Pharmacology

Subject :

Lec no : 14

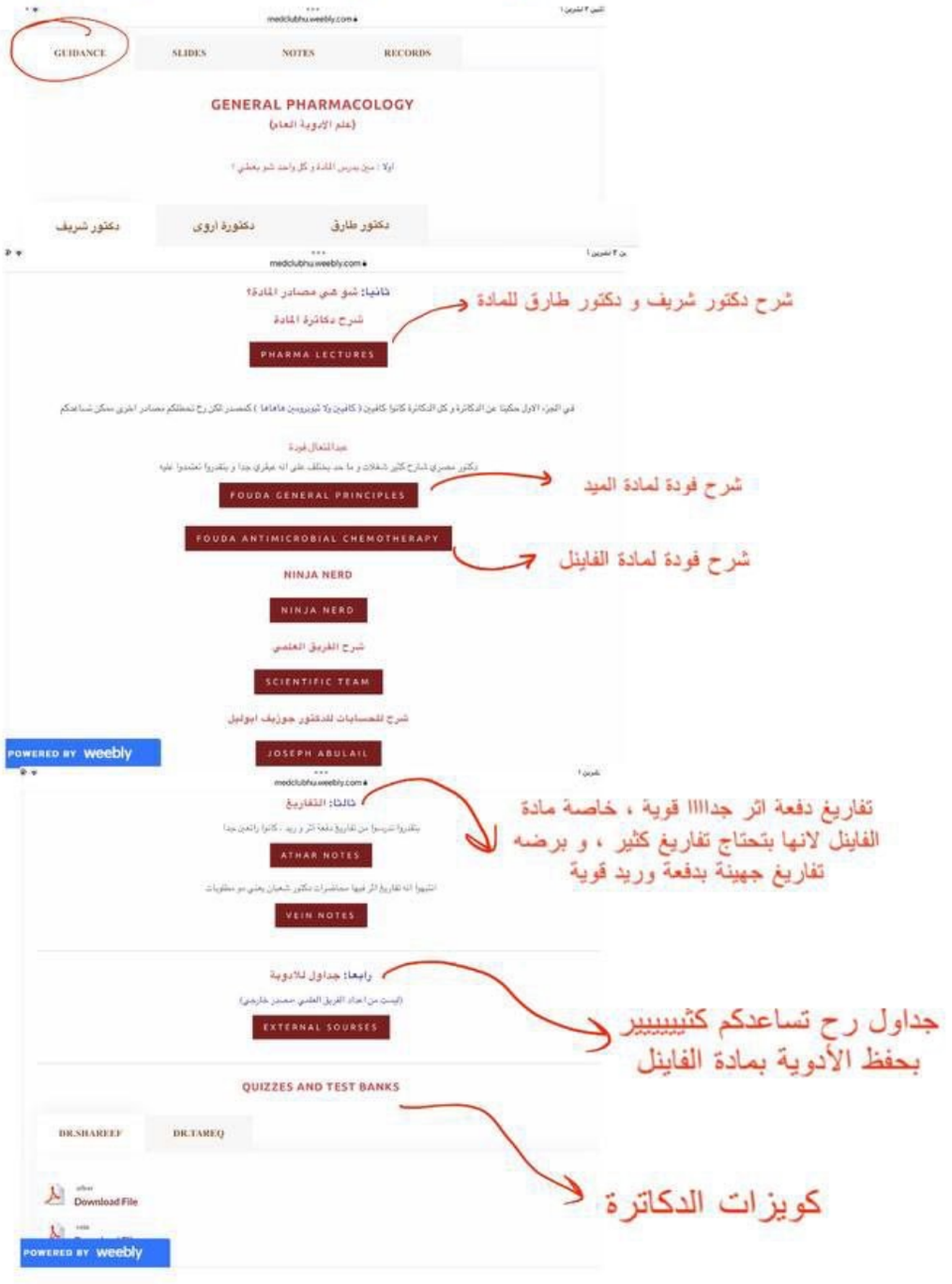
Done By : Raneem Azzam

وَقُل رَّبِّ زِدْنِي عِلْمًا

للوصول الى guidance الفارما و تفاريغ المادة كاملة :

كل اعمال الفريق العلمي تنشر على قناة التيليغرام

تجدون في guidance مادة الفارما على موقع النادي :



شرح دكتور شريف و دكتور طارق للمادة

شرح فودة لمادة الميد

شرح فودة لمادة الفاينل

تفاريغ دفعة اثر جداااا قوية ، خاصة مادة الفاينل لانها بتحتاج تفاريغ كثير ، و برضه تفاريغ جهينة بدفعة وريد قوية

جداول رح تساعدكم كتيييير بحفظ الأدوية بمادة الفاينل

كويزات الدكاترة

Every Drug Interaction is Harmful ????

