



لجان الرفعات

Pharmacology 1

MORPHINE ACADEMY

By: Dana AlHroub

MORPHINE
ACADEMY

اليوم رح نكمل موضوع ال Pharmacokinetics.

حكينا المرة الماضية عن ال Absorption، نرجع بس هيك ال Concept بشكل عام. ال Absorption معناها إنه الدواء لما ناخذه بأي طريقة، من أي Route of

Administration، بصير له عملية ال Absorption.

ال Absorption المقصود فيها إنه بيتنقل من المكان اللي دخل منه على الجسم، سواء Orally، سواء أي Injection، بأي طريقة معينة، للدم.

الكمية اللي بتوصل للدم هي اللي حكينا عنها بتكون ال Active، بتكون ال Unchanged، هي اللي بتعطي مفعول، وهي سميها ال Bioavailability، تمام؟

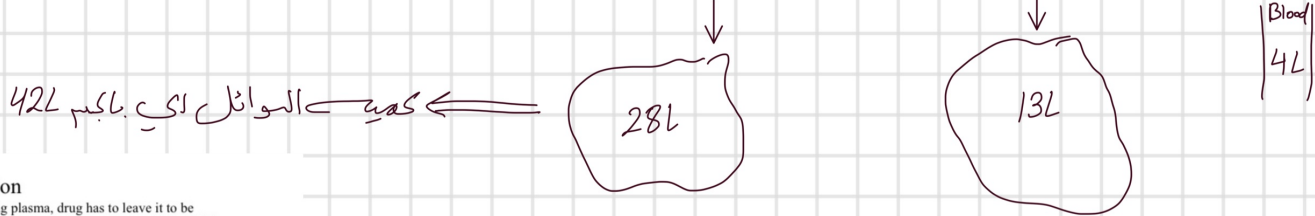
هلا الدم عشان يعطي المفعول اللي بدنا إياه لازم يوصل لـ Target Tissue، فلازم ينتقل للـ Tissue، فهي العملية بنسميها ال Distribution. فالـ Distribution هي انتقال الدواء من ال Plasma، من الدم للـ Tissue عشان يعطينا مفعول.

هلا ال Tissue شو فيه أصلاً؟

بالبداية رح يكون في عندي ال Interstitial Fluid، صح؟ وجوا الخلايا في عندي ال Fluid اسمه ال Intracellular Fluid.

فالدواء عشان ينتقل ويعطينا مفعول لازم ينتقل من الدم للـ Interstitial Fluid وبعدين للـ Intracellular Fluid، فلازم برضه اللي هو نفس الشيء اللي حكينا عنه المرة الماضية، إنه يكون الدواء عنده القدرة إنه يقدر يخترق هاي ال Membranes وينتقل.

، في عندي ال Blood، في عندي ال Interstitial Fluid، وفي عندي ال Intracellular Fluid، هذول بسميهم ال Body Compartments.



Distribution

- After reaching plasma, drug has to leave it to be distributed into the interstitial and intracellular fluids



- "Distribution is the dispersion of the drug among the various organs or compartments within the body"

DISTRIBUTION OF DRUGS

- After absorption, drug distributes to

- Interstitial fluid
- Intracellular fluid

- liver, kidney, brain, and other well-perfused organs receive most of the drug, whereas delivery to muscle, most viscera, skin, and fat is slower

طبيب، هلا عملية ال Distribution بتعتمد على عدة عوامل بتأثر عليها، ماشي؟

➢ The **rate** of delivery and potential **amount** of drug distributed into tissues depend on :

- Cardiac output
- Regional blood flow
- Capillary permeability
- Degree of binding to plasma and tissues protein
- Relative lipophilicity of the drug

➢ Well perfused organs (**liver, kidney, brain**) initially receive most of the drug

➢ Less perfused organs: (**muscles, most viscera, skin, and fat**) initially receive less drug

من أولهم اللي هو الـ Cardiac Output، ولما نحكي كلمة Cardiac Output أنا بقصد فيها اللي هو كمية الدم اللي بتطلع من القلب خلال دقيقة، ماشي؟ هي العلاقة بينها وبين الـ Distribution علاقة طردية، كل ما زادت كمية الدم اللي طالعة من القلب، كل ما كان الـ Distribution للدواء أحسن. هلا للمعلومة عشان تكونوا عارفين، هلا إحنا حبة الدواء اللي إحنا بناخذها Orally لما توصل للدم، الدواء هذا اللي وصل للدم هو بيوصل لكل أنحاء الجسم، ماشي؟ لكل الجسم، ما بروح بس على مكان معين، وبيوصل لكل أنحاء الجسم.

لما يوصل للمكان اللي بده يشتغل فيه يعطي المفعول، بس برضه يوصل لأماكن ثانية يعطينا أعراض، أعراض جانبية، ماشي؟ فهي هي فكرة الأدوية، إنه أنا الدواء بيعطيني مفعول مضبوط، بس بيعطينا Side Effects.

الـ Side Effects هاي ناتجة عن إنه الدواء بيوصل لأماكن ثانية في الجسم. ليش هو بيوصل لأماكن ثانية في الجسم؟ لأنه بيكون موجود في الدم، فهو بيمشي مع الدم بكل أنحاء الجسم. هلا كل ما زاد تدفق الدم، كل ما كان وصول الدواء للـ Tissues أسرع وأكثر.

فشخص عنده مثلاً Heart Failure، القلب ما بيضخ عنده كميات كويسة من الدم، فبيكون عنده الـ Distribution قليل، ماشي؟ هي بالنسبة للـ Cardiac Output

أول عامل

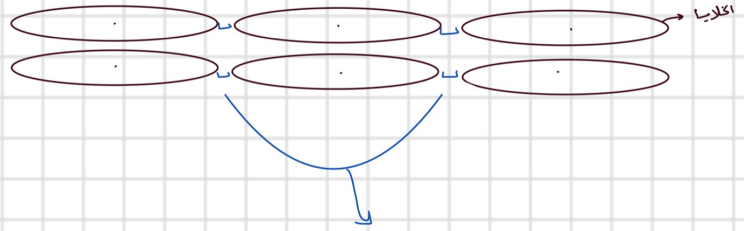
العامل الثاني اللي هو الـ Regional Blood Flow. شو المقصود بالـ Regional Blood Flow؟ يمكن حكيها قبل هيك وحكيت لكم إنه كمية الدم اللي بتطلع من القلب ما بتوصل لكل أنحاء الجسم بكميات متساوية.

