

B DRUGS [Beta Blockers] → β -receptors Block

ADRENOCEPTOR ANTAGONISTS : β -Blockers

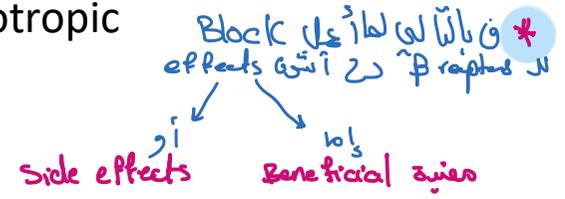
3 أنواع Classification of β -adrenoceptor receptors

- ✓ β_1 -receptors (heart) + (kidney)
 Block لها عملها Block ن إحنا نقل ال Heart Rate ونقل ال Heart Contractility ونقل إنتاج ال renin فال effect في يكون قوي فإنه ينزل ضغط الدم لأنه أنا نقل ال Cardiac output وينقص الوقت أقل ال angiotensin II
- ✓ β_2 -receptors (blood vessels, bronchioles)
 Block لها عملها Block ربح ييس عدي Branch constriction وهذه نقطة مهمة من ريف عن hypertension وبنقص الدفن يكون عنه asthma أو COPD وهذا كثير أولاً ممنوع أنشيم β -Blockers لازم نتنبه لها في القارة
- ✓ β_3 -receptors (adipose tissue) (AD) احتباره

β_3 Block لها عملها Block ربح يبطل يدخل ال triglyceride والكوليستيرول على ال AD بجزءه من الدم عن طريق ال β_3 receptors ... معنا إذا رقتها ال triglyceride ربح يقل في الدم وهذا شيا خطير جداً .

Mechanism of action

- ✓ Reduce cardiac output (via negative chronotropic and negative inotropic effects on the heart)
- ✓ Inhibit renin secretion
- ✓ Reduce sympathetic outflow from the central nervous system (CNS).



ال β -Blockers هم **Contraindicated** عند مرضي (يعني ممنوع يأخذوها) .
 التي عندهم **asthma** ، **COPD** ، مرضي ال **diabetes** (السكر) تعمل β -Blockers masking of hypoglycemic symptoms ، نقل الكواكوز ، نقل hypoglycemic symptoms
 يعني مرضي ال diabetes الي ييس عنه hypoglycemia بالعادة بيشت بأعراض ال التي هي منها palpitation زي ال H.R. ييس عنه tremor (رعشة) ن هاي الأعراض **تختفي** إذا كان المريض يأخذ β -Blockers (في يكون عنده hypoglycemia يبي مو حاس فييه) مو ان ريس عنده **Coma** وهو مو حاس بأي أعراض مثل .

* ال β -Blockers هي من نوعية الأدرية

ال **Lipophilic** يعني انه تأثير على ال Brain مما يعني

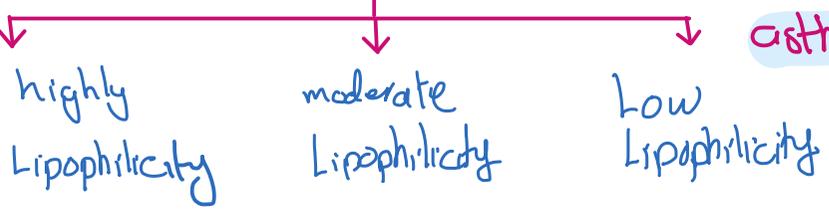
انه **It can penetrate to blood brain barrier** ودرج يكون

Depression & hallucinations لها ك side effects

تسبب هلوسة بالسرعات عالية in high doses

تصنيف حسب ال

lipophilicity ل :-



الأمثلة المذكورين تن

β -Blockers *
نوعين

Selective β -Blockers

Non selective β -Blockers

أو يسودها " Cardio Selective β -Blockers "

تقل Block ال β 1 receptors فقط.

فما لها تأثير على ال β 2 receptors تكون

اعطيا لمرضى ك **hypertension** و **asthma** أو **COPD**.

٣٣

تقل Block ال β 1 receptors

وال " β 2

وال " β 3

* هائي النوعية هي يلي

ممنوع اعطيا للمريض يلي

عنده **asthma** أو **COPD** *

* في نوعية من ال β -Blockers (Antagonist with partial agonist) يعني هذا الدواء له :-

