clinical Pharmacology lecture

General principle lecture 2

Drug Receptor Interaction

تفريغ المحاضرة الثانية :

طيب يا بطل هناخد الاحتمال التاني ، احنا خلصنا الاحتمال الأولاني بتاع ال Drug كما لو كان agonist ، وعرفنا ايه ال agonist يعمل نوعين من ال Response graded يا quantal ، وقلنا ايه الفوايد ان أنا أدرس ال effect بتاع ال agonist واعمله curve وتكلمنا

تعال بقا نتكلم عن الاحتمال التاني كما لو كان الدوا Antagonist

Antagonist ⇐ يعني blocker .

طيب ⇐ what is the defenation of antagonist ، لو حد بيسألك وقلك ، ايه تعريف ال Antagonist ، هتقله :

- It's the drug that combine with the Receptor and produce no effect

هيعملش أي effect ، يعني ايه ، تقلي يعني بص ، يعني أي دوا في الدنيا يتحد بـ Receptor ، إذا الدوا اتحد بـ Receptor وأداني Response شغله يعني Agonist يبقى

أما اذا راح بس شغل ال Receptor كده ومدنيش أي حاجة يبقى اسمه Antagonist

تقلك الله ، طيب ايه فايدته ؟ تقله معو أصلاً ال Antagonist راح لل Receptor وشغله هيبقى منع منع ال effect بتاع ال Internal agonist

يعني هو شغل ال Receptor ، في حاجة كانت بتشتغل على ال Receptor اتقفلت

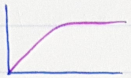
It has No Intrinsic activity ⇐ Antagonist ال كان الدوا نفسه ، معادش تشغل

يعني هو بذاته (ال blocker بذاته) معملش حاجة في ال Receptor يعني مشغلوش

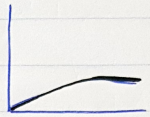
إذا هو لوانت شغلت effect له علاقة بال Antagonist هيبقاش له هو نفسه

إذا ال effect ناتج من ال blocker (أو ال Antagonist) منع التأثير بتاع ال Internal agonist أو another Agonist ، فـ انت شغلت نتيجة منع التأثير بتاع ال Antagonist ، إذا مش التأثير المباشر بتاع ال Internal agonist

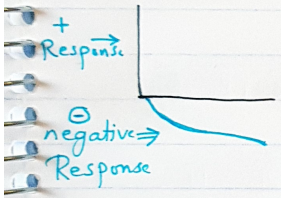
طيب ، لو أنا حبيت أختبرك وأزنقك وأقالك ، لو اديتك القلم وقلتالك ترسم لي
Dose Response Curve لل Antagonist



لو كنت قلتالك ده ال Curve بتاع ال Agonist
طيب ال Antagonist يترسم فيه ؟

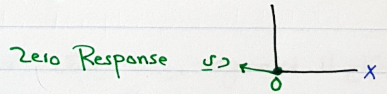
لو رسمتلي كده  هقفلك غلط ، لأن كده معناه في Response بردو

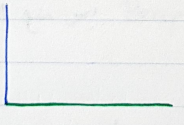
بس قليله شوية ، ده يترسم Partial agonist



لو قلتلي ال Response بتاع ال Antagonist ~~Ag~~ يترسم كده
هقفلك غلط لأنه الرسمة دي كده معناه انه عمل Response
بس بالاتجاه العكسي يعني negative Response بردو
فال Antagonist ميترسمش كده خالص

آمال يترسم بقا فيه ؟؟ هو بالحقيقة ال Antagonist ملوش Curve لكن لو انت عايز تمثله بيانياً





ال Antagonist هيترسم على المحور X

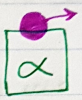
هو الدوا اللي كل ما تزود ال dose بتاعته ~~تلاقي~~ Zero Response ، ال Response بتاعه صفر مبيزدش ، هو قاعد في ال Receptor شاغله بس ، تقول انه حاجه تيجي ناحية المكان بتاعه انما هو نفسه مبيعملش أي Response ، اتفقنا...
ده ال defenetion بتاع ال Antagonist

احنا بقا بنقسم ال antagonist بتاعنا أو ال blockers اللي تقابلوا بالفارما ، إلى ~~حاجتين~~ كبار

٣

انت عندك ال Receptor أهو، لو ده Receptor مثلاً المربع ده والمكان المدور ده، ده المكان بتاع ال agonist

يعني Say مثلاً دي α Receptor اللي انت عارفها، اللي هي بتشتغل عليها ال adrenaline



لو عندك blocker يبطل أو antagonist بيروح على المكان المدور يقعد بدل مكان ال adrenaline الحقيقي

بنسميه ١ Competitive، يعني راح يغلبش على الagonist

أما لو كانه ال antagonist صيروح لمكان تاني بعيد في ال Receptor زي هنا، ويقاعد يروح على ال Receptor، واخلي ال adrenaline مش قادر يشتغل

بنسميه ٢ Non Competitive.

