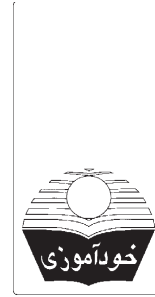




Signature  
Not  
Verified

Digitally signed by  
564  
DN: cn=564, o=321,  
ou=321, c=US  
Date: 2007.05.07  
17:59:28 +03'30'



## فارماکولوژی تiazولیدین دیون‌ها

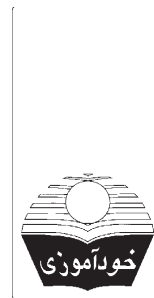
دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### ■ مقدمه

add-on therapy در بیمارانی که نیاز روزانه آن‌ها به انسولین خیلی زیاد است و نیز در بیمارانی که برای آغاز انسولین تراپی اکراه دارند به درمان با سولفونیل اوره و مت‌فورمین اضافه می‌شوند. امروزه نقش تiazولیدین دیون‌ها به عنوان درمان خط اول (first-line therapy) در حال پدیدار شدن بوده و در زیر گروه‌های خاصی از بیماران، به ویژه بیماران با کلیه نارسا، مسن و بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس ناشی از کورتیکواستروئیدها مصرف تiazولیدین دیون‌ها به عنوان درمان خط اول قابل توجه به نظر می‌رسد ولی نبود اطلاعات برای سالم بودن آن‌ها در درازمدت و بالا بودن قیمت آن‌ها از موارد محدودکننده قبول این داروها به عنوان درمان

گرفتاری‌های ناشی از افزایش شیوع دیابت در سر تا سر جهان یکی از مشکلات قابل توجه می‌باشد. کشف گروه‌های جدید داروهای آنتی‌هیپرگلیسمیک توانایی کلینیسین‌ها را در کنترل مناسب قند خون افزایش می‌دهد. یکی از ابزارهای جدید فارماکولوژیک برای این مورد، داروهای گروه تiazولیدین دیون هستند که در چند سال گذشته در دسترس قرار گرفته‌اند و اثر اصلی آن‌ها اصلاح کردن مقاومت به انسولین (insulin resistance) است. این داروها همچنین ممکن است فانکشن سلول‌های بتا را محافظت کنند که دلیل برای وجود چنین اثری هنوز قاطع نمی‌باشد. تiazولیدین دیون‌ها معمولاً به عنوان



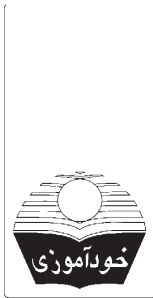
هم‌زمان با انسولین و گلیتازون درمان می‌شوند دچار ادم محیطی می‌شوند. همه گلیتازون‌ها حجم داخل عروقی را حدود ۶ تا ۷ درصد افزایش می‌دهند که به نظر می‌رسد احتباس مایع و ادم بافتی تا حدودی مربوط به سیندرم نشت عروقی و قسمتی مربوط به اثر مستقیم روی فانکشن قلب و کلیه باشد. شدت این عارضه در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که با انسولین درمان می‌شوند، به علت این که معمولاً سن بالا داشته و به مدت طولانی دچار این بیماری می‌باشند و فانکشن قلب و کلیه آن‌ها نیز وضع مطلوبی ندارد بیشتر است. به علاوه، گلیتازون‌ها ممکن است اثرات کلیوی انسولین روی احتباس سدیم و آب را تشدید بکنند. اخیراً نشان داده‌اند که روزی گلیتازون دیس‌فانکشن تخمدان، هیرسوتیسم و هیپراندرورژنی و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به PCOS (Polycystic ovary syndrome) را اصلاح می‌کند.

#### ■ کلیات تیاژولیدین دیون‌ها

این داروها ضد دیابت‌های خوراکی هستند که گروه فانکشنال اسیدی دارند. گروه فانکشنال اسیدی در داروها، آن‌ها را قادر به ایجاد پیوندهای یونی، هیدروژنی با گیرنده‌ها، آنزیم‌ها، پروتئین‌های حامل و ماکرومولکول‌های دیگر می‌کند. در ضمن عوامل اسیدی می‌توانند در صورت ترکیب شدن با بازها، ایجاد ملح کنند. اولین داروهای این گروه تروگلیتازون

خط اول می‌باشد. تیاژولیدین دیون‌ها حساس‌کننده به انسولین (insulin sensitisers) بوده و به‌عنوان آگونیست‌های (PPAR-gamma) عمل می‌کنند. امروزه از این گروه پیوگلیتازون و روزی گلیتازون در درمان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ خواه به تنهایی و خواه همراه با مت‌فورمین یا سولفونیل‌اوره‌ها استفاده می‌شود.

