

ŚWIĄTEK, Gabriela, TKACZYK, Rafał, RADONIEWICZ–TCHÓRZ, Anna, SOSNOWSKA, Weronika, BRZOZOWSKA, Aleksandra, TOMKIEWICZ, Maria, TOMCZYK, Jakub, TOMKIEWICZ, Maciej, TRUSZ, Kornelia and WANAT, Iwona. Baclofen - a great chance or danger - discussion of poisoning based on research. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;45(1):86-106. eISSN 2391-8306. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.45.01.006>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45320>  
<https://zenodo.org/record/8267862>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).  
© The Authors 2023;  
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 24.07.2023. Revised:21.08.2023. Accepted: 21.08.2023. Published: 24.08.2023.

## Research work

### Baclofen - a great chance or danger - discussion of poisoning based on research

Gabriela Świątek

<https://orcid.org/0009-0004-8537-6249>

[gabriela.swiatek21@gmail.com](mailto:gabriela.swiatek21@gmail.com)

Independent Public Complex of Healthcare Facilities - Specialist County Hospital in Stalowa Wola

Rafał Tkaczyk

<https://orcid.org/0009-0001-0542-3374>

[rafaltkaczyk@wp.pl](mailto:rafaltkaczyk@wp.pl)

Independent Public Complex of Healthcare Facilities - Specialist County Hospital in Stalowa Wola

Anna Radoniewicz–Tchórz

<https://orcid.org/0009-0009-9055-8895>

[anna.radoniewicz@gmail.com](mailto:anna.radoniewicz@gmail.com)

Cardinal Stefan Wyszyński Regional Specialist Hospital Independent Public Healthcare Centre

Weronika Sosnowska

<https://orcid.org/0009-0003-4608-5521>

[veronika.sosnowska07@gmail.com](mailto:veronika.sosnowska07@gmail.com)

Cardinal Stefan Wyszyński Regional Specialist Hospital Independent Public Healthcare Centre

Aleksandra Brzozowska

<https://orcid.org/0009-0008-7687-1140>

[brzozola@onet.eu](mailto:brzozola@onet.eu)

Cardinal Stefan Wyszyński Regional Specialist Hospital Independent Public Healthcare Centre

Maria Tomkiewicz  
<https://orcid.org/0009-0001-6110-7034>  
mariaaa.srodon@gmail.com  
Provincial Hospital of Podkarpackie John Paul II in Krosno

Jakub Tomczyk  
<https://orcid.org/0009-0008-0586-5798>  
jjtomczyk15@gmail.com  
Cardinal Stefan Wyszyński Regional Specialist Hospital Independent Public Healthcare Centre

Maciej Tomkiewicz  
<https://orcid.org/0009-0009-7618-7768>  
maciektomkiewicz202@gmail.com  
Provincial Hospital of Podkarpackie John Paul II in Krosno

Kornelia Trusz  
<https://orcid.org/0009-0002-6291-6447>  
kornelia.trusz@gmail.com  
University Clinical Hospital named after Fryderyk Chopin in Rzeszów

Iwona Wanat  
<https://orcid.org/0009-0003-7125-3611>  
iw.wanat@gmail.com  
Clinical Provincial Hospital No. 2 St. Queen Jadwiga in Rzeszów

## ABSTRACT

**Introduction and purpose:** Baclofen is a derivative of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA). It is a spasmolytic drug that reduces skeletal muscle tension and is used in spasticity. Despite its many positive functions, its use is associated with a risk of side effects. The aim of this work is to gain a better understanding of baclofen and to highlight the toxicity and dangers of its misuse.

**Material and methods:** The study was retrospective in nature. It used an analysis of the records of 11648 intoxications in patients hospitalised from 01.04.2013 to 01.04.2023 in the Clinical Toxicology and Cardiology Department of the Stefan Cardinal Wyszyński Provincial Hospital in Lublin, from which a group of baclofen intoxicated patients (T55), consisting of 19 cases, was distinguished.

**Results:** The study population consisted of 10 women (52.63%) and 9 men (47.37%), aged between 16 and 83 years. The largest group consisted of patients aged up to 30 years - 9 patients (47.37%). The majority of patients - 11 patients (59.89%) were in a severe condition. An overwhelming number reported intentional poisoning - 16 cases (84.21%), including five suicide attempts (31.25%). Patients took other drugs and medicines in addition to baclofen. The most common was ethanol - 8 people (42.11%), followed by NSAIDs - 5 people (26.32%).

**Conclusions:** In order to prevent complications following the use of baclofen, it is very important to educate patients, their family members and the general public about the mechanism of action of the drug itself, its function on the body and the risks of taking it. Prophylactic measures and education on how to deal with poisoning situations are necessary, as they are entirely preventable with immediate diagnosis and treatment.

**Key words:** baclofen; spasticity; intoxication; toxicity; muscle tension

## ABSTRAKT

**Wprowadzenie i cel pracy:** Baklofen to pochodna kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA). Jest to lek spazmolityczny, zmniejszający napięcie mięśni szkieletowych, stosowany w spastyczności. Mimo wielu pozytywnych funkcji, jego stosowanie wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych. Celem tej pracy jest lepsze poznanie baklofenu oraz zwrócenie uwagi na toksyczność i niebezpieczeństwo płynące z jego niewłaściwego stosowania.

**Materiał i metody:** Badanie miało charakter retrospektywny. Wykorzystano w nim analizę dokumentacji 11648 intoksykacji u pacjentów hospitalizowanych od 01.04.2013 do 01.04.2023 w Klinicznym Oddziale Toksykologiczno-Kardiologicznym Szpitala Wojewódzkiego im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie, z której wyróżniono grupę osób zatrutych baklofenem (T48.2), składającą się z 19 Pacjentów.

**Wyniki:** Badana populacja składała się z 10 kobiet (52,63%) i 9 mężczyzn (47,37%), w wieku od 16 do 83 lat. Najliczniejszą grupę stanowili pacjenci w wieku do 30 lat – 9 osób (47,37%). Większość pacjentów – 11 osób (59,89%) było w stanie ciężkim przy przyjęciu. Przeważająca ilość zgłaszała celowość zatrucia – 16 przypadków (84,21%), w tym 5 prób samobójczych (31,25%). Pacjenci oprócz baklofenu zażywali również inne środki i leki - najczęściej był to etanol – 8 osób (42,11%), w drugiej kolejności NLPZ – 5 osób (26,32%).

