

الدواء اللاستيرويدي الأول المرخص لعلاج الحثل العضلي الدوشيني

سالي أسعد*، ابراهيم حسن**، د. نتالي موسى***

* (كليه الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: sosinaa2020@gmail.com)

** (كليه الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: barhomhassan15@gmail.com)

*** (كليه الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: Nathali.moussa@manara.edu.sy)

المخلص

يحدث الحثل العضلي الدوشيني (DMD) Duchenne muscular dystrophy بسبب طفرات في الجين المشفر لبروتين الديستروفين، علاج المرض يتضمن تخفيف الاعراض واستعمال الأدوية الكورتيكويدات التي تتطوي على الكثير من الآثار الجانبية. Givinostat هو مثبط هيستون دياسيتيلاز، قلل بشكل كبير من التليف العضلي وعزز تجديد العضلات التعويضية في الفئران MDX ، كما أثبتت الدراسات على البشر قدرته في استعادة وظيفة العضلات عند مرضى DMD. تؤكد الدراسات أيضاً أن العلاج باستخدام جيفينوستات لأكثر من عام واحد يثبط بشكل كبير تطور المرض لدى الأولاد المصابين بمرض DMD الذين تتراوح أعمارهم بين 7 إلى 10 سنوات. حصل الجيفينوستات على موافقة FDA وطرح في السوق الدوائية هذا العام لعلاج الحثل العضلي الدوشيني تحت الاسم التجاري دوفيزات لشركة ITALFARMACO. يتوفر الدواء بشكل معلق فموي وبترافق استعماله ببعض الآثار الجانبية الهضمية مثل الإسهال، كما تشير الدراسات إلى ضرورة إيقاف استعماله عند من لديهم نقص في الصفائح الدموية أو تطاول في زمن QT .

كلمات مفتاحية _ الحثل العضلي الدوشيني، مثبطات الهيستون دي استيلاز، الجيفينوستات، نقص الصفائح الدموية.

Abstract

Duchenne muscular dystrophy is caused by mutations in the gene that encodes the protein dystrophin. Treatment of the disease includes alleviating symptoms and using corticosteroid medications, which have many side effects. Givinostat, a histone deacetylase inhibitor, significantly reduced muscle fibrosis and promoted reparative muscle regeneration in MDX mice, and human studies demonstrated its ability to restore muscle function. Studies also confirm that treatment with gefinostat for more than one year significantly inhibits disease progression in boys with DMD aged 7 to 10 years. it received FDA approval and was introduced to the pharmaceutical market this year for the treatment of Duchenne muscular dystrophy under the trade name Duvyzat of ITALFARMACO. The drug is available in the form of an oral suspension, and its use is accompanied by some digestive side effects, such as diarrhea. Studies also indicate the need to stop using it in those who have a deficiency in blood platelets or a prolonged period

KEY WORDS _ Duchenne muscular dystrophy, histone deacetylase inhibitors, givinostat, thrombocytopenia

1. مقدمة

وصعوبات تعلم التحدث. عادة ما يكون ضعف العضلات ملحوظاً في مرحلة الطفولة المبكرة. لأنه يحدث بسبب التغيرات الجينية (متغيرات الحمض النووي) في جين DMD. يتم توريث DMD في نمط متنحي مرتبط بالكروموسوم X ولكنه قد يحدث عند الأشخاص الذين ليس لديهم تاريخ عائلي من DMD. يعتمد تشخيص DMD على الأعراض والفحص السريري ونتيجة الخزعة لإزالة قطعة صغيرة من العضلات لفحصها تحت المجهر. قد تساعد نتيجة الاختبار الجيني أيضاً في تأكيد التشخيص. عادة ما يتم التشخيص الأولي في العائلات التي ليس لديها تاريخ وراثي عند عمر خمس سنوات تقريباً، على الرغم من أنه قد يتم الاشتباه به بسبب الأعراض التي يعاني منها الطفل (أعلاه) حيث غالباً ما تظهر في وقت سابق. عند البحث عن علامات DMD، من المهم مراقبة الطفل وهو يركض وينهض من الأرض حيث يكون ضعف العضلات أكثر وضوحاً خلال هذه الأنشطة. علامة جاور هي نتيجة جسدية شائعة جداً لدى الأفراد المصابين بمتلازمة دوشين. وهو يتضمن استخدام أيديهم "لتسلق" أرجلهم من أجل الوقوف. وذلك بسبب ضعف في عضلات الورك لدى الطفل. هناك حاجة إلى إجراء اختبارات قبل أن يتم تشخيص DMD. الخطوة الأولى في إجراء التشخيص هي فحص الدم الذي يختبر الكرياتين كيناز. الأطفال الذين يعانون من DMD لديهم مستوى عالٍ جداً من الكرياتين كيناز (حوالي 10-100 مرة من المستوى الطبيعي). لذلك، إذا كان مستوى الكرياتين كيناز لدى الطفل طبيعياً، فيمكن استبعاد مرض الحثل العضلي الدوشيني (DMD). إذا كان مستوى الكرياتين كيناز مرتفعاً، فستكون هناك حاجة إلى مزيد من الاختبارات لمعرفة ما إذا كان ذلك بسبب DMD أو إلى حالة أخرى. تتضمن الخطوة التالية في تشخيص DMD إما أخذ خزعة من العضلات و/أو اختبارات وراثية: تتضمن خزعة العضلات أخذ عينة صغيرة من العضلات تحت التخدير الموضعي. يتم فحص العينة تحت المجهر باستخدام تقنيات خاصة لفحص ألياف العضلات وبروتين الدستروفين. ويتم ذلك فقط إذا لم يكن الاختبار الجيني قادراً على تقديم التشخيص بدقة. يتم إجراء الاختبارات الجينية باستخدام عينة الدم. إذ يتم اختبار الحمض النووي في الدم للنظر في جين

