

Receptor GABA_B jako cel terapeutyczny w uzależnieniu od substancji psychoaktywnych – od baklofenu do pozytywnych modulatorów allosterycznych

GABA_B receptor as therapeutic target for drug addiction: from baclofen to positive allosteric modulators

Roberta Agabio¹, Giancarlo Colombo²

¹ Wydział Nauk Biomedycznych Uniwersytetu w Cagliari, Monserrato, Włochy

² Instytut Neuronauk, Narodowa Rada Badawcza Włoch, Sekcja Cagliari, Monseratto, Włochy

Summary

The present paper summarizes experimental and clinical data indicating the therapeutic potential of the GABA_B receptor agonist, baclofen, in the treatment of alcohol use disorder (AUD) and substance use disorder (SUD). Multiple preclinical studies have demonstrated the ability of baclofen to suppress alcohol drinking (including binge- and relapse-like drinking), oral alcohol self-administration, and intravenous self-administration of cocaine, nicotine, amphetamine, methamphetamine, morphine, and heroin in rodents. Some randomized, controlled trials (RCTs) and case reports support the efficacy of baclofen in suppressing alcohol consumption, craving for alcohol, and alcohol withdrawal symptomatology in alcohol-dependent patients. Data from RCTs and open studies investigating baclofen efficacy on SUD are currently less conclusive. Interest in testing high doses of baclofen in AUD and SUD treatment has recently emerged. Preclinical research has extended the anti-addictive properties of baclofen to positive allosteric modulators of the GABA_B receptor (GABA_B PAMs). In light of their more favourable side effect profile (compared to baclofen), GABA_B PAMs may represent a major step forward in a GABA_B receptor-based pharmacotherapy of AUD and SUD.

Słowa kluczowe: receptor GABA_B, baklofen, pozytywne modulatory allosteryczne, zaburzenia związane ze spożywaniem alkoholu (AUD), zaburzenia związane z używaniem substancji psychoaktywnych (SUD), modele zwierzęce AUD i SUD

Key words: GABA_B receptor; baclofen; positive allosteric modulators; alcohol use disorder (AUD); substance use disorder (SUD); animal models of AUD and SUD.

Wstęp

Hamujący neuroprzekaźnik, kwas γ -aminomasłowy (GABA), działa głównie przez jonotropowe receptory GABA_A i metabotropowe receptory GABA_B. Receptory GABA_B są sprzężone z cyklazą adenylową za pośrednictwem białka G. Aktywacja receptorów GABA_B zmniejsza aktywność cyklazy adenylowej, zwiększa przewodnictwo dla jonów potasu i zmniejsza przewodnictwo dla jonów wapnia. W wyniku aktywacji pre- i postsynaptycznych receptorów GABA_B, GABA hamuje pobudliwość neuronów oraz uwalnianie wielu neuroprzekaźników [1, 2] o potencjalnym znaczeniu terapeutycznym [3, 4].

Liczne badania doświadczalne oraz kliniczne, prowadzone w ciągu ostatnich 15 lat, sugerują, że farmakologiczna aktywacja receptora GABA_B – przez prototypowego agonistę receptora GABA_B, baklofen (β -[chlorofenylo]-GABA; Lioresal[®]; Gablofen[®]; Kemstro[™]), lub innych agonistów receptora GABA_B [4, 5] – może hamować wiele zachowań motywowanych spożywaniem alkoholu, kokainy, nikotyny, opioidów i amfetaminy u gryzoni, a także odczuwanie głodu alkoholowego i narkotykowego oraz objawy alkoholowego i opioidowego zespołu abstynencyjnego u ludzi.

Niniejszy artykuł ma na celu krytyczny przegląd przedklinicznych i klinicznych doniesień traktujących baklofen jako potencjalnie skuteczną farmakoterapię zaburzeń związanych ze spożywaniem alkoholu (AUD) i zaburzeń związanych z używaniem substancji psychoaktywnych (SUD). W pracy tej przedstawiono również najnowsze wyniki dotyczące przedklinicznych „przeciwwzależniających” właściwości pozytywnych modulatorów allosterycznych (PAM) receptora GABA_B, nowej klasy ligandów receptora GABA_B, wykazujących potencjalnie korzystne cechy terapeutyczne w porównaniu z baklofenem.