**Wnioski:** Aby zapobiec powikłaniom po stosowaniu baklofenu bardzo ważna jest edukacja pacjentów, członków ich rodzin i całego społeczeństwa na temat mechanizmu działania samego leku, jego funkcji na organizm i ryzyku jakie niesie za sobą jego przyjmowanie. Konieczne są działania profilaktyczne oraz edukacja na temat postępowania w sytuacji zatrucia, gdyż można im całkowicie zapobiec dzięki natychmiastowej diagnostyce i leczeniu.

**Słowa kluczowe:** baklofen; spastyczność; zatrucie; toksyczność; napięcie mięśniowe.

### **Wprowadzenie i cel pracy/ Introduction and purpose:**

Baklofen to syntetyczna pochodna naturalnie występującego hamującego neuroprzekaźnika-kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA). Jest to lek spazmolityczny, lipofilowy, który łatwo przenika przez barierę krew-mózg. Powoduje on zmniejszenie napięcia mięśni szkieletowych poprzez hamowanie odruchów mono- i polisynaptycznych na poziomie rdzenia kręgowego. Nie wpływa na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe na poziomie płytki motorycznej. Baklofen pobudza receptory GABA $\beta$ , zlokalizowane pre- i postsynaptycznie powodując blokadę przepływu bodźców w rdzeniu kręgowym. W wyniku tego dochodzi do zmniejszenia spastycznego napięcia mięśni i patologicznych odruchów nerwowych obserwowanych głównie w spastyczności.

Najczęstszymi wskazaniami do terapii baklofenem są spastyczność i zwiększone napięcie mięśniowe pochodzenia rdzeniowego, lecz jest on również stosowany w spastyczności pochodzenia nadrdzeniowego i we wtórnej dystonii. Częstymi przyczynami spastyczności pochodzenia rdzeniowego są urazy rdzenia kręgowego i stwardnienie rozsiane, a typowe mózgowo przyczyny spastyczności to porażenie mózgowo oraz uszkodzenie mózgu w wyniku niedotlenienia, urazu i okołoporodowo [2]. Spastyczność występuje u około 50% pacjentów dotkniętych tymi zaburzeniami.

Na podstawie badań dotyczących stosowania doustnego baklofenu, w wyniku jego działania u przeważającej ilości pacjentów dochodzi do istotnego zmniejszenia spastyczności i poprawy w zakresie siły skurczów (u 70–87% pacjentów poprawa w zakresie spastyczności i 75–96% pacjentów poprawa w zakresie odruchów)[8, 25].

Jako środek zwiotczający mięśnie o działaniu ośrodkowym, baklofen nie wpływa na transmisję nerwowo-mięśniową. Wykazuje on ogólne działanie hamujące na OUN, powodując uspokojenie, senność, a także działa hamująco na układ oddechowy i układ

krążenia [5]. Te efekty stosowania baklofenu mogą sprzyjać skłonnościom do zatruc zamierzonych.

Baklofen, okazał się obiecującym lekiem w AUD (Alcohol use disorder- zespół uzależnienia od alkoholu) [7]. Od lat 70. XX wieku, prowadzono badania, głównie na zwierzętach, na podstawie których oceniano schematy uzależnień i skuteczność terapii w zaburzeniach alkoholowych. Na podstawie przeprowadzonych badań, podejrzewano że baklofen może być skuteczny również w leczeniu uzależniania od alkoholu u ludzi [6,9].

Obecnie baklofen jest stosowany jako lek podawany doustnie oraz coraz częściej i szerzej, w formie dooponowej.

Farmakokinetyka baklofenu w postaci doustnej jest dobrze poznana. Baklofen szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w surowicy po ok. 2 godzinach. Stopień wchłaniania baklofenu zmniejsza się po zastosowaniu większych dawek leku. Stężenie terapeutyczne wynosi 80–395 ng/ml, a maksymalne stężenie (500–600 ng/ml). Takie stężenie jest osiągnięte po 2–3 h i stężenie >200 ng/ml utrzymuje się przez okres około 8 godzin.

Warto zaznaczyć, że baklofen jest lekiem o małym współczynniku terapeutycznym - objawy niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego związane z jego stosowaniem pojawiają się niekiedy w trakcie stosowania dawek terapeutycznych.

Okolo 15% baklofenu jest metabolizowane w wątrobie, a jego średni okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi 3,5 godziny. [25] Baklofen wydalany jest głównie przez nerki (70-80%), przede wszystkim w formie niezmienionej. Dlatego u osób z upośledzoną ich funkcją może dochodzić do niebezpiecznych sytuacji związanych z jego toksyczną kumulacją.

Do głównych działań niepożądanych pojawiających się u pacjentów stosujących baklofen w formie doustnej należą: uspokojenie, senność, nadmierne osłabienie, zawroty głowy i zaburzenia psychiczne. Częstość występowania działań niepożądanych wynosi od 10% do 75%. Większość z nich nie jest ciężka, jest zależna od dawki, jest przejściowa i odwracalna. Ciężkie objawy działania baklofenu występują głównie u pacjentów z uszkodzeniem mózgu, u osób starszych lub u pacjentów którzy celowo spożyli dawkę toksyczną baklofenu w celach samobójczych.

Należy również przeanalizować celowość rozpoczynania terapii baklofenem u pacjentów z chorobami nerek. Ograniczone dane dotyczące toksyczności baklofenu u pacjentów z

zaburzeniami funkcji nerek, przez które baklofen jest w głównej mierze wydalany, sugerują, że podawanie leku u tych osób może wiązać się z niepotrzebnie dużym ryzykiem.[8]

Żeby przeciwdziałać i zminimalizować negatywne skutki terapii doustnym baklofenem, coraz częściej stosuje się baklofen w formie dooponowej. Bezpośredni wlew leku do przestrzeni podpajęczynówkowej rdzenia kręgowego pozwala ominąć procesy wchłaniania leku i umożliwia ekspozycję miejsc receptorowych w rogach tylnych rdzenia na działanie baklofenu. Podanie baklofenu bezpośrednio do przestrzeni mózgowo-rdzeniowej umożliwia skuteczne leczenie spastyczności dawkami co najmniej 100-krotnie mniejszymi od dawek stosowanych w formie doustnej.

