PHARMACOLOGY

بسم الله الرحمن الرحيم

MID | Lecture 4

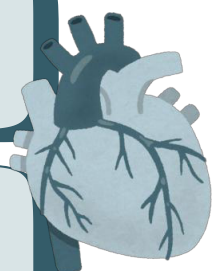
وَلَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنسَانَ وَنَعْلَمُ مَا تُوَسْوِسُ بِهِ نَفْسُهُ ۖ وَنَحْنُ أَقْرَبُ إِلَيْهِ مِنْ حَبْلِ الْوَرِيدِ

اللهم إنّا نعوذ بك من شرور أنفسنا ومن سيئات أعمالنا

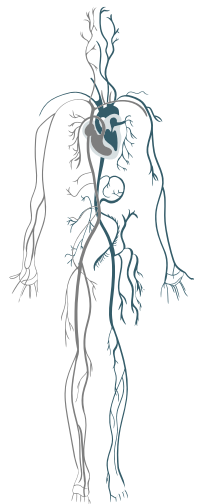
Anti-hypertensives (Pt.3)

Written by: Qusai Al-Shannag
Waleed Darawad

Reviewed by: Mahmoud Aljunaidi



فريق دوبامين العلمي - THE SCIENTIFIC TEAM OF DOPAMINE -
APPROVED
0500331



Beta-Adrenergic Receptor Blockers
β-Adrenoceptor Antagonists
"β Blockers"

الاستخدامات:
تم استخدام هذه الأدوية بشكل رئيسي في علاج:
- ارتفاع ضغط الدم.
- فشل القلب.
- اضطرابات نظم القلب.
- الوقاية من الأزمات القلبية

وظيفة حاصرات مستقبلات البيتا:
1. تقليل معدل ضربات القلب: حيث تساعد على تقليل نشاط القلب مما يساعد على تقليل ضغط الدم.
2. تقليل قوة الانقباض القلبي: مما يؤدي إلى تقليل عبء العمل على القلب.
3. توسيع الأوعية الدموية: مما يساهم في تخفيض ضغط الدم

الملف الذي قمت بتحميله يتحدث عن "حاصرات مستقبلات البيتا" (Beta-Adrenergic Receptor Blockers)، والمعروفة أيضاً بـ "β Blockers". هذه الأدوية هي نوع من الأدوية التي تعمل عن طريق منع تأثيرات الأدرينالين (أو النورأدرينالين) على مستقبلات البيتا في الجسم

Note: Most of the antihypertensive drugs discussed will be encountered again in the management of other cardiovascular pathologies.

في الملاحظة في أسفل الصورة، يتم الإشارة إلى أن معظم الأدوية المضادة لارتفاع ضغط الدم التي تم مناقشتها يمكن أن تُستخدم مرة أخرى في معالجة أمراض القلب الأخرى

الملف الذي قمت بتحميله يوضح تأثيرات المستقبلات البيتا 1 (β1 adrenergic receptor) على القلب

β1 adrenergic receptor

Cardiac Effects:

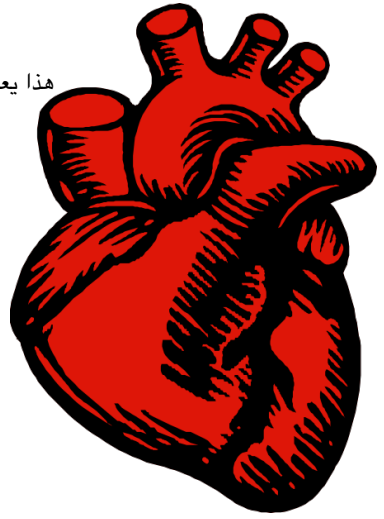
- Increase cardiac output
- Increase heart rate
- Increase heart contractility

ت المستقبلات البيتا 1 على القلب:

1.زيادة الناتج القلبي (Cardiac Output):
هذا يعني زيادة حجم الدم الذي يضخه القلب إلى الجسم

2.زيادة معدل ضربات القلب (Heart Rate): يؤدي تحفيز هذه المستقبلات إلى زيادة سرعة ضربات القلب

3.زيادة قوة انقباض القلب (Heart Contractility): يتم تعزيز قدرة القلب على الانقباض، مما يعني أن القلب يصبح أكثر فعالية في ضخ الدم



هذه التأثيرات عادة ما تكون نتيجة تنشيط الجهاز العصبي الودي (SNS) الذي يعزز وظائف القلب، ويمكن أن تؤدي الأدوية التي تحجب هذه المستقبلات (مثل حاصرات البيتا) إلى تقليل هذه التأثيرات للمساعدة في تقليل ضغط الدم أو تنظيم ضربات القلب

History

التاريخ:
1.رغموند أهلكويست (Raymond Ahlquist) في عام 1948:
•كان يبحث عن دواء لتخفيف التقلصات الشهرية، واكتشف بالصدفة أن الأدرينالين (الإبينفرين) يزيد من معدل ضربات القلب من خلال تحفيز مجموعة مميزة من المستقبلات في القلب تعرف بالمستقبلات البيتا (β)

- Raymond Ahlquist (MCG) in 1948 was searching for a drug to relieve menstrual cramps and coincidently found epinephrine stimulated heart rate through a distinct set of receptors (β) in the heart

2.بحلول عام 1964، الكيميائي والباحث السير جيمس بلاك (Sir James Black):
•بعد أن قرأ هذه الملاحظات التي قدمها أهلكويست، قام بتطوير حاصرات البيتا، وهي أدوية تعمل على حجب تأثيرات الأدرينالين على المستقبلات البيتا، مما يؤدي إلى تأثيرات مثل تقليل معدل ضربات القلب وتقليل ضغط الدم

- By 1964, a research chemist, Sir James Black, having read these published observations developed β-blockers

هذا الاكتشاف ساهم بشكل كبير في علاج العديد من الحالات القلبية مثل ارتفاع ضغط الدم ومشاكل القلب الأخرى

اختصار للسلايد 🫀

(Beta-AR + Gs Protein) → activate → adenylyl cyclase → convert → ATP to cAMP → PKA → phosphorylate → L-type Ca^{2+} Channels + MLC-K

الملف الذي قمت بتحميله يوضح آلية عمل حاصرات البيتا (β-blockers) وتأثيرها على خلايا عضلة القلب (cardiac myocyte)

Mechanism of Action: Effect on the cardiac myocyte

الخلاصة:
حاصرات البيتا تمنع التفاعل الذي يؤدي إلى زيادة القوة والانقباض في القلب، مما يساهم في خفض ضغط الدم والتحكم في ضربات القلب في حالات معينة مثل ارتفاع ضغط الدم أو اضطرابات نظم القلب

The endogenous pathway

الآلية الداخلية (Endogenous Pathway):
1. ربط المستقبلات البيتا (Beta-AR) بالبروتينات Gs:
• عندما يرتبط الأدرينالين أو النورأدرينالين (NE) بمستقبلات البيتا (β)، يحدث تنشيط للبروتينات Gs، وهي البروتينات التي تقوم بتحفيز إنزيم الأدينيلات سيكلاز (adenylyl cyclase)

- Beta-AR are coupled to **Gs-proteins**
- **Gs-proteins** activate adenylyl cyclase to form **cAMP**

2. تكوين cAMP:
• إنزيم الأدينيلات سيكلاز يقوم بتحويل ATP إلى cAMP (أدينوسين أحادي الفوسفات الدوري)، مما يزيد من تركيز cAMP داخل الخلية

- Increased cAMP activates PKA

3. تنشيط PKA:
• ارتفاع مستوى cAMP يؤدي إلى تنشيط البروتين كيناز A (PKA)

- PKA phosphorylates L-type calcium channels and MLC-K (Myosin light chain)

4. تنشيط القنوات الكالسيومية L-type:
• يقوم PKA بفوسفة (إضافة مجموعة فوسفات) لقنوات الكالسيوم من نوع L-type، مما يفتح هذه القنوات ويسمح بدخول الكالسيوم إلى الخلية

1. **Increased inotropy**

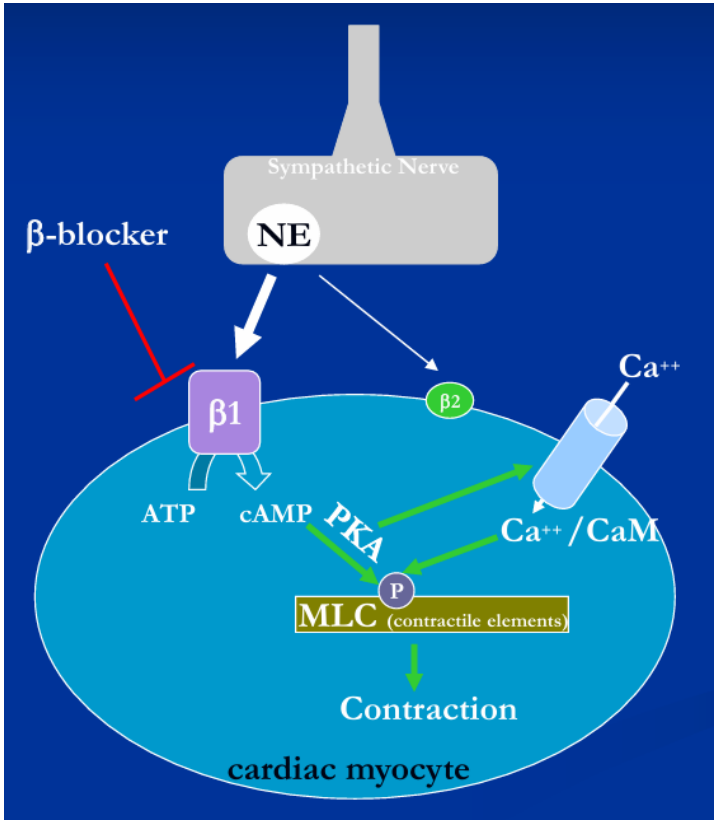
5. زيادة الانقباض (Inotropy):
• زيادة الكالسيوم داخل الخلية يعزز من الانقباض القلبي (زيادة قوة ضربات القلب)

