



Viti i VII-të i Botimit, Nr.2,
Dhjetor 2016

EKSTRAKTET E BIMËS KUDZU (PUERARIA OFFICINALIS) DHE DERIVATI GJYSMË SINTETIK I SAJ CV 10216, SI TERAPIA MË E RE KLINIKE KONKURRUESE E DISULFIRAMIT NË PROCESIN E LËNIES DHE ABSTINENCËS NGA ALKOOLI

Patricia Daliu

Albanian University, Fakulteti i Shkencave Mjekësore, Departamenti i Farmacisë

Adresë kontakti: patriciadaliu@live.com

Përmbledhje

Hyrje: Sot njihen më së miri dhe janë të dokumentuara dëmet që shoqërohen nga përdorimi kronik dhe abuziv me alkoolin, ku në plan të parë del dëmtimi i heparit si organi kryesor metabolues. Njëkohësisht, njihen dhe terapitë konvencionale si disulfiram, naltrekson dhe acamphosate, ku rezultatet klinike shkojnë paralelisht me efektet anësore.

Metodologjia: Në këtë punim studiohet një bimë shumëvjeçare kineze e quajtur *kudzu* (*Pueraria officinalis*). Studimi në njerëz dhe rezultate të suksesshme krahasuar me placebon në 80% të rasteve në më pak se 2 javë.

Rezultatet: Me teknikën HPLC u identifikua se izoflavonet daidzen, puerarin dhe genistein ndërhyjnë në sistemin metabolues në mëlçi duke frenuar enzimin ALDH2 (aldehidde hidrogjenazë), përgjegjëse për kalimin e etanolit nga acetaldehid në acid acetik dhe eliminimin e tij. Rritja e acetaldehidit në gjak jep në hipotalamus dhe sistemin limbik ndjesinë e ngopjes, nauzës, uljen e dëshirës për të konsumuar alkool, simptoma të njëjta me disulfiramin. Studimet e fundit në kavia kanë zbuluar CVT 10216, konkurrentin më të ri të disulfiramt (Antabuse) me disa përparësi të paimagjinueshme klinike.

Diskutimet: Targeti ishte bllokimi i ALDH2, përveç kësaj u identifikua me kristallografi dhe Rreze X se CVT 10216 zotëronte edhe efekt ansiolitik, ulte nivelin e dopaminës në sinaps, rezistencën e trurit në periudhën e abstinencës dhe shumë më pak efekte anësore të krahasueshme, përparësi kjo duke e ditur që alkooli dhe abstinenca shoqërohen me ankth. Mekanizmi i detyrohej bashkëveprimit me receptorët GABA-benzodiazepinik. Një preparat me origjinë gjysmë natyrore që zotëron veprim dipsotropik dhe ansiolitik, vlen të përdoret.

Fjalët kyçe: *pueraria officinalis, ALDH2, alkooli, CVT 10216, dipsotropik.*

EXTRACTS OF THE PLANT KUDZU (PUERARIA OFFICINALIS) AND HER SEMI-SYNTHETIC DERIVATIVE CVT 10216, AS THE NEW CLINICAL THERAPY COMPETITIVELY WITH DISULFIRAM, IN THE PROCESS OF WITHDRAWAL AND ABSTINENCE FROM ALCOHOL

Abstract

Introduction: Today are well documented damages resulting from the chronic and abusive use of alcohol, where the liver is the most important tissue which break down the alcohol, we known conventional therapies such as Disulfiram, Naltrexone and Acamphosate where clinical outcomes are aligned with side effects.

Metodology: In this paper, a perennial Chinese study called Kudzu (*Pueraria officinalis*), study in people given successful results compared to placebo in 80 % of cases in less than 2 weeks.

Resultates: Based on HPLC discovering that daidzeine block the ALDH2, which break down the alcohol in liver, increase the level of Acetaldehyd can give the hypothalamus and the limbic system, the feeling of satiety, nausea, reducing the desire to consume alcohol, the same symptoms with disulfiram. Last study in rate based on x-ray has been successfully developed CVT-10216 is a highly selective, reversible inhibitor of ALDH-2 that reduces excessive alcohol drinking.

Discussion: There has been renewed interest in aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH-2) as a target for therapeutic agents in alcoholism, the present study asks whether CVT-10216 has anxiolytic properties because anxiety plays a role in alcoholism. Importantly, anxiogenic behavior induced by the benzodiazepine receptor inverse agonist, which may be dependent, in part on the involvement of the GABA-benzodiazepine system, increase the level of dopamine, and the resistance of the brain during the abstinence. The study show promise that CVT-10216 might be better tolerated than Antabuse, with a very favorable profile, antidipsotropic and anxiogenic.

