

Pharma (U)

تعقيب سريع على المحاضرة السابقة //

* عند انسان طبيعي *

ربنا خلق الانسولين لنؤ ما يوم من الصفر نهائياً ، فلما نكون صايم الانسولين
يكونه continuous على اقل rate ، عشان ال Glucagon ما بينفع يضربون
limit ، لنؤ لو استمرن عملية ال Ketogenesis نتج ال Glucagon هو غير توقف
فهيدخل الانسان في Ketacidosis (Ketone bodies) هتقلها تطلع .

فلانم الانسولين بوقف حارس ال baseline هي ال fasting هو خلال لنؤ يطلع
ال Basal Insulin ، بحيث لنؤ اخلي ال Ketogenesis لالهها حدود

عشان ما اكون بحاجة لالهها Anion Gap Ketoacidosis .

فطول ما نسا صايم ← عندك Basal Insulin ، وال Insulin requirement
بتزيد لما بتاخذ الجلوكوز (100-150 SI) .

زاد الجلوكوز ← stimulation لخروج الانسولين ← على قدر الجلوكوز نايم زياد
(عشان في range محدد في ال blood هتصنع يطلع عنو)

هادي هيا ال Physiological Insulin يايم في جسمنا



فلما بدنا نعالج هدفنا لنؤ نكون more physiological هي الانسولين يايم بخطية
(لنؤ احاول اخلي زي الطبيعي)

هنا نقطة // صيت النوع يايم حكينا بنقدر ناخذو IV ؟ ال regular
فلما نعطى المريف NPH و regular بدنا نزايم لنؤ ناخذو ال regular
بالأول ثم NPH (لنؤ نصف الإبرة هتكونه) ، لو صار انخراط في ال NPH
regular عادي ، ولكنه ما بينفع يصير contamination هو ال NPH في
ال regular ← يعني دائماً احب ال regular في الإبرة اول
عشان لو تلو ال regular وتروح بعديده صاحب منو وتعطى IV
هيدخل المريف في Embolism

* حكينا ال TDI من 0.3 - 0.6 (وحكينا ناخذ نصيب الوزن) .

* لو تلعبنا traditional
← $\frac{2}{3}$ ← قبل الفطور بنصف ساعة
← $\frac{1}{3}$ ← قبل العشاء بنصف ساعة
(regular , NPH)



لبيش حددت هنا نصف ساعة // عشان ال onset ال regular $\frac{1}{2}$ ساعة فتكون
علا وقتنا الفطور عشانه يعرقلنا السكري يايم دخلنا الفطور ، والعشاء كذلك
طبيب الغذاء ؟! ما غلبا الغذاء ، عشان كذا هذا النظام من Physiological

فكنا نستعمل ال rapid / long و هناك more physiological
rapid ← يغطي الوجبات (يتوزع حسب الكربوهيدرات)
long ← يغطي 24 ساعة (لمدة وحدة في اليوم) يمكن الصبح أو بالليل

∴ long أو NPH ← هادول ال basal ال Fasting
short أو rapid ← هادول ال bolus ال postprandial (بعد الأكل)

الطريقة ال traditional تبع ال NPH وال regular ← بتقدر تستخدمهم
على تقسيم الجرعات ال physiological يعني 50% NPH و 50% regular
(NPH مرتين عا يغطي 12 ساعة) ، (regular بيتقسم على 3 وجبات)
ولكن العملية هنا أصعب عشان ال regular ال half life تبعو أطول من ال rapid

خروجي (2) Type

إلا حالتين يمكن عملتا البقم diagnosis لهما
عنوز diabetes ، ولكن وجبت ال A1C
أكثر من 10 يعني هو مريض diabetic
أو ال fasting عنوز أعلى من 350 .

