

Ärevushäirete psühhofarmakoloogia Schmiedebergist homseni*

Jaanus Harro^{1, 2}

Keemilisi ühendeid on inimesed ärevuse leevendamiseks tarvitanud juba eelajaloolistel aegadel. XIX sajandil hakati vaigistava toimega farmakone laialdaselt kasutama psühhiaatrilises praktikas. Sada aastat tagasi loodud barbituraadid tõid sellesse uue kvaliteedi ning järgmise põhimõttelise sammu võimaldas teha 1,4-bensodiasepiinide juhuslik avastamine 1950. aastatel.

Bensodiasepiinireseptorite kaudu toimivad rahustid mitte ainult ei leevenda kiiresti ärevust, vaid avaldavad ka krambivastast, lihaseid lõõgastavat ja uinutavat toimet. Kuigi bensodiasepiinid on ravimina suhteliselt ohutud, vähendavad nende kasutamise võimalusi ravimiinteraksioonid, eriti etüülalkoholiga, samuti üldine pärssiv toime ja sõltuvuse väljakujunemine. Bensodiasepiinide tarbimine on vähenenud tänu valikuvõimalusele, mida pakuvad antidepressandid (valikuliselt serotoniini tagasihaaret pärssivad ning serotoniini ja noradrenaliini tagasihaaret pärssivad ravimid), mis ongi kujunenud esmavalikuks ärevushäirete puhul. 2013. aasta Oswald Schmiedebergi loengus kirjeldati viimasel paaril aastakümnel tehtud katseid luua põhimõtteliselt uusi anksiolüütikume, keskendudes eriti neuropeptiidisüsteemidele. Paljulubavad uurimissuunad on selles vallas GABA-, glutamaadi- ja endokannabinoidsüsteemide valikulise toimega modulaatorid, aga ka neuropeptiidireseptorite antagonistid ja mitme molekulaarse sihtmärgiga ravimid, mis loodetavasti juhatavad sisse senisest rohkem personaliseeritud ravimravi ajastu.

Johann Ernst Oswald Schmiedeberg (1838–1921), kes oli farmakoloogia kui eksperimentaalse teaduse rajaja professor Rudolf Buchheimi õpilane ning järglane Tartus (1867–1872) ning seejärel professor Strasbourgis Ülikoolis, võitis endale koha ravimiteaduse ajaloos mitte niivõrd mõne üksiku avastuse või isegi aastakümnetepikkuse viljaka uurimistööga, vaid selle uurimistöö käigus küpsenud õpilaste kaudu (1). Schmiedebergi õpilased kujundasid ravimiteadust kõikjal maailmas ja tema nimetamine farmakoloogia isaks viitab seega otseselt tema koolkondliku mõju laialdasele ulatusele. Tartu praegusele farmakoloogiakoolkonnale on Schmiedeberg olnud pigem innustajaks kui otseseks eeskujuks, eriti seetõttu, et Eesti ravimiteaduses valitsev neuropsühhofarmakoloogiline suund on uuema aja areng.

Ärevusevastase toimega ravimid olid teadusliku farmakoloogia tekkimisaajal meditsiinis mõistagi laialdaselt kasutusel

ja XIX sajandi teisel poolel ka psüühikate mõjustavatest ravimitest kõige olulisemad. Seda aega on Thomas Ban psühhofarmakoloogia ajaloo periodiseeringus kirjeldanud kui varaseimat etappi, mil käitumise füüsilise piiramise asemele tuli keemiline (2). Muidugi vaigistasid morfiin, kaaliumbromiid, hüostsiin ja paraldehüüd ka palju tavalisemat rahutust ja ärevust, mis füüsilist sekkumist poleks eeldanud. Veel sagedamini kui oopium leidis ängi leevendamiseks kasutamist etüülalkohol. Missugune oli sel ajal kogu kliinilise psühhofarmakoloogia arsenal, peegeldab hästi moodsa psühhiaatria rajaja Emil Kraepelini ravimivalik tema katsetes uurida farmakonide mõju reaktsioonijale aastatel 1882–1892: amüülnitrit, kloraalhüdraat, kloroform, dietüüleeter, morfiin, paraldehüüd, kofeiin, etüülalkohol (3). Schmiedebergi enda doktoritöö käsitles kloroformi farmakokineetikat ja tema saavutuste hulka kuulub uretaani uinutava toime demonstreerimine. Et

Eesti Arst 2013;
92(10):565–573

Toimetuse saabunud:
28.10.2013
Avaldamiseks vastu võetud:
28.10.2013
Avaldatud internetis:
29.11.2013

¹TÜ psühholoogia instituudi
psühhofüsioloogia labor
²Eesti Käitumis- ja
Terviseteaduste Keskus

Kirjavahetajaautor:
Jaanus Harro
jaanus.harro@ut.ee

Võtmesõnad:
ärevushäired,
anksiolüütikumid,
neurobioloogia, ajalugu,
personaalmiditsiin

* Artikkel kajastab 11. oktoobril 2013 TÜ arstiteaduskonna aastapäeval peetud Oswald Schmiedebergi loengu põhiseisukohti.

rahustava toimega farmakonid aga selgesti eristuvat rolli ravimiteaduses sel ajal ei mänginud, näitab Louis Lewini koostatud esimene psühhoaktiivsete farmakonide liigitus (4): rahustitest seal eraldi rühmana juttu ei ole, üks klassifikatsiooni viiest rühmast on küll *hypnotica*, millesse aga mitmed tol ajal tuntud rahustava toimega ained ei kuulu, küll aga Okeania päritolu kava (*Piper methysticum*'i juured).

Ärevushäirete farmakoteraapia hetkeseis ja selle ajalooline taust

Käesolevas artiklis on fookus rahustava ja anksiolüütilise toimega ravimite arengulool ja perspektiividel, kuid seejuures tuleb tähele panna, et ärevuse farmakoteraapia sihtmärk on muutuv. Mida on püütud ravida, ei ole psühhiaatrias invariantne, muutlikust näitlikustab suurepäraselt kas või tänavune Ameerika Psühhiaatriaassotsiatsiooni üleminek diagnostiliselt süsteemilt DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) uuele DSM-5-le, mis muu hulgas muutis ka ärevushäirete liigitust ja diagnoosimist.

