Group

Sana'a University

دفعة 33 طب بشري

Dr. A.M Fouda
Lectures

ANS
GIT

- ANS :- it's the divission of the nerves sys. concerned with regulation of autonomic functions.
- It's divisions :- a) sympathatic b) parasympathatic
- system :- 1- higher center 2- Nerves 3- chemical transmitters 4- Receptor
* High centers :- a) Medulla b) hypothalamus c) Retrcular formation d) Cortex
# Most internal organs are "dual supply" [sympathatic & parasympathatic]
# Autonomic nerve supply relay to (ganglia) : collection of neurons ! ganglia → control :(+ or - the signals)
# In parasympathatic the ganglia ⇒ close to organ
# In sympathatic " " ⇒ paravertebral
# The drugs may works in :- ① nerve ending (S or P) ② Receptors ③ parasympathatic ganglia
→ Most organs receive dual supply : in some case one of them takes the overhand from the other or they may equalize e.g : (sym : 50 - para 50), (sym. : 80 - para : 20), etc.
→ Some Organs receive single supply as :- ① suprarenal gland ② sweet gland ③ B.Vs
The organs dose not have all types of receptors but mostly there are One receptor " pre-dominant "
MAchR :- The fastest receptor that can responce to ACh.
Cholinergic receptors :- M receptors : $M_{1,2,3}$
Adrenergic receptors :- α_1, α_2, B_1, B_2, B_3
More than 99% of the receptors presnce inside the heart :- B_1

⇒ Bradycardia (para..)	⇒ Tachycardia (sym.)
++ : Block M2 receptor	++ : Block B_1 receptor
. activate B receptor	. activate M2 receptor

Q :- How can we control the Autonomic system ?
1- higher center 2- Nerve ending 3- Receptor (more selective)
ganglion blockers ... non-selective = non-specific
Fate of transmitter :- breakdown by cholinesterase enz. (ChE)
→ ChE :- 1) true (acetyl chE) → specific (just breaks Ach)
2) pseudo (butyl chE) → non-specific (breaks Ach + heroin cocaine, ... etc. [its presence in Liver, plasma]
⇒ true :- CNS, RBCs + essential for Life unlike pseudo

• Fate of chatecholamine (epinephrine + norepinephrine) :- reuptake 80 % ،
20 % → breaks by MAO enz. + COMT

Reserpine drug :- MoA :-

يمنع ال NA من الدخول إلى vessels وبالتالي يتراكم في السيتوبلازم ويتكسر بواسطة
ال MAO & COMT enz. ويتحول كنواتج :- ① metanephrine ② VMA

→ Normal rng of catecholamine in the blood :- 10 ng/L
* the stress ↑ this rng (x 10 ⇒ 100 ng/L .
* Adrenaline ampule (inj.) ⇒ ↑ the rng to 100 ng/L
* phenochromocytoma (suprarenal gland tumor)

phenochromocytoma :- unilateral tumor [in 90 % of cases it's penign] & it's origin ⇒ anterochromatine cells .

nAch receptors :- a) neural → ganglia b) muscular → muscles
(a + b) are Ion channel , they differ from the other receptors in the tissue (M1 , M2 , M3) in structure & function !

The 3rd division of ANS is :- ENS of intestine ★(mcq)

⇒ NANC (non-adrenergic non-cholinergic) transmitters :- ATp - purines
Angiotensin - histamine - serotonin - No - etc -
it's receptors → regulation function to 1ry transmitter (ACh)

-✳- Adrenergic receptors :-

- كل ال adrenergic receptor عبارة عن Gprotien ونجد أن غالبية ال receptors في الجسم هي عبارة عن Gprotien بنسبة ٧٠ % , وله ثلاثة أنواع :-
1- stimulatory 2- Inhibitory 3- Gq

Types of adrenergic receptors :-

① α_1 :- (ABC) subdivide
a - Blood vessels :- if st. → V.C [Precisely $\alpha_1 A$]
b - Uterus :- contraction * لكن ليس لدرجة أن يسبب الإجهاض "apportion"
c - eye :- mydriasis (α_1)
d - Urinary & GIT :-
1- wall → relaxation 2- sphincter → contraction ($\alpha_1 A$, $\alpha_1 D$)
e - Sweat gland :- In for head & palm

α_2 :- ABC subdivide

- mostly in presynaptic (nerve terminal)
- nerve terminal regulation
- α_2 always opposite α_1 and it's always inhibitory ↓ NA

B_1 :- Cardiac B_1 :-

1- ↑ all cardiac properties : HR, Contractility, ... etc
* إذا جاء المريض وكان يشتكي من خفقة في النبض أو Tachycardia ممكن يكون السبب هو B_1، والحل الأنسب هو أن نعطي B_1 blockers
2- Kidney : secreat Renin
3- Lypocyte ↔ adepocyte { overhand لكن بكميات قليلة لأن الـ B_3 سنذكره لاحقاً في الـ }

