

تغيير مواعيت تناول الأدوية أثناء رمضان

Changing the times of taking medications during Ramadan

ABSTRACT

Ramadan fasting is practiced by millions of Muslims for an entire lunar month each year. This involves a major shift from normal eating habits to an exclusive night diet, a change in sleep and activity habits, as well as circadian rhythms of hormones, including cortisol, insulin, growth hormone, prolactin, sex hormones..., similarly, the circadian change in medication intake during the sacred month has a fairly significant impact on pharmacology and therefore on drug efficacy and tolerance. These so-called chrono pharmacological changes are at present explained by biological rhythms modifying both pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of these substances. This desynchronization of biological rhythms can be accompanied by changes in the circadian secretion of many substances. The notion of biological rhythm must be present in mind in order to choose the best time to take the drug to seek better effectiveness and/ or tolerance.



فاطمة أيت الحاج^{1,2}،
فاطمة الزهراء أوكند¹،
عفاف بوقوفي²،
يوسف خبال^{1,2}

1مصلحة علم الأدوية.
المستشفى الجامعي سوس
ماسة. أكادير
2مختبر البحث والابتكار في
علوم الصحة. كلية الطب
والصيدلة. جامعة ابن زهر
أكادير

مقدمة:

وبالمثل، فإن التغيير اليومي في تناول الأدوية خلال الشهر المقدس له تأثير كبير إلى حد ما على علم الأدوية وبالتالي على فعالية الأدوية وتحملها. يتم تفسير هذه التغييرات الصيدلانية المزعومة في الوقت الحاضر من خلال الإيقاعات البيولوجية التي تعدل كل من المعلمات الدوائية والديناميكية الدوائية لهذه المواد. يمكن أن يكون عدم التزامن بين الإيقاعات البيولوجية مصحوبًا بتغيرات في إفراز الساعة البيولوجية للعديد من المواد، بما في ذلك الهرمونات. يجب الأخذ بالاعتبار مفهوم الإيقاع البيولوجي من أجل اختيار أفضل لوقت لتناول الدواء للبحث عن فعالية و/أو استجابة أفضل.

يعتبر مرض السكري من أهم عوامل الخطر تناول الأدوية خلال شهر رمضان يمكن ان يشكل عقبة أمام الصيام، من خلال فرض جداول زمنية وطرق محددة لأخذها. بشكل عام، يجد المرضى أنفسهم بين خيارين الحفاظ على صحتهم أو احترام القانون الديني، على الرغم من أنهما ليسا متناقضين. في غياب المعرفة الدينية الشاملة، يشعر المرضى بالارتباك ممن تطلب النصيحة الطبيب أم الإمام؟ يتم الاختيار بناء على الصورة الاجتماعية لرمضان خاصة إن كان المريض كبيرا في السن.

يمارس ملايين المسلمين صيام رمضان في جميع أنحاء العالم لمدة شهر قمري كامل كل عام. يتطلب ذلك تحولا كبيرا من عادات الأكل العادية إلى نظام غذائي ليلي حصري، وتغييرا في عادات النوم والنشاط، بالإضافة إلى إيقاعات الهرمونات اليومية، بما في ذلك الكورتيزول والأنسولين وهرمون النمو والبرولاكتين والهرمونات الجنسية^[1]....

تأثير رمضان على تناول الأدوية:

التغييرات في إيقاع الساعة البيولوجية لتناول الأدوية خلال شهر رمضان هي نتيجة لتغيير الجدول الزمني وتواتر الإعطاء، في الواقع، يتم استبدال المعالم الزمنية

تحييد الطعام، تترسب القواعد الضعيفة بينما تذوب الأحماض الضعيفة (على سبيل المثال: يمكن أن تسبب الوجبة في فقدان ما يصل إلى 50% من التوافر البيولوجي للإريثروميسين).