Baklofen: przedkliniczne dowody na rzecz właściwości „przeciwwzależniających”

Na poziomie badań przedklinicznych wielokrotnie i w większości spójnie wykazano, że ostre lub powtarzane podawanie wysokich, niesedatywnych dawek baklofenu hamuje różne zachowania związane ze spożywaniem alkoholu oraz efekty psychofarmakologiczne alkoholu u szczurów i myszy [6, 7]. W szczególności podawanie baklofenu prowadziło do ograniczenia: (a) objawów alkoholowego zespołu abstynencyjnego, w tym zachowań związanych z lękiem, drżeń i napadów padaczkowych u szczurów, w których wywołano somatyczne objawy uzależnienia od alkoholu, (b) nabywania i utrzymania preferencji alkoholu w ramach schematu „alkohol vs woda” u szczurów, (c) ilości przyjmowanego alkoholu u szczurów spożywających duże objętości alkoholu po okresie wymuszonej abstynencji (model doświadczalnego nawrotu picia), (d) masywnego spożywania alkoholu w ciągu krótkich epizodów u myszy, (e) wzrostu spożycia alkoholu indukowanego przez działanie agonistów receptorów opioidowych i kanabinoidowych (model tak zwanej „hipotezy bramki”, czyli ułatwionego przejścia między dwiema substancjami uzależniającymi) u szczurów, (f) wzmacniającego działania alkoholu u szczurów i myszy wyuczonych naciskania dźwigni w celu uzyskania dostępu do alkoholu w ustalonym schemacie reakcja-na-

groda, (g) właściwości motywacyjnych alkoholu u szczurów, mierzonych jako maksymalna ilość pracy, naciskania na dźwignię (model ludzkiego głodu alkoholowego), (h) poszukiwania alkoholu wywołanego u szczurów przez bodźce związane wcześniej z dostępnością do niego (inny model doświadczalny nawrotu picia), (i) wywołanej alkoholem uwarunkowanej preferencji miejsca u myszy, (j) stymulacji aktywności ruchowej wywołanej alkoholem (miara właściwości stymulujących i euforyzujących alkoholu) u szczurów i myszy.

Wiele badań potwierdziło, że baklofen może ograniczać zachowania motywowane innymi substancjami odurzającymi [6]. W szczególności podawanie baklofenu – zarówno ogólnie, jak i domózkowo do określonych obszarów „układu nagrody” – prowadziło do zmniejszenia: (a) częstości naciskania dźwigni w celu uzyskania dostępu do dożylnych iniekcji nikotyny, kokainy, amfetaminy, metamfetaminy, morfiny, heroiny i kwasu γ -hydroksymasłowego u szczurów i myszy, (b) nawrotu zachowań poszukiwawczych motywowanych kokainą, nikotyną i heroiną u szczurów, (c) uwarunkowanej preferencji miejsca wywołanej nikotyną, amfetaminą, metamfetaminą i morfiną u szczurów i myszy, (d) aktywności ruchowej nasilanej przez kokainę, nikotynę i amfetaminę, jak również sensytyzacji aktywności ruchowej spowodowanej kokainą, amfetaminą i morfiną u szczurów i myszy, (e) wielu objawów abstynencyjnych u szczurów i myszy wykazujących cechy somatycznego uzależnienia od nikotyny i morfiny.

Wszystkie te dane sugerują, że receptor GABA_B jest istotnym elementem obwodów neuronalnych zaangażowanych w efekty ośrodkowe i procesy nadużywania wielu substancji psychoaktywnych. Większość z powyższych danych została zebrana za pomocą modeli eksperymentalnych charakteryzujących się pewną wartością prognostyczną, co zwiększa ich znaczenie w odniesieniu do zastosowań klinicznych. Powyższe wyniki uzyskano dla dawek baklofenu, które były w wielu przypadkach pozbawione efektu uspokajającego. Należy jednak zauważyć, że „przeciwwzależniające” właściwości tego leku często wywoływane były przez dawki bliskie tym wywołującym sedację i zaburzenia koordynacji ruchowej (zakładana jest korelacja efektów ubocznych u ludzi i zwierząt), co może wskazywać na wąskie okno terapeutyczne leku.

