

Dr, waad A. Hayder

المبادئ العامة لعلم General Principles of Pharmacology

الصيدلة

HOW DO DRUGS ACT?

Drugs produce their effects on biological systems by several mechanisms; these include physicochemical action, activity at receptors and inhibition of reactions mediated by enzymes. Physicochemical Properties Sodium citrate is an alkali and neutralizes acid; it is often administered orally to reduce the likelihood of pneumonitis after regurgitation of gastric contents.

تنتج الأدوية تأثيراتها على الأنظمة البيولوجية من خلال عدة آليات؛ وتشمل هذه العمل الفيزيائي والكيميائي، والنشاط في المستقبلات وتثبيط التفاعلات بواسطة الإنزيمات. الخصائص الفيزيائية والكيميائية سترات الصوديوم عبارة عن قلوي ويحيد الحمض. غالبًا ما يتم إعطاؤه عن طريق الفم لتقليل احتمالية الإصابة بالتهاب رئوي بعد قلس محتويات المعدة.

Chelating agents (chel is the Greek word for a crab's claw) combine chemically with metal ions, reducing their toxicity and enhancing elimination, usually in the urine. Such drugs include desferrioxamine (chelates iron and aluminium), dicobalt edetate (cyanide toxicity), sodium calcium edetate (lead) and penicillamine (copper and lead).

تتحد العوامل المخلبية (تشيل هي الكلمة اليونانية التي تعني مخلب السلطعون) كيميائيًا مع أيونات المعادن، مما يقلل من سميتها ويعزز التخلص منها، عادة في البول. وتشمل هذه الأدوية ديسفريوكسامين (مخلب الحديد والألمنيوم)، وثنائي كوبالت إيديتات (سمية السيانييد)، والصوديوم. إيديتات الكالسيوم (الرصاص) والبنسلامين (النحاس والرصاص).

Stored blood contains a citrate-based anticoagulant which prevents clotting; this chelates calcium ions and may cause hypocalcaemia after massive blood transfusion.

يحتوي الدم المخزن على مضاد تخثر سيترات يمنع التجلط. هذا يخلب أيونات الكالسيوم وقد يسبب نقص كلس الدم بعد نقل الدم بكميات كبيرة.

Action On Receptors

A receptor is a complex structure on the cell membrane which can bind selectively with endogenous compounds or drugs, resulting in changes within the cell which modify its function.

المستقبل عبارة عن بنية معقدة على غشاء الخلية والتي يمكن أن ترتبط بشكل انتقائي مع المركبات أو الأدوية الداخلية، مما يؤدي إلى تغييرات داخل الخلية التي تعدل وظيفتها.

These include changes in selective ion channel permeability (e.g. acetylcholine, glutamate, GABA receptors), cyclic adenosine monophosphate (e.g. opioid, β , α_2 and dopamine receptors),

وتشمل هذه التغييرات في نفاذية القناة الأيونية الانتقائية (مثل الأسيتيل كولين، والغلوتامات، ومستقبلات GABA)، وأحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي (مثل مستقبلات المواد الأفيونية، و β ، و α_2 والدوبامين)،

The classic dose-response relationship of an agonist the concentration of the agonist increases, a maximum effect is reached as the receptors in the system become saturated

العلاقة الكلاسيكية بين الجرعة والاستجابة للناهض تزيد من تركيز الناهض، ويتم الوصول إلى أقصى تأثير عندما تصبح المستقبلات في النظام مشبعة

Antagonists combine selectively with the receptor but produce no effect. They may interact with the receptor in a competitive (reversible) or non-competitive (irreversible)

تتحد المضادات بشكل انتقائي مع المستقبل ولكنها لا تنتج أي تأثير. قد تتفاعل مع المستقبل بطريقة تنافسية (قابلة للعكس) أو غير تنافسية (لا رجعة فيها).

antagonist, the dose-response but the maximum effect remains unaltered . Examples of this effect include the displacement of morphine by naloxone and endogenous catecholamines by β -blockers

المضاد، الاستجابة للجرعة ولكن التأثير الأقصى يبقى دون تغيير. تتضمن أمثلة هذا التأثير إزاحة المورفين بواسطة النالكسون والكاتيكولامينات الذاتية بواسطة حاصرات بيتا.

