Artery Academy

Done by Mariam

التاريخ : / / موضوع الدرس : .....

بداية المحاضرة .. مراجعة عن Potency @ efficacy =>

- Potency :- ability to produce an effect.

بنقدرها عن طريق EC50

- Efficacy :- ability to elicit a response when drug interact with a receptor.

حكينا بتعتمد على => concentration of drug ! number of drug-receptor complexes formed ؟

* عشان يصير عنا response لازم يصير عنا ligand binding to receptor ووحد الligand ممكن يكون عبارة عن agonist أو antagonists .

Block for response receptor ← لبد يكون ← same response for activation receptor ← بدي يكون

* مهم نعرف إنه Primary action of antagonist الي إنه يكون inactivating receptor (Block)

- أنواع الـ antagonist هي:

① chemical antagonists:- يعني certain drug مرتبط على antagonist الي بيكون هاد الـ antagonist بيكون عبارة عن anticlote أي بيجلطم وقت يكون action الـ unactivate في عنا toxicity لدوا معين، كيف؟ عن طريق إنه الـ chemical antagonist هاد ارتبط وعمل binding على الدوا وبثبّط الـ response إله، أمثلة:

كالـ heparin ← Protamine sulfate يُعتبر anti clote إله.

وكمان الـ morphine ← Naloxone يُعتبر anticlote إله.

" " " charcol الـ ← acetaminophen "

صورة هاد الارتباط على الدوا نفسه مش الـ anticlote receptor دورها هون تعمل inhibition الـ response of drug.

[2] Physiologic antagonists:-

بدنا نتخيل إنه عنا 2 receptor ⇐ الأول ارتبط فيه endogenous ligand والثاني ارتبط فيه الـ Physiologic antagonist ← هيدا هاد inhibition عم يعمل على other receptor يعني لأول مرة فهمتوا ؟ لهيك لـ receptor أوضح مثال على هاد النوع هو عنا الـ glucocorticoids وقت ترتبط بالـ receptor رح تزيد من مستوى الـ glucose في الدم فكمان تعمل administration للإنسولين ، فبدي الإنسولين ويرتبط بـ other receptor ويعمل uptake للجلوكوز داخل الخلايا فبالتالي بقلل مستوى الجلوكوز ، (زي كيف الإنسولين عمل inhibition لـ receptor الأول) رغم إنه كنا بنشتغل على ← [2] receptor ، إلا إنه حطينا على النتيجة إلي بدي إياها

[3] Pharmacologic antagonist:-

رح نحكي هون عن competitive و non-competitive

- في حال كان عندي competitive ← بيجي أول شي الـ ligand endogenous ويرتبط على الـ receptor ، في حال كان عندي competitive antagonists رح ينافس على نفس الـ receptor .

- في حال كان عندي non competitive ← يكون في عندي على receptor site خاص other site يرتبط فيه endogenous ligand ، وبعدها بيجي الـ non competitive antagonist ويرتبط على other site على نفس الـ receptor

في كلا الحالتين رح يصير عندي inhibition لـ receptor ← اللي يعني نقص الـ effect

سلايد [٢٢] بهاد السلايد بنلاحظ الفرق بين competitive and noncompetitive

أرجعوا للسلايد وشوفوا الفرق، بس ملاحظة:-

الـ competitive يُعتبر reversible، يعني لو أعطيت تركيز زيادة من الـ agonist ح يلغي تأثير الـ antagonist وح يصير response كـ activation for receptor

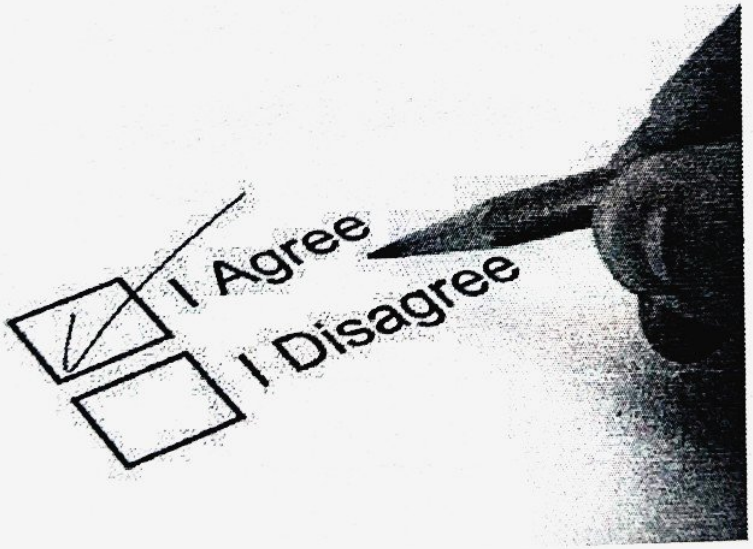
* من خلال الـ curve بيّن مكان الفرق بالـ potency and efficacy بالكاليتين.