2. **Gs –protein activation** also **increases** heart rate (**chronotropy**)

6. زيادة معدل ضربات القلب (Chronotropy):
• بالإضافة إلى تأثيره على الانقباض، تنشيط البروتينات Gs يزيد من معدل ضربات القلب

- ***A beta-blocker will block this pathway to decrease inotropy and chronotropy.***

تأثير حاصرات البيتا:
• حاصرات البيتا (Beta-blockers) تقوم بحجب هذا المسار، مما يؤدي إلى:
• تقليل قوة الانقباض (Inotropy): بسبب تقليل الكالسيوم الداخل إلى الخلايا العضلية.
• تقليل معدل ضربات القلب (Chronotropy): من خلال تقليل التنشيط الناتج عن الأدرينالين



الملف الذي قمت بتحميله يشرح آلية تأثير الأدرينالين والنورأدرينالين على الخلايا العضلية القلبية (cardiac myocytes) وكيفية تأثير حاصرات البيتا على هذه العملية

Mechanism of Action: Effect on the cardiac myocyte

Further Explanation

شرح الآلية:
1.تنشيط المستقبلات البيتا-1 (β₁-adrenergic receptors):
•عند تنشيط المستقبلات البيتا-1 في الخلايا العضلية القلبية بواسطة النورأدرينالين (NE)، يتم تحفيز مستقبلات بروتينية مقترنة ببروتين Gs

- Stimulation of **β₁-adrenergic receptors** in cardiac myocytes by **norepinephrine** activates a **G_s protein-coupled receptor**.
- This activation stimulates **adenylyl cyclase**, which catalyzes the conversion of **ATP into cyclic AMP (cAMP).**

2.تنشيط الأدينيلات سيكلاز (Adenylyl Cyclase):
•هذه التفاعلات تؤدي إلى تنشيط إنزيم الأدينيلات سيكلاز، الذي يحفز تحويل ATP إلى cAMP (أدينوسين أحادي الفوسفات الدوري)

- Elevated **intracellular cAMP** activates **protein kinase A (PKA)**, which phosphorylates **myosin light chains** and **L-type calcium channels**.

3.زيادة مستويات cAMP:
•مع زيادة مستويات cAMP داخل الخلايا، يتم تنشيط البروتين كيناز A (PKA).
4.تنشيط البروتين كيناز A (PKA):
•البروتين كيناز A (PKA) يقوم بفوسفة (إضافة مجموعة فوسفات) لعدة أهداف، من بينها سلاسل الخفيفة الميوسين (myosin light chains) و قنوات الكالسيوم من نوع L

- These phosphorylations increase **calcium influx** into the cells, thereby enhancing **cardiac contractility** (positive inotropy) and **heart rate** (positive chronotropy).

5.زيادة تدفق الكالسيوم:
•هذه الفوسفوريلات تساهم في زيادة تدفق الكالسيوم إلى داخل الخلايا، مما يعزز قدرة القلب على الانقباض بشكل أكبر.
6.تحسين الانقباض القلبي (Positive Inotropy) وزيادة معدل ضربات القلب (Positive Chronotropy):
•نتيجة لذلك، يزداد الانقباض القلبي (Inotropy) مما يحسن قدرة القلب على ضخ الدم.
•بالإضافة إلى ذلك، يزداد معدل ضربات القلب نتيجة للتنشيط الذي يحدث على المستوى الخلوي.

التأثيرات:
•هذه العمليات تؤدي إلى زيادة القوة الانقباضية للقلب (Positive Inotropy) وزيادة معدل ضربات القلب (Positive Chronotropy).

تعمل حاصرات البيتا على إيقاف هذا المسار، مما يقلل من قوة الانقباض ومعدل ضربات القلب

الملف الذي قمت بتحميله يوضح تأثير حاصرات البيتا (Beta-blockers) على الأوعية الدموية

Mechanism of Action: Effect on the blood vessel

The endogenous pathway

الآلية الداخلية وتأثير حاصرات البيتا على الأوعية الدموية:
1.مستقبلات البيتا في الأوعية الدموية (Beta-AR):
•كما في القلب، ترتبط مستقبلات البيتا-2 (B2-AR) بالبروتينات Gs داخل الخلايا العضلية الملساء للأوعية الدموية (VSMC)

- Beta-AR are again coupled to **Gs-proteins**
- However, in contrast to heart, increased cAMP inhibits MLC-K in VSMC

على عكس تأثيرها في القلب، حيث يزيد cAMP من الانقباض القلبي، cAMP في الأوعية الدموية يعمل على تثبيط MLC-K (الميوزين لايت تشين كيناز) في الخلايا العضلية الملساء، مما يؤدي إلى استرخاء الأوعية الدموية

1. A modest effect (relative to other vasoactive autocoids) causing blood vessel relaxation

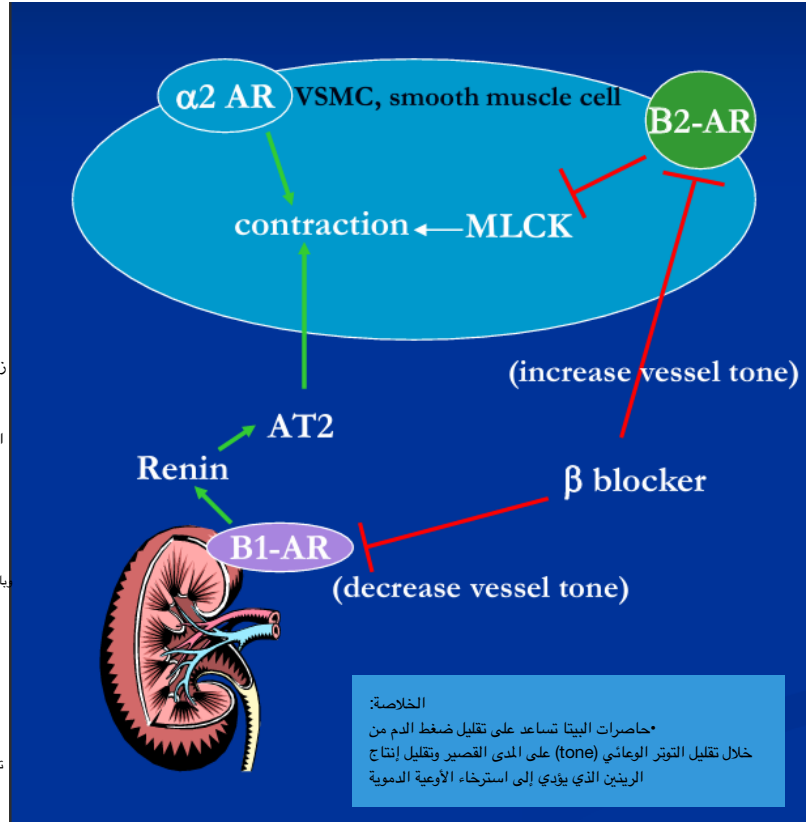
2.تأثيرات محدودة مقارنة بالمواد الأخرى:
•التأثير الناتج عن زيادة cAMP في الأوعية الدموية يعتبر محدوداً مقارنةً بتأثيرات المواد الأخرى التي تؤثر على الأوعية (مثل بعض المواد الوعائية)

✓*A **Beta blocker** will block this pathway to modestly **increase vessel tone** (contraction) and **PVR in the short-term.***

3.حاصرات البيتا (Beta-blockers):
•حاصرات البيتا تمنع هذا المسار الذي يؤدي إلى زيادة التوتر الوعائي (tone) وبالتالي تقلل من انقباض الأوعية في المدى القصير.
•حاصرات البيتا أيضا تمنع مستقبلات البيتا-1 في الكلى (B1-AR)، مما يؤدي إلى تقليل إفراز الرينين، وهو ما يساهم في تقليل التوتر الوعائي.

✓*A **Beta blocker** will also block b_1-AR in the kidney which will **decrease renin** production, and **decrease vessel tone.***

التأثيرات:
•حاصرات البيتا تساهم في تقليل التوتر الوعائي بشكل عام، وذلك من خلال التأثير على المستقبلات البيتا-1 في الكلى، مما يقلل من إفراز الرينين الذي يعزز من انقباض الأوعية الدموية



الخلاصة:
•حاصرات البيتا تساعد على تقليل ضغط الدم من خلال تقليل التوتر الوعائي (tone) على المدى القصير وتقليل إنتاج الرينين الذي يؤدي إلى استرخاء الأوعية الدموية

الملف الذي قمت بتحميله يقدم شرحًا إضافيًا حول تأثيرات المستقبلات البيتا-2 (β_2-adrenergic receptors) على الأوعية الدموية.

Mechanism of Action: Effect on the blood vessel

Further Explanation(1)

1.التفاعل مع الأوعية الدموية:
•تفعيل المستقبلات البيتا-2 (β_2-AR) في خلايا العضلات الملساء للأوعية الدموية يؤدي إلى إيقاف ميوسين لايت تشين كيناز (MLCK)، وهو الإنزيم المسؤول عن انقباض العضلات.
•هذا التفاعل يؤدي إلى استرخاء الأوعية الدموية، وهو تأثير مهم خاصة أثناء استجابة "القتال أو الهروب" (fight-or-flight) في الجسم

- In contrast to the **β_1-adrenergic pathway** in cardiac myocytes, **β_2-adrenergic receptor activation** in **vascular smooth muscle cells** leads to **relaxation** by **inhibiting myosin light chain kinase (MLCK)**.
  - This mechanism aligns with the **sympathetic "fight-or-flight" response**, during which enhanced skeletal muscle activity requires increased blood flow, achieved through **β_2-mediated vasodilation**, smooth muscle relaxation.

2.تأثير الاستجابة الودية (Sympathetic Response):
•أثناء الاستجابة الودية، يكون الجسم في حاجة إلى زيادة تدفق الدم إلى العضلات الهيكلية لمساعدتها على القيام بنشاط أكبر. يحدث ذلك عبر توسيع الأوعية الدموية المحفز بواسطة المستقبلات البيتا-2، مما يتيح تدفق دم أكبر إلى العضلات (vasodilation)

- The **same neurotransmitter,** norepinephrine, **can elicit different physiological effects** depending on the **adrenergic receptor subtype** and its **tissue distribution**, supporting the concept emphasized by **Raymond Alkwes;** that receptor context – type and tissue distribution – determines function.