Key words: *Pueraria officinalis*, ALDH2, alcohol, CVT 10216, dipsotropic.

Hyrje

Janë më së miri të dokumentuara efektet negative të përdorimit të alkoolit në organizëm.

Krahas terapisë konvencionale klinike me disulfiram, naltrekson, baclofen, topiramate dhe acamphosate, ku efektet terapeutike shkojnë paralelisht me efektet anësore, sfida më e re e mjekësisë është gjetja e terapisë të reja natyrale, efikase, me një incidencë më të vogël të toksicitetit dhe efekteve anësore.

Në këtë punim studiohet se si një bimë e shkurtër barishtore kineze e familjes Fabace, e quajtur "*Pueraria Officinalise*", është përdorur që prej 1000 vjetësh në mjekësinë tradicionale dhe ka rezultuar efektive në personat përdorues të rregullt të alkoolit.

Ekstraktet e bimës kudzu (*Pueraria officinalis*) dhe derivati gjysmë sintetik i saj cv 10216, si terapia më e re klinike konkurruese e disulfiramit në procesin e lënies dhe abstinencës nga alkooli

Rrënja kudzu (*Pueraria lobata*, *Radix puerariae*) është provuar për të reduktuar alkoolin në njerëz dhe në kavia me anën e studimeve krahasuar me placebot dhe studimet kohort.

Kjo i detyrohet përmbajtjes së lartë të izoflavoneve, si: puerarin, geniestine dhe daidzeinë.

Daidzeina është principi aktiv kryesor që luan rol si substancë kundër alkoolizmit.

Me teknikën HPLC u identifikua se izoflavonet daidzeni, puerarin dhe genisteinë ndërhyjnë në sistemin metabolues në mëlçi duke frenuar enzimin aldehide dehydrogenase 2 (ALDH-2), e cila metabolizon alkoolin nga acetaldehid në acid acetik (2).

Bllokimi i ALDH-2 sjell akumulimin e acetaldehidit në gjak, e cila manifestohet me efekte anësore, si; marrje fryme, nausea, apne e rëndë, skuqje në fytyrë, ndjesi ngopjeje në qendrën e sistemit limbik dhe në hipotalamus.

Hulumtimet e studimeve të fundit në kavia provuan se derivati gjysmë sintetik, i cili bllokonte në mënyrë selektive ALDH-2 (CVT-10216), mund të reduktojë dëshirën e konsumit të alkoolit dhe më e rëndësishmja, të parandalojë rikthimin në atë ves (3), e shoqëruar me një rritje të acetaldehidit pak minuta pas marrjes së etanolit, (e ngjashme kjo me disulfiram) dhe në një periudhë më të vonë e shoqëruar me rënie të nivelit të dopaminës në tru, gjë e cila sillte qetësim të subjekteve dhe kontroll më të mirë të abstinencës. E rëndësishme është që veprimi ansiogjenik induktohet nga receptorët benzodiazepinik, ku CVT 102-16 vepron si agonist invers. Gjithashtu, CVT-10216 qetësonte ankthin në modelet e provuara në kavia përmes veprimit si agonist i receptorëve 5-HT2 serotoninergjik.

Një inhibitor selektiv i enzimës hepatike ALDH-2 (aldehid dehidrogjenazë) i zotëron paralelisht të dyja efektet, ansiolitik dhe antidipsotrok, e kjo mund të varet nga përfshirja e sistemit GABA-mimetik, njësoj si benzodiazepinat.

Metodat dhe materialet

Numri i përgjithshëm i subjekteve njerëz të përfshirë në studim ishte 29, grupmosha varionte nga 21 deri 33 vjeç. Subjektet kishin një konsum alkooli që varionte nga (7.8±0.63 pije/javë). Ata morën 250 mg isoflavones paralel me grupin që mori placebo. Qëllimi ishte të monitorohej ulja e dëshirës për të konsumuar alkool gjatë trajtimit të ekstraktet e rrënjës kudzu. Studimi në kavia u krye për të parë veprimin ansiolitik të CVT 10216 gjatë periudhës së abstinencës krahasuar me disulfiram.

Eksperimenti ishte kryer në minj me moshë 70 ditore, peshë 300 gr, në kushtet e një temperaturë konstante (20 °C -22°C) me një lagështi 50%. 36 subjektet ishin ndarë në 4 grupe me nga 9 minj secili.

Grupi 1: CMC (carbocimetil cellulose) 1 ml/kg peshë.

Grupi 2: 3.75 mg/kg peshë.

Grupi 3: 7.5 mg/kg peshë.

Grupi 4: 15 mg/kg peshë.