* some antagonist (inverse agonist) → also reduce receptor activity below basal levels observed in the absence of bound ligand.

↳ ح نرجع نحكي عن هاي النقطة بالتفصيل.

Competitive vs. noncompetitive antagonists

- Competitive antagonists reduce agonist potency, whereas noncompetitive antagonists reduce agonist efficacy.



التاريخ : / / موضوع الدرس : .....

سلايد ٥

ال agonist يعني ال endogenous ligand إلي بيعمل activation لل receptor

يعني ← الارتباط بين ال receptor وال agonist ← بـ ينتج عنه response

* النوع الأول ؛= Full agonist ؛ه

ارتباط ال full agonist بال receptor ← بـ يعطي maximal biologic response

يعني أعلى response ممكن أحصّل عليها في حال لو كان ال endogenous ligand هو

المرتبط بال reseptor

بمعنى ؛ه

full agonist Binds to receptor
Endogenous ligand Binds to receptor
→ the same maximal biologic response

* النوع الثاني :: Partial agonist ::

have efficacies greater than zero but less than that of a full agonist.

يعني إنها جاي بين ال zero وبين ال full agonist , ال effect تبعها يكون أعلى من صفر لكن أقل من ال maximal response .

* ميزة ال Partial ← إنه ممكن يشتغل كمان كـ antagonist !!

لأنه جزء من ال receptor بس ع يصير لها activation والباقي ع تكون inactive .

* من الأمثلة على هاد النوع ← نوع من أنواع أدوية الضغط carvedilol يكون mix بين agonist و antagonist بس بكل جهة ما يكون يشتغل على نفس الـ receptor ، يعني :- على ال Beta receptor بشتغل :: as agonist

وعلى " alpha " :: as antagonist

فـ بالتالي على Beta ع يقلل من ال Blood Pressure

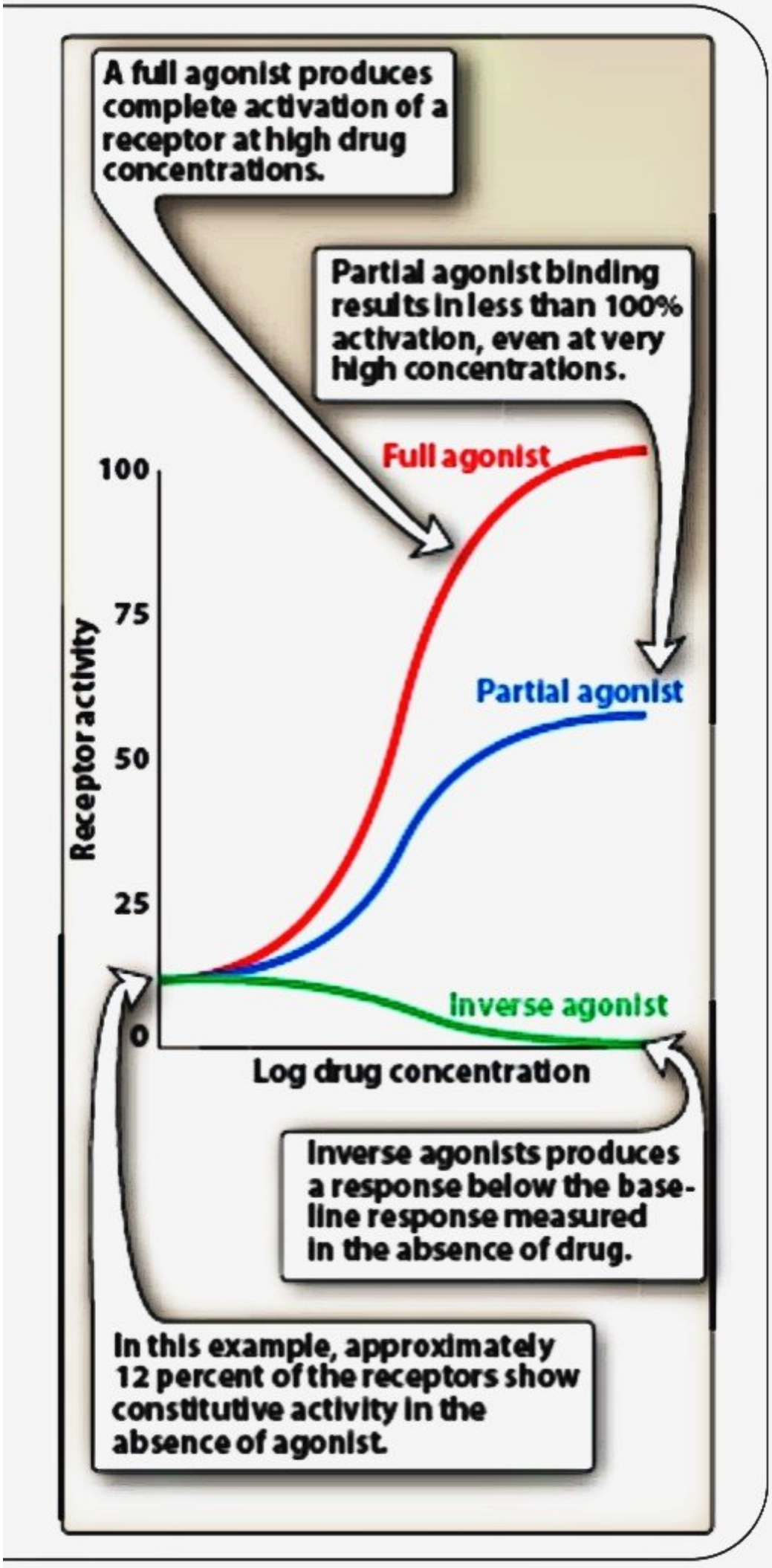
وعلى alpha " يزيد " " "

