

Pharmacotherapy 1

Hypertension

ياسمين خليل

Dr Enaam Al Momany
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice

الجامعة الهاشمية

The Hashemite University



Topic outline:

- ✓ Definition
- ✓ Epidemiology
- ✓ Etiology
- ✓ Pathophysiology
- ✓ Clinical Presentation
- ✓ Diagnostic Considerations
- ✓ Treatment - Goals of Therapy
- ✓ Non-pharmacologic Therapy
- ✓ Pharmacotherapy
- ✓ Individual Antihypertensive Agents
- ✓ Compelling Indications
- ✓ Special Populations
- ✓ Team-Based Collaborative Care
- ✓ Monitoring the Pharmacotherapy Plan
- ✓ Resistant Hypertension
- ✓ Hypertensive Urgencies and Emergencies

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

اللهم ارحم زميلنا ايهم واغفر له وعافه واعف عنه واجمعه واهله والمسلمين الجنة

Hypertension (HTN): sustained elevation of arterial blood pressure (BP)

كلمة لها معنى لارتفاع HTN يعني BP elevated

- ✓ One of the most significant risk factors for cardiovascular (CV) disease.

ناس أهماء ما عندهم مشاكل و ديفحصوا
ببعضهم يعرفوا القارة للضغط، بيد أمان
عسل 8/8 سنة

- ✓ **Screening**, early detection, and control of hypertension → decreased risk of **stroke**, **myocardial infarction (MI)**, and **heart failure (HF)**

حدولهم CV disease

- ✓ But in Jordan, preventive and interventional programs are limited and not well structured and organized with shortage of recent data on HTN prevalence, awareness, control, and its risk factors

د وجود هاهي الجلة وقالة لدراسة عنها أنت يا طالب تعلم أبحاث دقل أرقام وحصي للناس قدي

اكونوني خطير ... ادرسوا، لله بيبهم

← كاستنتي نفضل من الأبحاث و اعتبرها مهمة جارية (كل ما يكون)



➤ Epidemiology

Prevalence:

في شفايين كلاً 3 أشفاهن مصابون بـ HTA في الأردن (2017)
الآن عزيز

- ✓ Almost one-third of Jordanian adults have hypertension (33.8% among men and 29.4% among women-2017 study)
- ✓ An overall estimated prevalence of hypertension in adults in Arab countries is 29.5%.
- ✓ An overall worldwide hypertension prevalence of 26% in the adult population

Awareness rate:

- ✓ 57.7% of men and 62.5% of women are aware of hypertension in Jordan (2017 study, was 39.8% and 51.8%, respectively, in 2009)
نتيجة دعي الناس بالمرهنا تتحسن مع الوقت
- ✓ varied from 18% to 79.8% with an overall rate of 46% in Arab countries
- ✓ 25 to 75% worldwide (almost half to two-thirds of patients in developed countries)

➤ Epidemiology

Controlled HTN:

إذا امتثلنا 30% من المرضى بالأدوية فجه 1
نسبة عالية إنه ما يكون ملتزم فيهم 70%

- ✓ **Almost one-third (30.7% of men and 35.1% of women) of Jordanian adults on antihypertensive medications** (% were 17.4% and 18.6%, respectively, in 2009) - possible reasons for the poor HTN control in Jordan:
 - inadequate management of hypertension,
 - not using evidence-based practices, and
 - poor adherence to medication.
- ✓ Patients in Jordan aged ≥ 50 years were more likely to have hypertension, to be aware of the disease and to have better control compared to younger patients.
- ✓ In Arab countries: 8% to 44%.
- ✓ The low control rate was also seen in USA and European countries.

هاي النسبة منهم ما شين على أدوية
منفط بين ما في control والسين:

لا ينه أهمها كل ما تقدم، الاشياء بالبروح
يكون عنده 2:5:1 أعلى، ودوية أكثر من الأهم
لأنه يفضل يفتحص ويجهل ما follow وغيره

نسبة السيطرة على ضغط الدم
سواء دولة عربية أو الدول غير العربية

➤ Epidemiology

Complications:

- ✓ The complications of hypertension account for 9.4 million deaths worldwide/yr
- ✓ It is estimated that up to 1.58 billion adults will suffer from complications of hypertension by 2025, worldwide. كافة متوقع توصل عدد البالغين إلى مائة وخمسة وعشرون ملياراً بحلول 2025 إلى 1.58 ملياراً.
- ✓ Approximately one in three adult (age 20 years or older) Americans have elevated BP.
- ✓ Among hypertensive patients, 54.1% are at their goal BP, 76.5% are treated, and 82.7% are aware they have hypertension. التي يعرفونها! إنهم 82.7% من مرضى HTN، 76.5% منهم HTN، 54.1% منهم.
- ✓ The overall incidence is similar between men and women. بين الجنسين قدر الوصول لا Target نسبتهم 54.1%

سبحان الله وبحمده
سبحان الله العظيم



Table 1: Number of deaths from selected causes by age groups: Jordan MoH, 2009

Cause of death	Under 1 year	1-4 years	5-14 years	15-24 years	25-44 years	45-64 years	65 years and over	Not stated	Total
Diseases of the circulatory system (I00-I99)	5	12	8	25	231	1343	3675	19	5318
Acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart diseases (I00-I09)	0	0	0	1	0	0	5	0	6
Hypertensive diseases (I10-I15)	0	1	1	1	24	219	771	6	1023
Ischaemic heart diseases (I20-I25)	2	0	1	9	126	643	1218	10	2009
Acute myocardial infarction (I21-I22)	1	0	1	5	93	416	715	6	1237
Other ischaemic heart diseases (I20,I23-I25)	1	0	0	4	33	227	503	4	772
Pulmonary heart disease and disease of pulmonary circulation (I26-I28)	0	0	0	3	16	30	81	0	130
Heart failure (I50)	2	7	2	3	15	95	330	3	457
Other forms of heart disease (I30-I49,I51)	1	3	0	3	15	24	32	0	78
Cerebrovascular diseases (I60-I69)	0	1	3	5	24	314	1197	0	1544
Atherosclerosis (I70)	0	0	0	0	1	2	9	0	12
Aortic aneurysm and dissection and other aneurysms (I71-I72)	0	0	0	0	6	8	17	0	31
Other diseases of the circulatory system (I73-I99)	0	0	1	0	4	8	15	0	28

➤ Etiology : المسببات

1 Essential (or primary) HTN *genetic + environmental factors*

- ✓ Over 90% of individuals with high BP have essential HTN
- ✓ HTN results from unknown pathophysiologic etiology (cannot be cured, can be controlled) *كشفاؤه ولكن يمكن السيطرة عليه*
- ✓ Genetic factors may play a role in the development of essential HTN

*هاد إنه لما يرتفع دوقعتنا الاشي
الي رخص الضغط خلاها من ج بومع ينزل
← ويصير طبيعي .*

2 Secondary HTN → *as NSAIDs, Salt*

- ✓ Less than 10% of patients - either a comorbid disease or a drug (or other product) is responsible for elevating BP (Table 2)
- ✓ Patients have a specific cause of their HTN → can be cured *بيس منس دائماً*
- ✓ Removing the offending agent (when feasible) or treating/correcting the underlying comorbid condition should be the first step in management

Table 33-1: Secondary causes of hypertension

يو لدا دظفل د عنده رهنه
 في -
 اورثا و بيمية بنوسه

م هو و HTN مؤديتا الي بعض

كورتيكولايك

Diseases أصاها تترفع الضغط

Chronic kidney disease, Cushing's syndrome, Coarctation of the aorta, Obstructive sleep apnea, Parathyroid disease, Pheochromocytoma, Primary aldosteronism, Renovascular disease, Thyroid disease

Hormonal Control مع يرفع قراة الضغط طبيعي

Drugs associated with hypertension أدوية تترفع الضغط
 (For some patients, the addition of these agents can be the cause of elevated BP or can exacerbate underlying hypertension. Identifying a **temporal relationship** between starting the suspected agent and developing elevated BP is most suggestive of drug-induced BP elevation).

ديبرن انه الدواء هو سبب الارتفاع عن طريقه
 أو وقف الدواء أو أعتس الضغط و عن طريقه
 temporal relationship
 علاقة زمنية
 إنه يبين
 مع كدتها صالة
 ديه أو يأخذ حواء
 ديه في الفترة
 بين ارتق الضغط

Amphetamines, Corticosteroids (cortisone, dexamethasone, hydrocortisone, methylprednisolone, prednisolone, prednisone, triamcinolone), Calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus), Decongestants (pseudoephedrine, phenylephrine), Ergot alkaloids (bromocriptine, dihydroergotamine, methysergide), Erythropoiesis-stimulating agents (erythropoietin, darbepoetin), Estrogen-containing oral contraceptives, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-cyclooxygenase-2 selective (celecoxib) and nonselective, Others: desvenlafaxine, venlafaxine, bupropion

غير قانوني

Table 2: Secondary causes of hypertension

<p>Situations related to drug use</p> <p>درم فی adrenal کما بی اعلاجی ابد (صحة فی) blocker و blocker لو عکسهم مع يرتفع دهنه</p>	<p><u>β-blocker or centrally acting α-agonists</u> (when abruptly discontinued), <u>β-blocker without α-blocker first when treating pheochromocytoma</u>, use of a <u>monoamine oxidase inhibitor (MAOI)</u>, (isocarboxazid, phenelzine, tranylcypromine) with <u>tyramine-containing foods or certain drugs</u></p> <p>مکتبا عنها کیف المانع بقبل new receptors (توقن عیاء من) upregulation بالقریح hyperbena rebound سبب monoamines فی epiph structure</p>
<p>Street drugs and other products</p> <p>محظورات</p>	<p>Cocaine and cocaine withdrawal, Ephedra alkaloids, Nicotine and withdrawal, anabolic steroids, narcotic withdrawal, ergot-containing herbal products, St. John's wort</p>
<p>Food substances</p>	<p><u>Sodium</u>, Ethanol, <u>Licorice</u></p> <p>ساده نوبان معروفی که يرتفع دهنه بس ما بعد HTN</p>

استغفر الله العظيم واتوب إليه

➤ Pathophysiology

Arterial BP

- ✓ Arterial BP is the pressure in the arterial wall measured in mm Hg.
- ✓ Two arterial BP values: systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) $\text{Blood Pressure} = \frac{\text{Systolic}}{\text{Diastolic}} = \text{mm Hg}$
- ✓ SBP represents the peak value, which is achieved during cardiac contraction.
- ✓ DBP is achieved after contraction when the cardiac chambers are filling, and represents the minimum value.
*ضغط انقباضي: يعني ضغط الشرايين كما يتغير، القلب (منع الدم من البطين الأيسر للشرايين الأبهري)
ضغط انقباضي: يعني ضغط الشرايين كما يرتخي القلب ويكون يمتلئ، دم*
- ✓ Mean arterial pressure (MAP) is the average pressure throughout the cardiac cycle of ^{one systolic + one diastolic} contraction. It is sometimes used clinically to represent overall arterial BP, especially in hypertensive emergency.
MAP = 1/3 من الدورة لا تنقبض + 2/3 من وقت صاير الدورة diast = cycle ←
- ✓ During a cardiac cycle, two-thirds of the time is spent in diastole and one third in systole. Therefore, the MAP is calculated by using the following equation:

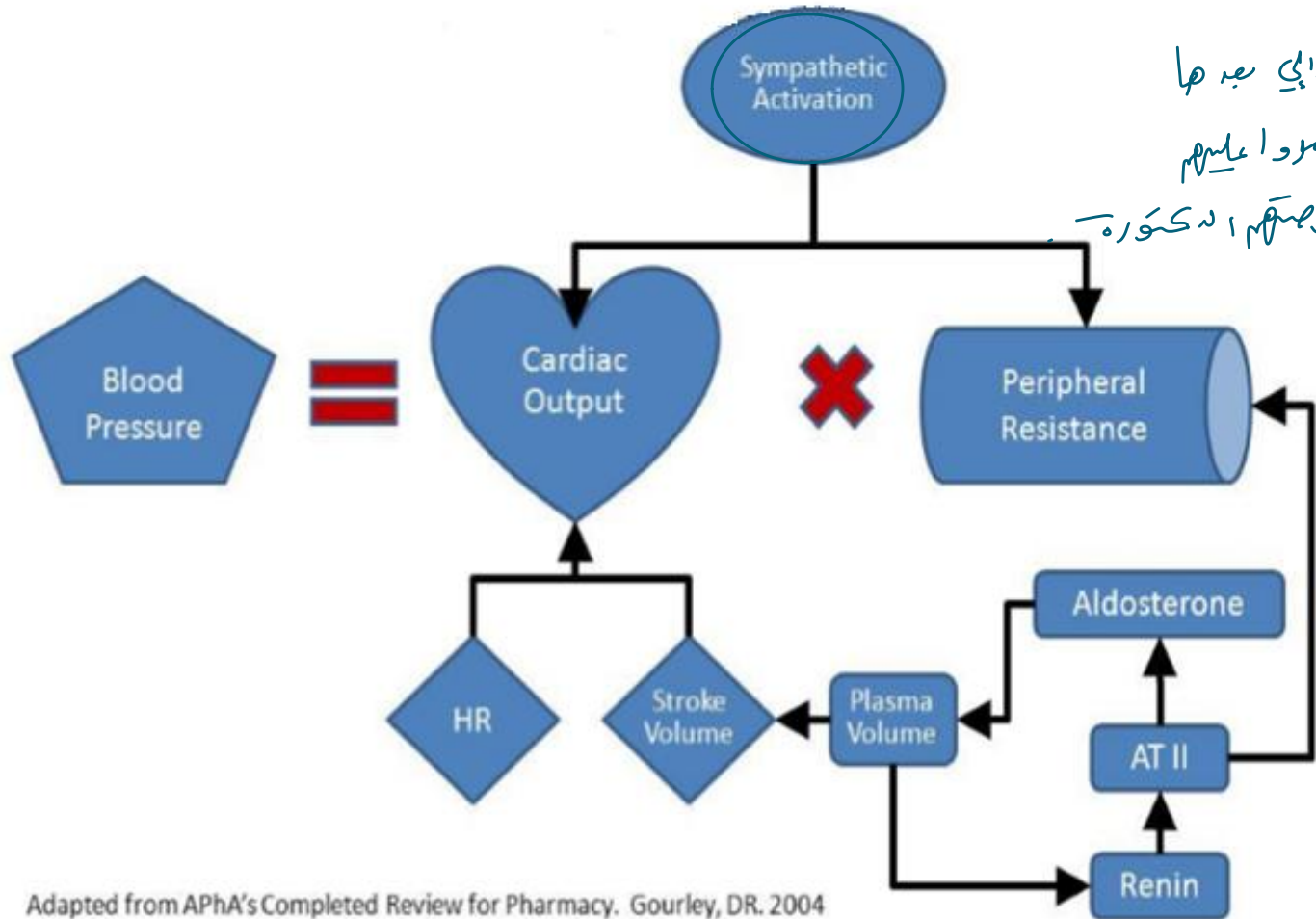
$$\text{MAP} = (\text{SBP} \times 1/3) + (\text{DBP} \times 2/3)$$

- ✓ Arterial BP is mathematically defined as the product of cardiac output (CO) and total peripheral resistance (TPR) according to the following equation:

$$BP = CO \times TPR$$

- ✓ CO is the major determinant of SBP, whereas TPR largely determines DBP.
- ✓ CO is a function of stroke volume, heart rate (HR), and venous capacitance.
عكسية مع CO
- ✓ An increase in CO normally results in a compensatory decrease in TPR; likewise, an increase in TPR results in a decrease in CO.
Per one systolic contraction of the heart
حجم الدم الذي يتم ضخه خلال انقباض واحدة من القلب في كل دقيقة
كما تنخفض معدل عنده CO مع زيادته عنده TPR