أكثر أنواع الحثل العضلي شيوعاً ومرضاً هو الحثل العضلي الدوشيني (DMD) Duchenne muscular dystrophy وهو مرض متنحي مرتبط بالكروموسوم X يصيب واحداً من كل 3500 ذكر، ويتميز بالتقدم السريع لتكس العضلات، مما يؤدي في النهاية إلى فقدان القدرة على الحركة والوفاة خلال العقد الثاني من الحياة. ينجم هذا الاضطراب عن طفرات في جين الدستروفين تؤدي إلى الغياب التام للبروتين أو يتكون بروتين غير وظيفي. يعد جين الدستروفين هو الأكبر في الجينوم البشري ويعتبر بروتينه المشفر مكوناً هيكلياً مهماً للألياف العضلية الهيكلية. عادةً تحدث الوفاة في متوسط العمر (المتوقع لا يتجاوز 40 عاماً) وسبب الوفاة في غالبية المرضى هو فشل القلب و/أو الجهاز التنفسي. تبدأ الأعراض عادة في سن 1-3 سنوات تقريباً. على الرغم من التقدم العلاجي الكبير على مدار الثلاثين عاماً الماضية، لم يكن هنالك علاج لمرض DMD تُستخدم الستيرويدات القشرية بشكل شائع كأدوية مضادة للالتهابات وهي معيار الرعاية. يعد هدف العلاج الأساسي هو تحسين وظيفة العضلات الضعيفة أو الحفاظ عليها من التدهور، ومنع التشوهات، وتعزيز قوة العضلات. إن التحدي المتمثل في العلاج بالجلوكوكورتيكويد المزمّن يكمن في آثاره الجانبية القاسية غالباً ما تؤثر على المريض. قد تشمل هذه الآثار الجانبية كبت المناعة، وضعف النمو، واضطرابات في استقلاب الجلوكوز والدهون، ومشاكل صحة العظام (تخلخل عظام)، وتأخر البلوغ، وتغيرات سلوكية. [1]

II. الأعراض والتشخيص

يؤثر الحثل العضلي الدوشيني (DMD) على العضلات، مما يؤدي إلى هزال العضلات الذي يزداد سوءاً بمرور الوقت. يحدث مرض DMD في المقام الأول عند الذكور، على الرغم من أنه في حالات نادرة قد يؤثر على الإناث. تشمل أعراض DMD الضعف التدريجي والخسارة (ضمور) في كل من عضلات الهيكل العظمي وعضلة القلب. قد تشمل العلامات المبكرة تأخر القدرة على الجلوس أو الوقوف أو المشي

آثار جانبية قاسية لذا، تسمح هذه الخاصية الانتقائية الفريدة للفامورولون بالحفاظ على فعاليته مع غياب التأثيرات غير المرغوبة، مما يؤدي إلى مجال أفضل للسلامة والتحمل. بالإضافة إلى ذلك، يعمل فامورولون كمضاد لمستقبلات القشرانيات المعدنية مما يقلل من حبس الأملاح، مما يجعل الدواء مفيداً في مكافحة اعتلال عضلة القلب ومراضة القلب والأوعية الدموية المرافقة لداء دوشن [2]. كشفت دراسات كثيرة أن HDACs تمارس أدواراً محورية في تنظيم مواصفات نوع الألياف، وحجم ألياف العضلات وتعصيبها، وتطور العضلات، وحساسيتها على الأنسولين والقدرة على ممارسة الرياضة، مما يساهم في الحفاظ على توازن العضلات الهيكلية. فمثلاً تشير الدراسات إلى أن العضلات الهيكلية تنظم تعبير HDAC4 عند الإجهاد كاستجابة لحالة المرض. عادةً ما يتم تصميم الاستراتيجيات الدوائية لعلاج ضمور العضلات لمواجهة تطور المرض عن طريق استهداف الأحداث التي تقع في اتجاه مجرى الطفرة الجينية، مثل الالتهاب والتليف وترسب الدهون وتوازن الكالسيوم، أو عن طريق تعزيز التجدد الداخلي، أو عن طريق تنظيم البروتينات التعويضية. يمكن لمثبطات HDAC تعديل الالتهاب في المقام الأول عن طريق تقليل إنتاج السيتوكينات وكذلك الاستجابات المناعية. ثبت أيضاً أن مثبطات HDAC تقلل من شدة المرض في نماذج الفئران المصابة بمرض التهاب الأمعاء وفي الأمراض الالتهابية والمناعية الأخرى مثل نماذج مرض الذئبة، تمثل مثبطات HDAC (HDACi) فئة جديدة من الخيارات العلاجية. خلال العقد الماضي، تم اختبار عموم HDACi مختلفة على الفئران MDX منها دواء الجيفينوستات. إن فأرة MDX، يحتوي على طفرة نقطية لا معنى لها (غير مشفرة) في إكسون 23 والتي تجهض تعبير الدستيروفين جينياً، وهو النموذج الحيواني الأكثر استخداماً لأبحاث DMD. سلطت دراسة ما قبل السريرية المعتمدة على الجرعة الضوء على قدرة الجيفينوستات على استعادة وظيفة العضلات ومقاومة تنكس العضلات لدى فئران mdx. [3]

