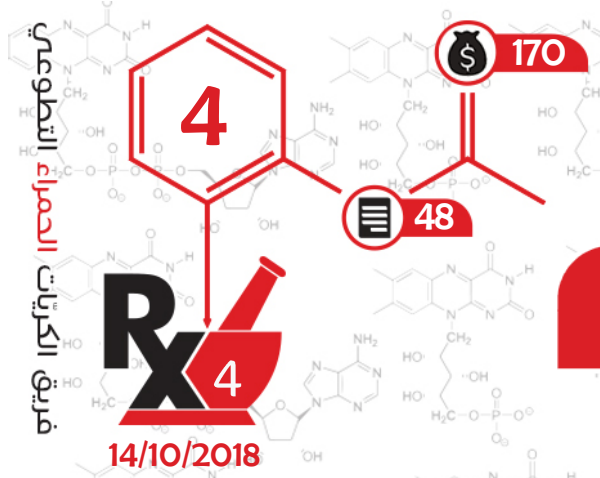


أدوية السكري

د. عبد الحكيم نتوف

RB Pharmac

صيدلة سريرية وصيدلة المشافي | نظري

لا سلام ولا كلام حبايبي مو فاضيين اليوم حطولنا مشاعركن عجنب لأنو محاضرتنا جامدة أوي

بس ما نسيناكن من المفاجآت ومنتمنالكن التشويق والإثارة والمتعة

شاي قهوة نسكافيه شوكليطة موكليطة لا تنسو حالكن ها برضايي عليكن

المهم صحتكن... بسم الله نبدأ♥

فهرس المحاضرة :

3	• السلفونيل يوريا	25	• البيغوانيدات
14	• الميغليتينايد	33	• التيازوليدين ديون

سنبدأ اليوم بدراسة المجموعات الأساسية في علاج الداء السكري والتي لا غنى عنها، وهي: السلفونيل يوريا – البيغوانيدات – TZD.

الهدف الاساسي من خطتنا منع ظاهرة التموج Fluctuation بمستويات الغلوكوز.

- **نختار المادة الدوائية التي تملك** potency **وفعالية** efficacy **بما يتناسب مع مستويات الغلوكوز المرتفعة مع الأخذ بعين الاعتبار التأثيرات الجانبية** side effects **والسمية** toxicity **والتأثيرات الضارة** ADRS **ومضادات الاستطباب** Contra indication **والتداخلات الدوائية للمادة الفعالة** interactions.
- **وحسب حالة مريضنا والاختلاطات المرضية التي لديه ومطاوعته**[1] **نختار الدواء المناسب ونضبط الجرعة الدوائية.**
- **والآن لنستعرض المجموعات الدوائية المستعملة عند مرضى السكري** type 2

المجموعة الأولى:
الأدوية التي تزيد إنتاج الأنسولين وتحريره من البنكرياس:

[1] نرى حالياً مركبات دوائية تعطى مرة واحدة أسبوعياً ويتم العمل لتطوير مواد تعطى مرة كل 15 يوم (آلية عملها تكمن بالارتباط بغشاء الأمعاء وتحرير المادة الدوائية بانتظام) وذلك تفادياً لسوء التزام المريض بالجرعات المتواترة وعدم مطاوعته.

السلفونيل يوريا Sulfonylurea:

- وهي تعد المجموعة الأقوى على الإطلاق من حيث قدرتها على خفض غلوكوز الدم حيث تقوم بخفض الغلوكوز خلال نصف ساعة (بدء تأثير سريع) والأجيال الجديدة منها تستمر فعاليتها لـ 24 ساعة (مدة تأثير طويلة)
- قديماً، كانت زيادة إنتاج الأنسولين من البنكرياس الهدف الرئيسي للأدوية المستخدمة لعلاج السكري من النمط الثاني.
- وهي المجموعة الأساسية والمجموعة الأقدم من خافضات السكر الفموية، وهي المجموعة الأم من حيث الأهمية، فما من وصفة علاجية لداء السكري إلا ونجد أحد مركبات السلفونيل يوريا أو مشابهتها (الميغليتينايد[2]) ضمنها.
- وتكون آلية عملها بتصنيع وتحرير الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية (آليتان مختلفتان).

الأجيال القديمة من السلفونيل يوريا:

سُحبت من الأسواق تقريباً، وتتضمن:

- كلور بروباميد Chlorpropamide
- تولازاميد Tolazamide
- أسيتو هيكزاميد Acetohexamide
- تولبوتاميد[3] Tolbutamide لا زال يستخدم

[2] وهو يعد الجيل الثاني للسلفونيل يوريا.
[3] لا يعطى للحامل أو التي تفكر بالحمل.

- في حين أن الأدوية الأحدث تؤثر في خفض سكر الدم بسرعة ولكنّها تزيد من خطورة الوصول إلى انخفاض سكر الدم hypoglycemia (مستويات خطيرة منخفضة غير طبيعية من سكر الدم).
- بالإضافة إلى ذلك: هذه الأدوية تحتوي على مركبات السلفا ويجب تجنّبها من قبل المرضى الذين يعانون من حساسية ضد مركبات السلفا.
- الجيل الثاني من السلفونيل يوريا يتميز عن الجيل الأول بمدة التأثير الطويلة وأنه لا يبدي ظاهرة التموج حيث يستمر تأثير المادة الدوائية 24ساعة مقارنة بالجيل الأول الذي يستر لساعتين فكط.

الجيل الثاني من السلفونيل يوريا:

تقسم إلى قسمين:

جيل قديم نوعاً ما، و جيل حديث.

Glipizide	Gliclazide	Glimepiride
Glipinclamide (Glyburide)		Glibornuride
Glisoxepide	Glyclopyramide	Gliquidone

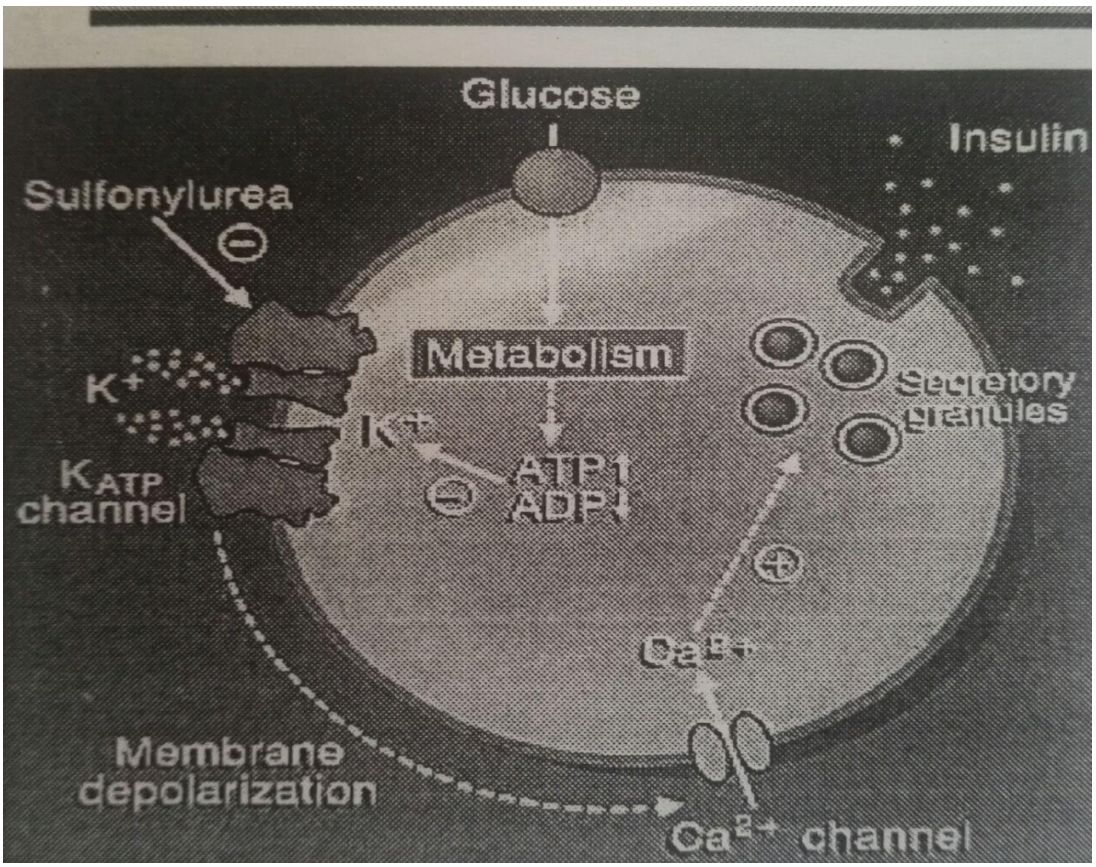
Gliclazide, Glipizide, Glipinclamide:

تعتبر هذه الأدوية من الأدوية التي تملك Potency عالية وجرعة أقل ومدة تأثير أطول، لذلك عند اختيار دواء لمريض سكري يراعى موضوع درجة ارتفاع مستويات الغلوكوز لديه.

ملاحظة: غليبورايد اسم تجاري للدواء لكنه طغى على الاسم العلمي و أصبح يعرف به.

آلية عمل مركبات السلفونيل يوريا:

- ترتبط مركبات السلفونيل يوريا مع قنوات البوتاسيوم المعتمدة على الـ ATP (ATP/K^+ channel) الموجودة على الجدار الخلوي لخلايا بيتا البنكرياسية.
- يثبط هذا الارتباط خروج شوارد البوتاسيوم إلى خارج الخلية وبالتالي تثبيط حصول فرط استقطاب مما يجعل وسط الخلية الداخلي أكثر إيجابية وبالتالي يحدث نزع استقطاب DEpolarization (نزع الاستقطاب الإيجابي للغشاء الخارجي).
- تؤدي عملية إزالة الاستقطاب هذه Depolarization إلى فتح قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج ودخول شوارد الكالسيوم إلى داخل الخلية.
- زيادة الكالسيوم داخل الخليوي يؤدي إلى زيادة اندماج حبيبات الأنسولين مع غشاء الخلية وبالتالي زيادة في إفراز طليعة الأنسولين pro-insulin الذي يتحول بالدم إلى أنسولين ويعطي التأثير المطلوب.



إذاً الآلية هي:

تثبيط خروج شوارد البوتاسيوم ⇐ جعل وسط الخلية الداخلي أكثر إيجابية ⇐ نزع استقطاب ⇐ فتح قنوات الكالسيوم ودخولها لتحرّر الأنسولين من داخل حويصلاته.

- انتبه عزيزي المشاهد إلى موقع اتحاد مركبات السلفونيل يوريا مع المستقبلات على خلايا بيتا البنكرياسية، فهي تتحد على مستوى القناة بحد ذاتها تمييزاً لهذه المركبات عن مركبات من نفس المجموعة ونفس مبدأ العمل وهي مجموعة الميغليتينايد الذي يرتبط إلى مستقبلات على الخلايا المجاورة لقنوات البوتاسيوم[4].
- إنّ اتّحاد هذه المركبات مع المستقبلات بشكل مباشر هو الذي أعطانا القوة الدوائية لهذه المجموعة ومدة التأثير الطويلة Duration of Action.

