

دکتر بوذرجمهر - مهر

## داروهای خوراکی پائین آورنده قند خون در درمان دیابت

بامطالعاتی که بعمل آمده معلوم شده که تقریباً ۵۰٪ از بیماران مبتلا به دیابت (حتی اندکی کمتر از آن) احتیاج به تزریق انسولین دارند و بقیه در حقیقت کمبود این هرمون را ندارند.

از قدیم بیماران دیابتیک را از لحاظ کلینیک بدو دسته تقسیم میکردند. دسته اول بیماران لاغر که احتیاج به انسولین دارند و بدون انسولین دچار اسیدوستوز میشوند. دسته دوم بیماران چاق که در حقیقت احتیاج به انسولین ندارند و با وجود هیپرگلیسمی زود دچار اسیدوستوز (۱) میشوند در این دسته از بیماران اگر رژیم غذایی مناسبی که در آن مواد کربوهیدرات کم باشد و کالری کم داشته باشد تجویز کنیم علائم بیماری برطرف میشود و قند خون بمقدار طبیعی نزدیک میگردد. در چنین بیماران رژیم غذایی مطلوب رژیمی است که ۱۰۰۰ تا ۱۷۵۰ کالری در شبانه روز ایجاد کند و شامل ۱۰۰ - ۱۲۰ گرم کربوهیدرات باشد.

اگر چه برای بعضی رعایت چنین رژیم غذایی بعلل اجتماعی یا اقتصادی ممکن است مقدور نباشد ولی بسیاری از بیماران میتوانند با رعایت این رژیم از وزن خود بکاهند و در اغلب آنها نشانه ها ۱-۲ هفته پس از شروع رژیم غذایی برطرف میشود و توام با کم شدن وزن قند خور هم پائین میاید و حتی پس از خوردن غذا قند خون آنها به ۲ گرم در لیتر نمیرسد ولی تقریباً در ۱۵٪ این بیماران چاق با وجود رعایت رژیم و با اینکه وزنشان کم میشود و بوزن طبیعی میرسد و قند خونشان از مقدار قبل از رژیم غذایی کمتر میگردد مع هذا قند خونشان بالاتر از طبیعی و منحنی تحمل گلوکز (۲) در آنها از نوع منحنی بیماران دیابتیک باقی میماند. در این بیماران اگر چه معمولاً نشانه ها از بین میروند ولی گلیکوزوری و هیپرگلیسمی باقی میماند و ممکن است همین هیپرگلیسمی در آنها باعث ایجاد عوارض دیابت مانند

رتینیت - اختلال عمل کلیه - وعوارض عروقی بشود). تا چند سال پیش تنها راه پائین آوردن قند خون حتی در بیماران دسته فوق تزریق انسولین بود ولی اخیراً ملاحظه شده است که در این بیماران میتوان از قرص های خوراکی پائین آورنده قند خون استفاده کرد.

در سال ۱۹۴۲ لوباتیئر (۱) و همکارانش اثر پائین آورنده قند بعضی سولفامیدها را نشان دادند و در سال ۱۹۵۵ دانشمندان آلمانی آتلیس (۲) و هاردباخ (۳) و برترام (۴) این اثر بعضی از داروهای خوراکی را بتفصیل بیان داشتند:

فعلاً دو گروه عمده از داروهای پائین آورنده قند خون در کلینیک مصرف میشوند که عبارتند از:

اول - زمشتقات سولفونیل (۵) مخصوصاً سولفونیل اوره (۶)  
دوم - زمشتقات گوانیدین (۷) مخصوصاً دی گوانید (بی گوانید)

### دسته اول - سولفونیل اوره

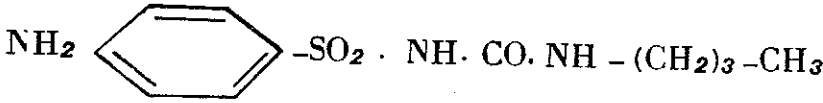
#### داروشناسی:

