banna A.S., Abdel Rahman S.M., AlMazroua M.K., El-Hamd M.A. Baclofen Systemic Toxicity: Experimental Histopathological and Biochemical Study. *Hum Exp Toxicol*. 2018; 37 (4): 431–441 PMID: 28565970 DOI: 10.1177/0960327117712369
 12. Reynolds K, Kaufman R, Korenoski A, Fennimore L, Shulman J, Lynch M. Trends in gabapentin and baclofen exposures reported to U.S. poison centers. *Clinical Toxicology*. 2019; 1–10. DOI: 10.1080/15563650.2019.1687902. ISSN 1556-3650. PMID 31786961.
 13. Charifou Y, Martinet O., Jabot J., Gauzere B.A., Allyn J., Vandroux D. Baclofen Intoxication Cases in an Intensive Care Unit. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2016; 35 (2): 169–170. PMID: 26667597. DOI: 10.1016/j.accpm.2015.10.003
 14. Дукова О.А., Покровский А.А., Мелентьев А.Б., Краснов Е.А., Суворова Е.В., Ефремов А.А. Смертельное отравление баклофеном. Судебно-медицинская экспертиза. 2015; 58 (1): 35–39. DOI: 10.17116/sudmed201558135-39
 15. Moffat A.C., Osselson M.D., Widdop B. (eds.) Clarke's analysis of drugs and poisons. London: Pharmac Press 2011.
 16. Kapil V, Green J.L., Le Lait M., Dargan P.I. Misuse of the c-aminobutyric acid analogues baclofen, gabapentin and pregabalin in the UK. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78 (1): 190–191. PMID: 25083536. PMID: PMC4168395 DOI: 10.1111/bcp.12277
 17. Slavova S, Miller A., Bunn T.L., White J.R., Kirschke D., Light T., Christy D., Thompson G. Winecker R. Prevalence of gabapentin in drug overdose postmortem toxicology testing results. *Drug Alcohol Depend*. 2018 May 1; 186: 80–85. PMID: 29554591. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.01.018
 18. Beraha, E., Bodewits, P., van den Brink, W., Wiers, R. Speaking fluently with baclofen? *BMJ Case Reports*. 2017. bcr-2016. DOI: 10.1136/bcr-2016-218714.
 19. Smith R.V., Lofwall M.R., Havens J.R. Abuse and diversion of gabapentin among nonmedical prescription opioid users in Appalachian Kentucky. *Am J Psychiatry*. 2015; 172 (5): 487–488. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.14101272.
 20. Brayfield A, ed. (9 January 2017). Baclofen: Martindale: The Complete Drug Reference. *MedicinesComplete*. London, UK: Pharmaceutical Press. Retrieved 15 August 2017
 21. Smith R., Havens J., Walsh S. Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review. *Addiction*. 2016; 111 (7): 1160–1174. DOI: 10.1111/add.13324
 22. de Marcellus C., le Bot S., Declèves X., Baud F., Renolleau S., Oualha M. Report of severe accidental baclofen intoxication in a healthy 4-year-old boy and review of the literature. *Arch Pediatr*. 2019; 26 (8): 475–478. DOI: 10.1016/j.arcped.2019.10.003.
 23. Weijshaar G.F., Hoemberg M., Bender K., Bangen U., Herkenrath P., Eifinger F., Rothschild M., Roth B., Oberthuer A. Baclofen intoxication: a «fun drug» causing deep coma and nonconvulsive status epilepticus—a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2012; 171 (10): 1541–1547. PMID: 22729246. DOI: 10.1007/s00431-012-1780-y
 24. Тагиров А.А., Ларионов С.С. Острые преднамеренные отравления медикаментозным препаратом «баклофен» у подростков. *Успехи современного естествознания*. 2014; 6: 94–94.
 25. Agabio R., Preti A., Gessa G.L. Efficacy and Tolerability of Baclofen in Substance Use Disorders: A Systematic Review. *European Addiction Research*. 2013; 19 (6): 325–345. DOI: 10.1159/000347055. ISSN 1421-9891. PMID 23775042.
 26. Thill C., Di Constanzo L., Pessey F., Aries P., Montelescaut É., Sapin J., Vaillant C., Drouillard I. Usefulness of Plasma Drug Monitoring in Severe Baclofen Poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015; 53 (9): 923–924. PMID: 26415080 DOI: 10.3109/15563650.2015.1088158
 27. Gablofen (Baclofen) FDA Full Prescribing Information. *US Food and Drug Administration*. Retrieved 2016-01-2
 28. Rolland B., Paille F., Gillet C., Rigaud A., Moirand R., Dano C., Dematteis M., Mann K., Aubin H.J. Pharmacotherapy for alcohol dependence: the 2015 recommendations of the French Alcohol Society, issued in partnership with the European Federation of Addiction Societies. *CNS Neurosci Ther*. 2016; 22: 25–37. PMID: 26768685 PMID: PMC6492872 DOI: 10.1111/cns.12489
 29. Reynaud M., Aubin H.-J., Trinquet F., Zakine B., Dano C., Dematteis M., Trojak B., Paille F., Detilleux M.. A randomized, placebo-controlled study of high-dose baclofen in alcohol-dependent patients—the AL-PADIR study. *Alcohol Alcohol*. 2017; 52: 439–446. PMID: 28525555 DOI: 10.1093/alcac/agx030
 - agnostics, and Treatment Challenges. *J Med Toxicol*. 15 (2): 128–133. PMID: 30539383. PMID: PMC6441064. (available on 2020-04-01) DOI: 10.1007/s13181-018-0688-y
 7. Anseuw K, Delvaux N, Burillo-Putze G, De Iaco F, Geldner G, Holmström P, Lambert Y, Sabbe M. Cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. *European Journal of Emergency Medicine*. 2013; 20 (1): 2–9. DOI: 10.1097/mej.0b013e328357170b. PMID 22828651.
