Artery Academy

Done by Mariam

Antihypertensive Drugs

Pharmacology I

Dr. Heba Khader

ملاحظة : السلايدات الصفرا تُعتبر **extra** مني

إلّي ح يشوفهم وما بعمل سكيب عنهم ح يدعيلي بعدين 😌💚

هون رح نحكي عن الأدوية إلّي بتعمل **Vasodilation** لل **smooth vascular muscle** في الجسم وبختلفوا حسب ال **mechanism** الهم

4. Vasodilators

- Drugs that dilate blood vessels by acting directly on vascular smooth muscle cells through nonautonomic mechanisms.

Mechanism	Examples
Release of nitric oxide from drug or endothelium	Nitroprusside, hydralazine, nitrates,[1] histamine, acetylcholine
Reduction of calcium influx	Verapamil, diltiazem, nifedipine
Hyperpolarization of smooth muscle membrane through opening of potassium channels	Minoxidil, diazoxide
Activation of dopamine receptors	Fenoldopam

إما **release** لل **nitric oxide** من الدوا نفسه أو من ال **endothelium**

بهمني تعرفوا كل **class** شو ال **machanism** إله يعني كيف بشتغل + أمثلة عليه ، مع العلم إنه بالنهاية النتيجة ح تكون **relaxation or dilation of smooth vascular muscle**

4. Vasodilators

هاي الأدوية إلّي حكينا عنها بالسلايد الماضي في منهم بنعطيهم **oral** وفي منه بنعطيه **parenteral**
وبدنا نعرف كل **class** بأي حالة بستخدمه

- This class of drugs includes:

1. The oral vasodilators, **hydralazine** and **minoxidil**, which are used for long-term outpatient therapy of hypertension.
2. The parenteral vasodilators, **nitroprusside**, **diazoxide**, and **fenoldopam**, which are used to treat hypertensive emergencies.
3. The **calcium channel blockers**, which are used in both circumstances.
4. The **nitrates**, which are used mainly in angina.

- أدوية ال **oral** مش ضروري يكون المريض بالمستشفى لحتى ياخدهم
- أدوية ال **parenteral** بنستخدمهم بعلاج ارتفاع الضغط بشكل جدًا عالي (إشي طارئ)

- بالنسبه ل **calcium channel blockers** بنستخدمهم في الحالتين السابقتين، في منهم بيجي **oral and parenteral** وفي منهم بس **parenteral**

4. Vasodilators

- Vasodilators act by producing relaxation of vascular smooth muscle, which decreases resistance and, therefore, blood pressure.
- However, these agents produce:

1. reflex stimulation of the heart, resulting in the competing reflexes of increased myocardial contractility, heart rate, and oxygen consumption. These actions may prompt angina pectoris, myocardial infarction, or cardiac failure in predisposed individuals.
2. reflex increase in plasma renin concentration, resulting in sodium and water retention.

- These reflexes can be blocked by concomitant use of a diuretic and a β-blocker.

حكينا آلية عملهم هي إنه بعملوا relaxation of vascular smooth muscle ف بالتالي بتقل ال vascular resistance ف بالتالي بقل الضغط