+ partial agonist → على عتبة القلب

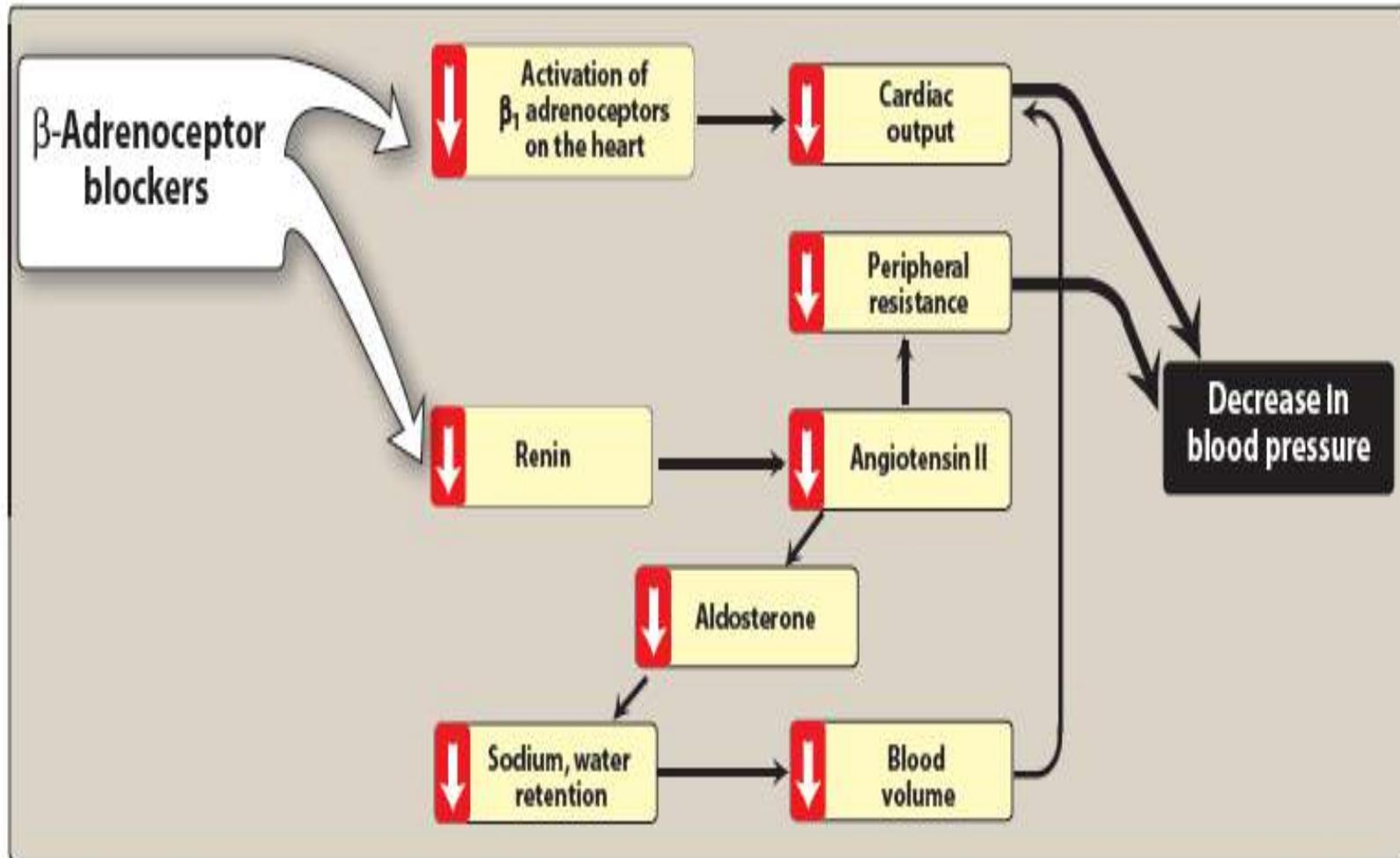
+ antagonist activity → على ال (renin) كلى ال Kidney

* معناها هذا الدواء يزيد ال Heart Rate و ينقص ال وقت بقاء (نتاج ال enin) ← معناها هو ك anti hypertensive مفيد

لكن مفيد لحالات معينة ... إذا كان في عندي شخص عنده **HTN** **bradycardia** مع بعض ... نرج اعطيه هذا الدواء عشان يروا ال H.R