من الآليات المذكورة ((غير المؤكدة)) في عمل مركبات السلفونيل يوريا بالإضافة للآلية السابقة:

A. تزيد من تحسس خلايا بيتا للغلوكوز.
B. تحد من إنتاج الغلوكوز في الكبد.
C. تنقص من تحلل الدهون وبالتالي تمنع من تشكل الحموض الدسمة ومن تصلب الشرايين المحيطية وحتى القلبية.
D. تنقص من تصفية الأنسولين على مستوى الكبد، وبالتالي زيادة عمره النصفي وبقائه لفترة أطول ضمن الدوران بتراكيز أعلى.
E. تساهم في إغلاق ثقب الأوزون P:

تحيي الموتى.. ☠

يعني باختصار السلفونيل يوريا ولاد عالم وناس وجماعة محترمين إذا بشدو حيلن شوي زيادة بنزلولنا تكميلي وإداري ع 8 مواد :p

[4] السفلونيل يوريا يرتبط بالباب والميغليتينايد يرتبط بالشباك.

التأثيرات الجانبية والتحذيرات
Side effect and Cautions

A. على عكس المركبات الدوائية الحديثة فإنّ مجموعة السلفونيل يوريا قد تحرّض حالة نقص سكر دم كنتيجة لزيادة إنتاج وتحرّر الأنسولين، وهذا يحدث عادة إذا كانت الجرعة عالية جداً أو في حال أخذ المريض الدواء بدون وجبات غذائية.

♥ لذلك يُفضّل أن تؤخذ مركّبات السلفونيل يوريا مرة واحدة يومياً في الصباح[5] وقبل وجبة الإفطار بنصف ساعة (بعض المدارس ذكرت أنها يجب أن تؤخذ عند البدء بوجبة الإفطار)، ويفضل الانتظار ساعة بالمنزل بعد أخذها وقبل البدء بالنشاطات الفيزيائية (عامل بناء، سائق باص) خوفا من حالة نقص سكر.

عند المرضى الذين يتعالجون بهذه الزمرة نراقب دوماً أعراض انخفاض سكر الدم التي ممكن أن تحصل وهي:

رجفان Shakiness (ارتجاف الصوت وضعف) – تسرع قلب – ضعف – تذمّر ومشاكسة ونزف واضطراب في المزاج Crankiness – جوع – ألم في الرأس – قلق – دوخة – قشعريرة وبرد – نخر ووخز في أصابع اليد والقدم – تعرق – عدم التمكن من متابعة الكلام.

♥ إذا شعر المريض بهذه الأعراض فعليه أن يتناول سكاكر سريعة التأثير ويجب الاستعجال قدر الإمكان خوفاً من دخول المريض بحالة Coma، حيث يقع بحالة مشابهة لحالات الصرع بعد عدة دقائق من حدوث نوبة هبوط سكر الدم، ومن ثم تنتهي بالغيبوبة.

من المصادر الجيدة للسكر:
3 – 4 أقراص من الغلوكوز، نصف كوب عصير فواكه أو مياه غازية عادية، فهي تحوي كميات كبيرة من السكريات سهلة الامتصاص.

[5] حيث من الخطر أن تعطى السلفونيل يوريا ليلاً فإذا حدثت نوبة انخفاض سكر فلن تلاحظ الأعراض والدفن تاني يوم الصبح بإذن الله 3>__3>

♥ يُخضع مرضى السكري عند حدوث نوبة هبوط السكر إسعافياً لمحلول غلوكوزي بالإضافة لكلور الصوديوم (لأنه مؤهب لحدوث انخفاض الضغط) والغلوكاغون الذي سيحول الغليكوجين المختزن إلى غلوكوز ويدعم التأثير العلاجي حتى يكون مريضنا بخير وما يتأثر بكميين الغيبوبة.

B. كما هو الحال بالنسبة للأنسولين فإن مركبات السلفونيل يوريا قد تحرّض زيادة في الوزن لأنها تزيد من مستويات الأنسولين وبالتالي استخدام الغلوكوز ونواتج التمثيل الغذائي الأخرى المزوّدة بالطاقة،

C. انزعاجات بطنية abdomen upset.

D. اندفاعات جلدية skin reactions.

E. آلام في الرأس.

F. بول غامق.

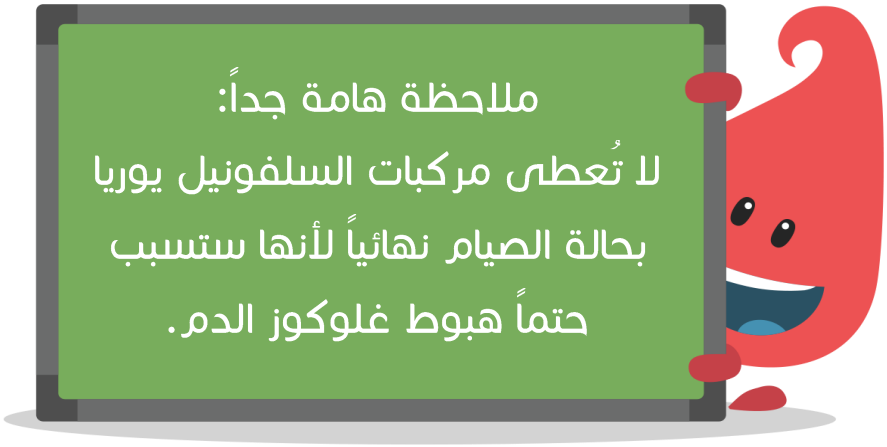
G. تفاعلات فرط تحسّس Hypersensitivity reactions، نظراً لاحتواء هذه المركبات على جذور كبريتية في تركيبها، وبالتالي يمكن أن تسبب بعض التحسسات عند المرضى المتحسسين من الكبريت، و تعالج هذه الحساسية بـ أمبولة Long-term من الكورتيكوستيروئيدات.

ملاحظة تتعلّق بالتحسس من مركّبات السلفونيل يوريا:

♥بداية نقوم بإعطاء المريض جرعة وحيدة وننتظر مدة 24 ساعة ثم 48ساعة، في حال عدم وجود اختلاطات أو تحسس (صداع، سيلان أنف، اندفاعات جلدية، احمرار عين..) نتابع النظام العلاجي.

♥في حال معاناة المريض من تحسس نوقف الدواء فوراً، لكن إذا كنا مضطرين لاستخدامه نبدأ بنصف مضغوطة ثم نصف مضغوطة 3 – 4 مرات ثم مضغوطة كاملة لكي يعتاد المريض على الدواء، ونضيف للنظام العلاجي دواءاً مضاداً للتحسس anti – allergic كنوع من الوقاية أو كورتيكوستيروئيدات لتخفيف أعراض التحسس.

التحذيرات Cautions:



- احذر من مشاركة السلفونيل يوريا مع المركبات التي تخفي أعراض Hypoglycemia مثل حاجبات بيتا، وتستمر هذه المركبات بإخفاء أعراض نقص السكر حتى يصل سكر الدم إلى 10ملغ/دل. (يعني إذا مالحقناه عالمشفى بسيروم سكري فالكمين مو بخير أبداااا).
- السلفونيل يوريا تطرح عن طريق الكبد والكلية فنهتم بشكل شديد بوظائفها حيث أنّ أي فشل في الوظيفة الكلوية أو الكبدية يزيد من خطورة انخفاض سكر الدم، ويُعتبر مضاد استطباب.
- من المحتمل أن يكون لمركبات السلفونيل يوريا تأثيرات مشوّهة للأجنة أو مجهضة، لذلك لا يمكن استخدامها أثناء الحمل أو عند المريضة التي ترغب بالحمل قبل ثلاثة أشهر من التوقّف عن استخدام الدواء، وكذلك الحال عند الأم المرضع.

حيث تعطى الحامل الأنسولين أو مشابهات الأميلين أو مشابهات GLP-1 أو مثبطات SGLT2

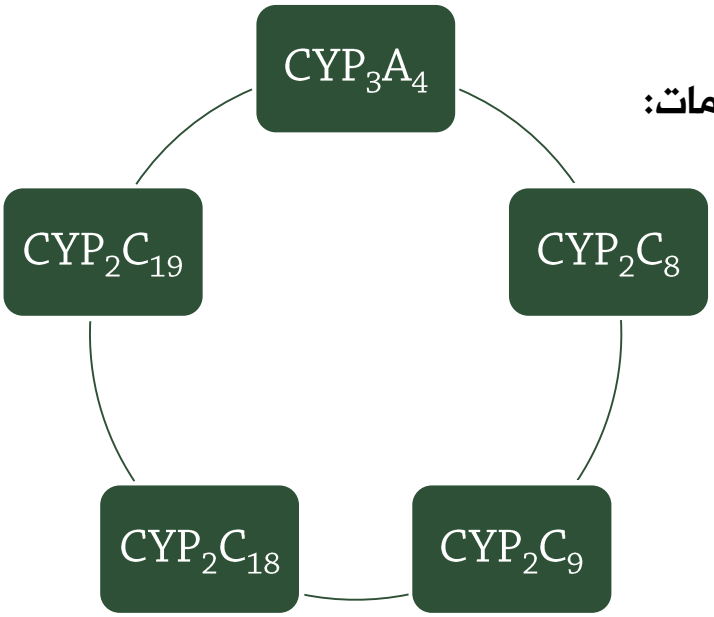
- وبما أنّ خافضات السكر الفموية الأخرى أيضاً لا يمكن استخدامها في مثل هذه الحالات، فالعلاج النموذجي الموصى به للحوامل أو للمصابين بفشل كبدي أو كلوي هو الأنسولين (بعد فشل الحمية والتمارين الرياضية لوحدها في ضبط غلوكوز الدم)، على الرغم من أن بعض المركبات الحديثة يمكن أن تشكل خيارات أفضل.
- تطالب الـ FDA بالتحذير من أن مركبات السلفونيل يوريا تزيد من خطر الموت بالأمراض القلبية الوعائية.

إذاً:

- ← قبل البدء بإعطاء أحد مركّبات السلفونيل يوريا أطلب من مريضي إجراء تحليل لوظائف الكبد والكلية وإجراء تخطيط قلب كهربائي ECG، وذلك لأنه من الضروري جداً إعادة ضبط الجرعات الدوائية من هذه المجموعة لدى مرضى الاضطرابات الكبدية أو الكلوية أو القلبية.
- ← كما أنّه من الضروري أن نطلب من المريض إجراء فحوصات كبديّة وكلوية كل ستة أشهر لإعادة ضبط الجرعة الدوائية إن تسببت هذه المادة الدوائية بتلف معيّن في الكبد أو الكلية.

التداخلات الدوائية Drug Interactions:

- مركب السلفونيل يوريا هو مركب حمضي ضعيف و له معامل استخلاص كبدي منخفض E ↓
- ويستقلب كبديا بواسطة أنزيمات:



- أي أنّ المركّبات التي تحرض هذه الأنزيمات تعمل على خفض تركيز السلفونيل يوريا الدموي و بالتالي خفض الفعالية.
- أمّا المركّبات الدوائية المثبطة لها فترفع تراكيزه الدموية و بالتالي ترفع فعاليتها و تزداد سميتها.