A non-competitive (irreversible) with increasing concentrations , reduces the maximum effect For example, the α_1 antagonist phenoxybenzamine, used in the preoperative preparation of patients with phaeochromocytoma, has a long duration of action

إن عقار غير تنافسي (لا رجعة فيه) بتركيزات متزايدة يقلل من التأثير الأقصى. على سبيل المثال، مضاد α_1 فينوكسي بنزامين، المستخدم في التحضير قبل الجراحة للمرضى الذين يعانون من ورم القواتم البلعومي، له مدة طويلة من العمل

Action On Enzymes

Drugs May act by inhibiting the action of an enzyme or competing for its endogenous substrate. Reversible inhibition is the mechanism of action of edrophonium (acetylcholinesterase), aminophylline (phosphodiesterase) and captopril (angiotensin-converting enzyme).

قد تعمل الأدوية عن طريق تثبيط عمل الإنزيم أو التنافس على الركيزة الداخلية الخاصة به. التثبيط العكسي هو آلية عمل الإيدروفونيوم (أسيتيل كولينستراز)، الأمينوفيلين (فوسفوديستراز) والكابتوبريل (الإنزيم المحول للأنجيوتنسين).

Irreversible enzyme inhibition occurs when a stable chemical bond is formed between drug and enzyme, resulting in prolonged or permanent inactivity e.g. omeprazole (gastric hydrogen-potassium ATPase), aspirin (cyclo-oxygenase) and organophosphorus compounds (acetylcholinesterase). However, the interaction between drug and enzyme may be more complex than this simple classification implies. For example, neostigmine inhibits acetylcholinesterase in a reversible manner,

يحدث تثبيط الإنزيم الذي لا رجعة فيه عندما يتم تكوين رابطة كيميائية مستقرة بين الدواء والإنزيم، مما يؤدي إلى عدم نشاط طويل أو دائم، على سبيل المثال. أوميبرازول (هيدروجين بوتاسيوم ATPase) والأسبرين (سيكلو أوكسجيناز) ومركبات الفوسفور العضوية (أستيل كولينستراز). ومع ذلك، فإن التفاعل بين الدواء والإنزيم قد يكون أكثر تعقيداً مما يوحي به هذا التصنيف البسيط. على سبيل المثال، يثبط نيوستيغمين أستيل كولينستراز بطريقة عكسية.

THE BLOOD–BRAIN BARRIER AND PLACENTA الحاجز الدموي الدماغي والمشيمة

Many drugs used in anaesthetic practice must cross the blood–brain barrier in order to reach their site of action. The brain is protected from most potentially toxic agents by tightly overlapping endothelial cells which surround the capillaries and interfere with passive diffusion.

يجب أن تعبر العديد من الأدوية المستخدمة في ممارسة التخدير حاجز الدم في الدماغ حتى تصل إلى موقع عملها. تتم حماية الدماغ من معظم العوامل السامة المحتملة عن طريق الخلايا البطانية المتداخلة بإحكام والتي تحيط بالشعيرات الدموية وتتداخل مع الانتشار السلبي.

In addition, enzyme systems are present in the endothelium which break down many potential toxins. Consequently, only relatively small, highly lipid-soluble molecules (e.g. Intravenous and volatile anaesthetic agents, **opioids**, local anaesthetics) have access to the central nervous system (CNS). Compared with most opioids, morphine takes some time to reach its site of action because it has a relatively low lipid solubility. Highly ionized drugs (e.g. muscle relaxants, glycopyrronium) do not cross the blood–brain barrier

بالإضافة إلى ذلك، توجد أنظمة إنزيمية في البطانة التي تحلل العديد من السموم المحتملة. وبالتالي، فإن الجزيئات الصغيرة نسبياً عالية الذوبان في الدهون (مثل عوامل التخدير الوريدية والمتطايرة، والمواد **الأفيونية**، والمخدرات الموضعية) هي فقط التي يمكنها الوصول إلى الجهاز العصبي المركزي (CNS). بالمقارنة مع معظم المواد الأفيونية، يستغرق المورفين بعض الوقت للوصول إلى موقع عمله لأنه يتمتع بقابلية ذوبان منخفضة نسبياً في الدهون. الأدوية عالية التأين (مثل مرخيات العضلات، الجليكوبيرونيوم) لا تعبر الحاجز الدموي الدماغي