و يرجعه للوضع الطبيعي وبعث الوقت لرجع ال المنخفض الطبيعي

MOA

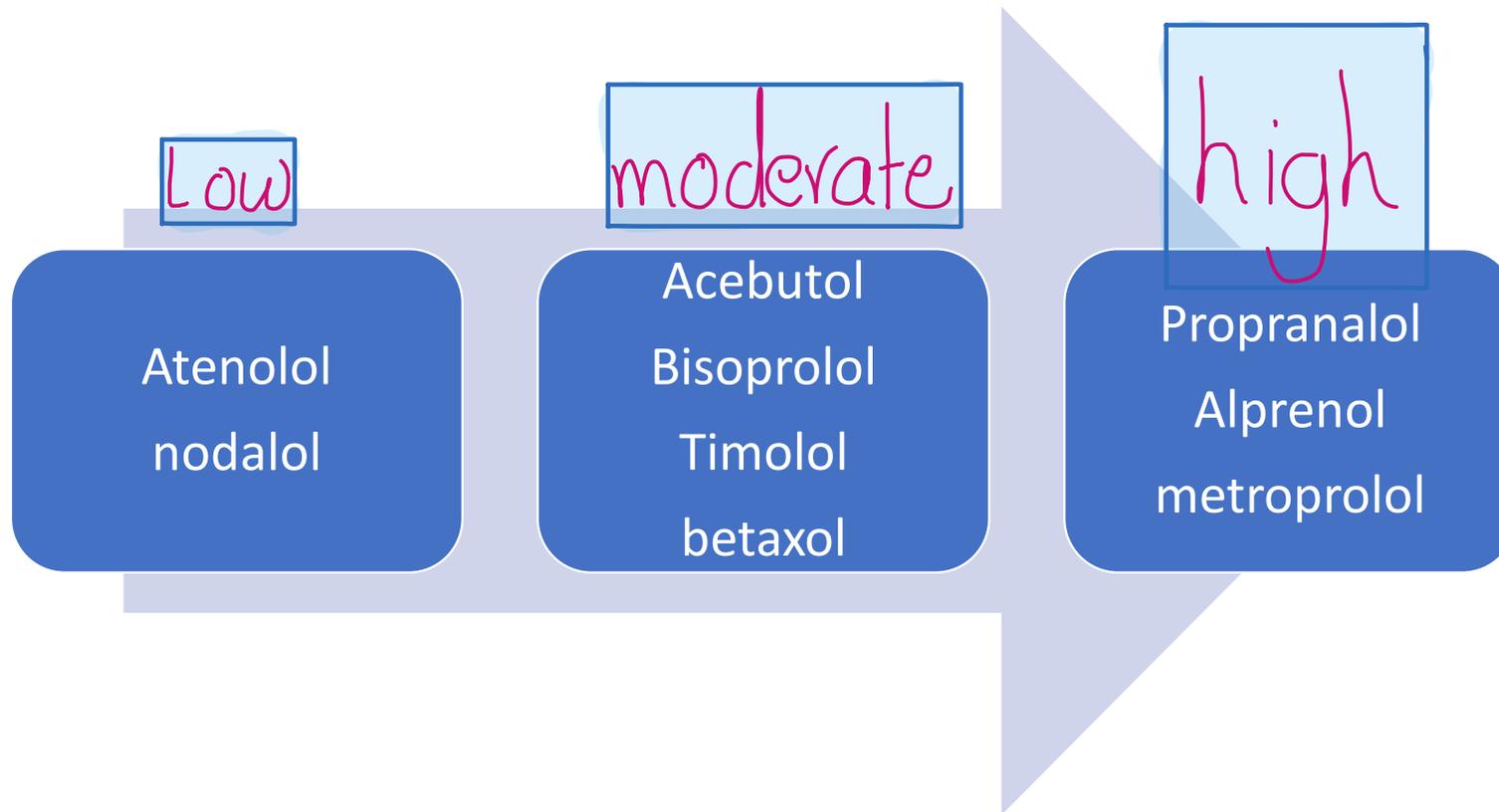


❑ Pharmacokinetics

- well absorbed and active for hypertension orally
- Given intravenously in emergencies (Esmolol)
- Lipophilic drugs (e.g. **propranolol**) are subject to extensive first pass metabolism
- Lipophilic beta-blockers enter the brain more readily than do polar drugs and so central nervous system side effects (e.g. nightmares, sedation, tremor) occur more commonly.

Classification of β - Blockers according to Increasing Lipophilicity

More lipophilic means more side effects (CNS)



C.O = Cardiac output.

H.R = Heart rate.

HTN = hypertension.

- Some beta-blockers (e.g. **oxprenolol**) are partial agonists and possess intrinsic sympathomimetic activity. drug acceptable when they have failed to tolerate a pure antagonist (e.g. patients with angina).
- Beta-blockers with additional vasodilating properties are available. This is theoretically an advantage in treating patients with hypertension. Their mechanisms vary. Some (e.g. **labetolol, carvedilol**) have additional α -blocking activity.
- **Nebivolol releases endothelium-derived nitric oxide**

(labetolol, carvedilol)

الدرجات B-B في منهم

لا α_1 & β receptors بقي لهم **broader activity** (نفاذ على واسع) ليس تشويع ريس كما يعمل Block ؟

α_1 ← تقل Constriction في الوعاء الطبيعي ← مع ال Block , ع تقل Vaso dilation ...

هناي الاز درسي تاثيرها قوي جودا لانها تعمل Block لل β receptors و تقل ال H-R و ال C.O و تقل من إنتاج ال renin و نقص الوقت تقل عمل ال β receptors α_1 و تعمل Vaso dilation ... فهي من الادوية القوية جدا في علاج ال (HTN).

