السلفاميدات خافضات سكر الدم وأدوية السكري الفموية الأخرى

د. سمير نقار

محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

أهلا وسهلا بكم زملاءنا الأعزاء في المحاضرة التاسعة والأخيرة من مادة الكيمياء الصيدلية

ونتمنى لكم بداية موفقة راجين من المولى التوفيق لنا ولكم

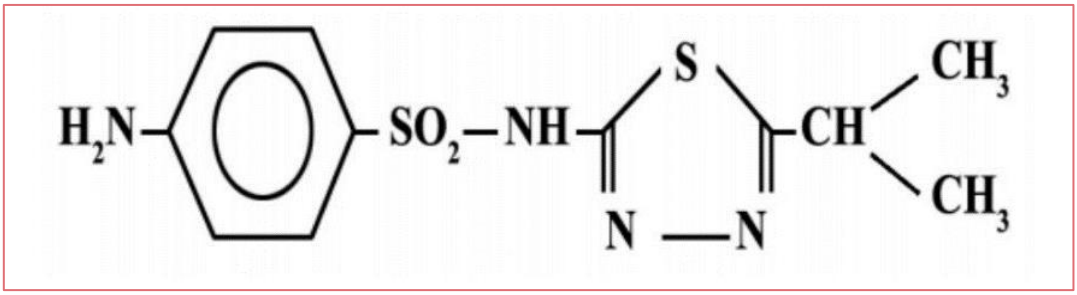
الاستعمالات العامة للسلفاميدات خافضات السكر الدموي 2
مشتقات السلفونيل يوريا 3
مشتقات غير السلفونيل يوريا ميتاغلينيد 6
مشتقات الثيازوليديدن دي اون 7
مشتقات ثنائيات الغوانيد 8
مثبطات إنزيم ألفا غلوكوزيداز 9
مثبطات إنزيم دي بيبتيديل 9

مقدمة

↙ علاقة البنية _ التأثير:

❖ اكتشاف السلفاميدات ذات التأثير الخافض لسكر الدم كان بالصدفة، لأن السلفاميدات المضادة للجراثيم هي من رافعات مقدار السكر الدموي.

عند دراسة التأثير الإنتاني التيفي لمجموعة من مشتقات السلفاتيادي آزول إن إحداها بارا أمينو بنزين سلفوناميدو _2 ايزوبروبيل _5 تيادي آزول_4,3,1:



❖ لا يتمتع بأية فعالية ضد العصيات التيفية ولكن المرضى الذين عولجوا به أبدوا أعراضاً مشابهة للأعراض الناتجة عن إعطاء مقدار كبير من الأنسولين أي أعراض هبوط مقدار السكر الدموي ومنذ ذلك الوقت بدأت الأبحاث حول مشتقات نواة التيادي آزول السلفاميدية وقد أبدت بعض مشتقات هذه النواة المتبادلة في الموقع 5 مع جذر يحتوي على أكثر من ثلاث ذرات كربون خواص فارماكولوجية خافضة لمقدار السكر الدموي.

❖ منذ 1955 بدأ عصر المركبات السلفاميدية الخافضة لسكر الدم الفموية أي مجموعة السلفاتيادي آزول ومجموعة سلفونيل اليوريا (الجيل الأول والثاني والثالث) ثم مركبات مجموعة ثنائية الغوانيد وأدخلت حديثاً مجموعة التيازوليدين دي أون المعروفة سابقاً في أدوية للسكري الفموية ومجموعة مثبطات الألفاغلوكوزيداز.

الاستعمالات العامة للسلفاميدات خافضات السكر الدموي

(مجموعة السلفاتيادي آزول ومجموعة سلفونيل اليوريا)

- كل مركبات المجموعتين فعالة عن طريق الفم.
- كل مركبات المجموعتين تؤثر بآلية تحريض خلايا بيتا في جزر لانغرهانس بالبنكرياس أي أن هذه المركبات لا يمكن أن تكون فعالة إلا إذا كان 10٪ من البنكرياس على الأقل لا يزال نشطاً أي أن هذه المركبات لا تكون فعالة إلا في حالة السكري الناجم عن قصور البنكرياس.
- لا تستعمل في كل أشكال السكري فهي تفيد بصورة خاصة في داء السكري المترافق بالسمنة أي السكري من النمط الثاني أو ما يطلق عليه السكري غير المعتمد على الأنسولين.

