

حبوب الثيازولي دنديون (Thiazolidinediones) (دواء بايوجليتازون ودواء روزيجليتازون)

الطبيب الإستشاري الأكاديمي مؤلف موسوعة الـ

عبد الأمير

دكتوراه بالطب الباطني أستاذ وباحث وخبير باد
إختصاصي قلبية - باطنية -

: الحارثية-

تلفون مكتب العيادة ارضي : 5433747 ; موبايل المكتب : 07818308712

آلية عمل حبوب الثيازولي دنديون

تعمل هذه الأدوية، وتسمى أيضا بالجليتاكونات (Glitazones)، بالإتحاد مع وتفعيل البروتين بيروكسيسوم التنموي- مستقبلات (مُتلقّيات) جاما "X" المُفَعَّلة (PPAR-X) (Peroxisome Proliferator Activated Receptors- X). والبروتين هذا عبارة عن مستقبلات، وبصورة رئيسية نوع جاما. تستقر في نواة الخلايا ولها خاصية تنظيم مجموعة من الجينات التي لها تأثير على أيضية الشحوم والسكر في الدم.

وهي تعمل على زيادة حساسية الأنسجة (بصورة رئيسية العضلات) لفعل الإنسولين الذي تصنعه غدة البنكرياس. وبعكسها لمقاومة الإنسولين كأحد المظاهر الأساسية للمرض السكري النمط الثاني يُساعد إستعمال المصابين بهذا المرض لأدوية الجليتازون على تخفيض سكر الدم عندهم. لقد بيّنت البحوث بأنّ نتيجة تحوّل "تبديل" (Mutation) يطرأ على جين البروتين بيروكسيسوم التنموي- مستقبلات كما المُفَعَّلة لها ترابط مع مقاومة الإنسولين وإن لم يُعرف تماماً كيفية كون إبطال هذا البروتين يمكن أن يؤثر على حساسية الجسم لفعل الإنسولين أو هل أنّ التحولات في هذا الجين هي سبب مباشر أو غير مباشر لأعراض مقاومة الإنسولين.

ومن الأدوية التابعة لمجموعة الجليتازون دواء تروجليتازون (Troglitazone) وبسبب كثرة حالات إتهاب الكبد الحاد التي يُسببها هذا الدواء وما يشكله من خطر على حياة المرضى فقد أوقف استعماله كعلاج لمرضى السكري النمط الثاني منذ فترة طويلة (تمت المصادقة على إستعماله في عام 1997 وأوقف إستعماله في عام 2000) حيث حلّ محله في الوقت الحاضر، وعلى وجّة الدقة إبتداءً من عام 1999، كل من الدواء بايوجليتازون (Pioglitazone[Actos®]) والدواء روزيجليتازون (Rosiglitazone[Avandia®]) لكونهما لا يُسببان مثل هذا التأثير الجانبي إلا نادراً وبدرجات خفيفة يمكن منعها وتلافيها.

وتستعمل هذه الأدوية لغرض مساعدة الجسم على استعمال هرمون الإنسولين، سواء الإنسولين الذي يصنعه الجسم نفسه أو ذلك الذي يزرق من الخارج، بصورة مؤثرة ومن خلال تخفيفها لمقاومة الإنسولين من قبل أنسجة الجسم لمفعول هذا الهرمون. فمقاومة الإنسولين تعتبر خلل مركزي في

المرض السكري النمط الثاني وهذا الخل موجود عند حوالي 92% من المرضى المصابين بهذا المرض ولكن بدرجات متفاوتة. وتعمل هذه الأدوية في حالة استعمال الجرعة الاعتيادية على تخفيض الهيموجلوبين أ1س بمقدار 1% أو أقل كمعدل.

ويمكن استعمال هذه الأدوية مع دواء المتفورمين أو أدوية السلفونيل يوريا أو كليهما معاً أو طبعاً مع الإنسولين. وبهذا الخصوص بيّنت نتائج دراسة فرنسية على مجموعة من مرضى السكري النمط الثاني أنّ إضافة دواء البايوجليتازون إلى أدوية السلفونيل يوريا مع المتفورمين أي العلاج الفموي الثلاثي (Triple oral therapy) قد قلّ كثيراً من إحتياجهم إلى استعمال الإنسولين لضمان السيطرة الجيدة على السكر مقارنة إلى استعمال الدواء الكاذب.

كما توصي توجيهات الجهات المصنعة إمكانية استعمال دواء البايوجليتازون مع نظائر البروتين شبيه الجلوكاجون-1 أو محسنات الإنكريتين (Incretins enhancers) أو الجلبتينات (Gliptins).

دراسة أدوية (ADOPT) (A Diabetes Outcome Progression Trial)

تعتبر أدوية أول دراسة إكلينيكية واسعة وعشوائية ومسيطر عليها وأجريت في عدة مراكز علمية لمقارنة الدوام الطويل للسيطرة السكرية لأدوية الثيازولي دنديون مع ذلك الذي يسببه دواء المتفورمين أو أدوية السلفونيل يوريا كل على إنفراد. لقد بيّنت نتائج دراسة أدوية أنّ المعالجة الأولية بدواء الروزي جليتازون يقلل بصورة فعّالة من خطر فشل العلاج الأحادي بمقدار 32% مقارنة بالمتفورمين وبمقدار 63% مقارنة مع الجليبيريد بعد 5 سنوات. وكذلك كان دواء الروزي جليتازون أكثر تأثيراً بصورة ملموسة في تأخير فقدان المتواصل للسيطرة السكرية مقاسةً بسكر الدم الصيامي وهيموجلوبين أ1س. فقد كان مقدار تخفيض الإنخفاض في السيطرة السكرية بالعلاج الأحادي (الروزي جليتازون) 34% مقارنة مع المتفورمين و62% مقارنة بالجليبيريد. إضافة إلى ذلك فقد أمكن المحافظة على مستويات معدل الهيموجلوبين أ1س التي تقل عن 7% لمدة 60 شهراً مع دواء الروزي جليتازون مقارنة بمدة 45 شهر فقط مع دواء المتفورمين وبمدة 33 شهر مع دواء الجليبيريد. كما بيّنت الدراسة أيضاً أنّ دواء الروزي جليتازون قد حسن بصورة ملموسة (بعد 4 سنوات) من حساسية الأنسجة لفعل الإنسولين مقارنة بدواء المتفورمين ودواء الجليبيريد وخفض من فقدان وظيفة خلايا بيتا مقارنة بدواء المتفورمين ودواء الجليبيريد.