Pomimo bardzo wielu korzyści dooponowej terapii baklofenem i obecności sytuacji w których wykazuje ona przewagę nad formą doustną, wiąże się jednak ze stosunkowo wysokim odsetkiem niebezpiecznych powikłań. Są one spowodowane m.in. odstawieniem leku, zakażeniem cewnika, przedawkowaniem leku i awarią pompy. [2]

Mimo pojawiających się powikłań i występujących zagrożeń związanych ze stosowaniem baklofenu, to korzyści płynące z jego działania są zdecydowanie większe. Należy jednak dokładnie poznać mechanizm działania leku, jego metabolizm i wpływu na narządy, żeby móc skuteczniej zapobiegać ewentualnym negatywnym skutkom płynącym z jego stosowania, zminimalizować działanie niepożądane i wybrać lek i drogę podania najbardziej odpowiednią dla danego pacjenta.

Ważne jest, żeby nie bagatelizować tego zagadnienia, pamiętać o ryzyku związanym z przyjmowaniem środków farmakologicznych i ich obecnością w najbliższym otoczeniu osób chorych i ich domowników. Dzięki temu będzie można skuteczniej zapobiegać niebezpiecznym wydarzeniom, nie stwarzać okazji do przypadkowego zatrucia oraz szybko i właściwie postępować w przypadku jego zaistnienia. Celem tej pracy jest zwrócenie uwagi na toksyczność i niebezpieczeństwo płynące z niewłaściwego stosowania baklofenu oraz uświadomienie, że każdy lek w zależności od wydolności narządów, przebiegu choroby i metabolizmu organizmu oraz wielu innych czynników może nieco inaczej działać na pacjenta.

### **Materiał i metody/material and method:**

Badanie przeprowadzono na podstawie analizy dokumentacji medycznej pacjentów hospitalizowanych w Klinicznym Oddziale Toksykologiczno-Kardiologicznym Szpitala Wojewódzkiego im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie w okresie od 01.04.2013

do 01.04.2023 z powodu zatrucia baklofenem z rozpoznaniem T48.2: Zatrucie innymi i nieokreślonymi środkami działającymi głównie na mięśnie.

Badanie to miało charakter retrospektywny. Spośród 11648 hospitalizacji, które miały miejsce w Oddziale w wyżej zaznaczonym przedziale czasowym wybrano grupę 19 (0,16%) przypadków związanych z zatruciem innymi i nieokreślonymi środkami działającymi głównie na mięśnie (T48.2).

W trakcie analizy dokumentacji medycznej uwzględniono wiele zmiennych, takich jak: czas hospitalizacji, stopień nasilenia zatrucia, substancje dodatkowo przyjmowane przez pacjentów, choroby współistniejące, celowość zatrucia (włączając w to próby samobójcze), strukturę wieku i płci, miejsce zamieszkania oraz rozkład hospitalizacji na poszczególne dni i miesiące roku.

Poniższa analiza ma na celu zobrazowanie struktury pacjentów, rozważenie możliwych predyspozycji i określenie prawdopodobnych związków między zatruciem a badaną cechą.

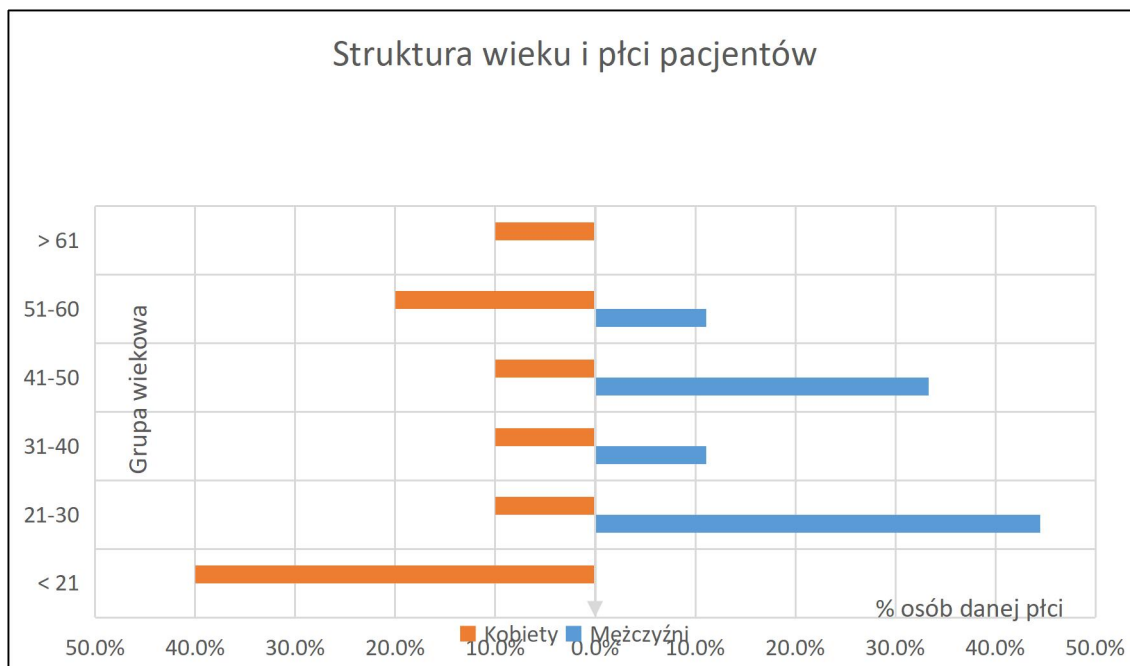
### **Wyniki/results:**

#### Struktura wieku i płci pacjentów:

Badana populacja składała się z 10 kobiet (52,63%) i 9 mężczyzn (47,37%). Wiek pacjentów mieścił się między 16 a 83 lat. Najliczniejszą grupę stanowili pacjenci w wieku do 30 lat – 9 osób (47,37%). W przedziale wiekowym 31- 40 lat znalazło się 2 osoby (10,53%). W grupie osób 41-50 lat hospitalizowanych było 4 osoby (21,05%). W kolejnej grupie wiekowej 51-60 lat znajdowało się 3 pacjentów (15,79%). Jedna pacjentka reprezentowała populację > 61 lat. Na grupę wiekową < 21 r.ż. składało się 4 pacjentów, w tym jeden pediatryczny w wieku 16 lat.

Większość pacjentów ( 10 osób – 52,63%) pochodziła ze środowiska miejskiego.