3-الاستقلاب: يؤدي تكوين المخليبات غير القابلة للذوبان بين العقاقير والكاتيونات ثنائية التكافؤ إلى تقليل توافرها الأحيائي (مثل انخفاض التوافر الأحيائي للسيبروفلوكساسين بنسبة 33 في المائة بعد ابتلاع منتجات الألبان^[15]).

4-تكوين الميسيلات: يتأثر إفراز الأحماض الصفراوية بمحتوى الدهون في الوجبة ويتداخل مع امتصاص الأدوية القابلة للذوبان في الدهون^[17].

5-النقل النشط الظهاري: يمكن للأدوية والغذاء التنافس على مستوى نظام النقل المعوي، لذلك يجب أن يكون مرضى باركنسون حذرين من انخفاض امتصاص ليفودوبا إذا تم تناوله مع كميات كبيرة من البروتين^[15].

6-الخصائص الفيزيائية الكيميائية للأدوية: تصنف حساسية الأدوية للأغذية على النحو التالي:

- الأدوية القابلة للتأين غير القطبية (الباراسيتامول، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، فالبروات...): تذوب بسرعة، وتخترق الأغشية بسهولة ويتم امتصاصها دون مشاكل.

- الأدوية غير القطبية وغير القابلة للتأين (السيكلوسبورين والكاربامازيبين وما إلى ذلك): تعزز الوجبات قليلة الدهون وعالية الدهون امتصاصها عن طريق إبطاء إفراز المعدة والأفراز الصفراوي وتحفيز تفرغ المعدة.

- العقاقير القطبية القابلة للذوبان (كابوتوبريل، فوروسيميد...): قابلة للذوبان للغاية ولكنها ضعيفة الاختراق للأغشية ويقلل تناول الطعام من امتصاصها.

- الأدوية القطبية غير القابلة للتأين (الكوليستين، الأمفوتريسين ب) ضعيف الذوبان ويخترق الأغشية بشكل سيء، تناول الطعام له عواقب لا يمكن التنبؤ بها^[18,17].

البلازما، شكله النشط دوائياً، مما يساعد على فهم أهمية هذه البيانات.

- **الاستقلاب:** التمثيل الغذائي للدواء، والذي غالباً ما يكون كبدياً، يخضع أيضاً للاختلافات الزمنية^[9] على سبيل المثال، بالنسبة للأدوية ذات معامل الاستخراج الكبدي العالي (مثلاً البروبرانولول، الليدوكين) يعتمد التمثيل الغذائي الكبدي بشكل أساسي على التغيرات في تدفق الدم الكبدي. تدفق الدم الكبدي المقاس بالتخليص الكبدي للأندوسيانين الأخضر يتغير على حساب الساعة البيولوجية^[10] بينما لا يؤثر عليه الصيام.

- **التخلص:** الاختلافات البيولوجية في تدفق الدم الكلوي، والترشيح الكبيبي، والأس الهيدروجيني البولي، وآليات النقل عبر الغشاء^[11] كلها معايير من شأنها أن تتحكم في التخلص الكلوي من الأدوية.

وهكذا، كان التخلص البولي من الساليسيلات أكثر أهمية عندما يتم تناول هذه المادة بين 19 و 23 ساعة^[12]. لذلك فإن معظم الأدوية لديها سلوك حركي دوائي يختلف باختلاف وقت إعطائها. يمكن أيضاً ملاحظة هذه الاختلافات الحركية الزمنية أثناء الإغطاء المتكرر للأدوية وحتى أثناء الحقن المستمر بمعدل ثابت^[13,14].

تأثير الأغذية:

يؤثر النظام الغذائي على فعالية الأدوية عن طريق تقليل أو إبطاء أو تعزيز آثارها. غالباً ما ينطوي التفاعل على الامتصاص، ولكن يمكن أن يشمل أيضاً المراحل الأخرى من مصير الدواء (على سبيل المثال، يتداخل عصير الجريب فروت مع التخليص الكبدي للعديد من الأدوية)^[15] تكون هذه التفاعلات مهمة سريريًا عندما يكون للأدوية نطاق علاجي ضيق^[16].