أما بشأن تقديرات الأمان التي تمّ متابعتها خلال الدراسة فلم تكن النتائج غير متوقعة. فالأعراض الجانبية الشائعة والتي تمّ تسجيلها ضمن مجاميع العلاج الثلاث (الروزي جليتازون والمتفورمين والجليبيريد) كانت على التوالي: الوزمة (14.1%, 7.2%, 8.5%), زيادة في الوزن (6.9%, 1.2%, 3.3%), أعراض جانبية متعلقة بالقناة المعدية المعوية (23%, 38%, 21.9%), هبوط السكر (9.8%, 11.6%, 38.7%). ونفس الشيء بالنسبة لمعدلات حدوث "وقوع" عجز القلب الإحتقاني فقد كانت الحوادث الجانبية الخطرة المسجلة مع دواء الروزي جليتازون (0.8%) والمتفورمين (0.8%) بينما كانت قليلة مع دواء الجليبيريد (0.2%).

وإستناداً إلى ذلك توفر نتائج دراسة أدويت الدليل الذي يقترح الإستعمال المبكر لدواء الروزي جليتازون في علاج مرضى السكري النمط الثاني. كما أنّها تقترح الأخذ بنظر الإعتبار ضرورة إستعمال هذا الدواء مع الأدوية الأخرى في حالة الإحتياج إلى إستعمال أكثر من دواء.

التأثيرات المفيدة المحتملة الأخرى لحبوب الثايازولي دنديون حسب بعض البحوث المتوفرة حالياً:

1. تشير بحوث مختبرية حديثة إلى أنّ ارتفاع مستويات البلازما من بشيرات مركب الإنسولين (Insulin Precursors) أي التي تسبق مرحلة تكون الإنسولين ومنها البروانسولين (Proinsulin) والبروانسولين 32-33 (Proinsulin 32-33) هي من العلامات التي تترافق مع حالة مقاومة الإنسولين والتي تشكل مع نقص إفراز الإنسولين السببين الرئيسين لتكون حالة المرض السكري النمط الثاني. وقد لوحظ في أحد البحوث أنّ إستعمال أحد مركبات الثايازولي دنديون (TZD) قد ساعد كثيراً على تخفيض نسبة بشائر الإنسولين هذه وبالتالي إلى تحسين السيطرة على السكر في الدم.

2. وكذلك فإنّ إستعمال دواء البايوجليتازون مع أدوية الستاتين المُخفّضة للدهون في الدم قد ساعد على تحسن متنبئات خطر الإصابة بأمراض القلب سواء تلك التي ترتبط بحالة ما بعد الصيام أو بعد تناول الطعام.

3. وفي دراسة حديثة بيّنت نتائجها أنّ مُحسّسات الإنسولين (دواء المتفورمين وأدوية الثايازولي دنديون) قد تساعد على حماية مرضى السكري الثاني من خطر الإصابة بإحتشاء العضلة القلبية.

4. لقد بيّنت نتائج دراسة حديثة على مجموعة من مرضى دراسة "ACT NOW diabetes prevention study" أنّ دواء البايوجليتازون يُبطئ عملية تطور تصلب الشرايين بمقدار يُقارب 40% خلال فترة ثلاث سنوات مقارنة بالمرضى ممن إستعملوا الدواء الكاذب.

5. وثمة مؤشرات بحثية حديثة متنامية تشير إلى أنّ استعمال أدوية الثايازولي دنديون لعلاج حيوانات مصابة بالمرض السكري النمط الثاني وكذلك دراسات الأنابيب المختبرية

(In vitro studies) وأخيراً حتى استعمالها من قبل البشر المصابين بالمرض السكري النمط الثاني يؤدي إلى تحسين وظيفة خلايا بيتا البنكرياسية. ويعزى هذا التأثير إلى احتمال تخفيض هذا النوع من الأدوية للأحماض الدهنية الحرة (Free fatty Acids [FFA]) في بلازما الدم أو بقاياها من العمليات الأيضية (FFA metabolites) والتي يعزى إليها تلف التركيبة الداخلية لخلايا بيتا نفسها الأمر الذي يؤثر سلباً على وظيفة هذه الخلايا. وفي مجال تأثير حبوب الثايازولي دنديون أيضاً على وظيفة خلايا بيتا المنتجة للإنسولين فقد جاءت نتائج بحث حديث لتؤشر إلى أنّ دواء الروزيجليتازون له تأثيرات مباشرة على التعبير الجيني لخلايا بيتا

(Beta cells gene expression). وفي بحث آخر بينت نتائجه أن دواء الروزيجليتازون يُحسّن كذلك وظيفة خلايا بيتا ويضمنها معاملات المرحلة المبكرة لإفراز الإنسولين عند مرضى السكري النمط الثاني ممن يحتاجون الإنسولين كعلاج لهم. ويُحتمل أن يكون هذا التأثير الحامي لخلايا بيتا متأثراً جزئياً من الزيادة في إفراز هرمون بروتين شبيه الجلوكاجون-1 إضافة إلى تخفيضه لمقاومة الإنسولين. وعليه فإن نتائج هذه الدراسات قد تشير إلى الدور المباشر وغير المعروف سابقاً لحبوب الثيازولي دنديون في تنظيم وظيفة خلايا بيتا المنتجة للإنسولين وليس فقط على زيادة حساسية الأنسجة لفعل الإنسولين الذي تصنعه غدة البنكرياس.

