

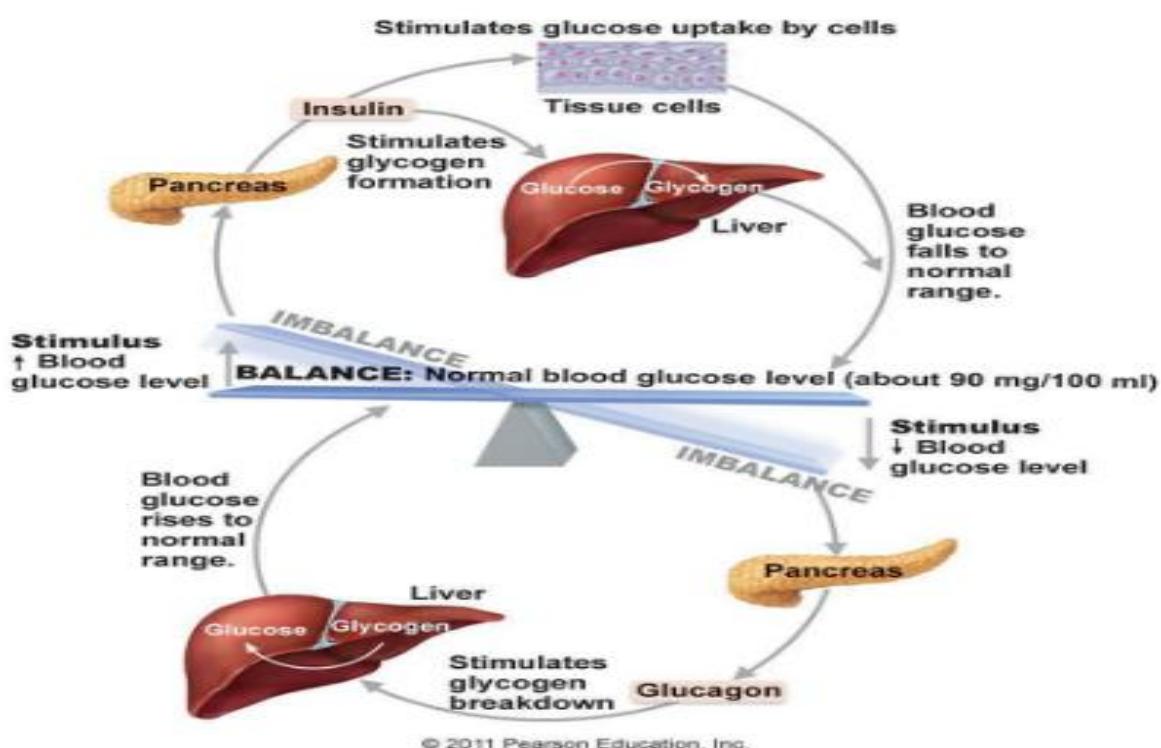


أدوية الداء السكري
Diabetes Drugs

مقدمة عامة:

إن المعلقة هي غدة صماءية (داخلية الإفراز) تنتج هرمونات بيتيدية تضم الأنسولين والغلوکاكون والسوماتوستاتين، وهي غدة خارجية الإفراز أيضاً حيث تنتج الأنزيمات الهضمية. تفرز الهرمونات الببتيدية من الخلايا الواقعة في جزر لانغرهانس (الخلايا بيتا تنتج الأنسولين والخلايا ألفا 2 تفرز الغلوکاكون والخلايا ألفا 1 تفرز السوماتوستاتين).

وتلعب هذه الهرمونات دوراً هاماً في تنظيم التفاعلات الاستقلابية في الجسم وبعملها هذا تساعد في الحفاظ على التوازن الدموي لسكر الدم. وبالفعل يقوم الأنسولين المنتج من البنكرياس بتحريض من ارتفاع سكر الدم بإدخال الغلوكوز إلى داخل الخلايا وتحريض تخزينه في الكبد على شكل غلیکوجین مؤدياً بذلك إلى تخفيض نسبة الغلوكوز في الدم لتصل إلى المستوى الطبيعي، في حين يمتلك الغلوکاكون تأثيراً معاكساً للأنسولين حيث يكون مسؤولاً عن رفع نسبة السكر في الدم كما هو موضح في الشكل التالي:

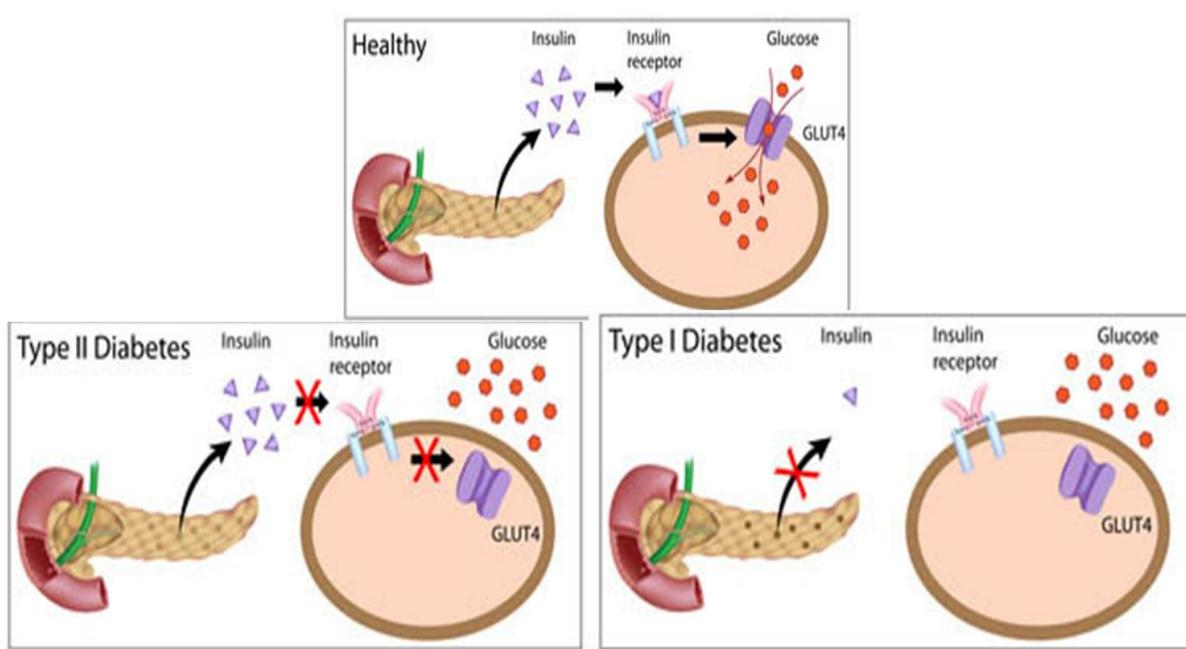


الداء السكري وأنماطه:

السكري ليس مرضًا مفرداً بل هو مجموعة متغيرة من المتلازمات تشتهر جميعها بارتفاع سكر الدم الناجم عن عوز الأنسولين النسبي أو المطلق. ونعتبر أن شخصاً ما مصاب بالداء السكري عندما تتطابق نتائج تحليلين لسكر الدم وعلى الريق رقاً أعلى من 1.40 غ/ل، وقد تقرر اعتبار النتيجة إيجابية إذا كانت النتيجة أعلى من 1.25 غ/ل.

يمكن أن يقسم السكريون إلى مجموعتين اعتماداً على حاجتهم إلى الأنسولين:

- الداء السكري من النمط الأول (المعتمد على الأنسولين)
- الداء السكري من النمط الثاني (غير المعتمد على الأنسولين)



يصيب الداء السكري من النمط الأول أو المعتمد على الأنسولين الشباب غالباً ولكنه يمكن أن يحدث عند الكهول أيضاً. وهو يشكل 10-20% من مرضى السكري في العالم. ويتميز هذا المرض بعوز مطلق في الأنسولين ناجم عن تنفس كبير أو آفات ضخمة في الخلايا بيتا. قد يكون فقد الخلايا بيتا لوظيفتها ناجم عن غزو الفيروسات أو بتأثير سموم كيميائية أو وهو الغالب من خلال تأثيرات الأضداد المناعية الذاتية الموجهة ضد الخلايا بيتا. ونتيجة تخرُّب الخلايا بيتا لا تستجيب لدخول الغلوكوز وتغيرات السكر في الدوران، ويظهر مريض السكري من النمط الأول الأعراض التقليدية لعوز الأنسولين (سهاف، نهم، بوال) ويحتاج مرضى السكري من النمط الأول أنسولين خارجي للسيطرة على ارتفاع سكر الدم.

أما الداء السكري من النمط الثاني (غير المعتمد على الأنسولين) فيصيب 80-90% من مرض السكري المشخص، وهو يصيب البالغين غالباً (فوق 35 سنة) البالغين غالباً ويعتقد أن للعوامل الوراثية الدور الأكبر والأكثر أهمية في هذا النمط من السكري. تحتفظ البنكرياس في هذا النمط بوظيفة بعض الخلايا بيتا وبالتالي إنتاج مستويات متقللة من الأنسولين تكون غير كافية لحفظ على توازن الغلوكوز في الدم كما يترافق هذا النمط مع مقاومة العضو الهدف للأنسولين غالباً مما يحدد الاستجابة للأنسولين الداخلي وخارجي المنشأ. وفي بعض الحالات قد تترجم المقاومة تجاه الأنسولين عن نقص عدد مستقبلاته أو حدوث طفرات فيها. ولكن يعتقد حالياً أن عيباً غير محدد حتى الآن يحدث في الأحداث التي تلي ارتباط الأنسولين بمستقبلاته ويعتقد أنه يفسر المقاومة تجاه الأنسولين عند معظم المرضى. ينقص كل من إنقاص الوزن والرياضة وتعديل الحمية مقاومة تجاه الأنسولين ويصحح فرط

سكر الدم عند بعض مرضى الداء السكري من النمط الثاني. ولكن يعتمد معظم مرضى هذا النمط على الإدخال الدوائي لخافضات سكر الدم الفموية.

ويمكن تلخيص تدبير مرض السكري بالمخاطط التالي:

علاج الداء السكري

الداء السكري من النمط الثاني



خافضات السكر الفموية

السلفونيل يوريا

البيغوانيد

التيازوليدينديون

مثبطات الغلوكوزيداز

الداء السكري من النمط الأول



الأنسولين الخارجي المحقون تحت الجلد

الأنسولين سريع التأثير

الأنسولين متوسط التأثير

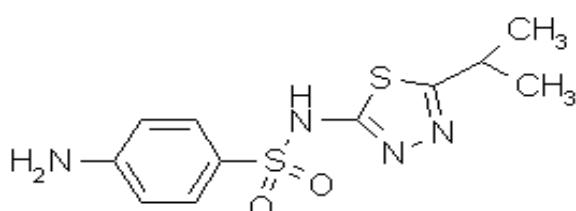
الأنسولين مديد التأثير

خافضات السكر الفموية

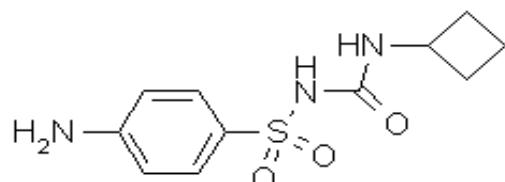
مركبات السلفونيل يوريا:

لمحة تاريخية:

في العام 1940 م كان مركب ال IPTD يستخدم لعلاج الحمى التيفية ولكنه قد تسبب بعد منه الوفيات بنتيجة انخفاض سكر الدم. في نفس الوقت تقريباً وجد بان مركب الكاربوتاميد أكثر فعالية وأماناً كعامل خافض لسكر الدم وكان المركب الأول المسوق من مجموعة السلفونيل يوريا وقد استخدم لفترة طويلة لهذا الهدف قبل ان يتم سحبه من السوق نتيجة تأثيراته على نقي العظام. ومنذ ذلك الحين فقد تم تطوير أكثر من مركب ينتمي إلى هذه المجموعة ويمتلك خواص خافضة لسكر الدم.