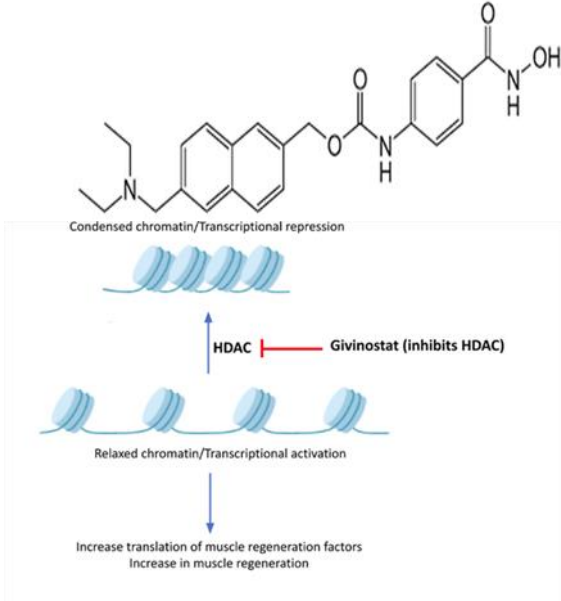
الدستيروفين. يمكن لهذا الاختبار تشخيص معظم حالات DMD. تتضمن الاختبارات الجينية الجزيئية فحص الحمض النووي الريبسي منقوص الأكسجين (DNA) لتحديد طفرة جينية معينة بما في ذلك عمليات الحذف أو التكرار أو طفرات النقطة الواحدة. يمكن اختبار عينات من خلايا الدم أو العضلات. يمكن استخدام هذه التقنيات لتشخيص الحثل العضلي الدوشيني قبل الولادة (قبل الولادة). عادةً لا يتم إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي للعضلات في DMD للتشخيص، ولكنه قد يكون أداة غير جراحية مفيدة لتقييم تطور إصابة العضلات بمرور الوقت. تظهر التشوهات في الإشارة في صور T1 و T2، مع مشاركة انتقائية أولية للعضلة الألوية الكبرى، والعضلة المقربة الكبيرة، وعضلات الفخذ الرباعية، والعضلة ذات الرأسين الفخذية، والعضلة المستقيمة الفخذية، وعضلات المعدة. في بعض الحالات، يمكن إجراء اختبار متخصص على عينات خزعة العضلات التي يمكن أن تحدد وجود ومستويات بروتينات معينة داخل الخلايا. يمكن استخدام تقنيات مختلفة مثل الصبغ المناعي أو التألق المناعي أو اللطخة الغربية (اللطخة المناعية). تتضمن هذه الاختبارات استخدام بعض الأجسام المضادة التي تتفاعل مع بروتينات معينة مثل الدستيروفين. يتم تعريض عينات الأنسجة من خزعات العضلات لهذه الأجسام المضادة ويمكن أن تحدد النتائج ما إذا كان بروتين عضلي معين موجوداً في الخلايا وبأي كمية أو حجم.

III. التطورات العلاجية

من التطورات الحديثة المشار إليها في عمليات البحث عن أدوية يمكن أن تستعمل نجد الفامورولون. إذ إن فامورولون AGAMREE® وهو دواء ستيرويدي انتقائي صُمم لإدارة DMD وهو يوفر تأثيرات مزمدة مضادة للالتهابات تعمل على تحسين الفيزيولوجيا المرضية للعضلات وتوفير الحماية ضد فشل القلب المرافق. يستهدف فامورولون نفس مستقبل الكورتيكوستيرويدات، المعروف باسم مستقبل الجلايكورتيكويد لكنه لا يؤدي إلى تفاعل عنصر الاستجابة للجلوكورتيكويد (GRE)، على عكس الكورتيكوستيرويدات التقليدية. تتوسط GRES المسارات النسخية التي تؤدي إلى

IV. الجيفينوستات

MDX. أظهرت دراسة تعتمد على الجرعة للعلاج بحمض الهيدروكساميك (SAHA) فعاليته في تحسين كل من وظيفة العضلات الضمورية ومورفولوجيتها، وتقليل الالتهاب والتليف وكذلك تخفيف عدم انتظام ضربات القلب، بالإضافة إلى ذلك، سلطت دراسة ما قبل السريرية المعتمدة على الجرعة لـ ITF2357 (جيفينوستات) الضوء على قدرته على استعادة وظيفة العضلات ومقاومة تنكس العضلات لدى فئران mdx.



الشكل 1. البنية الكيميائية للجيفينوستات وآلية تأثيره

V. الدراسات على الحيوانات:

دراسة 1: في حالة ضمور العضلات الناجم عن عوز الديستروفين يحدث نقص تنظيم أوكسيد النترريك المتوسط بتثبيط الهيستودي دي أستيلاز، التعرض طويل الأمد للتركيزات المثالية للجيفينوستات في نافذة الجرعة بين 5 و10 ملغم/كغم/يوم على مدى 3.5 أشهر حسن المعلمات النسيجية والوظيفية، معلمات تطور المرض في دراسة ما قبل السريرية في فئران mdx عمرها 1.5 شهر، وهي نموذج الفئران لـ DMD. كما تم ذكره سابقاً، وأظهرت الفئران المعرضة لجيفينوستات زيادات مرتبطة بالجرعة في كتلة العضلات ومنطقة المقطع العرضي للعضل، وكان هناك انخفاض كبير ($P < 0.01$) في التليف، والارتشاح الالتهابي في العضلات عند الفئران المعرضة للجيفينوستات 5 ملغم/كغم/يوم و10 ملغم/كغم/يوم يومياً مقارنةً بالفئران المعالجة بالضابط.