مصرف توام گلیتازون‌ها با انسولین نیز در حال رایج شدن است زیرا مصرف آن‌ها باعث اصلاح کنترل گلیسمی شده و اجازه به کاهش دوز روزانه انسولین را می‌دهند. در حین مصرف توام این داروها با انسولین، برای اجتناب از حملات هیپوگلیسمیک، باید دوز انسولین به‌طور مرتب تعدیل شود. درباره مصرف توام گلیتازون‌ها با انسولین دل‌واپسی‌هایی وجود دارد زیرا ممکن است به علت افزایش آدیپوژنیز و احتباس مایع، باعث افزایش وزن شوند. عوارضی از این قبیل در همه بیماران دیابتی که با گلیتازون‌ها درمان می‌شوند دیده می‌شود ولی به نظر می‌رسد که در بیماران تحت درمان با انسولین شدیدتر باشند. افزایش چربی بدن اشکال اصلی درمان با ترکیبات adipogenic مثل گلیتازون‌ها است ولی دلایلی وجود دارند که چربی در جهت مطلوبی redistribution پیدا می‌کند یعنی از احشا به محل‌های ذخیره زیر پوست منتشر می‌شود. حدود ۲ تا ۵ درصد بیمارانی که منوترابی با گلیتازون‌ها دارند و ۵ تا ۱۵ درصد بیمارانی که



آتروژنیک دیس لیپیدمیک (atherogenic dyslipidemic) این بیماران می شود. تیاژولیدین دیون ها فقط موقعی فعال هستند که انسولین حضور داشته باشد. موارد مصرف insulin sensitisers شامل موارد زیر می باشد:

این داروها (مت فورمین و تیاژولیدین دیون ها) در موارد متنوعی مورد مصرف پیدا کرده اند:  
۱- بیمارانی که در آن ها مقاومت به انسولین وجود دارد.

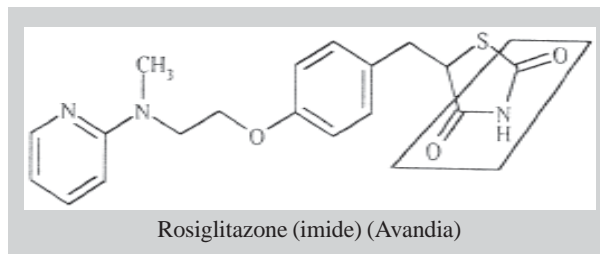
۲- دیابت نوع ۲: بیمارانی که دیابت آن ها با رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی تنها کنترل نمی شود، با توجه غلظت گلوکز خون آن ها، نیاز به دخالت فارماکولوژیکی دارند. این بیماران باید به اندازه کافی انسولین درون زا یا خارجی داشته باشند.

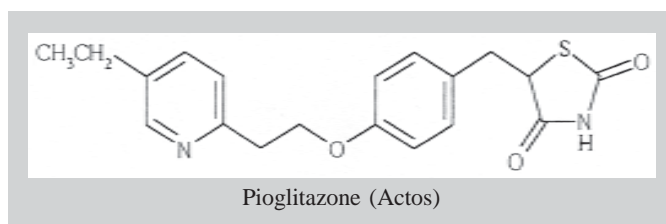
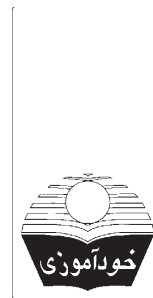
۳- منوترابی: مصرف تنهای این داروها می تواند به عنوان یک عامل کمک کننده به رژیم غذایی و ورزش، اثر اصلاحی روی کنترل گلیسمیک داشته باشد.

۴- توام درمانی: این داروها در مواقعی که غذا و ورزش یا یک دارو به تنهایی کنترل کافی

(troglitazone) بود که به علت ایجاد سمیت کبدی نادر ولی شدید از بازار مصرف حذف شد. دو داروی این گروه که امروزه مورد مصرف دارند پیوگلیتازون (Pioglitazone) (با نام تجاری Actos) و روزی گلیتازون (با نام تجاری Avandia) می باشند.