Dokładny rozkład struktury wieku i płci przedstawia poniższy wykres nr 1.



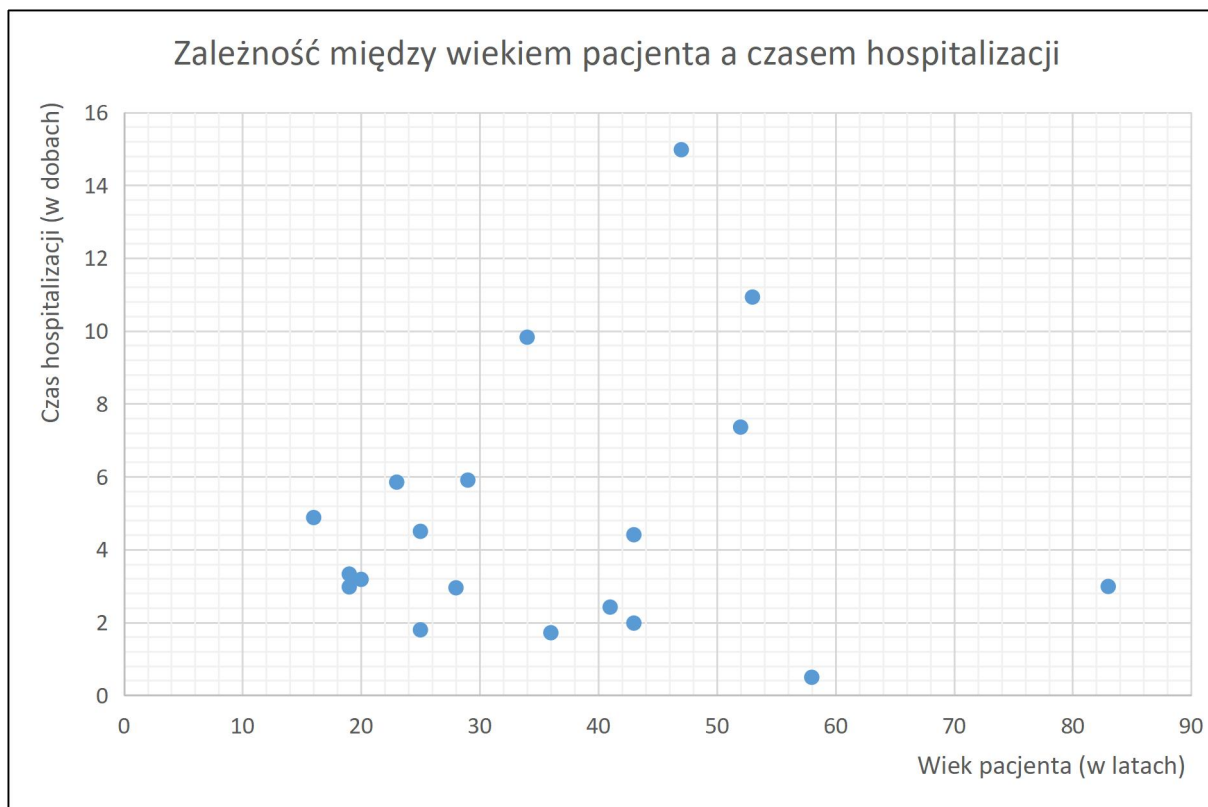
Wykres 1.

#### Czas hospitalizacji:

Długość pobytu poszczególnych pacjentów w Oddziale mieścił się pomiędzy 11h 49min (najkrótszy pobyt), a 14 dni 23h 24min (najdłuższy pobyt). Średni czas hospitalizacji wyniósł 3 dni 20h 47min, a mediana – 3 dni 7h 49min. Na Oddziale powyżej 7 dni przebywało 4 pacjentów (21,05%).

Na poniższym wykresie nr 2, przedstawiono zależność pomiędzy wiekiem pacjentów a długością hospitalizacji (w dobach). Jedna kropka oznacza jednego pacjenta.





*Wykres 2.*

**Stan zdrowia hospitalizowanych:**

Pacjenci zostali poddani ocenie ciężkości stanu zdrowia według Skali Ciężkości Zatruc (POISONING SEVERITY SCORE) – PSS. Większość hospitalizowanych z powodu zatrucia baklofenem pacjentów – 11 przypadków (59,89%) było w stanie ciężkim. Stan 2 pacjentów (10,53%) został określony na „średnio-ciężki”. Pozostałych 6 osób (31,58) znajdowało się w stanie średnim. Żadna hospitalizacja nie zakończyła się zgonem pacjenta.

**Substancje dodatkowo przyjmowane przez pacjentów:**

Pacjenci oprócz baklofenu zażywali również inne środki i leki. Najczęściej dodatkowo wykrywaną substancją był etanol – 8 przypadków (42,11%). Pacjenci często również sięgali po leki z grupy NLPZ – 5 przypadków (26,32%). Wszystkie dodatkowe substancje, które chorzy dodatkowo przyjmowali znajdują się w poniższej tabeli nr 1.

Substancje, które pacjenci przyjmowali dodatkowo podczas zatrucia baklofenem		Liczba pacjentów
Użytki	Etanol	8
	Inne, nieokreślone narkotyki	1
Leki przeciwbólowe Leki przeciwzapalne	Paracetamol	2
	Acemetacyna	1
	Diklofenak	1
	Naproksen	1
	Ibuprofen	1
	Ketoprofen	1
Leki rozkurczające	Drotaweryna	1
Leki uspokajające i nasenne	Klonazepam	1
	Zolpidem	1
	Melatonina	1
Leki przeciwdrgawkowe	Kwas walproinowy	1
Leki przeciwdepresyjne	Escitalopram	1
Leki zwiotczające	Tolperyzon	1
Inhibitor pompy protonowej	Pantoprazol	1
Antagonista receptora angiotensyny II	Telmisartan	1

Tabela 1.

Choroby współistniejące:

10 osób (52,63%) spośród wszystkich hospitalizowanych z powodu zatrucia baklofenem cierpiało dodatkowo na inne schorzenia. Najczęściej były to schorzenia neurologiczne - 5 przypadków (50%) oraz choroby psychiczne – 2 przypadki (20%). Pozostałe osoby były dotknięte przypadłościami urologicznymi, dermatologicznymi i onkologicznymi. Szczegółowy podział chorób współistniejących przedstawia poniższa tabela nr 2.

