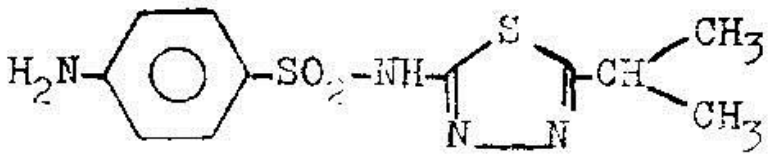
الباب التاسع

السلفاميدات خافضات سكر الدم

SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANTS

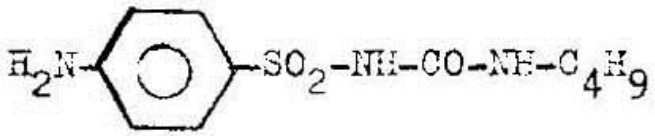
علاقة البنية ـ التاثير :

لقد كان اكتشاف السلفاميدات ذات التأثير الخافض لسكر الدم بطريق الصدفة ، ذلك لان السلفاميدات المضادة للجراثيم هي بالأحرى من رافعات مقدار السكر الدموي • في عام ١٩٤٢ لاحظ Janbon عند دراسة التأثير المضاد للانتان التيفي Thyphoïd لمجموعة من مشتقات السلفاتيادي ازول ان احدها : بارا امينوبنزين سلفوناميدو ـ٢ ايزوبربيل ـ٥ تيادي آزول ـ٣،٤،١:



لا يتمتع بأية فعالية ضد العصيات التيفية ، ولكن المرضى الذين عولجوا به أبدوا اعراضا مشابهة الاعراض الناتجة عن اعطاء مقدار كبير من الانسولين ، أي اعراض هبوط مقدار السكر الدموي Hypoglycémie • ومنذ ذلك التاريخ بدأت الابحاث حول مشتقات نواة التيادي آزول السلفاميدية ، وقد ابدت بعض مشتقات هذه النواة ، المتبادلة في الموضع (٥) مع جذر يحتوي على اكثر من ثلاثة فحوم ، خواص فارمكولوجية خافضة لمقدار السكر الدموي •

وبصورة مستقلة عن النتائج السابقة ، قامت أبحاث عـام ١٩٥٤ حول ايجاد نوع مـن مركبات السلفا يكون فعـالا ضد المكورات العنقودية للبنيسيلين ، وقد ادت الى اصطناع احد مشتقات سلفونيل البولـة Sulfonylurée (بارا امينـو بنزيـن سلفونيل ـ ١ بوتيل ـ ٣ البولة) :



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

ومنذ عام ١٩٥٥ بدأ عصر المركبات السلفاميدية الخافضة لسكر الدم ، أيْ مركبات مجموعة السلفاتيادي أزول ومجموعة سلفونيل البولة .

الاستعمالات العامـة للسلفاميدات خافضات السكر الدموي :

١ ـ ان كل مركبات المجموعتين سلفاتيادي ازول وسلفونيل البولة فعالة عن طريق الفـم .

٢ ـ ان كل مركبات المجموعتين السابقتين تؤثر حسب آلية تأثير واحـدة فهي تعمل على تحريض خلايا بيتا في جزر لانغيرهانس Langherhans بالمعشكلة وهذا يعني ان هذه المركبات جميعها ، لا يمكن ان تكون فعالة الا اذا كان جزء من المعشكلة (١٠٪ على الاقل) لا يزال بحالة نشيطة . أي أن هـذه المركبات لا تكون فعالـة الا في حالة السكري الناجم عن قصور المعشكلة Pancréas .

٣ ـ لا تستعمل هـذه المركبات في كل اشكال السكري ، فهي تفيـد بصورة خاصة في داء السكـري المترافق بالبـدسم Diabête gras الـذي يصيب الانسان بعد سن الاربعين وفي بداية الداء وقبل أيـة معالجة بالانسولين Insuline . ان المرور من معالجة انسولينية الى معالجـة سلفاميدية يجب أن يحقق بحذر شديد .

ان هذه المركبات غير مفيدة في الداء السكري النحيل Diabète Maigre المترافق مع حمّاض الدم Acido-cétose الخلوني وهي قليلة الفعالية في معالجة السكري لدى الاطفال .

