



Viti i X-të i Botimit, Nr.2,
Dhjetor 2019

SKLEROZA AMIOTROFIKE LATERALE, NJË SËMUNDJE E RE APO TASHMË E NJOHUR EDHE NË SHQIPËRI?

Orjon Rroji*, Leonida Sukaxhija*

*Fakulteti i Shkencave Mjekësore, Albanian University

Adresë kontakti: o.rroji@albanianuniversity.edu.al

Përmbledhje

Objekti: Skleroza Amiotrofike Laterale (ALS) është një sëmundje neurodegenerative e pakurueshme, e cila karakterizohet nga një degjenerim progresiv i neuroneve motore të trurit, trungut të trurit, dhe palcës së kurrizit duke sjellë paralizë të muskujve dhe vdekje nga insuficienca respiratore brenda 2 – 5 viteve.

Qëllimi: Është për të parë nëse kjo sëmundje është e re në Shqipëri apo tashmë e njohur si në vendet e tjera të botës, si dhe cilat janë barnat e përdorur për të trajtuar këta pacientë në Shqipëri.

Metoda: Janë shqyrtuar 16 kartela të vitit 2016 (janar – dhjetor) dhe 2017 (janar – dhjetor) të pacientëve me ALS të diagnostikuar në “Qendrën Spitalore Universitare Nënë Tereza” Tiranë, Shqipëri.

Diskutime: Barnat e përdorura në Shqipëri nga shumica e pacientëve për trajtimin e ALS, si: baklofen, gabapentinë dhe lorazepam, kanë përmirësuar simptomat e pacientëve duke vepruar si antispastikë, sedativë, dhe duke ulur dhimbjet neuropatike. Duke i krahasuar me vendet e zhvilluara, është vënë re që atje kanë hyrë barna më specifike për trajtimin e ALS, si riluzole dhe edavarone, të cilët kanë efekte shumë më të mira në lehtësimin e simptomave të sëmundjes dhe në përmirësimin e cilësisë së jetës.

Përfundime: Studimi ynë arriti në përfundimin që ALS është tashmë një sëmundje e njohur edhe në Shqipëri dhe barnat e përdorur i kanë përmirësuar simptomat klinike të pacientëve. Ne sugjerojmë që barna siç janë riluzoli dhe edavarone, të futen në farmacitë spitalore në Shqipëri sa më parë. Gjithashtu, një studim tjetër më i mirëfilltë duhet bërë për të krahasuar ecurinë e sëmundjes nën trajtimin e këtyre barnave.

Fjalë çelës: Sklerozë Amiotrofike Laterale, gabapentinë, baklofen, lorazepam, edavarone, riluzole.

AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS A NEW DISEASE OR EVEN KNOWN IN ALBANIA?

Abstract

Introduction: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an incurable neurodegenerative disease, characterized by progressive degeneration of motor neurons in the brain, brain stem and in the spinal cord, resulting in muscle paralysis and death from respiratory failure within 2 – 5 years.

Objectives: Is to see if this disease is new or known even in Albania as it is in other countries of the world, and which are the drugs used to treat these patients in Albania.

Method: There are reviewed 16 medical records of the 2016 year (January – December) and 2017 (January – September) of patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis diagnosed at University Medical Center of Tirana “Mother Teresa” in Albania.

Discussion: Drugs used in Albania from the most of patients for the treatment of ALS as baclofen, gabapentin and lorazepam have improved the symptoms of patients acting as antispastic, sedative, and lowering neuropathic pain. But, in comparison with rich countries, they have specific drugs for the treatment of ALS as riluzole and edavarone, which have better effects in relieving the symptoms of the disease and improving the quality of life.

Conclusions: Our study came to the conclusion that ALS is a known disease in Albania, the drugs used have improved the clinical symptoms of these patients. We suggest that drugs as riluzole and edavarone, to be available in hospital pharmacies in Albania as soon as possible. Also, a specific study should be done to compare the progress of the disease with these specific drugs.

Keywords: *Amyotrophic Lateral Sclerosis, gabapentin, baclofen, lorazepam, edavarone, riluzole.*

Hyrje

Skleroza Amiotrofike Laterale (ALS) është një sëmundje neurodegenerative e pakurueshme, e përshkruar për herë të parë nga neurobiologu francez Jean-Martin Charcot në vitin 1869 që njihet ndryshe edhe si Skleroza e Charcot's. Në Shtetet e Bashkuara të Amerikës njihet si sëmundja e Lou Gehrig në përkujtim të basketbollistit amerikan që e kishte këtë sëmundje, ndërsa në Mbretërinë e

Bashkuar si sëmundja e neuroneve motore.^[1-4]

Kjo sëmundje karakterizohet nga një degjenerim progresiv i neuroneve motore të trurit, të trungut të trurit, dhe palcës së kurrizit duke sjellë paralizë të muskujve dhe vdekje nga insuficienca respiratore brenda 2 – 5 vitesh që nga shfaqja e simptomave të para të sëmundjes.^[5-8] Fjala “Amiotrofi” i referohet vdekjes së neuroneve motorespinale, pra humbja e indeve muskulore dhe “sklerozelaterale” tregon që aksonet zbritëse të palcës kurrizore laterale janë të dëmtuara.^[9,10] Më shumë se gjysma e pacientëve me ALS shfaqin humbje të funksioneve të korteksit motor, që ndodhet në lobin frontal, duke kontribuar kështu në shfaqjen e simptomave klinike.^[11]

