

طبيب دي تمننا بابه ، عليه بندرسلك هذا الكلام ، عشان احنا كتير جداً ، طول ما احنا ماشيين بالمنهج ، هنقله ان الروا الفلاني يعمل Weak bond ساعات بتبدي كلمة Weak bond بـ Reversible يعني نقلك متخافش كتير أو ووي منه ، حتى لو غلطت فسهل تتعامل معاه

لكن هتبقه بقا في مشكلة لما نقلك الروا Irreversible أو بتبديك بال Covalent bond Receptor ده معناه ان هذا الروا هتبقه صعب جداً إنه يسبب ال Receptor وبالتالي هتبقه له [long duration of Action] وهتقلب و ممكن يكون العيان

طبيب و جابا إنه Irreversible طبيب و بعدين الجسم بيتعامل معاه إزاي ؟ نقلك لا والله الجسم عمره ما يعرف يتعامل معاه الروا اللي سببها بـ Covalent bond ده ، معادشر له حل ، غير ان الجسم ياخذ ال Receptor ده بالروا على بعضهم كده أهو ويخرجهم أو يعلمهم endocytosis أو يعلمهم degradation - - - whatever بأي طريقة عايز أقلل ان الجسم مش هيعرف يتخلصه من الروا لوحده ، لازم يتخلصه من الروا مع ال Receptor لأنهم أصبحوا One Unit طبيب واه اللي يحصل ، الجسم بقا يصنع New Receptor طبيب ما الحكاية دي بتأخذ وقت ، نقلك آه ، عشان كده قلنا ان الروا له long duration

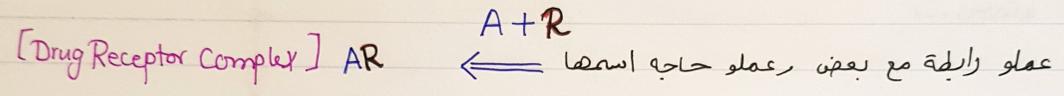
كده أدتلك فترة عن التلات أنواع من ال Bond الرئيسية ، إلى أي دوا بقول أي دوا ممكن يعلمهم مع أي Receptor من الأربعة إلى انت شقتهم معنا .

طبيب تعال بقا دلوقتى ندرس موضوع مهم جداً ، يعني هتبقى مذاكرتك عنيفة أووى بقا
من أول الموضوع ده ، إلى اسمها

● Biological effect (sequences) of Drug Receptor Binding ●

انت عرفت أن الدواء ممكن يشيل بال Receptor بتلك أنواع من ال Bond
عرفتهملك وعرفت أربع أنواع من ال Receptor ، كولين .

تعال بقا نشوف ايه إلى هيجصل بعد ما الدواء مسلك فى ال Receptor
طبيب ده دوا هنتلله الرمز A راح مسلك ب Receptor هنزلله R



يا ترى ال Drug Receptor Complex ممكن يعملو ايه أو احتمالاته ايه ؟

① ممكن زي ما قلنا الدواء يبقا Agonist يعني بيروح ينبله ال Receptor

② ممكن بقا الدواء راح شيل و خلاصه معكس حاجة ، يعني شغل ال Receptor
عكس الفاضل يبقا بنسبه Blocker أو Antagonist

③ ممكن احتمال ثالث هتوفه يبقا بين البيتين اسمه Partial agonist

لكن ① و ② دول الاحتمالين الرئيسيين .

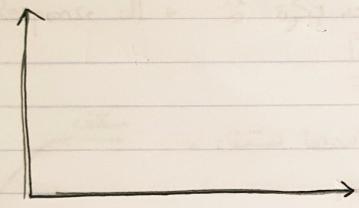
يبقا إذا دوا شيل فى Receptor وعمل Drug Receptor Complex انت عندك
احتمالين كبار Agonist = Antagonist

طبيب تعال نفيس شوية فى الاحتمال الأولانى ، هنفرض إن الدواء بتاعنا Agonist
ونشوف كده ندرس تفاصيل جوه الموضوع ده ...

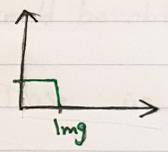
طبيب الدواء الذي راح سبباً في Receptor و شغلته وعمل Response ، كما شغلته
عندنا يعني عمل Response ، عمل حاجه شغلته بعينك ، يبقى اسمه Agonist

طبيب لو انت حبيت تعمل Graphical Representation أو علاقة بيانية تمثل إلى هيجعل
عشان نشوفه بعيننا

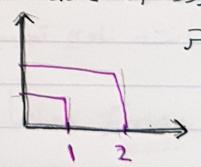
لو هنفرض إن المحور x (x-axis) هنعط عليه حاجه اسمها Drug Dose
أو الجرعة بتاعت الدواء أو ساعات تقول Drug concentration
وهنا على المحور y هنعط حاجه اسمها الـ Drug Response إلى هتجيب
وندرس ...



تعالو كده بالراحة نشوف ربالمناطق ايه التي ممكن يحصل ...
حضرتك لما تتي الدواء بـ Dose مثلاً وليكن 1mg هتلاقي الـ Response
عندك بدأت تظهر

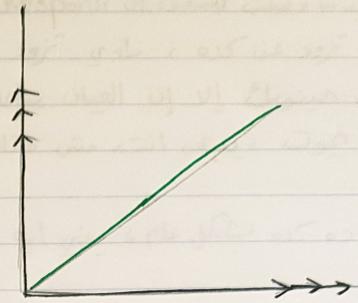


طبيب زودنا الـ dose شوية خلتناها 2mg هتلاقي الـ Response إلى عندك بدأت تظهر
أكثر

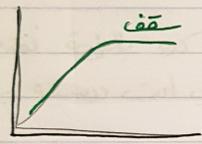


طبيب كل ما هنزود الـ dose ، ايه التي هيجعلنا يبطل هتلاقي الـ Response بتزيد
بنفس القدر ، تقدر بالحالة دي تعمل خط مستقيم كده يمثل العلاقة البيانية
إلى ما بين الـ Dose والـ Response هنسميها
Dose - Response Relation





طبيب ال Dose-Response Relation دي هتفضل الخط مرسوم ط امتي
تفتكر كل ما تزود ال dose لحد بكرة ؟ ال Response هتزيد
بروو لحد بعد بكرة ؟ أبداً ؟



أي علاقة بالبرينا لازم يبقر لبريا حاجه اسمها سقف ،

السقف عندنا ده هنسميه Emax يعني maximal effect

EMax: the maximum effect could be obtained by the Drug

يعني هتيجي نظرياً ، نظرياً عند Dose معينة اهي ،، مها تزود عنها بقا

ال effect معادتي بيزيد أو ال Response معادتي بتعالى ، لأنك مش ممكن
تتخطى 100% Response

يعني انت ناوي تجيب 110% من ال Response ؟ لأ

إذا Emax معناها قدرة أي دوا على أنه خلاص ووصل للسقف بتاعه

طبيب افرض انت بقا ايه ، اتصدرتاي وقلتاي طبيب أنا هتزيد الدوا
هتقلك مش هتاخذ Response ، تقاي بقا أنا مزاجي أزود الدوا

هتقلك مش هتاخذ غير toxicity

يعني بعد ما وصلت لسقف ال Response ال desired الالي كنت عازيه ناوي تزود عن كده ، ناوي تزود ال dose يعني ، ناوي تدي أكثر مش هينوبك إلا إن العين بتاعك يجراه حاجة أو ال animal الالي بتجرب عليه موت ، بيقر انت مش هتاخذ غير toxicity مش هتاخذ effect

طيب ده كله بشكل عام ، يعني ايه ال Dose Response Relation اتفقنا ...