٤ ـ ان اعطاء هذه المركبات يبدأ بجرعة هجومية ثم بجرعات داعمة ، ويحدد المقدار اليومي ، كما هو الحال في المعالجة بالانسولين ، بمراقبة سكر الدم .

٥ ـ ان تحمل هذه المركبات جيد من قبل العضوية بصورة عامة ، ومع ذلك يمكن ملاحظة بعض حوادث عدم التحمل : بعض الحكات الجلدية ـ تحسسات دموية (نقص عدد الكريات البيض Leucopénie) اضطرابات كبدية . من الضروري ان يشار الى ان بعض هذه المركبات يسبب تشوهات في الجنين teratogènes لدى المرأة الحامل مثل (كاربوتاميد Carbutamide وتولبوتاميد Tulbotamid) **فلا يجوز اعطاؤها للمرأة الحامل .**

ان المركبات الحاوية على زمرة اميتية بموضع بارا تتمتع ايضا بفعل صاد للجراثيم ، ولكن المقادير المستعملة في معالجة السكري لا تؤثر بالزمرة الجرثوميه المعوية الطبيعية .

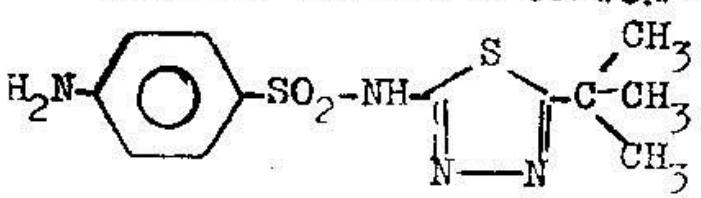
١ ـ مجموعة السلفاتيادي آزول

Sulfathiadiazoles

البنية العامة :

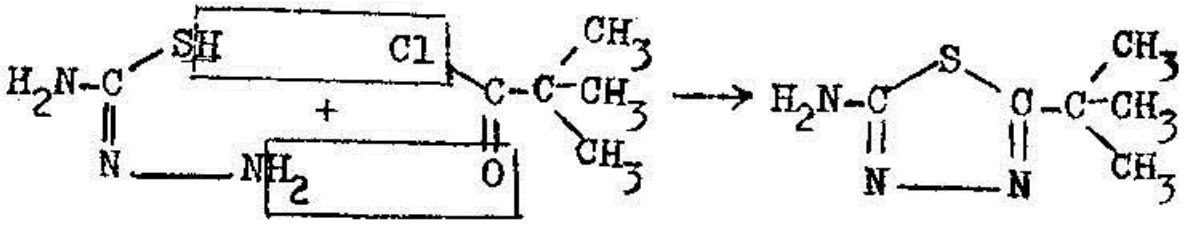
هي بنية مشتق سلفاميدي يحتوي على نواة تيادي آزول متبادلة على الفحم رقم (٥) بجذور الكيلية Alkyles مختلفة . ان أهم هذه المشتقات هو : الغليبوتيازول Glybuthiazol اول مركب استعمل من هذه المجموعة :

الغليبوتيازول Glybuthiazol (Glipasol)



الاستحصال :

يستحصل على نواة التيادي آزول من تكاثف التيوسمي كاربارید مع كلورور حمض البيفاليك Ac. pivalique (حمض دي ميتيل ــ ٢ ، ٢ بروبيونيك) ثم يعالج المشتق الناتج مع بارا اسيتيل امينو بنزين سلفو كلورور ، وبالحلمهة نحصل على الغليبوتيازول :



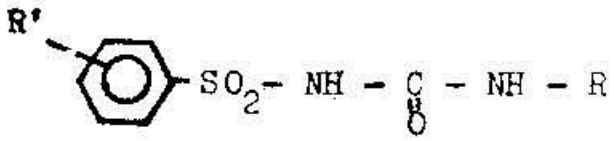
الاستعمال :

يستعمل الغليبوتيازول كما ورد اعلاه في الاستعمالات العامة .

المقدار الهجومي : (٢ ــ ٣) غ يوميا .

المقدار الداعم : يحدد في ضوء معايرة سكر الدم .