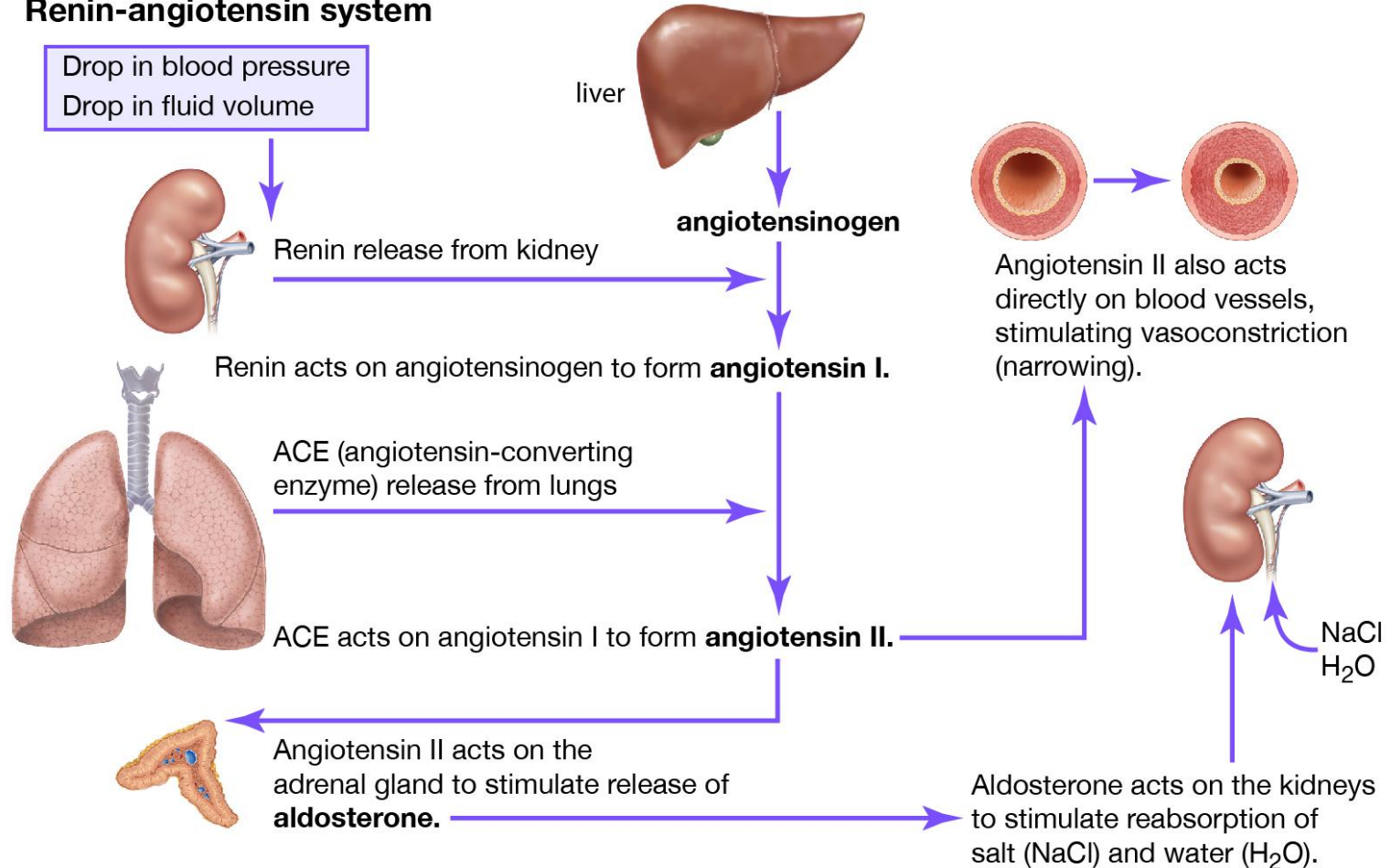
عشان معدل ضغط دم ثابت طبيعي وانسب كما تقل TPR مع زيادته CO
 زيادته كما تكون طبيعي وعكسها وانسب مع زيادته ضغط دم طبيعي.



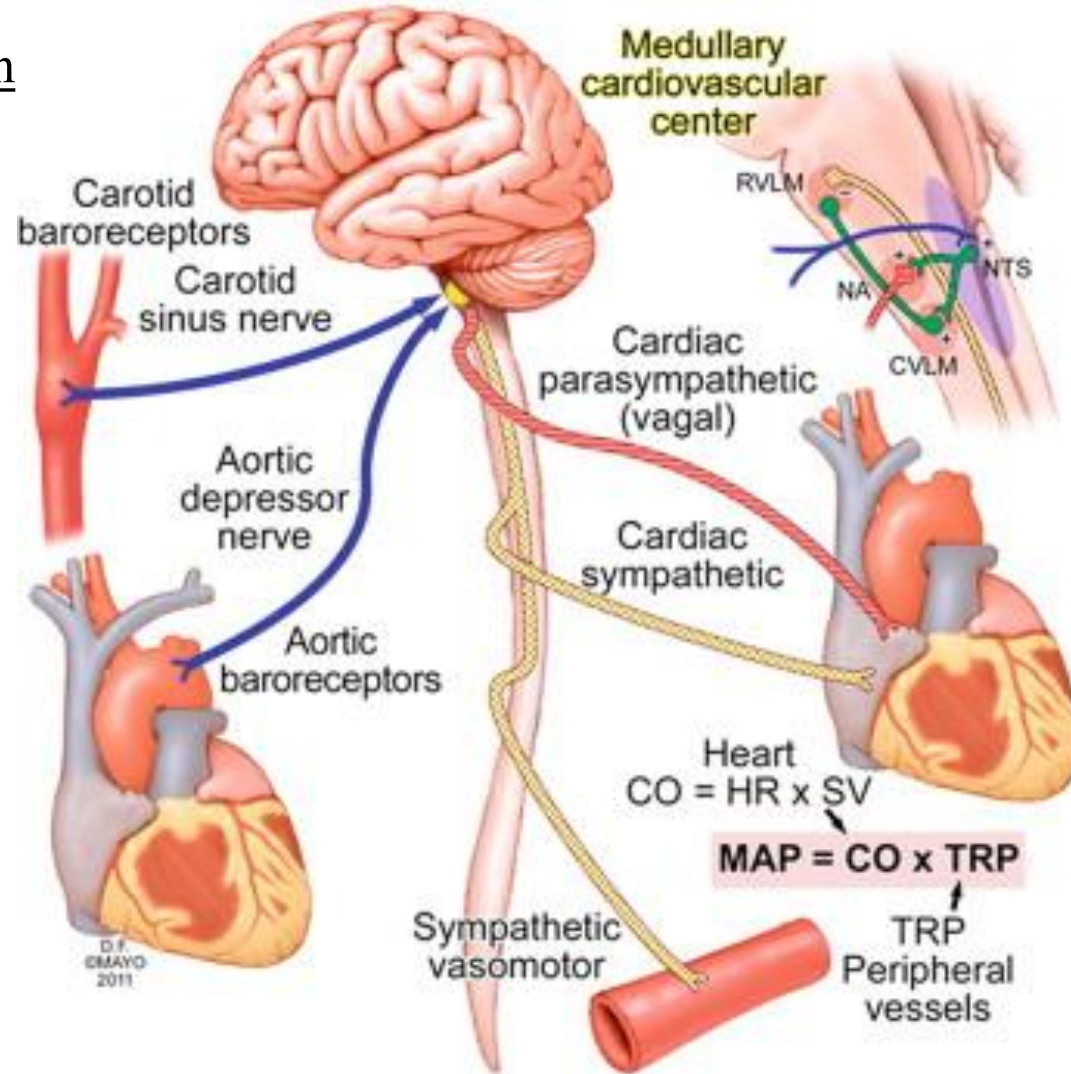
هائی اسلایڈ دہی سے ہا
 دہی سے ہا صوا علیہم
 جلاتہ دہی سے ہا انکوارہ

Hormonal Regulation

Renin-angiotensin system

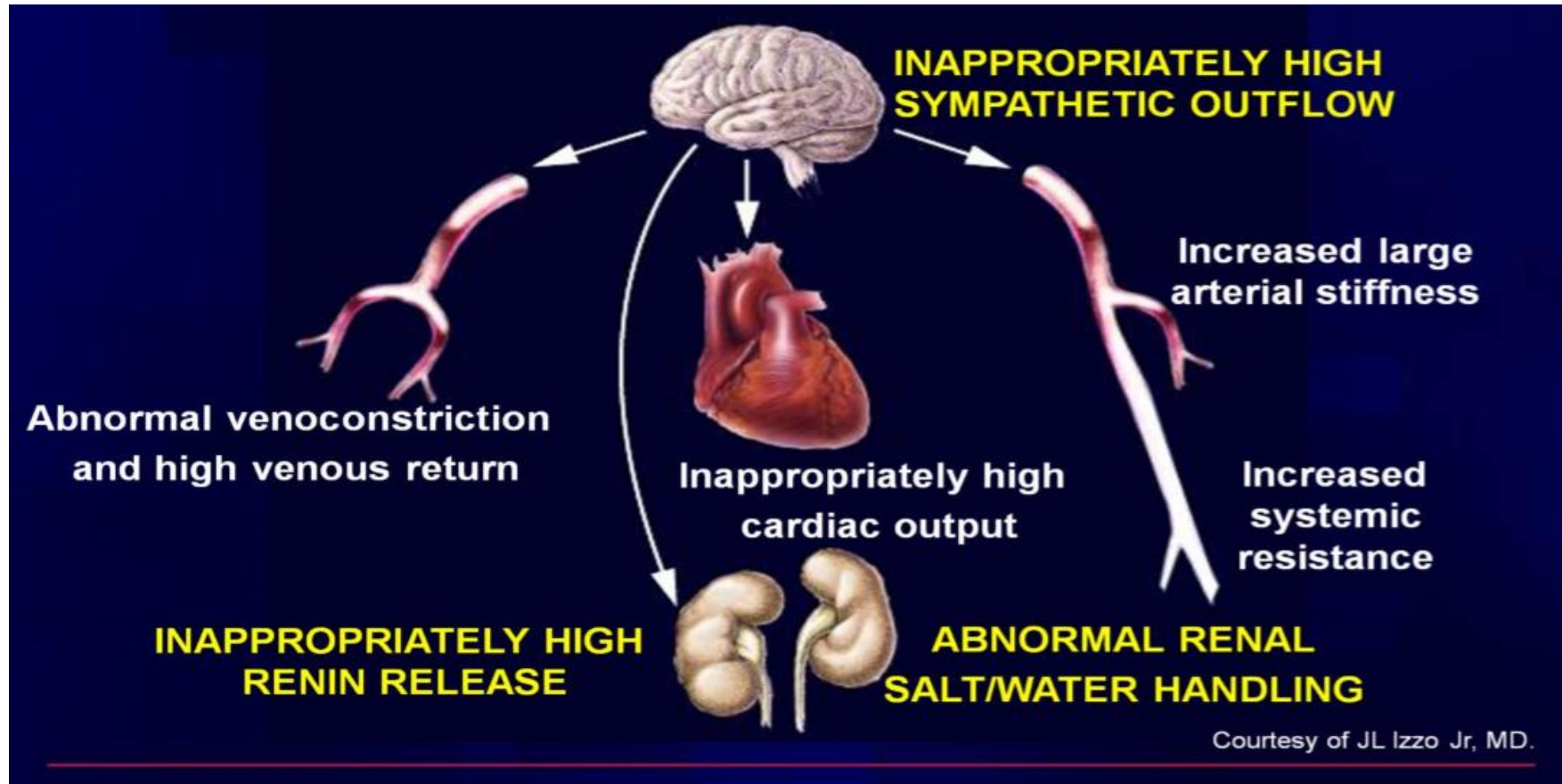


Neuronal Regulation



لا إله إلا أنت
سبحانك إني
كنت من
الظالمين

Different systems are physiologically interrelated. A defect in one component (pathologic disturbances) may alter normal function in another. Therefore, cumulative abnormalities may explain the development of essential hypertension.



➤ Clinical Presentation خنا بيا طافي اعراضه تزداد لانه المريض هو مريض بـ HTN و كذا مريضين صامت

General: may ^{صحة بين طبيعي} appear healthy or may have additional CV risk factors:

- Age (greater than or equal to 55 years for men, greater than or equal to 65 years for women)
- Diabetes (type 1 or type 2)
- Dyslipidemia
- Albuminuria 1st degree relatives [أم/أب / أخت/أختة / ابن/ابنة]
- **Family history of premature CV disease** ما قصدي فيها عن HTN
- Overweight (BMI 25-29.9 kg/m²) or Obesity (BMI ≥30 kg/m²)
- Physical inactivity
- Tobacco use

→ premature يعني بال عن حدود الاطباء لانه ما بينهم امراض CU، طبلان، رجوا شبكات على غير صحتي ما يعني premature ← الرجال اقل من 55 سنة و النساء اقل من 65 سنة.

$$\text{Body Mass Index} = \frac{\text{weight}}{(\text{height})^2} = \text{kg/m}^2$$

Symptoms: usually none related to elevated BP.

Signs: previously elevated BP values.

ارتفاع BP و انما ليست، لتتضح بـ HTN

Normal BP → Elevated BP → HTN

kidneys function test ← عشانه اشتوف هل الضغط أثر على الكلى بما إنه صرحنا صراحة
 أو هل الـ hypertension نتيجته ضال في الكلى ويكونه cause هو دبر من عشانه أعرنا شوا الجورقة ابي
 تتصلها الكلى

عشانه اشتوف لو في مكانه CV risk factors

Routine laboratory tests: BUN, serum creatinine, fasting lipid panel, fasting blood glucose, serum electrolytes (sodium, potassium), hemoglobin and hematocrit, and spot urine albumin-to-creatinine ratio.

CBC: RBCs, WBCs, Platelet
 untreated HF كبرية الاينيا صحت قلب

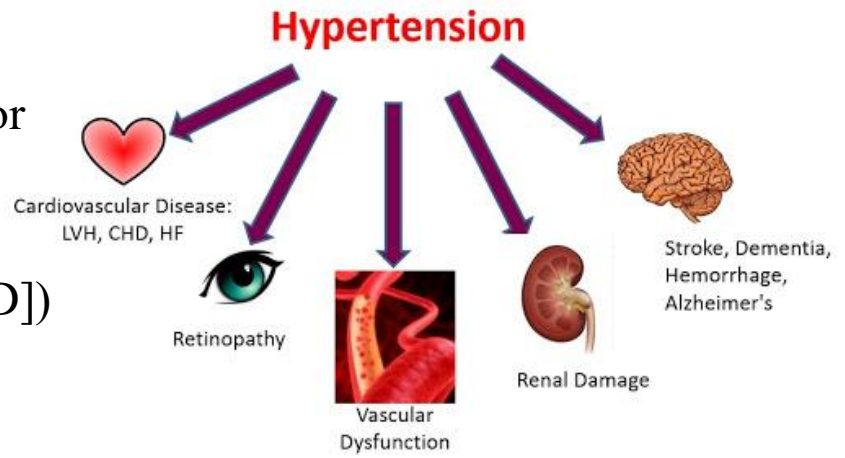
1st line therapy: ACEIs and ARBs

May have normal values and still have hypertension. ممكن يكونه كذا القراءات normal
 بتة صدمات صرحنا HTN

Abnormal values consistent with either additional CV risk factors or hypertension-related damage.
 ① normal انما لو ما كانت ②

Hypertension-related complications: (PMH or diagnostic findings)

- Brain (stroke, transient ischemic attack, dementia)
- Eyes (retinopathy) *تدهنم العينين الايسر دليل على chronic uncontrolled BP*
- Heart (left ventricular hypertrophy [LVH], angina, prior MI, prior coronary revascularization, HF) *End organ damaged*
- Kidney (chronic kidney disease [CKD])
- Peripheral vasculature (peripheral arterial disease [PAD])



➤ Diagnostic considerations

- ✓ Hypertension is called the **silent killer** because most patients do not have symptoms.
- ✓ The primary physical finding is elevated BP.
- ✓ The diagnosis of hypertension cannot be made based on only one elevated BP measurement.
على الأقل يعقد على قراءتين. بزيادة بين العيادات.
- ✓ The average of two or more measurements taken during two or more clinical encounters is required to diagnose hypertension.
والأفضل 3 قراءات ولا تأخذ افرج آخر قراءتين
- ✓ Outside of clinical setting measurements (ambulatory and self-BP monitoring) are recommended for diagnostic confirmation before starting antihypertensive therapy.
جهاز يتربص لتياس الضغط 24h
- ✓ For patients without a history of CAD, noncoronary atherosclerotic vascular disease (ASCVD), LV dysfunction, or DM, it is also important to estimate future risk of CV disease and clinical ASCVD.
→ Peripheral, as stroke on brain
- ✓ The 10-year risk of clinical ASCVD (defined as **coronary death** or **nonfatal MI**, or **fatal** or **nonfatal stroke**) can be found at: <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/>

هاي الحاسبة مش للناس العامة. وهي فتوا للرسالة: prevent ١٥



ASCVD Risk Estimator Plus

Estimate Risk

Therapy Impact

Advice

App should be used for **primary prevention** patients (those without ASCVD) only.

