جامعة الشام

كلية الصيدلة

الكيمياء الدوائية الصيدلانية ـ ٢

أدوية السكري

السلفاميدات خافضات سكر الدم وأدوية السُّكَّري الفموية الأخرى

HYPOGLYCEMIC SULFAMIDES AND OTHER ORAL HYPOGLYCEMIC AGENTS

٢٠٢٣-٢٠٢٤

أ . د عادل نوفل

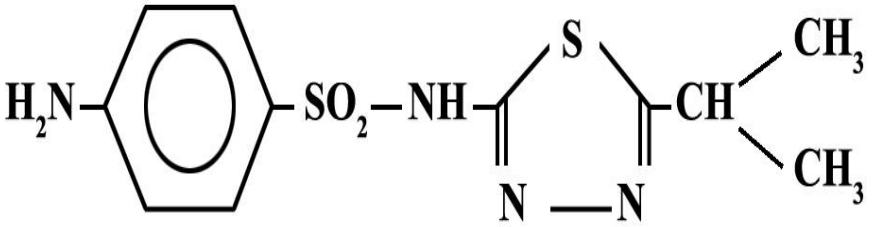
© حقوق الطبع محفوظة

السلفاميدات خافضات سكر الدم وأدوية السُّكَّري الفموية الأخرى
HYPOGLYCEMIC SULFAMIDES AND OTHER ORAL HYPOGLYCEMIC AGENTS

علاقة البنية – التأثير:

كان اكتشاف السلفاميدات ذات التأثير الخافض لسكر الدم بطريق الصدفة، ذلك لأن السلفاميدات المضادة للجراثيم هي بالأحرى من رافعات مقدار السكر الدموي.

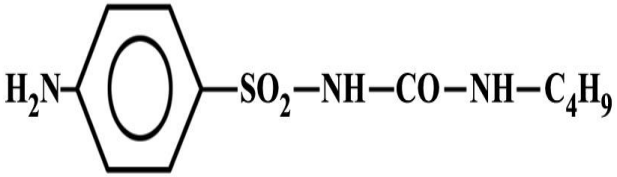
في عام 1942 لاحظ **Janbon** عند دراسة التأثير المضاد للأنتان التيفي **Typhoid** لمجموعة من مشتقات السلفاتيادي آزول أن احدها: بارا أمينوبنزين سلفوناميدو –2 إيزوبربيل –5 تيادي آزول –1, 3, 4:



لا يتمتع بأية فعالية ضد العصيات التيفية، ولكن المرضى الذين عولجوا به أبدوا أعراضاً مشابهة للأعراض الناتجة عن اعطاء مقدار كبير من الأنسولين، أي أعراض هبوط مقدار السكر الدموي **Hypoglycemia**. ومنذ ذلك التاريخ بدأت البحوث حول مشتقات نواة التيادي آزول السلفاميدية، وقد أبدت بعض مشتقات هذه النواة، المتبادلة في الموضع (5) مع جذر يحتوي على أكثر من ثلاث ذرات كربون، خواصاً فارماكولوجية خافضة لمقدار السكر الدموي.

علاقة البنية – التأثير:

وبصورة مستقلة عن النتائج السابقة، قامت بحوث عام 1954 حول ايجاد نوع من مركبات السلفا يكون فعالاً ضد المكورات العنقودية للبنيسلين، وقد أدت إلى اصطناع أحد مشتقات سلفونيل اليوريا **Sulfonulyrea** (بارا أمينو بنزين سلفونيل –1 بوتيل –3 اليوريا).



وعند استعمال هذا المركب في معالجة المصابين بالعنقوديات لوحظ انخفاض في مقدار سكر الدم، ولدى اعطائه للمرضى المصابين بزيادة سكر الدم تبين بأنه يتمتع بقدرة خافضة لسكر الدم.

ومنذ عام 1955 بدأ عصر المركبات السلفاميدية الخافضة لسكر الدم الفموية، أي مركبات مجموعة السلفاتيادي آزول ومجموعة سلفونيل اليوريا (الأجيال الأول والثاني والثالث)، ثم مركبات مجموعة ثنائية الغوانيد **biguanides**. وأُدخلت حديثاً مجموعة التيازوليدين دي اون المعروفة سابقاً في أدوية السُّكري الفموية ومجموعة مثبطات الألفا غلوكوزيداز.

السلفاميدات خافضات سكر الدم وأدوية السُّكَّري الفموية الأخرى
HYPOGLYCEMIC SULFAMIDES AND OTHER ORAL HYPOGLYCEMIC AGENTS

الاستعمالات العامة للسلفاميدات خافضات السكر الدموي (مجموعة السلفاتيا دي آزول ومجموعة سلفونيل اليوريا):

1. كل مركبات المجموعتين سلفاتيادي آزول وسلفونيل اليوريا فعالة عن طريق الفم.

2. كل مركبات المجموعتين السابقتين تؤثر حسب آلية تأثير واحدة فهي تعمل على تحريض خلايا بيتا في جزر لانغيرهانس Langherhans بالبنكرياس وهذا يعني أن هذه المركبات جميعها، لا يمكن أن تكون فعالة الا إذا كان جزء من البنكرياس (10% على الأقل) لا يزال بحالة نشيطة. أي أن هذه المركبات لا تكون فعالة إلا في حالة السكري الناجم عن قصور البنكرياس Pancreas.

الاستعمالات العامة للسلفاميدات خافضات السكر الدموي (مجموعة السلفاتيا دي آزول ومجموعة سلفونيل اليوريا):

3. لا تستعمل هذه المركبات في كل أشكال السكري، فهي تفيد بصورة خاصة في داء السكري المترافق بالسمنة Obesity أي السكري من النمط الثاني Type2 أو ما يطلق عليه السكري غير المعتمد على الأنسولين Non–Insulin–dependent الذي يصيب الانسان بعد سن الأربعين وفي بداية الداء وقبل أية معالجة بالأنسولين Insuline.

