pharmacology

done by : ديما عصام

reviwed by :

محاضرة اليوم محاضرة سهلة ولطيفة خفيفة ان شاء الله أهم اشي نكون عارفين أنواع الreceptors ووظيفة كل واحد فيهم متل مشرحنا من قبل وبعدها كله بكون واضح وسهل

رح نحكي اليوم عن مجموعة من الأدوية ال Agonist(sympathomimetic)

هسا الأدوية اللي بتشتغل عالsympathetic system بنصنفها ك

A. Agonist(sympathomimetic)

يعني بيعطي action زي الsympathetic system ما عدا مجموعة وحدة وهي الAlpha2

B. Antagonist(sympatholytic)

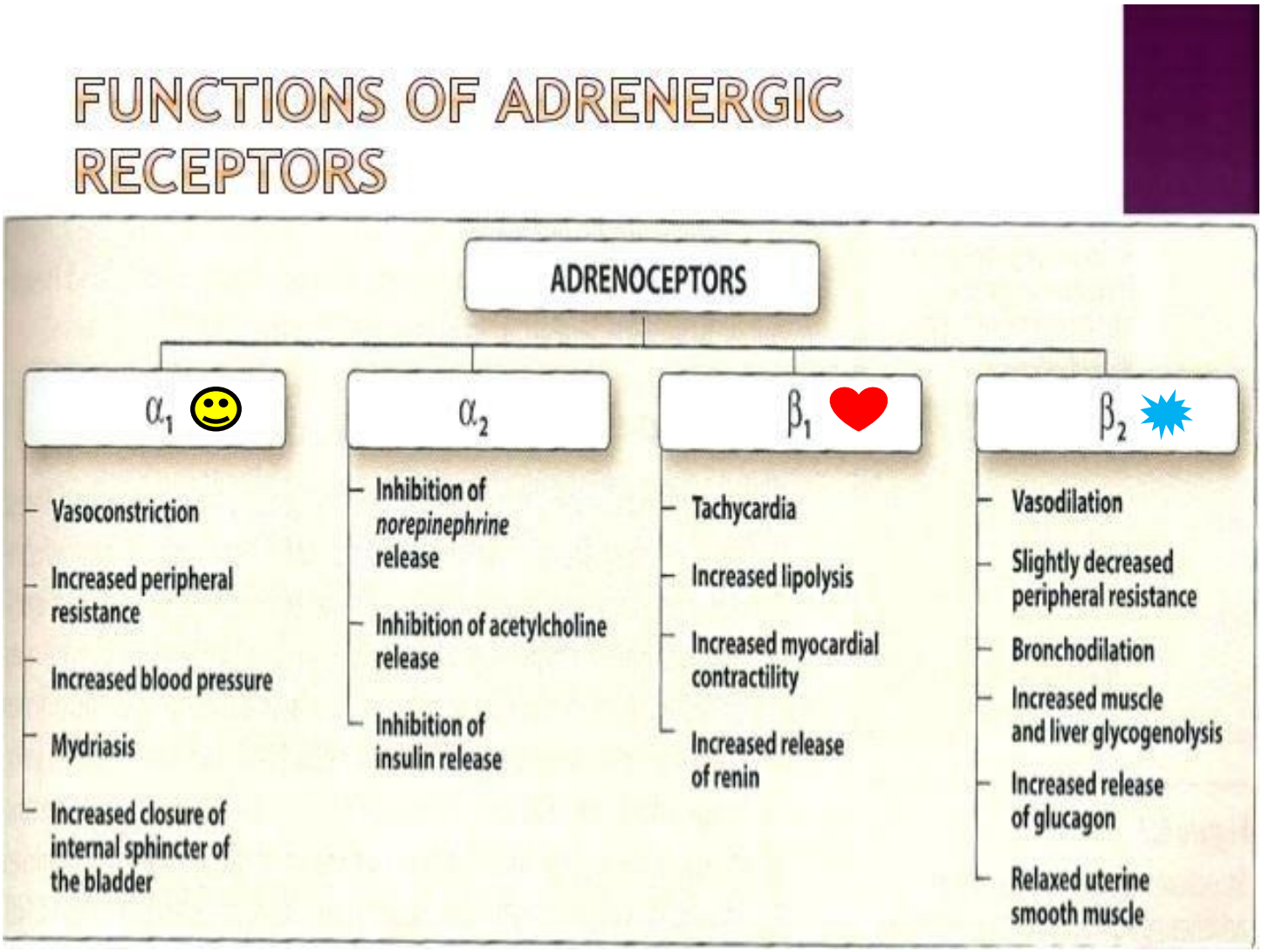
زي محكينا قبل انه ال Alpha2 agonist بيعمل inhibition of sympathetic sys بالتالي بشرحها بمحموعة الantagonist