حصل الجيفينوستات على موافقة FDA وطرح في السوق الدوائية لعلاج الحثل العضلي الدوشيني تحت الاسم التجاري دوفيزات لشركة ايتالفارمكو في 21 مارس 2024 في الولايات المتحدة الأمريكية لعلاج لدى المرضى بعمر 6 سنوات العمر فما فوق. استناداً إلى نتائج إيجابية من تجارب عشوائية، مزدوجة التعمية، ضابطها علاج وهمي، في مرضى متعددي الجنسيات، في المرحلة الثالثة EPIDYS (NCT02851797). الشكل الأكثر خطورة والأكثر شيوعاً من أمراض الضمور العضلي هو الحثل العضلي الدوشيني (DMD)، والذي يؤثر على 1 من كل 3500-6000 مولود ذكر حي، وينجم عن نقص بروتين الديستروفين الوظيفي بسبب الطفرات في جين الديستروفين (DMD). كما أسلفنا سابقاً. على الرغم من فقدان الديستروفين، تظهر الفئران mdx الحد الأدنى من المظاهر السريرية للمرض، إذا ما قورنت بمرضى DMD، ربما بسبب الآليات التعويضية. وتشمل تجديد العضلات، فهو أكثر كفاءة في الفئران MDX مقارنة بمرضى DMD، ويرجع ذلك جزئياً إلى الاختلافات في تقصير التيلومير والقدرة على تجديد الخلايا الجذعية العضلية. من بين الآليات التعويضية الناجمة عن غياب الديستروفين، تم الإبلاغ عن زيادة تنظيم اليوتروفين في كل من الألياف العضلية DMD و mdx. بالإضافة إلى الديستروفين، هناك مركب مهم آخر في DAPC وهو مركب الساركوجليكان، والذي يتكون من أربعة بروتينات الساركوجليكان δ ، β ، α ، و γ -SG، تلعب دوراً رئيسياً في حماية أغشية العضلات المخططة. ضد الأضرار الناجمة عن الانكماش. تسبب الطفرات في أحد جينات الساركوجليكان الأربعة (SGCA) شكلاً مختلفاً من اعتلالات الساركوجليكان المتحنية، وهي مجموعة فرعية من ضمور عضلات حزام الأطراف (LGMDs). توجد اعتلالات الساركوجليكان في كثير من الأحيان بين الأشكال الأكثر شدة لمرض MD، والنمط الظاهري السريري يشبه إلى حد كبير مرض DMD، مع ظهوره أثناء الطفولة. خلال العقد الماضي، تم اختبار عموم HDACi مختلفة على الفئران

المبكرة وتراكم الميتوكوندريا المختلفة وظيفياً في مراحل لاحقة، مما يؤدي إلى نمط مختلف من الألياف المؤكسدة، في فئران mdx الصغيرة والبالغة. نلاحظ ضعفاً تدريجياً في التكاثر الحيوي للميتوكوندريا يرتبط بزيادة نزع النسيج لمحفز مستقبلات غاما المنشط بالبيريوكسيسوم 1 (PGC-1 α). نشبت أن الجفنيوستات يمارس تأثيرات ذات صلة على مستوى الميتوكوندريا، حيث يعمل كعامل إعادة تشكيل استقلابي قادر على تعزيز التكاثر الحيوي للميتوكوندريا بكفاءة في العضلات الضمورية.

VI. الدراسات عند البشر:

الدراسة 1: أجريت هذه الدراسة لتقييم ما إذا كان من الممكن توسيع التأثيرات النسيجية المفيدة للجفنيوستات لتشمل الأولاد المصابين DMD. الأقل من 12 عاماً، تم تسجيل عشرين من الأولاد المصابين بمرض DMD الذين تتراوح أعمارهم بين 7 إلى أقل من 11 عاماً والذين يتلقون علاجاً مستقرًا بالكورتيكوستيرويد. في الدراسة تم علاجهم لمدة ≤ 12 شهراً باستخدام Givinostat. خلال الجزء الأول، تم تصعيد الجرعة من 25 ملغ مرتين يومياً إلى 50 ملغ مرتين يومياً ثم تم تخفيضها إلى جرعة 37.5 ملغ مرتين يومياً. خلال الجزء الثاني، بدأ جميع الأولاد بجرعة 37.5 ملغ مرتين يومياً؛ أكمل سبعة منهم الدراسة على هذه الجرعة وقام اثني عشر بتخفيض الجرعة إلى 25 ملغ مرتين يومياً. واصل جميع الأولاد نظام العلاج بالستيرويد الذي كانوا يخضعون له عند الفحص. تم جمع خزعة العضلات في بداية العلاج وفي نهايته لتقييم كمية العضلات والأنسجة الليفية. وكانت التأثيرات النسيجية هي الأهداف الرئيسية للدراسة.

النتائج: أدى العلاج باستخدام جفنيوستات إلى زيادة كبيرة في جزء الأنسجة العضلية في الخزعات وتقليل كمية الأنسجة الليفية. $p \leq 0.001$ كما أن العلاج يقلل بشكل كبير من نخر الأنسجة واستبدال الدهون بالأنسجة العضلية. بشكل عام كان الدواء آمناً ويمكن تحمله. ولم يلاحظ تحسن في الاختبارات الوظيفية في هذه الدراسة، ولكن حجم عينة الدراسة لم يكن كافياً لاستخلاص استنتاجات نهائية.

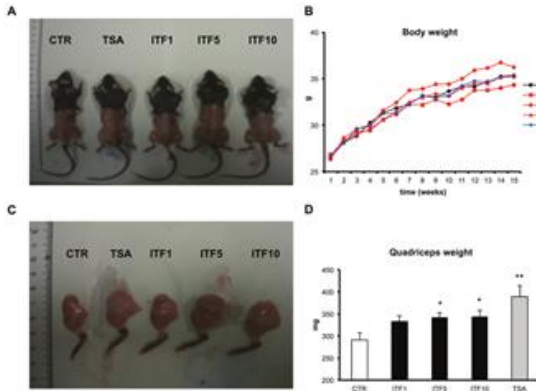
اختبارات جهاز المشي، أشارت إلى أن عقار جفنيوستات يباطئ بشكل عام من الانخفاض في القدرة على تحمل الجهد.

دراسة 2: في البحث عن المحددات الوراثية لشدة الحثل العضلي الدوشيني (DMD)، ظهر LTBP4، وهو عضو في عائلة بروتين الارتباط TGF- β الكامنة، كمتنبئ مهم لمسارات النتائج الوظيفية في الفئران والبشر. ترتبط تعددات الأشكال أحادية النوكليوتيدات غير المعروفة في جين LTBP4 بالمشي لفترات طويلة لدى مرضى DMD، في حين أن تعدد الأشكال في موضع LTBP4 عند الفئران يعدل شدة المرض عن طريق تغيير استقرار التحلل البروتيني لبروتين Ltbp4 وإطلاق عامل النمو المحول (TGF- β)، Givinostat، β قل بشكل كبير من التليف في الأنسجة العضلية ويعزز زيادة مساحة المقطع العرضي (CSA) للعضلات في الفئران mdx.