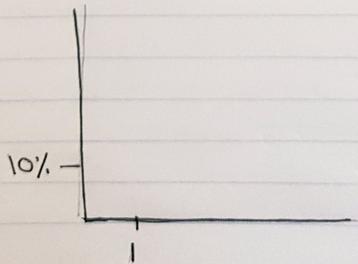
طيب احنا عندنا بقا أي Agonist بالدينا لما بيدل Response هو بالحقيقة احنا عندنا نوعين كبار من ال Response :-
1] نوع هنسميه : Graded Response يعني متدرج
2] ونوع يا بطل اسمه : Quantal يعني كمي

ايه يعني Graded ، Quantal ؟! تعلق تعال كده بالراحة نفترض إن ال Agonist بتاعنا كان حاجة زي ال Adrenaline الالي انت درستة بالفسيولوجي معنا ودرسته بار ANS

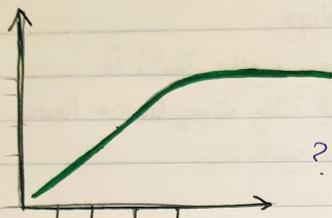
هنفرض إن الباشا أنا يجرب على ال Adrenaline ، تعلق كويس طيب هنعمل علاقة بيانية اللي احنا عارفينها Dose-Response
طيب في العلاقة دي مثلاً هنفرض إن ال adrenaline يجربه على ال Heart سواء Isolated أو Not Isolated

انت عارف يا بطل ان ال Adrenalin بيؤد ال Heart Rate ، ولا لأ طيب أنا هنس هنا ال Response فعبرها Heart Rate

لو انت أدت dose من ال adrenalin قمتل (1) (1mg) مثلاً فتلاحي ال Heart Rate زاد بنسبة 10% ← Say
Say يعني مش رقم محدد



طبيب لو زودنا الadrenalin (2) ← الHeart Rate يزيد أكثر
 طبيب زودت الadrenalin ← الHeart Rate يزيد أكثر
 وهكذا هتفضل تقبل كده تزود و هتعمل Curve كده ما تلاقي نفسك وصلت لستفوق



الستفوقه اسمه E_{max}

طبيب هنا بالخالقدي ال maximal هيبقى ايه?
 effect

هتقول والله ال E_{max} معناها إن الadrenalin وصل ال Heart لأقصى قدرة ممكنة
 من ال Heart Rate ، مادوش ال Heart يقدر يسرع عن كده
 هتقيل طبيب واخريه زودت الadrenalin ، هتقلك ال Heart مش هيسرع
 هتقيل أنا هنزود ، هتقلك ارجع بقا لا **Autonomic** ، قللتك زمان
 ان ال adrenalin لو تخطى جرعة ممكنة كان يبطل العيان بحاجة اسمها
ventricular fibrillation (VF) ، ساعات يعيل **Cardiac arrest**
 يوقف القلب ، ، يبقي انت لو زودت الدواء تتأكل عن ال E_{max}
 لو أدت جرعة أعلى من ال E_{max} مش هينوبل غير انك تنزل العيان بـ **toxicity**

طبيب هذا النوع من ال Response ينسبه ليه Graded
 لأن انت ملاحظ ان ال Response كانت متدرجة أو معني بالانجليزي يعني تقول

↳ the Response proportionally Related to the Dose

تزيد ال Response بقدر معين ، يعني يكاد يكون رياضتي
 ال 1mg مثلا كم % من ال Response دهكنا
 يعني ده Graded Response

إنا في نوع ثاني من ال Response بقا اسمه Quantal Response يعني كمي .
 Quantal جت منين ؟ هقل إن ممكن يكون الدوا بتاعك الشركة عماله ...
 حبلك شركة مثلاً تقلأ ايه ، أنا اخترت دوا جديد لا epilepsy .
 ال epilepsy إلك هو الصرع اسمه كده epilepsy
 طيب الدوا بتاعك يا شركة يصنع ال epilepsy يعني بيعالجه تقول آه
 طيب أنا هسأل هو ال epilepsy ده مش دي نوية تشنج بتيجي للعيان، العيان بيوقع على
 الأرض ويتشنج كده لمدة دقيقتيه - ثلاثة ، وبعدين ينفوق ثاني

طيب الدوا بتاعي مشان يبقه بيعالج ال epilepsy يعني يمنع النوبة إزها متجيش
 طيب حكاية إنك تمنع النوبة دي ، أو تمنع ال epileptic attack تتسمى graded
 برودو بنفك ولا أفضل تتسمى Quantal

يعني ايه Quantal يعني ← All or None يعني يا آه يا لأ
 يا تحصل يا لأ ، يعني الدوا بتاعي يا يمنع ال attack أو ميفنش ال attack

All or None it's not graded

يعني مفيش حاجة اسمها إن الدوا بتاعي يمنع ال attack فليها تيجي نص نص
 مفيش حاجة كده بال epilepsy ، هو ال epilepsy ل يجي 100% يا يتمنع 100%

طيب لو أنا بقلأ أنا عايز أعمل Dose-Response Relationship ل هذا الدوا
 هنعلمها إزاي ؟ وقبل ما أدخل في التجربة ، عايز أظن إن اضا دايمياً لما تيجي تجرب
 دوا مبتجربوش على بني آدمين احنا بتجرب الدوا دايمياً على Animals يعني
 بتجيب Animal models ، نجيب فين تجارب نعلمو model لا Diseases بتاع ال human
 بالظبط ، يعني زكاي الفيزيولوجيا مثلاً مصابة بحاجة زي الصرع كده وبتبدي تجرب عليها الدوا
 فلما بقلأ هجرب ، نفترض Animal مبدئياً احنا مبتجربش على بني آدمين

طيب حضرتك ناوي تجرب الدوا ، هتجربه على Animal وبقفل Dose-Response curve هتقل
 عمرك ما هتتعرف تعمل الدوا تجربه على Animal واحد أو على tissue واحد ليه ؟
 لأنك لو جيت Animal واحد مصاب بال epilepsy هتيجي تدب الدوا مثلاً جرعة (١)
 مفيش حاجة حصلت ، ال Animal مثلاً مازال بيحمله ال epilepsy