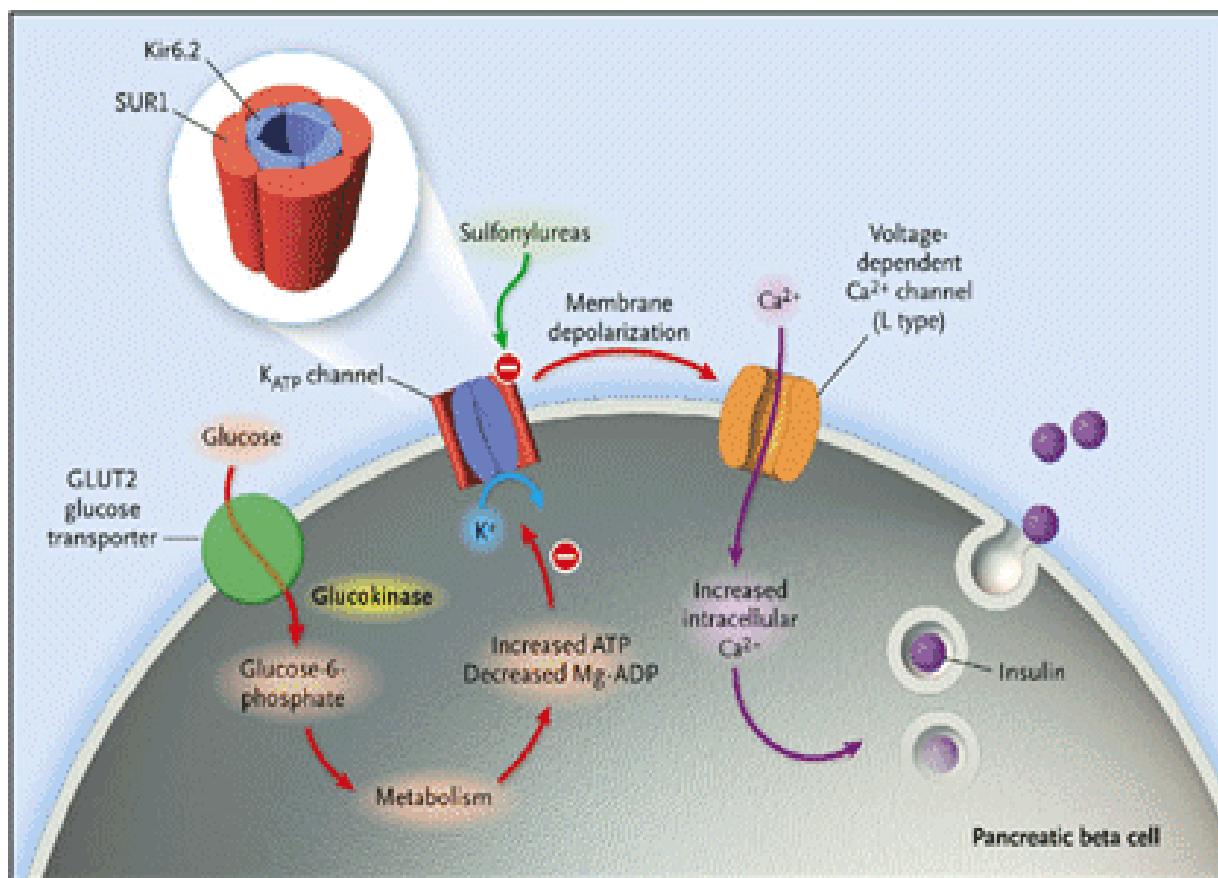
IPTD



Carbutamide

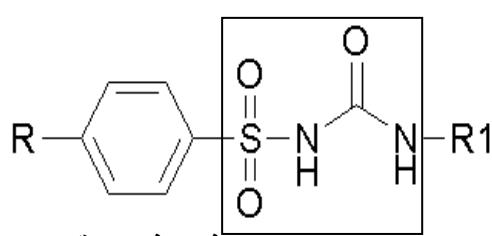
آلية تأثير مركبات السلفونيل يوريا:

إن التأثير الرئيسي لمركبات السلفونيل يوريا يتمثل بتحريض إفراز وتحرر الأنسولين داخلي المنشأ من خلايا بيتا في جزر لانغهانس. وهي تمارس هذا التأثير عن طريق ارتباطها بمستقبلات خاصة مترافقه مع قنوات البوتاسيوم المعتمدة على الـ ATP في غشاء الخلايا بيتا. حيث يؤدي ارتباط هذه المركبات بمستقبلاتها إلى إغلاق قنوات البوتاسيوم وبالتالي منع شوارد البوتاسيوم من الخروج مما يؤدي إلى إزالة الاستقطاب الذي يؤدي بدوره إلى تفعيل قنوات الكالسيوم المحببة بالفولتاج وبالتالي زيادة تراكيز الكالسيوم داخل الخلية والتي ينتج عنها تحرر الأنسولين.



علاقة البنية بالتأثير لمركبات السلفونيل يوريا :

تمتلك مركبات السلفونيل يوريا الصيغة العامة التالية :

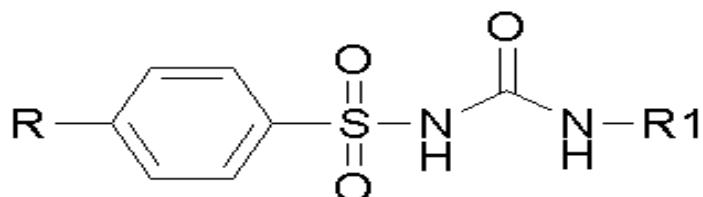


حيث تحتوي على هيكل أساسى هو السلفونيل يوريا والذي يحتوى على نوعين من المتبدلات:

- حلقة البنزن وحيدة المتبادل (غالباً في الموقع بارا)، حيث يكون وجود المتبادل في هذا الموقع ضرورياً للفعالية. في مركبات السلفونيل يوريا الجيل الأول هذا المتبادل قد يكون متبادل ميتيل، أمينو، أستسييل، كلور،

بروم، ميتيل تيو أو ثلاثي فلوروميتيل ، في حين يكون أكبر حجماً في مرکبات الجيل الثاني مثل مجموعة أريل كاربوكساميد إيتيل والتي تقود إلى مرکبات أكثر فعالية بشكل ملحوظ نتيجة زيادة المسافة النوعية وبين آزوت المتبادل وآزوت السلفونيل يوريا.