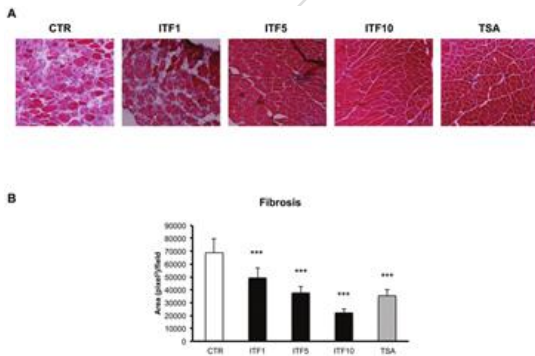
في هذه الدراسة، قام الباحثون بدراسة نشاط Givinostat في الفئران mdx و D2.B10، وهما نموذجان من الفئران يعبران عن متغيرات Ltbp4 مختلفة ويصابان بمرض خفيف أو أكثر خطورة لتعدد أشكال Ltbp4. تمت إدارة جفنيوستات والستيرويدات لمدة 15 أسبوعاً في كلا نمودجي الفئران DMD وتم تقييم فعاليتها من خلال قوة القبضة والاختبارات الوظيفية للإرهاق. كما تم إجراء الفحوصات النسيجية للعضلات الهيكلية لتقييم نسبة المنطقة الليفية وزيادة المقطع العرضي للعضل CSA. أدى علاج جفنيوستات إلى زيادة القوة الطبيعية القصوى إلى مستويات مماثلة لتلك الموجودة في الفئران السليمة في كلا نمودجي DMD. وكان تأثير جفنيوستات في كل من اختبارات قوة القبضة والإرهاق يعتمد على الجرعة في كلا السلالتين، وفي الفئران D2.B10، تفوق جفنيوستات على الستيرويدات بأعلى جرعة. قدمت الدراسة دليلاً على أن جفنيوستات له تأثير كبير في تحسين كل من وظيفة العضلات والمعلومات النسيجية في نماذج الفئران mdx و D2.B10 مما يشير إلى فائدة محتملة للمرضى الذين يعانون من النمط الجيني LTBP4 السيئ.

دراسة 3: هناك مرحلتين متميزتين مؤقتاً من تلف الميتوكوندريا مع استفاد كتلة الميتوكوندريا في المراحل

المناسب لصعود أربعة سلالم هو 1.25 ثانية للمرضى الذين يتلقون دوفيزيات مقارنة بـ 3.03 ثانية للمرضى الذين يتلقون العلاج الوهمي. كانت نقطة النهاية الثانوية للفعالية هي التغيير من خط الأساس إلى الشهر 18 في الوظيفة البدنية وفقاً لتقييم North Star Ambulatory Assessment (NSAA) - وهو مقياس شائع الاستخدام لتقييم الوظيفة الحركية لدى الأولاد المصابين بالضمور العضلي الدوشيني القادرين على المشي. بالمقارنة مع الدواء الوهمي، شهد المرضى الذين عولجوا بدوفيزيات تدهوراً أقل في درجة NSAA بعد 18 شهراً. الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لـ Duvyzt أثناء الدراسة هي الإسهال وآلام البطن وانخفاض الصفائح الدموية - مما قد يؤدي إلى زيادة النزيف - الغثيان / القيء وزيادة الدهون الثلاثية والحمى [4]



الشكل 2. جيفينوستات يزيد من وزن عضلات MDX.



الشكل 3. جيفينوستات يقلل من التليف في عضلات MDX.

الدراسة 2: تم إجراء المرحلة الثالثة من التجربة العشوائية متعددة المراكز، مزدوجة التعمية، والمضبوطة بالعلاج الوهمي، في 41 موقعاً للرعاية الثالثة في 11 دولة. كان المشاركون المؤهلون ذكورا، وأعمارهم لا تقل عن 6 سنوات، ولديهم تشخيص مؤكد وراثياً لضمور العضلات الدوشيني، وأكملوا تقييمين اثنين لصعود أربعة سلالم بمتوسط 8 ثوانٍ أو أقل (تباين 1 ثانية)، وكان لديهم وقت ضائع في الصعود لا يقل عن 3 ثوانٍ ولا يزيد عن 10 ثوانٍ، وكانوا قد تلقوا الكورتيكوستيرويدات الجهازية لمدة 6 أشهر على الأقل. تم تعيين الأولاد المشاركين عشوائياً وتم تخصيصهم وفقاً لقائمة تم إنشاؤها بواسطة مزود تكنولوجيا الاستجابة التفاعلية في هذه المراكز الطبية، لتلقي إما دواء جيفينوستات عن طريق الفم أو دواء وهمي مطابق مرتين يومياً لمدة 72 أسبوعاً، مقسمة حسب استخدام الستيرويد المصاحب. تم إخفاء أسماء الأولاد والمحققين وموظفي الموقع والرعاية في مهمة العلاج. وقدمت الجرعة على أساس الوزن، وتم تخفيضها إذا لم يتم تحملها. قارن الفريق الباحث نقطة النهاية الأولية لتأثيرات الجيفينوستات والدواء الوهمي بدراسة التغيير في نتائج تقييم صعود الدرج الأربعة بين خط الأساس و72 أسبوعاً، في مجموعة الدراسة. كما تم تقييم السلامة لدى جميع الأولاد الذين تم اختيارهم عشوائياً والذين تلقوا جرعة واحدة على الأقل من دواء الدراسة. عندما أكمل أول 50 فتى في المجموعة 12 شهراً من العلاج، تم إجراء تقييم مؤقت، وبعد ذلك تم تخفيض جرعة البداية من جيفينوستات بعد تعديل البروتوكول. تم تسجيل هذه التجربة في ClinicalTrials.gov، NCT02851797. شملت الأعراض المرافقة لاستعمال الدواء حدوث الإسهال. كانت نقطة النهاية الأولية هي التغيير من خط الأساس إلى الشهر 18 باستخدام صعود أربعة درجات لقياس وظيفة العضلات. استمر جميع المشاركين في تلقي نظام رعاية الستيرويد القياسي طوال فترة الدراسة، وبعد 18 شهراً من العلاج، أظهر المرضى الذين عولجوا بدوفيزيات انخفاضاً مهماً إحصائياً في الوقت الذي يستغرقه صعود أربعة سلالم على مقياس الحركة العضلية مقارنة بالعلاج الوهمي. كان متوسط التغيير من خط الأساس إلى الشهر 18 في الوقت

