



pharmacology

done by : بلقيس حسان

reviwed by :

Pharma lecture 8

الموضوع مهم جدا جدا و بتيجي عليه اسئلة كثير بالامتحان و يقولوا اخدناه بالCVS فالمفروض يكون اسهل 😊، اذا حسيتوا الموضوع مو مفهوم منيح او اي سوال انا بالخدمة 🌸 .

مراجعة تأثير ال B1 و B2, عشان الاكشن حينعكس لما نعطي BB
 ال B1 و ال B2 بحفزوا الGs فتزود ال cAMP
 ال B1 دايمما بتزود (في القلب بتزود كل ال cardiac func, في الكلية بتزود ال renin release, في ال Adipose tissue بتزود ال lipolysis)
 ال B2 طيبة بتساعدك بالركض و ال stress
 ممكن تكون presynaptic stimulatory B2 R تزود ال NE release يعني حتزود ال sympathetic outflow, موجودة
 Centrally في ال solitary nucleus, و Peripherally في ال terminal knob.
 و ممكن تكون postsynaptic R في ال smooth ms والها metabolic effect.
 ع ال BV بتعمل VD في ال skeletal ms و ال coronary arteries
 ع ال bronchi تعمل BD
 ع ال wall تعمل relaxation في ال intestine و ال uterus
 بتزود Na k pump activity يعني تزود ال k uptake فتعمل hypokalemia
 بتزود إفراز الأنسولين
 بتزود ال glycogenolysis في الكبد و العضلات و تزود الغلوكوز
 بتعمل skeletal mus tremors لانه عملت فيه VD, و glycogenolysis الي بيزود استهلاك الطاقة و الاكسجين، و كمان
 عشان تاثير ال presynaptic heterotropic B2 الي بتحفز ال Ach release

NS = nonselective // CS = cardioselective // L = lipophilic // H = hydrophilic

	Lipophilic	Balanced	Hydrophilic	Advantages
Non-selective β Bs	<ul style="list-style-type: none"> Propranolol (MSA) 	<ul style="list-style-type: none"> Pindolol (ISA) 	<ul style="list-style-type: none"> Nadolol 	
Selective β_1 Bs	<ul style="list-style-type: none"> Metoprolol 	<ul style="list-style-type: none"> Bisoprolol 	<ul style="list-style-type: none"> Atenolol Esmolol 	<ul style="list-style-type: none"> Less bronchospasm. Less delay in recovery from hypoglycemia. Less risk of Raynaud's phenomenon.
Vasodilator β Bs	<ul style="list-style-type: none"> Carvedilol (β_1 β_2 Blocker plus α-blockade) 	<ul style="list-style-type: none"> Celiprolol (β_1 blocker plus β_2 agonist) 		<ul style="list-style-type: none"> Preferred as antihypertensives. Carvedilol decreases mortality in HF.

الجدول شكله كبير جدا احنا نقول الحاجات المهمة فيه

- فش selective B2 blocker في الفارما
- اعتبروا انها مش موجودة الدكتور ما بده اياها Balanced BB
 - Lipophilic drug PM
 - Propranolol : L/NS
 - Metoprolol : L/ CS
 - Hydrophilic drug NAE ناي

- Nadolol : H/NS
- Atenolol : H/CS
- Esmolol : H/CS
- B1B = cardioselective BB

لما استخدم selective B1 B، رح اقلل او امنع حدوث ال Adverse effects of B2 B

- ما الها تاثير ع B2 الا بالجرعات الكبيرة و بالتالي ما بتعمل ال adverse effects of NS BB

*فيكون الها BC اقل، و VC اقل و بالتالي حدوث اقل لل peripheral vascular dz زي ال Raynaud's phenomena

*لو حصل للمريض attack of hypoglycemia بيفوقش منها بسرعة اذا كان ماخذ NS BB.

اما ال CS ما حيقل ال glycogenolysis في العضلات و الكبد، و بالتالي لما يصير hypoglycemia الجسم بقدر يعمل glycogenolysis و يزود الغلكوز و بالتالي عمل recovery لل hypoglycemia،
(اذا ما فهمت الفكرة اصبر لحد ما تخلص التلخيص)

- Vasodilator drugs 2 C

مش مهم تعرف اذا هما L او H ال BB تستخدم في علاج ال HT، و ال vasodilator BB من الادوية الي بنفضلها في علاج ال HT لانه اله mechanism اضافي عن الباقي .

Carvedilol = cardiac vessels dilator BB

شوفوا اختصار اسم الدواء و روقان الي مسميه و روقاني 😊 و بالاخير احنا بنيجي نحفظ car سيارة.

لانه اله a1 blocker effect فيعمل VD

Celiprolol

دوا غريب B1 blocker و agonist ع B2 فيعمل VD

القاعدة العامة انا BB هم **contraindication** في ال HF، بس في استثناء ل ٤ ادوية منهم ال carvedilol؟

لانه بيقلل ال remodeling و بالتالي بيقلل mortality rate شروط استخدامه : تكون حالته مستقرة mild or moderate في ال chronic مش ال acute و ما يكون في ال (3 or 4) end stage و يستخدم بجرعة صغيرة جدا، و يستخدم كمساعد لبقية الادوية مش لحاله زي ال diuretics و ال ACEI و Spironolactone. و لازم نعمل monitoring للمريض عشان لو صار اي مشكلة بالقلب نوقف ال BB

III-Beta Adrenoceptor Blockers (β Bs)

LOL

- β Bs antagonize the effects of catecholamines at β -adrenoceptors.