این داروها که زمشتقات سولفامیدها محسوب میشوند کاملاً از راه جهاز هاضمه جذب میشوند مشتقات این داروها قند خون را در شخص سالم و طبیعی و همچنین در بعضی از بیماران دیابتیک پائین میآورند ولی در بیمارانیکه دچار اسیدوستوز هستند این داروها قند خون را پائین نمیآورند و باید حتماً با آنها انسولین تزریق کرد بنا بعلت فوق وجهات متعدد دیگر اکنون علما معتقدند که مشتقات (سولفونیل اوره) وقتی مفید هستند که اقلاً مقدار کمی از جزایر لانگرهانس سالم موجود باشد و این داروها پانکراس را برای ترشح انسولین تحریک میکنند و انسولین که ترشح میشود بازده (۸) گلوکز کبیدی را کم میکند و بنا بر این مقدار قند خون پائین میآید. خلاصه بنظر میرسد که این داروها روی سلولهای بتای لوزالمعده تأثیر میکنند و باعث میشوند که این سلولها انسولین بیشتر یا انسولین مؤثرتری ترشح کنند و باینوسیله قند خون را پائین میآورند البته باید توجه داشت که تغییرات متابولیک موجوده در بیماری دیابت فقط افزایش قند خون نیست و این داروها اگرچه قند خون را پائین میآورند ولی دلیلی در دست نیست که بتوانند سایر اختلالات بیوشیمی را که در بیماری دیابت اتفاق میافتد اصلاح کنند باینجهت بهتر است این داروها را « داروهای پائین آورنده قند خون بنامیم » نه داروی ضد دیابت .

- 1- Loubatière 2- Achelis 3- Hardeback 4- Bertram
- 5- Sulfonyl 6- Sulfonylurea 7- Guanidine
- 8- Output = debit

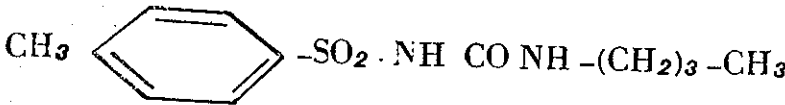
از مشتقات سولفونیل اوره چهار ترکیب مورد توجه قرار گرفته است.

۱- کاربوتامید (۱) = BZ55 = نادیزان = اینونول بافرمول شیمیائی زیر

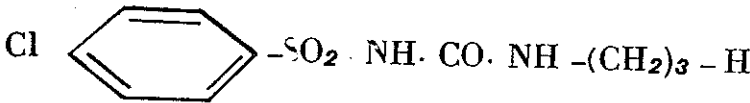


۲- تولبوتامید (۲) = D860 = راستینون - راستینون - آرتوزین = ارینیز بافرمول

شیمیائی زیر :



۳- کلرپروپامید (۳) = دیابینز بافرمول شیمیائی زیر



۴- استوهگزامید (۴) = دی ملور

۱- کاربوتامید

این اولین ترکیب سولفامید پائین آورنده قندخون بود که مورد استفاده قرار گرفت دفع آن بکندی صورت میگردد (۳-۴ روز) و مقدار یک گرم از آن در روز برای درمان کافی است و معمولاً میتوان آنرا فقط یکدفعه در ۲۴ ساعت تجویز کرد. بعضی از پزشکان داروی مزبور را بصورت زیر تجویز میکنند روز اول ۲/۵ - ۴ گرم روز دوم ۱/۵ - ۲ گرم و روز سوم ۱ - ۱/۵ گرم (مقدار دارو بسته مرتبه تقسیم میشود و معمولاً بعد از غذا تجویز میشود) ولی متأسفانه بعضی عوارض سمی در اثر تجویز ایندارو مشاهده شده است و باینجهت ایندارو در انگلستان و امریکا دیگر تجویز نمیشود. چنانچه ملاحظه میشود فرمول شیمیائی کاربوتامید به سولفانیل آمید نزدیک است.

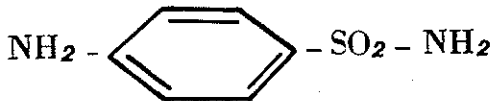
1 - Carbutamide = BZ55 = Nadisan = Invenol

2 - Tolbutamide = D860 = Rastinon = Artosin  
= Orinase

3 - Chlorpropamide = Diabinese

4 - Acetohexamide = Dimelor

فرمول سولفانیل آمید بقرار زیر است:



وعوارض مشا به استعمال سولفانیل آمید راممکن است ایجاد کند عوارض پوستی-عوارض هاضمه مانند تهوع و استفراغ - یرقان-عوارض در اثر تأثیر روی مغز استخوان لوکوپنی آگرانولوسیتوز در اثر خوردن ایندارو ملاحظه شده است. ماربل ( ۱ ) و کامرینی داولوس ( ۲ ) ملاحظه کرده اند در عده زیادی از بیمارانیکه با کار بوتامید معامله میشدند آزمایش بر موسولفون فتالئین و آلکالین فسفاتا ز غیر طبیعی شده است بنا بر این معامله طولانی با کار بوتامید ممکن است باعث اختلالات کبدی شود.