NO

- Several drug interactions are deliberately employed in therapeutics, e.g.
  - **ACE inhibitors + diuretics** to treat hypertension or
  - **Sulfamethoxazole + Trimethoprim** to treat bacterial infection or
  - **Furosemide + amiloride** to prevent hypokalaemia.

Drug interactions

- It is the modification of the effect of one drug (the object drug) by the prior or concomitant administration of another.

*بيحصل تعديل او تغير للaction of drug الي انا اخدتو دلوقتي بيحصل تأثير عليه by prior (حاجة ماشية عليها قبل كدا،ماشية عليها فترة) أو اخدت معها حاجة دولقتي

* يعني انا اخدت دوا دولقتي ← فيأدوية رح تأثر عليه ← سواء اخدت دوا معها في لفس التوقيت
او باخدها من قبل

Doctor should elicit a **detailed drug history** of the patient and record all the medication that he/ she is currently on.

الدكتور هوإلي بيلش بالسؤال .

نتائج او عقبات بترتب على ال drug interactions

Consequences of drug interactions

1) Loss of therapeutic effect → ما حكالك انو بيعاد دوا من قبل مثلاً

2) Toxicity ← ممكن انت تكون هبوط / ممكن المريض بياخد ادوية وما حكالك → فصار عندو Toxicity

3) Unexpected increase in pharmacological activity → صار increase في effect الـ drug

4) Beneficial effects e.g (additive & potentiation (intended) or antagonism (unintended)). → *مثال اول المحاضرة* حجات مستفيد منها

5) Chemical or physical interaction

e.g I.V incompatibility in fluid or syringes mixture.

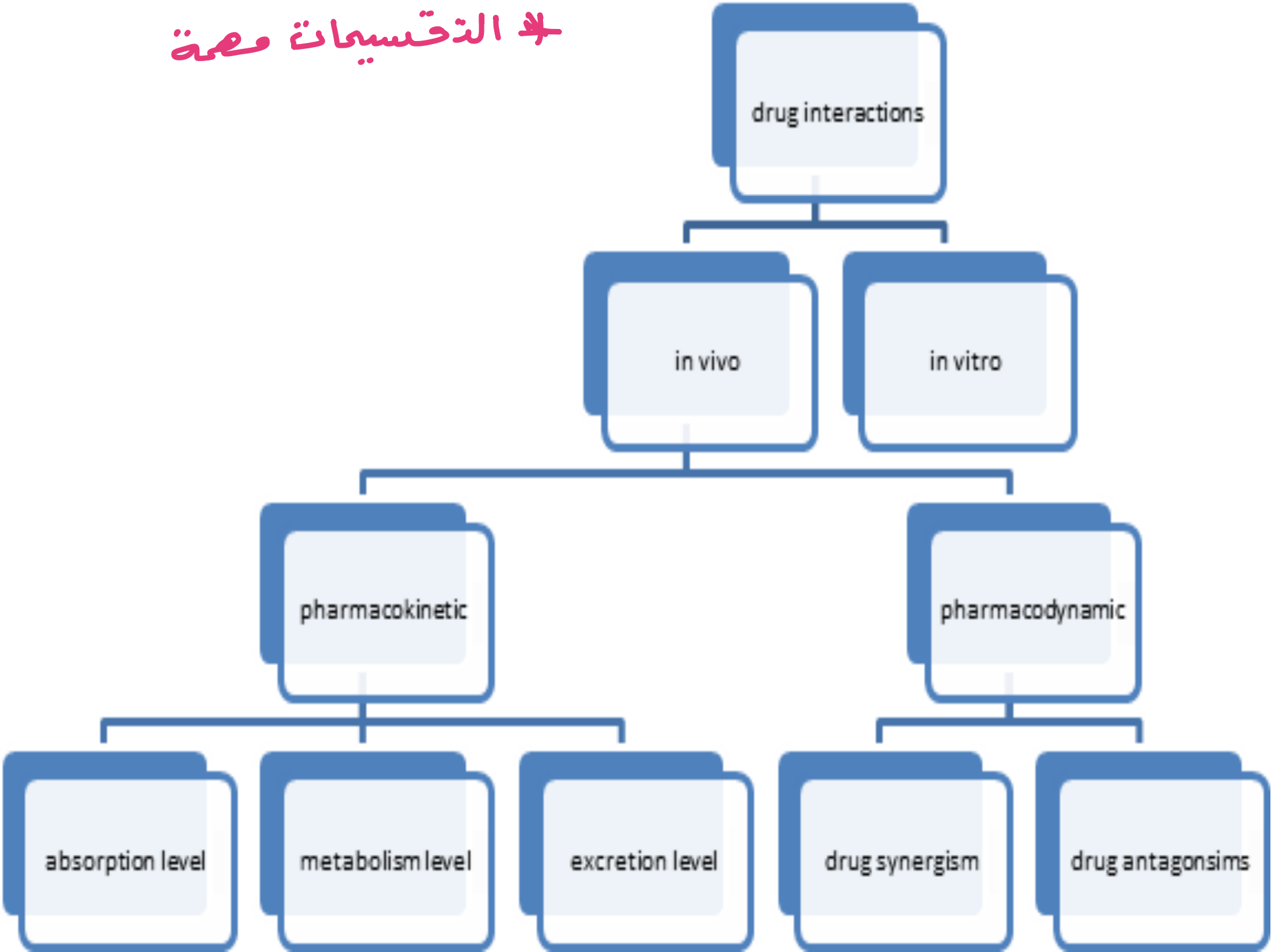
صار عدم توافق اثناء التحضير او خلطت دوائين مع بعض في سرنجة وحدة حصل من وراها (chemical or physical interaction) غيرت خصائص الدوا خالص *ما بئالوش لزمة *لانو غالبا صارلو loss effect

