

Narkoloogia

NEUROPSÜHHO-FARMAKOLOOGIA JA NEUROBIOLOOGIA UUED SUUNAD DEPRESSIOONI JA ALKOHOLISÖLTUVUSE RAVIS

Vajadus uute kiiresti toimivate, tõhusate ja talutavate antidepressantide järele on suur. Samuti on vaatamata olulistele edusammudele alkoholisõltuvuse farmakoteraapias see probleem endiselt lõplikust lahendusest kaugel. Allpool on tutvustatud viimaste loom- ja kliiniliste uurimuste tulemusi neis valdkondades, keskendudes gamma-aminovõihappe (GABA) B retseptorile kui ravimikandidaatide sihtmärgile.

Praegu kasutusel olevatest antidepressantidest mõjutab enamik serotiniini ja/või dopamiini tagasihaaret sünapisis. Hiljutised uuringud tõendavad, et GABA-B1 retseptorite alaühikuline koostis moduleerib indiviidi vastuvõtlikkust stressile ja depressioonile. GABA-B retseptorid paiknevad nii presünapsis (inhibitoorsed autoreseptorid) kui postsünapsis, kus moduleerivad glutamaadi vabanemist ja aeglast postsünaptiilist pidurdust. GABA-B funktsioneerivate retseptorite puudumise või nende farmakoloogilise blokeerimise tulemuseks on antidepressiivne toime. GABA-B1b alaühiku puudumine geneetilisel põhjusel näib suurendavat vastupidavust, suurendades neurogeneesi hipokampuses, nii nagu antidepressantravigi. Samas, kui GABA-B1a alaühikut geneetilisel põhjusel ei ole, suurendab see vastuvõtlikkust stressile (1).

Samal ajal suurendab GABA-B1 blokaad aga ärevust. Selle probleemi üheks potentsiaalseks lahenduseks on PAMid: retseptori positiivsed allosteerilised modulaatorid, mis erinevalt näiteks GABA-B prototüüpsest agonistist baklofeenist moduleerivad retseptori funktsiooni

n-ö füsioloogilisemal moel, toimides ainult GABA juuresolekul. GABA-B sünteetilistel PAMidel on näidatud nii anksiolüütilist kui ka alkoholiga seonduva sõltuvuskäitumist allasuruvat toimet (2) ning need on seega ärevushäirete ja alkoholisõltuvuse uudsed ravimikandidaadid.

Ka baklofeeni – GABA-B agonisti ja GABA lipofiilse analoogi – kasutamine alkoholisõltuvuse ravis on vaatamata kõrvaltoimetele paljutõotav ja uudne terapeutiline suund. Praktikas on baklofeeni seni leidnud enim kasutust neuroloogias, tsentraalse toimega müorelaksandina, samuti on sellel kirjeldatud valuvastast ja anksiolüütilist toimet. Itaalia uurijate platseeboga kontrollitud piloottuuring näitas baklofeeni 30 mg päevaannuse leevendavat toimet (4nädalase manustamisaja jooksul) alkoholismiga seotud käitumusmuutritele (alkoholi tarvitamise tung, tarvitatav kogus, joomasööstu taasteke) (3). Hilisem USAs tehtud kliiniline uuring neid tulemusi ei kinnitanud (4).

Tõeline huvi baklofeeni kasutamise vastu alkoholismi ravis tärkas aga Prantsusmaal pärast seda, kui endisest alkoholisõltlasest arst avaldas meditsiinikirjanduses ja hiljem ka elulooraamatus eneseravi kogemuse, olles manustanud baklofeeni suurtes annustes (120–270 mg päevas) (5). Meedia ja patsiendiühingud avaldasid valitsusele ja arstidele tohutut survet muuta baklofeeni alkoholisõltlastele kättesaadavaks. On avaldatud ka teisi üksikuid haigusjuhtude kirjeldusi, kus patsiente on õnnestunud alkoholist püsivalt võõrutada suure baklofeeniannusega. Samuti on baklofeeni toimet alkoholisõltlastel uuritud mitmes väiksemas avatud uuringus. On leitud, et baklofeen on ohutu ka alkoholisõltlastel sagedasti esineda võiva kaasuva haiguse, maksatsirroosi korral.

Hiljuti avaldatud metaanalüüs hõlmas juhuslikustatud platseebovõi aktiivse võrdlusainega uuringuid baklofeeni tõhususest võõrutuse saavutamisel alkoholisõltlastel (6). Primaarseks tulemusnäitajaks oli patsientide osakaal (%), kes saavutasid karskuse, sekundaarseteks olid karskuse indeks ja alkoholi tarvitamise tungi vähenemine. Metaanalüüsi tulemustest nähtuvalt on primaarse tulemusnäitaja osas baklofeeni toime positiivne: 179% võrra oli suurem baklofeenirühmas nende patsientide hulk, kes suutsid ravikuuri lõpuks karskeks saada. Sekundaarsetes tulemusnäitajates erinevust ei olnud.

Baklofeeni kasutamist suurtes annustes piiravad siiski olulised kõrvaltoimed: kesknärvisüsteemi pidurdus ja risk baklofeeni kuritarvitamiseks.

KIRJANDUS

1. O'Leary OF, Felice D, Galimberti S, et al. GABAB(1) receptor subunit isoforms differentially regulate stress resilience. *PNAS* 2014;111:15232–7.
2. Maccioni P, Vargiolu D, Thomas AW, et al. Inhibition of alcohol self-administration by positive allosteric modulators of the GABAB receptor in rats: lack of tolerance and potentiation of baclofen. *Psychopharmacology (Berl)* 2015;232:1831–41.
3. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol* 2002; 37:504–8.
4. Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, et al. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:1849–57.
5. 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; 40:147–50.
6. Lesouef N, Bellet F, Mounier G, et al. Efficacy of baclofen on abstinence and craving in alcohol-dependent patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Therapie* 2014;69:427–35.



Katrin Sonn – TÜ närvikliinik, TÜ bio- ja siirdemeditsiini instituudi farmakoloogia osakond