Lecture 10

🔴Direct means binds directly to the receptor
🔵Indirect means its increase the releasing of neurotransmitter or decrease the degradation of neurotransmitter by inhibiting the enzymes that degrade these neurotransmitters.

:As indirect acting adrenergic agonists من الأدوية الي تستخدم
Amphetamine , Tyramine , cocaine
Amphetamine (كان موجود وحاليا ممنوع)
.NE تأثيراته: بعمل CNS stimulation ، لانه بزيد من إفراز الدوبامين وال
.NE وكمان بعمل PNS stimulation ، لانه بزيد من إفراز ال NE ، وكمان بزيد ضغط الدم كاستجابة لزيادة ال
:استخداماته العلاجية🟢
ADHD (Attention deficit hyperactivity disorder) تشتت الانتباه
.بيستخدموه الطلاب (Student abuse) ويدمن عليه عشان هيك نمنع
-Narcolepsy (الانسان الي بضل حاسس بالنعس طول اليوم)
-Appetite control (بقلل شهية الأكل ، كان يستخدم للتنحيف)
Side effects of amphetamine:
Anorexia (الوزن بنزل بشكل كبير نتيجة فقدان الشهية)
Insomnia (الأرق) , fever (ارتفاع في درجة حرارة الجسم) , Nervousness (دايما معصِّب)
CVS(Palpitation , hypertension)
Contraindicated with: (ممنوع استخدامه مع الي عندهم)
glaucoma, HTN, Cardiovascular diseases, and Mono amine oxidase inhibitors users.

🟠Tyramine:
Is CNS stimulant
tyramine can enter the nerve terminal and displace stored NE
.NE المخُزَّن فيصير في إفراز لل NE ويحل مكان ال Nerve يعني يدخل لل
🔴ال Tyramine مش موجوود بالصيدليات ، اكثر مكان ممكن الانسان يتعرضله من ال Tyramine هوا ال fermented food ، ارتباطه مع الجبنة (بتكون معفنة ، في ناس بيوكلوها خصوصا بالدول الغربية فيها نسبة Tyramine عالية)
.Mono amine oxidase من خلال Gastrointestinal tact بصيرله أكسدة في ال Tyramine 🔵ال
🟣إذا شخص يستخدم Mono amine oxidase inhibitor ، وهيا عبارة عن ادوية تستخدم لل depression ، وأكل جبنة متعفنة واحنا نعرف انه فيها Tyramine بنسبة عالية ، راح يرتفع عنده الضغط بشكل مخيف وهاذ اسمه Hypertension crisis.

🟣Cocaine
من أحد الطرق الي برجع من خلالها ال NE للخلية العصبية ، عن طريق مضخة تعمل reuptake تسحب ال NE وترجعه لجّوا الخلية ، ال Cocaine يشتغل على هاي النقطة ، بعمل تسكير block لل Na , K ATpase ، وهاذ اسم المضخة الي تسحب ال NE ، فبقل عنا ال NE reuptake نتيجة لهاذ التسكير ، ومنه ال NE يتصيرله Accumulation في ال synapse وهاذ الاشي يحفز ال Sympathetic activity.

⚪Mixed action Adrenergic agonist
Ephedrine and ال من ضمنهم ، Activation of the receptors and decrease degradation of NE ، يعني بعملوا Direct and indirect يشتغلوا pseudoephedrine ، موجودين كثير بالصيدليات ويستخدموا topically لحالات سيلان الأنف ، هم جايين من مصادر من النباتات.
كيف بشتغلوا؟
1. Release stored norepinephrine from nerve endings
2. Directly stimulate both α and β receptors
.topically بس orally تأثيرهم عالي ما نستخدمهم
⚫هذول الأدوية مش Catecholamines ، (تركيبة كيميائية من ال dopamine ، NE ، E)
. 💀💀 المركب الي تركيبته Catecholamine معرض للتكسير من خلال الأنزيمات الي حكيناهم ٣ آلاف مرة
.يعني هذول الادوية مش معرضين للتكسير من خلال هاي الأنزيمات
-Ephedrine causes vasoconstriction (activation of α receptors especially α1) ,
Bronchodilation (Activation of B2 receptors).
Side effects: insomnia , hyperactivity , tremors.
Side effects of ephedrine is higher than pseudoephedrine
-Ephedrine:
• More CNS actions • Previously used in asthma • Cause mild CNS stimulation • Improves athlete performance (منشطات)• Banned by FDA due CVS issues • Excreted unchanged in Urine.

