الملخص العربى – رسالة الدكتوراه

دراسة دوائية للتداخلات المحتملة بين أدوية معينه مضادة لمرض البول السكري و عقار مختارمضاد للصرع فى حيوانات التجارب.

رسالة مقدمة من

أميرة مراد حسين أبو يوسف

ماجستير فى العلوم الصيدلية (أدوية و سموم)

للحصول على درجة دكتوراه الفلسفة فى العلوم الصيدلية
(أدوية و سموم)

المشرفون

ا.د. حلمى معوض سيد أحمد
أستاذ الأدوية و السموم بكلية الصيدلة

جامعة القاهرة

ا.د. / حكمه عبد التواب عبد اللطيف
أستاذ الأدوية و السموم

رئيس قسم الادوية والسموم بكلية الصيدلة

جامعة القاهرة

كلية الصيدلة – جامعة القاهرة

2009

الملخص العربى

في هذه الدراسة تم إجراء تجارب خارج وداخل الجسم لدراسة التفاعلات الممكنة بين مواد مضادة لمرض البول السكري وإحدى المواد المختارة المضادة لمرض الصرع في حيوانات التجارب.

الهدف من الدراسات التي أجريت خارج الجسم هو دراسة التأثيرات المحتملة لكل من عقار جليكلازيد (40.20.10 ميكرو جزئ/ لتر) و كاربامازيبين (40.20.10 ميكرو جزئ/ لتر) والمستخلص المائى للتوت الابيض (40.20.10 ميكرو جرام/ مل) والمستخلص المائى للجنسنج (100.50.25 ميكرو جرام/ مل) سواء منفردين أو مجتمعين مع بعضهم البعض على إفراز الإنسولين الأساسي (3 مللي جزئ/ لتر) أو المحفز بجلوكوز (16.7 مللي جزئ/ لتر) باستخدام جزر البنكرياس المعزولة من الجرذان.

الهدف من التجارب داخل الجسم هو دراسة التأثيرات المحتملة لكل من جليكلازيد (10 مجم/ كجم) و كاربامازيبين (50 مجم/ كجم) والمستخلص المائى للتوت الابيض (100 مجم/ كجم) والمستخلص المائى للجنسنج (100 مجم/ كجم) سواء منفردين أو مجتمعين مع بعضهم البعض في جرذان مصابة بداء البول السكري المحدث بحقن استريبتوزوتوسين (50 مجم/ كجم). تمت دراسة آثار هذه المواد على مستوى الجلوكوز والأنسولين في الدم وذلك بعد إعطاء جرعة يومية من المواد المراد دراستها لمدة أسبوعين.

كما تمت دراسة التأثيرات على مستوى كل من الجلوكوز والإنسولين أثناء اختبار تحمل الجلوكوز الفمي وذلك بعد أسبوعين من التعاطي اليومي.

كما تمت دراسة تأثيرات المواد المذكورة على محتوى الكبد من الجلايكوجين ومستوى المالون داى الدهايد(الدهون فوق المؤكسدة) وأكسيد النيتريك وجلوتاثيون فى الدم وذلك بعد أسبوعين من التناول اليومي للادويه المختاره.

يمكن إيجاز أهم نتائج هذه الدراسة كما يلي:-

أولاً: التجارب خارج الجسم.

1- أدى استعمال الجلوكوز (16.7 مللي جزئ/ لتر) إلى زيادة جوهرية في إفراز الإنسولين من جزر البنكرياس المعزولة.

2- أدى جليكلازيد (10 ميكروجزئ / لتر) لم يكن له أي تأثير جوهري على كل من إفراز الأنسولين الأساسي والمحفز بالجلوكوز من جزر البنكرياس المعزولة . أدى جليكلازيد (40.20 ميكروجزئ/ لتر إلى زيادة إفراز كل من الإنسولين الأساسي والمحفز بالجلوكوز من جزر البنكرياس المعزولة.

3- لم يحدث عقار كاربامازيبين (40.20.10 ميكروجزئ/ لتر) أي تأثير على إفراز الإنسولين الأساسي أو المحفز بالجلوكوز من جزر البنكرياس المعزولة.

4- أدى التوت الابيض (10ميكرو جرام/ مل) والجنسنج (25 ميكرو جرام/ مل) لم يكن لهما أي تأثير على إفراز الإنسولين الأساسي أو المحفز بالجلوكوز من جزر البنكرياس المعزولة. أدى كل من التوت الابيض (40.20 ميكروجرام/مل) وجنسنج (100.50 ميكروجرام/ مل) إلى زيادة جوهرية في إفراز الإنسولين الأساسي والمحفز بالجلوكوز من جزر البنكرياس المعزولة.