* **Different β s are distinguished by:**

1. Differences in lipid solubility.
2. Relative selectivity for 1 & 2 receptors.
3. Intrinsic sympathomimetic activity (ISA). **pindolol**
4. Membrane-stabilizing activity (MSA) **Propranolol**
5. Vasodilator effects

* Other Vasodilator Bs: **labetalol** & nebivolol

تابع للجدول الدكتور ركز ع ال labetalol انه ال a1 blocker effect و هو NS / L , زي ال carvedilol بس الفرق انه ال labetalol IV infusion فيستخدم في حالات ال emergency اما ال carvedilol oral .
ال β B مجموعة كبيرة جدا، فممكن نقسمها حسب ال PD :

1. ممكن تكون Vasodilator عن طريق:

- انها بتقلل α 1 كمان زي دوا اسمه **carvedilol** و دوا اسمه **labetalol**

- او بتزود ال NO release زي ال **Nebivolol**.

- او بتعمل (VD) B2 agonist و B1 antagonist زي ال **celiprolol**

2. ممكن بتقلل ال Na channels يعني تخلي ال membrane stable not

excitable, و تقلل ال impulse propagation ، مثلا تقلل ال sensory

(impulse (loss of sensation

يعني بنعتبره بشتغل ك local anesthesia

membrane Stabilizing activity = MSA

زي دوا اسمه **Propranolol**.

3. حسب ال selectivity ل nonselective بتشتغل ع β 1 و β 2 ، او selective

بتشتغل ع B1 بس.

قاعدة : فش ادوية بالفارما بتكون selective B2 blockers , ممكن يكون في مواد

كيميائية فالمعمل، اما كدواء لا.

فمجرد ما احكي B2 selective فانا قصدي against، ليش؟ لانه ما في B2 selective

blocker

4. في منهم partial agonist الهم Intrinsic sympathomimetic activity

((ISA

يعني هما non pure sympatholytic , مثل دواء ال **pindolol** بالبداية بعمل

stimulation لل β R و يحفز ال heart و بعدين يشتغل ك blocker بس تاثيره مش

قوي، فمثلا بعمل block على β 1 و يقلل ال heart rate بس مش قوي، بعمل block

على ال B2 و بعمل vasospasm و bronchospasm بس مش قوي

β Bs with ISA (initial stimulation then blocking of -receptors i.e.

partial agonist) induce less bradycardia, bronchospasm &

vasospasm.

*الدوا ال ISA دي ميزة لانه مش حيعمل bradycardia جامدة و مش حيدخل العيان في

heart block، و بتعمل BC اقل و VC اقل فبنستخدمها في بعض الأحيان..

او حسب ال PK ل lipophilic و hydrophilic و balanced بين الاتيين

	Lipophilic	Hydrophilic
Absorption	• Well absorbed	• Irregularly absorbed
First pass effect	• Extensive	• Less
Bioavailability	• Less	• More
Distribution	• More CNS penetration → more CNS side effects	• Less CNS penetration → less CNS side effects
Elimination	• Mainly hepatic → suitable in renal impairment.	• Mainly renal → suitable in hepatic impairment.
t_{1/2}	• Short t _{1/2} → frequent administration.	• Long t _{1/2} (except esmolol) → once/ day administration.

بشكل عام شو الفرق بين ال lipophilic و ال hydrophilic?

ال lipophilic ** الي يعدي حاجة يعدي كل حاجة **

ال membrane penetration قوي فبقدر يعدي ال BBB و يعمل CNS action فالها CNS Adverse effects, و ال oral absorption تاعه كويس ، و لكن اغلب الكمية الي امتصيتها حتتكسر بسرعة في ال liver، لانه ال extensive first pass metabolism فلازم نعطيه بجرعات كبيرة حتى يتغلب عالتكسير و كمية اكبر توصل الدم و تعمل اكشن، و بالتالي ال bioavailability ال قليلة (يعني الكمية الي بتوصل الدم من الدواء و ما تكسرت)، بصيرله elimination سريع في ال liver عن طريق ال hepatic enzyme (ما يعتمد عال kidney, منيح فالمرريض الي عنده renal dysfunction)، بما انه بتكسر و بصيرله elimination سريع فاله short t_{1/2} فالمرريض محتاج ياخذه اكثر من مرة باليوم frequently (و هاي عيب لانه المرريض يبطل ياخذه او بنسى ياخذه فبصير noncompliance)

انتبه : الدواء اذا كان lipophilic حيصيرله امتصاص كويس بس اغلبه حيثكسر بال liver فال BA ال قليلة. (بالجينيرال اخدنا من ضمن ال factor الي بتاثر عال BA هي ال 1st pass (metabolism)

ال hydrophilic

ال absorption تاعه بطي و irregular ما بقدر يعدي ال BBB ما اله CNS action ، ال first pass metabolism قليلة ، بالتالي ال bioavailability عالية ، بصيرله elimination في ال kidney (ما يعتمد عال liver , منيح فالمرريض الي عنده hepatic dysfunction)، بما انه بصيرله elimination بطي عن طريق ال kidney فاله long t_{1/2}, فالمرريض بياخده مرة فاليوم infrequently

في دوا اسمو (اسمو لول) **esmolol** مع انه hydrophilic الا انه very short t_{1/2} تقريبا 8 دقائق بس 😞😞😞؟ لانه بتكسر بانزيمات موجودة بالبلازما زي ال estrases

انتبه : الدواء اذا كان hydrophilic مش حيصيرله امتصاص كويس و ما حيثكسر بال liver فالكمية الي تم امتصاصها كلها تروح عالدماغ فال BA اله عالية.

* Pharmacokinetics of β -blockers

β Bs are classified according to their pharmacokinetics into 3 main groups:

lipophilic, hydrophilic & balanced (properties in between those of lipophilic & hydrophilic).

Esmolol is hydrophilic, yet it has a very short duration of action ($t_{1/2} = 8$ min) due to hydrolysis by plasma esterases.

