

6. Prostor za Inovacije: Budući Smjerovi (GABA-B PAM)

U PMC™ okviru, budući smjerovi u liječenju stanja povezanih s GHB-om (kao što su ovisnosti, anksioznost i stres) usmjereni su na "preciznije alate" koji izbjegavaju kaos direktnog agonizma, poput onog kod GHB-a ili baklofena. Pozitivni alosterički modulari (PAM) GABA-B receptora predstavljaju strateški napredak: oni ne aktiviraju receptor sami, već pojačavaju prirodni GABA signal samo kada je potreban, što dovodi do suptilnijeg podešavanja neurobioloških sustava. Ovo teoretski minimizira nuspojave (npr. sedaciju, respiratornu depresiju), smanjuje rizik ovisnosti (manja down-regulacija receptora) i širi terapijski prozor za primjene poput anksioznosti, stresa i ovisničkih krugova (npr. modulacija dopamina u VTA). PMC vidi ovo kao "nasljednika GHB paradigme": ne novi GHB, već alat koji oponaša benefite (npr. redukciju žudnje, poboljšanje sna) bez cijene kaosa (npr. teški withdrawal). Na temelju najnovijih istraživanja (do 2026.), evo što bi to moglo biti – fokusirano na obećavajuće spojeve u razvoju, s naglaskom na njihove potencijale i status. onlinelibrary.wiley.com

Što Bi To Bilo? Primjeri i Budući Kandidati

GABA-B PAM-ovi su u aktivnom razvoju, s nekoliko spojeva koji prelaze iz pretkliničkih u kliničke faze. Oni ciljaju na alosteričko mjesto receptora, omogućavajući "pametniju" modulaciju: pojačavaju GABA učinak samo u prisutnosti endogenog liganda, što smanjuje off-target efekte i poboljšava sigurnost. Evo ključnih kandidata, s naglaskom na njihove benefite u kontekstu ovisnosti, anksioznosti i stresa: nature.com/compmc.ncbi.nlm.nih.gov

- **ADX serija (Addex Therapeutics / Indivior):** Ovo je vjerojatno najbliži "nasljednik" GHB-u u ovisničkim poremećajima. U 2025., Indivior je odabrao novi GABA-B PAM za substance use disorders (SUD), uspješno završivši IND-enabling studije (priprema za klinička ispitivanja). Benefiti: Manji centralni efekti (npr. sedacija), bolja tolerabilnost; pretklinički pokazuje smanjenje žudnje za opijatima, kokainom i alkoholom bez punog agonističkog "kaosa". Status: Spreman za fazu 1 u 2026.; Addexov paralelni PAM za kašalj (antitusivni efekat) ulazi u IND kasnije 2025., sa sličnim profilom. PMC perspektiva: Ovo bi moglo transformirati liječenje ovisnosti, nudeći "treći put" između prohibicije i permisivizma. addextherapeutics.com
- **ASP8062 (Astellas Pharma):** Novi GABA-B PAM, istražen za alkoholnu ovisnost (AUD) i fibromialgiju. Benefiti: Reducira anksioznost i stres bez jake sedacije; u pretkliničkim modelima smanjuje samoadministraciju alkohola i poboljšava bol (preko modulacije dopamina i serotonina). Status: U 2024.-2025. studijama pokazuje analgetski efekat u modelu fibromialgije; potencijal za fazu 2 u anksioznim poremećajima. PMC vidi ovo kao proširenje na komorbiditete (ovisnost + bol/stres). onlinelibrary.wiley.com/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
- **CMPPE (Addex/Indivior derivati):** Spoj koji pokazuje dozu-ovisnu redukciju relapse-like pijenja u modelima AUD. Benefiti: Širi terapijski prozor (manje nuspojava od baklofena); smanjuje žudnju preko bifaznog utjecaja na dopamin (stimulacija nižih doza, inhibicija viših). Status: Pretklinički (2021.-2025.), ali dio šireg pipelinea; mogući nasljednici u Indivior programu. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
- **KK-92A i ORM-27669 (NIDA/pretklinički):** KK-92A smanjuje samoadministraciju nikotina i reinstatement žudnje. ORM-27669 (niska efikasnost PAM) reverzira

neuroplastičnost induciranu alkoholom, ali ne kokainom. Benefiti: Ciljana akcija na ovisničke krugove (mezolimbčki sustav), manji rizik ovisnosti; potencijal za stres/anksioznost preko modulacije serotonina. Status: Pretklinički (2021.-2024.), ali obećavajući za 2026. napredak.[frontiersin.org](https://www.frontiersin.org)

- **Rac-BHFF i derivati (referentni spojevi):** Rac-BHFF je prototip PAM-a, koristi se u istraživanjima za kašalj i ovisnosti. Benefiti: Pojačava GABA-B bez punog agonizma, smanjujući hiperekzitabilnost u stresu; derivati poput COR758 (2020.-2025.) pokazuju antagonist/PAM switch, omogućavajući finu kontrolu. Status: Osnova za nove spojeve; optimizacija strukture dovodi do boljih kandidata (npr. pyrazolo[1,5-a]pyrimidini).[firstwordpharma.com](https://www.firstwordpharma.com)

PMC Revolucija: Zašto Ovo Predstavlja "Treći Put"?

PMC ističe da GABA-B PAM-ovi transcendiraju dihotomiju: oni nisu "brutalni agonisti" poput GHB-a (koji induciraju duboku disregulaciju), već "elegantni modulatori" koji poštuju prirodnu neurobiologiju. Budući smjerovi uključuju: (1) Klinička ispitivanja za SUD (Indivior/Addex, faza 1 2026.); (2) Proširenje na anksioznost/stres (ASP8062 derivati); (3) Integraciju s harm reductionom (npr. kombinacije s psihoterapijom za traumatu). Rizici ostaju (npr. interakcije s alkoholom), ali potencijal je velik: manje stigmatičan pristup, bolja adherencija i holistički oporavak. Ako se ovi kandidati dokažu, mogli bi postati standard u 2030.-ima. Za ažuriranja, pratite PMC™ ili kliničke baze (npr. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)). Ako razmatraš primjenu, konzultiraj stručnjaka – PMC promovira edukaciju i sigurnost.