نبدأ مع ال oral

↓ no control

② combination يعطيه ال oral

↓ no control

③ يعطيه ال oral

↓ no control

↓ direct

Shifting to Insulin

طبيب ال نوع 2 ال Basal ال NPH ال long

نبدأ ب 10 Unit (أو 0.2 units per kg)

الآن اصنافي مرحلة تنظيم جرعة ال Basal
(تعب ال fasting)

فيطلب من المريض ان يمتص في اليوم يمتص
السكر قبل الفطور

ملاحظة // مريض كل حاصي على ال oral بعديه
صار ياط انموليت ، ايا دوا كانه ياضوعت
يزود ال secretion ال انسولين بوقفو عنان
عالفانني ما لو فاندك ، اما ايا دوا بيزود
ال sensitivity للانسولين بخلها .

لقيت ال fasting عنوز عالي

(الهورم يكون بين 80 - 130)

ولكن لقيتو عالي ، اكل في 130

كل 3 ايام نزيد 2 unit

(في حال كان اكل في 180 هذه)

الطلة نزيد 4 unit كل 3 ايام

لقيت مريضو hypoglycemia

مناها الجرعة عالية عليه

↓ نبتزل الجرعة 10% أو 4 unit

الهدف كان هنا لئلا نزيد ال fasting (الانسولين ال basal)

لئلا يكون بين 80 - 130 (الطبيعي)

بعد ثلث اشهر هفحص ال A1C عشان انظروا على
موضوع بعد الشكل .

بعد 3 شهور فحصنا ال A1C وكلامه

⑦ تحت ال

⑦ فيما فوق

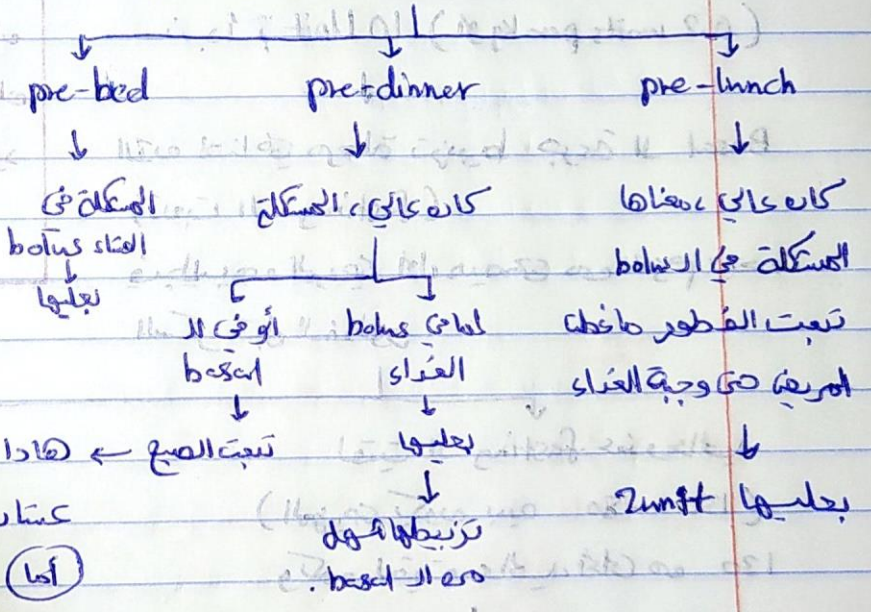
يبقى الوضع كما هو ، ويستمر على ال insulin فقط

إذا عجزت مشكلة ما بعد الأكل هنا نندخل بال basal

(هنا نحدد الجرعات ونفرض على الوجبات)
(لا نعلم كبريه درات ← limit)
(او حساب ال 500 total زي المحاضرة السابقة)

ملاحظة ١ واحد وزنو ١٥٥ كيلو ، يعني هعطيه 50 unit ، 25 لالاسيد و 25 لال basal ، فلكه هادا الهرمون انا بدت هو فقط لالاسيد ليعاني بعطيه بس 25 وزودت كل 3 ايام زيا ممكننا حتى وصلت لجرعة تناسبو صلا 30 ، بعد يوم قفرت انا بال basal عشان ال A1C عالي هنا نندخل بال basal (25) بنافذ على حساباتنا ، والالاسيد خليه 30 زيا مهم

فحصنا ال A1C وما زال عالي هذلي الهرمون يعيق السكر قبل الوجبات



Detemir او NPH (هادا في حال كنت ماني على ال long او NPH) عشانه حكيانا هادول كل 12 ساعة

(أما) لو كنت ماني على ال long ← مثلاً Glargine هنا ال basal فابيتربط ، بصير اكرنا في ال basal

بس ركزوا على ال basal ال long وبس تربطاه ؟ قبل نندخل في ال basal

طبيب ال still عالي وعندي مشكلة في وجبة معينة ، أكيد الهرمون هيقولك مثلاً بتقل في وجبة كذا...

