Artery Academy

Done By Farah Albadareen

Alcohols

Dr. Heba Khader

Pharmacology II

Alcohols

- **Ethanol** is the most important alcohol of pharmacologic interest.
أول نقطة بتحكي
- It has anxiolytic and sedative effects, but its toxic potential outweighs its benefits.
- Its abuse causes major medical and socioeconomic problems.
- Other alcohols of toxicologic importance are **methanol** and **ethylene glycol**.

هاي السلايده بتحكي، إنه الايثانول من أهم الكحولات من الناحية الدوائية.
ليش؟ لأنه يمتلك تأثيرين :
مزيل للقلق: 1 anxiolytic
مهدأ :2.sedative
ع الرغم من هدول الفائدتين، إلا إنه قوته السُميه (سُميته) أكثر من فوائده..
ليش؟ لأنه يسبب مشاكل اجتماعيه وصحيه..
هسه الكحولات كثيره، بس بهاد الشابتر رح ندرس الايثانول من ناحية أهميته فائدته الدوائية، برضه رح ندرس عن ال ميثانول + ايثيلين قلايكول من ناحية أهميته السُميه (ايش استفدنا من أنه سام)

Ethanol

- Two enzyme systems metabolize ethanol to acetaldehyde.

1. **Alcohol dehydrogenase (ADH)**

- NAD+-dependent enzymes, found mainly in the liver.
- It accounts for the metabolism of low to moderate doses of ethanol.
- Has zero-order kinetics, resulting in a fixed capacity for ethanol metabolism.

2. **Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS)**

- Contributes significantly to ethanol metabolism at blood ethanol levels higher than 100 mg/dL.

هون بحكيلنا إنه الايثانول بالجسم يتحول ل اسيتل الدهايد (يعني يصيرله metabolism) .. طبعآ يلي يعمل هاد الاشي، هم two enzymes:
قبل لا أحكي ايش هم.. بدنا نعرف إنه الفرق بينهم بجرعة الكحول..
1.ADH
هوا انزيم يعتمد بعمله على ال NAD+، ومكانه الكبد.

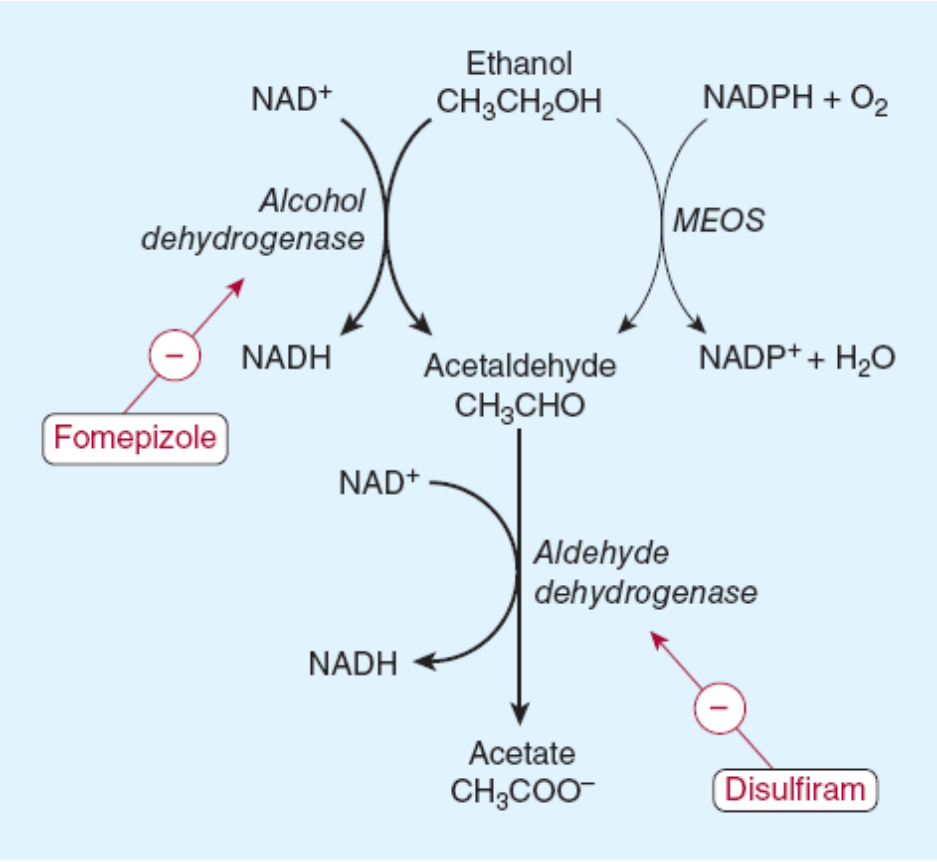
يعمل metabolism لما تكون جرعة الكحول من قليل ل متوسط.

