

# أنواع داروهای جدید مورد استفاده در درمان دیابت

دکتر فاطمه شفیعی<sup>۱</sup>، دکتر رسول سلطانی<sup>۲</sup>

۱. گروه بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی اصفهان

۲. گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی اصفهان

## ■ مقدمه ■

بهطور کلی، داروهایی که در درمان دیابت نوع ۱ا) مورد استفاده قرار می‌گیرند، در چند دسته تقسیم بنده می‌شوند که به صورت خلاصه در ذیل آورده شده است:

۱ - مهارکننده‌های آلفا گلوکوزیداز

( $\alpha$ -Glucosidase inhibitors) شامل آکاربوز (Thiazolidinediones: TDZs) و میگلیتول (Acarbose) که از بین آنها تنها آکاربوز در بازار دارویی ایران موجود می‌باشد.

۲ - بی‌گوانیدها (Biguanides) که تنها متفورمین (Metformin) در این دسته قرار دارد.

۳ - گلینیدها (Glinides) که قبلاً مگلینیدها (Repaglinide) نامیده می‌شدند و شامل رپاگلینید (Nateglinide) هستند و از این بین، تنها رپاگلینید در ایران موجود است.

۴ - سولفونیل اوره‌ها (Sulfonylureas) که از قویترین داروهای ضد دیابت بوده و شامل گلی بنکلامید (Glibenclamide)، گلی مپیرید

گلی پزید (Glipizide) و گلی کلازید (Glimepiride)، گلی پزید (Glipizide)، گلی پزید (Glimepiride) و منابع (Gliclazide) (بیشتر در اروپا مصرف شده) از آمریکایی چندان از آن نام نمی‌برند) هستند. از بین داروهای این دسته، گلی پزید در کشور موجود نیست. لازم به ذکر است که گلی مپیرید نیز بسیار کم مصرف می‌باشد.

۵ - تیازولیدینیدون‌ها (Thiazolidinediones: TDZs) که شامل پیوگلیتازون (Pioglitazone) و رزیگلیتازون (Rosiglitazone) می‌باشد و البته، رزیگلیتازون در بازار ایران موجود نیست.

به جز داروهایی که در بالا به آن اشاره شده است، داروهای ضد دیابت جدید، که به تازگی به بازار دارویی جهان وارد شده‌اند، در دسته‌های زیر جای داده می‌شوند و تنها تعداد کمی از این داروها در بازار دارویی ایران موجود است.

## الف - آنالوگ‌های GLP-1

عبارت GLP مخفف عبارت Glucagon Like Peptide

می‌گردد. اگزناتايد موجب کاهش  $0/9$  درصدی در  $\text{HbA1c}$  می‌شود. مصرف اگزناتايد با مقدار مصرف  $5$  میکروگرم دوبار در روز آغاز می‌شود و بین صفر  $60$  دقیقه پیش از صبحانه و شام تزریق می‌گردد. مقدار مصرف این دارو پس از یک ماه از تجویز به  $10$  میکروگرم و دوبار در روز قابل افزایش است.

#### □ لیراگلوتاید: Liraglutid

لیراگلوتاید نیز از نظر اثربخشی مشابه اگزناتايد بوده با این تفاوت که طول اثر بیشتری دارد، چرا که در محل تزریق پلیمریزه شده و به آهستگی آزاد می‌شود. این دارو سطح قند خون ناشتا و دو ساعت بعد از مصرف غذا را به میزان  $25$  تا  $40$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر کاهش می‌دهد. همچون اگزناتايد، این دارو نیز باعث کاهش وزن بیمار می‌شود. لیراگلوتاید دارای قلم‌های  $3$  میلی‌لیتری حاوی غلظت  $6$  میلی‌گرم در میلی‌لیتر می‌باشد. درمان با این دارو با مقدار مصرف  $6/0$  میلی‌گرم، یکبار در روز به صورت زیرجلدی آغاز شده و پس از یک هفته مقدار مصرف دارو به  $1/2$  میلی‌گرم یک بار در روز افزایش داده خواهد شد. در صورتی که  $\text{HbA1c}$  به سطح دلخواه نرسد، مقدار مصرف دارو تا حداقل سه تزریق در روز یعنی  $3/6$  میلی‌گرم در روز قابل افزایش می‌باشد.