أن المرور من معالجة أنسولينية إلى معالجة سلفاميدية يجب أن يُحقَّق بحذر شديد.

أن هذه المركبات غير مفيدة في الداء السكري من النمط الأول Type I المترافق مع حُماض كيتوني β– Ketoacidosis أي السكري المعتمد على الأنسولين وهي قليلة الفعالية في معالجة السكري لدى الأطفال.

الاستعمالات العامة للسلفاميدات خافضات السكر الدموي (مجموعة السلفاتيا دي آزول ومجموعة سلفونيل اليوريا):

4 إن اعطاء هذه المركبات يبدأ بجرعة هجومية ثم بجرعات داعمة، ويحدد المقدار اليومي، كما هو الحال في المعالجة بالأنسولين، بمراقبة سكر الدم.

5. إن تحمل هذه المركبات جيد من قبل العضوية بصورة عامة، ومع ذلك يمكن ملاحظة بعض حوادث عدم التحمل: بعض الحكات الجلدية، تحسسات دموية (نقص عدد الكريات البيض **Leukopenia**) واضطرابات كبدية. من الضروري أن يشار إلى أن بعض هذه المركبات يسبب تشوهاً في الجنين **teratogenesis** لدى المرأة الحامل مثل (كاربوتاميد **Carbutamide** وتولبوتاميد **Tulbotamid**) فلا يجوز اعطاؤها للمرأة الحامل.

إن المركبات الحاوية على زمرة أمينية بموضع بارا تتمتع أيضاً بفعل صاد للجراثيم، ولكن المقادير المستعملة في معالجة السكري لا تؤثر بالزمرة الجرثومية المعوية الطبيعية.

السلفاميدات خافضات سكر الدم وأدوية السُّكَّري الفموية الأخرى
HYPOGLYCEMIC SULFAMIDES AND OTHER ORAL HYPOGLYCEMIC AGENTS

التصنيف الكيميائي والفارماكولوجي للسُلفاميدات الخافضة لسكر الدم ولأدوية السُّكَّري الفموية الأخرى.

I. مشتقات السلفونيل يوريا Sulfonylureas.

II. مشتقات غير السلفونيل يوريا – ميتا غلينيد–Non–Sulfonylureas Metaglinides .

III. مشتقات الثيازوليديدن دي اون Thiazolidinedion.

IV. مشتقات ثنائيات الغوانيد Biguanides.

V. مثبطات إنزيم ألفا غلوكوزيداز α – Glucosidase Inhibitors .

VI. مثبطات إنزيم دي ببتيديل ببتيداز –Dipeptides peptidase 4 inhibitor.

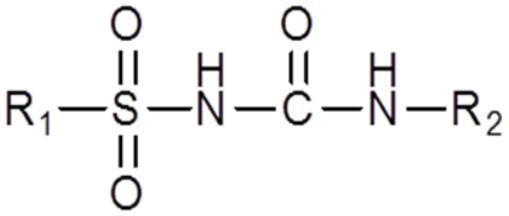
I. مشتقات السلفونيل يوريا SULFONYLUREAS.

الجيلان الأول والثاني first and second generation

علاقة البنية – التأثير Structure –activity relationship

Sulfonylureas

البنية العامة:



الجذر R1:

- يجب أن يكون أليفا للشحوم lipophilic.
- يجب أن يملك حلقة عطرية مجاورة لمجموعة السلفوكسيد sulfoxide.
- يجب أن تملك الحلقة العطرية متبادلاً في الموقع بارا. وان المجموعات: ميثيل ، أمينو ، أسيتيل ، كلورو ، برومو، ميثيل ثيو ، ترفلورميثيل trifluoromethyl، تعزز الفعالية الخافضة لسكر الدم .
- يكون هذا االمتبادل أكبر (ثقيل) larger في مركبات الجيل الثاني. فيبدوا المركب الذي يحوي الجذر إيثيل كربوكسياميد ethylcarboxamide فعال جدا التي تعزى فعاليته إلى "المسافة distance" بين نتروجين الكربوكسياميد ونتروجين السلفوناميد {الغليبنكلاميد (الغليبوريد) } وكيفية الارتباط مع المستقبلة

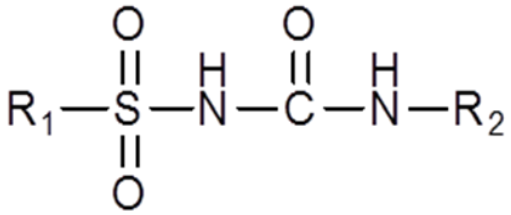
I. مشتقات السلفونيل يوريا SULFONYLUREAS.

الجيلان الأول والثاني first and second generation

علاقة البنية – التأثير Structure –activity relationship

البنية العامة:

Sulfonylureas



الجذر R2

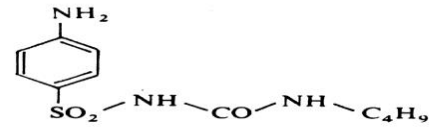
- يجب أن يكون **أليفا للشحوم lipophilic**.

- يجب أن يكون **مكونا من ٢ – ٨ ذرات كربون** (ميثيل: غير فعال ، إيثيل : فعالية منخفضة ، بينما دوديسيل N-dodecyl وأعلى من ذلك غير فعال) .

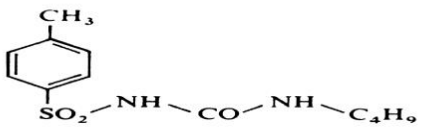
- الجذران الأكثر فعالية هما الجذران **بروبيل N-Propyl** و**هيكسيل N-hexyl**.

