

## أدوية الداء السكري 2



د. محمود الجوبي

محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري

المداواة السريرية | Clinical Pharmacology

31/3/2022

RB Medicine

## السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

نتابع معكم في هذه المحاضرة ما كنا قد بدأناه في المحاضرة السابقة، حيث تحدثنا في المحاضرة السابقة عن تعريف الداء السكري وتصنيفه، ثم تطرق الدكتور لفيزيولوجيا الداء السكري، وبدأ بالحديث عن علاجه، حيث فصل في الأنسولين والأدوية اللاأنسولينية القابلة للحقن، أما في محاضرتنا هذه فستحدث عن **خافضات سكر الدم الفموية** بنوعها المنبهة وغير المنبهة لإفراز الأنسولين، ثم سنتحدث عن بعض التداخلات الدوائية لها وكيفية تدبير مريض السكري

لم يتطرق الدكتور هذه السنة لفقرة **حمية الداء السكري** الموجودة في **الأرشيف** ولم يعرضها في السلايدات لذا لم نقم بإدراجها، فلنبداً..

## الفهرس

الصفحة	الفقرة
2	خافضات السكر الفموية
4	البيغوانيدات Biguanides
7	السولفونيلورات Sulfanylureas
10	مثبطات الـ DPP-4
13	الميجليتينيدات Meglitinides
14	الغليتازونونات (Glitazones) Thiazolidinediones
16	مثبطات الـ SGLT-2
17	مثبطات الغليكوزيداز ألفا $\alpha$ -Glucosidase
18	التداخلات الدوائية لخافضات سكر الدم الفموية

## خافضات السكر الفموية

✗ تستعمل خافضات سكر الدم لمعالجة **مرض السكري النمط 2 NIDDM**.

✗ عند ارتفاع السكر الدم هناك عدة آليات تساهم بانقاصه:

A. زيادة إفراز الأنسولين

B. منع امتصاصه من الأمعاء

C. نقص استحداث الجلوكوز من الكبد

D. زيادة تركيب الغليكوجين

✗ سوف ندرس في محاضراتنا الالية التي يساهم بها كل دواء في خفض السكري وقد يكون للدواء الواحد عدة اليات، ويمكن أن نشارك أكثر من دواء في الخطة العلاجية وكل دواء له آلية مختلفة<sup>1</sup> لكن هنا كل دواء له آلية مختلفة.

✗ تقسم خافضات سكر الدم (حسب تأثيرها على إفراز الأنسولين) إلى:

## أدوية تنبه إفراز الأنسولين

أدوية الجيل الأول كالتولبوتاميد Tolbutamide (لم تعد مستخدمة تقريباً)	السولفونيلورات Sulfonylureas
أدوية الجيل الثاني كالغليبوريد Glyburide	
أدوية الجيل الثالث كالغليمبيريد Glimepiride	
الريباغليينيد Repaglinide	الميغلينيدات Meglitinides
الناتيجليينيد Nateglinide	

## أدوية لا تنبه إفراز الأنسولين

مثبطات الـ DPP-IV	الغليتازونات Glitazones (TZDs) (مشابهات $\gamma$ PPAR)	البيغوانيدات Biguanides	مثبطات الـ $\alpha$ - glucosidase
السيتاغليبتين Sitagliptin	الروزيجليتازون Rosiglitazone	الميتفورمين Metformin	الأكاربوز Acarbose
-	البيوغليتازون Pioglitazone	-	الميغليتول Miglitol

<sup>1</sup> إذا كان للدواءين نفس الالية لا نشاركهما فلا فائدة من ذلك الا اذا كان الهدف من المشاركة المفعول التراكمي لهما

✕ بالإضافة إلى **الزمرة الدوائية الحديثة** مثبطات الـ SGLT-2 (Gliflozins): وهي مثبطات ناقلة الصوديوم الغلوكوز Sodium glucose cotransporter 2، والتي ليس لها تأثير على إفراز الأنسولين، وتعمل على زيادة إطراح السكر في البول.

### 📌 ملاحظات هامة جداً:

- الأدوية التي **تزيد الوزن**: الأنسولين، السلفونيل يوريا، Meglitinides، TZDs.
- الأدوية التي **تنقص الوزن**: الميتفورمين، مثببات الأميلين مثل Pramlintide، مثببات الأنكريتين مثل Exenatide.
- من الأدوية المهمة **الخافضة لشحوم الدم**: الميتفورمين.

سؤال فحص هام



• تزيد الوزن

الأدوية التي تزيد  
الأنسولين

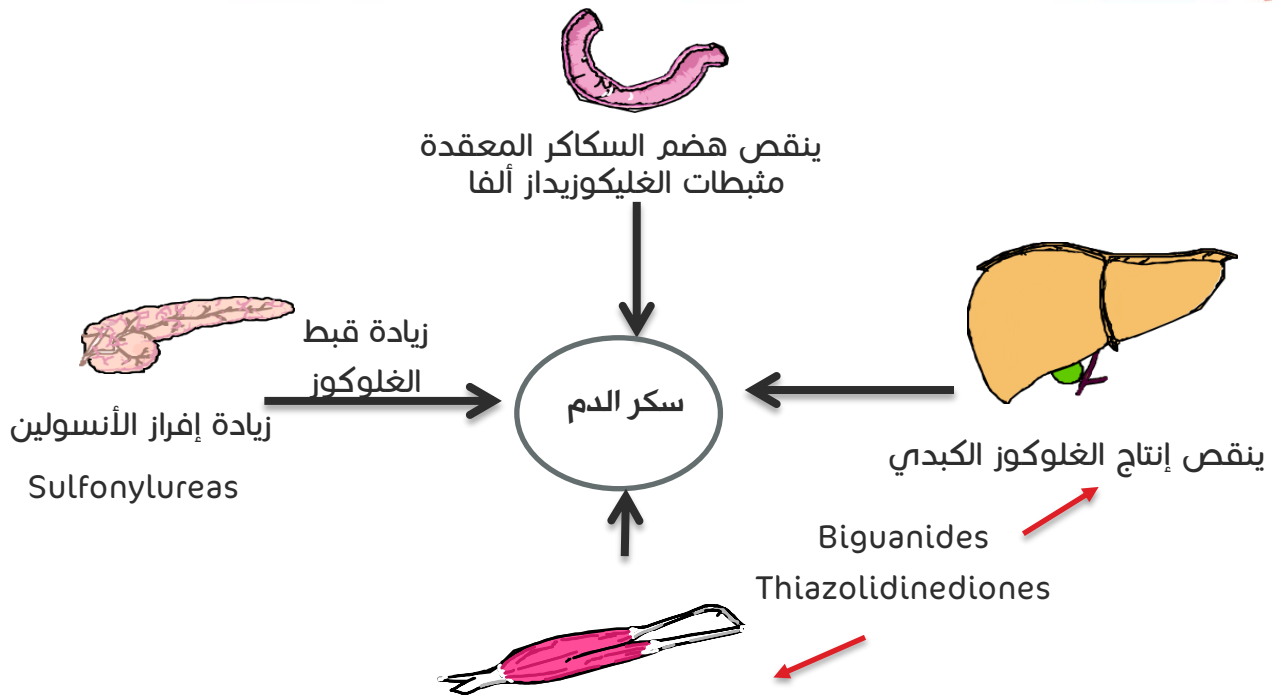
• تنقص الوزن

الأدوية التي تزيد  
حساسية الأنسولين

## آليات تأثير الأدوية الخافضة لسكر الدم

- ✕ تمتلك معظم هذه الأدوية تأثيرات متعددة، لكن دائماً يوجد **آلية تأثير رئيسية** لكل مركب فعلى سبيل المثال: (تابع الشرح مع المخطط<sup>2</sup>)
- ✕ آلية تأثير **الميتفورمين** الأساسية هي زيادة حساسية مستقبلات الأنسولين وبالتالي زيادة عملية استخدام الغلوكوز وقبط الغلوكوز من قبل الخلايا المحيطية **والغلبيتانوات** تعمل بهذه الآلية أيضاً، وآلية أخرى -تأثير إضافي- هي تثبيط قبط السكريات من الأنبوب الهضمي.
- ✕ بينما آلية تأثير **السولفونيلورات** هي زيادة إفراز الأنسولين من الخلايا بيتا في البنكرياس.
- ✕ مجموعة **مثبطات الغليكوزيداز ألفا** تمنع عملية تحلل الكربوهيدرات وبالتالي تثبط من امتصاص السكريات في الأنبوب الهضمي.
- ✕ **زمرة مثبطات الـ DPP-IV** التي تعمل بشكل أساسي على زيادة مستويات الـ GLP-1 بشكل غير مباشر.

