Lecture 11

β-ADRENERGIC BLOCKING AGENTS

Mainly for beta blockers استخداماتها هاي المجموعة من الأدوية مجموعة كبيرة من في🔵

B1 present in the heart it causes and it increase the cardiac output and increase heart rate , so when I block this receptor , the cardiac output will decrease and heart rate also.

a1 receptors present in the smooth muscles and blood vessels , it cause vasoconstriction, on blood vessels also we have B2 receptors and it causes vasodilation , when I block this receptor it causes vasoconstriction.

-The effect of a1 receptors on blood vessels is higher than B2.

-B2 receptors also presented in the bronchioles , it causes bronchodilatation , when we block this receptor it causes Bronchoconstriction.

-B1 receptors presented on the kidney , it causes increases the producing of renin , in the case of blocking this receptor , renin producing will be decreased.

⚫In the case of blocking B1 receptors in all your body , it will cause hypotension due to the effects we talked about.

🟢 β-ADRENERGIC BLOCKING AGENTS

- Nonselective β- blockers act at both β1 and β2 receptors.

لنفرض انه عندي دوا Non selective beta blocker ، أجاني مريض عنده ارتفاع في ضغط الدم ويعاني من ال Asthma ، ووصفتله Non selective B blocker ، راح يعمل عنده Bronchoconstriction وراح أزيد حالته سوء.

الفرق بين Selective and non selective انه مين المريض الي بقدر أعطيه selective ومين الي بقدر أعطيه non selective ، مريض معه COPD , Asthma او اي مشاكل في الرئة ، ممنوع أعطيه Non selective ، هسا صح انه راح ينزل الضغط عنده لكن كمان راح يعمل Bronchoconstriction ، والحالة عنده تصير كثير Severe ممكن يدخل المستشفى ويموت لانه بطل يقدر يتنفس.

🔵انت تخرجت على خير ، واشتغلت بصيدلية ، اجاك مريض معه وصفة Propranolol وهوا عبارة عن Non selective beta blocker ، إذا بدك تشتغل ك (بيّاع) تروح على الرف تعطيه ال Propranolol تحاسبه عليه و الله معه 💀 ، لكن إذا بدك تشتغل ك صيدلاني المفروض تسأله شوية اسئلة ، أول سؤال تسأله ليش نوصفلك الدوا ، ممكن يحكيلك انه أنا أعاني من ارتفاع ضغط الدم والدكتور وصفلي ياه ، السوال الثاني ، عندك Asthma او عندك مشاكل بالتنفس اذا حكالك اه ، ترجعه للدكتور وتحكيله انه هاذ الدوا ما بزبط لانه بسبب مضاعفات ممكن تؤدي إلى الوفاة وبوصفها دوا ثاني.

🔴ال B blockers ما تنزل من الضغط مثل ال a blockers ، هي ما تعمل Vasodilation ، تأثيرها على القلب وما تعمل reflex tachycardia يعني التأثيرات الي شفناها في ال a blockers مش راح نشوفها بال B blockers.

- whereas cardio selective β antagonists primarily block β1 receptors
- They do not induce postural hypotension
- Clinically important class with various therapeutic uses.

🔵استخداماتها كل اشي متعلق بال CVS

I. HTN
II. Angina
III. MI
IV. CHF
V. Cardiac Arrhythmias (tachycardia)
VI. Glaucoma
VII. Migraine prophylaxis (الشقيقة)

🟢أول دوا من مجموعة ال B blockers هوا ال Propranolol ، أسماء الأدوية هاي متشابهة جدا ، كلها lol في الآخر.

🔵Propranolol
اول دواء تم اختراعه من هاي المجموعة (Prototype) (مش احسن واحد فيهم ، لكن لسا موجود بالصيدليات)
Non selective , it blocks both B1 , B2 receptors
مريض عنده Asthma ممنوع منعاً باتاً يستخدم هاذ الدوا
هاذ الدوا Sustained release (SR) وهوا نوع من انواع ال Tablets ، نحط فيها كمية كبيرة من الدوا ، بتلزق في جدار الأمعاء ويصير في release للدوا لفترة طويلة ، ينتاخذ مرة وحدة باليوم.