Pharmacological Actions of β Bs

1. CVS Actions (3 Anti + VC)

2. non CVS Actions (RS [BC, \downarrow CA induced Mast cell stabilization] , EYE [\downarrow Aqueous secretion] , CNS [depression, \downarrow Tremor & \downarrow anxiety] , METABOLIC [\uparrow K, \downarrow lipolysis, \downarrow HDL/ LDL ratio, \downarrow insulin, \uparrow Glucose, \downarrow T3])

A. Cardiovascular Actions

1. **Antianginal effect:** improve imbalance between O₂ supply & demand. **B1 blocker action**

A. \downarrow O₂ demand:

- \downarrow HR & myocardial contractility.
- \downarrow BP.

عن طريق انه قلل ال CO

B. \uparrow O₂ supply:

- \uparrow coronary filling during diastole (by \downarrow HR \rightarrow \uparrow diastolic period).

بيعمل bradycardia بيقلل ال HR و بيزود ال diastolic time الي بيحصل فيه

coronary filling , فيزود ال O₂ supply للقلب

- Redistribution of coronary flow to subendocardial area.

بيعمل Shifting للدم من ال healthy area لل ischemic area

- كيف؟ لانه بيعمل VC in coronary arteries السليمة ، اما الي فيها

atherosclerosis صارت زي الماسورة الحديد ما بصيرلها VC ولا VD , فالدم

ينتقل من الشرايين السليمة للشريان المتصلب 😊

شو يعني Angina؟

Pain due to myocardial Ischemia.

اما لانه زاد ال demand (زاد ال heart function) او قل ال supply
(يعني dz coronary artery مثلا

* atherosclerosis : ال wall صار rigid not elastic يعني لا بصير فيه
relaxation و لا contraction, و ال lumen صار narrow) و هاي بنسميها
,stable Angina

* Vasospastic attack in coronary arteries

في الها تفسير انه المريض بكون عدد 1 alfa high number و لما يصير عنده
stress بزيد ال sympathetic و ال R a1 بتتحفز و بصير VC في ال coronary
arteries, و ال B2 بتحاول تعاكس ال action و تعمل VD فال BV ما بتسكر عالاخير
بس ال blood supply قل فحيعمل Ischemia . تسمى Vasospastic angina.
انتبه هون ال Wall سليم و لسا elastic يعني ممكن يصير فيه contraction و
relaxation

اذا اعطينا BB لمريض ال Angina شو حيعملوا؟

اول اشئ بيقل ال demand عن طريق انه بقل ال $\beta 1$ في ال SAN بيقل ال HR ، و
بيقل AV conduction, و بيقل myocardial Contractility و بالتالي بيقل ال
cardiac function و ال oxygen consumption, و بيقل ال COP يعني بيقل ال
BP.

و بيزود ال supply، كيف؟

قاعدة : كل ال arteries بصيرلهم filling خلال ال systolic phase الا ال coronary
arteries بصيرلهم filling بال diastolic phase .

بيقل ال HR يعني بيقل عدد الانقباضات بالدقيقة (بيقل ال systole) و بيزود فترة ال
diastole فيبوزود ال coronary filling.

و حتى خلال ال systole بيقل قوة الانقباض لانه -ve ionotropic يعني بيقل ال
conytractility ،

و بعمل relaxation in subendocardial branches that liable for Ischemia

- اذا كان vasospastic Angina, ما بنعطيه BB لانه حيققل B2 و يعمل more

vasospasm و occlusion في ال vessels و بالتالي انت منعت ال supply

كله ، طيب هاد اذا استخدمنا βB NS، هل بنفع نستخدم Selective $\beta 1B$ ؟ لا،

لانه ممكن يفقد ال selectivity و يشتغل ع ال B2.

قاعدة : ال selectivity بالادوية على ال receptors غير مطلقة.

لاحظوا انه اهم action في علاج ال angina هو تقليل ال HR يعني bradycardia (

يعني اذا في دواء BB بس ما بياثر ع ال HR منيح ما بنستخدمه)

2. Antiarrhythmic effect B1 blocker action

Block intrinsic sympathetic activity in slow fibres:

↓ SAN rate & AVN conduction.

Phase 4 slope → slow automaticity of sympathetically – induced
ectopic focus.

بيقل ال rate في ال SA node و ال conduction في ال AV node.
و بيقل ال

slope of phase 4 (slow diastolic Depolarizing)

ال specialized cells بالقلب, عندها phase 4 - الي بيقل ال RMP في اي AP -
بيكون unstable (مايل غير مستقيم عشان تسهل حدوث ال initial stimulation
لو حدها)

اما خلايا القلب العادية الطبيعية بكون الها stable RMP.

المشكلة في بعض حالات ال ischemia مثل MI و Digitalis toxicity, بزيد ال Na و
ال Ca في ال normal cells فبتتحول ل specialized cell عندها unstable RMP
, (يسمى slow diastolic depolarization, لانه الصوديوم و الكالسيوم influx للخلية
بكون بطيء). يوصل ال firing levels و يعمل beets اسرع و اقوى من ال
specialized cells الأصلية في القلب فتاخذ ال upper hand فتعمل arrhythmia
بأنواعها المختلفة مثلا supra ventricular tachycardia

اذا اعطينا BB لمريض ال arrhythmias شو حيعملوا؟

بتقل B1 R الي هي GsPCR, و بالتالي بيقل ال cAMP و PKA و ما بصير
phosphorylation لل Ca channels فيتضل مسكرة, قل الكالسيوم المسؤول عن
phase 0 فال slow fibers زي ال SAN و AVN و بالتالي بيقل ال Vmax, و يقلل
ال HR و AV conduction.