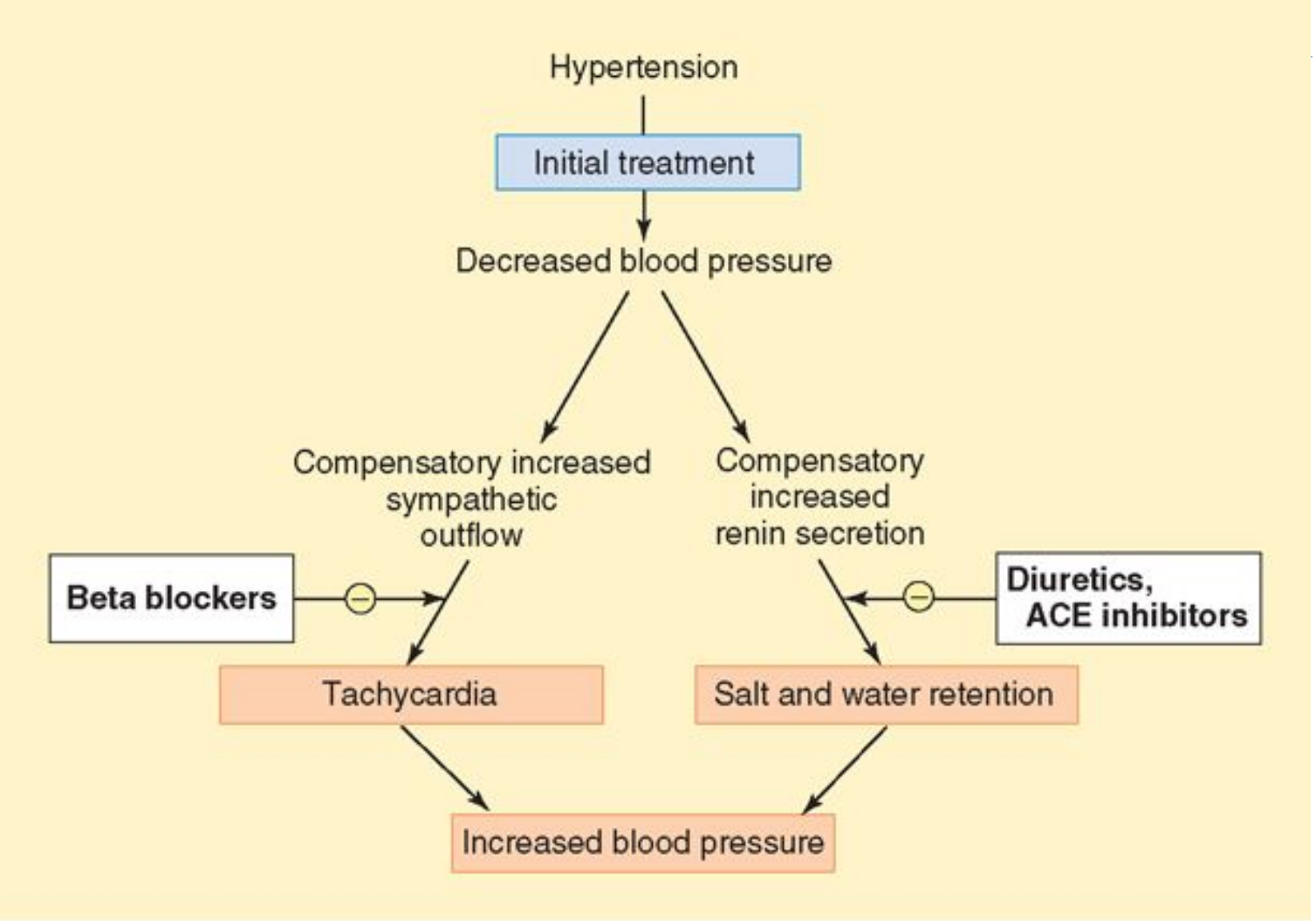
نعملها ع شكل مخطط :
Vasodilator agent ➡️ relaxation of vascular smooth muscle ➡️ decrease resistance ➡️ decrease blood pressure

هاي ال vasodilator agent إلها دور تاني وهو : أو بنقدر نحكي ال consequences من هاي ال agent:
الأول : بصير reflexes stimulation للقلب ف بالتالي رح يصير increase in :
Myocardial contractility
Heart rate
Oxygen Consumption

ولهاي الأسباب تُعتبر هادي ال agent مفيدة جدًا لمرضى ال myocardial infarction, cardiac Failure

كمان بعملوا زيادة بتركيز ال plasma renin عن طريق إنه يعمل sodium and water retention يعني بمعنى أخر بزيد شوووي الضغط
وبنعمل control أو blockage of these reflexes عن طريق إني أعطي المريض diuretic and beta blockers

مهم جدًا



Source: Trevor AJ, Katzung BG, Kruidering-Hall M, Masters SB: *Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review*, 10th Edition: www.accesspharmacy.com

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

Minoxidil

Hyperpolarization ح يعمل

- Minoxidil is a very efficacious orally active vasodilator. The effect results from the opening of potassium channels in smooth muscle membranes by minoxidil sulfate, the active metabolite.
- Increased potassium permeability stabilizes the membrane at its resting potential and makes contraction less likely.
- Minoxidil must be used in combination with a β blocker and a loop diuretic.