& According to Mechanism of Action sympathomimetic are:

- **Directly Acting : 1.Endogenous Neurotransmitters;**
  Dopamine\Epinephrine\ NE
  2. Alpha agonist ; selective\nonselective
  3. Beta agonist ; selective\non

- **Indirectly Acting: Amphitamine…**

قبل منبلش فيهم ولنسهل عحالنا الدراسة, أهم اشي انه نكون عارفين وظيفة كل مستقبل
فهالصورة ابصموها منيح



So let us start with the 1.Endogenous Neurotransmitters;

Epinephrine (stimulates all receptors)

Pharmacological actions

I. Cardiovascular System

A. Heart (β1)

↑Force of contraction (positive inotropic(Power)).

مهم جدا نعرف انه +ve inotropic = increase contractility وال –ve العكس

ممكن يجيبلنا ياها بالامتحان بدل contractility\ inotropic فمهم نعرف المسمى الاخر

↑ Heart rate (positive chronotropic)

وهون نفس الاشي ضروري نعرف HR=Chronotropic بس نحكي ve+ يعني زادت واذا العكس -Ve

↑ Conduction velocity (positive dromotropic) in atria, A-V node, conductive tissues & ventricles.

↑ Automaticity → Arrhythmias.

B. Blood vessels

VC of arterioles of skin, mucosa, splanchnic & renal vessels (α1).

VC of veins (α1).

Vasodilatation of skeletal & coronary vessels (β2 effect).

C. Effects on Blood Pressure

Large dose: ↑ systolic & diastolic BP ↑mean BP through:

Vasoconstriction of arterioles and veins (α 1).

Positive chronotropic & inotropic actions (β1) (overcome reflex bradycardia).

Small dose: ↑ systolic BP but ↓ diastolic BP due to VD of skeletal blood vessels (β2) with no change in mean BP (no reflex bradycardia).

طيب لنوضح الأمور أكتر خلينا نتفق على شغلتين حكيناهم قبل, انه الsystolic يعتمد على اشيين cardiac output(HR*Stroke volume)&peripheral resistance

أما الDiastolic فيعتمد فقط على الperipheral resistance, لذلك بس نعطي أدرينالين فبكل الحالات رح يزيد الsystolic أما الdiastolic فيعتمد على حسب الجرعة وذلك لأنه ال

Alpha 1 is more powerful but adrenaline has high affinity for Beta2

يعني قدرة الأدرينالين على الارتباط بالB2 أكتر من ارتباطها بالA1 لذلك بس أعطي جرعة صغيرة ف رح يأثر فقط على الB2 بالتالي VD بالتالي رح يقل الBP(Diastolic)

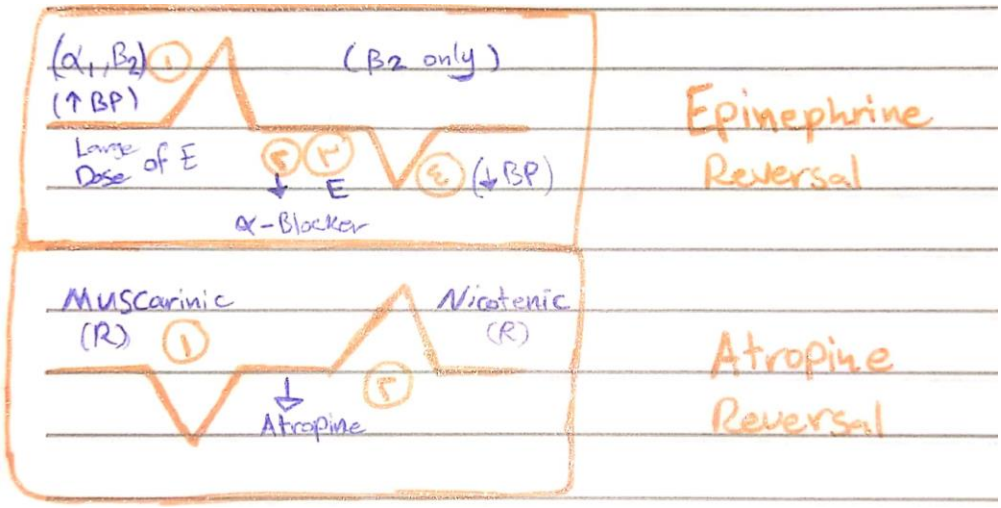
أما بالجرعات الكبيرة ف رح يأثر على الA1 & B2 بالتالي رح يصير في عنا VC وتزيد المقاومة ويزيد الDiastolic BP وبنحكي لهاي الحالة **B2 is Masked by A1**