5- أدى إعطاء جليكلازيد (10 ميكروجزئ/ لتر) مع كاربامازيبين (10 ميكروجزئ/ لتر) لم يحدث اى تأثير على إفراز الإنسولين الأساسي والمحفز.من ناحية اخرى ادى اعطاء جليكلازيد (40,20 ميكروجزئ/لتر) مع كاربامازيبين (40,20 ميكروجزئ/لتر) الى زيادة جوهرية فى افراز كل من الإنسولين الأساسي والمحفز من جزر البنكرياس المعزولة. لم يكن هناك تداخل بين جليكلازيد و كاربامازيبين عند اعطائهما معا.

6- لم يؤثر إعطاء خليط من التوت الابيض (10 ميكروجرام/مل) مع كاربامازيبين (10 ميكروجزئ/لتر) على إفراز الإنسولين الأساسي والمحفز. من ناحية اخرى ادى اعطاء التوت الابيض (40,20ميكروجرام/مل) مع كاربامازيبين (40,20 ميكروجزئ/لتر) الى زيادة جوهرية فى افراز كل من الإنسولين الاساسى و المحفز من جزر البنكرياس المعزولة.

7- اعطاء الجنسنج (25 ميكرو جرام/ مل) مع كاربامازيبين (10 ميكروجزى/لتر) لم يكن له اى تأثير على إفراز الإنسولين الأساسي بينما ادى اعطاء الجنسنج (100,50 ميكرو جرام/ مل) مع كاربامازيبين (40,20 ميكروجزى/لتر) إلى زيادة جوهرية في إفراز الإنسولين الاساسى من جزر البنكرياس المعزولة.

8- فقط اعطاء الجنسنج (100 ميكرو جرام/ مل) مع كاربامازيبين (40 ميكروجزى/لتر) ادى الى زيادة جوهرية فى افراز الإنسولين المحفز من جزر البنكرياس المعزولة. ادى الكاربامازيبين الى تقليل تأثير الجنسنج على افراز الإنسولين المحفز من جزر البنكرياس المعزولة

ثانياً: التجارب داخل الجسم:

1- ادى اعطاء مادة الإستريبتوزوتوسين إلى زيادة مستوى الجلوكوز وانخفاض مستوى الإنسولين فى مصل الدم. كما أدى إلى خلل أثناء اختبار تحمل الجلوكوز الفمي في مستوى الجلوكوز والإنسولين.

2- ادى اعطاء مادة الإستريبتوزوتوسين إلى انخفاض محتوى الجلايكوجين في الكبد و زيادة جوهرية في مستوى مالون داى الدهايد في الدم وانخفاض في مستوى أكسيد النيترك والجلوتاثيون .

3- ادى اعطاء جليكلازيد للجرذان المصابه بداء البول السكرى المحدث بحقن الإستريبتوزوتوسين الى انخفاض مستوى الجلوكوز وارتفاع مستوى الإنسولين في الدم هذا بالإضافة إلى تصحيح الخلل في تحمل الجلوكوز الفمي.

4- أدى جليكلازيد إلى تصحيح محتوى الجلايكوجين الكبدي هذا بالإضافة إلى تصحيح لمستوى مالون داى الدهايد وأكسيد النيتريك وجلوتاثيون في مصل الجرذان المصابة بداء البول السكري المحدث بحقن مادة الإستريبتوزوتوسين.

5- لم تحدث مادة كاربامازيبين أي تأثير جوهري على مستوى الجلوكوز أو الإنسولين في الدم. كما لم تؤثر على محتوى الجلايكوجين الكبدي أو مستوى مالون داى الدهيد و اكسيد

النيتريك وجلوتاثيون في الدم. هذا بالإضافة إلى عدم تأثيرها على تحمل الجلوكوز الفمي في الجرذان المصابة بداء البول السكري المحدث لحقن الإستريبتوزوتوسين.

6- سبب اعطاء التوت الابيض إلى انخفاض نسبة الجلوكوز وارتفاع نسبة الإنسولين في مصل الدم في الجرذان المصابة بداء البول السكري المحدث الإستريبتوزوتوسين .لم يحدث التوت الابيض اى تأثير جوهرى على تركيز الجلوكوز في الدم أثناء اختبار تحمل الجلوكوز الفمي للجرذان المصابة بداء البول السكري المحدث بحقن الإستريبتوزوتوسين.