3.النواقل العصبية والمستقبلات:
•نفس النواقل العصبية مثل النورأدرينالين (norepinephrine) يمكن أن تُحدث تأثيرات فسيولوجية مختلفة بناءً على نوع المستقبلات الأدروجينية التي ترتبط بها والموقع الذي تتوزع فيه هذه المستقبلات في الأنسجة.
•هذه الفكرة تدعم ما أشار إليه رايموند أهلكويست (Raymond Ahlquist)، حيث أن سياق المستقبلات - من حيث النوع وتوزيع الأنسجة - يُحدد الوظيفة التي تؤديها المستقبلات في الجسم

الخلاصة:
•المستقبلات البيتا-2 في الأوعية الدموية تعمل على استرخاء الأوعية الدموية، وهو تأثير يتناسب مع الحاجة إلى زيادة تدفق الدم في استجابة "القتال أو الهروب".
•النورأدرينالين يثير تأثيرات مختلفة بناءً على نوع المستقبلات التي يرتبط بها في الأنسجة المختلفة، مما يساهم في تحديد كيفية استجابة الجسم

Mechanism of Action: Effect on the blood vessel

Further Explanation(2)

الخلاصة:
•المستقبلات الأدرينية تلعب دورًا حاسمًا في التحكم في توسيع وتضييق الأوعية الدموية، زيادة تقلص القلب، و تنظيم ضغط الدم عبر تأثيراتها على الأوعية الدموية والقلب والكلى.
•حاصرات البيتا تؤثر على هذه العمليات من خلال منع تأثيرات المستقبلات البيتا-1 في القلب والكلى، مما يؤدي إلى تقليل ضغط الدم وزيادة توسع الأوعية

❖ Organ-Specific Adrenergic Effects:

1. **Vascular Smooth Muscle cells (VSMCs):**

التأثيرات على الأوعية الدموية:
1.الخلايا العضلية الملساء للأوعية الدموية (VSMCs):
•المستقبلات الأدرينية ألفا-1 (α_1-AR): هذه المستقبلات مقترنة بالبروتينات Gq وتؤدي إلى تضييق الأوعية الدموية (vasoconstriction) من خلال زيادة مستوى الكالسيوم داخل الخلايا

- **α1-adrenergic receptors (coupled to Gq proteins) mediate vasoconstriction of resistance vessels via increased intracellular calcium.**
- **β2-adrenergic receptors (coupled to Gs proteins) promote vasodilation in skeletal muscle vasculature by inhibiting myosin light chain kinase (MLCK), facilitating blood flow to active muscles.**

المستقبلات البيتا-2 (β_2-AR): مقترنة بالبروتينات Gs، وتؤدي إلى توسيع الأوعية الدموية (vasodilation) في العضلات الهيكلية من خلال تثبيط الميوسين لايت تشين كيناز (MLCK)، مما يسهل تدفق الدم إلى العضلات النشطة

2. **Heart:**

2.القلب:
•يتم التعبير عن المستقبلات البيتا-1 (β_1) و المستقبلات البيتا-2 (β_2) في القلب، مع سيطرة المستقبلات البيتا-1 (β_1) على التأثيرات.
•تنشيط β_1 يؤدي إلى زيادة التقلص القلبي (positive inotropy) وزيادة معدل ضربات القلب (positive chronotropy)

- **Both β1 and β2 receptors are expressed, with β1 predominating. Their activation increases cardiac contractility (positive inotropy) and heart rate (positive chronotropy).**
- **β2 stimulation in coronary arteries causes vasodilation, enhancing myocardial perfusion – an effect consistent with the sympathetic stress, fight-or-flight, response.**

تنشيط β_2 في الشرايين التاجية يؤدي إلى توسيع الأوعية، مما يحسن تروية عضلة القلب (myocardial perfusion) وهو استجابة تتماشى مع الاستجابة الودية القتال أو الهروب

3. **Kidneys:**

3.الكلى:
•المستقبلات البيتا-1 (β_1) في خلايا الأنابيب الكلوية المجاورة (JG cells) تحفز إفراز الرينين، مما يبدأ نظام الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون (RAAS)، مما يزيد من ضغط الدم.
•حاصرات البيتا-1 (Beta-blockers) تمنع هذا المسار، مما يؤدي إلى تقليل إفراز الرينين، خفض مستوى الأنجيوتنسين II، تقليل المقاومة الوعائية النظامية (PVR) نتيجة للتوسع الوعائي.

- **β1 receptors in juxtaglomerular cells (JG) cells stimulate renin secretion, initiating the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and increasing blood pressure.**
- **β1-blockers inhibit this pathway, leading to reduced renin release, lower angiotensin II formation, and decreased systemic vascular resistance (PVR), due to vasodilation.**

Mechanism of Action: Effect on the blood vessel

Further Explanation(3)

الملف الذي قمت بتحميله يوضح كيفية تأثير حاصرات البيتا (Beta-blockers) على ضغط الدم من خلال آليتين رئيسيتين

❖ Based on what was previously mentioned, **β-blockers lower blood pressure** through **two** primary mechanisms:

1. **Cardiac effect:**

1. التأثير القلبي (Cardiac Effect):
•تقليل معدل ضربات القلب (Heart Rate): حاصرات البيتا تقلل من معدل ضربات القلب مما يساهم في تقليل الحمل على القلب.
•تقليل التقلص القلبي (Contractility): كذلك، هذه الأدوية تقلل من قدرة القلب على الانقباض، مما يؤدي إلى انخفاض الناتج القلبي (Cardiac Output)، وبالتالي خفض ضغط الدم.

Decreased heart rate and contractility, thus reduced **cardiac output**.

2. **Renal effect:**

2. التأثير الكلوي (Renal Effect):
•تثبيط إفراز الرينين (Renin): حاصرات البيتا تمنع إفراز الرينين من الكلى، مما يقلل من إنتاج الأنجيوتنسين II. هذا يؤدي إلى توسيع الأوعية الدموية (vasodilation) وانخفاض المقاومة الوعائية المحيطية (PVR)، مما يساهم أيضًا في تقليل ضغط الدم.

Inhibition of **β1-mediated renin release,** results in less **angiotensin II**, leading to **vasodilation** and **lower PVR**.

التأثيرات الودية (Sympathetic Activation):
•المستقبلات الأدرينية ألفا-1 (α_1): في الاستجابة الودية (استجابة "القتال أو الهروب")، تقوم هذه المستقبلات بتحفيز تضييق الأوعية (vasoconstriction) مما يزيد من ضغط الدم.

- During sympathetic activation, **α_1-mediated vasoconstriction** predominates, while **β_2-mediated vasodilation** provides a localized, opposing effect, most evident in **skeletal**, not smooth, **muscle vasculature**. This β_2 influence, however, plays a **minor role in systemic blood pressure regulation**.

المستقبلات البيتا-2 (β_2): تقوم المستقبلات البيتا-2 بتوسيع الأوعية بشكل محلي في العضلات الهيكلية، وليس في الأوعية الملساء. على الرغم من أن هذا التأثير يلعب دورًا بسيطًا في تنظيم ضغط الدم على مستوى الجسم ككل، إلا أنه يساهم في تحسين تدفق الدم إلى العضلات النشطة أثناء النشاط البدني

الخلاصة:
حاصرات البيتا تخفض ضغط الدم من خلال تقليل معدل ضربات القلب وتقليل الناتج القلبي، وكذلك عبر تقليل إفراز الرينين من الكلى، مما يقلل من المقاومة الوعائية

الملف الذي قمت بتحميله يوضح تفاصيل إضافية حول تأثير حاصرات البيتا على الأوعية الدموية

Mechanism of Action: Effect on the blood vessel

Further Explanation(4)

الشرح:
1.تصحيح الفهم الشائع:
•الفهم الشائع الذي يقول إن المستقبلات البيتا-1 (β_1) موجودة فقط في القلب و المستقبلات البيتا-2 (β_2) موجودة فقط في الرئتين هو غير دقيق.
•في الواقع، المستقبلات البيتا-1 و المستقبلات البيتا-2 موجودة في أنسجة مختلفة بنسب متفاوتة، وليست محصورة في أماكن معينة فقط

- The common simplification that **β1 receptors are only in the heart** and **β2 only in the lungs** is **inaccurate**; both subtypes coexist in various proportions across tissues.

2.حاصرات البيتا غير الانتقائية:
•حاصرات البيتا غير الانتقائية هي تلك التي تمنع تأثيرات كلاً من المستقبلات البيتا-1 و المستقبلات البيتا-2.
•هذه الحاصرات يمكن أن تزيد بشكل مؤقت من المقاومة الوعائية المحيطية (PVR) وضغط الدم في بعض الأوعية الدموية المخصصة (vascular beds).
•رغم هذا الزيادة المؤقتة في الضغط، فإن التأثير العام للنظام يكون خفض ضغط الدم عن طريق تقليل الناتج القلبي (cardiac output) و قمع نظام الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون (RAAS)

- Consequently, **non-selective β-blockers** that also block **β2 receptors** can transiently **increase PVR and blood pressure** in specific vascular beds, though the **overall systemic effect** remains a **reduction in blood pressure** through decreased **cardiac output** and **RAAS suppression.**

3.تأثير الحاصرات على الضغط الدموي:
•على الرغم من أن حاصرات البيتا غير الانتقائية قد تزيد من PVR وضغط الدم في بعض الأوعية الدموية المحلية، إلا أن التأثير العام للنظام يظل خفض ضغط الدم من خلال تقليل نشاط القلب (الناتج القلبي) و قمع نظام RAAS

- The discussion of α2 receptors – mainly presynaptic, with minor vascular presence – will be addressed separately.