6. كما أظهرت دراسة سابقة على حالات تحمّل السكر المعجّز والمصحوبة بالسمنة أن دواء التروجلي تازون له مفعول مُحسّن لإفراز الإنسولين من خلايا بيتا غير ذلك المتأتي من تحسينه لمقاومة الإنسولين.

7. إنَّ استعمال أدوية الثيازولي دنديون، سواء لوحدها أو مع حبوب السلفونيل يوريا بعد فشل الأخيرة لوحدها أو مع دواء المتفورمين عند قسم من مرضى السكري النمط الثاني، له مفعول يساعد على تأخير الإحتياج لإستعمال الإنسولين كعلاج دائم لهم. وهذا ما تمّ توضيحه بواسطة دراسة بروأكتف (PROactive).

8. بالنسبة لتأثير حبوب الثيازولي دنديون على فرط "أو إختلال" الشحوم السكري المنشأ، حيث يُعتقد حالياً بأنَّ لمقاومة الإنسولين دوراً مركزياً في هذا الفرط، فقد بينت نتائج دراسة حديثة.

9. أن تخفيف مقاومة الإنسولين أي زيادة حساسية الإنسولين باستعمال دواء البايوجليتازون له تأثير كبير في إعادة فرط الشحوم بعد تناول الطعام إلى حالتها السويّة. وفي نفس الدراسة لوحظ أيضاً تأثير آخر لدواء البايوجليتازون على فرط ثلاثي الجليسيريد في الدم بعد الصيام (أي صباحاً قبل الفطور) وهو أحد العناصر الرئيسية للدهون في الدم. وكلا هذين التأثيرين يساعدان على تخفيض خطر تصلب الشرايين وما يتبعهما من الأمراض القلبية الوعائية. وفي دراسة بروأكتف التي أجريت على 5238 مصاباً بالمرض السكري النمط الثاني قورن التأثير المُخفّض للدهون في أربع مجاميع من مرضى السكري النمط الثاني. وتشمل هذه المجاميع إستعمال جرعة من دواء البايوجليتازون مقابل الدواء الكاذب أو دواء البايوجليتازون مقابل الدواء الكاذب مع أو بدون الإنسولين أو دواء البايوجليتازون مع إضافة المتفورمين أو السلفونيل يوريا أو دواء البايوجليتازون مع المتفورمين والسلفونيل يوريا سوية. ومن جملة نتائج هذه الدراسة تفوق دواء البايوجليتازون في تحسين مستويات الشحوم مقارنة بباقي الأدوية التي أُستعملت في المجاميع الأخرى. وقد ساعد إستعمال دواء البايوجليتازون على تخفيض معدلات الوفاة من كل الأسباب وإحتشاء العضلة القلبية والجلطة الدماغية الأمر الذي حدا بالباحثين على إيقاف الدراسة بعد وضوح هذه النتائج. إضافة إلى ذلك ثمة مؤشرات إلى أنَّ إستعمال أدوية الثيازولي دنديون يزيد من مستويات كولسترول البروتين الشحمي عالي الكثافة.

10. وفي إحدى البحوث الإكلينيكية الحديثة على مرضى السكري النمط الثاني لوحظ بأن هذا النوع من الأدوية له مفعول مُحَقَّض للبروتين التفاعلي ذي الحساسية العالية (High sensitive CRP [hs- CRP]) وهو أحد العلامات الإلتهابية (Inflammatory markers) والمعروفة بكون إرتفاع نسبتها في الدم يُعتبر عامل خطر للإصابة بالأمراض القلبية الوعائية كما سيأتي ذكر هذا تفصيلاً لاحقاً.
11. إضافة إلى ذلك فإن لهذه الأدوية مفعولاً مُحَقَّضاً أيضاً لمستويات مادة الأنترلوكين ل-6 (Interleukin L-6) المعروفة بكونها هي الأخرى إحدى مؤشرات العمليات الإلتهابية الأمر الذي يؤدي إلى منع عملية تصلب الشرايين. وفي هذا الصدد فقد بيّنت نتائج بحوث حديثة إن لدواء الروزيجليتازون، وكذلك المتفورمين، كأدوية مُحَقَّضة للسكر في الدم مفعولاً مُحَقَّضاً للتغيرات الإلتهابية والذي يُترجم إلى التأثير المفيد لهذين الدوائين على مضاعفات القلب الوعائية ومن خلال تحويلها لرد الفعل الإلتهابي (Modulation of inflammatory reactions).
12. ومن الفوائد الكامنة في استعمال هذه الأدوية هو ما أظهرته نتائج بحوث من أنها ذات مفعول مُثَبِّط أو مانع لتكون الأوعية المِكروية (Angiogenesis) مما قد يجعل استعمالها له تأثير مفيد للوقاية من اعتلال الشبكية التكاثري السكري المنشأ.
13. وبالرغم من كون العلاج بأدوية الثيازولي دنديون قد يسبب زيادة غير طبيعية في أنزيمات الكبد فقد بيّنت نتائج أحد البحوث أن العلاج بدواء البايوجليتازون يترافق مع إنخفاض في محتويات الكبد من الشحوم والذي يُستدل عليه أيضاً من خلال تخفيض مستويات الأنزيم الكبدي ألانين أمينوترانسفيريز (Serum alanine aminotransferase) في خضاب الدم بإعتباره مؤشراً لكمية الشحوم في الكبد والتي هي الأخرى متعلقة بحالة مقاومة الإنسولين في الجسم. وهذا يعني أن لأدوية الثيازولي دنديون مفعولاً مُحتملاً في زيادة حساسية الكبد لفعل الإنسولين من خلال تخفيض تراكم الشحوم في الكبد. علماً بأن تراكم الشحوم في الكبد (Hepatic steatosis) أو ما يُعرف أيضاً بمرض الكبد الشحومي غير الكحولي (Non-alcoholic fatty liver disease [NAFLD]) أو إلتهاب الكبد التشمعي غير الكحولي (Nonalcoholic steatohepatitis [NASH]) يُعتبر حالياً عامل مهم من أسباب المتلازمة الأيضية وأحد عناصرها بسبب كون هذه الحالات تترافق بقوة مع مقاومة الإنسولين.
14. وفي دراسة حديثة أظهرت نتائجها أن إستعمال دواء الروزيجليتازون كعلاج لحالات المرض السكري النمط الثاني مع المتناظرة الأيضية له دور أكبر في الحماية من أمراض القلب عندما يُستعمل مع التمرين الجسمي.