أمّا المقصود ب zero_order kinetics
إنه هاد الانزيم يشتغل بمقدار ثابت، مش لما أزيد الجرعة بزيد ال metabolism..
يعني مثلآ يعمل metabolism ل 10 جزيئات كحول، شو مازدت الجرعة أكثر من 10 مستحيل يحولهم ل acetaldehyde

2.MEOS
هاد بدنا نعرف عنه إنه يشتغل بحالة الجرعات العالية (Higher than 100mg/dL)

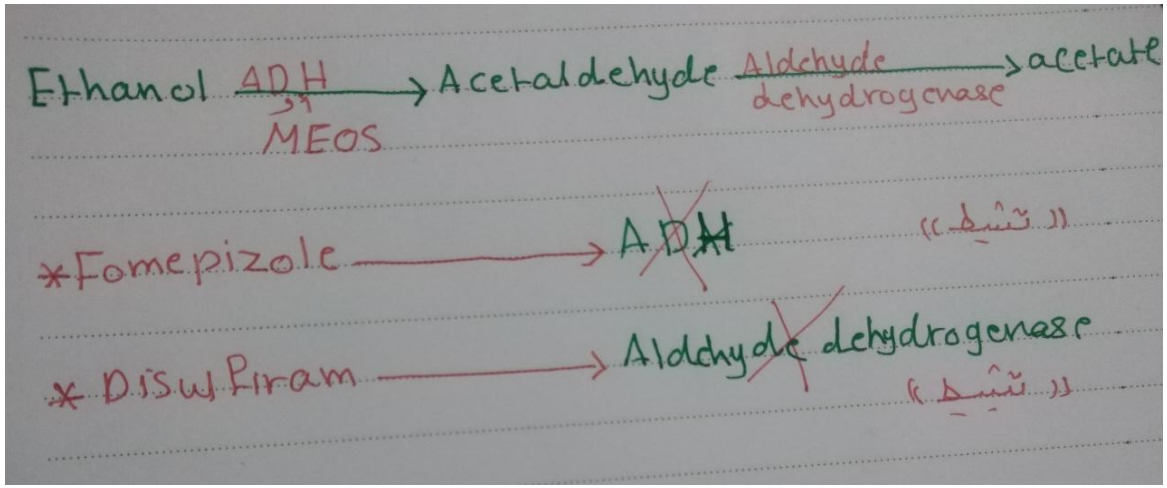
Ethanol

- **Acetaldehyde Metabolism**
- Acetaldehyde formed from the oxidation of ethanol by either ADH or MEOS is rapidly metabolized to acetate by aldehyde dehydrogenase, a mitochondrial enzyme found in the liver and many other tissues.
- Aldehyde dehydrogenase is inhibited by **disulfiram.**



هون بحكيلنا إنه الاستيل الدهايد ناتج عن أكسدة الايثانول بواسطة الانزيمين يلي ذكرتهم فوق...
طبعآ هاد الاستيل الدهايد بسرعه رح يتحول ل **acetate** عن طريق انزيم اسمه **aldehyde dehydrogenase**، هاد الانزيم موجود بالكبد وانسجه أخرى.. ماحد يقدر يوقفه ويعمله **inhibition** غير ال **disulfiram**(احفظوها إنه واحد مصري بحكي :دوس ع الفرام)

طبعاً بالنسبه للرسمات، بصراحه الدكتوره ما تركز غير ع الشرح يلي بالسلايدز والاسماء يلي فيهم بس..
وهاي الرسمه مافيها شي كله ذكرته..



Alcohol-Drug Interactions

- Interactions between ethanol and other drugs can have important clinical effects resulting from alterations in the pharmacokinetics or pharmacodynamics of the second drug.
  - Prolonged intake of alcohol without damage to the liver can enhance the metabolic biotransformation of other drugs.
    - Ethanol-mediated induction of hepatic cytochrome P450 enzymes is particularly important with regard to acetaminophen. Chronic consumption of three or more drinks per day increases the risk of hepatotoxicity due to toxic or even high therapeutic levels of acetaminophen as a result of increased P450-mediated conversion of acetaminophen to reactive hepatotoxic metabolites.
    - Current FDA regulations require that over-the-counter products containing acetaminophen carry a warning about the relation between ethanol consumption and acetaminophen-induced hepatotoxicity.

هون بحكيلنا إنه التداخلات بين الايثانول والأدوية الثانية، إلها أهمية سريرية... ليش؟
لأنه يمكن يصير تداخل بين الايثانول وال **pharmacodynamic** أو ال **pharmacokinatic** للدواء..

لاكن تعاطي الكحول على فترات طويلة وبدون مابأثر على الكبد، رح يحسن عملية ال **metabolism** للأدوية الثانية (يعني للأفضل)..
خلينا نشوف ايش حيصير بس يدخل الايثانول داخل الجسم أو كيف آلية تأثيره ع الأدوية الثانية 🥂🥃!!..
رح يحفز الانزيمات الموجودة بالكبد (**CYP450**)، الي هي اصلاً المسؤولة عن عملية ال **metabolism** للكثير من الأدوية، وهاد الاشي مهم إنّا نعرفه فيما يخص ال **acetaminophen** (الباراسيتامول) يعني البندول..
طيب ليش مهم اعرف علاقة الايثانول مع البندول؟؟
لأنه هوا أكثر شي تستخدمه الناس.
طبعاً الايثانول رح يحفز ال **CYP450**، ورح يزيد نشاطها، ف بتروح تعمل **metabolism** لل **acetaminophen** وتنتج عنا مركبات سامة تسبب تدمير خلايا الكبد..
بالمخطط تحت رح أشرح بالتفصيل..
هون اجت تدخلت ال **FDA**، وحكت إنه الأدوية يلي تحتوي على **acetaminophen** لازم نحط عليها تحذير، إنه إذا تم أخذ البندول (**acetaminophen**) أو الأدوية يلي تحتوي عليه، رح تزيد احتمالية ال **hepatotoxic**.