عمرية، الحمية ←

صلى لو الذكر
دلائلهم تقدموا بالهس
روح تدخل الـ Risk أعلى
عند الذكور صا، اننا
هاي مكنها، له كورة
ممكنه الشانغ اننا الـ Risk
عندهم تتساوى بده 65 سنة
بلا لانه فرصة ايهما الذكور
بتعمل أعلى صا بده 65 سنة

Current Age *

Age must be between 20-79

Sex *
 Male Female

Race *
 White African American Other

Systolic Blood Pressure (mm Hg) *

Value must be between 90-200

Diastolic Blood Pressure (mm Hg) *

Value must be between 60-130

Total Cholesterol (mg/dL) *

Value must be between 130 - 320

HDL Cholesterol (mg/dL) *

Value must be between 20 - 100

LDL Cholesterol (mg/dL) *

Value must be between 30-300

History of Diabetes? *
 Yes No

Smoker? *
 Current Former Never

On Hypertension Treatment? *
 Yes No

On a Statin? *
 Yes No

On Aspirin Therapy? *
 Yes No

مش للدفين سيطرة الإلكترونية

بين كاه المتخصصه مدقنا نحسب اننا مدقنا و افره

التانيه عيش مدقنا ونحكيه السبج الاكلى

مشاه بيهم بصحة أكثر

اذا كانت 10%
بنطلي اسبرين ايا
عمر الوردنا 75 سنة
أو أكبر لانه فرصة يعض
bleeding
عنده كبيرة أو طبي
لكردها عنده عليه وفتح جرح عشاء
التزيف و غيره صا الاسباب المتشابهة
صا فرحة ونورها

How to measure BP

نقصد من قياسه لا يمين؟
both

لما يي انحصر لشخصه لأول مرة دعتها بنقصه من
اليمين (لما اليمين من قنانه HT) واذ القراءات
كانت أعلى بجهة دائرنا، لجهة الثانية لغيره
أيام أو صبيك، شروح الحقد الأعلى أو الأقل بـ الأعلى
أحياناً يكونه سبب الاقتلاف من جهة (الفرق أكثر
من 10 mm Hg) لو كانه الفرق 1-2 mm Hg
منهاد كما يقدر فرقه أما الزم إبي بنصحي عنه نعد
القراءة الأعلما يكونه الاقتلاف أكثر من 10 mm Hg
← عشاء الحالة المثلى كازم أقيس 3 مرات و أخذ
أفردج آخر قراءتين أو أقيس مرتين و القراءة الأولى
غالباً كاتعد
← متى لو شخصه عنده normal BP برغوه بقيس من
يمين ويسار و أكون هل عنده فرقه بين القراءتين
دع الاقتلاف بر يكونه لسا القراءتين ضمن
normal range وناخذ الأعلى



- Quiet room, comfortable temperature
- No smoking, coffee, exercise for 30 min
- Empty bladder
- Relax for 3-5 min
- Take 3 measurements at 1 min intervals
- Use the average of the last 2 measurements

البيانات إبي بدنا
ندخلها على الحاسبة
نقسمها CV risk factors
والمكورة للملين ننتقد
الحاسبة و إنه ما يفاضلة
لل
① Premature family history
② BMI: overweight / obesity
③ Albuminuria

لو كانت الـ 10:11:12 المودينها = 9%
هل يصحي فلكها ما بهد ابرين كانه لقل
من 10%؟ لا أكيد، كانه على فرقه
very strong premature family
history of CVD

1 For manual auscultatory devices the inflatable bladder of the cuff must cover 75 - 100 % of the individual's arm circumference. For electronic devices use cuffs according to device instructions.
2 See validated electronic devices lists at www.stridebp.org

في هادا المودينها أكيد بهد ابرين
حتى لو أقل من 10%
أو إنه سمين أو...
الحكم و تقييم الحالة
إلن أنت من الرقم

✓ Inaccuracies with the manual BP measurements result from:

هاي الا شياء، يولي كوا شر على القراوة

1. Inherent biologic variability of BP (environmental temperature, the time of day, meals, physical activity, posture, alcohol, nicotine, and emotions)
أشياء لازم تكون ثابتة إنه تكون، إيمانة خارقة، صحتا صحتا
دعا محل رايه منا نمنا لامة وحرارة وصدده تمام ...
2. Inaccuracies related to suboptimal technique
تكون حليسة بملريقة
صحيحة، زمنيية يدي ...
3. **The white coat effect** (~15% to 20% of patients): BP values rise in a clinical setting but return to normal in nonclinical environments using home or ambulatory BP (ABP) measurements.
هاد تأيش عند المرني تكون قراوة BP عندم في العيادة أعلى من البيت يعني صحتا تبين Stage 2 في العيادة و Stage 1 في البيت
وعكسها
4. **Masked hypertension**: a decrease in BP occurs in the clinical setting (home BP is hypertensive, while the in-office BP is normotensive or substantially lower than that at home) - **may lead to under treatment or lack of treatment for hypertension.**
هاي كانه كانت قراوة كل Stage 1
تلك العيادة و Stage 2 في البيت في شكر الطبيب إنه صحتا بصابة للعلاج الفلاني في إي مهارا صحتا
5. Variations between individuals measuring BP due to differences in hearing or technique
باستخدام جهازنا المصنوع، انزمتي (السماعة)

أحياناً القراءه إلى جودتها الطبيه/المعرضه في الطوارئ و كأمثل القراءه الصميمة ، سواء إنهم أخذوا القراءه بسرعه أو خطأ معدان ...

- ✓ In the clinic setting, standard BP measurement procedures (eg, appropriate rest period, correct technique, correct cuff size) are often not followed, which results in poor estimation of true BP.
- ✓ Due to various human factors related to manual measurements of BP, use of **oscillometric** devices is generally preferred.

لتجنب الأخطاء

➤ Natural Course of Disease

قبل ما يكون موصول الضغط Chronic عند المريض
ع يكون ارتفاع عند الطبيي Elevation = 80 and 120-129 syst diast

- ✓ Essential hypertension is usually preceded by **elevated** BP values.
- ✓ BP values may *fluctuate* between elevated and normal levels for a period.
- ✓ As the disease progresses, BP elevation becomes **chronic**.
- ✓ Hypertension-associated complications

عشان هيك المريض يراقب
حاله صمعي في هادي الفترة
ديحسن صا
life style

تبدل الكلي بالتصنير ،
الكبد ، العين ...

➤ Treatment

Overall goal of treatment:

reduce associated morbidity and mortality from CV events (eg, coronary events, cerebrovascular events, HF, kidney disease).

هد في هادي
الأمر أنها ما تمسك

أكثر منا إنه قرادة الهدفنا يتكونه 120/80

The specific selection of antihypertensive drug therapy should be based on evidence demonstrating CV event reduction.

صحيحة! لا ترمح تفل
فرصة حد و تهمم (الأمر هذا القوم)

في كما اختار له الدواء بهي اختاره تبعاً لهي القوم



اللهم اعز
الإسلام
والمسلمين

The first line therapy for HTN : ACEIs , ARBs , Thiazide , CCBs

Surrogate target* (BP goals):

قراءة ضغط

- ✓ Treating patients to achieve a desired target BP value is a surrogate goal of therapy.
- ✓ Reducing BP to goal is associated with a lower risk of hypertension-associated complications.
- ✓ Targeting a goal BP value is how clinicians evaluate response to therapy.
- ✓ It is the primary method used to determine the need for titration and regimen modification.

رفع الجرعة

بدل دواء واحد بغيره
اثنين أو هكذا

*: a laboratory measurement or physical sign used in therapeutic trials as a direct measure of how a patient feels, functions, or survives and is expected to predict the effect of the therapy.

للتوضيح

- في التجارب الطبية، الهدف الأساسي عادةً هو معرفة هل العلاج يجعل المريض يعيش أطول، يشعر أفضل، أو يعمل بشكل أفضل.
- لكن هذه النتائج تحتاج وقت طويل لتظهر، لذلك يتم استخدام مؤشرات بديلة (surrogate targets) مثل ضغط الدم، مستوى السكر في الدم، أو نسبة الكوليسترول.
- هذه المؤشرات لا تعكس مباشرة شعور المريض أو بقاءه حياً، لكنها تتنبأ بالنتيجة النهائية. مثلاً: انخفاض ضغط الدم يتوقع أن يقلل من خطر السكتة الدماغية أو النوبة القلبية.



طبيب كيف أعرف

إنت الدواء لا بالجودة لا هي المناسبة؟
صافي انة الصنف به دابة المريض يتنم فيه

عجوز ماتم تشخيصه الكريهين بـ HTN ، يكون هدفنا ابدأ من انه يوصل normal BP ، بل يكون goal/target له BP اي هو اقله من 130/80 كهدف الناس
كغاية يكون هدفنا normal BP للسنة الطبيعية الـ Healthy من كريهين ضغط ، ف صا تحكي ابي افضى ضغطه كريهين normal بل بي عمل Control عليه و اقله من Target له BP .

Desired Outcomes: Goal BP for Chronic Treatment

صاير عندهم events سارية

← **Most patients (including patients with clinical ASCVD [secondary prevention], diabetes, or CKD; primary prevention patients regardless of 10-year ASCVD risk score):**

- **<130/80 mm Hg** → اعتقاد امريكي ، راد كقوت
أما غيرهم بيتدائل من 140/90

بعض
الذخائر

← **Older ambulatory, community dwelling patients:**

- **SBP <130 mm Hg**

الناس

الكبيرة
بالعمراني

← **Institutionalized older patients,** those with high disease burden and comorbidities, or limited life-expectancy:

- Consider a relaxed SBP goal of at least <150 mm Hg; <140 mm Hg in some patients if tolerated
- Use a team-based decision process weighing patient preferences, risks, and benefits

بيعدوا على
انفسهم و
صراحوين في
المستشفى

هدول ناسي كبار في العز في المستشفى بدم
عناية و اهتمام ف لازم يكون اقله relaxed مع تراوات ضغطهم
من اقل من 150 صنيغ او 140 ، يكون مهم امراضه ثانية بمرامل
صحة و صا يتوقع ربيته الحيش

Classification of Blood Pressure in Adults (Age ≥18 Years)^a

a: Classification is determined based on the average of two or more properly measured seated BP values from two or more clinical encounters.

Out-of-office measurements should be used to confirm the diagnosis.

If SBP and DBP values yield different classifications, the highest category is used for the purpose of determining a classification.

KNOW YOUR BLOOD PRESSURE —AND WHAT TO DO ABOUT IT

By AMERICAN HEART ASSOCIATION NEWS

عنايه بيكون شخصيا عنده
BP طبيعي لازم
بيكون 120 = systolic
80 = diastolic
لو ووده منيه
اصليه تا انا ما اعرف
normal
نزي

elevated

بيزولو systolic
130-139
ان ازيد ليا
80-89
بيكون stage I

The newest guidelines for hypertension:

NORMAL BLOOD PRESSURE
 *Recommendations: Healthy lifestyle choices and yearly checks. *تو مستاهي*

ELEVATED BLOOD PRESSURE
 *Recommendations: Healthy lifestyle changes, reassessed in 3-6 months.

HIGH BLOOD PRESSURE / STAGE 1
 *Recommendations: 10-year heart disease and stroke risk assessment. If less than 10% risk, lifestyle changes, reassessed in 3-6 months. If higher, lifestyle changes and medication with monthly follow-ups until BP controlled. *not until normal*

HIGH BLOOD PRESSURE / STAGE 2
 *Recommendations: Lifestyle changes and 2 different classes of medicine, with monthly follow-ups until BP is controlled.

*Individual recommendations need to come from your doctor.
 Source: American Heart Association's Journal Hypertension
 Published Nov. 13, 2017

➤ **Nonpharmacologic Therapy**

↳ *life style changes*

- ✓ They should never be used as a replacement for antihypertensive drug therapy for patients who are not at goal BP, especially in those with additional CV risk factors or hypertension-associated complications.
- ✓ They can provide small to moderate reductions in SBP.



Lifestyle modifications to ^{elevat /normal person} prevent & ^{HTN pts} manage HTN with approximate SBP reduction (**mm Hg**)*

- Weight loss: BMI=18.5-24.9 kg/m² ^{هادا الجليبي} --- **5-20/10**-kg weight loss ^{الصريفه بي عنده BMI اكنى من الطبيعي، كما ينزل بالوزنه 10 كغم 20 ينزل 10-15 كغم ده هادي بتزول صحتنا به ا}
- DASH-type dietary patterns: diet rich in fruits, vegetables, and low-fat dairy products with a reduced content of saturated and total fat ----- **8-14** ▼ تكملة المشرع تحت
- Reduced salt intake: 1.5 g/day sodium, or 3.8 g/day sodium chloride ----- **2-8**
- Aerobic physical activity: 3-4 sessions/wk, ~ 40 min/session ----- **4-9**
- Moderation of alcohol intake: ≤2 drink equivalents/day in men & ≤1 drink equivalent/day in women and lighter weight persons** ----- **2-4**

*: Effects of implementing these modifications are time- and dose-dependent and could be greater for some patients.

** : One drink equivalent is equal to approximately 45 mL of 80-proof distilled spirits (eg, whiskey), an approximately 150 mL glass of wine (12%), or approximately 350 mL of beer.

