



# Personaalmeditsiin alkoholiprobleemide korral? Ülevaade alkoholiprobleemidega seotud teadusuuringutest

Kariina Laas, PhD

Tartu Ülikool

Ambromed

# Personaalmeditsiin – misasi?

Wikipedia:

- **Personalized medicine** is a medical model that separates patients into different groups - with medical decisions, practices, interventions and/or products being tailored to the individual patient based on their predicted response or risk of disease.

Medical Research Council:

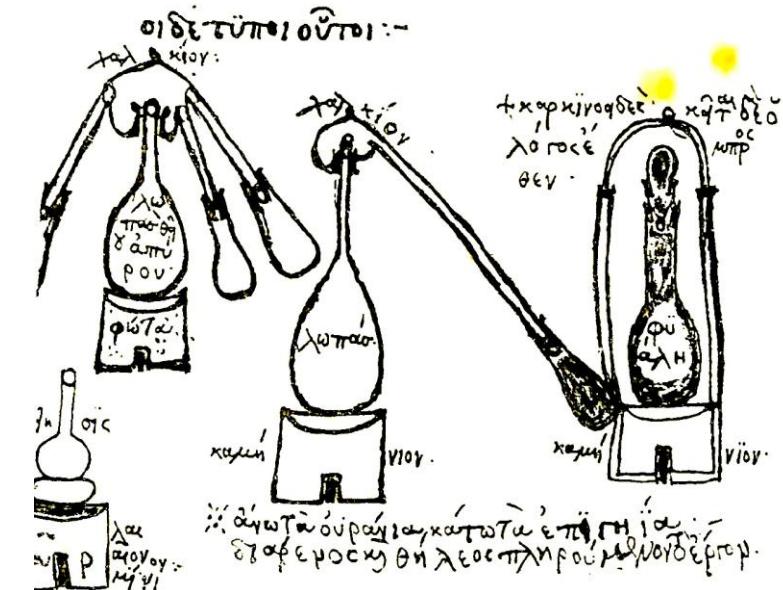
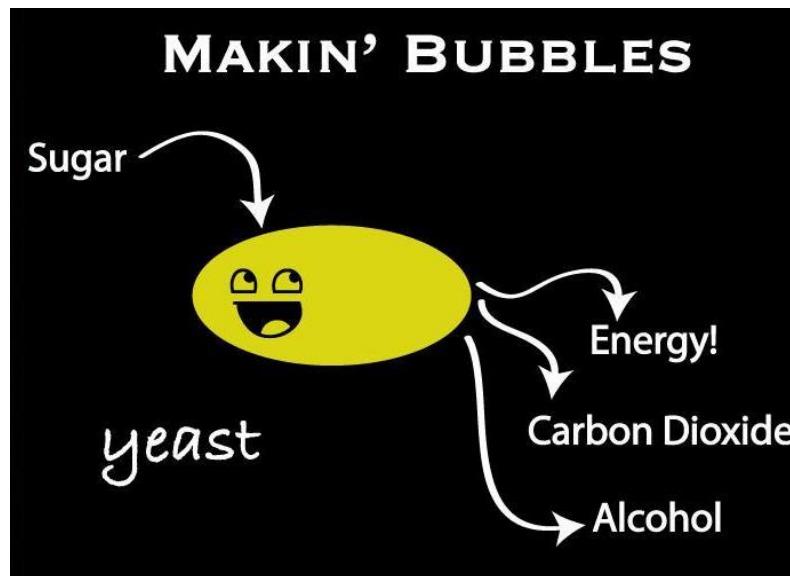
- The terms '**stratified**', 'personalised' or 'precision' medicine all refer to the grouping of patients based on risk of disease, or response to therapy, using diagnostic tests or techniques.

EV Sotsiaalministeerium:

- Personaalmeditsiin aitab leida igale inimesele võimalikult individuaalse ennetus- või raviplaani, analüüsides inimese geenivooruseid ja osas keskkonna-, tervisekäitumise ja tavapäraste haigusandmetega. <http://www.sm.ee/et/personaalmeditsiin>

# Alkoholi tarvitamise ajalugu

- Mõdu e käärinud meejook vähemalt 10 000 a tagasi
- Babüloonia savitahvlitel õlleretseptid 6000 a tagasi
- Destilleerimine 2000 a tagasi, Kreeka alkeemikud
- 15. sajandil oli alkohol Aqua Vitae nime all kasutusel kui arstirohi
- Ka loomad armastavad alkoholi...
- **Kõige enam levinud ja kahju tekitav uimasti läänepoolkeral; mürgine ja sõltuvust tekitav aine**





# Alkoholi mõjud meeleseisundile

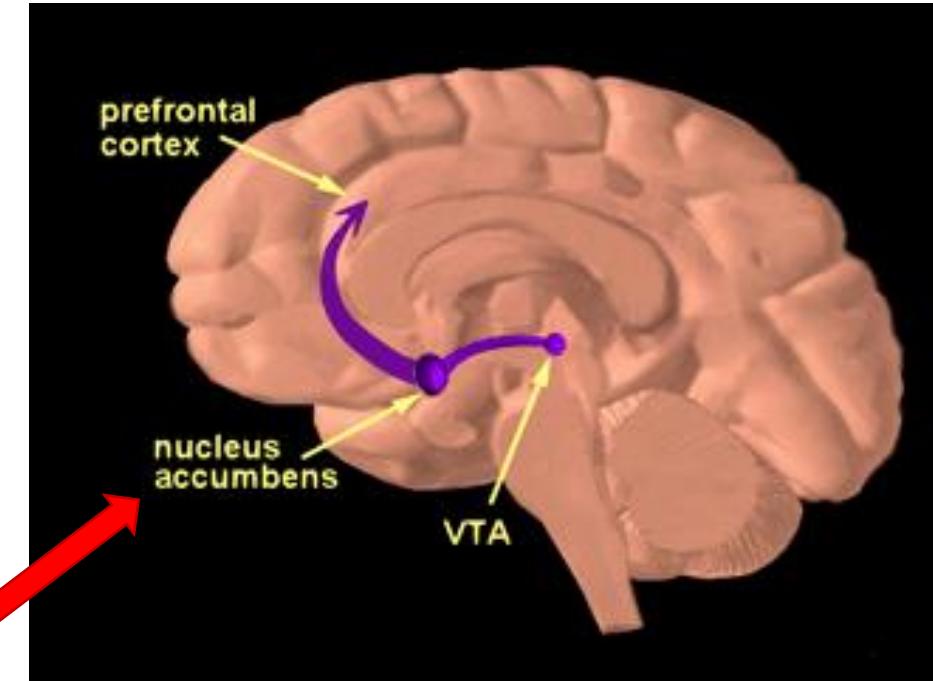
- Naeran kõvasti ja palju
- Ma armastan teid kõiki!
- Nutan südantlõhestavalt
- Aeg sõpradele helistada
- Hakkan võõrkeeli rääkima
- Postitants
- Olen niiii rikas!
- Olen OK, olen OK,...
- Haigla

Alkokahju faktorid:

- alkoholikogus
- joomismustrid
- alkoholi kvaliteet

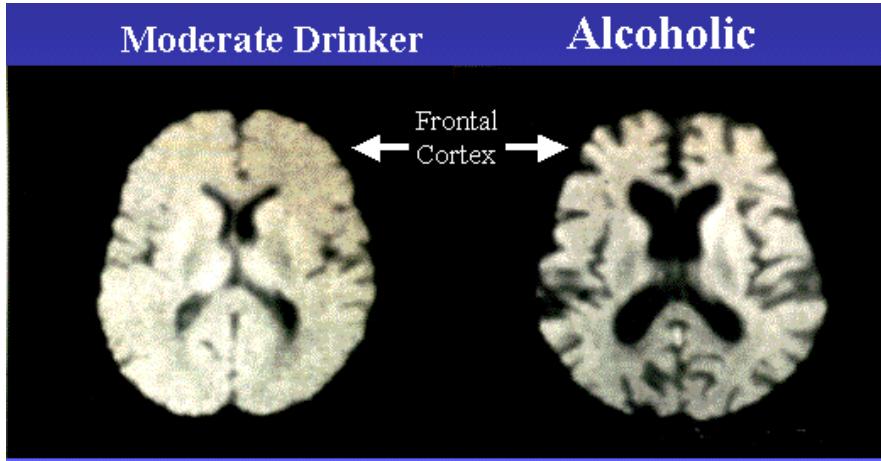
# Lihtsustatud sõltuvuse mehhanism ajus: mesolimbiline dopamiinitee

Psüühilist sõltuvust tekitavate ainete tarbimisel vabaneb naalduvas tuumas dopamiini ning endorfiine e endogeenseid opioide ja see on mõnus...

