النادي الطبي
Pharmacology
Subject :
Lec no : 10
Done By : Sara Alkalabani
وقل رب زدني علما

تجدون في guidance مادة الفارما على موقع النادي :

للوصول الى guidance الفارما و تفاريغ المادة كاملة :

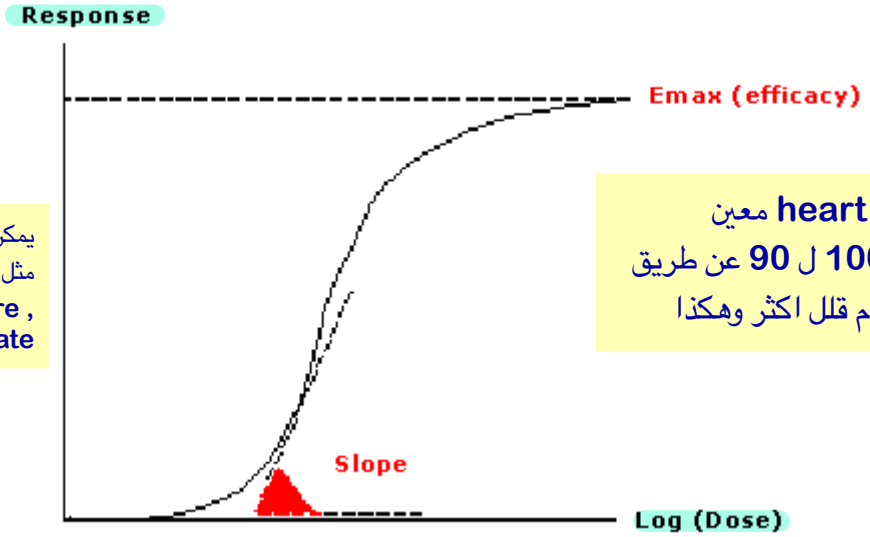
كل اعمال الفريق العلمي تنشر على قناة التيليغرام

DOSE-RESPONSE RELATIONSHIP

Dose-response curves

- The dose-response relationship can be represented graphically by 2 types of curves: the graded dose-response curve and the quantal (All/None) dose-response curve:

I. Graded dose-response curve is obtained if the degree of response is depicted against log the dose e.g. increases of heart rate against the dose.



يمكن تقسيمها ووجودها على شكل ارقام مثل glucose level , heart rate , hormones , blood pressure , respiratory rate

لنفرض شخص عنده heart rate معين واعطيناه دوا بلش يقل من 100 ل 90 عن طريق اول ملي غرام و 2 ملي غرام قلل اكثر وهكذا

Parameters that can be obtained from the graded dose-response curve:

1. **Maximal Efficacy (E_{max})**: is the maximal **effect** produced by the drug *(= the maximum value of the dose-response curve)*

   - Value of knowing the (E_{max}):

   a) Knowing the maximal responding capacity of the organ

   b) Differentiation between full agonist and partial agonist

   Emax ↑ Submaximal effect

2. **Potency** of the drug is assessed from 2 parameters:

   a. **ED_{50}:** it is **dose** that produces 50% of the maximal response (E_{50}). The lower the ED_{50} the more potent the drug is.

   - Value of knowing the (ED_{50}):