- متبادل أليفاتي ذو حجم معين مرتبط بآزوت اليوريا غير المرتبط مع السلفونيل: عندما يكون هذا المتبادل صغير الحجم فإن المرکبات الناتجة تكون عديمة الفعالية (ميتيل) أو ضعيفة الفعالية (إيتيل)، وتزداد الفعالية بازدياد حجم المتبادل حتى 12 ذرة كربون حيث تفقد الفعالية بعدها. وفيما يلي بعض الأمثلة عن مرکبات السلفونيل يوريا من الجيلين الأول والثاني.



name	R	R1
Tolbutamide	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
Chlorpropamide	-Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
Tolazamide	-CH ₃	-N(C ₂ H ₅) ₃
Acetohexamide		
Glyburide		
Glipizide		
Glimepiride		

تتميز مرکبات السلفونيل يوريا بشكل عام بخصائصها المحبة للدسم وبالتالي امتصاصها الجيد على المستوى المعدى المعوى كما تتميز بارتباطها الجيد ببروتينات المصورة. وتتميز مرکبات الجيل الثاني بأنها أكثر فعالية

من مركبات الجيل الاول كذلك تتميز عنها بفترة تأثيرها الأطول باستثناء الكلوروبروباميد (يتميز ببطء استقلابه وبالتالي لا يعطى للكهول).

ويخلص الجدول التالي بعض الخصائص الحركية لمركبات السلفونيل يوريا من الجيلين الاول والثاني:

Table 32.12. Pharmacokinetic Properties of the Sulfonylureas

Drug (Sulfonylureas)	Equivalent Dose (mg)	Serum Protein Binding (%)	$t_{1/2}$ (hour)	Duration (hour)	Renal Excretion (%)
Tolbutamide	1000	95-97	4.5-65	6-12	100
Chlorpropamide	250	88-96	36	up to 60	80-90
Tolazamide	250	94	7	12-14	85
Acetohexamide	500	65-88	6-8	12-18	60
Glyburide	5	99	1.5-30	up to 24	50
Glipizide	5	92-97	4	up to 24	68
Glimepiride	2	99	2-3	up to 24	40

يسبب استخدام مركبات السلفونيل يوريا نقصاً في سكر الدم (خاصة أدوية الجيل الثاني) وذلك لأنها تحرض على إفراز الأنسولين حتى عندما تكون مستويات الغلوكوز منخفضة، بالإضافة إلى ذلك فإنها تسبب زيادة في الوزن.

تحتاز هذه الأدوية المشيمة وبالتالي فإنها لا تعطى للمرأة الحامل المصابة بالسكري إنما يستعاض عنها بإعطاء الأنسولين. يجب تجنب إعطاء هذه الأدوية بالمشاركة مع بعض الأدوية مثل مضادات الالتهاب الستيروئيدية، بعض السلفاميدات المضادة للجراثيم ومثبطة MAO لأنها تزيد من الفعل الخافض لسكر لادوية السلفونيل يوريا.

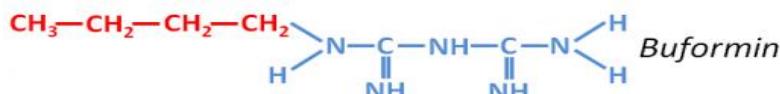
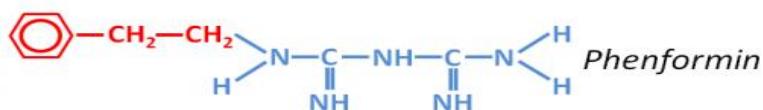
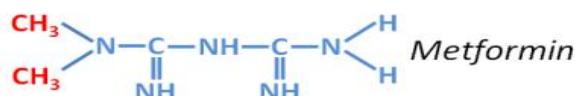
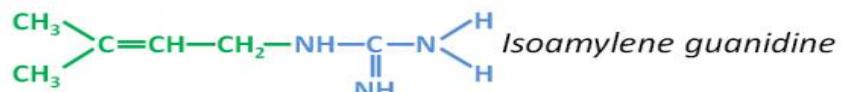
مركبات البیغوانید:

لمحة تاريخية:

تاريخياً كان نبات ال *Galega Officinalis* يستخدم في أوروبا كعلاج تقليدي لمرض السكري، وقد تبين بأن المكون الفعال في هذا النبات وهو الغالجين (*Isoamylenequanidine*) مسؤولاً أيضاً عن التأثيرات السامة والتي تسببت بوفاة الحيوانات العاشبة. في عام 1918 تم اكتشاف أن الغوانيدين بحد ذاته يمتلك خواص خافضة لسكر الدم عند الحيوانات ولكنه كان ساماً جداً للاستخدام العلاجي. في عام 1950، وجد بأن ال *Phenformin* يمتلك خواص مضادة

