

الأدوية و رمضان



د. مريم الرظل بناني

ذ. يوسف الخبال

وحدة علوم الأدوية والتسمم
المختبر المركزي للتحليلات الطبية
المركز الاستشفائي الجامعي الحسن
الثاني، فاس

ترجمة : سكيينة أزوغ

يحدث التغير اليوماوي (circadien) لمواعيد تناول الأدوية خلال الشهر المعظم تأثيراً مهماً على فارماكولوجيا الأدوية وبالتالي على فاعليتها و على تحمل الجسم لها. التحولات الحاصلة و المسماة "كرونو فارماكولوجية (chronopharmacologie) يعزى تفسيرها في وقتنا الحالي إلى الدورات البيولوجية (biologiques) التي تؤثر في نفس الآن على الخواص الديناميكية الدوائية (pharmacodynamique) والحرائكية الدوائية (pharmacocinétique) لهاته المواد. يشمل هذا التأثير الأدوية التخديرية العامة والموضعية و المسكنات و المضادات الحيوية. قد يصاحب زوال تزامن الدورات البيولوجية. تغير في الإفراز اليوماوي لبعض المواد. منها الهرمونات على وجه الخصوص. لذا يجب استحضار مفهوم الدورة البيولوجية عند اختيار توقيت تناول الدواء سعياً لتحقيق فاعلية أحسن أو تحمل أفضل للدواء أو هما معاً.

الآليات المتدخلة:

تمر الآليات الكرونو فارماكولوجية عبر خليتين اثنتين: أولاً على مستوى كيفية عمل الدواء (الديناميكية الدوائية) أي على مستوى مستقبله؛ ثانياً على مستوى إحدى مراحل صيرورته داخل الجسم (الحرائك الدوائية).^[1]

1. الآليات الديناميكية الدوائية:

يمكن تفسير الاختلافات الزمنية في عمل الأدوية على مستوى

مستقبلاتها بالاختلافات الزمنية لكل من عملية تثبيتها على المستقبلات (binding) و ظواهر التنبيغ (transduction) التي تنتج عنها. كما نال على ذلك. تعتمد التأثيرات الكرونو فارماكولوجية لمُحَصرات المستقبلات بيتا (bêta-bloquants) أساساً على الاختلافات اليوماوية لآليات التنبيغ التي توظف جزيئة الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقية AMPC و أنزيمات الفوسفوديستيراز (phosphodiesterase). من بين الآليات التي تمت إثارها. تعد فرضية تدخيل المستقبلات (internalisation des récepteurs) فرضية متناسقة مع الظواهر الموصوفة.^[2,3]

2. الآليات الحرائكية الدوائية:

القديمة التي يستمر إتباعها - مع ذلك - في الممارسة الطبية اليومية و تعد مثالا توضيحيا: توزيع العلاج بالكورتيكويدات (corticoïdes). لقد بين كل من رينبرج و آخريين^[14] و سيرسا^[15] منذ عدة سنوات أن تحمل العلاج بالكورتيكويدات و فاعليته يكونان أفضل في حال أعطي الدواء صباحا (في احترام للدورة الفيزيولوجية للكورتيزول. الذي يبلغ ذروة إفرازه بين الساعة و التاسعة صباحا). كما أن فاعلية العلاج بالكورتيكويدات على الريبو "المعتمد على الكورتيكويدات" (cortico-dépendant) تكون أعلى عندما يعطى المقدار الأقصى من الجرعة اليومية في الصباح (و ليس في المساء). للتخفيف من الأزمة التي غالبا ما تحدث خلال الجزء الثاني من الليل.

في علم الأورام، تعطي الأعمال التي قام بها كل من ليفي و آخريين^[16] ومورمون و ليفي^[17] كل القيمة للدراسات العلاجية الكرونولوجية (chronothérapeutique). فبعد النتائج المحصلة عند الحيوان، مكن إسقاطها على الإنسان من تحسين فاعلية و تحمل أملاح البلاتين (sels de platine - cis-platine).

وفي طب الروماتيزم، يلاحظ التحمل الأفضل للأندومييتاسين (indométacine). وهو مضاد التهابي غير ستيرويدي، إذا أخذ في المساء، وبالنسبة لأغلب مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى، يبدو أن أخذ الدواء مساءً يتم تحمله أيضا بشكل أفضل^[18]. وبالنسبة للأفراد الذين لديهم ارتفاع ضغط معتدل، يسجل تفوق لتأثير حمض الأسيتيل ساليسيليك (acide acétylsalicylique) عندما يعطى في المساء في موعد النوم.