طبعا متل ما نحنا نسينا أكيد نسيتوا أنو لما تكون E_{low} التصفية تتعلق ب C_{int} Fug
وبالتالي عند التحريض تزداد التصفية وتقل التراكيز الدموية وعند التثبيط تنخفض التصفية وتزداد التراكيز الدموية وسيرتفع خطر حدوث hypoglycemia كمثال على محرضات هذه الأنزيمات الريفامبيسين

- <u>أمّا فيما يتعلق بالإزاحة من بروتينات البلازما:</u>

هذه المركبات تملك E↓ منخفض وأيضاً أي إزاحة لهذه المادة من بروتينات البلازما (Fu ↑) سيؤدي إلى زيادة التصفية (يرتبط السلفونيل يوريا ببروتينات البلازما الألبومين: α1, α2, β1, β2)، فأي مادة دوائية حمضية أقوى منه قادرة على إزاحته من بروتينات البلازما، عندما تشارك معه نتابع تراكيز السلفونيل يوريا لأنها ستزيد من تراكيزه الحرة التي ستتجه إلى أعضاء الإطراح و بالتالي نقص بفعاليته، ومن هذه الأدوية:

- أستيل حمض الصفصاف.
- الفيبرات Fibrates.
- السلفوناميدات sulfonamides.

ملاحظة:

- يجب أن أضبط الجرعة تبعاً لتغير تصفية المادة الدوائية.

الأدوية التي تزيد تحمّل الغلوكوز سوءاً/ تُنقص تحمل الغلوكوز وتعاكس تأثير أدوية السكري تتضمن:

- الستيروئيدات القشرية
- مانعات الحمل الفموية Oral contraceptives وغيرها من الإستروجينات
- الإيزونيازيد
- الهرمونات الدرقية

- يصبح مريضي يعاني من Type 2 و سكري ثانوي ناتج عن استخدام هذه الأدوية فتصبح عملية التحكم الكامل للغلوكوز أكثر صعوبة أو حتى في حال استخدام أدوية تخفض مستويات الغلوكوز أيضا أجد صعوبة في ضبط الجرعة الدوائية.
- لذلك يجب زيادة جرعة أدوية السلفونيل يوريا بهذه الحالات لكي نعاكس ارتفاع الغلوكوز الناجم عن مرض السكري وعن الأدوية السابقة.

عند مرضى القلب يفضل عدم مشاركة مجموعة السلفونيل يوريا مع المجموعة الثالثة TZD (وليس مرضى الشرايين والأوردة) حيث أدت هذه المشاركة إلى وفيات عند هؤلاء المرضى

- يجب الحذر من مشاركة السلفونيل يوريا مع الأدوية الأخرى الخافضة للغلوكوز ودقة ضبط الجرعة خوفاً من حصول hypoglycemia

سنتحدث عن مركبين من مركبات الجيل الثاني للسلفونيل يوريا:

1. Glibenclamide (Glyburide):

- هي المادة الأكثر انتشاراً واستخداماً.

التأثيرات الجانبية ومضادات الاستطباب:

- يعتبر هذا الدواء سبباً رئيسياً لهبوط سكر الدم المحرَّض بالأدوية.
- لوحظ عند استعماله حدوث حالات من الركود الصفراوي Cholestatic.
- مضادات استطباب عند المصابين بعوز أنزيم G6PD (مرضى الفوال).
- يُباع بجرعات 1.25 – 2.5 – 5 ملغ، بشكل أقراص وشرابات.
- عند استعمال هذا الدواء فالمريض بحاجة إلى مفرغات صفراء بشكل دوري كل 6 أشهر.

2. Glipizide:

- يُعطى هذا المركب بجرعات 5 و 10 ملغ وبشكل XL (extended release) ذو تحرر مديد بجرعات 2.5 و 5 و10 ملغ.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics:

تستقلب هذه المركبات بالطور الثاني phase 2 من أطوار الاستقلابات الكبدية:

- أي بالاقتران أو الانضمام الغلوكوروني بعد الأكسدة بالطور الأول
- وبالتالي فإن إعطاء مركب يتنافس على الانضمام الغلوكوروني مع أدوية السلفونيل يوريا سوف ينقص من استقلاب هذه الأدوية بالاقتران وبالتالي زيادة التراكيز الدموية لها.

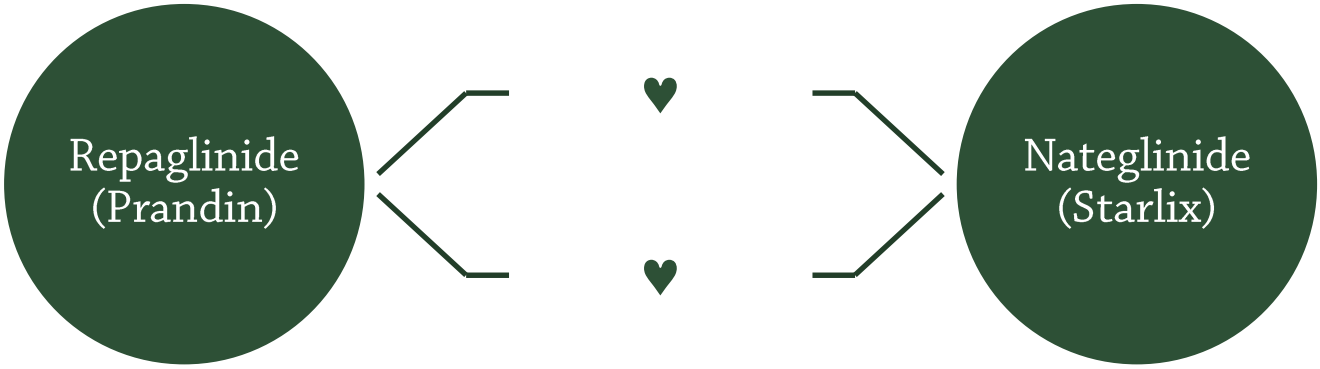
كما أنّ مركبات السلفونيل يوريا تُطرح عن طريق الكلية بالَيتين:

الارتشاح الكبيبي والإفراز الأنبوبي...

وبالتالي هنالك مجموعات دوائية أخرى يمكن أن تثبط من الإفرازات الأنبوبية مما يؤدي إلى ارتفاع التراكيز الدموية لمركّبات السلفونيل يوريا وزيادة خطر حدوث هبوط سكر الدم مما يستدعي إنقاص الجرعة.

وأبرز مثال على هذه الأدوية هو الأسبيرين أو الأدوية الحمضية بشكل عام، فالأسبيرين أشد إفرازاً أنبوبياً من مركبات السلفونيل يوريا، ومضغوطة أسبيرين واحدة كافية لإحداث نوبة هبوط سكر الدم عند مريض يُعالج بمركبات السلفونيل يوريا.

الميغليتينايد Meglitinides:



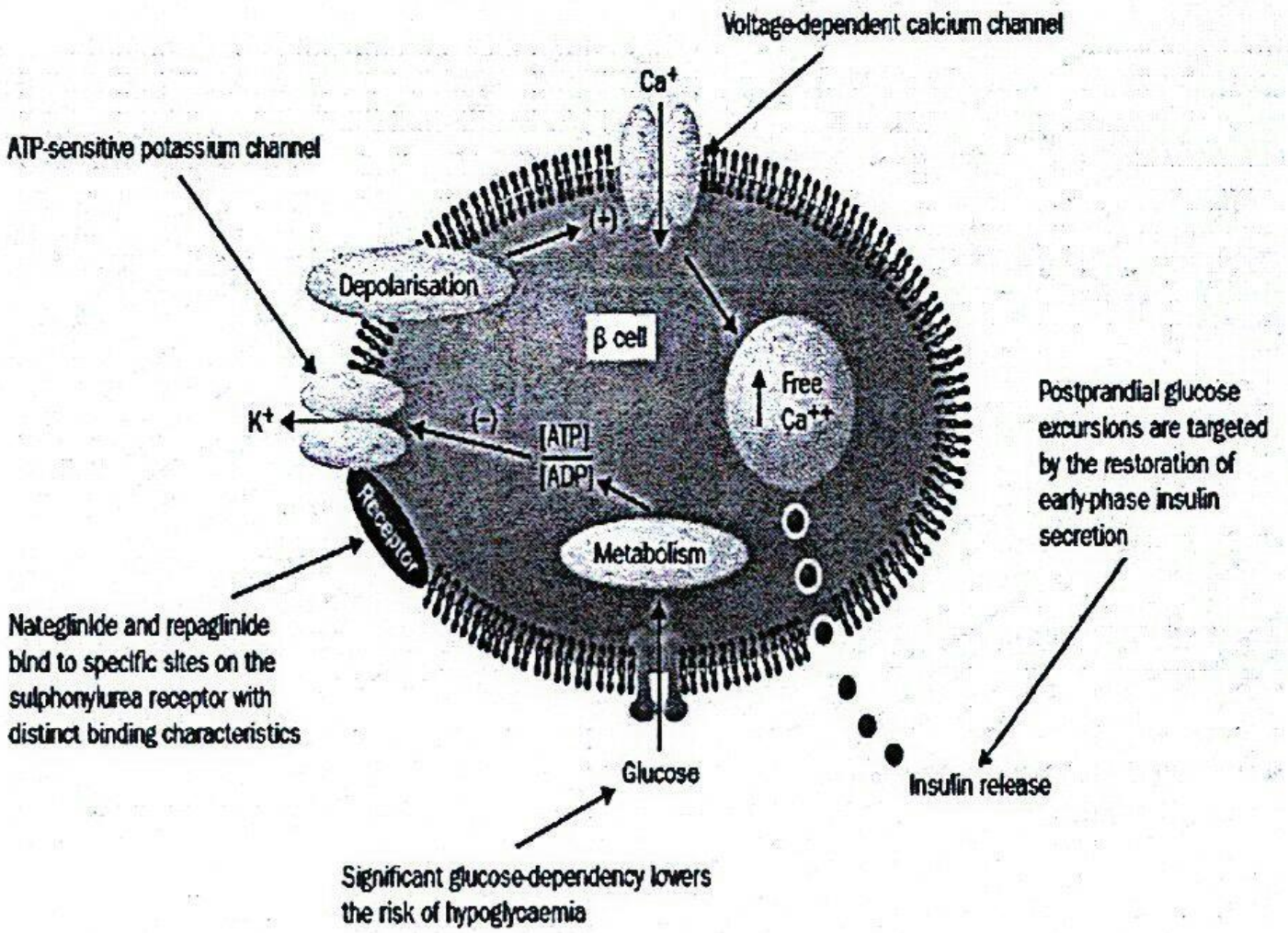
أو المجموعة المسماة أحياناً بـ para sulfonylurea

آلية تأثير الميغليتينايد:

- تعمل مجموعة الميغليتنيد على البنكرياس لتعزز قدرته على إفراز الأنسولين.

تكون آلية عمل الميغليتينايد على خلايا بيتا البنكرياسية بشكل مماثل لآلية السلفونيل يوريا ولكنها لا ترتبط بقناة البوتاسيوم مباشرة وإنما بمستقبلات مجاورة للقناة كما ستشاهدون بالصورة التالية↓

- وبنفس آلية العمل ستقوم بنزع استقطاب الخلية ودخول شوارد الكالسيوم وتحرير طليعة الأنسولين والتي ببعض الشعوذة ستتحول للأنسولين.



إنّ تأثير الـ Repaglinide (Prandin) والـ Nateglinide (Starlix) قصير الأمد ويبلغ ذروته peak خلال ساعة واحدة، ولهذا السبب، تُعطى هذه المركبات 3 مرات في اليوم قبل الطعام بنصف ساعة،

عكس مركبات السلفونيل يوريا ذات فترة التأثير الطويلة والتي كانت تُعطى مرة واحدة باليوم قبل وجبة الإفطار.