* هذول الادوية بالذات يمكن استخدامها في حالات الضغط المرتفع والتي يكون عند ال elderly people وال Black people (ذو البشرة السوداء) ... هذول في الوعاء الطبيعي فيظ الدم مرتفع عندهم ... (كبار السن)

لما ريس في HTN يكون كثير عالي ... و ال Black people في ميزة انهم اقل ال renin عندهم قليل جدا في ال ACEI و ال ARBs ما يزيلو معهم ن تستخدم هذول الادوية

استخدامات :-

Indications include :

- HTN *hypertension*.
- HTN with angina **ischemic heart disease** → *angina زي*
- MI *myocardial infarction*.
- Panic attacks!!! *مثال نوبات الهلع*
- Topically for glaucoma treatment (timolol) *(استخدام جانبي)*
- Essential tremor *صاعقة يصعب الاضيقاد → رجفة في اليدين*
- Phenocromocytoma (along with α-blockers) → *نوع من أنواع ال Cancer تهيئ*

حكماهم فومر بالمثل
Contraindications :

- Asthma, COPD(caution) *ال adrenal medulla في ريس انتاج كثير لل epinephrine*
- Diabetes(caution with insulin patients) *في نطى ال β2 Blockers مع ممكن α1 Blockers للمريض أثناء العلية أو*
- Bradycardia, AV block → **atrioventricular block** *قتل ما لعل العلية (عشان إذا هار في افراز كبير لل epinephrine*
صاير نوع فقط للمريض أثناء العلية) في نطى الكريف
لديانية (prophylaxis) وعناية .

ال AV node ما تطلع signals في ما تستخدم ال β-Blockers
في هذه الحالة .

Adverse effects and contraindications :

* يعني المريض مش قادر يتحمل الدواء (ثقيل على الجسم)
لأنه بـ (beta-blockers) لما تقلل الـ C.O. معانها ما في بيان كانه من الدم

- 1 • Intolerance – fatigue → لا تحمل لكل الجسم فن الجسم يقل تعبان ... الأشفاح يلي بأخذ بـ beta-blockers بالعادة
- 2 • cold extrémités (برودة في أطراف الأيدي) ما كان (ببرودة في أطراف الأيدي)
- 3 • erectile dysfunction; (والرجلين) ← تحدث في الرجال

تبي بعض الأشفاح ما يتحملوا ما ديو تفوا اتخذ امها هماً .

- 4 • Airways obstruction → (زي ما حكيينا) وهي reversible

- 5 • Heart Failure :- (أنواع) grades → بعض حالات الـ grades of heart failure
الرجلي لما اللي بيبدا بوقف
دار تروح

→ Compensation (تعويض) →

ففي بعض الأحيان يتعامل الجسم ويكون عندهم H.F لكن الجسم قادر أن يتعامل معه ويعوّلها النفس التي لها دور ال C.O عن طريق زيادة ال H.R وال Sympathetic activation
بهاي الآلة أذرا تستخدم β -Blocker

- Decompensated heart failure – β -adrenoceptor antagonists

are contraindicated

لكن في حالات معقدة من ال H.F يكون الجسم غير قادر أن يعالج

ال Compensation measurements و يقيس عند المريض ال decompensated H.F.

- Hypoglycaemia ↑ حثياعنها

وهي أهم أسباب الآلات تكون الجسم خلفه غير قادر على التعامل مع النقص الذي يحدث في بعضة القلب. (هذو ال أشتاها ممنوع اعطهم β -Blocker لانها لا تنبه حالتهم سوى.

- Heart block – β -adrenoceptor antagonists can precipitate or worsen heart block.

- Metabolic disturbance – β -adrenoreceptor antagonists →

worsen glycaemic control in type 2 diabetes mellitus.

Also increase in TG levels and reduction in HDL !!!

انه ال ضغط ال β تزيد ال triglycerides في الدم وتقل نسبة ال HDL
High density Lipoprotein

* معلومة ال HDL صغير ارناسه
ال HDL غير = =

* تشوي الأدرينية يلي ما أقتراعتها مع ال β -Blockers

ال β -Blockers تقلل ال H.R مع ما ممنوع اعطيا مع أي دواء يقلل ال H.R باختصار زي ال anesthetic drugs الأدرينية المخرقة زي ال lidocaine وهو عبارة عن مخدر موضعي يمنع انقار ال إلهيات البسط ويقلل ال injection (حقن) فهو يقلل ال H.R مع ال β -Blockers بع نفس **Sever Bradycardia**

Drug interactions

- *Pharmacokinetic interactions: β -adrenoceptor antagonists*

inhibit drug metabolism indirectly by decreasing hepatic blood flow secondary to decreased cardiac output. This causes accumulation of drugs such as lidocaine that have such a high hepatic extraction ratio that their clearance reflects hepatic blood flow.

- *Pharmacodynamic interactions: Increased negative inotropic and atrioventricular (AV) nodal effects occur with Verapamil, lidocaine and other negative inotropes.*

* الكالسيوم مسؤول عن حركة جميع الخلايا في الجسم سواء كانت (skeletal, smooth, Cardiac) أي حين وجود كميات كبيرة منها Ca عشان تعمل الحركة بعد الdepolarization فتفتح الCa²⁺ channels ويدخل من بلا اكلية كوا اكلية ولما يوصل لنسبة معينة تهبس اكلية فاده على الContraction طيب اذال الCa داخل على اكلية مشرح يمين ؟ (ح تقل في حالة relaxation .

C DRUGS

CALCIUM-CHANNEL BLOCKERS → نوع من أنواع الAnti hypertensive Agents

- Drugs that block voltage-dependent Ca channels are used to hypertension and angina.
- There are three classes: (مقسدينهم حسب وين يشتغلوا) → ٣ أنواع

➤ Phenylalkylamines: (Verapamil) target mainly cardiac myocytes

* الVerapamil يقلل الH.R. بشكل كبير ← اذا اعطيت مع الβ-blockers
 2, 1 ليس عني Severe Bradycardia ويقلل بوتقة القلب (درجة خطيرة).