الخلاصة:
•المستقبلات البيتا-1 و البيتا-2 لا تقتصر فقط على القلب والرئتين، بل توجد في عدة أماكن بأجزاء الجسم المختلفة.
•حاصرات البيتا غير الانتقائية تمنع كلاً من المستقبلات البيتا-1 و البيتا-2، مما يؤدي إلى تأثيرات متناقضة محليًا في الأوعية الدموية ولكنها تساهم في خفض ضغط الدم بشكل عام عن طريق تقليل الناتج القلبي و قمع RAAS

Propranolol (Inderal): Mechanisms of Action

الملف الذي قمت بتحميله يوضح آلية عمل دواء بروبرانولول (Propranolol)، وهو حاصر بيتا غير انتقائي (nonselective beta-blocker) يعمل على حجب المستقبلات البيتا-1 (β_1) والبيتا-2 (β_2)

- **Nonselective***, **competitive antagonist of β1 and β2** adrenergic receptors (block binding of NE), it is the prototype.

الخلاصة:
•بروبرانولول هو حاصر بيتا غير انتقائي يعمل عن طريق تقليل معدل ضربات القلب و قوة التقلص القلبي، مما يساعد في تقليل ضغط الدم.
•كما أنه يقلل من النشاط العصبي السمبثاوي المركزي ويؤثر على إفراز الرينين، مما يساهم في خفض ضغط الدم.
•بروبرانولول يمكن أن يسبب زيادة مؤقتة في المقاومة الوعائية المحيطية بسبب تأثيره على البيتا-2، لكن التأثير العام هو خفض ضغط الدم

1. **Cardioprotective:**
   - **Decreases** heart rate **(HR).**
   - **Decreases contractile force.**
   - **Decreases** cardiac output.
   - **Delays AV node conduction** from the atria to the ventricles, which makes them useful in the management of **cardiac arrhythmias.**
   - **Neutralize reflex tachycardia** induced by vasodilators.(1)

1. التأثيرات القلبية (Cardioprotective effects):
•تقليل معدل ضربات القلب (Heart Rate): بروبرانولول يقلل من معدل ضربات القلب، مما يساهم في تقليل الحمل على القلب.
تقليل قوة التقلص القلبي (Contractility): يقلل من قدرة القلب على الانقباض، مما يؤدي إلى تقليل الناتج القلبي (Cardiac Output).
تقليل التوصيل في العقدة الأذينية البطينية (AV node conduction): يقوم بتأخير التوصيل العصبي من الأذينين إلى البطينين، مما يساعد في إدارة اضطرابات نظم القلب.
محايدة التسارع الانعكاسي في ضربات القلب الذي يسببه بعض موسعات الأوعية الدموية (vasodilators)، مما يساعد في تجنب زيادة معدل ضربات القلب غير المرغوب فيها نتيجة توسيع الأوعية

2. **Reduces central sympathetic nervous system output,** as propranolol **can cross** the blood–brain barrier (**BBB**).

2. تأثيرات الجهاز العصبي المركزي:
•يقلل بروبرانولول من النشاط العصبي السمبثاوي المركزي (Sympathetic nervous system output)، حيث أنه قادر على عبور الحاجز الدموي الدماغي (BBB) وبالتالي يؤثر على الجهاز العصبي المركزي.

3. **Small vasoconstrictive effect** (initially Increase PVR) by inhibiting β_2 receptors in blood vessels - minor effect as α_1-mediated vasoconstriction predominates.

3. التأثير الوعائي:
تأثير تضييق الأوعية الوعائية (Vasoconstriction): في البداية، حاصرات البيتا مثل بروبرانولول يمكن أن تزيد المقاومة الوعائية المحيطية (PVR) مؤقتًا عن طريق تثبيط مستقبلات البيتا-2 في الأوعية الدموية.
•تأثير أقل: ولكن هذا التأثير ضئيل مقارنة بتأثيرات المستقبلات الألفا-1 (α_1) التي تتسبب في تضييق الأوعية بشكل أكبر

4. **Reduces renin release** (β1) (effective in patients with high renin activity as is common in younger patients (Cacasain mainly) having hypertension

4. تأثير على إفراز الرينين:
•تقليل إفراز الرينين: بروبرانولول يمنع إفراز الرينين من الكلى عن طريق حجب المستقبلات البيتا-1، مما يساعد في خفض ضغط الدم، خاصة في المرضى الذين يعانون من ارتفاع نشاط الرينين (مثل المرضى الشباب الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم).

5. ملاحظات إضافية:
•الفرق بين الأدوية الانتقائية وغير الانتقائية:
•الأدوية الانتقائية، مثل تلك التي تستهدف فقط البيتا-1 (β_1)، عادة ما تسبب أعراض جانبية أقل.
•بينما الأدوية غير الانتقائية مثل بروبرانولول التي تحجب البيتا-1 والبيتا-2 معًا تكون مرتبطة بزيادة في الآثار الجانبية بسبب تأثيراتها المتنوعة على الأنسجة المختلفة

*Note: A selective drug typically produces fewer side effects, whereas a non-selective drug is associated with a higher incidence of adverse effects.

الملف يشرح تأثير بروبرانولول (Propranolol) في التعامل مع التسارع الانعكاسي لضربات القلب (Reflex Tachycardia)، الذي يحدث في حالات معينة عندما يتم استخدام موسعات الأوعية الدموية مثل نيفيديبين (Nifedipine)

Propranolol (Inderal): Reflex Tachycardia(1)

الشرح:
1.التأثير الأولي للموسعات الوعائية:
•الموسعات الوعائية مثل نيفيديبين تؤدي إلى توسيع الأوعية الدموية عن طريق استرخاء العضلات الملساء للأوعية الدموية. هذا التوسيع في الأوعية الدموية يؤدي إلى خفض الضغط داخل الأوعية، وبالتالي خفض المقاومة الوعائية (Systemic Vascular Resistance - SVR)

- As previously mentioned, **vasodilators** such as nifedipine **lower** blood pressure by **inducing vascular smooth muscle relaxation**, leading to arteriolar dilation.

2.التأثير المنعكس (Reflex Tachycardia):
•عند انخفاض المقاومة الوعائية النظامية (SVR) و ضغط الدم المفاجئ، يقوم الجسم بتحفيز مستقبلات الباروريسيبتور في الأوعية الدموية.
•هذا التحفيز يؤدي إلى زيادة معدل ضربات القلب (Tachycardia) بشكل انعكاسي لتعويض انخفاض ضغط الدم، ويهدف هذا إلى استعادة الضغط داخل الأوعية

- This sudden decrease in, systemic vascular resistance (SVR), **blood pressure** triggers **baroreceptor-mediated reflex tachycardia**, a compensatory increase in heart rate aimed at restoring arterial pressure.

- In patients with **cardiac conditions** where tachycardia is undesirable, such as **angina pectoris**, **heart failure**, or **post-myocardial infarction**, the non-selective β-blocker **propranolol** may be co-administered to **attenuate this reflex increase in heart rate**.

3.استخدام بروبرانولول (Propranolol) للتقليل من التسارع الانعكاسي:
•في حالات المرضى الذين يعانون من حالات قلبية مثل الذبحة الصدرية (Angina Pectoris)، فشل القلب (Heart Failure)، أو بعد الإصابة بنوبة قلبية (Post-myocardial infarction)، قد يكون التسارع في ضربات القلب غير مرغوب فيه.
•في هذه الحالات، يمكن استخدام بروبرانولول (حاصر بيتا غير انتقائي) للتقليل من زيادة معدل ضربات القلب الناتجة عن التسارع الانعكاسي، مما يساهم في تخفيف العبء على القلب

الخلاصة:
•نيفيديبين أو أي موسع وعائي آخر يؤدي إلى توسيع الأوعية وخفض ضغط الدم، مما يثير رد فعل انعكاسي في الجسم يزيد من معدل ضربات القلب (Reflex Tachycardia).
•في المرضى الذين يعانون من حالات قلبية مثل الذبحة الصدرية أو فشل القلب، يتم استخدام بروبرانولول لتقليل هذه الزيادة غير المرغوب فيها في معدل ضربات القلب

Vasodilators and Therapeutic Indications

الشرح:

1.الموسعات الوعائية واستخدامها في الحالات الطارئة:

•الموسعات الوعائية تعتبر فعالة في خفض ضغط الدم بسرعة في الحالات الطارئة مثل الطوارئ المتعلقة بارتفاع ضغط الدم. فهي تؤدي إلى توسيع الأوعية الدموية، مما يساهم في خفض الضغط بشكل سريع.

•بالرغم من الآثار الجانبية المحتملة لهذه الأدوية، فإنها لا تزال تستخدم بشكل مبدئي في الحالات الطارئة أو عند الحاجة للتخفيض السريع لضغط الدم

- Despite their side effects, **vasodilators** are still used initially because they remain **valuable for rapid blood pressure reduction** in hypertensive **emergencies**, β-blockers act more gradually and are not considered first-line agents for routine, **uncomplicated**, hypertension management.

2.حاصرات البيتا (Beta-blockers):

•حاصرات البيتا تعمل بشكل تدريجي أكثر على خفض ضغط الدم. وبالتالي، لا تعتبر الحلول الأولى في العلاج الروتيني لارتفاع ضغط الدم غير المعقد، بل تُستخدم بشكل رئيسي في الحالات التي تتطلب إبطاء معدل ضربات القلب أو علاج مشاكل قلبية معينة

- Modern treatment strategies now favor medications targeting the **renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)**, such as **ACE inhibitors**, **angiotensin receptor blockers (ARBs)**, due to superior cardiovascular and renal outcomes.

3.استراتيجيات العلاج الحديثة:

•استراتيجيات العلاج الحديثة تفضل الآن الأدوية التي تستهدف نظام الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون (RAAS). هذا يشمل:

•مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE inhibitors).

•حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs).

•هذه الأدوية تساهم في تحسين النتائج القلبية والكلوية، وذلك لأنها تستهدف جزءًا من النظام الذي يلعب دورًا كبيرًا في تنظيم ضغط الدم

الخلاصة:

•الموسعات الوعائية تظل مفيدة في الحالات الطارئة لخفض ضغط الدم بسرعة.