DASH-type dietary patterns: diet rich in fruits, vegetables, and low-fat dairy products with

a reduced content of saturated and total fat ----- 8-14

DASH: Dietary Approaches to stop Hypertension

هو نظام غذائي عملي بالتحديد والنواحي

دأبان وأجبان قليلة، اللحم و خضراوات كثيرة، طبعاً الكثرة هو ركن أساسي مع المديان بالبروتين بالأضلة يعني ما أمكي ركن بالكلا إنه ما يكون دسم بل ما مكيله تناول البصل صلصوه بدل القلي، الحنظل ما تأكل لحم عليه دهنه، برصانه حاد اشوي السبوسك / لسجوسة بدل القلي نزل الزيت ...
والنتيجة إنه مع نزل الكوليسترول عند المريض 8-14

نسبت احليلكم : هو يعني هاي الالايه الكثرة خلت الطلاء، يعني ما يتلوا إنهم صلب دلة (انتوجد صياولة عارفة) وكانت هي صريفة ضغط و صفا قادمة فعل Control على ضغطها في أنت كموه لاني كين برج ترشدها عن طريقه هاي النقاط، أهم اشئ تحكوا معهم عربيه و ده أي كلمة إنجليزي، والأهم إنه تحكوا أضلة عند تصله بدماغ المريض و يلتزم

Reduced salt intake: 1.5 g/day sodium, or 3.8 g/day sodium chloride -----2-8

هو ما برح نحمي للمريض خفف ملح بأكلك، لأنه، الكثرة صفا واضحه قدي إنه الملح موجود بأشياء هو ما برح ننتبه عليها، في بحكيه إذا زنت بتأكل شيبات كثير انتبه و ما تكثر، خللات، صنيس، زيتونه، خضراوات، المعليات، المكسرات الصلحة، شورما وأغلات جاهزة ... د هيل بر نزل 2-8 mmHg

Aerobic physical activity: 3-4 sessions/wk, ~40 min/session -----4-9

روح على المسجد مشي وقت العجر، استخدم درج بدلاً من مصعد، صفا سياطك أبعدها و كتبتك بشوي دمايين د حاول خلي عندك نشاط بدني هو اللي بتكمل regular ... مع نزل 4-9 mmHg

Moderation of alcohol intake: ≤2 drink equivalents/day in men & ≤1 drink equivalent/day in women and lighter weight persons** -----2-4

Time and Dose Dependent : كلم

45 ml من 80-proof (Whisky زي) = 150ml glass of wine = 350 ml of beer = one unit = one drink equivalent
د الياذ بالله، الجملة قصي إنه الربال إي يشربوا كحول يخففوا شربهم ل 2 = 2 unit (إي شربا مونه) والنساء ل 1 = 1 unit (مكتنا ثوبيني صونه) وبعدين مع الوقت بر نزل 2-4 mmHg تقريباً
(الأرقام صغف)

Cigarette smoking

اللهم ارحم
والدائي كما
ربياني صغيرا

يعني عامل انا قادره اغيره واخبره عن زي العمر الجنس ، التاريخ المرضي للعائلة ... جدول اشيء غير قابل للتغيير

- ✓ Smoking is a major **modifiable risk factor** for CV disease.
- ✓ Hypertensive smokers should be counselled regarding the additional health risks that result from smoking.
- ✓ The potential benefits that cessation can provide should be explained to encourage cessation.

لما نصحني عند ايقان/تقليل التدخين ضللاً بكونه قد ناعه
CV risk + respiratory + Can car
ممن عن الضغف

← طيب أنت كصيركني بحور بكونه موقعك من صيرفها الضغف المدفن؟

بسأله عنك فكرت تترك التدخين؟ ليه فحوت بهاي النكوة؟

طيب عنك جربت؟ قد يتركته؟ ليه رجعت للدخان طيب؟

صحتك اذبحه بـ nicotine replacement therapy و بحكيه لو جربت عشرين مرة وفضلت عشرين مرة فذلك حاول اتركه ، حتى لو غير المريفين أكثر من 70 سنة لسامارامه بحايه إنه يعاول يتترك بحكيه الواعاة والاشياء ابي بكونه عندك وقت التدخين فلي حد خبيهم عندك ، و إذا أنت كصيركني خلصت أمبارن احكي المريفين بين ترجع المرة الجاية برح نكلنا مكبي وخلال هادي الفترة ابحت عن اشيء مساعده وأفضل ، اترك العصبية السيقه ابي بتخيل ضيف أطام الاستياء هادي علماً إنه المريفين وأنت نبغضوا إنه التدخين حرام وصدور للصحة والله يهدي المسكين، بحكيه بما إنك صايه 12 اسافه وتارن الدخان

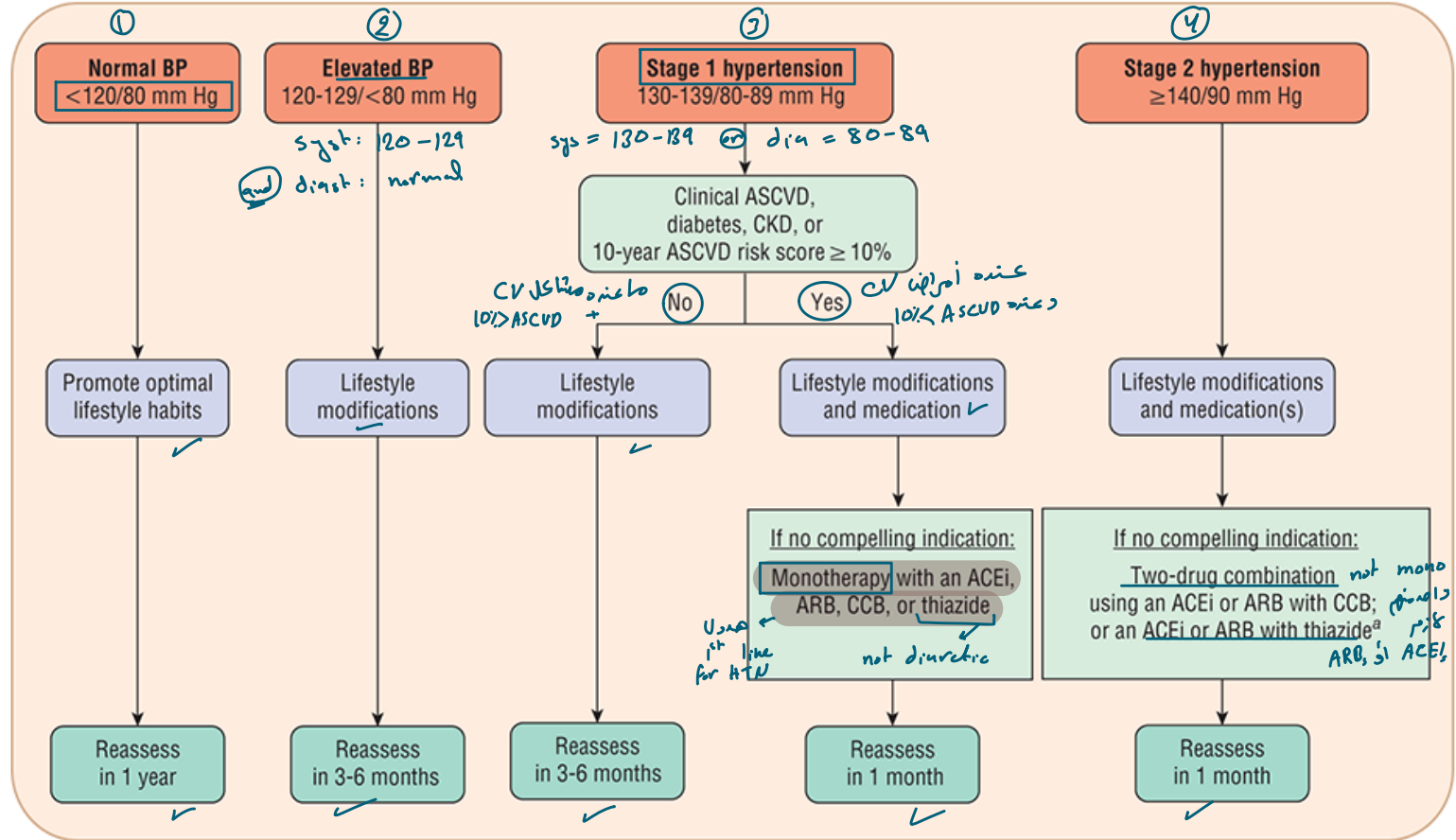
كدة 12 اسافه في كحل على هادي الموضوع بعد رضاه ، بنصح بـ nicotine cessation products/clinics

Lifestyle modification = nonpharmacological treatment = with all cases.

FIGURE 33-2 Algorithm for treatment of elevated BP and hypertension based on BP category at initial diagnosis.

a: Monotherapy with an ACEi, ARB, CCB, or thiazide is appropriate in patients presenting in Stage 2 hypertension if they are at high risk for orthostatic hypertension or are very elderly.

(ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; CCB, calcium channel blocker.)



Source: Stuart T. Haines, Thomas D. Nolin, Vicki L. Ellingrod, Lisa M. Holle, Jennifer Cocohoba, L. Michael Posey: *DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 13th Edition* Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

alternative agents: 1st line choice ← B-blockers are not 1st line

General approach to treatment

السلامة هي دائما
تم تغطيتهم خوصه في الالبيات
التي.

- ✓ All patients should be placed on lifestyle modifications after a diagnosis of hypertension.
- ✓ Lifestyle modification alone is appropriate for patients with elevated BP.
- ✓ Patients with additional CV risk factors or those with hypertension-associated complications will typically need antihypertensive drug therapy in addition to lifestyle modifications.
- ✓ The choice of initial antihypertensive drug therapy depends on the degree of BP elevation and presence of compelling indications.
- ✓ Most patients with stage 1 HTN should be initially treated with a first-line antihypertensive drug or the combination of two.
- ✓ Combination drug therapy is recommended for patients with more severe BP elevation (stage 2 HTN), using preferably two first-line antihypertensive drugs.

➤ Pharmacotherapy

- ✓ An ACEI, ARB, CCB, or thiazide are preferred first-line antihypertensive agents for most patients (evidence demonstrates CV event reduction).
- ✓ β -Blocker therapy should be reserved to either treat a specific compelling indication or used in combination with one or more of the aforementioned first-line antihypertensive agents for patients without a compelling indication.
- ✓ Other antihypertensive drug classes are considered alternative drug classes that may be used in select patients after first-line agents (see the tables below).

TABLE 10-2

First-Line and Other Common Antihypertensive Agents

Class/Subclass/Drug (brand name)	Usual Dose Range (mg/day)	Daily Frequency
Angiotensin-converting enzyme inhibitors		
Benazepril (Lotensin)	10–40	1 or 2
* Captopril (Capoten)	12.5–150	2 or 3
* Enalapril (Vasotec)	5–40	1 or 2
Fosinopril (Monopril)	10–40	1
* Lisinopril (Prinivil, Zestril)	10–40	1
Moexipril (Univasc)	7.5–30	1 or 2
Perindopril (Aceon)	4–16	1
Quinapril (Accupril)	10–80	1 or 2
* Ramipril (Altace)	2.5–10	1 or 2
Trandolapril (Mavik)	1–4	1
Angiotensin II receptor blockers		
Azilsartan (Edarbi)	40–80	1
* Candesartan (Atacand)	8–32	1 or 2
Eprosartan (Teveten)	600–800	1 or 2
Irbesartan (Avapro)	150–300	1
Losartan (Cozaar)	50–100	1 or 2
Olmesartan (Benicar)	20–40	1
Telmisartan (Micardis)	20–80	1
* Valsartan (Diovan)	80–320	1
Calcium channel blockers		
Dihydropyridines		
* Amlodipine (Norvasc)	2.5–10	1
* Felodipine (Plendil)	5–20	1
Isradipine (DynaCirc)	5–10	2
Isradipine SR (DynaCirc SR)	5–20	1
Nicardipine sustained-release (Cardene SR)	60–120	2
Nifedipine long-acting (Adalat CC, Procardia XL)	30–90	1
Nisoldipine (Sular)	10–40	1

يا جماعة مطلوب حفظ كل دواء لأي Class ينتمي (أي عند منجبة ديس) دهل هو selective لأنك وأي جزء هنا التفرقة يستعمل صدر

البول والبرية

أي صين الدواء.

وتكرار

البرية كم حرة

TABLE 10-2**First-Line and Other Common Antihypertensive Agents**

Class/Subclass/Drug (brand name)	Usual Dose Range (mg/day)	Daily Frequency
Nondihydropyridines		
Diltiazem sustained-release (Cardizem SR)	180–360	2
* Diltiazem sustained-release (Cardizem CD, Cartia XT, Dilacor XR, Diltia XT, Tiazac, Taztia XT)	120–480	1
Diltiazem extended-release (Cardizem LA)	120–540	1 (morning or evening)
Verapamil sustained-release (Calan SR, Isoptin SR, Verelan)	180–480	1 or 2
Verapamil controlled-onset extended-release (Covera HS)	180–420	1 (in the evening)
Verapamil chronotherapeutic oral drug absorption system (Verelan PM)	100–400	1 (in the evening)
Diuretics		
Thiazides		
Chlorthalidone (Hygroton)	12.5–25	1
* Hydrochlorothiazide (Esidrix, HydroDiuril, Microzide, Oretic)	12.5–50	1
* Indapamide (Lozol)	1.25–2.5	1
Metolazone (Mykrox)	0.5–1	1
Metolazone (Zaroxolyn)	2.5–10	1

TABLE 10-2

First-Line and Other Common Antihypertensive Agents (Continued)

Class/Subclass/Drug (brand name)	Usual Dose Range (mg/day)	Daily Frequency
Triamterene (Dyrenium)	50–100	1 or 2
Triamterene/hydrochlorothiazide (Dyazide)	37.5–75/25–50	1
Loops		
* Bumetanide (Bumex)	0.5–4	2
* Furosemide (Lasix)	20–80	2
Torsemide (Demadex)	5–10	1
Potassium sparing		
Amiloride (Midamor)	5–10	1 or 2
* Amiloride/hydrochlorothiazide (Moduretic)	5–10/50–100	1
β-Blockers		
<u>Cardioselective</u>		
* Atenolol (Tenormin)	25–100	1
Betaxolol (Kerlone)	5–20	1
Bisoprolol (Zebeta)	2.5–10	1
* Metoprolol tartrate (Lopressor) [Immediate release]	100–400	2
* Metoprolol succinate extended-release (Toprol XL)	50–200	1
Nonselective		
Nadolol (Corgard)	40–120	1
* Propranolol (Inderal)	160–480	2
Propranolol long-acting (Inderal LA, InnoPran XL)	80–320	1
Timolol (Blocadren)	10–40	1

mainly work on β₁ (Heart)

twice daily
once

TABLE 10-2

First-Line and Other Common Antihypertensive Agents (Continued)

Class/Subclass/Drug (brand name)	Usual Dose Range (mg/day)	Daily Frequency
Intrinsic sympathomimetic activity		
Acebutolol (Sectral)	200–800	2
Carteolol (Cartrol)	2.5–10	1
Penbutolol (Levatol)	10–40	1
Pindolol (Visken)	10–60	2
Mixed α - and β -blockers		
* Carvedilol (Coreg) Immediate release	12.5–50	2 <i>twice</i>
Carvedilol phosphate (Coreg CR)	20–80	1
* Labetalol (Normodyne, Trandate)	200–800	2
Cardioselective and vasodilatory		
* Nebivolol (Bystolic)	5–20	1

← ينجس من عادية

β_1
 β_2
 α_1

→

β_1

←

← يعمل vasodilation من خلال بلون α_1
 من خلال يميز لوزاز nitric oxide
 of blood vessels

TABLE 10-3**Alternative Antihypertensive Agents**

Class Drug (Brand Name)	Usual Dose Range (mg/day)	Daily Frequency
α_1 -Blockers		
* Doxazosin (Cardura)	1–8	1
Prazosin (Minipress)	2–20	2 or 3
Terazosin (Hytrin)	1–20	1 or 2
Direct renin inhibitor		
Aliskiren (Tekturna)	150–300	1
Central α_2 -agonists		
Clonidine (Catapres)	0.1–0.8	2
Clonidine patch (Catapres-TTS)	0.1–0.3	1 weekly
* Methyldopa (Aldomet)	250–1,000	2
Peripheral adrenergic antagonist		
Reserpine (generic only)	0.05–0.25	1
Direct arterial vasodilators		
Minoxidil (Loniten)	10–40	1 or 2
* Hydralazine (Apresoline)	20–100	2 to 4

➤ Individual Antihypertensive Agents

✓ Angiotensin-converting enzyme inhibitors ACEIs

on endothelial cells

عادةً يعمل إعادة امتصاص H_2O و Na^+

- By blocking the ACE, vasodilation and a decrease in aldosterone occur.

حذف Na^+ في البول بدلاً
مع تحمل Hypertension

vasoconstr (تضييق) ← Ang II

- An ACEI also blocks degradation of bradykinin and stimulates the synthesis of other vasodilating substances (prostaglandin E2 and prostacyclin).

مع زيادة مستوى bradykinin و vasodilation (توسع) وتقليل cough

- Increased bradykinin enhances the BP-lowering effects of an ACEI, but also is responsible for the side effect of a dry cough.