➤ Benzothiazepines: (Diltiazem) target mainly cardiac myocytes

(Vaso dilators)

➤ Dihydropyridines: (Amlodipine, Nifedipine) relax smooth muscles blood vessels

يقاو كالكالسيوم
 الCa channels بالكلية
 الdepolarization تأثير ليم والى
 الHeart انه يقلل
 الH.R. وتقل ال
 Contractility
 (ذي تأثير الβ-blockers)

يقاو كالكالسيوم الCa channels الموجودة في الsmooth muscles في الBlood Vessels
 ف يقاو Vasodilation

* الtarget تابع هذه الادوية هو انها تقلل Block الCa channel الموجودة في الsmooth muscles in Blood Vessels
 (Cardiac muscles أو smooth muscles) Heart muscle

• **Mechanism of action (vasodilators)** → What is the side effect of Vasodilators?

➤ Calcium-channel blockers inhibit Ca²⁺ influx through voltage-dependent L-type calcium channels.

➤ Calcium-channel blockers therefore relax arteriolar smooth muscle, reduce peripheral vascular resistance and lower arterial blood pressure.

1. flushing.
2. headache.
3. reflex tachycardia of the heart.

4. **orthostatic hypotension**

انخفاض ضغط الدم

الارتعاشي (عند الوقوف فجأة). ليس بدرجة

أوال (بأسيرين) **postural hypotension**

• **Pharmacokinetics**

➤ absorbed when given by mouth.

➤ Nifedipine has a short half-life and many of its adverse effects (e.g. flushing, headache) relate to the peak plasma concentration. Slow-release preparations improve its profile in this regard.

➤ **Amlodipine is renally eliminated and**
has a half-life of two to three days and produces a persistent antihypertensive effect with once daily administration

* واحد من أشهر الأدوية المنقلا وأكثرها استخدماً أما الـ Amlodipine
معرفة باسم Norvasc
* ما يميزه انه عنه Long half life يعطى مرة واحدة في اليوم.

❖ *Dihydropyridine calcium-channel blockers :*

✓ **Amlodipine :**

- most prescribed CCB
- Stands on strong evidence , to improve mortality and morbidity
- Achieves slow rate to release , (less side effects)
- Once daily 5-10 mg per day

• Adverse effects of CCB s :

- usually well tolerated, → (Side effects ضئيلة) لغيري كل الناس الذي تستخدمه ما يعانون من مشاكل أو حرمة كثير
- Short-acting preparations (e.g. **nifedipine capsules**) cause flushing and headache (reflex tachycardia in some cases) حالة تلية

- Ankle swelling (oedema) is common.

 جمع السوائل في الرجلين → اكل diuretics

 نبتل من هذا ال s.e.
- The negative inotropic effect of **verapamil** exacerbates cardiac failure.

 ما حدت اعطيه للتفاقم الي عندهم H.F. و من ال s.e.

 الهاهو ال مسالك Constipation مشهور

 → تقلل من قوة انقباض عضلة القلب
- Constipation is common with **verapamil**.

Drug interactions

Intravenous **verapamil can cause circulatory collapse** in patients treated concomitantly with β -adrenoceptor antagonists.