كل تحكم يصير عند اي خطوة من خطوات سير الدوا في drug interaction

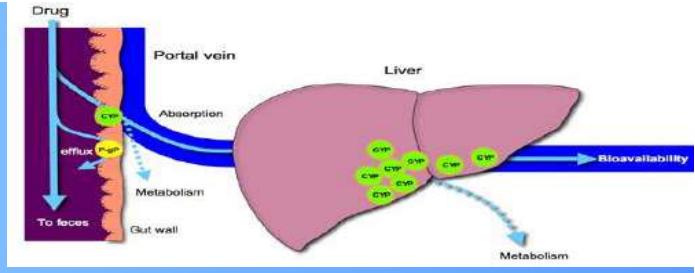
MECHANISM OF DRUG INTERACTIONS

- Drug interactions can be broadly divided into
  - **Pharmaceutical Interaction** → هاي بتصير اثناء تحضير الدوا
    - During dosage form preparation or at time of administrations.
    - Dissolving the drug in solvent,
    - Mixing drugs in powder, solution or injection forms.
  - **Pharmacokinetic (ADME)** → بتصير على مستواها
    - Absorption (Complex or Chelate formation, Altered stomach pH, Ionization, GIT motility, First Pass Metabolism)
    - Distribution (Protein binding)
    - Metabolism (Enzyme induction/inhibition)
    - Excretion (Altered pH, Ionization, Entero-hepatic recirculation)
  - **Pharmacodynamic (At receptor or tissue level)**

* التقسيمات مهمة



ABSORPTION



- **Insoluble and poorly absorbed complexes** in the gut
  - Example:-
    - Tetracyclines and calcium/iron salts.
  - Minimized by administering the two drugs with a **gap of 2-3 hours.**

كيف نتجنب مشكلة ←

نفصل بين فترة الاكل و أخذ الدوا

- **Alteration in Entero-hepatic recirculation**
  - Antibiotics like Tetracyclines (Broad Spectrum) markedly **reduce gut flora** that normally deconjugates oral contraceptive steroids secreted in the bile as glucuronides and permits their **Entero-hepatic recirculation**. **Contraceptive failure** when concurrent use of antibiotics due to lowering of the contraceptive blood levels.