Alusfarmakoloogiline ja kliiniline käsitus on ärevuse farmakoteraapias tänapäeval silmatorkavalt erinevad. Farmakoloogiaõpikutes räägitakse ärevusevastaste ravimite rubriigis bensodiasepiinidest, barbituraatidest, asaperoonidest, antihistamiinsetest ravimitest, beeta-blokaatoritest, propaandioolkarbamaatidest ja ka alkoholist. Kliinilises psühhiaatrias aga soovitatakse ärevushäirete raviks antidepressante, generaliseerunud ärevushäire puhul ka pregabaliini, kuid bensodiasepiinid ja serotoniini 5-HT_{1A} retseptorite agonistid ei ole palju prominentsemad kui mõned teise põlvkonna antipsühhootikumid ja antikongulsandid (5, 6). Suurel üldistusastmel on nüüdisaegsete ärevushäirete ravimite kasutamise eelised ja puudused näidatud tabelis 1. Ravimeid, mida ärevushäirete ravimisel püütakse kasutada, on veel palju rohkem. Näiteks kasutatakse generaliseerunud ärevushäire ravimisel ka antikongulsante ja näiteks agomelatiini, memantiini, ondansetrooni ja rilusooli; ilma vastava soovituseta, kuid ärevuseravis siiski kasutamist leidnud ravimitest on seni enim

Tabel 1. Ärevushäirete ravimite eelised ja puudused. Tabel põhineb Ülemaailmse Bioloogilise Psühhiaatria Seltside Föderatsiooni (*World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP*) ravijuhendil (6)

Ravim või ravimirühm	Eelised	Puudused
Selektiivselt serotoniini tagasihaaret pärssivad ravimid (SSRI-d)	Küllaldased kliinilised uuringud kõikide ärevushäiretega; ei tekita sõltuvust; suhteliselt ohutud liiga suure annuse sissevõtmisel	Toime algus 2–6 nädala pärast; ravi algul närvilisus, iiveldus, rahutus, seksuaalfunktsiooni häired ja muud kõrvalnähud; ravi katkestamisel nn poolelijätmise-sündroom (<i>discontinuation syndrome</i>)
Serotoniini ja noradrenaliini tagasihaaret pärssivad ravimid (SNRI-d)	Küllaldased kliinilised uuringud; ei tekita sõltuvust; suhteliselt ohutud liiga suure annuse sissevõtmisel	Toime algus 2–6 nädala pärast; iiveldus, vererõhu võimalik tõus jm kõrvalnähud; ravi katkestamisel nn poolelijätmise-sündroom
Pregabaliin	Küllaldased kliinilised uuringud; ei tekita sõltuvust; toime kiire algus	Peapööritus, kesknärvisüsteemi pärssimine jm kõrvalnähud
Kvetiapiin	Esialgused kliinilised uuringud paljulubavad; ei tekita sõltuvust; toime kiire algus	Unisus, kehakaalu tõus jm kõrvalnähud
Tritsüklilised antidepressandid	Küllaldased kliinilised uuringud (kuid mitte sotsiaalse ärevushäire ja posttraumaatilise stressihäire kohta); ei tekita sõltuvust	Toime algus 2–6 nädala pärast; antikolinergilised efektid; kardiovaskulaarsed kõrvalnähud; kehakaalu tõus jm kõrvalnähud; liiga suure annuse võtmisel võib olla letaalne tagajärg
Bensodiasepiinid	Toime kiire algus; küllaldased kliinilised uuringud; suhteliselt ohutud liiga suure annuse sissevõtmisel	Võimalik sõltuvus, pärsitus, reaktsiooniaja pikenemine jms kõrvalnähud; paradoksaalsed reaktsioonid vanematel patsientidel
Moklobemiid (RIMA)	Ei tekita sõltuvust; soodne kõrvaltoimete profiil; suhteliselt ohutu liiga suure annuse sissevõtmisel	Toime algus 2–6 nädala pärast; kliiniliste uuringute tulemused sotsiaalse ärevushäire ravimisel vastuolulised ja teiste ärevushäirete puhul puudub tõendusmaterjal tõhususe kohta
Teised monoamiinide oksüdaasi (MAO) inhibiitorid	Ei tekita sõltuvust	Toime algus 2–6 nädala pärast; vähe uuringuid, mis kinnitavad paanikahäire ja sotsiaalse ärevushäire ravimise tõhusust; kõrvaltoimed ja ravimite interaktsioonid võivad olla ohtlikud
Buspiroon	Ei tekita sõltuvust; suhteliselt ohutu liiga suure annuse sissevõtmisel	Toime algus 2–6 nädala pärast; tõhusus tõestatud vaid generaliseerunud ärevushäire sümptomite vastu; peapööritus, iiveldus jm kõrvalnähud
Hüdroksüsiin	Ei tekita sõltuvust	Tõhusus tõestatud vaid generaliseerunud ärevushäire ravis; pärsitus jm kõrvalnähud; pikaajalise ravi tulemuste kohta andmeid vähe

lootustandvad kvetiapiin, valproehape ja agomelatiin (7).

Ülemaailmse Bioloogilise Psühhiaatria Seltside Föderatsiooni (*World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, WFSBP) töörühma koostatud ravijuhendis on soovitatud esmavalikuna kasutada selektiivselt serotoniini tagasihaaret pärssivaid (SSRI), serotoniini ja noradrenaliini tagasihaaret pärssivaid (SNRI) depressiooniravimeid või kaltsiumikanalite talitlust moduleerivat pregabaliini (6). Ravijuhendites on mõnede ärevushäirete puhul soovitatud ka tritsükililisi antidepressante, mille efektiivsus pole väiksem, kuid kõrvaltoimed on halvemini talutavad. Bensodiasepiinid küll leiavad soovitamist, kuid üksnes patsientidele, kellel esmavaliku ravimid ei ole aidanud ja kellel ei ole olnud sõltuvushäireid. Igapäevases praktikas on bensodiasepiinid siiski väga laialdaselt kasutusel ja ilmselt ei olegi tehtud väga põhjalikke võrdlusuuringuid nende tõhususe ja ohutuse kohta (8).

Korduvad muutused psüühikahäirete klassifikatsioonides ning bioloogiliste tunnuste seni täielik puudumine psühhiaatrilises diagnostikas ei ole tulnud kasuks kogu eriala laiemale retseptioonile. Ometi ei ole kahtlust vaimu ja hinge häirivate ajuhaiguste reaalsuses ega selles, et kunagi, ja tõenäoliselt üsna peagi, saame ka neid diagnoosida füüsikaliste ja keemiliste meetoditega. Ärevushäirete keskseks tunnuseks ja patogeneetiliseks probleemiks on raskesti talutav painav muretsemine, sisemine pinge, hirm eesootava ees, millega kaasnevad sageli kehalised vaevused. Just seda painavat ärevust tuimestavad hästi ja kiiresti trankvilliseerivad-vaigistavad ravimid, mille kasutamises on ärevusevastane farmakoloogia peaaegu kogu oma ajaloo jooksul seisnenud. Meditsiinis domineerisid XIX sajandi lõpust esimese maailmasõjani vaigistavate ravimite (rohketes oopiumi sisaldavate patentravimite kõrval, mille koostis Harrisoni narkootiliste ainete maksustamise seaduseni (1914) oli enamasti saladuses) broomi soolad ja karumustika alkaloidid ehk vegetosedatiivsed trankvillisaatorid, uinutina kloraalhüdraat. Barbituraatide sünteesimine XX sajandi algul Josef von Meringi ja Hermann Emil Fischeri poolt andis farmakoloogiale palju uusi rahustava ja uinutava toimega keemilisi ühendeid, mille kasutamine kujunes laialdaseks, ja nagu ärevuseravimitega ikka, väljus meditsiiniliste rakenduste