المعلومات المهمة عنه :

oral + mechanism is Hyperpolarization by opening of potassium channels+ the active metabolites is minoxidil sulfate

نتيجة فتح قنوات ايونات الكالسيوم رح يصير **increase potassium** إلّي ح يعمل
ف بالتالي رح يقلل ال **stabilizes the membrane at resting potential**
contraction ويعمل **lowering of the blood pressure**

معلومة خارجية

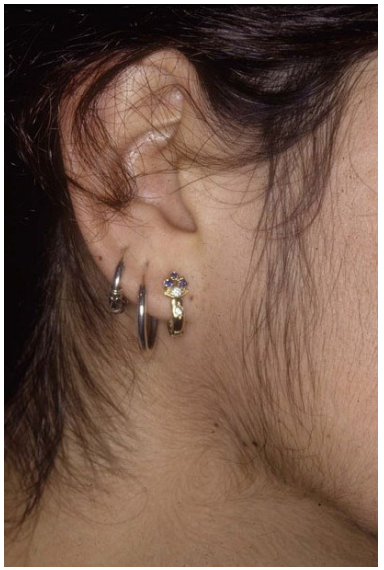
هاد من الأشياء إلّي رح تشوفوها بالصيدلية بهاي التركيبة لدار الدواء بتركيزين مختلفين للرجال والنساء

وسعره بتراوح بين ال ١١ ل ١٣ دينار

للأسف وجدوا إنه هاد ال **minoxidil** إله **toxicity** وممكن يعمل أكتر من عَرَض رح احط عليهم هايلايت

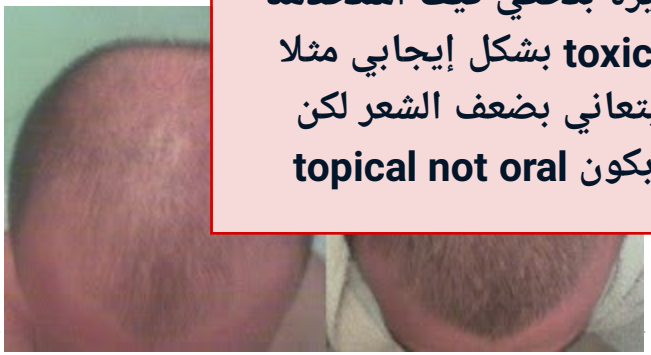
Minoxidil

Toxicity لاحظوا ال **edema** وقت كانوا يعطوا دوز أو جرعة غير كافية من ال **beta blockers and diuretic**



- Tachycardia, palpitations, angina, and edema are observed when doses of β blockers and diuretics are inadequate.
- Headache, sweating, and hypertrichosis, which is particularly bothersome in women, are relatively common.
- Minoxidil illustrates how one person's toxicity may become another person's therapy. Topical minoxidil is used as a stimulant to hair growth for correction of baldness.

بصير نمو للشعر بأماكن مش مرغوبة تقريبًا متل الصور



الفقرة الأخيرة بتحكي كيف استخدمنا هاي ال **toxicity** بشكل إيجابي مثلا للناس إلّي بتعاني بضعف الشعر لكن استخدامه بكون **topical not oral**

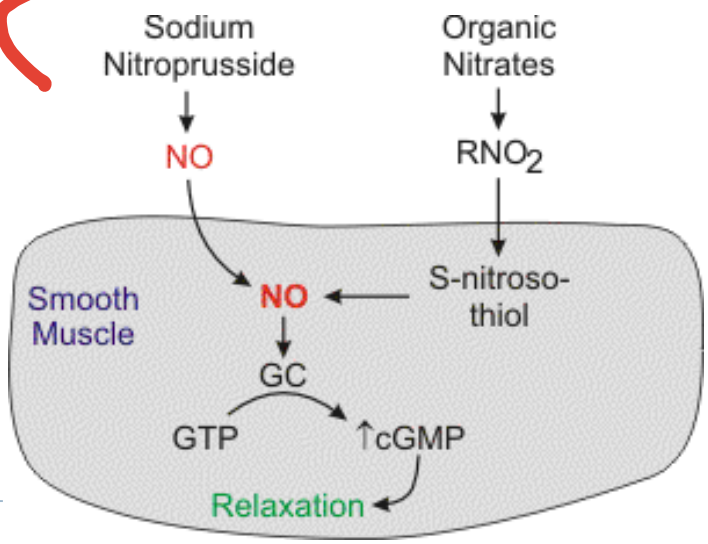
تاني نوع من أنواع ال **vasodilator**

Sodium nitroprusside

- Sodium nitroprusside is a powerful parenterally administered vasodilator that is used in treating hypertensive emergencies.