7- أدى اعطاء التوت الابيض إلى زيادة محتوى الجلايكوجين الكبدي في الجرذان المصابة بداء البول السكري المحدث بحقن الإستريبتوزوتوسين مع الأخذ في الاعتبار إن هذا التأثير أقل من تأثير إعطاء جليكلازيد منفرداً. هذا بالاضافه إلى تصحيح لمستوى مالون داى الدهيد و أكسيد النيتريك وجلوتاثيون في الدم

8- أدى اعطاء الجنسنج إلى انخفاض مستوى الجلوكوز وارتفاع مستوى الإنسولين في الدم في الجرذان المصابة بداء البول السكري المحدث بحقن الإستريبتوزوتوسين. هذا التأثير مشابه لتأثير جليكلازيد منفردا كما أدى الجنسج إلى تصحيح مستوى الجلوكوز في الدم أثناء اختبار تحمل الجلوكوز الفمي.

9- أدى الجنسنج إلى زيادة محتوى الجلايكوجين الكبدي في الجرذان المصابه بداء البول السكري المحدث بحقن الإستريبتوزوتوسين. هذا بالإضافة إلى تصحيح مستوى مالون داى الدهيد و أكسيد النيتريك في الدم في حين لم يكن له أي تأثير على مستوى جلوتاثيون في الدم. من الملاحظ أن تأثير إعطاء الجنسنج على محتوى الجلايكوجين الكبدي ومؤشرات الإجهاد التأكسدي أقل من تأثير إعطاء جليكلازيد منفردا.

10- أدى إعطاء كاربامازيبين مع جليكلازيد إلى انخفاض مستوى الجلوكوز وارتفاع مستوى الإنسولين في الدم في الجرذان المصابة بداء البول السكري المحدث بحقن الإستريبتوزوتوسين هذا التأثير مشابه لتأثير إعطاء جليكلازيد منفرداً. بالاضافه الى ان هذا الخليط ادى الى تحسن طفيف فى مستوى الجلوكوز دون ان يكون له اى نأثير على مستوى الانسولين فى اختبار تحمل الجلوكوز الفمى.

11- أدى إعطاء كاربامازيبين مع جليكلازيد إلى زيادة محتوى الجلايكوجين الكبدي في الجرذان المصابه بداء البول السكري المحدث بحقن الإستريبتوزوتوسين هذا التأثير اقل من إعطاء جليكلازيد منفردا. هذا بالاضافه الى تصحيح ارتفاع مستوى مالون داى الدهيد في الدم وانخفاض مستوى أكسيد النيتريك وجلوتاثيون في الدم.

12- أدى إعطاء كاربامازيبين مع التوت الابيض إلى تصحيح جزئي فى مستوى الجلوكوز والإنسولين في دم الجرذان المصابه بداء البول السكري المحدث بحقن الإستريبتوزوتوسين هذه التأثيرات مماثلة للتأثيرات الناتجة عن إعطاء جليكلازيد منفرداً.

بينما لم يؤثر هذا الخليط على الخلل في تحمل الجلوكوز فى اختبار تحمل الجلوكوز الفمي .

13- أدى إعطاء كاربامازيبين مع التوت الابيض إلى زيادة محتوى الجلايكوجين الكبدي في الجرذان المصابه بداء البول السكري المحدث بحقن الإستريبتوزوتوسين. هذا التاثير أقل من التأثير الناتج عن إعطاء جليكلازيد منفرداً. هذا بالإضافة إن إعطاء كاربامازيبين و التوت الابيض معاً أدى إلى تصحيح مستوى مؤشرات الاجتهاد التأكسدي.

14- أدى إعطاء كاربامازيبين وجنسنج معاً إلى تصحيح جزئي لمستوى الجلوكوز والإنسولين في الدم في الجرذان المصابه بداء البول السكري المحدث بحقن الإستريبتوزوتوسين. هذا التأثير ليس أفضل من التأثير الناتج عن إعطاء جليكلازيد بمفرده.

15- إعطاء خليط كاربامازيبين مع جنسنج ادى إلى تصحيح جزئي لمحتوى الجلايكوجين الكبدي ومستوى مالون داى الدهيد في الدم. بينما لم يكن له أي تأثير على مستوى أكسيد النيتريك أو جلوتاثيون في الدم.

16- أدى أعطاء جليكلازيد والتوت الابيض معاً إلى تصحيح مستوى الجلوكوز والإنسولين في مصل الجرذان المصابة بداء البول السكري المحدث بحقن الإستريتبوزوتوسين. أدى التوت الابيض إلى زيادة جوهرية في تأثير الجليكلازيد عند إعطائهما معاً.