في بعض الـ Tissues وبعض الـ Organs بتوصل لها كميات أكبر من غيرها، وحكيها في عنا Vital Organs زي الـ Liver وزي الـ Kidney والـ Lungs والـ Brain، وحتى عضلة القلب نفسها بتوصلها كميات أكبر من الدم مقارنة مثلاً بالـ Skin، بالـ Muscles، بالـ Adipose Tissue. وهذا شيء طبيعي، لأنه يعني طبيعي إنه الـ Liver يحتاج كمية Oxygen و Nutrients أكثر من الـ Skin مثلاً، يعني هذا شيء طبيعي، يعني مش شيء خطأ. فهذا الشيء بيعطينا كمان Indication انو الدواء لما يكون موجود في الدم، فهو مثلاً راح يوصل للـ Liver بشكل أسرع وكميات أكبر مثلاً من الـ Skin. فهذا المقصود بالـ Regional Blood Flow. فكل ما زادت كمية الدم اللي جاية أو واصلت على Organ معين، راح تيجي معها كميات من الدواء أكثر من غيره.

النقطة الثالثة اللي هو الـ Capillary Permeability، وهذا شيء خلتنا هيك بس يعني نفهمه مع بعض. شو المقصود بالـ Capillary؟ شو هو أصلاً؟ الشعيرات الدموية شو وظيفتها؟

الـ Capillary المكان اللي بتصير فيه عملية الـ Exchange، تبادل المواد ما بين الدم والخلايا. فالدم بيجي معه Oxygen، بيجي معه Nutrients، هاي بتطلع من الدم على الـ Tissues والخلايا، وبرضه إذا كان في Waste والـ CO2 يرجع للدم، وهاي اللي هي الـ Circulation الطبيعية تبعت الجسم.

طيب، الـ Capillaries إذا بتتذكروا تركيبها هي عبارة عن، بسموها طبقة أو جدار الـ Capillary هو الـ Single Cell Layer، بسموه الـ Single Cell، يعني هي خلية



ثالث عامل

هلا إذا بتلاحظوا في بين الخلايا فراغات، اللي هو هذا الفراغ
هاي الفراغات بسموها Tight Junctions، وظيفة الـ Tight Junctions هي بتنظم عملية اللي هو الـ Exchange في الـ Capillaries.

فالك Oxygen والـ Nutrients هي بتطلع من بين الخلايا هون.
طبعاً بما إنه هذا عبارة عن فراغ، ماشي؟ فالوضع الطبيعي إنه كل ما كان الفراغ هذا أوسع، كل ما كانت كمية الـ Exchange، ماشي؟ أو الـ Distribution Rate رح يكون أكثر، ماشي؟

وحتى إذا كان برضو حجم الـ Molecule الموجود في الدم حجمه كبير، فبححتاج لفراغ أكبر عشان يقدر يطلع

هاي الفراغات أو الـ Tight Junctions بتختلف ما بين Organ وما بين Organ.

يعني مثلاً في الـ Liver الـ Tight Junctions، هاي الفراغات ما بين الخلايا في الـ Capillaries كبيرة وواسعة، Wide، بسميها Wide Tight Junctions.

طيب، معناها الـ Distribution في الـ Liver راح يكون أعلى، يكون أعلى وأسرع، يعني كمية الأدوية اللي بتدخل على خلايا الـ liver رح تكون كبيره

المثال الثاني أو المقارنة مثلاً الـ Brain.

الـ Brain عنا اللي هو الـ Blood-Brain Barrier.

الـ Blood-Brain Barrier اللي هو عبارة عن Membrane ببيكون يعني حوالين الـ Brain وحوالين الـ Spinal Cord، اللي هم بسموهم، اللي هم الـ Organs تبعون الـ

Central Nervous System، الـ Brain والـ Spinal Cord.

طبعاً هذا الـ Membrane هو بعمل حماية لأي مادة تدخل على الدماغ

طيب، الـ Blood-Brain Barrier، الـ Capillaries الموجودة فيه الـ Tight Junctions اللي هي مش موجودة أصلاً، يعني هي الخلية، يعني بالـ Blood-Brain



ما في فراغ بين الخلايا، فرح تكون عنا هون عملية الـ Distribution للأدوية في الـ Blood-Brain Barrier قليلة أو ما في، ماشي؟

طبعاً لازم الدواء يكون إله مواصفات معينة رح نحكيها كمان شوي، ماشي؟ عشان يقدر يدخل للدماغ، لأنه يعني مش أي دواء بيقدر يدخل على الدماغ إلا بمواصفات

معينة، أهمها طبعاً الـ Lipid Solubility.

كل ما كانت الـ Lipid Solubility للدواء أعلى، فيتدخل على الدماغ بشكل أسرع.

هلا في عنا برضو عامل اسمه Degree of Protein Binding.

شو يعني Protein Binding

ارتباط الدواء مع البروتين.

البروتين الموجود وين؟ بالدم

طيب، هلا في عندي أنا مكونين رئيسيين للدم، ماشي؟

في عندي الـ Plasma وفي عندي الـ Cells، الـ Cells اللي هي من ضمنها الـ Red Blood Cells و الـ white

↑
درايع عامل

عندي برضه فيها مكونات، من ضمنهم أو أشهرهم الـ Albumin.

الـ Albumin هو أشهر Protein موجود في الـ Plasma، وفي عنا طبعا Globulins، وفي عنا Lipoproteins، هي برضو كمان بتكون موجودة في الدم، وهي كلها بروتينات.

إلها وظيفة، يعني البروتينات ليش بتكون موجودة في الدم أصلاً؟

هلا البروتينات الموجودة في الدم هي بتحافظ على شيء بسموه Hydrostatic Pressure، إنه أنا بحافظ على فرق الضغط ما بين الدم وما بين الـ Tissues.

ليش؟ لحتى أمنع السوائل الموجودة في الدم إنها تنتقل. هاي وظيفة البروتينات الموجودة في الدم.

الأهم من هيك إنه هاي البروتينات اللي موجودة في الدم ما بتطلع من الدم، يعني صعب جداً تلاقي Albumin مثلاً موجود في الـ Tissue.