ال **effect** تبعه جدًا سريع بخفض ضغط الدم
لكن رح يختفي تأثيره بعد دقيقة ل ١٠ دقائق

- Nitroprusside rapidly lowers blood pressure, and its effects disappear within 1–10 minutes after discontinuation. The drug is given by intravenous infusion. **IV**
- The action occurs as a result of activation of guanylyl cyclase, either via release of nitric oxide or by direct stimulation of the enzyme.
- The result is increased intracellular cGMP, which relaxes vascular smooth muscle.

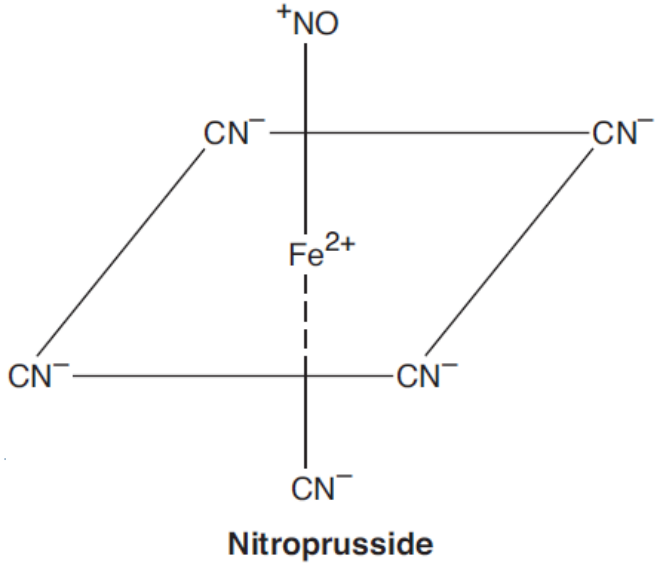


ال **action** تبعه :
activation of guanylyl cyclase ➡️ release Nitric oxide ➡️ relaxation of vascular smooth muscle ➡️ lowering of blood pressure

Sodium nitroprusside

- Sodium nitroprusside in aqueous solution is sensitive to light and must therefore be made up fresh before each administration and covered with opaque foil.
- Other than excessive blood pressure lowering, the most serious toxicity is related to accumulation of cyanide: metabolic acidosis, arrhythmias, excessive hypotension, and death have resulted.
- In a few cases, toxicity after relatively low doses of nitroprusside suggested a defect in cyanide metabolism.

من سلبيات ال **Sodium Nitroprusside** إنه هو **unstable** لهيك
لازم نعمله **covering** بواسطة **opaque foil** لحتى نحتفظ فيه
فترة أطول
وكمان من سلبياته ممكن يعمللنا **Cyanide Toxicity** إلّي رح تعمل
metabolic acidosis, arrhythmias, excessive
! hypotension and death



Nitroprusside

تالت نوع من ال **Vasodilator**

Fenoldopam

- Fenoldopam is a peripheral dopamine-1 receptor agonist resulting in dilation of peripheral arteries and natriuresis. ال **effects** تبعه
- The diuretic action of fenoldopam is mainly caused by the increase in renal blood flow.
- Fenoldopam can be safely used in all hypertensive emergencies and may be particularly beneficial in patients with renal insufficiency. متى يُستخدم ؟ بنعطيهم إياه بدل ال **sodium Nitroprusside**
- It is given as an intravenous infusion. **IV**
- Fenoldopam increases intraocular pressure and should be avoided in patients with glaucoma. ما بنعطيه لمرضى ال **Glaucoma**

