

# پیشگیری از افزایش گلوکز خون ناشی از تیازیدها

## فرصت‌هایی برای داروسازان بالینی

دکتر مانیا رادفر، دکتر مریم موسوی

گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

بلوکه کننده‌های گیرنده آلفا نسبت به تیازیدها بترتیب ندارند. تا به امروز تنها بخش اندکی از رژیم‌های کاهنده فشار خون در برگیرنده تیازید بوده‌اند. با این حال، در هفتمین گزارش کمیته ملی مشترک در رابطه با پیشگیری، تشخیص، ارزیابی و درمان فشار خون بالا (که در سال ۲۰۰۳ منتشر شده است) به استفاده از تیازیدها در اغلب بیماران توصیه شده است. در سال ۲۰۰۴، ۲۶ درصد از بیماران تحت درمان در تمرین‌های خصوصی و ۴۱ درصد از بیمارانی که تحت کارآزمایی‌های بالینی دپارتمان Veterans Affairs بودند تحت درمان با نوعی مدر قرار گرفتند. در سال‌های اخیر، یکی از بحث برانگیزترین

مدرهای تیازیدی بیش از ۳۰ سال است که به عنوان نخستین خط درمان فشار خون بالا توصیه شده‌اند. با این وجود، مصرف تیازیدها عمده‌اند به علت اثرات متابولیکی این داروها و بازار رقابتی موجود برای داروهای جدیدتر، در دهه‌های ۱۹۸۰ و ۱۹۹۰ کاهش یافت. در کارآزمایی بالینی (ALLHAT) که اثر داروهای کاهنده فشار خون و لیپیدهای پلاسمایی را در جلوگیری از حمله قلبی بررسی نموده و در سایر کارآزمایی‌های بالینی انجام شده، نشان داده شده که با وجود اثرات متابولیکی خفیف ناشی از تیازیدها، داروهای جدیدتر نظریه مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنزیوتانسین (ACEIs)، بلوکه کننده‌های کانال کلسیم و

موضوع‌ها در درمان فشار خون بالا، بروز بیماری دیابت پس از آغاز درمان با داروهای ضد فشار خون به ویژه تیازیدها بوده است. بسیاری از پزشکان بالینی که در مورد شیوع دیابت نگران هستند، مخالفت خود با مصرف تیازیدها به عنوان درمان آغازین فشار خون بالا را اعلام نموده‌اند. موضوعی که تا به امروز در این بحث تا حد زیادی به فراموشی سپرده شده است، ارتباط بین افزایش گلوکز خون و نقصان پتانسیم خون است که به مدت ۴۰ سال است که به خوبی مورد شرح و توصیف قرار گرفته است.

به دو دلیل این مباحثه دربردارنده معانی و مفاهیم مهمی برای داروسازان بالینی است. نخست بسیاری از پزشکان به طور نابهجا از تجویز تیازیدها خودداری کرده و با این عمل باعث می‌شوند که کنترل فشار خون به خوبی انجام نشود. داروسازان بالینی می‌توانند با غلبه بر موانع مصرف تیازیدها به بهبود درمان فشار خون بالا کمک کنند. ثانیاً یک گروه تحقیقاتی از موسسه ملی قلب، ریه و خون (NHLBI) اخیراً به تحقیق در زمینه ارزیابی مکانیسم افزایش گلوکز خون ناشی از مدرها و مطالعات بالینی در جهت جستجوی نحوه پیشگیری از افزایش گلوکز خون توصیه نموده است.

### ■ افزایش گلوکز خون ناشی از تیازیدها

بسیاری از بررسی‌ها نشان می‌دهند که در برخی از بیماران تحت تجویز تیازیدها، غلظت گلوکز سرم افزایش می‌باید.