Działanie baklofenu jest prawdopodobnie związane z receptorami GABA_B położonymi zarówno pre-, jak i postsynaptycznie, odpowiednio na neuronach glutamatergicznych i dopaminergicznych, w obszarze brzusznej nakrywki (VTA) – kluczowym obszarze układu nagrody w mózgu. Aktywacja tych receptorów przez baklofen prowadziła do zahamowania neuronów dopaminowych i ich projekcji wstępujących z VTA do jądra półleżącego, hamując wzrost uwalniania dopaminy stymulowany przez substancje uzależniające [6–8]. W związku z powyższym nie dziwi fakt, że kilka z wyżej wymienionych „przeciwwzależniających” właściwości baklofenu zostało również uzyskanych po wstrzyknięciu tego leku bezpośrednio do VTA u szczurów lub myszy.

Baklofen: dowody na rzecz właściwości „przeciwwzależniających” wynikające z badań klinicznych

Celem leczenia farmakologicznego AUD i SUD jest: a) pomoc pacjentom w osiągnięciu abstynencji lub przynajmniej zmniejszenia spożycia alkoholu lub

innych używanych substancji, b) zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby, c) zredukowanie nasilenia głodu (definiowanego jako silne pragnienie spożycia alkoholu/substancji), d) zmniejszenie nasilenia objawów alkoholowego zespołu abstynencyjnego, e) zmniejszenie nasilenia możliwych zaburzeń współwystępujących (na przykład lęku).

Baklofen wprowadzono do praktyki klinicznej w leczeniu wzmózonego napięcia mięśniowego na początku 1960 r. [9]. Po podaniu doustnym wchłania się szybko. Nawet 80% dawki jest wydalane z moczem, tylko w ograniczonym zakresie lek jest metabolizowany w wątrobie [9]. Działania niepożądane są na ogół łagodne, najczęściej reprezentowane przez nadmierne uspokojenie, osłabienie i zawroty głowy. Objawy te zazwyczaj ustępują w trakcie leczenia. Działania niepożądane są związane z dawką i występują zwykle dla dawek większych niż 60 mg/dobę. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek są szczególnie zagrożeni kumulacją leku, nawet podczas leczenia małymi dawkami. Eliminacja przez nerki, a nie przez wątrobę, jest jednak postrzegana jako korzyść terapeutyczna dla pacjentów z AUD i SUD ze względu na współwystępujące często zaburzenia funkcji wątroby.

W czterech randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych (RCT) badano skuteczność baklofenu w leczeniu AUD [10–13]. Do badań tych włączono 245 pacjentów. Dzienna dawka leku wynosiła od 30 mg [10–12] do 60 mg/dobę [13], w trzech podzielonych dawkach. Czas trwania leczenia wynosił od około 4 [10] do 12 tyg. [11–13]. Dwa z RCT [10, 11] wykazały, że baklofen jest bardziej skuteczny niż placebo w zakresie: (a) zwiększenia liczby pacjentów, którzy osiągnęli abstynencję, (b) zmniejszenia konsumpcji alkoholu u pacjentów, którzy nie osiągnęli abstynencji, (c) redukcji nasilenia głodu alkoholowego oraz (d) zmniejszenia objawów lękowych. Jedno z tych badań [11] obejmowało pacjentów z marskością wątroby. Pozostałe dwa badania [12, 13] nie wykazały znaczącego wpływu baklofenu na oceniane parametry. W jednym RCT [12] nie zaobserwowano żadnych zmian w zakresie: (a) liczby dni ciężkiego picia, (b) odsetka dni abstynencji oraz (c) głodu alkoholowego, jednak terapia baklofenem redukowała objawy lęku. Czwarte badanie [13] zostało początkowo zaprojektowane jako międzynarodowe, wielośrodkowe badanie kliniczne. Niestety, nie udało się osiągnąć zaplanowanego wcześniej poziomu rekrutacji. W analizie wykonanej dla podgrupy włoskich pacjentów wykazano zależność między dawką baklofenu a zmniejszeniem spożycia alkoholu. We wszystkich RCT działania niepożądane leku były tolerowane przez pacjentów, nawet przez tych dotkniętych marskością wątroby.