Wybrane grupy chorób	Jednostki chorobowe	Liczba pacjentów
Choroby neurologiczne	Stwardnienie rozsiane (G35)	2
	Mózgowe porażenie dziecięce (G80)	1
	Migrenowe bóle głowy (G43)	1
	Neuroborelioza (A69)	1
Choroby psychiczne	Choroba afektywna dwubiegunowa (F31)	1
	Depresja (F33)	1
Choroby urologiczne	Kamica nerki (N20)	1
Choroby dermatologiczne	Twardzina układowa (M34)	1
Choroby onkologiczne	Rak skóry twarzy (C44.3)	1

*Tabela 2*

#### Celowość zatrucia i ilość przyjętych środków:

Znaczna większość hospitalizowanych pacjentów zgłaszała celowość zatrucia – 16 przypadków (84,21%), w tym 5 prób samobójczych (31,25%). Średnia wieku pacjentów, którzy podjęli próbę samobójczą wyniosła 35,2 lat, a mediana 36 lat.

Jeden pacjent (5,26%) nie był w stanie określić celowości zatrucia.

Pacjentów trafiających do Oddziału analizowano pod kątem ilości i dawki leku, którą przyjęli. Były to tabletki w dawkach 10mg oraz 25mg. Średnia ilość przyjętego leku, którą zgłaszali pacjenci wynosiła 47,4 tabletki (mediana – 41). Najmniejsza ilość przyjętego leku to 20 tabletek po 10mg, a największa – 100 tabletek.

#### Rozkład przyjęć pacjentów na poszczególne miesiące roku.

Liczba pacjentów przyjmowanych do Oddziału w ciągu miesiąca wahała się pomiędzy 4 przyjęciami (największa wartość w miesiącu – lipcu) a brakiem przyjęć (najniższa wartość w miesiącu marcu). Średnia liczba pacjentów przyjętych w ciągu miesiąca wyniosła 1,53 a mediana 2.

Liczba przyjętych pacjentów w każdym kolejnym miesiącu w ciągu roku prezentuje poniższa tabela nr 2.

Miesiąc	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Liczba pacjentów	1	1	0	2	2	2	4	2	1	1	2	1

Tabela 3.

Przeprowadzone badania ze względu na specyfikę oddziału toksykologicznego i wyselekcjonowanie pacjentów z większego miasta i z cięższymi objawami nie reprezentuje pełnego spektrum przypadków zatruc baklofenem i lekami spazmolitycznymi. Część hospitalizacji związanych z intoksykacją tym lekiem odbywa się w szpitalach powiatowych na szpitalnych oddziałach ratunkowych, oddziałach intensywnej terapii oraz oddziałach pediatrycznych i internistycznych. Z tego powodu powyższa analiza nie jest analizą dokładnie obrazującą statystykę zatruc baklofenem w ogólnej populacji, która po uwzględnieniu szpitali niższej referencyjności, może wyglądać nieco inaczej.

Badanie to jest również ograniczone przez stosunkowo małą liczebność próby, co odzwierciedla potencjalnie poważny, ale rzadki schemat przedawkowania baklofenu.

### **Dyskusja/ discussion:**

Na podstawie przeprowadzonego badania i jego analizy można stwierdzić, że problem toksycznego wpływu baklofenu jest obecny w społeczeństwie. Baklofen jest jednym z podstawowych leków stosowanych w neurologii oraz coraz szerzej wykorzystywany w innych dziedzinach. Wiedza na jego temat jest bardzo duża, jednak cały czas trwają badania i analizy dotyczące farmakokinetyki, wpływu na organizm i działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów stosujących baklofen.

Do zatrucia baklofenem może dojść podczas jego przyjmowania w formie doustnej, ale również i tym podawanym dooponowo.

Zatrucie baklofenem doustnym występuje głównie z powodu błędu ludzkiego - przypadkowego przekroczenia dawki, głównie u osób starszych lub opiekunów tych osób oraz u pacjentów którzy celowo spożyli dawkę toksyczną baklofenu w celach samobójczych (zatrucie ostre). Główne zagrożenia związane z doustnym podaniem baklofenu są jednak

związane z jego nagłym, najczęściej przypadkowym odstawieniem - może to spowodować wzrost spastyczności z odbicia.[8]

Zatrucie może również wystąpić w przypadku kumulacji dawki terapeutycznej leku w warunkach upośledzonej czynności nerek i zaburzeń innych narządów.

Przy stosowaniu baklofenu należy zachować szczególną ostrożność, gdyż na podstawie wielu badań stwierdzono, że leczenie baklofenem może spowodować zaostrzenie porfirii, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń psychotycznych, schizofrenii, zaburzeń depresyjnych lub maniakalnych oraz stanów splątania i choroby Parkinsona.[5] U osób leczonych baklofenem obserwowano również zwiększoną częstość występowania prób samobójczych. Najczęściej próbom tym poza przyjmowaniem baklofenu towarzyszyła jednak depresja.

Często terapia baklofenem jest łączona z terapią innymi lekami, z powodu występowania u pacjentów również innych zaburzeń poza deficytami nerwowo-mięśniowymi jak spastyczność. Z tego powodu mogą wystąpić różne działania niepożądane spowodowane wzajemnym wpływem baklofenu w połączeniu z innymi lekami mogącymi wpływać na jego metabolizm.

U pacjentów, którym jednocześnie podawano leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, objawy toksyczności baklofenu rozwijały się szybciej niż u pacjentów, którzy ich nie otrzymywali.[8]

Istnieją doniesienia o niekorzystnym wpływie doustnego przyjmowania baklofenu na pacjentów z astmą[8,24] i wywoływaniem skurczu oskrzeli u tych pacjentów. Również u pacjentów z padaczką leczonych równocześnie baklofenem należy zachować szczególną ostrożność i wykonywać regularne kontrole kliniczne i EEG. Powodem jest wpływ baklofenu na zmniejszoną skuteczność leków przeciwdrgawkowych oraz niekorzystne zmiany w zapisie EEG u tych pacjentów. [5] Baklofen stosowany łącznie z lekami hipotensyjnymi zwiększa ryzyko hipotonii i omdlenia. Przy stosowaniu łącznie tych leków, należy modyfikować ich dawki, aby uniknąć niekorzystnych reakcji.