وبينتج عنا اشي اسمه **Epinephrine Reversal** بشبه الatropine reversal على الأدوية التي لها Muscarinic & Nicotinic action ولكن هون عكس النتيجة

مفاده بالمختصر المفيد زي محكينا بحالة الlarge dose رح يتأثروا المستقبلين طيب لو أعطيت اشي يسكر الA1 بالتالي رح نلغي ارتباطه فيه وبس بضل الأدرينالين مرتبط فقط بالB2 يعني حتى لو عطيت جرعة كبيرة رح يقل الDiastolic BP وبصير **UNmasking**

Epinephrine Reversal

The hypotensive effect of epinephrine (B2-mediated VD of skeletal blood vessels) is masked by its hypertensive effect (A1). After A-blockade, the B2-mediated hypotensive effect is **unmasked**.



II Respiratory System:

* Bronchodilatation& mast cell stabilization (β2 action).

*Decongestion of BV of mucous membrane of upper respiratory tract (α1). يزيل الاحتقان

بنقدر نستخدمه بال acute attack اذا ما عندي غيره

III. Eye

*Contraction of dilator papillae (α1) → Active mydriasis **without**

Cycloplegia(because we didn't block the ciliary muscle or body).

If there is **constriction** with the light reflex so it is **Active mydriasis**

If there is **no** constriction so it is **Passive mydriasis** & there is **paralysis** of ciliary muscle

طيب هون ممكن يجيبلنا سؤال كالتالي:

* A patient came with mydriasis & -ve light reflex after putting an eye drops, what type of medication is the eye drop?

طالما **-ve** light reflex يعني **ما صار** constriction يعني **Passive** mydriasis بالتالي حيكون الدوا **Anticholinergic** زي ال**Atropine** وتوابعه

أو العكس, مريض حاط قطرة وصار عنده Mydriasis with **+ve** light reflex بالتالي صار **في** constriction يعني **Active** mydriasis بالتالي الدوا بكون **Adrenergic** وتوابعه.

*↓ IOP by decreasing aqueous humor formation.

(Because of the VC of plexus in ciliary body)so decreasing aqueous humor formation

So even that it cause Mydriasis but we can use it with Glaucoma but only if it is open angle Glaucoma يعني فقط اذا كانت سليمة
closed angle glaucoma لا تستخدم في حالة ال

IV. Effect on other smooth muscles

*Relaxation of GIT wall (A, B, A2).

*Contraction of sphincters of GIT & urinary tracts (A1).

* Inhibition of uterine tone(relaxation) & contractions in last months of pregnancy (B2).

V. Metabolic actions

**Hepatic & skeletal muscle glycogenolysis → β2 (mainly) & α1(in liver).

**Insulin release → inhibited by α2 (dominant by adrenaline).

**Lipolysis (β1 & β 3).

**Renin release (β1)

**↓ serum K+ (by renin release; β1 & ↑ hepatic uptake; β2)

بهالمجموعة بتصير العملية وعكسها يعني مثلا بصير insulin release وبيتثبط برضو على حسب الreceptor ولكن احنا بنحكي كمحصلة وعلى حسب الDominant للأدرينالين.

VI. CNS: mild stimulation → Anxiety.

VII. Skeletal muscle: tremors → β2 & central.(Because we increase the Blood supply and glycogenolesis)

Therapeutic Uses

1. **A**naphylactic shock (reverses bronchospasm(BD) & hypotension(HTN) → life saving).(as physiological antagonist of Histamine)

2. **A**sthma (B2 - agonists are preferred Because it is more specefic).

3. Cardiac **A**rrest. We give it intracardial directly in the heart in the perarea (it is a surface area on the heart under the chest wall that is not covered by the lung)

4. **A**rrests bleeding (topical hemostatic →**VC**, e.g. in epistaxis).