إذا لقيت Albumin موجود في الـ Tissue معناه الجسم فيه مشكلة، يعني زي مثلاً المريض اللي بيبكون في عنده، بقول لك عنده Proteinuria أو Albuminuria، يعني إنه بيبكون مع الـ Urine في كميات Protein، معناه الـ Kidney فيها مشكلة.

اللي ما بخلي البروتينات تطلع من الدم للـ Tissues هي إنها حجمها كبير. صعب انه يخترق اي غشاء

طيب، هلا لما بلشت الأدوية تدخل على الجسم واخترعوا أدوية، صار في أدوية كيميائية وتدخل على الجسم، اكتشفوا إنه في كمية من الدواء لما توصل على الدم ترتبط في البروتينات اللي موجودة في الـ Plasma.

وهذا الشيء شو بآثر على؟ فعالية الدواء.

فالكمية من الدواء اللي بترتبط على الـ Albumin مثلاً الجسم ما بيسفيد منها.

ليش؟ لأنه ما بصير Distribution أصلاً، يعني أنا جببت الدواء ربطته على الـ Albumin، إذا الـ Albumin ما يقدر يطلع برا، معناه الدواء By Default مش رح يقدر يطلع، رح يظل موجود في الدم، تمام؟

هلا قدرة ارتباط الأدوية على الـ Albumin أو على الـ Proteins اللي موجودة في الـ Plasma مختلفة، يعني في بعض الأدوية بترتبط بكميات كبيرة، وفي بعض

الأدوية بترتبط بالبروتينات بكميات قليلة، حسب الـ Chemical Structure للدواء

فمثلاً عندي أنا دائماً بحب أعطي هذا المثال، اللي هو مثال على دواء اسمه Warfarin.

الـ Warfarin هو واحد من الأدوية اللي بسميهم Anticoagulant اللي هي زي مضادات التجلط في الدم.

والـ Warfarin هو واحد من أقدم الأدوية، يعني الـ Warfarin عمر الدواء 70 أو 80 سنة، ماشي؟ ولسه يستخدم لحد الآن.

الـ Warfarin عنده مشكلة إنه هو بيرتبط بالـ Albumin بالذات بنسبة 99%.

يعني أنا عندي لما الدواء، لما الـ Warfarin يوصل للدم، طبعا هذا بعد الـ Absorption وبعد الـ First-Pass Metabolism، ماشي؟

فالكمية اللي وصلت للدم، يعني اللي هو الـ 99%، Bioavailable Quantity، منها بترتبط على الـ Albumin.

رح نلاقي الـ Albumin كله، كله Warfarin.

فأنا عندي 99% من هاي الكمية هي رح ترتبط على الـ Albumin، بظل عندي إنه في 1%، هدول بسميهم Free.

هلا أنا ما عندي مشكلة بهاد الموضوع، ماشي؟ لأنه الـ 1% هدول هم كافيات بصير لهم Distribution ويروحوا على الـ Tissue ويعطونا المفعول اللي إحنا بدنا إياه.

فالـ 1% هدول الـ Free هم كافيين، ماشي؟

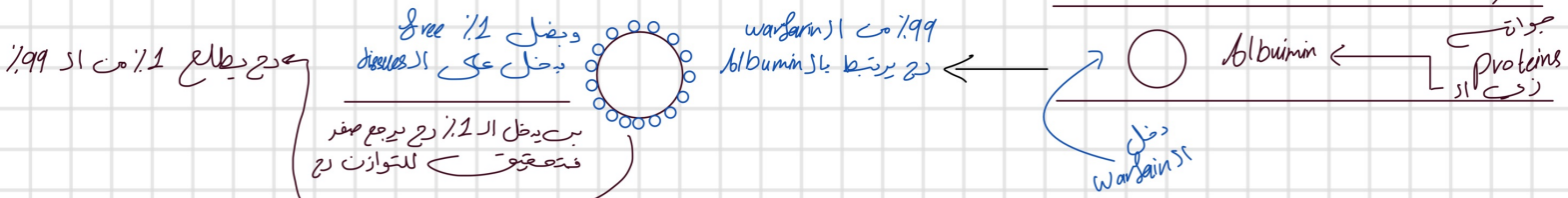
دائماً عمليات الـ Distribution العامة هي عمليات Reversible، يعني بتروح بالاتجاهين. شو يعني؟

يعني أنا عندي الـ 1% هاي لما تدخل على الـ Tissues رح تصير شو؟

1% لما تدخل على الـ Tissues شو رح تصير هون بالدم؟ صفر، صفر صح، 0%.

هلا لما هون تصير 0%، فجزة من الـ Warfarin اللي موجود على الـ Albumin رح ينفك ويتحرر، ماشي؟ لحتى يغطي النقص اللي صار بـ 1%. فهي زي كأنها

معالجة دهانتا، متانة



رح يخطر ببالكم سؤال: طيب أنا شو استفدت من الكمية هاي كلها؟ وهل فعليًا الـ 1% كافية ولا لا؟

هذا الشيء كليته بيكون أصلاً معمول عليه دراسات ومحسوب قبل ما الدواء يكون Approved ويكون يعني موجود في الصيدليات ويقدر الناس يستخدموه، ماشي؟ فانا لما أعطي جرعة مثلاً من الـ Warfarin 10 mg، أنا بعرف إنه رح يمر في مرحلة Absorption، وراح يمر في مرحلة الـ First-Pass Metabolism، وجزء منه رح يرتبط بالبروتينات، والجزء المتبقي هو رح يعطينا مفعول، ما في مشكلة.

هلا نفترض أخذت آخر حبة من الـ Warfarin ويعيدها خلص وقفت الدواء، ماشي؟ هلا الكمية هاي رح تظل موجودة، بس رح تكون أقل من الـ Minimum Effective Dose.

يتذكروا الـ Minimum Effective Dose؟

أيوه، الـ Minimum Effective Dose رح تكون أقل منها، يعني الدواء رح يظل موجود بس ما إله تأثير فعرفنا شو الـ Protein Binding، ماشي؟ وطبعاً هذا الحكي يعني إحنا هون ضربنا مثال على الـ Warfarin، هو دواء إحنا أخذناه كمثال، بس هذا الحكي بصير مع كل الأدوية.