<sup>2</sup> علماً سترد آلية تأثير كل دواء بالتفصيل ضمن المحاضرة وهي هامة وورود منها عدة أسئلة.



بعد هذه المقدمة، ننتقل لنفصل في هذه الزمر الدوائية ونبدأ بالزمرة التي تستخدم **كخط أول في العلاج**..

الأدوية التي تفرز الأنسولين قد تؤدي لنقص سكر دم لذلك تعد خط ثاني أو ثالث لمريض السكر لديه غير مرتفع كثيراً.

## البيغوانيدات Biguanides

### الميتفورمين Metformin

- ❖ يعتبر **الخيار الأول** في معالجة الداء السكري من النمط II في الحالات المشخصة حديثاً.
- ❖ ينقص الوزن قليلاً نتيجة نقص الشهية لذلك يعد الخيار المفضل عند المرضى **البدنيين**.
- ❖ يمكن أن يستعمل **لوحده أو بالمشاركة** مع أدوية أخرى خافضة للسكر الدموي وعلى رأسها السولفونيلوروات.
- ❖ **لا يحدث هبوطاً في سكر الدم لدى استعماله لوحده**<sup>3</sup> في المعالجة.
- ❖ ينقص حدوث الداء السكري عند الأشخاص الذين يعانون **من اضطراب تحمل السكر**<sup>4</sup>.
- ❖ من الخصائص المهمة للميتفورمين قدرته على **خفض مستويات شحوم الدم** بشكل معتدل (TG, LDL, VLDL, total cholesterol وزيادة الـ HDLc).
- ❖ تظهر التأثيرات الخافضة للشحوم بعد 4-6 أسابيع من الاستعمال.

<sup>3</sup> يعد هبوط سكر الدم من أهم التأثيرات الجانبية التي تصاحبها مع الأدوية الخافضة لسكر الدم، ويتميز الميتفورمين عن غيره من الأدوية بعدم حدوث ذلك كونه لا ينبه إفراز الأنسولين على عكس خافضات سكر الدم المنبهة لإفراز الأنسولين، لذلك يتم إشراكها مع الميتفورمين تفادياً لهذا التأثير غير المرغوب.

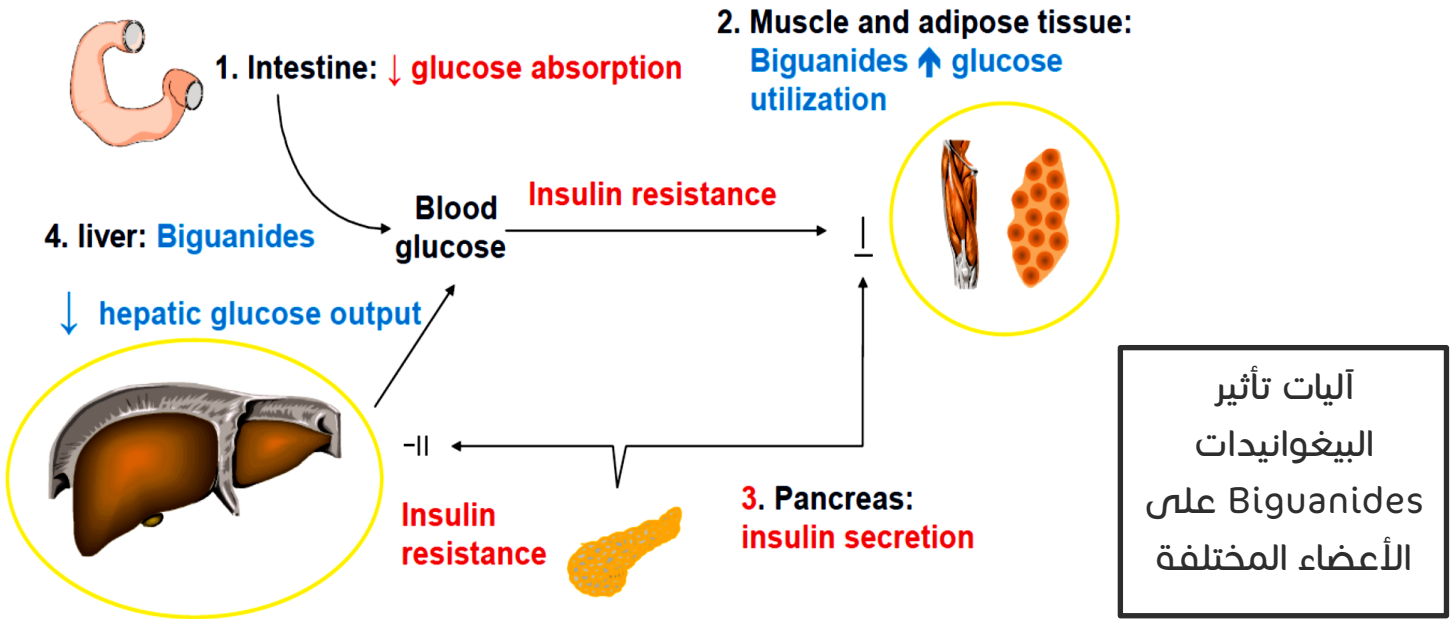
<sup>4</sup> أو على الأقل يُبطئ من تطور الحالة باتجاه الداء السكري (تذكر تصنيف مرضى السكري المذكور في المحاضرة السابقة).

- ❖ يحسن وظيفة المبيض عند المرأة المصابة بكيسات المبيض (PCOs).
- ❖ يطرح فقط عن طريق الكلية.
- ❖ يعطى بمقدار 3-1 غ يومياً بعد الوجبات مباشرة (2-3 مرات).
- ❖ تأثيراته غير المرغوبة هضمية (غثيان، إقياء، إسهال، آلام بطنية) وهي تتعلق بالجرعة.
- ❖ قد يحدث حمض لبنى lactic acidosis:
- ⚡ يجب التفكير به إذا اشتكى المريض من تعب مترافق مع معص عضلي.
- ⚡ يجب إجراء عيار شوارد الدم واللاكتات بشكل إسعافي.
- ⚡ يحدث الحمض اللبني غالباً عند المرضى المسنين الذين يعانون من أذية كلوية.
- ⚡ يزداد احتمال حدوثه في حال وجود قصور كبد، تسمم كحولي، نقص أكسجة، زيادة الجرعة.

## آليات التأثير

- ❖ الكبد: الآلية الرئيسية هي إنقاص الإنتاج الكبدي للغلوكوز عن طريق تثبيط استحداث السكر (زيادة الإنتاج الكبدي للغلوكوز هي المصدر الرئيسي لزيادة سكر الدم في النمط II من الداء السكري وزيادة سكر الدم الصيامي (FPG).
- ❖ البنكرياس: ينقص المقاومة للأنسولين بتأثير مباشر على الخلايا<sup>5</sup>.
- ❖ الأمعاء: يبطئ الامتصاص المعوي للسكريات.
- ❖ النسج المحيطية: ينبه قبط واستعمال الغلوكوز في النسج المحيطية (العضلات، الخلايا الشحمية).