الدورة الدموية

تدمير

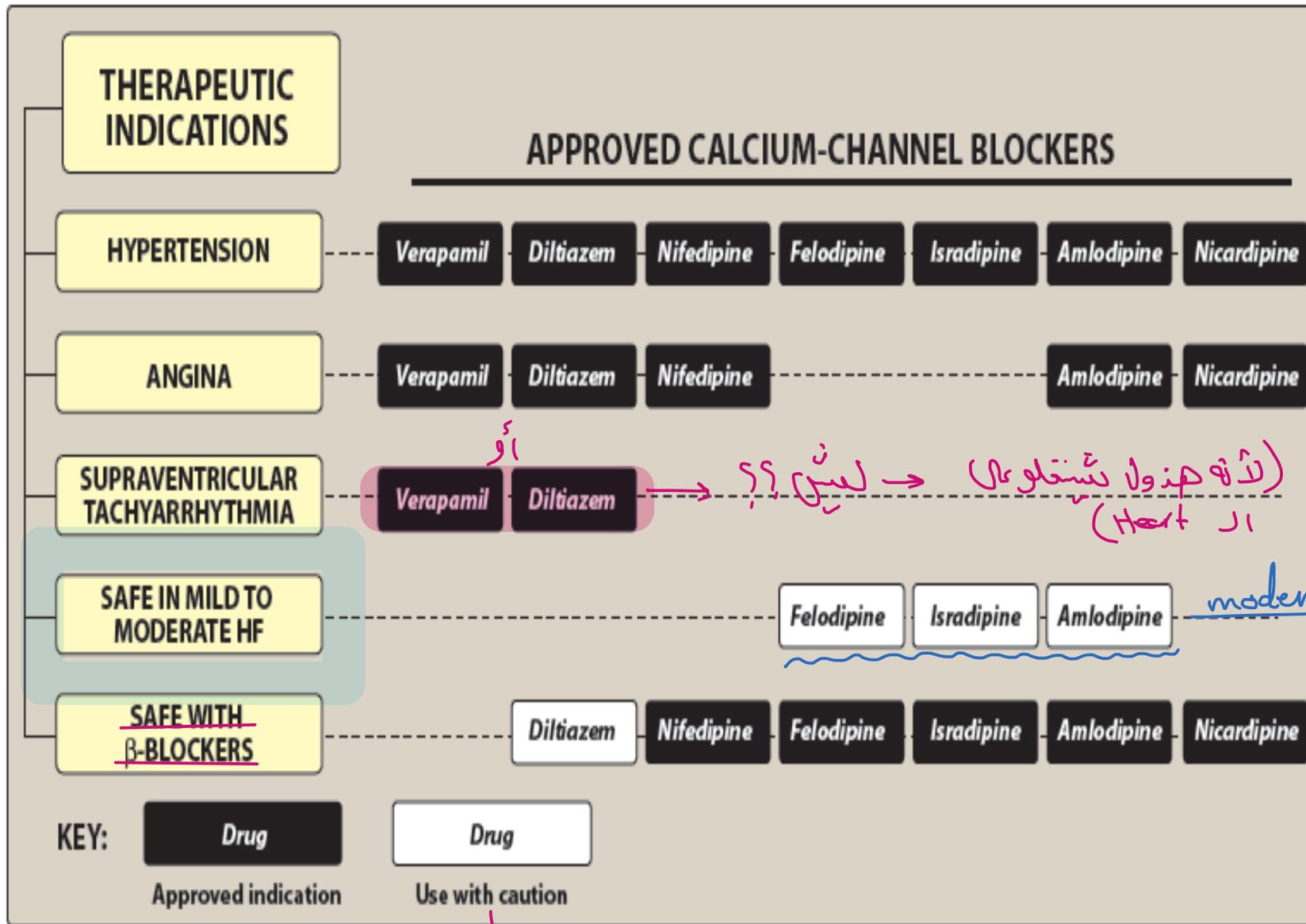
انهيار في الدورة الدموية

في اكسيم (تسمم القضا على التنفس)

Table 28.2: Examples of calcium-channel blocking drugs in clinical use

Class	Drug	Effect on heart rate	Adverse effects	Comment
Dihydropyridine	Nifedipine	↑	Headache, flushing, ankle swelling	Slow-release preparations for once/twice daily use
	Amlodipine	0	Ankle swelling	Once daily use in hypertension, angina
	Nimodipine	↑	Flushing, headache	Prevention of cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage
Benzothiazepine	Diltiazem	0	Generally mild	Prophylaxis of angina, hypertension
Phenylalkylamine	Verapamil	↓	Constipation; marked negative inotropic action	See Chapter 32 for use in dysrhythmias. Slow-release preparation for hypertension, angina

(guideline)



أوك
لأنه هذوا يستعملوا
في القلب
ليس؟

معتدل (moderate) وكن مع الحذر
ولكن مع الحذر

↓
(الاستخدام مع β -blockers)

لماذا نحتاج أن نزيد من Water excretion لإنتاج المزيد من عمليات الreabsorption التي تفيد... كيف؟!
فسيلاً ال nephron لأربع مناطق + 4 mechanisms

- * المنطقة الأولى هي ال PCT ويتم الreabsorption فيها بطريقتين أساسيتين (زيادة الreabsorption لـ HCO_3^-)
لما يهين الreabsorption لـ HCO_3^- تأخذ/تسحب معها ماء ف يهين ال Water reabsorption أيضاً
- * المنطقة الثانية هي ال Loop of Henle يتم الreabsorption فيها عن طريق $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ Cotransport
- * المنطقة الثالثة هي ال DCT يرفعو يتم الreabsorption فيها عن طريق $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ Cotransport
- * المنطقة الرابعة هي ال CD عن طريق ال Sodium channels