ALS ka një incidencë 2/100,000 persona dhe një prevalencë 6 – 7/100,000 në Europë.^[11, 12] Kjo sëmundje mund të prekë njerëzit e çdo moshe, por moshë mesatare e shfaqjes së simptomave të para varion nga 55 – 65 vjeç. Vetëm 5% e rasteve kanë shfaqje të simptomave të para përpara moshës 30 vjeç. ALS është një sëmundje që prek më shpesh meshkujt sesa femrat, me një raport 1.5:1.^[13-15] Raporti pothuajse barazohet me rritjen e moshës.^[16-18] Forma më njohur e ALS është sporadike (sALS) në 90 – 95% të rasteve, pa ndonjë komponent të trashëguar gjenetikisht. Edhe në Shqipëri, bazuar nga kartelat e marra nga “Qendra Spitalore Universitare Nënë Tereza”, kjo sëmundje ka rezultuar të jetë sporadike. Tek ALS sporadike në disa raste gjenden edhe disa gjene të ndjeshme që mund të nxisin neurodegjenerimin duke ndërvepruar edhe me faktorë risku mjedisorë.^[19]

Pjesa tjetër, 5 – 10% e rasteve, janë të trashëguara gjenetikisht, në këtë rast quhet ALS familjare (fALS). Të njëjtat gjene që gjenden në sALS mund të luajnë rol edhe në shfaqjen e ALS familjare (fALS).^[20-23]

ALS familjare mund të trashëgohet nga autozome dominante, të fshehura ose të lidhura te kromozomi X. Pacientët me fALS i shfaqin simptomat e sëmundjes në një moshë më të hershme, krahasuar me pacientët me ALS sporadike. Gjithashtu, ashpërsia, zhvillimi dhe kohëzgjatja e sëmundjes varion dhe mund të ketë mutacione të ndryshme në gjene të ndryshme dhe mutacione të ndryshme në të njëjtin gjen.^[24]

Disa nga shkaqet më të njohura që shkaktojnë ALS, janë:

Mutacionet në gjenin SOD1-ALS mund të shkaktohet nga mutacionet që bëjnë kodimin e enzimës citoplazmike antioksidante superoksid dismutaze 1(SOD1), duke sjellë agregim të neuroneve motore brenda Sistemit Nervor Qendror (SNQ).^[24-27] Mutacionet në gjenin SOD1 ndodhin në 20% të rasteve me fALS dhe 1 – 4% të rasteve me sALS.^[28-31] Izoforma SOD1 bën konvertimin e superoksideve reaktive në peroksid hidrogjeni ose oksigjen.^[32-34] Mutacionet mund të prekin stabilitetin e strukturës duke e bërë atë të paqëndrueshme dhe në këtë mënyrë humbet funksionin që ajo kryen.^[35]

Eksitotoksiciteti i glutamatit-Glutamati është neurotransmetuesi kryesor nxitës i Sistemit Nervor Qendror (SNQ), i cili vepron në receptorë të ndryshëm të neuroneve motore postsinaptike, siç janë α -amino-3-hidroksil-5-metil-4-isoksazol-propionat (AMPA) dhe N-metil-D-aspartat (NMDA).^[36, 37] Depolarizimi i membranës neuronale pas aktivizimit të receptorëve neuronale të glutamatit lejon një sasi të madhe të kalciumit të hyjë në neurone, të rrisë përqendrimin e oksidit nitrik, dhe kështu të sjellë vdekje neuronale.^[38, 39] E gjitha kjo i atribuohet mungesës së aminoacideve transportuese nxitëse (Excitatory Amino Acid Transporters- EAATs), të cilat bëjnë të mundur largimin e glutamatit nga hapësira sinaptike pas çlirimit nga neuronet presinaptike.^[40, 41]

Stresi oksidativ: Akumulimi i specieve reaktive të oksigjenit shkakton dëmtim të pakthyeshem të strukturave të qelizave dhe makromolekulave, siç janë proteinat ADN dhe ARN.^[42] Mutacionet në enzimën antioksidante SOD1 mund të shkaktojnë fALS, pasi enzima e ka humbur funksionin e saj si parandaluese e stresit oksidativ dhe e formimit të superoksideve.^[43, 44]

Faktorë risku mjedisorë

Duhanpirja: Shumë studime kanë treguar që duhanpirja lidhet me rrezikun e lartë për ALS. Nuk dihet akoma në qoftë se lidhja midis ALS dhe duhanpirjes shkaktohet nga nikotina, stresi oksidativ ose ndonjë nga substancat toksike që gjenden në tymin e duhanit.^[45, 46]

Aktiviteti fizik: Një lidhje e saktë midis ALS dhe aktivitetit fizik nuk është gjetur akoma, por është sugjeruar që ka një rrezik të lartë për personat që bëjnë aktivitet fizik, në sajë të disa faktorëve kongjenitalë të panjohur ndaj të cilëve predispozohet njeriu gjatë aktivitetit fizik.^[47]

Kimikatet agrikultrale: Shumë pesticide janë neurotoksike, ku përmenden organofosfatet, të cilat kanë efekt direkt në sinapsin e neuronit motor të poshtëm.^[48, 49]

Gjithashtu, te një neuron motor i shëndetshëm kemi të pranishme astroцитet, qelizat mikrogliale dhe oligodentrocitet. Dëmtimi i neuronit motor tek ALS bën që astroцитet të kthehen reaktive për shkak të degjenerimit që i ndodh neuronit motor, qelizat mikrogliale aktivizohen, pra ato transformohen në një lloj makrofagu, duke shkuar në zonën e dëmtuar dhe duke fagocituar mbetjet e neuroneve të vdekura. Gjithashtu, oligodentrocitet e humbasin funksionin e tyre, nuk sillen më si një shtresë izoluese, mbrojtëse për neuronin, pasi ndodh një demielinizim i tyre. Të gjitha këto ndryshime në neuronin motor sjellin atrofizim të muskulit.^[50]