مثلا في حالة الرعاف بنجيب قطنة بنحط عليها قطرات من الأدرينالين وبنحطها بالأنف والسبب أكيد لأنه بيعمل VC ولكن الخطورة تكمن بامتصاصه بالتالي يدخل عالsystemic blood ويسوي HTN بالذات اذا المريض بعاني من أمراض القلب بالتالي هو مستخدم ولكن في أفضل منه

5. **A**dded to local **A**nesthetics(as Lidocaine) to prolong their action.

لأنه بسوي VC بالتالي رح يبطئ الAbsorption بالتالي prolong their action يعني بدل ميكون فعالية التخدير لمدة نص ساعة بصير ساعة أو أكتر وهكذا ,ان شاء الله عالكلينيكال بالطوارئ حنشوف Ampule بكون فيها لlidocaine لحال أو مع أدرينالين فبنستخدمهم على حسب الحاجة ولكن في أماكن ما بقدر استخدم الادرينالين فيها زي أصابع الأقدام والأيدي حنحكيها كمان شوي.

6. Open **A**ngle glaucoma (↓ IOP).

زي محكينا فقط بالopen يعني ما في مشكلة بالAngle بالتالي مش حيأثر على الdrainage

Adverse effects:

1. CNS: Anxiety, restlessness

2. CVS: Hypertension → cerebral hemorrhage (rupture)

Tachycardia, Arrhythmia & Angina بسبب زيادة المجهود عالقلب

3. Eye: irritation, blurred vision (Mydriasis so photosensitivity)

4. Skeletal muscle tremors

5. Gangrene if injected around finger or toe

زي محكينا فوق, بقدرش استخدمه عند أصابع الأقدام والأيدي لأنه الBlood vessels هناك كتير رفاع وما في Anastomosis بالتالي اذا حقناهم بأدرينالين رح يعمل VC بالتالي ينقطع وصول الدم لتلك المناطق بالتالي ضروري جدا ننتبهلها اذا كنا بالطوارئ وبدنا نعالج ضفر مكسور أو اشي زي هيك بنحقن lidocaine بدون أدرينالين...

Contraindications:

1. Around finger, toe & circumcision

2. Hypertension, cerebral hemorrhage

3. Patients on beta-blocker therapy (unopposed alpha → sever HTN)

متل محكينا انه الادرينالين بشتغل عجميع الreceptors بالتالي اذا المريض بياخد Beta blocker وعطيته أدرينالين, فمضلش غير الAlpha receptors بالتالي بصير Sever HTN

4. Ischemic heart disease(it cause angina)

5. Arrhythmia, with Digitalis & General anesthesia

6. Thyrotoxicosis

Because thyroxin increase the sensitivity of Catecholamine specially on the Heart

Preparations and Dosage

* **SC** or **IM** injection of 1:1,000 in mild anaphylactic shock.

* **IV** in severe anaphylactic shock or cardiac arrest; 1:10,000.

***Intracardiac** in cardiac arrest.

*Epinephrine **inhalation** 1:100 in asthma.

***Topical**: 1:100 in bleeding states – 1% solution for ophthalmic use.

بس مطلوب نعرف طريقة اعطاؤه بدون النسب

2. Norepinephrine (Noradrenaline)

- Acts on **α** & **β1** receptors (minimal(NO) effect on β2 receptors).

بالتالي كل خانة الB2 رح نلغيها يعني لافي BD ولا VD ولا شيء من هدول

- α effect ,**marked vasoconstriction**,↑↑ BP.
- β1 effect, **positive inotropic & chronotropic effect**.
- **Marked ↑↑ BP → reflex bradycardia** which overcomes its direct positive chronotropic effect

كDirect effect بشكل طبيعي حيزيد الHR بالتالي بعملTachycardia ولكن لانه بيعمل Reflex بالمحصلة رح يعمل Sever VC (increase the peripheral resistance) ولكن ال Systolic بكل الحالات رح يزيد Bradycardia

- **Used in shock:**

- Septic

- cardiogenic (if BP < 70mmHg)

- **after resection of**

Pheochromocytoma(release large amount of Epinephrine & NE).

3. Dopamine (immediate precursor of NE)

- At **low** doses → activates **D1** receptors in several vascular beds; **renal vasodilation,↑ renal blood flow.**(used in shock with renal ischemia)
- At **moderate** doses → activates cardiac **β1** receptors , positive inotropic & chronotropic effects→ arrhythmia.
- At **high** doses ,activates **α1** receptors ,**vasoconstriction**,

including the renal vascular bed & ↑ BP.