### ۳- تولبوتامید

این ترکیب در حال حاضر زیاد مورد استعمال دارد ( از لحاظ فرمول شیمیائی گروه پ آمینو ( ۳ ) از کار بوتامید حذف شده و گروه متیل ( ۴ ) جای آنرا گرفته است و باین ترتیب از سمیت آن خیلی کاسته شده است . تولبوتامید خیلی سریع تر از کار بوتامید دفع میشود ( ۱۰ ساعت ) و باید در ۲۴ ساعت ۲-۳ مرتبه دارو داده شود مقدار لازم روزانه برای درمان ۳-۱ گرم است. عوارض هاضمه از قبیل بی اشتهائی، تهوع، استفراغ- گاهی لکه های پوستی ملاحظه شده ولی تا بحال آگرانولوسیتوز دیده نشده است اگر قرصها بعد از غذا تجویز شوند و کمی داروهای آنتی اسید داده شود عوارض هاضمهای به نسبت قابل ملاحظه کاهش مییابد در بیمارانیکه بوسیله ماربل و کامرینی داولوس تحت درمان قرار گرفته اند عوارض با کار بوتامید تا ۹۰٪ موارد و عوارض با تولبوتامید فقط در ۰/۰۹٪ موارد ملاحظه شده است. مقدار دارو: قرصهای تولبوتامید ۵۰ گرمی است- معمولاً دارو را با مقدار قوی شروع میکنیم مثلاً روز اول ۳ گرم ( ۶ قرص ) روز دوم ۲ گرم ( ۴ قرص ) روز سوم ۱ گرم ( ۲ قرص ) دارو در سه نوبت و پس از هر غذا داده میشود و بعداً بر حسب تأثیر دارو و نتیجه حاصله با تعیین مقدار قند خون و آزمایش ادرار مقدار نگاهداری را به روزی ۰/۵-۲ گرم تقلیل میدهم.

### ۳. کلر پروپامید

کلر پروپامید خیلی باهستگی دفع میشود و کافی است که فقط یکدفعه در ۲۴ ساعت داده شود اثر باین آورنده قند خون آن بیش از تولبوتامید است مقدار معمولی روزانه برای معالجه ۰/۲۵ گرم تا ۰/۵ گرم است و اگر بیش از این مقادیر داده شود ممکن است بی-

- 1- Marble 2- Camerini - Davolos 3 - P. Amino  
4- methyl

اشتهایی- تهوع - استفراغ یا عوارض عصبی و روانی، سرگیجه، اغتشاش فکری (۱) عوارض پوستی- گاهی لوکوبنی- نادراً یرقان هم ممکن است اتفاق افتد علائم این یرقان شبیه یرقانی است که پس از خوردن کلرپرپامیدین عارض میشود .

مقدار دارو: کلرپرپامید بصورت قرصهای ۲۵۰ میلی گرمی و ۱۰۰ میلی گرمی موجود است معمولاً درمان را با روزی ۲۵۰-۵۰۰ میلی گرم (۱-۲ قرص) در روز شروع میکنیم دارو یکدفعه در ۲۴ ساعت داده میشود در اشخاص پیر وضعیف معمولاً نباید از ۳۵۰ میلی گرم در روز تجاوز کرد مقدار نگهداری رامیتوان به ۱۲۵ میلی گرم در روز تقلیل داد.

#### مقایسه تولبوتامید و کلرپرپامید

هنوز بطور مسلم نمیتوان گفت کدام بر دیگری ترجیح دارند، رویهم رفته تولبوتامید رامدت بیشتری مصرف کرده اند و تجربه در مورد آن بیشتر است و معمولاً عوارض سمی نداشته است کلرپرپامید مدت زمان کمتری مصرف شده و ظاهراً شاید بیش از تولبوتامید عوارض ایجاد کند ولی موثرتر از تولبوتامید است و قند خون را بیشتر پائین میآورد و در بیمارانیکه از تولبوتامید نتیجه نگرفته اند ممکن است کلرپرپامید موثر واقع شود.

#### ۴- استوهگزامید

یکی از مشتقات جدید سولفونیل اوره است و بنظر نمیآید مزیتی بر سایر داروهای این گروه داشته باشد.

موارد استعمال- برای درمان دیابت با داروهای خوراکی باید شرایط و موارد زیر را در نظر گرفت بیماران زیر برای این نوع درمان مناسب بنظر میرسند.