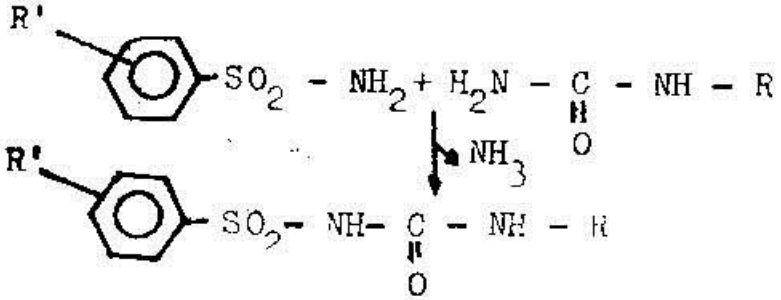
٢ ــ مجموعة سلفونيل الكيل البولة



الاستحصال :

يتم استحصال مركبات هذه المجموعة بطريقتين :

١ ــ معالجة المشتق الالكيلي للبولة مع مشتق سلفاميدي :

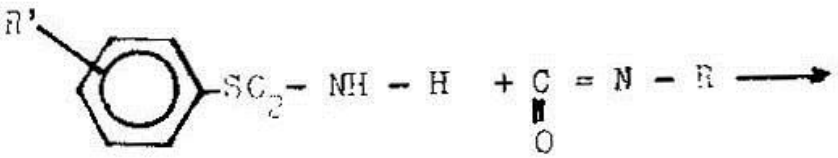


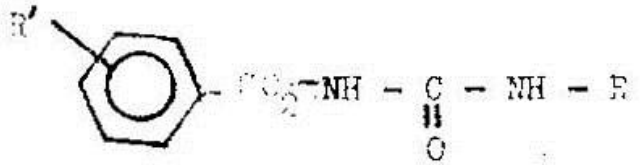
وتحضر المشتقات الالكيلية للبولة ($H_2N - \underset{\underset{O}{\|}}{C} - NH - R$)

بتكاثف الامينات مع ايزوسيانات الالكيل أو مع حمض الايزوسيانيك :

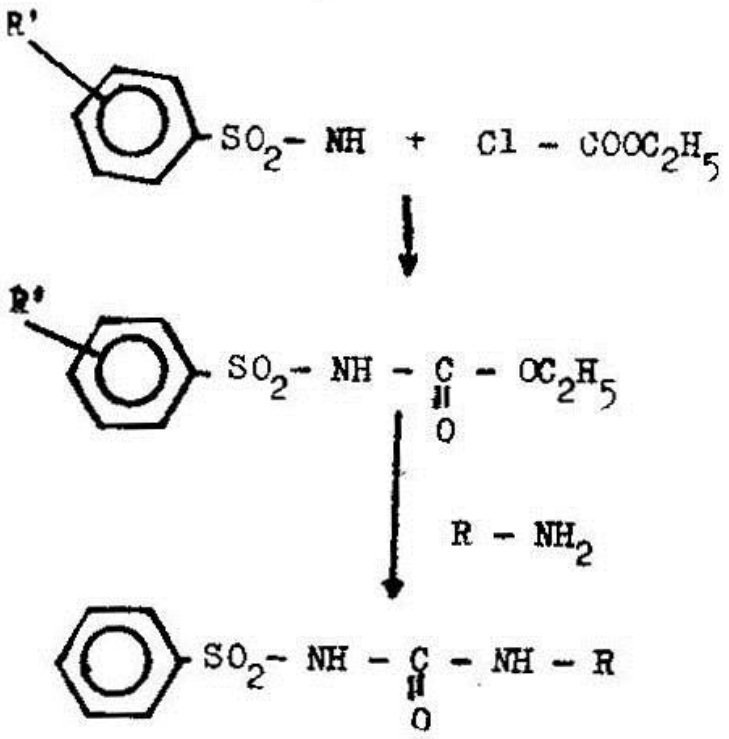
$$R - NH_2 + O = C = N - R \longrightarrow R - NH - \underset{\underset{O}{\|}}{C} - NH - R$$

يمكن تطبيق هذه الطريقة مباشرة للحصول عـلى مشتقات سلفونيل الكيل البولـة :