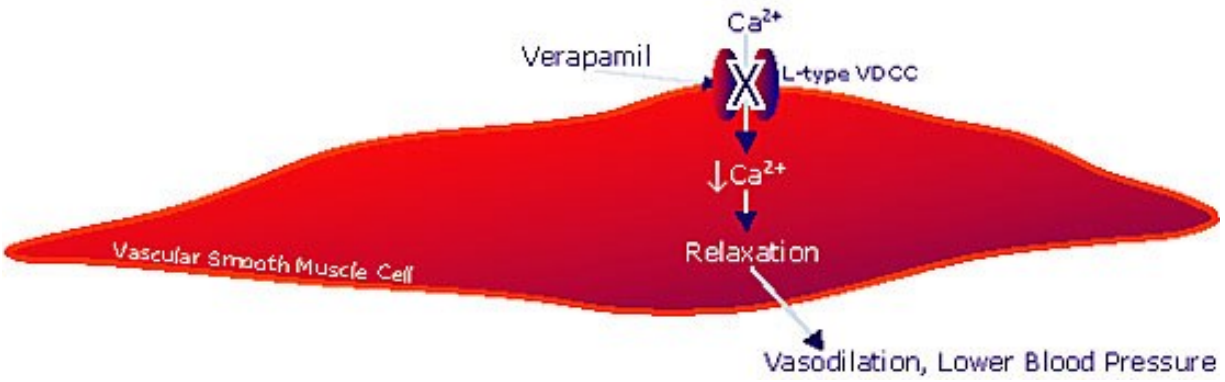
هيك بنكون شرحنا مثال دوا ع كل **mechanism** لو ترجعوا بالجدول هلأ عند ال
minoxidil سواء أو ال **sodium Nitroprusside** أو ال **Fenoldopam**
بضل عنا آخر **mechanism** ح نحكي عنها بالسلايدات الجاية

Calcium Channel Blockers (CCBs)

- Mechanism of action:
- Calcium-channel antagonists block the inward movement of calcium by binding to L-type calcium channels in the heart and in smooth muscle of the coronary and peripheral arteriolar vasculature.
- This causes relaxation of cardiac and vascular smooth muscles which decrease cardiac output and vascular resistance.

ال **effects** تبعها :

هاد النوع من ال **vasodilator** بمنع حركة أيونات الكالسيوم عن طريق الإرتباط ب **L-type calcium channel** الموجودة بال **heart and smooth muscle** الموجودة في **coronary and peripheral arteriolar vasculature**



تقريبًا هاي أكتر مجموعة رح تشوفوا إلها أدوية بالصيدليات

تُقسم إلى مجموعتين حسب ال **Chemical structure** إلها

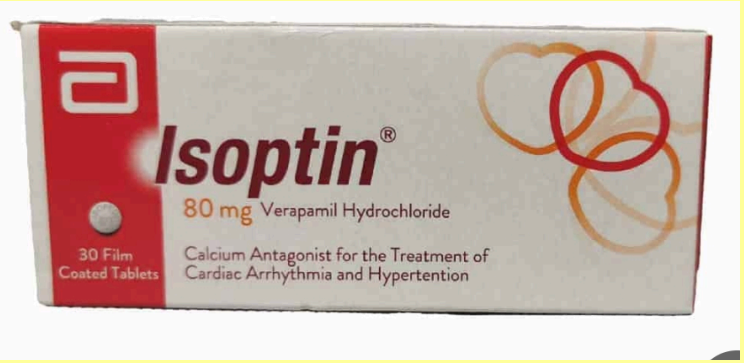
Calcium Channel Blockers (CCBs)

ضروري نعرف كل مجموعة وين ال **effect** تبعه بكون

- The calcium-channel blockers are divided into:
  1. Dihydropyridines (DHP) → mainly affect vessels أمثلة :
     - **Nifedipine, amlodipine, felodipine, isradipine, nicardipine,** and **nisoldipine**
     - **Clevidipine** is a newer member of this group that is formulated for intravenous use only.
  2. Non- Dihydropyridines (non-DHP) → affect cardiac and vessels effect
     - **Verapamil** and **diltiazem** أمثلة:
- Both groups are equally effective in lowering blood pressure.