۱- بیمارانیکه دیابت آنها در سنین متوسط یا دیرتر (بعد از ۴۰ سالگی) شروع شده باشد .

۲- استن اوری یا اسید وستوز در موقع درمان یا قبل از آن نداشته باشند .

۳- مقدار قند خون ناشتاً کمتر از ۳۰۰ میلی گرم درصد کمتر باشد

۴- بیماران مناسب برای داروهای خوراکی دیابتیک های چاق هستند و قبل از شروع معالجه باید وزن بیماران را با رژیم غذایی مناسب (کالری کم و مواد نشاسته‌ئی کم) کاهش داد (تقریباً باید ۱۰٪ از وزن کاسته شود) و اگر با وجود رعایت رژیم غذایی مناسب و کم کردن وزن گلیکوزاوری و هیپر گلیسمی باقی بود تولبوتامید یا کلرپرپامید را بکار برد نتیجه مثبت معالجه ممکن است تا چهار هفته بتأخیر بیفتد و اگر پس از چهار هفته نتیجه رضایتبخش عاید نشد باید معالجه را قطع کرد .

۵- در مورد بیمارانی که قبلاً با آنها انسولین تزریق میشده اگر بخواهیم معالجه آنها را با قرص خوراکی ادامه دهیم باید نکات زیر حتماً مورد توجه قرار گیرد .

الف- اگر مقدار انسولین لازم برای این بیماران بیش از ۳۰ واحد در روز باشد بنظر نمیآید داروهای خوراکی برای معالجه آنها مفید فایده باشد.

ب- در بیمارانی که چاق هستند اول باید بدرمان چاقی پرداخت و با رژیم غذایی مناسب آنرا درمان کرد و از وزن بیماران کاست بعد بتدریج از مقدار انسولین کم کرد و داروی خوراکی را جانشین آن کرد.

پ- موقعی که انسولین را قطع میکنیم باید ادرار را مرتباً از لحاظ اجسام ستونی ( ۱ ) آزمایش کنیم و اگر اجسام مزبور در ادرار پیدا شد باید از قرصهای خوراکی صرف نظر کرد و مجدداً انسولین تزریق نمود.

ت- در این بیماران علاوه بر آزمایش ادرار و تعیین وزن بیمار باید قند خون را هم هر چند یکبار تعیین کرد چون ممکن است بعضی از بیماران دارای آستانه کلیوی، ( ۲ ) بالا باشند و با وجود همپیر گلیسمی گلیکوزوری نداشته باشند.

ث- اگر در ضمن دیابت بیماری دیگری (مثلاً عفونت) بروز کند داروهای خوراکی کافی نخواهند بود و باید انسولین تزریق کرد .

#### مقاومت نسبت به دارو .

چنین بنظر میآید که پس از شش ماه معالجه مداوم با تولبو تامید در اغلب بیماران نسبت به این دارو مقاومت نسبی پیدا شود - ممکن است این مقاومت بعلت اهمال در رژیم غذایی باشد و در این صورت اغلب با افزایش وزن توام است ولی در بعضی دیگر مقاومت حقیقی نسبت به دارو ایجاد میشود که با گلیکوزوری و لاغری همراه است .

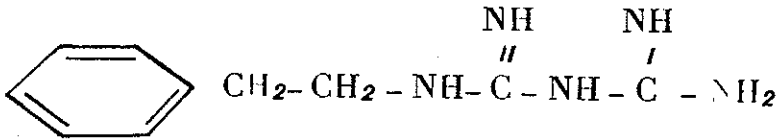
در بسیاری از این بیماران اگر بجای تولبو تامید کلر پروپامید داده شود تا مدتی دیابتشان کنترل میشود. در بعضی از بیماران با توام کردن مقدار کم دی گوانید میتوان دیابت آنها را کنترل کرد ولی در برخی باید انسولین تزریق کرد. در بعضی از کسانی که مقاومت اکتسابی پیدا کرده اند ملاحظه شده که پس از مدتی « انسولین درمانی » دوباره حساسیت به تولبو تامید یا کلر پروپامید را باز یافته اند .

دسته دوم - دی گوانیدها (بی گوانیدها)

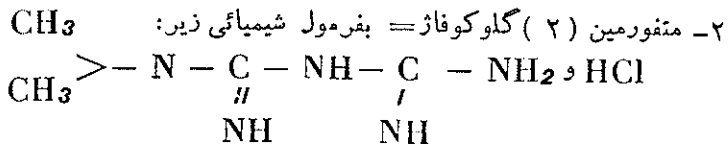
دو دارو از این دسته در کلینیک مصرف میشود .