البلازما بنسبة بنسبة عالية (~96%) في البلازما ويصل عمره النصفى إلى 6 ساعات في الدم بعد تناول الجرعة الأولى. يزداد التوافر الحيوي للدواء عند تناوله مع وجبة غنية بالدسم بنسبة 40 بالمئة كما يزداد التركيز الأعظمي في البلازما بنسبة تصل إلى 23 بالمئة. [5].

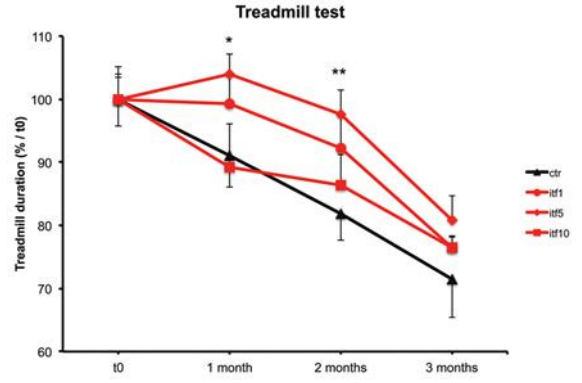
IX. الحرائك الدوائية: الاستقلاب والإطراح

يتم استقلاب جيفينوستات على نطاق واسع إلى العديد من المستقلبات، أربعة منها تم وصفها: ITF2374، ITF2375، ITF2440، وITF2563.3 وهذه المستقلبات لا تساهم في فعالية جيفينوستات، الإنزيمات المسؤولة عن استقلاب جيفينوستات غير واضحة؛ إذ إنه لا يتم التوسط في عملية التمثيل الغذائي بواسطة إنزيمات CYP450 أو UGT. يطرح بعد تحوله بالاستقلاب عبر البراز والبول، ويعد الإطراح البولي للدواء عند البشر أقل من 3% من كمية الدواء الكلية. وفقاً لنمذجة الحركية الدوائية، تبلغ التصفية الظاهرية للجيفينوستات عن طريق الفم 121 لتر في الساعة. في الدراسات حول حرائك الدواء نجد أن الدواء يتأثر بالوزن، ولكن لم يتم تحديد حرائك الدواء بدقة عند مرضى القصور الكبدي والكلوي. بما أن الإطراح الكلوي ليس الطريق الرئيسي للإطراح فإنه من غير المتوقع إجراء أي تعديل في الجرعة عند مرضى القصور الكلوي. تجد الدراسة على المتطوعين الأصحاء أن الدواء مثبط ضعيف لسيتوكروم الأمعاء CYP3A4، وذلك بالاعتماد على وصف ركيزة هذا الأنزيم وهو دواء الميذازولام. [5]

X. الآثار الجانبية الملاحظة للدواء وبعض

التداخلات الدوائية:

عند البشر في إحدى الدراسات، حدث نقص الصفائح لدى 33% من المرضى الذين تم علاجهم بالجيفينوستات مقارنة بمرضى يتناولون الدواء الوهمي. مع حدوث بعض الاضطرابات الهضمية كالإسهال >المرضى الذين لديهم عدد الصفائح الدموية أقل من 150×10^3 /ميكرولتر يجب ألا يتناولوا دوفيزيت. كما لوحظ انخفاض في تركيز الهيموجلوبين وانخفاض العدلات في المرضى الذين عولجوا مع DUVYZAT مقارنة بالعلاج الوهمي. لذا يجب مراقبة



الشكل 4. جيفينوستات يخفف مقاومة التعب لدى الفئران MDX

VII. بروتوكول الجرعة:

يعطى الدواء على شكل معلق فموي، تعتمد الجرعة على وزن الجسم وهي 22.2 ملغ (أي عن طريق الفم). (حجم معلق 2.5 مل) مرتين يومياً عند المرضى الذين يزنون 10 كجم إلى أقل من 20 كجم، 31 مجم (أي 3.5 مل) مرتين يومياً عند المرضى الذين يتراوح وزنهم بين 20 كجم إلى أقل من 40 كجم، 44.3 مجم (أي 5 مل) مرتين يومياً عند المرضى الذين تتراوح أوزانهم بين 40 كجم إلى أقل من 60 كجم، 53.2 مجم (أي 6 مل) مرتين يومياً عند المرضى الذين يبلغ وزنهم ≤ 60 كجم. [4]

VIII. الحرائك الدوائية: الامتصاص والتوافر

الحيوي

بعد 50 مجم، يصل متوسط التركيزات البلازمية القصوى إلى 104 نانومول/لتر لمدة ساعتين بعد الجرعات، مع عمر نصف قدره 6.9 ساعة. بعد 100 ملغ، يصل التركيز الأقصى إلى 199 نانومول/لتر عند 2.1 ساعة مع عمر نصف قدره 6.0 ساعات. أدت الجرعات المتكررة لمدة 7 أيام متتالية من 50 أو 100 أو 200 ملغ إلى نفس الحركية تقريباً. يُظهر جيفينوستات حركية دوائية خطية مع الزيادات في الجرعة المتناسبة مع التعرض الجهازى عبر نطاق الجرعة من 50 إلى 600 ملغ (جرعة واحدة) لدى متطوعين أصحاء. بعد إعطاء مرتين في اليوم تصل تراكيز الحالة الثابتة steady-state concentrations، وذلك خلال 5 إلى 7 أيام. يعد الجيفينوستات من الأدوية العالية الارتباط ببروتينات

يجب على المرضى الذين يتناولون بعض الأدوية التي تسبب أيضاً إطالة فترة QTc أو الذين يعانون من أنواع معينة من أمراض القلب تجنب تناول Duvyzat.