بكتيريا صديقة → gut flora ← كانت تحميها من الـ liver ← بس بعدها قللتها او (وقتلها) بطل حد يحميها)

الها وجودة في intestine

هسا شو الاشياء الي ممكن تأثر على ال absorption؟
١) اذا اخذت دوا واكلت معو حاجة (في بعض الادوية بس تاكل معها ايشي بتعمل drug interactions اسمها drug food interactions)

antibiotic

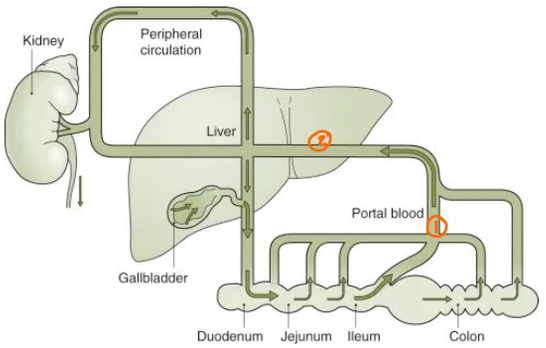
- Tetracyclines and calcium/iron salts

زي

الي صار المريض اخذ tetracycline و شرب بعدها كوباية لبن ← ف شو صار الكالسيوم عمل مع ال tetracycline (insoluble complex)

وهيي حاجة not absorped زي كأنك ما اخذت الدوا

المريض بعد ما اخذ الدوا ومعاه اللبن او بلع الدوا فيه حتى ،يخبروك انو ما جاب معاه نتيجة ولسا حرارته عالية مثلا هيك



ال gut flora شو بتعمل ←بتتعامل مع بعض الادوية زي اقراص منع الحمل بتعملها deconjugation(مع انو احنا عارفين حتى ال drug يصيرلو metabolism لازم يصيرلو conjugation)، طب ليه ؟ عشان تحميها من ال acid الي واقف (entro hepatic recirculation) ،،بتحكيلها متخافيش لازم نكسرك في المكان ده حتى نحميكي

دوا ال tetracycline بس تاخدو المرأة الي بتاخد مانع حمل بقلل ال gut flora ←بتعدي الحبوب وما تلاقي الي يحميها ف تفضل conjunction ترجع على ال liver تتكسر ← فهون صار عنا tetracycline interactions with contraceptive ←ف بالنهاية تيجي بعد فترة تحكيلك انا pregnant

* نفس فكرة المثال فوق ∴

a) *Altered intestinal bacterial flora* ;

in CVS

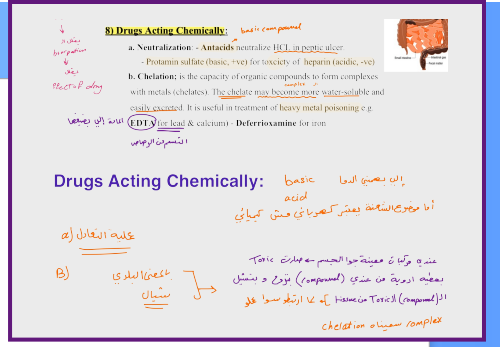
EX.,

40% or more of the administered digoxin dose is metabolised by the intestinal flora.

Antibiotics kill a large number of the normal flora of the intestine

→

Increase digoxin conc. and increase its toxicity



Toxicity بتفيناحي Lec 9 في

b) Complexation or chelation; → بس بتخوفونا في drug interaction

EX1., **Tetracycline** interacts with **iron** preparations

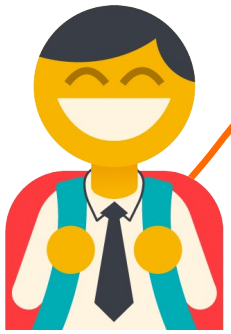
حكى عنو فوق

or

Milk (Ca^{2+}) ⟶ **Unabsorpable complex**

ملهاش لزمة و بتخرج خارج الجسم

Ex2., **Antacid** (aluminum or magnesium) hydroxide



Decrease absorption of ciprofloxacin by 85% due to chelation

absorption المكان إلي بصير فيه

مريض اخد دوا يستخدم في cancer treatment، طب شو عمل هاد الدوا؟ عمل mucosal damage(الي هو مكان ما بصير absorption) فخربلي مكان الامتصاص بطل نافع ،هيك الدوا خلص not absorbed

c) Drug-induced mucosal damage.