التاريخ : / / موضوع الدرس : .....

مهم

النوع الثالث : inverse agonist

بالوضع الطبيعي في حال كان الـ receptor مش مرتبط بالـ ligand المفروض يكون inactive , مع ذلك بعض الـ receptor حتى لو كانت مرتبطة بـ ligand بصيرلها "spontaneous activation" وبهاي الحالة بسمّيها "constitutive activity" فبقل الـ baseline response فبالتالي بحلوا لكل الـ receptor forcing حتى تضل بالـ inactive state.


A full agonist produces complete activation of a receptor at high drug concentrations.
Partial agonist binding results in less than 100% activation, even at very high concentrations.
Full agonist
Partial agonist
Inverse agonist
100
75
50
25
0
Receptor activity
Log drug concentration
Inverse agonists produces a response below the base-line response measured in the absence of drug.
In this example, approximately 12 percent of the receptors show constitutive activity in the absence of agonist.

Relation between Drug Concentration & Response

1. **Graded dose-response curve** (concentration-effect curve) : a graph of increasing response to increasing drug concentration or dose.

* كل ما زاد التركيز ← بزيد الـ effect

2. **Quantal dose-response curve**: a graph of the fraction of a population that shows a specified response at progressively increasing doses.

specified response الـ العلاقة بين ← graph of the fraction of a population الـ dose

* إنه الـ effect معين عند كم fraction of population عند certain dose

- Quantal definition: Existing in only one of two possible states.

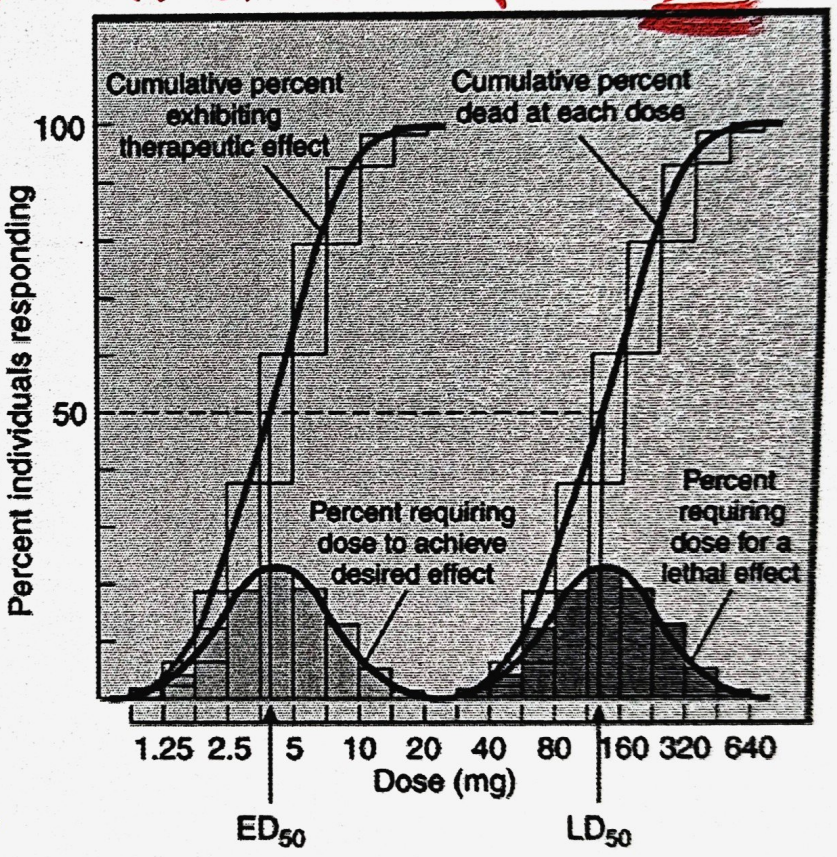
* بهمني أحدد ED50 عند الـ population 50٪ effictive dose
" " " " " " toxic dose TD50