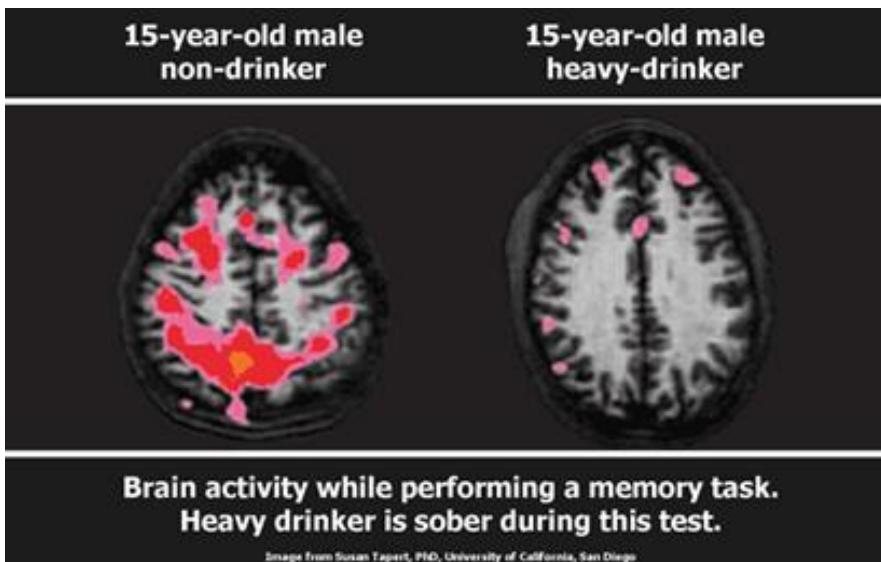


- Imetajad tarvitavad alkoholi ja muid sõltuvust tekitavaid aineid heameelega.
- Inimesed, kelle ajus vabaneb alkoholi mõjul rohkem endorfiine, tunnevad suuremat naudingut, tarbivad töenäoliselt rohkem ja võivad saada sõltlasteks (Mitchell et al. 2012)

# AUD on ajuhraigus

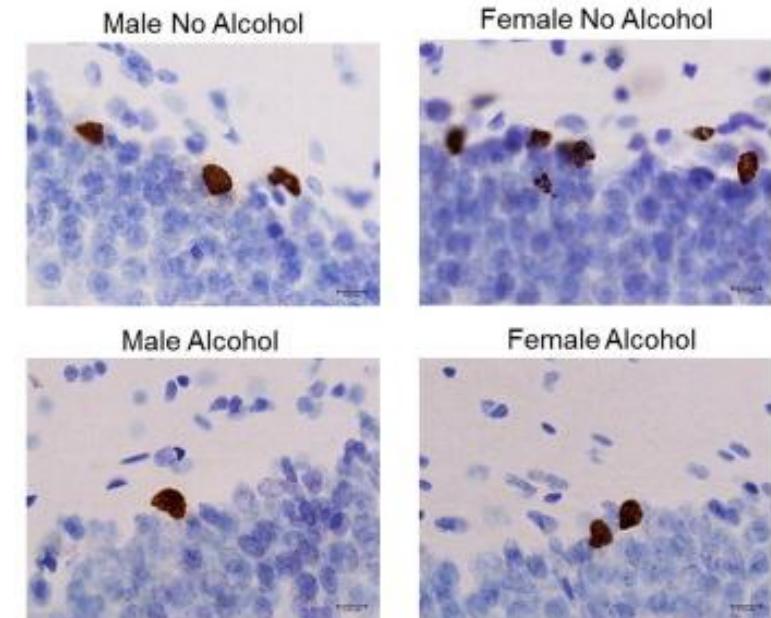


Axial magnetic resonance images from a healthy 57-year-old man (left) and a 57-year-old man with a history of alcoholism (right). D. Pfefferbaum



Muutused...

- ajus
- neurokeemias
- käitumises



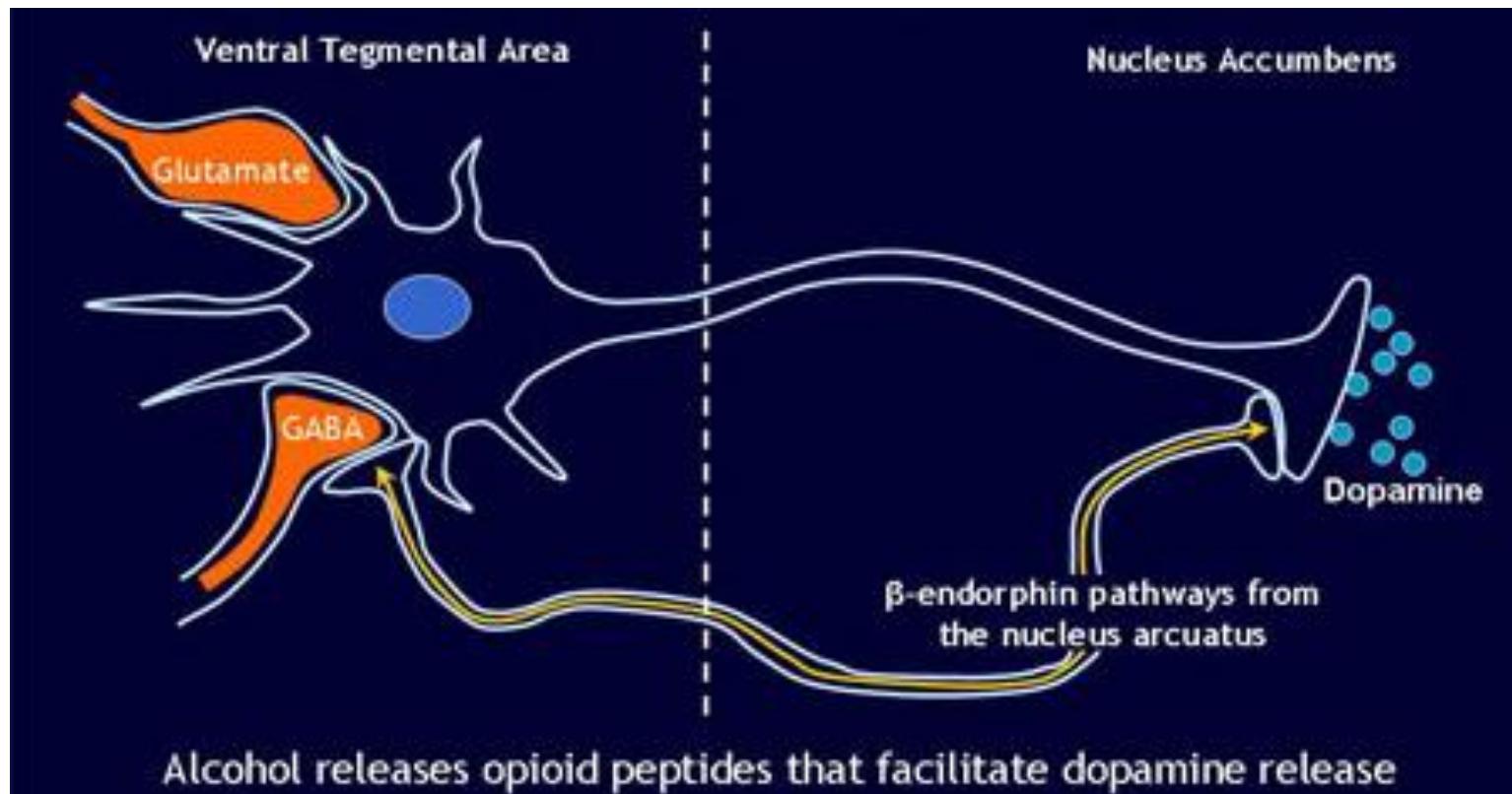
Isegi mõõdukas alkotarbimine, kus vere alkosisaldus päädib 0,8 promilliga, mõjutab hipokampuses neurogeneesi.

