

تفريغ محاضرة الدكتور عبدالمتعال فودة في

Autonomic nervous system

Beta adrenergic blockers

بسم الله الرحمن الرحيم

في الفيديو ده هنشرح ، pharmacology of Beta blockers و ال BBs موضوع مهم جداً ولايكاد أي امتحان سواء كان MCQ شفوي أو تحريري منه ...

نقسم ال BBs بطريقتين :-

أولاً تقسم على أساس selectivity

١. بتقفل B1 & B2 (non selective) :- هي وأول الأنواع تم اكتشافها طبعاً أشهرها propranolol وده يعتبر أكثر الأدوية شيوعاً وشهرة واستخداماً ويسمى prototype برضو من هذه العائلة Nadaolol, Sotalol , timolol

وعشان تعرف الموضوع كويس وتكون فاهمه لازم تعرف ال distribution of B1 & B2 ودين مكانهم وايه بيعملوا وده هتلاقيه في فيديو الفسيولوجي

٢. بتقفل B1 فقط (Beta selective) :- أشهر مكان توجد فيه heart عشان كده برضو بتسمى cardioblockers مثل دواء Atenolol , Bisoprolol , Acebutolol ودول على سبيل المثال وليس للحصر ..

ليه ماعملنا دواء بيقفل B2 فقط ويكون selective عليه؟! اسيب ده السؤال تجاوب عليه :

٣. Beta blocker with direct vasodilation (BB+DVD) :- هذا category جديد عملوه لما لاحظوا إعطاء المريض " non selective BB " ونحن عارفين أن B2 موجود في blood vessels of skeletal muscles " vessels من مساهم أنه بيقفل B2 في blood vessels وبالتالي يمنع vasodilation ويبدأ يشتكي المريض من peripherals ischemia and low blood flow to the muscles " vasoconstriction " يعملوا التقسيم الجديد (BB+ DVD) عشان يقفل B1 & B2 من غير ما يآثر على blood vessels كيف يحصل كده؟! تحصل بـ direct mechanisms to counter this effect : تحفيز BBs ال endothelium of blood vessels يطلع NO وده عارفينها بتعمل vasodilation أو PG I2 and E2 وبرضو عارفين البروستاجلاندين بتعمل vasodilation أو نخلي BBs مثل ما قفلت B2 وعملت vasodilation تخليها تقفل " a1 ألفا " ونبقى خالصين وال blood vessels متحصل له لا dilation و construction مثال على هذه الأدوية Divalolol , cavilolol

لو عدت الأمثلة اللي عندك في الكتاب هتلاقيها عددها ١٠ أربعة منهم non selective وأربعة selective واثنين . BB +DVD

هذك قاعدة لو تلخطبت في MCQ أنه الدواء ده أي تقسيم تكون في الغالب على حسب الترتيب الأبجدي للحرف الأول من الدواء فإذا كان الحرف يقع في القسم الأول من ترتيب الحروف فيكون selective مثل Atenalolo وإذا كان في القسم الأخير يكون non selective مثل propanolol وطبعاً ده مش دائماً وإنما غالباً يكون كده ..

Pharmacokinetics of BBs :-

1. Absorption:- كلهم absorbed well

المشكلة الحقيقية مش في ال absorption وإنما في أنها لما توصل لل liver بيكسر منها شوية (first pass metabolism) وده مشروح في فيديو رقم ٧ في .. General

إذن ال BBs بيحصل لها extensive first pass metabolism وتوصل أحياناً في بعض الاصناف إلى 90% of the dose قبل حتى ما توصل لل systematic circulation وتكون Bioavailability لها في هذه الحالة 10%

التقسيم الثاني لل BBs يكون على أساس Kinetics إلى :-

١. **Lipophilic** :- مثال عليها propanolol وده يعني أن الدواء بيذوب في الدهون ويكون امتصاصه كويس جداً تقريباً شبه complete ويمر عبر BBB ويوصل له CMS effects لكن المشكلة تكمن في metabolism فالكلية ما تعرفش تخرجه فلازم أولاً يعدي لل liver وطبعاً الكبد مراح يسببه لحاله كلما دخل يكسر منه شويه ويحولها لل water soluble عشان يحصل له , excitation ويكون half life صغير جداً