piiridest. Kuna barbituraadid muudavad teiste ravimite metabolismi, põhjustavad tugeva psüühilise ja füüsilise sõltuvuse, suurendavad alkoholiga vastastikku üksteise toksilisust ja pärsivad eluohtlikult hingamiskeskust, käivitas barbituraatide müügiedu ulatusliku ravimiarenduse vähem pärssivate ja ohtlike rahustite loomiseks. Pärast teist maailmasõda pakkusid mitmed ravimifirmad väidetavalt barbituraatide ees eeliseid omavaid trankvillisaatoreid, kuid need kas ei osutunud ohutumateks või ei olnud farmakokineetilistelt omadustelt sobivad (9).

Valdkonna uueks revolutsiooniks kujunes 1,4-bensodiasepiinide pooljuhuslik sünteesimine Leo Sternbachi poolt ravimifirmas F. Hoffmann-La Roche. Esimest bensodiasepiini kloordiasepoksiidi, sellele järgnenud diasepaami ja paljusid keemiliselt sarnaseid ühendeid hakati välja kirjutama igal aastal sadadele miljonitele ärevuse ja unetuse käes vaevlejatele. Bensodiasepiinid on lisaks anksiolüütilisele ja pärssivale uinutavale efektile head krambivastase toimega farmakonid ja lõõgastavad lihaseid. Laias kasutajaskonnas ilmsesid paraku ka bensodiasepiinide ebasoovitavad toimed (amneesia, liiklusohtlikkus, kukkumised, vastastikune toime tugevdamine etüülalkoholiga), mis suurel määral põhinevad kesknärvisüsteemi üldisel pärssimisel. Seejuures on õpetlik meelde tuletada, et reklaam kloordiasepoksiidi müüki toomisel lubas, et patsiendid muutuvad aktiivsemateks ja paremateks suhtlejateks (10). Patsiendid, kellele ravim algselt mõeldud oli, kannatasid niivõrd sügava häire all, et bensodiasepiinide üldisel pärssival toimel ei olnud neil kliinilist tähtsust. Bensodiasepiinistruktuuriga rahustid aitasid ka selgitada gamma-aminovõihappe (GABA), peaju peamise pidurdusvirgatsaine rolli anksiolüüsis.

Anksiogeensed farmakonid ja lootused neuropeptiididele ärevushäirete ravis

Autori esimesed kogemused eksperimentaalses ja kliinilises psühhofarmakoloogias pärinevad 1980. aastatest, mil bensodiasepiinide tarvitamisel ilmnevatele sõltuvusprobleemidele hakati suurt tähelepanu pöörama. Kartus sõltuvuse ees sundis pühendumata uutele võimalikele farmakoloogilistele mehhanismidele nii gamma-amino-

võihappe-ergilises närviimpulsi ülekandes kui ka laiemalt. Tartu farmakoloogid ja psühhiaatrid pühendasid palju aega näiteks fenibuti (beeta-fenüül-GABA) toime ja efektiivsuse uuringutele (11, 12).

Teiseks arengut suunavaks teguriks oli tähelepanek, et 1977. aastal avastatud bensodiasepiiniretseptorite kaudu saab GABA-ergilist neurotransmissiooni mitte ainult elavdada, vaid ka nõrgendada. Kuigi pöördagonistide – farmakonide, mis seonduvad retseptoriga nagu agonistid, kuid avaldavad neile vastupidist toimet – olemasolu võimalus oli adrenoretseptorite uurimisest juba teada, andis ärevust ja hirmu suurendavate GABA-süsteemi pärssivate modulaatorite loomine osalise ja pöördagonismi uurimisele uue impulsi (13). Peale selle, bensodiasepiiniretseptorite pöördagonistide loomine andis tõuke anksiogeensete ehk ärevust ja hirmu suurendavate ravimite toime uurimisele, mille toimemehhanismidele oli pühendatud autori väitekirj meditsiinikandidaadi kraadi taotlemisel (14). Selliseid ravimeid (näiteks johimbiin ja kofeiin) oli teada ka enne, millel on suuremates annustes ärevust suurendav toime, kuid näiteks mitmel beetakarboliinide hulka kuuluval keemilisel ühendil väljendub ärevust suurendav toime esimesena üsna väikestes annustes.

Enesestmõistetavalt pole anksiogeensetel ravimitel kliinilises psühhofarmakoloogias perspektiivi, kuigi neid ühendab psühhostimuleeriv toime, mille alusel need farmakonid soodustavad õppimist ja mälu. Anksiogeensed farmakonid pakuvad aga erakordselt hea võimaluse siirdemeditsiinile, võimaldades loomkatsetes kõige suuremat konstruktiivsust. Loomkatsemudelite kasutamisel tuleb kõigepealt veenduda, kas neis mõõdetakse ikkagi seda, mis kliiniliselt oluline, aga kuna me katseloomade emotsionaalse seisundi kohta küsida ei saa, pole näiteks rahustava toime uurimisel mudeli asjakohasust sugugi lihtne kindlaks teha. Kui aga inimesel ärevust tekitav ravim katselooma käitumise pealtnäha ärevamaks muudab, on rohkem põhjust arvata, et käitumismuutuse aluseks on samalaadsed neurobioloogilised protsessid kui inimestel ärevuse ajal.

1980.–1990. aastatel andis ärevushäirete farmakoloogiale palju lootusi neuropeptiidide rolli uurimine. Pärast Tomas Hökfelti ja tema kaastöötajate avastust, et närvi-

rakud üldjuhul sünteesivad, säilitavad ja kasutavad virgatsainena rohkem kui üht keemilist ühendit, kusjuures enamasti on kaasvirgatsaineks neuropeptiidid (15), puhkes peptiidibuum. Kuna peptiidid ei läbi hästi hematoentsefaalset barjääri, alustasid paljud ravimifirmad neuropeptiidiretseptorite mõjustamiseks mittepeptiidse struktuuriga agonistide ja eriti antagonistide loomist. Neuropeptiidide retseptorite kaudu toimivatel ravimitel peaks teoreetiliselt olema eeliseid toime valikulisuse ja kõrvaltoimete vähesuse suhtes. Neuropeptiidide sisaldus ajus on mitu suurusjärku väiksem kui klassikalistel virgatsainetel ja retseptorite ligandid avaldavad toimet väga väikestes kontsentratsioonides. Neuropeptiidide vabanemine on närviimpulsi ülekande väikse aktiivsuse puhul väike või puudub üldse. Peptiidide säilitatakse nendes säilituspõiekestes, millest virgatsained vabanevad ainult neuronite tavapärase laenglemise kiirenemisel või hooglaenglemise (*burst firing*) ajal.