ملاحظة: هذه المركبات غير مفيدة في داء السكري من النمط الأول المترافق مع حماض كيتوني أي السكري المعتمد على الأنسولين وهي قليلة الفعالية في معالجة السكري لدى الأطفال.

- إعطاء هذه المركبات يتم بجرعة هجومية ثم بجرعات داعمة ويحدد المقدار بمراقبة السكر في الدم.
- تحمل العضوية لهذه المركبات جيد مع وجود بعض حالات عدم تحمل مثل نقص عدد الكريات البيض، حكة جلدية، اضطرابات كبدية.

ملاحظة:

1. بعض هذه المركبات تسبب تشوهًا في الجنين مثل (كاربوتاميد _ تولبوتاميد) لذلك لا تعطى للحوامل
2. المركبات الحاوية على زمرة أمينو بموضع بارا تتمتع بفعل صاد للجراثيم ولكن المقادير المستعملة في السكرى لا تؤثر بالزمرة الجرثومية المعوية الطبيعية.

التصنيف الكيميائي والفارماكولوجي للسُلفاميدات الخافضة لسكر الدم وللأدوية السكري الفموية الأخرى

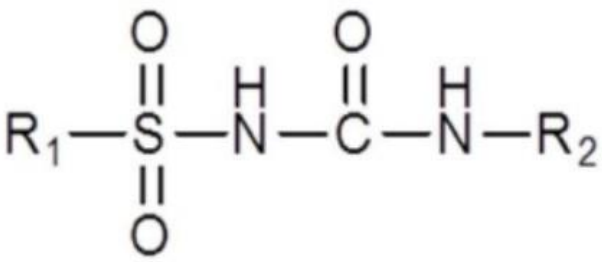
- مشتقات السلفونيل يوريا sulfonylureas
- مشتقات غير السلفونيل يوريا ميتاغلينيد
- مشتقات الثيازوليديدن دي اون
- مشتقات ثنائيات الغوانيد
- مثبطات إنزيم ألفا غلوكوزيداز
- مثبطات إنزيم دي بيبتيديل بيبتيداز

مشتقات السلفونيل يوريا sulfonylureas

الجيل الأول والثاني

علاقة البنية_بالتأثير:

Sulfonylureas



البنية العامة:

1. الجذر R1:

- ☑ يجب أن يكون أليفاً للشحوم lipophilic
- ☑ يجب أن يملك حلقة عطرية مجاورة لمجموعة السلفوكسيد
- ☑ يجب أن تمتلك الحلقة العطرية متبادلاً في الموقع بارا.
- ☑ المجموعات ميثيل_أمينو_أسيتيل، كلورو، برومو، ميثيل ثيو، ترفلورميثيل تعزز الفعالية الخافضة لسكر الدم.
- ☑ يكون هذا المتبادل أكبر في مركبات الجيل الثاني والمركب الذي يحوي الجذر ايثيل كربوكسيأميد فعال جداً وتعزى فعاليته إلى المسافة بين نتروجين الكربوكسيأميد ونتروجين السلفونأميد.