B_2 :-

- في حالة الخطر تساعد على الجري وأثناء الجري نحتاج لـ :- ① SK.m : تقوم الـ B_2 بعمل V.D للـ skin vessels حتى يكثر الدم في العضلة ويسهل ذلك عملية الجري وآلية ذلك كالتالي :- B_2 تحفز إستجابة الـ nAchR للـ Ach بشكل أفضل من المعتاد أي أنها تقوم بعمل facilitation في الـ neuro muscular transmittion
← أيضاً تقوم B_2 بإدخال K^+ إلى العضلات ← action potential
وهذا يسبب إنقباض العضلات بسهولة ودون أية مشاكل لكن خلال ذلك يحدث نقص في نسبة الـ K في الدم ← hypokalemia (SE)

Shortly :-

1- V.D of sk.m (blood vessels).
2- Facilitation of neuromuscular transmittion.
3- ↑ the storage of K^+ inside the muscle from the blood.
4- ↑ glucose in Blood from the Liver.
5- Bronchodilatation.
6- Secreat aqueous humour.
7- Relaxation of uterus during dangrous to avoid apportion.

N.B ← تقريباً كل وظائف B_2 مفيده عدا شيء واحد أنها ممكن أن تسبب Tremors أثناء قيامها بالـ facilitation

B_3 :-

← نستطيع القول بأن B_3 هي نوع من B_2 !! وهي موجودة بشكل كبير في الـ adipose tissue وإذا اشتغلت ← Lipolysis

N.B :- لا يوجد B_3 agonist ← because it dosn't uniformally distriputed all over the body.

Adrenergic receptor :-

- أي دواء يحفز ($\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2, \beta_3$) تسميه sympathomimatic سواء قام بتنشيطها بشكل كامل أو بعض منها فقط ...

Sympathomimatic :-

1- MOA :- [a] Direct :- * اذا كان الدواء يتبع الـ α في الـ n. ending

[b] Indirect :- Direct sympathomimatic يعمل مباشر تسميه

* إذا كان عمله : release for NA from n. ending أو أنه قام بتثبيط الـ MAO enz. Indirect sympathomimatic تسميه

* Chemical :-

[A] Catecholamine :- 1- not absorped orally 2- Can pass BBB
3- MAO & COMT 4- short duration

[B] Noncatecholamine.

* Drugs :-

[*] prototybe :- the most important drug of all familly is :-

Adrenaline = (Epinephrine) :-

- it's the chemical transmitter inside the sympathetic sys.
- Origin :- suprarenal gland → (natural)

→ Chemical :-

1- Natural catecholamine 2. Contain catechol ring.

⇒ pharmacokinetics :-

a- absorption :- ① not orally absorption ② Skin absorption Slugish "few → VC
③ opthalmic absorption (could be but rare) ④ Inhalation

b- Distnpution :- ① Can pass BBB so it don't reach to CNS

c- Metabolism :- يتكسر بواسطة الـ MAO & COMT enz. ويتم ذلك خلال دقائق

d- Excretion :- a) metanephrine b) VMA

حُقنة الإبينالين تؤخذ SC أو عضلة IM وفي حالات I.V لكن هنالك خطر كبير لأنها قد تسبب مشاكل في القلب ← Ventricular fibrillation

* MOA :-

*تأثير الـ adrenaline متساوٍ على كل الـ receptors عدا الـ α_2 !؟
لأنه " presynaptic " لذلك لا يستطيع الوصول إليها أي أن جرعته
لا تكون كافيه للوصول لمنطقة الـ (presynaptic) .

$\alpha_1 \rightarrow Gq \rightarrow Ip_3 \rightarrow Ca^{++}$
$B \rightarrow \uparrow cAMP \rightarrow$ activates " protien kinase " } " molecular mechanism "

س/ ماهي آلية عمل الـ adrenaline !؟

* Effects :-

1. Blood pressure :- according to dose !!
   → Ampule or ½ → ↑ systole , ↓ diastole
   → more than therapeutic dose :- (large dose) :- ↑ systole , ↑ diastole *why?
   * because α → (predominante) → generlize the V.C → ↑ diastolic Bp .

2. Heart :- ① ↑ HR ↑ contractility ② arrthmia (vf)

3. bronchi → B_2 → Bronchodilatation

4. CNS → No effect because it dosn't pass BBB !

5. eye → B_2 → secreat aqueous humour in case of Glucoma .

* Uses :- in emergency :-

1. Acute anaphelatic chock * the best rout of administration of Ad. in case of Anaphlactic chock ? I.M
2. Acute bronchospasm .
3. Cardiac arrest .
4. Local anasthesia → V.C → ↓ Bleeding + long duration of local anasthesia ...

* SE :-

1- ↑↑↑ hypertension → cerebral hemorrhage
2- Tremors
3- Tachycardia → arrhythmia → V.F
4- Acute heart failure
5- " pulmonary edema
6- gangrene of fingers.