كل الأدوية اللي بتدخل على الجسم في جزء منها بيرتبط بالبروتينات اللي موجودة في الـ Plasma، بس اللي بيختلف اللي هو الـ Extent of Binding، يعني ممكن والله دواء يرتبط بنسبة الـ 1% بس، وهذا الحكي بيكون Already يعني محسوب من الجرعة المعطاه ماشي؟

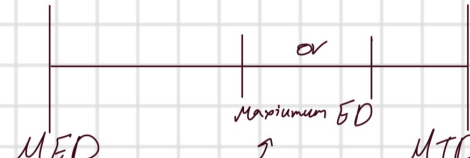
هلا دائماً نتذكر مع بعض كميات الـ Albumin أو البروتينات الموجودة في الدم أو في الـ Plasma هي كميات محدودة، يعني كميتها محدودة مش لا نهائية، ومناطق الارتباط عليها كمان محدودة، فهمتوا علي؟

يعني مثلاً لو أنا إجيبت أعطيت مريض Warfarin بدل الحبة حبتين مع بعض، هل بضل نفس الـ Effect؟ بزيد التأثير الارتباط ما يزيد طبعاً، فإذا ما زاد الارتباط شو رح يصير؟
رح يزداد الـ Free.

عنا في الـ Therapeutic Index

و المقصود فيه لأي دواء هو الـ Concentration اللي ما بين الـ Minimum Effective Dose، والمقصود بالـ Minimum Effective Dose اللي هو الجرعة اللي الدواء بعطي عندها أقل تأثيرا الـ Minimum toxic dose

فهلا الجرعة الي هي بتعطينا Effect، ماشي؟ وبنشوف منها مثلاً المريض والله لما ياخذ الدواء فهو فعلياً تحسن عليها، هاي الجرعة هي بتكون ما بين الـ Minimum Effective Dose والـ Minimum Toxic Dose، بهذا الـ Range، ماشي؟ هذا لا يعني إنه هاي الجرعة هي ما بتعطي Side Effects، ماشي؟
يعني الجرعة المحددة واللي المفروض تنعطى للمريض واللي هي بتعطينا أحسن نتيجة مش إنه هي Zero Side Effects، ماشي؟ هي بتعطينا Side Effects، بس طبعاً بيكون الـ Minimum



طبيب، هلا الـ Maximum Effective Dose، الـ Maximum Effective Dose هي راح تكون مثلاً بنص المنطقة هاي أو قريبة من المنطقة.

هلا ما بصير أحكي، ماشي، عن جرعة إنها Effective وهي نفس الوقت.

الـ Beta Blockers هو واحد من مجموعات الأدوية اللي بستخدمها لعلاج الـ Hypertension، وتستخدم أصلاً كمان لتنظيم ضربات القلب، ممكن نستخدمها للغدة، إلها استخدامات كثيرة، بس مين اللي على الـ Cardiovascular System؟ الـ Beta Blockers.

طبغاً راح نشرحها وناخذها بالمادة.

الـ Beta Blockers في منها نوعين، نوع بسميه Non-selective Beta Blocker.

ليش؟ لأنه أنا في عندي Beta في الجسم، في Beta Receptors، في Beta 1 و Beta 2 و Beta 3، ماشي؟

فلما نحكي إنه هذا الدواء Non-selective، هو بيرتبط على الـ Beta 1 Receptors و الـ Beta 2 Receptors و الـ Beta 3 Receptors، ماشي؟
معناها هذا الدواء لما أعطيه للمريض هو رح يرتبط على ثلاث أنواع من الـ Receptors هذول.

طبيب، هلا هذا الدواء متى ممكن يبيلش يعطيني مفعول؟

لما يرتبط على عدد كافي من الـ Beta Receptors، عدد كافي، ماشي؟

طب متى ممكن يعطيني الـ Maximum أو Maximum Effect؟

لما يرتبط على كل الموجودة في الجسم.

يعني أنا عندي في الجسم 5000 Receptors، هذول Beta Receptors، تأثير الدواء ببيلش لما يرتبط على 2000 منهم، فهذا أنا عندي الـ Minimum Effective Dose.

متى باخذ الـ Maximum؟ لما يرتبط عليهم كهم.

طبيب، لو أعطيت جرعة أعلى كمان، فهو ارتبط على كل الـ Beta Receptors الموجودة في الجسم، الكمية المتبقية وين راح تروح؟

فانض، ممكن ترتبط على Receptors ثانية ما إلها علاقة وتعطينا Toxic.

فهي المقصود أو الفرق ما بين الـ Maximum Effective Dose و الـ Toxic.

الـ Warfarin زي ما حكينا رح يرتبط على الـ Albumin بنسبة 99% و 1% Free، هاي من حبة الـ Warfarin اللي هي الجرعة الطبيعية اليومية.

لنفترض إجا مريض أخذ حبتين مع بعض، هيك قرر إنه ياخذ حبتين مع بعض

شو بصير بالارتباط هون؟ ما راح يزيد.

ليش؟ لأنه خلص هو مشغول بالـ 99% تاعون الحبة الأولى فالكمية الـ Free رح تصير أعلى بكثير.

رح يصير يعطينا الدواء مفعول أكثر و Toxic Effect أكثر، ماشي؟ تمام.

زي ما حكينا كمية الـ Albumin الموجودة في الدم محدودة، وقدرة الأدوية على الارتباط محدودة، يعني عند حد معين بصير في عنا Saturation وخلص، فأى كمية زيادة رح تيجي رح تكون Free.

طبيب، لو إجبنا أنا مع الـ Warfarin أعطيت Aspirin، طبغاً الـ Aspirin كمعلومة هو بيرتبط على الـ Albumin بنفس المواقع اللي بيرتبط عليها الـ Warfarin، تمام؟

رح يصير بينهم شو؟ Competition، Competition.

رح يجي أنا عندي الـ Aspirin رح يصير يتنافس مع الـ Warfarin على مناطق الارتباط، فشو بصير هون؟

إنه جزء من الـ Warfarin رح يبطل مرتبط، يتحرك ويرتبط مكانه شو؟ Aspirin.

فأنا هون شو صار عندي؟ زيادة بنسبة الـ Free، زيادة بنسبة الـ Free.