يعني الهرمون هيقولك المسكلة بعد أي وجبة بتجدي

هنا بطلب منو يعمل ال postprandial بعد الأكل بساعتين هنا (أكم حكيانا هنا ال target ؟ أقل من 180)

→ (150) postprandial يكون الدم بعد الأكل (150)
 ↓

طبيب كان يجرى الغذاء [300] ، يعني زيادة عن الـ target بـ 150

↓
 في حال كنت مريض على regular في حال كنت مريض على rapid

مثالنا
 واحد وزنه
 100
 يعني total
 50

نحسب $[30] = \frac{1500}{50} = \frac{1500}{total}$ نحسب $[36] = \frac{1800}{50} = \frac{1800}{total}$

يعني كل 30mg /dl في الدم تحتاج إلى 1 unit من الـ regular
 يعني كل 36mg /dl في الدم تحتاج إلى 1 unit من الـ rapid

← الزيادة عندي أكثر من 150

↓
 $[5 unit] = \frac{150}{36}$ $[4 unit] = \frac{150}{36}$

هنا نضيفهم على جرعة الغذاء

يعني لو كانه يذاخر على الغذاء 6 unit rapid يعني لو كانه يذاخر على الغذاء 6 unit regular

↓
 هيصيروا $[10]$ هيصيروا $[11]$

كان مثال على الـ postprandial عنده تستوعبها سنج
 ← فحسنا الـ postprandial على وجبة الـ dinner وكاننا [200]

150 - 200
 هنا حكيينا بدنا $[150]$ ايها أكثر من 150

يعني كده هيا زيادة عن الـ target تبعنا بأكثر من 50

← وعلى فرمتي السريفة كان يذاخر الـ regular لا bolus ، والـ total نتجو 50 unit
 وكان يذاخر على العشاء 7 unit

كيف هحسب ؟ $[30] = \frac{1500}{50} = \frac{1500}{total}$ يعني regular

يعني كل 30mg في الدم يحتاج 1 unit من الـ regular

الزيادة عندي أكثر من 50

← هتزيد 2 unit على جرعة العشاء $[2] = \frac{50}{30} = 1.6$

أكم هتصير جرعة العشاء الآتية $[9 unit] = 2 + 7$

كم بدنا ننتبه للمضيق ، هل هو بيحي pre lunch ولا post prandial of lunch وكل وحدة دكينا كيف بنعدلها.

كم تزييد الجرعات جداً مهم للاختنا وجاي عليه أسئلة (الدكتور دكت نص الاختنا من هاري المحاضرة).

* ضايل عنا حالة وحدة ، المريف معي الصبح لقي السكر عندو عالي قبل ميفط عذيا سبيير.

Somogyi Effect

هادي الحالة بتيجي لما تكون معطي المريف basal أكثر من حاجته ، ففعلياً المريف بيدخل في hypoglycemia وتحديد الكلام هادا بيهر الساعة 3 - 4 الفجر فالمرص تايم وميت حاسس

ردة فعل جسمونها تحييه من ال hypo. فيطلع counter regulatory hormones

يتعاي السكر فيصعي المريف سكر وعالي.

عنا كده بدنا ننتبه في هادي الحالة

بنفعلت نزيد الجرعة.

طيب كيف بدني أعرف هو ال حالة؟ بطلب من المريف يصي الساعة 3 الفجر ويفحص السكر (على الأقل مرة)

لقتو hypo. معناها Somogyi ← بدني أهمل جرعة الانسولين

ما كان hypo. معناها Dawn ← بدني أنزود جرعة الانسولين

Other Agents of DM.