طبيب زودنا (c) [زودنا ال dose] مفيش حاجة والله ، بردو ال animal ما زال بيحيله
epilepsy عند Dose معينة (تأ هوب) تلاقى ال epilepsy معادش بيحى

قبل كره مكانش نافع ، يعني الجرعات اللى ما قبل دي ، ولا كان ال animal كان بيأخذ دوا
كان ال epilepsy بيحيله بردو ، راضا عند Dose معينة بدأ ال epilepsy ← 100: ميجيش

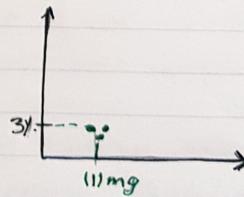
كره انت متعرضش تعمل curve عمرك على animal واحد ، لأن كل animal بيدل قرادة واحدة
عند جرعة معينة ال epilepsy معادش بيحصله خلاص ...

طبيب وبعدين هنعمل curve إزاي؟ ده أنا عشان أعمل curve لازم يكون عندي قراءات مختلفة
يعني Responses مختلفة قصدا Doses مختلفة وأعمل علاقة

هنا بالحالة دي قالمالك العلماء متعرفش تعمل علاقة بيانية أو Dose Response curve في animal واحد
انت يا بطل تجيب 100 ← Animal ← مثلاً هنعتبر animal 100 أو 1000 يعني Quantity
ونجيب ال animal 100 دول نعلم ال models ال epilepsy ، يعني نعلم epilepsy
نمضهم بال epilepsy

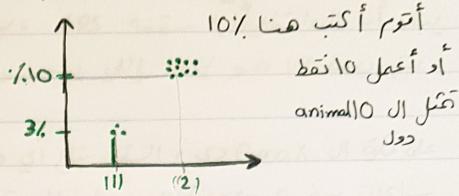
ندلهم دوا يعلمهم epilepsy وابتدي أجرب عليهم الدوا بتاعي ال 100 ← At the same time
وياريت ال animal 100 يكونو من نفس ال sex ونفس الظروف ونفس كل حاجة ، عشان ايه
عشان كل القراءات تبقى دقيقة .

هاجبي على ال 100 دول ← In the same time ← كره وأدي لا 100 animal
أديهم كلهم مع بعض 1mg من الدوا بتاعي الجديد اللى أنا عامله ، اللى أنا بجره على ال epilepsy
هسبهم 1mg وانفج وأشوف ، جازر ألاقى ال dose ال 1mg دي صنعت ال epilepsy مثلاً
في ثلاثة animal أو في اثنين أو في خمسة أو أي عدد في الحالة دي أقوم جاي على المحور y
وأقوم كاتب 3% .



هنا مش معناها 3% من ال Responses ، ده معناها أن ثلاثة animal من ال 100 اتعالجو
ال dose دي أو أخط ثلاث نقط تمثل ال 3 animal

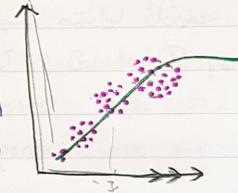
طبيب وربعين أزود الدواء سوتيه (2) ألاتي مكان أكثر عدد animal المصابين بالمرض معادسي بيجهن المرض وليكن بقو 7 أو 8 أو 10



برود أريج وأقل ال 10% دي مش معناها 10% من ال Response ، دي معناها 10 animal
من ال 100 الي بجرن عليهم معادسي بيجهن المرض بالجرعة دي (2)

طبيب هنود سوتيه ، هلاقي نسبة ال animal الي معادسي المرض يجيلها تكثر ... وهكذا
يبقى أنا كل ما أزود ال dose هلاقي ال number of animal الي معادسي يجيلهم المرض ينزود

ابتدي بقا ، أقوم أوصل وأعمل خط سيموه Trend line بالكمبيوتر
تعمل ال Response بك 100 animal دول



هنا بقا الخط الي أنا عملته ، كل ده ممثل ب animal واحد ، هتقل لأ
ده ب 100 ، هتقل بيقر مسموش graded Dose Response سنه Quantal

Quantal يعني ايه م يعني هذا الخط أو هذا ال Dose-Response Curve
يعبر عن ال Response في 100 animal ، دي حميلة قرادات 100 animal
وبرود يا بطل هوصل زي زي ال graded هوصل لحاجة اسمها Emax برود
يعني ايه Emax : يعني هتقل والله الدواء بتاعي وإن كان هو يمنع ال epilepsy وأنا بجره
ب 100 animal ، لكن ممكن ألاتي إن في 95% من ال animal تقايت عند Dose معينة
وبقيت ال 5% متعالجوش ، هما أزود ال dose خلاص ، حقق الروا كده
→ حقه 95%

لو animal 100 بيتعالجوش هم 95% الي جاو نتيجة عند ال maximal dose
[عند ال maximal Tolerated dose] والباقي ال 5% مش نافعين
ال 5% الي مش نافعين دول ، القضية بقا ليست قضية Dose

القصبة إن ال 5% أو ال 3% الباقيين دول ، مش نافع لهم الدواء ، أتقوم أودر على دوا ثاني
ينضعهم
يعني بقى أنا الدوا بتاعهم ألي سقفه 1.95 ، يعني ايه ال Emax بتاعته 95% ، يعني هو لو انت
بتجرب على 100 هو 95% ، اللي بيحسبوا نتيجة و whatever بقا بعد كده the Dose

على فكرة ال Emax دي ، السقف بتاع أي دوا يا تقول عليه Emax يا تقول efficacy
ساعات سفيه efficacy ، براحتك قولها زي ما تقولها ، يعني قول Emax ، قول efficacy
يعني أقدر على المثال ده أقول إن ال efficacy بتاع الدوا الفلاني بتاع الشركة دي
ال efficacy بتاعته 95% ، أو ال Emax بتاعته 95% أو قدرته القموى 95%

طبيب يا بلبل كده انت أخذت فكرة عن نوعين من ال Response :
طبعاً النوع الأولاني ده ال Graded تقدر تعمله في animal ، يعني تقدر انت
حضرتك لو انت بتجرب مثلاً دوا زي ال adenaline ، ال adenaline بيحلل
Graded Response ، تقدر تجيب adenaline وتجيب tissue زي ال heart مثلاً (واحد)
وتجرب عليه different doses من ال adenaline وتعمل Curve سفيه
← Graded Dose-Response Curve ← في animal واحد أو في tissue واحد

لكن زي ما قلناك ال Quantal متعرفش أياً ، ال Quantal لو في دوا بيحسب
نتيجة ، بيعالج مرض هو أصلاً [Quantal Response]