طبيب، زيادة بنسبة الـ Free، لنفترض إنه الـ Aspirin زود نسبة الـ Free تبع الـ Warfarin كمان الـ 1%، يعني بدل الـ 1% هي صارت الـ 2%، في مشكلة؟

الـ Warfarin الـ 1% Free هي اللي بتعطيني المفعول في الجسم، ماشي؟

يعني بالوضع الطبيعي لما مريض ياخذ حبة Warfarin عشان ياخذ المفعول منه، هو بيبكون جاي من الـ 1% Free بس، ماشي؟

أيوه، فلما أعطي Aspirin مع الـ Warfarin، الـ 1% هاي تبع الـ Warfarin صارت الـ 2%.

يعني زي كاني ضاعفت الكمية لأنو الواحد بالميه هي كمية كافية المفروض ما أزيدوها لأنو إنت هون ضاعفت الكمية، ضاعفت مفعول الـ Warfarin، معناته نقلت الـ Warfarin من الـ Effective

Dose الـ Toxic Dose، ماشي؟

فلذلك ما بصير نعطيهم الاثنين مع بعض وهاي من الأشياء الي هي بتندرج تحت عنوان اللي هي Drug-Drug Interaction، وهذا Drug-Drug Interaction لازم إنتوا يعني الجملة هاي رح

تصير تسمعوها كثير، وكثير بتعرفوا إنه في أدوية ما بتصير تتعطى مع بعض أصلاً.

أحد الأسباب طبيعياً، في إلها أسباب كثير إنه ليش ما بصير أعطي دواء مع دواء، أحد هيا الأسباب اللي هو التنافس على البروتين.

نرجع نأكد، هلا عملية الـ Protein Binding هي بتكون محسوبة، يعني لما دواء يكون مكتوب إنه والله الجرعة تبعته 10 mg ثلاث مرات في اليوم، محسوب من ضمنها كميات الـ Binding

من كمان العوامل اللي بتأثر على الـ Distribution اللي هي Lipophilicity، وهيا قاعدة عامة، كل ما كان كمية أو كل ما كان الدواء ذاتبيته في الدهون أعلى، كل ما كان الـ Distribution أعلى.

بيدخل لكل أجزاء الجسم

الهدف إنه إحنا نوصل لمرحلة اللي هي Amphipathic، إنه جزء بذوب بالملي وجزء بذوب بالدهون.

Volume of distribution (Vd)

• Fluid volume that is required to contain the entire drug in the body at the same concentration measured in the plasma at time zero.

• Importance : it can be useful to compare the distribution of a drug within the volumes of the water compartments in the body

خاصة عامل

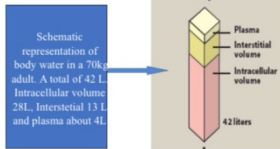
صغيلة بهوضوح الـ Volume of distribution مارج نخل فيه بشكل كبير

اول شي بالـ Plasma، إذا الدواء وصل للدم وبعدين ما عنده القدرة إنه يطلع من الدم للـ Tissues، فرح يضل موجود في الدم، معناها الـ Volume of Distribution الـ، اللي هي حجم الدم، اللي هو أو حجم الـ Plasma، اللي هي كم؟ 4 لتر. فينحكي إنه هذا الدواء الـ Volume of Distribution الـ 4 لتر.

إذا الدواء عنده القدرة بس إنه يطلع من الدم للـ Interstitial Fluid، فرح تكون كميات الدواء موجودة في الدم والـ Interstitial Fluid، فرح يكون الـ Volume of Distribution الـ 4 زائد 13.

إذا الدواء الـ Distribution الـ أعلى، فرح يطلع من الدم للـ Interstitial Fluid والـ Intracellular Fluid، فرح يكون الـ Volume of Distribution الـ 42 تقريباً 42 لتر، يعني هو بيبكون أعلى الـ Distribution للأدوية. بس هاد اللي بدي ياكم تعرفوه من هذا الموضوع

Water presence in various body compartments :



هلا زي ما في بروتينات موجودة في الدم والدواء بيرتبط فيها، في بروتينات كمان موجودة في الـ Tissue والدواء ممكن يرتبط فيها

Plasma Proteins

- Albumin is a major carrier for acidic drugs
- α_1 - acid glycoprotein binds basic drugs
- Plasma protein acts as a reservoir

- The binding is usually reversible and non specific Therefore many drugs may compete on Albumin binding, resulting in a noticeable displacement of one drug by another (warfarin)
- Protein binding affect drug excretion through the kidneys, its transport and metabolism

↑

هذا الـ Chart أو الـ Scheme، ماشي؟ يعني هيك بس بوضح لنا إنه أنا الدواء لما يكون موجود في الـ Plasma، جزء منه رح يكون مرتبط مع البروتينات الموجودة في الـ Plasma، وجزء منه رح يكون Free، وزى ما إبتوا شافين هيا العملية Reversible، بتروح بالاتجاهين لحتى نحافظ على توازن معين.

هلا الـ Free Drug هو إله القدرة إنه ينتقل للـ Tissue.

جوا الـ Tissue برضه راح يكون في عندي Protein Binding وراح يكون في عندي Free Drug.

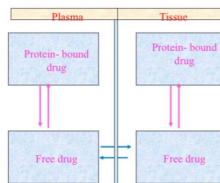
الـ Free Drug هذا اللي جوا الـ Tissue هو اللي بعتطينا مفعول، ماشي؟ هيا الكمية هي اللي بعتطي مفعول

Vd

- $V_d = \text{Dose} / C_p$
- Water soluble drugs will reside in the blood, and fat soluble drugs will reside in cell membranes, adipose tissue and other fat-rich areas.
- Drugs distributed mainly in plasma will have lower Vd values compared to drugs distributed mainly in tissues

- Volume of Distribution also relates to whether a drug is Free / protein bound
- Drugs that are charged tend to bind to serum proteins.
- Protein bound drugs form macromolecular complexes that cannot cross biological membranes and remain confined to the bloodstream.

Reversible drug binding to albumin is critical to effective drug distribution



The free drug concentration gradient drives transport across the membrane.

• A large variety of drugs ranging from weak acids and weak bases bind to plasma proteins.

• Binding to other plasma proteins (e.g., lipoproteins and globulins) occurs to a much smaller extent.

Protein Displacement

• For example, displacement of unconjugated bilirubin from binding to albumin by the sulfonamides and other organic anions is known to increase the risk of bilirubin encephalopathy in the newborn

• Note that drugs are active in the unbound form.