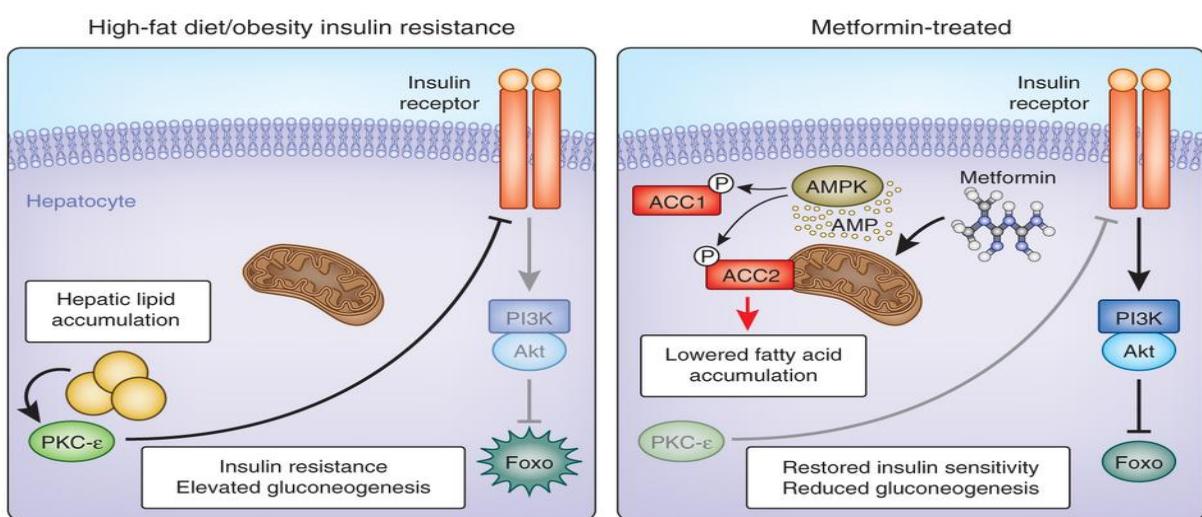
للسكري وسوق في الولايات المتحدة الأمريكية حتى عام 1977 تاريخ سحبه من السوق لتسبيبه بوفاة بعض المرضى نتيجة الحموض الكيتوني.

تم إدخال الميتفورمين في العام 1995 بعد أن سجلت فعاليته وأمان استخدامه خلال عقود طويلة



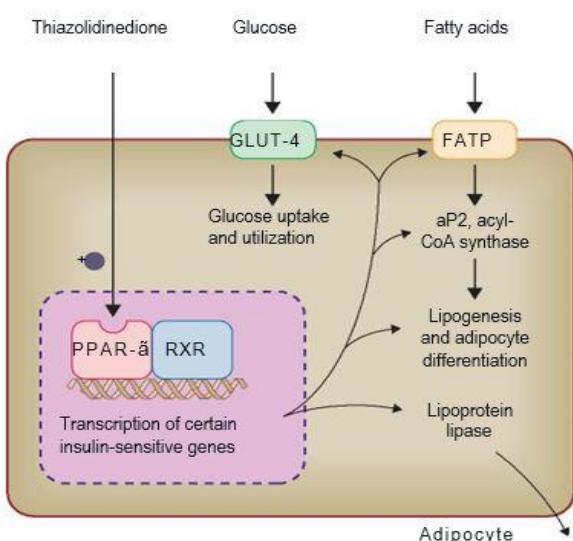
آلية تأثير مركبات البيغوانيد:

يعتبر الميتفورمين ومركبات البيغوانيد الأخرى من العوامل التي تزيد من حساسية الأنسجة للأنسولين. هذا ولم يتم توضيح الآلية التي تمارس بها هذه المركبات دورها بشكل كامل ولكنها تخفض من النتاج الكبدي الزائد من الغلوکوز (بتأثيرها على الجسيمات الكوندرية الكبدية وتحفيز البروتين كيناز المفعول بالأدينوزين أحادي الفوسفات).



يمتلك الميتفورمين بالإضافة إلى ذلك تأثيراً خافضاً للحوض الدسمة الحرقة وبالتالي فإنه يساهم في خفض الوزن ويفضل إعطاؤه عند السكريين من النمط الثاني البدينين. لا يسبب نقص سكر الدم كما في السلفونيل يوريا وبالتالي فإنه يعتبر عالماً مضاداً لارتفاع سكر الدم أكثر من كونه خافضاً لسكر الدم. مما هو جدير بالذكر أن فعالية الميتفورمين تتطلب وجود الأنسولين ولكنه لا يحرض على إفراز الأنسولين. يستخدم لوحده أو بالمشاركة مع مركبات السلفونيل يوريا.

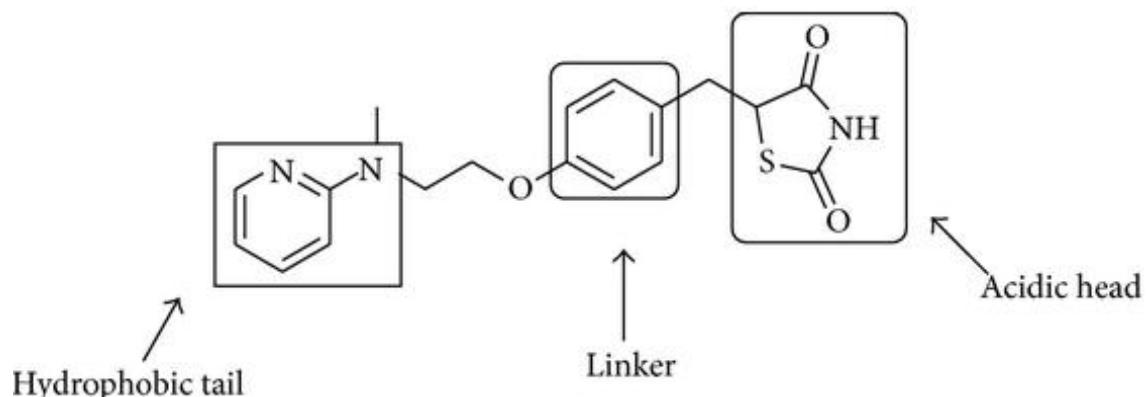
مركبات الغليتازون (التيازوليدينديون):



تزيد هذه المركبات من حساسية الأنسجة الهدف (الخلايا الشحمية، العضلات والكبد) للأنسولين بآلية مختلفة عن الميتفورمين. إذ أنها تزيد من حساسية مستقبلات ال PPAR γ التي تنظم استنساخ بعض الجينات المسؤولة عن الحساسية للأنسولين.

تستخدم هذه المركبات كمعالجة وحيدة أو بالمشاركة مع الميتفورمين أو مركبات السلفونيل يوريا أو الأنسولين وهي تعتمد على الأنسولين للقيام بفعاليتها.