متعرفش تعمل Dose Response curve ، إلا إذا جيت Quantity أو number من ال animal

طبيب لو جالك في امتحان آخر السنة تقول ، ثلاث أربع فروقات ما بين ال graded ، ال Quantal
أصبحت - هلة جداً : ff
نمرة (1)

Graded Response by defenition : the Response proportionally related to the dose
يعني معناها إن Increasing the dose بتاع ال drug ← [will lead to parallel increas In the Response]

the Response isn't graded it's all or none ← : Quantal Response أما بالتحصيل لا

نمرة (2) :-

ال Graded Response هي ال Response التي يتشوفها في معظم الأدوية ، يعني غالبية الأدوية التي هتتعامل معاها في حياتك هي تنتمي للعائلة دي ال Graded التي هو كل ما تزود ال dose يزيد ال Response معاً بشكل متدرج

أما قلة من الأدوية ، قلة بس من الأدوية هي التي انت هتتوفها بتعمل حاجة اسمها Quantal Response زي أدوية مثل الأدوية الصرع ال epilepsy أو الأدوية التي بتعالج Arrhythmia يعني اللخبطه التي بتقلب وربي اللخبطه التي بالقلب All or None يعني يا متحصلش

فلو انت بتجرب Anti arrhythmic drug على animal وال animal ده عنده arrhythmia متعرض تجرب على animal واحد ، لأن ال دواء عند جرعة معينة هيصنع ال arrhythmia جازم تيلها مكانش بيصنع ال arrhythmia ، يبقى انت تجيب حوالي 100 animal وتجرب عليهم عشرات كاسد قراءات مختلفة

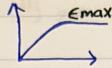
طبيب ده من حيث القوة بينه الاثنين أو الفروقات البسيطة التي ما بينه الاثنين

ليه بقا ضيق بنفعلك لا بلبل بالحاجات دي مع انني قولتلك بأول الكلام فالصه ان احنا مريضه بانك تبقر يعني ايه ، يعني هنديك الفلورا بنسبها clinical pharmacology يعني احنا مش بنديسل ال الأدوية من منظر رياضي ولا صيدك ، لا احنا بنديسل ال clinical يعني هنديسل الجزء الذي clinical

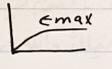
طبيب ده هيفيدك بايه ؟ التي بتقوله ده هيفيدك بايه هيفيدك بانك أنت لوجالاً مندوب شركة ، ساعات المندوبين بتوع الشركات يجيالك العيادة تطلبك من الله الشركة بتاعتنا ملهقة دوا ، الدوا ده بيعالج الحالة الفلانية ، ومحصلش ، وهائل مفيش حاجة اسمها هائل ومفيش حاجة اسمها الدوا محصلش ايه حاجة لازم أردوها للحاير العلمية وأقله طبيب ←

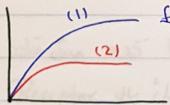
Dose Response Relation الدواء يتفاعل هائل ، طبيب يابسا اذا نمله أو هل الشدة بتاعتك عملت
 جازيز المنسوب ~~يقول~~ يقول له يادكتور بتسألني السؤال ده ، أقلك الله ، أي دوا الدنيا
 لازم أعمله علاقة بيانية عشان أخذ منه ، ثلاث معلومات رئيسية:
 عشان أحكم أنا بقا إن كان الدواء هائل زي ما أنت بتقول ولا لأ

Dose Response Relation Curve طبيب ايه بقا الثلاث حاجات اللي احنا هنشوفهم من أي
 بيح الثلاث معلومات اللي انت عايزهم

① أول معلومة مش الدواء بتاعك عامل curve زي كده  وانتقت معاك إن في حاجة اسمها Emax
 طبيب يا بطل أول معلومة بتعني في أي دوا في الدنيا راني أفرف سقفه (Emax) فين ؟
 وسقفه زي ما قلنا يعني Emax أو efficacy ، لازم نقول ال efficacy بتاعتي كم بالمئة
 يعني ميحيش مندوب أدوية وتقولك الدواء بتاعنا ده هائل ، قلته هائل دي مقلها ال efficacy
 بتاعته كم ، يعني لو أنا بعالج 100 عيان ، بيعالج منهم كم لو أنا بديه بال dose ال full
 اللي هي ال maximum tolerated dose يعني الجرعة المسموح بيها ، أتوقع كم % يتعالجو
 تلافية سكتت ، ، يتقهر هو مش عارف ...
 يتقهر أنت بقا تقوله له شوف لازم تعرفني ال Emax بتاعت الدواء سقفه فين ؟
 عشان أيقهر عارف راسي من رجاي ...

طبيب .. في دوا تلافية شاطر أو دوي ، ، تلافية ال Emax بتاعته تقرب من 100%
 يعني بيتحل ال tissue ال maximum capacity أو لو أنت بتديه على 100 عيان بيعالج ال 100 عيان

وفي دوا تلافية خايب تلافية عامل كده  ال Emax بتاعته خايبه
 تلافية مش محصل حتى 50% منها أزود ال dose هو آخره كده

في الحالة دي يا بطل لو عندك الدوايين بالشكل ده  (1) و (2)
 (1) بيجبلك full Emax
 و (2) مش قادر يجيب ال full Emax ، منها بتدي .

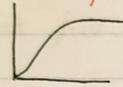
يقهر (1) نسيمه full agonist
 و (2) نسيمه partial agonist يعني جزئي

طبيب ايه ايلي زخاي دوا full agonist ودوا تاني partial agonist



لو تيجي لا cellular level ، لو دي خلية من خلا حسبل
صنفرض ان عليها 100 Receptor

في دوا شاطر ، الدوا ده يشغل ال 100 Receptor بيق هو ايلي بيجيبك 100% Response



بس نظرياً يعني مشان اكون دمتو معان لو اظلية عليها 100 Receptor لو بيفرض يعني
صغيت دوا في العالم هي شغل ال 100 ، مستحيل أي دوا في الدنيا شغل 100% من ال Receptor
دايماً بيبقى في جزء من ال Receptor مش شغال ، دايماً كده ، مهما تعمل رهما يكون
الدوا شاطر
يبقى دايماً في جزء من ال Receptor كده يسموه Spare Receptor يعني جزء نايم من
ال Receptor ... محدش بييجي ناحيته ، احتياط

أنا هفرض ان الدوا بتايم شغل أقصى امكانياته ، يعني شغل الجزء الأقصى من ال Receptor
مش شغل الجزء المسموح بيه ، الأقصى ... بيقر اسمه full agonist

إزنا في دوا تاني يروح لا 100 Receptor دول ، يقدر يشغل منهم 60% بس
مهما تزود ال dose هو قدرته كده 60% تقلاً والله مهما هتعمل ، اضرب راسك بالحلقة أنا 60%
يبقى ده اسمه partial agonist