 8. Baclofen Monograph for Professionals. *Drugs.com*. American Society of Health-System Pharmacists. Retrieved 3 March 2019.
 9. Product Information Clofen. *TGA eBusiness Services*. Millers Point, Australia: Alphapharm Pty Limited. 7 June 2017. Retrieved 15 August 2017
 10. Mashkovsky M. D. Medicinal products. 17th ed. M.: Novaya volna; 2019: 73–74. [In Russ.].
 11. Issa S.Y., Hafez E.M., El-Banna A.S., Abdel Rahman S.M., AlMazroua M.K., El-Hamd M.A. Baclofen Systemic Toxicity: Experimental Histopathological and Biochemical Study. *Hum Exp Toxicol*. 2018, 37 (4): 431–441. PMID: 28565970. DOI: 10.1177/0960327117712369
 12. Reynolds K, Kaufman R., Korenoski A, Fennimore L., Shulman J, Lynch M. Trends in gabapentin and baclofen exposures reported to U.S. poison centers. *Clinical Toxicology*. 2019; 1–10. DOI: 10.1080/15563650.2019.1687902. ISSN 1556-3650. PMID 31786961.
 13. Charifou Y, Martinet O., Jabot J., Gauzere B.A., Allyn J., Vandroux D. Baclofen Intoxication Cases in an Intensive Care Unit. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2016; 35 (2): 169–170. PMID: 26667597 DOI: 10.1016/j.accpm.2015.10.003
 14. Dukova O.A., Pokrovskij A.A., Melent'ev A. B., Krasnov E.A., Suvorova E.V., Efremov A. A. Lethal intoxication with baclofen. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2015; 58 (1): 35–39. [In Russ.]. DOI: 10.17116/sudmed201558135-39
 15. Moffat A.C., Osselson M.D., Widdop B. (eds.) Clarke's analysis of drugs and poisons. London: Pharmac Press 2011.
 16. Kapil V, Green J.L., Le Lait M., Dargan P.I. Misuse of the c-aminobutyric acid analogues baclofen, gabapentin and pregabalin in the UK. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78 (1): 190–191. PMID: 25083536 PMID: PMC4168395 DOI: 10.1111/bcp.12277
 17. Slavova S, Miller A., Bunn T.L., White J.R., Kirschke D., Light T., Christy D., Thompson G. Winecker R. Prevalence of gabapentin in drug overdose postmortem toxicology testing results. *Drug Alcohol Depend*. 2018 May 1; 186: 80–85. PMID: 29554591. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.01.018
 18. Beraha, E., Bodewits, P., van den Brink, W., Wiers, R. Speaking fluently with baclofen? *BMJ Case Reports*. 2017. bcr-2016. DOI: 10.1136/bcr-2016-218714.
 19. Smith R.V., Lofwall M.R., Havens J.R. Abuse and diversion of gabapentin among nonmedical prescription opioid users in Appalachian Kentucky. *Am J Psychiatry*. 2015; 172 (5): 487–488. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.14101272.
 20. Brayfield A, ed. (9 January 2017). Baclofen: Martindale: The Complete Drug Reference. *MedicinesComplete*. London, UK: Pharmaceutical Press. Retrieved 15 August 2017.
 21. Smith R., Havens J., Walsh S. Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review. *Addiction*. 2016; 111 (7): 1160–1174. DOI: 10.1111/add.13324
 22. de Marcellus C., le Bot S., Declèves X., Baud F., Renolleau S., Oualha M. Report of severe accidental baclofen intoxication in a healthy 4-year-old boy and review of the literature. *Arch Pediatr*. 2019; 26 (8): 475–478. DOI: 10.1016/j.arcped.2019.10.003.
 23. Weijshaar G.F., Hoemberg M., Bender K., Bangen U., Herkenrath P., Eifinger F., Rothschild M., Roth B., Oberthuer A. Baclofen intoxication: a «fun drug» causing deep coma and nonconvulsive status epilepticus—a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2012; 171 (10): 1541–1547. PMID: 22729246. DOI: 10.1007/s00431-012-1780-y
 24. Тагиров А.А., Ларионов С.С. Acute intentional poisoning with the drug «Baclofen» in adolescents. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2014; 6: 94–94. [In Russ.].
 25. Agabio R.; Preti A.; Gessa G.L. Efficacy and Tolerability of Baclofen in Substance Use Disorders: A Systematic Review. *European Addiction Research*. 2013; 19 (6): 325–345. DOI: 10.1159/000347055. ISSN 1421-9891. PMID 23775042.