Anderson ML, Nokia MS, Govindaraju KP, Shors TJ (2012). Moderate drinking? Alcohol consumption significantly decreases neurogenesis in the adult hippocampus. *Neuroscience* 224: 202-209

# Alkohol ja neurotransmittersüsteemid

Depressant:

- **Glutamaadi** ergutav ja energiataset tõstev mõju (kogn võimed) ↓
- **GABA** pidurdav mõju (rahusti) ↑
- **Sertoniini** transmissioon (käitumise ja emots kontroll) ↓
- **Dopamiini** vabanemine (tasu) ↑
- **Endogeensed opioidid** (eufooria) ↑



# Alkoholitarvitamishäire, *alcohol use disorder* (AUD) alates DSM-V, riskitegurid (WHO)

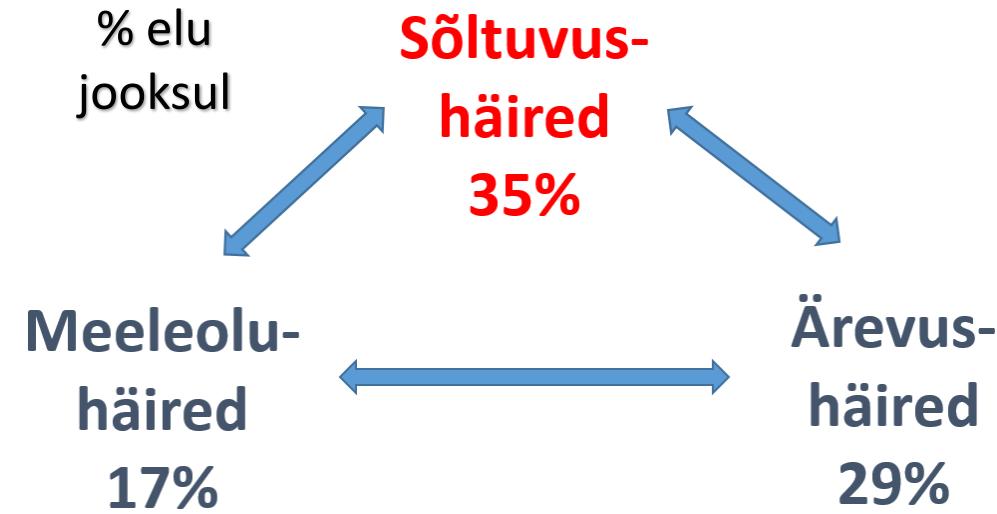
- **Varajane alkoproovimine** (e.g. McGue et al, 2001)
- **Sugu** (meestel rohkem probleeme, kuid naised on hakanud rohkem pingutama...)
- **Perekondlik alkoholism** (nii geneetiline kui keskkondlik mõju)
- **Sotsiaalmajanduslik staatus** (madalas SMS grupis abstinentsi rohkem, samas tarvitamise tagajärjed hullemad – teadlikkus?)
- **Alkoholi kättesaadavus, regulatsioonid**
- **Pärilikkus** → eelsoodumus haigusele, nagu paljude teistegi haiguste puhul

# Miks alkoprobleemidega tegeleda?

- Alkoholitarvitamishäirega on seotud palju haigusi (üle 200) ja terviseprobleeme
- Traumad ja enneaegsed surmad
- Sotsiaalsed probleemid
- Kaotatud tööpäevad

Kliinilised asutused (UK,  
Drummond-i seminar 2015):

- Statsionaaris 20-30%
- EMO 40%
- Psühhiaatrilised patsiendid 50%
- Kriminaalhooldus 67%



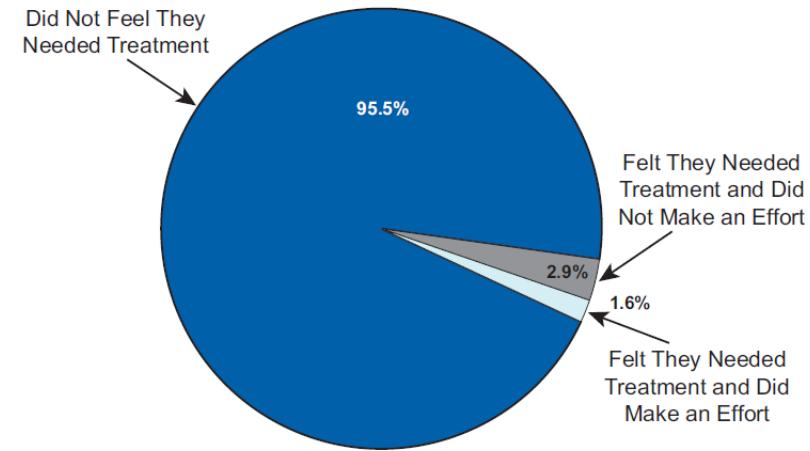
# Ravilõhe

Table 2. Estimates of the median treatment gap (%) by WHO region

Mental disorder	WHO region			
	Africa	Americas	Eastern Mediterranean	Europe
Schizophrenia	NA <sup>a</sup>	56.8	NA	17.8
Major depression	67.0	56.9	70.2	45.4
Dysthymia	NA	48.6	NA	43.9
Bipolar disorder	NA	60.2	NA	39.9
Panic disorder	NA	55.4	NA	47.2
Generalized anxiety	NA	49.6	NA	62.3
Obsessive compulsive	NA	82.0	NA	24.6
Alcohol abuse/dependence	NA	72.6	NA	92.4

# Miks ravi ei saada või vastu ei võeta?

USA 20,2-st miljonist 12+ isikust , kes oleks pidanud ravi saama, aga tegelikkuses sinna ei jõudnud, tajus vaid 4,5% vajadust ravi järele



- Ei olda valmis lõpetama (40,3 %)
- Ravikindlustus ei kata ravi ja ise tasuda ei jaksa (34%)
- Töö kannatab (10,7 %)
- Teised saavad teada ja reageerivad negatiivselt (10.1 %)
- Ei tea, kuhu pöörduda (9,2%)
- Pole sobivat raviprogrammi (8%)
- Logistikilised probleemid (8%)

20.2 Million Needing But Not Receiving Treatment for Illicit Drug or Alcohol Use

# AUD ravi

- Traditsiooniliselt sihtmärgiks pigem abstinents kui tarvitamise vähendamine
- Ravimid
  - Ametlikult registreeritud AUD ravimid (sh USAs ja ka meil) disulfiraam (Antabuse<sup>®</sup>), oraalne naltreksoon, pikatoimeline naltreksoon (Vivitrol<sup>®</sup>), ja akamprosaat (Campral<sup>®</sup>).
  - *Ideaalne ravim peaks pärssima alkoholiga seotud positiivsete tunnete ilmnemist nii, et samal ajal negatiivseid tundeid ei pärstitaks.*
- Psühhosotsiaalsed, pigem käitumise muutmisele suunatud sekkumised, sh KKT😊
- Eneseabi ja toetusgrupid

# Millega arvestada?

- Abstinents vs kontrollitud tarvitamine?
- Statsionaar või ambulatoorne?
- Erinevad endofenotüübidi, nt varase või hilise algusega AUD
- Sõltuvuse raskusaste
- Komorbiidsus
- Sugu
- Vanus
- Sotsiaalsed, majanduslikud ja emotsionaalsed ressursid