   a) Calculation of drug potency

   b) Comparing potencies of multiple drugs in one animal

1. Maximal Efficacy (E_{max}):

طبعا بعد ما نوصل لل E max ما رح يستجيب اكثر من هيك ف بنكون وصلنا لل plateu

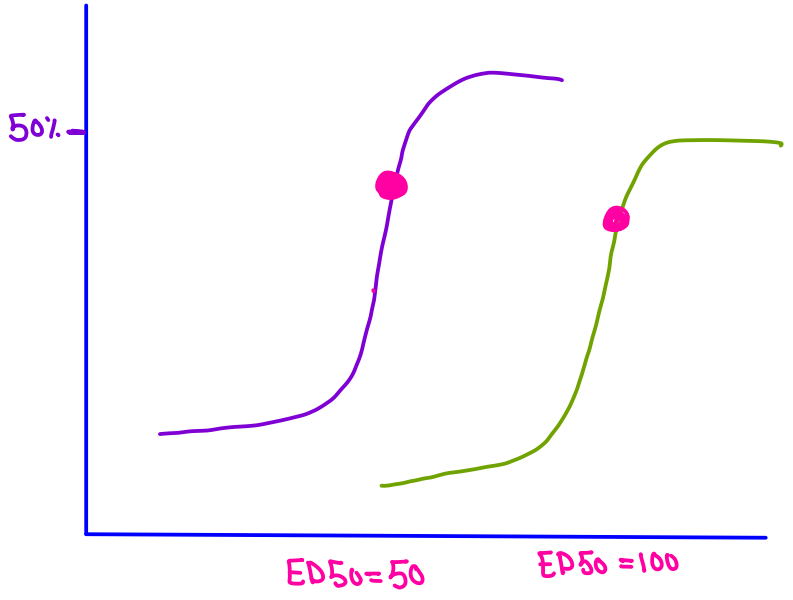
① Capcity of the drugs →

يعني هاد النسيج قديه بستجيب للدوا
مثلا في tissue معين وصل 90%وفي tissue ثاني نفس ال receptor بوصل 70% ال e
max او مرض معين ما بقدر يستجيب استجابة كاملة او ال tissue ثابت والاختلاف بالدوا
زي ال heart بستجيب لدوا A وليس دوا B

② Full agonist and Partial agonist

Full agonist has a high E max
Partial agonist has a sub maximal effect

ملاحظة ← ال spare receptor بكون الها تاثير في sensitivity لل drug كل ما يكون في spare receptor كثير يعني ال sensitivity عالية و بالتالي رح يشتغل الدوا ع هاد ال receptor بشكل احسن او ال spare اقل يعني ال receptor اقل



الدوا إلي اله (ED50 ↓↓) / يعتبر
اله (Potency ↑↑)
(Potency ↓↓) لكن الجرعة كبيرة يعني
← احتجنا جرعة أكبر حتى نحل نفس الاستجابة

يعني أنه يعد الأكبر أنه القوة اله أعلى

الجرعات إلي ناحية جهة اليمين (الأكبر) يعني انه less Potant
مقارنة باللي قبل وهو ناحية الشمال

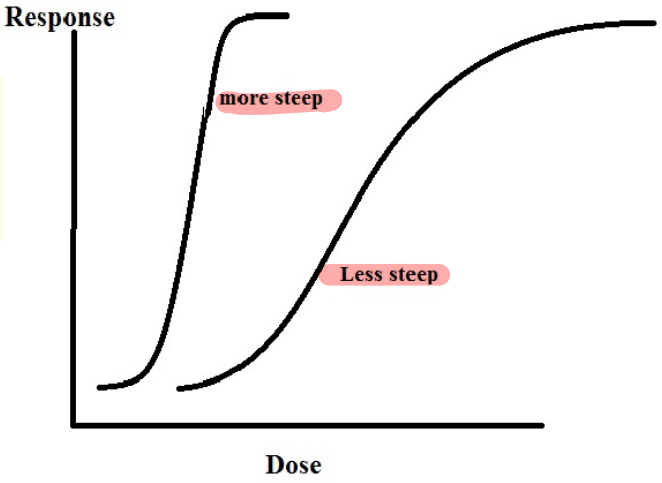
درجة الانحدار للدوا وطبعا كل ما زاد الانحدار بكون potency اله عالية

b. Steepness (Slope) of the middle portion of the curve: meams sharpness of the response i.e. minimal change of the dose may lead to dramatic response

- Value of knowing the slope of the curve:

a) Comparing potencies of multiple drugs: the steeper the curve (the higher the slope) the more potent the drug is.

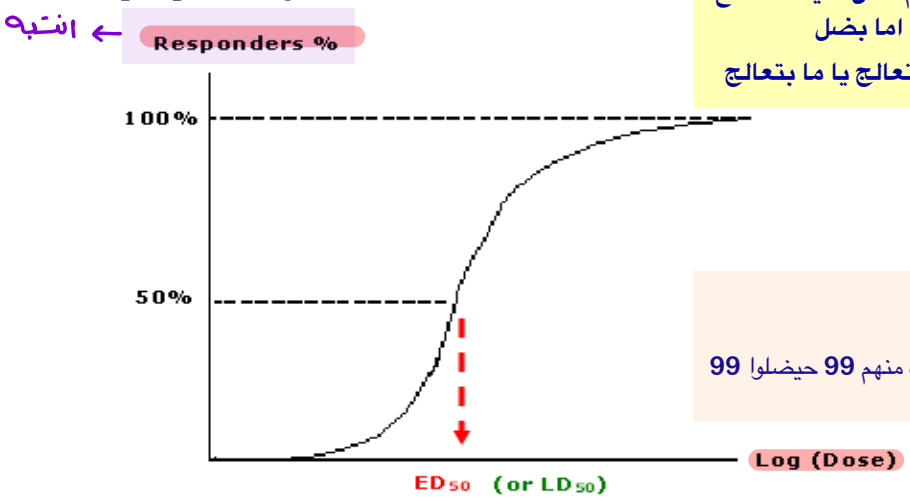
الادوية التي تعتبر sharp الها عالية بتقدر تسلك multiple mechanism عشان هيك اعطاني response اعلى اما الاقل sharp بسلك one mechanism



b) A drug having a steep curve may have multible actions e.g. effects on heart, brain, blood vessels; all decrease blood pressure