 26. Thill C., Di Constanzo L., Pessey F., Aries P., Montelescaut É., Sapin J., Vaillant C., Drouillard I. Usefulness of Plasma Drug Monitoring in Severe Baclofen Poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015; 53 (9): 923–924. PMID: 26415080 DOI: 10.3109/15563650.2015.1088158
 27. Gablofen (Baclofen) FDA Full Prescribing Information. *US Food and Drug Administration*. Retrieved 2016-01-2
 28. Rolland B., Paille F., Gillet C., Rigaud A., Moirand R., Dano C., Dematteis M., Mann K., Aubin H.-J., Trinquet F., Zakine B., Dano C., Dematteis M., Trojak B., Paille F., Detilleux M.. A randomized, placebo-controlled study of high-dose baclofen in alcohol-dependent patients—the AL-PADIR study. *Alcohol Alcohol*. 2017; 52: 439–446. PMID: 28525555 DOI: 10.1093/alcac/agx030

30. Müller C.A., Geisel O., Pelz P., Higl V., Krüger J., Stickel A., Beck A., Wernecke K.D., Hellweg R., Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015; 25: 1167–1177. PMID: 26048580 DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.04.002
31. Rigal L., Legay Hoang L., Alexandre-Dubroucq C., Pinot J., Le Jeunne C., Jaurry P. Tolerability of high-dose baclofen in the treatment of patients with alcohol disorders: a retrospective study. *Alcohol Alcohol.* 2015; 50: 551–557. DOI: 10.1093/alcalc/agn052
32. Léger M., Brunet M., Le Roux G., Lerolle N., Boels D. Baclofen self-poisoning in the era of changing indication: multicentric reports to a French poison control centre. *Alcohol Alcohol.* 2017; 52: 665–670. DOI: 10.1093/alcalc/agn072
33. Franchitto N., De Haro L., Pélissier F. Focusing solely on the effect of the medication without taking a holistic view of the patient does not seem very constructive. *Clin Toxicol.* 2018; 56: 309. DOI: 10.1080/15563650.2017.1373781
34. Beck A., Pelz P., Lorenz R.C., Charlet K., Geisel O., Heinz A., Wüstenberg T., Müller C.A. Effects of High-Dose Baclofen on Cue Reactivity in Alcohol Dependence: A Randomized, Placebo-Controlled pharmacofMRI Study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018; 28 (11): 1206–1216 PMID: 30217552 DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.08.507
35. Vourc'h M., Feuillet F., Mahe P.-J., Seville V., Asehnoune K., BACLOREA trial group. Baclofen to Prevent Agitation in Alcohol-Addicted Patients in the ICU: Study Protocol for a Randomised Controlled Trial. *Trials.* 2016; 17 (1): 415. PMID: 27542731. PMCID: PMC4992221. DOI: 10.1186/s13063-016-1539-2
36. Dixit D., Endicott J., Burry L., Ramos L., Yeung S.Y.A., Devabhakthuni S., Chan C., Tobia A., Bulloch M.N. Management of Acute Alcohol Withdrawal Syndrome in Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy.* 2016; 36 (7): 797–822. PMID: 27196747. DOI: 10.1002/phar.1770
37. Beraha E.M., Salemink E., Goudriaan A.E., Bakker A., de Jong D., Smits N., Zwart J.W., Geest D.V., Bodevits P., Schiphof T., Defourny H., van Tricht M., van den Brink W., Wiers R.W. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *European Neuropsychopharmacology.* 2016; 26 (12): 1950–1959. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.10.006. PMID 27842939.
38. Minozzi S., Saule R., Rösner S. Baclofen for alcohol use disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 26 (11): CD012557. PMID: 30484285. PMCID: PMC6517285. DOI: 10.1002/14651858.CD012557.pub2
39. Girish K., Vikram Reddy K., Pandit L.V., Pundarikaksha H.P., Vijendra R., Vasundara K., Manjunatha R., Nagraj M., Shruthi R. A randomized, open-label, standard controlled, parallel group study of efficacy and safety of baclofen, and chlordiazepoxide in uncomplicated alcohol withdrawal syndrome. *Biomed J.* 2016; 39 (1): 72–80. DOI: 10.1016/j.bj.2015.09.002. PMID: 27105601 PMCID: PMC6138810
40. Simon N., Franchitto N., Rolland B. Pharmacokinetic Studies of Baclofen Are Not Sufficient to Establish an Optimized Dosage for Management of Alcohol Disorder. *Front Psychiatry.* 2018; 9: 485. PMID: 30349489. PMCID: PMC6186984. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00485
41. Schiess M.C., Eldabe S., Konrad P., Molus L., Spencer R., Stromberg K., Weaver T., Punkett R. Intrathecal Baclofen for Severe Spasticity: Longitudinal Data From the Product Surveillance Registry. *Neuromodulation.* 2020. DOI: 10.1111/ner.13097. [Epub ahead of print] PMID: 31989725
42. van den Brink W. Baclofen: A Game Changer in the Treatment of Alcohol Dependence. *Alcohol Alcohol.* 2020; 55 (1): 46–47. DOI: 10.1093/alcalc/agn085. PMID: 32031207
43. Крупицкий Е.М., Рыбакова К.В., Киселев А.С., Алексеева Ю.В., Бернцев В.А., Чехлатый Е.И., Zubova E.Yu., Попов Ю.В., Незнанов Н.Г. Эффективность и безопасность применения баклофена в терапии алкогольной зависимости (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое пилотное исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015; 115 (6): 53–62. DOI: 10.17116/jnevro20151156153-62
44. McLaughlin M.J., He Y., Brunstrom-Hernandez J., Thio L.L., Carleton B.C., Ross C.J.D., Gaedigk A., Lewandowski A., Dai H., Jusko W.J., Leeder J.S. Response in Children With Cerebral Palsy. *PM R.* 2018; 10 (3): 235–243. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.08.441.
