



Viti i VI-të i Botimit, Nr.2,
Dhjetor 2015

SËMUNDJA E PARKINSONIT A EKZISTOJNË STRATEGJI TË REJA TERAPEUTIKE?

Alba Laho

Departamenti i Farmacisë, Albanian University, Albania

Adresë kontakti: laho1984@yahoo.it

Përmbledhje

Prezantimi klinik i sëmundjes së Parkinsonit përfaqëson një kryqëzim të katër fushave kryesore: simptomat motorike, ndryshimet njohëse, ndryshimet neuropsikiatrike/të sjelljes dhe simptomat e lidhura me dëmtimet e sistemit nervor autonom. Faktorët e mjedisit mund të rritin ose të zvogëlojnë probabilitetin e zhvillimit të PD dhe punimet e kohëve të fundit theksojnë kontributin e faktorëve gjenetike mbi këtë sëmundje [2]. Menaxhimi bashkëkohor mjekësor është shumë i varur nga ndërhyrjet farmakologjike, megjithëse trajtimet kirurgjikale (p.sh., stimulimi i thellë i trurit) gjithashtu luajnë një rol. Zhvillimi i industrisë farmaceutike për barnat terapeutikë në trajtimin e sëmundjes së Parkinsonit vazhdon, si rezultat i nevojës së vazhdueshme për agjentët më të mirë dhe rritjes së kërkesës klinike për shkak të plakjes së popullsisë.

Qëllimi i punimit: Qëllimi i punimit është zbulimi i barnave të reja që veprojnë tek shkakun e sëmundjes dhe jo vetëm tek simptomat e saj siç janë barnat aktuale.

Metodat: Materialet mbi të cilat u krye ky vëzhgim ishin studime të mëparshme nga burime primare dhe shumë të besueshme. Analiza e të dhënave të këtyre burimeve dhe shkrimi i diskutimit është baza e nxjerrjes së konkluzioneve.

Rezultatet dhe konkluzionet: Edhe pse është bërë shumë progres, bota e Parkinsonizmit mbetet kryesisht e papërcaktuar dhe janë të nevojshme studime të tjera për të gjetur një përgjigje për këtë sëmundje që, prek gjithnjë e më shumë njerëz në botë. Gjithsesi deri tani terapia farmakologjike më e besuar dhe më e preferuar për sëmundjen e Parkinsonit mbetet Levodopa.

Fjalë çelës: Sëmundja e Parkinsonit, Levodopa, simptomat.

PARKINSON'S DISEASE EXIST NEW THERAPEUTIC STRATEGIES?

Abstract

The clinical presentation of Parkinson disease represents an intersection of four major areas: motor symptoms, cognitive changes, behavioral/neuropsychiatric changes, and symptoms related to autonomic nervous system failures. Environmental factors may increase or decrease the

probability of developing PD and recent work emphasizes genetic contributions to the disease. Contemporary medical management is heavily reliant on pharmacological interventions, although surgical treatments (eg., Deep brain stimulation) also play a role. The pharmaceutical industry's development of therapeutic medications for the treatment of Parkinson's disease endures, as a result of the continuing need for better agents, and the increased clinical demand due to the aging population.

Objective: The aim of the paper is the discovery of new drugs that act to cause the disease and not only to its symptoms such as current medications.

Methods: Materials on which was conducted this survey were from previous studies, mainly from reliable primary sources. Analysis of these data and discussion were on the basis of conclusion.

Results and conclusion: Although much progress has been made, the Parkinsonism world remains largely undetermined and other studies are necessary to find an answer for this disease that affects more and more people in the world. However, the most trusted and preferred pharmacological therapy for Parkinson's Disease is Levodopa.