3. **Antihypertensive effect B1 & B2 blocker action**

مع انه ال BB بتعمل VC الا انه ما بتزيد الضغط, بالعكس بتعالجه ب 4 Mechanisms:

- **β1 blockade** (mainly)

- Suppress renin release (mainly)
- Negative inotropic & chronotropic effects.

لانه لما يقل B1 بيقل ال renin و بالتالي ال Ang 2 الي بعمل VC و بيقل ال
Aldosterone الي بعمل Na & water retention. و هاي اهم ميزة لل BB في علاج
الضغط.

هو بعمل 3 negative عالقلب فبيقل ال conytractility و ال HR و بيقل ال SV و ال
CO

- **β2 blockade**

- Central sympatholytic effect (block presynaptic β2 receptors in NTS)
- Peripheral sympatholytic effect (block presynaptic β2 receptors)

و يقلل Presynaptic stimulatory B2 in nucleus solitarius or Adrenergic neurons
(بتزود ال NE release).

فيقل ال NE و يقلل Sympathetic outflow

سبب اضافي انه B2 بتقل ال lipolysis (غداء القلب) الي بتستهلك طاقة اكثر من ال
glycolysis

- Resetting of baroreceptors.

من ضمن الحاجات الي بتعمل Regulation لل BP ال paroR الموجودة في ال Carotid Artery و الي بتحس بال stretch نتيجة زيادة الضغط فتبعث stimulation لل vagal nucleus in brain stem الي حكينا انها cardiac inhibitory center حتى تعمل reflex bradycardia.

- بيكون الها threshold معين زي اي R، بس عند مرضى ال chronic HT بصير عندهم نوع من التكيف لل R و بصيرله sitting to higher threshold يعني ما يستجيب للزيادة في ال BP و لا يعمل reflex bradycardia بدل ما كانت ال R تشعر بزيادة ال BP عن 120/80 بتصير تستجيب مثلا ع 140/90.
- ال BB بترجع ال receptor threshold لطبيعته بحيث يستجيب للزيادة في ال BP بشكل طبيعي و يعمل ال reflex bradycardia ك compensatory mechanism تعمل (resetting of baroreceptors)

- Some β -blockers are vasodilators.

بعض ال BB بتكون Vasodilator فهاد يساعد بعلاج الضغط
 4 Vasodilator β B = 2 NS β B & α 1 blocker (carvedilol, labetalol) +2
 CS β 1B (Nebivolol, celiprolol)

سؤال بالامتحان : بجيبك مجموعة من ال Action و بحكيك اي واحد منهم بنستفيد فيه
 علاج ال HT

حسب الدوا طبعا اذا كان propranolol هو NS يعني كل ال action الي فوق صح بس ما اله VD. effects
 اذا كان carvedilol كله صح
 اذا كان cardioselective زي ال Atenolol(H) و ال metoprolol (L) ، ما اله تاثير عال B2 ولا VD effect , فالنقطك الاولى و الثالثة صح بس

4. Vasoconstriction VC (unopposed α 1 actions)

سبب ال VC ???

- In ciliary vessels \rightarrow \downarrow aqueous humor production \rightarrow \downarrow IOP.
 (+ blockade of β 2 in ciliary epithelium \rightarrow \downarrow cAMP \rightarrow \downarrow aqueous humor production)
- ال B2 receptor هو GsPCR, فيحفز ال AC فيزود ال cAMP, موجود في ال Ciliary epithelium و بيزود ال Aqueous humor formation و بالتاي لما اقل ال B2 يحصل العكس و يقلل ال formation و كمان عشان ال α 1 R مش مقفولة فال NE يشتغل عليها و يحصل VC يقلل ال formation كمان و عشان هيك بنستخدم BB في علاج ال glaucoma
- In mesenteric vessels \rightarrow \downarrow hepatic blood flow.
 فلو المريض عنده hepatic bleeding نتيجة ال cirrhosis, ممكن استخدمه.

- In skeletal muscles → ↓ blood flow during exercise → ↓ work capacity.

بعمل fatigue و شد عضلي

B. Non-cardiovascular Actions

1. Respiratory: bronchoconstriction - inhibit CA induced mast cell stabilization.

في ال bronchi في B2 تعمل BD و M2 تعمل BC. تذكر انه ال Catecholamine بعمل mast cell stabilization ال فيقلل ال histamine release.

- لو واحد عنده asthma, ال NS BB حثزود حدوث ال attack

2. Metabolic

- Inhibit CA-induced glycogenolysis → delay recovery from hypoglycemia in diabetic patient type 1

لما يقلل B2 حيققل ال glycogenolysis يعني يقلل الغلوكوز، و يقلل ال insulin release.

** عند مريض ال DM1 ما في انسولين اصلا، فيياخذ انسولين من برا فيقلل الغلوكوز في الدم و كرد فعل من الجسم نتيجة نقصان الغلوكوز بيزود افراز ال NE فيبشتغل عال B2 و يعمل ال glycogenolysis و يزود الغلوكوز لل normal و يشتغل عال B1 فييزود ال HR و بيعمل tremor (اعراض نقص السكر) فياكل المريض اي حاجة حلوة عشان ما يصير عنده غيبوبة سكر.

و بالتالي هيك الجسم عمل Recovery لل Hypoglycemia.

** طيب اذا مريض DM1 ماخذ NS BB، شو حيصير؟ الانسولين حيققل السكر الجسم حيعمل رد فعل عشان يزود ال NE release (بس نتذكر انه ال BB قللت ال sympathetic outflow يعني ال NE release) طيب الكمية الي صرلها ال release حثروح تشتغل ع ال receptors تلاقيها مقفولة، فلا الجسم حيعمل glycogenolysis, ولا المريض حبس باعراض ال Hypoglycemia فالمرريض ممكن يدخل ب silent coma

و بالتالي ال BB mask S&S of Hypoglycemia و عملت delay لل recovery من ال Hypoglycemia.