يتكون الفارماكونفور الضروري لفعالية مركبات الغليتازون وكما هو موضح في الشكل من العناصر التالية :

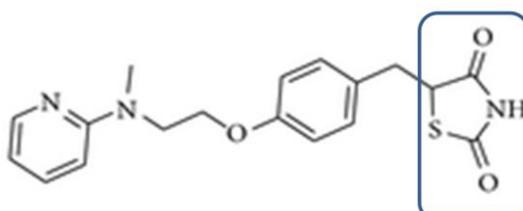


- رأس حمضي وهو الجزء القطيبي للمركب والذي يسمح له بتشكيل روابط هيدروجينية قوية مع نهايات الأحماض الأمينية التيروزين والهيستيدين في الموقع الفعال للمستقبل. هذا الرأس هو مجموعة التيازوليدينديون وهو المجموعة الأساسية للفعالية والتي تكون موجودة في جميع مركبات هذه المجموعة.

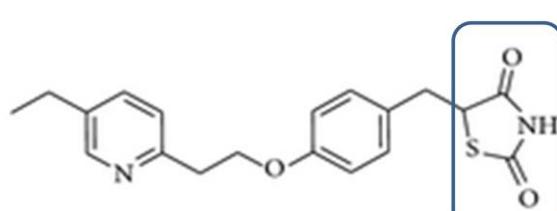
- ذيل كاره للماء يسمح بتشكيل روابط كارهة للماء مع الجيب الكاره للماء في الموقع الفعال المستقبل. وما هو جدير بالذكر أن جميع التغيرات الاستقلابية تحدث على هذا الجزء من المركب.
- ذراع يربط بين الرأس الحمضي والذيل الكاره للماء وهو يسمح بالحفظ على مسافة محددة بين هاتين المجموعتين ضرورية لارتباط المركب بمستقبله.

أول مثال عن مركبات هذه المجموعة والذي عرف بفعاليته الخاضعة للسكر هو ال Ciglitazone وقد تم اكتشافه مصادفة، في حين أن أول دواء مسوق هو ال Troglitazone الذي أدخل عام 1997 في الولايات المتحدة الأمريكية ليعاد ويسحب من الأسواق في العام 2000 نتيجة سميته الكبدية والكلوية وذلك نتيجة امتلاكه لمستقلب تفاعلية من نمط الكينون والتي تمتلك تأثيراً سميئاً على الكبد.

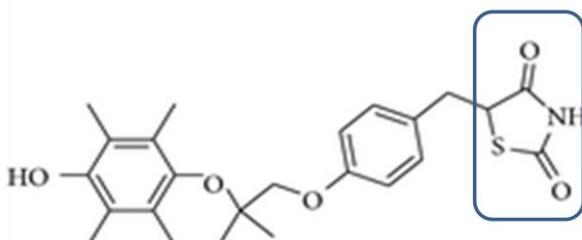
تم فيما بعد تسويق مركبين هما ال Pioglitazone وال Rosiglitazone اللذان يمتلكان الصيغة الموضحة في الشكل التالي:



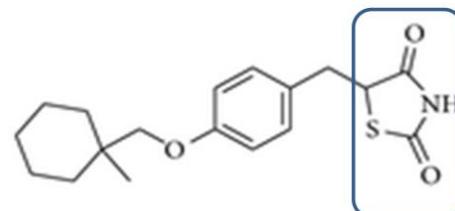
Rosiglitazone (RGZ) (6)



Pioglitazone (PGZ) (7)



Troglitazone (TGZ) (8)

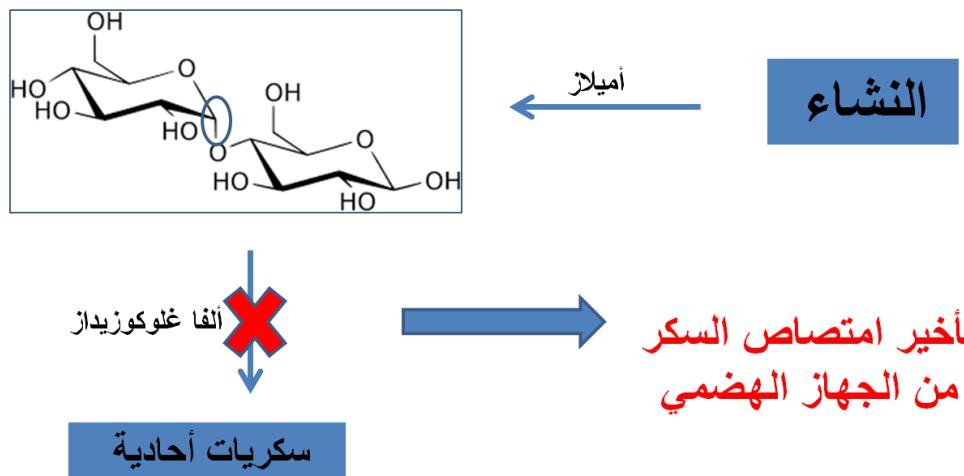


Ciglitazone (CGZ) (9)

يمتلك ال Pioglitazone مستقلب فعالة تساهم في الفعالية الحيوية للمركب في حين لا يمتلك المركب الثاني Rosiglitazone مثل هذه المستقلب.

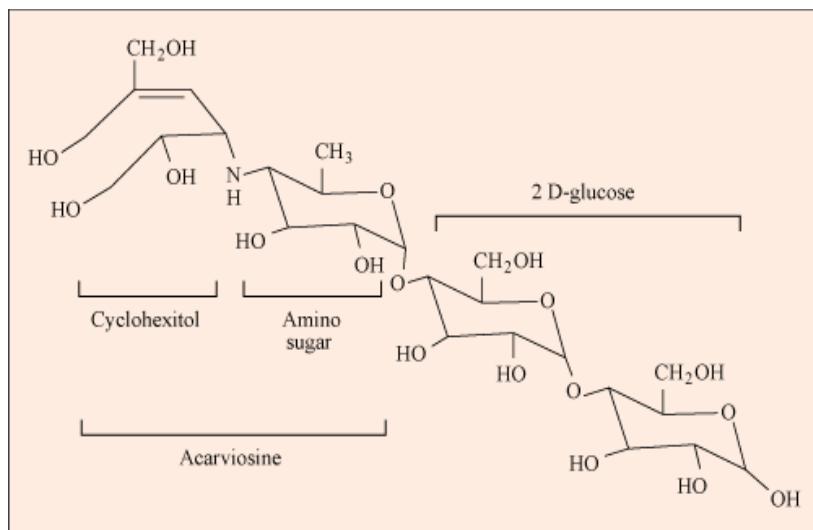
مثبطات الألفا غلوكوزيداز:

حتى يتم امتصاص الكربوهيدرات المعقده من السبيل المعدى المعموي إلى الدم يجب أن تخضع إلى عدة عمليات حلمهه لتحول إلى سكريات أحادية. يعتبر الألفا غلوكوزيداز أحد الإنزيمات المسؤولة عن هذه الحلمهه.