W przypadku przyjmowania baklofenu występuje efekt toksyczny zależny od dawki. Zgodnie z nim przedawkowanie baklofenu w dawce 200 mg lub więcej (wg. niektórych badań już przy dawkach > 60mg/dobę) z większym prawdopodobieństwem wystąpi depresja ośrodkowego układu nerwowego lub delirium. Efektowi temu można zapobiec lub go zminimalizować, rozpoczynając leczenie od małej dawki i stopniowo ją zwiększając.

Baklofen stosowany w formie dooponowej jest również związany ze stosunkowo wysokim odsetkiem powikłań, które są spowodowane m.in. z odstawieniem leku, zakażeniem cewnika, przedawkowaniem leku i awariom pompy.

Ogólnie uważa się, że tolerancja baklofenu jest dobra [18-22]. Częstość występowania działań niepożądanych baklofenu podawanego w formie doustnej waha się od 10% [19] do 75% [22]. Najczęstsze działania niepożądane obejmują uspokojenie polekowe lub senność, nadmierne osłabienie, zawroty głowy i zaburzenia psychiczne. Mogą wystąpić również groźniejsze powikłania, jak napady padaczkowe, hipertermia, zaburzenia świadomości, psychoza polekowa, zaburzenia rytmu serca, depresja oddechowa, niekardiogeny obrzęk płuc, do śpiączki i śmierci włącznie.

Większość działań niepożądanych jest odwracalna w wyniku zastosowania szybkich i zdecydowanych działań leczniczych i neutralizujących. [8, 16]

Niektórzy autorzy ostrzegają jednak, że większość pacjentów zatrutych baklofenem wymaga przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej w celu wentylacji mechanicznej lub monitorowania hemodynamicznego. [25, 26] Pokazuje to więc powagę problemu zatrucia baklofenem i konieczność nie lekceważenia tego zagadnienia.

Standardowa opieka przy zatruciu obejmuje odstawienie baklofenu, wspomaganie czynności życiowych i intensywne leczenie objawowe. W sytuacji zaburzeń oddychania – zaleca się intubację i wentylację mechaniczną oraz leczenie napadów padaczkowych w przypadku ich wystąpienia. Przy obecności wywiadu zatrucia lekami w formie doustnej- należy rozważyć założenie sondy do żołądka i płukanie żołądka. [16,17] Należy również intensywnie monitorować stan pacjenta, jego parametry życiowe i wskaźniki laboratoryjne.

Obecnie trwają debaty na temat celowości stosowania terapii pozaustrojowych, m.in. hemodializy w sytuacji zatrucia baklofenem. Podatność baklofenu na dializę u pacjentów z prawidłową czynnością nerek jest ograniczona ze względu na wysoki klirens endogeny leku i jego krótki okres półtrwania. W związku z tym nie zaleca się stosowania dializy jako terapii obowiązkowej w przypadku zatrucia baklofenem u osób bez niewydolności nerek.

Zaleca się natomiast dostosowanie dawki baklofenu do klirensu nerkowego. Sugeruje się zmniejszenie dawki o około 40%, 60% i 70% u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek. [28] Równocześnie przy zaburzeniu czynności nerek zaleca się pomiar

ogólnoustrojowego stężenia baklofenu w celu zapobiegnięciu kumulacji leku i wywoływaniu toksycznych powikłań u tych pacjentów.

Zauważono potencjalne korzyści ze stosowania terapii pozaustrojowych w celu usunięcia toksycznego leku z organizmu u osób z zaburzeniami funkcji nerek. Przy rozważeniu tej terapii należy jednak wziąć pod uwagę zwłokę w rozpoczęciu działań detoksykacyjnych, spowodowaną czasem potrzebnym na założenia cewnika dializacyjnego i potencjalnymi powikłaniami z tym związanymi. Podsumowując, podczas wystąpienia ciężkich objawów zatrucia baklofenem u osób z zaburzeniami czynności nerek zaleca się wykonanie hemodializy jako uzupełnienie standardowej opieki, zamiast zapewniania samej standardowej opieki.[3,4]

Stosowanie baklofenu w formie dooponowej również wiąże się z możliwymi powikłaniami. Nagłe szkodliwe odstawienie baklofenu występuje najczęściej w wyniku problemu z systemem podawania.[8]

Kolejnym zagrożeniem, ale jednocześnie i szansą związaną ze stosowaniem baklofenu jest jego wykorzystywanie „poza wskazaniami”.

Baklofen jest coraz szerzej stosowany w leczeniu pacjentów z zespołem uzależnienia od alkoholu. Wiele trwających badań wskazuje na pozytywne efekty tej terapii u osób z chorobami wątroby ze względu na ograniczony metabolizm wątrobowy i bezpieczny profil w tej populacji. Ta terapia wiąże się jednak również z zagrożeniami. Pacjentów należy poinformować, że stosowanie baklofenu w przypadku AUD nie jest jeszcze zarejestrowane jako oficjalny lek skuteczny w tym schorzeniu. Należy przestrzec pacjentów, że nie ustalono optymalnej stałej dawki oraz że istniejące dowody kliniczne dotyczące skuteczności są niespójne oraz poinformować pacjentów o potencjalnym wysokim ryzyku sedacji w związku z połączeniem dwóch różnych leków uspokajających (tj. alkoholu i baklofenu).

Dowodem na brak jednolitych danych dotyczących przewagi korzyści nad wadami baklofenu w terapii zespołu uzależnienia od alkoholu jest obecność wielu badań naukowych pokazujących pozytywny wpływ baklofenu w terapii zespołu uzależnienia od alkoholu przy równoczesnej obecności wielu opinii pokazujących szkodliwe działanie baklofenu u tych osób. Przykładem jest opinia francuskiej komisji państwowej agencji ANSM z 2018r, w której stwierdzono niekorzystną relację ryzyka do korzyści terapeutycznej przy stosowaniu baklofenu w leczeniu alkoholizmu.[30] W związku z tym należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu baklofenu poza wskazaniami.