✷ وبما أنّ الميغليتينايد ترفع من مستويات الأنسولين في الدم فإنها قد تسبب Hypoglycemia، ولكن تشير الدراسات إلى أنّ حدوث هذه الحالة مع الميغليتنايد أقل تواتراً بكثير من حدوثها مع السلفونيل يوريا، فلا مجال للمقارنة بينهما، رغم ذلك لا يجوز إطلاقاً التلاعب بجرعة هذه المركبات.

إنّ زمرة الميغليتينايد تملك قوة تأثير↓ أقل وفترة تأثير↓ أقل بالمقارنة مع السلفونيل يوريا للسببين التاليين:

- الميغليتينايد لا ترتبط إلى قنوات البوتاسيوم بشكل مباشر فلا تملك قوة تأثير كما السلفونيل.
- ألفة الميغليتينايد لمستقبلاتها أقل من ألفة السلفونيل يوريا لقناة البوتاسيوم.

ومن أجل هذه الخواص تم استعمال هذه الزمرة عند المرضى الذين لديهم ارتفاع الغلوكوز بشدة متوسطة وبالتالي تخفيض خطر حدوث hypoglycemia

1. Repaglinide (Prandin):

يُخفض قيم غلوكوز الدم

- الصيامي بمقدار 61 ملغ/دل
- بعد الوجبات (العشوائي) post meals بمقدار 100 ملغ/دل

ولأنّ تأثير البراندين قصير ويُعطى قبل الوجبات مباشرة

- فإنه يفيد بشكل خاص في خفض سكر الدم بعد وجبات الطعام دون الميل لخفض مستويات السكر الصيامي إلى نفس الدرجة.

إذاً تمتلك مجوعة الميغليتينايد ميزة رائعة بأنها تكون:

- قوية في خفض غلوكوز الدم العشوائي (بعد الوجبات) أكثر من غلوكوز الدم الصيامي

وهذا ما أكدّ على أنّ الأثر الجانبي المتمثل بحدوث هبوط سكر الدم قليل مقارنة بمجموعة السلفونيل يوريا.

✹ تبلغ الجرعة البدئية من البراندين:

0.5 ملغ قبل كل وجبة طعام	وممكن زيادتها حتى 4 ملغ
حيث تبلغ الجرعة اليومية العظمى منه 16 ملغ،	وفي حال عدم الاستفادة تستبدل بمادة دوائية جديدة.

جرعة البالغين Dosing:

✹ يُعطى فموياً لمرضى السكري من النمط الثاني على النحو التالي:

يُعطى المرضى غير المعالجون سابقاً أو الذين يملكون خضاب غلوكوزي HbA_{1c} بقيمة أقل من 8٪:	• جرعة بدئية 0.5 ملغ قبل كل وجبة، ونستمر بذلك على الأقل فترة شهرين حتى تصل هذه المركبات إلى حالة الثبات Css. • في حال عدم الاستفادة ننتقل إلى 1 mg
يُعطى المرضى المعالجون سابقاً بعوامل خافضة للسكر أو الذين يملكون قيمة خضاب غلوكوزي HbA_{1c} مساو أو أكبر من 8٪ :	• جرعة بدئية 2 ملغ أو 3 ملغ قبل كل وجبة • ويمكن الوصول إلى 4 ملغ دون خوف

ملاحظة هامة:

يجب أن أنتظر فترة شهرين إلى ثلاثة أشهر (الفترة اللازمة لانتهاء طور التراكم والوصول إلى Css) وسطياً عند البدء بإعطاء مركّب البراندين:

- **وبعدها أقوم بتحليل غلوكوز الدم فإذا بقي مرتفعاً أعود وأضبط الجرعة بما يتناسب مع الارتفاع الحاصل حتى الوصول إلى المستويات الطبيعية، بحيث لا تتجاوز الجرعة 16 ملغ خلال 24 ساعة.**

يُستخدم البراندين بحذر عند مرضى الاضطرابات الكبدية أو الكلوية:

- **فأدوية مجموعة الميغليتينيد تشابه مجموعة السلفونيل يوريا من حيث التأثير والتأثر بالكلية والكبد، وضبط الجرعات الدوائية لا بد منه عند هؤلاء المرضى، ولا بد من متابعة وظائف القلب أيضاً ECG.**

- **فإنّ أي إنتان بولي سيؤثر على تصفية المادة ويسبب رفع مستوياتها في الدم.**
- **قد يتسبب البراندين بمستويات غير طبيعية منخفضة من سكر الدم، وفي حال بقي سكر الدم منخفضاً بشدة قد يؤدي ذلك إلى:**

التعرّق – رُعاش tremor – التخليط Confusion وربما يؤدي إلى الغيبوبة Coma والاختلاجات Seizures.

- **وهنا إمّا أن أسعف المريض إلى المشفى فوراً أو أن أعطيه سكاكر حاوية على غلوكوز سريع الامتصاص.**

إذا ظهرت أعراض انخفاض سكر الدم عند المريض (تعرق، عصبية، تسرع قلب..) بعد إعطاء هذا الدواء رغم أنه يستعمله بشكل صحيح (جرعة صحيحة وقبل الوجبات) عندها نوقف الدواء فوراً ونتأكد من وظائف الكلية والكبد.

التأثيرات الضارة Adverse Reactions ADR:

- آلام في الرأس والعضلات والمفاصل، وقد تترافق مع إنتانات في الجيوب Sinus عند بعض الأفراد وضيق في التنفس.
- إنتانات في السبيل العلوي التنفسي (جرثومية أو فيروسية)، مغص، إسهال، إمساك، اضطرابات ومشاكل في الأسنان (تبقعات وتغيرات بشكل الأسنان)، إنتانات في المجاري البولية UTI خاصة عند النساء حيث يقوم بتنشيط جراثيم الـ E.coli في المجاري البولية.

ممكن التأقلم مع هذه التأثيرات (عدا الإنتانات) بعد شهر إلى شهر ونصف من بدء استخدام الدواء.

مضادات الاستطباب Contraindications:

- يجب ألا يُعطى البراندين للحوامل أو الأمهات المرضعات[6].
- يجب التعامل بحذر مع الكبار في السن خصوصاً الذين تتجاوز أعمارهم 70 سنة، حيث أن الوظيفة الكبدية والكلوية تكون في أدنى مستوياتها وبالتالي التصفية ضعيفة ويخشى من حدوث ارتفاع للتراكيز الدموية للبراندين وبالتالي خطر حدوث hypoglycemia.

فيجب ضبط الجرعة تحاشياً من انخفاض التصفية.

- فرط الحساسية للـ Hypersensitivity to Repaglinide.
- الحمّاض الكيتوني السكري Diabetic Ketoacidosis المترافق أو غير المترافق مع غيبوبة (يُعالج بالأنسولين).
- السكري من النمط الأول المعتمد على الأنسولين IDDM.

[6] تذكرة من الدكتور بتصنيف الفئات العمرية الأحدث حتى الآن:
- من لحظة الولادة حتى الشهر الأول حديثي ولادة neonate.
- من الشهر الأول حتى السنتين رضيع infant.
- من السنتين حتى 6 سنوات child.

❖ **الاستخدام بالمشاركة مع الـ Gemfibrozil والـ Itraconazole، حيث تنافس هذه المركبات دواء البراندين على تفاعلات الانضمام (الاقتران) الخاصة بالطور الثاني من أطوار الاستقلاب الكبدي مما يزيد من تراكيز البراندين الدموية.**

تذكرة نمبر 1:

- **تكون وظيفة الكلية أعلى ما يمكن في عمر السنة ثم تبدأ بالانخفاض**
- **وبعمر 70 سنة وفوق تكون الوظيفة الكلوية 20% من الوظيفة الطبيعية**
- **وبعمر 90 سنة تصل إلى 10%.**

تذكرة نمبر 2:

- **الوظيفة الكبدية تكون أعلى ما يمكن في عمر السنتين.**

التداخلات الدوائية Drug Interactions:

❖ **يتداخل الريباغليناید (البراندين) مع الأدوية الأخرى، حيث أن E لهذه المادة الدوائية منخفضة.**

❖ **يُستقلب الريباغليناید بأنزيمات السيتوكروم CYP2C8 و CYP3A4 بشكل رئيسي:**

محرضات CYP_2C_8:	مثبطات CYP_2C_8:
قد تُنقص من مستويات وتأثير الريباغليناید، وكمثال على هذه المحرضات:	**قد تزيد من مستويات وتأثيرات الريباغليناید، وكمثال على هذه المثبطات:**
الكاربامازيبين Carbamazepine **الفيئوباربيتال** Phenobarbital **الفينتوئين** Phenytoin **الريفامبين** Rifampin **الريفابنتين** Rifapentine **السيكلوباربيتال** Secobarbital	**أتازانافير** Atazanavir **الريتونافير** Ritonavie

A. قد تزيد الصادات الحيوية من زمرة الماكروليدات (كلاريترومايسين، إريترومايسين، تروليااندومايسين Troleandomycin، والأزيترومايسين) من تراكيز الريباغلينيد عن طريق تثبيط استقلابه الكبدي ، وبالتالي احتمال حدوث Hypoglycemia.

ملاحظة:
ما من مريض يتعاطى الماكروليدات إلا و تنقص عنده الفعالية الأنزيمية الكبدية.

B. مانعات الحمل الفموية Contraceptives قد تزيد من تراكيز الريباغلينيد، كما يمكن للريباغلينيد أن يزيد من التراكيز المصلية لمانعات الحمل الفموية (البروجستين) وبالتالي الخوف من حدوث سرطانات عند المرأة، أي التأثير متبادل بين الدوائين A ↔ B bi-direction.

وهو تفاعل تآزري وتعطى بهذه الحالة تراكيز أدنى من الايتينيل استراديول وتضبط جرعة الريباغلينيد.

C. قد يرفع الترميتوبريم Trimethoprim والسلفاميتوكسازول من تراكيز الريباغلينيد، لذا يتوجب مراقبة سكر الدم بحذر.

ما هي الاحتياطات Precautions الواجب أخذها عند تناول هذا الدواء؟

- ❖ الحذر عن استخدامها للمسنين ولمن يعاني من أمراض كلوية وكبدية وقلبية.
- ❖ الامتناع عن القيادة في حال كانت مستويات سكر الدم لديه متدنية لأنه يكون معرّضاً للحوادث، وكذلك يُمنع القيام بأعمال خطرة أو تحتاج لدقّة وتركيز.
- ❖ تجنب الغريفون Grapefruit وعصائره.
- ❖ تجنّب الكحول (النبيذ، البيرة، الخمر).
- ❖ يجب إخبار مقدّمي الرعاية الصحية في حال الحمل أو التخطيط للحمل.

لا تعطى هذه الزمرة إطلاقاً في حالة الصيام.

المشاركات الدوائية:

- تم استخدام Repaglinide بالمشاركة مع مجموعة البيغوانيدات كالميتفورمين.
- حيث تعطى الريباغليناید ثلاث مرات (صباحاً ظهراً مساءً) وتعطى الميتفورمين جرعة وحيدة مساءً.
- هذه المشاركة قللت من ظاهرة التموج التي تبديها هذه المركبات فيما لو أُعطيت لوحدها.

2. Nateglinide (Starlix):

طوِّر هذا الدواء عن Repaglinide لكن الـ Potency و Duration of action تكون أكبر لـ Repaglinide .