Edhe pse nuk ka një kurë për ALS, disa trajtime e përmirësojnë cilësinë e jetës në shumicën e pacientëve. Bari i parë i aprovuar nga Food and Drug Administration (FDA) për trajtimin e ALS ishte *riluzol*, i cili duhet të ofrohet te të gjithë pacientët me ALS për të ulur zhvillimin e sëmundjes. Në Maj 2017, FDA ka aprovuar *Edavarone*, një agjent i ri neuroprotektiv i indikuar për të ulur zhvillimin e ALS.^[51-53]

Duke qenë se ALS është një sëmundje e rrallë dhe në 90 – 95% të rasteve është sporadike, qëllimi i këtij studimi është për të parë nëse kjo sëmundje në Shqipëri është e re apo tashmë e njohur si në shumë vende të tjera të botës. Gjithashtu, synojmë të shohim se cilat janë barnat e përdorur për të trajtuar këta pacientë në Shqipëri, duke studiuar në literaturë përparësitë dhe terapinë premtuese që paraqesin edavarone dhe riluzole në krahasim me barnat e tjera të përdorur për trajtimin e kësaj sëmundjeje.

Materiali dhe metodat

U shqyrtuan 16 kartela të vitit 2016 (janar – dhjetor) dhe të vitit 2017 (janar – shtator) të pacientëve me Sklerozë Amiotrofike Laterale të diagnostifikuar në “Qendrën Spitalore Universitare Nënë Tereza” (QSUT) në Tiranë, Shqipëri. Nga kartelat e shqyrtuara, 14 pacientë ishin meshkuj dhe 2 femra, d.m.th. kemi një raport 7/1, mosha mesatare është ± 60 vjeç. Pacientët ishin hospitalizuar në QSUT nga një periudhë 5-ditore deri në një vit. Gjithmonë duke u bazuar në kartelat, pacientët kanë shfaqur një sërë simptomash, duke përfshirë: vështirësi në ecje dhe në ruajtjen e ekuilibrit, ngërçe muskulore në anësitë e sipërme dhe të poshtme, vështirësi në të folur dhe në gëlltitje, fashikulacione të gjuhës, dhimbje dhe dobësi trupore, vështirësi në frymëmarrje. Ekzaminimet kryesore të përdorura në këtë qendër spitalore për diagnostifikimin e kësaj sëmundjeje ishin: elektromiografia (EMG), elektroneuronografi (EnoG), elektromioneurografi (EMNG), elektroencefalogramme (EEG) dhe rezonanca magnetike (MRI).

Nga të dhënat e marra në kartela, është parë që këta pacientë janë trajtuar me barna të ndryshëm për lehtësimin e simptomave të ALS. Rolin kryesor e kanë barnat që veprojnë në Sistemin Nervor Qendror (SNQ), ku: një pacient kishte përdorur pregabalinë, dy pacientë kanë përdorur baklofen, dy pacientë gabapentinë, një pacient olanzapinë dhe një pacient tjetër ka përdorur lorazepam (Figura 1). Gjithashtu, janë përdorur barna edhe për trajtimin e sëmundjeve bashkekzistuese, si: diabeti, angina pectoris, etj. (Tabela 1).

Meqenëse barnat baklofen, gabapentinë dhe lorazepam bëjnë të mundur lehtësimin e simptomave të ALS, atëherë këta janë barnat më të përdorur në Shqipëri. Edhe pse tashmë kanë dalë në qarkullim barna të rinj, siç janë riluzole dhe edavarone, këta dy barna nuk kanë hyrë akoma në tregun farmaceutik shqiptar.

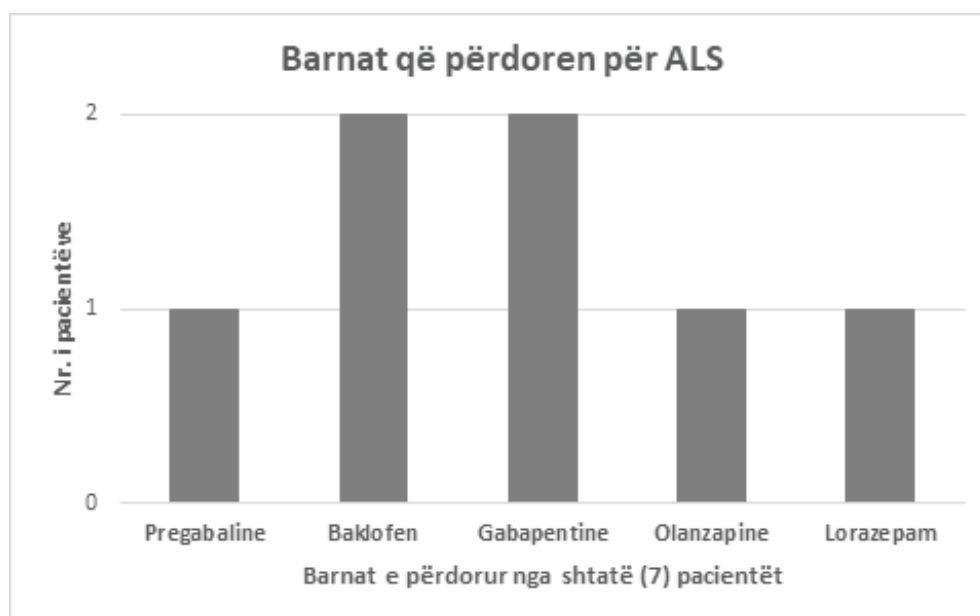


Figura 1. Numri i pacientëve/barnat e përdorur: një pacient - pregabalinë, dy pacientë - baklofen, dy pacientë - gabapentinë, një pacient – olanzapinë, një pacient – lorazepam.