تیاژولیدین دیون ها ترشح انسولین را تحریک نمی کنند بلکه به گیرنده های هسته ای موسوم به PPARs (peroxisome proliferator – activated receptors) متصل می شوند و با فعال شدن این گیرنده ها از نوع  $\gamma$ -PPAR، تولید تعدادی از محصولات ژنی دخیل در متابولیسم گلوکز و لیپید را تحت تاثیر قرار می دهند. به مکانیسم اثرهای احتمالی دیگر بعداً اشاره می کنیم. این نوع اثر باعث کاهش مقاومت به انسولین و اصلاح پاسخ سلول های هدف به انسولین می شود و به این جهت به این داروها insulin sensitisers نیز اطلاق می شود. امروزه نشان داده شده که در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، تحریک دوجانبه PPAR alpha/ gamma توسط مصرف هم زمان روزی گلیتازون و فنوفیبرات باعث بهبود زمینه





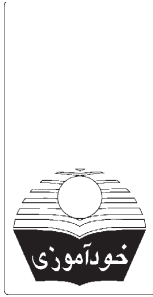
می‌شوند. در ضمن در عضلات و بافت چربی باعث کاهش نقص Postreceptor می‌شوند که به نظر می‌رسد این نقص علت اصلی مقاومت به انسولین naturally occurring می‌باشد.

#### ■ عوارض جانبی تiazolidinedione ها

از عوارض جانبی مهم تiazolidinedione ها احتمال ایجاد هیپوگلیسمی در مواردی است که این داروها همراه انسولین یا سولفونیل اوره‌ها مصرف می‌شوند ولی با مصرف تنهای این‌ها احتمال ایجاد این عارضه بسیار کم است. از عوارض دیگر این داروها می‌توان به سمیت کبدی اشاره نمود. ایجاد این عارضه با تiazolidinedione - دیون‌ها نادر است ولی می‌تواند شدید و کشنده باشد. تا به امروز این عارضه فقط توسط تروگلیتازون ایجاد شده و باعث جمع‌آوری این دارو از بازار مصرف شده است (۱۹۹۹). به علت شباهت ساختار پیوگلیتازون و روزی گلیتازون با ساختار تروگلیتازون، این داروها در بیماران مبتلا به بیماری کبدی باید با احتیاط مصرف شوند. اطلاعات بالینی دال بر ایجاد سمیت کبدی توسط این دو دارو وجود ندارد. به هر حال،

گلیسمیک نداشته باشند همراه با سایر ضد دیابت‌های خوراکی مثل سولفونیل اوره‌ها و مت‌فورمین یا انسولین مصرف می‌شوند. در دیابت نوع ۱ فقط به عنوان کمکی انسولین تجویز می‌شوند و نباید به صورت منوتراپی مصرف شوند.

به طوری که قبلاً اشاره شد ضد دیابت‌های تiazolidinedione دیون بدون افزایش دادن ترشح انسولین از پانکراس و با اصلاح پاسخ سلول‌های هدف به انسولین، قند خون را کاهش می‌دهند و لذا اثر آن‌ها وابسته به حضور انسولین می‌باشد. این داروها بیش از آن که هیپوگلیسمیک باشند، آنتی هیپرگلیسمیک هستند. داروهای حساس‌کننده به انسولین با افزایش تعداد گیرنده‌ها یا افزایش حساسیت گیرنده‌های انسولینی در عضله و بافت آدیپوز عمل می‌کنند یعنی اثرشان در جهت اصلاح نقص اتصال (binding defect) در سطح سلولی می‌باشد که این نقص به طور قابل توجهی با هیپرانسولینمی مطابقت دارد. علاوه بر این اثر، این داروها در کبد باعث افزایش حساسیت به انسولین و در نتیجه کاهش تولید گلوکز کبدی



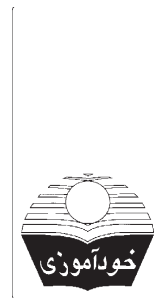
روزی گلیتازون از داروهای C، PRF می باشد. این دارو به صورت تابلت های ۲ و ۴ و ۸ میلی گرمی عرضه می شود و دوز مصرفی آن در ابتدا ۴ میلی گرم در روز به صورت تک دوز یا دوزهای منقسم در دو وعده می باشد. اگر پس از ۱۲ هفته پاسخ ناکافی باشد دوز دارو به ۸ میلی گرم در روز به صورت تک دوز یا در دو دوز منقسم افزایش داده می شود.