## **Wnioski/ conclusions:**

1. Baklofen to lek znany od lat, szeroko stosowany, głównie jako lek spazmolityczny w leczeniu spastyczności pochodzenia rdzeniowego.
2. Jego popularność w ostatnich latach rośnie z powodu prób wykorzystywania go w różnych, również poza-neurologicznych schorzeniach.
3. Mimo wielu pozytywnych cech, jego stosowanie może prowadzić do niebezpiecznych powikłań spowodowanych toksycznymi właściwościami dużych dawek leku oraz jego kumulacji w organizmie przy zaburzeniach funkcji nerek i zaburzeniach metabolicznych.
4. Toksyczne działanie baklofenu może także wystąpić przy jego interakcji z innymi lekami, ale również przy przedawkowaniu przypadkowym lub poprzez celowe spożycie bardzo dużych dawek leku w celach samobójczych.
5. Aby zapobiec powikłaniom po stosowaniu baklofenu bardzo ważna jest edukacja pacjentów, członków ich rodzin i opiekunów na temat zasad stosowania baklofenu, możliwych działaniach niepożądanych leku i sposobu postępowania w przypadku ich wystąpienia. Odpowiednio wyedukowany pacjent lub jego opiekun będzie w stanie sam rozpoznać nieprawidłowe objawy przy stosowaniu baklofenu oraz będzie świadomy jak w takiej sytuacji postąpić (przede wszystkim jak najszybciej wezwać pogotowie ratunkowe).
6. Należy wdrożyć zasady profilaktyki, odpowiedniego przechowywania leku w miejscach niedostępnych dla dzieci, osób starszych i osób z prawdopodobnymi zaburzeniami depresyjnymi.
7. Ze względu na stosunkowo dużą ilość celowych zatruc baklofenem w celach samobójczych, należy przyłożyć wszelkich starań żeby objąć opieką psychologiczną i psychiatryczną osoby z chorobami neurologicznymi (stosujące baklofen). Odpowiednia pomoc psychologiczna i pomoc w sytuacji kryzysu pozwoli skutecznie zapobiec większości celowych zatruc wśród ludzi.
8. Należy dbać o regularne szkolenia lekarzy POZ, neurologów i innych specjalistów, a także pielęgniarek i innych członków opieki zdrowotnej na temat postępowania z pacjentem neurologicznym (m.in. przyjmującym baklofen) oraz postępowania w przypadku zatrucia.
9. Z powodu tendencji wzrostowej stosowania baklofenu poprzez podanie dokanałowe, należy pogłębiać wiedzę na temat skuteczności tej terapii, stale monitorować jakość



pomp do podania dokanałowego, zwiększać edukację personelu medycznego dotyczącą stężenia leku, schematów infuzji, lokalizacji końcówki cewnika i zarządzania tolerancją. [29]

10. Możliwość ciężkich powikłań w tym zgonu pacjentów po zatruciu lub nagłym odstawieniu baklofenu można całkowicie wyeliminować dzięki natychmiastowej diagnostyce i leczeniu.

11. Mimo powikłań i występujących zagrożeń związanych ze stosowaniem baklofenu, to korzyści płynące z jego działania, są zdecydowanie większe.

### **Oświadczenie o wkładzie autora**

Konceptualizacja - Gabriela Świątek, Rafał Tkaczyk;

Metodologia - Rafał Tkaczyk i Weronika Sosnowska;

oprogramowanie - Maciej Tomkiewicz;

sprawdzenie - Maria Tomkiewicz i Aleksandra Brzozowska;

analiza formalna - Gabriela Świątek i Rafał Tkaczyk;

dochodzenie - Weronika Sosnowska;

zasoby i przechowywanie danych - Kornelia Trusz;

pismo - przygotowanie zgrubne, Jakub Tomczyk;

pisanie - recenzja i redakcja, Anna Radoniewicz-Tchórz i Rafał Tkaczyk;

wizualizacja - Iwona Wanat

nadzór – Anna Radoniewicz-Tchórz

administracja projektami - Gabriela Świątek

### **Oświadczenie o finansowaniu**

Badanie nie otrzymało specjalnego dofinansowania.

### **Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej**

Nie dotyczy.

### **Oświadczenie o świadomej zgodzie**

Nie dotyczy.

## Oświadczenie o konflikcie interesów

Brak konfliktu interesów.

## Lista piśmiennictwa / References:

1. C. N. Kent, Ch Park, C. W Lindsley; Classics in Chemical Neuroscience: Baclofen; ACS Chem Neurosci. 2020 Jun 17;11(12):1740-1755.; PMID: 32436697 DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00254
2. W. Lake, H. Shah; Intrathecal Baclofen Infusion for the Treatment of Movement Disorders; Neurosurgery Clinics of North America Volume 30, Issue 2, April 2019, Pages 203-209 <https://doi.org/10.1016/j.nec.2018.12.002>;
3. M. Ghannoum, I. Berling, V. Lavergne, D.M. Roberts, T. Galvao, R.S. Hoffman, T. D. Nolin, A. Lewington, K. Doi, S. Gosselin; Recommendations from the EXTRIP workgroup on extracorporeal treatment for baclofen poisoning; Kidney International Volume 100, Issue 4, October 2021, Pages 720-736; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.07.014>
4. P.S. Jagpal; Ekspozycja na baklofen zgłaszana do brytyjskiego National Poisons Information Service (NPIS) w ciągu 12 lat (2005-2017); [Baclofen exposures reported to the UK National Poisons Information Service (NPIS) over 12 years (2005-2017)]; Clin Toxicol(2018)
5. Baklofen (opis profesjonalny); [ Baclofen (professional description)]; Baza leków Substancje od A do Z Baklofen; [ Drug Database Substances A to Z Baclofen] <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=115>
6. R. de Beaurepaire, J. M. A. Sinclair, M. Heydtmann, G. Addolorato, H.J Aubin, E.M. Beraha, F. Caputo, J. D. Chick, P. de La Selle, N. Franchitto, J. C. Garbutt, P.S. Haber, P. Jaury, A. R. Lingford-Hughes, K. C. Morley, C. A. Müller, L. Owens, A. Pastor, L. M. Paterson, F. Pélissier, B. Rolland, A. Stafford, A. Thompson, W.van den Brink, L. Leggio, R. Agabio; The Use of Baclofen as a Treatment for Alcohol Use Disorder: A Clinical Practice Perspective; REVIEW article; Front. Psychiatry, 04 January 2019; Sec. Addictive Disorders; Volume 9 – 2018; <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00708>
7. R. Agabio, G. Colombo; Ligandy receptora GABAB do leczenia zaburzeń związanych z używaniem alkoholu: dowody przedkliniczne i kliniczne; [GABAB receptor ligands