Antineoplastic agents

medications used to treat cancer

e.g., cyclophosphamide

~~vincristine~~

~~procarbazine~~

بس

بس يا خذوا المريض ما بجيب نتيجة

لانو بيافد دوا تاني خوب الطريق

إلي بيعمل absorption (mucosal) إلي رح يفوت لـ circulation

Inhibit absorption of several drugs eg., digoxin

d) Altered motility

a drug that is effective against vomiting and nausea

Metoclopramide (antiemitic)

drug

Increase absorption of cyclosporine due to the increase of stomach empting time

الدوا بيقعد فترة طويلة مشان هيك بزيد الabsorption

Increase the toxicity of cyclosporine

اول ما احكيلك distribution لازم يخطر على بالك plasma protein .

DISTRIBUTION

- **Primarily due to displacement** of one drug from its binding sites on plasma proteins by another drug.
- Drugs highly bound to plasma proteins that have a relatively small volume of distribution like oral anticoagulants, are particularly liable to displacement interactions.
- The drug which is in unbound form is active while portion which is in bound form woks as temporary storage.
- When the drug is displaced by the other drug or chemical the unbound form of the active drug becomes more leading to toxic level in the blood and **presenting as toxicity.**

free لانو صار

هون صارت المشكلة

مشان هيك خليك واعي ب وصف الدوا للي عندهم chronic disease ،، لانو فيه شغلات بسيطة زي الصداع مثلا وياخد الدوا بدون ما اعرف اذا بعمل interactions مع دواه الى بياخدو او لا

e) Displaced protein binding

It depends on the affinity of the drug to plasma protein.
The most likely bound drugs is capable to displace others.
The free drug is increased by displacement by another drug with higher affinity.

~~Phenytoin~~ is a highly bound to plasma protein (~~90%~~),
and warfarin (99%)

بس ← ١٪ وهوإلي بعمل free

therapeutic effect

Drugs that displace these agents are ① **Aspirin** ② **Sulfonamides**

② مع ال warfarin

لوزادت النسبة عن ١٪ بعمل bleeding

يعني واحد ماشي على دوا ال warfarin ويصيبو صداع يحكيلو واحد خد aspirin ،شو رح يصير ؟ رح يجي الاسبرين ويزق الwarfarin من مكانو في البلازما بروتين و تصير نسبة ال free منو كثيرة فتعمل bleeding

Metabolism → CP450

أول ما بخطلك

SOME IMPORTANT INHIBITORS OF METABOLISM OF MULTIPLE DRUGS:

- ~~Macrolide antibiotics~~,
- Azole antifungals,
- Chloramphenicol,
- ~~Omeprazole, SSRIs~~,
- HIV -protease inhibitors,
- Cimetidine,
- ~~Quinolones (Ciprofloxacin)~~
- Metronidazole. Flagyl

Cp450

هو انزيم بكسر الدوا بس شو بشبه الناس الي كلمة بتوديه وكلمة بتجيبهم وهاد الانزيم زيهم بحيث (في ادوية بتروح بتحفزها كثير كثير وبتكسرها وبزيادة ،وفي ادوية بتنيمها خالص لدرجة ما تخليها تأدى التكسير بالشكل المطلوب

أدوية (ind ، inh) بعتمد على Affinity تاع الـ drug ع انزيم Cp450 وعنه بتأثر يا(بتحفيز / تثبيط)

Metabolism بصير خارج (therapeutic doses) بافد.

في الشكل الثاني فرح بصير Toxicity

f) Altered metabolism

The effect of one drug on the metabolism of the other is well documented. The liver is the major site of drug metabolism but other organs can also do e.g., WBC,skin,lung, and GIT.

CYP450 family is the major metabolizing enzyme in phase I (oxidation process).

Therefore, the effect of drugs on the rate of metabolism of others can involve the following examples.

Eg., Enzyme inhibition;

- It is the decrease of the rate of metabolism of a drug by another one .
- This will lead to the increase of the concentration of the target drug and leading to the increase of its toxicity .

- Inhibition of the enzyme may be due to the competition on its binding sites.