•حاصرات البيتا ليست الخيار الأول في العلاج الروتيني لارتفاع ضغط الدم غير المعقد.

•الأدوية الحديثة تركز على نظام RAAS لتحسين النتائج القلبية والكلوية بشكل عام

الملف يشرح دور الأدوية القديمة مثل حاصرات البيتا (β-blockers) في علاج ارتفاع ضغط الدم وبعض الحالات القلبية الأخرى، بالرغم من الآثار الجانبية المرتبطة بها

Old Drugs and Clinical Context

الشرح:
1.الأدوية القديمة وأهميتها في العلاج:
•على الرغم من أن بعض الأدوية القديمة قد لا تُفضل في حالات ارتفاع ضغط الدم غير المعقد (uncomplicated hypertension)، إلا أنها لا تزال مفيدة في بعض الحالات الطبية التي تتطلب علاجًا لمشاكل قلبية معينة أو مقاومة للضغط.
•الأدوية التي تؤثر على مسار الأدرينالين أو تثبيط الجهاز العصبي السمبثاوي قد تبقى مفيدة في الحالات التي تكون فيها مقاومة للعلاج أو آثار جانبية غير مرغوب فيها في الأدوية الحديثة

- Nevertheless, it's essential to understand the older drugs, as in **resistant hypertension**, agents acting on the **adrenergic pathway** or **central sympathetic inhibition** may still be used despite their **adverse effect profiles.**

- β-blockers, though **no longer** preferred for **uncomplicated hypertension**, retain an essential role in conditions such as:
  - **Hypertension.**
  - **Heart failure.**
  - **Ischemic heart disease.**
  - **Cardiac arrhythmias.**

2.دور حاصرات البيتا في العلاج:
•حاصرات البيتا لا تُعتبر الخيار الأول في علاج ارتفاع ضغط الدم غير المعقد، ولكنها لا تزال تحافظ على دور أساسي في معالجة العديد من الحالات المرضية مثل:
•ارتفاع ضغط الدم (Hypertension).
•فشل القلب (Heart Failure).
•مرض القلب الإقفاري (Ischemic Heart Disease).
•اضطرابات نظم القلب (Cardiac Arrhythmias)

الخلاصة:
•حاصرات البيتا ليست الخيار الأول لعلاج ارتفاع ضغط الدم غير المعقد، لكنها تلعب دورًا مهمًا في علاج الأمراض القلبية مثل فشل القلب، مرض القلب الإقفاري، والاضطرابات القلبية.
•هذه الأدوية لا تزال تعتبر أساسية في العلاج القلبي على الرغم من وجود آثار جانبية محتملة ووجود أدوية أخرى أكثر فعالية في التحكم في ضغط الدم

3.حاصرات البيتا كعلاج مساعد:
•بالرغم من أنها ليست العلاج الأمثل بمفردها للتحكم في ضغط الدم، إلا أن حاصرات البيتا تبقى عنصرًا أساسيًا في العلاج القلبي وعلاج بعض الحالات التي تؤثر على وظائف القلب

✓ Thus, while **not optimal as monotherapy** for blood pressure control, β-blockers remain **cornerstone agents** in cardiovascular therapeutics.

Explanation next slides

الملف يوضح الآثار الجانبية لدواء بروبرانولول (Propranolol)، وهو حاصر بيتا غير انتقائي. إليك شرحًا مفصلاً للآثار الجانبية التي تم ذكرها:

Propranolol: Side Effects

الآثار الجانبية لبروبرانولول:
1.انخفاض ضغط الدم (Hypotension) وكتلة الأذين البطيني (AV Block):
•بروبرانولول قد يسبب انخفاضًا في ضغط الدم و كتلة الأذين البطيني (AV block)، حيث يتم التأثير على التوصيل الكهربائي للقلب، مما يؤدي إلى بطء شديد في ضربات القلب (Bradycardia)، وهو تأثير سلبي على معدل ضربات القلب (negative chronotropy)

- **Hypotension**, AV block, severe bradycardia (**negative chronotrope**), possibly heart failure (HF).

فشل القلب (Heart Failure) قد يحدث أيضًا بسبب تقليل قدرة القلب على الضخ بشكل فعال، خاصة في المرضى الذين يعانون من مشاكل في التوصيل أو بطء ضربات القلب.

•تحذير: يجب توخي الحذر عند استخدام بروبرانولول في المرضى الذين يعانون من مشاكل في التوصيل الكهربائي للقلب أو بطء ضربات القلب

  - **Careful** consideration in patients with **conduction problems/bradycardia**[2].

- **Bronchial constriction**/spasm[1]

2.تضيق الشعب الهوائية (Bronchoconstriction):
•تضيق الشعب الهوائية أو التشنج القصبي هو أحد الآثار الجانبية التي قد تحدث نتيجة لاستخدام بروبرانولول.
•تحذير هام: يجب عدم استخدام بروبرانولول في مرضى الربو أو الأشخاص الذين يعانون من مشاكل في التنفس، لأنه قد يزيد من تضيق الشعب الهوائية

  - Do **not** use in **asthmatic patients.**

- **Acute withdrawal syndrome** (receptor super sensitivity) in patients, predisposing to myocardial ischemia.[3]

3.متلازمة الانسحاب الحاد (Acute Withdrawal Syndrome):
•عند التوقف المفاجئ عن استخدام بروبرانولول، يمكن أن يحدث تسارع في ضربات القلب (Tachycardia) وزيادة في إجهاد عضلة القلب، مما يعرض المرضى لخطر الإصابة بنقص تروية عضلة القلب (Myocardial Ischemia)

- **Increase triglyceride** levels and **decrease HDL** levels.[4]

4.زيادة مستويات الدهون الثلاثية وتقليل مستويات HDL:
•زيادة الدهون الثلاثية (Triglycerides) وتقليل مستويات الكوليسترول الجيد (HDL) في الدم هما من الآثار الجانبية التي قد تطرأ مع استخدام بروبرانولول

- **Induce glucose intolerance.**[5]

5.**تحفيز عدم تحمل الجلوكوز (Glucose Intolerance):
•يمكن أن يؤدي استخدام بروبرانولول إلى زيادة مقاومة الأنسولين و عدم تحمل الجلوكوز، مما يساهم في تطور مرض السكري.
•تحذير: يجب الحذر عند استخدام بروبرانولول في المرضى المصابين بـ داء السكري أو البدانة

  - **Careful** usage in **diabetic** and **obese** patients

6.القدرة على عبور الحاجز الدموي الدماغي (BBB):
•بروبرانولول قابل للذوبان في الدهون ويمكنه عبور الحاجز الدموي الدماغي (BBB)، مما يؤدي إلى آثار جانبية مثل الكوابيس و الاكتئاب في بعض المرضى.

- Lipid soluble, **cross BBB** → Nightmares/depression.

الخلاصة:
•بروبرانولول يمكن أن يسبب عدة آثار جانبية مهمة، بما في ذلك انخفاض ضغط الدم، بطء ضربات القلب، والتأثيرات التنفسية (مثل تضيق الشعب الهوائية). كما يمكن أن يؤدي إلى مشاكل في مستويات الدهون و تحفيز عدم تحمل الجلوكوز.
•يجب أن يتم استخدامه بحذر في المرضى الذين يعانون من مشاكل تنفسية، مشاكل في التوصيل القلبي، السكري، أو السمنة

لا إله إلّا أنت سبحانك إنّي كنت من الظالمين

الملف يشرح الآثار الجانبية لبروبرانولول (Propranolol) بشكل أكثر تفصيلاً، مع التركيز على التأثيرات على الجهاز التنفسي

Side Effects: Further Explanation(1)

الشرح:
1.الاستجابة للقتال أو الهروب (Fight-or-flight response):
•في حالة الاستجابة للقتال أو الهروب، يحتاج الجسم إلى مزيد من الأوكسجين، ويتم تحقيق ذلك من خلال توسيع الشعب الهوائية (bronchodilation) لزيادة تدفق الهواء إلى الرئتين.
•التوسيع القصبي يتم بواسطة المستقبلات البيتا-2 (β_2) الموجودة في العضلات الملساء للأوعية الهوائية. عندما يتم تحفيز هذه المستقبلات، يحدث استرخاء في العضلات الملساء للأوعية الهوائية، مما يعزز تدفق الهواء ويزيد من إمداد الأوكسجين

- During the **fight-or-flight response**, the body's oxygen demand increases. To meet this increased requirement, the airways undergo **bronchodilation**, mediated by **β2-adrenergic receptor activation** in bronchial smooth muscle, in the lungs. Stimulation of these receptors leads to **smooth muscle relaxation**, improving airflow and enhancing oxygen delivery.

2.حاصرات البيتا الانتقائية وغير الانتقائية:
•الأدوية المستخدمة حاليًا لعلاج فشل القلب وارتفاع ضغط الدم تميل إلى أن تكون انتقائية للمستقبلات البيتا-1 (β_1)، مما يقلل من التأثيرات التنفسية السلبية، حيث تؤثر بشكل رئيسي على القلب دون التأثير على الرئتين.
•بروبرانولول هو حاصر بيتا غير انتقائي (non-selective β-blocker)، مما يعني أنه يمنع كلاً من المستقبلات البيتا-1 و البيتا-2.

•عندما يتم حجب المستقبلات البيتا-2 في الرئتين، يمكن أن يحدث تضيق في الشعب الهوائية (bronchoconstriction)، مما يزيد من صعوبة التنفس.
•هذا التأثير يصبح **مهمًا بشكل خاص في المرضى الذين يعانون من الربو (Asthma) أو مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD)

- Currently, most drugs used for heart failure and hypertension are **β1-selective blockers**, minimizing respiratory side effects. However, **propranolol**, a non-selective β-blocker, **inhibits both β1 and β2 receptors**. Consequently, it can induce **bronchoconstriction,** due to the non-selective blockade of the **β2 receptors**, an effect particularly **significant** in patients with **asthma** or **chronic obstructive pulmonary disease** (COPD), thus contraindicated.