← partial agonist بقا ايه ايلي خلاه كده ، كيمياء الدوا كده ، مش قادر تشغل ال Receptor
بال full capacity تماماً ، يعني هو يروح مسك بال Receptor هتعمل فيهم
يعني الدوا هيروح مسك بال 100 Receptor العا مقدرش ولا انت قصرت بال dose
يعني هو راح شغل في ال 100 Receptor
لكن في الحقيقة بعد ما شغل في ال 100 ، مش قادر يشغل ال 100 Receptor بال full capacity
بتاعتهم
بيشغلهم بس بال 60% أو بال 70%
فمنظومه عليه كدة ← partial agonist

ال dose, إلى جانب 50% دي سميها ED50 (ال dose إلى جانب effect نسبة 50%)
↓ dose
↓ effect
↓ 50%
↓ جانب

طبيب يا باش لو انت بتعرف ال ED50 في ال graded Response ... بتقر ايه ؟ ولو انت بتعرفها بال Quantal بتقر ايه ؟ تعرف تعرفها في هعرفنا أنا

ال Ed50 أو سمات سميها EC50 عثمان لو جتلاء بال MCP
↓ concentration
↓ 50%
↓ effect
↓ جانب

لو انت بتتكلم عن Graded Response بيقر تعريفها

it's the dose that gives 50% of the fully Response
OR 50 Response of the Emax

الجرعة والي بتجيب 50% من ال Response, والي 100%

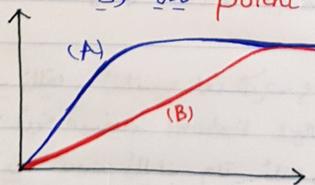
أوماك لو انت بتتكلم عن Quantal يعني انت بتدي دوا ل animal 100 بيقر

It's the dose that prevent the Disease In 50%. ⇒ [من ال animal اللي يجرب عليهم]

فهمت الفرق : يعني بال graded بتقول الجرعة والي بتجيب 50% من ال Response

وبال Quantal بتقول [it's the dose that prevent the disease OR give the Response in 50% of the tested animal]

طبيب يا باش ودي ترمنا في ايه : ترمنا لأن احنا عننا دائماً كل ما يكون الدوا بييجيب 50% من ال Response بجرعة قليلة بتقول عليه potent يعني قوى ...
يعني مثلاً Say أنا عندي دوايين



لو أنا بسألك ال two curve دول هل ستفهم واحد ؟ تقلى ال efficacy بتاعتهم وحدة ستفهم واحد خلاص , يعني لما أدبت ال دوايين بالجرعة القوي بتاعتهم ← مقصودش معاني

لكن في خلاف ، الخلاف جاي منين ؟ جاي من إن Curve متأخر على التاني ، طيب والتأخير ده سببه ايه ، سببه ان الدواء الأولاني جاب 50% من ال Response بدري ...
أما الدواء التاني جاب 50% Response ب dose عالية ، يعني تأخر على ما جاب ال 50% من ال Response

لو قلنا الدواء الأولاني جاب 50% من ال Response مثلاً ب 2mg
الدواء التاني جاب نفس ال 50% بس جابها مثلاً ب 15mg

في الحالة دي أقول ← ان Drug A أكثر potent " is more potent " عن Drug B

* Drug A is more potent than Drug B

لكن الاتنين (A, B) ليهن ← the same efficacy نفس ال Emax
يعني في الآخر وصلوا ال tissue لنفس المستوى ، لنفس المرحلة ، جابولي بالآخر نفس ال effect
لكن كان الخلاف بس ان واحد أسرع من التاني في ال 50% ، يعني كان أسرع منه في الوصول
لا 50% يعني جابها بدري لكن بالآخر الاتنين زى بعضن في ال efficacy

طيب أنا كده أخذت مصطلحين أو أخذت يعني Dose Response Curve two Item من ال

- ① في مصطلح اسمه efficacy يعني سقق الدواء فين ، أقصى effect ممكن تتوقعه
- ② في مصطلح تاني اسمه ED50 ، إلى هي الجرعة التي بتجيب 50% من ال Response كانت كام ؟

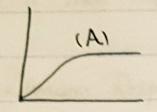
عشان أعرف الدواء ده كان potent ولا لا ، بييجيب 50% بدري ولا لا

طيب ، هبيلك مثال ، أو اختبرك كده ، وأردوش معاك بشوية حاجات ~~صو~~ أشوف انتة فهمتني ولا لا ؟
ولو جيت أدكشك يعني في الامتحان ، هتعرف تصد معاك ولا لا

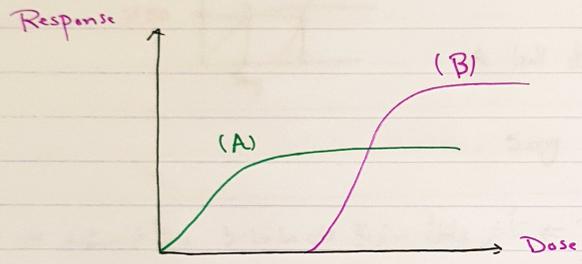
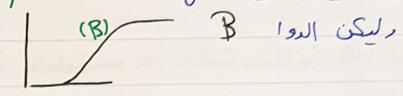
• هنفرض ان جلال مندوب في العيادة ، مندوب بتاع شركة دوا بيستلك ، يقلل يا دكتور احنا شركة عملنا دوا رائع جداً بفعال الصباع مثلاً " بفعال ال Headact ، ويضيقه فوراً " رمش عارف ايه وعمقال تصور شعر بالدوا بتاه ، طلع من عنك قام جاليل مندوب تاني يقلل احنا نجا الشركة الفلانية من الشركة الأولانية ، احنا عاملين دوا برود لا Headact بييجيب مفعول رائع جداً وهال ومصملمش ومعرفش ايه

طبيب مثلاً ، أنت بقا لوعده مرضه بتقارن الدواءين ببعضهم ، يعني بتشوف مين أحسن منه التاني
اظرفن ان أنت عالم وقاعد بجمال رعايز تقفل مقارنته مايسه الدواء اللي المندوب الأول جايفولاً
والدوا اللي المندوب التاني جايفولاً

عملت **Dose Response Curve** للدوا الأدراني لقيته عامل كده
ده دوا A ، بتاع الشركة الأولانية

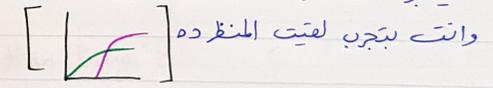


واحدين ~~جيت~~ جيت تقفل **Dose Response Curve** للدوا التاني لقيته عامل كده



بيقره أنت عندك two Drugs لهم ← *the same effect* و *the same mechanism*

ريفعلو نفس المرض بس من شركتين ، شركة Drug A ، شركة Drug B



وأنا ببالأل ، هعقل مين أحسن من التاني ، تقوم أنت لو ود معلم وناوي بتقره عالم بجد
وتتسلم Scientific ، تقالي مفيد حاجة اسمها أحسن ، في حاجة اسمها ان احنا نرد
الكلام للعبير العالمية وتقارن