17- أدى إعطاء جليكلازيد و التوت الابيض معاً إلى تصحيح محتوى الجلايكوجين الكبدي و مستوى مؤشرات الاجتهاد التأكسدي في الدم هذه التأثيرات مماثلة لتأثير إعطاء جليكلازيد منفرداً.

18- أدى إعطاء جليكلازيد والجنسنج معاً إلى تصحيح مستوى الجلوكوز والإنسولين في الدم. كما أدى إلى تصحيح الخلل في اختبار تحمل الجلوكوز الفمي في الجرذان المصابة بداء البول السكري المحدث بحقن الإستريبتوزوتوسين.

19- أدى إعطاء جليكلازيد والجنسنج معاً إلى تصحيح جزئي في محتوى الجلايكوجين الكبدي في الجرذان المصابه بداء البول السكري المحدث بحقن الإستريبتوزوتوسين. كما أدى أيضاً إلى تصحيح مستوى مالون داى الدهيد و أكسيد النيتريك وجلوتاثيون في الدم. هذا التأثير مشابه لتأثير إعطاء الجليكلازيد منفرداً.

20- أدى إعطاء التوت الابيض والجنسنج معاً إلى انخفاض مستوى الجلوكوز وارتفاع مستوى الإنسولين في مصل الجرذان المصابه بداء البول السكري. هذا التأثير أفضل من التأثير الناتج عن إعطاء جليكلازيد منفرداً.

21- أدى إعطاء التوت الابيض مع الجنسنج إلى تصحيح جزئي لمحتوى الجلايكوجين الكبدي ومؤشرات الإجهاد التأكسدي في الجرذان المصابه بداء البول السكري المحدث بحقن الإستريبتوزوتوسين.

22- أدى إعطاء خليط من جليكلازيد و كاربامازيبين والتوت الابيض او خليط من جليكلازيد و كاربامازيبين والجنسنج إلى تصحيح فى مستوى الجلوكوز والإنسولين في الدم. هذا بالإضافة إلى تصحيح محتوى الجلايكوجين الكبدي و مؤشرات الإجهاد التأكسدي.

23- أدى إعطاء خليط من جليكلازيد و كاربامازيبين والتوت الابيض او خليط من جليكلازيد و كاربامازيبين والجنسنج إلى تحسن جزئي في الخلل فى اختبار تحمل الجلوكوز الفمى في الجرذان المصابة بداء البول السكري المحدث بحقن الإستريبتوزوتوسين.

24- أدي إعطاء خليط من جليكلازيد و التوت ابيض والجنسنج في نصف جرعة لكل منهم إلى تصحيح مستوى الجلوكوز والإنسولين في الدم. هذا بالإضافة إلى تصحيح الخلل في تحمل الجلوكوز في الجرذان المصابه بداء البول السكري المحدث بحقن الإستريبتوزوتوسين.

25- أدى إعطاء جليكلازيد والتوت ابيض والجنسنج في نصف الجرعة لكل منهم إلى تصحيح محتوى الجلايكوجين الكبدي ومستوى مؤشرات الإجهاد التأكسدي في الجرذان المصابه بداء البول السكري المحدث بحقن الإستريبتوزوتوسين.

26- هناك تداخل مجمع بين جليكلازيد والتوت الابيض والجنسنج عند إعطائهما معاً.

بناءاً على نتائج الدراسة الحالية يمكن التوصل إلى الاستنتاجات التالية:

1- داء البول السكري المحدث بمادة الإستريبتوزوتوسين مصاحب بالإجهاد التأكسدي.

2- التوت الابيض او الجنسنج اوخليطهما معا لهم تأثير خافض لسكر الدم مشابه تقريبا لتأثير الجليكلازيد.

3- يمكن ان يكون التأثير الخافض لسكر الدم الناتج من إعطاء جليكلازيد, التوت الابيض او الجنسنج مرتبطا بتأثيرات داخل البنكرياس او خارج البنكرياس هذا بالاضافه الى خواص مضاده للاكسده.

4- ادى اعطاء خليط من جليكلازيد و التوت ابيض و الجنسنج فى نصف الجرعة لكل منهم الى زيادة التأثير الخافض لسكر الدم للجليكلازيد. هذا بالاضافه الى تقليل اثاره الجانبية.

5- الاستعمال المتزامن لعقار كاربامازيبين مع جليكلازيد او التوت ابيض او الجنسنج لم يؤدى الى اى تغير فى التأثيرات الخافضه لسكر الدم لهذه المواد.

هذه الاستنتاجات تحتاج الى المزيد من الدراسات الاكلينيكيه لدعمها.

د. أميرة مراد أبو يوسف

قسم الأدوية والسموم