لذلك تأثيراته الأساسية على سكر الدم الصيامي، وبشكل أقل على سكر الدم بعد الوجبات.



<sup>5</sup> ذكر الدكتور أنّ هذه هي الآلية الرئيسية ولكن ما ذكر في المرجع وسلايدات الدكتور وأسئلة السنوات السابقة هي إنقاص الإنتاج الكبدي.

## ملاحظات:

- ❖ يعطى Metformin فموياً، تتراوح جرعته الدوائية بين 3g-1g على مرتين أو ثلاث مرات يومياً؛ أي يمكن البدء بجرعة 500mg مرتين يومياً، ويجب ألا تتجاوز الجرعة القصوى 3g.
- ❖ توجد منه أشكال سائلة وأشكال بطيئة التحرر (مديدة التأثير)، يستقلب Metformin في الكبد وي طرح عن طريق الكلية لذا يجب الانتباه لوظائف الكبد ووظائف الكلية عند استخدام Metformin.

## مضادات الاستطباب

- ❖ الحمل.
- ❖ قصور كلية.
- ❖ الإرضاع.
- ❖ احتشاء قلب.
- ❖ قصور الكبد.

## احتياطات الاستعمال

- ❖ مراقبة الـ ECG والكرياتينين بشكل منتظم.

المساوئ	المزايا
تأثيرات غير مرغوبة هضمية. (شائعة)	تناقص هام في HbA1c
يمنع استعماله عند المصابين بقصور القلب وقصور الكلية والكبد	يمكن مشاركته مع الأدوية الفموية الخافضة للسكر والأنسولين
↓ فيتامين B12	يتوافر بأشكال مديدة التحرر وبشكل سائل
طعم معدني <sup>6</sup>	يعطى عند المرضى البدينين
يخشى من إحداثه الحمض اللبني <sup>7</sup>	يعطى للمرضى السكريين المصابين بارتفاع كوليستيرول الدم
	يعطى عند المرضى الذين لديهم ارتفاع في سكر الدم الصيامي
	رخيص الثمن ومستخدم منذ فترة طويلة لذلك تتوافر لدينا معلومات جيدة عنه

## ملاحظات جميلة:

- ❖ يمكن مشاركة الميتفورمين مع الإنسولين في النمط 1، فقد يطور المريض مقاومة للإنسولين، والميتفورمين يحسن من حساسية المستقبلات للإنسولين ← يحسن من جواب الخلايا للأنسولين ← إذاً هو لا يزيد من إفراز الأنسولين، لكنّه لا يعمل إلا بوجود الأنسولين حيث يزيد من استعمال السكر في المحيط.

<sup>6</sup> الطعم المعدني شائع عند استخدام الميتفورال والميترونيدازول.

<sup>7</sup> تراجمت نسبته كثيراً

- ❖ أول مرحلة بعد احتشاء العضلة القلبية ابتعد عن الميتفورمين لانه ممكن أن يؤذي القلب
- ❖ اي مريض يعالج بالميتفورال يجب مراقبة وظائف الكلية قبل حقن المادة الظليلة لاستطباب شعاعي.
- ❖ من استخداماته السريرية:

- الخط الأول لعلاج مرضى السكري نمط 2
- بعض أطباء الغدية بصفونه كخافض للوزن (لتأثيره المنقص للشهية)
- أطباء النسائية يستخدمونه في علاج PCO

## مريض سكره طبيعي ووصف له ميتفورال، هل ينقص السكر لديه؟

- لا ، لأن تأثيره يكون على الأنسولين المحيطي أي على مستوى المسقبلات فهو آمن.
- ❖ لسهولة الحفاظ (٤٤) الميتفورمين خافض 3x للسكر والوزن و الشحوم

👉 ننتقل لتحدث عن الخط الثاني في العلاج وهي زمرة السولفونيلورات..

## السولفونيلورات Sulfanylureas

يمكن تصنيفها حسب مدة التأثير<sup>8</sup>:

1. مدة تأثير متوسطة (6-12 ساعة):

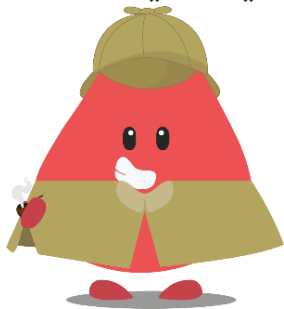
- كالغليبيزيد Glipizide (Glibenese\*) يعطى بمقدار 2.5-5 ملغ مرتان أو ثلاث مرات يومياً.

2. مدة تأثير طويلة (12-24 ساعة): تعطى مرة واحدة يومياً كال:

- غليبينكلاميد Glibenclamide (Daonil\*).
- غليبيبيريد Glimepiride (Amarel\*).
- غليكلازيد LP Gliclazide LP
- غليبنونوريد Glibonuride (Gutril\*).
- (Diamicron\*) الاسم التجاري يونيكروم (هام) unicrom و هو من الادوية الممتازة.

3. مدة تأثير طويلة (أكثر من 24 ساعة): تعطى مرة واحدة يومياً كال:

- غليبيزيد LP Glipizide (Ozidia\*) الأشيع والأكثر استخداماً، الاسم التجاري غليفري glyfree
- كاربوتاميد Carbutamide (Glucidrol\*).



ينتهي القلق بابتداء المهمة

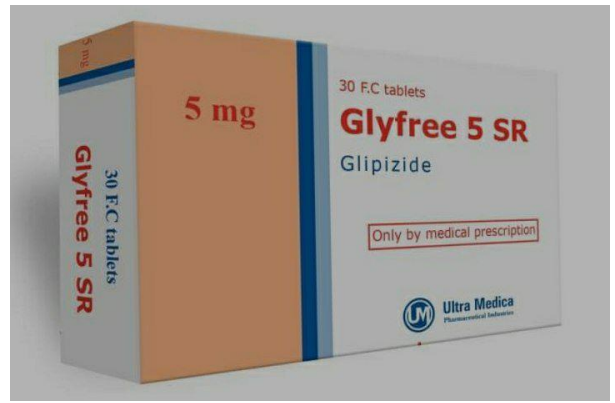
<sup>8</sup> أو حسب الجيل: أول، ثاني، ثالث (كما ذكرت في التصنيف ببداية المحاضرة).  
<sup>9</sup> Amarel جيد لكنه غير متوافر بالأسواق.

## يفضل استعمالها عند:

- المرضى السكريين، الذين مضى على إصابتهم < 5 سنوات10.
- المرضى الذين تطور عندهم الداء السكري بعمر < 50 سنة11.
- سكر الدم الصيامي > 200 ملغ / دل.
- غياب اضطراب شحوم الدم.
- المرضى غير البدينين (BMI < 25).

■ يفضل استعمال **أدوية الجيل الثاني**<sup>12</sup> (تأثيرات جانبية أقل).

■ يتم زيادة الجرعة **تدريجياً**.



## آلية التأثير

- **زيادة إفراز الأنسولين** من البنكرياس (حصر قنوات البوتاسيم  $K^+$  الحساسة لـATP).
- إنقاص إنتاج الغلوكوز في الكبد.
- زيادة حساسية مستقبلات الأنسولين.

## التأثيرات غير المرغوبة للسولفونيلورات Sulfonylureas

- تنجم معظم التأثيرات الجانبية لهذه المركبات عن قدرتها على إحداث:
  - ↳ زيادة الوزن (2-3 كغ).
  - ↳ فرط أنسولين الدم وبالتالي هبوط سكر الدم.
- يجب استعمالها بحذر في حال وجود **قصور كبد أو قصور كلية** (تراكم الدواء وزيادة خطر هبوط سكر الدم).