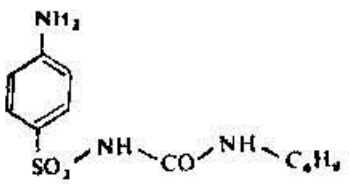




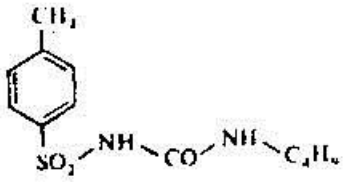
٢ ــ معالجة مشتق سلفاميدي للاوريتان مع الامينات :



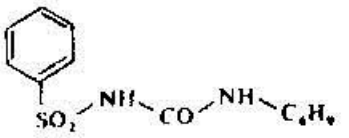
تبين اللوحة التالية اهم مركبات مجموعة سلفونيل الكيل البولة .



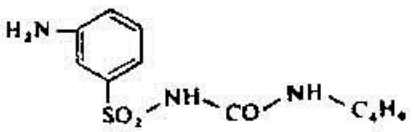
Carbutamide
B.Z. 55, Glybutamide
Glucidoral, etc...



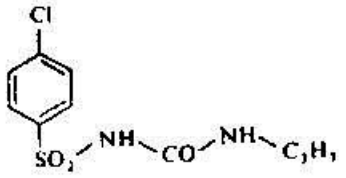
Tolbutamide
Dolipol-Rastinon



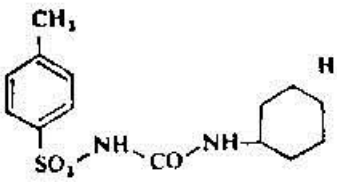
Phenbutamide
Diapéros



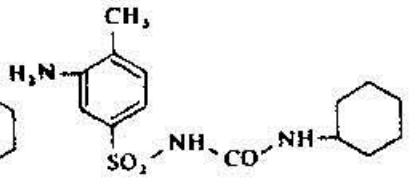
Sucrida



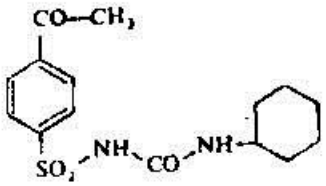
Chlorpropamide
Diabinèse



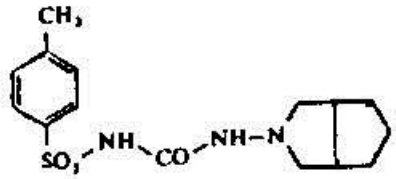
Glycyclamide
Diaboral



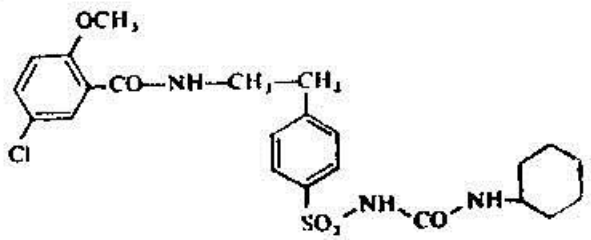
Metahexamide
Glyhexylamide
Isodiune



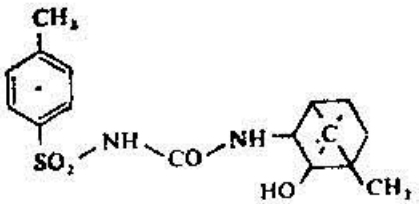
Acétohexamide
Dimétan



Gliclazide
Diamicron



Glibenclamide
Daomil-Euglucan



Glibornuride Glutril

الصفـات :

الفيزيـائيـة :

مساحيق مبلورة بيضاء ، عديمـة الرائحة والطعم ، قليلة الانحلال في الماء والايتير ، تنحل في الغول والخلون .

الكيميائيـة :

١ ــ الحموضـة Acidité ان هيدروجـين الوظيفة الامينية الموجود بـين SO_2 - والـ - CO - هو هيدروجين نشيط.فمركبات هذه المجموعة تسلك سلوك الحموض احادية الحموضة فتنحل في المحاليل القلوية .