II. Quantal (All/None) dose-response curve: is obtained if the percentage of patients who respond to the drug is depicted against log the dose e.g. the % of epileptic patients who are treated by different doses of an antiepileptic drug

ما بتكون متقسمة وما بتكون رقم مثال عليه الصداع مع الدوا يا اما بخف هالصداع يا اما بضل
ومثال ايضا هو ال eplipsy يا بتعالج يا ما بتعالج



Emax ما بقل
لانه لو كان عنا 100 شخص واستجاب منهم 99 حيضلوا 99

طبعا لو نيجي نمثل هاي الحالة لشخص يعاني بالصداع التغير في المنحنى ما رح يكون بالتدريج زي heart rate لانه يا اما اتعافى من هالصداع يا اما لا
فالحل حتى نقدر نعمل منحنى هو انه نحط عدد المستجيبين وليس الاستجابة يعني بنعمل فحص على 100 شخص وبنشوف كم حدا منهم استجاب لهاد العلاج

Parameters that can be obtained from the All/None curve:

ارجعوا للسلايد رقم 9

1. **ED_{50}:** It is the **dose** that **cures 50%** of cases (E_{50}). It is used for comparison between drugs e.g. drug with a lower ED_{50} → more potent than that with a higher ED_{50}.

2. **LD_{50}:** The **dose** that **kills 50%** of animals. lower LD_{50} → more toxic. The dose used should not exceed 10% of the estimated LD_{50}.

الجرعات الكبيرة التي تؤدي للوفاة وبداية تجاربها على الحيوان طبعًا
طيب سؤال ليه في graded ما حطينا ال lethal dose ؟
لانه الوفاة هي all or non يا رح يموت يا رح يعيش فبنطبقه على المنحنى الي ما فيه تدرج

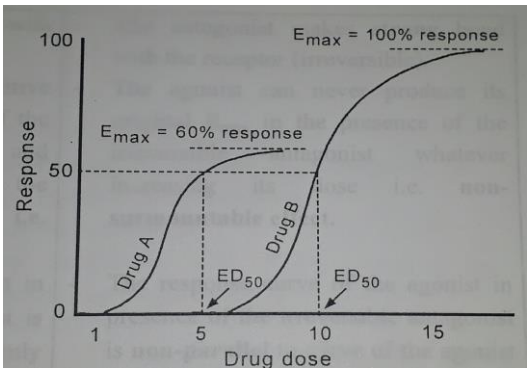
3. **Therapeutic index (TI):**
   - It is the ratio between LD_{50} & ED_{50} → **$TI = LD_{50}/ED_{50}$**.
   - The **higher TI** ratio (i.e. the LD_{50} is much higher than the ED_{50}) → **the safer the drug**.

4. **Safety index (SI):**
   - It is the ratio between LD_1 & ED_{99} → **$SI = LD_1/ED_{99}$**.
   - LD_1: the lowest toxic dose – ED_{99}: the highest therapeutic dose
   - The **higher SI** ratio → **the safer the drug** .

مستوى إسمية اله عالية
ليس للحفظ

Drugs with narrow therapeutic index:
Aminoglycosides, anticoagulants, antiepileptics, lithium, quinidine, theophylline.

Potency versus Efficacy



- **Potency**: it is the effect of drug in relation to dose.
  - Potent drug means that the drug can give certain E_{50} by a small dose, but this does not necessarily mean that it can give high E_{max} by increasing its dose.
- **Efficacy**: it is the ability of the drug to give certain E_{max}
  - Efficacious drug means that the drug can give high E_{max} by increasing its dose

Clinically: Efficacy is more important than potency (why??)