جرع أدوية الثيازولي دنديون (الجليتازونات)

بالنسبة لدواء بايوجليتازون فنبداً للبالغين بجرعة 15 أو 30 ملغرام يومياً على أن لا تزيد الجرعة الكلية على 45 ملغراماً يومياً وبالنسبة لدواء روزيجليتازون فنبداً بجرعة 4-8 ملغراماً كجرعة واحدة

يوميًا أو تُقسم إلى جرعتين. وتحتاج هذه الأدوية 12-18 إسبوعاً للوصول إلى قمة مفعولها. علماً بأنَّ الإنخفاض بالسكر قد لا يمكن ملاحظته إلا بعد 4 أسابيع وأنَّ تحقيق قمة المفعول يحتاج الى فترة 4-6 أشهر

التأثيرات الجانبية وموانع استعمال أدوية الثيازولي دنديون

قبل الخوض في سرد التأثيرات الجانبية يجب معرفة كون هذه الأدوية لا تفعل فقط من خلال تفعيل البروتين بيروكسيسوم التنموي- مستقبلات (مُتلقيات) جاما "X" المُقَعَلَة (Peroxisome Proliferator Activated Receptors x[PPAR-x]) وإنما ثمة جينات أخرى قد تقوم هذه الأدوية بتفعيلها أيضاً.

ومن التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية، إضافة إلى احتمال حدوث زيادة غير طبيعية في أنزيمات الكبد أو التهاب الكبد، هو احتمال حصول زيادة في وزن جسم المريض وبمختلف الدرجات وتورم (وذمة) القدمين. وتُعزى هذه التأثيرات إلى إحتباس السوائل في الجسم (Water retention). وثمة تقارير تشير الى أنَّ زيادة تجمع السوائل في الجسم يتم بواسطة الزيادة في إحتباس السوائل بواسطة الكلية والوذمة التي تتبع ذلك، على الأقل عند الحيوانات، يمكن تخفيفها بواسطة المُدرر أميلورايد (Amiloride) والذي يُنبط بانتقائية إعادة إمتصاص الصوديوم من القنوات الجامعة للكلية .

أما بالنسبة لزيادة الوزن فإضافة إلى إحتباس السوائل فيعتقد أنَّ هذه الأدوية تزيد من تكاثر الخلايا الدهنية وكذلك تُحفز الجينات المسؤولة عن زيادة خزن الدهون في الخلايا الدهنية.

ومن التأثيرات الجانبية الأخرى المُحتملة هي هبوط في قوة ضخ القلب. لذلك لا يجوز استعمالها في حالة عجز القلب. وبهذا الصدد فقد بيّنت نتائج دراسة دريم (DREAM study) أنَّ معدل الإصابة بالتأثيرات الجانبية لدواء الروزيجليتازون كان مُنخفصاً وأنَّ عجز القلب الإحتقاني كان أكثرها أهمية. فقد حدثت 14 حالة من عجز القلب الإحتقاني عند مجموعة المرضى الذين إستعملوا الروزي جليتازون بينما حدثت 2 حالة فقط عند مجموعة الأشخاص الذين لم يستعملوه. علماً بأنَّ مجموع المرضى كان 5200 مريضاً وأنَّ حالات العجز كانت غير مُميتة. كما بيّنت دراسات حديثة زيادة حالات عجز القلب الى الضعف في حالة إستعمال أحد الدوائين روزي جليتازون وبيوجليتازون.