W sześciu RCT oceniano skuteczność baklofenu w leczeniu SUD [14–19]. Do tych badań zakwalifikowano łącznie 448 pacjentów (nadużywanie kokainy: 230 badanych [15, 18], nadużywanie opioidów: 40 [14], nadużywanie nikotyny: 60 [17], nadużywanie nikotyny i AUD: 30 [19], nadużywanie metamfetaminy: 88 [16]). Dzienna dawka baklofenu, ustalona w zakresie od 60 mg [14–16, 18] do 80 mg [17, 19], była podawana w 3–4 mniejszych dawkach. Czas leczenia wynosił od około 6 do 16 tygodni. W 2 badaniach koncentrujących się na zaburzeniach spowodowanych używaniem nikotyny (i przy zastosowaniu dawki dobowej 80 mg baklofenu) stwierdzono, że pacjenci uzyskali korzyści z terapii baklofenem. Lek ten: a) zmniejszył liczbę wypalanych papierosów

dziennie, chociaż żaden z uczestników nie rzucił palenia [17] oraz b) zwiększył liczbę dni abstynencji od alkoholu i tytoniu – używanych jednocześnie [19]. Natomiast pozostałe 4 badania z randomizacją [14–16, 18] przyniosły mniej jednoznaczne wyniki. W RCT koncentrującym się na zaburzeniach związanych z używaniem opioidów [14] stwierdzono, że leczenie baklofenem zmniejsza głód i ilość stosowanych opioidów, jednak bez osiągnięcia istotności statystycznej. Pierwsze badanie typu RCT dotyczące uzależnienia od kokainy [15] ujawniło pozytywny efekt terapeutyczny baklofenu; drugie RCT [18], na większej próbie pacjentów z ciężkim uzależnieniem od kokainy, nie potwierdziło skuteczności leku. Jedno RCT dotyczące używania metamfetaminy [16] wykazało korzystny efekt leczenia baklofenem u pacjentów z większym poziomem współpracy w toku leczenia. We wszystkich ww. randomizowanych badaniach klinicznych podawanie tego leku nie wiązało się z występowaniem poważnych działań niepożądanych.

W dwóch RCT oceniano skuteczność baklofenu w leczeniu objawów odstawienia heroiny [20] lub alkoholu [21]. Do badań włączono w sumie 106 pacjentów (44 pacjentów z alkoholowym zespołem abstynencyjnym i odpowiednio 62 z opioidowym zespołem abstynencyjnym). Dzienna dawka baklofenu wynosiła około 30 mg. Okres leczenia wynosił od 3 [21] do 14 dni [20]. W obu badaniach stwierdzono, że lek zmniejsza ciężkość zespołu abstynencyjnego, tj. zmniejszał nasilenie zespołu odstawienia alkoholu oraz potrzebę stosowania benzodiazepin [21]. Był też skuteczniejszy i działał szybciej niż klonidyna używana do leczenia objawów odstawienia opiatów [20].