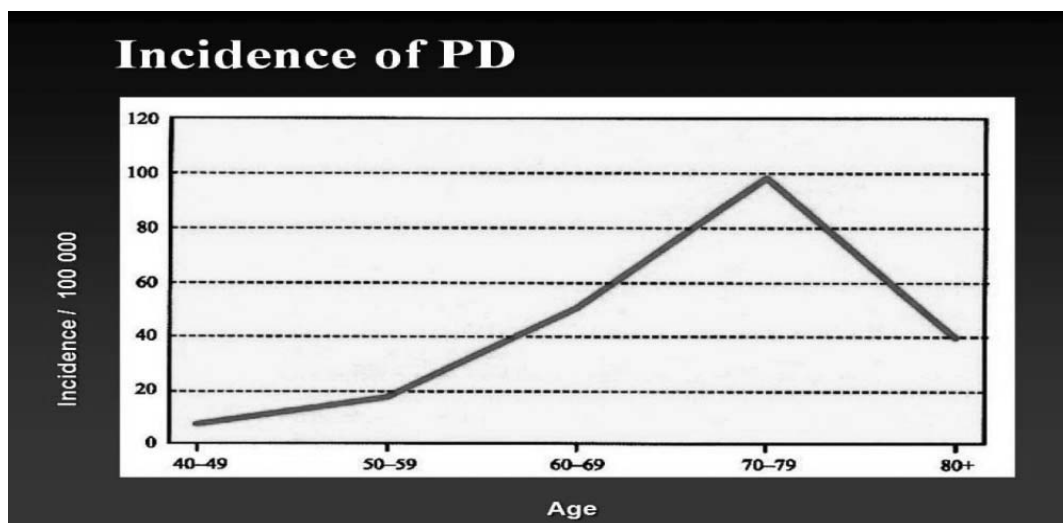
Key words: *Parkinson's disease, Levodopa, symptoms.*

*Mr. P you stole my
melodies and left rhythm behind
In every cruel game you play I'll look for something kind
I spent nights and days asking why, why me
I can't live like this, no please, I pray on bended knee....
[Michael Berardi, legendary jazz guitarist "Playing with Parkinson's"]*

Hyrje

Sëmundja e Parkinsonit është një çrregullim neurodegjenerativ me një ndjeshmëri selektive të neuroneve dopaminergjike. Kjo sëmundje i përket grupit të sëmundjeve të quajtur «çrregullime të lëvizjes» dhe ndërmjet këtyre sëmundjeve, PD është më e shpeshtë. Përshkrime mbi sëmundjen e Parkinsonit datojnë rreth 5000 vite përpara Krishtit, ku një qytetërim i lashtë indian e quajti këtë çrregullim Kampavata dhe e trajtoi me farat e një bime e cila përmbante në nivele terapeutike atë që sot njihet si Levodopa. Parkinsoni mori emrin nga mjeku britanik James Parkinson, i cili në vitin 1817 e përshkroi për herë të parë çrregullimin në detaje duke e quajtur “shaking palsy” ose “paraliza e lëvizshme”. Në mesin e viteve 1800 Jean Martin Carchoat, neurolog francez ishte veçanërisht i ndikuar në rafinimin e zgjerimin e këtij përshkrimi të hershëm dhe në shpërndarjen e informacionit ndërkombëtar në lidhje me sëmundjen e Parkinsonit. Ai ndau sëmundjen e Parkinsonit nga skleroza e shumëfishtë dhe nga çrregullimet e tjera të shkaktuara nga dridhjet (tremor) dhe njohu rastet që më vonë do të klasifikoheshin krahas sindromave të tjera të Parkinsonizmit.[9]

Sipas OBSH janë të prekur nga PD 1.2 milion pacientë në Evropë dhe mbi 120 milion pacientë në mbarë botën. Sëmundja gjendet në të gjithë botën dhe në të gjitha grupet etnike. Ajo është gjetur në të dy gjinitë me një mbizotërim të lehtë në meshkuj. Moshë mesatare e fillimit është rreth 55-60 vjeç por, rreth 5% e pacientëve mund të kenë një fillim në mes të 21 dhe 40 viteve. Para moshës 20 vjeçare është shumë e rrallë. Mbi moshën 60 vjeç preket 1-2% e popullsisë, ndërsa përqindja rritet në 3-5% kur moshë është mbi 85 vjeç.[5]



(Fig. 1)

Simptomat kardinale: dridhje, rigiditet muskular, bradikinezi (lëvizje të avashta), çrregullime mbi ekuilibrin, mungesë mimike (poker face = fytyrë me maskë). Simptomat jo kardinale ose shtesë: paqëndrueshmëri posturale (trupore), ndryshime në tonin e zërit, vështirësi në artikulum, në të shkruar. Simptomat “jo-motore”: konstipacion, çrregullime urinare, disfunksion seksual, çrregullime të presionit të gjakut, djersitje, çrregullime të gjumit, çrregullime të gjendjes shpirtërore (ankth, depresion)[8]. Parkinsoni = mungesë e Dopaminës dhe dominim i neuroneve kolinergjike. Shkaqet nuk dihen ende. Duket se ka shumë elemente që kontribuojnë në zhvillimin e saj. Këta faktorë janë kryesisht:

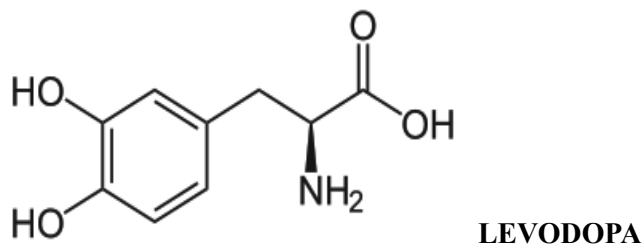
Faktorët endogjenë	Faktorët ekzogjenë
<ul style="list-style-type: none"> • Predizpozicioni gjenetik <p>(roli i α-sinucleina, i parkines..)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stresi oksidativ • Roli i Glutamatit • Roli i Adenosinës • Roli i Noradrenalinës 	<ul style="list-style-type: none"> • Faktorët mjedisorë <p>Pesticidet, Ndotësit e ambientit, substancat toksike, barnat dhe stili i jetesës</p>

(Tab. 1)

Metodologjia

Materialet mbi të cilat u krye ky vëzhgim ishin studime të mëparshme nga burime primare dhe shumë të besueshme. Analiza e të dhënave të këtyre burimeve dhe shkrimi i diskutimit është baza e nxjerrjes së konkluzioneve.

Rezultatet dhe Diskutime



Është trajtimi standard për kurimin e simptomave motorike. Në 1911 u sintetizua nga Kazimierz Funk dhe në 1961 u administrua me rrugë e.v. tek pacientët e parkinsonit.

Përgjigja klinike ishte e mahnitshme dhe çoi në një revolucion në menaxhimin e sëmundjes.

Problematika:

- ✓ Metabolizmi i gjerë periferik → kjo problematikë e cila u zgjidh me kombinimin levodopa + carbidopes
- ✓ Efekte anësore të rënda afatgjata

Përafërsisht 50% e pacientëve pas 5-7 viteve të terapisë fillon të paraqesë “sindromën e trajtimit kronik me levodopa”

Luhatje motorike on-off [1,3]

Terapi të tjera që janë aktualisht në treg për simptomat motore:

Rritja e transmetimit dopaminergjik

- ✓ Agonistët dopaminergjik [6]
(derivatet e ergot: bromocriptina, pergolide..
Molekula të tjera: pramipexolo, ropinirolo, apomorfina)
- ✓ Inhibuesit e enzimës MAO-B (selegilina, rasagilina)
- ✓ Inhibuesit e enzimës COMT (tolcapone, entacapone)

Metodat jodopaminergjike

- ✓ Antagonistët muskarinik (benzotropina, triesifenidile, prociclidina)
- ✓ Antagonistët e receptorit të glutamatit (amantadina)
- Përkrah në fazën e mëvonshme quetiapina o clozapina. TCA o SSRI [6]

Studimet e tanishme mbi barnat e reja simptomatike:

- ✓ Antagonistet e receptoreve A2A të Adenosines

Molekula të reja:

- **Istradefillina (i njohur si KW-6002):** i pari që tregoi përmirësime në luhatjet motorike të Parkinsonit

Farmakoterapia e sëmundjeve psikike në Kosovë

- **Preladenant:** ka treguar efekte të dobishme, të tilla si zvogëlimi i dyskinezive. Ende nuk është përdorur në klinikë.[7]

Interesante është rritja e konsumit të kafeinës dhe reduktimit të rrezikut për zhvillimin e Parkinsonit (methylxanthine antagonist i receptorëve A2A).[1,3,7]

✓ Molekula që veprojnë në nivelin e sistemit noradrenergjik

Aktualisht në studim:

- **I-DOPS:** molekulë sintetike që vepron si një probar i NA dhe ADR
- **Metilfenidato:** frenues i përzier i DA dhe NA, i cili ka treguar përfitime për çrregullime në ecje dhe në rigiditet muskular.[7]

Korrigjimi i ndryshimeve të NA mund të rris efektivitetin e terapive aktuale![1,3,7]