آليات التفاعل:

1-إفراغ المعدة: يختلف سلوك الدواء إذا تم تناوله على معدة فارغة أو ممتلئة ويمكن أن يؤثر إبطاء إفراغ المعدة على Cmax و Tmax.

2-الأس الهيدروجيني: عندما يزداد بفعل

الثلاثة المعتادة (الاستيقاظ من النوم، ثلاث وجبات، ووقت النوم) بوجبتين رئيسيتين: الفطور والسحور، مما سيؤدي إلى تأجيل تناول الأدوية وسيؤثر على علم الأدوية خاصة تلك التي لها وقت محدد. ويمكن تفسير الآليات المعنية على النحو التالي:

- الديناميكا الدوائية: على مستوى طريقة عمل الدواء، أي مستقبله.
- الحركية الدوائية: في إحدى مراحل مصيرها في الجسم^[2].

1-الآليات الدوائية:

يمكن تفسير الاختلافات الزمنية لعمل الأدوية على مستوى مستقبلاتها من خلال الاختلافات الزمنية لتثبيتها (الارتباط) وتلك الخاصة بظواهر التحويل الناتجة عنها، كمثل على ذلك اعتمدت التأثيرات الزمنية لحاصرات بيتا بشكل أساسي على الاختلافات اليومية في آليات التحويل التي تتضمن AMP الدورية phosphodiesterase الدورية ومن بين الآليات المذكورة، يعد استيعاب المستقبلات فرضية تتوافق مع الظواهر الموصوفة.

2-الحركية الدوائية:

تتمثل الآلية الثانية لشرح الظواهر الدوائية في الاختلافات الزمنية لإحدى مراحل رحلة الدواء في الجسم للوصول إلى هدفه. يمكن للعديد من الإيقاعات البيولوجية أن تتداخل مع هذه المراحل المختلفة من مصير الدواء في الجسم^[3,4].

- **الامتصاص:** بغض النظر عن وجود الطعام، امتصاص الجهاز الهضمي قد يختلف على مدار 24 ساعة: بالمقارنة بعد إعطاء جرعة واحدة عن طريق الفم من اللورازيبام عند الرجال^[5] يتبع تناول الصباح (في سبع ساعات) امتصاص أسرع مقارنة بالمساء (19 ساعة)، حتى ارتعاش الجلد قد يختلف في غضون 24 ساعة. [6]

- **التوزيع:** وبالمثل، يمكن أن يختلف مرور الدواء عبر الأغشية البيولوجية للجسم، وكذلك انتقاله على بروتينات البلازما، اعتماداً على وقت إعطائه، ويفسر ذلك جزئياً بالتباين اليومي الموازي في بروتينات البلازما^[7,8] يمثل الجزء الحر من الدواء، غير المرتبط ببروتينات

الآثار المترتبة على علاج الأمراض المزمنة:

يؤدي التطبيق العملي لهذه البيانات على المرضى إلى إمكانية اختيار أفضل وقت لإعطاء الدواء من أجل فعالية أفضل و/أو تحمل أفضل، وبالتالي تحسين نسبة الفائدة/المخاطر. من بين الأمثلة القديمة بالفعل، التي تجسد هاته المقاربة هي العلاج بالكورتيكوستيرويد، حيث أظهر بشكل جلي أفضل فترة يكون فيها العلاج فعالاً وأقل عرضة للأعراض الجانبية.

تكون فعالية العلاج بالكورتيكوستيرويد في الربو المعتمد على الكورتيكوستيرويد أكثر فعالية أيضاً عندما يتم إعطاء الجرعة اليومية القصوى في الصباح (وليس في المساء) لتخفيف الأزمة التي تحدث غالباً في الجزء الثاني من الليل.