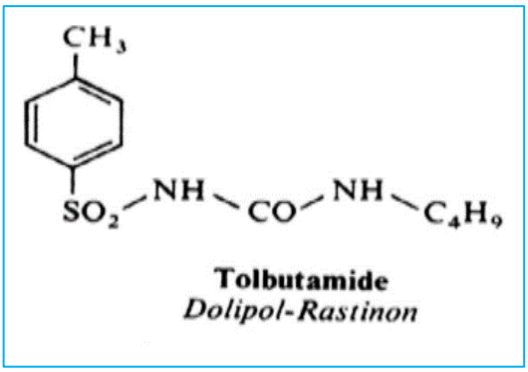
2. الجذر R2:

- ✓ يجب أن يكون أليفاً للشحوم
- ✓ يجب أن يكون من ٢_٨ ذرات كربون (ميثيل غير فعال، ايثيل فعالية منخفضة بينما دوديسيل N_dodecyl وأعلى من ذلك غير فعال).
- ✓ الجذران الأكثر فعالية هما N_propyl وN_hexyl (بروبيل وهكسيل)

تولبوتاميد tolbutamide:

صفاته:

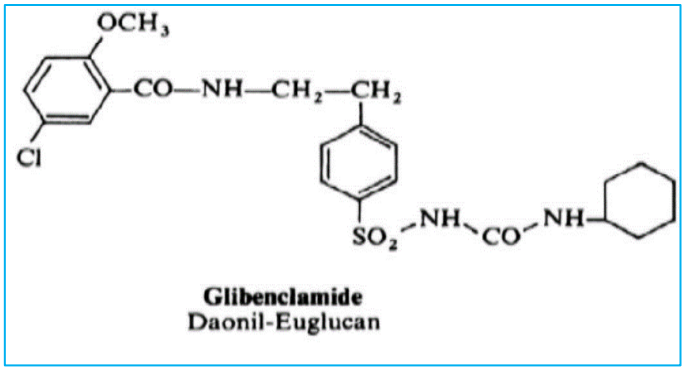
- ✪ **الأقل فعالية** من السلفاميدات خافضات السكر الدموي، مدة تأثيره قصيرة بسبب استقلابه السريع
- ✪ يستعمل فقط لمرضى السكري البالغين وأن يتبع المريض بحمية غذائية صارمة
- ✪ أهمل استعماله بعد عام 2000



غليبنكلاميد Glibenclamide غليبوريد:

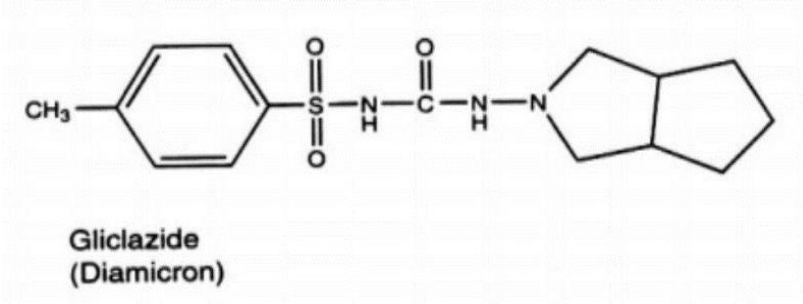
- يتميز الغليبنكلاميد بتأثيره القوي وفعاليته (جيل ثاني يوجد في الموقع بارا على الحلقة العطرية مجموعة ايتيل كربوكسيأميد).
- أقوى بمئة مرة من الثولبوتاميد.
- يعطى في بداية المعالجة ٥ ملغ في اليوم ويظهر تأثيره بعد ٣ ساعات من استعماله ويدوم مدة ١٥ ساعة يعاير سكر الدم خلال الاسبوع الأول لتعديل المقادير.

صفاته وصيغته



غليكلايزيد Gliclazaide (unicron):

صيغته:



علاقة البنية _ التأثير:

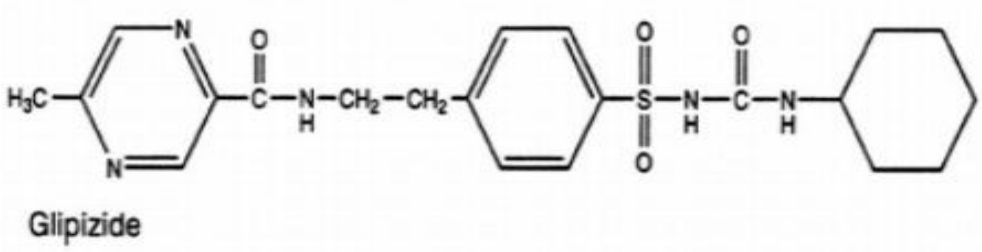
- تشبه بنية التولبوتاميد
- باستثناء وجود النواة ثنائية الحلقة المتغايرة في الغليكلازيد، إن وجود حلقة البيروليدين يزيد الألفة للشحوم أكثر من التولبوتاميد وهذا يؤدي لزيادة العمر النصفي