🔴 Effects : of Propranalol
• Cardiovascular :
1. Decrease in Cardiac output & Work
القلب متعود انه يضخ دم بقوة معينة ، في فرق بين عدد نبضات القلب وقوة انقباضه ، ممكن القلب يكون عدد نبضاته عالي بس قوة النبضة قليلة ، المقصود بقوة الانقباض انه أنا بدي القلب ينقبض بقوة كثير كبيرة ، ويطلع كل كمية الدم والمفروض توصل لكل خلية بالجسم ، لما كون في عنا Peripheral resistance والمقصود فيها انه ال Blood vessels الموجودة بأطراف الجسم ال diameter تبعها قليل ، الدم لما يمشي فيها يواجه مقاومة ، عشان الدم يقدر يمشي جوا ال Blood vessel الي القطر تبعه قليل محتاج لقوة اكبر من القلب ، بالتالي القلب راح يصير بحاجة انه ينقبض بقوة اكبر ، عشان ال Cardiac output يقدر يوصل الدم لكل أنحاء الجسم ، عشان ما يتأثر الجسم ، وعشان القلب ينقبض بقوة اكبر فهوا بحاجة إلى كمية أكسجين اعلى وبحاجة إلى كمية nutrients اعلى وكمية الراحة الي بكون فيها القلب راح تكون اقل.
القلب عبارة عن عضلة بتفتح وبتسكر ، Systole (contraction)-
Diastole (relaxation)
القلب عضلة زيه زي اي عضلة بالجسم بحاجة إلى أكسجين ومواد غذائية وحاجته اكثر من غيره ، القلب بتغذى في حالة ال Diastole ، الدم راح يوصل لكل خلايا القلب ويزوده في O2 , nutrients ، وراح يرجع ينقبض مرة ثانية ، إذا كان عنا عدد نبضات القلب أكثر من الطبيعي ، الأركان انقباض القلب اكبر فهوا راح يصير بحاجة إلى كمية أكسجين اكثر ، أثناء ال Diastole كمية الأوكسجين الي راح توصل راح تكون اقل من حاجة القلب ، راح يصير في hypoxia نقص في الأكسجين الي بحتاجه القلب ، راح يبدأ القلب جزء من خلاياه تموت ، ولما تموت هاي الخلايا ما رح تتجدد ومع الوقت راح يصير عنا فشل في القلب ، هاي مشكلة ال Hypertension الأساسية ، ال B blockers تقلل من عدد نبضات القلب وتقلل من ال Contractility الي هيا قوة الانقباضة ، فبالتالي تسمح للقلب انه يوخذ كميّته او حاجته من الأوكسجين وهاي أهمية هاذ النوع من الأدوية انه أنا بخفف الضغط على عضلة القلب ، ومنه بقل ال Cardiac output and cardiac work وراح يقل ال Oxygen consumption والمقصود فيها كمية الأوكسجين الي القلب بحاجتها.
2. Decrease in O2 consumption

في عنا مصطلحين
chronotropic , inotropic
ال chronotropic المقصود فيها نبضات القلب ، وال inotropic المقصود فيها انقباض القلب الي هيا ال Contractility.
مثلا عندي دوا تأثير Negative chronotropic ، راح يقلل من نبضات القلب ، وهاذ الدوا اله negative inotropic ، راح يقلل من ال Contractility لعضلة القلب، ال Propranolol بقلل او بعمل Supress of SA node , AV node فبالتالي راح يعمل bradycardia.

-المريض الي عنده Hypertension وأعطيناه propranolol راح يرجع ضغطه طبيعي لانه راح تقل عنده ال Total peripheral resistance ، ما بعمل Postural hypotension مثل ال a blockers لكن من مشاكله انه بعمل Bronchoconstriction.
ومن المشاكل كمان انه بزيد ال Na retention ، الكلية لما كمية الدم الي توصلها تكون قلية ، بدها تحقق التوازن ، ضغط الدم نزل ولازم أعالج هاذ الموضوع ،كيف أعالجه انه راح تزيد ال Na retention ، تزيد من اعادة امتصاص أيونات الصوديوم ، والمي وهاذ ألاشي بزيد من ال Blood volume إذا زاد راح يزيد ال Blood pressure ، زي كانّه ما عالجنا اشي ، ال Propranolol الأفضل نعطي معه Diuretic عشان نتخلص من هاي المشكلة.