Nateglinide أقل قوة potency وأقل فترة تأثير من ريباغليناید.

- يملك الناتيغليناید ذات التأثيرات الجانبية والتداخلات التي يملكها البراندين.
- جرعته ثابتة وهي 120 ملغ (3مرات في اليوم) ولا حاجة لتعديلها مهما كان وضع المريض.
- لا علاقة لسؤال المريض عن إذا تناول سابقاً أدوية سكّري ولا عن الخضاب الغلوكوزي بالجرعة.
- ما يسببه هذا الدواء من هبوط في غلوكوز الدم يُعتبر نادراً جداً مقارنة مع البراندين ومجموعات السلفونيل يوريا.
- كما أنّ هذا الدواء يُعد آمناً نسبياً للاستعمال من قبل المصابين بخلل في الوظيفة الكلوية، وبالتالي لا تسبّب هذه المادة تخرّباً بالنفرونات الكلوية وهي آمنة لمن أصبح لديه قصور كلوي.

التداخلات الدوائية Drug interactions:

يُستقلب الدواء بنفس الأنزيمات التي تستقلب البراندين، وطرق الإطراح ذاته للمركبين.

محرّضات CYP2C9:	مثبطات CYP2C9:
قد تخفض من مستويات وتأثيرات الناتيغلينايد، وكمثال على هذه المحرّضات:	قد تزيد من مستويات وتأثيرات الناتيغلينايد، وكمثال على هذه المثبطات:
الكاربامازيبين Carbamazepine الفينوباربيتال Phenobarbital الفينتوئين Phenytoin الريفامبين Rifampin الريفابنتين Rifapentine السيكوباربيتال Secobarbital	ديلافيردين Dilavirdine فلوكونازول Fluconazole كيتوكونازول Ketoconazole مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs السلفوناميدات والتولبوتاميد Tolbutamide

سؤال:

مريض سكري موضوع على الغليكلازيد، عند إجراء التقييم السنوي لوظائفه الكلويّة لوحظ وجود اضطراب واضح بهذه الوظائف، ما هو الإجراء الأمثل بمثل هذه الحالة؟؟؟!!!

❖ **يجب استبدال الغليكلازيد بالناتيغلانيد.**

ملاحظة:

بالنسبة للأنزيمات الكبدية:

$3A_4$, $2C_{19}$, $2C_{18}$, $2C_8$, $2C_9$

غالباً وليس دائماً، أي مركب يحرض أياً من هذه الأنزيمات يحرض الأنزيمات الباقية وكذلك الأمر بالنسبة للمثبطات إلا بعض الاستثناءات ^^

مقارنة بسيطة بين مجموعة السلفونيل يوريا ومجموعة الميغليتينايد

السلفونيل يوريا	الميغليتينايد
ذات قوة potency عالية	أقل قوّة (حوالي 50 – 70٪ من قوة السلفونيل يوريا)
بدء تأثير بطيء	بدء تأثير سريع
فترة تأثير طويلة ← فتُعطى مرة واحدة في اليوم.	فترة تأثير قصيرة ← فتُعطى 3 مرات يومياً
ترتبط بقناة البوتاسيوم بشكل مباشر	ترتبط بالمستقبل المجاور للقناة
الأثر الجانبي المتمثل بهبوط غلوكوز الدم شائع	الأثر الجانبي المتمثل بهبوط غلوكوز الدم قليل
آلية التأثير ذاتها (تعزيز قدرة البنكرياس على إفراز الأنسولين)	
المجموعتان لا تُعطيان بحالة الصيام	
كلاهما يُستخدم بحذر عند مرضى القلب والقصور الكبدي والكلوي، ويجب تقييم وظائف الكلية والكبد وإجراء ECG في كل سنة من العلاج بهذه الأدوية لضبط الجرعة.	

المجموعة الثانية: الأدوية التي تُنقص كمية الغلوكوز المتحررة من الكبد:

البيغوانيدات Biguanides:

سنقتصر في دراستنا على الميتفورمين حيث أن بقية أدوية هذه المجموعة مسحوبة من الأسواق وهي:

Proguanil ← Buformin ← Phenoformin

حيث ترافق استخدامها مع حالة خطيرة هي الحمّاض اللبني Lactic Acidosis، فسُحبت من الأسواق، بينما مادّة الميتفورمين وبآخر دراسة إحصائية لها من قبل ADA سبّبت حماضاً لبنيّاً بنسبة 10000/1، وحتى أنّ الحالة الوحيدة ضمن العشرة حالات لم تكن بسبب الدواء لوحده، إنّما بسبب مشاركات دوائية خاطئة مع الميتفورمين.

الميتفورمين Metformin
(Glucophage, Metforal...):

- تم اكتشاف تأثير الميتفورمين صدفة عند دراسة علاج لسرطان الثدي في فرنسا على مادة تم استخلاصها من الخزامى.
- يتميز مركب الميتفورمين بقدرته الفريدة على إنقاص تصنيع وإنتاج وإفراز الغلوكوز من خلايا ألفا الكبدية.
- ولأنه لا يزيد من مستويات الأنسولين عندما يُستخدم لوحده فإنّه عادة لا يسبب Hypoglycemia، وبالتالي لا يوجد خوف هنا من هبوط غلوكوز الدم إذا أخطأ المريض أو إذا زاد من الجرعة.

✷ وبالإضافة إلى ذلك، يملك الميتفورمين تأثيراً يجعله قادراً على كبح الشهية suppress appetite، وقد يكون هذا التأثير ذو فائدة لدى مرضى السكري الذين يميلون لكسب الوزن.

آلية عمل الميتفورمين:

يعمل الميتفورمين بثلاثة طرق:

A. يخفض إنتاج الغلوكوز في الكبد (وهي الآلية الأساسية).

B. يمكن أن يخفض من امتصاص كربوهيدرات الغذاء عبر الأمعاء، مُشابهاً بذلك لتأثير المجموعة الدوائية الخامسة كالأكاربوز والميتغليتول التي سنتكلم عنها فيما بعد.. (آلية ثانوية).

C. يمكن أن يزيد من حساسية خلايا العضلات والكبد للإنسولين، مشابهاً بذلك المجموعة الدوائية الثالثة TZD (آلية ثانوية).

ممكن للميتفورمين أن يُستخدم لوحده أو أن يُشارك مع غيره من الأدوية الفموية أو الأنسولين.

✷ هاااااام ✷

✷ يُمنع استخدامه من قبل مرضى الخلل الوظيفي الكلوي (لا بضبط جرعة ولا بأي حال من الأحوال)
✷ يُستخدم بحذر مع مرضى الخلل الوظيفي الكبدي.

فوائد الميتفورمين Benefits:

✷ يخفض من مستويات الغلوكوز والأنسولين والتستوستيرون:

يمكن أن يكون دواء مساعد لمعالجات هرمونية عند المرأة المصابة بداء الشعرانية.
يمكن أن يساعد في علاج حب الشباب من خلال تخفيضه لمستويات التستوستيرون.

- **يعمل على منع أو تأخير الإصابة بالسكري:**

فإذا قمنا بإعطاء شخص تجاوز الثلاثين من العمر جرعة ميتفورمين 500 mg "يوم إي يوم لا"، يمكن أن نؤخّر من زمن بدء حدوث مرض السكري onset of diabetes إن حصل لدى المريض

وإن أُصيب بمرض السكّري بعد تناول هذه الجرعة البسيطة فلن يكون هذا المرض بنفس الشدّة فيما لو لم يستعمل الميتفورمين.

لكنها دراسة غير مثبتة مطلقاا!!!

الخلاصة: يمكن استعمال الميتفورمين بجرعة خفيفة وقائية.

- **ينظم الدورة الطمثية Menstrual cycle:**

واستخدامه من أجل المبيض متعدد الكيسات PCOS (Polycystic ovary Syndrome) لم يُثبت 100٪، لكن هنالك نتائج إيجابية لذلك حسب الدراسات.

- **يزيد من فرص الحمل.**
- **ينقص من خطر الإجهاض.**
- **ينقص خطر الإصابة بالسكري الحملي.**
- **ينقص الوزن:**

يمكن أن ينقص الوزن عند بعض الأشخاص ولكن لا يستعمل نهائياً من أجل إنقاص الوزن.

هذا العرض تم اكتشافه عند فئة قليلة 10% من الأشخاص الذين خضعوا للعلاج بالميتفورمين مع العلم أن هناك فئة زادت أوزانهم خلال فترة علاجهم به.

استخدام الميتفورمين لتخفيض الأوزان عند أشخاص غير مصابين بالسكري هو استعمال خاطئ خاطئ ويجب توعية المجتمع بذلك.

فوائد أخرى:

ممكن للميتفورمين أن يكون له دور في نجاح عمليات الإخصاب ضمن الزجاج Fertilization in vitro **وخفض كولسترول الدم وتحسين التزوّد بالطاقة.**

التأثيرات الضارّة Adverse reactions:

قهم anorexia **– غثيان وإقياء – ألم شرسوفي** epigastric **– حرقة الفؤاد** heartburn **– إسهال – فقر دم**

ملاحظة:
إنّ سبب القهم (فقد الشهية) هو ارتفاع بمستويات هرمون الليبتين Leptin، وهو الهرمون الذي يعطي قشرة الدماغ الإحساس بالشبع.
في حالات الجوع الشديدة تكون مستويات الليبتين معدومة و مع بدء تناول الطعام تزداد مستويات الليبتين تدريجياً حتى الوصول إلى مرحلة الشبع.

- زلّة تنفسية وضيق تنفّسي وإنتانات في السبيل التنفسي العلوي
- يخفض من مستويات فيتامين B12 بعد 6 أشهر من الاستخدام[7]
- أعراض مشابهة لأعراض الرشح
- وقد يسبّب حمّاض لبني
- تحسّسات جلدية واضطرابات في الأظافر
- ارتفاع مستويات الهيموسيستئين[8]
- تساقط الشعر بمنطقة الرأس[9]

[7] لتلافي هذا الموضوع يجب إعطاء المريض أمبولة vit B12 كل 6 أشهر ، لذلك قامت شركة سانوفي الفرنسية بإضافة 10 مكغ من vit B12 إلى كل مضغوطة ميتفورمين، كما أدخلت كبسولات نانوية تحوي زيوت مقوية للشعر لتلافي مشكلة تساقط الشعر.
[8] الهيموسيستئين: هو عبارة عن حمض أميني ارتفاعه له علاقة بالاحتشاءات القلبية وانسداد الشرايين التاجية و يربط حالياً بداء التوحد عند الأطفال.
[9] والبعض قال ليس فقط الرأس بل وشعر الجسد أيضاً.

- في دراسات حديثة لوحظ أن الميتفورمين يزيد من شدة وتطور مرض باركنسون (الخلل الرعاشي).
- وفي دراسات أحدث –_– لووحظ أن له تأثيرات تؤدي للعمى المبكر.
- ودراسات تازة أصدقائي لوحظ له تأثيرات تؤدي إلى الشيزوفرينيا.
- يؤدي إلى نقص فيتامين د بعد سنة من استخدامه.

تعقيب على الهوموسيستيئين:

هو عبارة عن حمض أميني ارتفاعه له علاقة بالاحتشاءات القلبية وانسداد الشرايين التاجية ويربط حالياً بداء التوحد عند الأطفال.