في مجال السرطان، يتحكم النظام اليومي في دورة الخلية، وموت الخلايا المبرمج، والتنشيط البيولوجي للأدوية، وآليات النقل وإزالة السموم من الأنسجة السليمة. لذلك، فإن تحمل العلاج الكيميائي يختلف وفقاً للإيقاع اليومي للإعطاء، فإن أفضل فعالية مضادة للورم لجرعة واحدة أو علاج متعدد الكيماويات تتوافق مع إعطاء الأدوية المضادة للسرطان بالقرب من أفضل أوقات تحملها^[23,22,21]. بعد النتائج التي تم الحصول عليها في الحيوانات، أدى الاستقراء للبشر إلى تحسين تحمل وفعالية أملاح البلاتين (cis platinum) فيما يخص أمراض الروماتيزم، يلاحظ أفضل تحمل للإندميثاسين، الستيرويدي المضاد للالتهابات عند تناوله في المساء. بالنسبة لجميع الأدوية الأخرى المضادة للالتهابات غير الستيرويدية تقريباً، يبدو أيضاً أن تناولها في المساء يكون هو الأفضل^[24] بالنسبة للعلاج الزمني للأدوية تتأثر الحركية الدوائية للأدوية المضادة للتشنج أيضاً باختلافات الدورية. يلعب ارتباط بروتين البلازما دوراً مهماً في توزيع فالبروات: تحدث أقصى تركيزات حرة بين الساعة 6-2 صباحاً. على النقيض من ذلك، من المرجح أن يكون فالبروات مرتبطين بالبروتينات بعد الظهر^[25] يحقق الدواء تركيزات أعلى في مصل المرضى الذين يتناولون جرعات الصباح والمساء من فالبروات بعد الجرعة الصباحية مقارنة بالمسائية^[26] أظهرت

بيولوجياً بمعدل يتوافق بشكل مثالي مع المتطلبات البيولوجية لعلاج مرض معين» يتضح أنه اعتماداً على وقت إعطاء الأدوية، يمكن أن يختلف تواتر ردود أفعالها السلبية من حيث النسب التي يمكن أن تكون كبيرة، نتحدث هنا عن سمية الكرونولوجيا ونقيضها. لهذا السبب تم تطبيق العلاج الزمني بنجاح على العديد من الأمراض.

إذا كانت مفاهيم السمية الكرونولوجية والتحمل الكرونولوجي يمكن أن تهتم غالبية الأدوية، فإنها تنطبق أساساً على الأدوية الأكثر سمية خصوصاً مضادات السرطان. أظهرت العديد من الدراسات أن المحددات الأيضية وكذلك تنظيم دورة الخلية، تخضع لإيقاعات الساعة البيولوجية. تم تأكيد هذه الملاحظات من خلال دراسات لدى البشر أو الحيوانات تظهر اختلافات في سمية وتحمل الأدوية المضادة للسرطان وفقاً لوقت تناولها خلال النهار^[34] ومع ذلك، فقد يؤثر الجنس والأصل الجيني وفط الحياة على التخطيط الأمثل للعلاج الزمني. في الواقع، أسفرت مراجعة متعمقة للأدبيات الأخيرة لتحديد وتقييم قاعدة الأدلة للعلاج الزمني للأدوية من قبل كور وزملائه عن نتائج تدعم فكرة العلاج الزمني^[34].

خاتمة:

إن الاعتراف بالهيكل الزمني للكائن الحي له آثار في الطب السريري من حيث تحديد القيم المرجعية البيولوجية للكرونولوجية، والكشف المبكر عن حالات الخطر والنهج العلاجية التي تأخذ في الاعتبار الاختلافات الزمنية في الآثار المرغوبة و/أو غير المرغوب فيها للدواء.

المراجع:

1. Nader Lessan ، Tomader Ali . Métabolisme énergétique et jeûne intermittent: la perspective du Ramadan. Les nutriments. 27 mai 2019; 11 (5): 1192. doi: 10.3390 / nu11051192.
2. Levi F, Schibler U. Circadian rhythms: mechanisms and therapeutic applications. Ann Rev Pharmacol Toxicol 2007;47:593—628.