- Inhibit CA-induced lipolysis.

تحدث مع ال CS بس

- ↑ Plasma TG (↑ VLDL) - ↓ HDL (↓ HDL/LDL ratio).

لخبطة بال lipid، يزود الوحش و يقلل الحلو. و مع هيك قلنا انه بنستخدم ال BB في ال Angina الي سببها atherosclerosis in coronary arteries, كيف؟ عادي اعطي مع ال BB دوا STATIN يربط ال lipid الي ال BB خربه.

لانه ال BB يعتبر life saving in IHD.

- ↓ Insulin release.

مسؤول عنها B2 R، فيحدث في ال NS BB بس

- ↑ Plasma K⁺ during exercise (inhibit uptake by liver).

HYPERKALEMIA

B1B = inhibit renin = no K loss

B2B = inhibit Na K pump = no K uptake

- Inhibit conversion of T4 → T3.

ال thyroid gland بتفرز ال T4 و بعدين بيتحول ل T3 الي هو more active
فبنستخدم BB في علاج ال Hyperthyroidism, لانه حنقل ال active T3 فيقل ال
potency of thyroid hormones الي بتزود ال sensitivity of CA في القلب، فال
BB تعتبر cardioprotective لهدول المرضى،

3. **CNS**: CNS depression (lipophilic B) - anxiolytics(anti anxiety) .

من وظائف ال NE بالدماغ انه Antidepressant و يبساعد على ال alertness, فاذا
قل بيحصل العكس.

4. **Eye** : VC in ciliary blood vessels = ↓ formation of aqueous humor.

Therapeutic Uses

1. 2ry to **β1 blockade**

كل ال BB سواء selective او non selective

a. **Hypertension** (-renin, - CoP, - Sympathetic, paroR resting, VD[some BB])

b. **Angina pectoris**: **except** vasospastic angina → ↑vasospasm.

في لنواع من ال angina :

classical angina بتحصل مع المجهود، في unstable angina

في vasospastic angina سببها حدوث spasm في ال coronary arteries فلو

خذ BB يحصل Sever attack

c. **Myocardial infarction** (**prophylactic** & in acute phase → ↓ infarct size & mortality).

اي دوا يستخدم في ال angina يمكن استخدامه في ال MI,

لما يصير في منطقة بالقلب infarction (ماتت خلاص فلا نستطيع ان نُحيي هذه المنطقة بعد

موتها) ، و المنطقة الي حولها بكون فيها Ischemia ، فهدفنا انه ال ischemic area

ما يصير في infarction و نوصلها blood supply كافي حتى نحد من زيادة حجم ال

infarcted area، و نقل من ال arrhythmias الي حكينا كيف ممكن تصير في ال

ischemic area.

سبب الوفاة في ال MI؟ زيادة حجمها و ال Arrhythmias، و ال BB قللهم الاتنين يعني

بيقل ال MORTALITY 🏆

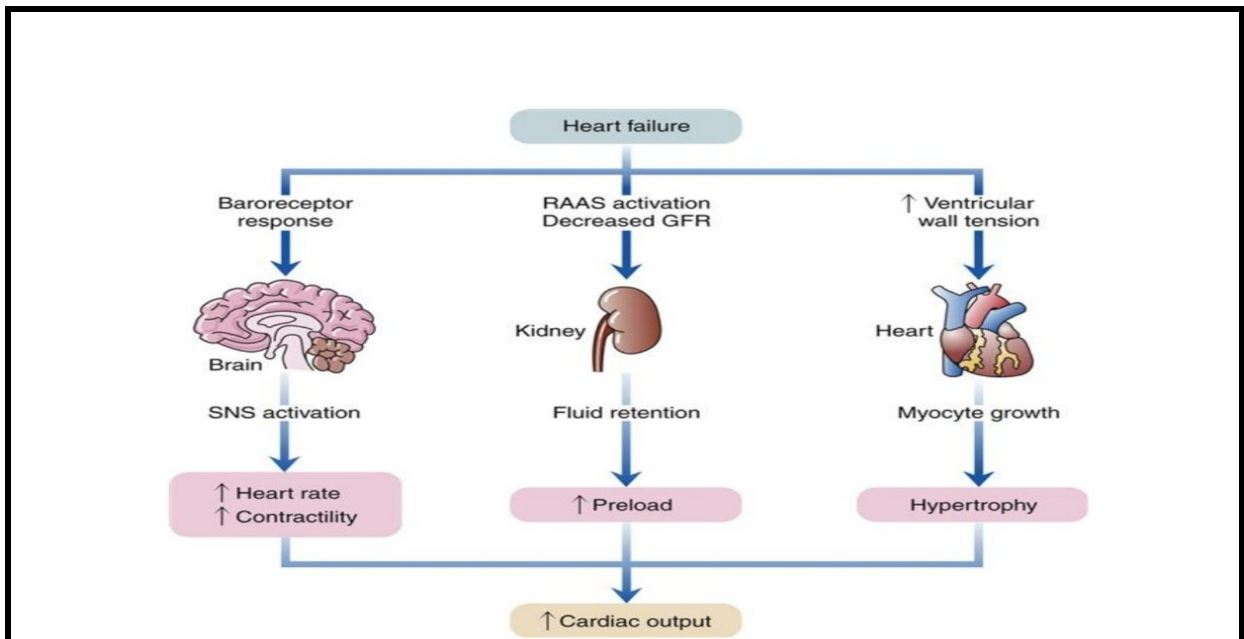
d. Arrhythmias.

e. Heart failure: low doses of carvedilol, metoprolol, bisoprolol & nebivolol.