I. مشتقات السلفونيل يوريا SULFONYLUREAS.

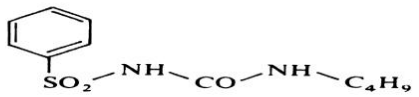
الجيلان الأول والثاني first and second generation



Carbutamide
B.Z. 55, Glybutamide
Glucidoral, etc...

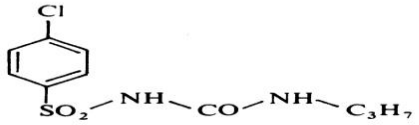


Tolbutamide
Dolipol-Rastinon

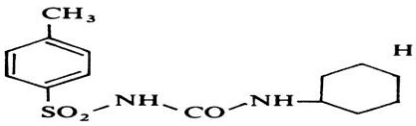


Phenbutamide
Diaperos

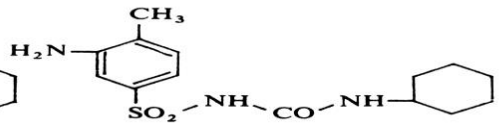
Sucrida



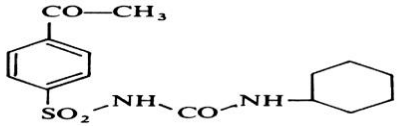
Chlorpropamide
Diabinese



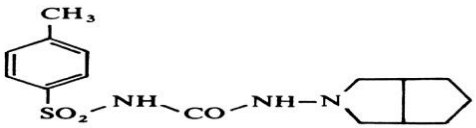
Glycyclamide
Diaboral



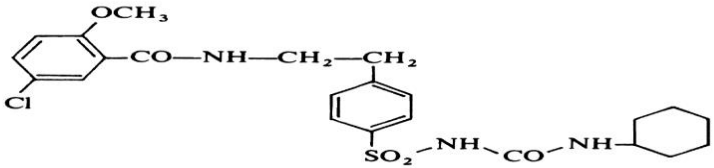
Metahexamide
Glyhexylamide
Isodiane



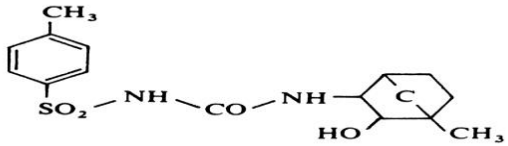
Acetohexamide
Diméton



Gliclazide
Diamicron



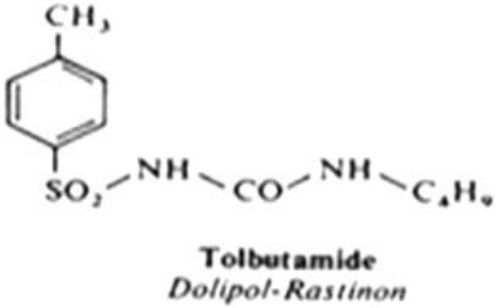
Glibenclamide
Daonil-Euglucan



Glibornuride Glutril

I. مشتقات السلفونيل يوريا SULFONYLUREAS.

الجيلان الأول والثاني first and second generation



Tolbutamide
Dolipol-Rastinon

(١) تولبوتاميد Tolbutamide

البنية: 1–butyl–3(p – tolylsulfonyl) urea.

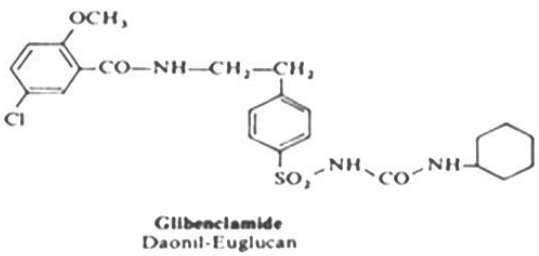
يعد التولبوتاميد الأقل فاعلية من السلفاميدات خافضات السكر الدوي مع مدة تأثير قصيرة بسبب استقلابه السريع حيث تضاف مجموعة هيدروكسيل على جذر الميثيل في الموقع بارا على الحلقة العطرية متبوعة بالأكسدة إلى كربوكسيل.

يجب أن يستعمل التولبوتاميد فقط لدى مرضى السكري البالغين وأن يتبع المريض حمية غذائية صارمة.

وقد أهمل استعمال تولبوتاميد منذ عام ٢٠٠٠.

I. مشتقات السلفونيل يوريا SULFONYLUREAS.

الجيلان الأول والثاني second generation



Glibenclamide
Daonil·Euglucan

(٢) غليبنكلاميد Glibenclamide غليبوريد Glyburide)

يتميز الغليبنكلاميد (غليبوريد Glyburide) بتأثيره القوي والأكثر فعالية (الجيل الثاني ، إذ يوجد في الموضع بارا على الحلقة العطرية مجموعة إيثيل كربوكسياميد ethylcarboxamide)

من مركبات سلفونيل اليوريا (أقوى ١٠٠ مرة من التولبوتاميد).

يعطى في بداية المعالجة بمقدار (٢,٥–٥) ملغ في اليوم فينخفض تركيز السكر في الدم بعد (٣) ساعات من تناوله للمرة الأولى ويستمر مدة (١٥) ساعة. ثم يعدل المقدار في ضوء معايرة سكر الدم خلال الأسبوع الأول.

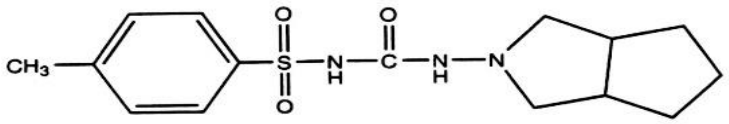
يمكن أن يعطى حتى (١٥) ملغ في اليوم.

يمكن أن يستعمل غليبنكلاميد(٢,٥ ملغ أو ٥ ملغ) بالمشاركة مع هيدلروكلوريد الميتفورمين(٤٠٠ ملغ) كما في الشكل الصيدلاني ***Glibomrt*** .