كما أن ارتفاع مستويات الهوموسيستيئين يؤدي إلى بيلة سيستيئينية، وبالتالي بالتآزر مع الميتفورمين سيحدث فشل كلوي من الدرجة الثالثة والرابعة، بالإضافة إلى احتمال حدوث حصيات كلوية، إضافة إلى أن الفشل الكلوي سيرفع ضغط الدم ويؤدي إلى تباطؤ العضلة القلبية وقد يؤدي ذلك إلى الوفاة.

مضادات الاستطباب Contraindications:

- الفشل القلبي وأمراض الكلية، الحمّاض الكيتوني، فرط الحساسية للميتفورمين.
- المرضى في عمر أكبر من 80 سنة، وخلال الحمل[10] والإرضاع Lactation.
- يجب إيقاف الميتفورمين قبل 24 – 48 ساعة من إجراء أي عملية تتضمن حقن وريدي للأصبغة dyes أو المواد المشعّة radiological (كالمواد المستعملة في دراسات الأشعة السينية X-ray على الكلية) أو أي عمل جراحي أو عملية تصوير للقناة الشوكيّة، ويمكن العودة لاستعمال الميتفورمين بعد هذه العمليات عندما يعود المريض للتبوّل بصورة طبيعية وتكون هذه الفترة لمدة أسبوع، فأي مادة غذائية أو دوائية أو صبغية[11] يمكن أن تنطرح عن طريق الكلية وتؤدي إلى أذية كلوية يجب إيقاف استخدام الميتفورمين بالتزامن مع تناولها.

[10] حيث يُصنّف ضمن المجموعة B ولم يثبت انتقاله عبر المشيمة للجنين ولم تظهر له تأثيرات مشوّهة للأجنّة، ولكن لم تنتهِ الدراسات السريرية لتحديد إمكانية استخدامه عند الحوامل.

[11] كل 1 ملغ من الأصبغة الصناعية تعني عمل مستمر للكلية 24 ساعة لمدة أسبوع أي إجهاد كبير للكلية وسيزيد من فرص حدوث الفشل الكلوي بسنّ الشباب.

التداخلات الدوائية Drug Interactions:

1. الأدوية التي تؤدّي إلى ارتفاع سكر الدم Hyperglycemia:

- كلّها قد تؤدي إلى سكري ثانوي وبالتالي صعوبة في السيطرة على غلوكوز الدم، فلا بدّ من إعادة ضبط الجرعات الدوائية بما يتناسب مع ارتفاع مستويات الغلوكوز الدموي.

أميلورايد amiloride - المورفين - البروكائيناميد procainamide - الرانيتيدين _ التريميتوبريم Trimethoprime - الفانكومايسين- الديجوكسين

- كما أنّ الأدوية التي تحرّض حدوث هبوط غلوكوز الدم (مثل السلفونيل يوريا) يمكن أن تزيد احتمالية حدوث هذا التأثير عند مشاركتها مع الميتفورمين.

2. الأدوية ذات الشحنة الموجبة (الطبيعة الحمضية) Cationic drugs:

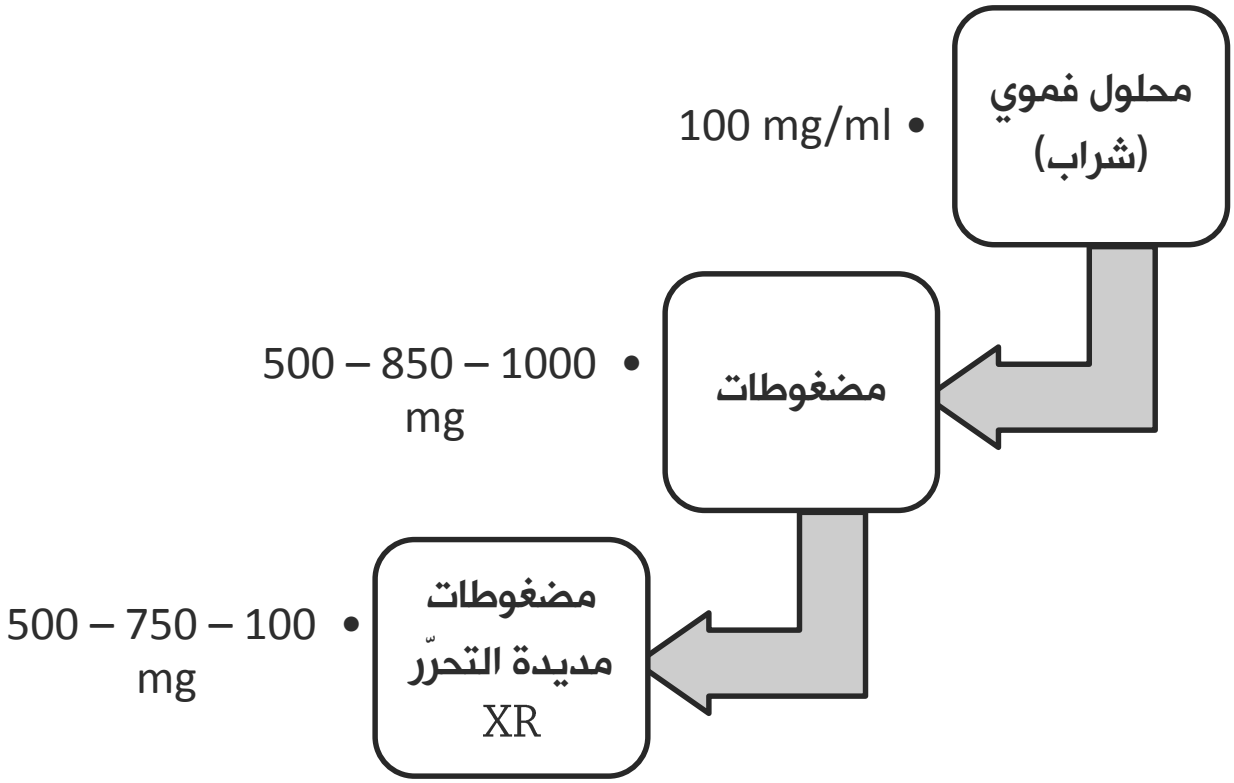
المدرات - الستيروئيدات القشرية - الفينوتيازين- أدوية الغدّة الدرقية - الإستروجينات - مانعات الحمل الفموية - الفينتوئين - حمض النيكوتيني - حاجبات قنوات الكالسيوم - الإيزونيازيد

- الميتفورمين يرتشح كبيبياً ويفرز أنبوبياً ، وبالتالي فإن أي دواء سينافس الإفراز الانبوبي للميتفورمين سيؤدي إلى ارتفاع في تراكيز الميتفورمين في الدم وزيادة تأثيره.
- نخشى من الأدوية ذات الهامش العلاجي الضيق كالديجوكسين الذي يثبط الإفراز الأنبوبي للميتفورمين ويرفع تراكيزه
- كما أن الميتفورمين يثبط الإفراز الأنبوبي للديجوكسين وارتفاع تراكيزه هو الأخطر لضيق نافذته العلاجية

3. السميتيدين + الفوروسيمايد:

- تزيد من تراكيز الميتفورمين في البلازما والدم.

الأشكال الجرعية Dosage forms:



الجرعة Dose:

يستغرق الميتفورمين أسبوعين إلى شهر لملاحظة الاستفادة العظمى منه (أي للوصول إلى Css).

[12] الجرعة 500 ملغ مضغوطات مديدة التحرر لم تعد تستخدم عالمياً للمعالجة إنما يقتصر استخدامها على الوقاية و أخذ الحيطة و الحذر مع الزمن، و هذه مجرد دراسات ولا يوجد توصيات معتمدة من قبل أي منظمة عالمية حول هذا الموضوع.

ملاحظة:

عند إعطاء الميتفورمين بمفرده يُفضّل أن يُعطى مساء قبل تناول وجبة العشاء، أما عند مشاركة السلفونيل يوريا مع الميتفورمين يُفضّل أن تؤخذ الجرعة صباحاً قبل تناول وجبة الإفطار، وذلك لأن إعطاء السلفونيل يوريا مع الميتفورمين قد يحرّض هبوط غلوكوز الدم وبالتالي نخاف من أن تأتي نوبة الـ hypoglycemia **أثناء النوم، والسبب الآخر هو أن مجموعة السلفونيل يوريا تمتلك تأثيراً على خفض الغلوكوز الصيامي** fasting glucose **أو غلوكوز ما بعدالوجبات** post meals glucose.

يجب ألا تتجاوز الجرعة اليومية من الميتفورمين 2400 ملغ إذا كانت وظيفة الكلية طبيعية.

ما هي الاحتياطات Precautions الواجب أخذها عند تناول هذا الدواء؟

- ☒ **يُستخدم بحذر في حال وجود عمليات جراحية.**
- ☒ **نوبة قلبية أو إنتان شديد أو سكتة** stroke**، أو إذا كان عمر المريض** 80 **سنة أو أكثر ولم يقم بفحص وظائفه الكلوية.**
- ☒ **إذا كان المريض يعاني من أمراض في الرئة عليه التحدّث مع مقدّمي الرعاية الصحية.**
- ☒ **ضعف في القلب** Weakened heart.
- ☒ **يجب الامتناع عن القيادة في حال كانت مستويات سكر الدم منخفضة لخطر التعرّض لحوادث.**
- ☒ **يجب الانتباه لشرب عصير الكريفون (مثبّط لأنزيمات السيتوكروم) فقد يُنقص من استقلاب الميتفورمين رافعاً من تراكيزه الدموية.**

المجموعة الثالثة: الأدوية التي تزيد حساسية الخلايا للأنسولين:

التيازوليدين ديون Thiazolidinediones (TZD):

تقوم مجموعة TZD بخفض سكر الدم عن طريق تحسين استجابة الخلايا الهدف للأنسولين، وبمعنى آخر زيادة حساسية هذه الخلايا للأنسولين.

الترو غليتازون Troglitazone (المادة الأم في هذه المجموعة):

تم سحب الترو غليتازون من الأسواق بسبب سميته الكبدية الشديدة، كما أنه سبب عدداً من الوفيات نتيجة مشاكله الكلوية والقلبية.

تتوافر الآن مركبات مشابهة تتميز بأنها أكثر أماناً وهي (الجيل الثاني):

بيوغليتازون Pioglitazone (Actos) – روزيغليتازون Rosiglitazone (Avandia).

آلية عمل TZDs:

سنتحدث عن آلية عمل الجيل الثاني: بيوغليتازون، روزيغليتازون.

- تقوم مركبات الـ TZD بتأثيرها المضاد للسكري عبر آلية تتضمن تفعيل المستقبل النووي من النمط المصاوغ PPARγ أو NR1C3.

(Peroxisome Proliferator activated receptor)

والذي يزيد من حساسية الخلايا للأنسولين (الخلايا الكبدية والعضلية والدماغية، وهي تشكل معظم خلايا الجسم)، فبمجرد اتحاد الأنسولين مع المستقبل PPARγ يحدث نزع استقطاب للخلايا و يدخل الغلوكوز إليها عن طريق الدم و ينقص التراكيز الدموية للغلوكوز.

- البيوغليتازون والروزيغليتازون يحرضان المستقبل النووي PPARγ فقط والذي يزيد حساسية الخلايا للأنسولين.

ذكرنا سابقاً إذا تذكرتوا أن مريض السكر لديه اختطارات وعائية وقلبية بسبب تصلب الشرايين المحيطية والاكليلية القلبية....
كما أن العلاج بالمركبين السابقين يؤدي إلى هشاشية عظام.