يجب أن ننظر في البنا اعتبارات

① فكرت بمنزل ال A1C حتى معقول الاقيا ال A1C عنو 9 ، وارج اعطيه دواء مع يلي بمنزل ال A1C ← ①
ليغا مع 9 ← 8 بعوضو بعهد عه ال target ، بعطيه دوا بمنزل 2 .
(طبعاً مع التاكيد على انو الانسولين هو اكثر واحد بمنزل A1C عتات كده حكيما يلي
فوق ال 10 ، يندخل معاه مباشرة بالانسولين).

② ال Cost

هنا هقدر اكتب لوريف دوا خالي ، وما يقدر يشتريه .

③ هل انا risk انا يدخل في hypoglycemia .

الناس يلي بيدخلوا في hypoglycemia وبيكونوا unawareness ، يعني بيكونوا
بياضوا اكلية بتعمل snacking لا symptoms تبعها ال hypo ، او هوا اصلاً
ما يياخذ أدوية دجت isolated وما يقدر يضاعف نفسه ، وخاصة ال elderly
هادول بينهم hypoglycemia unawareness .

④ مستكلى ويره ؟ من العالي ال fasting ولا ال postprandial

عتات في أدوية ال fasting ، وأدوية ال post. ، وأدوية ال late evening مع بعض .

⑤ هل دوانا بيزود ال sensitivity للانسولين في ال peripheral tissue

ولا بيزود ال secretion من ال β -cells

⑥ ال Effect على ال weight

لو thin هعطيه دوا يكون effective وكتاه يزهولو وزنه

أما لو كان obese ما بقدر اعطيه دوا مع يلي بيفوز الوزن ، فمستوفوا لينا
ينزل وزنه او يكون neutral على الوزن .

⑦ Cardiovascular disease ولا Chronic kidney disease ، هنتوفا خيارات تكون

protective ال Cardiovascular وال renal .

Metformin



first line unless contraindications.

معالجة الـ Bignamides

* بالنسبة للاعتبارات بالـ طبيعتها

① يجعل light reduction

② ما يجعل hypoglycemia

③ يزيد الـ sensitivity للإنسولين ، ما لو دخل في الـ secretion

④ يستعمل على الـ ALC وعلى الـ fasting

(يُنزل الـ ALC 1.2% وهذا أكثر دواء ينزل هـ و كانه واحد)

⑤ وخصه

كيف يستعمل ؟! (مخفض سلايد 4 من الدكورة)

اول حبيدخ يبروح على الـ liver cells يجعل respiratory chain electrons inhibition

(بالـ يعتبر مخزونه الطاقة في الـ liver)



تتخصص الـ hepatic liver cells بانو في مشكلة في الـ energy و يبروح تعطي إشارة

لكل خلية في الجسم بانو توفر طاقة



يصير stimulation الـ sensor تتبع الطاقة في الجسم وهو الخلية

Adenosine Monophosphate activated protein

Kinase . (AMPK)



يتم إيقاف كل طريق يستهلك ATP ، و تنشغل كل طريق ينتج ATP

يعني الـ gluconeogenesis ← تستهلك طاقة ← صانع تستغل

hypogenesis ، hypolysis ← تستهلك طاقة ← صانع تستغل

كل الـ free fatty acid ← يدخل في الـ أكسدة الـ β oxidation عنده اطلع ATP

كدا الـ triglyceride هتقل في الـ blood ← LDL نقل ، HDL ترتيب



يقول GLUT4 وطلع على الـ surface ويدخل كل الجلوكوز على المستوكبريا

عنده يصير الـ glycolysis وطلع ATP

Adverse effect of Metformin

- Diarrhea و يكون intolerable ، ممكن تقطع الوقت
عنه هيك يبدأ بـ 500mg في اليوم وعلى الجرعة لدرجة سيوف
كل متقل ال side effect على الجرعة
لكوا ال maximum عن 2.5g في ال 24 ساعة
ولكن ممكن يكون controlled على 1g (500mg كل 12 ساعة)
ممكن 500mg بعد كل وجبة
وطبعاً الدواء هذا في postprandial

تبعونه الوكالة بيهزكوا
ال tablet ← 500mg

تعبونه المتكومة
850mg

الذكورة بتقولك ليدرا
500 و نهايتك 2.5g

2] Vitamin B12 Deficiency

كل بي عندهم سكري بيصير عندهم neuropathy (وهذا يعتبر microvascular complication DM complication)