<sup>10</sup> وذلك بسبب بدء حدوث نقص إفراز الأنسولين عند هؤلاء المرضى، فكما نعلم في بداية الداء السكري يحدث نقص في حساسية المستقبلات مما يؤدي إلى زيادة في إفراز الأنسولين وبالتالي تعب في خلايا بيتا (تراجع مترقي في وظيفتها) ومن ثم تناقص في إفراز الأنسولين بعد سنوات من بدء المرض، لذلك يُفضل هذه الدواء على الميتفورمين في هذه الحالة.

<sup>11</sup> لكون الألية المرضية -التي تحدثنا عنها في الحاشية السابقة- أخذت سنوات حتى بدأ المرض وبالتالي وصلنا لمرحلة بدء النقص بإفراز الأنسولين.

<sup>12</sup> حتى أدوية الجيل الأول فعلياً لم تعد مستعملة في الواقع.



▪ من التأثيرات الجانبية الأخرى (سلايدات):

- ✍ تحسس جلدي.
- ✍ نقص المحببات.
- ✍ نقص الصفائح. (نادر)
- ✍ توهج الوجه بعد تناول الكحول.
- ✍ ألم في المعدة

## مضادات الاستطباب

- التحسس للسلفاميدات سواء الخافضة للسكر أو المضادة للجراثيم.
- قصور كلية أو كبد شديد.
- التسمم الكحولي المزمن.
- الحمل.
- الإرضاع.
- الداء السكري من النمط 1<sup>3</sup>

يتميز الغليبوراييد Glyburide (من أدوية الجيل الثاني) **بعبور ضعيف للمشيمة** لذلك قد يشكل بديلاً آمناً للمعالجة بالإنسولين أثناء الحمل.

## التداخلات الدوائية الهامة للسولفونيلورات Sulfonylureas (غير هامة)

الإزاحة من مواقع الارتباط ببروتينات البلازما:

- الساليسيلات Salicylates.
- سلفاميدات Sulphonamides.

التداخل بمستوى الاستقلاب الكبدي:

- **حث الاستقلاب** وبالتالي تسرع عملية الاستقلاب وتخفف من فعالية هذه الأدوية:
  - ✍ الريفامبيسين Rifampicin، الفينيتوين Phenytoin.
- **تثبيط الاستقلاب** وبالتالي زيادة فعاليتها:
  - ✍ السيميتيدين Cimetidine.
  - ✍ الإيرثرومايسين Erythromycin.
  - ✍ الإيتوكونازول Ketoconazole (جميع الأزولات بشكل عام).

إنقاص الإطراح الكلوي:

- الساليسيلات Salicylates.
- ألوبورينول Allopurinol.

<sup>13</sup> لا يوجد إنسولين ليدرض إفرازه

إذاً: تعمل الآلية الأولى والأخيرة على زيادة التركيز البلاسمي، أما الآلية الثانية فتختلف حسب الدواء كما ذكرنا.



المساوئ	المزايا <sup>14</sup>
هبوط سكر الدم	انخفاض واضح وسريع في غلوكوز الدم
تداخلات دوائية	رخصة الثمن ومستعملة منذ فترة طويلة لذا نمتلك معرفة واسعة عنها
زيادة الوزن	يمكن مشاركتها مع خافضات سكر الدم الفموية الأخرى كالميتفورمين ومثبطات $\alpha$ غلوكوزيداز
تبدأ فعاليتها بالتناقص بعد عدة سنوات من المعالجة	

- بعد أن انتهينا من الحديث عن الزميرتين المستخدمتين كخط أول وثاني في العلاج، ننتقل لنكمل الحديث عن بقية الزمير الدوائية التي تستخدم كخط ثالث في المعالجة..

## مثبطات الـ DPP-4<sup>15</sup>



- × تثبط إنزيم الـ dipeptidyl-peptidase 4.
- × تزيد هرمونات الإنكريتينات: incretin:
- ↳ الـ **GLP-1** (Glucagon-like peptide 1).
- ↳ الـ **GIP**: glucose-dependent insulinotropic polypeptide.
- × أهم المركبات:
- ↳ السيتاغليبين Sitagliptin (الاشيع).
- ↳ الفيلداغليبين Vildagliptin.
- ↳ الساكساغليبين Saxagliptin.
- × يوجد صنف حديث يدعى ليناغلبين (لا يتأثر كثيراً بالتصفية الكلوية)
- × تعطى مرة واحدة يومياً (أدوية مديدة التأثير).
- × توصف مع الميتفورمين Metformin أو مع الغليتازونونات Thiazolidinediones<sup>16</sup>.
- × يجب ضبط المقدار عند المصابين بقصور الكلية.

<sup>14</sup> المساوئ والمزايا هامة لكل الأدوية

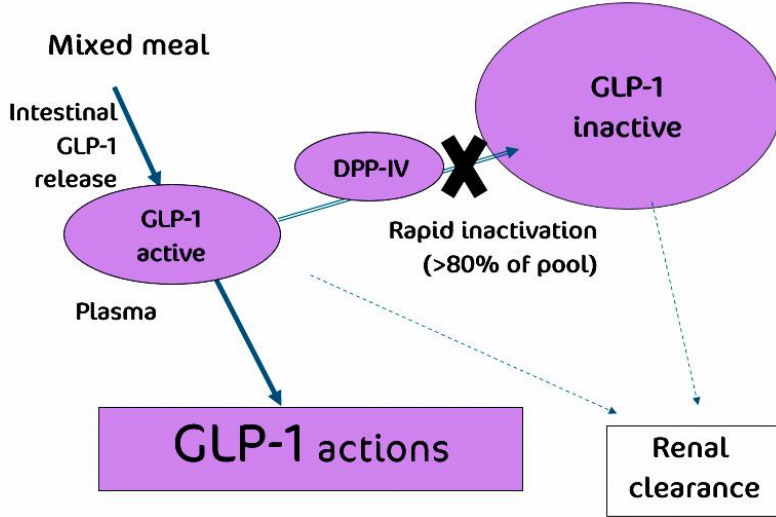
<sup>15</sup> تذكر: إنزيم DPP-4 يحول GLP-1 و GIP إلى الشكل غير الفعال

<sup>16</sup> الميتفورمال يؤثر على السكر الصيامي لذا تشاركه مع مثبطات DPP التي تزيد من الانكريتين المفرز كجواب لتناول الطعام مما يساعد على ضبط السكر بعد الوجبة

× غالي الثمن.

× تستعمل بعد الطعام أو معه

توضح الصورة آلية تأثير مركبات مثبطات الـ DPP-4 التي تعمل على تثبط إنزيم الـ dipeptidyl-peptidase 4 المسؤول عن استقلاب الـ GLP-1 والـ GIP وبالتالي الزيادة في تراكيزهما وتأثيراتهما الفارماكولوجية



أهم التأثيرات غير المرغوبة (سلايدات):

i. ارتفاع الضغط الشرياني. ii. إسهال. iii. عداوى في السبيل التنفسي العلوي.

السيتاغليبتين (Januvia\*) Sitagliptin

الاستعمالات السريرية

× يستعمل كمعالجة وحيدة أو بالمشاركة مع الميتفورمين أو الغليتازونات في الداء السكري نمط II بمقدار 100 ملغ مرة واحدة يومياً.

آلية التأثير

- × يثبط DPP-IV وبالتالي تبقى مستويات GLP-1 مرتفعة.
- × يزيد من إفراز الأنسولين.
- × ينقص بشكل واضح الغلوكوز بعد الوجبة الطعامية مقارنةً مع الـ Placebo.
- × ينقص إفراز الـ Glucagon.

الفوائد

- × لا يسبب زيادة في الوزن (يتحدث البعض عن نقص بسيط في الوزن).
- × ↓ HbA1c بمقدار 0.5-1.0%.