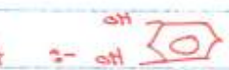
Q:- The most dangrous adverse effect of epinephrine injection is?
arrhythmia & V.F

* Contraind Indication :-

1- Hypertension
2- Cardiovascular problems
3- Large dose with Local anasthesia
4- Cardiac outflow obstruction (Coo)
5- thyperthyrodism (sympathetic over activity)

Direct acting sympathomimatics

2- NA 3- Dopamine 4- B_2 agonist → selective / → non- // 5- Daputamine
6- α agonist 7- Dopamine receptor agonist ...

#2 NA :-  :-

1- catecholamine 2. not absorped orally 3- dos'nt pass BBB
4- Not exposure to air

→ NA :-

[α_1 , α_2 , α_3] but 90 % ⇒ (α_1) ⇒ V.C → the main effect of epinephrine vc.

- B_1 :- 10 % ⇒ NA when given → α_1 , B_1 "short

- very short acting

Uses :-

1- V.C (acute hypotension state)!
2- we don't give it injection direct, SC, orally → The only rout is :- intravenous infusion! Q:- why?
→ answer :- VC → tissue necrosis !!
← لازم نقيس الضغط للمريض أثناء إعطاء المغذيه ؟! لأنها ممكن تسبب ↑Bp مفاجأة وحادة شديدة ← * cerebral hemorrhage *
3. Baroreflex → (vagus n.) :-
أي سبب ↑↑ الضغط مفاجأة لازم يرسل إلى الدماغ ويقوم بعمل : reflex bradycardia
→ Atropine :- stop this reflex !

3 Dopamine :-

Tyrosin → Dopa → Dopamine → NA → A

→ Dopamine :- (Ampule) :- it's differ from the NA, A
← إن اختلاف هنا هو إن الـ «Dopamine» يشتغل في الجسم على حسب الـ dose

1. Low dose → D_1 :- in renal vasculature → ↑ urine output.
   mesentric B.v
2. Intermediate dose → B_1 → Cop ↑
3. high dose → α_1 → V.C → ↑↑ Bp.

Shock :- ↓↓ Bp, tissue perfussion :-
Q :- with shocked pt., what's your goal of therapy?
A: shocked state means: hypotension associated with impermement of tissue perfussion ⇒ my goal of therapy is : to restore perfussion first then hypotension ..

4 Dobutamine :-

- Dopamine	- Dobutamine
- Not catecholamine, comes from: DopA	- synth. Cat.
- $D_1 > B_1 > \alpha_1$	- B_1 only
- shock: syptic chock (specially)	- ↑HR, Cop
	- shock: cardiogenic

* B_2 agonists :- B

a) B_2 :- Selective B_2 agonist :-

B_1 :- Dubutamine ⬇ Cardiogenic chock !

B_1, B_2 non-selective

#Drugs :-

1- Salbutamol
2- Ritodrine
3- Turbutamine
4- salmetrol
5- formotrol
6- bumbetrol

* non-catecholamine :-
- it could be given orally
- absorped - pass BBB
- Long duration
- doesn't distroyed by MAO & COMT

* effects :-
1) B.vs :- V.D in sk.m & Coronary a.
2) Uterus : Relaxation
3) Tremors of the hand
4) Lung → bronchodilatation

* Uses :
~~Bronchodilatation~~
1- Bronchial asthma
2- Utrine relaxation during pregnancy → Retrodrine

*Adverse effect :-
T → Tachycardia + arrhythmia
T → Tremors
T → Tolerance
H → Hypokalemia

" #α_1 or α_2 : *الأدوية إلي أتكلم عنها "

I) Alpha agonist :- *phenylephrine *methoxamine *midodrine :-
-a- non-catecholamine drugs ... etc.
-b- Relativelly long duration (stim. of α_1 → V.C)
-c- use them when we want to ↑ Bp + VC
-d- eye drops, injection, nasal drops

[2] Xylometazoline , oxymetezoline :-

→ non selective (stim. α_1 (α_2)

⇐ α_2 لا يظهر تأثيرها إلا إذا استخدمنا دواء متخصص عليها !!

⇐ α_1 ⇐ V.C ، أكثر استخدام لها :- Nasal decongestant + eye drop

* Adverse effects :-

[I] precutions of nasal decongestant :-

- Rebount (minimal dose)
- V.C ↑↑ systemic hypertension → strock
- V.C → Atrophic Rhinatus } لا تُستخدم لفترة أطول
- " mucosa } من ٣ أسابيع ...

(α_2 agonist) :-

[1] Clonidine :-

- stim. α_2 → ① ↓ central sympathatic outflow → ↓Bp
  - ② ↓ RBF (Renal blood flow) ③ ↓ GFR
  - ④ drug addiction (أفيون)

* Adverse effect (SE) :-

- S → sedation , dry mouth
- S → Sudden with drual
- S → sever hypertensive
- S → salt & water retention

[2] Tizanidine :-

① - stim α_2 in spinal cord just ! ⇒ muscle relaxation

* use it in «Muscle spasm»

② Multible Schelorosis :- * (مرض عصبي نادر جداً)

Q: Drug use to relax the sk.m in painful static conditions ?