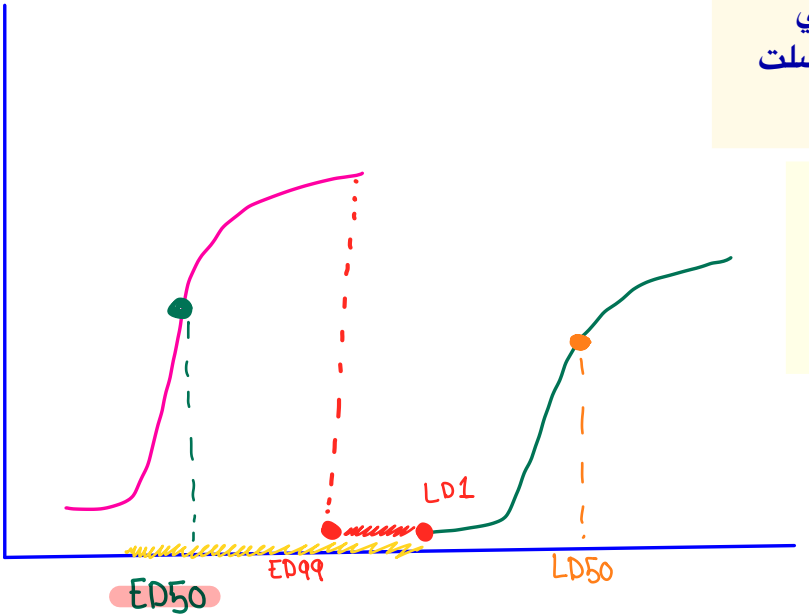
اي الافضل تعطي المريض more efficacy يعني ال Emax تاعته عالية ولا دوا more potant بجرعة اقل ؟؟
في ناحية الكلينكال بهمني الدوا more efficacy لانه لو الدوا هو less potant لكن ال Emax اله عالية بمجرد ما ازيد الجرعات رح اوصل لل E max لكن الدوا ال more potant يعني بستخدم جرعات اقل لكن مهما زودت الجرعة ما رح نوصل E max العالية
الخلاصة :ال efficacy بهمني اكثر مرتبط مع E max مع وجود بعض الاستثناء رح اذكرهم تحت

الاستثناء

ادوية CNS مثل morphine /methadone بهمنا potency وليس فقط efficacy
بعملوا depression for respiratory system يعني بوقف النفس وهاد مهتمد على
الجرعة يعني كل ما زودت الجرعة بزيد ال depression فهاي الادوية يفضل استخدام ادوية
more potant (جرعتها اصغر) وبالتالي depression بكون اقل على الجهاز التنفسي

كل ما كان الفرق بين LD و ED50 اكثر رح يكون امن اكثر لانه بنكون بعدنا عن الجرعة السامة بالتالي بقدر ازيد الجرعة اكثر وبكون ضامنة اني ما وصلت لحد الجرعة القاتلة

عشان هيك عملوا TI بنقسم فيه LD على ED50 ولو كان الرقم كبير والبسط اكبر من المقام يعني انه الدوا آمن اكثر وبقدر ازود الدوا براحتي والعكس صحيح وبضمن اني ما رح اوصل الحد القاتل



نفس الفكرة لما اعطي المريض جرعات اكبر حتى اوصل ال Emax لو نلاحظ بداية المنحنى في علامة لونها احمر برضو هاي بداية قتل يعني في نسبة وفاة حتى لو شخص ف بدل ما ناخذ المسافة بين ال ED50 وال LD50 الي سميناه TI رح نوخذ المسافة بين ال ED 99 وال LD 1 الي حتقتل واحد من الاشخاص وهي المسافة الي باللون الاحمر بدل الاصفر

more safe هون بدنا ← 30 — 300

more toxic هون بدنا ← 30 — 100

برضو رجع الدكتور اكد ما تخربطوا :

كل ما كان الED50 كبيرة يعني الدوا less potant وال less potant يعني الدوا موجود على يمين المنحنى الي قبله

وكل ما تصغر ال ED50 يعني الدوا more potant وموجود على يسار المنحنى الي قبله

Factors Modifying Dose-Response Relationship

A. Factors related to drug:

[1] Dose: is the main factor modifying drug action.

[2] Drug shape:

الادوية هاي الها isomers وبالتالي في receptor او enzyme معين
بستجيب احد الاشكال عن الثاني وهاد يعني response اختلفت

- Most drugs have multible streoisomers e.g. D-glucose & L-glucose
- The receptor site is usually specific for one stereoisomer and not suitable for another like the hang and glove.
- Example: the S (+) isomer of methacholine is 250 times more potent than the R (-) isomer

نفس نفس المستقبل تاع acetylcholine لاقوا Isomare s يعتبر more potant عن ال R

- This phenomenon may explain how partial agonist is an agonist and antagonist in the same time because many drugs are used as "racemic mixtures" rather than pure isomers.