گروه تحقیقاتی NHLBI به طور وسیعی به مرور مقالات مربوطه شامل مطالعات مشاهده‌ای و

آزمایشات بالینی پرداخته‌اند. اگرچه شواهد موجود تا حدی متناقض هستند، مشخص شده که پس از مصرف تیازیدها خطر بروز دیابت پس از درمان با تیازیدها به میزان اندکی افزایش می‌یابد. نتایج حاصل از متابالیز ۲۲ آزمون بالینی شامل ۱۵۳۱۴۳ شرکت‌کننده نشان می‌دهد که نسبت احتمال بروز دیابت در گروه‌های پلاسیو در مقایسه با گروه‌های تحت تجویز تیازیدها به میزان قابل توجهی کمتر است (۰/۷۷، با فاصله اطمینان ۹۵ درصد در محدوده ۰/۹۴-۰/۶۳) به طور مشابه، نسبت احتمال برای بلوک کننده‌های کانال کلسیم (۰/۷۵) با فاصله اطمینان ۹۵ درصد در محدوده ۰/۶۲-۰/۹۰ (ACEI)، با فاصله اطمینان ۹۵ درصد در محدوده ۰/۸۰-۰/۵۶) و بلوک کننده‌های رسپتور آنژیوتانسین II (۰/۵۷، با فاصله اطمینان ۹۵ درصد در محدوده ۰/۷۲-۰/۴۶) نیز در گروه‌های پلاسیو کمتر از گروه‌های تحت تجویز تیازیدها می‌باشند. با این وجود در کارآزمایی بالینی ALLHAT، در بیشتر بیمارانی که دیابت پس از درمان در آن‌ها مرور نموده است، غلظت گلوکز سرم تنها به میزان متوسط ۴-۳ mg/dl افزایش می‌یابد. گروه تحقیقاتی NHLBI افزایش گلوکز خون ناشی از مدرها را به صورت افزایش سطح گلوکز سرم تعریف می‌کند که ارتباطی با افزایش سن، بالا رفتن وزن، سبک زندگی بدون تحرک و سایر عوامل خطر ندارد. در تشخیص، کنار گذاشتن سایر عوامل بسیار حائز اهمیت است، زیرا در کارآزمایی بالینی ALLHAT ۸۳ درصد از موارد بروز دیابت ناشی از مصرف مدر نبوده است.

کنترل‌های آزمایشگاهی گردد. بنابراین چنانچه بتوان از بروز دیابت ناشی از تیازیده‌ها پیشگیری نمود، در نتیجه مقبولیت تیازیده‌ها تا حد زیادی افزایش یافته و این موضوع نیز به نوبه خود باعث بهبود کنترل فشار خون بالا می‌شود.

### ■ کاهش پتابسیم خون (هیپوکالمی) و افزایش گلوکز خون

یافته‌های حاصل از بررسی‌ها نشان می‌دهند که هیپوکالمی در بروز دیابت ناشی از دارو سهیم است، بنابراین پیشگیری از هیپوکالمی یک امر حیاتی است.

اخیراً یک متأنالیز بر روی ۵۹ مطالعه شامل ۸۳ گروه تحت درمان با تیازیده‌ها انجام شده است. در این تحقیق مشخص گردید که بین میزان کاهش پتابسیم خون ناشی از مدرها و افزایش غلظت گلوکز در پلاسماء، ارتباط و همبستگی قابل توجهی وجود دارد. یافته‌ها نشان دادند که می‌توان با پیشگیری از هیپوکالمی از طریق مکمل‌های پتابسیم و یا مدرهای نگهدارنده پتابسیم، میزان افزایش گلوکز خون پس از درمان با مدرها را کاهش داد. گرچه یافته‌های حاصل از تحقیق قویاً نشان می‌دهند که حداقل بخشی از افزایش گلوکز خون ناشی از مصرف تیازیده‌ها به علت هیپوکالمی است ولی باید این ارتباط و وابستگی را تا این حد ساده تصور کرد. در این زمینه، احتمالاً بروز برهم کنش‌های پیچیده شامل تحریک سیستم عصبی سمپاتیک و سیستم رنین-آثریوتانسین - آلدوسترون نیز وجود دارد. با این حال، تاکنون مکانیسم‌های مربوط به افزایش

از آن جایی که در مطالعه ALLHAT و نیز Systolic Hypertension in the elderly program study، هیچ گونه اثرات زیان‌آوری از دیابت پس از درمان مشاهده نگردید، امروزه اثرات متابولیکی مذکور ناشی از مدرها منجر به یکی از بحث برانگیزترین موضوع‌ها در زمینه فشار خون بالا شده‌اند.