۱- فنفورمین ( ۱ ) = دی - بی - آی = دی بوتین = این سورال بفرمول

شیمیائی زیر:



(قرص‌های ۲۵ میلی گرمی و پنجاه میلی گرمی)



### داروشناسی

فنفورمین و متفورمین داروهای پائین آورنده قند خون از دسته بی گوانید هستند که ارتباطی با سولفامید ندارند ولی از بعضی جهات مشابه ستالین ( ۳ ) هستند که در ۱۹۲۰ برای معالجه دیابت بکار رفت ولی بواسطه سمیت روی کبد استعمال آن موقوف شد. فنفورمین و متفورمین از راه خوراکی مؤثر هستند ایندو دارو قند خون را در اغلب دیابتیک‌ها پائین می‌آورند ولی در اشخاص سالم قند خون را پائین نمی‌آورند ایندو دارو بدون وجود جزایر لانگرهانس هم عمل میکنند و حتی در اشخاصیکه حتماً احتیاج به تزریق انسولین دارند تا اندازه‌ای قند خون را پائین می‌آورند. طرز عمل آنها کاملاً معلوم نیست ولی بنظر می‌آید که از گلی کولیز آتروویک ( ۴ ) جلوگیری میکنند و این شاید بواسطه دخالت در اکسیداسیون آنزیمی ( ۵ ) سلولها باشد و گلی کولیز آناتروویک را افزایش میدهند و گلیکوزنز را کاهش میدهند و بازده گلوکز کبد را کم میکنند ولی ذخیر گلیکوزنی کبد را زیاد میکنند و جذب گلوکز را در عضلات بیشتر میکنند ( شاید بواسطه آنوکسی سلولی ) ولی سبب رسوب گلیکوزن در عضلات نمیشوند با دادن اینداروها لاکتات زیادتر ایجاد میشود بنابراین طرز عمل مشتقات دی گوانید از طرز عمل مشتقات سولفونیل اوره کاملاً

1- Phenformin = D. B. I. = Dibotin = insoral

2 - Metformin = Glucophage = La 6023 =

( chlorhydrate de N N. dimethyl guanyl guanidine)

3-Synthalin 4- Aerobic glycolysis 5-Enzymatic oxidation

متمایز است و کمتر به طرز عمل فیزیولوژیک شباهت دارد .

### فنفورمین

چنانکه گفته شد در صورت فقدان انسولین هم‌تأثیر میکند و در بعضی موارد در دیابت جوانها هم مفید واقع میشود و همچنین ممکن است آنرا توام با انسولین در دیابت‌های متغیر بکار برد .

فنفورمین را ممکن است گاهی متناوباً با سایر داروهای پائین آورنده قند خون از دسته سولفامیدها بکار برد مثلاً در کسانی که نسبت به کلر پروپامید مقاومت اکتسابی پیدا کرده‌اند این دارو را تواماً یا متناوباً با آن میتوان بکار برد و نتیجه گرفت مقدار لازم عبارتست از روزانه ۳ قرص ۲۵ میلی گرمی (صبح، ظهر و شب) . گاهی ممکن است عوارض‌ها ضمه‌ای در بیماران ملاحظه شود .

### متفورمین یا فلوکوفاز

مانند فنفورمین عمل میکنند - قرص‌های ۵۰۰ میلی گرمی از این دارو موجود است - عوارض این دارو از فنفورمین خیلی کمتر است و از ۱-۶ قرص آنرا روزانه میتوان بتدریج به بیمار داد

### موارد استعمال

موارد استعمال این داروها در کلینیک موقعی است که بیمار اگر چه احتیاج به تزریق انسولین ندارد ولی معده با وجود رعایت رژیم مناسب و خوردن یکی از مشتقات سولفامیدها هنوز قند خونش کنترل نشده در این قبیل بیماران ممکن است یکی از مشتقات دی-گوانید (بی‌گوانید) را بکار برد . یا اینکه یکی از مشتقات دی‌گوانید را به تنهایی یا توام با یکی از مشتقات سولفامید مصرف کرد .

دی‌گوانید را اول با مقدار کم باید شروع کرد و بعداً مقدار آنرا افزایش داد . چنانچه اشاره شد گاهی فنفورمین یا متفورمین به تنهایی اثر نمیکند ولی وقتی با یکی از سولفامیدها توام شوند نتیجه میدهند در بعضی از بیمارانی که با وجود تزریق انسولین به تنهایی بخوبی کنترل شده‌اند با افزایش یکی از مشتقات دی‌گوانید نتیجه مطلوب عاید شده است ولی هیچوقت انسولین را بکلی نباید قطع کرد چون ممکن است حتی اسیدو-ستوز بدون هیپرگلیسمی در این بیماران اتفاق بیفتد .