⇒ Tizanidine .

[3] ⇒ fenol - dopam :-

1- catecholamine (synthetic)
2- Not absorped orally
3- don't pass BBB
4- must given parentral
5- short duration
6- stim. D_1 just
7. Used as I.V injection in emergency cases

* SE :- ↑ Iop

هذا الدواء { ↓Bp } ⇐ systemic ، لكن (↑Iop) ⇐ glucoma.

Sympathomimatic drugs :-

A. Direct :-

1) Amphetamine :-

- indirect acting sympathomimatic drug
- synthetic (not natural) , non-catecholamine , Can pass BBB +CNS

* SE :-

1- CNS ++ 2. Anorexia 3- euphoria
4- Hallucination 5. Addiction

* Contra indecation :-

1) CNS stimulant 2) obesity

تم منع هذا الدواء من السوق وإعتباره نوع من أنواع المخدرات

* Derevative drugs :-

1- Methyl phenidet ⇒ Modafinel
use in "ADHD" "Narcolepsy"

* SE :- *in high dose*

1- insomnia 2- tachycardia 3- nervesis 4- headach
5. segure → (dangrous for pt. with epilepsy disease)
6- physical dependance →

2- Cocaine : - alkaloid nature → coca plant !
- It has same effects of : amphetamine ★
- Local anesthetic "eye drop"
- If toxicity → adverse effect same to amphetamine
- we gave this pt. → Benzodyazpine

→ Mixed acting sympathomimtic :- * Ephedrine *
→ Direct : B , ∝
→ Indirect : Releas for NA

[use very minimal]

- alkaloid (natural)
- Non-catecholamine

1) Stim. all receptors α & β
2) Release NA from the Nerve ending
3) CNS +++

GA يستخدم على أساس أنه يقوم بتحفيز B_2 في حالة Bronchial asthma
لأنه يحفز B_2 فيعمل لنا (BD)
GA يستخدم أيضاً لعلاج التبول اللاإرادي عند الأطفال

س/ لماذا لم نجد دواء ال ephidrine يستخدم ؟!
because it's :- ① non-selective sympathomimetic + mixed
② Urine Retention (specially in enlargment prost)
س/ لماذا ؟! لأنه يؤخذ orally ويستمر في الجسم حوالي 8hs ويثبط α, B receptors :
في ال wall ⇐ Relaxation وفي ال sphenicter ⇐ Contraction
وبالتالي يسبب احتباس للبول

س/ Adrenaline يثير ال α, B لماذا لم نقل أنه يسبب هذه الأعراض ؟
ج/ لأن بقائه في الجسم يستمر لدقائق فقط !

→ Alpha adrenergic blockers

Barorefflexes :-

Note: • sudden rise of Bp → RB "reflex bradycardia"
• " drop of Bp → RT "reflex tachycardia"

إذا صادف إنه الدواء هو المسبب في ± sudden change يكون له تأثير على القلب
مثل :- B receptor stim. .. ، ال reflexes هنا لا تظهر .
* الأدرينالين لا يسبب Adrenaline # Bradycardia
* س/ B blocker ⇐ ↓Bp هل تسبب بـ RT ؟!
ج/ لا ، لأن الضغط عندما ينخفض تقوم ال strech receptor بإرسال إشارة إلى brain
حتى تقوم بعمل (RT) وتذهب هذه الإشارات من ال brain لكن تصل وال B blocker تكون
مقفلة ال receptor فلا يحدث (RT) !!

* α adrenergic adreno blockers :- 4 famillies :-

[1] $\alpha_1 + \alpha_2$ (non-selective) : → phenoxypenzamine, → phentolamine
[2] α_1 (selective α_1 blockers) : prazocine
[3] α_2 (" α_2 ") : yohimbine
[4] Ergotalkaloit

Drugs :-

-1- phenoxybenzamine :-
• long duration • block α_1 - α_2 (irreversible)
• it takes (4 days) يجلس قافل ال receptors لمدة ٤ أيام
يسبب hypotension لأنه يقفل ال α ولما تقفل هذي تسبب منع ال VC
⇐ ↓ Bressure وهذا تكون مصحوب بـ [Tachycardia Reflex] ، وهذا من عيوب هذا
الدواء :- Bp + RT

Uses of phenoxybenzamine :- Long duration *

1- phenochromocytoma ⇒ tumor in the supra renal gland :-

* it's usually unilateral, benign, cause : ↑↑↑ Adrenaline secretion
* Increas "Adrenaline" in the blood :- a) pulpetation b) Tachycardia c) arrhythmia ... etc.

treatment :- 1) surgical 2) Block $\alpha_{(1,2)}$, $B_{(1,2)}$ together

★ لا يجب إعطاء أدوية α بمفردها في حالة الـ phenochromocytoma لأننا بذلك ستكون قفلنا الـ α فقط فتقوم الـ B بعمل تأثيراتها الجانبية مثل الـ Tachycardia, Tremors, arrhythmia ، لذلك في هذه الحالة نعطي α + دواء آخر "propranolol" لأنه يعتبر $B_{blocker}$ يقفل على B_1 ، B_2 مع بعضهما..