45. Navarrete-Opazo A.A., Gonzalez W., Nahuelhual P. Effectiveness of Oral Baclofen in the Treatment of Spasticity in Children and Adolescents With Cerebral Palsy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016; 97 (4): 604–618. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.08.417. PMID: 26321489
46. Furr-Stimming E., Boyle A.M., Schiess M.C. Spasticity and Intrathecal Baclofen. *Semin Neurol.* 2014; 34: 591–596. PMID: 5520030. DOI: 10.1055/s-0034-1396012
47. Haney M., Hart C.L., Vosburg S.K., Comer S.D., Reed S.C., Cooper Z.D., Foltin R.W. Effects of baclofen and mirtazapine on a laboratory model of marijuana withdrawal and relapse. *Psychopharmacology (Berl).* 2010; 211 (2): 233–244. DOI: 10.1007/s00213-010-1888-6.
48. Kampman, K.M. New medications for the treatment of cocaine dependence. *Psychiatry (Edgmont).* 2005; 2 (12): 44–48. PMC 2994240. PMID 21120115.
49. Froestl W. GABA Receptor Pharmacology — A Tribute to Norman Bowery. *Advances in Pharmacology.* 2010; 58: 19–62. ISBN 978-0-12-378647-0. DOI: 10.1016/S1054-3589 (10)58002-5.
30. Müller C.A., Geisel O., Pelz P., Higl V., Krüger J., Stickel A., Beck A., Wernecke K.D., Hellweg R., Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015; 25: 1167–1177. PMID: 26048580. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.04.002
31. Rigal L., Legay Hoang L., Alexandre-Dubroucq C., Pinot J., Le Jeunne C., Jaurry P. Tolerability of high-dose baclofen in the treatment of patients with alcohol disorders: a retrospective study. *Alcohol Alcohol.* 2015; 50: 551–557. DOI: 10.1093/alcalc/agn052
32. Léger M., Brunet M., Le Roux G., Lerolle N., Boels D. Baclofen self-poisoning in the era of changing indication: multicentric reports to a French poison control centre. *Alcohol Alcohol.* 2017; 52: 665–670. DOI: 10.1093/alcalc/agn072
33. Franchitto N., De Haro L., Pélissier F. Focusing solely on the effect of the medication without taking a holistic view of the patient does not seem very constructive. *Clin Toxicol.* 2018; 56: 309. DOI: 10.1080/15563650.2017.1373781
34. Beck A., Pelz P., Lorenz R.C., Charlet K., Geisel O., Heinz A., Wüstenberg T., Müller C.A. Effects of High-Dose Baclofen on Cue Reactivity in Alcohol Dependence: A Randomized, Placebo-Controlled pharmacofMRI Study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018; 28 (11): 1206–1216 PMID: 30217552. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.08.507
35. Vourc'h M., Feuillet F., Mahe P.-J., Seville V., Asehnoune K., BACLOREA trial group. Baclofen to Prevent Agitation in Alcohol-Addicted Patients in the ICU: Study Protocol for a Randomised Controlled Trial. *Trials.* 2016; 17 (1): 415. PMID: 27542731. PMCID: PMC4992221. DOI: 10.1186/s13063-016-1539-2
36. Dixit D., Endicott J., Burry L., Ramos L., Yeung S.Y.A., Devabhakthuni S., Chan C., Tobia A., Bulloch M.N. Management of Acute Alcohol Withdrawal Syndrome in Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy.* 2016; 36 (7): 797–822. PMID: 27196747. DOI: 10.1002/phar.1770
37. Beraha E.M., Salemink E., Goudriaan A.E., Bakker A., de Jong D., Smits N., Zwart J.W., Geest D.V., Bodevits P., Schiphof T., Defourny H., van Tricht M., van den Brink W., Wiers R.W. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *European Neuropsychopharmacology.* 2016; 26 (12): 1950–1959. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.10.006. PMID 27842939.
38. Minozzi S., Saule R., Rösner S. Baclofen for alcohol use disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 26 (11): CD012557. PMID: 30484285. PMCID: PMC6517285. DOI: 10.1002/14651858.CD012557.pub2
39. Girish K., Vikram Reddy K., Pandit L.V., Pundarikaksha H.P., Vijendra R., Vasundara K., Manjunatha R., Nagraj M., Shruthi R. A randomized, open-label, standard controlled, parallel group study of efficacy and safety of baclofen, and chlordiazepoxide in uncomplicated alcohol withdrawal syndrome. *Biomed J.* 2016; 39 (1): 72–80. DOI: 10.1016/j.bj.2015.09.002. PMID: 27105601. PMCID: PMC6138810
40. Simon N., Franchitto N., Rolland B. Pharmacokinetic Studies of Baclofen Are Not Sufficient to Establish an Optimized Dosage for Management of Alcohol Disorder. *Front Psychiatry.* 2018; 9: 485. PMID: 30349489. PMCID: PMC6186984. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00485
41. Schiess M.C., Eldabe S., Konrad P., Molus L., Spencer R., Stromberg K., Weaver T., Punkett R. Intrathecal Baclofen for Severe Spasticity: Longitudinal Data From the Product Surveillance Registry. *Neuromodulation.* 2020. DOI: 10.1111/ner.13097. [Epub ahead of print] PMID: 31989725
42. van den Brink W. Baclofen: A Game Changer in the Treatment of Alcohol Dependence. *Alcohol Alcohol.* 2020; 55 (1): 46–47. DOI: 10.1093/alcalc/agn085. PMID: 32031207
43. Krupickij E.M., Rybakova K.V., Kiselev A.S., Alekseeva Yu.V., Berncev V.A., Chekhlaty E.I., Zubova E.Yu., Popov Yu.V., Neznanov N.G. Efficacy and safety of baclofen in the treatment of alcohol dependence (double-blind randomized placebo-controlled pilot study). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015; 115 (6): 53–62. [In Russ.]. DOI: 10.17116/jnevro20151156153-62
44. McLaughlin M.J., He Y., Brunstrom-Hernandez J., Thio L.L., Carleton B.C., Ross C.J.D., Gaedigk A., Lewandowski A., Dai H., Jusko W.J., Leeder J.S. Response in Children With Cerebral Palsy. *PM R.* 2018; 10 (3): 235–243. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.08.441.