- ✗ خطر حدوث هبوط في سكر الدم نادر الحدوث.
- ✗ جيد التحمل (يحدث أحياناً إمساك خفيف، دوار).

### ملاحظات:

- توجد مشاركة ثابتة بين ال Sitagliptin و ال Metformin تدعى Janumet\* وهذا المركب مستعمل في الولايات المتحدة منذ عام 2007.
- توجد مشاركة ثابتة بين ال Sitagliptin و ال Simvastatin تدعى Juvisync\* وهذا المركب مستعمل في الولايات المتحدة منذ عام 2011.

### جدول يوضح الفرق بين ال GLP-1 receptor agonists و ال DPP-4 inhibitors:

Primary Glucose Lowering Effect	موقع التأثير	العامل
<p>↓ ↓ غلوكوز ما بعد الوجبة الطعامية ↓ بعض التأثيرات على مستويات غلوكوز المصل الصيامية</p>	<p>✗ البنكرياس: يزيد إفراز الأنسولين. يُنقص إفراز الغلوكاغون. ✗ السبيل الهضمي: يبطئ إفراغ السبيل الهضمي. ✗ الجهاز العصبي المركزي: يحفّز الشبّع</p>	GLP-1 receptor agonists
<p>↓ ↓ غلوكوز المصل الصيامي ↓ بعض التأثيرات على مستويات غلوكوز ما بعد الوجبة الطعامية</p>	<p>✗ البنكرياس: يزيد إفراز الأنسولين. يُنقص إفراز الغلوكاغون. ✗ السبيل الهضمي: لا شيء. ✗ الجهاز العصبي المركزي: لا شيء.</p>	DPP-4 inhibitors



محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري

👉 ننتقل الآن للحديث عن زمرة أخرى وهي الميغلينيدات...

## 17 الميغلينيدات Meglitinides

- ✗ أهم الأدوية:
- ✗ الريباغلييندين Repaglinide (Prandin\*, Gluconorm\*).
- ✗ الناتيغلييندين Nateglinide (Starlix\*).
- ✗ **تعرض إفراز الأنسولين** (تأثيرها أقل وضوحاً من السولفونيلورات (sulfonylureas)، لذلك لا يمكن مشاركتها معاً لتجنب خطر حدوث هبوط سكر الدم.
- ✗ تتميز بتأثير خافض للسكر قوي وقصير الأمد.
- ✗ تعطى لوحدها<sup>18</sup> أو بالمشاركة مع الميتفورمين Metformin.
- ✗ يمكن البدء بمقدار 0.5-1 ملغ من الريباغلييندين Repaglinide ثلاث مرات يومياً (الجرعة القصوى 4 ملغ X 4 مرات يومياً).
- ✗ تؤخذ قبل الوجبات الطعامية بـ 15-30 دقيقة للسيطرة على الغلوكوز بعد الوجبة (يجب عدم تناولها إذا تم حذف الوجبة الطعامية أو كان مردود الطعام > 250 كيلو كالوري).

## التأثيرات غير المرغوبة



- ✗ هبوط معتدل في سكر الدم<sup>19</sup>.
- ✗ زيادة معتدلة في أنزيمات الكبد.
- ✗ زيادة الوزن.
- ✗ اضطرابات بصرية عابرة.
- ✗ اضطرابات هضمية.

## مضادات الاستطباب

- ✗ قصور شديد في وظيفة الكلية أو الكبد.
- ✗ الحمل والإرضاع.
- ✗ المشاركة مع السلفاميدات الخافضة لسكر الدم والفيبرات<sup>20</sup>.
- ✗ ينصح بعدم استعمالها بعد سن الـ 75 سنة.

<sup>17</sup> تستعمل بوقت العزيمة مثلاً ولم يؤكد عليها الدكتور (للاطلاع)

<sup>18</sup> نادراً ما تستعمل لوحدها كونها من الخط العلاجي الثالث فعلاً يتم المشاركة مع زمر دوائية أخرى.

<sup>19</sup> وهو تأثير متعلق بالجرعة.

<sup>20</sup> حيث يحدث التداخل الدوائي بمستوى الارتباط ببروتينات البلازما وبالتالي إزاحتها وزيادة تراكيزها البلازمية والفيبرات هي من الأدوية الخافضة للشحوم والتي درسناها سابقاً.

المساوئ	المزايا
1. فترة تأثير قصيرة <sup>21</sup> .	1. نصف عمر حيوي قصير.
2. تؤخذ مع كل الوجبات الطعامية.	2. تسيطر على الغلوكوز إثر الوجبة الطعامية.
3. تداخلات دوائية.	3. أقل إحداثاً لهبوط السكر الدموي من الـ sulfonylureas.
4. غالية الثمن.	

👉 ننتقل الآن للحديث عن زمرة أخرى وهي الغليتازونات...

## الغليتازونات (Glitazones) Thiazolidinediones<sup>22</sup>

☒ أهم المركبات:

☒ روزيغليتازون (Rosiglitazone (Avandia\*))

☒ البيوغليتازون (Pioglitazone (Actos\*))

☒ تستعمل لوحدها أو بالمشاركة مع بقية خافضات السكر الفموية أو الأنسولين.

☒ يوصى بها كبديل للميتفورمين<sup>23</sup> Metformin في حال فشل المعالجة أو وجود مضاد استطباب.

☒ تسبب **زيادة في الوزن** (زيادة النسيج الشحمي تحت الجلد، احتباس السوائل).

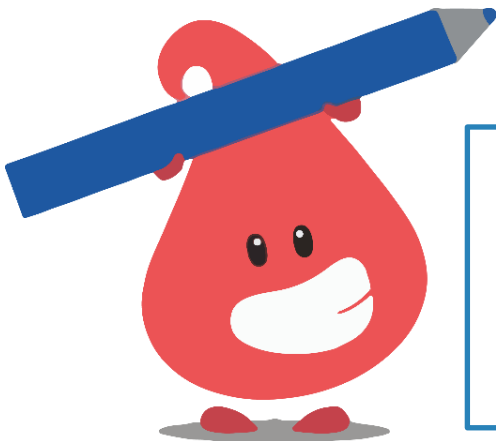
☒ تحدث **تسهماً في الكبد** لذلك تم سحب أول مركب تم تسويقه من هذه المجموعة (Troglitazone) بسبب حدوث عدة وفيات ناجمة عن السمية الكبدية.

### آلية التأثير

☒ ↓ المقاومة تجاه الإنسولين وبالتالي زيادة حساسيته.

☒ ينبه المستقبلات في العضلات والخلايا الشحمية والكبدية.

☒ يزيد من فعالية الإنسولين الدوراني.