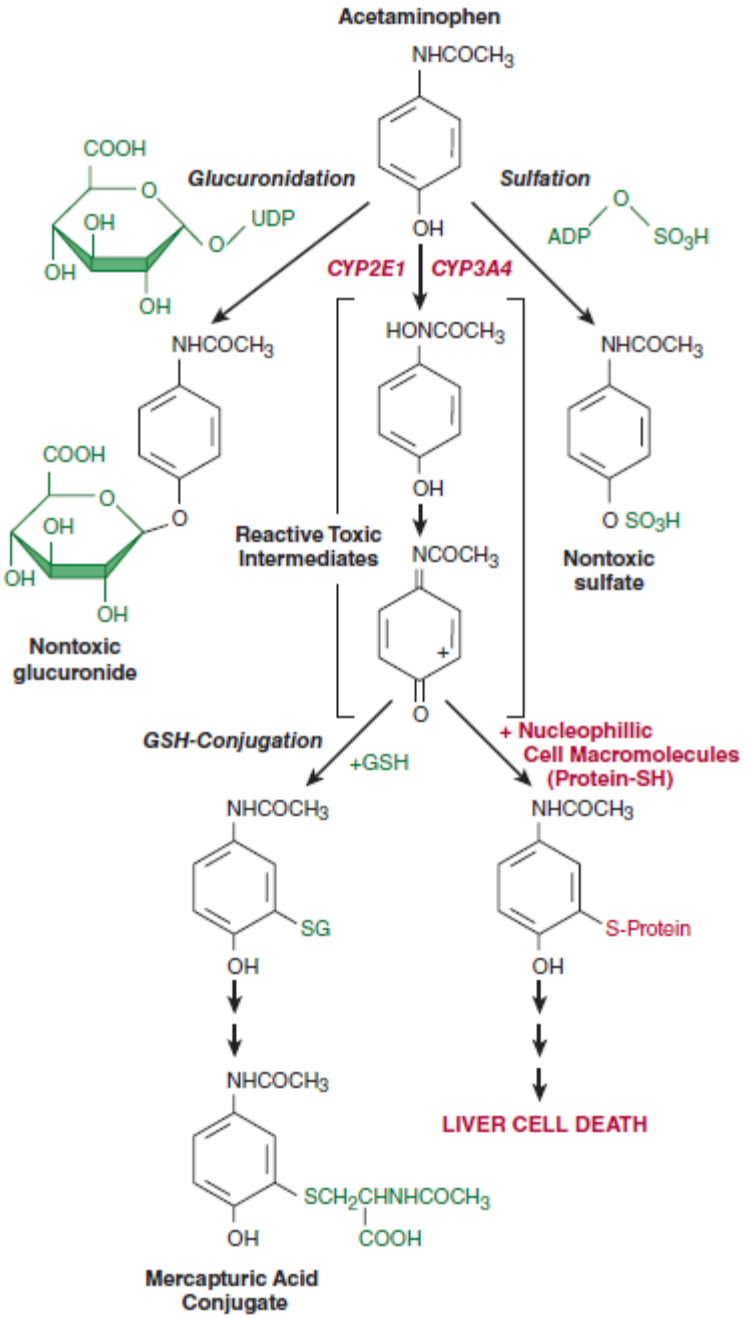


FIGURE 4–5 Metabolism of acetaminophen (top center) to hepatotoxic metabolites. GSH, glutathione; SG, glutathione moiety.

الرسمة بتحكي إنه في ٣ طرق بصير فيها metabolism لل acetaminophen:
1.Glucuronidation
2.CYP2E1 + CYP3A4
3.Sulfation

ال Glucuronidation يحول ال acetaminophen لل nontoxic glucuronide (يطلع ب البول)

ال CYP2E1 + CYP3A4
يحولوا ال acetaminophen ل reactiv toxic intermediate وهاد رح يكون إله أحد المسارين :
الأول :إنه هاد الreactive يدخل بتفاعل اسمه (GSH_Conjugation)، يعني إنه يركب عليه glutathione، ف يتحول ل mercapturic Acid conjugate (مركب غير سام)

الثاني : إنه هاد ال reactive، يركب عليه protein_SH، والنتيجه حتكون موت خلايا الكبد..

ال sulfation، إنه يتحول ال acetaminophen ل Nontoxic sulfate
، برضه يطلع بالبول..

Alcohol-Drug Interactions

- In contrast, acute alcohol use can inhibit metabolism of other drugs because of decreased enzyme activity or decreased liver blood flow.
  - Phenothiazines, tricyclic antidepressants, and sedative-hypnotic drugs are the most important drugs that interact with alcohol by this **pharmacokinetic** mechanism.
- **Pharmacodynamic** interactions are also of great clinical significance.
- The additive CNS depression that occurs when alcohol is combined with other CNS depressants, particularly sedative-hypnotics, is most important.