45. Navarrete-Opazo A.A., Gonzalez W., Nahuelhual P. Effectiveness of Oral Baclofen in the Treatment of Spasticity in Children and Adolescents With Cerebral Palsy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016; 97 (4): 604–618. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.08.417. PMID: 26321489
46. Furr-Stimming E., Boyle A.M., Schiess M.C. Spasticity and Intrathecal Baclofen. *Semin Neurol.* 2014; 34: 591–596. PMID: 5520030. DOI: 10.1055/s-0034-1396012
47. Haney M., Hart C.L., Vosburg S.K., Comer S.D., Reed S.C., Cooper Z.D., Foltin R.W. Effects of baclofen and mirtazapine on a laboratory model of marijuana withdrawal and relapse. *Psychopharmacology (Berl).* 2010; 211 (2): 233–244. DOI: 10.1007/s00213-010-1888-6.
48. Kampman, K.M. New medications for the treatment of cocaine dependence. *Psychiatry (Edgmont).* 2005; 2 (12): 44–48. PMC 2994240. PMID 21120115.
49. Froestl W. GABA Receptor Pharmacology — A Tribute to Norman Bowery. *Advances in Pharmacology.* 2010; 58: 19–62. ISBN 978-0-12-378647-0. DOI: 10.1016/S1054-3589 (10)58002-5.

50. Yogeewari P, Ragavendran J.V, Sriram D. An update on GABA analogs for CNS drug discovery. *Recent patents on CNS drug discovery*. 2006; 1 (1): 113–118. PMID 18221197. DOI: 10.2174/157488906775245291.
51. Mezler M., Müller T., Raming K. Cloning and functional expression of GABA (B) receptors from *Drosophila*. *Eur. J. Neurosci.* 2001; 13 (3): 477–486. PMID 11168554. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2001.01410.x.
52. Carter L.P, Koek W., France C.P Behavioral analyses of GHB: Receptor mechanisms. *Pharmacol. Ther.*, 2008; 121 (1): 100–114. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.10.003.
53. Reis G.M., Duarte I.D. Baclofen, an agonist at peripheral GABAB receptors, induces antinociception via activation of TEA-sensitive potassium channels. *Br J Pharmacol.* 2006; 149 (6): 733–739. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706898
54. Zvejniece L., Vavers E., Svalbe B., Veinberg G., Rizhanova K., Liepins V., Kalvinsh I., Dambrova M. R-phenibut binds to the α -2- δ subunit of voltage-dependent calcium channels and exerts gabapentin-like anti-nociceptive effects. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2015; 137: 23–29. DOI: 10.1016/j.pbb.2015.07.014. PMID 26234470.
55. Potes C.S., Neto F.L., Castro-Lopes J.M. Administration of baclofen, a gamma-aminobutyric acid type B agonist in the thalamic ventrobasal complex, attenuates allodynia in monoarthritic rats subjected to the ankle-bend test. *J Neurosci Res.* 2006; 83 (3): 515–523. PMID: 16400658. DOI: 10.1002/jnr.20737
56. van Nieuwenhuijzen, P.S.; McGregor, I.S.; Hunt, G.E. The distribution of γ -hydroxybutyrate-induced Fos expression in rat brain: Comparison with baclofen. *Neuroscience*.2009; 158 (2): 441–455. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.10.011. ISSN 0306-4522. PMID 18996447.
57. Kumru H., Albu S., Kofler M., Vidal J. The long-term analgesic effect of intrathecal baclofen on neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Neurologia*. 2020 Jan 14. pii: S0213-4853 (19)30135-5 PMID: 31952888. DOI: 10.1016/j.nrl.2019.09.009
58. Heetla H.W., Proost J.H., Molmans B.H., Staal M.J., van Laar T. A pharmacokinetic–pharmacodynamic model for intrathecal baclofen in patients with severe spasticity. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016; 81 (1): 101–112. PMID: 27099877. PMID: PMC4693571. DOI: 10.1111/bcp.12781
59. Dias L.S., Vivek G., Manthappa M., Acharya R.V. Role of hemodialysis in baclofen overdose with normal renal function. *Indian J Pharmacol.* 2011; 43: 722–723. PMID: 22144783. PMID: PMC3229794. DOI: 10.4103/0253-7613.89835.