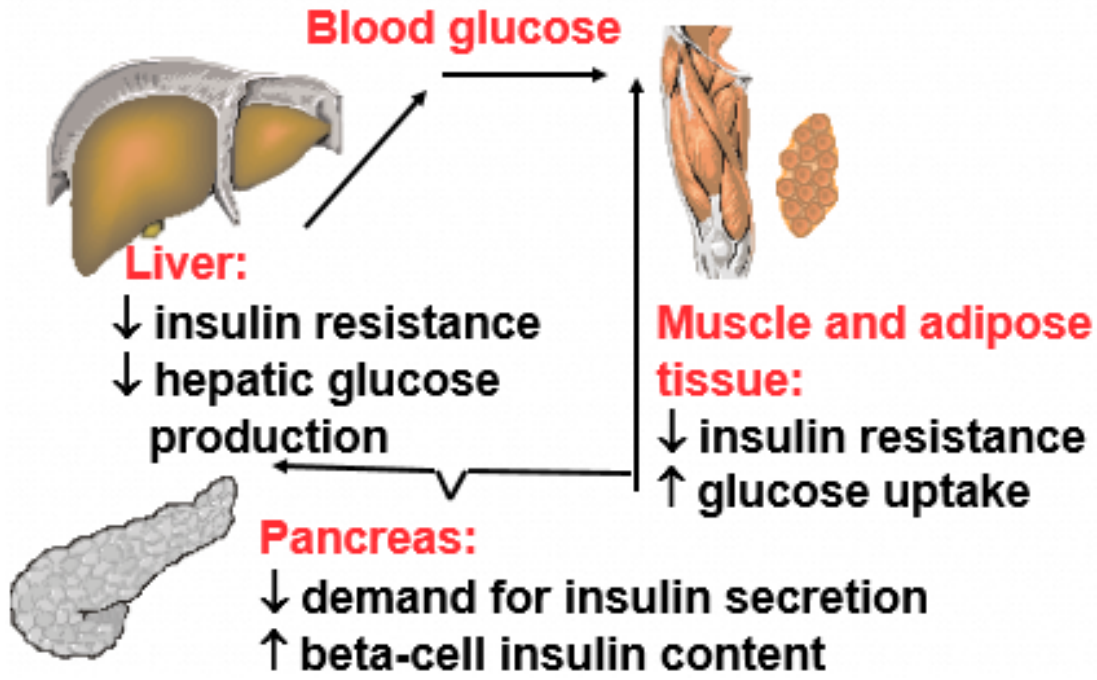


I think everybody should get rich and famous and do everything they ever dreamed of so they can see that it is not the answer.

<sup>21</sup> تعتبر من الإيجابيات والسلبيات في أن معاً حيث إعطائها ثلاث مرات يومياً أفضل لضبط سكر الدم، بينما تكون مزعجة للمريض أكثر من الجرعة الوحيدة في اليوم.

<sup>22</sup> يوجد خلاف على استعمالها لذا لم يعطها الدكتور أهمية لكنها مطلوبة

<sup>23</sup> بها أنها تمتلك نفس آلية تأثير الميتفورمين.



توضح الصورة جانباً آلية تأثير الغليتايزونات، حيث تؤثر أيضاً إضافة لما ذكر على إنتاج الغلوكوز من الكبد فتقصه

## الغليتايزونات Thiazolidinedione والمقاومة للأنسولين

- ✗ تنقص الـ TZDs المقاومة تجاه الأنسولين لكن الآلية غير محددة بشكل كامل.
- ✗ تؤثر الـ TZDs على  $\gamma$  peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR $\gamma$ ) وهو مستقبل هرموني داخل خلوي (نووي).
- ✗ ارتباط الـ TZDs بهذه المستقبلات **ينظم إنتاج الحموض الدسمة الحرة** (في الخلايا الشحمية) **واستقلاب الغلوكوز** الأمر الذي يؤدي الى زيادة الحساسية للأنسولين في الكبد والنسيج الشحمي والعضلات الهيكلية.
- ✗ تؤثر بشكل ملحوظ على ارتفاع سكر الدم وفرط انسولين الدم ومستويات الشحوم الثلاثية TG والـ HbA1c.
- ✗ لا يؤثر البيوغليتايزون Pioglitazone على مستويات الـ LDLc بينما تزداد مستويات الـ LDLc عند استعمال الـ روزيغليتايزون Rosiglitazone.
- ✗ تزداد مستويات الـ HDLc عند استعمال الـ Glitazones.
- ✗ تعيد الـ TZDs توزيع الشحوم من الأحشاء إلى النسيج تحت الجلد.

## التأثيرات الجانبية للغليتايزونات Thiazolidinediones

- ✗ **سمية كبدية** حيث يجب عيار أنزيمات الكبد قبل بدء العلاج ومراقبتها بشكل منتظم أثناء المعالجة.
- ✗ زيادة الوزن.
- ✗ يترافق استعمالها مع زيادة خطر حدوث احتشاء القلب والوفيات الناجمة عن أسباب قلبية<sup>24</sup>.
- ✗ قصور قلب في حالات نادرة: يجب مراقبة علامات احتباس السوائل.



<sup>24</sup> وهذا التأثير ينجم تحديداً عن الـ روزيغليتايزون وذلك لزيادة مستويات الـ LDL.

✗ يمنع استعمالها في حالات قصور القلب التالية: NYHA Class II,III,IV<sup>25</sup>.

✗ فقر دم ذو علاقة بتمديد الدم نتيجة احتباس السوائل.

✗ يمكن أن تحدث إباضة عند النساء اللاباضيات (علاج متلازمة المبيض متعدد الكيسات)<sup>26</sup>.



## التصنيف الوظيفي لجمعية القلب في نيويورك NYHA :

- الفئة الأولى (FC-I): المرضى الذين ليس لديهم أي قصور في النشاط البدني.
- الفئة الثانية (FC-II): المرضى الذين لديهم أي قصور طفيف.
- الفئة الثالثة (FC-III): المرضى الذين لديهم أي قصور واضح.
- الفئة الرابعة (FC-IV): المرضى غير قادرين على الاستمرار في النشاط البدني دون مشقة.

تم سحب الروزغليتازون من الأسواق في الاتحاد الأوروبي.

المساوئ	المزايا
1. وذمة محيطية	1. يستعمل لوحده أو بالمشاركة مع أدوية أخرى
2. يحتاج لعدة أسابيع للوصول لمستوى مثالي للغلوكوز	2. لا يحدث هبوطاً في سكر الدم إذا استعمل لوحده أو مع الميتفورمين
3. زيادة وزن	3. يعطى بجرعة أو جرعتين/يوم
4. وذمة في اللطخة الصفراء	4. يرفع ال HDL
5. مراقبة وظائف الكبد	5. يخفض مستويات الشحوم الثلاثية
6. ارتفاع LDL	Triglycerides
7. غالي الثمن	-

⚡ والآن لتعرف على الزمرة الحديثة نسبياً التي ليس لها تأثير على الأنسولين..

## مثبطات ال SGLT-2

❖ تثبط ال SGLT-2 (Sodium Glucose Cotransporter 2) الأمر الذي يؤدي إلى زيادة خروج السكر في البول<sup>27</sup>.

البول<sup>27</sup>.

❖ تعطى عن طريق الفم، مرة واحدة يومياً.

<sup>25</sup> أي يمكن استعماله في حالة NYHA I فقط (تذكر التصنيف في محاضرة قصور القلب). معظم الأطباء لاسف لا يميزون بين أنماط NYHA لذلك يفضى الابتعاد عن هذا الدواء

<sup>26</sup> وهو تأثير مرغوب ومفيد يمكن استخدامه علاجياً كما ذكرنا.

<sup>27</sup> ذكر الدكتور أن هذه المجموعة الدوائية حديثة نوعاً ما لذلك يجب التريث في استخدامها، كما أنها من الممكن أن تؤهب لزيادة الإبتانات البولية وذلك لأن السكر يشكل بيئة جيدة لنمو الجراثيم، وعلى الرغم من ذلك تعتبر خياراً جذاباً في معالجة المرضى خصوصاً ذوي السكر غير المضبوط جيداً.



❖ من هذه المركبات:

- i. الإيمباغليفلوزين Empagliflozin (Jardiance\*).
- ii. الداباغليفلوزين Dapagliflozin (Forxiga\*).
- iii. الكاناغليفلوزين Canagliflozin (Invokana\*).

❖ تعطى لوحدها أو بالمشاركة مع الميتفورمين أو بقية خافضات سكر الدم الفموية.  
❖ غالية الثمن.