Uute anksiolüütikumide otsingutel on tehtud panuseid mitmele neuropeptiidile, suurimad ilmselt kortikotropiini vabastusfaktorile (CRF). CRFi retseptorite blokeerimine hoiab ära hüpotalamuse-hüpopüüsi-neerupeatiste teljel stressivastuse tekke, lisaks sellele on peaaegu takistatud CRFi toime virgatsainena. Mõlemat CRFi retseptorite alatüüpi leidub paljudes peaaegu piirkondades, CRFi ärevust suurendavat toimet vahendavaid CRF₁ retseptoreid on eriti rikkalikult neokorteksis, haistmissibulais, hipokampus, väikeaju koos ning mandelkeha mediaalses ja basolateraalses tuumas (16). Praegu on uuringuteks valida mitme CRF₁ retseptorite mittepeptiidse antagonisti vahel, kuid hoolimata efektiivsusest loomkatsemudelites (17) ei ole mitte ükski neist ennast kliinilistes uuringutes tõestanud. Vahest on põhjus selles, et CRF₁ retseptorite blokeerimine häirib stressiga toimetuleku füsioloogilist dünaamikat, kuna takistatud ei ole mitte ainult patoloogiline liigaktiivsus, vaid ka oluline osa tavapärasest stressivastusest. Meie katsed on näidanud, et kuigi CRF₁ retseptorite antagonistidel on mitmes ärevuse- ja depressioonivastase toime katsus ootuspärane toime (18), pole pikaajalisel ravimi manustamisel ilmnevad muutused nii lihtsalt tõlgendatavad. Näiteks ei kõrvalda CRF₁ retseptorite antagonistid noradrenergiliste närviteede kahjustamisel

tekkivat püsivat ärevusseisundit. Kohanemine igapäevase lühiajalise stressiga hõlmab muutusi noradrenergilise süsteemi aktiivsuse koordineerimises transkriptsioonitasandil, kuid CRF₁ retseptorite antagonisti manustamisel neid kohanemiseks vajalikke muutusi ei teki (18, 19).

Tartu farmakoloogid, füsioloogid ja psühhiaatrid andsid olulise panuse kolestsüstokiniini (CCK) tähtsuse avastamisele ärevusseisundite tekkes. Tomas Hökfelti rühm Karolinska Instituudis avastas 1980. aastal CCK kaasvirgatsainena dopamiini-neuronites (20) ning sellest puhkes CCK kui skisofreenia ja sõltuvusseisundite võimaliku moduleerija uurimise buum. CCK esineb ka GABA kaasvirgatsainena ning CCK ja GABA vahel esineb funktsionaalset antagonismi. CCK retseptorite agonistid kutsuvad katseloomadel esile anksiogeensete iseloomulikke käitumusmuutusi nii närilistel kui ka ahvidel ja paanikahooge inimestel (21). CCK retseptorite antagonistid, enamasti CCK_B (ehk CCK₁) retseptori alatüübi antagonistid, on paljudes katsetes avaldanud anksiolüütilist toimet. Kindlasti kõrvaldavad CCK_B retseptorite antagonistid ärevuse ja paanika, mis on välja kutsutud retseptorite agonistide manustamisega. CCK retseptorite antagonistid ei kõrvalda aga üldjuhul loomkatsetes teiste anksiogeensete farmakonide mõju ega ole osutunud efektiivseks ka ärevushäirete ravimisel (22). Mitmes eksperimendis on CCK käitunud signaalina, mille mõju sõltub kvalitatiivselt keskkonnast (23, 24) ja praegu ei näi olevat põhjust välistada võimalust, et CCK retseptorite ligandidega saab ravida ärevushäireid osal patsientidest, kellel häire on välja kujunenud muutuste alusel aju CCK-ergilises närviimpulsi ülekandes.

Väga tugev anksiolüütiline-trankvilliseeriv toime ilmneb neuropeptiid Y (NPY) ajusisesel manustamisel. NPY anksiolüütilist toimet vahendavad kindlasti Y₁ retseptorid (25, 26) ja mitmes ajupiirkonnas (29) tõenäoliselt ka NPY Y₂ retseptorid (27, 28). NPY Y₁ retseptorite agonistide kasutamist rahustitena piirab aga nende tugev söögiisu suurendav toime.

Alternatiiviks bensodiasepiinidele ja antidepressantidele on pigem viimastega mõneti sarnanevad asapirodekaandiooni derivaadid, peamiselt buspiroon. Asapirodekaandiooni derivaadid ehk lihtsamalt asapiroonid, mille toimes on kõige olulisemaks komponendiks osaline agonism 5-HT_{1A}

retseptoritel, ei tekita sõltuvust, kuid need ravimid ei rahusta kiiresti ja anksiolüütilise toime arenemine ärevushäire ravimisel on aeglane (30). Neil puudub ka uinutav, lihaseid lõõgastav ja krambivastane toime ning selline toime profiil aitas kaasa anksiolüütikumi mõiste levimisele trankvillisaatorite asemel. Buspirooni anksiolüütiline toime avastati toksikoloogiliste uuringute käigus ajal, mil buspirooni arendati võimaliku psühhoosivastase ravimina. Nimelt on buspiroonil ka arvestatav dopamiini D₂ retseptoreid blokeeriv toime ning ka mõningane serotoniini 5-HT₂ retseptoreid blokeeriv toime. Buspirooni pikaajalisel manustamisel ahvidele tuli ilmsiks ravimi agressiivsusevastane toime, mis on trankvillisaatoritele iseloomulik. Buspirooni tõhusus ärevushäirete ravimisel on aga osutunud algul arvatust väiksemaks (6). Ebaselgeks on jäänud ka aine täpne toimemehhanism, kuna buspirooni analoogid, mis seonduvad valikulisemalt 5-HT_{1A} retseptoritega, ei avalda kliiniliselt olulist ärevusevastast toimet. Samas on neil ilmne agressiivse käitumise vastane efekt (14). Mõned teadlased on buspiroonile välja pakkunud uusi rakendusi, näiteks Parkinsoni tõve ravi, Alzheimeri tõve või ajuvigastusega kaasnevate käitumishäirete ravi (31).