المميز بال **clevidipine**
إنه ما بنقدر نعطيه غير **IV**
ركزوا عليه 💚

هاد بتركيبة **Nifedipine** لمستودع خوري

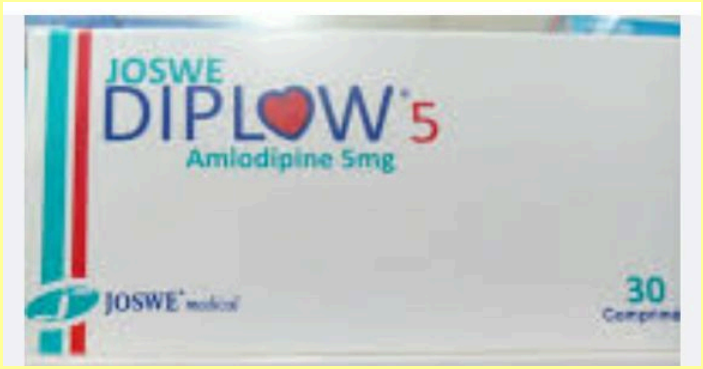


وهاد بتركيبة ال **verapamil** لسختيان

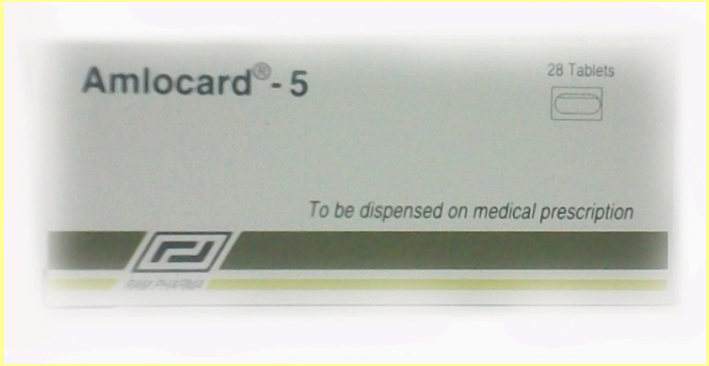
وهاد بتركيبة **felodipine**

ع حد علمي إنه لأُمنية

الأدوية بهاد السلايد بتركيبة ال Amlodipine



جوسوي



للرام

للصباغ

للعربية

JPM

هاي التركيبة غالبًا بنلاقيها **combination** مع تركيبات تانية وفعليًا بالصيدليات في كتير أدوية فيها

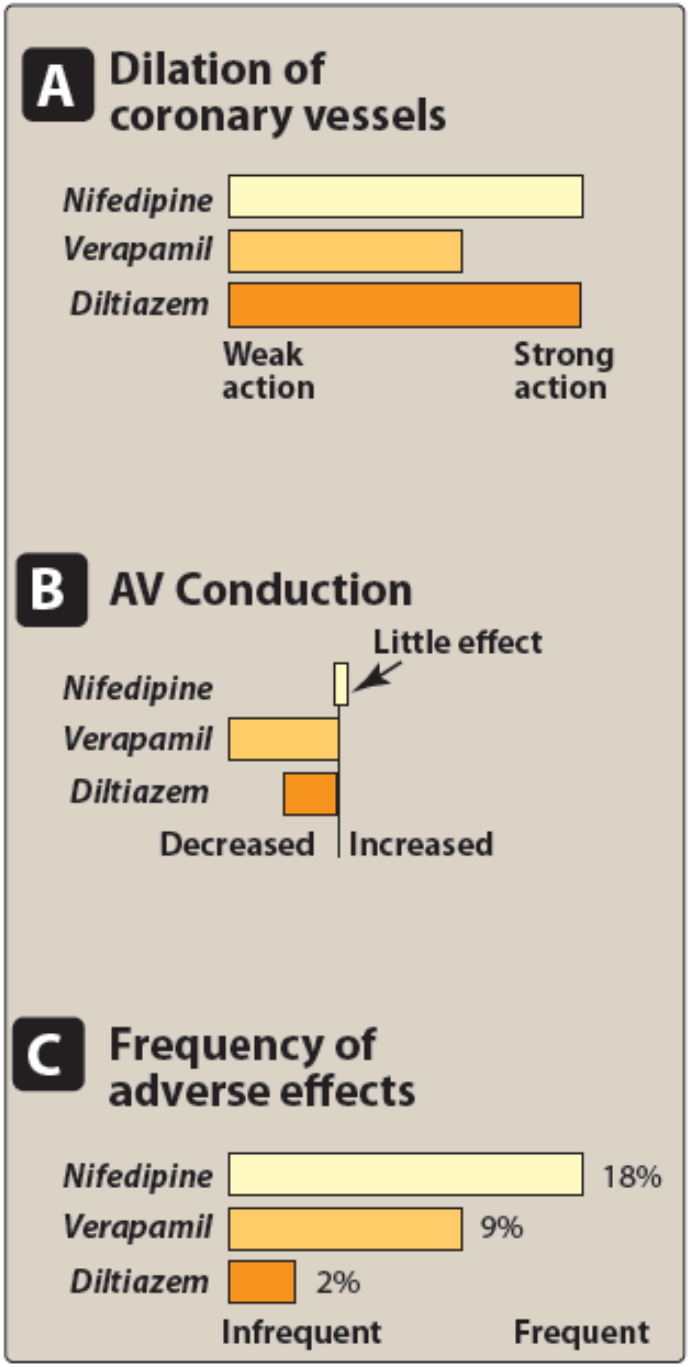
- Side effects include:
  - Constipation (verapamil).
  - Bradycardia (verapamil and diltiazem)
  - Dizziness, headache, and a feeling of fatigue.
  - Peripheral edema.