يبقى كلمة Competive و Non Competitive بتحددلي ال Antagonist بشتغل فيه بالظبط في ال Receptor

اذا بشتغل في نفس المكان بتاع ال agonist ومنعه يبقى Competitive

بس لو بشتغل في مكان تاني على ال Receptor بس منع ال agonist يروح انه يشتغل

ده اسمه Non Competitive

مش عايز أشغلك بقا بال Non Competitive، لأنه احنا معندناش أمثلة كتير لل non competitive أو بمعنى آخر معظم ال blockers أو ال antagonist اللي هتتعامل معاها في حياتك، كلها Competitive، يعني كلها بتروح لنفس مكان ال agonist وتشغله، يبقى احنا ممكن ننسى ال Non competitive دي وبقى نركز مع ال competitive

طيب ← Competitive blocker يعني ايه ؟

It's the blocker or antagonist that combine with the Receptor or interact with the Receptor at the same site of the agonist

ناقصك حاجة ، ناقصك تقلي الـ competitive antagonist ده ، عامل ~~bond~~ bond أو رابطة
ضعيفة مع الـ Receptor ولا قوية .
لأنه لو الـ blocker كان عامل رابطة ضعيفة يبقى لسه Reversable competitive

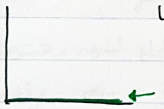
ولو كان عامل رابطة قوية مع الـ Receptor ومهواش طالع من الـ Receptor وحالف ما يطلع
يبقى اسمه IRReversable Competitive ،

يبقى أنا عندي الـ Receptor اتقسمت الأول لقسمين كبار ١ Competitive ولا
Non competitive ٢

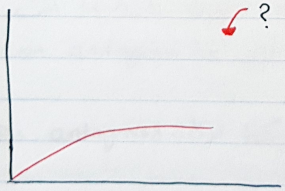
بعدين تعالى نتكلم اسس الـ Non competive وركز على الـ Competitive

طيب الـ blocker ده (competitive) عامل رابطة ضعيفة ولا قوية
إذا كان عامل رابطة ضعيفة يبقى Reversable
ولو عامل رابطة قوية يبقى IR Reversable

لو أنا بقالك تعال اكمل Dose Response Curve واتفقت معاك انه ده الـ agonist
واتفقت معاك انه الـ antagonist يتسم هنا

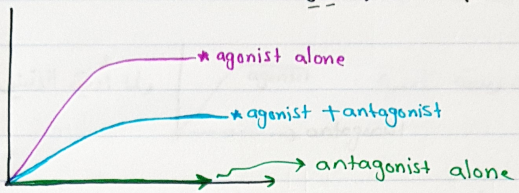


لو أنا قلتلك يا باشا عايزين نخلط agonist مع antagonist على بعض ونديهم للعيان
يعني هجيب جرعة من الـ agonist مع جرعة من الـ antagonist واخلطهم وأديهم للعيان
يبقى الـ curve هيترسم فيه ؟



لو هم مثلاً ١٠٠ Receptor ، الـ agonist كان بيشغلهم الـ ١٠٠ والـ blocker كان بيقفلهم الـ ١٠٠
طيب اذا خلطت الاتنين على بعض ، كل واحد هياخد قوته

ال agonist هيروح ياخد شوية وشغلهم ، وال blocker هيروح ياخد شوية وقفلهم
فهيبقى ال curve ← ٥٠٪ يعني



لو أنا سألتك مثلاً طيب ، ثبت ال antagonist وابتدي ارفع جرعة ال agonist
مش انت خالطهم مع بعض وأديتهم للحيان أو لل animal يعني اللي انت بتجرب عليه
كنت بتدي مثلاً ترص agonist وترص antagonist
طيب أدي لل animal ، اديله جرعة وحدة من ال antagonist و زود ال agonist خليهم اتنين
، خليهم تلاتة ، أربعة ، خمسة ،،، يبقى انت ارفع جرعة ال agonist يعني خلي
ال antagonist ثابت وابتدي ارفع ال agonist توقع ال curve هيروح فين
كل ما برفع جرعة ال agonist في وجود (In presence) ال antagonist
بس أنا برفع جرعة ال agonist يعني بدل ما تدي 1 : 1
أدي 1 : 5 أو 1 : 6 ، أو 1 : 10
agonist : blocker

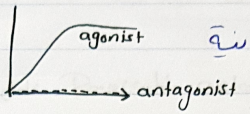
انت كل ما ترفع جرعة ال agonist ال curve هيطلع لفوق وهتوصل لمرحلة انه ال agonist لو
زاد عن كمية معينة ، هيقوم طارد ال antagonist ← Completly ← مدار Receptor
وال agonist هو اللي يشتغل كما لو كان ال blocker مش موجود خالص
لأنه ال blocker ده Reversable يعني عامل رابطة ضعيفة ال agonist بيطرده ، ولا يطرده
سميه Saimountable effect يعني ايه ؟ Saimountable effect
يعني لو عيال ماخد جرعة antagonist ، جرعة معينة ،، انت ممكن تطرده بال agonist
ادي الحيان جرعة agonist كبيرة يقوم طارد ال antagonist من ال Receptor

حكاية يطرده دي وأحصل على Emax كما لو كان ال antagonist مش موجود خالص
اسمها Saimountable effect

يبقى تاني Reversable antagonism معناه انه الدوا أو ال blocker عامل weak bond
ايه الأمارة انه عامل weak bond ، الامارة انه لما زودت ال dose بتاعت ال
agonist قام طارده وحصلت على ال Emax بوجود ال antagonist

يبقى ال antagonist أهو موجود، لكن انطرد وحصلت على Emax عادي جداً
.. يبقى دي اسمها Surmountable effect

أما لو جيت رسمت رسمة تانية ولما أديت التنين مع بعض كمان كده



أما لو جيت تجرب وأديت ال agonist بتاعك وكمان زود ال agonist وزود ال agonist في وجود ال antagonist يعني ال antagonist موجود وانت كمان زود ال agonist ومفيش فايدة .. كلمة مفيش فايدة معناها ايه ؟ معناها انه انت كمان زود ال agonist وال blocker مش راضي يطلع من ال Receptor، شاغلك جزء منه ال Receptor وحالف هو طالع