Dozat e CVT 10216 u shoqëruan edhe me dhënien e etanolit në periudha të ndryshme me ndërprerje. Përsëritja e dhënies së dozave shkonte paralelisht me ndryshime në nivelet e ankthit dhe sjelljes në tërësi. Rritja e dozës maksimale të CVT 10216 deri në 15 mg/kg peshë tregoi që normalizonte ndjeshëm ndërveprimet sociale, ankthin, rriste adaptimin e trurit, pa u vënë re ndryshime në aktivitetin lokomotor.

Metodika e përdorur në njerëz konsistonte në një numër prej 29 subjektsh të zgjedhur në mënyrë të randomizuar. Nga të gjitha vendet e botës, ata u mbledhën dhe iu nënshtruan studimit për të hedhur dritë mbi efikasitetin e bimës shumëvjeçare kudzu. Subjektet u ndanë në dy grupe, ku gjysma mori kapsula placebo (me CMC, që shërben vetëm si vehikul) dhe pjesës tjetër iu dhanë kapsula me ekstraktet e rrënjës kudzu. Subjektet në mënyrë të vazhdueshme i vendosnin në sfida përballë etanolit në laboratorë “natyralë”, ku ata kishin të drejtë të pinin deri në gjashtë pije alkoolike dhe të konsumonin ushqimet e dietës normale.

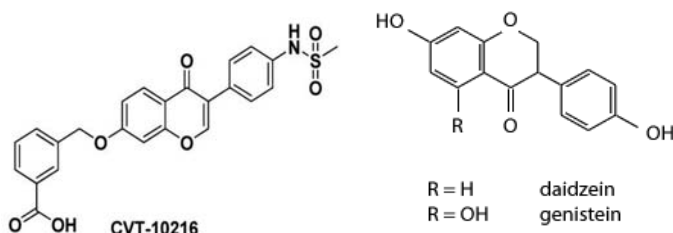
Për një muaj ata u monitoruan me elektrokardiogram, u panë shenjat vitale, gjak komplet (RBC, wBC, Hb, hematokriti, ALT, AST, bilirubinë tot, elektrolitët), lipidograma, testet e urinës (kreatinina), aktiviteti psikologjik, EEG për shpejtësinë e valëve të trurit, si dhe sjellja e tyre në tërësi.

Duke studiuar farmakokinetikën e izoflavoneve, ishte parë se pikun plazmatik e arrinin 2 orë pas administrimit dhe kishin një gjysmë jetë plazmatike 4-5 orë, kështu që monitorimi i subjekteve bëhej pas 2,5 orësh 2 herë në javë.

Rezultatet

Rezultatet e studimit në kavië kishin edhe një domethënie nga ana statistikore ($p < 0.001$).

1. CVT-10216 është një inhibitor i rikthyeshëm selektiv i enzimës aldehid dehidrogenazë, pa efekte anësore, pa ndikuar aspak në aktivitetin lokomotor, pavarësisht rritjes së dozës (4).
2. Trajtimi me një bllokues selektiv të ALDH-2, bllokoi metabolizmin e alkoolit deri në acid acetic, duke rritur përqendrimin e acetaldehidit në njerëz dhe kavië. Pasojat e acetaldehidit, ose siç njihet sindroma “Acetaldehyde” (5), manifestohet me efekte si ndjesi e pakëndshme diskomforti, marrje fryme, skuqje, nausea, që çojnë në humbjen e dëshirës për alkool. Përmbledhja e studimeve tona tregon që CVT-10216 kishte një profil mjaft të favorshëm.
3. CVT-10216 redukton ankthin, por nuk jep sedacion dhe përgjumje, rrit rezistencën e trurit në periudhën e abstinencës. Mekanizmi është kompleks e ngjason me buspiron, një 5-HT₂ agonist, me benzodiazepiant (BZD) duke vepruar tek receptorët GABA dhe baclofen, një GABA-B receptor agonist.



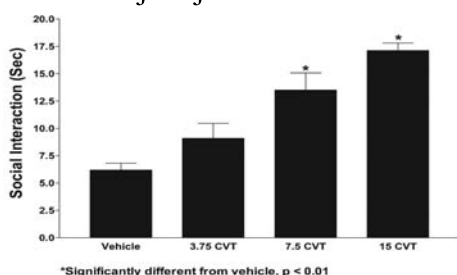
4. Rezultatet e studimit në njerëz ishin sinjifikative krahasuar me placebo. Grupi i subjekteve që kishin marrë ekstraktet e rrënjës kudzu, demonstruan ulje të ndjeshme të dëshirës për të konsumuar alkool. Ata ishin drejtuar drejt pijeve jo alkoolike. Subjektet pinin më ngadalë. Kjo i detyrohej rritjes së biosponibilitetit të etanolit në njësinë e kohës dhe kjo shoqërohej me sinjalin e ngopjes në hipotalamus e në sistemin limbik. Një dozë 50mg/kg peshë e puerarinës jepte ulje deri në 50% të marrjes së alkoolit. E shprehur me shifra konkrete në mililitra dhe numër pijesh, subjektet + kudzu kishin marrë 532 ml etanol ose 1.9 +/- 1.3 pije nga 6 në total/ subjektet + placebo 905 ml, 3.4 +/- 1.7 pije nga 6 në total.