صدمة 🤖، احنا بنعرف انه اي دوا بيزود ال CONTRACTILITY يستخدم لعلاج ال HF زي ما حكينا عن ال DA و ال dobutamine لانهم B1 agonist. اما كيف يستخدم في علاج ال HF و يعتبر **contraindication** بال HF? في ال HF: جزء من القلب مش قادر يعمل contraction و يشتغل as a pump, و بالتالي انا ما بدي اعطيه BB بجرعات كبيرة حتى ما يقله ال Contractility اكثر و يزود الحالة سوء.

فاحنا بنعطي some BB بجرعة قليلة حتى يقل ال load عالقلب لانه تعبان، و يقل ال protective mechanism الي بيعملها الجسم ال homeostasis حلوة بالفسيولوجي لما يكون الوضع طبيعي، اما مش حلوة بالفارما فبدنا نقلل ضررها (شوفوا الصورة لو احد عنده HF: ال BP بيقل فال paroreceptors تعمل inhibition لل vagal nucleus فالجسم يعمل reflex tachycardia, و بيحفز ال sympathetic يعمل VC فيزود ال afterload عالقلب, و بيحفز ال renin و ال Aldosterone حتي يزود ال Na water retention و يزود ال preload عالheart.

فاحنا بنعطي BB بجرعة صغيرة حتى نقلل ال Preload و ال afterload عالقلب، لانه القلب تعبان بدنناش نتعبه اكثر فهمتوا علي؟ 😊 بالاضافة للادوية الاخرى لعلاج ال HF من الاخر ال BB ما بتاثر عال Contractility الا اذا كانت الجرعة therapeutic, فال HF بنعطي ربع القرص تقريبا فما بياثر عال Contractility.



f. Hyperthyroidism & thyrotoxic crisis (propranolol):

cardio-protective,

inhibit T4-T3 conversion & improve anxiety & tremors.

مريض بزيد عنده افراز ال T4 و بيتحول لل T3 ، و ال T3 بيزود ال sensitivity of ال B1 & B2 , ع ال B1 يعمل palpitation و tachycardia و Arrhythmias و يزود ال Contractility و Angina .

ع ال B 2 يزود ال sympathetic outflows فيعمل tremor و anxiety فال BB تقفل ال B1 و تقفل مشاكل القلب يعني Cardioprotective , و تقفل ال B2 فتقفل ال tremor و ال anxiety

g. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy HOCM: ↓ outflow resistance by relaxing hypertrophied septum.

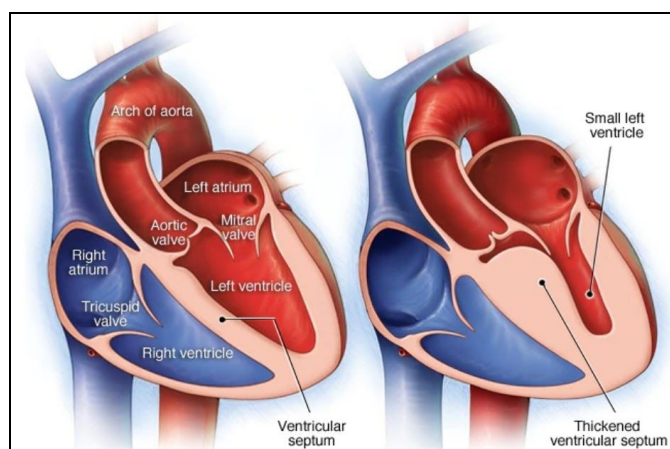
idiopathic hypertrophic subaortic stenosis.

المريض بكون عنده thickening في ال septum ، فيحصل obstruction لل aortic valve لما يصير contraction ، فيقلل ال COP

ال BB حتقفل ال Contraction during systolic phase فتحتمل relaxation و بنقل ال HR فبتزود ال Diastolic phase فيزود ال end diastolic volume و بيزود ال venous return

اكيد ما بستخدمه دوا بيتاخذ IV infusion لانه المرض chronic .

end diastolic volume is the amount of blood in a ventricle immediately before the contraction, at the end of diastole



2. Try to **β2 blockade**

لازم الادوية تكون non selective BB

a. Open-angle glaucoma (timolol & betaxolol)

ما له علاقة بال miosis و ال mydriasis (نتذكر ال M3 بتعمل miosis ، و a1 بتعمل mydriasis) ال BB ما بتشتغل زي ال Atropine و ال cholinergic agonist . عال miosis و ال mydriasis

ال BB بتقلل ال formation عن طريق VC 1 unopposed alfa و عن طريق انه قفلنا ال B2 الموجودة في ال ciliary epithelial فقللت ال cAMP و كمان ال FORMATION

في ال ciliary body في beta2 R بتعمل VD ، فاذا قفلناها حيصير VC و بالتالي حيقفل تكوين ال Aqueous humor و يقلل ال IOP ، فيستخدم في علاج ال

Aqueous formation ال يكون ال Open angle (chronic simple) glaucoma فيها عالي و ال drainage سليم لانه ال angle سليمة .

لازم نستخدم BB يكون NS عشان يعمل Block للB2, و Lipophilic عشان يقدر يدخل من ال conjunctiva.

المواصفات تتطبق ع ال propranolol بس ما بينفع نستخدمه 😊 ليش ? لانه MSA بيقفل ال Na channel و بالتالي حيعمل loss of sensation in cornea و loss of corneal reflex

(ال corneal reflex عبارة عن Closure reflex بيحدث بالعين اول ما نلمسها، نوع من انواع ال protective Mechanism الي العين بتحمي في حالها من اي موثر خارجي و حتى ما يصير ulcer و مشاكل غيرها) و بالتالي اكيد انا ما رح اعطي المريض دواء يعالجه ال glaucoma و يعمله ulcer (" فالشرط الثالث انه الدواء ما يكون اله MSA زي ادوية (تيمو و بيكاتشو) Timolol و

betaxolol.