درمان با مدرهای تیازیدی حتی در بیماران مبتلا به دیابت و یا سندروم متابولیک منجر به اثرات سودمند مشابه و یا برتر قلبی - عروقی نسبت به داروی لیزینوپریل یا آملودیپین می‌گردد. با این حال، برخی این موضوع را مطرح می‌کنند که طول مدت (Follow-up) بیمار پس از درمان در آزمون‌های بالييني تنها بین ۴ تا ۵ سال است که جهت تشخیص اثرات مضر طولانی‌مدت و بالقوه ناشی از دیابت ناشی از درمان بسیار کوتاه است. یافته‌های حاصل از یک بررسی کوچک نشان می‌دهند که خطرات قلبی - عروقی ناشی از دیابت ناشی از درمان (پس از مصرف داروهای ضد فشار خون مختلف از جمله تیازیدها) و دیابتی که قبل از درمان وجود داشته است، یکسان می‌باشند.

مسایل ذکر شده باعث می‌شود پزشکان به طور عمده یا غیرعمد از کاربرد تیازیدها دور رانده شوند که در نتیجه منجر به کنترل نامطلوب فشار خون می‌شود. عدم موفقیت در کنترل فشار خون بالا به علت تجویز تیازیدها باعث می‌شود که موارد بیشتری از نارسایی قلب انفارکتوس و سکته مغزی رخ دهنند. بروز دیابت پس از درمان قطعاً نامطلوب بوده و ممکن است باعث افزایش نیاز به داروهای ضد دیابت و مراقبتها و

قلبی - عروقی به دنبال مصرف تیازیدها شامل بیمارانی که در طی درمان به دیابت مبتلا می‌شوند نیز می‌گردد. شواهد صریح و روشن نشان می‌دهند که در غیاب موارد منع مصرف تیازیدها، خودداری از مصرف آن‌ها در هنگام عدم کنترل فشار خون تصمیم‌گیری درمانی صحیحی نمی‌باشد.

بهتر است که پایین‌ترین دوز موثر تیازیدها توسط داروسازان توصیه شود:  $6\text{--}12/5\text{mg/day}$  و  $12\text{--}25\text{mg/day}$  برای هیدروکلروتیازید. با این وجود، در برخی از بیماران به منظور کنترل فشار خون به مقدار  $25\text{mg/day}$  از کلتالیدون  $50\text{mg/day}$  از هیدروکلروتیازید نیاز است. در این مقاله تجویز کلتالیدون توصیه می‌شود، زیرا این دارو در مقایسه با هیدروکلروتیازید، باعث کنترل بهتر فشار خون در عرض  $24$  ساعت شده و باعث حفظ سطح پتانسیم سرم در محدوده  $4\text{--}5\text{mEq/L}$  بیماران را پایش نمود.

در طی متأثالیز مشخص شد در مطالعاتی که با مصرف مکمل‌های پتانسیم و یا مدرهای نگهدارنده پتانسیم همراه بودن، به طور متوجه سطح پتانسیم سرم به میزان  $10/23\text{mEq/L}$  کاهش و سطح گلوکز به میزان  $10/26\text{mg/dl}$  افزایش یافته است. همچنین در مطالعاتی که با مصرف این عوامل همراه نبوده‌اند، به طور متوجه سطح پتانسیم سرم به میزان  $10/33\text{mEq/L}$  کاهش و سطح گلوکز سرم به میزان  $10/1\text{mg/dl}$  افزایش یافته است ( $P=0.03$ ).

عموماً مصرف مکمل‌های پتانسیم و یا مدرهای نگهدارنده پتانسیم در ابتدا تمام بیماران توصیه

گلوکز خون و پیشگیری از آن به صورت واضح مشخص نشده‌اند.