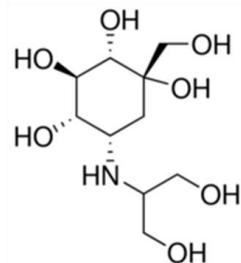
يؤدي تثبيط إنزيم الأنفا غلوكونوزيداز إلى تأخير امتصاص السكريات الأحادية عن طريق الهضم وبالتالي فإنه يساهم في خفض تركيز الغلوكوز في الدم بعد الوجبات في حين أنه لا يمتلك أي تأثير على سكر الدم الصائم.

أول مشتق دخل في العلاج كان مركب دُعي Acarbose وهو عبارة عن سكاريد كاذب اسمه maltose وبقية Acarviosine الجزء المسمى Acarviosine يملك الفة تثبت على موقع الإنزيم الفعال بشكل أكبر وأهم من الغلوكوز أو البولي سكاريدات الأخرى (مالتوز، أميدون) مما يؤدي إلى عدم حلمه السكريات وبالتالي عدم امتصاصها في الدم.

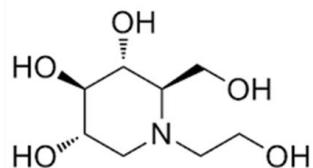


نلاحظ من صيغة المركب السابق أن الفارماكونفور الضروري لفعالية مثبطات الأنفاغلوكوزيداز يحتوي على حلقي هكسان مرتبط بواسطة مجموعة أمينية بوحدة غلوكوز يعتقد بأن وجود ذرة الآزوت ضروري لمنع ارتباط مجموعة الكربوكسيل الموجودة في بنية الإنزيم من يرتنة أكسجين الغلوكوزيد في الركازة.

تم فيما بعد تطوير جزيئات صغيرة حاوية على الفارماكونفور السابق وذات بنية مشابهة لبنية السكريات الأمينية البسيطة ومن هذه المركبات ما يلي:



Voglibose

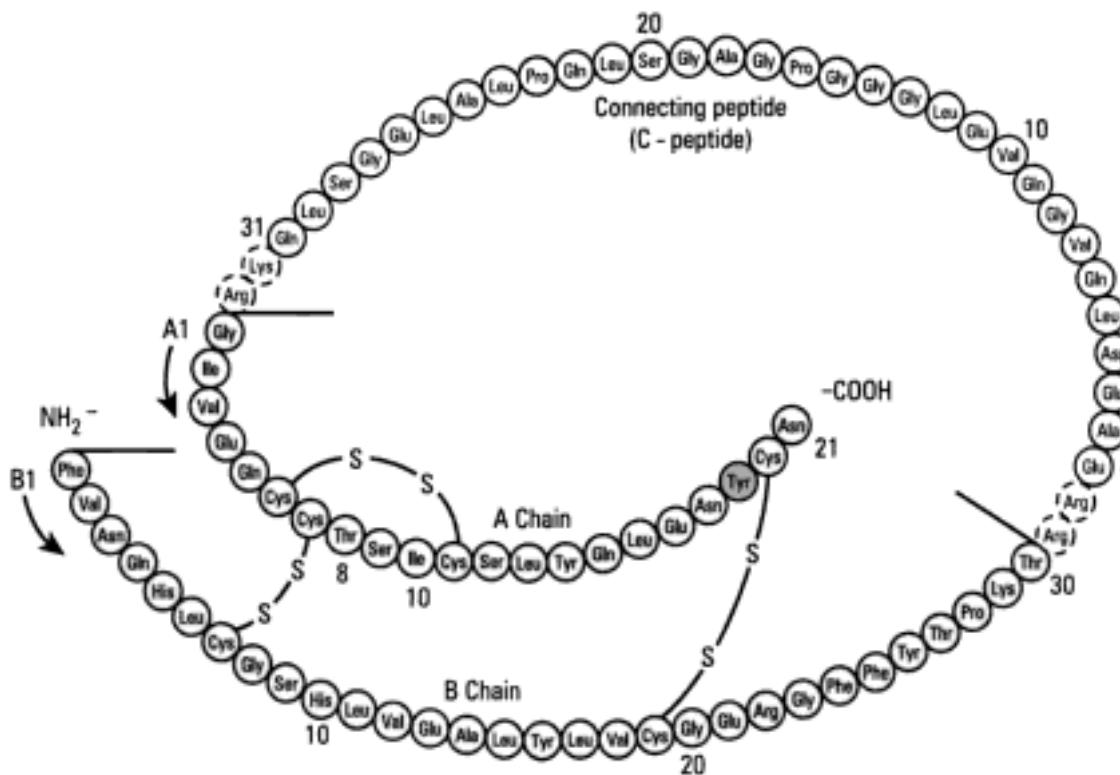


Miglitol

الأنسولين:

بنية الأنسولين:

الأنسولين هو عديد بيتيد يتتألف من سلسلتين من الأحماض الأمينية: السلسلة A والسلسلة B والتي ترتبط مع بعضها البعض بواسطة جسور ثنائية الكبريت كما هو موضح في الشكل التالي:



يُصنَع الأنسولين في الجسم على شكل طبعة الأنسولين والتي تكون فيها سلاسل الأنسولين مرتبطة مع بعضها بواسطة ببتيد يسمى **البيتيد C**.