60. Bouman A., Ayyangar R., Gonzales I., Hornyak J. Intrathecal baclofen toxicity in a patient with acute kidney injury. *J Pediatr Rehabil Med.* 2019; 12 (3): 313–315. PMID: 31476182. DOI: 10.3233/PRM-180598
61. Sanchez-Ponce R., Wang L.Q., Lu W., von Hehn J., Cherubini M., Rush R. Metabolic and Pharmacokinetic Differentiation of STX209 and Racemic Baclofen in Humans. *Metabolites*. 2012; 2 (3): 596–613. PMID: 24957649. PMID: PMC3901214. DOI: 10.3390/metabo2030596.
62. Muanda FT., Weir M.A., Bathini L., Blake P.G., Chauwin K., Dixon S.N., McArthur E., Sontrop J.M., Moist.L., Garg A.X. Association of Baclofen With Encephalopathy in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA*. 2019 Nov 9. PMID: 31705755. PMID: PMC6865230. DOI: 10.1001/jama.2019.17725
63. Chartier M., Tannous S., Benturquia N., Labat L., Reis R., Risède P., Chevillard L., Mégarbane B. Baclofen-Induced Neuro-Respiratory Toxicity in the Rat: Contribution of Tolerance and Characterization of Withdrawal Syndrome *Toxicological Sciences*. 2018; 164 (1): 153–165. PMID: 29945230. DOI: 10.1093/toxsci/kfy073
64. Chartier M., Malissin I., Tannous S., Labat L., Risède P., Mégarbane B., Chevillard L. Baclofen-induced encephalopathy in overdose — Modeling of the electroencephalographic effect/concentration relationships and contribution of tolerance in the rat. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018; 86 (30): 131–139. PMID: 29782961. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.05.016
65. Михайлов А.Ю., Березина И.Ю. Пощхверия М.М., Сумский Л.И. Электроэнцефалограмма, имитирующая умирание головного мозга, при остром отравлении баклофеном. Неотложная медицинская помощь. *Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2017; 8 (6): 371–375. DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-4-371-375
66. Ostermann M.E., Young B., Sibbald W.J., Nicole M.W. Coma mimicking brain death following baclofen overdose. *Intensive Care Med.* 2000; 26: 1144–1146. PMID: 11030173. DOI: 10.1007/s001340051330
67. Salazar M.L., Eiland L.S. Intrathecal baclofen withdrawal resembling serotonin syndrome in an adolescent boy with cerebral palsy. *Pediatr Emerg Care.* 2008; 24 (10): 691–693. PMID: 19240673. DOI: 10.1097/PEC.0b013e318188a952
68. Mohammed I., Hussain A. Intrathecal baclofen withdrawal syndrome- a life-threatening complication of baclofen pump: a case report. *BMC Clin Pharmacol.* 2004; 4: 6. PMID: 15301690. PMID: PMC514562 DOI: 10.1186/1472-6904-4-6
69. Hansen C.R., Gooch J.L., Such-Neibar T. Prolonged, severe intrathecal baclofen withdrawal syndrome: a case report. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007; 88 (11): 1468–1471. PMID: 17964889. DOI: 10.1016/j.apmr.2007.07.021
70. Motta E., Antonello C.E. Analysis of complications in 430 consecutive pediatric patients treated with intrathecal baclofen therapy: 14-year experience. *J Neurosurg Pediatr.* 2014 Mar; 13 (3): 301–306. DOI: 10.3171/2013.11.PEDS13253.
71. Defayette A., Perrello A., Brewer T., Picano J., Ahmed S. Enteral baclofen withdrawal managed with intravenous dexmedetomidine: A
50. Yogeewari P, Ragavendran J.V, Sriram D. An update on GABA analogs for CNS drug discovery. *Recent patents on CNS drug discovery*. 2006; 1 (1): 113–118. PMID 18221197. DOI: 10.2174/157488906775245291.
51. Mezler M., Müller T., Raming K. Cloning and functional expression of GABA (B) receptors from *Drosophila*. *Eur. J. Neurosci.* 2001; 13 (3): 477–486. PMID 11168554. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2001.01410.x.
52. Carter L.P, Koek W., France C.P Behavioral analyses of GHB: Receptor mechanisms. *Pharmacol. Ther.*, 2008; 121 (1): 100–114. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.10.003.
53. Reis G.M., Duarte I.D. Baclofen, an agonist at peripheral GABAB receptors, induces antinociception via activation of TEA-sensitive potassium channels. *Br J Pharmacol.* 2006; 149 (6): 733–739. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706898
54. Zvejniece L., Vavers E., Svalbe B., Veinberg G., Rizhanova K., Liepins V., Kalvinsh I., Dambrova M. R-phenibut binds to the α -2- δ subunit of voltage-dependent calcium channels and exerts gabapentin-like anti-nociceptive effects. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2015; 137: 23–29. DOI: 10.1016/j.pbb.2015.07.014. PMID 26234470.
55. Potes C.S., Neto F.L., Castro-Lopes J.M. Administration of baclofen, a gamma-aminobutyric acid type B agonist in the thalamic ventrobasal complex, attenuates allodynia in monoarthritic rats subjected to the ankle-bend test. *J Neurosci Res.* 2006; 83 (3): 515–523. PMID: 16400658. DOI: 10.1002/jnr.20737
56. van Nieuwenhuijzen, P.S.; McGregor, I.S.; Hunt, G.E. The distribution of γ -hydroxybutyrate-induced Fos expression in rat brain: Comparison with baclofen. *Neuroscience*.2009; 158 (2): 441–455. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.10.011. ISSN 0306-4522. PMID 18996447.