### ■ داروسازان بالینی چگونه می‌توانند به کاهش میزان افزایش گلوکز خون ناشی از تیازیدها کمک کنند؟

داروسازان بالینی باید در جهت ارایه انواعی از رژیمهای ضد فشار خون که باعث به حداقل رسیدن کاهش پتانسیم خون و افزایش گلوکز خون می‌شوند، تلاش کنند. یک داروساز باید با ارایه مدارک و شواهد، به نحوی از مصرف تیازیدها پشتیبانی کند تا پزشکان در موارد غیرضروری از تجویز این داروها اجتناب ننمایند. در صورت بروز افزایش گلوکز خون و یا دیابت به دنبال مصرف تیازیدها، در نظر گرفتن این امر اغلب این موارد ارتباطی با داروی مصرف شده ندارند، بسیار مهم است. از آن‌جا که مصرف تیازید جهت دستیابی به کنترل مطلوب فشار خون در بیماران مبتلا به دیابت ضروری است، قطع تجویز این داروها به منظور کاهش احتمالی سطح گلوکز خون عملی نیست. انتخاب انواعی از سبک زندگی که باعث افزایش خطر دیابت در بیماران تحت تجویز تیازیدها می‌شود، احتمالاً منجر به بروز دیابت می‌گردد، حتی در صورتی که مصرف تیازید متوقف شود. بنابراین سودمندترین روش این است که با پایین‌ترین دوز تیازید درمان را شروع کرده و غلظت پتانسیم در سرم را به میزان بھینه رسانید. مهم‌تر از همه این که فشار خون نیز باید تحت کنترل قرار بگیرد (کمتر از  $130/80\text{mmHg}$ ).

براساس شواهد موجود، کاهش خطرات

مربوط در مؤسسه NHLBI ارسال شوند، احتمال رسیدگی به آن‌ها به نحو مطلوب و شایسته وجود دارد. توصیه می‌شود که به جهت یافتن بهترین مکانیسم برای مرور پروپوزال‌ها، با متصدیان متعدد پژوهه و مدیران بخش مطالعات صحبت شود.

■ بنا به تشخیص گروه تحقیقاتی موسسه NHLBI برای پاسخ به سئوالات متعدد در زمینه فوق به بررسی‌های بیشتری نیاز است:

■ آیا حفظ غلظت پتاسیم سرم در مقدار  $4-4/5 \text{ mEq/L}$  می‌تواند باعث کاهش یا حذف خطر ابتلا به افزایش گلوكز خون یا دیابت ناشی از مدرها شود؟

■ پدیده کاهش حجم و انقباض رگ‌های خونی حاصل از آن تا چه حد در بروز مقاومت انسولین نقش دارد؟

■ روش‌های مختلف اصلاح هیپوکالمی ناشی از مدرها نظیر استفاده از مکمل‌های پتاسیم مدرهای نگهدارنده پتاسیم (تری‌امترن آمیلوراید و یا اسپیرونولاکتون)، مهارکننده‌های ACE و بلوکه‌کننده‌های رسپتور آنثیوتانسین || دارای چه تفاوت‌هایی می‌باشد و چه مسایلی می‌تواند به همراه داشته باشد؟

■ آیا تیازیدها به صورت مستقل باعث بروز افزایش گلوكز خون و یا تشدید ناگهانی عالیم آن می‌شوند؟ و آیا سطوح پتاسیم قادر به کنترل میزان آزادشدن انسولین می‌باشند؟

■ آیا افزایش گلوكز ناشی از مدرها را باید بر حسب بزرگی تغییر حاصل (ممکن‌باشند بین  $15-5 \text{ mg/dl}$ ) تعریف نمود و یا بر حسب عبور از آستانه قندخون؟

نمی‌شود، ولی در صورتی که سطح پایه (Baseline) پتاسیم سرم پایین‌تر از  $4 \text{ mEq/L}$  و یا در طی درمان به پایین‌تر از این سطح کاهش یابند، این موارد توصیه می‌گردد. در شرایط وجود هیپوکالمی و یا فشار خون بالای کنترل نشده، روش ترجیحی تجویز آمیلوراید و یا دوز پایینی از اسپیرونولاکتون است. هر دوی این داروها در مورد بیماران مبتلا به پرفشار خونی که به سختی قابل کنترل است، بسیار موثر بوده و در بالا بردن غلظت پتاسیم سرم موثرتر از مکمل‌های خوراکی پتاسیم عمل می‌کنند.