يختلف الأنسولين البشري عن أنسولين البقر والخنازير ببعض الأحماض الامينية ويوضح الجدول التالي الاختلافات في بنية الأنسولين البشري عن البكري والخنازير:

Table 32.8. Insulin Sequence Homology Between Species

Source	Insulin Amino Acid Substitutions		
	A Chain		B Chain
	Position 8	Position 10	Position 30
Beef	Alanine	Valine	Alanine
Pork	Threonine	Isoleucine	Alanine
Human	Threonine	Isoleucine	Threonine

كما ذكرنا سابقاً فإن الأنسولين يقوم بفعله عن طريق ارتباطه بمستقبلات خاصة، يوضح الجدول التالي الأحماض الامينية في بنية الأنسولين المسئولة عن ارتباطه بمستقبلاته:

Table 32.6 Amino Acid Interactions with Insulin Receptor

Chain	N-terminus	C-terminus
A	Gly A1, Glu A4, Gln A5	Tyr A19, Asn A21
B	Val B12	Tyr B16, Gly B23, Phe B24, Phe B25, Tyr B26

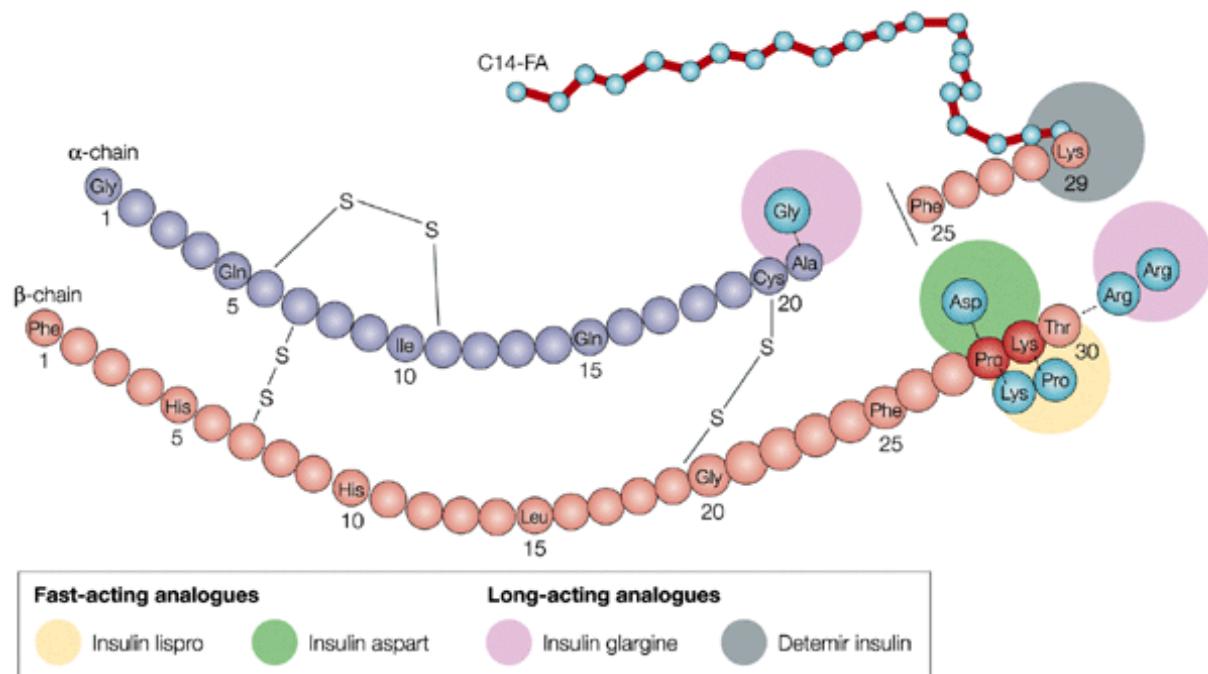
أنواع مستحضرات الأنسولين:

تم الاستعاضة عن أنسولين البقر والخنازير والتي كانت تستخدم سابقاً بالأنسولين البشري المحضر بتقنية الـ DNA الموشب. وتحتاج مستحضرات الأنسولين المتوفرة عن بعضها البعض بنقطة بداية التأثير وبمدة التأثير والتي تتأثر بشكل أساسى بمجموعة من العوامل المذكورة في الجدول التالي:

Table 32.9. Factors that Affect the Onset, Degree, and Duration of Insulin Activity (13)

Primary structure	Additions, deletions, insertions, modifications, and rearrangement of amino acid residues at the N- and/or C-terminus of the B chain
Insulin crystal type	soluble, amorphous, crystalline, microcrystalline
Concentration of zinc	
Presence of modifying protein	protamine
Site of injection	abdomen, upper arms, thighs, buttocks

عندما يتعلق الموضوع بـ بنية الأحماض الأمينية نحصل على ما يسمى مشابهات الأنسولين والتي تقسم بدورها إلى مشابهات سريعة التأثير ومشابهة طويلة التأثير كما يوضح المخطط التالي:



Nature Reviews | Drug Discovery

أما عندما يتعلق الموضوع بانحلالية ومتبلور الأنسولين فبالتالي يمكن أن نميز الآتية:

الأنسولين قصير التأثير أو النظامي : وهو مماثل تماماً للأنسولين البشري ويحضر بشكل منحل ومتبلور مع الزنك. يبدأ تأثيره خلال 30 دقيقة ويستمر لمدة 5-8 ساعات.

الأنسولين متوسط التأثير أو الإيزوفان NPH : معلق من أنسولين الزنك المبلور المتعدد في pH معتدلة مع عديد ببتيد مشحون إيجابياً هو البروتامين وتكون فترة تأثيره متوسطة ويعود هذا إلى بطء امتصاص الأنسولين بسبب اقتزان الأنسولين مع البروتامين لتشكيل معقد أقل انحلالاً. يعطى تحت الجلد فقط ويفيد في علاج جميع أنماط الداء السكري باستثناء الحمض الخلوي أو فرط سكر الدم الاسماعي . يبدأ تأثيره بعد 4-2 ساعات ويستمر حتى 12 ساعة. يمزج عادة مع الأنسولين النظامي والأنسولين سريع التأثير.