## الإيمباغليفلوزين Empagliflozin (Jardiance\*)

- ❖ تثبط الـ SGLT-2 الأمر الذي يؤدي إلى زيادة خروج السكر في البول (دواء واعد لعلاج سكر الدم).
- ❖ يعطى عن طريق الفم، مرة واحدة يومياً (10 أو 25 ملغ) مع أو بدون الطعام.
- ❖ مرخص في الـ USA منذ عام 2014.
- ❖ **يمنع** استعماله في حال وجود **أذية كبدية شديدة**.
- ❖ له دور عام بتحسين وظيفة القلب حالياً يعتبر خط أول لعلاج قصور القلب (بجرعة ١٠ ملغ)

### في حالة القصور الكلوي:

- إذا كانت تصفية الكرياتينين < 60 مل/د: **لا حاجة لتعديل الجرعة.**
- إذا كانت تصفية الكرياتينين 45-60 مل/د: **يجب عدم تجاوز 10 ملغ.**
- إذا كانت تصفية الكرياتينين > 45 مل/د: **يجب وقف الدواء.**
- في المراحل النهائية من قصور الكلية أو المرضى الخاضعين لغسيل الكلية: **يجب عدم استعمال الدواء.**

✎ لُنهي الحديث عن الزمر الدوائية المستخدمة كخافضات سكر فموية بآخر زمرة دوائية..

## مثبطات الغليكوزيداز ألفا $\alpha$ -Glucosidase

❖ أهم المركبات:

✎ أكاربوز (Acarbose (Glucor\*))

✎ ميغليتول (Miglitol (Diastobol\*))

❖ تثبط أنزيمات Alpha-Glucosidases المعوية المسؤولة عن هضم الكربوهيدرات.

❖ **تنقص** سرعة امتصاص الجلوكوز (تنقص جلوكوز الدم بعد الوجبة الطعامية).

❖ تعطى لوحدها أو بالمشاركة مع بقية خافضات سكر الدم الفموية (الميتفورمين و/أو السلفاميدات الخافضة للسكر).

❖ تعطى بمقدار 50-100 ملغ عند بداية كل وجبة طعامية.

❖ تتميز **بكثرة التداخلات الدوائية**، وهي غالية الثمن.

❖ **لا تحدث زيادة في الوزن.**

## التأثيرات الجانبية

- A. تطبل بطن. B. إسهال. C. آلام بطنية.

## مضادات الاستطباب

- A. فرط الحساسية. B. قصور كلوي شديد. C. الحمل والإرضاع.  
D. سوابق تحت انسداد معوي. E. أمراض القولون الالتهابية.

## أهم التداخلات الدوائية لخافضات سكر الدم الفموية

### التداخلات العامة

#### 1. الأدوية الرافعة لسكر الدم:

- A. الدانازول Danazol. B. الستيروئيدات القشرية Glucocorticoids. C. MAO inh.  
D. ACE inh. E. منبهات  $\beta_2$  agonists. F. Protease inh.

#### 2. الأدوية الخافضة لسكر الدم:

- A. الساليسيلات (بجرعات كبيرة). B. الكحول (كميات كبيرة).  
C. الفيبرات Fibrates. D. هرمونات الدرق.

#### 3. الأدوية التي تزيد خطر نقص سكر الدم:

- حاصرات  $\beta$  التي تخفي علامات نقص سكر الدم (رجفان، تسرع قلب) 28.

### التداخلات الخاصة

#### 1. الميتفورمين Metformin:

- الأدوية التي تسبب **قصوراً كلوياً** (المركبات المستعملة في التصوير الضليل والحاوية على اليود مثل: NSAIDs, ACE inh, ARBs).

#### 2. السولفونيلورات Sulfonylureas:

- الأدوية التي تسبب **قصوراً كلوياً**.
- الأدوية التي ترتبط **بشدة ببروتينات البلازما**: السلفاميدات، مضادات الفيتامين K، الفيبرات.

<sup>28</sup> وذلك لأنها تقوم بتثبيط التنبيه الودي وهو رد فعل طبيعي لانخفاض سكر الدم، فعند إخفاء هذه العلامات لا يشعر المريض بنقص السكر الحاصل إلا عند هبوط سكر الدم إلى مستويات شديدة، فلذلك كما نعلم أنّ حاصرات بيتا هي مضاد استطباب وخصوصاً بيتا غير الانتقائية.

- **مضادات الفطور من زمرة الـ Azoles** تعمل على تثبيط الاستقلاب وبالتالي زيادة تركيزها.

### 3. الميغليتينيدات Glinides:

- **الجمفبروزيل Gemfibrozil** (دواء خافض للشحوم): نقص سكر الدم.
- **الكيتوكونازول Ketoconazole**: زيادة تركيز الريباغليينيدين Repaglinide .
- **الريفامبيسين Rifampicin والفينيتوين Phenytoin**: نقص تركيز الريباغليينيدين.

## خطوات تدبير مريض الداء السكري من النمط الثاني

- بعد تشخيص الداء السكري عند مريض نبدأ **بتغيير نمط الحياة**.
- **نتنقل للمعالجة الدوائية** عند عدم الاستجابة وفق مايلي:

### 1. الخيار الأول (معالجة أحادية):

- نستخدم **الميتفورمين** والذي يستعمل في معظم الحالات المشخصة حديثاً.
- في حال عدم تحمل الميتفورمين أو وجود مضاد استتباب له فالبديل له سيكون أحد **السولفونيلورات** الخافضة لسكر الدم.
- في حال استجابة المريض بشكل جيد على الميتفورمين فالمعالجة الأحادية تكون كافية.

### 2. المعالجة الثنائية:

- يتم اللجوء لها في حال لم يكن ضبط السكر كافياً خلال ثلاثة أشهر (لم نلاحظ انخفاض في مستويات الخضاب السكري خلال عدة أشهر أي مستويات السكر لا تزال مرتفعة)
- نقوم **بإضافة أحد السلفاميدات**، ومن ثم تقييم لها في حال كان كافياً نستمر بها.

### 3. الخط الثالث في العلاج:

- يمكن اللجوء له في حال عدم كفاية المعالجة الثنائية (سابقاً كنا نتنقل للإنسولين فوراً في هذه الحالة)، لكن الآن يمكن اللجوء إلى بقية الزمر الدوائية التي تشكل **الخط الثالث بالعلاج** وأهمها:
  - ↳ مثبطات الـ DDP-4.
  - ↳ أو الغليتازونات.
  - ↳ أو الأدوية الحديثة مثبطات الـ SGLT-2.

### 4. في حال عدم كفاية المعالجة الثلاثية:

- في هذه الحالة تكون المعالجة الفموية غير كافية ومنتقل للعلاج **بالانسولين**:
  - ↳ إما بإضافته للميتفورمين لوحده.
  - ↳ أو إضافته للمعالجة الثنائية.

عندما نصل لمرحلة تصبح فيها كميات الأنسولين غير كافية نلجأ إلى الإنسولين لوحده كمريض السكري النمط الأول.