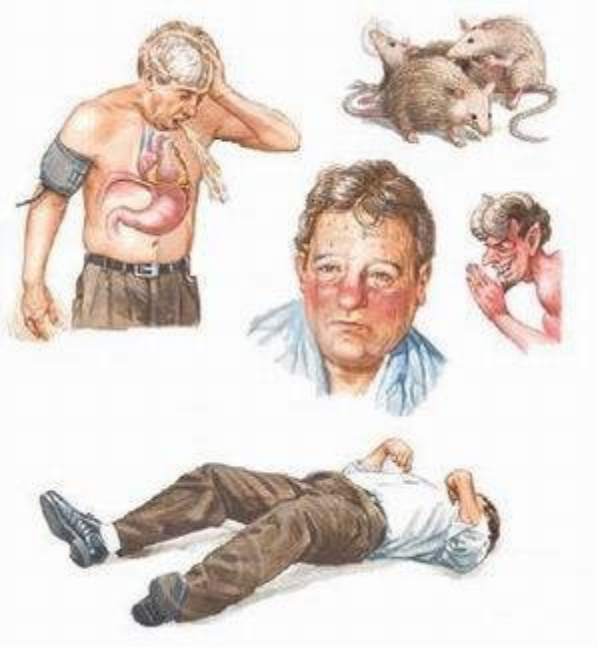
هون بحكي إنه، استخدام الكحول فجأه، يمكن يعمل inhibition of other drugs..
لسببين :
1.decreased enzyme activity
2.or decreased liver blood Flow

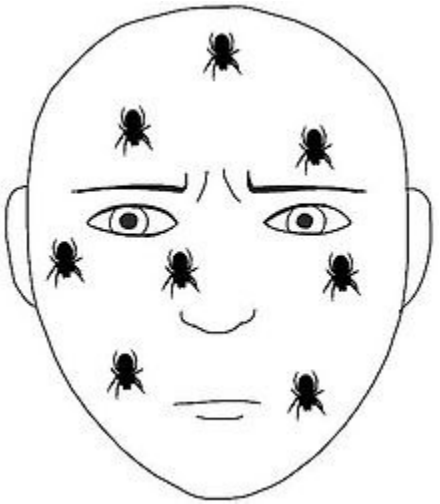
من الأمثلة على ال others drugs، مذكورين بالنقطة الثانية 😂😂.. وهي من أكثر الأدوية الي يتداخل الكحول مع ال pharmacodynamic+ ال pharmacokinatic إلها.

النقطة الثالثة :
كحول +drugs cause CNS depression
= additive depression
وسبق شرحنا ايش يعني additive

Alcohol Withdrawal Symptoms

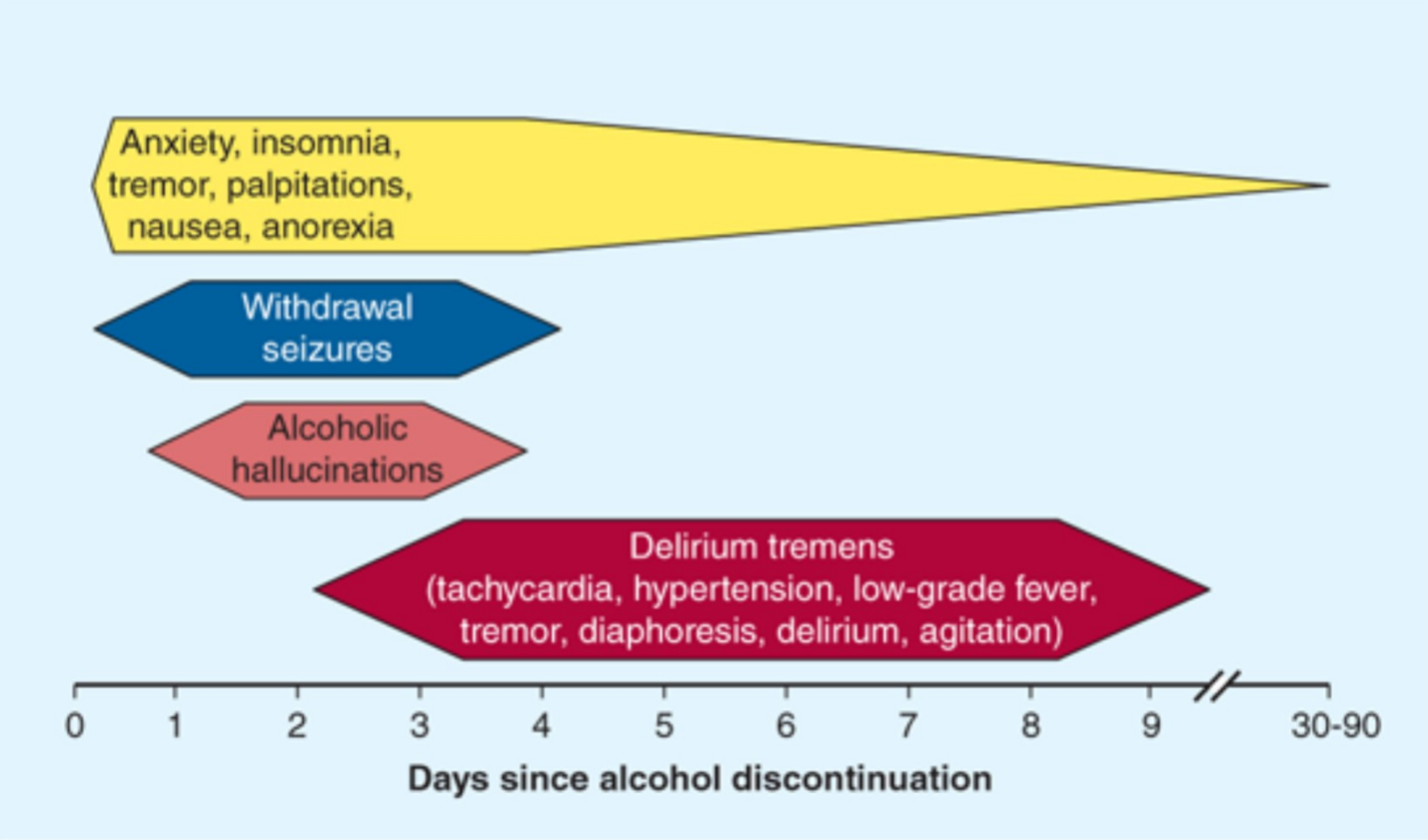
- In individuals physically dependent on ethanol, discontinuance can lead to a withdrawal syndrome characterized by **insomnia, tremor, anxiety**, and, in severe cases, life-threatening **seizures** and **delirium tremens** (which is characterized by delirium, agitation, autonomic nervous system instability, low-grade fever).
- Peripheral effects include nausea, vomiting, diarrhea, and arrhythmias.