ما حكيت عنو

When an enzyme inducer (e.g. carbamazepine) is administered with an inhibitor (verapamil)

→ The effect of the inhibitor will be predominant

غالب

مثال مهم

Ex.,Erythromycin inhibit metabolism of *astemazole and terfenadine* an antihistamine

antibiotic

Increase the serum conc.
of the antihistaminic leading to
increasing the life threatening
cardiotoxicity

IMPORTANT MICROSOMAL ENZYME INDUCERS (RBC)

مجموعة من الادوية بتزود وبتزود ال activity

- ~~Barbiturates,~~
- ~~Phenytoin~~
- Carbamazepine
- Rifampin
- Cigarette smoking
- Chronic alcoholism

اللي بدخن

اللي بشرب كحول

اللي بعمل فيه ← ال Metabolism Enzyme

من الطبيعي

فبضل جزء بسيط من الدوا موجود

انو يعالج فالنتيجة (loss of therapeutic effect)

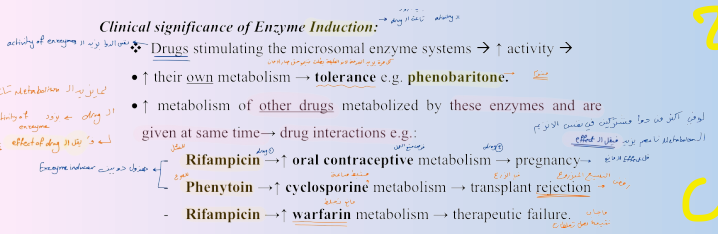
يعني لما واحد مدخن يصيبو صداع وياخد دوا للصداع وما يجيب مفعول ، فيصير يحكي الدوا مش نافع وهو الغلط منو لانو جسمو بكسر بالدوا بسرعة ومش عم يستفيد منو

وحدة عندها TB وبتاخد مانع وتيجي بعد فترة تلاقي حالها pregnant ،
ليههههه؟ لانه Rifampicin عبارة عن inducer بزود الكسر ف يبطل المفعول

- Contraceptive failure and loss of therapeutic effect of many other drugs have occurred due to enzyme induction (Patient taking Rifampicin)
- ~~Toxic dose of paracetamol is lower in chronic alcoholics and in those on enzyme inducing medication, because one of the metabolites of paracetamol is responsible for its overdose hepatotoxicity~~

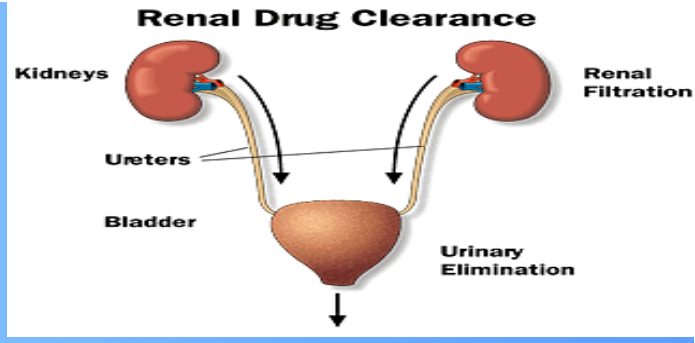
هي بالاساس inh بتعمل بس لانو في دوا قاعد بكسر فيها ف ماا
بتلحق تعطي مفعولها وتعمل تثبيط للانزيم

Contraceptive



في محاضرة دكتور شريف

EXCRETION ← بيحصل على طريقتين :-



- Interaction involving excretion are important mostly in case of **drugs actively secreted by tubular transport** mechanisms. The alteration of urinary pH alters the process of reabsorption of the drug leading to increase or decrease excretion.
- Probenecid inhibits tubular secretion of penicillins and cephalosporins .
- Alkalization of urine increases the excretion of barbiturates

حاجة chemical

يعني يا اما تمسك في transport يمنع ال excretion لدوا ده ، او يزود ال excretion لدوا ده

او بتاخد حاجة ما بتبقاش drug ،بتكون chemical بتعمل alteration of urinary pH

Renal excretion:

- Active tubular secretion

It occurs in the proximal tubules.
The drug combines with a specific protein to pass through the proximal tubules.

When a drug has a competitive reactivity to the protein that is responsible for active transport of another drug .This will reduce such a drug excretion increasing its con. and hence its toxicity.