| Solucione të barnave të ndryshëm | Barna që përdoren në SNQ | Barna që përdoren në sistemin kardiovaskular | Analgjizike, opioide | Bronkodilatator | Antiinflamator josteroid | Antidiabete | Vitamina |
|----------------------------------|--------------------------|--|----------------------|-----------------|--------------------------|-------------|---------------------|
| Sol. Fiziologjik 0.9% | Pregabalin E | nalapril T | ramadol | Aminofiline A | c. acetilsalicilik | Metformine | Vitaminë E |
| Sol. të vitaminave B1, B6, B12 | Gabapentin L | arkanidipine | | | Diklofenak | | Vitaminë B kompleks |
| Sol. Kcl O | lanzapine | Amlodipine | | | Paracetamol | | |
| Sol. prednizolon | Lorazepam | Metoprolol | | | | | |
| Sol. MgSO ₄ B | aclofen | Hidroklortiazid+Ib ersartan | | | | | |
| Sol. Prometazine | | | | | | | |
| Sol. Ramipril | | | | | | | |

Në Tabelën 1 janë vendosur të gjithë barnat që janë përdorur nga pacientët me ALS, duke përfshirë solucione të barnave të ndryshme në rastet e urgjencave, si dhe barna që përdoren në SNQ që luajnë rol kryesor në trajtimin e këtyre pacientëve. Gjithashtu, janë paraqitur barna të sistemit kardiovaskular dhe analgjezikët opioide për lehtësimin e dhimbjeve të forta që pacientët kishin

shfaqur. Janë përdorur edhe anti-inflamatorë jo-steroidë, antidiabetikë dhe vitamina, ku vitamina E është përdorur për rolin e saj si antioksidante dhe vitaminat B kompleks për përmirësimin e funksioneve të trurit.

Diskutime

Edhe pse Skleroza Amiotrofike Laterale (ALS) është një sëmundje e rrallë, me 90 – 95% të rasteve me incidencë sporadike, nga shqyrtimi i kartelave rezultoi që ALS është një sëmundje e njohur edhe në Shqipëri.

Trajtimi i pacientëve në QSUT është bërë kryesisht me barna si: pregabalinë, gabapentinë, olanzapinë, lorazepam dhe baklofen. Efektet parësore të këtyre barnave janë tashmë të njohur dhe janë të shumta studimet (Coffey et al.,1993; Gurney et al.,1996; Johannes et al., 2017), që vërtetojnë efektet e këtyre barnave te pacientët me ALS.

Baklofeni, një agonist i receptorëve të acidit gama aminobutirik i tipit B, është bari që kanë përdorur dy nga pacientët e shqyrtuar në kartela për trajtimin e spasticitetit muskular dhe të dhimbjeve. Kështu që, marrja e baklofenit ua lehtësoi dhimbjet dhe spazmat duke bërë të mundur që pacientët të kryenin lëvizje pa ndihmën e pajisjeve të tjera mjekësore, duke përmirësuar sadopak cilësinë e jetës.

Studimi i Coffey et al. (1993) ka treguar që baklofeni është përdorur në trajtimin e spazmave, por në këtë rast është përdorur në rrugë intratekale dhe jo në rrugë orale si në rastin e pacientëve në Shqipëri. Është vënë re se nga përdorimi i dozave të larta ditore të baklofenit, janë shfaqur dhe disa efekte anësore të dukshme, si: marrje mendsh, çrregullime psikologjike etj., kështu që një dozë standarde është mbajtur edhe pse pacientët kishin nevojë për më shumë baklofen.^[54, 55] Gjetjet klinike kanë treguar që pacientët, edhe pse në fazën terminale të sëmundjes, përsëri përfitojnë nga çlirimi i spazmave të dhimbshme.^[56] Studimi i bërë nga Mc Clelland et al. (2008) mbështet gjithashtu përdorimin e baklofenit në rrugë intratekale. Nga viti 2003 – 2005, 8 pacientë (moshë mesatare 43.8 vjeç; 5 meshkuj), me ALS morën baklofen (20 – 50 mikrogram) përmes shpimit lumbar. Në përgjigje të injektimit bolus të baklofenit, reduktimi mesatar i dhimbjes ishte 54%. Kështu, rezultatet e mbështesin përdorimin e baklofenit për trajtimin e dhimbjeve dhe spasticitetit.^[57]

Nga kartelat e shqyrtuara, rezultoi që gabapentina është një bar tjetër i përdorur nga dy pacientë për trajtimin e konvulsioneve, ngërçeve, si dhe për veprimin e saj neuroprotektiv, duke zvogëluar kështu eksitotoksicitetin, një nga shkaktarët kryesor të ALS.^[58] Pacientët e shqyrtuar në kartela, pasi kishin marrë gabapentinë, u ishin reduktuar konvulsionet dhe kishin pasur më pak vështirësi

në kryerjen e lëvizjeve. Studimi i bërë nga Mazzini et al. (1998) ka dhënë dëshmi edhe për rolin e gabapentinës si neuroprotektiv, por në këtë rast edhe për uljen e shtangësisë së gjymtyrëve që e kishin pasur disa pacientë. Tek ky studim ishin marrë në total 110 pacientë, ku kishin marrë doza të ndryshme të gabapentinës dhe ishin ndarë në grupe të veçanta, ku ishin krahasuar me grupin e kontrollit. U vu re që kishte një rënie të shtangësisë së muskujve, si dhe kishte një zgjatje të jetesës për pacientet që kishin marrë doza të larta të gabapentinës.^[59] Studime të tjera të bëra nga Gurney et al. (1996) dhe Zarei et al. (2015) kanë treguar që rezultatet paraklinike me gabapentinë, sugjerojnë që ky agjent mund të zgjasë mbijetesën e neuroneve motore në saj të vetive të tij neuroprotektive.^[60]