٢ ــ التفكك بالحرارة : Dégradation thermique : ان تسخين هذه المركبات في مذيب خامل أو في حمض الكبريت (٦٠٪) يعطي مركبا سلفاميديا غير متبادل على مجموعة السلفاموئيل و CO_2 وامـين اولي . يمكن التحقق من ذاتيتهـا .

$$Ar - SO_2 - NH\,C(=O) - NH - R \longrightarrow Ar - SO_2 - NH_2 + CO_2 + H_2N - R$$

٣ ــ تفاعل الوظيفة الامينية العطرية الحرة (اذا وجدت) : تعطي تفاعل الديأزة Diazotation المعروف .

المعـايرة :

يمكن ان تعاير مركبات هذه المجموعة بطرق عديدة :

١ ــ معايرة الآزوت بطريقة كيلدال Kjeldal .

٢ ــ معايرة مجموعة السلفاميدو : مباشرة مـن المحلول الغولي بواسطة الصود المعاير وبوجود الفنول فتالئين .

٣ ــ يمكن معايرة الكلور العضوي ، بعد تكليس Calcination المركب وتحويل الكلور الى كلور شاردي ، بطريقة شارباتتيه ــ فولهار .

الاستعمال :

تعطى هذه المركبات عن طريق الفم وتتميز عن بعضها بشدة فعاليتها • فاذا كانت الفعالية بالنسبة للكاربوتاميد هي (١) فهي (٤) بالنسبة للغليبكزيل اميد، ويرتبط ذلك بطبيعة جذر الالكيل : R (فعالية اعظمية عندما يكون مؤلفا من ٣ ــ ٤ فحوم) •

كلوربروبـاميـد Chlorpropamide (Diabinese)

يستعمل الكلور بروباميد في معالجة داء السكري المتوسط الذي لايستجيب للحمية • يعطى في بداية العلاج بمقدار (٢٥٠ ــ ٥٠٠) ملغ في اليوم على جرعتين للمرضى الذين لم يستعملوا الانسولين سابقا • ثم ينقص المقدار بالتدريج في ضوء مراقبة سكر الدم التي يجب ان تتم بعناية خلال مدة الاسبوع الاول من المعالجة على الاقل • كل (١٢٥) ملغ من الكلوربروباميد تعادل (٤٠) وحدة انسولين • يسبب استعمال الكلوربروباميد بعض الاعراض الجانبية متوسطة الشدة مثل الغثيان ، القيء ، دوار ، ألم معدي • ويمكن ان يؤدي الى ظهور اعراض تحسسية (طفح جلدي) واضطرابات دموية (نقص الصفيحات واللمفاويات) • لا يعطى الكلور بروباميد في حالة قصور القلب والكلية والكبد ولدى الذين لديهم اضطرابات في الصيغة الدموية وفي حالة عدم تحمل السلفاميدات بشكل عام •

يمكن اعطاء الكلور بروباميد للمرضى الذين كانوا يستعملون الانسولين حتى مقدار (٤٠) وحدة • اما الذين كانوا يستعملون الانسولين باكثر من (٤٠) وحدة فيجب ان يتم الانتقال من الانسولين الى الكلور بروباميد بعناية وحذر تحت اشراف الطبيب •

غليبنكلاميـد Glibenclamide (Euglucon) (Daonil)

يتميز الغليبنكلاميد بتأثيره القوي والاكثر فعالية من مركبات سلفونيل الكيل البولة • يعطى في بداية المعالجة بمقدار (٢٫٥ ــ ٥) ملغ في اليوم

فينخفض تركيز السكر في الدم بعد (٣) ساعات من تناوله للمرة الاولى ويستمر مدة (١٥) ساعة • ثم يعدل المقدار في ضوء معايرة سكر الدم خلال الاسبوع الاول • يمكن ان يعطى حتى (١٥) ملغ في اليوم •

غليكلازيد (Diamicron) Gliclazide

يعطى الغليكلازيد في معالجة الداء السكري في بداية المعالجة بمقدار (٤٠ ــ ٨٠) ملغ في اليوم ويزداد المقدار تدريجيا في ضوء معايرة سكر الدم حتى (٢٣٠) ملغ في اليوم •

يسبب استعمال الغليكلازيد اعراضا ثانوية مثل الاضطرابات المعوية المعدية بشكل عام