3.التحذير في مرضى الربو وCOPD:
•في المرضى الذين يعانون من الربو أو مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD)، يمكن أن تزيد حاصرات البيتا غير الانتقائية مثل بروبرانولول من خطر تضيق الشعب الهوائية، مما يجعلها ممنوعة في هذه الحالات

الخلاصة:
•بروبرانولول هو حاصر بيتا غير انتقائي يعمل على كلا من المستقبلات البيتا-1 و البيتا-2.
•هذا قد يؤدي إلى تضيق الشعب الهوائية بسبب حجب المستقبلات البيتا-2، وهو أمر غير مرغوب فيه خاصة في المرضى الذين يعانون من الربو أو مرض الانسداد الرئوي المزمن.
•في مثل هذه الحالات، يجب تجنب استخدام بروبرانولول أو أي حاصرات بيتا غير انتقائية بسبب تأثيراتها التنفسية السلبية

الملف يوضح المزيد من التفاصيل حول الآثار الجانبية للأدوية الخافضة للضغط، خاصة عند استخدامها مع حاصرات البيتا (β-blockers) و محصرات قنوات الكالسيوم غير ثنائية الهيدروبيريدين (non-DHP CCBs)، مثل فيراباميل (Verapamil)

Side Effects: Further Explanation(2)

الشرح:
1.الأدوية الخافضة للضغط في المرضى الذين يعانون من اضطرابات نظم القلب:
•محصرات قنوات الكالسيوم غير ثنائية الهيدروبيريدين (non-DHP CCBs) مثل فيراباميل تُستخدم في بعض الأحيان لعلاج المرضى الذين يعانون من اضطرابات نظم القلب أو أمراض القلب الأخرى. ولكن، هذه الأدوية تُعتبر مضادة للقلب (cardiodepressants) لأنها تقلل من قوة التقلص القلبي (inotropic effect) و معدل ضربات القلب (chronotropic effect).
•هذا يعني أنها قد تؤدي إلى انخفاض النشاط القلبي بشكل عام، مما يزيد من خطورة التأثيرات السلبية في بعض المرضى

- **Antihypertensive** agents are sometimes prescribed to patients with cardiac arrhythmias or other heart diseases. However, many of these agents – such as the **non-dihydropyridine calcium channel blockers** (non-DHP CCBs) (e.g. verapamil) – are **cardiodepressants** (- inotropic, - chronotropic).
- Therefore, such **combinations**, β-blockers with non-DHP CCBs, require **caution**, especially in patients with **bradycardia** or **conduction abnormalities**, as they further exaggerate them.
- Although all antihypertensive drugs lower blood pressure, **vasodilators are the most potent** because they **directly reduce** peripheral vascular resistance (**PVR**).

2.مزيج حاصرات البيتا مع محصرات قنوات الكالسيوم غير ثنائية الهيدروبيريدين:
•عندما يتم دمج حاصرات البيتا مع محصرات قنوات الكالسيوم غير ثنائية الهيدروبيريدين، يجب توخي الحذر بشكل خاص عند المرضى الذين يعانون من بطء ضربات القلب (Bradycardia) أو مشاكل في التوصيل الكهربائي للقلب.
•ذلك لأن هذه المزيجات قد تزيد من بطء ضربات القلب و تفجر مشاكل في التوصيل الكهربائي للقلب بسبب تأثيرها المزدوج على معدل ضربات القلب و قوة التقلص القلبي

3.الأدوية الخافضة للضغط ومفعول الموسعات الوعائية:
•على الرغم من أن جميع الأدوية الخافضة للضغط تقلل الضغط، فإن الموسعات الوعائية تعتبر من الأدوية الأكثر فعالية لأنها تعمل بشكل مباشر على تقليل المقاومة الوعائية المحيطية (PVR)، مما يساهم في خفض ضغط الدم بشكل أكثر فاعلية

الخلاصة:
•مزيج حاصرات البيتا مع محصرات قنوات الكالسيوم غير ثنائية الهيدروبيريدين يمكن أن يكون خطيرًا في المرضى الذين يعانون من بطء ضربات القلب أو اضطرابات في التوصيل الكهربائي، حيث قد يؤدي إلى زيادة المشاكل القلبية.
•الموسعات الوعائية تظل من بين الأدوية الأكثر فاعلية في خفض ضغط الدم لأنها تؤثر مباشرة على المقاومة الوعائية

الملف يوضح المزيد من التفاصيل حول الآثار الجانبية و التحذيرات المرتبطة باستخدام حاصرات البيتا (β-blockers)، خاصة عند التوقف المفاجئ عن استخدامها

Side Effects: Further Explanation(3)

الشرح:

1.زيادة حساسية المستقبلات (Receptor Supersensitivity):

•الاستخدام المزمن لحاصرات البيتا يمكن أن يؤدي إلى زيادة عدد المستقبلات البيتا في الجسم، وهي عملية تعرف بـ زيادة حساسية المستقبلات (Receptor Supersensitivity)

إذا كان القلب عادة ينبض بمعدل 70 نبضة في الدقيقة، فإن حاصرات البيتا تقلل من تنشيط المستقبلات. كرد فعل، يقوم الجسم بزيادة عدد المستقبلات البيتا أو نشاط الرسائل الثانوية (second messenger activity) لتعويض هذا التثبيط، مما يجعل المستقبلات أكثر حساسية في المستقبل.

•مع مرور الوقت، يتم تأسيس حالة مستقرة جديدة في الجسم نتيجة لهذه التكيفات

- Chronic use of receptor antagonists can cause **upregulation of receptors**. For example, if the heart normally beats at 70 bpm for a given level of norepinephrine, β-blocker therapy decreases receptor activation. In response, the body increases **β-receptor density** and/or **second messenger activity**, post-receptor signaling, a process known as **receptor supersensitivity**. Over time, a new steady state is established.

2.المشاكل عند التوقف المفاجئ عن حاصرات البيتا:

•إذا تم إيقاف حاصرات البيتا بشكل مفاجئ، فإن عدد المستقبلات المتزايد سيكون معرضًا للتحفيز الطبيعي من الجهاز العصبي السمبثاوي (مثل النورأدرينالين)، مما يؤدي إلى زيادة غير مرغوب فيها في النشاط القلبي

هذا يمكن أن يسبب تسارع في ضربات القلب (Tachycardia)، زيادة في التقلص القلبي (Increased contractility)، وأحيانًا نقص تروية عضلة القلب (Myocardial ischemia).

•لذلك، يجب تقليل جرعات حاصرات البيتا تدريجيًا لتجنب هذه الآثار الضارة الناتجة عن التوقف المفاجئ

- However, if β-blockers are **abruptly stopped**, the increased number of receptors becomes exposed to normal sympathetic, norepinephrine, stimulation. This can trigger **excessive cardiac activation**, producing **tachycardia, increased contractility,** and potentially **myocardial ischemia**.
  - For this reason, β-blockers must be **tapered gradually**.
- β-blockers also require time to exert full antihypertensive effects, typically **2 to 4 weeks,** and they must be **discontinued gradually** to prevent rebound adverse effects.

3.الوقت اللازم لتحقيق التأثيرات الخافضة للضغط:

•حاصرات البيتا تتطلب وقتًا لتحقيق التأثيرات الكاملة في خفض ضغط الدم، حيث قد يستغرق الأمر من 2 إلى 4 أسابيع للوصول إلى التأثيرات الكاملة.

•يجب إيقاف حاصرات البيتا تدريجيًا لتجنب الآثار الجانبية العكسية مثل الارتفاع المفاجئ في ضغط الدم أو تفاقم الحالة القلبية

الخلاصة:

•التوقف المفاجئ عن حاصرات البيتا يمكن أن يؤدي إلى زيادة النشاط القلبي بشكل مفرط بسبب زيادة عدد المستقبلات البيتا، وهو ما قد يسبب تسارع ضربات القلب و نقص التروية القلبية.

•يجب تقليل جرعات حاصرات البيتا تدريجيًا لتجنب هذه الآثار الضارة، ويجب أن يتم استخدامها بحذر لتحقيق التحكم الأمثل في ضغط الدم

الملف يشرح الآثار الجانبية لبروبرانولول (Propranolol) بشكل أكثر تفصيلًا، مع التركيز على الآثار المتعلقة بتركيبات الأدوية الأخرى و التأثيرات على مرضى السكري

Side Effects: Further Explanation[4,5]

الشرح:

1.**تأثير حاصرات البيتا مع مدرات البول الثيازيدية:

•مدرات البول الثيازيدية قد تؤثر على عملية التمثيل الغذائي للدهون (lipid metabolism)، مما يؤدي إلى زيادة الدهون الثلاثية وتقليل مستويات الكوليسترول الجيد (HDL) في الدم.

•حاصرات البيتا مثل بروبرانولول ليست ممنوعة في المرضى الذين يعانون من مرض القلب الإقفاري المرتبط بـ اضطراب في مستويات الدهون (dyslipidemia)، ولكن يجب مراقبة مستويات الدهون بشكل دوري لتجنب التأثيرات السلبية

4. **Thiazide diuretics** may also **influence lipid metabolism**, lipid profile; however, **β-blockers** are **not contraindicated** in patients with ischemic heart disease secondary to dyslipidemia, as they can be used safely as long as **lipid levels are monitored** regularly.
   - ➢ **Caution** is advised, but not complete avoidance.

5. In **hypoglycemia**, the body normally produces **adrenergic warning symptoms** such as sweating, and tachycardia. **β-blockers** can **mask** these adrenergic warning signs, **increasing the risk of unrecognized hypoglycemia** in diabetic patients. Therefore, such patients should be advised to monitor blood glucose closely and maintain regular meal schedules.

2.حاصرات البيتا وتأثيرها في مرضى السكري:

•عند حدوث انخفاض سكر الدم (Hypoglycemia)، ينشط الجسم عادةً إشارات تحذيرية مثل التعرق و التسارع في ضربات القلب (tachycardia) كجزء من الاستجابة الطبيعية.

•حاصرات البيتا يمكن أن تخفي هذه الأعراض التحذيرية بسبب تأثيراتها على النظام العصبي السمبثاوي، مما يزيد من خطر عدم التعرف على انخفاض سكر الدم، خاصة في مرضى السكري.