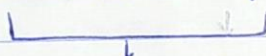
وهذا اصلاً تزيد في ال V. B12 deficiency

لأنه بيحصل neuropathic pain

فينقصوا وإذا كان في deficiency بنعطى ال V. B12 supplement

3] أهم Side effect لتوبيج ال lactic acidosis ال risk هذا يزيد عند 3 أنواع من الفشل (Failure)

Renal Failure , Hepatic Failure , Heart Failure



وطبوا مشروبات

* واحد عنده diabetes وقررت تبدأ معاه بـ metformin ، فقصت ال renal function

لقيت ال Creatinine clearance (CrCl) = 45

لا تبدأ ← contraindicated

* واحد عنده زفاد حاسي على metformin ، وصلت ال CrCl عنده 30

بنوقف الدواء فوراً ، لأنو قاعد بيحصل declined في ال renal function

* حاسي واكمورو تمام وال CrCl بينه 30 ← 60 ، لسبب ما بدو بيحصل CT

وبعد صيغة contrast (تدخل في خطر انو تحصل acute kidney injury)

فينوقف ال metformin قبل ال CT بيوميه وها بنزجلو لحق يرجع ال CrCl normal

↓

في حال كان ال CrCl فوق ال 60 لا يحتاج عمل interruption لـ metformin

زمانه كانوا يكتولوا كان ال SCr

1.6 عند ال male و 1.4 عند ال F

وقف متوقع تعطي Metformin

↓

بعدينه كولا decision على أخذ على

ال renal function مس ال SCr

عشانه كدا صار استخدام CrCl

واعتداده بالمتوسط في كيناهها

Synthetic Amylin Analog → Pramlintide.

* injection ويؤخذ sub-Q

* مفعول يحدى monotherapy ، لانهم يحدى combination مع الانسولين

و يرفعون معدل hypoglycemia مع الانسولين

عشان كذا ينقل جرعة الانسولين 50٪ لما يعطوها معاه

* ينزل الـ A1C ← [2.1]

* مستعملو حقن لو كان الانسولين عالي ، مفعول استخدموا اذا كان الـ A1C اكتر من 9

كدا يعتبر contraindication

* كانه يحدى gastroparesis ، فما يستخدمو عند مريض لا gastroparesis عشان

ما يحدى complete intestinal obstruction (كيف؟ ما يعرف بس كمان الدكتور مكن)

Sulfonylureas

* ينزل الـ A1C ← [2.2] هوا وال metformin

* very potent

* رخيص

* يزيد الـ secretion للانسولين ، عشان كذا receptor site

يخرج على B cells ويسمح الـ K channels لها تفتح ويقل الـ K

ويحدى depolarization ← فينطلع الـ Ca ← الـ vesicles تخرج الانسولين

بسرعة لها exocytosis ويحدى Insulin secretion

يعني هوا يحدى control لآلية كبري postprandial

كدا إحنا كنا فاهمين ، ولكن...

وجدنا انو بيستغل على الدقيق الـ fasting وال postprandial

فما الـ unknown mechanism

ولكن مريض كانه مريض على الـ sulfa. ووقفوا لسبب ما

فضل هادا الدواء عامل controlling الـ fasting blood sugar هو

فما الـ fasting blood sugar هو

سبب كيف؟ ما يعرف.

التهولي هنا، لما

الدكتور قال هادا

السؤال في واحد

راح حكا انو بيستغل

على type (1)

لوعاله تحكي كذا ، ذكرنا انو type (1) يعتمد على الانسولين وال B cells من غزالة

فدوايا فيه بس انسولين.