س/ هل نعطي أدوية B بمفردها ؟ ولماذا ؟!

ج/ لا ، لأن الـ α تقل "severe V.C" وقد يسبب cerebral hemorrhage

س/ عند إعطاء أدوية (α&B) مع بعضها ، تكون الأولوية لمن ؟!

ج/ يجب أن يتناول المريض أدوية $\alpha_{blocker}$ أولاً ، لأن المشكلة الرئيسية التي نرغب بعلاجها هي الـ hypertension ، فنبدأ بالأدوية التي تؤمن هذه المشكلة ثم $B_{blockers}$.

Adverse effects :-

1- ↓ Bp + RT   2- Failure of ejaculation   3- myosis

Selective α_1 blockers:-

1 prazosin :- • Doxasocine • Tamclocin • indoramine

→ it's blocks α_1 just

→ no V.C ⇒ ↓ Bp

- الدواء يفصل smooth muscle ويقل direct relaxation أي تأثير مباشر ليس له علاقة بالـ receptor

← لأن الدواء عمل للـ V.D بطريقتين ⇐ 1/ قفل α receptor ومنع الـ V.C

2/ راحة الـ smooth muscle وعمل لها direct relaxation .

* any α_{blocer} cause → ↓ Bp , RT (weak) because :-

a- non-selective : Tachycardia → + reflex (under effect of ↑ NA)

b- Selective : ↓ Bp , RT but no ↑ (NA) ⇒ Tachycardia (weak)

shortly :-

1. ↓ Bp with no RT.
2. ↓ Bp with no effect on RBF, GFR.
3. ↓ Bp , ↓ Fat in blood.

2 Doxasin :-

→ The Longest drug with (duration of action) about 22 h. * (mcq)

* Uses :-

1- hypotension (specially with pt. with Kidney problems)
2. Acute heart failure 3- enlargment prostate

Selective α_1 blocker :- ⇒ arteriolar dilatation → ↓ venous return

Tamsulosin → selective on (prostate) : it blocks α_{1A}, α_{1D} ⇒ + flow of urine without any change for Bp.

Adverse effect :-

1- first dose syncope :- مع أول جرعه يتناولها المريض ينخفض الضغط بشكل كبير
ويحدث ذلك فجأة لذلك قد يغمى على المريض ويحدث له : (salt & water depletion)
ويظهر التأثير خلال ٦٠ دقيقه ، لذلك نطلب من المريض أخذ جرعه صغيره (ع أقرص) ونزيد جرعه كل يوم

2- Fluid retension

3- False +ve test for antinuclear factor قد يحدث خطأ ونظن أن عند المريض (RA) *Rumatoid arthritis*

yohimbine :

- alkaloid (plants) - blocks α_2 - NA ↑ release

Ergot alkaloids :

- Ergotamine - Ergonetrine - Ergotoxine (very toxic)

* Semisynthetic :

1 → Dihydroergot (H group)
2 → Methyl ergometrine (CH3 group)
3 → dihydroergotoxin] semi synthetic
4 → Bromocryptine

* They all stim. vomiting center
* Caffien → ↑ absorption for these drugs.

Ergotamine	partial agonist (α, 5HT)	V.C in cerebral B.vs	megrain
Ergometrine	agonist α_1	V.C on vessele + spasm on uterus	- ppH نزيف بعد الولادة
Dihydro-ergotoxine	antagonist blocks α	C.V.D cerebral B.vs	- cerebral insufficiency
Bromocryptine	① Weak on α_1 : (agonist & antagonist) من حيث أنه : ② stim. D receptor		

* صداع نصفي

* Ergotamine : acute migraine attack

1/ تكون الـ BV ع حالتها الطبيعيه يقوم يحدث لنا sudden release 5HT

وهذا يعمل V.C for cerebral vessels وهذا تكون مصحوب بـ : accumulation of weast products

(weast metaboli products) ← تعمل لنا severe VD ويبدأ الشخص يشتكي من headach

يُعتبر إنه الدواء الوحيد الذي يستطيع إعادة الـ vessels إلى حالتها الطبيعيه

يفضل أخذ الدواء مع القهوة حتى تزيد من كفاءة امتصاصه

لا نستخدم هذا الدواء كـ إجراء وقائي للصداع ، لأنه سيسبب الصداع للشخص :-

يذهب الدواء للـ vessels يقوم بعمل VC وهذه الآلية تُشابه آلية الـ sudden release for 5HT