اذاهم كانو ~~200~~ 100 Receptor منهم شاغلك say ← 40-50 وال agonist مش لاقي يشتغل إلا على ال 50 التنين ومفيش فايدة مهما تزود ال agonist، مش قادر يطرد ال antagonist منه على ال Receptor وشغل ال 100 Receptor

سمي ده IRreversable competitive لأنه عامل Strong bond مع ال Receptor وبالتالي، هنا ال effect بتاعه أنا كمان أزود ال agonist ومفيش فايدة
Non Surmountable effect مفيش فايدة دي اسمها

ال ← Surmountable يعني ← could be overcome قدرت إن انت تطرده وتحصل على Emax، يعني تدي agonist يطرده وتحصل على Emax

إذا ال Non Surmountable ← يعني اديت ال agonist بـ High dose ومش قادر تحصل على Emax لأن ال blocker شاغلك جزء من ال Receptor وحالف هو طالع والنتيجة انك استحالة تحصل على Emax في وجود ال antagonist طول ما ال antagonist ده موجود، غير ما تحصل على Emax لأنه خلاص شاغل جزء من ال Receptor وعامل very strong bond أو covalent bond ومصواش طالع

طيب يبقى كده عندنا نوعين كبار معدال antagonist زي ما قلتلك ، وعلشان المقارنة تجيلك آخر السنة ، يقلك اديني مثلاً تلات فروقات ما بين ال Reversable وال IRreversable
تقال نلخص تاني التلات فروقات

١ أول فرق اسه ال Reversable antagonist عامل weak bond مع ال Receptor
أما ال IR Reversable عمل strong bond مع ال Receptor
النتيجة : ان ال Reversable لو زودت ال dose بتاعت ال agonist في وجود ال antagonist ← ال Agonist will Revers the block و [will Completly wash the blocker from the Receptor]

وهحصل على Emax كما لو كان ال antagonist معادش موجود
وبنسميه sarmountable effect

أما في حالة ال Irreversable ← ← [Increasing the dose of agonist in presence of the irreversable antagonist will never reverse the block , will never wash the blocker]

والنتيجة أن عمرك ما تحصل على Emax وبسميها Non sarmountable
لو حبيت أقلك ادينى مثال :
* معظم الأدوية اللي هتتعامل معاها في المنهج ال blockers كلها لحسن الحظ Reversable يعني معظم ال blocker اللي احنا هنتكلم بالفارما ، معظمها Reversable زي ال atropine مثلاً وال BetaBlocker

إحنا مثال على ال Irreversable انت أخدت لو انت مذاكر بال Autonomic كان في دوا عن طريق ال α blocker كان اسمه Phenoxybenzamine ، ده اللي كان بيعالج ال pheochromositoma اللي يومها قالولك بيروح يقفل ال α_1 وال α_2 ويومها قالولك بيقفلها بـ Covalent bond والنتيجه انه بيقعد بجسمك أربع أيام ومش عارف تشيله ، له long duration of action

في سم تاني اسمه organophosphorous compound اه شاور اللاه هناخده بال autonomic برضه لتدام ، ال organophosphorous دي برده سموم بتروح لأنزيمات حسبك

وتقفلها

بتروح لانزيم اسمه choline esterase ومتلاعش والعيانه يموت Covalent bond تقفله
يبقى دايماً الأدوية اللي بتقفل ال Receptor أو enzyme وعلى Covalent bond
وحالفة ما تقلع الأدوية دي خطر واذا حتة لوهي مش خطر خطر على
الأقل ليها long duration

ال ← Reversable بتبقى duration of the block صغيرة يعني short duration
لأنه ال blocker مرهون بـ انك تدي ال agonist ، تدي ال agonist يقوم طارده
at any time ← يبقى تقدر تطرده ، أو لو بعد عشر دقايق ، او لو بعد ربع ساعة ان شاء الله
بال agonist

أما ال IRreversable ← ال duration of block طويلة ، لأنه ال blocker عامل
Receptor ومهواش طالع من ال covalent و strong bond
ومش بس كده ، ده الجسم عشانه يرجع طبيعي زي الأول ، لازم انت عارف ال Receptor
اللي الدوا مسك فيه Irreversable ،، الجسم لازم يتخلص منه الاتنين سوا
لازم يتخلص من ال Receptor والدوا مع بعضهم ويصنع new Receptor
وده تاخدلك ٤-٥ أيام على حسب ساعات تاخد شهور وساعات متاخدش
خالص والعيانه يموت

اذاً لازم نفرق بين ال Reversable وال IR Reversable

• نيجي بقا نسأل تاني ، نقطة طيب ، هل ده كل أنواع ال antagonism اللي بالفارما
هل الفارما أو الأدوية والتفاعلات اللي مابين الأدوية كلها تنحصر على الحتة دي يعني على
مستوى ال Receptor ، يعني هل لو في دوابين بيتخانقو ، يعني دوا agonist
ودوا antagonist وبيتخانقو ، هل لازم تبقى الحتة على مستوى ال Receptor ؟؟
لأ ... عندنا أنواع أخرى من ال antagonist عندنا other type of antagonist
زي ايه ؟ أديلك مثال ، أديلك أمثلة مش مثال واحد

ايه رأيك انه أنا عندي عنوان اسمه other type of antagonist يعني حاجات ملهاش علاقة بال Receptor ، يعني خناقات مش على مستوى ال Receptor ، على مستويات أخرى