- An ACEI may effectively prevent or regress LVH by reducing direct stimulation by angiotensin II on myocardial cells.

endorgan damage

• remodeling هو إعادة ترتيب الألياف وتغيير مكانها وتغيير طبيعتها وغالباً ما يطلق عليه تصنيع ألياف لها بنية الجوزية في القلب فإنه remodeling هو عملية

change size/shape → change structure → change function → Heart failure (HF)

بعض شكل القلب مرة بل بيضوي .

= indications

has nephroprotection effects

There are many evidence-based uses for an ACEI: or ARBs

- Patients with HFrEF (reduces CV morbidity and mortality) → systolic HF
- Decrease progression of CKD + protection → ACEI, ACEI, ACEI
صحة كلى أفضل، يحمي الكلى
- Patients with diabetes and hypertension (CV disease and kidney benefits)
- A regimen with a thiazide in recurrent stroke prevention (reduced risk of secondary stroke)
- In CHD and post-MI with β -blocker therapy (reduce CV risk)

Secondary prevention
أحاطة أفضل من إنه تكرار
Stroke

اللهم إني أسالك الجنة وأعوذ بك من النار

- ACEI therapy is generally well tolerated.

لهذا السبب نراقب مستوى K خلال 4 weeks

- They can increase potassium serum concentrations. While this increase is usually small, **hyperkalemia** is possible. Monitor serum potassium and creatinine within 4 weeks of starting or increasing the dose of an ACEI.

لو كنا ما شين كاي 5mg و الذور تماضو رفقنا البروت ل 10mg في هو- نحتاج مراقبة و اذ الذور

تمام بيجل كاي 10mg ، طبعا اربعة اسابيع فترة طويلا لناس هم معرفة اصلا انه يرتفع عندهم كاي زي الى ياخذون ChD ، 14 sparing diuretic وقتها بفضه كل اسبوع - اسبوعين

GFR does decrease in patients when started on an ACEI or ARB. This is attributed to the inhibition of angiotensin II vasoconstriction on the efferent arteriole. Either **modest** elevations of less than or

equal to 35% (for baseline creatinine values ≤ 3 mg/dL) or **absolute** increases **less than 1 mg/dL** do not warrant changes. If larger increases occur, ACEI therapy should be stopped or the dose reduced.

Estimation of GFR ← creatinine clearance ←

يعني زي ما درسنا في السريرية انه نستخدم معدل افراج الكرياتينين كدلالة على كفاءة و وظائف الكلى كانه الهزينا كل الكرياتينين يطلم منا الدم

الطبيعي ≤ 90 ml/min ، في حالة HTP من نزل و هذا له علاقة ب ACEI ، UDA of ACEI ، اشي صنيغ لمح صين (الشرح على صورة) تقرونه كحتمه كانه تين بعدين امهوا اكلوا هو .
لحمية اصغولة يتحول من positive و حماية الكلى الي negative و ياثر سلطا على كليه وقتها لازم ما اترك الموخوج ، ونشوف العوامل الي اوت لرفع الكرياتينين جديني ACEI عند

المرضاة فا ما تحكم برية و خلي تفصل طويلا بس صه زيا بجل توقف ل ACEI لو ارتفعت الكرياتينين بطريقة صانرة و بضا المستوى يرجع ل baseline صحتي normal
(القرارة قبل ما ابدأ ACEI صاي هي baseline حتى لو ما كانت normal) و لما بدي اخل مرة ثانية ب ACEI بس بجرعة اقل و يرجع ارضنا و براقب اذا هي جرمه

صانبة و لا كين و هيك بيه بسر الموخوج عشانه ما ارم الريدن من ضوائد رفق البروت .

1.35 بس ارفا ، مليس لو مار 1.5 ، كاش مسوع ، 1.4 برفو كا ، بوقفه ياموتنا

لو كان Scr عند الريدن = 1 mg/dl و لما بأت معه ب ACEI/ARB ، امد المسوع انه يرتفع مستوى الكرياتينين لمد

اؤفلا ما اوقفه لمد ما يرجع ل baseline و يرجع بجرعة 25mg بدل 50mg ← هاد الحكي عند الناس الي عندها baseline اقله اوساوي 3 (المسوع بالاعور) و عيش هم مع نقد اشي عيش 35%

Modest elevations of $\leq 35\%$ (for baseline Cr. ≤ 3 mg/dL) or absolute increases < 1 mg/dL do not warrant changes:

- Result \leq limits (long-term kidney protection) \rightarrow Continue ACEi
- Result \geq limits (possible renal artery stenosis/dehydration/diuretic overuse/NSAIDs use) \rightarrow Stop ACEi/lower dose

Different starting points of baseline Cr:

هذه السلاية توضيح بالأرقام

Low Baseline (Healthy Kidneys) \rightarrow Watch % increase

المهم منها تكونوا عارفين إنه حتى ننزل البريمية (لو كانت عالية) حتى
أوقفها (لو كانت ملكية أو مفتوحة أو غير متيسرة كثير).

- **Example:** Cr 0.8 \rightarrow 1.5 mg/dL **Absolute:** +0.7 (Passes < 1.0 rule) **Percentage:** +88% (Fails $\leq 35\%$ rule) \rightarrow Stop/lower dose

Moderate Baseline (Early CKD like 2-2.5 mg/dL) \rightarrow Watch % increase (but % or absolute value can be used)

- **Example:** Cr 2.0 \rightarrow 2.6 mg/dL **Absolute:** +0.6 (Passes < 1.0 rule) **Percentage:** +30% (Passes $\leq 35\%$ rule) \rightarrow Continue ACEi

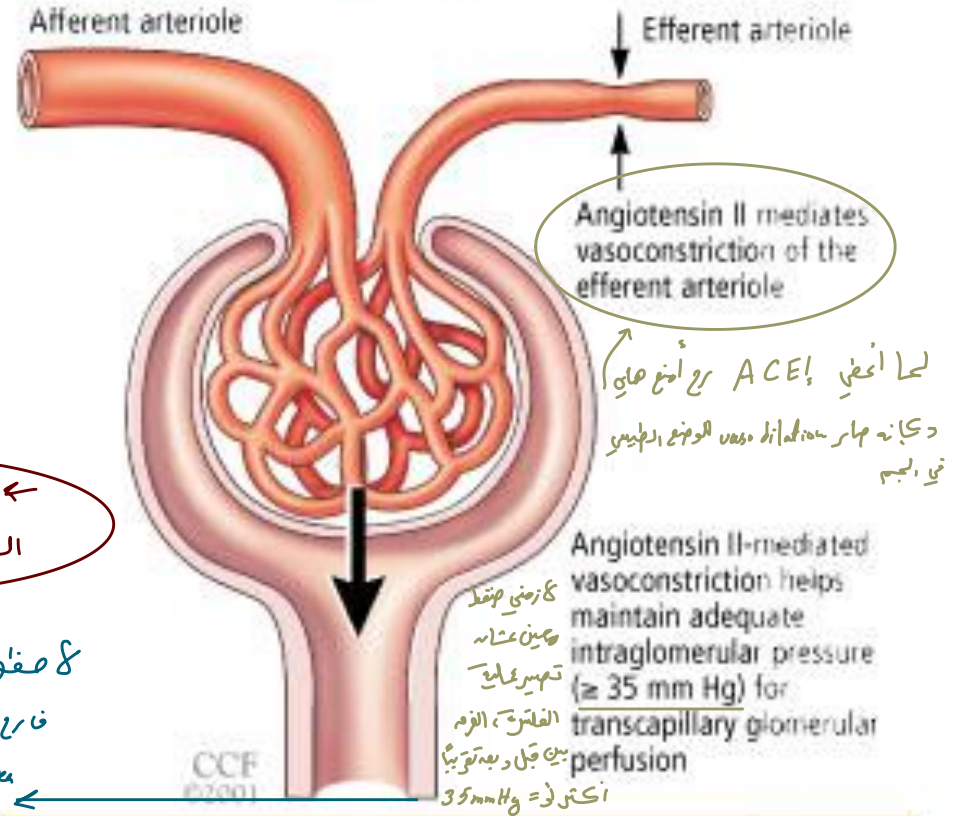
High Baseline (Advanced CKD Cr at 3 mg/dL) \rightarrow Watch Absolute increase

- **Example:** Cr 3.0 \rightarrow 4.05 mg/dL **Absolute:** +1.05 (Fails < 1.0 rule) **Percentage:** +35% (Passes $\leq 35\%$ rule) \rightarrow Stop/lower dose \rightarrow (some consider 1 absolute increase the max allowed)

- The most worrisome adverse effect of ACEI therapy is **acute kidney failure**.

Bilateral renal artery stenosis or unilateral stenosis of a solitary functioning kidney renders patients dependent on the vasoconstrictive effect of angiotensin II on the efferent arteriole of the kidney, thus explaining why these patients are particularly susceptible to acute kidney failure from an ACEI. Slow titration of the ACEI dose and rational kidney function monitoring can minimize risk and allow for early detection of those with renal artery stenosis.

The role of angiotensin II in maintaining adequate intraglomerular pressure

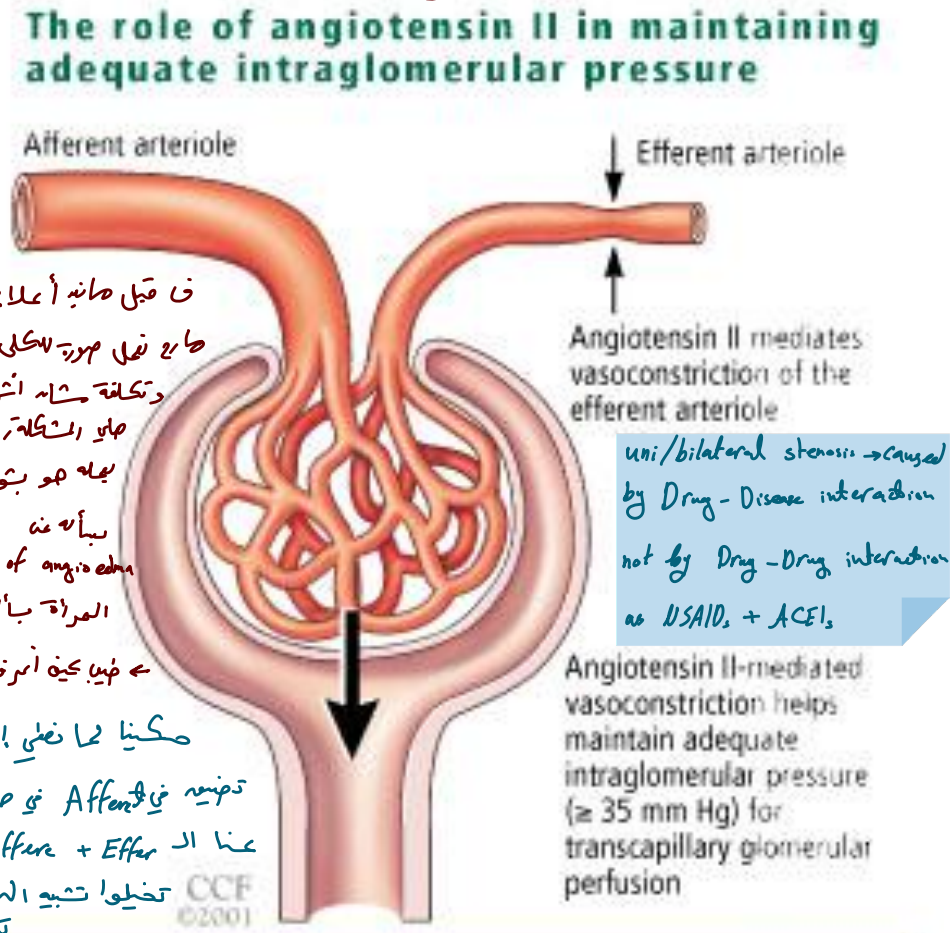


← بإجماع جاهد شرح
 الالايه مؤوم سلايه الاارعام
 اما جاهد، الكلام عرصة كصحا ↑

لا صفوا! انه كما وسعت Efferent قلت الضغط في شوارع صيرسي نيم Filtration؟ روح بقل
 فارح ييرتفع مستوى البروتينين في الدم في تقل Creat clearance + GFR ، هاد الالايه صكاز الناسا الي عنونهم
 Albuminuria + Proteinuria كانه الالايه صيرسي مع الضغط العالي يظهر في البول و لهذا، لسبب كنه ACEI
 و فطرية حمايه الكلى affected renal/nephroprotective ، و يتتارن معه في صاي الالهة ARB (↓ CKD)

- The most worrisome adverse effect of ACEI therapy is **acute kidney failure**. ^{ACEI منى بس} ^{بترفع، منو يا يتبينها بل برهنو تبيل} ^{و على الاغلب في factor تاني هو السبب يعني المرهون عند سبب حاجه صيغ} ^{ولما به اتمت ACEI ته صوره حاله لكلي قبل} ^{بيكن المرهنا ما يحق عارف بوجهد قشيمان في اشرافين اريسة لكلي} ^{كساره ا علاج ب ACEI}

Bilateral renal artery stenosis or unilateral stenosis of a solitary functioning kidney renders patients dependent on the vasoconstrictive effect of angiotensin II on the efferent arteriole of the kidney, thus explaining why these patients are particularly susceptible to acute kidney failure from an ACEI. Slow titration of the ACEI dose and rational kidney function monitoring can minimize risk and allow for early detection of those with renal artery stenosis.



في قبل صانه ا علاج
صاح نكل صوره لكلي
وتكافه مشه اشوف
صاي المشكله تالي
بجاه هو بشوف دفع 12
ببانه عن
History of angiotensin
المره باها اذا حامل اوتاديه نقل.

← ميبين كين امرنا عن الاشداد صاه؟ بالتجربه، اذا دخلنا ACEI.

صكيننا لما نضلي ACEI رح يتوسع ال Efferent في هاد اسر صنيح لما نضلي عن nephroprotective eff ، بس المشكله لو همار
تنصيه في Afferent في حاله stenosis ، بكونه الموضوح في توازنه حتى؟ قبل صايه ا امر يذمن بأضد ACEI ، ليه؟ كانه بكونه
عنا ال Effer + Affer تنظيمات في balance في الموضوع، بس المشكله كايه ا ب ACEI وتتوسع Effer وتنظها Affer صنيح.
تضيلوا تشبه الة كورة بالكتيفه ، زانه اصلا عنده decrease perfusion د همار يطلع الدم اكثر من صايه فلاننا Effer فيها
توسعت في خربت ال balance ، همار تنظيه قويه للدم، لكلي مع انه بيه خلاصيه كانه Affer تنظيه.

في بتصير حاله ACEI (ischemia on kidneys) في بنه ا ستوي شوي لاجوده وبعده 14-10 يوم نترفع ---

تجمع سائل في upper respiratory

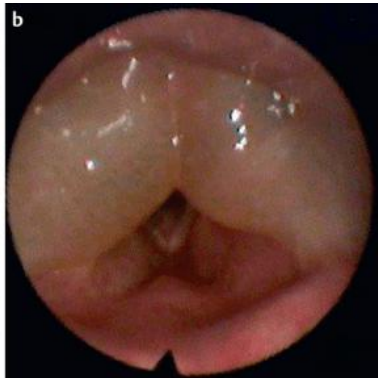
صحة يحتاج المريض في ICU

نادراً

- **Angioedema** is a serious potential complication of ACEI therapy. →

Symptoms include lip and tongue swelling and possibly difficulty breathing. Drug withdrawal is appropriate for treating patients with angioedema. However, angioedema associated with laryngeal edema and/or pulmonary symptoms requires additional treatment like emergent intubations to support respiration. A history of angioedema, even if not from an ACEI, precludes use of another ACEI (it is a contraindication). Cross-reactivity between an ACEI and an ARB is very low and does not appear to be a significant concern (an ARB can be used in a patient with a history of ACEI-induced angioedema when it is needed) → BUT clinicians should monitor for repeat occurrence, since idiopathic angioedema may still occur.