وفيما يتعلق بوذمة القدمين فيعتقد بأنَّ لأدوية الثيازولي دنديون لاسيما إذا ما أُستعملت مع الإنسولين مفعولاً، إضافة إلى مفعولها الأصلي، يشابه مفعول مضادات قنوت الكالسيوم الخاص بوذمة القدمين. وتحدث مثل هذه الوذمة عادة بعد شهرين من بدء إستعمال هذه الأدوية. علماً بأنَّ للإنسولين نفسه مفعولاً موسعاً للأوعية الشعرية. وفيما يتعلق بهذا التأثير لأدوية الثيازولي دنديون فقد بيّنت نتائج دراسة حديثة أنَّ مفعول دواء البايوجليتازون المسبب لوذمة القدمين عند مرضى السكري النمط الثاني، لاسيما ممن يستعملون الإنسولين في ذات الوقت، لم يكن عن إحتمال التأثير الموسع للأوعية الدموية الشعرية بواسطة إبطال عملية تقلص الأوعية الدموية الوضعي وكما يُعتقد سابقاً. حيث يعزى البعض

إلى احتمال إبطال هذه الأدوية فعلاً لعملية تقلص الأوعية الدموية الوضعي, كما هو الحال مع إستعمال أدوية مضادات أو حاجزات (أو غالقات) قنوات الكالسيوم. ومن شروط استعمال هذه الأدوية هو التحري, لا سيما في الأشهر الأولى لإستعمالها, عن أية زيادة غير طبيعية في أنزيمات الكبد لغرض تجنب أي إتهاب في الكبد والذي قد يشكل خطراً على حياة المريض.

كما أظهرت بيانات الفحوصات في دراسة أدوية زيادة في معدلات حدوث "وقوع" كسر العظام والتي شملت بصورة أكبر كسور القدم والطرف العلوي عند النساء اللاتي عولجن بدواء الروزي جليتازون. علماً بأن الكسور قد حدثت عند كل مجاميع هذه الدراسة ولكن شملت الأطراف العليا وليس الفخذ. وقد كانت معدلات حدوث "وقوع" الكسور ضمن نفس المعدلات التي لوحظت في دراسات ملاحظائية أخرى. وإستناداً إلى هذه التأثيرات الجانبية الأخيرة فقد أصدرت إدارة الطعام والدواء الأمريكية تحذيراً بشأن خطر الكسور عند إستعمال دواء الروزي جليتازون وأكدت ذلك في توجيهاتها لعام 2009 أيضاً. وقد تضمن التحذير إشارة إلى أن الموضوع لا يزال تحت الدراسة ويُنصح بأخذ خطر الكسور لاسيماً عند النساء في حالة البدء أو الإستمرار بإستعمال دواء الروزي جليتازون بنظر الإعتبار. علماً بأن خطر الإصابة بكسور العظام هو أكبر عند النساء المصابات بالمرض السكري مقارنة بالنساء السويات. وقد بيّنت إحدى الدراسات أن خطر الكسور قد لوحظ عند الرجال والنساء ويزداد في حالة إستعماله لفترة أطول.

ومن الأعراض الجانبية الأخرى التي يمكن أن تتصاحب مع إستعمال دواء البايوجليتازون هبوط سكر الدم وفقر الدم وتحفيز الإباضة عند النساء في سن اليأس. وفي حالات نادرة وذمة البقعة الداكنة (Macular edema) في العين الأمر الذي يقتضي فحص قعرالعين للتحري عن احتمال حدوث هذه الحالة التي قد تؤثر على حاسة البصر. وقد يسبب هذا الدواء التهاب المجاري التنفسية العليا والصداع والتهاب الجيوب الأنفية وألماً عضلياً وتلفاً في الأسنان.

علاقة إستعمال أدوية الثيايزولي دنديون (الروزي جليتازون والبايوجليتازون) بأمراض القلب الوعائية (إحتشاء العضلة القلبية) والموتية

إنّ البحوث الوبائية والسريرية المتوفرة حالياً لا تزال متناقضة في نتائجها حول علاقة إستعمال أدوية الثيايزولي دنديون (الروزي جليتازون والبايوجليتازون) بأمراض القلب الوعائية والموتية. بالنسبة لتأثير حبوب الثيايزولي دنديون على فرط "أو إختلال" الشحوم السكري المنشأ, حيث يُعتقد حالياً بأن لمقاومة الإنسولين دوراً مركزياً في هذا الفرط, فقد بينت نتائج دراسة حديثة أنّ تخفيف مقاومة الإنسولين أي زيادة حساسية الإنسولين باستعمال دواء البايوجليتازون له تأثير كبير في إعادة فرط الشحوم بعد تناول الطعام إلى حالتها السوية. وفي نفس الدراسة لوحظ أيضاً تأثير آخر لدواء البايوجليتازون على فرط ثلاثي الجليسيريد في الدم بعد الصيام (أي صباحاً قبل الفطور) وهو أحد العناصر الرئيسية للدهون في الدم. وكلا هذين التأثيرين يساعدان على تخفيض خطر تصلب الشرايين

وما يتبعهما من الأمراض القلبية الوعائية. وفي دراسة بروأكتف التي أُجريت على 5238 مصاباً بالمرض السكري النمط الثاني قورن التأثير المُخَفِّض للدهون في أربع مجاميع من مرضى السكري النمط الثاني. وتشمل هذه المجاميع استعمال جرّع من دواء البايوجليتازون مقابل الدواء الكاذب أو دواء البايوجليتازون مقابل الدواء الكاذب مع أو بدون الإنسولين أو دواء البايوجليتازون مع إضافة المتفورمين أو السلفونيل يوريا أو دواء البايوجليتازون مع المتفورمين والسلفونيل يوريا سوية. ومن جملة نتائج هذه الدراسة تفوق دواء البايوجليتازون في تحسين مستويات الشحوم مقارنة بباقي الأدوية التي أُستعملت في المجاميع الأخرى. وقد ساعد استعمال دواء البايوجليتازون على تخفيض معدلات الوفاة من كل الأسباب وإحتشاء العضلة القلبية والجلطة الدماغية الأمر الذي حدا بالباحثين على إيقاف الدراسة بعد وضوح هذه النتائج. إضافة الى ذلك ثمة مؤشرات الى أنّ استعمال أدوية الثيازولي دنديون يزيد من مستويات كولسترول البروتين الشحمي عالي الكثافة.