لو عندي دوا basic يعني شايل شحنة موجبة ⊕ ودوا acidic يعني شايل شحنة negative ⊖ ، كده gentamycin اسمه دوا basic زي مثلاً ال Aminoglycoside ده من عيلة اسمها gentamycin ، لو اتخلط مع ~~carb~~ penicillin نوع تاني من penicillin زي مثلاً ال carpenicillin ← ده acidic

لو اتخلطوا في سرنجة واحدة ، طيب مفهوم الدوا acidic مع دوا alkalin اللي basic يعملوا complex مع بعض و Interaction و بيبوزو بعض الحمض مع الدوا ال basic يبقى ده نوع من ال antagonism أهو ،، دوايين اتخانقوا مع بعض ،، دوايين في خناقة بينهم ، بس الخناقة هنا مش على مستوى ال Receptor chemicaL يبقى It's not at the level of Receptor ف هنا متقدرش تصنف الخناقة دي اللي ما بين دوا basic ودوا acidic ، متقدرش أبداً تصنفها competitive ولا non competitive ،، متقدرش أبداً تقول Reversable ولا IRReversable لأن كل دي مصطلحات تتعلق بالعلاقة مع ال Receptor ، أما المثال ده ، دي علاقة ملهاش علاقة بال Receptor دي ممكن تكون في السرنجة ، يعني ممكن حكيمة تعمل وتحط دوا basic مع دوا acidic في سرنجة واحدة ف يحصل complex يعني لون أبيض ، عكار ، الدوا اتعكر ، أول ما الدوا يتعكر كده اعرف انه في complex تكون والدوا ده معادش ينفع ، لأنه الدوا ال acidic مع ال basic مسكو ببعضهم و بوزوا بعض يبقى ده اسمه chemical Interaction أو chemical antagonism ده نوع تحت عنوان ال other type of antagonist

أديلك مثال تاني ساعات يكون عندنا دوا زي ال hepatin ،، ال Heparin ده الدوا بتاع سيولة الدم هندرسه معانا باذن الله بشابتر ال blood وهنشرحهولك بالتفصيل ونقولك بيعمل ايه وبيعمل سيولة في الدم إزاي ، لكن مش هتنسى أبداً انه ال Heparin في الحقيقة شايل شحنة سالبة ⊖ يعني negative charge ال Heparin هنعرفك لو ال Heparin أخد كتير ، حصل toxcisty of heparin العيان ~~Hepatin~~ Heparin وانت عايز تشيل ال Heparin من الجسم ، هقولك أديله الضد بتاعه الشايل شحنة + الضد بتاعه اسمه Protamine sulfate هم سموه prota من كلمة proton يعني شايل شحنة ⊕

ف موجب مع سالب يقوم ما سكين مع بعض وعاملين complex وبالسلامة هما الاتنين خارجين من الجسم ، يبقى انت كده قدرت تضاد تأثير ال Heparin السالب بتأثير حاجة تانية شايلة شحنة ⊕ اللي هو ال protamine

وتعمل Interaction و antagonism يبقى ده نوع من الـ antagonist كده ، بس متشابهش
الدوا دي chemical لا تتنافس competitive ولا non competitive لأ ...
إذا تتنافس Physical antagonism حلو كده ✓

كأن عندي نوعين تحت عنوان الـ other type chemical ١

يعني دوا حمضي مع دوا قاعدي (قلوي) الاتنين بوزوا بعض ، complex علشان

٢ physical معناها ← ← [two drug Interact with each other by 2 opposing charge]

يعني شحنتين ضد بعض ، مسكو ببعض والدوايين راحو وبازو وعملو complex
وبالمرة ، ده تاني نوع

٣ تالت نوع من الـ antagonism اسمه Physiological antagonism ... يعني ايه ؟
يعني هنفرض انه في دوا A وفي دوا B
الدوا A مثلاً الـ Adrenaline بيروح ينبه الـ α_1 ويعمل Vasoconstriction
ويروح ينبه B2 ويعمل Bronchodilatation كويس كده

وهنفرض ان في دوا B زي الـ Histamine ، الـ Histamine بيروح ينبه Receptor
خاصة بيه هو اسمها H1 Receptor ، والـ H1 بيعمل vasodilatation
ويعمل Broncho constriction ، اللي عمل عكس الـ adrenalin
يبقى كده الدوايين بيعملو عكس بعض أو بيعملو عكس بعضهم Physiological effect
بس على different Receptor ، يعني الـ adrenalin بيشتغل على Receptor خاصة بيه
والـ Histamine بيشتغل على Receptor خاصة بيه ...
لكن الـ effect عكس بعض ، في الحالة دي هنسمي الـ Histamine ← Agonist
ونسمي الـ Adrenaline ← ← It's the physiological antagonist
طيب هو ليه سموه physiological antagonist ... ليه مسموش antagonist وخلاص
لأن بالحقيقة الـ Adrenaline is not antagonist ← ← ، في الحقيقة الـ Adrenalin
عبارة عن Agonist .. يعني متخيلش الـ adrenalin في الحقيقة هو بينبه الـ Receptor
فـ متتصنفش في الغالب Antagonist ، عيب انك تقول عليه Antagonist
لكن في المثال ده هو Antagonist ، بس antagonist طيب ؟ Histamine لا

هل هو في الحقيقة Antagonist للـ Histamine ، هل هو راح قفل الـ Receptor تبع الـ Histamine أبداً ، آمال عمل ايه ،، راح شغّل هو Receptor خاصة بيه هو (α, β) وراح عمل effect في الجسم عكس اللي عمله Histamine وتسكت Antagonist في متصنفش opposit to histamine ← ← effect لازم تقول Physiological antagonist ، لأن كلمة Physiological بتنقذك من الخطأ لأن Physiological معناها ايه ،، معناها انه راح عمل effect في الجسم عكس اللي عمله Histamine وال Adrenaline بتصنف في Physiological antagonist دوا تاني في بتصنف انه ده agonist (Histamin) أوعى تقول antagonist وتسكت يبقى غلط ،، لأ It's not antagonist هيتحمش كده ، لازم تقول الـ Adrenaline عبارة عن ال Physiological antagonist of Histamine ← وتحدد في الحالة دي ....