هاد السلايد بحكي إنه، بالأشخاص يلي جسمهم متعود ع الايثانول، ووقفوه فجأه، رح يصير عندهم أعراض انسحابيه (withdrawal symtoms)، برضه شرحت ايش المقصود بأعراض انسحابيه..
طبعآ الأعراض مذكورة بالسلايد، مش بحاجه اكتبهم هون..
بس انتبهوا ع الصور يلي جنب السلايد عشان تفهموا الأعراض أكثر..
منها إنه بصير يتخيل انه ع وجهه حشرات و يضل يشوف قدامه فيران والأصل مافي.

Alcohol Withdrawal Symptoms



Source: Bertram G. Katzung, Anthony J. Trevor: Basic & Clinical Pharmacology, 13th Ed.
www.accesspharmacy.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

هاي الرسمه بتحكي عن الأعراض يلي بتصير، من لما الشخص يترك الكحول..

Management of Alcohol Withdrawal Symptoms

- The withdrawal syndrome is managed by:

1. correction of electrolyte imbalance
2. administration of thiamine
3. a sedative-hypnotic.
   - A long-acting benzodiazepine (eg, diazepam, chlordiazepoxide) is preferred unless the patient has compromised liver function, in which case a short-acting benzodiazepine with less complex metabolism (eg, lorazepam) is preferred.

هون بحكيلنا إنه كيف نعمل management للأعراض الإنسحابيه يلي ذكرتها من شوي.

1.
تصحيح توازن الإلكترولايت: لأنه صار استفراغ واسهال(من الأعراض الإنسحابيه) ، بالتالي جسمه رح يفقد سوائل +إلكترولايت.

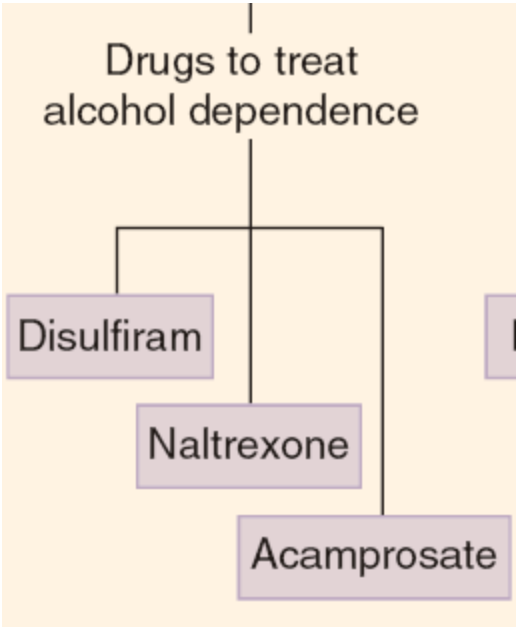
2.
نعطيه thiamine(vetamine B1)

3.
نعطيه أدوية ال sedative_hypotonic (عشان الأعراض الإنسحابيه)

_هون بحكيلنا إذا الكبد وضعه تمام(metabolism كويس)، يُفضل إنه نستخدم long _acting benzodiazepine
وإذا مو تمام، نستخدم short _acting benzodiazepine..
لأنه ال short مارح يحتاج كثير metabolism زي ال long (يعني نقدر نحكي إنه مقدور عليه حتى لو الكبد مش ولا بُد).

Treatment of alcoholism (alcohol dependence)

- Alcoholism is a complex socio-medical problem, characterized by a high relapse rate.
- Three drugs—**disulfiram**, **naltrexone**, and **acamprosate**—have FDA approval for adjunctive treatment of alcohol dependence.