-pseudoephedrine:
• Less CNS actions • Undergoes extensive first (إذا أخذته حبوب مش راح تستفيد) pass effect • Used as local nasal decongestant • Illegally converted to methamphetamine (restriction on Pseudoephedrin products).
.يستخدم لل runny nose حكينا يوقف السيلان عن طريق انه بعمل Vasoconstriction ، وبقلل كمية الدم الواصلة للأنف وأقلل السيلان

Bethanechol • Used in treatment of urinary retention • Binds preferentially at muscarinic receptors	***Physostigmine*** • Increases intestinal and bladder motility • Reduces intraocular pressure in glaucoma • Reverses CNS and cardiac effects of tricyclic antidepressants • Reverses CNS effects of *atropine* • Uncharged, tertiary amine that can penetrate the CNS	***Rivastigmine, galantamine, donepezil*** • Used as first-line treatments for Azheimer disease, though confers modest benefit • Have not been shown to reduce healthcare costs or delay institutionalization • Can be used with *memantine* (N-methyl-D-aspartate antagonist) with moderate to severe disease
Carbachol • Produces miosis during ocular surgery • Used topically to reduce intraocular pressure in open-angle or narrow-angle glaucoma, particularly in patients who have become tolerant to *pilocarpine*	***Neostigmine*** • Prevents postoperative abdominal distention and urinary retention • Used in treatment of myasthenia gravis • Used as an antidote for *tubocurarine* • Has long duration of action (2 to 4 hrs)	***Echothiophate*** • Used in treatment of open-angle glaucoma • Has long duration of action (1 week)
Pilocarpine • Reduces intraocular pressure in open-angle and narrow-angle glaucoma • Binds preferentially at muscarinic receptors • Uncharged, tertiary amine that can penetrate the CNS	***Edrophonium*** • For diagnosis of myasthenia gravis • As antidote for tubocurarine • Has short duration of action (10 to 20 min)	***Acetylcholine*** • Has no therapeutic uses

Kidneys	β_1	↑ Renin release	α_1-Adrenergic receptors
Liver	β_2, α_1	↑ Glycogenolysis and gluconeogensis	–
Adipose tissue	β_3	↑ Lipolysis	α_2-Adrenergic receptors
Skeletal muscle	β_2	↑ Increased contractility ↑ Potassium uptake; glycogenolysis ↑ Dilates arteries to skeletal muscle Tremor	–
Eye-ciliary muscle	β_2	Relaxation	Cholinergic receptors

GI tract	β_2	↓ Motility	Cholinergic receptors
Gall bladder	β_2	Relaxation	Cholinergic receptors
Urinary bladder detrusor muscle	β_2	Relaxation	Cholinergic receptors
Uterus	β_2	Relaxation	Oxytocin

تلخيص كل الي حكينا عنهم

CATECHOLAMINES :

Epinephrine	α_1, α_2 β_1, β_2	Acute asthma Anaphylactic shock In local anesthetics to increase duration of action
Norepinephrine	α_1, α_2 β_1	Treatment of shock
Isoproterenol	β_1, β_2	As a cardiac stimulant
Dopamine	Dopaminergic α_1, β_1	Treatment of shock Treatment of congestive heart failure Raise blood pressure
Dobutamine	β_1	Treatment of acute heart failure

NONCATECHOLAMINES

Oxymetazoline	α_1	As a nasal decongestant
Phenylephrine	α_1	As a nasal decongestant Raise blood pressure Treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia
Methoxamine	α_1	Treatment of supraventricular tachycardia
Clonidine	α_2	Treatment of hypertension
Albuterol *Terbutaline*	β_2	Treatment of bronchospasm (short acting)
Salmeterol *Formoterol*	β_2	Treatment of bronchospasm (long acting)
Amphetamine	α, β, CNS	As a CNS stimulant in treatment of children with attention deficit syndrome, narcolepsy, and for appetite control
Ephedrine *Pseudoephedrine*	α, β, CNS	As a nasal decongestant Raise blood pressure