Stosunkowo mała liczba badań z randomizacją i rozbieżności w wynikach nie pozwalają na jakiegokolwiek ostateczne wnioski odnośnie do skuteczności baklofenu w leczeniu AUD, a zwłaszcza SUD. W większości z tych RCT zastosowano stosunkowo niskie dawki tego leku (30–60 mg/dobę) [10–16, 18, 20, 21] oraz wykluczano pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi [10, 11, 13–17, 19, 20]. Co ciekawe i sprzeczne z protokołem opisanych wyżej RCT, w serii opisów przypadków stwierdzono, że podawanie znacznie większych dawek baklofenu (do 400 mg/dobę, w 3 dawkach podzielonych) całkowicie stłumiło spożycie alkoholu u pacjentów z AUD, w tym u pacjentów ze współwystępującymi zaburzeniami psychicznymi. Wymownym przykładem jest doniesienie Oliviera Ameisena, francuskiego lekarza i alkoholika, który leczył się sam z powodu AUD i niepokoju poprzez zwiększanie dziennych dawek baklofenu [22]. Dzielne dawki leku do 270 mg/dobę całkowicie stłumiły głód i spożycie alkoholu. Z powodu senności Ameisen stopniowo zmniejszał dawki do 120 mg/dobę. Zażywając tę dawkę utrzymywał abstynencję i nie odczuwał głodu alkoholowego. Nie odczuwał też jakiegokolwiek działań niepożądanych. Inne opisy przypadków potwierdziły, że stosowanie dużych dawek baklofenu może być skuteczne i bezpieczne u pacjentów z AUD i innymi chorobami psychicznymi [23–25]: pacjenci utrzymywali abstynencję od alkoholu bez działań niepożądanych wtórnych do łącznego stosowania baklofenu i leków psychotropowych (np. przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych, przeciwłękowych).

Skuteczność baklofenu w zakresie zmniejszania lęku obserwowano w kilku RCT [10–12] i opisach przypadków [22–25], co sugeruje, że może to przyczyniać

się do zmniejszenia głodu i konsumpcji alkoholu po podaniu leku. Jednakże należy zauważyć, że współwystępowanie zaburzeń psychicznych może też opóźnić reakcję na baklofen [9].

Do lepszego zrozumienia potencjalnej skuteczności baklofenu w leczeniu AUD i SUD potrzebne są dalsze badania. W ciągu najbliższych miesięcy wyniki RCT prowadzonego obecnie we Francji pomogą: (a) wyjaśnić, czy wysokie dawki tego leku są korzystne w porównaniu ze stosowaniem małych dawek i (b) lepiej zrozumieć związek między odpowiedzią na leczenie a typologią AUD i SUD (na przykład znaczenie obecności innych zaburzeń psychicznych).

Dostępne wyniki badań nie uzasadniają podawania baklofenu jako leku pierwszego rzutu w AUD i SUD. Jednak może on stanowić wartościową opcję terapeutyczną w przypadku pacjentów z AUD lub SUD, którzy: a) nie reagują na inne zatwierdzone leki, b) są dotknięci chorobą wątroby (takie postępowanie zapobiega podawaniu leków metabolizowanych w wątrobie) i c) są dotknięci SUD, dla którego nie ma dostępnego i zatwierdzonego leku. Dzisiaj, oczekując na wyjaśnienia potencjału terapeutycznego wysokich dawek baklofenu, rozsądny schemat leczenia mógłby zawierać: a) początkową dawkę 15 mg baklofenu (podzieloną na 3 porcje), b) ocenę nasilenia głodu alkoholu przy tej początkowej dawce oraz – w razie potrzeby – c) stopniowy wzrost dziennej dawki baklofenu do dawki tłumiącej głód i spożycie alkoholu. Ważną kwestią jest dokładna ocena czynności nerek pacjentów przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem. Leczenie baklofenem powinno być zawsze prowadzone pod ścisłym nadzorem lekarza. Należy odradzać pacjentom nagłe przerwanie tej terapii.

Pozytywne modulatory allosteryczne (PAM) receptora GABA_B: przedkliniczne dowody ich właściwości „przeciwuzależniających”

PAM receptora GABA_B stanowią ważny postęp w farmakologii tego receptora. PAM receptora GABA_B wiążą się do miejsca innego niż tzw. ortosteryczne miejsce wiązania GABA (i baklofenu). PAM są wolne od istotnej wewnętrznej aktywności agonistycznej, tzn. nie działają przy braku endogennej GABA. Mogą natomiast działać synergistycznie z GABA, zwiększając jego działanie w tych synapsach, gdzie GABA został uwolniony [5]. Ten sposób działania należy do potencjalnych zalet PAM względem baklofenu. PAM aktywują receptor bez typowych ograniczeń (nadmierna stymulacja receptora, desensytyzacja, przedawkowanie, rozwój tolerancji) związanych z podaniem typowego agonisty (np. baklofenu). Dane zebrane do tej pory niezmiennie wskazują, że w porównaniu z baklofenem PAM charakteryzują się znacznie szerszym oknem terapeutycznym między działaniami pożądanymi (efekt przeciwlękowy, „przeciwuzależniający”) i niepożądanymi (sedacja, zaburzenia koordynacji ruchowej) [6–8].