عندنا حالات حساسية كتيرة جداً زي ما شرحنا لك بال Autonomic ... في واحد مثلاً بيجيله حساسية شديدة جداً نتيجة مثلاً انه خد حقنة Pencillin وهو حساس لها أو قرصته نحلة وهو حساس لقرص النحل ،، في ال mast cell تقوم تطلع Histamine وال Histamine يقوم رايح للجسم عامل vasoDilatation Bronchoconstrictions واحنا علشان في ال Autonomic يوم ما قلتلك انقاذ الحالة دي ايه ؟ فاكر ؟ قلتلك انقاذ الحالة دي إللي عندها Sever hypersensetivity انك تديلها حقنة Adrenaline وبومها قلت لك أفضل ال Adrenaline عشان تشتغل بسرعة Intramascular هيروح يعمل عكس ال Histamine ، كلمة عكس دي يعني Physiological antagonist

- كان عندك تلات أنواع من ال antagonist دلوقتي كتت عنوان other type يعني مش على مستوى ال Receptor اللي في الخلية ، المعروفة يعني ، إحنا على مستويات أخرى
  - [١] Chemical عندك حاجة اسمها زي ما قلتلك
  - [٢] Physical
  - [٣] Physiological والمثال الشهير ليها ال Adrenalin وال Histamine

طيب هل في نوع رابع ؟ آه في نوع رابع من ال Antagonism في حاجة اسمها [Pharmacokinitic Antagonist] يعني على مستوى حركية الدواء

حركية الدوا عندنا أربع حاجات ← Absorption ← Distrubution ← Metabolism ↓ Excretion

ADME ≈ بيسموهم

لو بفرض انه عندك دوايين ، بينهم خناقة وعداوة على مستوى كلة من الأربعة دول
Pharmacokinitics antagonist ⇐ يتصنف العداوة اللي بينهم أو ال antagonism اللي بينهم

ناخد أمثلة ، لو عندك عيلة زي ال Antacid هتاخدها بال GIT وال Antacid دي
أدوية الحموضة ، الفوارات بتاعت الحموضة ، معروف انه ال Antacid دي بتمنع ال Absorption

تباع ال Iron (الحديد) أو ال Vitamines أو ال calcium مثلاً
ال Antacid لو منعت ال Absorption تباع الحديد ، يعني لو في عيان خد أقراص (حديد) للانيميا
عشان يعالج ال anemia اللي عنده فأخد حاجه فيها Iron وشرب وراها فوار منه بتاع
المعدة ، الفوار مع ال Iron يعمل chemical complex وبعدين بعضهم
خلاص بوزوا بعض ، العداوة اللي بينهم على مستوى ايه ؟ على مستوى ال Absorption
يعني دوا منهم منع ال Absorption تباع الدوا التاني ، أو الاتنين منعو بعض يبقى تسميها
Pharmacokinitic Antagonist ⇐⇐ عداوة على مستوى ال Pharmacokinitic

طيب لو كانت العداوة على مستوى ال Distrubution ، افرض انه في دوا بيمنع دوا تاني انه يوصل
لل brain يبقى العداوة اللي بينهم على مستوى ال Distrubution ، يبقى Pharmacokinitic Antagonist

طيب لو دوا A راح لل liver خلى ال liver يكسر دوا تاني مثلاً دوا B
يعني A مثلاً زي ال Rifampin هتاخدوه ان شاء الله في الترم التاني
ال Rifampin ده روح لل liver يقوم يقوي ال liver ويوصيه كده على طول
اسمها contraceptive pill (حبوب منع الحمل) يعني ال Rifampin روح لل liver
يقول له كسر دي (contraceptive pill) بسرعة مش عايزنها ، يقوم ال liver يكسر
حبوب منع الحمل ، النتيجة ان يبقى بيه الدوايين عداوة على مستوى ال Metabolism
على مستوى انزيمات الكبد ، دوا راح خلى الكبد يتخلص منه التاني يبقى
العداوة دي نسميها Pharmacokinitic Antagonist.