بالتالي حسب الCase اللي عندي بعطي الجرعة, لو عندي Sever hypotension بعطي High dose لو مش sever بعطي Low dose لو عندي مشكلة بالقلب أو Heart failure بعطيه بجرعة متوسطة وهكذا..

Used in:

- **Acute HF & cardiogenic shock** after myocardial infarction or surgery especially if there is renal impairment

Chronic refractory(un response to other Tt) **heart failure**.

بالرغم من انه مشAcute attack بس لازم متابعة بالمستشفى لانه بينعطى IV

ملاحظة مهمة: في حالة الShock لازم أعطي المريض قبل اي دوا Fluid كويس جدا ليزيد الVolume of blood وبعدين بنعطيه الدوبامين

B. α- agonists

Non selective: Naphazoline مهم حفظ الاسم فقط

يستخدم locally ك VC في البخاخات تاعت الأنف والعين المزيلة للاحتقان

Selective α1- agonists🙂

1.Phenylephrine

Not a CA>> Not inactivated by COMT >> **Longer acting** than CA.

مش من مجموعة الCatecholamine زي الأدرينالين والنورادرينالين والدوبامين بالتالي ما بتكسر بسرعة (Longer acting)

Uses:

Locally:

- **Mydriatic** for fundus examination.(as atropine but it's active & not Cycloplegic) 5 متل مشرحنا فوق بصفحة
- Eye & nasal **decongestant**.

أغلب أدوية نزلات البرد اللي بالسوق بتكون عبارة عن 3 مركبات :

1. Analgesic (Paracetamol)
2. Antihistaminic لأنه أغلهم بكون في حساسية
3. Decongestant

Systemic:

- **Hypotension**.in shock cases we use more potent drugs as adrenaline
- Paroxysmal supraventricular tachycardia (**PSVT**) associated **with**

marked hypotension (↑ BP→ reflex vagal stimulation).

بكون في sever hypotension سبب لنا reflex tachycardia(PSVT) بالتالي بعطيه ال phenylephrine يؤدي الى VC>>increase BP>>reflex vagal stimulation(parasympathetic activation >>reflex Bradycardia)

2. Methoxamine

Uses: **hypotensive** states (parenteral).مهم

3. Midodrine

Uses: postural hypotension(drop in blood pressure upon standing) **(mainly).**مهم

مهم جدا نفرق بالاستخدامات بين كل دوا

Adverse effects of α1- agonists

1. Hypertension & Reflex bradycardia.

2. Rebound nasal congestion & atrophic rhinitis (with <u>local</u> application)

يعني مجرد ما وقفت استخدام الدوا رح يرجع الاحتقان لانه صارلي فترة بعمل VC فبصير الجسم بده يعوض فبسوي VD

وإذا استخدمته لفترة طويلة يعني VC لمدة طويلة يعني الBlood supply قليل فممكن يسببAtrophic rhinitis يعني بصير Mucosal cells atrophy & Necrosis

لهيك بس نكتبه للمريض بنحكيله يمشي عليه مثلا 3 أيام فقط وكل متحسن يقلل استخدامه للبخاخ لنحافظ عالMucosal cells وأقصى مدة لاستخدامه أسبوع فقط مش أكتر

C. β- agonists

I-Non-selective β- agonists: (Beta3 has only one action(help in lipolysis with B1))

Isoprenaline:

- **β1** effect → +ve chronotropic (↑HR) & inotropic (↑contractility)

marked ↑ in cardiac output.❤(Direct action)

- **β2** effect → vasodilation →↓ diastolic BP → reflex tachycardia. ✹

Marked ↑↑ in HR → anginal attack & sudden death.

Used in: <u>Bradycardia 2ry to heart block</u>.

طبعا اله actions أخرى لها علاقة بالReceptor ولكن رح نركز على أهمهم وهو فقط المطلوب.

II-Selective β1- agonist❤️

Dobutamine

Used in:

- **Acute HF & cardiogenic shock especially in <u>normotensives</u>** (no α effect) with **<u>preserved renal function</u>** (no renal VD effect).