٢. **Hydrophilic** :- مثال عليها Atenolol وهذا يعني أن الدواء بيذوب في الماء ، يكون امتصاصه مش كبير عشان كذا نضطر نحط high dose في , tablet انتشار الدواء يكون محدود يعني ما ينتشرش على كل الأنسجة يعني ما يمر BBS لكن ما يحصل له تكسير في liver لأنه water soluble أصلاً ، وهذا يعني أنها جاهزة لل excitation ويكون has long half life بمعدل قرص واحد يومياً .

Lipophilic	Hydrophilic

Pharmacological effects of BBs :-

1. Cardiovascular effects

1. **Heart** :- يوجد فيه B1 receptor والتي بتزود كل cardiac properties ولما اقلها بأي دواء inhbition cardiac properties فكل BBs how ever selective or non cardiac properties يبيصير لها myocardial depression . وإذا dose زادت بيدخل المريض في .

2. **Blood vessels** :- لل BBs لها تأثير على blood vessels أي منها؟! نوعين ١. الموجودة في skeletal muscles يكون فيها B2 وكانت بتعمل vasodilation ويصير المريض predisposing to ischemia Coronary artery ٢ فيها برضو B2 وتعمل برضو non selective BBs غلط نقول انها بتسوي vasoconstriction لأنها هي عبارة عن blocker شغله بيكون antagonist ولما يكون الدواء antagonist ما بيعملش حاجة بذاته هو فمش هو اللي ليعمل vasoconstriction فأنت أقصى حاجة ممكن تقولها وتكون في السليم Beta blocker will prevent the B2 mediator vasodilation وإن حصل vasoconstriction ما يكون بسبب تقفيل B2 وإنما بسبب overactivity للalfa mediator فلما قفلنا البيتا فحصل أنه الالفا خذت upperhand واختل التوازن رين عملهما وأصبحت الالفا هي اللي طاغية وحصل construction الخلاصة يعني أنه مش الدواء هو اللي راح للبيتا ٢ وعمل construction.

3. **Blood pressure** :- بيقل بعدة mechanisms

١. قللنا cardiac output .

٢. بنقل renin اللي بيطلع من kidney والي كان under B1 control .

٣. لو فاكر كان على nerve ending receptor اسمه B2 كنت أنت بتسميه وحافظه presynaptic B2 وكان وظيفته بيزود norepinephrine يوجد في peripheral and central nerve endings طبيب جينا بواسطة BBs قفلناه فبيقل peripheral and central norepinephrine فبنقول BBs بتقلل central sympathetic out fellow يعني قطعت الإمداد العصبي بتاع sympathetic system .

٤. زمان وأنا بشرح لك الفسيولوجي في المقدمة قلت لك عندنا reflex و Baroreflexe والتي كان لما الضغط بيرتفع بتبعث impulses للدماغ فبيقول لل heart يسوي reflex bradycardia وعشان ده يحصل لازم يكون الضغط تجاوز 170 systole وحصل sudden . الناس الي الضغط يكون بتاعهم دائماً عالي (chronic hypertension) بيصبح reflex ده مش شغال لأنه حصله مع طول الوقت adaptation بيكون heart rate عادي مافيش bradycardia صار له inhibition مع السنين لكن عند إعطائهم BBs بتسوي resetting of baroreceptor يعني ترجع ال baroreceptor لوضعه الأصلي *تقول له أصحى* ويرجع يعمل bradycardia فالعيان اللي عنده chronic hypertension بعد أخذه لل BBs يبيصير عنده bradycardia بطريقتين اولاً لأنني وقفت B2 في coronary artery وثانياً عن طريق resetting of baroreceptor .

٥. مش قلنا لك أن بعض BBs (BB+DVD) بتزود NO و PG E2 ,I2 والي بيعملو vasodilation فيقل الضغط.