لو ظهرت هاي الحالة بأحد أدوية ACEI

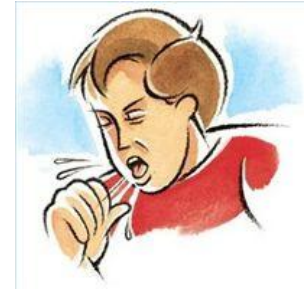


من صنوع أعينه حواد تاني
من نفس العائلة (ACEI) وعنا
صنوع أعينه بـ ARB،
بس بسنا سبب جد صقع إنه استخدم
ARB، بسنا سبب مثل : وجود بروتي
غدا بول وإذ اما سبب كيش
صقع وسبب صقع نـ بروج على CCB

ACEI-induced angioedema of the tongue and the larynx

- A persistent **dry cough** develops in up to 20% of patients treated with an ACEI (inhibition of bradykinin breakdown).

كحة جافة مش wet لمرضى HF ، وهي لا تعني مرضها جهاز تنفسي و كة Contraindication لمرضى COPD أو Asthma ، وإذا كانت مزمنة الكحة للمريض يرجع الـ ARB



زي لما تشفنا يعوم من لسير ويكبه عنده دونه وصحنا يعوم

- Starting doses of an ACEI should be low, with even lower doses for patients at risk for **orthostatic hypotension**. Patients who are sodium or volume depleted, in a HF exacerbation,

صا مشين على صدرات بول

أو أي حالة

نقص سوائل (صيام ...)

elderly, or on concurrent vasodilators or thiazide therapy are at high risk for this effect. It is important to start with half the normal dose of an

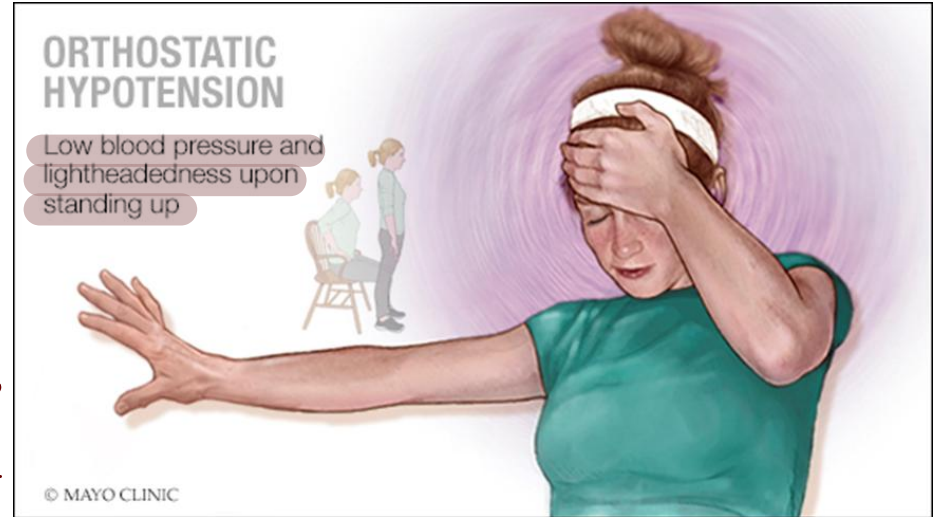
ARB, + ACEI for all patients with these risk factors and to use slow dose titration.

الكبار بالهرم لما نبه أعضهم في الواء بنهمل في صيهم

دنفطى أمتلة مثل : فلي حد حولان يبلدون لما بدل بمرح صفا عنفة لثانية بالليل ، على عندك فند لو طافنا عند وقت

النوم عشان لو حتمت بدن تتضخم ، الحمام ، حط جنبك عكاز عشان لما عشي صا تو حط وانتبه إذا نرت جادة مشية صكتنا

تو حط منها (نبه أعضهم بجرية مفيرة وبعه أبعين نبدأ بالرفع للجوية (titration)) .



- An ACEI, as well as an ARB or direct renin inhibitor, are absolutely contraindicated in pregnancy. Female patients of childbearing age should be counseled regarding effective forms of birth control.

استشارة وابتداءً من starting dose إنه لو كانت 5 mg نبدأ معهم بـ 2.5 mg ونرفعها بـ اسبوعين في وقتها يكون وهدت لا max effect
 ← صلا صفة صفة في الاستشارة المذكورة لو كانت الجرعة بأخذ thiazide وبه أن صـ بـ ACEI، وبالنيارات في 5 mg وفي 2.5 mg وما يكون حاكية اشياء orthostatic hypotension
 ن امرنوا إنه starting dose 5 mg بس بما إنه الجرعة بياخذ thiazide في بتفرصه دونه وعشان هيلج نبدأ بـ 2.5 mg ACEI؟
 x 5.0 mg
 ✓ non of the above

طبعا الصـ إنه 50% من starting dose

CAUSES BIRTH DEFECTS



DO NOT GET PREGNANT



ARBs, ACEI
 ← صنوع الحمل لولي به ما تقبل

كلشي مكينا عن ACEI
 direct renin inhibits + ARBs

- An ARB does not block the breakdown of bradykinin so, some of the beneficial effects of bradykinin, such as vasodilation, and regression of myocyte hypertrophy and fibrosis, are not present with ARB therapy.
- The CV event-lowering benefits of ARB therapy are similar to ACEI therapy in hypertension.
- The combination of an ACEI with an ARB had no additional CV event lowering but was associated with a higher risk of side effects (renal dysfunction, hypotension) so do not use an ACEI with an ARB.

اللهم إنك عفو تحب
العفو فاعفُ عنا

- Same precautions that apply to ACEI therapy :

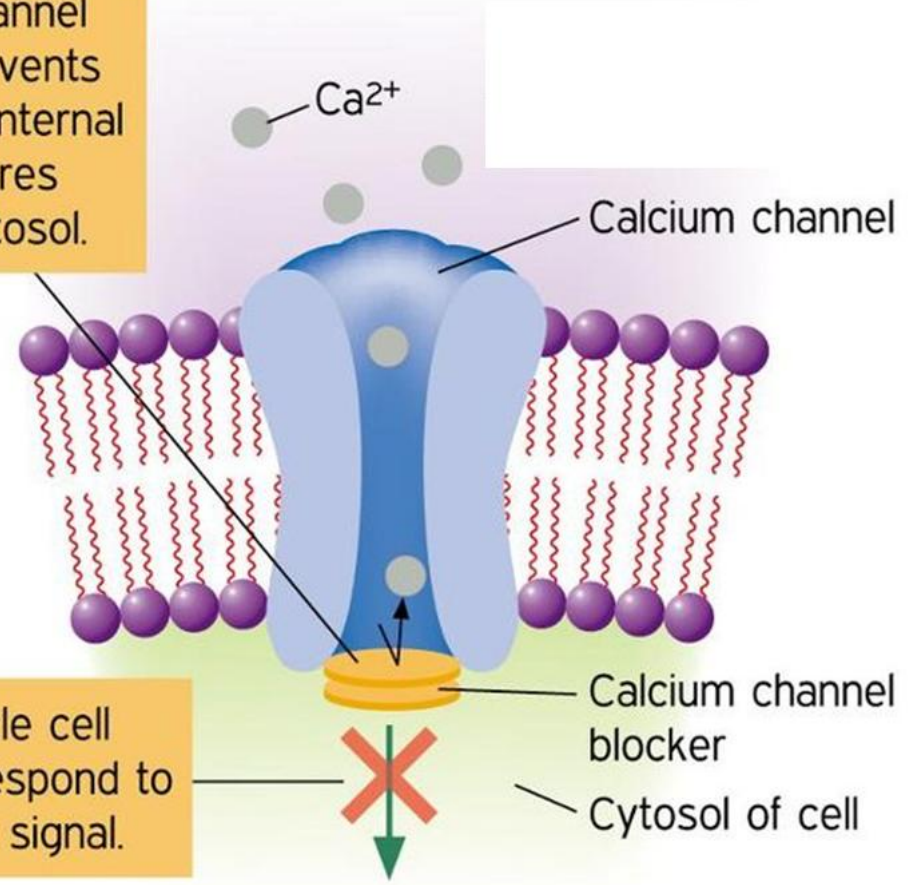
- may cause hyperkalemia in patients with CKD or in those receiving a potassium-sparing diuretic, aldosterone antagonist, ACEI, or direct renin inhibitor
- can cause acute kidney failure in patients with severe bilateral renal artery stenosis or severe stenosis in artery to solitary kidney
- do not cause a dry cough like an ACEI may
- do not use in pregnancy
- starting dose should be reduced 50% in patients who are on a thiazide, are volume depleted, or are very elderly due to risks of hypotension

✓ CCB prevent calcium influx, so prevent contraction of the muscles → vasodilators → they decrease heart contractility

- Contraction of cardiac and smooth muscle cells requires an increase in free intracellular calcium concentrations from the extracellular fluid.

مجموعه Ca^{2+}
عبر دخول
القنوات
عنتانه
يصير استقباله العضلات بالساو.

Calcium channel blocker prevents release of internal calcium stores into cell cytosol.



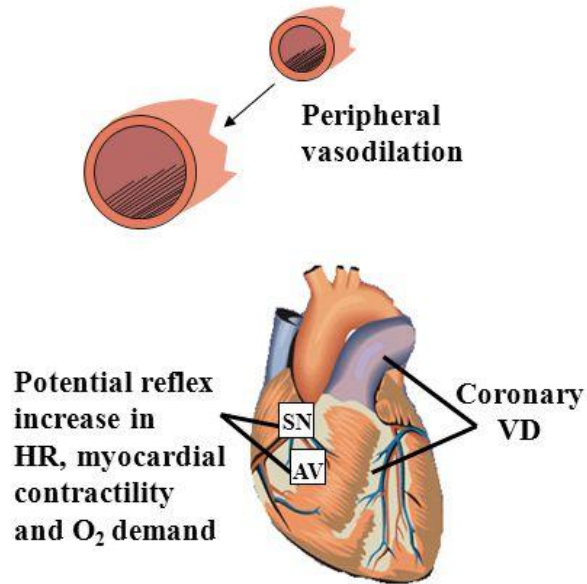
Heart muscle cell does not respond to calcium ion signal.

توسيع الأوعية عن طريق
تقييد دخول Ca^{2+} داخل الخلية في العضلات

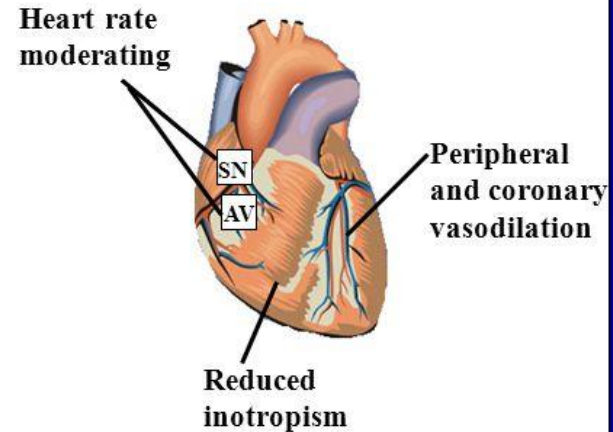
- CCBs work by inhibiting influx of calcium across the cell membrane which leads to coronary and peripheral vasodilation.

Differential effects of different CCBs on CV cells

Dihydropyridines: Selective vasodilators



Non-dihydropyridines: equipotent for cardiac tissue and vasculature



- The two subclasses, **dihydropyridines** and **nondihydropyridines**, are pharmacologically very different from each other. *work mainly on CC of blood vessels (vaso dilators)*

O₂ demand ↑, reflex tachycardia, ↑ HR, ↑ reflex

- Antihypertensive effectiveness is similar with both subclasses, but they differ in other pharmacodynamic effects.

تقلص عضلات القلب

negative chronotropic effect (قلع سرعة HR) فاصم معيدان

- **Nondihydropyridines (verapamil and diltiazem)** decrease HR and slow AV nodal conduction.

negative inotropic effect

(Contractility ↓, reflex tachycardia, ↑ HR, ↑ reflex) (تقلص عضلات القلب، زيادة سرعة HR، زيادة reflex) (Fibrillation) tachy arrhythmia + AV block + bradycardia

Similar to a β -blocker, these drugs may also treat supraventricular tachyarrhythmias (eg, atrial fibrillation). *reflex tachycardia, systolic heart failure, vasodilator, ↓ HR, ↓ reflex*

reflex tachycardia

- Verapamil produces **negative inotropic & chronotropic** effects that can precipitate or cause **systolic HF**.

Diltiazem

ركزوا على الكلمات صيغ

- Diltiazem also has these effects but to a lesser extent than verapamil.

- All CCBs (except amlodipine and felodipine) have **negative inotropic effects**.

- **Dihydropyridines** may cause a **baroreceptor-mediated reflex tachycardia** because of their potent **peripheral vasodilating** effects.

حساسية مستقبلات الشرايين على قنوات الكالسيوم CC في الأوعية

- This effect appears to be more pronounced with the first-generation dihydropyridines (eg, nifedipine) and is significantly diminished with the newer^① agents (eg, amlodipine) and when given in sustained-release dosage forms.^② *! ذاك ان المريض عند Coronary artery disease فربما يزيد له workload على القلب + O₂ demand فالمريض يحتاج الى sustained release (مادة تطلق على nife في الحال فعمله) في الحال فعمله*
- Dihydropyridines do not alter conduction through the AV node and thus are not effective agents in supraventricular tachyarrhythmias. *ضائياً هم فعالان في 3 حالات (indications) مكتوب المذكورة: [1] Angina [chest pain] [2] HTN [3] Raynaud's phenomenon (تقلص الأوعية للأطراف) حصول الأدوية تنبيه الأوعية ووصول الدم للأطراف*

Dihydropyridine CCB

- Dihydropyridine CCBs are very effective in older patients with isolated systolic hypertension.
- Immediate-release nifedipine has been associated with an increased incidence of adverse CV effects, is not approved for treatment of HTN, and should not be used to treat HTN. *في الحال Sustained ←*
- Side effects with dihydropyridines include dizziness, flushing, headache, gingival hyperplasia, peripheral edema, mood changes, and various GI complaints. Side effects due to vasodilation (dizziness, flushing, headache, peripheral edema) occur more frequently with all dihydropyridines than with the non-DHP because they are less potent vasodilators. *يغير لونه ويهك أمر* *موسعات أوعية mainly جلوا edema*

Nondihydropyridine CCB

١١ HTN ١٢ Tachycardia ١٣ Atrial fibrillation ? Nondihydro استخدام indications
١٤ Angina [chest pain]

- **Diltiazem & verapamil** can cause cardiac conduction abnormalities as bradycardia or AV block.
- These problems occur mostly with high doses or when used for patients with preexisting abnormalities in the cardiac conduction system.
- HF has been reported due to negative inotropic effects.
- Both drugs can cause anorexia, nausea, peripheral edema, and hypotension. *then reflux tachycardia*
- **Verapamil causes constipation** in about 7% of patients. This side effect also occurs with diltiazem, but to a lesser extent. *Verapamil بي اول من*
- Verapamil and to a lesser extent diltiazem can cause drug interactions due to their ability to inhibit the cytochrome P450 3A4 isoenzyme system.
- This inhibition can increase serum concentrations of other drugs that are metabolized by this isoenzyme system (eg, cyclosporine, digoxin, lovastatin, simvastatin, tacrolimus, theophylline).

- Verapamil and diltiazem should be given very cautiously with a β -blocker because there is an increased risk of heart block with these combinations. إقرأوا تحتهم.
- When a CCB is needed in combination with a β -blocker for BP lowering, a dihydropyridine should be selected because it will not increase risk of heart block.
- The hepatic metabolism of CCBs, especially felodipine, nicardipine, nifedipine, and nisoldipine, may be inhibited by ingesting large quantities of grapefruit juice (≥ 1 quart [946.35 mL] daily).

او كى بايماعه نقره انه مرفهنا ما شيا على β -blockers ، ابي مجموعته من CCBs ممكن

نمضفها يعني نعل **Add on** ؟ **Dihydropyridine** ، هم Combination صكارو السبب هو انه **Dihydropyridine** بجاوا reflex tachycardia و β -blockers تمنع هاد الاشئ ، ف المزيج بينهم صكار.