و هكذا، في عدة أمراض، يتيح التوزيع الزمني للأدوية مقارنة مختلفة للعلاج^[20,19]. إذ يمكن مراعاة الزمن أن تتيح فاعلية أكثر و تحملا أفضل للأدوية محسنة بذلك نسبة المنافع في مقابل المخاطر.

العلاج الكرونولوجي (chronothérapie) : السُمّية الكرونولوجية (chronotoxicité) - التحمل الكرونولوجي (chronotolérance)؛

تحيل الفارماكولوجيا الكرونولوجية على « تصور و تقييم أنظمة تسليم للأدوية تمكن من تحرير عامل نشط بيولوجيا، حسب إيقاع يتوافق - من الناحية المثالية - و الحاجيات البيولوجية لعلاج مرض معين»

لقد تم على نطاق واسع، إثبات أن تردد حدوث الآثار الجانبية للأدوية يمكن أن يختلف بشكل ملحوظ، تبعا لساعة تناولها، نتحدث عن السُمّية الكرونولوجية و عن مقابلها: التحمل الكرونولوجي، بالمفهوم الإيجابي.

و بنفس الطريقة، فإن فاعلية العديد من الأدوية تختلف حسب التوقيت الذي أخذت فيه. لذلك فإن العلاج الكرونولوجي استطاع أن يطبق بنجاح على أمراض عدة.

مع أن مفاهيم السُمّية الكرونولوجية و التحمل الكرونولوجي قد تهم معظم الأدوية، فإنها تطبق حسب الأولوية على الأدوية الأكثر سُمّية، من بينها يتوجه تفكيرنا طبعا إلى مضادات السرطانات.

الآلية الثانية لتحليل الظواهر الكرونولوجية تتمثل في النظر في التغيرات الزمنية لإحدى المراحل المكونة لمسار الدواء داخل الجسم وصولا إلى هدفه، يمكن لعدة دورات بيولوجية أن تتداخل في مختلف مراحل سيوررة الدواء داخل الجسم.

■ **الامتصاص:** بصرف النظر عن وجود الأكل داخل الجهاز الهضمي، قد يختلف امتصاص الدواء من خلاله على مدار ساعات اليوم الأربع و العشرين: فعند أخذ جرعة وحيدة من اللورازيم من طريق الفم لدى الإنسان^[4]، يصاحب تناولها في الصباح (عند الساعة السابعة صباحا) امتصاص أسرع من تناولها في المساء (عند الساعة مساء). بل و حتى الامتصاص الجلدي قد يختلف على مدار الأربع و العشرين ساعة.^[5]

■ **التوزيع:** بنفس الطريقة فإن مرور الدواء عبر الأغشية الحيوية للجسم، و نقله بواسطة بروتينات البلازما - وهي الخطوة المميزة لمرحلة توزيع الدواء - يمكن أن يختلفا تبعا لتوقيت تناول الدواء، وهي الظاهرة التي يمكن تفسيرها جزئيا بالاختلافات اليوماوية التي تعرفها بروتينات البلازما^[6,7]. يمثل الجزء الحر من الدواء الممثل بالجزئيات غير المتصلة بالبروتينات البلازمية شكله النشط دوائيا، وهذا ما يمكن من فهم أهمية تلك المعطيات.

■ **الاستقلاب:** استقلاب الدواء الذي يتم أغلب الأحيان على مستوى الكبد، يمكن أن يخضع - هو الآخر - لتغيرات زمنية^[8]. بالنسبة للأدوية التي تمتلك معدل استخلاص كبدي مرتفعا، كالبروبانولول والليدوكاين...، يعتمد الاستقلاب الكبدي أساسا على تقلبات معدل جريان الدم في الكبد، هذا المعدل الذي تم تقييمه باختبار التصفية الكبدية لأخضر الاندوسيانين (vert d'indocyanine)، يتغير بصفة يوماوية^[9] مرورا بقيمته القصوى في بداية الفترة الصباحية.

■ **التخلص:** إن الاختلافات اليوماوية التي تطرأ على كل من تدفق الدم في الكلى، و الترشيح الكبيبي (filtration glomérulaire)، ومستوى حموضة البول (pH urinaire)، و آليات النقل الغشائي^[10]، تمثل مجموعة من العوامل المتحكمة في التخلص من الأدوية عن طريق الكلى. وهكذا فإن التخلص من المركبات الساليسيلية (salicylés) كان في مستواه الأعلى عندما تم تناولها بين الساعتين السابعة و الحادية عشرة مساء^[11].