- **المستقبل النووي PPARα المتواجد في الدماغ والقلب والعظام بشكل أساسي يؤدي تحريضه إلى تخفيض TG والكوليسترول وخطر تصلب الشرايين ويُلغي التأثيرات التي تحدث هشاشية العظام.**

- **ومن أجل تحقيق الفعالية مع تجنب الاختطارات السابقة تم تطوير مركب Saroglitazar الذي يحرض كلا المستقبلين PPARγ و PPARα عن طريق إضافة حمضين أمينيين إلى مجموعة الغليتازون وتحويلها إلى مجموعة غليتازار.**

مركبات TZD:

- **تنقص من مقاومة الأنسولين.**

إذاً مركب Saroglitazar
زاد حساسية الخلايا للغلوكوز وبالتالي خفضت مستويات الغلوكوز بالدم (تحريض المستقبل PPARγ)
وخفضت الغليسريدات الثلاثية TG والكوليسترول ومنعت من تصلب الشرايين
و من حدوث هشاشة العظام(تحريض للمستقبل PPARα)
والله قمة هالمركب *-*

- **تنقص من مستويات بعض الأنترلوكينات كـ IL-6[13].**
- **تنقص البيوغليتازون – روزيغليتازون من مستويات الليبتين[14] Leptin مؤدية إلى فتح الشهية وبالتالي زيادة الوزن، لذلك يعطى هذا الدواء مع حمية مناسبة.**
- **مركبات البيوغليتازون – روزيغليتازون: هذه المركبات يمكن أن تنقص من العوامل الالتهابية و يمكن أن تنقص من عوامل التخثر.**
- **تستخدم عند مرضى السكري الذين يعانون من التهاب مفاصل مثلا أو مرضى السكري الذين لديهم مشاكل قلبية أو وعائية.**

[13] من الأرشيف: هذا الإنترلوكين هو عامل التهابي يفرز عند مرضى الربو، وبالتالي يمكن تحقيق فائدة علاجية من إعطاء مركبات TZDs لدى مرضى السكري المصابين بالربو، ولا نقول إن هذه المركبات تعالج الربو.
[14] تنخفض مستويات اللبتين ليلأ بسزيادة إفراو الأستيل كولين ولهذا تنفتح الشهية بهذا الوقت.

- تنقص من الاحتشاءات، يسمح بإعطائها لمرضى السكري الذين يعانون من احتشاءات قلبية.
- هذه المركبات تستغرق فترة شهرين لـ 3 أشهر حتى نستطيع أن نحكم على فعالية العلاج أو تغيير النظام العلاجي وهي المدة اللازمة للوصول لحالة الثبات.
- البيوغليتازون – روزيغليتازون تبدأ تأثيراتها الخافضة لغلوكوز الدم بعد ساعة من الإعطاء.
- يمكن أن تعطى مع الوجبات أو بدون الوجبات مرة واحدة يوميا فلا يتأثر إعطاؤها بالوجبات.
- عند مشاركة هذه المجموعة يفضل أن تعطى صباحاً.
- يمكن أن تشارك هذه المجموعة مع المجموعة الأولى والثانية وأيضاً مع الأنسولين.

سؤال:
مريض سكّري بدين، يمكن أن يستخدم أيّاً من الغليكلازيد أو الميتفورمين أو الروزيغليتازون، بم تنصحه؟؟!!

- الغليكلازيد من مركبات السلفونيل يوريا يزيد من مستويات الأنسولين فيسبب زيادة وزن، والروزيغليتازون من الجيل الثاني للـ TZD يزيد الشهية، فنستخدم الميتفورمين الذي يكبح الشهية وبالتالي يساعد بتخفيض الوزن.

هناك أدلة متزايدة على أن أدوية هذه المجموعة (الجيل الثالث). تزيد من الفوائد المباشرة على القلب والأوعية الدموية الكبيرة، كما يمكن أن يكون لها دور في منع تطور داء السكري عند الأشخاص ذوي الاختطار العالي للإصابة بالسكري عن طريق الحد من الالتهاب وإنقاص عوامل التخثر، أي مع استخدام هذه الأدوية ستعود مضاعفات مرض السكّري من تصلّب الشرايين وارتفاع ضغط الدم ومشاكل التخثّر إلى وضعها الطبيعي.

✧ ومن المهم أن نعرف أنها تستغرق 6 أسابيع (شهر ونصف) حتى نستطيع ملاحظة انخفاض في مستوى سكر الدم، وحتى 12 أسبوع (3 أشهر) لملاحظة الاستفادة القصوى منها.

ملاحظة:

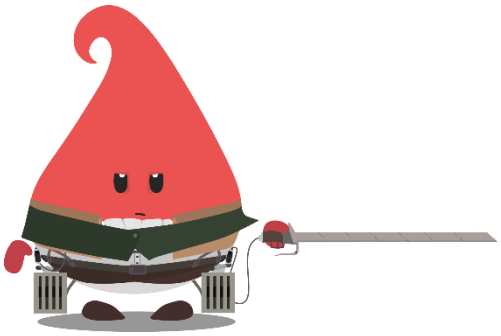
الجيل الثالث من مركبات الـ TZDs يُعطى فموياً مرة واحدة باليوم أو استنشاقاً بخّة واحدة كل أسبوع.

التأثيرات الضّارة Adverse reactions:

✧ بيوغليتازون هيدروكلورايد Pioglitazone HCL:

ألم في الرأس	التهاب جيوب sinusitis	التهاب بلعوم pharyngitis
ألم	اضطرابات في الأسنان	ارتفاع في HDL
ألم عضلي Myalgia	إنتانات في السبيل التنفسي العلوي	انخفاض نسبة هيماتوكريت/ هيموغلوبين
إنتانات	تعب	زيادة وزن

زيادة في تواتر كسور fractures العظام الطويلة البعيدة كالأذرع والساقين.



✧ **روزيغليتازون ماليات** Rosiglitazone maleate:

زيادة في تواتر كسور fractures العظام الطويلة البعيدة كالأذرع والساقين.	ألم في الرأس، ألم، إسهال تعب
	نقص سكر الدم Hypoglycemia زيادة وزن، فقر دم
	إنتانات، إنتانات في السبيل التنفسي العلوي
	ارتفاع في الـ HDL والـ LDL والكولسترول الكلي tot-cholesterol

✧ هذه المركبات تمنع ترسّب شوارد الكالسيوم على العظام وخصوصاً العظام الطويلة وتسبب سحب الكالسيوم من العظام ⇐ هشاشة عظام ⇐ كسور العظام خاصة الطويلة وذلك عند الأشخاص فوق عمر الستين و يتناولون هذه الأدوية لفترة تتجاوز الخمس سنوات .

✧ وتكون الهشاشة غير طبيعية و عند الإصابة بالكسور لا يعود التئام العظام للوضع الطبيعي.

دوماً يعطى هؤلاء المرضى مثبتات شوارد الكالسيوم و vit D

✧ إذا ظهرت خطوط بيضاء وسمراء على جلد مريض يتناول الـ TZD فيُفضل إيقاف الدواء أو دعمه بإعطاء فيتامين D.

✧ بالإضافة إلى مشاكل قلبية و كبدية و عظمية و دماغية.

✧ الجيل الثالث من مركبات الـ TZD لم تُلاحظ معه المشاكل العظمية، ولا توجد أيّ تحذيرات إلى الآن بشأن إعطائه للكبار في العمر، والآن تتم الدراسات لإعطائه في حالات السكري الحملي والسكري الثانوي.

موضادات الاستطباب Contraindications:

- فرط الحساسية للمركب، الفشل القلبي، اعتلال وظيفي كبدي شديد، والحمل.
- المشاكل الكبدية التي ممكن أن تحدث مع هذين الدوائين خفيفة وتكون عكوسة حالما يتوقف المريض عن أخذ الدواء.
- يجب إيقاف الدواء إذا ارتفعت فحوص وظائف الكبد في أي مرحلة من استعمال هذه المركبات إلى 3 أضعاف حدّها الطبيعي الأعلى، وإلا قد يؤدي ذلك إلى التهاب كبد حاد صاعق قد يكون مميتاً, وفي حال تراجع وظائف الكلية لا يحق لي تعديل الجرعة بل أقوم بسحب الدواء فوراً.
- إنّ أهم مضاد استطباب لهذه الأدوية هو وجود أية أمراض كبدية أو كلويّة أو فشل قلبي، إذاً يجب متابعة كلاً من وظائف الكبد والكلية والـ ECG لدى المريض الذي يريد تناول الـ TZDs.

الأهم: احتباس السوائل fluid retention:

ضعف في القلب ← ← احتباس سوائل

- يشكل احتباس السوائل مصدراً للقلق خاصة عند المرضى الذين يبدون أعراض وعلامات الفشل القلبي، والمرضى الذين يكون لديهم الكسر القذفي (الانقباضي) ejection fraction<40% والذي يشير إلى ضعف في وظيفة القلب.

غالباً ما يكون السبب الرئيسي في زيادة الوزن عند استخدام هذه المجموعة هو احتباس السوائل، ومع ذلك فمن الممكن أن تحدث زيادة حقيقية في الوزن، (نسبة 1-2٪ من المرضى) وهذا الامر أقرب ما يكون معتمداً على الجرعة، أي ان زيادة الوزن تكون أكبر مع زيادة الجرعة.

- زيادة الوزن تكون واضحة بشكل أكبر عند المرضى الذين يستخدمون الأنسولين بالإضافة إلى هذه الأدوية.

❄ على العموم، يمكن السيطرة على تورّم وانتفاخ الكاحل الناتج عن تراكم السوائل بإضافة المدرات كالـ: سبيرونولاكتون (الألداكتون®)، فوريسيمايد (لازيكس®).

التداخلات الدوائية Drug Interactions:

بيوغليتازون و روزيغليتازون:

البيوغليتازون والروزيغليتازون: يُعدّان ركيزة للاستقلاب بأنزيمات CYP2C8 و CYP3A4.

محرّضات CYP_2C_8:	الكاربامازيبين Carbamazepine الفينوباربيتال Phenobarbital الفينتوئين Phenytoin الريفامبين Rifampin الريفابنتين Rifapentine السيكوباربيتال Secobarbital
يزيد البيوغليتازون والروزيغليتازون من مستويات وتأثيرات الأميوداورون والريباغليناييد.	
يخفض الريفامبين من مستويات وتأثيرات البيوغليتازون والروزيغليتازون.	
تقلّل الستيروئيدات القشرية من تأثير كل من البيوغليتازون والروزيغليتازون الخافض للسكر.	
يزيد الروزيغليتازون من مستويات وتأثيرات البيوغليتازون.	
70٪ من تصفية أدوية TZD كبدية، و30٪ كلوية (أي كمية لا بأس بها من الدواء تُطرح عبر الكلية).	

كقاعدة عامة تُحفظ لجميع خافضات السكر الفموية، وهي أنها تُستقلب بالأنزيمات الكبدية التالية: CYP_2C_{19}, CYP_2C_{18}, CYP_2C_9, CYP_2C_8, CYP_3A_4.

الأشكال الجرعية Dosage forms:

Rosiglitazone

مضغوطات:
2 ملغ – 4 ملغ – 8 ملغ

الجرعة: 2 – 8 ملغ/باليوم فموياً PO مع أو بدون الوجبات

Piolglitazone :HCL

مضغوطات:
15 مكلغ – 30 ملغ – 45 ملغ.