در بررسی های بالینی، دوزهای ۴ میلی گرم دو بار در روز منجر به بیشترین کاهش در گلوکز ناشتای پلاسما و HbA1C شده است. در افراد مسن تعدیل دوز توصیه نمی شود. در صورت وجود نارسایی کلیوی نیز نیاز به تعدیل دوز نمی باشد ولی بیمارانی که نارسایی کبدی داشته باشند کلیرنس دارو کاهش می یابد. صورتی که بیمار بیماری کبدی فعال با افزایش ترنس آمینازها داشته باشد درمان با روزی گلیتازون نباید شروع شود. با مصرف روزی گلیتازون از راه خوراکی، آغاز اثر با تاخیر شروع شده و اثر حداکثر آن تا ۱۲ هفته ایجاد می شود. حجم توزیع دارو ۱۷/۶ لیتر است. در خون ۹۹/۸ درصد به پروتئین متصل می شود. ۹۹ درصد روزی گلیتازون توسط سیستم CYP2C8 در کبد متابولیزه می شود. بهره دهی بیولوژیک دارو ۹۹ درصد و نیمه عمر حذف آن ۳/۲ تا ۳/۶ ساعت می باشد. دفع دارو به صورت متابولیت ۶۴ درصد از طریق ادرار و بقیه از طریق مدفوع می باشد. در صورت مصرف

توصیه شده که در سال اول درمان، هر دو ماه بیمار به دقت مانیتور شود ولی بعدها این کار به طور پریودیک انجام شود. از عوارض گوارشی تیازولیدین دیون ها، تهوع، استفراغ و ناراحتی اپی گاستریک و اسهال هستند. در ۴ تا ۸ هفته اول درمان کاهش هموگلوبین و تعداد گلبول های قرمز خون ایجاد می شود که برگشت پذیر است. به طوری که اشاره شد در تعدادی از بیماران افزایش وزن و ادم ایجاد می کنند. مصرف آن ها در بیماران مبتلا به نارسایی شدید قلبی می تواند به علت افزایش یافتن حجم پلاسما و بزرگ شدن قلب خطرناک باشد. در خانم های بدون تخمک گذاری ممکن است تخمک گذاری در حین درمان رخ دهد. سردرد و احساس خستگی و عفونت های قسمت فوقانی دستگاه تنفس و سینوزیت نیز از عوارض جانبی تیازولیدین دیون ها هستند.

### ■ روزی گلیتازون (Rosiglitazone)

این دارو با نام برند Avandia به عنوان داروی ضد دیابت خوراکی به بازار عرضه شده است و در درمان دیابت نوع ۲ (NIDDM) به صورت منوتراپی (برای بهتر کردن کنترل گلیسمیک توسط رژیم غذایی و ورزش) و نیز به صورت توام درمانی مصرف می شود. این مورد، در مواقعی که رژیم غذایی و ورزش و یا یک داروی ضد دیابت به تنهایی برای کنترل گلیسمیک کفایت نکنند به کار گرفته می شود.



سولفونیل اوره‌ها، مت‌فورمین یا انسولین، در مواقعی که رژیم غذایی، ورزش و یا یک دارو به تنهایی کنترل گلیسمیک کافی ایجاد نمی‌کند.

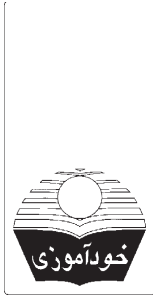
پیوگلی تازون نیز از داروهای C، PRF می‌باشد. پس از مصرف خوراکی آغاز اثرش با تاخیر بروز می‌کند و اثر پیک آن (برای کنترل گلوکز) پس از چند هفته ظاهر می‌شود. در خون ۹۹/۸ درصد دارو به پروتئین متصل می‌شود و حجم توزیع دارو ۰/۶۳ لیتر برای هر کیلوگرم وزن می‌باشد. ۹۹ درصد دارو در کبد توسط CYP2C8/9 و 3A4 متابولیزه شده و ایجاد متابولیت‌های فعال و غیر فعال می‌کند. نیمه عمر حذف پیوگلیتازون ۳ تا ۷ ساعت برای داروی مادر و نیمه عمر توتال ۱۶ تا ۲۴ ساعت است. ۱۵ تا ۳۰ درصد دارو از ادرار و بقیه از طریق مدفوع دفع می‌شود.

دوز پیوگلیتازون به صورت منوتراپی، در آغاز ۱۵ تا ۳۰ میلی‌گرم یک‌بار در روز است. اگر پاسخ کافی ایجاد نشود دوز را تا ۴۵ میلی‌گرم یک‌بار در روز افزایش می‌دهند. حداکثر دوز توصیه شده ۴۵ میلی‌گرم یک‌بار در روز است. در توام درمانی با سولفونیل اوره‌ها ۱۵ تا ۳۰ میلی‌گرم یک‌بار در روز است و اگر بیمار دچار هیپوگلیسمی شود دوز سولفونیل اوره را باید کاهش داد. در توام درمانی با مت‌فورمین، دوز ابتدایی ۱۵ تا ۳۰ میلی‌گرم در روز است و معمولاً نیازی به کاهش دادن دوز مت‌فورمین به منظور هیپوگلیسمی پیدا نمی‌شود. در توام درمانی با