Ärevushäirete farmakoteraapia võimalikud arengutsenaariumid

Ideaalse anksiolüütikumi toime algab kiiresti, kuid ei arene kesknärvisüsteemi niivõrd ulatuslikult pärssivaks, et häirida igapäevaelu ja -tööd, sealhulgas autojuhtimist. Ideaalse rahusti suhtes ei teki tolerantsust, see ei interakteeru etüülalkoholiga ja selle pikaajalise tarvitamise käigus ei arene ravimisõltuvus. Sellise universaalselt parima ravimi võimalikkus ei ole mõistagi kindel ja peab arvestama ka teistlaadsete kõrvaltoimete võimalusega.

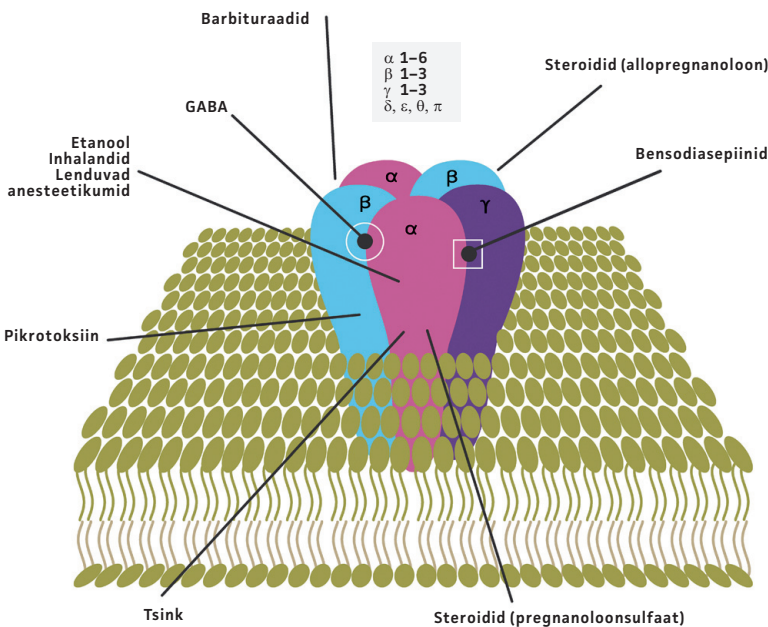
Kõige lootustandvamateks arengusuundadeks võiks praegu pidada suure molekulaarse selektiivsusega GABA- ja glutamaadiretseptorite kaudu toimivaid farmakone, sealhulgas nende retseptorikomplekside nn funktsionaalselt kallutatud modulaatoreid, aga ka endokannabinoidide talitlust moduleerivaid ravimeid. Tõenäoliselt tuleb ravimiarendusel siiski arvestada ideaali kättesaamatusega ja teha uute ravimite loomisel erilaadseid kompromisse. Ärevushäirete ravim ei pea tingimata kiiresti

rahustav olema tingimusel, et toime kiire algusega ravimid on samuti käepärast; ravimisõltuvus suhteliselt ohutust farmakonist ei ole samuti ületamatu probleem. Suurem osa ärevust kiiresti leevendavaist ravimeist ning mitmed ärevust suurendavad farmakonid toimivad GABA retseptorikompleksi kaudu (vt joonis 1). GABA_A retseptorid on osaks kloorioonide kanali funktsioone täitvast viiest valgumolekulist koosnevast kompleksist, millel asub ka bensodiasepiinireseptor ja palju teisi ravimite seondumiskohti (32). Ärevust vähendavad ravimid kas suurendavad GABA võimet avada kloriidkanaleid või teevad seda ka ise, põhjustades niiviisi närviraku membraani hüperpolarisatsiooni ja närvisignaali vastuvõtlikkuse vähenemise. GABA_A retseptorikompleks koosneb alaühikutest, millel on ulatuslik geneetiline variatiivsus: alfa-ühikuid koodib kuus erinevat geeni, beeta-ühikuid neli ja gamma-ühikuid kolm (33). GABA enda seondumiskoht on alfa- ja beetaühikute vahel ning bensodiasepiinireseptor alfa- ja gammaühikute vahel. Kuna erinevate geenide kooditud alaühikutel on talitluslikke erinevusi, alaühikud võivad esineda mõnevõrra erinevates kombinatsioonides ja erinevatel kombinatsioonidel pole

ajus identne paiknemismuster, kerkib mõistagi esile väga oluline küsimus, kas võivad eksisteerida anksioselectiivsed GABA_A retseptorikompleksid, mille suhtes valikulise toimega ravimid aitaksid leevendada ärevust, kuid mis raviannustes ei pärsiks kesknärvisüsteemi üldiselt ega põhjustaks ka ravimisõltuvust. Mõned uuringud on näidanud, et α_1 -ühikuid sisaldavate GABA retseptorite stimuleerimine on peamine sedatiivse efekti kandja, α_2 -ühikuid sisaldavate GABA retseptorite (mis moodustavad GABA retseptoritest umbes viiendiku) kaudu saab aga ärevusevastast toimet avaldada valikulisemalt (34). Anksioselectiivset toimet loodetakse ka α_3 -ühikuid sisaldavate GABA retseptorite valikulisest stimuleerimisest (35, 36).

Kui GABA_A retseptorikompleksi kaudu toimivad rahustid tugevdavad peaaegu molekulaarsel tasemel pidurdusprotsesse, siis põhimõtteliselt sama efekti võiks saavutada erutusprotsesside nõrgendamisega. Peaju peamiseks erutusvirgatsaineks on glutamaat, mille toimet vahendab mitu retseptorite tüüpi, mis jagatakse kahte rühma: ionotroopsed ja metabotroopsed glutamaadireseptorid. Ionotroopsete glutamaadireseptorite antagonistidel on mitmekesine toimespekter ja nad ei sobi rahustiteks. Ka ionotroopsete glutamaadireseptorite molekulaarse struktuuri on kompleksne ning seda saab mõjustada valikulisemalt. Lootustandvad on olnud samuti mõnede metabotroopsete, G-alkude kaudu signaali vahendavate glutamaadireseptorite ligandide arendamise katsed ärevusevastaste ravimitena (37–39).