•لذلك، يجب على مرضى السكري مراقبة مستويات الجلوكوز عن كثب والتزام بجدول غذائي منتظم لتقليل خطر انخفاض سكر الدم غير المدرك.

الخلاصة:

•حاصرات البيتا مثل بروبرانولول يمكن استخدامها بأمان في المرضى الذين يعانون من مرض القلب الإقفاري و اضطراب الدهون، ولكن يجب مراقبة مستويات الدهون في الدم بشكل دوري.

•في مرضى السكري، تخفي حاصرات البيتا الأعراض التحذيرية لـ انخفاض سكر الدم، مما يزيد من خطر عدم اكتشاف انخفاض سكر الدم. لذلك، يجب على هؤلاء المرضى مراقبة سكر الدم بشكل دقيق والتأكد من الحفاظ على جدول غذائي منتظم

الملف يوضح موانع استخدام بروبرانولول (Propranolol)، أي الحالات
التي يجب فيها تجنب استخدام هذا الدواء

Propranolol: **Contraindications**

الشرح:
1.الربو الشعبي (Bronchial Asthma):
•حاصرات البيتا غير الانتقائية مثل بروبرانولول تؤثر على المستقبلات البيتا-1 و البيتا-2 في الجسم.
•في حالة الربو الشعبي، المستقبلات البيتا-2 تلعب دورًا رئيسيًا في توسيع الشعب الهوائية (bronchodilation)، مما يسهل التنفس.
•حجب المستقبلات البيتا-2 بواسطة بروبرانولول يمكن أن يزيد من تضيق الشعب الهوائية، مما يفاقم حالة الربو. لذلك، يجب تجنب استخدام بروبرانولول في مرضى الربو

- **Bronchial asthma**, using the nonselective beta blocker (propranolol).
- **Peripheral vascular disease,** due to beta 2 inhibition and the transient increase in PVR, as discussed earlier.
- **AV (heart) block.**

2.مرض الأوعية الدموية المحيطية (Peripheral Vascular Disease):
•في مرض الأوعية الدموية المحيطية، يحدث تضيق في الأوعية الدموية في الأطراف، مما يحد من تدفق الدم إلى هذه المناطق.
•حاصرات البيتا، وخاصة بروبرانولول، يمكن أن تزيد من المقاومة الوعائية المحيطية (PVR) مؤقتًا بسبب تأثيرها على المستقبلات البيتا-2، مما يفاقم حالة مرض الأوعية الدموية المحيطية.
•لذلك، يجب تجنب استخدام بروبرانولول في المرضى الذين يعانون من مرض الأوعية الدموية المحيطية

3.كتلة الأذين البطيني (AV Block):
•حاصرات البيتا مثل بروبرانولول يمكن أن تؤدي إلى تباطؤ في معدل ضربات القلب و تأخير في التوصيل الكهربائي للقلب.
•في حالة كتلة الأذين البطيني (AV Block)، يمكن أن يؤدي استخدام بروبرانولول إلى زيادة تفاقم الحالة، مما يبطئ التوصيل الكهربائي بشكل أكبر ويزيد من خطر حدوث مضاعفات قلبية

الخلاصة:
•بروبرانولول يجب أن يُتجنب في المرضى الذين يعانون من الربو الشعبي و مرض الأوعية الدموية المحيطية و كتلة الأذين البطيني (AV Block)، لأن الدواء يمكن أن يزيد من تضيق الشعب الهوائية، ويزيد من المقاومة الوعائية المحيطية، ويؤدي إلى تأخير التوصيل الكهربائي في القلب

الملف يوضح بعض الأدوية الأخرى التي تنتمي إلى فئة حاصرات البيتا (β-blockers) مع توضيح خصائص كل منها واستخداماتها

Other β blockers

الخلاصة:
- أتينولول و ميتوبرولول هما حاصرات بيتا انتقائية للمستقبلات البيتا-1، مما يجعلها أكثر أمانًا لمرضى الربو أو المشاكل التنفسية.
- نادولول هو حاصر بيتا غير انتقائي ويؤثر على المستقبلات البيتا-1 و البيتا-2.
- بروبرانولول هو حاصر بيتا غير انتقائي يتم استخدامه أحيانًا في الحالات الطارئة مثل التسارع الانعكاسي لضربات القلب

- **Atenolol (Tenormin)**
  - **β1 selective antagonist**, used for high blood pressure.
  - Administered once daily
  - **Less lipid soluble** than other β antagonists

الشرح:
1.أتينولول (Atenolol - Tenormin):
- حاصر بيتا انتقائي للمستقبلات البيتا-1 (β_1 selective antagonist)، مما يعني أنه يؤثر بشكل رئيسي على القلب ويقلل من تأثيراته على الرئتين.
- يُستخدم بشكل رئيسي في علاج ارتفاع ضغط الدم.
- يُؤخذ مرة واحدة يوميًا، مما يجعله مناسبًا للمرضى الذين يحتاجون إلى علاج سهل.
- أقل ذوبانًا في الدهون مقارنة ببعض حاصرات البيتا الأخرى، مما يقلل من احتمال تأثيره على الجهاز العصبي المركزي

- **Metoprolol (Lopressor)**
  - **Selective inhibitor to β1**
  - Useful in asthmatic patients, as it is selective to β_1 receptor.

2.ميتوبرولول (Metoprolol - Lopressor):
- حاصر بيتا انتقائي للمستقبلات البيتا-1، مما يجعله مفيدًا لمرضى الربو لأنه لا يؤثر على المستقبلات البيتا-2 في الرئتين، وبالتالي لا يسبب تضيقًا في الشعب الهوائية.
- يُستخدم في علاج ارتفاع ضغط الدم و الذبحة الصدرية و فشل القلب.
- يُعتبر أكثر انتقائية مقارنة ببعض حاصرات البيتا الأخرى

- **Nadolol (Corgard)**
  - **<u>Non-selective</u> β antagonist**
  - Administered once daily, whereas propranolol typically requires administration twice daily.

3.نادولول (Nadolol - Corgard):
- حاصر بيتا غير انتقائي، مما يعني أنه يؤثر على كلاً من المستقبلات البيتا-1 و البيتا-2.
- يُستخدم في علاج ارتفاع ضغط الدم و الذبحة الصدرية.
- يُؤخذ مرة واحدة يوميًا، على عكس بروبرانولول الذي يُؤخذ مرتين يوميًا

- **Propranolol** is not primarily used as an antihypertensive agent; rather, it is sometimes utilized in **acute situations**, such as reflex tachycardia.

4.بروبرانولول (Propranolol):
- يُستخدم في حالات الطارئة مثل التسارع الانعكاسي لضربات القلب (reflex tachycardia)، ولكنه ليس العلاج الأول لارتفاع ضغط الدم.
- بروبرانولول غالبًا يُستخدم في الحالات الحادة وليس في العلاج طويل الأمد

الملف يوضح استخدامات حاصرات البيتا (β-blockers) في علاج بعض الحالات الصحية.

β Blockers: Indications

الشرح:
1.علاج ارتفاع ضغط الدم (Hypertension):
•حاصرات البيتا تستخدم في علاج ارتفاع ضغط الدم، خاصة في الحالات المعتدلة إلى الخفيفة. فهي تساعد في تقليل معدل ضربات القلب و ضغط الدم بشكل عام

- **Mild** and **moderate** hypertensives.

2.المرضى الذين يتناولون موسعات الأوعية (Vasodilators):
•عندما يتم استخدام موسعات الأوعية لخفض ضغط الدم، يمكن أن تحدث تسارع في ضربات القلب (التسارع الانعكاسي أو reflex tachycardia) استجابةً للتوسع المفاجئ في الأوعية.
•حاصرات البيتا مفيدة في منع التسارع الانعكاسي عن طريق تقليل تأثير هذا التسارع على القلب

- Useful in patients receiving **vasodilators to prevent sympathetic reflex tachycardia.**

3.التحكم في ضغط الدم لدى المرضى الذين يعانون من أمراض قلبية:
•حاصرات البيتا مفيدة في التحكم في ضغط الدم لدى المرضى الذين يعانون من أمراض قلبية أساسية مثل فشل القلب الاحتقاني (Congestive Heart Failure) و مرض الشريان التاجي (Ischemic Heart Disease) و الاحتشاء القلبي (Myocardial Infarction)

- Also useful in **controlling BP** in patients with **underlying heart disease** (congestive HF, ischemia, MI).
- In addition to its cardiovascular applications, **propranolol** is also prescribed for the **prevention of migraine headaches** and for the **management of situational anxiety**, such as pre-exam nervousness or performance anxiety. However, its use for these indications must always be **under medical supervision** due to its potential side effects.

4.استخدامات إضافية لبروبرانولول:
•بروبرانولول (Propranolol) ليس فقط دواءً قلبيًا، بل يُستخدم أيضًا في الوقاية من الصداع النصفي (Migraine Headaches).
•بروبرانولول يُستخدم أيضًا في إدارة القلق الموقعي مثل القلق من الامتحانات أو القلق الاجتماعي (مثل القلق الناتج عن الأداء أو المقابلات).
•ومع ذلك، يجب استخدام بروبرانولول لهذه الحالات تحت إشراف طبي بسبب الآثار الجانبية المحتملة له

الخلاصة:
•حاصرات البيتا مثل بروبرانولول يمكن استخدامها في علاج ارتفاع ضغط الدم، و التحكم في معدل ضربات القلب في حالات التسارع الانعكاسي، و الوقاية من الصداع النصفي.
•يمكن أيضًا استخدامها في القلق الموقعي، مثل القلق من الامتحانات، ولكن يجب أن تتم تحت إشراف طبي بسبب تأثيراتها الجانبية المحتملة

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors

"ACE Inhibitors"

سبحان الله وبحمده سبحان الله العظيم

الملف يتحدث عن تاريخ اكتشاف مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE inhibitors)

History

الشرح:

1.الحالة الأولى:

•كان عمال مزارع الموز في البرازيل معروفين بأنهم ينهارون بعد تعرضهم لعضة من ثعبان معين. وهذا يشير إلى تأثير سم الثعبان على الجسم

- Workers in the banana plantations of Brazil were known to collapse after being bitten by a specific viper

2.البحث الأولي:

•ماريسيو روشو إي سيلفا، وهو عالم كيمياء حيوية برازيلي، قام بتصفية مستخلصات السم من الثعبان لدراسة تأثيرها.