طبيب، هذا الشيء ببوصلنا لنقطة، في قبل شوي حد حكي إنه الدواء بيطول بالجسم مثلاً. هلا بنأخذها دائماً قاعدة، الدواء عشان يطلع من الجسم لازم يكون Hydrophilic. هلا الدواء، معظم الأدوية بتطلع عن طريق السوائل، بتطلع من الجسم، وأهمها الـ Urine. فأني شيء عشان يقدر يطلع مع الـ Urine لازم يكون بذوب بالماء، ما بيفع دهون تطلع مع الـ Urine، لازم يكون... لازم يكون Polar. فذلك أصلاً الدواء إذا كان Lipophilic عشان الجسم يقدر يتخلص منه لازم يودي وين؟ على الـ Liver. بالـ Liver بتصير فيه عمليات Metabolism بتحول الدواء من Lipophilic لـ Hydrophilic وبعدين بطلع، تمام، ممتاز، متففين. هلا في بعض الأدوية اللي هي بتكون Highly Lipophilic، Lipophilic يعني بتكون بتدوب بالدهون بشكل كبير كثير، فحكيها هذول أصلاً الـ Distribution إلهم أحسن، وأعلى، والـ Effect تبعهم بيبين بسرعة، بس وين المشكلة؟ المشكلة إنه تعال نطلعها من الجسم، إخراجهم من الجسم رح ياخذ وقت. كل ما كان الدواء Lipophilic أكثر، كل ما ظل موجود في الجسم لفترة أكثر رح يتخزن في الـ Adipose Tissue أو في الـ Lipid، يعني وين ما في دهون في الجسم رح يجي الدواء يتخزن فيه. وين المشكلة هون؟ المشكلة إنه الدواء عشان تقدر نسحبه ونوديه على الـ Liver بحتاج الدم، يعني هو بيطلع مع الدم أصلاً. كميات الدم اللي بتوصل للـ Adipose Tissue قليلة، ماشي؟ فرح تصير كميات الدواء اللي موجودة مخزنة في الـ Adipose Tissue بتطلع من الـ Adipose Tissue على الدم بشكل بطيء. فهذا الموضوع ممكن ياخذ أيام، ممكن ياخذ شهور، ممكن ياخذ سنين، ماشي؟ إنه الدواء موجود في الجسم. بس في فرق انتبهوا بأخذ وقت أكثر ليطلع مش معناته إنه حيضل يعطي مفعول يعني هو أثيره خلص ولكن لسا ما طلع من الجسم هلا رح نضرب أمثلة نتفاجؤوا فيها. أول مثال، في الـ Antibiotic اللي هو الـ Azithromycin. الـ Azithromycin أو اللي هو بسميه اللي مشهور كثير بالصيدلية اسمه Zomax. الـ Zomax أصلاً لما تفتح علبة الـ Zomax فيها ثلاث حبات Antibiotic، بتأخذ أول يوم حبة، ثاني يوم حبة، ثالث يوم حبة. بعد آخر حبة أخذتها عشان الـ Azithromycin يطلع كامل من الجسم بده 10 أيام. بعد 10 أيام بكون الجسم تخلص منه 100%. هذا لا يعني ها إنه خلال العشر أيام رح يظل في مفعول للدواء في الجسم، لأنه بيبكون الكمية اللي موجودة هي أقل من الـ Minimum Effective Dose، لكن في كميات من الدواء لسه موجودة في الجسم. ما بتأثر لكنها موجودة هسا رح أضرب لكم مثال وين هذا الحكي ممكن يأثر، ماشي؟ في بعض مثلاً أدوية الـ Cancer كمان، في دواء اسمه لاتفويولين، هذا الدواء بعد آخر جرعة المريض بياخذها، بعد 18 شهر لسه في كميات موجودة يعني قاعد تحكي عن سنة ونص. المثال الأقرب واللي كلياتنا إحنا بنعرفه اللي هو الـ Roaccutane. الـ Roaccutane اللي هو Isotretinoin، يعني هو أحد أشكال الـ Vitamin A، اللي هو بستخدموه لحب الشباب. هلا الـ Roaccutane لما يجي مريض على الصيدلية بده يشتريه، فإحنا بنسأله عدة أسئلة وبنعطيه بعض النصائح. بنسأله هل عملت مثلاً Liver Test؟ مثلاً لأنه هو بصير الـ Metabolism في الـ Liver، فلأزم يكون الـ Liver بشكل جيد عشان يعمل الـ Liver Function طبيعي عشان يقدر يتخلص من الدواء. طبعا حامل ممنوع تاخذه أو، متزوجة و مثلاً في مخطط للحمل، فلما إحنا نحكي لها مجرد ما تاخذي الدواء، من آخر حبة أخذتها بتستتي ست أشهر الست أشهر هذول ليش؟ لأنه يطلع، عشان يقدر الجسم يتخلص من الدواء، الدواء موجود في الجسم بس هل رح يكون إله تأثير وشو تأثيره على الجسم؟ الـ Roaccutane مثلاً، هلا الـ Roaccutane خلال ست أشهر، اللي هو من آخر حبة أخذناها، مش نقعد ست أشهر عشان الدواء يطلع من الجسم. الست أشهر هذول الدواء بيبكون موجود في الجسم، بس الكمية اللي موجودة هي أقل من الـ Minimum Effective Dose، فما راح يعالج شيء. بس وين المشكلة؟ إنه ممكن يأثر. هاي الكميات البسيطة اللي فعلياً ما بتأثر على جسم الأم أو جسم المرأة المتزوجة، لما بصير في حمل خلال هاي الفترة، هاي الكمية بالنسبة للجنين اللي ببطنها كبيرة، يعني هاي الكمية قليلة بالنسبة لحجمها وبالنسبة لعمرها، بس بالنسبة للجنين اللي ببطنها عمره أيام أو أشهر، هاي الكمية كثير كبيرة. فحتى الكمية القليلة هاي إذا دخلت على جسم الطفل رح تعمل عنده ممكن تشوهات، ممكن يعني ضعف بالنمو، رح تعمل عنده مشاكل، يعني رح ينولد الطفل فيه مشاكل، هاي المشاكل رح تضل معه طول عمره. فهذا المقصود إنه والله الدواء لما يكون موجود في الجسم شو ممكن يكون تأثيره؟ هلا لما يكون الدواء بجرعات قليلة، أو خلينا نحكي بـ Concentration مش بجرعة، Concentration قليل بالجسم، على الأغلب ما إله تأثير، لكن ممكن يأثر على يعني امرأة حامل أو مرضعة زمان كان في دواء اسمه Thalidomide، زمان، هذا القديم يعني، كان مكتوب عليه إنه مسموح للحامل. هاي الشغلالات بالخمسينات والاربعينات، ماشي؟ كانت لسه الأمور مش متطورة، ماشي؟ فكانوا ياخذوا، أخذوا الحوامل هذا الدواء، كل الأطفال اللي انولوا إجت عندهم الإيد يا إما مش موجودة، واحدة من الإيديين مش موجودة، أو هيك جاية صغيرة يعني. وهذا طبعا ظل مع الناس كلهم. وأصلاً بالنسبة لهذا الموضوع، الحوامل يعني في كثير من الأدوية أصلاً لحد الآن مش معروف امنه أو لا لأنها لسا لازم يصير عليها اختبارات طبيب، فالدواء لما يتخزن في الـ Adipose Tissue هذا بسميه زي كأنه Reservoir. شو يعني؟ خزان، أو تخزن بمخزن. كمان من ضمن الأماكن اللي ممكن الدواء يتخزن فيها Bone، Bone هو ما بتخزن جوا الـ Bone، الـ Bone لا. هلا أنا عندي هاي العظمة مثلاً، فالدواء بيجي يرتبط عليها من برا هيك، هاي العملية بسموها Adsorption فهو بيرتبط مع العظم. هلا العظم أكبر كمية مكوّن فيه اللي هو Calcium، معناها الدواء إله القدرة على الارتباط على الـ Calcium بكميات كبيرة. من الأمثلة المشهورة اللي هو في عنا Tetracycline، Tetracycline هو برضه كمان Antibiotic، مع الـ Calcium. فلما يجي مثلاً مريض على الصيدلية بده Tetracycline مثلاً، فبنحكي له إنه ممنوع تاخذه مع الحليب أو أي مشتقات لبنية وممنوع للحامل والمرضع أصلاً، وبنحكي له كمان إنه رح تشوف إنه بعد فترة أسنانك صار لونهم أصفر. فهذا اللي بخلي كمان الدواء يظل فترات أطول في الجسم، اللي هو ارتباطه مع الـ Calcium