ويقوم الدواء بتجميع الـ weast metaboli products وبسبب الـ « headach »

Tryptane :-

[symatreptan - Zolmetreptan - Naratreptan] → [expensive]

هذه العائلة تروح تشتغل على specific receptors في الدماغ مثل :-

[5HT receptor type 1D, 1B]

عندما تشتغل الـ drug على هذه المستقبلات يسبب : ↓ releas of inflammatory mediator

والـ metaboli التي تطلع وتعمل الـ VD تشتغل وبالتالي الـ mediator التي عامله pain

لا تستطيع الخروج وبالتالي يذهب الألم ، عندما يمسك الـ drug بـ B_1 يقوم بعمل VC

وبالتالي تعود الـ vessels إلى حالتها الطبيعية .

ميزة هذا الدواء عن السابق أن له تأثير سريع جداً ونعطيه الـ acute stage

وغالبية الناس نشعر بتحسن من أول جرعه (80%) ، ولكننا لا نستخدمه كوقاية Prophylaxis

لنفس السبب الذي تم ذكره سابقاً ..

عندما ينبه هذا الدواء B_1 في الـ brain أحياناً ينبه أيضاً نفس الـ receptor

في الـ coronary a. ←(receptor) coronary V.C وهذا قد يضر مرضى الـ ischemic disease

وأيضاً مرضى الـ angina (وهذا العيب لهذا الدواء) .

prophylaxis :-

1. propranolol (B blocker)
2. CCBs (calcium channal blockers)
3. TCA (Try cyclic antidepression)
4. Clonidine

Ergometrine :-

in uterus → ① VC for spiral Bvs (Bvs of uterus)
② direct spasm in uterus

- Uses :-

← يصبح إستخدامه في حالة الولادة (لأجل زيادة الطلق) إذا

* لأنه يقوم بعمل: Contraction for uterus & servix

لكن: يستخدم جداً إذا كان بعد الولادة (بعد خروج الـ placenta)
لأن الـ Contraction تساعد على التخفيف من النزيف بعد الولادة ...

Dihydroergotoxin :-

α blocker drug → VD (specially in the brain)

Uses:- Senile cerebral insufficiency → الدم لا يصل للدماغ بشكل كافي
وبالتالي يسبب النسيان، لذلك نستخدمه لمرضى الكبار في السن إذا كانوا يعانون من نسيان مستمر

Bromocryptine :-

(Stim. D receptor) :-

[1] hyper prolactenemia :- pituitry gland في الـ D ينبه الدواء مستقبلات
وهذا يسبب ↓ prolactine فنستخدمه لعلاج الحالات التالية :-

- Infertility - hyperprolactemia - stoppage for Lactation

[2] parkinson disease :-

(basal ganglia) عندما يقل الـ Dopamine في الدماغ يقل، وتحديداً في الـ
يبدأ الشخص بالشعور بأعراض المرض والحل: أن نعطي الشخص هذا Dopamine
لأنه doesn't pass BBB، والأفضل أن نعطيه دواء الـ Bromocyptin
لأنه non-catecholamine فبالتالي يستطيع الدواء المرور من الـ BBB
فيعمل بديلاً للـ Dopamine وينبه D receptor وهذا مفيد طريقة الـ parkinson dis.

* Adverse effect :-

1. ∧ & V
2. V.C in finger & Coronary a. → gangren + chest pain
3. Apportion → لأننا لا نستطيع ضمان الـ selectivity لأي دواء

Beta adrenergic ~~receptor~~ blockers :-

1. $B_1 + B_2$ → non selective e.g: • propranolol • Sotalol • Timolol
   B_1 → e.g: • Atenolol • Bisoprolol • Timolol • Acetolol

2. BB + DVD action (Beta blocker with direct VD action)

عندما نُعطي المريض BB فإنها تقوم بفعل B_1, B_2 receptors ومن المعروف أن B_2 تتواجد بكثرة في الـ B_2 V.s & sk.m فيحدث VD ويبدأ المريض بالشكوى من :-

* prephral ischemia * problems due to blood flow for muscle

وهذا يُعتبر الفرق الأساسي بينها وبين مجموعة جديدة من الـ BB ← BB + DVD action

* Drugs :-

1. Carvedelol 2. Labetalol

* pharmacokinatics :-

→ selectivity :- ~~a~~ features :-

1- well absorped 2. extensive 1st pass metabolism

→ Kinatics :-

a- Lipophylic : propranolol b- hydrophylic : atenolol

Lipophylic ← يعني أن هذا الدواء يذوب في الدهون وبالتالي انتشاره يكون أفضل (شبه Compelet) لكن المشكل وإنه عند دخوله للجسم ينتشر بشكل جيد جداً ويوصل الـ CNS وغالباً يكون مسبوق بـ CNS effects لأنه يمر من خلال BBB لكن مشكلته في الـ metabolism لأنه يدخل للجسم كونه Lipid soluble وبالتالي يصعب على الـ Kidney إنها تخرجه (excreted) water soluble إذاً لابد له أن يمر على الـ Liver ويتحول له metabolism حتى يتحول للـ water soluble وبالتالي هذا الأدوية تكون الـ (half-life) لها صغيرة ..

hydrophylic ← (Long duration of action = Long half-life) !!