در مورد بیماران با فشار خون کنترل شده که هیپوکالمی در آن‌ها بروز نموده است، باید به منظور اصلاح هیپوکالمی یکی از موارد درمانی از جمله مدر نگهدارنده پتاسیم خوراکی را انتخاب نمود. به عنوان یک روش جایگزین می‌توان با افزودن ACEIs و یا بلوکه‌کننده‌های رسپتور آنثیوتانسین || به رژیم مربوط، میزان کاهش پتاسیم خون را به حداقل رسانید.

## ■ انجام تحقیقات بالقوه توسط دانشمندان داروساز

دانشمندان داروسازی که در گیر تحقیقات آزمایشگاهی یا باليني هستند باید درخواست برای کمک مالی به منظور بررسی بیشتر در مورد افزایش گلوكز خون ناشی از تیازیدها را قویا در نظر داشته باشند. موسسه NHLBI تاکنون اعلام نکرده است که آیا جهت مطالعه افزایش گلوكز خون یا دیابت ناشی از تیازیدها درخواست نیاز به پروپوزال خواهد نمود یا خیر. با این وجود، چنانچه پروپوزال‌های به بخش تحقیقاتی

علاوه گروه تحقیقاتی NHLBI اعلام نموده است که کاربردی ترین روش پایش اندازه‌گیری قندخون ناشتا سه ماه پس از شروع درمان می‌باشد. سایر موارد مورد بررسی عبارتند از: سطوح سرمی پتاسیم منیزیم و رنین، نتایج آزمون تحمل قند پتاسیم منیزیم ادرار (نمونه‌های گرفته شده در زمان مشخص)، فشار خون، وزن بدن (شاخص توده بدنی) و تواتر بروز دیابت می‌باشند.

#### منابع

1. Stafford RS, Monti V, Furberg CD, Ma J. Long-term and shortterm changes in antihypertensive prescribing by office-based physicians in the United States. *Hypertension* 2006; 48(2): 213-218.
2. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48(2): 219-224.
3. Carter BL, Bergus GR, Dawson JD. A cluster randomized trial to evaluate physician/pharmacist collaboration to improve blood pressure control. *J Clin Hypert* (Greenwich) 2008; 10(4): 260-271.
4. Carter BL, Bergus GR, Dawson JD. Thiazide-induced dysglycemia: call for research from a working group from the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Hypertension* 2008; 52(1): 30-36.

■ آیامی توان جمعیت‌های را که در معرض خطر بالای بروز تغییرات گلوکز ناشی از مدرها هستند، شناسایی نمود (افراد بسیار چاق، بیماران مبتلا به سندروم متابولیک، افراد با سطوح مختلف گلوکز، نژادهای مختلف و یا الگوهای غذایی مختلف؟ همچنین آیا میزان تغییر گلوکز و مکانیسم‌های آن در جمعیت‌های خاص به یک شکل است؟

براساس تشخیص گروه تحقیقاتی NHLBI جهت اثبات ارتباط بین سطح پتاسیم پلاسما سطح انسولین پلاسما، فعالیت رنین پلاسما و سطح گلوکز سرم پس از مصرف تیازیدها، به استفاده از مدل‌های حیوانی نیاز است. همچنین گروه تحقیقاتی فوق پیشنهاد نموده‌اند که به منظور تشخیص و ارزیابی امکان پیشگیری از افزایش گلوکز خون ناشی از مدرها کارآزمایی‌های بالینی کوتاه‌مدت انجام شوند. این گروه به طور ویژه انجام یک کارآزمایی تصادقی با طراحی موازی را توصیه می‌کند که طی آن روش تک درمانی به وسیله تیازیدها با سایر مداخلات درمانی مقایسه می‌شود. تحقیق فوق باید به گونه‌ای طراحی شود که توانایی شناسایی تفاوت حداقل ۵mg/dl سطح گلوکز سرم بین گروه دریافت‌کننده تیازید و سایر گروه‌های درمانی را داشته باشد. به