The transfer of drugs across the placenta is of considerable importance in obstetric anaesthesia. In general, all drugs which affect the CNS cross the placenta and affect the fetus. Highly ionized drugs (e.g. Muscle relaxants) pass across less readily

إن نقل الأدوية عبر المشيمة له أهمية كبيرة في التخدير التوليدي. بشكل عام، جميع الأدوية التي تؤثر على الجهاز العصبي المركزي تعبر المشيمة وتؤثر على الجنين. تمر الأدوية عالية التأين (مثل مرخيات العضلات) بسهولة أقل

PLASMA PROTEIN BINDING

Many drugs are bound to proteins in the plasma. This is important because only the unbound portion of the drug is available for diffusion to its site of action. Changes in protein binding may have significant effects on the active unbound concentration of a drug, and therefore its actions.

ترتبط العديد من الأدوية بالبروتينات الموجودة في البلازما. وهذا أمر مهم لأن الجزء غير المنضم فقط من الدواء هو متاح للانتشار في موقع عمله. قد يكون للتغيرات في ارتباط البروتين تأثيرات كبيرة على التركيز النشط غير المرتبط للدواء، وبالتالي على فعاليته.

Albumin is the most important protein in this regard and is responsible mainly for the binding of acidic and neutral drugs. Globulins, especially α_1 -glycoprotein, bind mainly basic drugs. If a drug is highly protein bound ($> 80\%$), any change in plasma protein concentration or displacement of the drug by another with similar binding properties may have clinically significant effects. For example, most NSAIDs displace warfarin, **phenytoin** and lithium from plasma binding sites, leading to potential toxicity.

يعتبر الألبومين هو البروتين الأكثر أهمية في هذا الصدد وهو المسؤول بشكل رئيسي عن ربط الأدوية الحمضية والمحايدة. ترتبط بالأدوية الأساسية بشكل أساسي. إذا كان الدواء مرتبطاً بدرجة عالية بالبروتين α_1 الجلوبيولينات، وخاصة البروتين السكري ($< 80\%$)، فإن أي تغيير في تركيز بروتين البلازما أو إزاحة الدواء بواسطة دواء آخر له خصائص الارتباط المماثلة قد يكون له تأثيرات هامة سريريًا. على سبيل المثال، تحل معظم مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية محل الوارفارين و**الفينيتوين** والليثيوم من مواقع الارتباط بالبلازما، مما يؤدي إلى التسمم المحتمل.

METABOLISM

Most drugs are lipid-soluble and many are metabolized in the liver into more ionized compounds which are inactive pharmacologically and excreted by the kidneys. However, metabolites may be active. The liver is not the only site of metabolism. For example, succinylcholine are metabolized by plasma cholinesterase, esmolol by erythrocyte esterases, remifentanyl by tissue esterases and, in part, dopamine by the kidney .

معظم الأدوية قابلة للذوبان في الدهون ويتم استقلاب العديد منها في الكبد إلى مركبات أكثر تأيئاً والتي تكون غير فعالة دوائياً وتفرز عن طريق الكلى. ومع ذلك، قد تكون المستقلبات نشطة. والكبد ليس الموقع الوحيد لعملية التمثيل الغذائي. على سبيل المثال، يتم استقلاب السكسينيل كولين عن طريق إنزيم الكولينستراز في البلازما، والإسمولول عن طريق استرات كرات الدم الحمراء، والريميفنتانيل عن طريق استرات الأنسجة، وجزئياً عن طريق الدوبامين عن طريق الكلى.