57. Kumru H., Albu S., Kofler M., Vidal J. The long-term analgesic effect of intrathecal baclofen on neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Neurologia*. 2020 Jan 14. pii: S0213-4853 (19)30135-5 PMID: 31952888. DOI: 10.1016/j.nrl.2019.09.009
58. Heetla H.W., Proost J.H., Molmans B.H., Staal M.J., van Laar T. A pharmacokinetic–pharmacodynamic model for intrathecal baclofen in patients with severe spasticity. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016; 81 (1): 101–112. PMID: 27099877. PMID: PMC4693571. DOI: 10.1111/bcp.12781
59. Dias L.S., Vivek G., Manthappa M., Acharya R.V. Role of hemodialysis in baclofen overdose with normal renal function. *Indian J Pharmacol.* 2011; 43: 722–723. PMID: 22144783. PMID: PMC3229794. DOI: 10.4103/0253-7613.89835.
60. Bowman A., Ayyangar R., Gonzales I., Hornyak J. Intrathecal baclofen toxicity in a patient with acute kidney injury. *J Pediatr Rehabil Med.* 2019; 12 (3): 313–315. PMID: 31476182. DOI: 10.3233/PRM-180598
61. Sanchez-Ponce R., Wang L.Q., Lu W., von Hehn J., Cherubini M., Rush R. Metabolic and Pharmacokinetic Differentiation of STX209 and Racemic Baclofen in Humans. *Metabolites*. 2012; 2 (3): 596–613. PMID: 24957649. PMID: PMC3901214. DOI: 10.3390/metabo2030596.
62. Muanda FT., Weir M.A., Bathini L., Blake P.G., Chauwin K., Dixon S.N., McArthur E., Sontrop J.M., Moist.L., Garg A.X. Association of Baclofen With Encephalopathy in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA*. 2019 Nov 9. PMID: 31705755. PMID: PMC6865230. DOI: 10.1001/jama.2019.17725
63. Chartier M., Tannous S., Benturquia N., Labat L., Reis R., Risède P., Chevillard L., Mégarbane B. Baclofen-Induced Neuro-Respiratory Toxicity in the Rat: Contribution of Tolerance and Characterization of Withdrawal Syndrome *Toxicological Sciences*. 2018; 164 (1): 153–165. PMID: 29945230. DOI: 10.1093/toxsci/kfy073
64. Chartier M., Malissin I., Tannous S., Labat L., Risède P., Mégarbane B., Chevillard L. Baclofen-induced encephalopathy in overdose — Modeling of the electroencephalographic effect/concentration relationships and contribution of tolerance in the rat. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018; 86 (30): 131–139. PMID: 29782961. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.05.016
65. Михайлов А.Ю., Березина И.Ю. Пощхверия М.М., Сумский Л.И. Электроэнцефалограмма, имитирующая умирание головного мозга, при остром отравлении баклофеном. Неотложная медицинская помощь. *Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2017; 8 (6): 371–375. DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-4-371-375
66. Ostermann M.E., Young B., Sibbald W.J., Nicole M.W. Coma mimicking brain death following baclofen overdose. *Intensive Care Med.* 2000; 26: 1144–1146. PMID: 11030173 DOI: 10.1007/s001340051330
67. Salazar M.L., Eiland L.S. Intrathecal baclofen withdrawal resembling serotonin syndrome in an adolescent boy with cerebral palsy. *Pediatr Emerg Care.* 2008; 24 (10): 691–693. PMID: 19240673. DOI: 10.1097/PEC.0b013e318188a952
68. Mohammed I., Hussain A. Intrathecal baclofen withdrawal syndrome- a life-threatening complication of baclofen pump: a case report. *BMC Clin Pharmacol.* 2004; 4: 6. PMID: 15301690. PMID: PMC514562 DOI: 10.1186/1472-6904-4-6
69. Hansen C.R., Gooch J.L., Such-Neibar T. Prolonged, severe intrathecal baclofen withdrawal syndrome: a case report. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007; 88 (11): 1468–1471. PMID: 17964889. DOI: 10.1016/j.apmr.2007.07.021
70. Motta E., Antonello C.E. Analysis of complications in 430 consecutive pediatric patients treated with intrathecal baclofen therapy: 14-year experience. *J Neurosurg Pediatr.* 2014 Mar; 13 (3): 301–306. DOI: 10.3171/2013.11.PEDS13253.