➤ Biopsühhosotsiaalne lähenemine 😊

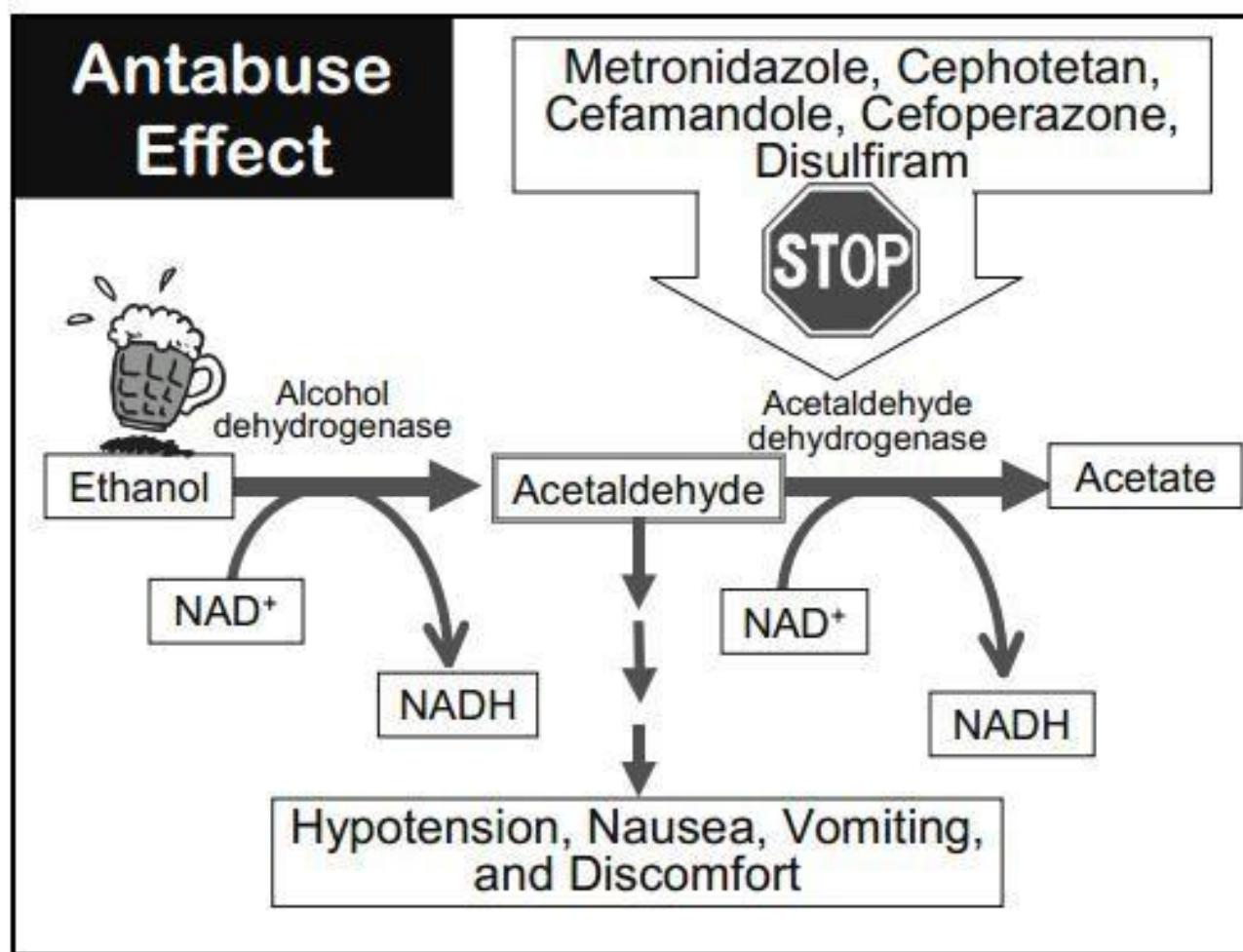
➤ Ravi – eesmärk – indiviid sobivus

➤ Meeskonnatöö

Personaalmeditsiin!

# Disulfiraam – aversiivravim Antabuse®

Blokeerib alkoholi metabolismi, mistõttu atseetaldehyd ei oksüdeeru, vaid kuhjub –tugev pohmell. Antabus juba 1948.



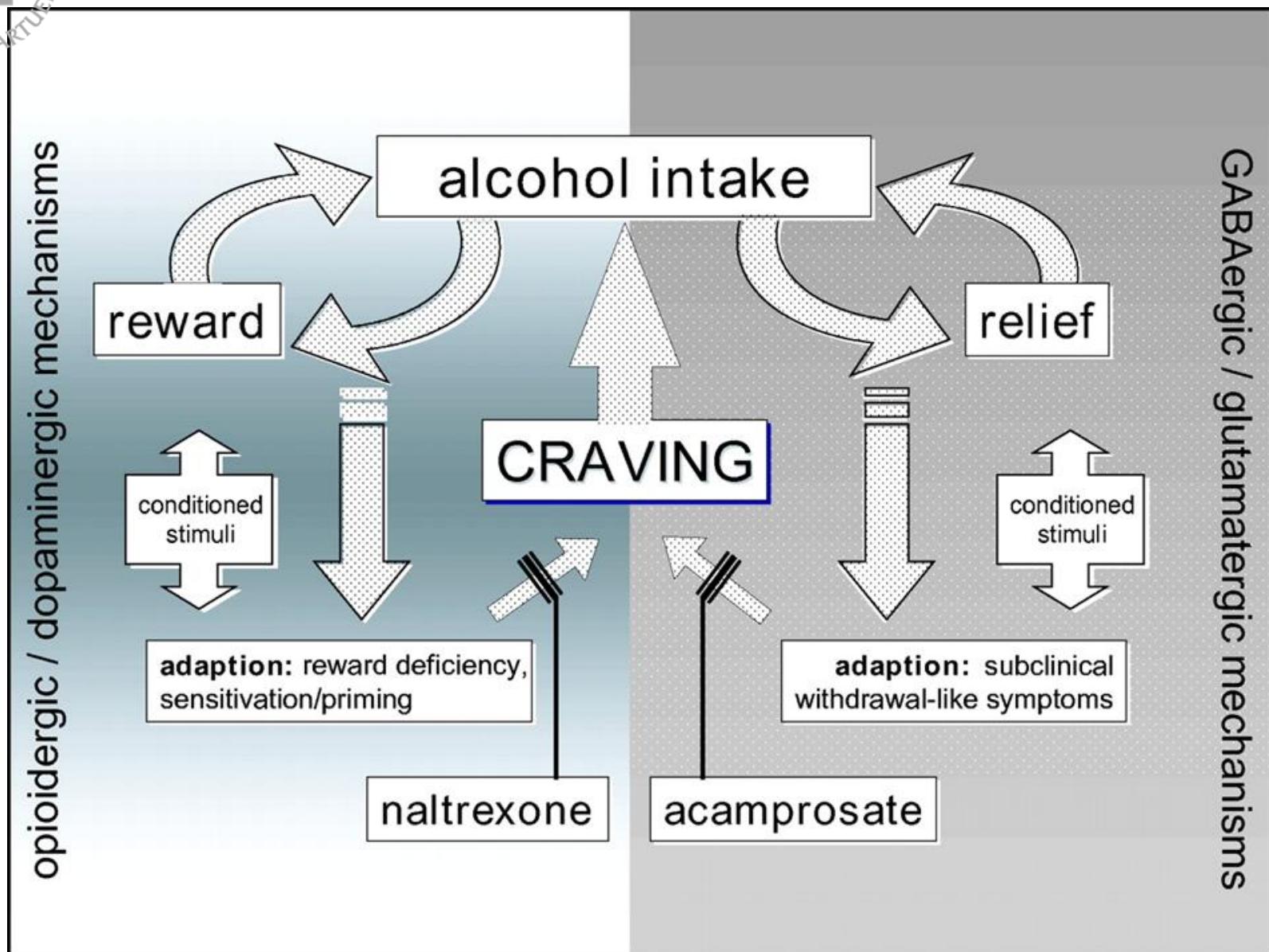
# Naltreksoon ja nalmefeen - opioidiretseptorite agonistid

- Naltreksoon tbl ja pikatoimeline Vivitrol
- Nalmefeen – eelmisest tbl-st pikema toimega
- Blokeerivad opioidiretseptoreid ( $\mu$ - ja natuke vähem  $\delta$ - ja  $\kappa$ -opioidi retseptorid) ja seega ei tunne aine eufoorilist mõju korralikult, sest väheneb ka DA vabanemine ja GABA mõju.
- Võetakse sisse vajadusel, kui on hirm, et ei suudeta tarvitamist kontrollida

# Akamprosaat, Campral® - ajukeemia stabiliseerija

- Mõjutab Ca kanaleid, GABA ja glutamaadi ülekannet – nõrgendab alkoholi positiivselt sarrustavat mõju ja vähendab tungi.
- Alkoholi ärajäämisel kaasneb eriti sõltlastel liigne glutamaadi vabanemine ja sümpaatilise NS liigne aktiivsus – akamprosaat aitab tasakaalustada ka pikaajaliselt.

# Naltreksoon ja akamprosaat



# Veel ravimeid



- Antidepressandid, peamiselt SSRI-d ja TCI-d
- **Dopamiini antagonistid** Tiapride, Clozapine, Olanzapine (nt Shaw jt 1994; Drake jt 2000; Hutchinson jt 2005)
- **Baklofeen** (GABA-B retseptori agonist), toimis hästi rasketel alkohoolikutel ka 2 a päast (de Beaurepaire 2012). Alandab tungi.
  - ✓ Alguses kõik pt kõrge riskiga, 3 kuu päast oli madala ja keskmise riski grupis kokku juba 84%, 6 kuu päast 70%, aasta päast 63% ja 2 a päast 62%.

De Beaurepaire R (2012). Suppression of Alcohol Dependence Using Baclofen: A 2-Year Observational Study of 100 Patients. *Front Psychiatry* 3: 10.3389/fpsyg.2012.00103

Kranzler HR, Burleson JA, Brown J, et al. Fluoxetine treatment seems to reduce the beneficial effects of cognitive-behavioral therapy in Type B alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20:1534-1541.

Pettinati HM, Volpicelli JR, Kranzler HR. Sertraline treatment for alcohol dependence: interactive effects of medication and alcoholic subtype. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;24:1041-1049.

Shaw GK, Waller S, Majumdar SK, et al. (1995). Tiapride in the prevention of relapse in recently detoxified alcoholics. *Br J Psychiatry* 165:515-523.

Drake RE, Xie H, McHugo GJ, et al. (2000). The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 26:441-449.

Hutchison KE, Ray L, Sandman E, et al. (2005). The effect of olanzapine on craving and alcohol consumption. *Neuropsychopharmacology*, 10.1038/sj.npp.1300917.