A substance is termed a prodrug if it is inactive in the form in which it is administered, pharmacological effects being dependent on the formation of active metabolites. Examples of this are codeine (morphine), diamorphine

تُسمى المادة دواءً أوليًا إذا كانت غير نشطة في الشكل الذي تُعطى به، وتعتمد تأثيراتها الدوائية على تكوين المستقلبات النشطة. ومن الأمثلة على ذلك الكوداين (المورفين)، والديامورفين

Drugs under go two types of reactions during metabolism: phase I and phase II. Phase I reactions include reduction, oxidation and hydrolysis . Drug oxidation occurs in the smooth endoplasmic reticulum

تخضع الأدوية لنوعين من التفاعلات أثناء عملية التمثيل الغذائي: المرحلة الأولى والمرحلة الثانية. تشمل تفاعلات المرحلة الأولى الاختزال والأكسدة والتحلل المائي. تحدث أكسدة الدواء في الشبكة الإندوبلازمية الملساء

Phase II reactions involve conjugation of a metabolite or the drug itself with an endogenous substrate. Conjugation but others include acetylation, methylation and conjugation

تتضمن تفاعلات المرحلة الثانية اقتران المستقلب أو الدواء نفسه مع ركيزة داخلية. الاقتران ولكن البعض الآخر يشمل الأسيتل والميثيل والاقتران

Enzyme Induction And Inhibition

Some drugs may enhance the activity of enzymes responsible for drug metabolism, . Such drugs include phenytoin, carbamazepine, phenylbutazone, barbiturates, ethanol, steroids and some inhalational anaesthetic agents (halothane,enflurane).

بعض الأدوية قد تعزز نشاط الإنزيمات المسؤولة عن استقلاب الدواء. وتشمل هذه الأدوية الفينيتوين، والكاربامازيبين، والفينيل بوتازون، والباربيتورات، والإيثانول، والمنشطات وبعض عوامل التخدير الاستنشاقية (هالوثان، إنفلوران).

Cigarette smoking A Iso induces cytochrome P450 enzymes. Drugs with mechanisms of action other than on enzymes may also interfere significantly with enzyme systems. For example, etomidate inhibits the synthesis of cortisol and aldosterone – effect which may explain the increased mortality in critically ill patients which occurred when it was used as a sedative in intensive care.

كما أن تدخين السجائر يحفز إنزيمات السيتوكروم P450 الأدوية التي لها آليات عمل غير الإنزيمات قد تتداخل أيضًا بشكل كبير مع أنظمة الإنزيمات. على سبيل المثال، يثبط إيتوميديت تخليق الكورتيزول والألدوستيرون – وهو تأثير قد يفسر زيادة معدل الوفيات لدى المرضى المصابين بأمراض خطيرة والذي حدث عندما تم استخدامه كمسكن في العناية المركزة.

Cimetidine is a potent enzyme inhibitor and may prolong the elimination of drugs such as diazepam, propranolol, oral anticoagulants, phenytoin and lidocaine.

السيميتيدين هو مثبط إنزيم قوي ويمكن أن يطيل عملية التخلص من الأدوية مثل الديازيبام والبروبرانولول ومضادات التخثر الفموية والفينيتوين واليدوكائين.

DRUG EXCRETION

Ionized Compounds with a low molecular weight (MW) are excreted mainly by the kidneys. Most drugs and metabolites diffuse passively into the proximal renal tubules by the process of glomerular filtration, but some are secreted actively (e.g. penicillins, aspirin, many diuretics, morphine, lidocaine and glucuronides) Ionization is a significant barrier to reabsorption at the distal tubule. Consequently, basic drugs or metabolites are excreted more efficiently in acid urine and acidic compounds in alkaline urine.

تفرز المركبات المتأينة ذات الوزن الجزيئي المنخفض (MW) بشكل رئيسي عن طريق الكلى. تنتشر معظم الأدوية والمستقلبات بشكل سلبي في الأنابيب الكلوية القريبة عن طريق عملية الترشيح الكبيبي، ولكن يتم إفراز بعضها بشكل فعال (مثل البنسلين والأسبرين والعديد من مدرات البول والمورفين واليدوكائين والجلوكورونيدات). يعد التأين عائقًا كبيرًا أمام إعادة الامتصاص في النبيب البعيد. ونتيجة لذلك، يتم طرح الأدوية الأساسية أو المستقلبات بشكل أكثر كفاءة في البول الحمضي والمركبات الحمضية في البول القلوي.

Some drugs and metabolites, particularly those with larger molecules (MW > 400 D), are excreted in the bile (e.g. glycopyrronium, vecuronium, pancuronium and the metabolites of morphine and buprenorphine). Ventilation is responsible for excretion of volatile anaesthetic agents.