Tissue Binding

- Many drugs accumulate in tissues at higher concentrations than those in the extracellular fluids and blood as in (Azithromycin) (10days effect)
- Tissue binding can serve as depot (Reservoir), allowing sustained drug release into the circulation
- Tissue binding of drugs usually occurs with cellular constituents such as proteins, phospholipids, or nuclear proteins and generally is reversible

Fat As a Reservoir

- In obese persons, the fat content of the body may be as high as 50%, however, in lean individuals it constitutes 10% of body weight.
- 70% of the highly lipid-soluble barbiturate *thiopental* may be present in body fat 3 hours after administration
- Fat is a rather stable reservoir because it has a relatively low blood flow

Central Nervous System and Cerebrospinal Fluid

Bone

- Bone can become a reservoir for the slow release of toxic agents such as radium into the blood
- Tetracycline bone adsorption .

- The distribution of drugs into the CNS from the blood is unique
- The unique characteristics of brain capillary endothelial cells which constitute the blood-brain barrier
- the brain capillary endothelial cells have continuous tight junctions

- The lipid solubility of the nonionized and unbound species of a drug is therefore important factors for BBB penetration
- The more lipophilic, the more Centrally absorbed hence the greater the effect will be.

Example of BBB drug penetration importance

Old generation Antihistamines
:
Diphenhydramine, causes more sedation due to central blocking of H1 receptor



طبيب، نيجي على الـ Central Nervous System. حكيانا الـ Central Nervous System اللي بميزه في عنا شيء اسمه Blood-Brain Barrier. هو زي ما حكيانا الـ Barrier بحمي الـ Central Nervous System اللي هو الـ Brain، عشان نختصر على حالنا كثير، مش أي دواء بيقدّر يخترق الـ Blood-Brain Barrier ويدخل على الدماغ.

عشان الدواء يقدر يدخل على الدماغ لازم تتوفر فيه ثلاث عوامل، أهمها Unbound، Unionized، Highly Lipophilic، يعني مش مرتبط، Unionized، وLipid Soluble.

هذا الحكي هو اللي يعني بحدّد إنه هل الدواء هذا إله القدرة إنه يخترق الـ Blood-Brain Barrier ويدخل على الدماغ أو لا. طبيب، هذا الحكي معناه هل كل الأدوية مثلاً ما بتدخل على الدماغ؟ لا، في أدوية كثير بتدخل على الدماغ، من ضمنها طبعاً الأشهر اللي هي الأدوية اللي أنا بدي إياها تدخل على الدماغ، يعني أنا عاملها عشان تعطي تأثير لأنه تأثيرها هو من الدماغ، زي أدوية الـ Antidepressants أو أدوية الاكتئاب والأدوية النفسية، هاي كلها لازم تدخل على الدماغ عشان تعطي مفعول، غير هيك مش مهمة.

أدوية الـ Parkinson's مثلاً كمان رح نأخذهم إن شاء الله بـ Pharma، هاي الأدوية. طبيب، هل في أدوية ثانية شغلها برا الدماغ بس ممكن تدخل على الدماغ وتعطينا Side Effect؟ طبعاً، من أشهرهم اللي هي الـ Antihistamines، اللي هم أدوية الحساسية.

أدوية الحساس تأثيرها بالـ Histamine Receptors اللي هي موجودة بكل مكان غير الدماغ فهي الـ Antihistamines، يعني أول ما عملوها طبعاً اللي هي مجموعة الأدوية اللي هلا بنسميها First Generation Antihistamines، يعني اللي هي الأدوية القديمة من الـ Antihistamines.

هلا كـ Antihistamines، كمضاد حساسية، أدوية قوية زي الـ Allerfin اللي هو Chlorpheniramine. آه، الـ Allerfin لما المريض يأخذه للحساسية ممتاز، خفف الحساسية، بس وين المشكلة؟ إنه المريض بأخذه حبة من هون، بعد ساعة لأقيه نام، بيبعس كثير.

Sedative Effect، بسميه Sedative Effect. طبعاً حاولوا حل المشكلة إنه طلّعوا مجموعة أدوية ثانية بسموهم Second Generation Antihistamines، زي الـ Cetirizine، زي الـ Loratadine، وفي الـ Fexofenadine.