يتم تحديد الجرعة الموصى بها من Duvyzat حسب وزن جسم الفرد. ينبغي تناوله عن طريق الفم مرتين يومياً مع الطعام.

XI. تطلعات علاجية أخرى :

(a) تحسين التعبير عن الديستروفين:

لقد أظهرت أساليب تخطي الإكسون بالفعل نتائج واعدة في النماذج الحيوانية. يعتمد هذا العلاج على استخدام أليغنوكليوتيدات antisense oligonucleotide (AON)، والتي من شأنها أن تتداخل مع عملية الربط الطبيعية وإزالة الإكسونات الحاملة للطفرة، مما يسمح بإنتاج الديستروفين (ناكامورا، 2017). أثبت مؤخراً أن المعالجة المسبقة للمعضلات الهيكلية لفئران mdx (نموذج الفأر الأكثر شيوعاً لـ DMD؛ Bulfield et al., 1984) مع (AON) من البيبتيد-فوسفوروديبيدات مورفولينو (PPMO) التي تستهدف الديستروفين كانت مفيدة لمركب لاحق قائم على AAV. علاج تخطي الإكسون (Peccate et al., 2016). مثل هذا العلاج المسبق الذي يهدف إلى تحسين سلامة الألياف العضلية يمكن أن يفيد أيضاً في حالات الحثل العضلي الأخرى ذات السمات التنكسية. تم تحديد الدانترولين _المستخدم حالياً لعلاج ارتفاع الحرارة الخبيث _ باعتباره "مُحسِّناً للتخطي" (كيندال وآخرون، 2012). تم استعمال هذا الدواء لفئران mdx عن طريق الحقن داخل الصفاق لتعزيز (AON) بوساطة تخطي DMD exon. سيؤدي استخدام مثل هذا المعزز إلى تحسين علاج AON عن طريق زيادة القيمة العلاجية لـ AON، وتقليل الجرعة المطلوبة، وبالتالي خفض التكاليف والسمية المحتملة. أخيراً، تم استخدام تقنيات النانو لتوصيل العوامل العلاجية، مثل النيوكليوتيدات المضادة للتأثير قد يتم استخدام مثل هذه الأدوات في المستقبل في الاستراتيجيات العلاجية المشتركة.

تعداد الدم كل أسبوعين خلال أول شهرين من العلاج، ثم شهرياً أول 3 أشهر، وكل 3 أشهر بعد ذلك .

في الأشخاص الأصحاء الذين تم إعطاؤهم جرعة قدرها 265.8 ملغ (حوالي 5 أضعاف الجرعة الموصى بها البالغة 53.2 ملغ لمرضى DMD الذين يزنون 60 كجم أو أكثر)، لوحظت زيادة في فترة QTc بعد 5 ساعات من تناول الدواء، وكان متوسط الزيادة الأكبر هو 13.6 مللي ثانية. يميل الدواء ليكون مثبط ضعيف لنواقل OCT2 transporter في الكلية، لذلك عند المرضى الذين يتناولون أدوية ركازات لهذه النواقل بالمشاركة مع الجيفينوستات يجب أن يتم مراقبة تراكيز الدواء في البلازما وتعديل الجرعة . جيفينوستات يتسبب في إطالة فترة QTc ويجب استخدامه بحذر عند المرضى الذين يتناولون أدوية مصاحبة قد تؤدي إلى إطالة فترة QT. ولا ينصح باستخدام هذا الدواء مع أي من الأدوية التالية:

- درونيدارون Dronedarone
- بيموزيد Pimozide
- بيبيراكين Piperazine
- ساكينافير Saquinavir
- سبارفلوكساسين Sparfloxacin
- تيرفينادين Terfenadine
- ثيوريدازين Thioridazine
- زيبراسيدون [6] Ziprasidone

إجراءات يجب اتخاذها قبل بدء العلاج:

تقييم عدد الصفائح الدموية والدهون الثلاثية لدى المريض قبل وصف الدواء .

المرضى الذين لديهم عدد الصفائح الدموية أقل من 150 × 10³/ميكرو لتر يجب ألا يتناولوا دوفيزيت.

يجب مراقبة عدد الصفائح الدموية والدهون الثلاثية على النحو الموصى به أثناء العلاج لتحديد ما إذا كانت هناك حاجة لإجراء تغييرات في الجرعة.

قد تكون هناك حاجة أيضاً إلى إجراء تعديلات الجرعة في حالات الإسهال المعتدل أو الشديد.

قد يتسبب دوفيزيات أيضاً في إطالة فترة QTc، مما قد يزيد من خطر عدم انتظام ضربات القلب.

(b) تحفيز نمو العضلات وتجديدها:

نمو الأنسجة الضامة (CTGF/CCN2) في الخلايا الليفية (Igarashi et al., 1993) وأن التأثيرات المؤيدة للليفية لـ TGF- β قد تعتمد على (Grotendorst) CTGF. إن التعبير عن microRNA-29 - وهي عائلة من microRNAs التي يرتبط انخفاض تنظيمها بالتليف - لم يقلل فقط من تعبير بروتينات TGF- β 1 و ECM ولكن أيضاً استعاد قوة العضلات تماماً في العضلات الضمور عند دمجها مع علاج μ Dys. وبالمثل، فإن تقليل تعبير CTGF وراثياً أو حجب CTGF بالأجسام المضادة المعادلة، يقلل من التليف، ويزيد من قوة العضلات وكفاءة العلاج بالخلايا. ثبت أيضاً أن الجمع بين أنواع الخلايا المختلفة في العلاج بالخلايا يؤدي إلى تحسين البيئة الليفية لدى الفئران المصابة بالضمور.