طيب افرض انه في دوا راح للكلوي وقال لل kideny ، طلع الدوا اللي ده
عيان مثلاً أخد aspirin مثلاً وال aspirin في دمه ، قعت انت أعطيت
العيان فوار ال bicarbonate (NaHco3) ، ال Bicarbonat روح لل kideny
تعمل Alkalanization of urin تقوم ال kideny تخرج ال aspirin بسرعة

يبقى كده الـ bicarbonate خلت الـ kidney تتخلص من الـ aspirin والجسم يتخلص منه
يبقى بينهم عداوة ، العداوة دي تسمى Pharmacokinitics antagonist

كانه العداوة يا جمل كم نوع ،، كم نوع من العداوة عندنا في الفارما : ستة أنواع
٦ أنواع من الـ antagonism ، ٦ صور من انه أدوية تتخالف مع بعضها ويعطلو بعض
ويقرفو بعضهم
العداوة إما لو جت على مستوى الـ Receptor هعيدلك تاني وألخصلك
تاني أديني لخصلك ومعيدلك تاني ، لو كانه ده Receptor ودي الـ agonist

وفي دوا تاني قام رايح في الحتة دي وغلس يبقى اسمها

antagonist الـ Receptor والغلاسة دي يعني ده الـ competitive antagonist ، غلاسة على مستوى الـ
اللي بيغلس ده ، يا يبقى Reversable ، يا يبقى IRreversable على حسب نوع
الـ bond اللي عاملها زي ما شرحتلك وفصلتلك
يبقى دول نوعين أهو إما عندي Reversable أو IRReversable

في نوع تاني ، غلاسة على مستوى الكيميا ، دوا acidic مع دوا Alkaline غلسو على
بعض وعملو precipitation لبعض ، Chemical Complex اسمها Chemical antagonist

طيب دوا شايل حتة + وتاني شايل حتة - يبقى في غلاسة ، وبغلسو على بعض
والغلاسة دي اسمها Physical antagonist

طيب ، دوا بيروح يعمل vasoconstriction ودوا تاني بيروح يعمل vasodilatation
على different Receptors يبقى بينهم غلاسة برده ، واحد عكس التاني أهو بس
الغلاسة دي Physiological و هنسميها Physiological antagonist

والنوع الأخير ، غلاسة على مستوى الـ Pharmacokinitics ، إما انه دوا منع الـ Absorption
تباع دوا ، أو دوا منع الـ Distrubution ، أو دوا منع الـ Metabolism
أو دوا خلى الكلى تخرج الدوا التاني كتير
دي كلها اسمها Pharmacokinitic antagonist

السؤال ده بيجي آخر السنة "Written" بيقولك كلمني على أنواع الـantagonism اللي بتعرفها ، كل نوع تكتبه شرح يعني ايه ، هيجي على الـ competitive antagonist وتقسمه لـ Reversable و IRreversable وتقل مقارنة بينهم ، مقارنة في تلات سطور وتخلص من دول ، بعدين تقله other type of antagonism بعدين تقله chemical ، physical ، physiological ، pharmacokinitics وتاخد الدرجة باعتك كاملة .

كده احنا خلصنا شغلنا على الـ Receptor وأنا قلتلك انه الـ Receptor هياخد منا جهد طويل ، تكلمنا في أكتر من فيديو على الـ Receptor :
ورتبنا أنواع الـ Receptor بعينك على الكمبيوتر بنشوفها ازاي
وبعدين عرفتك انه الدوا ممكن يربط بأي Receptor بأنهي bond
bond ضعيفة ولا قوية
وبعدين قلتلك الدوا لما يربط في Receptor ، هو agonist ولا Antagonist
طيب اذا كان agonist يا ترى هو بيدينا Response ← Quantal ولا graded

طيب اذا كان antagonist يا ترى هو بيربط بـ Receptor برابطة قوية ولا ضعيفة
يعني Reversable ولا IRreversable

وهل يا ترى أدوية ممكن تتخالف مع بعضها بعيد عن الـ Receptor ، chemical ولا physical
تكلمنا عن كل ده

خلصنا الـ Receptor

هرجع أقولك طيب فاكر أول الفيديو لما قولتلك أي دوا في الدنيا لما يروح لجسمك
يروح لحاجة اسمها Body Control system -- إما Receptor
وإما Ion Channel ، وإما enzyme ، وإما حاجة اسمها Carrier molecule

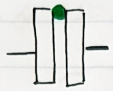
طيب احنا خلصنا الجزء بتاع الـ Receptor ، هنكمل باختصار شديد أوعى أدي other target عن الـ

نمسك مثلاً ال Ion channel ، لو أنا بقولك سؤال ؟

← How Drugs ازاي الأدوية ممكن تؤثر على ال Ion channel وأسبابك تقولي احتمالات

يعني لودي Ion channel أهي وأقول الدوا ممكن يؤثر على ال Ion channel

ازاي ← ؟ انت هتقولي والله بص ، ممكن يكون الدوا بيروح لـ Ion channel

يقفلها ← [١] ← ده احتمال Physical ● 

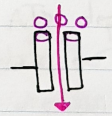
طيب ايه الدوا اللي ممكن يقفل ال Ion channel ← Physical ← تقولي

ال local anaesthesia (المخدرات الموضعية) بيروح لـ Ion channel

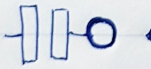
ويقفلها Physical

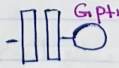
طيب في احتمال تاني ؟ آه في

[٢] هو أنا مش هسرحتلك أنواع ال Receptor وقلتلك ان أول نوع من ال Receptor كان اسمه Ion channel linked Receptor وكان متكون من خمس حتت ، ناكر الخمس حتت ال 5 subunit وقلتلك ان الدوا ممكن يروح لـ Receptor ويقوم فاتح ال Ion channel اللي في النص

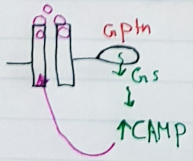


اللة ، يعني ممكن الاحتمال التاني ، الدوا يروح لـ Receptor ويقفل ال Receptor هو نفسه بالنص عامل ومكون في النص Ion channel ، يبقى ده الاحتمال التاني