دراسة أجريت على 28 متطوعاً صحياً مقارنة الحركية الدوائية للديازيبام، أن الأشخاص الذين تناولوا الدواء عن طريق الفم أظهروا حداً أقصى أسرع وأقصر بعد الجرعة الصباحية مقارنة بالجرعة المسائية. يمكن تفسير هذه التغيرات بالتغيرات في امتصاص الدواء وتوزيعه^[27] أظهرت دراسة أخرى أن تركيزات البلازما كاربامازيبين وهذه المستقلبات كانت أعلى بعد 24 ساعة من الجرعة المسائية مقارنة بالجرعة الصباحية، وهذه الملاحظات قد تكون بسبب التغيرات في التوزيع وربط البروتينات^[28] مفهوم التوازن، الذي سيطر على تدريس الطب وأبحاثه وممارسته خلال القرن العشرين، يواجه الآن تحديات من خلال مفاهيم جديدة في مجال علم الأحياء الزمني، علم الإيقاعات البيولوجية. توثق الدراسات الوبائية زيادة خطر الإصابة بالذبحة الصدرية واحتشاء عضلة القلب والسكتة الدماغية في الصباح أكثر من المساء^[29] وبالمثل، يظهر ضغط الدم ومعدل ضربات القلب في نورموتيندوس وفرط ضغط الدم الأساسي أعلى القيم خلال النهار يليه انخفاض في الليل وزيادة في الصباح^[30].

اختبرت دراسة (MAPEC) الفرضية القائلة بأن إعطاء الأدوية التقليدية وقت النوم يمارس سيطرة أفضل على ضغط الدم ويقلل من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية مقارنة بالنهج التقليدي لتخطيط جميع الأدوية في الصباح. تظهر نتائج هذه الدراسة أن العلاج الزمني أثناء النوم يحسن بشكل أكثر فعالية التحكم في ضغط الدم^[31].

وبالتالي، في العديد من الأمراض، يسمح التوزيع الزمني للعقاقير بنهج طريقة مختلفة للعلاج ويمكن أن يسمح النظر في الوقت بتحسين فعالية العقاقير من خلال تحسين نسبة فوائدها ومخاطرها^[32, 33].

العلاج الكرونولوجي، السمية الكرونولوجية، التحمل الكرونولوجي:

يشير علم الأدوية الزمني إلى «تصميم وتقييم أنظمة توصيل الأدوية التي تطلق عاملاً نشطاً