* الـ population ممكن يكونوا بشر أو حيوانات.

Quantal dose-response curve

- **Median effective dose** (ED_{50}) is the dose at which 50% of individuals exhibit the specified quantal effect.
- **Median toxic dose** (TD_{50}) is the dose required to produce a particular toxic effect in 50% of animals.
- If the toxic effect is death of the animal, a **median lethal dose** (LD_{50}) may be experimentally defined.

يعني ٥٠٪ منهم صار عندهم effect or response بمقدار



Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology, 12th ed*
www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

* إذا الـ toxic dose عملت death لـ ٥٠٪ من الـ population بصير اسمها ← lethal dose

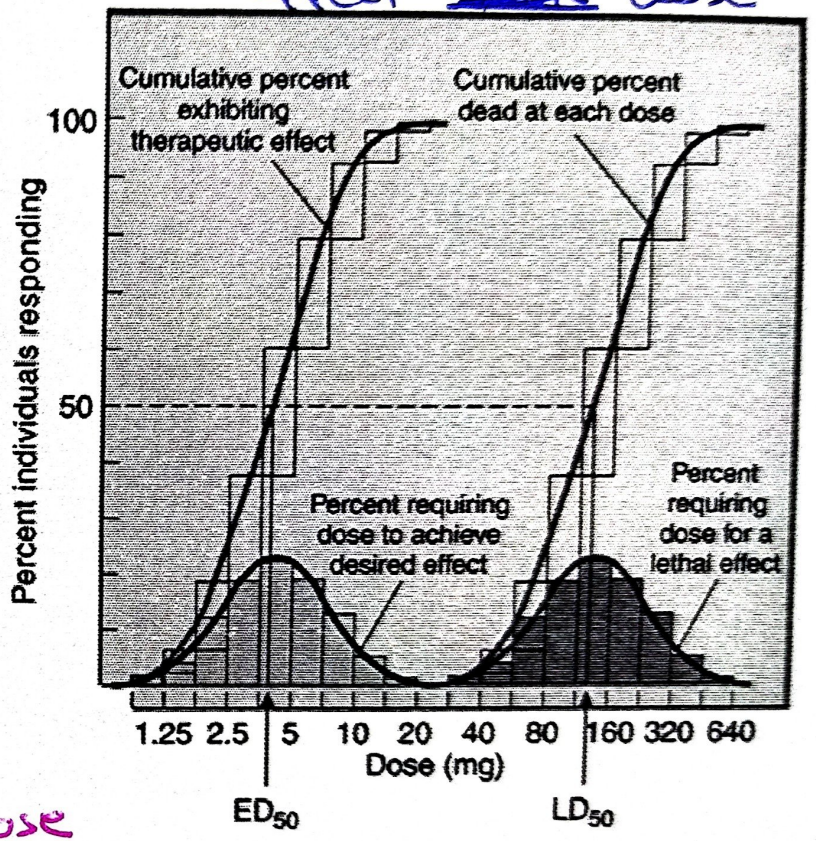
* يعني الفرق بين TD50 وبين LD50 هو إنه ٥٠٪ من الـ LD50 بموت Death بعمل

* هذه كمية نقرق بين الـ narrow therapentic winelow هي كمية فعالة الأدوية

كبير مهم

- **Therapeutic index** is defined as the ratio of the TD_{50} to the ED_{50} for some therapeutically relevant effect.
- **Therapeutic index=TD50/ED50**
- A very safe drug is expected to have a large therapeutic index (a very large toxic dose and a much smaller effective dose).

Toxic dose
effect dose



Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology, 12th ed* www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

يعني متى يكون الدوا "آمن"؟

very large toxic dose and much smaller effective dose

* مثال:- دوا dig oxin

narrow therapeutic winelow.