الاستعمال:

- يعطى في معالجة الداء السكري من النمط الثاني في البداية بمقدار ٤٠ _ ٨٠ ميلي غرام في اليوم ويمكن أن يزداد المقدار تدريجياً حتى ٢٣٠ ميلي غرام بحسب نتائج معايرة سكر الدم
- يوجد بشكل صيدلاني مديد التأثير.
- يسبب استعماله أعراض ثانوية مثل الاضطرابات المعدية بشكل عام.

غليبيزيد Glipizid:

صيغته:



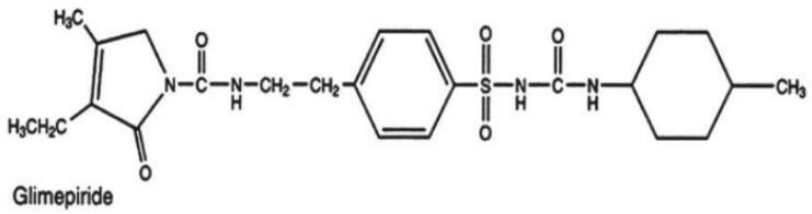
صفاته:

- يتميز بتأثيره القوي (يوجد في الموقع بارا على الحلقة العطرية مجموعة ايتيل كربوكسياميد).
- يستخدم لمعالجة السكري من النمط الثاني، يمتص بسرعة وتأثيره يدوم ١٢ _ ٢٤ ساعة.
- يسبب التأثيرات الثانوية التي تسببها السلفاميدات الخافضة لسكر الدم **ولا يعطى بالتزامن مع مضاد الفطريات (ميكونازول)**.

الجيل الثالث

الغليميبيريد:

صيغته:



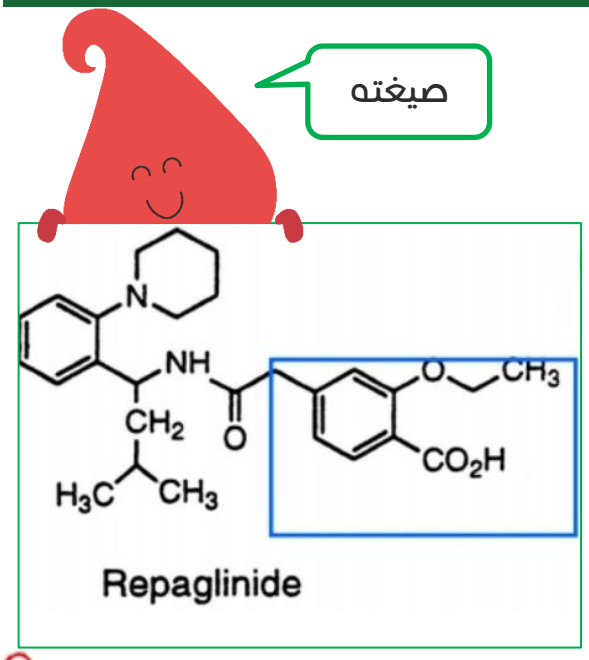
صفاته:

- يتميز بسرعة تأثيره الخافض للسكر الدموي وتأثيره الطويل ٢٤ ساعة.
- لا يعطى في حالة السكري المعتمد على الأنسولين (النمط الأول) أو في حالة الحماض الكيتوني أو القصور الكلوي أو الكبدي الوخيم ولا يعطى للمرأة الحامل أو المرضعة.
- يسبب استعماله أعراض جانبية مثل نقص سكر الدم وبعض الاضطرابات البصرية المؤقتة واضطرابات هضمية.