- nopharmacocinétique de l'acide valproïque chez l'homme: comparaison de l'administration orale et rectale. *J Clin Pharmacol*. 1989; 29: 1048–52.
27. Nakano S, Watanabe H, Nagai K, Ogawa N. Changements dépendant du stade circadien dans la cinétique du diazépam. *Clin Pharmacol Ther*. 1984; 36: 271–7.
 28. Olano I, Vázquez M, Fagiolino P. Chronopharmacocinétique de la carbamazépine et de son métabolite 10.11 époxyde. *Journal de Pharmacie Clinique*. 1998; 17: 153–6.
 29. Smolensky MH, Portaluppi F. Chronopharmacologie et chronothérapie des médicaments cardiovasculaires: pertinence pour la prévention et le traitement des maladies coronariennes. *Am Cœur J*. 1999 avril; 137 (4 Pt 2): S14-S24.
 30. Lemmer B. Chronopharmacologie et son impact sur le traitement anti-hypertenseur. *Acta Physiol Pharmacol Bulg*. 31999; 24 (3) :71-80.
 31. Portaluppi F, Smolensky MH. Perspectives sur la chronothérapie de l'hypertension sur la base des résultats de l'étude MAPEC. *Chronobiol Int*. 2010 sept; 27 (8) :1652-67.
 32. Smolensky M, Lemmer B, Reinberg AE. Chronobiology and chemotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;596:852–923.
 33. Bruguerolle B, Simon N. Biologic rhythms and Parkinson's disease: a chronopharmacological approach considering fluctuations in function. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:194–201.
 34. Kaur G, Philips C, Wong K, B Saini. Le timing est important dans l'administration des médicaments : un examen rapide de la recherche en chronothérapie. *J Clin Pharm* 2013 mai 35(3);344-58.
 - Ann Endocrinol 1971;32:566–73.
 14. Ceresa F. Chronopharmacological attempt to avoid the inhibitory corticoid effect during long-term treatment. *Chronobiologia* 1974;1:271–8.
 15. Interaction des médicaments avec l'alimentation. PHARMA-FLASH. 15 Volume 29, N° 5. 2002.
 16. gauthier. *Drug safety* 1998 ;18 :383
 17. fleisher. *Clin Pharmacokinet* 1999 ;36 :233.
 18. De Luca. *Pharma-kritik* 2001 ;6 :21.
 19. Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotheapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *International Organization for Cancer Chronotherapy*. *Lancet* 1997;350:681–6.
 20. Mormont MC, Levi F. Cancer chronotheapy: principles, applications, and perspectives. *Cancer* 2003;97:155–69.
 21. Cancer chronotheapie: aspects expérimentaux, théoriques et cliniques *Handb Exp Pharmacol* 2013; (217) :261-88.
 22. Lévi F, Le Louarn C, Reinberg A. Timing optimizes sustained release indomethacin treatment of osteoarthritis. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:77–84.
 23. Hermida R, Ayala D, Calvo C, Lopez J. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:975–83.
 24. Lemmer B. The clinical relevance of chronopharmacology in therapeutics. *Pharmacol Res* 1996;33:107–15.
 25. Patel IH, Venkataraman R, Levy RH, Viswanathan CT, Ojemann LM. Oscillations diurnes dans la liaison aux protéines plasmatiques de l'acide valproïque. *Épilepsie*. 1982; 23: 283–90.
 26. Yoshiyama Y, Nakano S, Ogawa N. Étude chrono-
 3. Lemmer B, Bruguerolle B. Chronopharmacokinetics. Are they clinically relevant? *Clin Pharmacokinet* 1994;26:419–27.
 4. Bruguerolle B. Chronopharmacokinetics: current status. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:83–94.
 5. Bruguerolle B, Giaufre E, Prat M. Temporal variations in transcutaneous passage of drugs: the example of lidocaine in children and in rats. *Chronobiol Int* 1991;8:277–82.
 6. Bruguerolle B, Valli M, Jadot G, Bouyard L, Bouyard P. Circadian effect on carbamazepine kinetics in the rat. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1981;6:189–94.
 7. Bruguerolle B. Local anaesthetics. In: Redfern PH, Lemmer B, editors. *Physiology and pharmacology of biological rhythms*. Berlin: Springer-Verlag; 1997. p. 607–18.
 8. Nair V, Casper R. The influence of light on daily rhythm in hepatic drug metabolizing enzymes in rat. *Life Sci* 1969;8:12918.
 9. Lemmer B, Nold G. Circadian changes in estimated hepatic blood flow in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:627–9.
 10. Lemmer B, Bruguerolle B. Chronopharmacokinetics. Are they clinically relevant? *Clin Pharmacokinet* 1994;26:419–27.
 11. Reinberg A, Clench J, Ghata J, Halberg F, Abulker C, Dupont J, et al. Rythmes circadiens des paramètres de l'excrétion urinaire du salicylate (chronopharmacocinétique) chez l'homme adulte sain. *C R Acad Sci Paris* 1975;280:1697–700.
 12. Bruguerolle B. Chronopharmacokinetics: current status. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:83–94.
 13. Reinberg A, Ghata J, Halberg F. Distribution temporelle du traitement de l'insuffisance corticosurrénalienne. Essai de chronotheapie.