أخر عَرَضين مش لدوا محدد ، بكون الهم كلهم

مجرد ما صار مع المريض **edema** لازم نغير الدوا مباشرة

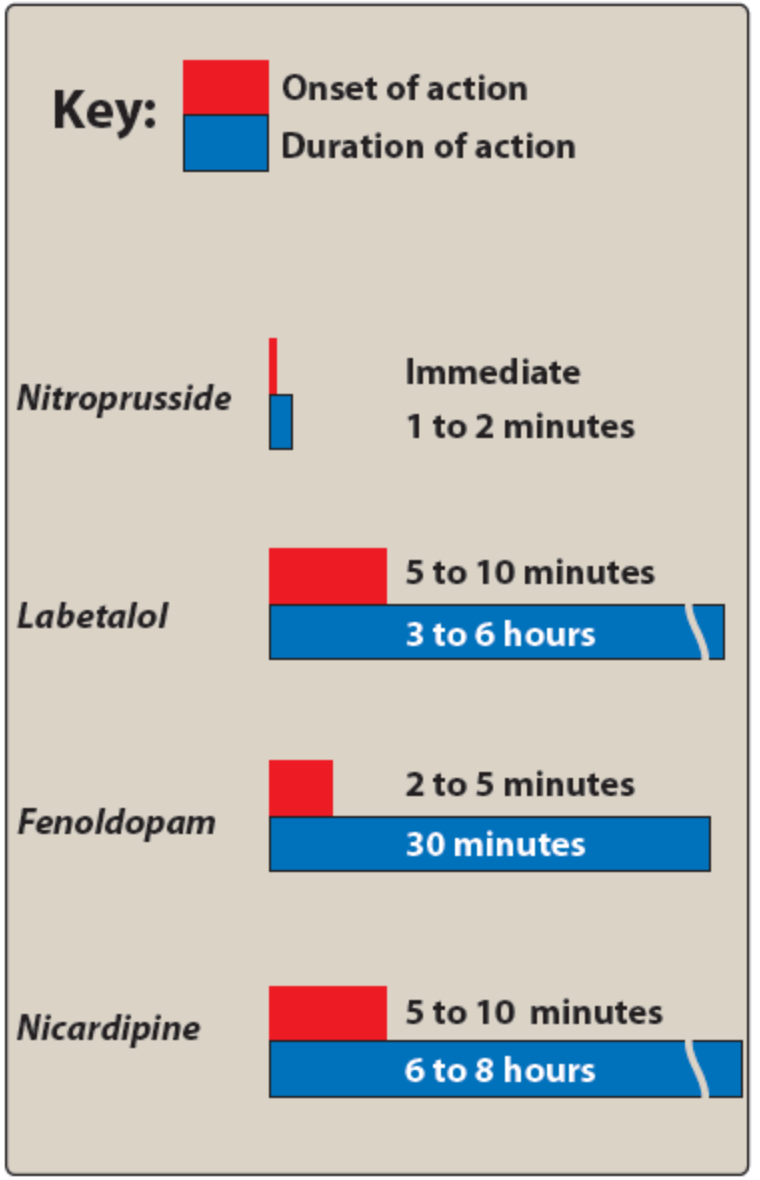
بالمخطط ببيّن كل **case** تأثير الأدوية فيه مين **increase** أو **decrease** أو **strong or weak** **...action**

ضروري تمَيزوا بينهم



Hypertensive emergency (malignant hypertension)

- Hypertensive emergency is a rare but life-threatening situation in which the diastolic blood pressure is either greater than 150 mm Hg (with systolic blood pressure greater than 210 mm Hg) in an otherwise healthy person or greater than 130 mmHg in an individual with preexisting complications, such as encephalopathy, cerebral hemorrhage, left ventricular failure, or aortic stenosis.
- Rapid normalization of blood pressure may lead to cerebral hypoperfusion and brain injury. Rather, blood pressure should be lowered by about 25%, maintaining diastolic blood pressure at no less than 100–110 mm Hg. Subsequently, blood pressure can be reduced to normal levels using oral medications over several weeks.