الدوايين على السبورة أهو ، كل واحد له ميزة عن التاني
أولاً الدواء B ← ال efficacy بتاعته عالية يعني يهد مثلاً هتفرض انه جايب 100%
أو ال Emax يعني آخره ← 100% بس بقى الدواء ده هائل

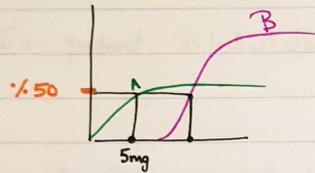
طبيب والدوا التاني ، تقول لأ الدواء التاني ملاناش قد كده ، ال efficacy (Emax) بتاعته
ملاناش متخلف ال 60%

في الحالة دي أقول أن Drug B ← Is more effiçant than Drug A ←

• Drug B is more effiçant than Drug A

يعني بيحجب نتيجة أعلى من Drug A (High dose) full dose الـ maximum Response الـ tissue بيوصل الـ Drug (B) dose لقينا ان

بيحجب أفضل نتيجة



إنا تعال لو انت بتقارن على مستوى الـ 50%

لو عملت خط مستقيم مقابل الـ 50% هتقابل الدواء A عند dose مثلاً Say ← 5mg يعني Drug A جايب الـ 50% عند 5mg

في حين ان نفس الـ 50% ← Drug B ← تأخر علينا شوية على ما جابها ، تأخر شوية على ما جاب الـ 50% ← Say مثلاً ← جابها بـ 10mg هو جابها بس متأخرة ، اصحاح dose أعلى منه عشان يجيبها ← بالحالة دي بتقول

Drug A is more potent than Drug B

يعني A رغم ان كان سقمه كان قليل ، انا مليش دعوة بالسقم دلوقتى انا بتكلم على الـ 50% ، هو كان بيحجب الـ 50% بدري ، بـ dose أقل انا لما أنا فتحت الـ dose مقدرش يكمل ، يعني هو ضعيف Drug A ضحل عليه ، بالأول جاب الـ 50% بـ dose قليلة جداً ، فانا توهمت ، اتصالي ان الـ drug ايه ده اللي محصلش بقا ، اتصالي اني أنا لا أدري بـ dose زيادة شوية هيظهر الدنيا لقيني لما أدريه بـ dose عالية مقدرش يباشر أكثر من كده

أما Drug B اللي تأخر عليه شوية وأنا ظنيت انه دوا خايب لأنه تأخر عليه على ما جاب الـ 50% انا بعد ما جاب الـ 50% ، قام طار في السما وجايب الـ 100% من الـ Response لا زودته الـ dose ركضه على Drug A

بقا في حين ان Drug A تقدر تقول عليه انه ← more potent يعني تقدر يجيب ← Response 50% بدري

كلمة Potency of the Drug يعني مصطلح له علاقة بال 50% بتاعت ال Response ال dose اللى هتجيب Response 50% بنسبها ED50 زي ما قلناك او EC50 اللى انت عارضا

ببص ← What is ED50 (EC50)

• It's the dose that give 50% Response

ودي بتعبير عن ال potency لا drug كل ما يكون ال EC50 صغيرة كل ما تقدر تقول ان الدواء potent ، لكن مش هو ده المعيار ، مش ده الحكم النهائي

انت كطبيب ميهمكش اودي ال potency ، ميهمكش ال دوا يجيب 50% من ال Response بكام انت كطبيب بتعالج الناس ، انت مهتم جداً بال efficacy ، مهتم انك تعرف سقف ال دوا عنن قدرته ايه ، يا ترى لما اودي ال دوا بتاعي بال full dose ، سبيل من ال dose اللى بتجيب 50% .

لما اودي ال دوا بتاعي بال full dose المسموح بيها ، اللى الشركة طيلاني عليها المرضي صريح بنسبة 100% ولا لأ

لو انا جرب على 100 عيانت ادر تجيبه على 100 عيانت ، 100% يتعالجو ولا لأ ؟ طيب بلاس 100% / طيب 90% ، طيب 70% ، اللى هو ال Emax يعني في الآخر اللى صيغتك كطبيب ، مصطلح ال Emax

لأنه في الآخر ، حكاية 50% دي ما انا أقدر أزيد ال dose زي ما انا عايز يعني انا ليه صغلك بكلمة ال dose اللى بتجيب 50% طيب ما انا كطبيب عايز أتكلم عن 100% مش عايز 50%

لكن عموماً رعاك أي حال ، دائماً الأدوية نتقارنوا على مستوى ال 50% ، ما في كثير أودي من الأدوية نتقارنوا على مستوى ال 50% (على مستوى ال potency)

لا تقرا بأي كتاب وتقل ان ال دوا ده Is more potent than ال دوا الفلان مش معناها انه أفضل ، مش معناها انه يتعالج الناس ، لأ ، كلمة more potent معناها يجيب 50% منه ال effect ب dose صغيرة

لأن ممكناً هذا الدواء الذي يَجِب ٥٠٪: جرعة صغرى ، ميكونش يَجِب ١٠٠٪ من ال Response لو انت زودت ال dose ، ويكون دوا تاني <=> less potent ← يعني كان يَجِب ٥٠٪ متأخر أيضاً لما تديه ب dose عالية يجيلاك ١٠٠٪.

سيكون بقاً من ده يبطل (ال potency) ، انت يهملك ال Emax ويهملك ان الدواء يكون more efficient ، كل ما الدواء يكون more efficient ، كل ما يكون ~~بجهد~~ بالنسبة لهُ هو ده الدواء الذي تستخدمه وهو ده الدواء الذي صيغته معالج .