.. water soluble لأن الكبد لا يقوم بتكسيرها إنها أساساً

hypo	hydro
1- propranolol	1- Atenolol
2. its absorption better than hydro abs.	2- Less abs. than hypo.
3. reach → CNS	3- Don't Reach CNS
4. Extensive metabolism in Liver to be excreted to convert it to water soluble	4- Direct metabolism because it's : water soluble
5. Short duration of action	5- Long duration of action
6. ↓ Multible dose	6- Once/day

* pharmacological affects :-

1- Heart :- B_1 receptor which ↑ all cardiac properties so if it's block :-
↓HR , ↓ contractility , ↓ arrhythmia , etc
→ if ↑ it may lead to MI depression .

2- Blood vessels :-
B_2 (sk. m) → V.D
B_2 (Coronary a.) → V.D

3- Blood pressure :- ↓ Bp :-
a- ↓ Cop
b- ↓ Renin
c- ↓ central sym. outflow
d- Resetting of paroreceptors
e- Release for No , pGI_2E_2

4- bronchi :- B_2 receptor → broncho diletation

5- eye :- Glucoma .

6- CNS :- ⓐ ↓ NA ⓑ antidepresent
* if NA ↓ :- cause :-
- sedation - antianaxity - depression - nightmares ...

7- Tremors :- it may be (over activity of B_2)

Contra Indication :- with bronchial asthma pt.

* BB with special effects :-

[1] proprandol → non-selective + MSA (membrane stabelizing action)
⇓
= Local anathetic action

[2] pindolol → partial agonist (not 100 % blockers)

[3] Esmolol → BB (very short duration) * it use in emergency "

[4] Labetalol :- Compind (α & B) blockers BB + DVD ← نقدر نوقف من ضمن ال active
Pheochromocytoma ← يستخدم لعلاج :-

Carvedolol :- BB, , non-selective
* antioxidant drug

Nebivolo :- . The most selective BB
. VD ⇒ secret NO so we count it (BB with OVD action)

- Uses :-

1- pt. with hypertension 2- IHD (ischemic heart disease) classic angina
3- S.V.T (supra ventricular tachycardia) 4- hyperthyroidism
5- Esophageal varix 6- Glucoma
7- ~~pheno~~ 7) pheochromocytoma.

- Adverse effect :-

1) fatgue :- ↓ cop ↓ Blood → sk.m * most common
2) Bronchoconstriction → never given to bronchial asthma pt.
3) Bradycardia → may lead to Heart block
4) ↑ prephral ischemia
5) Metabolic adverse effect :-
a- BB ↑ K in blood ⇒ not good for Renal failure pt.
b- ↑ plasma Lipids (↑C , ↑TG)
6) D.M
7) CNS :- * Depression * nightmare * sexual dissfunction.

- Contraindication :- Absolute contraindication [Abs CI]
1) Bronchial asthma 2) Heart block
3) prinzymetal angina 4) if the pt. use it for long time [no sudden stopping]

- Not good :-
1) HF
2) P.V.D (prephral vascular disease)
3) D.M
4) athletic ⇒ fatigue

Adrenergic neuron blockers :- كل الأدوية اللي تشتغل على الـ nerve ending

*Drugs :

① α-Methyl dopa :- * synthetic

* MOA :- participate in NA synthase → as a false substrate instate of formation of Dopamine from the normal Dopa ...

Useful for pregnant women. ★ حتى أنه يُعتبر أفضل خيار لعلاج الـ hypertension في النساء الحوامل

* SE :-

- Depression - nightmare - Extrapyramidal Manifestation
- Hemolytic anemia - Autoimmune hepatetis
- Salt & water retention * قد يحدث بعض التورم في بعض الحالات إذا تم إستخدامه لفترة طويل ، وهنا يجب إعطاء [mild diuretic] ويوصل بعلاج الضغط بصوره طبيعية ..

Reserpine :- NA , Dopamine , Serotonine

① ↓ Bp ② Depression ③ parkinsonism ④ hyper prolactemia

⇒ Used for ## :- mild & moderate hypertension * لكنه ليس خيارا الأول

- MOA :-

الآلية قائمة على أن الـ NA التي خرجت لعمل وظيفة ما ثم عدت له reuptake فتقوم بمنع هذا الشيء وإيقاف رجوعها إلى الـ vessels وبالتالي تتراكم في الـ cytoplasm ويكسره بـ MAO !

* MAO inhibitor + Reserpine ⇒ Acute hypertensive crises .

Ach placeses :-

1- nerve ending 2- sk.m 3. CNS ganglia ...