مشتقات غير سلفونيل يوريا_ميغليتيندات

- تستعمل في معالجة النمط الثاني من السكري غير المعتمد على الأنسولين.
- زمن بدء تأثيرها سريع ومدة تأثيرها أقصر.
- تنبه تحرير الأنسولين من خلايا جزر بيتا لانجرهانز السليمة بالبنكرياس.
- يدوم تحرير الأنسولين مدة أقل من ساعة، بينما مشتقات السلفونيل يوريا تستمر بتأثيرها المحرض على تحرير الأنسولين مدة أطول لعدة ساعات.
- من ميزات مدة التأثير القصيرة هي بكون اختطار انخفاض السكر الدموي الناجم عن فرط الجرعة أقل.

ريباغلينيد Repaglinide

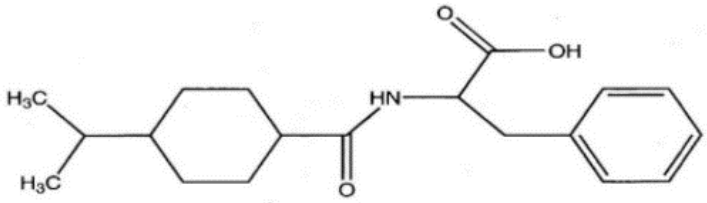


- يعد مركب حمضي مشتقاً من الساليسيلات مشابهاً لمشتقات السلفونيل ألكيل يوريا.
- يستعمل بمعالجة السكري من النمط الثاني وهو أقوى بخمس مرات من الغليميبيريد.
- يتميز بسرعة تأثيره الخافض للسكر وقصر مدة التأثير.
- لا يعطى في حالات السكري من النمط الأول، الحماض الكيتوني وللأطفال أقل من ١٢ سنة وكذلك لا يعطى في القصور الحاد للكبد والمرأة الحامل والمرضعة.
- يسبب استعماله تأثيرات ثانوية: نقص سكر الدم، اضطرابات هضمية، بعض التحسسات الجلدية.

ناتيغلينيد Natiglinide (starlix)

صفاته وصيغته:

- مركب مشتق من الفينيل ألانين ويمثل دواء جديد لمعالجة السكري من النمط الثاني.
- تأثيره أسرع بخمس مرات من تأثير الريباغلينيد.



Nateglinide
(Starlix)

مشتقات الثيازوليدين دي أون Thiazolidinedion

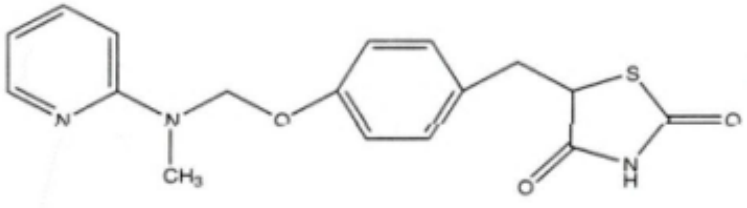
- صنف جديد أدخل في المداواة عام ٢٠٠٠ وهو من الأدوية الخافضة لسكر الدم غير السلفاميدية المستعملة لمعالجة السكري من النمط الثاني (غير المعتمد على الأنسولين).
- وهكذا فهي كمشتقات سلفونيل اليوريا حتى تكون فعالة تتطلب وجود ١٥٪ من خلايا بيتا في جزر لانغرهانز نشطة.
- تعمل بآلية إسواء استقلاب الغلوكوز وخفض مقدار الأنسولين اللازم لإنجاز ضبط سكر الدم.
- وهي فعالة فقط بوجود الأنسولين.
- تعد مشتقات الثيازوليديدن ناهضات انتقائية مسؤولة عن تحسين ضبط سكر الدم من خلال تحسين الحساسية للأنسولين في العضلات والنسج الشحمية، والعضلات الهيكلية والكبد مما يخفض تركيز الدم من الغلوكوز.