وفي إحدى البحوث الإكلينيكية الحديثة على مرضى السكري النمط الثاني لوحظ بأنّ هذا النوع من الأدوية له مفعول مُخَفِّض للبروتين التفاعلي ذي الحساسية العالية (High sensitive CRP [hs- CRP]) وهو أحد العلامات الإلتهابية (Inflammatory markers) والمعروفة بكون إرتفاع نسبتها في الدم يُعتبر عامل خطر للإصابة بالأمراض القلبية الوعائية كما سيأتي ذكر هذا تفصيلاً لاحقاً.

إضافة إلى ذلك فإنّ لهذه الأدوية مفعولاً مُخَفِّضاً أيضاً لمستويات مادة الأنترلوكين ل-6 (Interleukin L-6) المعروفة بكونها هي الأخرى إحدى مؤشرات العمليات الإلتهابية الأمر الذي يؤدي إلى منع عملية تصلب الشرايين. وفي هذا الصدد فقد بيّنت نتائج بحوث حديثة إنّ لدواء الروزيجليتازون، وكذلك المتفورمين، كأدوية مُخَفِّضة للسكر في الدم مفعولاً مُخَفِّضاً للتغيرات الإلتهابية والذي قد يُترجم إلى تأثير مفيد لهذين الدوائين على مضاعفات القلب الوعائية ومن خلال تحويلها لرد الفعل الإلتهابي (Modulation of inflammatory reactions).

وكذلك فإنّ استعمال دواء البايوجليتازون مع أدوية الستاتين المُخَفِّضة للدهون في الدم قد ساعد على تحسن متنبئات خطر الإصابة بأمراض القلب سواء تلك التي ترتبط بحالة ما بعد الصيام أو بعد تناول الطعام. وفي دراسة حديثة بيّنت نتائجها أنّ مُحَسِّسات الإنسولين (دواء المتفورمين وأدوية الثيازولي دنديون) قد تساعد على حماية مرضى السكري الثاني من خطر الإصابة بإحتشاء العضلة القلبية.

لقد بيّنت نتائج دراسة حديثة على مجموعة من مرضى دراسة "ACT NOW diabetes prevention study" أنّ دواء البايوجليتازون يُبطئ عملية تطور تصلب الشرايين بمقدار يُقارب 40% خلال فترة ثلاث سنوات مقارنة بالمرضى ممن إستعملوا الدواء الكاذب. ومن جهة أخرى أظهرت نتائج دراسة حديثة أُجريت على الحيوانات حول تأثير استعمال الجرّع الفعّالة سريرياً لأدوية الثيازولي دنديون على القلب بأنّ هذه الأدوية تُثبّط أو تُبطل قنوات البوتاسيوم القلبية المُعتمدة على "Adenosine triphosphate[ATP] (Cardiac K_{ATP} channels) وتُشجع بدء إرتجاج البطين (Ventricular fibrillation) أثناء الإسكيميا (الفاقة الدموية) الشديدة.

أما بشأن إحتشاء العضلة القلبية والموت بسبب أمراض القلب الوعائية فقد جاءت حصيله دراسة إحصاء تحليلي (Meta-analysis) لنتائج أربعين دراسة حول علاج الروزيجليتازون مقارنة بالأدوية الكاذبة أو أدوية أخرى مُخفضة لسكر الدم لتظهر نتائج خطيرة أثارت إهتمام الباحثين والمرضى على حد سواء. وقد نُشرت هذه الدراسة تحت عنوان تأثير الروزيجليتازون على إحتشاء العضلة القلبية والموت بسبب أمراض القلب الوعائية. وتتلخص نتائج هذه الدراسة بأنَّ إستعمال هذا الدواء يترافق مع زيادة مهمة إحصائياً (43%) في معدلات حدوث "وقوع" إحتشاء العضلة القلبية وكذلك مع زيادة في معدلات الوفاة بسبب أمراض القلب الوعائية وإن لم تصل الدرجة المهمة إحصائياً. وبعد الأخذ بنظر الإعتبار مواقع القوة ومواقع الضعف من ناحية المصادقية العلمية لهذه الدراسة يُعتقد قسم من الإختصاصيين أنَّ نتائج هذه الدراسة قد يكون أساسها الصدفة. وقد أكَّد الباحثون أنفسهم في هذه الدراسة وفي معرض نقاشهم عن هشاشة أو ضعف نتائجها. وفي كل الأحوال عندما تُظهر دراسة ما زيادة في معدلات حدوث "وقوع" إحتشاء العضلة القلبية أو معدلات الوفيات مع نوع من العلاج يجب أن يؤخذ الأمر على محمل الجد لاسيما إذا كان ثمة بدائل لهذا الدواء. لقد أثارت نتائج دراسة أخرى تعتمد الإحصاء التحليلي مع دراسة أخرى أُجريت من قبل الجهة المُصنعة وأخرى أُجريت من قبل سلطات تنظيمية السؤال حول سلامة دواء الروزي جليتازون فيما يتعلق بخطر إحتشاء العضلة القلبية. وفي دراسة حديثة لم تؤكد نتائجها التقارير الأخرى عن وجود زيادة في خطر إحتشاء العضلة القلبية مع إستعمال دواء الروزيجليتازون مقارنة بدواء المتفورمين.