Typowe dla baklofenu efekty ograniczające uzależnienie są również cechą PAM GABA_B [6–8]. Najnowsze badania wykazały, że podawanie *in vivo* takich PAM jak związki oznaczone kodami CGP7930, GS39783, BHF177, rac-BHFF i ADX71441 ogranicza: a) inicjację i kontynuację epizodu ciężkiego używania alkoholu u szczurów, b) ciągi alkoholowe u szczurów i myszy, c) doustne samopodawanie alkoholu u szczu-

rów, d) samopodawanie dożylnie kokainy i nikotyny u szczurów, e) nawroty zachowań poszukiwawczych związanych z kokainą i nikotyną u szczurów, f) warunkową preferencję miejsca wywołaną nikotyną, amfetaminą lub metamfetaminą u szczurów, g) stymulację lokomotoryczną po podaniu kokainy, nikotyny lub amfetaminy u myszy, h) objawy odstawienia u szczurów i myszy wykazujących cechy somatycznego uzależnienia od nikotyny lub morfiny.

Zgodnie z molekularnym modelem działania, powtarzane podania PAM receptora GABA_B nie powodują rozwoju tolerancji w odniesieniu do efektów „przeciwuzależnieniowych” (przenosząc to na sytuację kliniczną – brak tolerancji jest postrzegany jako podstawowy warunek skutecznej farmakoterapii AUD lub SUD). Ponadto łączne podawanie PAM i baklofenu nasila działanie „przeciwuzależnieniowe” baklofenu bez wpływu na działanie uspokajające. Przenosząc to na sytuację kliniczną, dane te sugerują, że połączenie małych dawek baklofenu i PAM będzie nasilać „pożądane” efekty farmakologiczne baklofenu bez wpływu na efekty „niepożądane” – uspokajające i miorelaksacyjne.

Na podstawie wyżej wymienionych wyników można zakładać, że PAM receptora GABA_B będą reprezentować nową opcję terapeutyczną w leczeniu AUD i SUD. Niedawne wprowadzenie związku ADX71441 do pierwszych etapów badań klinicznych sprawia, że wykorzystanie efektów farmakologicznych tego związku jest realną i obiecującą opcją w najbliższej przyszłości.

Podziękowania: Autorzy są wdzięczni Pani Anne Farmer za redakcję językową rękopisu. Praca ta została wsparta dotacją numer: CRP-17596 od Regione Autonoma della Sardegna (LR 7 Agosto 2007, n. 7).

Piśmiennictwo

1. Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M. *Molecular structure and physiological functions of GABAB receptors*. *Physiol. Rev.* 2004; 84: 835–867.
2. Couve A, Calver AR, Fairfax B, Moss SJ, Pangalos MN. *Unravelling the unusual signalling properties of the GABAB receptor*. *Biochem. Pharmacol.* 2004; 68: 1527–1536.
3. Cryan JF, Kaupmann K. *Don't worry 'B' happy!: a role for GABA_B receptors in anxiety and depression*. *Trends Pharmacol. Sci.* 2005; 26: 36–43.
4. Kumar K, Sharma S, Kumar P, Deshmukh R. *Therapeutic potential of GABA_B receptor ligands in drug addiction, anxiety, depression and other CNS disorders*. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2013; 110: 174–184.
5. Froestl W. *Chemistry and pharmacology of GABA_B receptor ligands*. *Adv. Pharmacol.* 2010; 58: 19–62.
6. Vlachou S, Markou A. *GABA_B receptors in reward processes*. *Adv. Pharmacol.* 2010; 58: 315–371.
7. Agabio R, Colombo G. *GABA_B receptor ligands for the treatment of alcohol use disorder: preclinical and clinical evidence*. *Front. Neurosci.* 2014; 8: 140.
8. Filip M, Frankowska M, Sadakierska-Chudy A, Suder A, Szumiec L, Mierzejewski P. i wsp. *GABA_B receptors as a therapeutic strategy in substance use disorders: Focus on positive allosteric modulators*. *Neuropharmacology* 2014; 88: 36–47.