Lorazepami, rezultoi nga kartelat e shqyrtuara, që ishte përdorur nga një pacient. Ky bar ka treguar efekte terapeutike shumë të mira në trajtimin e simptomave të ALS, duke përfshirë: probleme me gjumin, konvulsione, spazma dhe ankth. Studimet e bëra nga Rudnicki et al. (2016) dhe Radunović et al. (2007) mbështesin përdorimin e lorazepamit për trajtimin e këtyre simptomave.^[61] Ashtu si edhe studimi i Dorst et al. (2017) ka treguar se dozat e marra të barit lorazepam nga këta paciente ishin 0.5 – 1mg, 1 – 3 herë në ditë, duke bërë të mundur trajtimin e simptomave të përmendura më sipër.^[62] Gjithashtu, edhe te pacientët me ALS në Shqipëri, lorazepami është përdorur në dozën 1 mg, dhe në pak raste është përdorur në dozën 2.5 mg. Duke ditur që benzodiazepinat kanë si një ndër efektet anësore dëmtimin e frymëmarrjes, atëherë te pacientët me ALS kjo gjë duhej shmangur sa më shumë, duke bërë kështu që doza e përdorshme të jetë 1 mg.

Bazuar në kartelat e marra, një bar tjetër i përdorur nga një pacient me ALS, është pregabalina. Ky bar është një gjeneratë e re e gabapentinoideve me efekte të ngjashme me gabapentinën, e cila trajton dhimbjet neuropatike, konvulsionet, ankthin dhe simptoma të tjera që shfaq sëmundja.^[63] Duke u bazuar në kartelat e marra në studim, ky bar është përshkruar më pak nga mjekët në Shqipëri, ku vetëm një pacient e ka përdorur atë për trajtimin e këtyre simptomave.

Olanzapina, që është një bar antipsikotik atipik, i përdorur për trajtimin e skizofrenisë dhe çrregullimeve bipolare^[64], rezultoi të jetë përdorur vetëm nga një pacient, nga shqyrtimi i kartelave të marra në studim. Arsyeja është se vetëm një pjesë e vogël e pacientëve kanë shfaqur psikoza, sepse, siç dihet, ALS është një sëmundje e cila nuk karakterizohet nga çrregullime të tilla.

Siç është përmendur dhe më sipër, ALS është një sëmundje për të cilën nuk ekziston akoma një kurë e mirëfilltë, por disa trajtime mund të zgjasin dhe të përmirësojnë cilësinë e jetës. Kështu, riluzoli është bari i parë i aprovuar nga FDA (Food and Drug Administration) për trajtimin e Sklerozës Amiotrofike Laterale. Federata Europiane e Shkencave Neurologjike, sugjeron fillimin e terapisë me riluzol sa më shpejt të jetë e mundur, menjëherë pas diagnozës.^[65]

Lacomblez et al. (1996) hetuan sigurinë e riluzolit tek pacientët me ALS, në doza të ndryshme,

si 25 mg, 50 mg dhe 100 mg, në një provë kontrolli të randomizuar, double-blinded. Rezultatet treguan që doza 25 mg nuk kishte rezultate të dukshme sinjifikative krahasuar me dozën placebo. Por nuk mund të thuhet e njëjta gjë për dozat e tjera, kështu që dozat 50 mg dhe 100 mg kishin shfaqur rezultate më të mira sesa doza placebo, por jo me diferenca të dukshme sinjifikative ndërmjet këtyre dy dozave. Doza e cila kishte efekte të mira terapeutike dhe shfaqte më pak efekte anësore, ishte doza 50 mg. Kështu, bazuar në këto rezultate, doza 50 mg është doza optimale për trajtimin e ALS.^[66]

Studime të tjera të bëra nga Doble (1997) dhe Gurney et al. (1998) in vitro kanë mbështetur gjithashtu hipotezat që riluzoli mbron neuronet motore nga glutamati i tepërt duke bllokuar dëmtimin eksitotoksik.^[67] Mbrojtja neuronale është vëzhguar gjithashtu edhe në modelet in vitro me ALS, në të cilin trajtimi me barin përpara shfaqjes së simptomave zgjat mbijetesën dhe ul neurodegenerimin, duke nxitur performancën motore të kafshëve (kavieve) të trajtuara.^[68] Gjithsesi, përdorimi klinik i riluzolit (100 mg në ditë) zgjat jetën e pacientëve me 3 muaj, edhe pse rezultatet e marra në provat klinike janë shpesh kundërshtuese.^[69]

Në Shqipëri, bari riluzol nuk është futur ende as në farmacinë spitalore. Kështu që pacientët në Shqipëri nuk janë trajtuar me riluzol, çka përbën një disavantazh për këto pacientë që trajtohen këtu, pasi siç është paraqitur dhe më lart, studimet e ndryshme kanë dhënë dëshmi që riluzoli është bari kryesor për trajtimin e ALS, si dhe zgjat jetën e pacientëve të trajtuar me këtë bar.

Në maj të 2017, Food and Drug Administration (FDA) ka aprovuar edavarone, një agjent neuroprotektiv, i cili përdoret për të zvogëluar avancimin e sëmundjes së ALS. Ky bar përdoret vetëm në Shtetet e Bashkuara të Amerikës dhe ka treguar efekte shumë të mira si antioksidant, duke përmirësuar kështu simptomat e këtyre pacientëve.