أما بالنسبة لدواء البايوجليتازون فقد لاحظت دراسة حديثة ترافق إستعماله مع إنخفاض الموت من كل الأسباب مقارنة بدواء المتفورمين وأنه يتمتع بلمحة خطر أفضل مقارنة بدواء الروزيجليتازون الأمر الذي يحتاج الى تعضيد بإجراء دراسات أخرى.

وكما لوحظ في الدراسات السابقة كانت معدلات كسور الأطراف وعجز القلب أكثر مع إستعمال دواء الروزيجليتازون.

لقد بيَّنت النتائج النهائية لدراسة أكوْرْد والتي تمَّ طرحها في المؤتمر السنوي في عام 2009 للجمعية الأمريكية لسكري عدم وجود زيادة على العموم في معدلات المواتية والمرضية بسبب الأمراض القلبية الوعائية (Overall cardiovascular morbidity or mortality) تترافق مع إستعمال دواء الروزيجليتازون. ففي هذه الدراسة إستنتج الباحثون بأنَّ إستعمال دواء الروزيجليتازون المضاف الى المعالجة الأحادية بالأدوية المُخفضة لسكر الدم (المتفورمين أوالسلفونيل يوريا) لم يُظهر خطراً أعلى لأمراض القلب الوعائية مقارنة بالمعالجة المركبة من دواء المتفورمين والسلفونيل يوريا. ومن جهة أخرى بيَّنت الدراسة وجود زيادة بمقدار الضعف في حالات عجز القلب، تتطابق مع نفس النتائج الأولية للدراسة قبل سنتين أي في 21 مايس 2007، مع زيادة في خطر الكسور المحيطية عند النساء. ولكن لم تجد النتائج النهائية للدراسة شواهد كافية تدعو الى رسم إستنتاجات حول ترافق خطر إحتشاء العضلة القلبية مع إستعمال دواء الروزيجليتازون.

وفي واقع الحال فإنّ الدراسة تنقصها بعض المتانة الإحصائية بسبب كون معدل الحوادث الأولية على العموم عند المرضى كانت بصورة أساسية أقل مما كان يُتوقع لها في الحسابات الأولية. وعليه يبقى الموضوع غير محسوم فيما لو كان إستعمال دواء الروزيجليتازون يترافق مع زيادة في خطر إحتشاء العضلة القلبية أم لا يترافق. فالدراسة لاحظت زيادة في خطر إحتشاء العضلة القلبية بمقدار 1.14 ضعف ولكن هذه الزيادة كانت غير مهمة من الناحية الإحصائية. فالنتائج النهائية للدراسة لاحظت أكثر من 200% زيادة في خطر عجز القلب عند إستعمال دواء الروزيجليتازون مقارنة بإستعمال الدواء الكاذب (معدل الخطر 2.10 ومساحة الثقة 95% كانت تتراوح بين 1.35-3.27). وقد يكون ذلك بسبب تقييدات الدراسة ذاتها والتي جعلت النتائج بشأن العلاقة بين دواء الروزيجليتازون والأمراض القلبية الوعائية في وضع مرتبك ومُحير. أما من ناحية الزيادة غير المهمة إحصائياً (15%) في خطر الإصابة بإحتشاء العضلة القلبية فيوصي الباحثون في هذه الدراسة بإمكانية إستعمال هذه الدواء ولكن بحذر وبإختيار خاص للمرضى أي ممن ليسوا في خطر للإصابة بالجلطة القلبية أو ممن أصيبوا بها مسبقاً. إضافة الى ذلك يقترح هؤلاء الباحثون بأن جرع واطنة من دواء الروزيجليتازون مرفقة مع دواء المتفورمين، بالرغم من كون هذه الطريقة لم تُبحث سابقاً، قد توفر سيطرة متينة مع خطر أقل. وفي الحقيقة فإنّ طريقة إستعمال دواء الروزيجليتازون مرفقاً مع دواء المتفورمين تُبحث حالياً لمنع تطور المرض السكري عند الأشخاص المصابين بتحمّل السكر المُعجّر وفي دراسة تُعرف بدراسة كَنُوو. وفي كل الأحوال فإنّ الميل العام لدى الخبراء والإختصاصيين هو التوصية بإستعمال دواء البايوجليتازون بدل الروزيجليتازون من صنف إدوية الثايوزولي دنديون. وفي ذات الوقت فإنّ متابعة طويلة الأمد تكون أمراً ضرورياً كم أنّ المقارنة بين علاقة هذين الدوائين مع الأمراض القلبية الوعائية تستدعي البحث وكما سيتم فعلاً في دراسة المقارنة المباشرة والمعروفة بتأيد (Direct-comparison TIDE study). وعليه لا يمكن اعتبار هذه النتائج نهائية ومطلقة وإنما يجب إجراء المزيد من البحث والتقصي لغرض نفي أو تأكيد مثل هذه النتائج. وفي هذا الصدد جاءت نتائج دراسة حديثة لتنفّي وجود علاقة مهمة بين دوائي رोजي جليتازون وبايوجليتازون وبين زيادة خطر المواتية بسبب الأمراض القلبية الوعائية.