بدنا ننتبه ع شغلة إنه هاد السلايد بحكي عن الأدوية يلي بتساعد المدمن ع ترك الكحول وليس إنها تتدخل بالأعراض الإنسحابيه بعد ماتركه هوا لحاله.
السلايده يلي قبل هاي بتحكي كيف نقدر نقلل من الأعراض الإنسحابيه..يعني هنا قدر يتركه، هون فكرة إنه يترك مو قادر يعملها

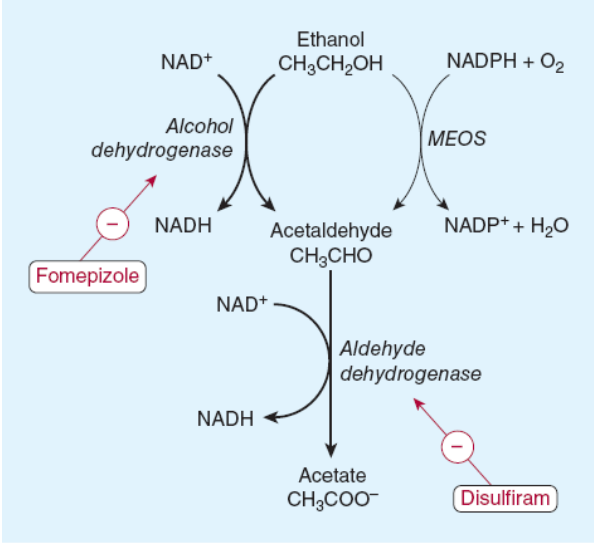
الalcoholism(الإدمان على الكحول،) :مشكلة طبية اجتماعية معقده، تتميز بمعدل انتكاس عالي.
المقصود بالانتكاس :مثلاً واحد بده يبطل عن الدخان، وكل ما يحاول يرد يرجعله.

من الأمثلة على الأدوية يلي بتساعد المدمن ع ترك الكحول :
1.disulfiram
2.naltrexone
3.acamprosate

Treatment of alcoholism (alcohol dependence)

1. Disulfiram:

- Disulfiram blocks the oxidation of acetaldehyde to acetic acid by inhibiting aldehyde dehydrogenase. This results in the accumulation of acetaldehyde in the blood, causing **flushing, throbbing headache, nausea, vomiting, sweating, hypotension, and confusion** which occur within a few minutes after an individual taking disulfiram drinks alcohol.
- Disulfiram has found some use in the patient seriously desiring to stop alcohol ingestion. A conditioned avoidance response is induced so that the patient gives up alcohol to prevent the unpleasant effects of disulfiram-induced acetaldehyde accumulation.



رح نشوف بهاد السلايد، فكرة عمل ال **disulfiram**.
طبعاً ال **disulfiram** يعمل **block** ل **aldehyde dehydrogenase** (الانزيم المسؤول عن تحويل الاستيل الدهايد ل **acetate**)،بالتالي الاستيل الدهايد مارح يتحول ل **acetate**.. ف الاستيل الدهايد رح يتراكم بالدم.
هاد التراكم رح يسبب مشاكل أو أعراض (حطيت عليهم هايلايت بالسلايد)، وهاي الأعراض بتصير ب بضعة دقائق، إذا شخص اخذ **disulfiram** وهوا يتعاطى كحول...

طيب كيف يساعدني ب إنه المُدمن يترك الكحول؟؟
هسه لما يشرب ال **disulfiram**، رح تصير عنده هاي الأعراض المزعجه. ف رح يندم إنه شرب الكحول ويحاول يتركه وهيك.

هاد الدواء وجدوله استخدام للناس يلي عنجد بدهم يوقفوا شرب الكحول..
ف يوخذوا هاد الدوا مع الكحول، وهيك بسبب الأعراض هاي حيتركوه.

فكرة هاد الدواء، يسبب أغراض مزعجه عكس الشعور يلي كان يحسه لما يشرب الكحول لحاله..

Treatment of alcoholism (alcohol dependence)

2. **Naltrexone:**

- Naltrexone is a long-acting opiate antagonist that should be used in conjunction with supportive psychotherapy.
- Studies in experimental animals first suggested a link between alcohol consumption and opioids. Injection of small amounts of opioids was followed by an increase in alcohol drinking, whereas administration of opioid antagonists inhibited self-administration of alcohol.
- Naltrexone is better tolerated than disulfiram and does not produce the aversive reaction that disulfiram does.
- The combination of naltrexone plus disulfiram should be avoided, since both drugs are potential hepatotoxins.

أول شي بدنا نعرف ايش يعني ال **opioids**:
مواد تُستخدم لتخفيف الألم، بما في ذلك التخدير. بتروح ترتبط ب مستقبلات خاصه فيها بالدماغ.

_ال **naltrexone**، يعمل **block** ل مستقبلات ال **opioids**. ف هاي الأدوية لازم نستخدمها ك أدوية مساعدة مع العلاج النفسي (**supportive psychotherapy**)

_علموا تجارب ودراسات على الحيوانات، لاحظوا وجود علاقة بين استهلاك الكحول، واستهلاك ال **opioids**. هاي الدراسات تحكي، إنه الناس يلي يوخذوا **opioids**، رغبتهم بشرب الكحول أكثر. لاكن إذا أعطينا هدول الأشخاص **opiate antagonist**، رح يعمل **block** ل مستقبلات ال **opioids**. وهاد الاشي رح يعمل **inhibited self_adminstration of alcohol**(يعني خلص رح يبطل يشرب الكحول).

_ال **naltrexone** نقدر نتحمله أكثر من ال **disulfiram**.
_مابصير إنه نوخذ او نجمع بين ال **naltrexone** و ال **disulfiram**.. لأنهم مع بعض رح يعلموا **potential hepatotoxins**.