Studimi klinik i Luo et al. (2018) ku ishin marrë 367 pacientë, duke i analizuar përmes 3 provave të kontrolluara, të randomizuara (183 pacientë kishin marrë edavarone intravenoz; 184 kishin marrë placebo) për 24 javë. Vlerësimi i parë i efikasitetit kishte ndryshuar në Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale score nga të dhënat bazë krahasuar me ato të provave klinike. Kështu që ky studim ka treguar që edavaroni i administruar intravenoz është efikas në pacientët me Skleroze Amiotrofike Laterale, pa efekte anësore të ashpra.^[70] Gjithashtu, studimi i kryer nga Bhandari et al. (2016) ka treguar që pas administrimit të edavaronit intravenoz në një cikël 28 ditor, ka treguar të ulë humbjen e funksioneve fizike të pacientëve me ALS me 33% krahasuar me pacientet që merrnin placebo. Duke qenë një fshirës i fuqishëm i radikaleve të lira, ai ka bërë të mundur frenimin e nitrimit të mbetjeve të tirozinës në lëngun cerebrospinal dhe ka përmirësuar funksionet motore në kavitë me ALS.^[71] Studime të tjera të bëra nga Cruz et al. (2018) dhe Luo et al. (2018) të kryera në faza të ndryshme, kanë treguar gjithashtu që edavarone është një

bar i efektshëm për trajtimin e ALS.

Edavarone është një bar, që siç është përmendur dhe mëlart, i miratuar nga FDA, por po pret miratimin e European Medicines Agency (EMA) për t'u përdorur edhe në Europë.^[71]

Ashtu si bari riluzol, edhe bari edavarone nuk është futur akoma në farmacitë spitalore dhe as ato të rrjetit të hapur në Shqipëri. Ky paraqet një disavantazh tjetër për pacientët, pasi deri më tani barnat edavaron dhe riluzole, në sajë të efekteve të tyre terapeutike, janë ndër barnat kryesorë për trajtimin e ALS. Bazuar në studimet e përmendura më sipër, këto barna kanë zbutur simptomat klinike të sëmundjes, si dhe kanë përmirësuar cilësinë e jetës së këtyre pacientëve.

Atëherë, barnat e përdorura në Shqipëri nga shumica e pacientëve për trajtimin e Sklerozës Amiotrofike Laterale, si: baklofen, gabapentinë dhe lorazepam, kanë përmirësuar simptomat e pacientëve duke vepruar si antispastik, sedativ, dhe duke ulur dhimbjet neuropatike. Në këtë mënyre kanë përmirësuar sadopak cilësinë e jetës së këtyre pacientëve.

Përfundime

Bazuar në kartelat e marra, studimi ynë arriti në përfundimin që Skleroza Amiotrofike Laterale është tashmë një sëmundje e njohur edhe në Shqipëri, ashtu edhe si në shumë vende të tjera të botës, edhe pse me një prevalencë të ulët. Barnat e përdorur në Shqipëri i kanë përmirësuar simptomat klinike të pacientëve, por, duke i krahasuar me vendet e zhvilluara, është vënë re që atje kanë hyrë barna më specifike, të cilët kanë efekte shumë më të mira në përmirësimin e simptomave të kësaj sëmundjeje. Atëherë ne sugjerojmë që barna të tilla, siç janë riluzoli dhe edavarone, të cilët janë barnat kryesorë për trajtimin e ALS në Europë dhe Shtetet e Bashkuara të Amerikës, të futen në farmacitë spitalore në Shqipëri sa më parë. Gjithashtu, një studim tjetër më i mirëfilltë duhet bërë për të krahasuar ecurinë e sëmundjes nën trajtimin e këtyre barnave.

Ne sugjerojmë që edhe bari baklofen, i cili është përdorur nga pacientët për përmirësimin e simptomave, të futet në farmacitë spitalore, pasi as ky bar nuk rezulton i regjistruar në regjistrin e barnave në Shqipëri.

Është e rëndësishme që kjo sëmundje të marrë gjithashtu më shumë vëmendje, pasi fatkeqësisht nuk njihet nga shumë profesionistë të fushës shëndetësore (mjekë, farmacistë, infermierë) duke rrezikuar kështu në mosdhënien e ndihmës së duhur mjekësore ndaj këtyre pacientëve.

Referenca

- [1] Costa, J., and de Carvalho, M. (2016). Emerging molecular biomarker targets for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Chim. Acta* 455, 7–14. doi: 10.1016/j.cca.2016.01.011.
- [2] Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol*. 2013 Nov; 9(11):617-28.
- [3] Motor Neuron Diseases Fact Sheet: National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). November. 2010. [Last accessed on 2015 Mar 24]. Available from: <http://www.ninds.nih.gov>.
- [4] Leigh PN, Ray-Chaudhuri K. Motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Aug; 57(8):886-96.
- [5] Zufiría, M., Gil-Bea, F. J., Fernández-Torrón, R., Poza, J. J., Muñoz- J. L., Rojas-García, R., et al. (2016). ALS: a bucket of genes, environment, metabolism and unknown ingredients. *Prog. Neurobiol.* 142, 104–129. doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.05.004.
- [6] Talbot K: Motor neuron disease: the bare essentials. *Pract Neurol*. 2009;9(5):303–09. 10.1136/jnnp.2009.188151.
- [7] Hardiman O, van den Berg LH, Kiernan MC. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2011 Oct 11; 7(11):639-49.
- [8] Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2001 May 31;344(22):1688-700. Review.
- [9] Pratt, A. J., Getzoff, E. D., and Perry, J. P. (2012). Amyotrophic lateral sclerosis: update and new developments. *Degener. Neurol. Neuromuscul. Dis.* 2, 1–14. doi: 10.2147/dnnd.s19803.
- [10] Bonduelle VM. The familial forms of amyotrophic lateral sclerosis. *Wiener medizinische Wochenschrift* (1946). 1975; 125(21):330–1. PubMed: 1216857.
- [11] Costa, J., and de Carvalho, M. (2016). Emerging molecular biomarker targets for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Chim. Acta* 455, 7–14. doi: 10.1016/j.cca.2016.01.011.
- [12] Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, et al.: Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*. 2013;41(2):118–30. 10.1159/000351153.
- [13] Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swingler RJ, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(4): 385-90.
- [14] Worms PM: The epidemiology of motor neuron diseases: are view of recent studies. *J Neurol Sci* 2001, 191:3-9.
- [15] Abhinav K, Stanton B, Johnston C, Hardstaff J, Orrell RW, Howard R, Clarke J, Sakel M, Ampong MA, Shaw CE, et al.: Amyotrophic lateral sclerosis in South-East England: a population-based study. The South-East England register for amyotrophic lateral sclerosis (SEALS Registry). *Neuroepidemiology* 2007,29:44-48.