[٣] طيب الاحتمال التالت ، ممكن الدوا يروح لـ Receptor هنا ← 

اسمه Gptn linked Receptor 

يشتغله مال Gptn ، يشتغل ويطلع Gs stimulatory (Gs) ويزود ال CAMP ويقوم ال CAMP رايح فاتح Ion channel يبقى جايز منه منظبه وذلك مفيد يا جحا



إما في الآخر، الدوا راح أثر على Ion channel بطريقة غير مباشر

لف لفة طويلة بس في الآخر وصل لـ Ion channel بردو ده ممكن ده

احتمال، يبقى كأنه الدوا ممكن يؤثر على Gptn linked Receptor والـ Gptn

هو اللي يأثر على الـ Ion

٤) ممكن الدوا يأثر على الـ Ion channel بطريقة تالتة غير مباشرة بردو

عندنا مثلاً في الـ pancreas خلايا البنكرياس عندنا

فيها نوع معين الـ K^+ channel، الـ K^+ channel، كيس كده ...

الـ K^+ channel دي بتتفتح وتتقفل ← According to ATP

على حسب نسبة الـ ATP أو الـ level of the ATP

الـ level of the ATP هو اللي بيحدد الـ channel دي تتفتح أو تتقفل

فـ ممكن الدوا متفاعلش مع الـ K channel، إنما روح يزود أو يقلل في الـ ATP

والـ level of ATP يتغير وتقوم الـ Ion channel اللي هي ATP dependent

تقوم تتغير، يبقى كأنه الدوا بردو أثر على الـ Ion channel اللي اسمها

ATP dependent K channel، بس مراحش أثر عليها بشكل مباشر

ده راح لف لفة طويلة كده، راح أثر على الـ ATP والـ ATP غير

وغيّر بال Activity بتاعت الـ Ion channel

Ion channel دول أربع احتمالات مشهورين جداً لأي دوا بحسبك يشتغل على

نلخصهم تاني: أول اله ممكن الدوا يقفل الـ Ion channel

١) Physical زي الـ local anaesthesia

٢) أو الدوا يشتغل على Receptor ويطلع الـ Receptor هو نفسه على Ion channel

٣) أو روح الدوا يشتغل على Gptn Receptor والـ Gptn روح يشتغل على Ion channel

٤) أو الدوا روح الـ ATP والـ ATP هو اللي يأثر على الـ Ion channel

يبقى دول الأربعة ~~احتمالات~~ احتمالات

خد بالك منهم عشان ال MCQ ، لأن في ال MCQ هيجيبلك

One of the following is not correct regarding the effect of the Drug on Ion channel

يعني احتمال مردود مش صح ، يحطلك الأربعة احتمالات الصح اللي عندك دوول . يحطلك بوسطهم احتمال خطأ ، يعني حاجة مبتحصلش ، حاجة خطأ جملة خطأ فلازم تكون عارف الأربعة الصح دول عشان تعرف تميز الغلط يجي منين

يعني لما تقولك مثلاً ايه ،

the Drug may effect the Ion channel by all of the following except

أو يقول ⇐ one of the following wrong

ويطلع من ضمنهم مثلاً ايه ⇐ [the Drug may affect the Ion channel By changing its structure]

لأ معتناش ، معتنيش دوا يروح يغير ال Structure بتاع ال Ion channel أنا عندي دوا يقفلها آه ، بشغلها بالطريقة الفلانية آه ، إنما دوا يغير ال structure بتاعها ، يغير ال Amino acid بتاعتها (ال sequance بتاعتها) لأ معتنيش الكلام ده

نروح على ال Item التاني ⇐ Enzymes

How Drugs can affect Enzymes ??

لو أنا برده غيرت نفس السؤال كده : ازاي الأدوية تأثر على انزيمات حسبك

① هتقولي والله بعض الانزيمات دي بروتينات ، هقولك صح ، هتقولي تعامل معاملة ال Receptor لأنها بروتينات في الآخر ، هقولك ماشي ماشي تقولي والله مثلاً الدوا بتاعي ليكن Drug X ، يروح للانزيم الفلاني ده ، يتفاعل معاه يعمل معاه رابطة يعني ، بس الرابطة بتبقى Reversable وعندنا أمثلة في المنهج كتير جداً ، لأدوية بتروح لـ enzymes ، تعطل الenzyme بس التعطيل ده ، تعطيل مؤقت ، يفضل معاه ، اتنين ، تلاتة لكن بعد معاعتين تلاتة الدوا هيسيب الenzyme في حاله بيبقى دي اسمها Reversable Inhibition

① وممكن تقولي يا دكتور ، ممكن الدوا بتاعك يروح ل enzyme يربط بس يفضل معاه رابطة المرة دي ملعونة ، رابطة covalent فيعطل الانزيم IRreversable هقولك صح ، صدقت زي مثلاً السموم اللي اسمها organophosphate اللي هتاخدها بال autonamic وتعطل ال choline esterase enzyme ← IRreversable والعيان يموت