# Disulfiraam

- Disulfiraam on hea *open-label* uuringute põhjal, mitte pimeuuringutes (Skinner jt 2014 meta). Parem ka topiramaadist. Kui tegelemist rohkem, siis parem tulemus?
- Disulfiraam parem kui akamprosaat? (Diehl jt 2010)
  - Disulfiraami grupp käis 3x kliinikus manustamas ja juttu ajamas, akamprosaadi grupp 1x.
  - Aga äkki ... on disulfiraam parem ainult selle pärast, et nad käisid tihedamini kliinikus?
- Pealegi, üks ei välista teist – Besson jt (1998) leidsid, et akamprosaat+disulfiraam grupis oli kõige pikem abstinentssiperiood võrreldes muude gruppidega (disulfiraam oli optional, polnud eraldi dis gruppi).

Besson J, Aeby F, Kasas A, Lehert P, Potgeiter A (1998). Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. *Alcohol Clin Exp Res* 22:573-579.

Diehl et al 2010. Why is Disulfiram Superior to Acamprosate in the Routine Clinical Setting? A Retrospective Long-term Study in 353 Alcohol-dependent Patients. *Alcohol* 45, 271-277

Skinner MD, Lahmek P, Pham H, Aubin HJ (2014). Disulfiram Efficacy in the Treatment of Alcohol Dependence: A Meta-Analysis. *PloS One* 9: e87366

# Naltreksoon ja akamprosaat

- **Abstinents üldiselt: akamprosaat > naltreksoon** (Maisel jt 2003)
- **Raske joomine ja tung/himu üldiselt: naltreksoon > akamprosaat** (samas)
- Kui enne ravi oli abstinentsinõue, siis natreksoon suurima efektiga nii abstinentsi säilitamisel kui raske joomise vähendamisel
- Detoksifikatsioon enne ravi: akamprosaat parim abstinentsiks
- Mölemad vähendavad sõltuvuskäitumist 6 kuu pärast (Donoghue jt 2015 meta). Aga akamprosaat seotud parema ravisoostumusega EU-s ja kehvemaga mujal – EU-s parem korraldus enne uuringut?
- Kui sõltuvus leebem ja depressioon ka mitte väga tugev, siis naltreksoon parim abstinentsiks (Morley jt 2006)
- **Naltreksooni ja akamprosaati võib ka koos manustada** – parim tulemus abstinentsiks vs mölemad üksikasjalikult platseebo. Samas naltreksoon üksikasjalikult ka pea sama hea (Kiefer jt 2003)

Donoghue K, Elzerbi C, Saunders R, Whittington C, ... Drummond C (2015). The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence, Europe versus the rest of the world: a meta-analysis. *Addiction* 110:920-930.

Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW (2013). Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: When are these medications most helpful? *Addiction* 108:275-293.

Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, Helwig H, ... Wiedemann K (2003). Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 60:92-99.

Morley KC, Teesson M, Reid SC, Sannibale C, ... Haber PS (2006). Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence: A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction* 101:1451-62

# Nalmefeen kui kuluefektiivne ravim

(Larameè jt 2016)

- Algsest hinnati kõik alkoholisõltuvusega patsiendid väga kõrge riski grupperi
  - Nalmefeen + psühhosotsiaalne tugi toimisid paremini, kui psühhosotsiaalne tugi üksi.
  - Lisaks oli nalmef + psühsots tugi odavam ja oluliselt kõrgema elukvaliteediga.
- 

Table 2. Proportion of patients per health state at the end of each year

Health state	Year 1		Year 2		Year 3		Year 4		Year 5	
	NMF + PS	PS								
Very high risk	17.8%	26.3%	28.7%	44.7%	27.1%	42.3%	26.0%	40.7%	25.1%	39.2%
High risk	16.7%	26.8%								
Medium risk	12.5%	13.9%	7.3%	8.3%	5.4%	6.0%	4.5%	4.9%	4.1%	4.3%
Low risk	40.5%	21.9%	59.7%	42.4%	60.9%	44.4%	60.6%	44.7%	59.7%	44.3%
Abstinence	10.2%	8.4%								
Death <sup>a</sup>	0.8%	0.9%	1.5%	1.6%	2.3%	2.5%	3.1%	3.3%	3.9%	4.2%
Serious events <sup>b</sup>	1.5%	1.7%	2.8%	3.0%	4.4%	4.7%	5.8%	6.4%	7.3%	7.9%

# Topiramaat

- Algsest möeldud migreeni ja epilepsia raviks
- Töötab tõenäoliselt vastu alkoholi sarrustavale mõjule, sest pärsib DA vabanemist kuna turgutab GABA aktiivsust ja pärsib glutamaadi toimet.
- ***Mõningane edu alkoholisõltuvuse ravis (Johnson jt 2003 ja 2007):***

**2003:** 75 topiramaat ja 75 platseebo; topiramaadi grupis 12 nädala pärast keskmiselt 3 drinki päevas vähem, **28% vähem raskeid joomapäevi** ja 26% rohkem abstinentipäevi, ka tung tarvitada oli raportite alusel väiksem.

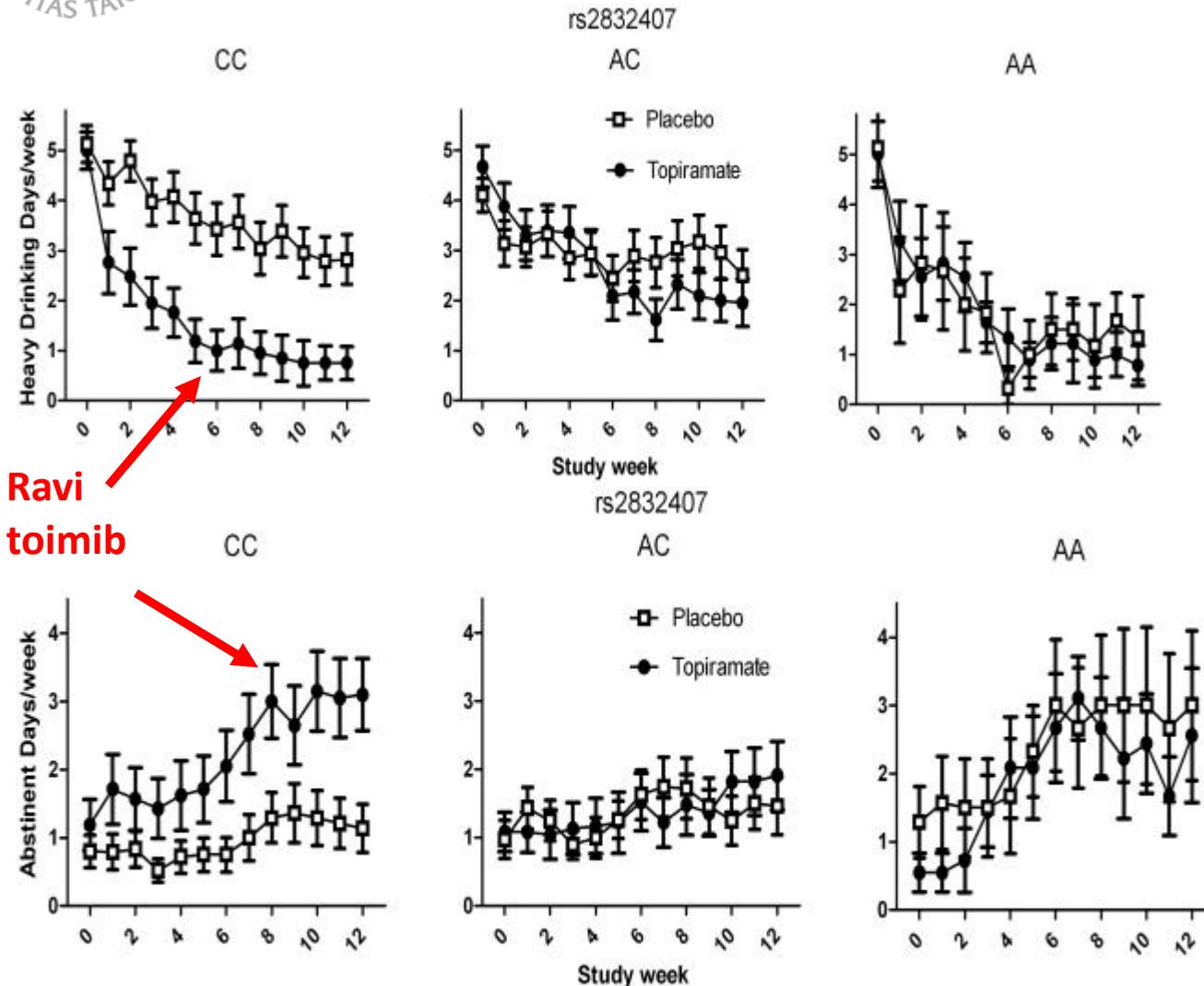
**2007:** 183 topiramaat ja 188 platseebo; kõiki uuringust väljalangenuid käsitleti kui algfaasi tagasilangenuid. **14 nädala pärast topiramaadi grupis 8,5% vähem raskeid joomapäevi.**

Topiramaadi grupis aga rohkem kõrvalnähte, nagu paresteesia (50.8% vs 10.6%), maitsemele muutused (23.0% vs 4.8%), anoreksia (19.7% vs 6.9%) ja keskendumisraskused (14.8% vs 3.2%).

Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, ... Ma JZ. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. Lancet.2003;361:1677–1685.

Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, ... Swift RM. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. JAMA. 2007;298:1641–1651.

# Topiramaat ja *GRIK1* geeni SNP

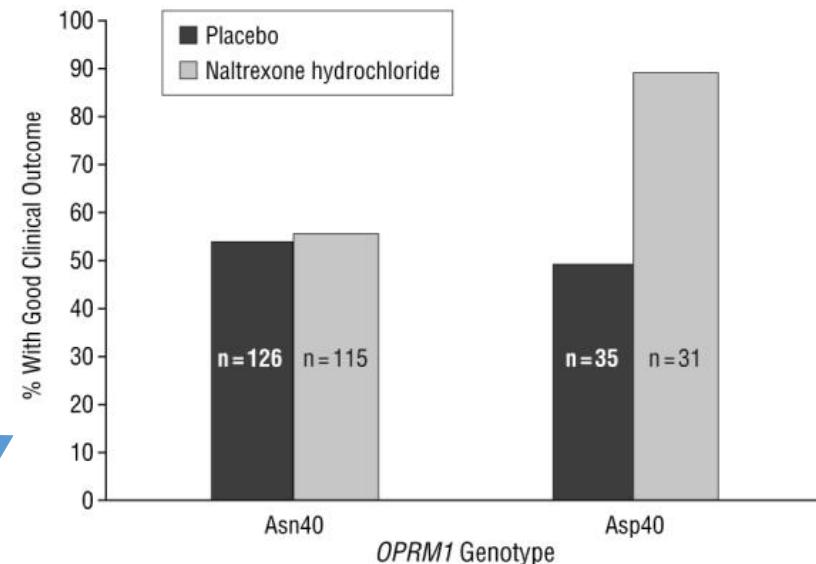


Topiramaadi mõju vahendab *GRIK1* geeni rs2832407, mis kodeerib glutamaadi retseptori alaühikut – CC isikutele mõjub ravim soodsamalt.

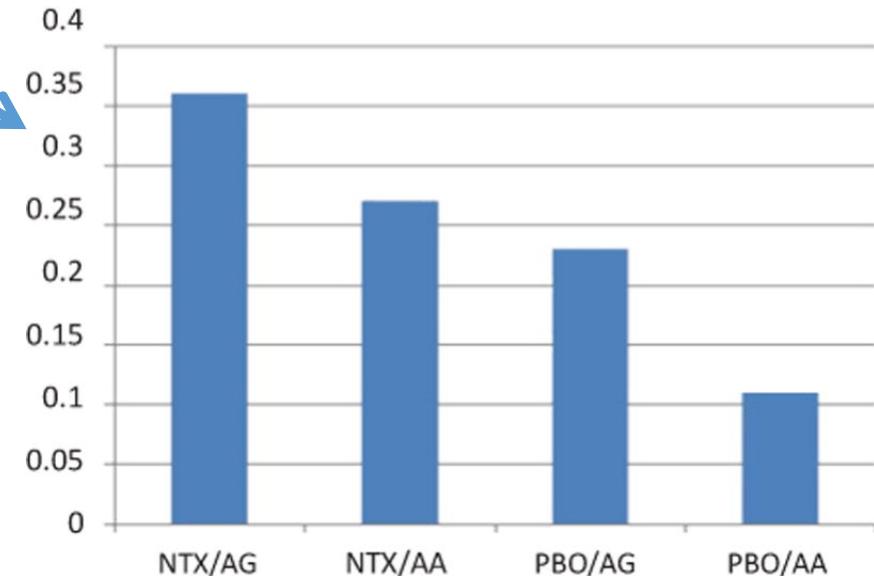
Samad autorid on varasemalt näidanud, et CC genotüübiga isikutel on **vähem** topitramaadi ebameeldivaid kõrvaltoimeid.

# *ORPM1* ja naltreksoon

Müü-opioidi retseptori variant vahendab ravi – st G-alleeliga (Asp40) isikud paranevad ravimiga paremini (COMBINE; Chen et al 2013)



End of Treatment (Week12)



Anton RF, Oroszi G, O'Malley S, Couper D, ... Goldman D (2009). An evaluation of mu-opioid receptor (*OPRM1*) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) Study. *Arch Gen Psychiatry* 65:135–144.

Kim SG, Kim CM, Choi SW, Jae YM, ... Oslin DW (2009). A micro opioid receptor gene polymorphism (A118G) and naltrexone treatment response in adherent Korean alcoholdependent patients. *Psychopharmacology (Berl)* 201:611–618.

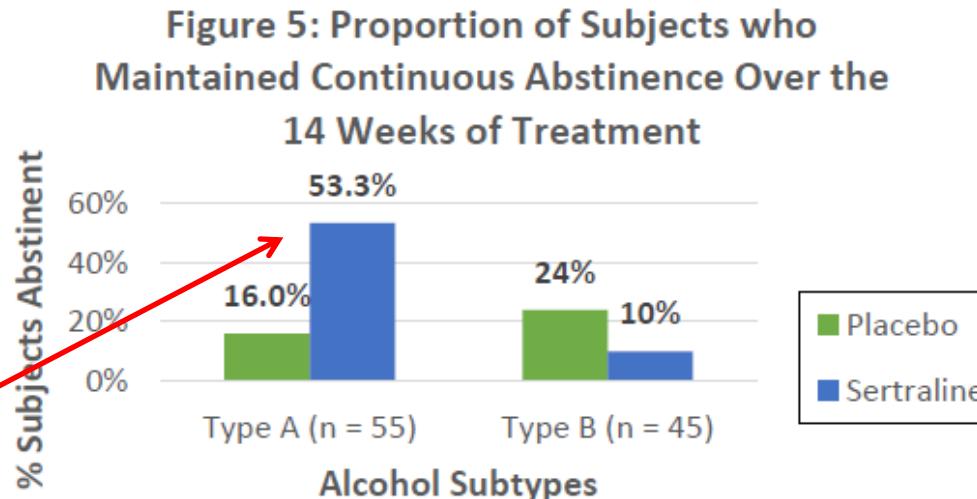
Oslin DW, Berrettini W, Kranzler HR, Pettinati H, ...O'Brien CP (2003). A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology* 28:1546–1552.

Tidey JW, Monti PM, Rohsenow DJ, Gwaltney CJ, ... Paty JA (2008). Moderators of naltrexone's effects on drinking, urge, and alcohol effects in nontreatment-seeking heavy drinkers in the natural environment. *Alcohol Clin Exp Res* 32:58–66.

Chen ACH, Morgenstern J, Davis CM, Kuerbis AN, Covault J, Kranzler HR (2013). Variation in Mu-Opioid Receptor Gene (*OPRM1*) as a Moderator of Naltrexone Treatment to Reduce Heavy Drinking in a High Functioning Cohort. *J Alcohol Drug Depend* 1:101.

# Varajase vs hilise algusega AUD ja SSRI-d

- Antidepressandid toimivad depressiooni alandavalt ka AUD populatsioonil, aga see ei tähenda, et nad alati ka joomist vähendavad... (Pettinatti 2000 ja 2004).
- A-tüüpi (hilise algus) AUD puhul toimib sertraline paremini
- Escitalopram ja memantine (glutamaadi toime pärssija) vähendasid joomist AUD + depressioon populatsioonil (Muhonen jt 2008). Aga - mida nooremana toimus esimene purjujoomine või oli esimene depressiooniepisood, seda kehvem escitaloprami mõju. Memantini puhul sellist seost polnud.