Treatment of alcoholism (alcohol dependence)

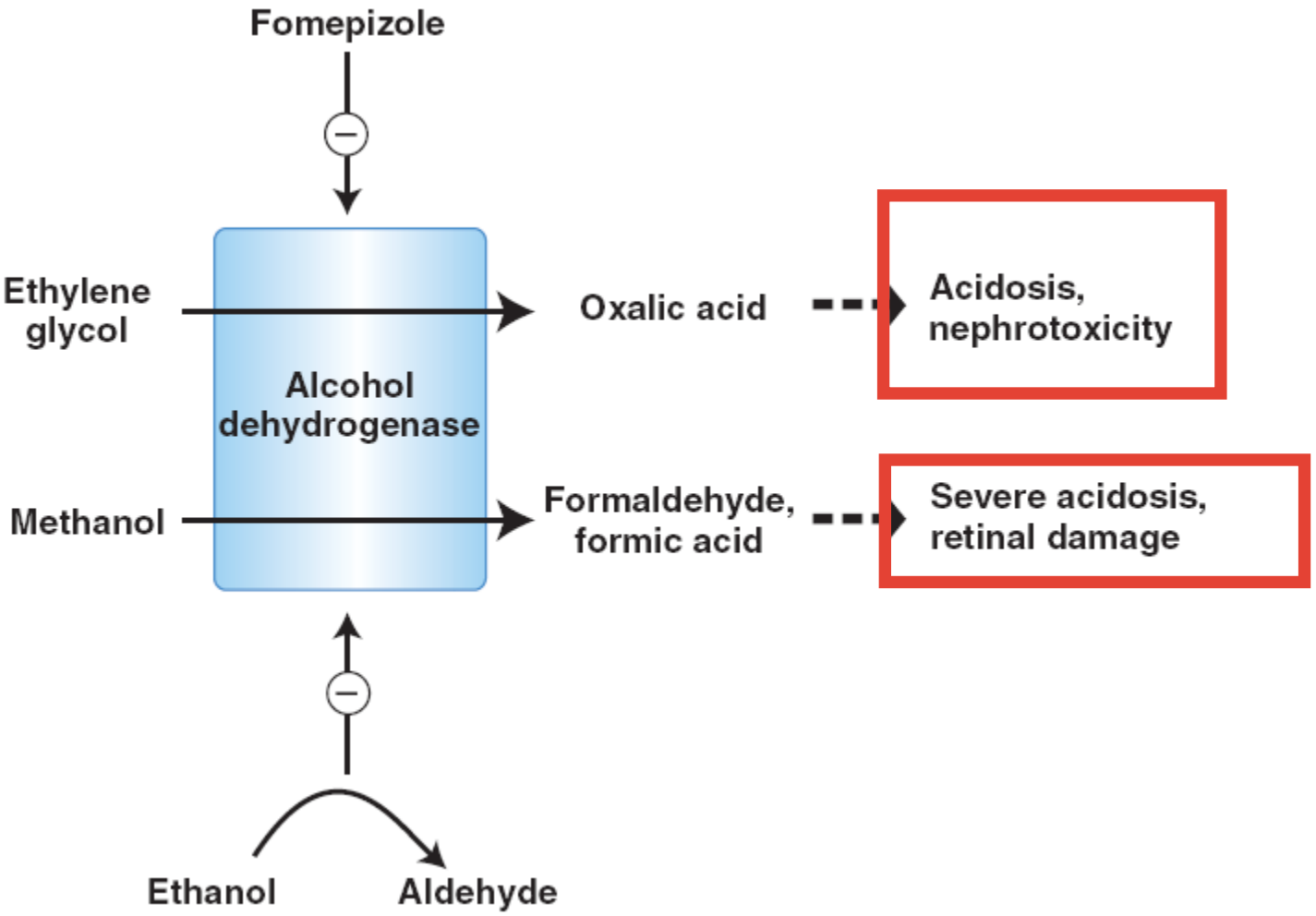
3. **Acamprosate:**

- Acamprosate is an agent used in alcohol dependence treatment programs with an as yet poorly understood mechanism of action.
  - Acamprosate has many molecular effects including actions on GABA, glutamate, serotonergic, noradrenergic, and dopaminergic receptors.
- Acamprosate reduced short-term and long-term (more than 6 months) relapse rates when combined with psychotherapy.

هاد الدواء (احفظوه كُمبريصات يلي يحفروا فيهم)، يُستخدم في برامج علاج الإدمان.
لاكن آليته لحد الآن غير معروفه (الحمدلله 😍).يأثر على كثير **receptors**، محطوط عليهم هايلايت بالسلايد..

_برضه هاد الدواء، يقلل من احتمالية الشخص، سواء على المدى البعيد أو المدى القريب، إنه يرجع يتعاطى الكحول، خصوصًا خلال أول ٦ أشهر من التوقف عن هاد الدواء، ويكون يوخذه تزامناً مع العلاج النفسي.