هاي الأدوية زانبيتها في الدهون أقل، فقدرتها على الدخول على الدماغ رح تكون أقل، فالـ Sedative effects بكون أقل طبيب دكتور، اللي بيوصل لمرحلة ببطل يحس بالنعسة؟ ببطل يحس بالنعس لما يأخذ، لما يأخذ الـ Allerfin، ما بشغل؟ شو صار في عنا؟ Tolerance. شو يعني؟ إنه الجسم بطل يستجيب.

يعني لازم يتركه فترة طويلة بعدين يرجع يأخذ منه يرجع يحس فيه. هذا الـ Tolerance رح نحكيه، يعني شو يعني كلمة Tolerance وليش بتصير. زي المضادات الحيوية؟ لا، هذاك Resistance، ما إلها دخل.

المضادات الحيوية بصير إلها Resistance، الـ Resistance هي مش من جسم الإنسان، من البكتيريا نفسها، يعني البكتيريا بتصير تقاوم المضاد الحيوي. و لاحقاً رح نشرح هاد الموضوع

Placental Transfer of Drugs

- Lipid solubility
- Extent of plasma binding
- Degree of ionization of weak acids and bases

آخر شيء رح نحكيه اليوم اللي هو على موضوع الـ Pregnancy. زي ما بنعرف، زي ما حكيانا قبل شوي إنه في مجموعة كثير من الأدوية بنحكي إنه ممنوع المرأة الحامل تأخذهم. ليش؟ لأنه ممكن جزء منهم ينتقل من دم الأم لدم الطفل، ياتر على الطفل على نموه على شكله ...

هلا بس سوالي، طيب دم الأم بيمختلط مع دم الطفل ولا لا؟

لأما بيمختلط

طيب ليه حكينا إنه ممكن يتأثر

ما هو شو اللي بصير أصلاً؟ كيف؟

ماشى، هلا الجنين بيطن أمه، ماشى؟ الجنين بيطن أمه، هل عنده رئتين بتنفس؟

لا بتنفس من أكسجين الأم

والـ Nutrients هو بياخذها من أمه، بس ما بصير اللي هو تفكر إنه والله دم الأم نفسه يفوت على جسم الطفل وبعطيه، هذا الحكي مش موجود أصلاً.

لو الحكي هذا موجود، كان كلنا نفس دم امنا

هاي أول شغلة.

الشغلة الثانية، لو أصلاً صار في خطأ مثلاً وإنه الدم اختلط مع بعضه، يا الطفل يموت أو بتصير في مشكلة، ماشى؟

لأنه إذا كان نوعية دم الطفل تختلف عن نوعية دم الأم رح يصير في عنا مهاجمة

فدم الطفل يعني زي ما ذكر القرآن إنه بتكون دم الدم اللي ربنا خلقه فيه.

ربنا الدم خلقه، بعدين ما هو أصلاً الطفل يعني بشكل طبيعي هو جاي من الأم والأب، فرح تكون جيناته Mix، ما رح تكون 100% زي جينات الأم.

أنا فهمت بختلط إنه تغذية، التغذية تبعت الطفل من دم الأم هيك.

هلا الطفل لما ينولد أو لما ينخلق نطفة ثم علقه ثم مضغة، ماشى؟

هلا قبل الولادة، أو عفواً، قبل الحمل أصلاً الرحم شهرئاً، ماشى؟ بتجهز لحمل، صح؟

لما ما يصير في حمل بتصير في عنا الـ Menstrual Cycle.

هي يعني المفروض هاي الأشياء تكونوا فاهمين ليش بتصير الـ Menstrual Cycle، لأنه بتتكون

بطانة جوا الرحم، هاي البطانة بتكون جاهزة إذا صار في حمل بتكون جاهزة.

البطانة هي اللي إحنا بنحكي عنها اللي هي جزء منها اللي هي الـ Placenta أو المشيمة، صح؟

هلا المشيمة هي عبارة عن زي قطعة دائرية هيك، ماشى؟

بتكون ملتصقة بجدار الرحم، وفي عبارة عن Tube كبير اللي هو الحبل السري مربوط بين؟ بسرة الطفل.

فهي زي نقطة يعني اتصال ما بين الطفل، و ما بين الأم.

الحبل السري شو في جواه؟

مش إنه حبل فاضي جوا، هو حبل فيه Arteries وفيه Veins، ماشى؟

ففي عنا Arteries وفي عنا Veins، يعني إنت لما تفتح الحبل السري رح تشوف إنه في جواته شرايين وأوردة.

هاي الشرايين والأوردة هي بتنقل الدم.

الدم أي دم؟ بس دم الطفل، الجنين.

هذا الدم تبع الطفل بيطلع عن طريق الـ Umbilical Vein، بسموه Umbilical Vein.

ليش؟ لأنه الدم تبعه لما يطلع من جسمه يكون محمل CO2، فهو بوصل لهاي المنطقة.

هاي المنطقة اللي هي المشيمة، فيها Villi بسموها، يعني أشياء زي نتوءات هيك، فدم الطفل بينتشر هون، ماشى؟

ودم الأم بكون على الجاه الثانيه بصير Exchange، بصير في عنا Exchange بهاد الحاجز، فيياخذ Oxygen وبيياخذ Nutrients ويطلع الـ CO2 والـ Waste

لدم الأم.

والأم هي بتتصرف بعدين، وبنزل باللي هو الـ Umbilical Artery بسميه، و يرجع للطفل.

ف دم الأم و الطفل ما بيمختلطوا

طيب لعاد كيف بنحكي الدوا بأثر بالجنين؟

هلا لما يكون دم الأم فيه هون أدوية، فيه دواء، إذا كان الدواء هذا قادر إنه يخترق هذا الجدار اللي جوا المشيمة، معناته يقدر، رح يقدر يفوت على الجنين.

طبعا عشان الدواء يقدر يفوت يخترق هذا الجدار لازم يكون Lipophilic، لازم يكون Unionized، ولازم يكون Unbound، تمام

لما نيجي نحكي مثلاً Paracetamol آمن للحامل، Vitamins، وبعض المضادات الحيوية، بعض المضادات الحيوية آمنة.

وهاد اخر موضوع بالمحاضرة السلاية الى هنا
مش داخل جالامتحان