تفرز بعض الأدوية ونواتج الأيض، خاصة تلك التي تحتوي على جزيئات أكبر (MW > 400 D) في الصفراء (مثل جليكوبيرونيوم، فيكورونيوم، بانكورونيوم ومستقلبات المورفين والبوبرينورفين). التهوية مسؤولة عن إفراز عوامل التخدير المتطايرة.

PHARMACOKINETIC PRINCIPLES

Pharmacokinetics is the study of what happens to drugs after they have been administered. In contrast, pharmacodynamics is concerned with their effects on biological systems. An understanding of the basic principles of pharmacokinetics is an important aid to the safe use of drugs in anaesthesia, pain management and intensive care medicine.

الحركية الدوائية هي دراسة ما يحدث للأدوية بعد تناولها. في المقابل، تهتم **الديناميكيات الدوائية** بتأثيراتها على الأنظمة البيولوجية. يعد فهم المبادئ الأساسية للحركية الدوائية أداة مساعدة مهمة للاستخدام الآمن للأدوية في التخدير وإدارة الألم وطب العناية المركزة.

Pharmacokinetics is an attempt to fit observed changes in plasma concentration of drugs into mathematical equations which may then be used to predict concentrations under various circumstances. Derived values describing volume of distribution (V), clearance (Cl) and half-life ($t_{1/2}$) give an indication of the likely properties of a drug

الحركية الدوائية هي محاولة لملاءمة التغيرات الملحوظة في تركيز الأدوية في البلازما في معادلات رياضية يمكن استخدامها بعد ذلك للتنبؤ بالتركيزات في ظل ظروف مختلفة. القيم المشتقة التي تصف حجم التوزيع (V)، والتصفية (Cl)، ونصف العمر ($t_{1/2}$) تعطي إشارة إلى الخصائص المحتملة للدواء

Volume Of Distribution

Volume of distribution is a good example of pharmacokinetics; volume but merely a concept which helps us to understand what we observe. Nevertheless, it is a very useful notion which enables us to predict certain properties of a drug and also calculate other pharmacokinetic values. Imagine that a patient receiving an intravenous dose of an anaesthetic induction agent is a bucket of water and that the drug is distributed evenly through out the water immediately after injection. The volume of water represents the initial volume of distribution (V). It may be calculated easily

يعد حجم التوزيع مثالاً جيداً على الحرائك الدوائية؛ الحجم ولكنه مجرد مفهوم يساعدنا على فهم ما نلاحظه. ومع ذلك، فهي فكرة مفيدة جداً تمكننا من التنبؤ بخصائص معينة للدواء وأيضاً حساب قيم الحركية الدوائية الأخرى. تخيل أن المريض الذي يتلقى جرعة وريدية من عامل تحريض مخدر هو دلو من الماء ويتم توزيع الدواء بالتساوي عبر الماء مباشرة بعد الحقن. يمثل حجم الماء الحجم الأولي للتوزيع (V). ويمكن حسابها بسهولة

Drugs which remain in the plasma and do not pass easily to other tissues have a small V and therefore a large C₀. Relatively ionized drugs (e.g. Muscle relaxants) or drugs highly bound to plasma proteins (e.g. NSAIDs dehydrated, or have lost blood, have a significantly greater plasma C₀ after a normal dose of intravenous induction agent, increasing the likelihood of severe side-effects, especially hypotension.

الأدوية التي تبقى في البلازما ولا تنتقل بسهولة إلى الأنسجة الأخرى لها حرف V صغير وبالتالي C₀ كبير. الأدوية نسبياً (مثل مرخيات العضلات) أو الأدوية المرتبطة بشكل كبير ببروتينات البلازما (مثل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية المجففة أو التي فقدت الدم، تحتوي على نسبة C₀ أكبر بكثير في البلازما بعد تناول جرعة عادية من عامل التحريض الوريدي، مما يزيد من احتمال حدوث آثار جانبية حادة، خاصة انخفاض ضغط الدم.