#### □ عوارض جانبی آنالوگ‌های GLP-1

بهطور کلی، عوارض گوارشی که مهم‌ترین عارضه این داروها است و بهدلیل کند کردن تخلیه معده ایجاد می‌شود، شامل تهوع، استفراغ و اسهال است که با شیوع زیادی به دنبال مصرف این داروها رخ می‌دهد. ذکر این نکته حائز اهمیت است که یکی از اهداف تیتراسیون مقدار مصرف آنالوگ‌های GLP-1، غلبه بر عوارض گوارشی است. این عوارض با گذشت

است. در توضیح این دسته دارویی باید گفت که اینکرتین‌ها (Incretins)، شامل دو هورمون بوده که به صورت فیزیولوژیک به دنبال صرف غذای سلول‌های روده‌ای ترشح می‌شوند. اینکرتین‌ها شامل GLP-1 و GIP (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide) می‌باشند. این هورمون‌ها موجب تحریک ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس می‌شوند (در واقع این هورمون‌ها برای ترشح یک باره انسولین به گلوکز کمک می‌کنند). هورمون GLP-1 همچنین موجب مهار سلول‌های آلفای پانکراس (و بنابراین، مهار ترشح گلوکagon)، کاهش تولید گلوکز کبدی (یعنی مهار گلوکونئوتاز)، کند نمودن تخلیه معده (که از مهم‌ترین اثرات GLP-1 بوده، باعث کمتر شدن سرعت جذب گلوکز و بنابراین، کمتر شدن افزایش غلظت گلوکز خون می‌شود) و سرکوب اشتها می‌گردد. این اثرات GLP-1 همگی در جهت جلوگیری از افزایش گلوکز خون هستند. شایان ذکر است که دو اثر آخر باعث می‌شود که فرد زودتر نیز احساس سیری نماید.

داروهای این دسته شامل اگزناتايد (Exenatide) و لیراگلوتاید (Liraglutide) هستند. از بین داروهای این دسته تنها لیراگلوتاید با نام تجاری ویکتوزا (Victoza) در بازار دارویی ایران موجود است.

#### □ اگزناتايد: Exenatide (Byetta®)

داروی اگزناتايد اثرات GLP-1 را تقلید نموده و به صورت قلم‌های  $5$  و  $10$  میکروگرمی تزریقی در بازار موجود است. این دارو به صورت زیرجلدی تزریق شده و زمان طول اثر آن برابر با شش ساعت است و به این ترتیب دوبار در روز تجویز

داروهای این دسته، ذکر این نکته ضروری است که DPP4 آنزیم تجزیه‌کننده 1 GLP-1 می‌باشد. طول اثر اینکرتین‌ها بسیار پایین است چرا که به سرعت توسط آنزیم DPP4 متabolیزه می‌شوند. مهارکننده‌های DPP4 طول اثر اینکرتین‌ها را افزایش می‌دهند و به این ترتیب اثراتی مشابه با آنالوگ‌های GLP-1 خواهند داشت. داروهای این دسته همگی به صورت خوارکی مصرف شده و بر وزن اثری ندارند.

#### □ سیتاگلیپتین: (Januvia)

سیتاگلیپتین معروف‌ترین داروی این دسته است و به تنها ۱۵ HbA<sub>1c</sub> را به میزان ۷/۰ تا ۱ درصد کاهش می‌دهد. این دارو با مقدار مصرف ۱۰۰ میلی‌گرم یک بار در روز (بدون توجه به غذا) و ساگراگلیپتین با مقدار مصرف ۵ میلی‌گرم یک بار در روز تجویز می‌شود.

سیتاگلیپتین تنها داروی موجود در ایران از این دسته می‌باشد که به صورت قرص‌های ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرمی موجود است.

#### □ عوارض جانبی

افزایش خطر برخورد انسدادی از عروق کلی و ارتعاشات مغایر از جمله احتقان و آنژئی در دسته این داروهای این دسته مشاهده شده است. علت ذکر شده برای این مشکل این است که احتمالاً آنزیم DPP4 در گلبول‌های سفید نیز وجود داشته و در عملکرد آن‌ها مؤثر است. به این ترتیب دیده شده که مصرف این داروها می‌تواند با افزایش برخورد انسدادی از عروق کلی و ارتعاشات مغایر از جمله احتقان و آنژئی در دسته این داروهای این دسته مشاهده شده است. همچنین واکنش‌های آلرژیک سریع از جمله کهیزی یا ادم صورت نیز

زمان کاهش می‌یابد. جهت کاهش عوارض گوارشی باید به بیمار توصیه نمود که غذا را به کندی مصرف نموده و به محض احساس پری معده یا احساس تهوع دست از میل غذا بکشد اما جدای از بحث این عوارض، کاهش اشتها و کاهش وزن به خصوص در درمان بیماران چاق، از محسان مصرف این داروها به شمار می‌رود. واکنش‌های محل تزریق، نظری درد و تورم نیز از دیگر مشکلات مشاهده شده با مصرف آنالوگ‌های GLP-1 است.

پانکراتیت، جدی‌ترین عارضه مصرف این داروها است. بنابراین، توجه به علایم پانکراتیت مثل درد شدید در قسمت‌های تحتانی شکم و بروز تهوع و استفراغ به دنبال درد، در بیماران تحت درمان با این دسته دارویی، ضروری است. در صورتی که بیمار تحت درمان، به پانکراتیت دچار شود، پس از این، مصرف تمام فرآورده‌های این دسته دارویی برای وی ممنوع خواهد بود.