2. **Respiratory effects**

Bronchi: فيها B2 وبتسوي bronchodilation و ال bronchi يتحكم فيها 2 system
sympathetic and parasympathic يعني هنا قفلنا sympathetic فيقوم يستلمك
parasympathic يأخذ superhand ويعمل sever bronchoconstriction ويصير
asthma لمرضى contraindicated

eye.3

من أحد مكوناتها epithelium المبطن لل posterior of the eye يسمى ciliary epithelium وده
يحتوي على B2 ولما تشتغل بتزيد aqueous humor secretion فلما نعطي BBs يقفل B2 و
aqumus خرج وضغط العين هيقل ونستخدمه عند مرضى glaucoma.

CNS.4

Brain مليون transmitters وإياك تغلط حد يقولك الدوبامين في brain بيعمل ايه وده السؤال
غلط إنما الصح يقولك (norepinephrine الدوبامين) في المكان الفلاني في brain وظيفته ايه .
Norepinephrine عموماً في brain من ضمن وظائفه ١. هو المسؤول أنك تصحى الصبح فائق
Antidepressants ٢. alert وغيرها ... عند إعطاء BBs تروح تقفل presynaptic B2 ممما
يؤدي إلى تقليل من norepinephrine فيكون الشخص في حالة sedition يعني عاوز ينام أو
أحياناً بيسموها antianxiety مفيش قلق وممكن يدخل في depression برضو ممكن يصير عنده
nightmares وممكن لما يصحى برضو يكون عنده vivid dreams كأنه بيكلم نفسه وبيحلم
psychiatry troubles. BBs بتعمل

Over activity of B2 بتعمل trimmer عشان كده ممكن الطبيب بييده BBs وتساعده في
تخفيف رعشة اليدين.

بعد ده مكتوب في الكتاب عندك BBs with special effects

الدواء الأول propranolol :- له ميزة بالإضافة لل non selective BBs أنه membrane
stabilizing action (MSA) وأحياناً بيسمى "local anaphylactic action" و ساعات بيسموه
"kinidin like action" ترجع للفسيولوجي على أنه أي خلية معينة لازم ايون صوديوم يدخل
وأيون بوتاسيوم يخرج action potential ودخول الصوديوم بيعمل حاجة اسمها
depolarization وده اللي بيخلي الخلية تشتغل كلما كان دخول الصوديوم rapid للخلية بنقول أن
الخلية عندها hyperexcitability يعني سهل الاستثارة يعني أول ما يلمسه أي stimulus
الصوديوم على طول ما بيصدق بيعمل rush in داخل الخلية ويصير rapid depolarization
وبيعمل حاجة اسمها rapid firing وبينما الأدوية التي بتبطل وليس تقفل دخول الصوديوم داخل
الخلايا فما تخلي الخلايا سهلة الاستثارة فتقلل extability أو ممكن تسمى الموضوع ده
membrane stabilizing action وتعني أن الأدوية هتبطأ دخول الصوديوم داخل خلايا جسمك
في action potential وبالتالي خلايا جسمك ما تصبحش سهلة الاستثارة فمش أي stimulus
بيعملنا مشكلة وده مفيد جداً لأنه مثلاً لو بتكلم عن heart في أمراض كثيرة بتكون سببها الدخول
السريع للصوديوم اللي هي arrhythmia.

الدواء الثاني pindolol :- الدواء ده partially antagonist يعني مش 100% pure blocker

وشرحها ده الكلام في General pharmacology وده يعني لو أخذنا overdose منه ما بيحدث sever bradycardia وتكون حاجة بسيطة مثلا بحد 70 pulse / min بعكس أي BBs توصل لحد . 40 pulse/min

الدواء الثالث Esmolol:- يعطى parentral وله very short acting بيقتد في الدم بس لمدة 10 دقائق بس لأنه بيتكسر بواسطة أنزيم plasma estrases طيب BBs بيقتد 10 دقائق هنستفيد منه في ايه؟؟! قالوا هنعمل بيه حاجة كويسة جداً؛ أولاً نحن بنعطيه على شكل IV infusion يعني هنجيب 500 cm normal slain or glucose وهنحط الدواء فيه ونديه للعيان بالتنقيط الوريدي اللي اسمها intravenous driving or intravenous infusion على مدى ساعة أو نصف ساعة أثناء surgical operations طب ليه؟؟! مثلاً ف وسط العملية حصل للمريض arrhythmia فعلى طول دكتور التخدير يحط أنبول من Esmolol داخل drip وبواسطة IV infusion ولأنه short acting يؤدي مفعوله بسرعة وينتهي بسرعة فهو بتاع emergency فلما يجي لك سؤال يقولك BBs اللي بستخدمه emergency أثناء surgical operations عشان امنع arrhythmia فميش غيره . << Esmolol >> بس خلي بالك ما بيعطى orally بنديه infusion.