I. مشتقات السلفونيل يوريا SULFONYLUREAS.

الجيلان الأول والثاني first and second generation

(٣) غليكلازيد Gliclazide (Unicron)



Gliclazide
(Diamicron)

علاقة البنية – التأثير: تشبه بنيته الكيميائية بنية التولبوتاميد ، باستثناء وجود النواة ثنائية الحلقة المتغايرة bicyclic hrterocyclic في الغليكلازيد . وان وجود حلقة البروليدين pyrrolidine يزيد الألفة للشحوم lipophilicity اكثر من التولبوتاميد ، وهذا يزيد العمر النصفي .

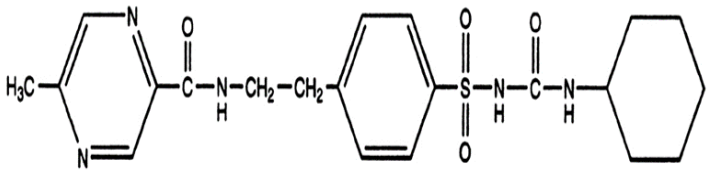
الاستعمال: يعطى الغليكلازيد في معالجة الداء السكري النمط الثاني في بداية المعالجة بمقدار 40–٨٠ ميلي غرام في اليوم ويزداد المقدار تدريجياً في ضوء معايرة سكر الدم حتى (٢٣٠) ملغ في اليوم .

يوجد بشكل صيدلاني مديد التاثير(*Unicrone MR*) بعيار ٣٠ – ٦٠ ملغ . يسبب استعمال الغليكلازيد أعراضاً ثانوية مثل الاضطرابات المعوية المعدية بشكل عام.

I. مشتقات السلفونيل يوريا SULFONYLUREAS.

الجيلان الأول والثاني first and second generation

(٤) غليبيزيد Glipizid



Glipizide

يتميز الغليبيزيد بتأثيره القوي والمشابه للغليبنكلاميد (الجيل الثاني ، إذ يوجد في الموضع بارا على الحلقة العطرية مجموعة إيثيل كربوكسيساميد ethylcarboxamide) في معالجة السكري من النمط الثاني، يُمتص بسرعة ويستمر تأثيره ما بين ١٢ إلى ٢٤ ساعة .

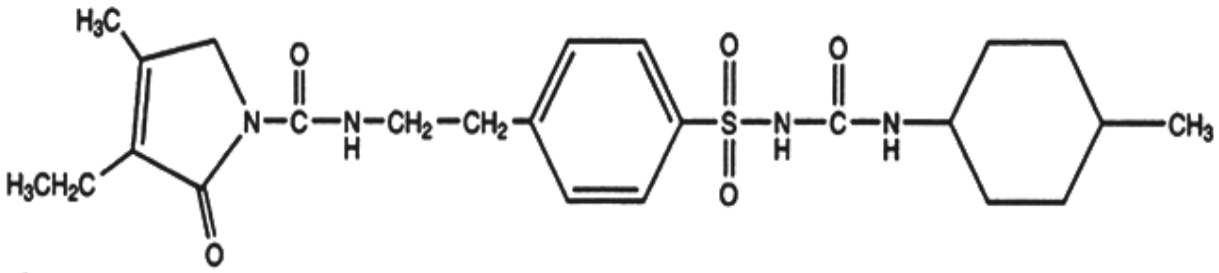
يعطى بمقدار ٢,٥ – ١٥ ميلي غرام /يوم ويستمر تأثيره حتى ٢٤ ساعة ويسبب التأثيرات الثانوية التي تسببها السلفاميدات الخافضة بسكر الدم بشكل عام،

لا يعطى بالتزامن مع الميكونازول miconazole (مضاد فطريات).

I. مشتقات السلفونيل يوريا SULFONYLUREAS.

الجيل الثالث Third generation

الغليميبيريد Glimepiride (Amaryl)



Glimepiride

الاستعمال:

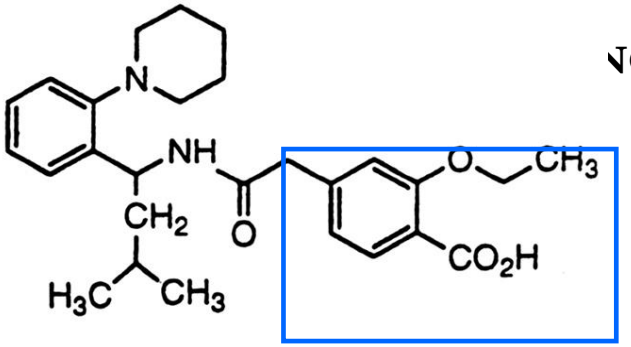
يتميز الغليميبيريد بسرعة بدء تأثيره الخافض للسكر الدموي وبمدة تأثيره الطويلة (حتى 24 ساعة) ويعطى بمقدار 1 – 4 ملغ/يوم في معالجة السكري من النمط الثاني.

لا يعطى الغليميبيريد في حالة السكري المعتمد على الأنسولين (النمط الأول) أو في حالة الحُماض الكيتوني Ketoacidosis أو في حالة القصور الكلوي أو الكبدي الوخيم ولا يعطى للمرأة الحامل أو المرضعة.

يسبب استعمال الغليميبيريد بعض التأثيرات الجانبية مثل نقص سكر الدم وبعض الاضطرابات البصرية المؤقتة واضطرابات هضمية (غثيان، قيء، اسهال وألم بطني، إنما نادرة الحدوث).