71. Defayette A., Perrello A., Brewer T., Picano J., Ahmed S. Enteral baclofen withdrawal managed with intravenous dexmedetomidine: A

- case report. *Am J Health Syst Pharm.* 2020 Jan 13. pii: zxz332. PMID: 31930325 DOI: 10.1093/ajhp/zxz332
72. Richter E.K., Baldovini A., Gandia Blasco V.M., Leone M., Albanese J. About baclofen withdrawal syndrome. *Presse Med.* 2016; 45 (5): 547–548. PMID: 27016853. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.02.012
73. Alden T.D., Lytle R.A., Park T.S., Noetzel M.J., Ojemann J.G. Intrathecal baclofen withdrawal: a case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2002; 18 (9–10): 522–525. Epub 2002 Jul 23. PMID: 12382179. DOI: 10.1007/s00381-002-0634-8
74. Shirley K.W., Kothare S., Piatt J.H Jr, Adirim T.A. Intrathecal baclofen overdose and withdrawal. *Pediatr Emerg Care.* 2006; 22 (4): 258–261. PMID: 16651918. DOI: 10.1097/01.pec.0000210175.40763.c5
75. Roberge R.J., Martin T.G., Hodgman M., Benitez J.G., Brunswick J.E. Supraventricular tachyarrhythmia associated with baclofen overdose. *ClinToxicol* 1994; 32: 291–297. PMID: 8007036. DOI: 10.3109/15563659409017961
76. Katyal R., Samkutty D., Muzammil S.M., Saucedo S. Baclofen toxicity presenting as myoclonic status epilepticus. *Neurol Clin Pract.* 2019 Dec; 9 (6): 516–518. DOI: 10.1212/CJP.0000000000000686. PMID: 32042496
77. Rolland B., Deheul S., Danel T., Bordet R., Cottencin O. A case of de novo seizures following a probable interaction of high-dose baclofen with alcohol. *Alcohol Alcohol.* 2012; 47 (5): 577–580. PMID: 22753796. DOI: 10.1093/alcalc/ags076
78. de Witte L.D., Dekker D., Veraart J., Kromkamp M., Kaasjager K. Aggression and Restlessness Following Baclofen Overdose: The Narrow Line Between Intoxication and Withdrawal Symptoms. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2016; 160: A9604 [Article in Dutch]. PMID: 27484417
79. Wolf M.E., Mosnaim A.D. Baclofen-induced manic symptoms: case report and systematic review. *Psychosomatics.* 2017; 58: 94. DOI: 10.1016/j.psym.2016.08.004
80. Hsieh M.J., Chen S.C., Weng T.I., Fang C.C., Tsai T.J. Treating baclofen overdose by hemodialysis. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 1654. PMID: 22030181. DOI: 10.1016/j.ajem.2011.07.013
81. Czuczwar M., Kiś J., Swiader M., Turski W.A., Przesmycki K. Evaluation of interaction between valproate and baclofen in the formalin test in mice. *Pol J Pharmacol.* 2001; 53 (1): 51–54. PMID: 11785912
82. Chern T.L., Kwan A. Flumazenil-induced seizure accompanying benzodiazepine and baclofen intoxication. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 231–232. PMID: 8924153. DOI: 10.1016/S0735-6757 (9Alk6)90140-0
- case report. *Am J Health Syst Pharm.* 2020 Jan 13. pii: zxz332. PMID: 31930325. DOI: 10.1093/ajhp/zxz332
72. Richter E.K., Baldovini A., Gandia Blasco V.M., Leone M., Albanese J. About baclofen withdrawal syndrome. *Presse Med.* 2016; 45 (5): 547–548. PMID: 27016853. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.02.012
73. Alden T.D., Lytle R.A., Park T.S., Noetzel M.J., Ojemann J.G. Intrathecal baclofen withdrawal: a case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2002; 18 (9–10): 522–525. Epub 2002 Jul 23. PMID: 12382179. DOI: 10.1007/s00381-002-0634-8
74. Shirley K.W., Kothare S., Piatt J.H Jr, Adirim T.A. Intrathecal baclofen overdose and withdrawal. *Pediatr Emerg Care.* 2006; 22 (4): 258–261. PMID: 16651918. DOI: 10.1097/01.pec.0000210175.40763.c5
75. Roberge R.J., Martin T.G., Hodgman M., Benitez J.G., Brunswick J.E. Supraventricular tachyarrhythmia associated with baclofen overdose. *ClinToxicol* 1994; 32: 291–297. PMID: 8007036. DOI: 10.3109/15563659409017961
76. Katyal R., Samkutty D., Muzammil S.M., Saucedo S. Baclofen toxicity presenting as myoclonic status epilepticus. *Neurol Clin Pract.* 2019 Dec; 9 (6): 516–518. DOI: 10.1212/CJP.0000000000000686. PMID: 32042496
77. Rolland B., Deheul S., Danel T., Bordet R., Cottencin O. A case of de novo seizures following a probable interaction of high-dose baclofen with alcohol. *Alcohol Alcohol.* 2012; 47 (5): 577–580. PMID: 22753796. DOI: 10.1093/alcalc/ags076
78. de Witte L.D., Dekker D., Veraart J., Kromkamp M., Kaasjager K. Aggression and Restlessness Following Baclofen Overdose: The Narrow Line Between Intoxication and Withdrawal Symptoms. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2016; 160: A9604 [Article in Dutch]. PMID: 27484417
79. Wolf M.E., Mosnaim A.D. Baclofen-induced manic symptoms: case report and systematic review. *Psychosomatics.* 2017; 58: 94. DOI: 10.1016/j.psym.2016.08.004
80. Hsieh M.J., Chen S.C., Weng T.I., Fang C.C., Tsai T.J. Treating baclofen overdose by hemodialysis. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 1654. PMID: 22030181. DOI: 10.1016/j.ajem.2011.07.013
81. Czuczwar M., Kiś J., Swiader M., Turski W.A., Przesmycki K. Evaluation of interaction between valproate and baclofen in the formalin test in mice. *Pol J Pharmacol.* 2001; 53 (1): 51–54. PMID: 11785912
82. Chern T.L., Kwan A. Flumazenil-induced seizure accompanying benzodiazepine and baclofen intoxication. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 231–232. PMID: 8924153. DOI: 10.1016/S0735-6757 (9Alk6)90140-0

Поступила 14.04.20

Received 14.04.20