- [16] Abhinav K, Stanton B, Johnston C, Hardstaff J, Orrell RW, Howard R, Clarke J, Sakel M, Ampong MA, Shaw CE, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in South-East England: a population-based study. The South-East England register for amyotrophic lateral sclerosis. (SEAL Registry) *Neuroepidemiology*. 2007;29:44–48.
- [17] Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio' A, Couratier P, Mitchell JD, Swingler RJ, Beghi E, for EURALS. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:6–11.
- [18] Costa, J., and de Carvalho, M. (2016). Emerging molecular biomarker targets for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Chim. Acta* 455, 7–14. doi: 10.1016/j.cca.2016.01.11
- [19] Zufiria, M., Gil-Bea, F. J., Fernández-Torrón, R., Poza, J. J., Muñoz-Blanco, J. L., Rojas-García, R., et al. (2016). ALS: a bucket of genes, environment, metabolism and unknown ingredients. *Prog. Neurobiol.* 142, 104–129. doi:10.1016/j.pneurobio.2016.05.004
- [20] Abhinav K, Stanton B, Johnston C, Hardstaff J, Orrell RW, Howard R, et al.. Amyotrophic lateral sclerosis in South-East England: A population-based study. The South-East England register for amyotrophic lateral sclerosis (SEALS Registry) *Neuroepidemiology*. 2007;29:44–8.
- [21] Greenway MJ, Andersen PM, Russ C, Ennis S, Cashman S, Donaghy C, Patterson V, Swingler R, Kieran D, Prehn J, Morrison KE, Green A, Acharya KR, Brown RH Jr, Hardiman O. ANG mutations segregate with familial and ‘sporadic’ amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet*. 2006 Apr; 38(4):411-3.
- [22] Valdmanis PN, Rouleau GA. Genetics of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2008 Jan 8; 70(2):144-52.
- [23] Al-Chalabi A, van den Berg LH, Veldink J. Gene discovery in amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical management. *Nat Rev Neurol*. 2017 Feb; 13(2):96-104.
- [24] Chen, S., Sayana, P., Zhang, X., and Le, W. (2013). Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: an update. *Mol. Neurodegener.* 8:28. doi: 10.1186/1750-1326-8-28.
- [25] Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2011;377:942–55.
- [26] Saccon RA, Bunton-Stasyshyn RK, Fisher EM, Fratta P. Is SOD1 loss of function involved in amyotrophic lateral sclerosis? *Brain*. 2013;136(Pt 8):2342–58.
- [27] Sau D, De Biasi S, Vitellaro-Zuccarello L, Riso P, Guarnieri S, Porrini M, et al. Mutation of SOD1 in ALS: A gain of a loss of function. *Hum Mol Genet*. 2007;16:1604–18.
- [28] Dangoumau A, Verschuere A, Hammouche E, Papon MA, Blasco H, Cherpi-Antar C, et al. Novel SOD1 mutation p. V31. A identified with a slowly progressive form of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2014;35:266.e1–4.
- [29] De Vos KJ, Chapman AL, Tennant ME, Manser C, Tudor EL, Lau KF, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1

- mutants perturb fast axonal transport to reduce axonal mitochondria content. *Hum Mol Genet.* 2007;16:2720–8.
- [30] Pasinelli P, Belford ME, Lennon N, Bacskai BJ, Hyman BT, Trotti D, et al.. Amyotrophic lateral sclerosis-associated SOD1 mutant proteins bind and aggregate with Bcl-2 in spinal cord mitochondria. *Neuron.* 2004;43:19–30.
- [31] Forsberg K, Andersen PM, Marklund SL, Brännström T. Glial nuclear aggregates of superoxide dismutase-1 are regularly present in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2011;121:623–34.
- [32] Fukai, T., and Ushio-Fukai, M. (2011). Superoxide dismutases: role in redoxsignaling, vascular function, and disease. *Antioxid. Redox Signal.* 15,1583–1606. doi: 10.1089/ars.2011.3999.
- [33] Gurney ME, et al. Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu, Zn superoxide dismutase mutation. *Science.* 1994; 264:1772–1775.
- [34] Wong PC, et al. An adverse property of a familial ALS-linked SOD1 mutation causes motor neuron disease characterized by vacuolar degeneration of mitochondria. *Neuron.* 1995; 14:1105–1116.
- [35] Kaur, S. J., McKeown, S. R., and Rashid, S. (2016). Mutant SOD1 mediated pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Gene* 577, 109–118. doi: 10.1016/j.gene.2015.11.049.
- [36] Shaw PJ: Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005,76:1046-1057.
- [37] Pasinelli P, Brown RH: Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics. *Nat Rev Neurosci*2006,7:710-723.
- [38] Shaw, P.J., and Eggett, C.J. (2000). Molecular factors underlying selective vulnerability of motor neurons to neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 247, I17–I27. doi: 10.1007/s004150050553.
- [39] Rothstein JD, Tsai G, Kuncl RW, Clawson L, Cornblath DR, Drachman DB, Pestronk A, Stauch BL, Coyle JT: Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *AnnNeurol*1990, 28:18-25.
- [40] Sundaram, R. S., Gowtham, L., and Nayak, B. S. (2012). The role of excitatory neurotransmitter glutamate in brain physiology and pathology. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 5, 1–7.
- [41] Shaw PJ, Forrest V, Ince PG, Richardson JP, Wastell HJ: CSF and plasma amino acid levels in motor neuron disease: elevation of CSF glutamate in a subset of patients. *Neurodegeneration* 1995, 4:209-216.
- [42] Deng, H. X., Hentati, A., Tainer, J. A., Iqbal, Z., Cayabyab, A., Hung, W. Y., et al (1993). Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu, Zn superoxide dismutase. *Science* 261, 1047–1051. doi: 10.1126/science.8351519.
- [43] Pamela J, Shaw PGI, Falkous Gavin, Mantle David: Oxidative damage to protein in sporadic motor neuron disease spinal cord.