II. مشتقات غير سلفونيل يوريا – ميغليتينيدات NON-SULFONYLUREAS-MEGLITINIDES

- الميغليتنيدات Meglitinidesمركبات غير مركبات السلفونيل يوريا الخافضة لسكر الدم الفموية.
- تستعمل لمعالجة النمط الثاني من السكري غير المعتمد على الأنسولين non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM).
- تنزع هذه الأدوية لأن يكون زمن بدء تأثيرها سريع ومدة تأثير أقصر.
- وكما هي الحال مع السلفاميدات الخافضة لسكر الدم الفموية ، تنبه تحرير الأنسولين من خلايا جزر بيتا لانجرهانز السليمة بالبنكرياس b-cells of the intact pancreas.
- يدوم تحرير الأنسولين مدة اقل من ساعة واحدة ، بينما مشتقات السلفونيل يوريا تستمر بتأثيرها المحرض على تحرير الأنسولين مدة أطول لعدة ساعات
- .وان احدى ميزات مدة التأثير القصيرة هي بكون اختطار انخفاض السكر الدموي الناجم عن فرط الجرعة أقل .



Repaglinide

II. مشتقات غير سلفونيل يوريا – ميغليتينيدات NON-SULFONYLUREAS-MEGLITINIDES

(١) ريباغلينيد Repaglinide(*Prandin*)

لا يعد الريباغلينيد من مشتقات سلفونيل ألكيل اليوريا إنما يعد مركباً حمضياً مشتقاً من الساليسيلات مشابهاً لمشتقات السلفونيل ألكيل اليوريا. وقد أدخل في المداوة عام 1998 في معالجة السكري من النمط الثاني (غير المعتمد على الأنسولين)

وهو أقوى من الغليميبيريد بخمس مرات عن طريق الحقن وبعشر مرات عن طريق الفم.

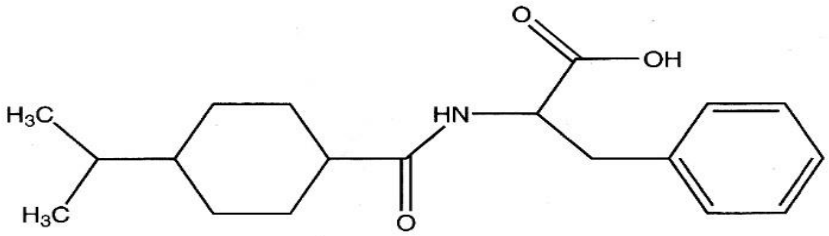
يتميز الريباغليبيد بسرعة بدء تأثيره الخافض للسكر الدموي وبقصر مدة هذا التأثير، لا يعطى في حالات: السكري من النمط الأول، الحُماض الكيتوني، الأطفال أقل من عمر 12 سنة، القصور الحاد للكبد، والمرأة الحامل أو المرضعة.

يسبب استعمال الريباغلينيد تأثيرات ثانوية: نقص سكر الدم، اضطرابات هضمية، وبعض التحسسات الجلدية.

يعطى قبل الطعام بمقدار يتراوح من 0.5 ملغ في بداية المعالجة وبحيث لا يتجاوز المقدار اليومي 16ملغ كجرعات داعمة على ضوء معايرة سكر الدم.

II. مشتقات غير سلفونيل يوريا – ميغليتينيدات NON-SULFONYLUREAS–MEGLITINIDES

(٢) ناتيغلينيد Natiglinide(*Starlix*)



Nateglinide
(Starlix)

ينتسب إلى مجموعة الميغليتنيدات Meglitinides،وهو مشتق من الفينيل ألانين phenyl alanineويمثل دواء جديدا لمعالجة السكري من النمط الثانـي (غير المعتمد على الأنسولين) ،

وتأثيره أسرع بخمس مرات من تأثير الريباغلينيد.

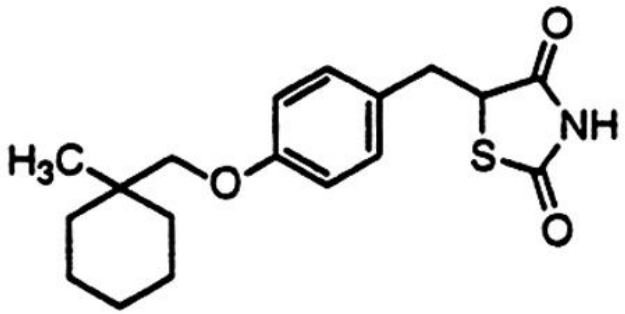
يستعمل في معالجة السكري من النمط الثانـي (غير المعتمد على الأنسولين) بمقدار من ١٨٠ ــ ٣٦٠ ميلي غرام يوميا بناء على ضوء سكر الدم.

III. مشتقات الثيازوليديدن دي اون
THIAZOLIDINEDION

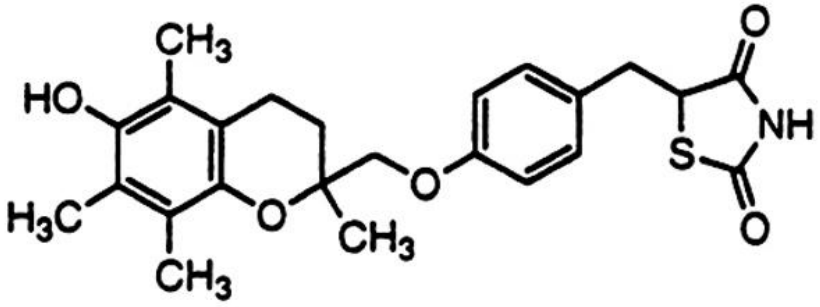
- تمثل مركبات هذه المجموعة صنفاً جديداً (أدخلت في المداوة عام 2000) من الأدوية الخافضة لسكر الدم غير السلفاميدية التي تستعمل لمعالجة السكري غير المعتمد على الأنسولين (النمط الثاني).
- وهكذا فهي كمشتقات سلفونيل اليوريا تتطلب حتى تكون فعالة وجود 15% من خلايا بيتا في جزر لانجرهانز نشطة.
- تعمل هذه الأدوية الخافضة لسكر الدم بآلية إسواء **normalization** استقلاب الغلوكوز وخفض مقدار الأنسولين اللازم لإنجاز ضبط سكر الدم.
- وهي فعالة فقط بوجود الأنسولين حيث تحسن حساسية الخلايا الهدفية للأنسولين **insulin sensitizer** بما فيها النسج الشحمية والعضلات الهيكلية والكبد مما يخفض تركيز الدم من الغلوكوز. إذ رغم وجود الأنسولين بمستويات طبيعية ، إلا أن الحساسية المحيطية لهذا الهرمون منخفضة أو معدومة .
- تعد مشتقات الثيازوليديدن دي اون ناهضات انتقائية **selective agonists** مسؤولة عن تحسين ضبط سكر الدم ، من خلال تحسين الحساسية للأنسولين في العضلات والنسج الشحمية .
- وكذلك تثبط مشتقات الثيازوليديدن دي اون اسْتِحْداثُ السُّكَّر **gluconeogenesis** في الكبد