حكينا هاي الأدوية بنستخدمها بحالة ال **Hypertensive emergency** وهي تُعتبر حالة خطيرة **life threatening condition** ، وبحكي إنه الشخص بمُر بهاي الحالة :
وقت يكون ال **diastolic blood pressure** أكتر من ١٥٠ ! وبكون ال **systolic blood pressure** أكتر من ٢١٠
ووقت يكون الشخص السليم عنده أعلى من ١٣٠ يعني ال **blood pressure** مش كتير عالي بس الشي إلّي خلاه **emergency** هو إنهم بعانوا من **others complications** متل **encephalopathy, cerebral hemorrhage, left ventricular failure, or aortic stenosis.**

بهاي الحالة لازم ننتبه إنه ما ننزل الضغط بشكل **rapidly** لأنه هالشي ممكن يعمل **cerebral hypoperfusion and brain injury** وإنما بشوف الربع من كل قراءة وبنزله مع المحافظة على قراءة **diastolic** إنه ما تكون أقل من ١٠٠-١١٠

بالمخطط بنشوف ال **recommend drug** بعلاج ال **Hypertensive emergency** مع توضيح ال **onset and duration** لكل واحد

شو أسباب فشل العلاج بحالات ال Hypertensive emergency?

Causes of HTN therapy failure

1. Noncompliance with medication. مش ملتزم بالدوا
2. Excessive sodium intake. بياكل ملح كتير
3. Drug-induced such as : أدوية تانية بياخدها بنفس الوقت :
   1. tricyclic antidepressants
   2. nonsteroidal anti-inflammatory drugs
   3. over-the-counter sympathomimetics
   4. abuse of stimulants (amphetamine or cocaine)
   5. excessive doses of caffeine
   6. oral contraceptives

TABLE 11–2 Pharmacokinetic characteristics and dosage of selected oral antihypertensive drugs.

Drug	Half-life (h)	Bioavailability (percent)	Suggested Initial Dose	Usual Maintenance Dose Range	Reduction of Dosage Required in Moderate Renal Insufficiency[1]
Amlodipine	35	65	2.5 mg/d	5–10 mg/d	No
Atenolol	6	60	50 mg/d	50–100 mg/d	Yes
Benazepril	0.6[2]	35	5–10 mg/d	20–40 mg/d	Yes
Captopril	2.2	65	50–75 mg/d	75–150 mg/d	Yes
Clonidine	8–12	95	0.2 mg/d	0.2–1.2 mg/d	Yes
Diltiazem	3.5	40	120–140 mg/d	240–360 mg/d	No
Guanethidine	120	3–50	10 mg/d	25–50 mg/d	Possible
Hydralazine	1.5–3	25	40 mg/d	40–200 mg/d	No
Hydrochlorothiazide	12	70	25 mg/d	25–50 mg/d	No
Lisinopril	12	25	10 mg/d	10–80 mg/d	Yes
Losartan	1–2[3]	36	50 mg/d	25–100 mg/d	No
Methyldopa	2	25	1 g/d	1–2 g/d	No
Metoprolol	3–7	40	50–100 mg/d	200–400 mg/d	No
Minoxidil	4	90	5–10 mg/d	40 mg/d	No
Nebivolol	12	Nd[4]	5 mg/d	10–40 mg/d	No
Nifedipine	2	50	30 mg/d	30–60 mg/d	No
Prazosin	3–4	70	3 mg/d	10–30 mg/d	No
Propranolol	3–5	25	80 mg/d	80–480 mg/d	No
Reserpine	24–48	50	0.25 mg/d	0.25 mg/d	No
Verapamil	4–6	22	180 mg/d	240–480 mg/d	No

هاد الجدول للأسف مهم وكله حفظ ما عدا الدوز

احفظوا بذكاء ، الأشياء إلّي عندهم مثلاً **bioavailability** جدًا عالية أو إلّي عنده **half life** قليلة أو المستخدم في حال **renal insufficiency** وهكذا اتسلّوا عليه معلش 💚

Questions??

يا رب لأ