لیراگلوتاید به دلیل کاهش تخلیه معده، باعث تأخیر در جذب سایر داروها از جمله داروهای مسکن و آنتی‌بیوتیک‌ها می‌گردد. در صورت نیاز به جذب و اثربخشی سریع داروی همراه، توصیه می‌شود که این دارو حداقل یک ساعت قبل و یا سه ساعت پس از تزریق لیراگلوتاید مصرف گردد.

#### ب - مهارکننده‌های دی‌پیتیدیل پیتیداز ۴

(Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: DPP4is)  
داروهای DPP4i شامل سیتاگلیپتین (Sitagliptin)، ساگراگلیپتین (Saxagliptin)، لیناگلیپتین (Linagliptin)، آلوگلیپتین (Alogliptin) و ویداگلیپتین (Vildagliptin) هستند. در مورد مکانیسم عمل

اما با این حال به صورت روزانه تزریق می‌شود. با توجه به این که آمیلین به صورت فیزیولوژیک در کنار انسولین ترشح می‌شود، می‌توان پراملینتاید را به همراه انسولین در درمان دیابت نوع ۱ و نیز در درمان دیابت نوع ۲ به کار برد (دو دسته قبلی در درمان دیابت نوع انگلیش نداشتند). پراملینتاید نیز می‌تواند به صورت مرکزی باعث کاهش وزن و اشتها گردد و حتی تا مقادیر زیاد ۴ تا ۵ کیلوگرم باعث کاهش وزن گردد. این دارو می‌تواند سطح HbA1c را تا ۶/۰ درصد کاهش دهد.

درمان دیابت نوع ۱ با این دارو، با روزانه ۱۵ میکروگرم آغاز شده و تا ۶۰ میکروگرم در روز قابل افزایش است. به این نکته باید توجه داشت که از آن جایی که در دیابت نوع ۱، انسولین نیز برای بیمار تجویز می‌شود، برای پرهیز از خطر هیپوگلیسمی مقدار مصرف دارو چندان قابل افزایش نیست. درمان در بیماران دیابت نوع ۲ با تزریق روزانه ۶۰ میکروگرم آغاز شده و در صورت عدم پاسخ تا ۱۲۰ میکروگرم در روز قابل افزایش است. تزریق پراملینتاید به صورت زیرجلدی می‌باشد.

#### ◻ عوارض جانبی

عارض گوارشی، مهم‌ترین عارضه این دارو محسوب می‌شود که در برخی موارد قابل تحمل نیست و از این رو، به طور کلی، پراملینتاید ظرفیت پذیرش پایینی در بین بیماران دارد.

#### منابع

1)Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 10th Edition.

2)Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach. 9th Edition

سندروم استیونس-جانسون با مصرف سیتاگلیپتین گزارش شده است. در صورت بروز هر نوع واکنش آرژیک، مصرف سیتاگلیپتین باید قطع گردد.

به عنوان آخرین نکته در مصرف داروهای این دسته باید توجه داشت که این داروها در نارسایی کلیوی باید با تعديل مقدار، مصرف گردد. سیتاگلیپتین در کلیرانس کراتینین بین ۳۰-۵۰ ml/min با مقدار مصرف روزانه ۵۰ میلیگرم و در کلیرانس زیر ۳۰ ml/min با مقدار مصرف روزانه ۲۵ میلیگرم قابل تجویز می‌باشد.

### ج - آگونیست‌های گیرنده آمیلین (Amylin receptor agonists)

تنها داروی این دسته پراملینتاید (Pramlintide) می‌باشد که به صورت تزریقی مورد استفاده قرار می‌گیرد و در بازار دارویی ایران نیز موجود نیست. آمیلین هورمونی است که به صورت فیزیولوژیک در کنار انسولین ساخته می‌شود و در سلول‌های بتای پانکراس ذخیره شده و همراه با انسولین آزاد می‌گردد. آمیلین اثراتی مشابه با GLP-1 دارد به خصوص این که کند نمودن تخليه معده و سرکوب اشتها از مهم‌ترین اثرات آمیلین در بدن می‌باشد.

#### ◻ پراملینتاید: (Pramlintide) (Symlin®)

پراملینتاید آنالوگ آمیلین بوده و اثراتی مشابه با این هورمون دارد.

این دارو دارای قلم‌های ۱۵، ۶۰ و ۱۲۰ میکروگرمی بوده و همچنین ویال‌های ۵ میلی‌لیتری از این دارو با محتوای دارویی ۶/۰ میلیگرم در میلی‌لیتر در بازار دارویی جهان موجود می‌باشد. طول اثر پراملینتاید بین ۳ تا ۴ ساعت بوده