9. Agabio R, Preti A, Gessa GL. *Efficacy and tolerability of baclofen in substance use disorders: A systematic review*. Eur. Addict. Res. 2013; 19: 325–345.
10. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L. i wsp. *Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study*. Alcohol Alcohol. 2002; 37: 504–508.
11. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A. i wsp. *Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study*. Lancet 2007; 370: 1915–1922.
12. Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. *Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2010; 34: 1849–1857.
13. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Bedogni G, Caputo F. i wsp. *Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: Secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Alcohol Alcohol. 2011; 46: 312–317.
14. Assadi SM, Radgoodarzi R, Ahmadi-Abhari SA. *Baclofen for maintenance treatment of opioid dependence: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial*. BMC Psychiatry 2003; 3: 16.
15. Shoptaw S, Yang X, Rotheram-Fuller EJ, Hsieh YC, Kintaudi PC, Charuvastra VC. i wsp. *Randomized placebo-controlled trial of baclofen for cocaine dependence: preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use*. J. Clin. Psychiatry 2003; 64: 1440–1448.
16. Heinzerling KG, Shoptaw S, Peck JA, Yang X, Liu J, Roll J. i wsp. *Randomized, placebo-controlled trial of baclofen and gabapentin for the treatment of methamphetamine dependence*. Drug Alcohol Depend. 2006; 85: 177–184.
17. Franklin TR, Harper D, Kampman K, Kildea-McCrea S, Jens W, Lynch KG. i wsp. *The GABA_B agonist baclofen reduces cigarette consumption in a preliminary double-blind placebo-controlled smoking reduction study*. Drug Alcohol Depend. 2009; 103: 30–36.
18. Kahn R, Biswas K, Childress AR, Shoptaw S, Fudala PJ, Gorgon L. i wsp. *Multi-center trial of baclofen for abstinence initiation in severe cocaine-dependent individuals*. Drug Alcohol Depend. 2009; 103: 59–64.
19. Leggio L, Zywiak WH, Edwards SM, Tidey JW, Swift RM, Kenna GA. *A preliminary double-blind, placebo-controlled randomized study of baclofen effects in alcoholic smokers*. Psychopharmacology (Berl.) 2014; 232(1): 233–243.
20. Akhondzadeh S, Ahmadi-Abhari SA, Assadi SM, Shabestari OL, Kashani AR, Farzanehgan ZM. *Double-blind randomized controlled trial of baclofen vs. clonidine in the treatment of opiates withdrawal*. J. Clin. Pharm. Ther. 2000; 25: 347–353.
21. Lyon JE, Khan RA, Gessert CE, Larson PM, Renier CM. *Treating alcohol withdrawal with oral baclofen: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J. Hosp. Med. 2011; 6: 474–479.
22. Ameisen O. *Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician*. Alcohol Alcohol. 2005; 40: 147–150.
23. Agabio R, Marras P, Addolorato G, Carpinello B, Gessa GL. *Baclofen suppresses alcohol intake and craving for alcohol in a schizophrenic alcohol-dependent patient: a case report*. J. Clin. Psychopharmacol. 2007; 27: 319–320.
24. Bucknam W. *Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen*. Alcohol Alcohol. 2007; 42: 158–160.

25. Dore GM, Lo K, Juckes L, Bezyan S, Latt N. *Clinical experience with baclofen in the management of alcohol-dependent patients with psychiatric comorbidity: a selected case series.* Alcohol Alcohol. 2011; 46: 714–720.

Adres: Giancarlo Colombo
Neuroscience Institute, Section of Cagliari
National Research Council of Italy
S.S. 554, km. 4,500
Monserrato (CA), Italy

Otrzymano: 28.10.2014
Zrecenzowano: 3.11.2014
Otrzymano po poprawie: 13.11.2014
Przyjęto do druku: 25.02.2015