* Cholinergic receptor :-

A- Nicotinic receptor [sk.m , ganglia , SRG]

N_1	N_2	N_3	N_n	N_m
- Gq - Excitatory - gastric	- ↓cAMP - inhibitor - Cardiac pt may lead to bradycardia	Gq excitory 1. Bvs 2- smooth m. 3- any gland 4- eye → (mydriasis)	ganglia	sk.m muscle contraction

* Drugs :-

M	N
- Carbacol	- Lobiline
- Bethanecol	- Nicotin
- Billocarpine	

[1] Carbacol :-

- stim M + N - no ChE → Long duration
- don't givis systemic (Local eye drop)

[2] Bethanecol :

1- stim. M just mostly in git, urinary (specially M_3)
 * ↑ motility * open sphincters

لكن هناك خطورة تكمن في تأثير ال M_2 على القلب، فتسبب :-

1- Bradycardia 2- not good for pt. with (Retension) ~~that~~ سببه → organic obstructure

[3] pilocarpine

mascarinenic agonist * شغله بالأكثر على M_3

- ↑↑↑ secretions
- sgören syndrome : Dryness of all body secreation.
- eye drop → myosis

* SE :

D → Diarrhea
U → Urination
M → Myosis
B → Bradycardia, bronchoconstriction
L → Lacrimation
E → Emesis = vomitting
S → Salivation, sk.m twitches

* Contraindication :-
 - Bronchial asthma (BA)
 - Urine retention due to organic obstruction

* Nicotenic agonist :-

1- Nicotin :- in small dose → stim. ganglia
in Large dose → xx Ganglia
↓ CNS : *Depression for all physiological function of the body

B.Vs : ↑ symp. ganglia → V.C → ↑Bp

SRG : يطلع منه → Adrenaline → V.C

pitutry gland → vasopricine (ADH) → V.C

2 Vareeline : partial agonist

* لصفة تشبه النيكوتين
تستخدم لمساعدة المرضى للإقلاع عن التدخين

* Contraindication :- In pregnancy !

Indirect drugs :-
" Cholineasterase "

الأدوية التي توقف عمل الـ ChE وبالتالي
يحدث : accumulation for Ach ← يقوم الـ Ach
بالتأثير المطلوب بدلاً من الـ drug :-

Reversible	Irreversible
- Carburetion of the enz.	- phosphorelation

· Drugs :
1- physostigmine
2- Neostigmine
3- pyredostigmine
4- Edruphonium
5- Donepysine
*- Rivastigmine

* أقوى دواء يقوم بتأثير الـ myosis
على العين هو : Physostigmine

physostigmine	Neostigmine
- plant	- synthetic
- N⁺ -	- N⁺ -
- Stable	- unstable
- abs. well	- less abs.
- ✓ BBB	- ✗ BBB
- muscarenic effect	
- Nicotenic effect	
- CNS effect	
- Locally "eye drop" → Glucoma	
- urine retention	

[3] M.G

- autoimmune disease.
- Neostigmine + Atropine ؟!

↑ muscle contraction ← stim. N_m receptor ← ↑Ach ← neostigmine تعطي الـ
to block unwanted mascarenic effect ← Atropine تعطي الـ

pyridostigmine :-
- more selective
- Long duration of action (5-6 h.)

Q:- Why [pyridostigmine] is preferred to ## M.G?
① more selective on muscular junction (without severe muscarenic effect)
② Long duration of action → (2ر3 daily)

[4] Edruphonia :
more selective (better than pyridostigmine)
لكن لديه عيب وهو أنه حين تم تصنيعه تركزوا على جعله (very selective) وبالتالي أصبح شغله يقتصر على الـ motor en plate وهذا سبب أن الدواء يخرج بسرعة من الجسم ولا يستمر تأثيره لأكثر من ٥-١٠ دقائق، لذلك لا يُستخدم هذا الدواء لعلاج العلاج وإنما التشخيص
→ cholinergic rise

[5] Donepezal, Rivastigmine :-
→ block ChE
→ no prephral effects
→ Alzheimer disease

* Irriversible :- organophosphase
→ Insecticides
→ Nerve gases

↑ Ach :-
- Cardiovascular sys. : bradycardia, hypotension
- Respiratory sys. : ↓↓ ## inherited
- Git : Diarrhea, urination
- eye : severe myosis
- Sk. m : sweeting, twitches, salivation, Lactation.

H :-

A	B	C
air way	Breathing	circulation
suction	جهاز التنفس الصناعي	- pulse (severe bradycardia)
		- Bp (very low)

Drugs :-

1. Atropine (high dose) : Ampule 2 mg
   تعطيه للمريض كل خمس دقائق مع ملاحظة الـ pulse, Bp ويظل المريض تحت المراقبة ٤٨ ساعة
2. Oxime : - pralidoxime (PAM)
   - diacytylmonoxime (DAM)] CHE reactivator
   → given parentral I.v diffusion
3. Diazepam.