🟠Adrenergic antagonist
يعني يقللوا تأثير ال NE والتأثير تبع ال Sympathetic nervous system ، الهم أسماء مثل:
Blocker or sympatholytic (يعني بقلل التأثير او بعمل تسكير)
- Bind reversibly or irreversibly with receptors
وهاذ الاشي بفرق بال duration of action وحكينا ألف مرة كمان انه الي برتبط irreversibly اله duration of action أعلى.
- Many play important roles in medicine
- Essential in HTN management (وهاذ اهم استخدام الها وهوا علاج ارتفاع ضغط الدم)

🟣هذول النوعية من ال Antagonist يقسموا إلى جزئين:
1- α-ADRENERGIC BLOCKING AGENTS
مجموعة من الأدوية وهما:
I. Phenoxybenzamine
II. Phentolamine
III. Prazosin, terazosin, doxazosin, tamsulosin, and alfuzosin
IV. Yohimbine
🔴First drug (Phenoxybenzamine)
-Non selective antagonist that blocks a1 and a2 receptors
-Non competitive antagonist bind irreversibly (تأثيره بالجسم طويل)
تأثيره ٢٤ ساعة بنعطى مرة وحدة باليوم ، لما ينعطى injection تأثيره يبدأ من بعد ساعتين إلى ثلاث ساعات.
🔵 Not used in CVS system due to reflex tachycardia
a1 receptors in the smooth muscles around the blood vessels that cause vasoconstriction.
الدوا هاذ بعمل block of a1 ، وراح يعمل Vasodilation ، لما يصير عنا Vasodilation في كل ال Blood vessels في الجسم ، راح ينقص الضغط فجأة كإستجابة لهاذ الاشي ، جسم الإنسان عنده اشي اسمه compensatory mechanism ، يعني بعمل إجراءات تعويضية ، الجسم من حاله يتصرف بحالات معينة ، هون احنا صار عنا نزول بضغط الجسم بشكل فجائي والجسم عشان يرفع ضغط الدم راح يزيد من نبضات القلب يعني يزيد ال cardiac output وهاذ الإشي نسميه reflex tachycardia وسميناه reflex لانه ناتج عن ال vasodilation ، ما بشتغل مباشرة على القلب لأ كانت ردة فعل من القلب للإشي الي صار.
الأشخاص الي يستخدموا هاذ الدوا اول مرة يصيروا يحسوا في رفرفة بالقلب بعد فترة من الاستخدام بتروح.
ولانه بعمل block of a2 receptors ، موجودة بال neurons وظيفتها تثبط ال release of NE ، لما اعملها بلوك راح تزيد من إفراز ال NE ، وهاذ الاشي بعمل higher myocardial Contractility.

⚪استخدامات هاذ الدوا؟
-Pheochromocytoma
حكينا الفرق بين ال E , NE ، انه ال E عبارة عن هرمون يتم إفرازه من ال Adrenal medulla ، في بعض الأشخاص بصير عندهم ورم بال adrenal medulla ، والورم عبارة عن زيادة في عدد الخلايا ، فيزيد عدد انتاج ال E ، افضل علاج لهاذ الاشي هوا عملية ، بس احنا مجرد ما نعمل جرح راح تطلع كل كمية ال E للدم ، فجأة وتأثيرها راح يكون تأثيرها كثير عالي من ناحية ارتفاع في ضغط الدم وعدد ضربات القلب.
ممكن نحل هاي المشكلة من خلال انه نعطي المريض Phenoxybenzamine الي هوا عبارة عن Antagonist of E ، فنعطيه قبل العملية بيوم.

➢Other possible indications :
✓Raynaud disease
في بعض الأشخاص نتيجة جينية بكون في عندهم Vasoconstriction of blood vessels الي جاية من أصابعهم ، خصوصا أصابع أيديهم ورجليهم ، بكونوا دايما ايديه باردين في حالات متطورة بكون لون أصابعهم ازرق ، وهاذ الدوا بعالج تروية الدم للأصابع.

✓ Frostbite
حالة نادرة ، انه الأشخاص الي ساكنين في أماكن كثير باردة او الي بيحبوا يتسلقوا الجبال العالية ، الأطراف عندهم كثير باردة كمية الدم الي توصل لأطرافهم كثير قلية ، إذا ضلت لفترة طويلة ممكن يخسروا أطرافهم وفي عمليات انه يقطعوا أصابعهم لانه مافي دم الهم بالمرة 💀.