هم‌زمان با مهارکننده‌های CYP2C8/9 مثل دلاویردین، فلوکونازول، جم‌فیبروزیل، کتوکونازول، نی‌کارودیپین، NSAIDs، پیوگلی تازون و سولفونامیدها باعث افزایش غلظت یا اثرات روزی گلیتازون می‌شوند. مصرف هم‌زمان داروهای افزایش دهنده تولید CYP2C8/9 باعث کاهش غلظت یا اثرات روزی گلیتازون می‌شود. نمونه این داروها کاربامازپین، فنوباربیتال، فنی‌توین، ریفامپین، ریفاپنتین و سکوباربیتال هستند. داروهای جاذب اسیدهای صفراوی (مثل کستیرامین) می‌توانند غلظت روزی گلیتازون را کاهش دهند. افزایش کلسترل توتال (LDL و HDL) از اثرات متابولیک روزی گلیتازون می‌باشند. موارد منع مصرف برای روزی گلیتازون، حساسیت به دارو یا هر یک از اجزا سازنده فرمولاسیون آن، بیماری فعال کبدی و بیمارانی که با مصرف قبلی روزی گلیتازون دچار یرقان شده باشند، می‌باشند.

### ■ پیوگلیتازون (Pioglitazone)

این دارو با نام تجاری Actos به عنوان داروی ضد دیابت خوراکی به صورت تابلت‌های ۱۵، ۳۰ و ۴۵ میلی‌گرمی عرضه شده است. موارد مصرف آن در دیابت ملیتوس نوع ۲ (NIDDM)، به صورت منوتراپی، به عنوان کمکی رژیم غذایی و ورزش برای بهتر کردن کارایی کنترل گلیسمیک و به صورت توام درمانی همراه



روزی گلیتازون و مت فورمین توام درمانی می شوند و یا با مت فورمین تنها بیماری آن ها خوب کنترل نمی شود. در مواردی نیز که هیپرگلیسمی توسط رژیم غذایی و ورزش به طور قابل توجهی کنترل نمی شود به عنوان روش کمکی اضافه می شود.

#### منابع

1. Dereli D et al. Endocrine and metabolic effects of rosiglitazone in non-obese women with PCOS. *Endocr.J.* 2005; 52(3): 299-308.
2. Hanefeld M, Outcome studies in type 2 diabetes. *Curr Med Res opin.* 2005; 21 (Suppl 1): S41-48.
3. Mooradian AD et al. The role of thiazolidinediones in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol.* 2002; 1(1): 13-20.
4. Seber S et al. The effect of dual PPAR alpha / gamma stimulation with combination of rosiglitazone and fenofibrate on metabolic parameters in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res clin pract.* 2005; 8(pubmed & dept, Abstr).
5. Sharget L et al. Comprehensive pharmacy review. 2004; 353-355 & 1045-1046.



انسولین، ۱۵ تا ۳۰ میلی گرم در روز مصرف می شود و اگر بیمار دچار هیپوگلیسمی شود (گلوکز خون او به کمتر از ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر کاهش یابد) دوز انسولین باید ۱۰ تا ۲۵ درصد کاهش داده شود. در افراد مسن تعدیل دوزی توصیه نمی شود. در صورت وجود نارسایی کلیوی نیز تعدیل دوز لازم نمی باشد ولی در نارسایی کبدی کلیرنس دارو به طور قابل توجهی کم می شود. اگر بیمار، بیماری فعال کبدی داشته باشد درمان باید آغاز نشود. مصرف توام پیوگلیتازون با تیوریدازین ممنوع است زیرا باعث افزایش غلظت خونی تیوریدازین می شود. مصرف هم زمان پیوگلی تازون با مهارکننده های CYP2B8/9 باعث افزایش غلظت یا اثرات پیوگلیتازون می شود. مصرف توام پیوگلیتازون با داروهای ایندیوسر CYP2C8/9 باعث کاهش غلظت یا اثرات پیوگلیتازون می شوند.

#### ■ آواندامت (Avandamet)

آواندامت نام تجاری فرآورده ای مرکب از روزی گلی تازون و مت فورمین می باشد که به صورت تابلت های film coated حاوی ۱mg روزی گلیتازون و ۵۰۰ میلی گرم مت فورمین یا ۲ میلی گرم روزی گلیتازون و ۱۰۰۰ میلی گرم مت فورمین و بالاخره ۴ میلی گرم روزی گلیتازون و ۱۰۰۰ میلی گرم مت فورمین عرضه شده است. این فرآورده برای کنترل دیابت نوع ۲ در بیمارانی به کار می رود که از قبل با