GABA ja glutamaadi kontrollitavatele ioonkanalitele lisaks võivad ärevuse ravisihtmärkidena arvesse tulla ka teised ioonkanalid. Pregabaliin seondub suure afiinsusega P/Q-tüüpi pingetundlike kaltsiumikanalite $\alpha_2\delta$ -1 valguga ja vähendab selle kaudu kaltsiumist sõltuvat virgatsainete säilituspõiekestes fusiooni neuroni membraaniga ja virgatsainete vabanemist (40). Glutamaadi ja monoamiinide vabanemise vähenemine pregabaliini mõjul võib olla selle ravimi ärevusevastase toime aluseks ja võimalikuks ärevuse uute ravimite toimemehhanismiks. Viimastel aastatel on avastatud rohkesti uusi ioonkanalite tüüpe, mille seas on mitmeid potentsiaalseid ravimisihtmärke (41). Väga võimalusterohkena ravimiarendusele näib ka endokannabinoidisüsteem, mille farmako-



Joonis 1. GABA retseptorikompleksi skeem. GABA_A retseptor on osa kloriidkanalist. Kompleks koosneb viiest valgumolekulist. Neid molekule koodib parkümmend geeni. Kompleksis on alati kaks alfa- ja kaks beetaühikut, kuid näiteks võimalikke alfaühikuid on kuus ja ajus esinevad erinevad alaühikute kombinatsioonid. Retseptorikompleksil on palju erinevaid ravimite seondumiskohti ning sellest, kuhu täpselt ravim seondub, sõltuvad toime iseärasused.

loogiline moduleerimine lisaks retseptorite agonistidele ja antagonistidele on võimalik endokannabinoidide sünteesi ja transpordi kaudu (42).

Ravimiarendus on siiani suunatud niisuguste ravimite loomisele, mis eeldatavasti aitaksid kõiki vastava häire all kannatavaid patsiente. Tõendus põhine meditsiin kasutab kontrollitud juhulikustatud uuringuid, mille ülesehitus praegu võimaldabki saada platseebost parema tulemuse vaid universaalselt toimivate ravimitega. Kuna senistest ravimitest paremaid luua on muutunud raskeks, on mitmed ravimifirmad loobunud kesknärvisüsteemi ravimite arendamisest üldse, teistel pole aga lootus luua uus suure läbimüügiga ravim veel kadunud. Teadagi on ärevus laialt levinud vaevus ja ärevusravimi potentsiaalsete tarbijate arv suur. Teiselt poolt, psühhiaatriliste häirete klassifikatsiooni bioloogiliste aluste puudumine toidab arvamust, et peamiste häirete patogeneetilised alusmehhanismid on mitmekesised ja ravimite kasutamine peaks olema rohkem personaliseeritud. Personaalsema farmakoterapia eelduseks on mõistagi arvestatava suurusega valik erineva toimemehhanismiga ravimitest. Kokkuvõtte mõnedest selles artiklis käsitletud võimalustest on esitatud joonisel 2.

Lisaks eespool nimetatud arengusuundadele võib siinkohal tuua täiendust ravimiarendus, mis keskendub sihtmärkide kombineerimisele (43). Ärevushäirete ravis võivad mitme sihtmärgiga seonduvad ja kokkuvõttes tasakaalustatud toimega ravimid, näiteks serotoniinisüsteemi ja aminohappeid kasutava neurotransmissiooni koosmoduleerimisega ravimid, optimeerida ravivastust, kuid kaasasündinud individuaalsete eripärade tõttu igas neurokeemilises süsteemis sellised ravimid tõenäoliselt ei sobi võrdselt hästi kõikidele patsientidele.

Meditsiinitehnoloogiate areng aga tõenäoliselt suurendab personaliseeritud psühhiaatrias juba ettenähtavas tulevikus. Üheks realistlikuks strateegiaks on pikaajalise ravitulemuse ennustamine varajase ravivastuse abil, mis aitaks kiiremini leida sobivaima raviviisi (44). Personaalse meditsiini arenemise käigus võivad kaalumisele tulla aga ka täiesti uued meetodid, näiteks ajusisene anksiolüütikumide manustamine. Ravimite toimetamine kindlasse ajupiirkonda on mõistagi invasiivne, kuid niisuguse

PRAEGU

RAVI

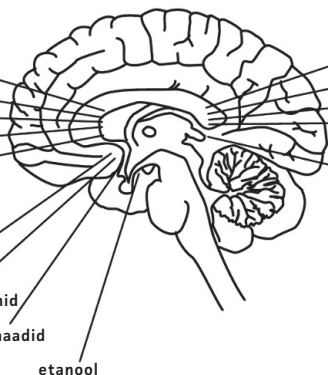
- bensodiasepiinid
- SSRI-d
- SNRI-d
- pregabaliin
- buspiron

SÜMPTOMITE LEEVENDAMINE

- bensodiasepiinid
- antihistamiinsed ravimid
- proopaandioolkarbamaadid
- etanol

TULEVIKUS?

- GABA modulaatorid
- glutamaadi modulaatorid
- neurotrofiinid
- neuropeptiidid
CRF, CCK, NPY, NPS
- CB₁ modulaatorid



Joonis 2. Ärevusevastased ravimid praegu ja tulevikus.

Mõned ärevuseravimid leevendavad ärevuse kiiresti, kuid mitte kõik neist ei sobi pikaajaliseks kasutamiseks kas kõrvaltoimete tõttu või vähesel tõhususe tõttu ärevushäire vastu pikemas perspektiivis. Seevastu võib ärevushäire ravimiseks sobida ravim, mis ärevust ühekordselt manustatuna üldse ei kõrvalda, ja mõnel patsiendil isegi ajutiselt suurendab. Missugused ravimid lisanduvad ärevushäirete ravisse tulevikus, selgub mõistagi edaspidi, kuid skeemil on nimetatud mõned aktiivsed uurimissuunad. CB₁ – 1. tüüpi kannabinoidiretseptorid, CCK – kolestsüstokiniin, CRF – kortikotropiini vabastusfaktor, GABA – gamma-aminovõihape, NPY – neuropeptiid Y, NPS – neuropeptiid S, SNRI – serotoniini ja noradrenaliini tagasihaaret pärssiv aine, SSRI – selektiivselt serotoniini tagasihaaret pärssiv aine.

ärevushäire korral, mis elukvaliteeti väga oluliselt halvendab, võib risk õigustatud olla. Selline ravimeetod avardaks oluliselt ravimite valikut, kuna süsteemselt manustatuna ei jõua närvikasvufaktorid ja neuropeptiidid suuremasse osasse kesknärvisüsteemist ning mitmete teiste ravimite soovitud toime ja kõrvaltoimete suhe paraneks selle piiratumast levikust ajus (45).