III. مشتقات الثيازوليديدن دي اون

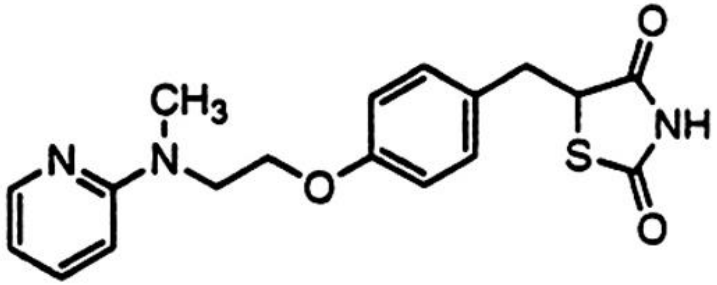
THIAZOLIDINEDION



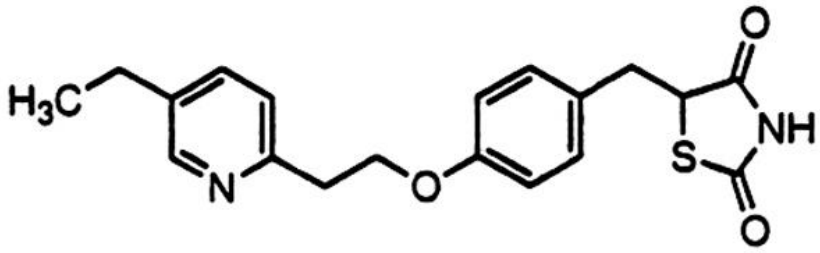
Ciglitazone



Troglitazone (Rezulin)



Rosiglitazone (Avandia)



Pioglitazone (Actos)

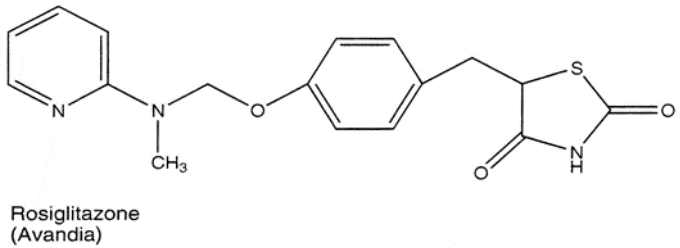
III. مشتقات الثيازوليديدن دي اون
THIAZOLIDINEDION

آلية التأثير الفارماكولوجي:

تمثل مركبات هذه المجموعة صنفاً جديداً (ادخلت في المداوة عام 2000) من الأدوية الخافضة لسكر الدم غير السلفاميدية التي تستعمل لمعالجة السكري غير المعتمد على الأنسولين (النمط الثاني). وهكذا فهي كمشتقات سلفونيل ألكيل اليوريا تتطلب حتى تكون فعالة وجود 15% من خلايا بيتا في جزر لانغرهانس بحالة نشطة.

تعمل هذه الأدوية الخافضة لسكر الدم بآلية إسواء **normalization** استقلاب الغلوكوز وخفض مقدار الأنسولين اللازم لانجاز ضبط سكر الدم. وهي فعالة فقط بوجود الأنسولين حيث تحسن حساسية الخلايا الهدفية للأنسولين بما فيها النسج الشحمية والعضلات الهيكيلية والكبد مما يخفض تركيز الدم من الغلوكوز.

III. مشتقات الثيازوليديدن دي اون
THIAZOLIDINEDION



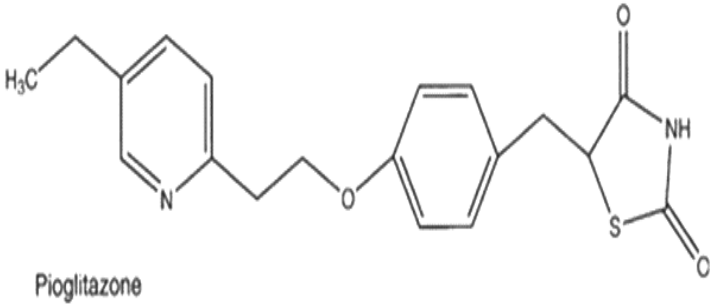
Rosiglitazone
(Avandia)

(١) روزيغليتازون Rosiglitazone

يسبب استعمال الروزيغليتازون تأثيرات ثانوية مثل احتباس السوائل واضطرابات قلبية يمكن أن تسبب الموت risks of heart attacks and death، وقد نصح بعض الأطباء بإيقاف استعماله.

وقد أوقف استعماله في أوروبا عام ٢٠١٠ وفي الهند وجنوب أفريقيا.