* كان في من First-generation ولكنه لم يعد يستخدم في مشاكلهم كثيرة
فما يستخدم هما في الجدول ، سلاسل (10)
أو Glibenclamide هذا الاسم الأمريكي ، الاسم الأولي Glibenclamide
أو Glimepiride هتسوفوه بياهم Amaryl

* يؤخذ قبل الأكل بنصف ساعة يعني على ال fasting ، ليس في
عشان هذا حريف مركب فلما يأكل هتزيد السكر ويصير hyperglycemia
وهذا بتقلل ال absorption لهذا الدواء من ال intestine
عشان كده ينكولو أول متخاضه النوم حدها

* ال incidence تنج ال hypoglycemia كثير عشان كده ابعدو عنه ال elderly
* بيبرد ال weight ← ليعبوا عنه الناس ال obese
* رخيصه وال efficacy على A1C متارة

* الآن واحد كان على metformin وبدونه تعطب ال second agent
(combination) وبدوخاجة رخيصة ، أطبقه لياك حبالو كان obese
لنت ببتكلم عن Chronic disease فاني على طول العمر ، فبك في
يقدر الهريف يشتريه

* مشاكله في ال Jaundice وال anemia بأنواعها

يعني Glitazones → Thiazolidinediones (TZDs)

تعا دوايين Rosiglitazone و Pioglitazone

* بيروحو على ال nuclear receptor γ PPAR- γ بيسيرلو stimulation

↓
gene expression of GLUT4

بطلع على ال cell membrane وبيزيد ال ~~stimulation~~

sensitivity of Insulin

* يعني عندي دوايين ليزيدوا ال sensitivity ال metformin وال TZDs
ومت هتلاقوا خيرهم *

[1.4]

A1c احد

Glucose uptake by cells

fat redistribution في ال body ، كيف ؟
هيجروا على ال cells subcutaneous preadipose (اي لسا صغيرة وما تكفت)
وبخليا تغير Full mature فان ال cells جاذبة .

بيروجوا بعطوا lipolysis لكل ال fat الموجود
ها هيجروا ينقلوا كل ال fat الموجودة في ال muscle , liver , plasma و ...

في ال more insulin sensitive cells الى ال less sensitive يتي خليها mature .

* مشكلة قادي التجريب انو طلع عليها reports انها بتقل MZ ، فمريضها
من ال اسواق من كل العالم ، وبعد ال re-evaluation وجبوا انها بتقل ال
mortality لا cardiovascular diseases ما عدا ال Heart Failure تزيد
ال mortality فيه .



فتم لرجاع الدواء مرة ثانية بس مع restrictions
* اطباء صينيين صمغ الحام يكتبوا هادا الدواء ويكوتوا كولو good evaluation
فيل يكتبوه .
* still contradiction لسا طلة فيها Na and water retention
يعني سوية edema ← صمغ تسممو .

HF , Liver Cirrhosis , Liver Failure ال Contraindication *

class 3 class 4 class 1, 2 → caution بنظرو

[NYHA] ال

* بتقل gain of weight
* بتقل bladder cancer و bone fractures

Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists

* هذا الهرمون ياتي ببطء بعد ال oral intake للكربوهيدرات و يبرح بعد stimulation لا secretion للإنسولين



كما يفهم انو لا نوع : Postprandial



الوحيد ياتي ببطء sub Q injection مرتين في اليوم هو Exenatide

فهذا postprandial

وكل الباقين يؤخذوا 1 weekly كما يفهم انو يستعمل على ال basal مكان

* ال Semaglutide و الوحيد في منو جيتيه oral injection ، daily weekly

* يجعل weight reduction حترمة لدرجة انو ال semaglutide و ال liraglutide اتفوا approval لهم يستعملوا للناس ال obese و من diabetic ولكن بجرعات أقل (لعلاج ال obesity)

* لما نعمل combination مع ال sulfonylurea يجعل hypoglycemia

* كلهم محتاجين dose adjustment ياعدا ال lera و sema



لذا كده ال CrCl أقل من 30 ممنوع اعطيم

بس عادي ال sema و ال lera من دون اعتبارات بنعطيم

* هذا الهرمون اصلا يجعل gastric emptying rate و فممنوع في ال gastroparesis

* و ممنوع عند الناس ال pancreatitis

* و في adverse effect ال thyroid carcinoma

فإذا في family history

ما بنعطيه

♥ موفقيه

♥ دعواتكم ...

* الاسم المشهور ال Exenatide و Byetta

(الباقي المحاضرة الجاية)