Other Alcohols



هون رح نبدأ نحكي عن كحولات ثانية :

A. ال **Ethylene glycol** رح يتحول ل: **Oxali acid**، عن طريق ال **alcohol dehydrogenase.**

B. ال **Methanol** رح يتحول ل: **Formaldehyde(formic acid)**، عن طريق نفس الانزيم..

في عنا مركبين يعلموا تثبيط لهدول التحويلين:

1.fomepizole

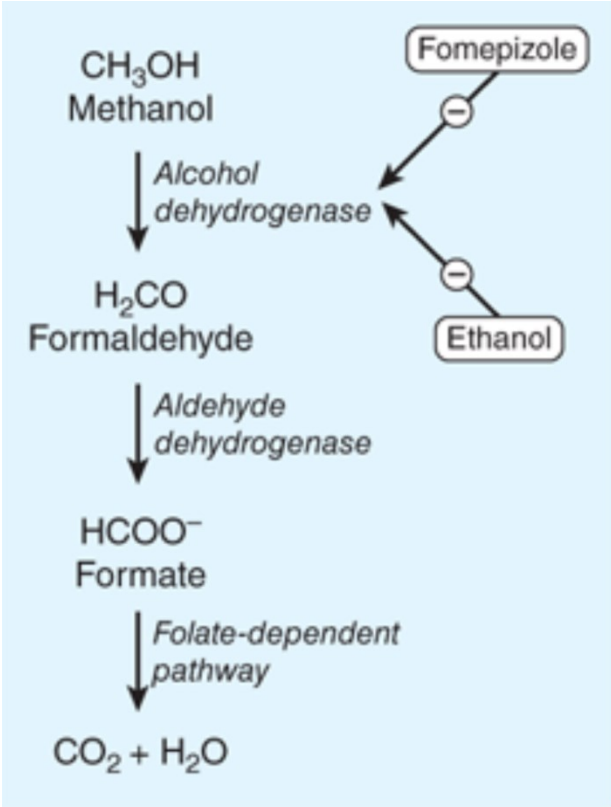
2.ethanol

الآثار الجانبية ل ال **Oxalic acid +formic acid** : محطوط عليهم مربع بالرسمه.

Other Alcohols

A. Methanol

- Intoxication causes visual dysfunction, gastrointestinal distress, shortness of breath, loss of consciousness, and coma.
- Since the conversion of methanol to its toxic metabolites is relatively slow, there is often a delay of 6–30 hours before the appearance of severe toxicity.
- The formation of formaldehyde is reduced by prompt intravenous administration of **fomepizole,** an inhibitor of alcohol dehydrogenase, or **ethanol,** which competitively inhibits alcohol dehydrogenase oxidation of methanol.



Source: Bertram G. Katzung, Anthony J. Tre
www.accesspharmacy.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All righ

أول شي ال intoxication ل ال Methanol بتسبب شغلات برضه عليهم هايلايت.

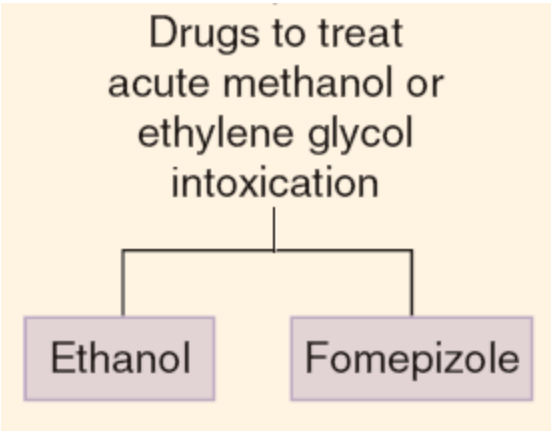
تحويل ال Methanol ل ال toxic its metabolites،
عمليه بطيئة، تحتاج من 6_30 ساعه

إحنا نقدر نوقف عملية التحويل هاي ونتجنب الآثار السلبية الناتجة عنها عن طويق6:
انه نعطي IV :
1.fomepizole
2.ethanol
لأنهم يعملوا inhibition of alcohol dehydrogenase

Other Alcohols

B. Ethylene Glycol

- Industrial exposure to ethylene glycol (by inhalation or skin absorption) or self-administration (eg, by drinking antifreeze products) leads to severe acidosis and renal damage from the metabolism of ethylene glycol to oxalic acid.
- Prompt treatment with intravenous **fomepizole** or **ethanol** may slow or prevent formation of this toxic metabolite.
- Hemodialysis effectively removes ethylene glycol and its toxic metabolites and is recommended for patients with a serum ethylene glycol concentration above 50 mg/dL, significant metabolic acidosis, and significant renal impairment.



ال Ethylene glycol يدخل الجسم، لما نتعرضله الصناعات، ب ٣ طرق :
1.inhalation:(عن طريق الاستنشاق)
2.skin absorption:(ينكب على إيده مثلاً)
3.self administration :(عن طريق شُرب منتجات مضادة للتجمد)
بالتالي رح يسبب :
1.severe acidosis
2.renal damage
لأنه تحول ل ال
Oxalic acid (toxic metabolites)

هسه إحنا كيف بدنا نتدخل : نعطيه بالوريد ال Methanol أو ال Fomepizole
لاكن في حال كان تركيز ال Ethylene glycol بالجسم أكثر من 50gm/dL رح نعمل Hemodialysis (غسيل دم) (غسيل كلى)

بالإضافة إلى إنه ال Hemodialysis تُستخدم برضه بحالات أخرى :
1.metabolic acidosis
2.renal impairment

دعواتكم..
زميلتكم:فرح البدارين

QUESTIONS??