أدوية ال diuretics تعمل حسب ال mechanisms :-

كان

Carbonic anhydrase inhibitors مثل PCT عن طريق الـ HCO_3^- 1

تعمل inhibition لهذا الإنزيم اسم الدواء هو Acetazolamide

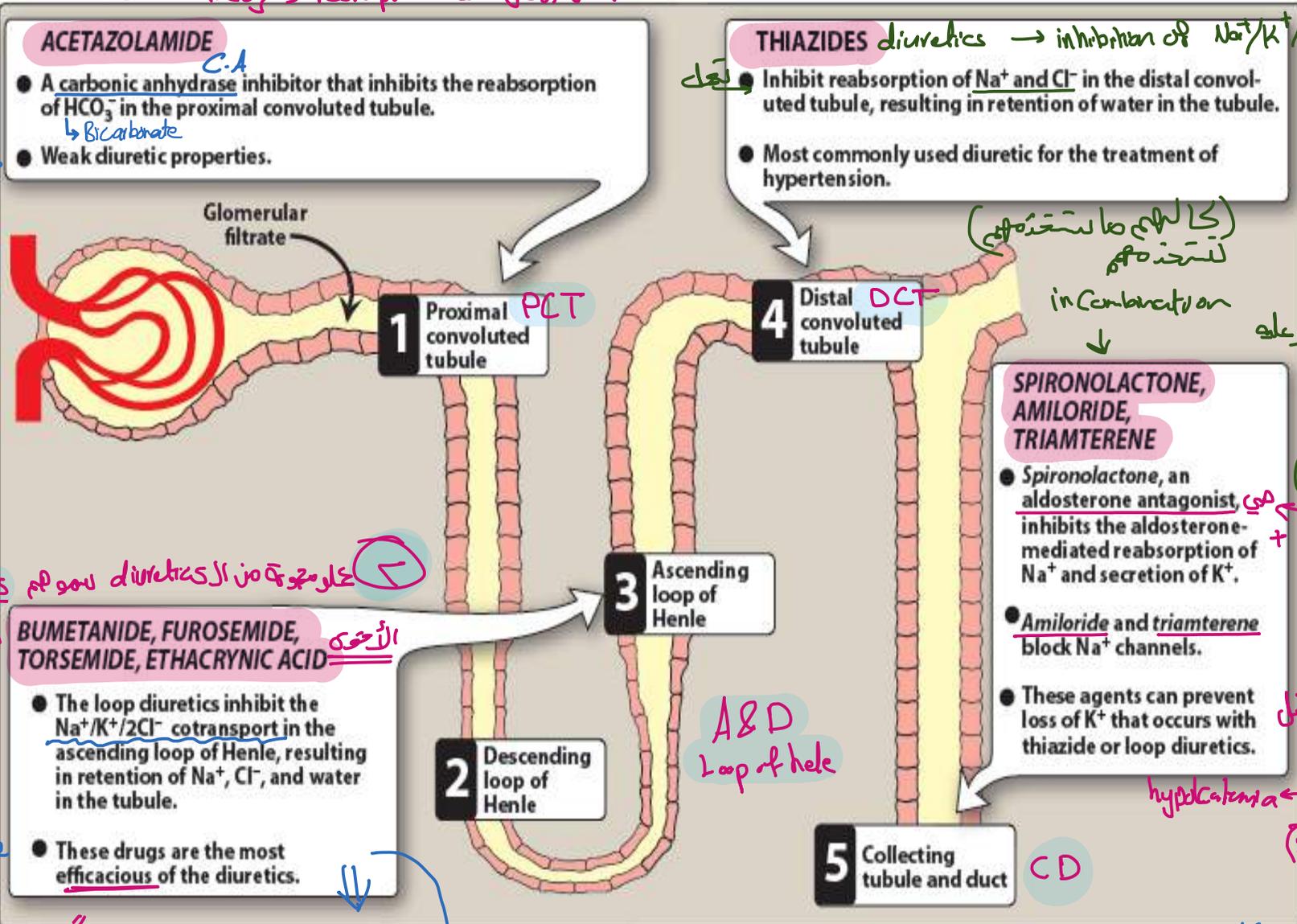
بالنتيجة، يقل امتصاص HCO_3^- في رينال tubules. excretion أكثر لـ HCO_3^-

تتجه excretion
Water أكثر

وكننا أكثرها
تعمل [تأثيرها
كبحوث
فراحوه الـ

ALH
أكثرها يورين
reabsorption

"Co diuretic" \Rightarrow (الأكثر مبيحاً) 3



ACETAZOLAMIDE
C.A.
● A carbonic anhydrase inhibitor that inhibits the reabsorption of HCO_3^- in the proximal convoluted tubule.
↳ Bicarbonate
● Weak diuretic properties.

THIAZIDES diuretics \rightarrow inhibition of $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ cotransport in the distal convoluted tubule, resulting in retention of water in the tubule.
● Most commonly used diuretic for the treatment of hypertension.

1 Proximal convoluted tubule PCT

4 Distal convoluted tubule DCT

2 Descending loop of Henle

3 Ascending loop of Henle

BUMETANIDE, FUROSEMIDE, TORSEMIDE, ETHACRYNIC ACID
الأقوى
● The loop diuretics inhibit the $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ cotransport in the ascending loop of Henle, resulting in retention of Na^+ , Cl^- , and water in the tubule.
● These drugs are the most efficacious of the diuretics.

SPIRONOLACTONE, AMILORIDE, TRIAMTERENE
● Spironolactone, an aldosterone antagonist, inhibits the aldosterone-mediated reabsorption of Na^+ and secretion of K^+ .
● Amiloride and triamterene block Na^+ channels.
● These agents can prevent loss of K^+ that occurs with thiazide or loop diuretics.