- for the treatment of alcohol use disorder: preclinical and clinical evidence.]; *Front Neurosci* . (2014) 8:140. doi: 10.3389/fnins.2014.00140
8. Dario A, Tomei G. Ocena stosunku korzyści do ryzyka baklofenu w ciężkiej spastyczności kręgosłupa. [A Benefit-Risk Assessment of Baclofen in Severe Spinal Spasticity]; *Bezpieczny lek* . (2004) 27:799-818. doi: 10.2165/00002018-200427110-00004
  9. Colombo G, Gessa GL. Tłumiący wpływ baklofenu na wiele zachowań związanych z alkoholem u zwierząt laboratoryjnych; [Suppressing effect of baclofen on multiple alcohol-related behaviors in laboratory animals]; *Front psychiatry* 9:475. doi: 10.3389/fpsy.2018.00475
  10. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double- blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol* (2002) 37:504–8. doi: 10.1093/alcalc/37.5.504
  11. Agabio R, Sinclair JMA, Addolorato G, Aubin HJ, Beraha EM, Caputo F, et al. Baclofen for the treatment of alcohol use disorder: the Cagliari Statement. *Lancet Psychiatry* (2018) 5:957–60. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30303-1
  12. JC. Garbutt; Use of baclofen for alcohol use disorders in the United States. *Front Psychiatry* 9:448. doi: 10.3389/fpsy.2018.00448
  13. K.A. Ward; Botox A and spasticity treatment; *Arch Phys Med Rehabil* (1996)
  14. E. Knutsson et al.; Plasma and cerebrospinal fluid levels of baclofen (Lioresal) at optimal therapeutic responses in spastic paresis; *J Neurol Sci* (1974)
  15. P. Azouvi; Intrathecal baclofen administration for control of severe spinal spasticity: functional improvement and long-term follow-up; *Arch Phys Med Rehabil* (1996)
  16. P. Daverat, H. Petit, G. Kemoun; Długoterminowy wynik u 149 pacjentów z urazem rdzenia kręgowego. *Paraplegia*; [Long-term outcome in 149 patients with spinal cord injury. *Paraplegia*]; 1995 listopad; 33(11): 665-8
  17. S. Knutsdottir; Urazy rdzenia kręgowego w Islandii 1973-1989: Badanie uzupełniające; [Spinal cord injuries in Iceland 1973-1989: A follow-up study.]; *Paraplegia* 1993 styczeń; 31(1): 68-72
  18. L. Polacek, W. Schuppen, Wyniki czteroletniego doświadczenia z CIBA 34.647-Ba (Lioresal) w leczeniu stwardnienia rozsianego; [Results of four years experience with CIBA 34.647-Ba (Lioresal) in the treatment of multiple sclerosis.]; W: Birkmeier W, wyd. *Spastyczność: aktualne badanie*. Wiedeń: Huber, 1972: 123–7; Google Scholar

19. S. Pinto Ode, M. Polikar, G. Debono; Wyniki międzynarodowych badań klinicznych z Lioresalem; [Results of international clinical trials with Lioresal.]; Postgrad Med J 1972 Paź; 48:Dodatek. 5: 18–25; PubMed Google Scholar
20. RF. Jones, JW. Lance; Baklofen (Lioresal) w długotrwałym leczeniu spastyczności; [Baclofen (Lioresal) in the long-term management of spasticity.]; Środ. J Aust 1976 1 maja; 1(18): 654-7; PubMed CAS Google Scholar
21. RG. Feldman, M. Kelly-Hayes, JP. Conomy; Baclofen dla spastyczności w stwardnieniu rozsianym: podwójnie ślepa krzyżówka i trzyletnie studia; [Baclofen for spasticity in multiple sclerosis: double-blind crossover and three-year study.]; Neurologia 1978 listopad; 28(11): 1094-8
22. BA. Sachais, JN. Logue, MS. Carey; Baklofen, nowy przeciwspastyczny lek: kontrolowana, wieloośrodkowa próba u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym; [ Baclofen, a new antispastic drug: a controlled, multicenter trial in patients with multiple sclerosis.]; Arch Neurol lipiec 1977; 34(7): 422-8
23. LE. Krach; Farmakoterapia spastyczności: leki doustne i dokanałowy baklofen[Pharmacotherapy of spasticity: oral drugs and intrathecal baclofen]; J Dziecko Neurol 2001 styczeń; 16(1): 31-6
24. PV. Dicipinigitis, DM. Nierman, A. Miller; Baclofen-induced bronchoconstriction. Ann Pharmacother 1993 Jul-Aug; 27(7-8): 883–4
25. N. Y Leung, I. M Whyte, G. K Isbister; Baclofen overdose: Defining the spectrum of toxicity; First published: 03 February 2006 <https://doi.org/10.1111/j.1742-6723.2006.00805.x>
26. MJ. Ellenhorn; Toksykologia medyczna Ellenhorna: diagnostyka i leczenie zatruc ludzi; [Diagnosis and Treatment of Human Poisoning.]; wyd. 2. Baltimore: Williams i Wilkins, 1997 .
27. D. Vandroux, B.A. Gaüzère, O. Martinet; Is extracorporeal treatment useful for managing severe baclofen poisoning even on patients with normal renal function? Indeed a very open debate!; Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine; Volume 35, Issue 3, June 2016, Page 229
28. M. Vourc'h, E. Dailly, Y. Hourmant, R. Bellouard, P. J. Mahe, G. Deslandes, M. Grégoire, K. Asehnoune; Pharmacokinetics and toxicity of high-dose baclofen in ICU patients; Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry; <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.02.016>

29. H. W. Heetla, M. J. Staal, J. H. Proost, T. van Laar; Clinical Relevance of Pharmacological and Physiological Data in Intrathecal Baclofen Therapy; Archives of Physical Medicine and Rehabilitation; Volume 95, Issue 11, November 2014, Pages 2199-2206 <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.04.030>
30. Classification and Definition of Disorders Causing Hypertonia in Childhood, Pediatrics Vol. 111 No. 1 January 1, 2003 pp. e89-e97 (doi: 10.1542/peds.111.1.e89)
31. CSST Evaluation du rapport bénéfice/risque du Baclofène dans le traitement des patients alcoolo-dépendants, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, 17 kwietnia 2018 [dostęp 2018-10-06] [zarchiwizowane z adresu 2018-10-06].