III. مشتقات الثيازوليديدن دي اون
THIAZOLIDINEDION



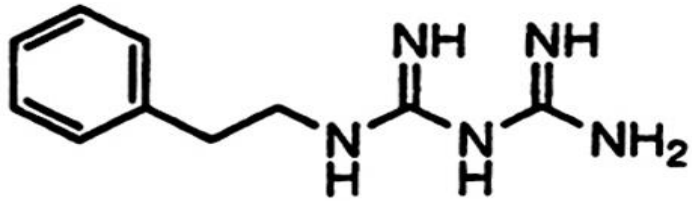
(٢) بيوغليتازون Pioglitazone(Defast)

الاستعمال والتاثيرات الجانبية :

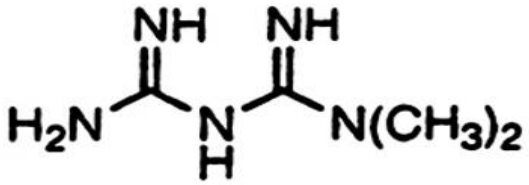
- من الأدوية الخافضة للسكر من مجموعة التيازوليدين دي اون يؤثر من خلال زيادة تحسس الخلايا للأنسولين **insulin sensitizer** وذلك بوجود الأنسولين في الجسم ، وهو دواء من مجموعة التيازوليدين دي اون (TZD) ذو تأثير خافض للسكر في الدم.
- يستعمل بيوغليتازون لمعالجة النمط الثاني من السكري إما وحده أو استخدامه مع سلفونيل يوريا **sulfonylurea**أو ميتفورمين **metformin** أو أنسولين.
- يوجد بشكل أقراص عيار ٣٠ ملغ.
- لم تسفر الدراسات على المخرجات الرئيسية للقلب والأوعية الدموية عن نتائج ذات أهمية وله ملف سلامة القلب والأوعية الدموية أفضل مقارنة بـ روزيغليتازون . تعد أمراض الكبد الحادة والفشل القلبي من موانع استعمال بيوغليتازون وجميع الأدوية الأخرى من مجموعة التيازوليدين دي اون.

IV. مشتقات ثنائيات الغوانيد BIGUANIDES

ثمة مركبات عديدة مشتقة من الغوانيدين guanidine فعالة كعوامل مضادة لفرط سكر الدم antihyperglycemic، وأهمها:

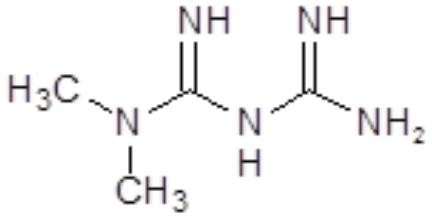


Phenformin



Metformin (Glucophage)

IV. مشتقات ثنائيات الغوانيد BIGUANIDES



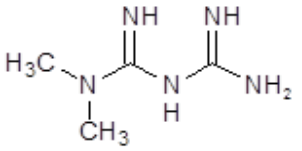
Metformin

الميتفورمين (*Metforal*) Metformin

البنية: هيدروكلوريد N, N دي ميثيل ايميدو دي كاربونيميديك ديامين. N1,N1–
Dimethylbiguanide ، 3–(diaminomethylidene)–1,1–
dimethylguanidine

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال والتأثيرات الثانوية:

- يعمل هذا الصنف من الأدوية بآلية انقاص امتصاص السكر في السبيل المعدي المعوي. وتستطيع المركبات ثنائية الغوانيد تخفيض استحداث الغلوكوز gluconeogenesis، وزيادة قبط uptack الغلوكوز بواسطة العضلات والخلايا الدسمة.
- لا تعد مركبات ثنائية الغوانيد أدوية خافضة لسكر الدم Hypoglycemic بل أدوية تقوم بدور مضاد لفرط سكر الدم antihyperglycemic
- وأن الاختلاف في هذا التصنيف يعود إلى عدم قدرة ثنائيات الغوانيد على تنبيه إطلاق الأنسولين من البنكرياس.
- وغالباً ما يعطى الميتفورمين بمفرده أو بالتزامن مع أدوية خافضة لسكر الدم أخرى مشتقة من السلفونيل ألكيل اليوريا لأجل تحسين فاعلية هذه الأدوية.



Metformin

IV. مشتقات ثنائيات الغوانيد BIGUANIDES

الميتفورمين Metformin(*Metforal*)

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال والتأثيرات الثانوية:

- يعطى الميتفورمين لمعالجة السكري خاصة للمرضى ذوي السمنة والمقاومين للأنسولين، حيث لوحظ حدوث خسارة في الوزن عند هؤلاء المرضى السكريين. لا يعطى الميتفورمين للسكريين المصابين بقصور الكبد أو الكلية أو فشل القلب أو الذين لديهم حُماض كيتوني أو أمراض رئوية ناجمة عن نقص الأكسجة.
- يسبب استعمال الميتفورمين تأثيرات ثانوية منها الاسهال، ألم بطني، غثيان، فقد شهية للطعام (قَهَم) يمكن تجنبها من خلال زيادة الجرعة بالتدريج أو تناول الجرعة أثناء الطعام.
- يعطى الميتفورمين بمقدار يتراوح من ١ إلى 2 غرام في اليوم في بداية المعالجة ثم يُحدد المقدار على ضوء معايرة سكر الدم.
- يساعد الميتفورمين أيضا في تخفيض كوليستيرول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة LDL cholesterolوثلاثيات الغليسيريد triglyceride ويخفض الوزن .
- يستعمل Metformin (400) ملغ بالمشاركة مع غليبنكلاميد (٢,٥ أو ٥) ملغ كما في الشكل الصيدلاني Glibomet

٧. مثبطات إنزيم ألفا غلوكوزيداز α – GLUCOSIDASE INHIBITORS

آلية التأثير الفارماكولوجي:

يوجد إنزيم الألفا غلوكوزيداز في الحافة الفِرشاتية brush border للمِعي الصغير وهو مسؤول عن شطر (حَلْمَهَة) الكربوهيدرات (السكريات) وتسهيل امتصاصها إلى داخل الجسم.