روزيغلينازون Rosiglitazone

صفاته:

- يسبب استعماله تأثيرات ثانوية مثل احتباس السوائل_اضطرابات قلبية قد تسبب الموت.
- ينصح بعدم استعماله وأوقف استعماله في بعض البلدان.

صيغته:



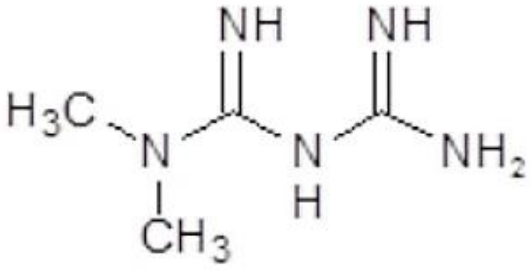
Rosiglitazone
(Avandia)

مشتقات ثنائية الغوانيد BIGUANIDES

وهي مركبات مشتقة من الغوانيدين فعالة كمضادة لفرط سكر الدم ومنها:

الميتفورمين Metformin

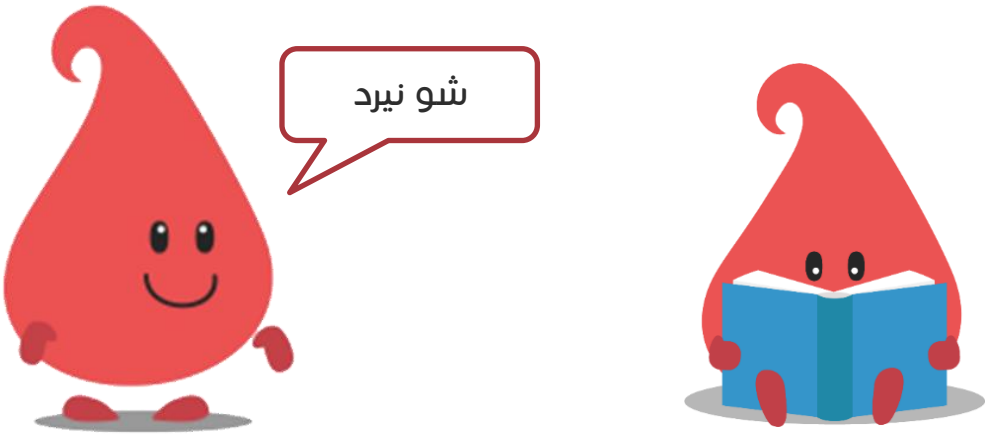
صيغته:



Metformin

التأثير الفارماكولوجي والاستعمالات والتأثيرات الثانوية:

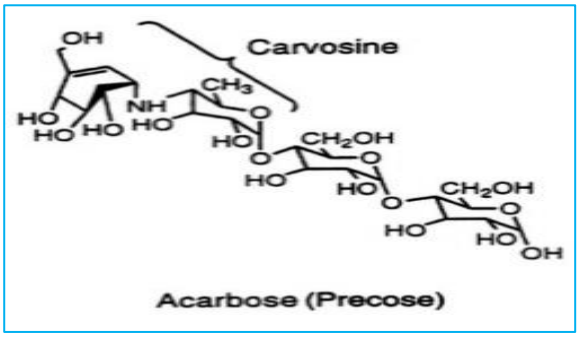
- يعمل بآلية انقاص امتصاص السكر في السبيل المعدي المعوي، يخفض استحداث الغلوكوز.
- لا يعد خافض لسكر الدم بل دواء مضاد لفرط سكر الدم.
- الاختلاف في هذا التصنيف يعود لعدم قدرة ثنائيات الغوانيد على تنبيه اطلاق الأنسولين من البنكرياس.
- يعطى الميتفورمين بمفرده أو بالتزامن مع أدوية أخرى خافضة لسكر الدم.
- يعطى خاصةً في معالجة السكري للمرضى ذو السمنة والمقاومين للأنسولين حيث لوحظ خسارة في الوزن.
- لا يعطى للمرضى المصابين بقصور الكبد أو الكلية او فشل القلب أو اللذين لديهم حماض كيتوني أو أمراض رئوية.
- استعماله يسبب تأثيرات ثانوية منها اسهال_ ألم بطني_ غثيان_ فقدان شهية.
- يساعد الميتفورمين في تخفيض كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة أLDLو ثلاثيات الغليسيريدtriglyceired ويخفض الوزن.