β Bs with MSA (local anesthetic effect due to Na⁺channel blockade) → corneal anesthesia.

In glaucoma, β Bs without MSA e.g. timolol & betaxolol are used instead

b. Prophylactic in oesophageal varices: non-selective β Bs reduce portal blood flow by: splanchnic vasoconstriction (β 2 block) - ↓COP (β 1block).

عندهم portal HT فيتكون Porto systemic shunt مع ال esophageal Vain فبصير Congestion و dilation فيها و تسمى دوالي المريء، الخطورة اذا صار Rupture في Esophageal varices ممكن من اي اشي زي الاكل او غيره، حيصير bleeding و Hematemesis is the vomiting of blood و يموت المريض، فبنعطي لها المريض BB حتى يمنع ال VD B2 و يحدث a1 VC, و لانه بشتغل ع B1 فيقلل ال COP فيقلل ال volume

c. Prophylaxis of migraine

i. ↓ NE release which triggers attack.

ii. Vasoconstriction of extracranial blood vessels. الدكتور حكا مش مهم ال. الشرح للفهم mechanism

الصداع النصفي : سببه زيادة ال NE release centrally فيعمل Intracranial VC فيزود ال metabolites الي حتعمل extracranial VD فيحدث الصداع.

فبدنا دوا يقلل ال release من خلال انه ياتر ع ال presynaptic R و كمان يعمل extracranial VC

لازم نعطيه ادوية تقلل ال metabolites !!

- Alfa 2 against (clonidine)
- NS Beta blocker (propranolol)

d. Essential tremors.

نتيجة انه قفلت ال peripheral B2 الي كانت عاملة VD و مزودة ال glycogenolysis في ال skeletal ms يعني ال action مو central دايمًا عنده tremor و سببه مش معروف

3. Try to **α blockade** (labetalol; of choice)

حكينا ال labetalol VD الـ α blocker و هو NS و L بناخده IVI في حالات ال emergency

a. Acute dissecting aortic aneurysm

Powerful antihypertensive due to combined α & β blocking effects

↓dissection while awaiting surgery.

- blood from the vessel lumen tracks between the two inner layers, the intima and the tunica media.
- People with AD often have a history of high blood pressure
- Prevention is by blood pressure control

فبدنا دوا قوي يقلل ال BP حتى ما يصير Rupture

b. Pheochromocytoma

If propranolol is used it should be preceded by an α - blocker to avoid

marked \uparrow BP due to unopposed α -action after β -blockade.

في ال pheochromocytoma يمكن استخدام α blocker + β blocker، و ال labetalol يفضل استخدامه لانه بجمع ال 2 actions

4. Try to **CNS effects**:

Social anxiety disorder

لانه ال sympathetic على ال CNS هو stimulant

يعني الشخص الي بتوتر و بقلق في المقابلات (طلاب الكليكال بياخذوا منه قبل امتحان ال اورال 😊) لازم يكون دوا lipophilic

Adverse effects, contraindications & precautions

1. Due to **β_1 blockade**

- Bradycardia - heart Block.

- Heart failure (may be precipitated with high dose)

لانه بيقل ال Contractility

- Hypotension (more severe with **vasodilator β Bs**).

خاصة اذا كان الها VD action حتعمل hypotension

و كان لو كانت B1 B selective و اعطيتها بجرعات كبيرة حتقلل ال COP و تعمل hypotension

- Hypertriglyceridaemia.

لانه بتاثر عال lipid profile بتزود ال LDL و بتقلل ال HDL

- Mask warning symptoms of hypoglycemic coma (tachycardia & sweating)

زي ما حكينا مريض السكري لما يجيله hypoglycemia الجسم يعمل compensatory mechanism و يجيله حاجة اسما warning symptoms يحس زيادة في ضربات القلب و يزيد ال sweating فيياكل اي حاجة حلوة على طول عشان يزود الغلوكوز اذا ماخذ BB فال HR الي بنتبه المريض مش حتحصل فيدخل بال Hypoglycemic coma لانه فش symptoms بتحذره، و كمان ال recovery بتاع بيقل بيكون بطي لانه ال glycogenolysis مش حيحصل.

2. Due to **β_2 blockade**

اذا كانت الادوية non selective

- Cold extremities, fatigue & Claudications (CI in peripheral vascular disease & vasospastic angina).

لانه بعمل VC بالاطراف يعني فش دم كثير بيوصلها فبتكون باردة cold sensation و بيشعر بالتعب لانه الدم الواصل لل skeletal ms بيقل و skeletal ms spasm فيقدرش يوقف كثير

- Bronchospasm (**CI in asthma**).

- Prolongation of insulin-induced hypoglycemia.

- Hyperkalemia in susceptible patients (e.g. renal impairment & diabetes).

3. **CNS effects**: nightmares & depression.

اذا كان الدوا lipophilic بيحلم بكوابيس و بكتتب

Beta blockers decrease nocturnal melatonin release. Beta blockers, particularly lipophilic beta blockers (such as metoprolol and propranolol), are associated with vivid dreams and nightmares.

4. Other adverse effects

i. **Abrupt cessation** → rebound angina & arrhythmias in ischemic heart disease (due to up regulation of β receptors; less severe with β Bs with ISA) → **gradual withdrawal**.

لو وقفها فجأة يحصل rebound angina

لانه لما تقفل ال Beta R حتعمل upregulation, فلما توقف الدوا فش اشئ يقفل ال B الي عددها زاد فبرتب فيها ال Endogenous CA و يزود ال action تااعها

ii. **Sexual dysfunction** (impotence may be due to VC and ↓ blood pressure in erectile tissue of penis).