طبيب يا باشا ، تاني بيقم كده احنا اخدنا كم معلومة من ال Dose-Response Curve
عد معاً عشان تفكرني لأنني أنا بنسب :-

خذنا معلومة اسمها efficacy (سقف ال curve فيه ، سقف الدواء فيه ، ميزانيته ...)
وخذنا معلومة اسمها ED50 (EC50) بتاعته كام ، أو بيجب Response 50%
ب dose قدايه ، ريثاً عليها تقدر تقول ان الدواء التاني more potent من دوا تاني
بس مش ده الحاكم النهائي

وبعدين في معلومة التالتي الي ناقصها بقا ، ال Toxicity ، بتاعت الأدوية

اكتره هملك هنا عشان متنساهاش [١] اول معلومة ركنا عندها Efficacy سقف الدواء عنده

[٢] تاني معلومة Potency معناها بيجب 50٪ بجرعة قدايه

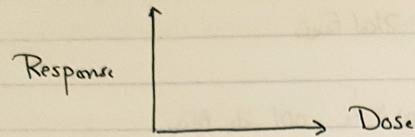
[٣] تالت معلومة toxicity الي هنتكلم عنها

* ال toxicity بتاعت الدواء ، يا ترى الدواء ده toxic ولا لا

طبيب جابر المنسوب الي جالك من الشركة ، الي جاي بطن عن الدواء بتاعه ويروج الدواء بتاعه
يلجع الدواء بتاعه رائع جداً ، و potent و efficient ، و ايضا toxic في الآخر

يبقى أنا لازم أعرف المعلومة الثالثة من ال Dose-Response Relation

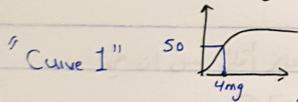
حضرتك لو ده Dose Response Relation



لو انتة عايز تختبر ال toxicity بتاعت أي دوا ، او عمر تقاير هختبر ال toxicity على البني آدمين ، هختبر ال toxicity بالأول خلاص على ال animal واذا ثبت انه الدوا مهواش dangerous نبتدي بقا بمرحلة لاحقة على البني آدمين تحت Regulation ركعت موازينه صارمة .

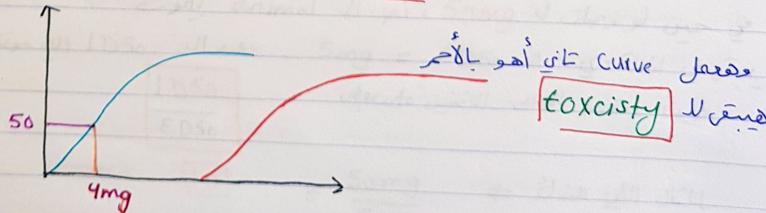
ايضا أنا هعتبر اني بيجي الدوا على ال animal وعلاير أشوف الدوا toxic ولا لا طيب... الأول حضرتك هتدي جرعات مختلفة من الدوا وتعلم Dose-Response Curve

يعني say مثلاً الدوا بتاعك كان بيعالج ال Headach كان analgesic "مسكن" ، فانت هتجيب غيران تجارب وهتجرب عليهم الدوا وشوف ال dose اللي جابت 50% من ال effect يعني لو انت بتضع ال pain ، بتضع الألم اللي عند العيان ، بتشوف الجرعة اللي جابت 50% وتسجلها ، الجرعة اللي جابت 50% سميها ED50 ، سجل عندك say مثلاً ال ED50 بتاعت الدوا ده 5mg طيب كده أنا عرفت ال ED50 بتاعت الدوا



ناقصين معلومة ، عايز أعرف الدوا صحت امين ، طيب هعمل ايه بقا يا حساب

بعد ما عملت ال 'Curve 1' ، هعمل Curve تاني موازي له على نفس ال animal بس المرة دي مش عشان أختبر ال effect ، مش عشان أشوف الجرعة اللي بتجيب 50% من ال effect ، أنا عايز أشوف ال dose اللي بتجيب 50% من ال Animal يبقى أنا هفتح ال dose



طبيب هفتح ال dose بقا وابتدي ادي جرعات زيادة زيادة زيادة طر ما اُسوف 50٪ من ال animal ماتو بجرعة قد ايه ، مش هستن لما ال Animal كلها اتوت

لوانت بتجرب على 100 animal) 100 Rat (أو 100 فار تجارب
شوف ال dose اللى موتت 50٪ منهم وسميها بجرعة المرة دي با بطل **LD50**

يقتر أنا عندي مصطلحين ، مصطلح اسمه **ED50** معناها ال Dose اللى عالجت المرض بنسبة 50٪

طبيب و **LD50** (lethal Dose) معناها ال Dose اللى موتت 50٪ من ال Animal

طبيب لا بأس ، لوانت بتجرب على بني آدم ، لو بغرض انه الروا بتاكل مهواس خطر اودي
وتجرب على بني آدمين متقولش والنبي **LD50** اصيحتها استبدلها بمصطلح اسمه **TD50**
يعني **Toxic** بك ما تقول **lethal** ، فانت لو بتجرب على بني آدمين مش مقبول تقول **lethal**
الجرعة اللى بتجوت 50٪ منه البني آدمين ، راضا نسمح لأن تقول عايز اُسوف ال dose اللى بتجيب
Toxic اللى بتعمل أعراض جانبية في 50٪ منهم
هنستبدل **LD50** بـ **TD50** لوانت بتجرب على بني آدم يعني

Whatever أنا ميهمينش اني أنا أشغلك بـ **T** و **L** ، أنا عايز أقتل بس ان في
جرعة ، لو احنا جربنا على ال animal في جرعة بتجوت 50٪ اصبح **LD50**

اقسم الاتنين على بعض : هنغرض لا بطل انه الروا بتاكل . يعالج ال 50٪ من ال animals
بجرعة **5mg** ، يعني **5mg** بتعالج 50٪ من ال animal من المرض اللى عندهم

في حين لو وصلت ل **50mg** ، نص ال animal يموت
يقتر في الحالة دي : ال **ED50 = 5mg** ، " ال **LD50** اللى موتت نصفهم **50mg**
طبيب اقسام الاتنين على بعض

$$\frac{LD50}{ED50}$$

$$\frac{10}{1} = \frac{50mg}{5mg}$$

يعني تقدر بشكل تاي ، تقاي الجرعة القاتلة عشر (10) أضعاف الجرعة اللي بتعالج ، صح كده
يعني ال animals بتعالجو بجرعة معينة ، لو الجرعة دي وصلت عشرة أضعافها ال animals تموت

المعادلة دي اللي انت بتقسم ال $\frac{LD50}{ED50}$ هنسميها ← Therapeutics Index (TI)

ده مهم جداً مصطلح ال TI مهم أوي أوي عندنا بالظلمة ، ومهم جداً لفان الأدوية
وعشانه نعتبره تعبّر عنه أمان أي دوا ، الدوا ده آمنة ولا لأ ، لازم تقاي ال TI
بتاعتها كام ، طيب اختبرك كده اختبار على نفس المنوال ده

في المثال ال بجه كانه ال TI كم ؟ ← كان $\frac{10}{1}$ ، يعني الجرعة اللي بتبوت ١٠ أضعاف
الجرعة اللي بتعالج

طيب افترض انه في دوا عندك لما قسمت ال LD50 على ال ED50 ← لقيته 2
تعرف تقاي معنى ده ايه يا بطل ؟ معناه ده انه الجرعة اللي بتبوت ضعف الجرعة اللي بتعالج
يعني ال animal أو البني آدم ياخذ قرصه بتعالج لو نخلط وخذ قرصه يموت
يبقى ده دوا مقدرش اعتبره آسن ، يبقى الدوا ده إيس حيد ما اعتبره خطر
اللعب معاه خطر ، ده أي خلقة بالجرعة تموت