مثبطات أنزيم ألفا غلوكوزيداز

- يوجد أنزيم الألفا غلوكوزيداز في الحافة الفرشاتية للمعي الصغير وهو مسؤول عن حلمهة الكربوهيدرات وتسهيل امتصاصها إلى داخل الجسم.
- يسمح تثبيط هذا الأنزيم بإنقاص أو تقليص امتصاص هذه السكريات وبالتالي إنقاص توافرها بالدم.
- تندرج قوة الخواص المثبطة لهذا الأنزيم حسب التسلسل (الغليكو أميلاز ثم المالتاز وأخيراً الديكستراناز).

أكاربوز Acarbose



صيغته

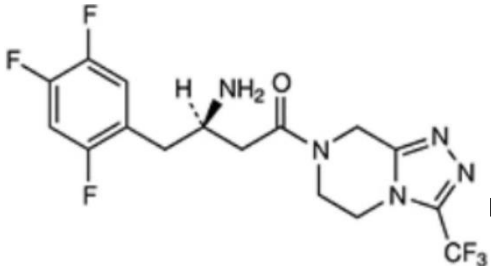
صفاته:

يستعمل الأكاربوز لمعالجة السكري غير المعتمد على الأنسولين وكمعالجة داعمة للحمية الغذائية ويستعمل منفرد أو مع أدوية أخرى ولا يعطى للأعمار أقل من ١٥ ولا للمرأة المرضعة.

مثبطات أنزيم دي بيبتيديل بيبتيداز

الغليبتينات

سيتاغليبتين Sitagliptin:



صفاته:

- من فوائده تخفيف التأثيرات الثانوية الناجمة عن هبوط سكر الدم.
- يسبب استعماله أعراض ثانوية مثل الغثيان وأعراض تشبه أعراض الزكام

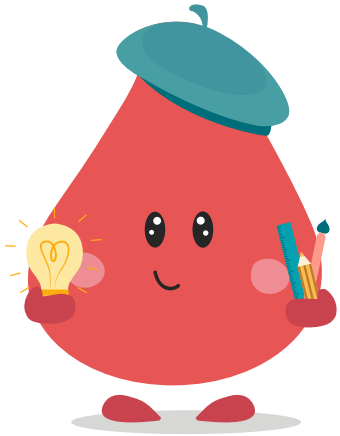
فيلداغليبتين Vildagliptin:

صفاته:

- يبدو أنه يملك خواص فارماكولوجية غير تلك الخافضة لسكر الدم، إحداها أنه يحمي الخلايا بيتا في البنكرياس التي تتخرب في داء السكري.
- يمتص جيداً وله توافر حيوي ٩٠٪ ومأمون الفعالية وقابل للتحمل على نحو جيد وفعال.
- يستعمل بالمشاركة مع الميتفورمين.

حتى وان طالت عليك العتمة
وتعثرت خطواتك
وأصبح الحال غير الحال
لابد من صباح تشرق فيه شمس ليست كأي شمس، وضوء عظيم ليس كأي ضوء
صباح ممتلئ بالبشائر، فائض بالفرح غارق بالجبر والعوض
فيطمئن فيه قلبك وتهدأ نفسك وتستقر في ساحات السلام روحك استعد هدوءك
نرجو لكم التوفيق ولا تنسونا من صالح دعائكم

كان معكم لهذا الفصل فريق الكيمياء الصيدلية 1



سدرة الحمود

مآب رستناوي

سالي مني

غفران سبسبي

رهف عنتر