### عوارض سمی دارو

بی‌اشتهایی - تهوع - استفراغ یا اسهال ممکن است اتفاق بیفتد که گاهی شدید است و باید دارو را قطع کرد - بهتر است دارو را اول با مقدار کم شروع کرد و بعد بتدریج آن

افزود تا بتوان از عوارض بموقع جلوگیری کرد در بیمارانیکه احتیاج به انسولین دارند اگر ایندارو به تنهایی داده شود ممکن است بیمار با وجود عدم هیپرگلیسمی دچار اسیدستوز شوند این دارو هاممکن است اسید وز ایجاد کنند چون از گلی کولیز آترو بیک جلوگیری میکنند واسید لاکتیک زیاد ایجاد میشود وبالنتیجه کمی فشارخون واغماء ممکن است روی دهد این اسید وز را باید با بی کربنات دوسود معالجه کرد نه بالاکتات دوسود زیرا بالاکتات دوسود ممکن است وضع بیمار وخیمتر شود .

| اسم اصلی دارو                    | اسم اختصاصی | اندازه قرص   | مقدار اولیه   | مقدار روزانه    |
|----------------------------------|-------------|--------------|---------------|-----------------|
| اول مشتقات سولفامید              |             |              |               |                 |
| ۱- تولبو تامید                   | راستینون    | ۵۰۰ میلیگرمی | روز اول ۳ گرم | ۰/۵ - ۲ گرم     |
|                                  | آرتوزین     |              | " دوم ۲ گرم   |                 |
|                                  | اری نیز     |              | " سوم ۱ گرم   |                 |
| ۲- کلر پرو پامید                 | دیا بینز    | ۲۵۰ میلیگرمی | ۲۵۰ میلیگرم   | ۲۵۰-۵۰۰ میلیگرم |
|                                  |             | " " ۱۰۰      |               |                 |
| ۳- استوهکز امید                  | دی ماور     | ۵۰۰ میلیگرمی | ۲۵۰ میلیگرم   | ۲۵۰-۵۰۰ میلیگرم |
| دوم مشتقات دی گوانید (بی گوانید) |             |              |               |                 |
| ۱- فنفور مین                     | دی بوتین    | ۲۵ میلی گرمی | ۱۲/۵ میلیگرم  | ۱۰۰۲۵ میلیگرم   |
|                                  |             | ۵۰ میلی گرمی |               |                 |
| ۲- منفور مین                     | گلو کوفاز   | ۵۰۰ میلیگرمی | ۵۰۰ میلیگرم   | ۳۰/۵ گرم        |

### داروهای دیگر پائین آورنده قند

ترکیبات دیگری هم برای درمان دیابت بکار رفته که اثر آنها قطعی نیست مثلاً تعدادی داروهای گیاهی را بکار برده اند ولی بنظر نمی آید که اثر طولانی در پائین آوردن قند خون داشته باشد . ترکیبات سالیسیلات و آسپیرین هم اگر بمقدار زیاد داده شوند قند خون را در بعضی دیابتیکها پائین میآورند ولی در اشخاص طبیعی با خوردن آسپیرین معمولاً قند خون پائین نمی آید بطور کلی ترکیبات سالیسیلات را برای معالجه دیابت بکار نمی برند .

## References

- Azerad, E and Lubetzki, J (1959) Bull Soc. Med. HOP. PARIS 75, 132
- Baird, J. D. and Duncan, L. J. P. (1957) SCOT. MED. J., 2, 341.
- Dolger, H. (1956) . METABOLISM, 5, 947 .
- Hall G. H., Crowley, M. F., and Bloom, A (1958), BRIT. MED. J., 2, 71.
- Hugh-Jones, P. (1955). LANCET, 2, 891.
- Kirtley, W. R. (1957). DIABETES 6, 72
- Krall, L. P. & Camerini Davolos, R. (1958) ARCH. INTERN. MED. 102, 25.
- Loubatiere, A. (1957) DIABETES, 6, 401.
- Murray, I. Riddell, M. J. , and Wang, I. (1958), LANCET, 2, 555.
- Reid, J. , Macdougall, A. I., and Andrews, M. M. (1957), BRIT. MED. J. 2 1071 .