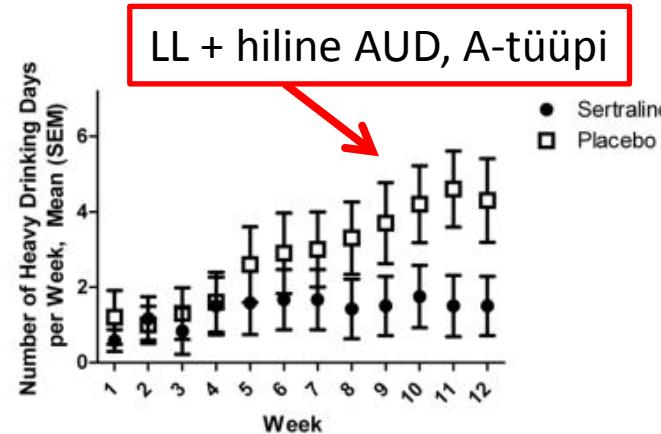
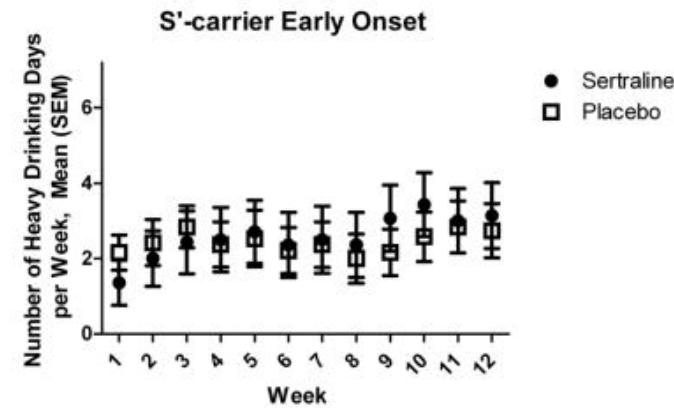
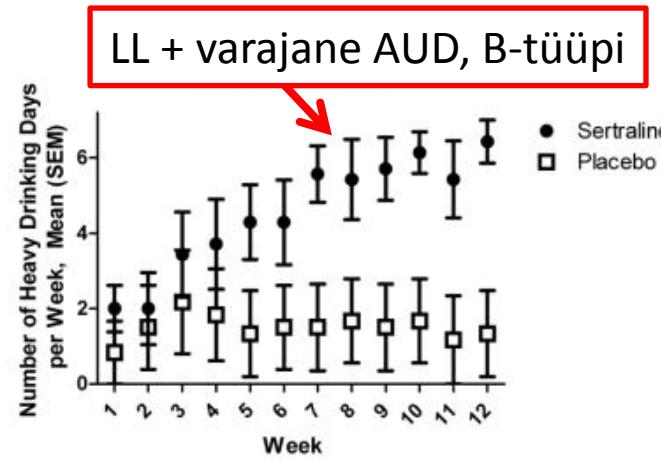
Pettinati HM (2004). Antidepressant treatment of co-occurring depression and alcohol dependence. Biol Psychiatry 56:785-792.

Muhonen LH, Lahti L, Sinclair D, Lönnqvist J, Alho H (2008). Treatment of alcohol dependence in patients with co-morbid major depressive disorder – predictors for the outcomes with memantine and escitalopram medication. Subst Abuse Treat Prev Policy 3, online.

Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farre M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Depend. 2005;78(1):1-22.

# 5-HTTLPR ja sertraliin

LL genotüubi sees interaktsioon: varajase algusega AUD puhul hakkasid uuringu ajal uuesti rohkem jooma ravimit saanud isikud, seevastu hilise algusega AUD puhul olid ravimit saanud isikud parema ravitulemusega. Sama kinnitab ka Muhonen jt 2011. Kranzleri efekt oli 3 ja 6 kuud hiljem kadunud (2014 a käskiri samadelt autoritelt).



# A ja B tüüpi AUD, SSRI-d ja 5-HTTLPR - kokkuvõte

- Üldiselt on varajase algusega AUD (II tüüpi, tüüp B) ravivastus SSRI-dele parem võrreldes hilise algusega AUD-ga (I tüüpi, tüüp A).
- Üldiselt on 5-HTTLPR LL genotüübiga isikutel soodsam ravivastus SSRI-dele võrreldes S alleeli kandjatega depressiooni alanemises (Muhonen jt 2011; Pollock jt 2000).
- Hilise algusega AUD (I tüüpi, tüüp A) ja 5-HTTLPR LL genotüübiga uuritavad alluvad SSRI mõjule kõige paremini.
- Varajase algusega AUD puhul (II tüüpi, tüüp B) võivad LL isikud hoopis rohkem alkoholi tarvitama hakata.

Johnson BA, Ait-Daoud N, Seneviratne C, Roache JD, ... Li MD (2011). Pharmacogenetic approach at the serotonin transporter gene as a method of reducing the severity of alcohol drinking. Am J Psychiatry 168:265–275

Muhonen LH, Lahti J, Alho H, Lonnqvist J, Haukka J, Saarikoski ST (2011). Serotonin transporter polymorphism as a predictor for escitalopram treatment of major depressive disorder comorbid with alcohol dependence. Psychiatry Res. 186(1):53-7.

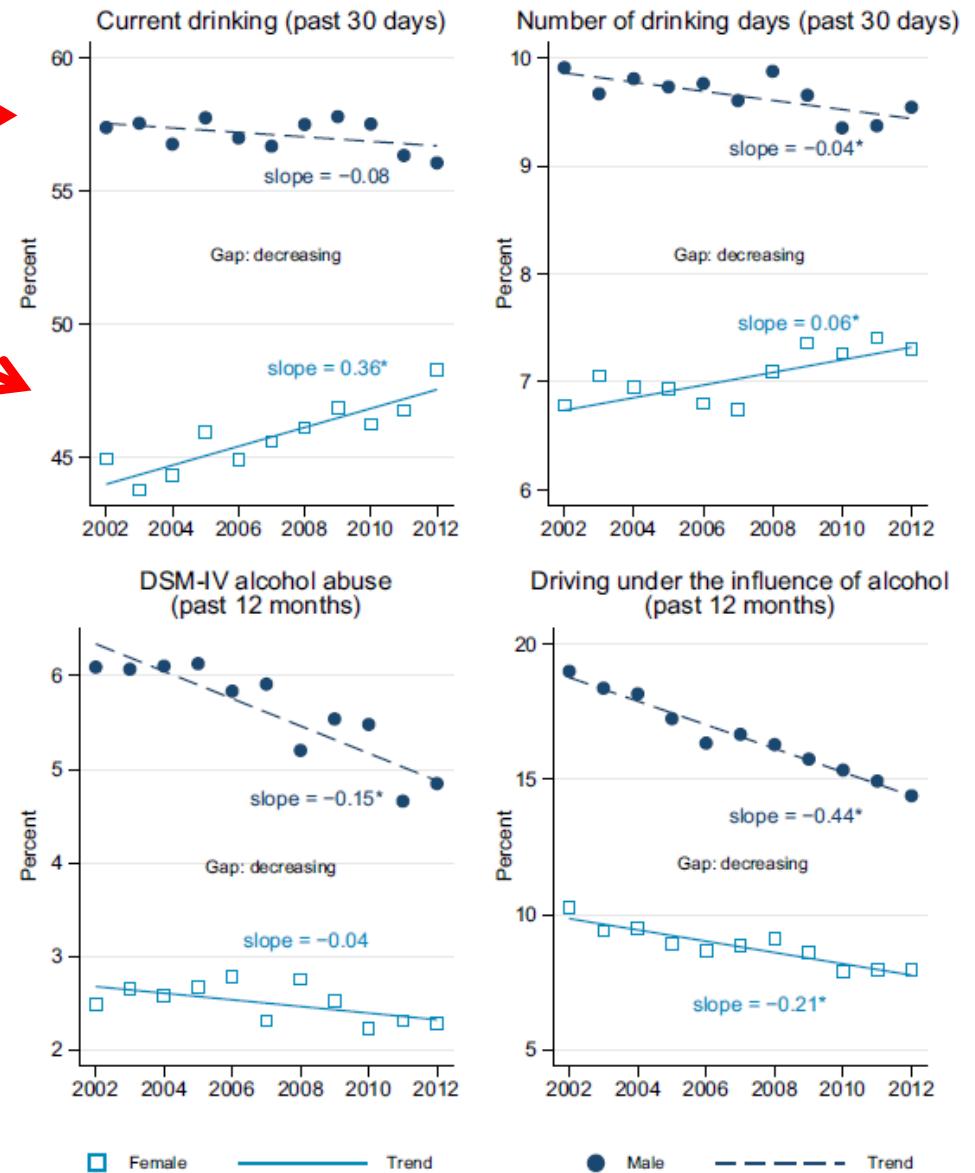
Pollock jt (2000). Allelic Variation in the Serotonin Transporter Promoter Affects Onset of Paroxetine Treatment Response in Late-Life Depression. Neuropsychopharmacology 23:587-590.

# Soolõhe alkotarvitamises kahaneb

Mehed

Naised

- White jt (2015), SAMHSA, iga-aastane läbilõikeline populatsioonipõhine uuring USAs, à 70 000 isikut aastas.
- Alkoprobleemid tekivad naistel ja meestel ühtmoodi (Schuckit jt 1995)



Schuckit MA, Anthenelli RM, Bucholz KK, Hesselbrock VM, Tipp J (1995).