Lisaks sellistele neuropeptiididele nagu CRF, CCK ja NPY võib molekulaarselt mitmekesise sihtmärgiga ravimi toimeprofiili kuuluda interferents opioidide, oreksiini, tahhükiniinide ja ehk veel mõne peptiidisüsteemiga. Uueks paljulubavaks sihtmärgiks on neuropeptiid S (NPS) vahendatav närviimpulsi ülekande. NPS on 20 aminohappest koosnev peptiid, mida sünteesib väike arv närvirakke evolutsiooniliselt vanemates ajuosades, kuid selle retseptoreid (NPSR1) leidub mitmes emotsioone ja motivatsioone reguleerivas ajupiirkonnas (46). NPSi manustamisel katseloomadele on ilmnunud nii käitumisaktiivsust suurendavad kui anksiolüütilised efektid ning see ei ole tavaline, kuna tuntud anksiolüütilised ravimid pigem vähendavad aktiivsust ja psüühikat stimuleerivad keemilised ühendid on suuremates annustes anksiogeensed. Inimestel esineb NPSR1 koodivas geenis üksiknukleotiidpolü-

morfism (rs324981), mis tingib aminohappe vahetuse (Asn¹⁰⁷Ile) närvisignaali ülekandele olulises retseptoriosas, mistõttu T-alleeli kooditud retseptori ülekandetõhusus on A-alleeli kooditud retseptoriga võrreldes kümme korda suurem (46). Oleme leidnud, et rahvastiku suhtes esinduslikus valimis on AA-homosügootidel kõrgem neurootilisus ja TT-homosügootidel kõrgem düsfunktsionaalne impulsiivsus (47). Esimesel juhul on suurem tõenäosus ärevus- ja afektiivsete häirete (48) ning teisel juhul haigusliku alkoholitarvitamise väljakujunemiseks. Need tulemused on heaks näiteks sageli esinevate geenivariantide keskkonnast sõltuva seose kohta psühhiaatriliste häiretega ning võivad aidata kaasa ärevushäirete uute ravimite loomisele ja nende optimeeritud personaalsele kasutamisele.

AUTORI VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Huvikonflikt puudub.

SUMMARY

Psychopharmacology of anxiety disorders: from Schmiedeberg to tomorrow

Jaanus Harro^{1,2}

Since prehistorical times humans have relieved anxiety by chemical means. Psychiatry made use of a variety of sedatives in the 19th century, but the development of barbiturates one hundred years ago defined a new mainstream that was further profoundly changed with the serendipitous discovery of 1,4-benzodiazepines. Benzodiazepine tranquilizers not only provide rapid relief of anxiety but exert also an anticonvulsant, myorelaxant and hypnotic effect. While relatively safe as single treatment, drug interactions, especially with ethyl alcohol, are potentially dangerous, and overall sedation as well as the capacity to produce dependence limit relaying on these compounds. Reduction in benzodiazepine use has become possible owing to the rise of antidepressants such as selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors that have become the first-line treatments of anxiety disorders. The 2013

Oswald Schmiedeberg Lecture described recent attempts to develop principally novel anxiolytics, with particular focus on neuropeptide systems. Among promising approaches are the selective modulators of GABA- and glutamatergic and endocannabinoid neurotransmission as well as neuropeptide receptor antagonists and multitarget drugs that are ushering in the era of more personalized pharmacotherapy.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Muscholl E. The evolution of experimental pharmacology as a biological science: the pioneering work of Buchheim and Schmiedeberg. *Br J Pharmacol* 1995;116:2155–9.
- Ban TA. Pharmacotherapy of mental illness – a historical analysis. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 25:709–27.
- Müller U, Fletcher PC, Steinberg H. The origin of pharmacopsychology: Emil Kraepelin's experiments in Leipzig, Dorpat and Heidelberg (1882–1892). *Psychopharmacology* 2006;184:131–8.
- Lewin L. *Phantastica. Die Betäubenden und Erregenden Genussmittel*. Berlin 1924.
- Nash JR, Nutt DJ. Pharmacotherapy of anxiety. In: Sibley D, Hanin I, Kuhar M, Skolnick P, eds. *Handbook of contemporary neuropharmacology*. Wiley; 2007;2:59–91.
- Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:248–312.
- Buoli M, Caldiroli A, Caletti E, et al. New approaches to the pharmacological management of generalized anxiety disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:175–84.
- Offidani E, Guidi J, Tomba E, Fava GA. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2013;82:355–62.
- Harro J. Uimastite ajastu. *Tartu Ülikooli Kirjastus*; 2006.
- López-Munos F, Alamo C, Garcia-Garcia P. The discovery of chlordiazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: Half a century of anxiolytic drugs. *J Anxiety Disord* 2011;25:554–62.
- Allikmets LH, Rago LK, Nurk AM. Effect of bicuculline, a blocker of GABA receptors, on the effect of phenibut and diazepam. *Bull Exp Biol Med* 1982;93:621–3.
- Rago LK, Kiiwet RAK, Harro JE, Allikmets LH. Benzodiazepine binding sites in mice forebrain and kidneys – evidence for similar regulation by GABA agonists. *Pharmacol Biochem Behav* 1986;24:1–3.
- Dorow R, Horowski R, Paschelke G, Amin M, Braestrup C. Severe anxiety induced by FG 7142, a beta-carboline ligand for benzodiazepine receptors. *Lancet* 1983;2(8341):98–9.
- Harro J. Peajaju kolestüstokiniini- ja bensodiasepiiniiretseptorite roll anksiogeensete ja anksiolüütiliste keemiliste ühendite toimemehhanismis (vene keeles). *Tartu Ülikool* 1990.
- Höckfelt T, Broberger C, Xu ZQ, et al. Neuropeptides – an overview. *Neuropharmacology* 2000;39:1337–56.
- Chalmers DT, Lovenberg TW, De Souza EB. Localization of novel corticotropin-releasing factor receptor (CRF2) mRNA expression to specific subcortical nuclei in rat brain: comparison with CRF1 receptor mRNA expression. *J Neurosci* 1995;15:6340–50.
- Nielsen DM. Corticotropin-releasing factor type-1 receptor antagonists: the next class of antidepressants? *Life Sci* 2006;78:909–19.
- Harro J, Tõnissaar M, Eller M. The effects of CRA 1000, a non-peptide antagonist of corticotropin-releasing factor receptor type 1, on adaptive behaviour in the rat. *Neuropeptides* 2001;35:100–9.
- Mällo T, Berggård C, Eller M et al. Effect of long-term blockade of CRF1 receptors on exploratory behaviour, monoamines and transcription factor AP-2. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;77:855–65.
- Höckfelt T, Rehfeld JF, Skirboll L, et al. Evidence for coexistence of dopamine and CCK in meso-limbic systems. *Nature* 1980;285:476–8.
- Harro J, Vasar E, Bradwejn J. Cholecystokinin in animal and human research on anxiety. *Trends Pharmacological Sci* 1993;14:244–9.
- Harro J. CCK and NPY as anti-anxiety treatment targets: promises, pitfalls and strategies. *Amino Acids* 2006;31:215–30.
- Wiertelak EP, Maier SF, Watkins LR. Cholecystokinin antianalgesia: safety cues abolish morphine analgesia. *Science* 1992;256:830–3.