Adverse Effects :
- postural hypotension,
- nasal congestion,
- nausea, and vomiting.
- It may inhibit ejaculation
- It also may induce reflex tachycardia

🟠 Phentolamine
- Competitive block of α1 and α2 receptors (non selective)
تأثيره بالجسم يضل تقريبا ٤ ساعات ، ممكن كمان يسبب postural hypotension وكمان بعمل reflex tachycardia نتيجة البلوك لل a2 receptors.
التأثير تبعه مشابه تقريبا لل Phenoxybenzamine.
-هاذ الدوا ما بنعطى للي معهم Coronary artery diseases
- Used in HTN crisis induced by tyramine.
Phentolamine is Antidot of Tyramine

🟢المجموعة الأشهر من ال a blockers الي هما:

Prazosin, terazosin, doxazosin, tamsulosin, and alfuzosin
➢ Selective competitive blockers of the α1 receptor.
non selective أقل من ال ، راح يكون قليل reflex tachycardia وهون ال vasodilation تعمل
➢Useful in HTN treatment
➢Postural hypotension
➢ All are inactivated by metabolism vial renal system
➢however Doxazocin appear in feces
كل هاي الأدوية يصيرلها excretion عن طريق ال renal system إلا ال Dexazocin بطلع من الجسم عن طريق ال feces.

🔴 Cardiovascular effects
➢ Reduces PR and lowers BP by relaxing arterial
&venous smooth muscles.
PR=peripheral resistance
الي هيا المقاومة الطرفية ، ال Blood vessels لما يكون فيها Vasoconstriction ، وهاذ بزيد المقاومة على الدم ، لانه بقل ال diameter of the vessel فبده قوة اكبر لحتى يمشي من خلاله ، وهاذ الاشي اسمه زيادة بال PR ، هاذ الاشي بخلي القلب انه يصير يضخ دم بقوة اكبر لحتى يقدر الدم يمشي ويوصل لكل أنحاء الجسم نتيجة ال PR ، هاي الحالة إذا استمرّت لفترة طويلة القلب راح يصير فيه فشل Heart failure ، هاي الحالة تنحل من خلال إني أعطي دوا بعمل Vasodilation ، من ضمنهم a blockers especially the selective ones.
تأثير هاي الأدوية على ال cardiac output قليل ، وال renal blood flow.

➢Better than phenoxybenzamine and Phentolamine for HTN management.

🟤اكثر مشاكل نواجهها مع هاي الأدوية الي هيا first dose orthostatic hypotension نفس مصطلح ال postural hypotension ، اول جرعة من هاذ الدوا راح يسبب هاذ الاشي وممكن يعمل Syncope ، انه المريض يغمى عليه ويوقع ، افضل استخدام اله قبل النوم.
➢ Improve lipid & glucose metabolism.

🟠 Benign Prostate Hyperplasia
حكينا انه ال α1 receptors كمان بتقسموا تقسيمات مثل α1A , α1B ...
α1A presented in the prostate
في بعض الأشخاص (الذكور) بصير عندهم Benign prostate hyperplasia الي هوا ورم حميد في البروستات ، بعانوا من أعراض من ضمنها زيادة في ال urination ، عشان نعالج هاي الحالة نعطي دوا بعمل Block of α1A receptor ، عشان اعمل relaxation في البروستات ، الاعراض الي بحس فيها المريض بتخف اي دوا من مجموعة ال α1 ممكن يفيد بس أنا بدي دوا selective of α1A receptor blocker ، مثال عليه دوا اسمه Tamsulosin ، بتشغل بالضبط على البروستات.
-This selectivity accounts for tamsulosin's
relatively minimal effect on blood pressure, though
dizziness (orthostasis) may rarely occur.
إذا ضلت الحالة سيئة ممكن يعملوا جراحة ويشيلوا البروستات.

🟣Yohimbine
- Selective competitive α2 blocker
بعمل زيادة لإفراز ال NE
-Found in the bark of Yohimbine tree
- Yohimbine works at the level of the
CNS to increase sympathetic outflow
to the periphery.
-CNS and cardiovascular stimulant
- May be used as a sexual stimulant.

Ahmad Arqan.