تفسير الدوا بشتغل ببعض الحالات partial agonist وفي حالات ثانية anti agonist وتفسيره انه الشكل L و D مع بعض ما بقدر افصلهم عن بعض ف لما يدخل على tissue ممكن يشتغل بشكل منهم بعطيني agonist او برتبط بtissue ثاني بعطيني anti agonists

[3] Drug size:

الارقام ليس حفظ

- Most drugs have MW 100-1000 units.
- Drugs > MW 1000 cannot be absorbed or distributed.
- Drugs > MW 600 cannot cross placental barrier

لو اكثر من 1000 ما رح يصيرلها absorbtion وهيك ما رح تشتغل systemic وبالتالي اثرت على response او لو حطيتها بالدم مباشرة ما رح يصيرلها distribution وما رح تطلع من الدم وبالتالي ما في effect او response لل tissue على بقية الجسم

[4] Time of administration (chronopharmacology):

وقت اعطاء الدوا + + اي اشي فيchorono
يعني مرتبط بالزمن

- Many body functions (RBF, BP, HR….) have circadian rhythm and also many diseases (asthmatic attacks, anginal attacks…) are circadian phase dependent.
- ***Chronopharmacology:*** is the science dealing with tailoring drug medication according to the circadian rhythm of the body to get better response or to avoid possible adverse effects
- Examples:
  - Attacks of bronchial asthma are common at night (circadian variation of cortisol and inflammatory mediators) → better to give anti-asthmatic treatment in the evening

شرح

اكتشفوا كثير في شغلات مرتبطة بالساعة البيولوجية يعني في هرمونات معينة بتزيد بالنهار اكثر وفي بالليل اكثر وايصا sympathtic وال para sympathetic وبالتالي بختار الوقت المناسب بحيث يزيد response لهاد الدوا وبقلل adverse effect

مثال عليه للناس الي عندهم ربو و ازمة بصير بأي وقت لكن لاقوا انه بالليل بزيد اكثر لانه بزيد corticosteroids وبزي inflammatory cell اللي بتروح لل bronchi وبتعمل edema لل bronchi ف لاقوا الافضل بس تعطوا response بالليل بزيد bronchial asthma

وكذلك MI بتصير بأي وقت لكن بتزيد في ساعات الفجر الساعة 5 او 6 بالتالي بسبب زيادة sympathtic system وبهيك بزيد ضربات القلب اكثر والقلب بتعب وبتتعرض لل MI وبالتالي الافضل ادوية الذبحة تتاخذ قبل النوم لحد كا يجي الصبح يكون الدوا ماخذ مفعوله ونقلل من MI

- Attacks of MI are common in early morning (circadian variation of sympathetic activity) → better to give anti-ischemic treatment before sleep.

هاي الادوية بنوخذها بعد الاكل لانه irritant ف لو اخذناها على معدة فاضية ممكن تعمل ulcar و vomiting

- Irritant drugs should be given after meals to avoid gastric irritation e.g. iron

زي الشاي والقهوة الافضل بالنهار لانه لو شخص مش متعود على القهوة وشربها بالليل بتلاقي انه ما اله قدرة على النوم وغيرها من الادوية

- C.N.S stimulant: should be given at day time.
- Drugs producing drowsiness as antihistamine drugs should be given at night

الادوية الي بتنعس زي مضادات الحساسية ومن ضمنها ادوية علاج البرد عشان هيك الافضل بالليل ف مثلا لو اخذتها الصبح وانت رايح على امتحان رح تكون نعسان او لو شخص سائق باص اخذها الصبح ما رح يركز وممكن يعمل حادث

[5] Route of administration

(MgSo4)

- Magnesium sulfate: orally act as a purgative, while IV it cause depression to cardiac, skeletal, smooth muscles and C.N.S.
- Doses of drugs given by injection route are less than that by oral route and have rapid onset of action

هو نفسه الملح الانجليزي الي اخذناه عن طريق الفم لشخص معين عنده constipation او بالع دبوس بليّن الامعاء لكن لو اخذناه عن طريق الوريد طبعا رح يكون الامر مختلف تماما بشتغل على الكالسيوم عند الدماغ ف رح يأثر على potential فالتأثير تاعه عمل inhibtion على cardiac muscle او CNS ف بنستخدمه للتشنجات خصوصا النساء الي عندهم تسمم الحمل بصير عندهم severe hypertension او edema بتعالج عن طريق اعطاء جرعة وريدية