¹Department of Psychology, Unit of Psychophysiology, University of Tartu, Tartu, Estonia;

²Estonian Centre of Behavioural and Health Sciences, Tartu, Estonia

Correspondence to: Jaanus Harro
jaanus.harro@ut.ee

Keywords: anxiety disorders, anxiolytics, neurobiology, history, personalized medicine

24. Dauge V, Pophillat M, Crete D, et al. Involvement of brain endogenous cholecystokinin in stress-induced impairment of spatial recognition memory. *Neuroscience* 2003;118:19–23.
25. Wahlestedt C, Pich EM, Koob GF, et al. Modulation of anxiety and neuropeptide Y-Y1 receptors by antisense oligonucleotides. *Science* 1993;259:528–31.
26. Kask A, Rågo L, Harro J. Anxiogenic-like effect of the neuropeptide Y Y1 receptor antagonist BIBP3226: antagonism with diazepam. *Eur J Pharmacol* 1996;317:R3–4.
27. Kask A, Rågo L, Harro J. Anxiolytic-like effects of NPY and NPY13–36 microinjected into vicinity of locus coeruleus in rats. *Brain Res* 1998;788:345–8.
28. Trent NL, Menard JL. Lateral septal infusions of the neuropeptide Y Y2 receptor agonist NPY(13–36) differentially affect different defensive behaviours in male Long-Evans rats. *Physiol Behav* 2013;110–111:20–9.
29. Kask A, Harro J, von Hörsten S, et al. The neurocircuitry and receptor subtypes mediating anxiolytic-like effects of neuropeptide Y. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:259–83.
30. Goa KL, Ward L. Buspirone: a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an anxiolytic. *Drugs* 1986;32:114–29.
31. Loane C, Politis M. Buspirone: what is it all about? *Brain Res* 2012;1461:111–8.
32. Iversen LL, Iversen SD, Bloom FE, Roth RH. Introduction to neuropsychopharmacology. Oxford University Press; 2009.
33. Berezhnoy D, Gravielle MC, Farb DH. Pharmacology of the GABAA receptor. In: Sibley D, Hanin I, Kuhar M, Skolnick P, eds. *Handbook of Contemporary Neuropharmacology*. Wiley 2007;1:465–568.
34. Engin E, Liu J, Rudolph U. α 1-Containing GABAA receptors: a target for the development of novel treatment strategies for CNS disorders. *Pharmacol Ther* 2012;136:142–52.
35. Trincavelli ML, Da Pozzo E, Daniele S, Martini C. The GABAA-BZR complex as a target for the development of anxiolytic drugs. *Curr Top Med Chem* 2012;12:254–69.
36. Skolnick P. Anxiolytic drugs: on a quest for the Holy Grail. *Trends Pharmacol Sci* 2012;33:611–20.
37. Emmitte KA. mGlu5 negative allosteric modulators: a patent review (2010–2012). *Expert Opin Ther Pat* 2013;23:393–408.
38. Robichaud AJ, Engers DW, Lindsley CW, Hopkins CR. Recent progress on the identification of metabotropic glutamate 4 receptor ligands and their potential utility as CNS therapeutics. *ACS Chem Neurosci* 2011;2:433–49.
39. Sheffler DJ, Pinkerton AB, Dahl R, et al. Recent progress in the synthesis and characterization of group II metabotropic glutamate 4 receptor allosteric modulators. *ACS Chem Neurosci* 2011;2:382–93.
40. Mico JA, Prieto R. Elucidating the mechanism of action of pregabalin: α 2 δ as a therapeutic target in anxiety. *CNS Drugs* 2012;26:637–48.
41. Waszkielewicz AM, Gunia A, Szkaradek N, et al. Ion channels as drug targets in central nervous system disorders. *Curr Med Chem* 2013;20:1241–85.
42. Micale V, Di Marzo V, Sulcova A, et al. Endocannabinoid system and mood disorders: priming a target for new therapies. *Pharmacol Ther* 2013;138:18–37.
43. Wong EH, Tarazi FI, Shahid M. The effectiveness of multi-target agents in schizophrenia and mood disorders: relevance of receptor signature to clinical action. *Pharmacol Ther* 2010;126:173–85.
44. Baldwin DS, Schweizer E, Xu Y, Lyndon G. Does early improvement predict endpoint response in patients with generalized anxiety disorder (GAD) treated with pregabalin or venlafaxine XR? *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:137–42.
45. Celada P, Bortolozzi A, Artigas F. Serotonin 5-HT1A receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research. *CNS Drugs* 2013;27:703–16.
46. Reinscheid RK. Neuropeptide S: anatomy, pharmacology, genetics and physiological functions. *Results Probl Cell Differ* 2008;46:145–58.
47. Laas K, Reif A, Kiive E, et al. A functional NPSR1 gene variant and environment shape personality and impulsive action: a longitudinal study. *J Psychopharmacol*; in press.
48. Laas K, Reif A, Akkermann, K, et al. Interaction of the neuropeptide S receptor gene Asn107Ile variant and environment: Contribution to affective and anxiety disorders, and suicidal behaviour. *Int J Neuropsychopharmacol*; in press.

Energiajookide liigne tarvitamine kutsu esile peavalu, unehäireid, ärrituvust ja väsimust

Seoses energiajookide tarbimise laialdase levikuga noorukite hulgas on kirjanduses palju diskuteeritud nende mõju üle noorukite tervisele. Energiajoogid sisaldavad rohkesti suhkrut ja kofeiini. Liigse suhkrutarbimise negatiivset mõju tervisele on palju uuritud, kofeiini liigtarbimisega seostatakse peavalu, unehäireid, väsimust ja kerget ärrituvust. Kofeiin on maailmas enam kasutatav psühhostimulant

ning ka põhjamaades on kohvi tarbimine laialt levinud. Ühe arusaama kohaselt võiks kofeiini päevaseks optimaalseks annuseks olla 100 mg. Selline hulk kofeiini sisaldub 0,2 l kohvijoois või 0,33 l energiajoogis, kuid 0,5 l energiajooki sisaldab juba 165 mg kofeiini.

Soomes korraldatud uuringus selgitati 2007. ja 2011. aastal küsitluse põhjal noorukite energiajookide tarbimise harjumusi. Ilmnes, et 44% küsitletutest kasutas energiajooke vähemasti vahetevahel, samas 2% tüdrukutest ja 4% poistest jõid energiajooke mitu korda päevas. Noorukid, kes tarbisid

energiajooke enam, kaebasid sagedamini peavalu, unehäireid, ärrituvust.

Uuringus ilmnes, et Soome noorukid joovad energiajooke vähemas hulgas, kui eeldati. Energiajookide liigtarvitajatel ilmnevad kofeiini liigse annustamisega seonduvad vaevused. Eestis ei ole samasuunalisi uuringuid tehtud. Energiajookide tarbimise mõjudest tuleks inimesi senisest enam teavitada.

ALLIKAS

Huhtinen H, Rimpelä A. Nuorison energiajuomien käyttö ja kofeiiniin liittyvät oireet. *Suomen Lääkäri-lehti* 2013;68:2451–5.