XII. الخلاصة:

يحدث الحثل العضلي الدوشيني (DMD) بسبب طفرات في جين الدستروفين مما يؤدي إلى نقص الدستروفين وتكسب الألياف العضلية والاستبدال الليفي التدريجي للعضلات. وهو مرض وراثي مرتبط بالصبغي X يصاب به الذكور وتظهر أعراضه مبكراً. علاج المرض يتضمن تخفيف الأعراض والحد من تدهور المرض. يتضمن العلاج استعمال الغلوكوكستيروئيدات المصاحب بالعديد من الآثار الجانبية Givinostat، وهو مثبط هيستون دياسيتيلاز (HDAC)، قلل بشكل كبير من التليف وعزز تجديد العضلات التعويضية في الفئران MDX. إذ قلل الجيفينوستات بشكل كبير من التليف في الأنسجة العضلية وعزز زيادة مساحة المقطع العرضي (CSA) للعضلات في الفئران. mdx حصل الجيفينوستات على موافقة FDA وطرح في السوق الدوائية لعلاج الحثل العضلي الدوشيني تحت الاسم التجاري دوفيزات لشركة ايتالفارمكو، تؤكد الدراسات أن العلاج باستخدام جيفينوستات لأكثر من عام واحد يثبط بشكل كبير تطور المرض النسيجي لدى الأولاد المصابين بمرض DMD الذين تتراوح أعمارهم بين 7 إلى 10 سنوات. يتوفر الدواء بشكل معلق فموي ويتراقد استعماله ببعض الآثار الجانبية الهضمية مثل الإسهال، كما تشير الدراسات إلى

إذا كان فقدان العضلات قد تقدم بالفعل، فإن تعبير الدستروفين في الألياف الباقية لن يكون كافياً لاستعادة الوظيفة. يمكن أن يكون للحفاظ على مستويات أعلى من تجديد العضلات وتحفيزها تأثيراً مفيداً في العضلات الضمورية. جاءت المحاولة الأولى للعلاج المشترك الذي يحفز نمو العضلات من (Abmayr et al., 2005)، الذي استخدم التعبير المشترك لعامل النمو الشبيه بالأنسولين-1 (IGF-1) - وهو محفز معروف لتضخم العضلات وقوتها وتجديدها (فيليبو وبارتون، 2014) - جنباً إلى جنب مع جين التعبير عن الحثل العضلي الدقيق الوظيفي (μ Dys) في الفئران MDX. أظهرت العضلات المعالجة بهذا العلاج المشترك زيادة في كتلة العضلات وقوة محددة مقارنة بالعضلات غير المعالجة أو المعالجة بـ μ Dys وحده. تم استخدام نهج مماثل من قبل (Rodino-Klapac et al., 2013) من خلال الجمع بين الفوليساتين - مثبط الميوساتين - لزيادة كتلة العضلات وقوتها، و μ Dys. لقد ظهر تأثيراً تآزرياً قوياً للعلاج المشترك على قوة العضلات. وقد تجلى ذلك أيضاً من خلال AON الذي أدى إلى تخطي إكسون الدستروفين وآخر يستهدف الميوساتين لتحسين ضعف العضلات مع نتائج واعدة.

(c) السيطرة على التليف والالتهاب:

يعد التليف والالتهاب وضمور العضلات من بين أهم المضاعفات المرتبطة بالحثل العضلي، ويمكن أن تؤثر بشدة على كفاءة العلاج الجيني أو العلاج بالخلايا عن طريق الحد من الوصول إلى العضلات الضمورية. يمكن تعريف التليف على أنه زيادة التعبير وتراكم بروتينات المصفوفة خارج الخلية (ECM)، مثل الفيرونكتين والكولاجين، مما يساهم في خلل العضلات (Serrano and Muñoz-Cánoves, 2017). يعد عامل النمو المحول من النوع (TGF- β) من السيبتوكينات القوية المؤيدة للليفية والتي تساهم في التسبب في العديد من الاضطرابات الليفية، بما في ذلك الحثل العضلي (Bernasconi et al., 1999). ومن المثير للاهتمام، أنه وجد أن TGF- β يستحث التعبير عن عامل

ضرورة إيقاف استعماله عند من لديهم نقص في الصفيحات
الدموية أو تطاول في زمن QT.

المراجع:

- [1]. Ryder, S. et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: An evidence review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017). doi:10.1186/s13023-017-0631-3.
- [2]. Heier CR, Yu Q, Fiorillo AA, et al. Vamorolone targets dual nuclear receptor to treat inflammation and dystrophic cardiomyopathy. *Life Sci Alliance*. Feb 2019; 2(1): e20180018
- [3]. Sandonà, M., Cavioli, G., Renzini, A., Cedola, A., Gigli, G., Coletti, D., & Saccone, V. (2023). Histone deacetylases: Molecular mechanisms and therapeutic implications for muscular dystrophies. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4306.
- [4]. LAMB, Yvette N. Givinostat: First Approval. *Drugs*, 2024, 1-8.
- [5]. Mercuri, E., Vilchez, J. J., Boespflug-Tanguy, O., Zaidman, C. M., Mah, J. K., Goemans, N., ... & Willis, T. (2024). Safety and efficacy of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy (EPIDYS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 23(4), 393-403.
- [6]. Talan, J. (2024). New Approved Drug for Duchenne Muscular Therapy Targets Inflammation: How It Works. *Neurology Today*, 24(9), 1-11. NIH National Library of Medicine. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/). <https://clinicaltrials.gov/>. Accessed 20 May 2024.