A&D Loop of Henle

5 Collecting tubule and duct CD

2Cl^- cotransport in the distal convoluted tubule (تأثيرها moderate)

Side effect الـ هو hypokalemia معتدلة

الغذاء الجيد هو من أي كمية أكله

اندر الحروف العقلاء (K) الهالوسمين potassium sparing diuretics (يتأخرون الـ صوديوم) أكبره ولكن بتقص الوقت يتصل الـ (تتأخر الـ صوديوم) من تأثيرها hypokalemia - يتأخرون صوديوم وتقل بوساينوم

The Loop diuretics

inhibition of $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ cotransport. فارة صوديوم و كلوريد الـ ascending loop of Henle

تأثيرهم قوي كـ diuretics
مهم جداً هم ولعلو تجوات كثيرة من الماء من الجسم. الأقوى

الأشهر هو الـ Furosemide والأكثر استخداماً

اسمها Lasix

فأستخداماتها أهميتها قوية وتعمل (strong diuresis)

ما اندر ايها أي صوديوم أو آخري أي صوديوم يمتشي عليها ليس؟

لعدد من الـ أسباب أهمها: - انها كما تطلع الـ صوديوم الماء ويلا معه electrolyte يتأخر الجسم زي في رينال tubules عندي بجموعه من الـ side effects لأنه

كبي يكون حاجتها و بائناي ما بقدر يعالها

reabsorption ... زي hypocalcemia و hypomagnemia و hyponatremia و الأهم هو hypokalemia ← أوجب side effect

حبيب لعين هو ال حاجي ؟

Solute transport and reabsorption sites

لأنه ال ك مسؤولة عن heart rate

لما ينزل ال ك قبل ال HR و لما يقل ال ك ينزل ال HR
من نقصها و زيادتها ← يؤدي إلى side effect in Heart!

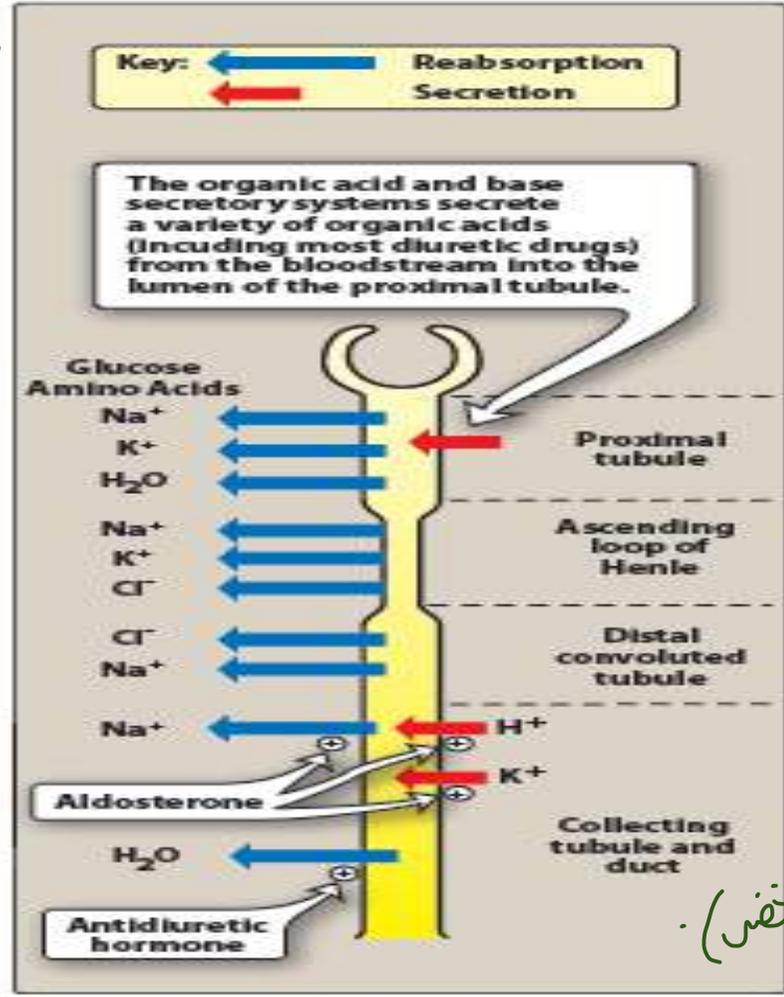


Figure 22.3 Sites of transport of solutes and water along the nephron.

potassium sparing diuretics
hypocalcemia ← نقل
Thiazides & Loop diuretics
hypo kalemia ← يعالج

HTN + eelana ← سريرية
↓
برجيه

ق أنا منظم اعطيه Loop diuretics

لكن انما ظاني يصير عنده hypokalemia
نشو لعل ؟ بهذه كالاتنا اعطيه دوائين
عشان يدخل Balance بال ك اليهم

potassium sparing + Loop diuretics
diuretics

ال Loop diuretics ← تعجل sever hypokalemia

عشان هيلك استخدمهم محدود ... هي متوية
ل دوائين و لكن تو تتر ال ال HR !

قها دعنا الحاجة لوجود دوائ متوسط

التأثير ... نزول السلا العاقل (باللغز المنفر)
فداحو من المنطقة الثالثة ...

↑ الهم ال Thiazides