Competition على مستوى ال transport يعملو ال ٢ prevent للexcretion فتصير عنا toxicity

طب هل هي بتفيدني؟ نعم مرات بتفيدني عن طريق انها بتعمل prolonged of drug action

EX., Probenecid ….. → Decreases tubular secretion of methotrexate.

PHARMACODYNAMIC INTERACTIONS

- These interactions derive from modification of the action of one drug at the target site by another drug, **independent of a change in its concentration**.

- This may result in an **enhanced response (synergism)**, an **attenuated response (antagonism)** or an abnormal response.

*في محاضرة ١١ شرحصم *

نتيجة جمع تأثير الدوائين مع بعض بتكون نتيجة الجمع انو الاثنين يكملو الآكشن لبعض

PHARMACODYNAMIC INTERACTIONS

- **1-Addition or summation** : the resultant action is the algebric sum of the individual actions of the two drugs combined. In such case only half the normal dose of each drug is required to produce the desired effect. e.g. histamine and ACH on B.P. => 1 + 1 = 2

بنعطي نصف الجرعة مع تاعتة كل واحد

- **2-Synergism:** both drugs are biologically active, but when combined, the net effect is more than the sum of their individual effects e.g. 1 + 1 = 3 sulphonamide and trimethoprim.

بس اعطي معاه ادوية بعطي شغل رائع

- **3-Potentiation:** this occurs when one drug has no apparent action on one system but increase the effect of another drug on that system. e.g. barbiturates potentiate the analgesic effect of salicylates. 1 + 0 = 2

Lec 11

حكتو بسرعة لانو اخدناه

PHARMACODYNAMIC INTERACTIONS

- **4-Antagonism:** this occurs when drugs with opposing actions are given simultaneously it may be:
- Physiological antagonism: drugs with opposing actions on the same physiological system e.g. histamine and adrenaline.
- Chemical antagonism : one drug reacts chemically with an active drug to form an inactive compound e.g. heparin and protamine sulphate.
- Pharmacological antagonism:
- Competitive antagonism:
- Reversible e.g. atropine and Ach.
- Irreversible e.g. noradrenaline and phenoxybenzamine .
- Non competitive antagonism e.g. acetyl choline and hexamethonium or D-tubocurarine on autonomic ganglia.

هون ما ذكرت مثالها

short-term loss of consciousness

- Excessive fall in BP and fainting due to concurrent administration of α1 adrenergic blockers, vasodilators, ACE inhibitors.

- Increased risk of bleeding due to concurrent use of antiplatelet drugs (aspirin, clopidogrel) with anticoagulants (warfarin).

DRUG INTERACTIONS BEFORE ADMINISTRATION

- Certain drugs react with each other and get inactivated **if their solutions are mixed before administration.**

مرات لو خلطت اكثر من دوا مع بعض ← النتيجة ← يصير drug interaction

- In practice situations, these in vitro interactions occur when injectable drugs are mixed in the same syringe or infusion bottle.

Some examples are:

- Penicillin G or ampicillin mixed with gentamicin or another aminoglycoside antibiotic. → زي خلط مجموعة antibiotic مع بعض (ما بنخلطهم)

- Heparin when mixed with penicillin gentamicin/hydrocortisone.

“ It is prudent to consider the possibility of drug interaction whenever two or more drugs are prescribed to a patient, or any drug is added to what the patient is already taking”

DRUG INTERACTIONS MAY BE ANTAGONISTIC

** من الجدول ! احفظ المثال الأول و الأخير .

PRIMARY DRUG	INTERACTS WITH	RESULTING IN
SALBUTAMOL	-PROPRANOLOL	ANTIAGONISM OF BRONCHODILATION
ANTIHYPER-TENSIVES	-NSAIDS	ANTAGONISM OF HYPOTENSIVE EFFECT (Na^+ - RETENTION)
	- SELECTIVE COX 2 INHIBITORS	NO SIGNIFICANT EFFECTS ON Na
SULPHONAMIDES	-L. ANAETHETICS -(PABA)	ANTAGONISM OF ANTIMICROBIAL EFFECTS
WARFARIN	OESTROGENS	WARFARIN EFFECT ANTAGONIZED BY INCREASED CLOTTING FACTOR SYNTHESIS
OPIOIDS	NALOXONE	ANTAGONISM

Thanks