غالبية الأدوية تمتلك إذن سلوكا حرائكيا دوائيا متغيرا حسب توقيت تناولها، هذه التغيرات الكرونولوجية الحرائكية يمكن ملاحظتها أيضا عند الاستعمال المتكرر للأدوية، بل و حتى عند الحقن المتواصل بتدفق ثابت^[12,13].

تطبيقات في علاج الأمراض المزمنة؛

التطبيق العملي لهذه المعطيات عند الإنسان المريض، يقود إلى إمكانية اختيار الوقت الأمثل لإعطاء الدواء، وذلك من أجل فاعلية أحسن أو تحمل أفضل أو الاثنين معا، و بالتالي تحسين نسبة المنافع في مقابل المخاطر (rapport bénéfique /risque). من بين الأمثلة

- rhythms. Berlin: Springer-Verlag; 1997. p. 607—18.
7. Nair V, Casper R. The influence of light on daily rhythm in hepatic drug metabolizing enzymes in rat. *Life Sci* 1969;8:12918.
 8. Lemmer B, Nold G. Circadian changes in estimated hepatic blood flow in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:627—9.
 9. Lemmer B, Bruguerolle B. Chronopharmacokinetics. Are they clinically relevant ? *Clin Pharmacokinet* 1994;26: 419—27.
 10. 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.
 11. Bruguerolle B. Chronopharmacokinetics: current status. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:83—94.
 12. Reinberg A, Ghata J, Halberg F. Distribution temporelle du traitement de l'insuffisance corticosurrénalienne. Essai de chronothérapie. *Ann Endocrinol* 1971;32:566—73.
 13. Ceresa F. Chronopharmacological attempt to avoid the inhibitory corticoid effect during long-term treatment. *Chronobiologia* 1974;1:271—8.
 14. Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *International Organization for Cancer Chronotherapy. Lancet* 1997;350:681-6.
 15. Mormont MC, Levi F. Cancer chronotherapy: principles, applications, and perspectives. *Cancer* 2003;97:155—69.
 16. Lévi F, Le Louarn C, Reinberg A. Timing optimizes sustained-release indomethacin treatment of osteoarthritis. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:77—84.
 17. 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.
 18. Lemmer B. The clinical relevance of chronopharmacology in therapeutics. *Pharmacol Res* 1996;33:107—15.
 19. Smolensky M, Lemmer B, Reinberg AE. Chronobiology and chemotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;596:852—923.
 20. Bruguerolle B, Simon N. Biologic rhythms and Parkinson's disease: a chronopharmacological approach considering fluctuations in function. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:194—201.
 21. 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

أثبتت العديد من الدراسات أن المحددات الاستقلابية لسُمِّيَة الجزيئات المقاومة للسرطان. إضافة إلى تنظيم الدورة الخلوية. تخضع لنظم يوماوية. هاته الملاحظات تم تأكيدها عن طريق الدراسات التي أجريت على السُمِّيَة الكرونولوجية و التحمل الكرونولوجي للمواد المضادة للسرطان. سواء عند الإنسان أو الحيوان. والتي أثبتت بالفعل اختلافات في سُمِّيَة و حمل مضادات السرطان حسب وقت تناولها على مدار اليوم.

تضاف إلى فئة مضادات السرطان عدة أمثلة أخرى. منها على وجه الخصوص بعض مخفضات الضغط الدموي. وبعض مضادات الصرع. وبعض المشتقات الأفيونية (opioïdes) التي ثبت أن التوقيت مهم في تناولها.

من جهة أخرى. قام كور و آخرون بتحليل معمق للمراجع الحديثة من أجل تحديد و تقييم قاعدة للبيانات التي اهتمت بالعلاج الكرونولوجي. وقد أسفر التحليل عن نتائج داعمة لفكرة العلاج الكرونولوجي^[21].

خاتمة:

إن معرفة البنية الزمنية للجسم لها تطبيقات عدة في الطب السريري من حيث إقرار قيم كرونولوجية بيولوجية مرجعية. و من حيث الرصد المبكر للحالات التي تشكل خطورة وفي إطار مقاربات علاجية تراعي الاختلافات الزمنية للآثار المرغوبة و غير المرغوبة لدواء ما.

المراجع:

1. Levi F, Schibler U. Circadian rhythms: mechanisms and therapeutic applications. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2007;47:593—628.
2. Lemmer B, Bruguerolle B. Chronopharmacokinetics. Are they clinically relevant ? *Clin Pharmacokinet* 1994;26:419—27.
3. Bruguerolle B. Chronopharmacokinetics: current status. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:83—94.
4. 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.
5. 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.
6. Bruguerolle B. Local anaesthetics. In: Redfern PH, Lemmer B, editors. *Physiology and pharmacology of biological*