يسمح تثبيط هذا الإنزيم بانقاص أو تقليل امتصاص هذه السكريات وبالتالي انقاص توافرها في الدم.

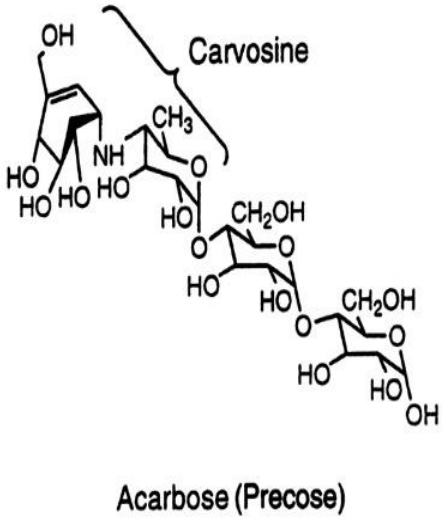
تتدرج قوة الخواص المثبطة لهذا الإنزيم حسب التسلسل التالي:

الغليكو أميلاز glycoamylase ثم المالتاز maltose، وأخيراً الديكستراناز dextranass.

v. مثبطات إنزيم ألفا غلوكوزيداز α – GLUCOSIDASE INHIBITORS

أكاربوز Acarbose

يعد الاكاربوز من قليلات السكاريد Oligosaccharide يستحصل من مزارع المكروب Actino planes utahensis.



Acarbose (Precose)

يستعمل الأكاربوز لمعالجة السكري غير المعتمد على الأنسولين (النمط 2) كمعالجة داعمة للحمية الغذائية، ويستعمل منفرداً أو بالمشاركة مع أدوية أخرى.

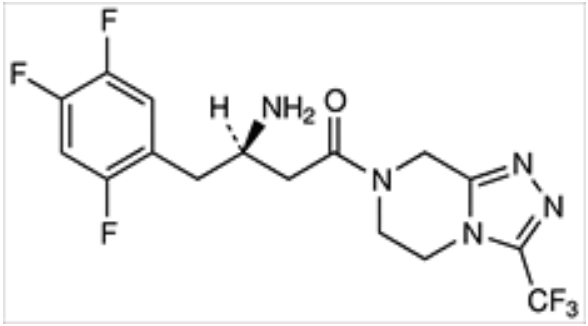
يعطى بمقدار 150 ملغ/يوم عن طريق الفم في بداية المعالجة ثم يزداد حتى 300 ملغ على ضوء معايرة سكر الدم، ويعطى مع بداية الطعام.

لا يعطى للأطفال أقل من عمر 15 سنة ولا للذين لديهم اضطرابات هضمية أو التهابية مزمنة في الأمعاء أو لديهم قصور كلوي حاد، ولا يعطى للمرأة المرضعة.

يسبب استعمال الأكاربوز تأثيرات ثانوية مثل تطُّبل البطن والاسهال والألم البطني في بداية المعالجة وعند استمرارها توقف المعالجة أو يخفض المقدار

VI. مثبطات إنزيم دي ببتيديل ببتيداز– 4 DIPEPTIDES PEPTIDASE–4 INHIBITOR (DPP–4) INHIBITORS

gliptins الغليبتينات



sitagliptin

(١)سيتاغليبتين sitagliptin

الاستعمال:

- يعد السيتاغليبتين (صادقت على استعماله إدارة الغذاء والدواء عام ٢٠٠٦). من خافضات سكر الدم الفموية الجديدة.
- يعمل بآلية تثبيط إنزيم دي ببتيديل ببتيداز–٤ (DPP–4)، يستعمل بمفرده أو بالمشاركة مع الميتفورمين أو مشتقات التيازوليدين دي اون أو حتى مشتقات السلفونيل يوريا (لوحظ حدوث زيادة في الوزن أو\و هبوط سكر الدم عندما تُعطى مثبطات DPP–4 مع أدوية السلفونيل يوريا) لتضبيط سكر الدم حيث يخفض تحرر الغلوكاغون glucagon مما يزيد تحرر الأنسولين .
- من فوائد السيتاغليبتين (ومضاهئاته الأخرى) هو تخفيف التأثيرات الثانوية الناجمة عن هبوط سكر الدم hypoglycemia.
- يعطى السيتاغليبتين بمقدار ٥٠ – ١٠٠ ميلي غرام يوميا مرة واحدة في اليوم. يسبب استعمال السيتاغليبتين أعراض ثانوي مثل الغثيان وأعراض تشبه أعراض الزكام ، والتحسس من الضوء .

VI. مثبطات إنزيم دي ببتيديل ببتيداز– DIPEPTIDES PEPTIDASE–4 INHIBITOR (DPP–4) INHIBITORS

الغليبتينات gliptins

(٢) فيلداغليبتين vildagliptin (Noveldo)

التاثير الفارماكولوجي والاستعمال :

- ينتسب فيلداغليبتين إلى الأدوية الخافضة للسكر الفموية من مجموعة مثبطات إنزيم دي ببتيديل ببتيداز **inhibitors** (DPP–4) .
- ويبدوا أنه يملك عدة خواص فارماكولوجية غير تلك الخافضة لسكر الدم. وإحداها أنه يحمي الخلايا بيتا في البنكرياس **pancreatic beta cells** ، التي تتخرب في داء السكري .
- إضافة لذلك ، فهو يمتص جيدا وله توافر حيوي ٩٠% . وهو مأمون الفعالية وقابل للتحمل **tolerated** على نحو جيد وفعال.
- يعطى بمقدار ٢٥–١٠٠ ملغ يوميا .
- ويستعمل فيلداغليبتين(٥٠)ملغ بالمشاركة مع الميتفورمين (٥٠٠ أو ٨٥٠ أو ١٠٠٠) ملغ كما في الشكل الصيدلاني (*Noveldo–Met*).