اما البديل **Alternative** عن β -blockers هم عوضه مجموعته CCBs ؟ هم **Nondihydropyridine** .
 ضيب هل لو حلت Combination بينهم هو **Contraindication** ؟ كاشي صنوعه و لكن نادرا جدا نحتاج هاد المزج

← هم عتبرا **Add on** عن **Alternative**

الحمد لله رب العالمين

✓ Thiazide and other Diuretics

- Thiazides, loops, potassium sparing agents, and aldosterone antagonists.

- **A thiazide** is the preferred type of diuretic for HTN and is considered a first-line therapy option in most patients with HTN (is very effective in lowering BP).
decrease CVD risk
very effective

فقط نستخدم إذا كان سبب HTN هو fluid overload of edema
HF

Loops are more potent agents for inducing diuresis, but they are not ideal antihypertensive agents unless relief of edema is also needed. *and unless the edema is the cause of HTN.*

High ceiling but thiazides are low ceiling

- Loops are sometimes needed over a thiazide for HTN in patients with CKD when estimated GFR is $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, especially when edema is present.

أقل من 30 الليتريز صاير يوملوا لا site of action

ديلووا effect كما يجب فأقل من 30 يوملوا loop

← أمراض كلى متقدمة لا توجد عند مرتبة الكلى عادة. تفل البرية مع! إذا. دوسا نرفع البرية وصفا توصل 400mg

- Potassium-sparing diuretics are very weak antihypertensive agents when used alone and provide minimal additive effect when used in combination with a thiazide or loop diuretic.

في درهم فقط تقوية فقط في

أيك بصير مع المدرات الأخرى. طيب عنو بحالة بأنه ديمر Hypokalemia. في بنخافه الكلى قلبه لو صار نقص في وتشفيع العضلات

- Their primary use is in combination with another diuretic to counteract the potassium-wasting properties of the other diuretic agent.

- Aldosterone antagonists (spironolactone and eplerenone) may be technically considered ^{more selective, newer} potassium-sparing agents but are more potent as antihypertensives. However, they are viewed as an independent class due to evidence supporting compelling indications. ^{من ناحية إعادة امتصاص K^+ sparing}
^{من ناحية إعادة الامتصاص K^+ sparing}
^{مؤيد ومواد من هم أخرى وبعلموا Hyperkalemia}
indication: HF post MI

- The drop in BP seen when diuretics are first started is caused by an initial diuresis.

صدى
MO A
المدى
تحدية
thiazide

- Diuresis causes reductions in plasma and stroke volume, which decreases CO and BP. ^{Total peripheral resistance increases}

- This initial drop in CO causes a compensatory increase in PVR.

- With chronic diuretic therapy, extracellular fluid and plasma volume return to near pretreatment values. However, PVR decreases to values that are lower than the pretreatment baseline. This reduction in PVR is responsible for chronic antihypertensive effects. ^{أح يرجع طبيعي}
^{يعني thiazide يه الأستفلة كمدريول ديشتهى و vasodilator}

^{works as vasodilators}

- Diuretics should ideally be dosed in the morning if given once daily and in the morning and late afternoon when dosed twice daily to minimize risk of nocturnal diuresis. ^{لوجريتين نكملها جرعة الصبح و الثانية العصر أو قبل}

^{بجوى (علا 8 am ، الثانية 2 pm) الدم طالعوم تربية من مترة ، نوم ، اعا و عشاء ما ينزع في الليل . (عادي إنه بين البرعتي أقل من 12 hours)}

- With chronic use, thiazides, potassium-sparing diuretics, and aldosterone antagonists rarely cause a pronounced diuresis. ^{عاده شغل loops} ^{صوره ما ممكن عند دوما}

- Side effects of a thiazide include hypokalemia, hypomagnesemia, hypercalcemia, hyperuricemia, hyperglycemia, dyslipidemia, and sexual dysfunction.

هصدلا ار SE صايرج يعضواكى ترارنا اذا فمونه للرديفن اوع
بين نايش هم كى Mg^{2+} , Ca^{2+} اكنى
عتاصه صيلع صتاير للناس
الى عتصم مشاشع عقام
- Loop diuretics may cause the same side effects. Although the effect on serum lipids and glucose is not as significant, hypokalemia is more pronounced, and hypocalcemia may occur.
- Hypokalemia and hypomagnesemia may cause muscle fatigue or cramps. Also, serious cardiac arrhythmias can occur in patients with severe hypokalemia and hypomagnesemia. Patients at greatest risk include those with LVH, coronary disease, post-MI, a history of arrhythmia, or concurrently receiving digoxin. → will be toxic (narrow therapeutic)

negative Chronotropic (↓HR) of fibrillation
Positive inotropic → systolic HF
- Hyperuricemia can precipitate gout. This side effect may be especially problematic for patients with a previous history of gout and is more common with thiazides. than loops

يعنى ننتبه اذا اى دواء اهلنا عتصه قوس بن اذ اعا عتصه لقتوع دارتوع عتصه uric acid عاوى صتا مشاشع كيبوع
- High doses of thiazide and loop diuretics may increase fasting glucose and serum cholesterol values. These effects, however, usually are transient and often unimportant.

- Potassium-sparing diuretics can cause hyperkalemia, especially in patients with CKD or diabetes and in patients receiving concurrent treatment with an ACEI, ARB, direct renin inhibitor, or potassium supplements.

اللهم إني أسألك
أحسن الأخلاق

- Hyperkalemia is especially problematic for the newest aldosterone antagonist eplerenone. This agent is a very selective aldosterone antagonist, and its propensity to cause hyperkalemia is greater than with the other potassium-sparing agents and even spironolactone. Due to this increased risk of hyperkalemia, eplerenone is contraindicated for patients with an estimated CrCl <50 mL/min, elevated serum creatinine (>1.8 mg/dL in women, >2 mg/dL in men), and type 2 diabetes with microalbuminuria

→ has hormonal SE

مع يسهل شي عند الرجال

- Spironolactone may cause gynecomastia in up to 10% of patients, this occurs rarely with eplerenone. Avoid spironolactone in patients with CKD (estimated CrCl <30 mL/min).

تقدّموا العاصبة تبعاً ASCVD في بداية كلد، لتستأثر، في part 2 من HTN كما حاسبه
 لثانية اسمها التي تأتي، دأده من الأوي، منهم اعرفوا الفرقه بينهم.

✓ **β-Blocker**

- β-Blocker therapy has **negative chronotropic and inotropic** effects that reduce CO.
 Heart rate Contractility
 CCBs ٤٥

MDA= β-receptors are also located on the surface membranes of juxtaglomerular cells, and a β-blocker inhibits these receptors and thus the release of renin.

SU ↑ Contractility ↑
 Pressure ↑ HR ↑

- The ability of a β-blocker to reduce plasma renin and thus angiotensin II concentrations may play a major role in their ability to reduce CV risk.

بين صين بكفاءة line ١٥١

معاً زرع بلا سيبوا

- β-Blockers that possess a greater affinity for **β1-receptors** than for β2-receptors are cardioselective.

Cardio selecti

on lungs.

- Cardioselective β-blocker therapy is not likely to provoke bronchospasm and vasoconstriction.

كثيرة الينكريط في β₂-receptor ف يتأثّر انزائم الانسولين

on liver + pancreas

- Insulin secretion and glycogenolysis are mediated by β2-receptors. Blocking β2-receptors may reduce these processes and increase blood glucose or blunt recovery from hypoglycemia.

ف لو تبطّيت مستقبلات β بشكل non-selective

رح يتبيّن في β₂ في السكر لا سيرتفع بلو كوز الدم ف مختلفة لمرضى DM

دائماً البروة الكبيرة بتعمل لوك
 الحتر و الحتر SE

- **Cardioselective β -blockers** (eg, **atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol**) have clinically significant advantages over **nonselective** agents (eg, **propranolol and nadolol**), and are preferred when using a β -blocker to treat HTN.
- Cardioselective agents are safer than nonselective agents for patients with asthma or diabetes.
كأدوية في البرونة β_2 و القلب β_1
- Cardioselectivity is a dose-dependent phenomenon; at higher doses, cardioselective agents lose their relative selectivity for β_1 -receptors and block β_2 -receptors as effectively as they block β_1 -receptors. The dose at which cardioselectivity is lost varies from patient to patient.
Selective at low doses, the selectivity lost at high doses
- **Propranolol is the most lipophilic drug and atenolol is the least lipophilic.** It is thought that **higher lipophilicity is associated with more CNS side effects (dizziness and drowsiness).**
- The **lipophilic** properties can provide better effects for non-CV conditions such as **migraine headache prevention, essential tremor, and thyrotoxicosis.**
for non cardio vascular indications mainly as:

• لو في دواء جزيئة : 2.5 mg, 5mg, 10 mg, 20 mg
 يعني البرونة max هي 20

بين الجرعات 2.5, 5, 10, 20 فقط في max tolerable هي 10 يعني هي أقصى اشياء كتحمل المريض مع انه في جرعة أكبر منها، خذوا بعين الاعتبار اننا نرجع نجرّب عليه 20 لأنه ممكن يكون في *factor* انه عليه.

نزيلى لى انكويه البرعة عما لى على الصريفها و يصبى عنده bradycardia

- Most side effects of β -blocker therapy are extensions of their ability to antagonize β -receptors.

highly indicated in systolic HF (المرهم نبتة أجيوية تاليلة و ترفع سكرى حصى)

- β -Blockade in the myocardium can be associated with bradycardia, atrioventricular conduction abnormalities (eg, 2nd- or 3rd-degree heart block), and the development of acute HF.

لورد مل لهاي اليرلة وهو يأتى لى و له عادى يكل مة فيق بين لى ما كانه أمك يأتى مة مة مة excessive HF صابير أمة في block β ، بيه أمة بين يدير ، عالمي ، و صابير أجيوية لى كانه يأتى

- The decrease in HR may benefit certain patients with atrial arrhythmias (atrial fibrillation).

- β -Blocker therapy usually only produce HF if used in high initial doses for patients with preexisting LV dysfunction or if started in these patients during an acute HF exacerbation.

حتى لو لى ما تم تشخيصه ب HF

- Blocking β_2 -receptors in arteriolar smooth muscle may cause cold extremities and may aggravate intermittent claudication or Raynaud's phenomenon as a result of decreased peripheral blood flow.

نقص تروية الأظفر ان

- Abrupt cessation of β -blocker can produce unstable angina, MI, or even death in patients with coronary disease. Abrupt cessation may also lead to rebound hypertension (a sudden increase in BP to or above pretreatment values). To avoid this, β -blockers should always be tapered gradually over 1 to 2 weeks before eventually discontinuing the drug.

عند الناس لى ما عندها مشاكل في coronary

بين برصنو يختلفو منا صريفها لآخر (لازم يكونه عندك clinical sense) يعني كلا ما كانه اليرية ما تى لى جريه أكبر و صفة أهول برع يأتى و صفة أكثر للوقوف.

- For patients without coronary disease, abrupt discontinuation may present as tachycardia, sweating, and generalized malaise in addition to increased BP.

- Like a thiazide, β -blocker therapy has been shown to increase serum cholesterol and glucose values, but these effects are transient and of little clinical significance.

بسی حد کا بقیہ کا نتیجہ نہیں دیتا
and dyslipidemia

- Nebivolol is considered a third-generation β -blocker.

β_1 selective, mainly for men (sexual dysfunction کا علاج)

- Similar to carvedilol and labetalol, this β -blocker results in vasodilation.

non-selective β -blockers

- Nebivolol causes vasodilation through release of nitric oxide.

on blood vessels

کلاس کا بھلا
vasodilation
بہتر MoA
selective ہیں

- The long-term clinical benefits of the nitric oxide effects seen with nebivolol are currently unknown, but this might explain a lower risk of β -blocker-associated fatigue, erectile dysfunction, and metabolic side effects (eg, hyperglycemia) with this agent.

بالذات عند الرجال

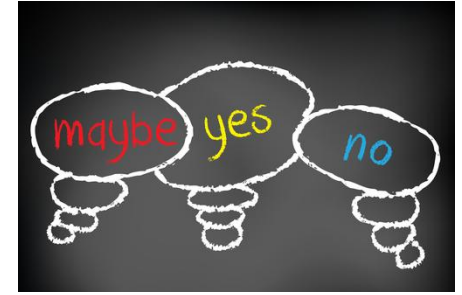
عشاء میں افضل دیکھتے ہیں

nebulol

بڑی صافی الانورین

← Nebivolol اس سے β -blockers کا بہتر اثر ہے اور SF سے متعلقہ صافی الانورین کے ساتھ

Clinical controversy... β -blocker versus first-line agents ^{U_s}



✓ Clinical trial data cumulatively suggest that treatment with a β -blocker may not reduce CV events (less CV event reduction benefits) to the extent that an ACEI, ARB, CCB, or thiazide does.

عنه هيج β -blocker من line 1st

✓ **Meta-analyses** data **evaluating β -blockers and their ability to reduce CV events** have limitations:

هاي التفتة الي عالما عليها الدراسات

هو التا ثم عليه الدراسات

هو به نازمه بما انه

• Most studies that were included used atenolol as the β -blocker studied.

صكتنا اه صكتنا لا

الدراسات مهارتة الى جواء واهم من ال class
فهذا لا يعني كل ادوية الكلا سي نفسه (توقع من حقيقة)

• It is possible that atenolol is inferior (only β -blocker that reduces CV events less than first-line classes).

• These studies used once-daily atenolol, which may be inadequate based on its short half-life (6 to 7 hours).

هو به اوله مائة، انه 3 ادوية نفس الكلا واهم منهم مرة يوميا (atenolol) و دويتا مرتين يوميا (Carvedilol + metoprolol) على انه كهم تقريبا نفس 1/2 !! ف التقييم من دويتا نابع من الدراسات

• Immediate-release forms of carvedilol (6-10 hrs) & metoprolol (3-7 hrs) are dosed at least twice daily.

هاي التفتة للدراسة

• It is possible the findings of β -blocker-based therapy may not reduce CV events as well as the other agents might only apply to atenolol & these findings may be a result of using atenolol once daily instead of twice.

← ركزنا انه كل الكلمات may be possible (احتمال)
د راحة نظري فقط من اكمه

✓ β -blocker-based antihypertensive therapy does not increase risk of CV events

✓ β -blocker-based therapy reduces risk of CV events compared with no antihypertensive therapy

صقارته مع بلا سير

✓ Add-on role after first-line agents to reduce BP in patients with HTN but without compelling indications.

Conclusion

✓ Alternative Agents

Primary role: additional BP lowering in patients already treated with combination of first-line agents

❖ **α_1 -Blocker:** Prazosin, terazosin, and doxazosin are selective α_1 -receptor blockers.

- inhibit the uptake of catecholamines in smooth muscle cells of the peripheral vasculature resulting in vasodilation and BP lowering.
- can provide symptomatic benefits in men with benign **prostatic hypertrophy** (causing relaxation and decreased resistance to urinary outflow)

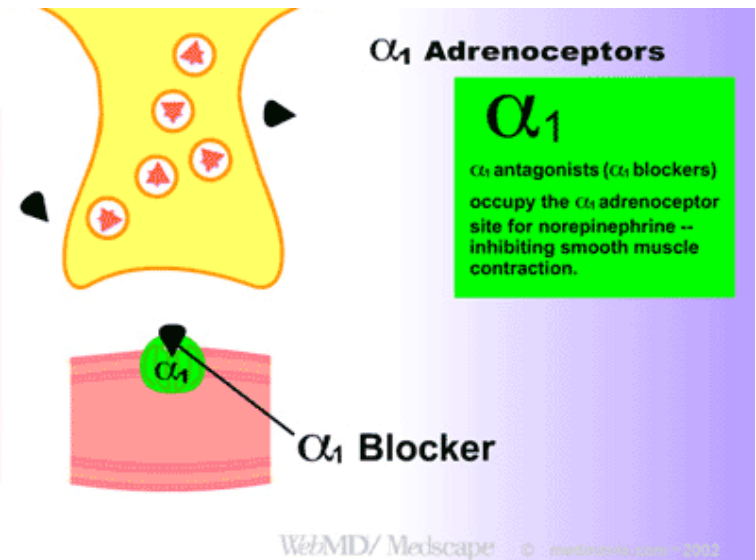
Meta analysis

• هي بحثة لما عمل دراسة جديدة ، بجورني سنة خضه عامل دراسات حوا نفس الكو مزوج على فئات / دول / انما

مختصة فان جمع هاي الـ data عشاء فعل guideline فانقاربه الادوية الجديدة مع القديمة ، وهاي الـ guideline الي

ناخذ منها المعلومات يعني هي مشدراسة واحدة ، بل توصل لنتيجة وكلهم بدم يجاوبوا نفس السؤال مثلا A safer than BP drug
بعد من فعل تقييم كل دراسة ونعمل ملخص عليهم كلامهم ونكتب على شيء وقدم الـ اعقاد على حلا دراسة ، وتناظرها معالج ...