③ الاحتمال التالت ، ممكن الدوا يروح ل enzyme يشتغل عليه As a false substrate يعني ايه بقا false substrate ، يعني انت أخدت زمان في الكيميا أخدت ان في حاجة اسمها L-Dopa ، صح ، بتتحول بحسبك بانزيم اسمه Decarboxylase إلى Dopamine انت عارف الكلام ده بالكيميا أحسن مني هقولك بقا انه أنا اخترعت دوا مزيف اسمه α methyl dopa يعني ال dopa المزيف ايه رأيك يا بطل ، الانزيم ده اللي اسمه dopa decarboxylase هيلتبس عليه الأمر مبقاش عارف ال Dopa الطبيعي ومين الدوا اللي شكله شبه ال Dopa بالظبط الدوا شبه ال L-Dopa بالظبط ، فالانزيم يتلغبط ، يقوم ساعات ياخد الدوا بدل ال substrate الأصلي ، يقوم واخد ال α methyl dopa ، وشغال عليه وبالتالي منكونش dopamin ، نكون حاجة تانية بقا ،، False transmitter يبقى في هذه الحالة ال α methyl dopa الدوا اللي أنا صنعته ده ، تداخل مع ال DopA الأصلي ولخبط الدنيا واشتغل As a false substrate ده مثال أهو

④ الاحتمال الرابع بقا والأخير : انه حضرتك ممكن الدوا يروح بقا لانزيمات الكبد عندك ال liver عندك مليان enzymes ، وخصوصًا عيلة اسمها Cytochrome P 450 (Cyp450) دي الانزيمات الأساسية اللي بتعمل Metabolism لكل حاجة بحسبك ، أدوية وكل حاجة أي مادة غريبة تدخل حسبك ، أي مواد كيميائية

ممكن الدوا بدل ما يروح ل enzyme بعينه في الدم ولا في خلية ،، لأ يروح لل liver نفسه ، يروح رايح للعيلة اللي اسمها Cyp450 يروح عاملالها Induction

Induction يعني ايه ؟ يعني يسرع ال activity بتاعتها ويزود ال level بتاعها فتقوم ال الانزيمات دي بحصل Induction تبتدي ال liver يكسر كل حاجة في حسبك بسرعة

أو ممكن العكس ، ممكن الدوا يتفاعل مع الliver فال Inhibition يعمل liver مع حدش
يعمل Metabolism لأي حاجة ، وبالتالي كل المواد الكيماوية اللي بجسمك تتراكم
ومبيحصلهاش Metabolism ، فبس الكلام ده ~~هشرحهولك~~ هشرحهولك فيديو لوحده
لأنه كلام مهم وكلام فيه تفاصيل كتير ، لكن مبدئياً لتبقى عارف انه ممكن
Activation يعمل either ← liver دوا يروح يأثر على الأنزيمات اللي جوه ال
منسمي هنا الدوا enzyme Inducer
أو يعملوا Inhibition ف نسمي هنا الدوا enzyme Inhibitor

الاحتمال الأخير عشان نخلص الجزء ده من الشرح ،، آخر حاجة تقابل Body control system
اللي كان اسمها carrier molecule

How Drug can affect carrier molecule ?

تقولي الله ... ال carrier molecule يعني Transporter هقولك آه
تقولي طيب ال Transporter دي تبقى على الخلية من بره وبتبقى Protein molecule
وظيفتها تنقل جزيئات عضوية (organic) زي الجلوكوز وال Urea وال Aminoacid
تنقلها لجوه الخلية ،، مش كده ،، مش انت أخدت ال Glucose transporter
وأخدت حاجة اسمها Amino Acid transporter

ال Transporter دي اسمها عندنا carrier molecule ،
ممكن الدوا تقابل ~~ليه~~ من ال Receptor ومروحش ل Ion channel
ولا يروح ل enzyme ~~كل~~ كل ده مروحلوش ويقوم مستلم ال carrier molecule دي
إما انه يزود عددها أو يقلل عددها . ولما يزود عددها أو يقلل عددها
ده هيأثر على ال organic molecule اللي ~~كان~~ كان بيدخل الخلية وليكن ال Glucose مثلاً
في Response حصلت مثلاً ، نتيجة التأثير على ال carries molecule ف هتلاقي

وممكن الدوا يؤثر على ال Recognition site يعني جاي ال molecule اللي كان بيشيل جلوكوز معادش بيشوف الجلوكوز ، أو ال molecule اللي كان بيشوف ال Aminoacid معادش بيشوف ال AminoAcid وبالتالي بردو هتلاقي تغيرات حصلت في جسمك ناتجة من الدوا ، المرة دي مراحش لـ Receptor ولا Ion channel ولا enzyme لأ ، المرة دي راح لجزيئات أخرى اسمها ال carrier

في نهاية الجزء ده من الشرح ، لو حد في الامتحان بيقولك يا دكتور ، في الشفوي كده بقولك يا دكتور ، تعرف قولي الأدوية بتأثر على جسمك إزاي فـ انت تبتديله كده ، تقله يا دكتور الأدوية بتأثر على جسمك إما إنها بتروح تتعامل مع Receptor أو تتعامل مع Ion channels أو تتعامل مع enzymes أو تتعامل مع carrier molecule

والأربعة دول هنسميهم ← Body Control System

هتقولك طيب هم دول بس اللي في الجسم ، قول له لأ في غيرهم بس معرفش غير الأربعة دول ، قوله كده أنا معرفش غير الأربعة دول

هتقولك طيب ممكن دوا يشتغل بطريقة تانية غير ال Body control system وقوله آه ممكن ، بس دي قلة من الأدوية ، في أدوية بتشتغل بـ chemical أو physical بعيد عن دول ، بس دول ميمثلوش كم كبير والـ majority من الـ Drug شغالين على ال Body control system

قال رسول الله صلى الله عليه وسلم

" احرص على ما ينفعك ، واستعن بالله ، ولا تعجز "

3-7-2019 ، 4:44 PM

#لعلي_أفيدك ❤

#ومن_أحياها

#دعواتكم