من المرضى كمان الي لازم نكون حذرين معهم (مع استخدام ال propranolol هما مرضى السكري ال Diabetes)
ال B blocker تعمل بلوك لل B2 receptors وفي جزء منها متواجد بالكبد.
ال Glycogenolysis وهوا تكسير الجلايكوجين وهوا السكر المعقد مخزن الجسم بستخدمه عند الحاجة ، ال B2 receptors بتحافظ على عملية تكسير الجلايكوجين وتحوله للجلوكوز ، شخص أثناء يومه بوكل وجبة الصبح والي بعديها بوكلها بعد وقت طويل مثلا الساعة 4 او 5 المسا ، كمية السكر الي لازم تكون موجودة بالدم لازم تكون ثابتة بحيث انه الإنسان يوخذ الطاقة الي يحتاجها عشان يقدر يمشّي يومه وهاي الطاقة احنا نوخذها عن طريق الجلايكوجين ، لما تقل نسبة السكر بالدم ، الجلايكوجين بتكسر وبتحول للجلوكوز والجسم يستخدمه لإنتاج الطاقة ، نفس الاشي مريض السكري هوا عنده ارتفاع بالسكري لكنه ماشي على ادوية ، جسمه متعود انه بلحظة معينة السكر عنده بنزل فبالتالي الجسم يكسر جزء من الجلايكوجين ويحافظ على نسبة السكر في الدم ، من اكبر المشاكل الي بواجهها مريض السكري خصوصا الي بوخذ بعض أنواع من الأدوية ، انه يصير عنده اشي اسمه hypoglycemia نقص السكر في الجسم ، ال B blockers لما يتخذها المريض تقلل من عملية تكسير السكر ، فبصير معرض اكثر انه يصير عنده Hypoglycemia ، أعراضها ، يصير في عنا Trauma ، و palpitation زيادة في عدد نبضات القلب ، وهذول اهم الاعراض ، وال B blockers تقلل ال Heart rate وتعمل اشي اسمه Masking hypoglycemic symptoms ، المريض ما بحس بهاي الأعراض وممكن يدخل بغيبوبة وهوا مش عارف هاذ السبب ، مريض السكري مابصير أعطيه Non selective beta blocker زيه زي مريض ال Asthma.

Metabolism in بصيرله جزء من الدوا ، orally بنعطى انه مع %100 تقريبا امتصاصه ممتاز التركيبي Pharmacokinetic ال Propranolol ال
.الهرمين عالية lipid solubility ال ، cross of BBB وبعمل the liver

استخداماته:

✓ HTN :

- via CO (mainly) & Renin production

✓ Migraine : decrease incidence of migraine

- Both incidence & Severity of attacks

✓ Angina pectoris and MI

✓Hyperthyrodism

🟠Adverse effects of Propranalol (Inderal)

I. Bronchospasm

II. Arrhythmias

III. Sexual impairment (Reversible)

IV. Metabolic disturbances

V. Depression, dizziness, lethargy, fatigue, weakness, visualdisturbances, hallucinations.

🔴Drug drug interaction

Enzyme inhibitors CYP450 inhibitors

cimetidine, fluoxetine, paroxetine,and ritonavir,

may potentiate its antihypertensive effects

Propranolol ال تأثير يزيد راح cimitidine مع ال propranolol ال أعطينا إذا

Enzyme inducer (increase metabolism and decrease propranolol effect)

Enzyme Inducers :such asbarbiturates, phenytoin, and rifampin, can decrease its effects.

في بعض الأشخاص يستخدموا ال propranolol حتى يقللوا حالات التوتر مثلا شخص عنده presentation قدام مجموعة كبيرة من الناس ، بصير بخاف وعنده tachycardia ويصير يتلعثم بالحكي فدوخة propranolol عشان يخفف التوتر عنده ويكون آداءه احسن بنتاخذ قبل بساعتين.

🔴 Timolol and nadolol

- Non-selective β-Antagonists
- Block β1- and β2- adrenoceptors and are more potent than propranolol
- Nodalol has long half life
- Timolol used in open- angle glaucoma

Timolol افضل علاج لل glaucoma هوا ال pilocarpine إذا ما بزبط مع المريض ممكن تستخدمله

🔴 Selective β1 antagonists

- Acebutolol
- Atenolol
- Metoprolol
- Bisoprolol
- Betaxolol
- Nebivolol,
- Esmolol

.Asthma , COPD , Diabetes هذول الادويه بنعطوا لمرضى ال

لازم يكون المريض ملتزم التزام تام بالجرعة ، الي نوصفتله لانه إذا زادت راح يصير non selective والهم أعراض جانبية عالية ، إذا مريض اخذ واحد من ال Selective B antagonist مع اشي بقلل ال Metabolism of the drugs معناها راح يصير عنده أعراض جانبية اكثر ، إذا مريض عنده مشاكل بالكبد ، ال Metabolism للدوا راح يكون قليل تأثير الدوا يصير اعلى ويصير non selective ، لازم المريض يكون حذر بموضوع الجرعة.