✓ Formulime te reja te LEVODOPA

- Infuzion duodenal i levodopës
- e drejtpërdrejtë dhe e vazhdueshme
- vendosja kirurgjikale e një tubi intraduodenal
- vetëm pacientëve në gjendje më të rëndë
- Infuzion i levodopa/carbidopa i përfshirë në një xhel CMC
- Përqendrimi i levodopa/carbidopa 2/0.5 g në 100 ml
- pompe portative që kanë normë çlirim të programueshëm deri në 24h.
- përmirësim të dukshëm në luhatje motorike në krahasim me administrimin oral
- Efektet anësore: lëvizja e pipëzës (kanules) në duodenum, acarim.
- IPX066 e XP21279
- Probar i formuluar me çlirim të vazhdueshëm

Përfundime

Studimi aktual kishte si synim zbulimin e barnave të reja që veprojnë tek shkaku i sëmundjes dhe jo vetëm tek simptomat e saj siç janë barnat aktuale. U identifikuan

1. Antagonistet e receptorëve A2A të Adenosinës
(Potencialitet i shkëlqyer duke qenë se adenosina është një neuromodulator i fuqishëm i përfshirë në rregullimin e funksioneve të ndryshme të SNQ)
Antagonistet A2A mund të zvogëlojnë hiperaktivitetin dhe të përmirësojnë parkinsonizmin!
2. Molekula që veprojnë në nivelin e sistemit noradrenergjik
PD: degjenerimi i neuroneve dopaminergik në zonën kompakte pars të substancës nigra.
Megjithatë, shterimi i DA tek kafshët nuk shkakton njëkohësisht çrregullime motorike dhe jo-motorike të sëmundjes.
Paralelisht, është parë se reduktimi i NA në zonën coeruleus mund të jetë përfshirë në shprehjen klinike të mangësisë motorike dhe jo-motorike.

A ekziston një lidhje reciproke mes ashpërsisë së zbrazjes së DA dhe NA me ashpërsinë e simptomave neurologjike të Parkinsonit?

3. Formulime të reja të LEVODOPA

Gjithsesi, deri tani, terapia farmakologjike më e besuar dhe më e preferuar për sëmundjen e Parkinsonit mbetet Levodopa. Studimi në fjalë ishte një përpjekje për të hulumtuar mbi strategjitë e reja terapeutike. Janë të nevojshme studime të tjera për të gjetur një përgjigje për këtë sëmundje që prek gjithnjë e më shumë njerëz në botë.

Referenca

1. Abdel-Salam, Omar M. E. "Drugs used to treat Parkinson's disease, present status and future directions." *CNS & neurological disorders drug targets* 7, no. 4; 2008: 321–342.
2. Fiandaca, Massimo S., Krystof, S., Bankiewicz, and Howard J. Federoff. "Gene Therapy for the Treatment of Parkinson's Disease: The Nature of the Biologics Expands the Future Indications." *Pharmaceuticals* 5, no. 6 ; 2012: 553–590.
3. Fritsch, Thomas, Kathleen A. Smyth, Maggie S. Wallendal, Trevor Hyde, Gary Leo, and David S. Geldmacher. "Parkinson disease: research update and clinical management." *Southern medical journal* 105, no. 12; 2012: 650–656.
4. Hayes, Michael W., Victor S. Fung, Thomas E. Kimber, and John D. O'Sullivan. "Current concepts in the management of Parkinson disease." *The Medical journal of Australia* 192, no. 3; 2010: 144–149.
5. "La Malattia Di Parkinson." *Parkinson.it*. 2013.
6. Olanow, C. Warren, Matthew B. Stern, and Kapil Sethi. "The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease." *Neurology* 72, no. 21 Suppl 4; 2009: S1–136.
7. Schapira, Anthony H. V., Erwan Bezard, Jonathan Brotchie, Frédéric Calon, Graham L. Collingridge, Borris Ferger, Bastian Hengerer, et al. "Novel pharmacological targets for the treatment of Parkinson's disease." *Nature reviews. Drug discovery* 5, no. 10; 2006: 845–854. doi:10.1038/nrd2087.
8. Vázquez-Sááánchez, F., E. Rodríguez-Martínez, and A. Arés-Luque. "[Urinary disorders, sexual dysfunction and hypersexuality in Parkinson's disease]." *Revista de neurologia* 50 Suppl 2; 2010: S27–31.
9. Yeragani, Vikram K., Manuel Tancer, Pratap Chokka, and Glen B. Baker. "Arvid Carlsson, and the Story of Dopamine." *Indian Journal of Psychiatry* 52, no. 1; 2010: 87–88.