يعني ما يكون في Hypotension لأنه ما في Alpha effect لهيك مهم جدا نفرق بينه وبين الDopamine بشبهو بعض بالاسم والاستخدام ولكن الDobutamine شرط استخدامه انه يكون الضغط طبيعي + الKidney تكون طبيعية لأنه ما في تأثير عليها بعكس الDopamine

- **Chronic refractory heart failure.**

Adverse effects❤️

1. Palpitation.1و3 نفس المعنى ولكن الأولى هي الكلمة اللي بيستخدمها المريض
2. Anginal pain.
3. Arrhythmia.الكلمة العلمية

Comparison between Dopamine and Dobutamine

Dopamine	Dobutamine
• Natural catecholamine.	• Synthetic catecholamine.
• D_1-agonist (at low dose)→ - VD of renal blood vessels. - Headache, nausea, vomiting.	• **No D_1** agonist effect.
• β_1-agonist (at moderate dose): - Cardiac stimulation (+ve inotropic & chronotropic) - Anginal pain and arrhythmia.	• β_1-agonist: - Cardiac stimulation: **inotropic > chronotropic.** - **Less arrhythmogenic**.
• α_1-agonist (At high dose): - Vasoconstriction - Hypertension, gangrene	• **No α_1-agonist** effect.
Used in • Acute HF & cardiogenic shock especially if there is hypotension or renal impairment . • Chronic refractory heart failure.	**Used in** • Acute HF & cardiogenic shock especially in normotensives with preserved renal function . • Chronic refractory heart failure.

كل اشي حكيناه أهم اشي معرف انهم مشتركين بالB1 والتنين بنستخدمهم في حالة الshock ولكن الDobutamine لانه شتغلش عالAlpha ولا الD1 بالتالي في شرط انه ال Kidney & BP يكونوا طبيعيين

وفي كمان ملاحظة: انه الDobutamine is less arrhythmogenic السبب انه بزيد الContractility (Inotropic) أكتر من الHR(Chronotropic) يعني بشتغل أكتر على قوة الانقباضة مش عددها

III-Selective β2 agonists

Advantages over nonselective β agonists

1. **No cardiac** complications in regular doses.
2. **Longer** acting (not metabolized by MAO or COMT).
3. May be given by **many routes** (oral, inhalation, parenteral).

Therapeutic uses: (in Bronchi & Uterus)

1. **Bronchial asthma** (**salbutamol**(short acting) – **salmeterol**(long acting)).

برضو بال Bronchial asthma بنستخدم الAtropine والأحسن منه الIpratropium

وبرضو باستخدم الAdrenaline ولكن أفضل اشي طبعا هو الSelective on B2 للأسباب اللي فوق

2. **Prevent premature labor & threatened abortion** (**terbutaline & ritodrine**).لمنع الإجهاض والولادة المبكرة عن طريق توسعة الرحم

Adverse effects (less with inhalation therapy):

1. Anxiety, restlessness and headache.
2. **T**remors of skeletal muscle.(glycogenolysis& increase blood supply)
3. **T**achycardia (at **high concentration** they stimulate **β1** receptors).
4. **T**olerance on **long term systemic** use (β receptor downregulation).

(Decrease # of Receptors physiologically from the body because of the long term systemic use)

5. **H**ypokalemia and muscle cramps.
6. **H**ypoxemia: (β2 effect VD > bronchodilation ↓ blood oxygenation).

صار في توسعة للقصبة ولكن التأثير على الBlood supply أكتر يعني عم بزيد الدم اللي بيوصل ولكن كمية الأكسجين اللي بتدخل مش بنفس مقدار الزيادة بالدم بالتالي الدم بكون فيه أكسجين قليل فالمحصلة Hypoxemia

7. **H**yperglycemia(Hepatic & skeletal muscle glycogenolysis) & increased free fatty acids.(lipolysis)

D. D-agonists

1. Dopamine (see before)

2. Dopexamine مش مطلوب

3. Fenoldopam

- **D1** receptor agonist >> peripheral V.D. in some vascular beds.
- Used: mainly **IV** for the treatment of **severe hypertension**.

قال حبرُ الأمّة وترجمان القرآن عبدالله بن عباس رضي الله عنهما:

أربعة لا أقدر على مكافأتهم:

1. رجل بدأني بالسلام.

2. ورجل وسّع لي في المجلس.

3. ورجل إغْبرّت قدماه يمشي في حاجتي.

4. أما الرابع فما يكافئه عني إلا الله عز وجل.

قيل: ومن هُو؟؟

قال رضي الله عَنْه: رجل نزل به أمر فبات ليلته يفكر فيمن يقصده...ثم رآني أهلاً لحاجته فأنزلها بي.

وقال ابن القيم رحمه الله :

"إنَّ في قضاء حوائج الناس لذة لا يَعرفها إلا من جربها، فافعل الخير مهما استصغرته فإنك لا تدري أي حسنة تدخلك الجنة".

دمتم بخير