The time course of development of alcohol-related problems in men and women. *J Stud Alcohol* 56:218–225.

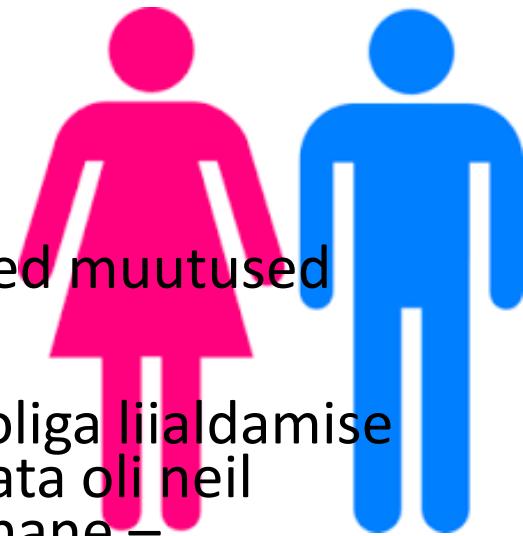
White A, Castle IP, Chen CM, Shirley M, Roach D, Hingson R (2015).

Converging Patterns of Alcohol Use and Related Outcomes Among Females and Males in the United States, 2002 to 2012. *Alcohol Clin Exp Res*, 36:1712-1726.

Fig. 1. Gender convergence for current drinking, number of drinking days in the past month, past-year DSM-IV alcohol abuse, and past-year driving under influence of alcohol among persons aged 12 and older, NSDUH 2002 to 2012. NSDUH, National Survey on Drug Use and Health. \* $p < 0.01$ .

# Mehed vs naised?

- Alkoholi kuritarvitamine tekitab neuroloogilised muutused naistel kiiremini kui meestel (Fahlke jt 2012).
- Uuringus osalenud naistel oli keskmise alkoholiga liialdamise kestvus 4 ja meestel 14 aastat. Sellest hoolimata oli neil eelnendud aasta alkoholitarvitamise profiil sarnane – keskmiselt 750.g/ nädalas. Nii naised kui mehed olid nõ hästi toimetulevad. Üle poole olid enne katset vähemalt kuu aega abstinentsis olnud.
- Vähenes eelkõige serotiniiniülekanne: AUDI poole nõrgem prolaktiini vastus tsitalopraamile. Mõõdeti ka dopamiini ja noradrenaliini transmissiooni, kuid erinevused eraldi polnud usaldusväärised.
- Sertoniinisüsteemi roll depressioonis – naised alkoholi mõjul kiiremini depressiooni? Naistel depr niigi rohkem...



# Meestele-naistele erinevad ravid?

- Naised meestest eraldi teraapiagruppi?
  - Esimene pilootuuring näitas ainult-naiste-gruppi paremust 6 kuu järel vs segagrupp (Greenfield jt 2007).
  - Teine nö korralikum uuring näitas, et vahet pole ei 6 ega 9 kuu pärast, kõgil parem (100 N ja 58 M; Greenfield jt 2014)
- COMBINE uuring (Greenfield jt 2010), vähekallutatud, **akamprosaadi või naltreksooni mõjude osas pole soolisi erinevusi** (abstinent, aeg raske joomiseni ja raske joomise päevade arv)
- *Soolisti erinevuste peale võiks mõelda motivatsiooni ja psühhosotsiaalse tausta juures...*

Greenfield SF, Trucco EM, McHugh RK, Lincoln MF, Gallop R (2007). The Women's Recovery Group Study: a stage I trial of omen-focused group therapy for substance use disorders versus mixed-gender group drug counseling. Drug Alcohol Depend 90:39–47.

Greenfield SF, et al (2014). Group therapy for women with substance use disorders: Results from the Women's Recovery Group Study. Drug and Alcohol Dependence 142: 245-253.

Greenfield SF, Pettinati HM, O'Malley S, et al. Gender differences in alcohol treatment: an analysis of outcome from the COMBINE study. Alcohol Clin Exp Res. 2010; 34(10):1803-12.

# Suitsetajatel toimib naltreksoon paremini?



- Suitsetajate seas erinevad ravimiefektid alkoholitarvitamise vähendamiseks
- Naltrekson vs platseebo suitsetajatel (COMBINE uuringu tulemused 2012): rohkem abstinentipäevi (78 vs 72%) ja vähem raske joomise päevi naltreksoni grupis (14 vs 20%)

Fucito LM, Park A, Gulliver SB, et al. Cigarette smoking predicts differential benefit from naltrexone for alcohol dependence. Biol Psychiatry. 2012;72(10):832-8.

Donovan DM, Anton RF, Miller WR, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence (The COMBINE Study): examination of posttreatment drinking outcomes. J Stud Alcohol Drugs. 2008 Jan;69(1):5-13. PMID: 18080059.

# AUD ja ravimid - kokkuvõte

- **Alkoholitarvitamishäire puhul tuleks ravimeid kasutada üksnes põhjaliku raviplaani olemasolul.**
- Naltreksoon ja akamprosaat on efektiivsed esimese valiku ravimid (suukaudsed). Süstitav naltreksoon – vahet pole...
- Naltreksoon – kui soovitakse alkoholikoguseid vähendada (mitte abstinents) ja kui pole tõsist maksakahjustust. Oraalne ja pikatoimeline (süst 1x kuus).
- Akamprosaat – abstinentsi eesmärgil hea.
- Disulfiraam – ei peeta enam esimeseks ravimivalikuks, sest toksiline ja seotud kehva ravisooostumusega. Samas osadel pt-del abstinentsi nö jõuga säilitamiseks vägagi sobiv; töötab väga hea ravikaasatuse puhul.
- Baklofeen ja topiramaat küll kasulikud, kuid pole enamjaolt AUD jaoks registreeritud, mis teeb nende kasutamise keerulisemaks.
- Tiamiin (B1) jt (eriti B-grupi) vitamiinid – alkohol raskendab vitamiinide eritumist ja viib neid ka kehast välja, vaja kõrge riskiga isikutel juurde võtta, eriti kui on kehv dieet

# Psühhosotsiaalsed sekkumised

- **Keskendumine käitumisele, ootustele ja muutuse tekitamisele**
- Käitumisteraapia, KKT, paari- ja pereteraapia, kahjuvähendamisteraapia, motiveeriv intervjuueerimine, ...
- *Mindfulnessi* sissetoomine tungiga toimetulekuks
- Lühisekkumised – nt arsti kahel seansil nõustamine ja järgnenud 2 telefonikõnet vähendasid alkotarvitamist ja joomasööste oluliselt ka aasta pärast (Fleming jt 2000). Kuluefektiivne - iga kulutatud 10000 USD tõi 56000 tagasi.
- Internet – päevikuvormid, eesmärkide seadmine, tagasilanguse ennetamise tehnikad; A-CHESS (Alcohol Comprehensive Health Enhancement Support System, Gustafson jt 2011)
- AA – Anonüümsed Alkohoolikud ja muud tugigrupid – lisaväärtus igapäevase sotsiaalse toe näol. Võrreldav formaalsema sekkumisega, **eriti hea mõlemad koos** (Moos ja Moos 2005 longituuduuring).

**Vaja pikemaajalist tuge pakkuda, alkoholism pahatihti krooniline tagasilangustega haigus...**

# Olulised teraapiakomponendid

- Sotsiaalse toe jõustamine
- Eesmärkide seadmine koos patsiendiga (SMART)
- Ideede genereerimine nende eesmärkide saavutamiseks
- Soovitud käitumise mudeldamine ja premeerimine
- Otsida lahendusi joomisele tõukavate stiimulite/ olukordadega toimetulekuks
- Patsient – teraapia sobivus – milles pt kõige rohkem abi vajab ja millest võidab?
- Kannatlikkus😊
- Motiveerimine, motiveerimine, motiveerimine, ...

# Lõpetuseks - mõelge kainelt😊

- Genotüübierinevused on tihti valimispetsiifilised, mängivad ka G x E ja epigeneetika
- Genotüübierinevused ei pruugi midagi üksikindiviidi kohta öelda – käitumisgeneetika klassika

Rakendage  
personaalmeditsiini  
oma oskustest ja  
võimalustest  
lähtuvalt  
biopsühhosotsiaalse  
mudeli alusel😊



SLEEP  
REST

HYGIENE

DIET

LIFE  
STYLE

RELATION  
SHIPS

HEALTH

HEALTH  
CARE

STRESS  
HANDLING

EXERCISE

ENVIRON  
MENT

FAMILY  
HISTORY