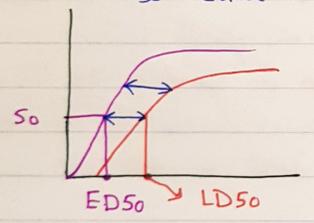
طيب افترض انه حصلنا القسمة دي $\left[\frac{LD50}{ED50} \right]$ لقيتها مثلاً ، كانت الجرعة اللي بتعالج
2mg ، الجرعة اللي بتبوت 1000mg
يعني ال animals بتعالج بـ 2mg وتبوت عند 1000 mg
اقسم كده يا بطل $\frac{1000}{2} = 500$ بحالة دي ال TI لهذا الدوا 500

يعني الجرعة القاتلة 500 ضعف ، يعني أنا ممكن أتعالج بقرص ، لكن عشان أوت محتاج 500 قرص
الدوا ده هيبقى آسن ، يبقى كل ما يكون ال TI حاصل قسمة ال toxic dose على
ال therapeutic dose ، كل ما يكون الرقم كبير ، كل ما يكون الدوا ده آسن
wide therapeutic Index ← لما يكون الرقم كبير نقول عن الدوا
أرمانات نقول ← wide therapeutic window
معناها الفرق ما بين ال toxic dose وال therapeutic dose فوق كبير جداً

وه مهم بقا ليه ج عكاشه في ناس كثير اودي بتغلط ، كبار السن ارحته الي بيحب يتنحر
 في واحد مثلاً يجي يتنحر بدوا ، بقوم يختار دوا يكون آمن لأنه مش دارس فلما ، اختيار دوا
 تلاً ال Therapeutic Index بتاعته = 500 يعني هو عكاشه يموت محتاج الجرعة 500 ضعف
 ف كان يجب عكاشه يتنحر بجد انه ياخذ 500 ضعف ، يعني هو عكاشه ياخذ 500 قرص
 سلاقي الخايب اللي عايز يتنحر ومضه ومضه دارس فلما يعني ، تلاقيه مثلاً خذ 30 قرص
 و جاي المستشفى ، طبيب يا أهبل ال 30 قرص الي أخذتها مش هي موتك ، لأن أهلاً
 الدوا عكاشه يموت رسيهم ال TI بتاعته 500 ، فهو لو دارس فلما كان عرف انه ال TI
 بتاعته الدوا = 500 ، ف كان يجب لو هو كان عايز يتنحر بجد لو هو صادفه يعني
 فاللي هو بيعمله كان يجب انه ياخذ 500 قرص مياخذسي 30 قرص

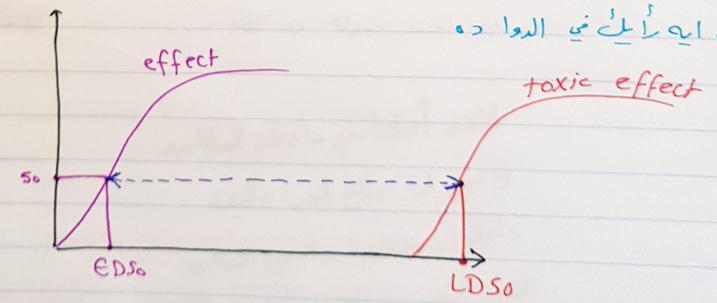
يعني إذاً ، كل ما يكون الدوا له *wide therapeutic window* يعني الدوا ده آمن
 وكل ما يكون له *narrow therapeutic window* يعني غير آمن

لو أنا عايز أختبر كده وأشوفك ود لفاح ولا لا هعمل Curve كده



ده كده الفرق ما بين ال ED50 وال LD50
 الغرضه متن كبير ، ده له *narrow therapeutic Index*
 الدوا ده ممكن يعلى مشكله لو العيان غلط في الجرعة ، يموت

طبيب ايه اطلع في الدوا ده



الجرعة الي بتعني بنسبة 50% بعيدة جداً عن الجرعة الي بتجيب effect
 لو كانت الجرعة الي بتجيب effect = 2mg ، الجرعة الي يموت تكون = 100 ولا 200
 يعني ده له *wide therapeutic Index (window)*

كل ما يكون الدواء له wide therapeutic Index ، كل ما يكون أفضل
بالنهاية ، عايز أخصصك اللي بقوله

أي دوا بالنسبة نفترض انه agonist بعلمه اختبارات وبعمل علاقة بيانية ما بينه ال dose
وال effect اللي هيحييه الدواء ، العلاقة البيانية دي باخذ منها ثلاث معلومات مهمه جداً
بالنسبة لأي طبيب من العالم

المعلومة الأولانية [1] ال efficacy بتاعته ، صحفه كان فين ، يعني تحدره قد ايه
أقصى أمل أو أقصى effect أخذه منه قد ايه لو أطيحه بال full dose

المعلومة الثانية [2] ال potency يعني بيحجب 50% منه ال effect عند جرعة كام
المعلومة الثالثة [3] ~~بموت~~ 50% من ال animal اللي يجرب عليهم عند جرعة كام
وكدة بموت سميتها LD50

* قسمنا الجرعة اللي بتجرب على الجرعة اللي بتعالج لطعنا مصطلح مصطلح **TI**
وعرفنا انه كل ما يكون الفوه ما بينه الجرعة اللي بتعالج والجرعة اللي بتجرب ، كل ما يكون الفوه
واسع ورجيم ، كل ما يكون الدواء ده آمن جداً ومفيش خوف منه ، متخافش ~~منه~~
لو العيانه بلغ منه Toxic dose ، متقلتش من هيومن ، مش هيجراله حابه
لكن كل ما يكون الدواء له **narrow therapeutic Index** يعني الفوه ما بينه الجرعة اللي بتعالج 50%
والجرعة اللي بتجرب بنسبة 50% ، كل ما يكون الفوه ضيقه ، معناها الجرعة اللي بتعالج
قريبة أوي أوي من الجرعة اللي بتجرب ، فلو العيانه أخطأ وخذ dose عالية سنه
صيرج فيها

يعني كده احنا خلصنا الجزء الأولاني بتاع كما لوكانت الدواء agonist ، الفيديو اللي جاي بقا
نتفرض نرضيه أخرى متتكلم عن الدواء كما لوكان antagonist ، نتكلم عن فرضيات
واحتمالات أخرى غير اللي احنا بقوله ده كله ...
// 14:06 : مدة الفيديو //

اللهم أعطنا خيراً ما تعلم السائلين
واجمع لنا صلاح الدنيا والدين
واغفر لنا ولوالدينا ولجميع المسلمين
اللهم أذهب عنا الحزن وأزل عنا الهم
والطرد من نفوسنا القلق ، واجعل لنا
من كل هم فرجاً ، ومن كل ضيم
مخرجاً ، برحمتك يا أرحم الراحمين