ومن إحدى الطرق العملية في علاج مريض السكري نبدأ بالميتفورال وفي حال عدم الضبط الجيد نضيف الغلبيتينات (مثبطات DPP-4) بحالة عدم الاستجابة نضيف مركبات السلفونيل يوريا بجرعات صباحية مديدة إذا لم يتم الضبط نضيف المعالجات الثلاثية والحل النهائي هو الأنسولين. المعالجة الثلاثية: ميتفورال، ليناغلبيتين، إمباغليفلوزين (مثبط SGLT-2). **ولكل مريض خصوصية بالعلاج.**

### مدة تأثير بعض خافضات سكر الدم الفموية

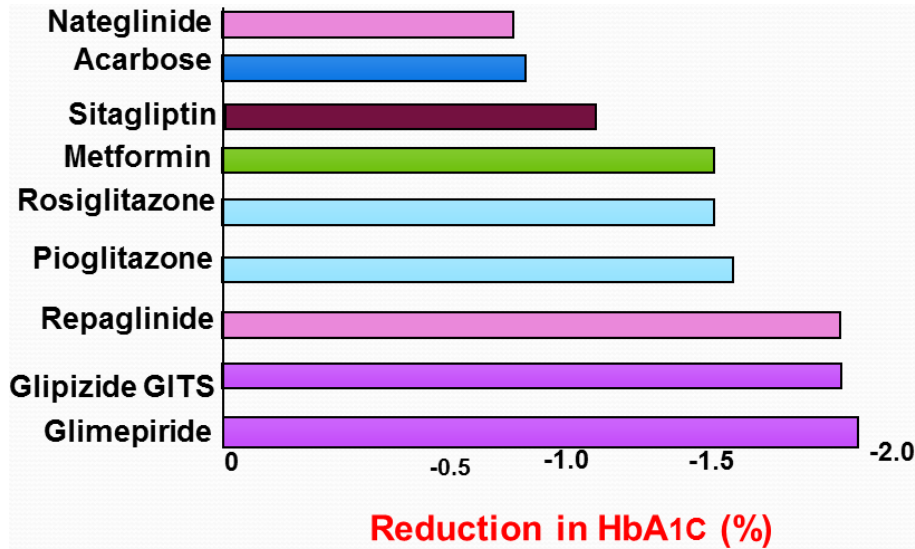
18 ساعة	Glyburide	Sulfonylureas II
20 ساعة	Glipizide LP	
24 ساعة	Glimepiride	
ساعتان	Repaglinide	Meglitinides II
ساعتان	Nateglinide	
< 24 ساعة	Rosiglitazone	Glitazones II
< 24 ساعة	Poiglitazone	
6 ساعات	Acarbose	مثبطات $\alpha$ -glucosidase
6 ساعات	Miglitol	

### خافضات سكر الدم الفموية: (للاطلاع)

الجرعة	الشكل الصيدلاني	الدواء
يعطى مرة واحدة يومياً قبل وجبة الفطور	Tab: 1,2,3,4 mg	Glimepiride (Amarel*)
يعطى قبل كل وجبة	Tab 5 mg	Glipizide (Glibenese*)
يعطى قبل كل وجبة	Tab: 0.5,1,2 mg	Repaglinide (Novonorm*)
1-3 مرات بعد الوجبات	Tab: 500,850,1000 mg	Metformin (Glucophage*)
مرة أو مرتان يومياً	Tab: 4,8 mg	Rosiglitazone (Avandia*)

مع أو بدون الطعام		
3-2 مرات في بداية الوجبات	Tab: 50,100 mg	Acarbose (Glucor*)
مرة واحدة يومياً مع أو بدون الطعام	Tab: 25,50,100 mg	Sitagliptine (Januvia*)

التأثير العلاجي لخافضات السكر الفموية على معدل خفض الخصاب السكري:



ملخص لصفات بعض خافضات السكر الفموية

Other Advantages	Disadvantages	Weight	A1C	
↓ TG 10-20% ↓ TC 5-10% Not Expensive.	Lactic acidosis	↓	↓ 1.5%	Metformin
Not Expensive	Weight gain	↑ 2Kg	↓ 1.5%	Sulfonylureas
Short Duration	Weight gain	↑	↓ 1.5%	Repaglinide
No effect on the body weight	Expensive, 3 times dose	↔	↓ 0.5- 0.8 %	Acarbose
Improve lipid profile	Expensive, Weight gain	↑	↓ 0.5- 1.4 %	TZD's
Weight loss	Injections, Expensive, Little experience	↓ 2-3 Kg	↓ 0.5 - 1 %	Exenatide
		↓ 1-1.5Kg	↓ 0.5 - 0.7 %	Pramlintide

## العوامل المضادة لارتفاع السكري في السكري النمط 2 (سلايد)

Dosing (times/day)	Weight change	Hypoglycemia	A1C reduction	Class
1-4, injected	Gain	Yes	1.5 to 2.5	Insulin
1	Gain	Yes	1.5	Sulfonylureas
2-3	Neutral	No	1.5	Biguanides (metformin)
1	Gain	No	0.5 to 1.4	Thiazolidinediones, "glitazones"
3	Gain	Yes	1 to 1.5	"Glinides"
3	Neutral	No	0.5 to 0.8	Alpha-glucosidase inhibitors
3, injected	Loss	No	0.5 to 1.0	Amylin-mimetics (pramlintide)
2, injected	Loss	No	0.5 to 1.0	Incretin agonists (exenatide)
1	Neutral	No	0.6 to 0.8	DPP-IV inhibitors

Triglycerides	HDL-C	LDL-C	Weight	
↔	↔	↔	↑	Secretagogues
↓	↔	↓	↓ or ↔	Metformin
↔	↔	↔	↔	α-Glucosidase inhibitors
↔ or ↓	↑ or ↔	↔ or ↑	↑↑	TZDs
↓	↑	↓	↓	Exenatide
↔	↔	↔	↓	Pramlintide
↓ or ↔	↑ or ↔	↓ or ↔	↔	DPP-4 inhibitors

EXTRA

تلخيص ومقارنة بين خافضات السكر الفموية (خارجي من لينكوت)

DRUG CLASS	MECHANISM OF ACTION	EFFECT ON PLASMA INSULIN	RISK OF HYPO-GLYCEMIA	COMMENTS
<b>Sulfonylureas</b> <i>Glimepiride</i> <i>Glipizide</i> <i>Glyburide</i>	Stimulates insulin secretion	↑	Yes	Well-established history of effectiveness. Weight gain can occur. Hypoglycemia most common with this class of oral agents.
<b>Glinides</b> <i>Nateglinide</i> <i>Repaglinide</i>	Stimulates insulin secretion	↑	Yes (rarely)	Taken with meals. Short action with less hypoglycemia. Postprandial effect.
<b>Biguanides</b> <i>Metformin</i>	Decreases hepatic production of glucose	↓	No	Preferred agent for type 2 diabetes. Well-established history of effectiveness. Weight loss may occur. Monitor renal function.
<b>Thiazolidinediones (glitazones)</b> <i>Pioglitazone</i> <i>Rosiglitazone</i>	Binds to peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ in muscle, fat and liver to decrease insulin resistance	↓↓	No	Effective in highly insulin-resistant patients. Once-daily dosing for <i>pioglitazone</i> . Check liver function before initiation. Avoid in liver disease or heart failure.
<b><math>\alpha</math>-Glucosidase inhibitors</b> <i>Acarbose</i> <i>Miglitol</i>	Decreases glucose absorption	↔	No	Taken with meals. Adverse gastrointestinal effects.
<b>DPP-4 inhibitors</b> <i>Alogliptin</i> <i>Linagliptin</i> <i>Sitagliptin</i> <i>Saxagliptin</i>	Increases glucose-dependent insulin release; decreases secretion of glucagon	↑	No	Once-daily dosing. May be taken with or without food. Well tolerated. Risk of pancreatitis.
<b>Incretin mimetics</b> <i>Exenatide</i> <i>Liraglutide</i>	Increases glucose-dependent insulin release; decreases secretion of glucagon; slows gastric emptying; increases satiety	↑	No	Injection formulation. <i>Exenatide</i> should be injected twice daily within 60 minutes prior to morning and evening meals. Extended-release <i>exenatide</i> is given once weekly. <i>Liraglutide</i> is dosed once-daily without regard to meals. Weight loss may occur. Risk of pancreatitis.
<b>SGLT2 inhibitors</b> <i>Canagliflozin</i> <i>Dapagliflozin</i>	Increases urinary glucose excretion	↔	No	Once-daily dosing in the morning. Risk of hypotension, hyperkalemia. Avoid in severe renal impairment.

إلى هنا نصل إلى ختام محاضرتي أدوية الداء السكري.. كل التوفيق لكم أصدقاءنا ^\_^