Ekstraktet e bimës kudzu (*Pueraria officinalis*) dhe derivati gjysmë sintetik i saj cv 10216, si terapia më e re klinike konkurruese e disulfiramit në procesin e lënies dhe abstinencës nga alkooli

Diskutime

Studimi në kavia sugjeron se:

- CVT-10216 në mënyrë sinjifikative dhe dozë vartëse rriste ndërveprimin social pa ndikuar aspak në aktivitetin lokomotor.
- Ndërveprimi social i matur 5 ditë pas dozës së fundit tregoi që CVT-10216 vepronte edhe si ansiolitik profilaktik, duke parandaluar ndryshimet biokimike në sistemin nervor (6). Ky rezultat sugjeron që në këtë mekanizëm është i përfshirë sistemi GABA-BZD-Receptor-Disulfiram, një inhibitor joselektiv i enzimës ALDH-1 dhe ALDH-2, vetëm redukton konsumimin e alkoolit por nuk zotëron veprim ansiolitik.
- Fatmirësisht, CVT-10216 nuk është një substancë që paraqet dukurinë e apasionimit dhe të vartësisë njëlloj si BZD.



- Studimi në njerëz tregoi se ndërkohë që në ekstraktet e rrënjës kudzu u pa se vepronte i njëjti mekanizëm me Disulfiramin (Antabuse), ku të dyja rrisnin në gjak përqendrimin e acetaldehidit, ekstraktet kudzu ishin shumë më miqësore me organizmin, krahasuar me disulfiramin, pas administrimit të të cilit, pacienti shfaqte shenja dhune, dobësi, të vjella. E rëndësishme është të theksohet që marrja e njëkohësishme e *Antabuse* me alkoolin rezulton fatale, vdekjeprurëse.
- Subjektet që kishin administruar kudzu, konsumonin më pak dhe më ngadalë alkool për çdo javë që kalonte, me 34-37% në krahasim me placebo.
- Asnjë prej subjekteve që kishin marrë ekstraktet kudzu, nuk manifestoi komplikime shëndetësore të natyrës psikosomatike.
- Në analizat rutinë të subjekteve nuk u vu re asnjë efekt anësor në shenjat vitale, në formulën e gjakut, në funksionin hepatic dhe veshkor.

Konkluzionet

Profili farmakologjik, farmakokinetik, psikologjik dhe biokimik ishin të pranueshëm për ekstraktet e bimës *Pueraria Officinalis*. Studime të tjera (kohort, longitudinal), në numër më të mëdha subjektesh do të jenë të nevojshme për të përgjithësuar rezultatet.

Referencat

1. Keung W-M, Vallee B L. Daidzin and daidzein suppress free-choice ethanol intake by Syrian golden hamsters. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993a; 90:10008–12. [PubMed: 8234248].
2. Keung W M, Vallee B L. Daidzin: a potent

- selective inhibitor of human mitochondrial aldehyde dehydrogenase. *Proc Nat Acad Sci USA* 1993b; 90:1247–51. [PubMed: 8433985]
3. Arolfo M P, Overstreet D H, Yao L, Fan P, Lawrence A J, Tao G, et al. Suppression of heavy drinking and addictive drug-seeking by a novel ALDH-2 inhibitor. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 [Electronic publication ahead of print, Aug 10, 2009].
 4. Overstreet, D H; Keung, W M; Tao, G.; Arolfo, M P; Yao, L; Zablocki, J, et al. Novel selective inhibitors of mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH2) reduce alcohol intake. Presented at the 30th annual meeting of the Research Society on Alcoholism; July 7–11; 2007; p. #530.
 5. Sinha R. How does stress increase risk of drug abuse and relapse? *Psychopharmacology* 2001; 158:343–59. [PubMed: 11797055].
 6. Sinha R, Fox H C, Hong K A, Bergquist K, Bhagwagar Z, Siedlarz K M Enhanced negative emotion and alcohol craving, and altered physiological responses following stress and cue exposure in alcohol dependent individuals. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34:1198–208. [PubMed: 18563062].