لانه بعمل VC فال erection مش كويس فيحصل sexual dysfunction

Specific beta adrenoceptor antagonists

Esmolol

- It is an **ultra-short-acting β_1 -selective** adrenoceptor antagonist.
- **Hydrophilic** but has a short $t_{1/2}$ (8 minutes) due to hydrolysis by plasma esterases.

- **Useful in Arrhythmias** (supraventricular & due to thyrotoxicosis), perioperative hypertension, myocardial ischemia in acutely ill patients. مو مطلوب.

Labetalol

- Selective alfa 1 & Nonselective BB.
- **Used in most hyperetensive emergencies**

Pheochromocytoma, clonidine rebound, cheese Rx

- Used in hypertension during pregnancy & labor (pre-eclampsia) تسمم الحمل.

Carvedilol

alfa 1-selective blocker & Nonselective β B → vasodilator β B.

Beneficial in **chronic heart failure** →

i. ↓ Oxygen free radical → antioxidant.

اله تاثير اضافي انه antioxidant فيبقل ال proliferation و ال hypertrophy و بيققل ال mortality rate

ii. Inhibits vascular smooth muscle mitogenesis

Drugs of glaucoma غير مطلوبة 🧑🏻‍🤝‍🧑🏻‍🤝‍🧑🏻‍🤝‍🧑🏻

Uses? اعادة?

IHD (Angina, infarction)

Arrhythmias (supraventricular tachycardia with HT)

Thyrotoxicosis (hyperthyroidism, crisis) = NS / L / propranolol

HOCM (not labetalol - IVI)

HF low dose / MBC N

Open angle glaucoma = NS / L { timo , betaxo } (not propranolol - MSA + Loss of sensation in cornea & loss of corneal reflex)

Prophylactic (not tt) in esophageal varices? To avoid its rupture & fatal bleeding. = NS / L / propranolol

Migraine prophylaxis to avoid attack = NS / L / propranolol

Essential tremor propranolol

Cases

* مريض عنده renal failure ، بتعطيه lipophilic ولا lipophobic drug ؟

* مريض عنده liver dz , بتعطيه lipophilic ولا lipophobic ؟

Note :Which of the following drugs is used in cases of beta blocker overdose?

Glucagon is used as an antidote to beta blocker overdose for two reasons: it increases cardiac contractions and decreases renal vascular resistance.

Q1) Which of the following is correct regarding β -blockers?

A- β -Blockers decrease peripheral resistance by causing vasorelaxation.

B- β -Blockers may cause orthostatic hypotension.

C- Treatment with β -blockers should not be stopped abruptly.

D- Cardioselective β -blockers worsen asthma.

Q2) The Optometrist diagnose the patient with glaucoma ,Which of the following drugs is commonly used topically in the treatment of glaucoma?

A- Atropine. B- Timolol. C- Tropicamide. D- Propranolol

Q3) Which of the following is correct regarding carvedilol ?

A- Carvedilol is a cardioselective β -blocker.

B- Carvedilol is safe for use in asthma patients.

C- Carvedilol has α -blocking activity.

D- Carvedilol is contraindicated in the treatment of stable chronic heart failure.

Q4) A β -blocker was prescribed for hypertension in a female asthma patient. After about a week of treatment, the asthma attacks got worse, and the patient was asked to stop taking the β -blocker. Which of the following β -blockers would you suggest as an alternative in this patient that is less likely to worsen her asthma?

A- Propranolol. B- Metoprolol. C- Labetalol. D-Carvedilol.

Q5) Which of the following beta blockers also has additional alpha-blocking activity?

A-Nadolol B-Pindolol. C- Labetalol. D-Esmolol

Q6) A 40 years old female which is diabetic and asthmatic patient comes to the hospital with chest pain, unable to sleep unless use 3 pillows and edema in her leg and ankle, after the investigation the diagnosis was heart failure, which one of beta-blocker the doctor will use to treat her:

A- Propranolol. B- Timolol. C- Metoprolol. D- Labetalol.

Q7) A 30 years old pregnant woman comes to the emergency with sever hypertension, what is the best choice to treat her high pressure ?

A- Carvedilol. B-Propranolol. C- Bisoprolol. D- Labetalol.

Q8) A Beta blockers – aside from their cardiovascular benefits – are also used in the treatment of which condition?

A- Reynaud's phenomenon. B- Glaucoma. C- Asthma. D- Gout.

Q9) which one of beta-blockers can be used for migraine prophylaxis ?

A- Propranolol. B- Timolol. C- Carvedilol. D-Esmolol.

Q10) Which one of the of the following drugs also works as an antioxidant?

A- Bisoprolol. B- Timolol. C- Carvedilol. D- Atenolol.

Q11) A patient came to the clinic complaining of tachycardia, tremors, and sweating when he goes on stage. Which one of the following beta blockers would you prescribe?

A- Labetalol. B- Propanolol. C- Timolol. D- Atenolol

Q12) Which of the following beta blockers has an intrinsic sympathomimetic activity effect?

A- Atenolol. B- Carvedilol. C- Propanolol. D- Pindolol

Q13) Which one of the following is NOT correct regarding of Propranolol ?

A- ISA effect. B- quinidine-like. C- Non-selective D- Local anesthetic effect.

T or F??

- Beta blockers reduce anxiety
- Beta blockers cause hypoglycaemia
- Beta blockers only act at β_1 receptors
- Beta blockers cause a decrease in renin secretion
- Beta blockers are contraindicated in asthma
- Beta-1 receptors are found in the heart and kidney, whereas beta-2 receptors are found in the lungs, gastrointestinal tract, vascular smooth muscle, and skeletal muscle
- Half-lives of hydrophilic beta blockers tend to be longer than their lipophilic counterparts.
- Beta blockers decrease nocturnal melatonin release, thereby contributing to sleep disturbances.

Done by : BalQees Hassan

دعواتكم 🤝 و اي سؤال انا بالخدمة 📖