وبالنهاية انما اني الـ guideline ناخذها من الـ Conclusion لكل الـ دراسات . ← meta analysis تعني 3^o drug information reference



سواء أول مرة بعين التجربة أو لمريضتها بعد أسبوعين أو شهر

- A potentially severe side effect: “first-dose” phenomenon characterized by transient faintness, palpitations, & even syncope within 1-3 hours of the first dose (also happen after dose increases)
→ can be avoided by taking the first dose & subsequent first increased doses at bedtime.

ياخذة عارقة النوم مساء يكونه على السرير وما يوقع. ونجى للسكار بالهر نفس لتقليل خوفه، انه على كمنول

- should be used very cautiously in elderly patients → may increase the risk of falls (orthostatic hypotension and dizziness may persist with chronic administration)

- cross BBB (lassitude, vivid dreams, and depression)

- may cause priapism & sodium & water retention (recommended with a thiazide)

اللهم اهدني لما
اختلف فيه من
الحق بإذنك

قائض عكاشي رينين *renin* يقيع كاشي *pathway*

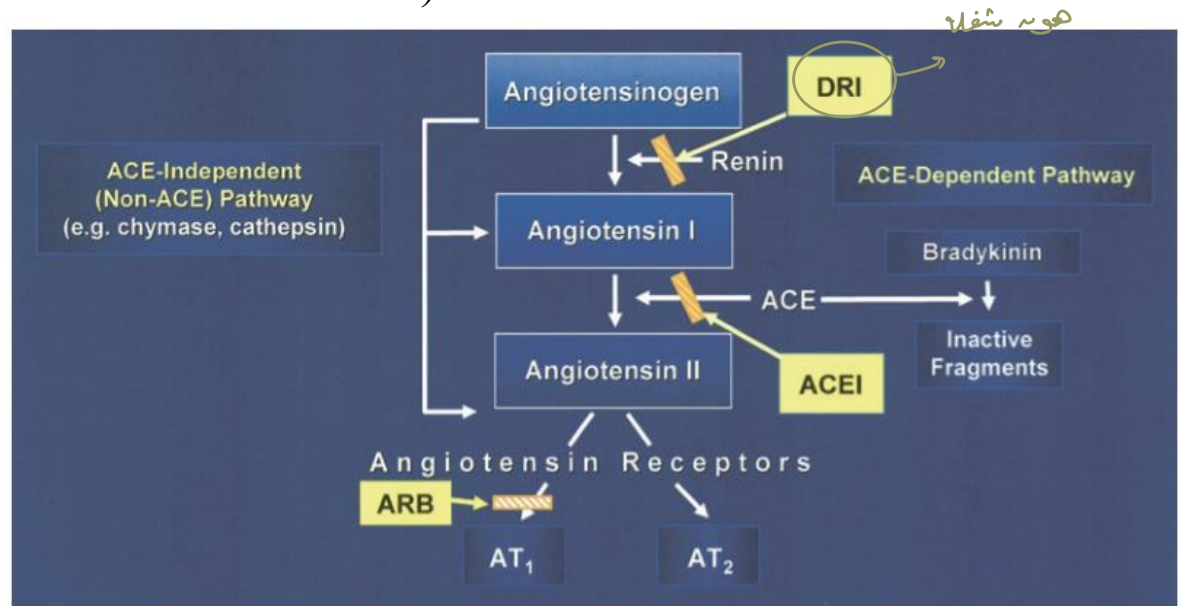
❖ **Aliskiren:** is a direct renin inhibitor.

RAAS *تقييط*

- blocks the RAAS at its point of activation (reduced plasma renin activity and BP lowering)
- It has a 24-hour half-life, and provides 24-hour antihypertensive effects with once-daily dosing.
- It has a very limited role in the management of HTN.
- It should not be used in combination with an ACEI or an ARB (higher risk of serious adverse effects without providing additional reduction in CV events).

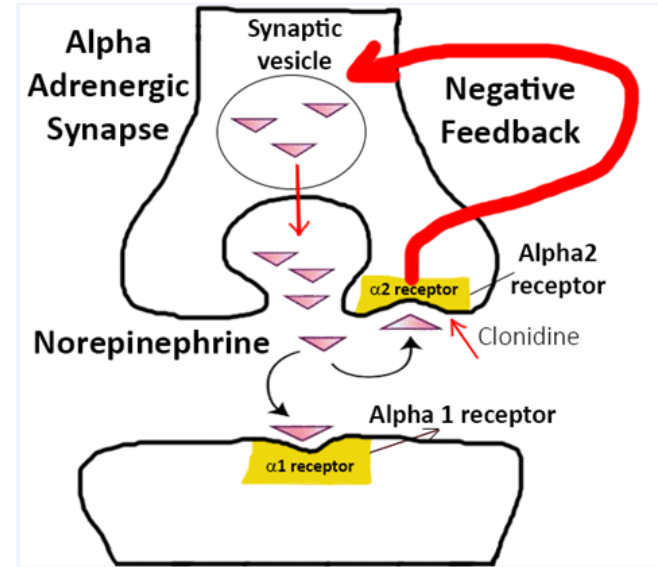
كاستخدم كيشين بكونه ابيد من ACEI و ARB فطابع درامات
كشيرة و معلومات مع انه عنده نفس التاثيرات والاستخدامات
فانقضي الاولوية لارها 1st

- Cautions and adverse effects: should never be used in pregnancy (teratogenic effects of using other drugs that block the RAAS system), angioedema, increases in serum creatinine and serum potassium values



❖ Central α_2 -Agonist: Clonidine, guanabenz, guanfacine, and methyldopa

- Lower BP primarily by stimulating α_2 -adrenergic receptors in the brain (reduces sympathetic outflow from the vasomotor center in the brain and increases vagal tone)
- It is also believed that peripheral stimulation of presynaptic α_2 -receptors may further reduce \downarrow sympathetic tone. \downarrow BP
- Decrease HR, CO, TPR, plasma renin activity, and baroreceptor reflexes.
- Clonidine is often used in resistant hypertension, & methyldopa is commonly used for pregnancy-induced hypertension.
- Chronic use results in sodium and water retention especially with methyldopa. *عباره صليه عادةً يقيء و ثيازيد*
- Low doses of clonidine (and guanfacine or guanabenz) can be used to treat hypertension without the addition of a thiazide. Methyldopa should be given in combination with a thiazide.



- The incidence of orthostatic hypotension and dizziness is higher than with other antihypertensive agents, so they should be used very cautiously in the elderly.
- Abrupt cessation of a central α_2 -agonist may lead to rebound hypertension (secondary to a compensatory increase in norepinephrine release after abrupt discontinuation).
Assignment *ليه؟! أعطتنا!* *الجواب*
- For patients who are receiving concomitant β -blocker therapy, the β -blocker should be gradually discontinued first several days before gradual discontinuation of clonidine. *برضه هاي مكتوب تعمي عنها لاحقاً*

1. كيف يعمل الدواء في الأصل؟

مستقبلات α_2 الموجودة في الدماغ تعمل كـ "فرامل" للجهاز العصبي السمبثاوي. عندما يحفزها الدواء، فإنه يمنع إفراز مادة النورأبينفرين (Norepinephrine)، وهي المادة المسؤولة عن تضيق الأوعية الدموية ورفع ضغط الدم.

2. ماذا يحدث مع الاستخدام المستمر؟

- الجسم ذكي جداً؛ عندما يرى أن الدواء يمنع إفراز النورأبينفرين باستمرار، يقوم بعمل رد فعل تعويضي (Compensatory mechanism) من خلال:
- زيادة حساسية المستقبلات الطرفية للنورأبينفرين.
 - تخزين كميات كبيرة من النورأبينفرين داخل النهايات العصبية، منتظرةً أي فرصة للتحرر.

3. لحظة التوقف المفاجئ (Abrupt Cessation)

- عندما يقطع المريض الدواء فجأة، تختفي "الفرامل" التي كان يضعها الدواء على الدماغ.
- النتيجة: تنفجر مخازن النورأبينفرين وتتحرك بكميات ضخمة جداً في وقت قصير (Massive Sympathetic Outflow).
 - التأثير: تتقلص الأوعية الدموية بشدة ويزداد نبض القلب بقوة، مما يؤدي إلى ارتفاع مفاجئ وحاد في ضغط الدم، قد يتجاوز أحياناً مستويات الضغط قبل بدء العلاج.

الأعراض التي قد يشعر بها المريض:

- بالإضافة لارتفاع الضغط، قد يشعر بـ:
 - صداع شديد.
 - توتر وقلق (Agitation).
 - سرعة في ضربات القلب (Tachycardia).
 - تعرق ورعشة.

القاعدة الذهبية في الصيدلة والطب:

"Never stop α_2 -agonists abruptly."

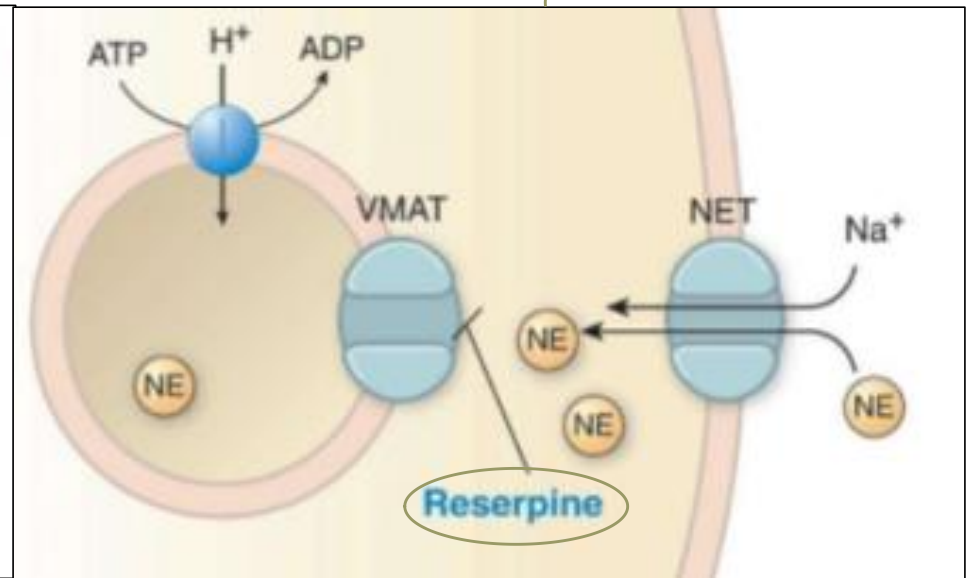
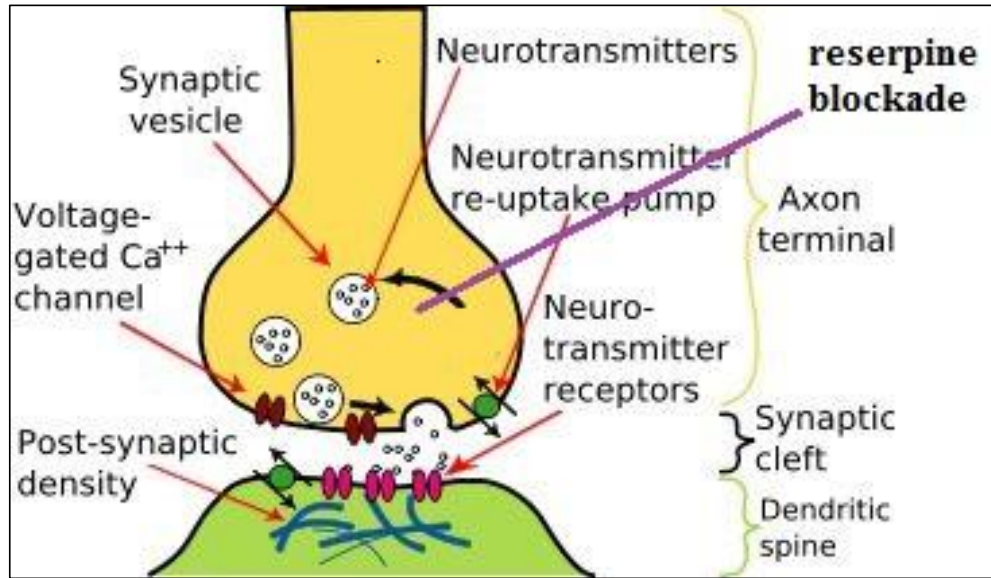
يجب دائماً سحب هذه الأدوية تدريجياً (Tapering) على مدار أيام أو أسابيع للسماح للجهاز العصبي بالعودة لتوازنه الطبيعي ببطء.

❖ Reserpine

صنا أقدم الأدوية
د حاليًا صيدلاني

- Reserpine lowers BP by depleting norepinephrine from sympathetic nerve endings and blocking transport of norepinephrine into its storage granules.
- Norepinephrine release into the synapse following nerve stimulation is reduced and results in reduced sympathetic tone, PVR, CO, and BP.

تخفيض ضغط الدم، انخفاض التوتر، انخفاض معدل ضربات القلب، انخفاض النتاج القلبي، انخفاض ضغط الدم
في القلب، الرئتين



❖ **Direct Arterial Vasodilator:** Hydralazine and minoxidil

بعل retention $Na^+ + H_2O$ أكيو نيا

Thiazide loop نى عىء - لء

- Directly relax arteriolar smooth muscle resulting in vasodilation and BP lowering
- Activation of baroreceptors results in a compensatory increase in sympathetic outflow, which leads to an increase in heart rate, CO, and renin release. reflux tachycardia, نى بعلا β -blocker مع اعلى مع
- Tachyphylaxis can develop resulting in a loss of hypotensive effect with continued use.
- The compensatory baroreceptor response can be counteracted by concurrent use of a β -blocker.
- All patients receiving hydralazine or minoxidil long-term for HTN should first receive both a thiazide and a β -blocker.
- Direct arterial vasodilators can precipitate angina in patients with underlying coronary disease unless the baroreceptor reflex mechanism is blocked with a β -blocker.
- Minoxidil is a more potent vasodilator than hydralazine (the compensatory increases in HR, CO, renin release, and sodium retention are even more dramatic).
- Due to significant water retention, a loop diuretic is often a more effective antihypertensive than a thiazide in patients treated with minoxidil.

➤ Alternative Drug Treatments

- Direct renin inhibitor, α -blocker, central α_2 -agonist, adrenergic inhibitor, and arterial vasodilator are effective in lowering BP but they either do not have compelling outcome data showing reduced morbidity and mortality in hypertension, or have poor tolerability and adverse effects that significantly limit their use.

صاحبهم دليل غير تقابل الصنف او انه عندهم في مزيجية للمريض عشانه صين هي خياره بديل.

- Alternative agents are generally reserved for patients with resistant hypertension or as add-on therapy with multiple other first-line antihypertensive agents.

عندي U-class لا تعتبرها line 1st صح؟

انا بقدر اعمل combination بين 3 منهم بين

اللهم صل وسلم وبارك على محمد