Neonates have a roportionally greater volume of extracellular fluid compared with adults,

لدى الأطفال حديثي الولادة حجم أكبر نسبياً من السائل خارج الخلية مقارنة بالبالغين،

Clearance

Clearance is defined as the volume of blood or plasma from which the drug is removed completely in unit time. Drugs may be eliminated from the blood by the liver, kidney or occasionally other routes. The relative proportion of hepatic and renal clearance of a drug is important. Most drugs used in anaesthetic practice are cleared predominantly by the liver

يتم تعريف التصفية على أنها حجم الدم أو البلازما الذي يتم إزالة الدواء منه بالكامل في وحدة زمنية. يمكن التخلص من الأدوية من الدم عن طريق الكبد أو الكلى أو في بعض الأحيان بطرق أخرى. إن النسبة النسبية للتصفية الكبدية والكلىوية للدواء مهمة. تتم إزالة معظم الأدوية المستخدمة في ممارسة التخدير في الغالب عن طريق الكبد

التخلص من نصف العمر Elimination Half-Life

Methods of administration of a drug are influenced considerably by its plasma $t_{1/2}$, as this often reflects duration of action. It is important to remember that $t_{1/2}$ is influenced not only by clearance (Cl) but also by V:

تتأثر طرق إعطاء الدواء بشكل كبير بالبلازما، $t_{1/2}$ حيث أن هذا غالباً ما يعكس مدة التأثير. من المهم أن نتذكر أن $t_{1/2}$ لا يتأثر فقط بالتخلص (Cl) ولكن أيضاً بـ V:

Half-life often reflects duration of action but not if the drug acts irreversibly (e.g. some NSAIDs, omeprazole, phenoxybenzamine) or if active metabolites are formed

يعكس نصف العمر غالباً مدة التأثير ولكن ليس إذا كان الدواء يعمل بشكل لا رجعة فيه (مثل بعض مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، أوميبرازول، أو فينوكسي بنزامين) أو إذا تم تكوين مستقلبات نشطة.

نماذج ذات جزأين Two-Compartment Models

The body is not, of course, a single homogeneous compartment; drug plasma concentrations are the result of elimination by metabolism and redistribution to and from tissues such as brain, heart, liver, muscles and fat. The **mathematics** describing this real situation are extremely complex. However, plasma concentrations of many drugs behave approximately as if they were distributed in two or three compartments. Applying these mathematical models is a reasonable compromise

الجسم ليس، بالطبع، مقصورة واحدة متجانسة؛ تركيزات بلازما الدواء هي نتيجة الإزالة عن طريق التمثيل الغذائي وإعادة التوزيع من وإلى الأنسجة مثل الدماغ والقلب والكبد والعضلات والدهون. **الرياضيات** التي تصف هذا الوضع الحقيقي معقدة للغاية. ومع ذلك، فإن تركيزات العديد من الأدوية في البلازما تتصرف تقريباً كما لو كانت موزعة في جزأين أو ثلاثة. إن تطبيق هذه النماذج الرياضية هو حل وسط معقول

METHODS OF DRUG ADMINISTRATION طرق إدارة الدواء

1- Oral

2- Lingual And Buccal

3- Intramuscular

4- Subcutaneous

5- Intravenous

6- Rectal

7- Transdermal

8- Inhalation

9- Epidural

10- Spinal(Subarachnoid)

1-

عن طريق الفم 2- اللساني والشفوي 3- العضلي

4- تحت الجلد 5- الوريد 6- المستقيم 7- عبر الجلد

8- الاستنشاق 9- فوق الجافية 10- العمود الفقري (تحت العنكبوتية)

الشفوي: جانب الفم

((فَنَادَتْهُ الْمَلَائِكَةُ وَهُوَ قَائِمٌ يُصَلِّي فِي الْمِحْرَابِ أَنَّ اللَّهَ يُبَشِّرُكَ بِيَحْيَى مُصَدِّقًا بِكَلِمَةٍ مِنَ اللَّهِ وَسَيِّدًا وَحَصُورًا وَنَبِيًّا مِنَ الصَّالِحِينَ))

"وَهُوَ الْمُجِيبُ إِلَى الْمُضْطَرِّ يَسْمَعُهُ"

وَدُونَ رَبِّكَ فِي الضَّرَاءِ لَنْ تَجِدَا" 🤍🤍🤍🤍🤍

ممثّل المرحلة الثاني مسائي تخدير عباس فاضل راضي 🌸

Thank you