الجرعة: 15 – 45 ملغ/اليوم فموياً PO مع أو بدون الوجبات.

تعطى مرة واحدة صباحاً أو مساءً، ويُفضّل إعطاؤها صباحاً في حال شوركت مع الأدوية الأخرى.

إلى كل من وصل لهذه الصفحة... في هذه اللحظة التاريخية تحية خاصة مع زقفة كبيرة، وبسمحلكن تقومو تحتفلو وتوزعو علينا شوكولا ♥

وزع شوكلاطة وطعمينا (بصوت أبو ليلى) تمت بعونه تعالى.. الحمدلله الذي تتم بنعمه الصالحات ♥

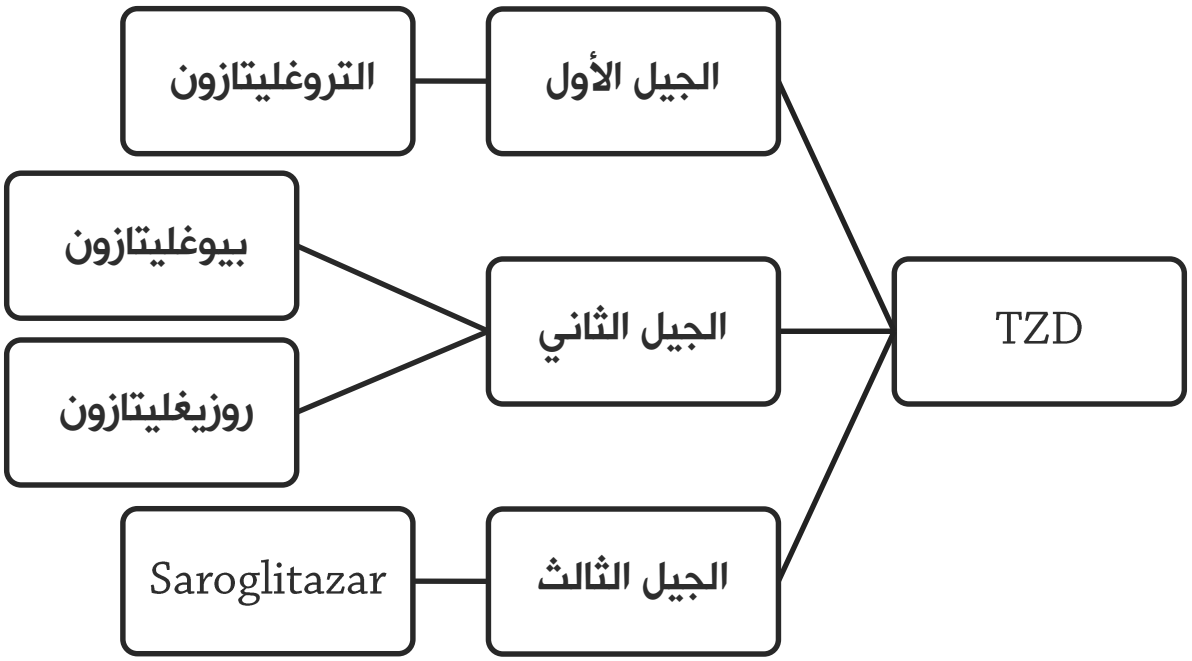
من فريقنا وبس ولأنو المحاضرة بدا تركيز وتمييز وفروقات طالعة نازلة...

منقدملكن مفاجئتنا الكبييرة بهالمحاضرة..... أهم النقاط المثيرة والمميزة لكل زمرة دوائية:

أدوية السكري النمط ثاني

المجموعات الأساسية

- السلفونيل يوريا
  - الجيل الأول
    - كلور بروباميد
    - تولازاميد
    - أسيتو هيكزاميد
    - تولبوتاميد
  - الجيل الثاني
    - Glipizide
    - Gliclazide
    - Glimepiride
    - Glipinclamide
    - Glibornuride
    - Glisoxepide
    - Gliquidone
    - Glyclopyramide
- TZD
- الميغليتينايد
  - Repaglinide
  - Nateglinide
- البيغوانيدات
  - الميتفورمين



السلفونيل يوريا

- ترفع مستويات الأنسولين
- بدء تأثير سريع
- مدة تأثير طويلة فتعطى مرة واحدة كل 24 ساعة

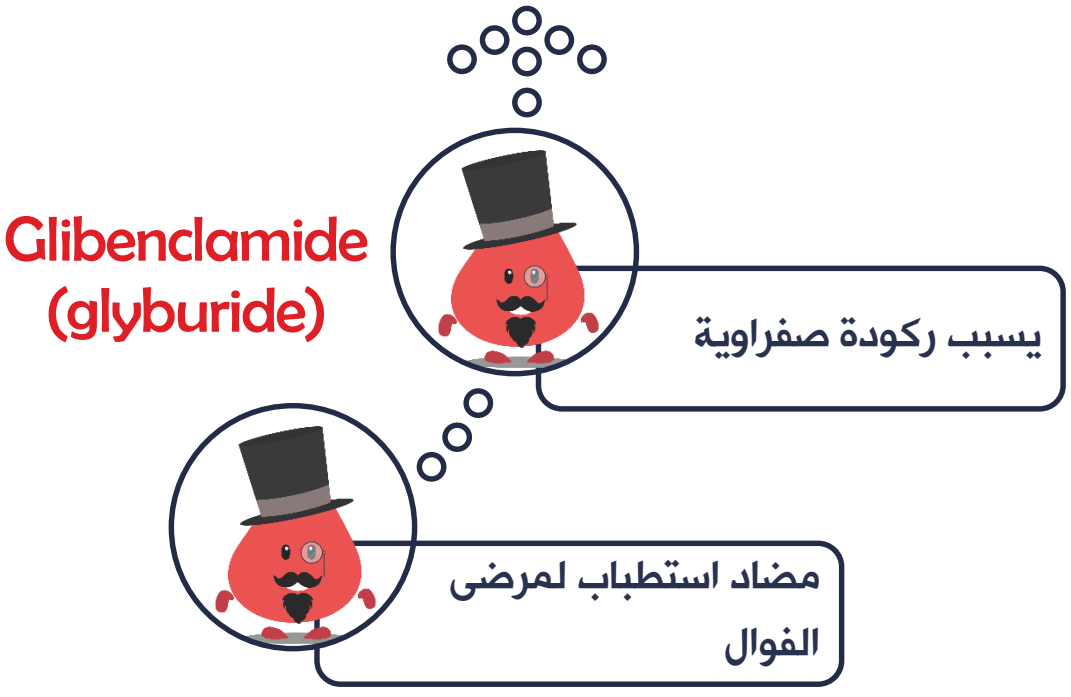
التأثيرات الجانبية:

- Hypoglycemia
- تفاعلات فرط التحسس للسلفا

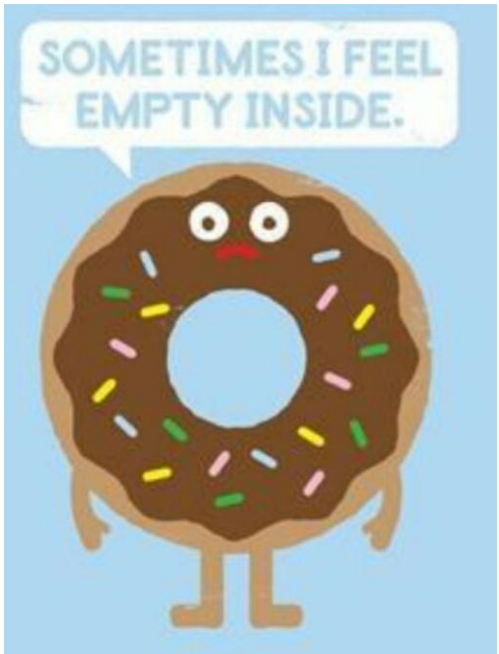
أهم التحذيرات:

- لا يعطى بحالة الصيام
- مشاكل قلبية كلوية كبدية
- لا يعطى للأم الحامل والتي ترغب بالحمل (إيقاف قبل 3 شهور من الحمل)

E↓		
عند التحريض الأنزيمي: $Cl_{int} \uparrow \Rightarrow Cl \uparrow$ (تقل الفعالية)	عند التثبيط الانزيمي: $Cl_{int} \downarrow \Rightarrow Cl \downarrow$ (تزداد الفعالية ← خطر حدوث hypoglycemia)	عند إزاحة المادة من بروتيناتها: $Fu \uparrow \Rightarrow Cl \uparrow$



الميغليتينايد:	
❄ ترفع مستوى الأنسولين ❄ لا تعطى بحالة الصيام ❄ قصيرة الأمد فتعطى 3 مرات باليوم ❄ قوة تأثير وفترة تاثير أقل من السلفونيل يوريا	
Repaglinide (prandin):	Natelinide (starlix):
الجرعة العظمى: 16 ملغ باليوم	جرعة ثابتة 120 ملغ 3 مرات باليوم (لا تعدل مهما كان وضع المريض)
يختلف ضبط الجرعة حسب حالة المريض ← معالجون سابقاً أو لا ← HbA1c أكبر أو أصغر من 8٪	
مضادات استطباب: حوامل – مرضعات المرضى المسنين الذين لديهم مشاكل قلبية كبدية كلوية	آمنة لمن لديه مشاكل كلوية
تخفض غلوكوز الدم العشوائي أكثر من غلوكوز الدم الصيامي	هبوط سكر أقل من السلفونيل يوريا والـ Repaglinide



الميتفورمين Metformin	بيوغليتازون وروزيغليتازون
يقلل إنتاج الغلوكوز في الكبد (لا يرفع الأنسولين).	الجيل الثاني: البيوغليتازون وروزيغليتازون ← مشاكل قلبية – عظمية – دماغية
لا يسبب Hypoglycemia	يفتح الشهية ← لا يعطى للمرضى البدينين
يخفض مستويات B12	يسبب احتباس سوائل
مضاد استطباب: الحمل – الإرضاع – المسنين أكبر من 80 سنة – الفشل القلبي يا قلبي –_– ممنوع لمرضى الخلل الكلوي يستخدم بحذر مع مرض الخلل الكبدي	مضاد استطباب: الحمل – فشل قلبي – الاعتلالات الكبدية والكلوية
	لا يتأثر إعطاؤه بالوجبات فيعطى بحالة الصيام

فقرة الكريات البيضاء لبلعمة الأخطاء :

المحاضرة	الصفحة	السطر	الخطأ	الصواب
2	19	فقرة تغير التدفق الكبدي	E↑	**E↓**
2	20	فقرة تغير الـ Cl_{int}	$T_{1/2}$↔	**$T_{1/2}$↓**
3	3	11	زيادة التدفق الكبدي	زيادة التدفق الكلوي
3	5	4 من الأسفل	لتر	ميلي لتر
3	26	10 (الشكل)	140 – 126 ملغ/دل	126 – 100 ملغ/دل

أضف ملاحظاتك :

للإرسال ملاحظاتكم :
goo.gl/forms/Hl8slZEmLSZvySq92

لتحميل محاضراتنا:
www.Rbcsteam.org/lectures

للاستفسار عن هذه المحاضرة على غروب الفريق على الفيس بوك:
RBCs Pharmacy 2019 www.facebook.com/groups/rbcs2019

RBCs' Quote

Sometimes the hardest thing and the right thing are the same.