Annals of Neurology 1995, 38:691-695.

[44] Hideo Tohgi TA, Kinya Yamazaki, Takahiko Murata, Eri Ishizaki, Chiaki Isobe: Remarkable increase in cerebrospinal fluid 3-nitrotyrosine in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology* 1999, 46:129-131.

[45] Alonso A, Logroscino G, Hernán MAJ. Smoking and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Nov; 81(11):1249-52.

[46] Fang F, Bellocco R, Hernán MA, Ye W. Smoking, snuff dipping and the risk of amyotrophic lateral sclerosis--a prospective cohort study. *Neuroepidemiology*. 2006; 27(4):217-21.

[47] Huisman MH, Seelen M, de Jong SW, et al. Lifetime physical activity and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:976-81.

[48] Bozzoni V, Pansarasa O, Diamanti L, Nosari G, Cereda C, Ceroni M. Amyotrophic lateral sclerosis and environmental factors. *Funct Neurol*. 2016 Jan-Mar; 31(1):7-19.

[49] Singh G, Khurana D. Neurology of acute organophosphate poisoning. *Neurol India*. 2009 Mar-Apr; 57(2):119-25.

[50] Christina M Lewis¹ and Masatoshi Suzuki^{2*} Therapeutic applications of mesenchymal stem cells for amyotrophic lateral sclerosis. *Lewis and Suzuki Stem Cell Research & Therapy* 2014, 5:32 <http://stemcellres.com/content/5/2/32>.

[51] Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009;73(15):1218-1226. Erratum in: *Neurology* 2010;74(9):781; *Neurology* 2009;73(24):2134.

[52] Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009;73(15):1227-1233.

[53] Radicava (edaravone) prescribing information. Jersey City, New Jersey: MT Pharma America, Inc.; May 2017.

[54] Coffey JR, Cahill D, Steers W, et al. Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: results of a long-term multicenter study. *J Neurosurg* 1993;78:226-32.

[55] Albright AL, Barry MJ, Painter MJ, et al. Infusion of intrathecal baclofen for generalized dystonia in cerebral palsy. *J Neurosurg* 1998;88:73-6.

[56] **Borasio GD**, Voltz R. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1997;244:11-7.

[57] McClelland S 3rd, Bethoux FA, Boulis NM, Sutliff MH, Stough DK, Schwetz

- KM, Gogol DM, Harrison M, Pioro EP. Intrathecal baclofen for spasticity-related pain in amyotrophic lateral sclerosis: efficacy and factors associated with pain relief. *Muscle Nerve*. 2008 Mar;37(3):396-8
- [58] Welty DF, Schielke GP, Rothstein JD. Potential treatment of amyotrophic lateral sclerosis with gabapentin: a hypothesis. *Ann Pharmacother*. 1995 Nov;29(11):1164-7.
- [59] Mazzini L, Mora G, Balzarini C, Brigatti M, Piralì I, Comazzi F, Pastore E. The natural history and the effects of gabapentin in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 1998 Oct;160 Suppl 1:S57-63.
- [60] Gurney ME, Cutting FB, Zhai P, et al. Benefit of vitamin E, riluzole, and gabapentin in a transgenic model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 1996;39:147–157
- [61] Symptomatic treatments for ALS (with permission from Radunović et al. 2007).
- [62] Johannes Dorst, Albert C. Ludolph, and Annemarie Huebers. Disease-modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis. Published online, 2017. Oct 9. doi: 10.1177/1756285617734734 *Ther Adv Neurol Disord*. 2018; 11: 1756285617734734.
- [63] Freynhagen R., Strojek K., Griesing T., Whalen E., Balkenohl M. (2005) Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 115: 254–263
- [64] Meera Narasimhan, Travis O Bruce, and Prakash Masand. Review of olanzapine in the management of bipolar disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007 Oct; 3(5): 579–587.
- [65] EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)-revised report of an EFNS task force.
- [66] Lacomblez, L.; Bensimon, G.; Leigh, P.N.; Guillet, P.; Meininger, V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet* 1996, 347, 1425–1431
- [67] Doble, A. (1997). Effects of riluzole on glutamatergic neurotransmission in the mammalian central nervous system, and other pharmacological effects. *Rev. Contemp. Pharmacother*. 8, 213–225.
- [68] Gurney, M. E., Fleck, T. J., Himes, C. S., and Hall, E. D. (1998). Riluzole preserves motor function in a transgenic model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 50, 62–66. doi: 10.1212/wnl.50.1.62
- [69] Miller, R. G., Mitchell, J. D., and Moore, D. H. (2012). Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst. Rev*. 3:CD001447. doi: 10.1002/14651858.CD001447.pub3
- [70] Luo L, Song Z, Li X, Huiwang, Zeng Y, Qinwang, Meiqi, He J. Efficacy and safety of edaravone in treatment of amyotrophic lateral sclerosis-a systematic review and meta-

analysis. *Neurol Sci.* 2019 Feb;40(2):235-241.
doi: 10.1007/s10072-018-3653-2. Epub 2018
Nov 27.

[71] Bhandari R, Kuhad A, Kuhad A. Edaravone: a new hope for deadly amyotrophic lateral sclerosis. *Drugs Today (Barc)*. 2018 Jun;54(6):349-360. doi: 10.1358/dot.2018.54.6.2828189.