مريض Hypertension عنده Diabetes , Asthma ، نتحاشى نعطيه ال B blockers بكل أنواعها إلا في حالات ضرورية نعطيه selective

واحد كمان من ال selective B1 Antagonist دوا اسمه Esmolol ، تنعطى IV just وعمره قليل جدا half life اله قليلة ، يستخدم في حالات ال tachycardia إذا كنت بالطوارئ وأجرك مريض معه tachycardia ممكن تعطيه هاذ الدوا IV.

➢ Cardioselective b blockers are useful in diabetic hypertensive patients who are receiving insulin or oral hypoglycemic agents.
➢Also safe in Asthma & COPD patients
بس لازم تكون حذر من الجرعة.

في عنا كمان دويين:
Pindolol (Non selective β- Antagonist)
Acebutol (Selective β1- Antagonist)
، Antagonist with partial agonist activity هذول بنسميهم
Agonist of B receptors is NE
NE is full agonist (100% effect)
لما يرتبط على ال B receptor بعطي full agonist ، بحالة القلب لما يرتبط على ال NE راح يزيد عدد نبضات القلب بشكل كبير ، لكن هذول الدويين الهم partial agonist activity ، يعني لما يكونوا موجودين بالجسم يمنعوا ارتباط ال NE على ال B receptor ، مثلا مريض عنده ارتفاع بعدد نبضات القلب مثلا 120 إلى 130 الطبيعي بكون 70 إلى 100 ، بالتالي إذا أعطيته B blocker full antagonist راح يصير عنده Bradycardia ونبضاته توصل اقل من ٧٠ مابدي هاذ الاشي يصير فبعطيه Partial agonist ، يحافظ على فعالية a1 receptors لكن بشكل جزئي وأرجع نبضات القلب مثلا إلى ٩٠ .

🔴 Antagonists of both α and β adrenoceptors (Non selective)
➢ Labetalol and Carvedilol
• Non-selective β- blockers with concurrent α1-blocking actions that produce peripheral vasodilation*, thereby reducing blood pressure.
تأثيرهم قوي كثير لأنهم يقللوا HR , CO وبنفس الوقت بعملوا Block of a1 receptor which causes vasodilation ، بقلوا ضغط الدم بطريقة كثير ممتازة.
• Labetalol is useful for:
✓ Elderly or black hypertensive patient
✓ Alternative to Methyldopa in pregnancy-induced HTN
ال Methyldopa هوا واحد من ال a2 receptor antagonist يستخدم لحالات ارتفاع ضغط الدم عند الحوامل ، افضل دوا ممكن استخدمه الها هوا .methyldopa or labetalol
✓ IV administration in ER, fast onset

• Carvedilol also used to prevent cardiovascular mortalities in patients with stable chronic heart failure
❖ Orthostatic hypotension and dizziness are associated with α1 blockade.

هاي الأدوية تعمل block of a1 receptors which causes vasodilation ، الأشخاص الي يستخدموا هاي الأدوية راح يصير عندهم اشي اسمه orthostatic hypotension ، لما الإنسان يكون قاعد يوقف ويصير عنده دوخة نفس مصطلح postural hypotension.

🔵 DRUGS AFFECTING NEUROTRANSMITTER RELEASEOR UPTAKE
-Reserpine
• A plant alkaloid
• Blocks the Mg2+/adenosine triphosphate–dependent transport of biogenic amine.
بخلي ال NE مخزن بال Tissue او ال Neuron فبالتالي يقلل من إفرازه ويقلل من ال Sympathetic activity ، استخدامات هاي الأدوية قليلة جدا ، زمان كان يستخدم لحالات ارتفاع ضغط الدم لكن حاليا استخدامه بطل موجود في أدوية احسن منه.

🔴 Guanethidine
❑Blocks the release of stored norepinephrine as well as displaces norepinephrine from storage vesicles (thus producing a transient increase in blood pressure)
❑ Leads to NE depletion peripherally
❑ causes Orthostatic Hypotension
أنا عندي مريض ، يستخدم B blocker وقرر انه يبطل يؤخذه لأي حالة من الأحوال فجأة يعني ، راح يصير عنده اشي اسمه Rebound hypertension يعني راح يرتفع ضغط دمه بشكل كثير كبير إذا كان ضغط دمه 150/100 راح يصير 250/150 وممكن يموت ، لذلك اي شخص بده يوقف ال B blockers بوقفها تدريجيا ، إذا كان عنده حبة باليوم يصير يوخذ حبة كل يومين وبعدها حبة كل أسبوع وهكذا تحت إشراف طبيب مختص ، مش اي دكتور.
Ahmad Arqan