ومن جملة الدراسات التي كان يُعَوَّل عليها في هذا الصدد هي دراسة رَكورد أي دراسة تقييم الروزيجليتازون (Rosiglitazone [Avandia]) من ناحية النتائج القلبية وتنظيم السيطرة السكرية في المرض السكري

(Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycemia in Diabetes [RECORD]). بدأت هذه الدراسة عام 2001 وفي شهر حزيران من عام 2009 تمّ الإعلان عن نتائجها دراسة حيث لم تُظهر أية زيادة في المواتية أو المرضية بسبب أمراض القلب الوعائية تترافق مع إستعمال دواء الرزي جليتازون. ولو أظهرت جدلاً هذه الدراسة زيادة في معدلات حدوث "وقوع" إحتشاء العضلة القلبية خلال فترة البحث المنصرمة (3.75 سنة) لتمّ إيقافها حتماً منذ فترة طويلة. وفي كل الأحوال فإنّ نتائج تحليل البيانات الأولية (Interim data) لهذه الفترة لم يُظهر فرقاً في خطر الرقود في المستشفى أو الموت

بسبب أمراض القلب الوعائية. وبينما كان إحتشاء العضلة القلبية يميل للإرتفاع ولو بدرجة غير مهمة إحصائياً كان معدل الوفيات يميل للهبوط. ولم تُوفّر الدراسة شواهد كافية على كون خطر إحتشاء العضلة القلبية يترافق مع إستعمال هذا الدواء. ولكن كان ثمة زيادة الى الضعف في خطر عجز القلب والكسور. علماً بأنّ هذه الدراسة كان فيها بعض القيود التي تقلل من دقة نتائجها. إنّ نتائج دراسة رَكوْرْد تبعت على الطمأنينة بدرجة متوسطة وعليه فإنّ إستنتاجات محددة حول العلاقة بين دواء الروزي جليتازون وأمراض القلب الوعائية بقيت أمراً غير محسوم . فالمحاذير لم تكن كافية لمنع إستعمال الدواء بصورة مطلقة. وبينما لم تظهر دراسة رَكوْرْد إشارة مطمئنة فإنّها في ذات الوقت لا تُبرر سحب هذا الدواء من السوق في الوقت الحاضر.

يُعتبر إستعمال النتائج النهائية البديلة (Surrogate end points) للسيطرة السكرية في عملية المصادقة على الإستعمال البشري للدواء (Drug-approval process) لا يزال محفوفاً بالمشاكل لاسيّما إذا ما اعتمدت هذه المصادقة على دراسات قصيرة الأمد كتلك التي أُعتمد عليها في تصديق دواء الروزي جليتازون. وحتى تتوفر شواهد علمية فإنّ نسبة الفائدة - الخطر (Benefit-risk ratio) لدواء الروزي جليتازون تبقى غير واضحة. كما أنّ الجهات المصنعة لهذا الدواء يجب أن توضّح الدواعي العلاجيّة المختلفة لهذا الدواء لغرض تخفيف أو رفع الشكوك عند المرضى والأطباء. وإلى أن تتوفر أدلة علميّة جديدة (عدة دراسات طويلة الأمد جارية حالياً) يبقى مكان إستعمال دواء الروزي جليتازون غير واضح. ولا يزال كل من المرضى والأطباء يحتاجون إلى توجيه واضح ومعلومات شفافة حول الدراسات التي أُستعملت بعينها في بناء قرارات الجهات المصنعة المتعلقة بهذه الأدوية. وفي كل الأحوال فعلى مُقدمي الرعاية الصحية أن يأخذوا بنظر الإعتبار في إختيارهم للعلاج المناسب لمرضى السكري النمط الثاني نتائج الدراسات المتوفرة حتى لحظة وصف الدواء بالإضافة إلى المخاطر والمنافع والأعراض الجانبية وكلف الدواء. وفي هذا الصدد فقد أكّد التقريران المشتركان لكل من الجمعية الأمريكية للسكري والجمعية الأوروبية لدراسة السكري لعام 2008 ولعام 2009 على تفضيل إستعمال دواء البايوجليتازون على الروزي جليتازون من مجموعة الثايوزولي دنديون. كما أكّدت العديد من التوصيات بإستعمال دواء الروزي جليتازون ببالغ الحذر.

الموانع الأخرى لإستعمال أدوية الثايازولي دنديون

1. مرض الكبد الفعّال.
2. عندما يزيد مستوى الأنزيم الكبدي "ALT" 2.5 مرة على الحد الأعلى الطبيعي له.
3. الإدمان على تعاطي الكحول.
4. المرض السكري النمط الأول.
5. حالات الحماض الكتائي السكري المنشأ.
6. عجز القلب الإحتقاني من الصنف الثالث أو الرابع (Class III or VI CHF).

ملخص التوصيات بشأن إستعمال أدوية الثايوزوليدنديون كعلاج لمرضى السكري النمط

الثاني:

إستناداً الى الشواهد العلمية المتوفرة حالياً ندرج أدناه التوصيات التالية بشأن إستعمال أدوية

الثايوزوليدنديون كعلاج لمرضى السكري النمط الثاني:

- لا تُستعمل بالنسبة لمرضى السكري النمط الثاني المُشخصين لأول مرة.
- لا تُستعمل لمرضى السكري النمط الثاني ممن لديهم عجز القلب أو تاريخ مرضي بعجز القلب ويجب إبدالها بأدوية أخرى مناسبة في حالة إستعمالهم لها مسبقاً.
- يجب تجنب إستعمال دواء الروزيجليتازون بالنسبة للمرضى المصابين بأمراض القلب الوعائية (كالذبحة الصدرية وإحتشاء العضلة القلبية).
- المرضى ممن يُعانون من سيطرة سكريّة رديئة يجب تحويلهم مباشرة الى أدوية بديلة كالمثفورمين والإنسولين.
- حتى بالنسبة للمرضى ممن هم في سيطرة سكريّة جيدة يجب التفكير بجديّة بشأن إستعمال أدوية بديلة لا تتضمن أدوية الثايوزوليدنديون.
- في حالة عجز الطبيب المعالج كلياً من إستعمال الخيارات العلاجية الأخرى فيمكن إستعمال دواء البايوجليتازون.