الدواء الرابع labetaolol:- ده الدواء BB وبالمرة بيقتل a receptor برضو فأصبح ألفا وبيتا بلوكر ، بيتصنف ضمن الأدوية BB+DVD بأمانة أنه بيقتل الي بتسوي vasoconstriction ، برضو بيعالج pheochromocytoma اللي هو عبارة عن ورم في suprarenal gland وعمال يطلع adrenalin كثير وعلاجه أنك تديه beta blocker with Alpha blocker وبما أنه labetalol اثنين في واحد فهو لوحده يسد.

الدواء الخامس carvidiolol:- الدواء ده BB وبيتميز أنه antioxidant مضاد للأكسدة ، أي دواء يمتلك الصفة دي يحسن من أداء tissues يخلي tissues مع السنين ما يتعبش وما يحصل cellular aging شيخوخة الخلايا.

الدواء السادس Nebivolol:- ده دواء طالع جديد ويعتبر the most selective beta blocker يعني بيقتل B1 وما بيقتل B2 أبداً ، بالإضافة لده عنده صفة ثانية هائلة أنه endothelial nitrooxide وبالتالي vasodilator فبيتصنف من BB+ DVD مثل ما هو موضوع في التصنيف فوق .

طيب بعد العرض ده كله هنستفيد من ال BBs في ايه؟!

-: Uses

1. Patients with blood pressure بإمارة five mechanisms اللي ذكرناهم فوق ، طيب هل كل BBs متساويين في تقليل Bp والإ في حد متميز على الثاني؟؟! الإجابة لا .. كلهم زي بعض فيما يخص hypertension إنتبه أي ممحتن يل خبطك .

2. Ischemic heart disease classic angina:- والتي بسبب atherosclerosis of coronary artery مشروح النوع ده في فيديوهات cardio ، طيب ليش ما نعطي vasodilator drugs لانه هيوسع الفروع السليمة أما الفرع اللي فيه atherosclerosis ما يوسعش بل بيتزيد

المشكلة لانه الفروع السليمة بتأخذ الدم ويحصل coronary steal لكن الحل أنه

١. نقل myocardial worke بواسطة BBs وبالتالي بتقلل myocardial demand

٢. وفاكرين أنه coronary artery يمتلي عند diastole وكل شرايين جسمك عداه بتمتلي أثناء systole ف BBs بتزود زمن diastolic filling time or coronary filling time وبتدي وقت لل coronary artery المعطوب أنه يمتلي بالدم بشكل أحسن.

٣. لو نتخيل أنه coronary artery له ثلاثة فروع فرع منهم حصل فيه atherosclerosis بالمنطقة المحيطة به حصلها ischemia فبيحس المريض ب ألم وهذا نتيجة tachycardia ودي معناها أنه heart work زاد فبيعت لل brain يقول له انه محتاج دم عشان activity بتاعته زادت يعني ابعث لل coronary artery خله يتصرف يقوم brain يعمل sympathetic simulation نتيجة لل cardiac working زاد ترسل لل coronary receptors ومن ضمنها B2 والتي بتعمل coronary vasodilation بس هتحصل مشكلة لانها هتشتغل في الفروع السليمة لانه الفرع الخسران معدشي فيه B2 ولا أي receptors بقا مثل cord like ولما يوسع الفروع السليمة يحدث coronary steal phenomena فلما ندي BBs بتقلل B2 اللي في الفروع السليمة يعني تمنع أنها توسع وما يحصل coronary steal فبالتالي يحصل توزيع دم بالتساوي فالفرع الخسران برضو يتوزع له دم ويسمى ده redistribution of the blood.

٤.