•أرسل هذه المستخلصات إلى مختبر سير جون فاين في لندن لدراسة تأثيراتها

- A Brazilian biochemist Maricio Rocho e Silva purified the venom extracts and sent his post-doc with extracts to study their effects in the lab of Sir John Vane (London)

- By 1970, the lab of Sir John Vane found the effect was on ACE, ultimately leading to the development of ACE inhibitors

3.الاكتشاف:

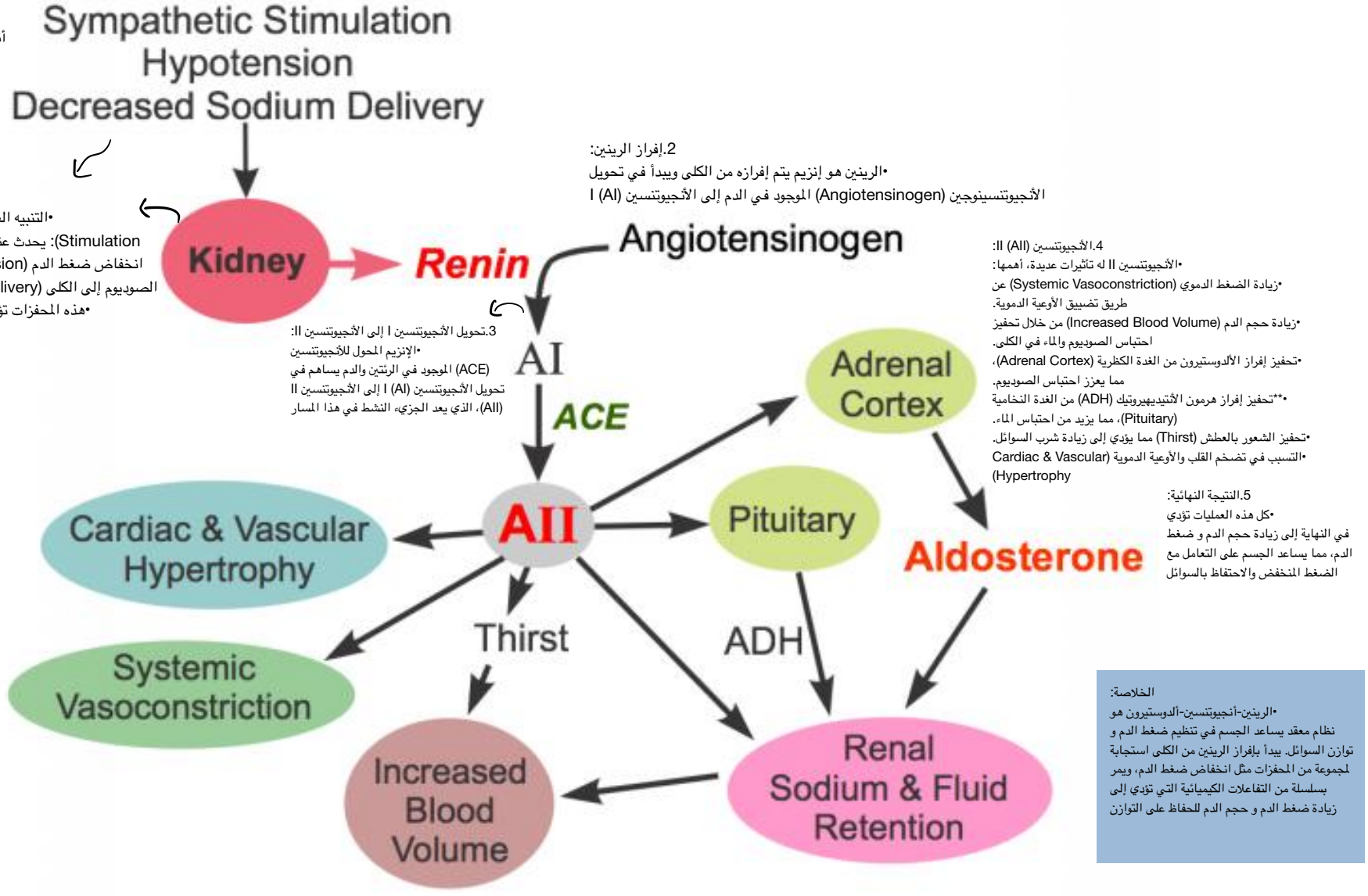
•في عام 1970، اكتشف مختبر سير جون فاين أن التأثير الناتج عن سم الثعبان كان يؤثر على إنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE).

•هذا الاكتشاف أدى إلى تطوير مثبطات ACE، وهي أدوية تستخدم الآن في علاج ارتفاع ضغط الدم وأمراض القلب.

الخلاصة:

•اكتشاف تأثير سم الثعبان على إنزيم ACE أدى إلى تطور مثبطات ACE، التي أصبحت من الأدوية الأساسية لعلاج أمراض القلب والأوعية الدموية

الرسمة توضح مسار النظام الرينيني-أنجيوتنسيني-ألدوستيروني (RAAS) وكيفية تأثيره على وظائف الجسم المختلفة، وخاصة في تنظيم ضغط الدم و توازن السوائل



الشرح:

1.المحفزات:

•التنبيه العصبي الودي (Sympathetic Stimulation): يحدث عندما يتعرض الجسم لضغط مثل انخفاض ضغط الدم (Hypotension) أو انخفاض تدفق الصوديوم إلى الكلى (Decreased Sodium Delivery).

•هذه المحفزات تؤدي إلى إفراز الرينين من الكلى

2.إفراز الرينين:

•الرينين هو إنزيم يتم إفرازه من الكلى ويبدأ في تحويل الأنجيوتنسينوجين (Angiotensinogen) الموجود في الدم إلى الأنجيوتنسين I (AI)

3.تحويل الأنجيوتنسين I إلى الأنجيوتنسين II:

•الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) الموجود في الرئتين والدم يساهم في تحويل الأنجيوتنسين I (AI) إلى الأنجيوتنسين II (AII)، الذي يعد الجزيء النشط في هذا المسار

4.الأنجيوتنسين II (AII):

•الأنجيوتنسين II له تأثيرات عديدة، أهمها:

•زيادة الضغط الدموي (Systemic Vasoconstriction) عن طريق تضييق الأوعية الدموية.

•زيادة حجم الدم (Increased Blood Volume) من خلال تحفيز احتباس الصوديوم والماء في الكلى.

•تحفيز إفراز الألدوستيرون من الغدة الكظرية (Adrenal Cortex)، مما يعزز احتباس الصوديوم.

•**تحفيز إفراز هرمون الأنتيديهيروتيك (ADH) من الغدة النخامية (Pituitary)، مما يزيد من احتباس الماء.

•تحفيز الشعور بالعطش (Thirst) مما يؤدي إلى زيادة شرب السوائل.

•التسبب في تضخم القلب والأوعية الدموية (Cardiac & Vascular Hypertrophy)

5.النتيجة النهائية:

•كل هذه العمليات تؤدي في النهاية إلى زيادة حجم الدم و ضغط الدم، مما يساعد الجسم على التعامل مع الضغط المنخفض والاحتفاظ بالسوائل

الخلاصة:

•الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون هو نظام معقد يساعد الجسم في تنظيم ضغط الدم و توازن السوائل. يبدأ بإفراز الرينين من الكلى استجابة لمجموعة من المحفزات مثل انخفاض ضغط الدم، ويمر بسلسلة من التفاعلات الكيميائية التي تؤدي إلى زيادة ضغط الدم و حجم الدم للحفاظ على التوازن

الرسمة توضح نظام الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون (RAAS) وآلية عمله في تنظيم ضغط الدم وحجم السوائل في الجسم

Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS)

1. Triggered by:
   1. **Sympathetic stimulation.**
   2. **Hypotension,** low blood pressure.
   3. **Decreased sodium delivery** to the kidney
   - ➢ These signals **activate the kidneys to release renin.**

الشرح:
1.المحفزات:
•التنبيه العصبي الودي (Sympathetic Stimulation): يحدث عندما يتعرض الجسم لضغط.
•انخفاض ضغط الدم (Hypotension): انخفاض ضغط الدم يؤدي إلى تنشيط هذا النظام.
•انخفاض تدفق الصوديوم إلى الكلى (Decreased Sodium Delivery): إذا كانت الكلى تتلقى كمية أقل من الصوديوم، فإنه يتم تفعيل النظام.
هذه المحفزات تنشط الكلى لإفراز الرينين

الخلاصة:
•يتم تفعيل نظام الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون استجابةً لضغط الدم المنخفض أو انخفاض الصوديوم في الكلى.
•الرينين يحول الأنجيوتنسينوجين إلى الأنجيوتنسين I، ثم ACE في الرئتين يقوم بتحويله إلى الأنجيوتنسين II، مما يؤدي إلى زيادة ضغط الدم وزيادة حجم السوائل في الجسم

2. Renin action:
   - Renin **converts angiotensinogen,** produced by the liver, into **Angiotensin I** (AI).

2.عمل الرينين:
•الرينين هو إنزيم يتم إفرازه من الكلى عندما يتلقى المحفزات السابقة.
•الرينين يحويل الأنجيوتنسينوجين، الذي يُنتج في الكبد، إلى الأنجيوتنسين I (AI)

3. Conversion by **ACE**:
   - **Angiotensin-converting enzyme (ACE),** mainly in the lungs and vascular endothelium, **converts Angiotensin I** (AI) → **Angiotensin II** (AII) which is the most active in relation to BP control, the active peptide.

3.تحويل الأنجيوتنسين I إلى الأنجيوتنسين II:
•الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE)، الذي يوجد بشكل رئيسي في الرئتين و الأوعية الدموية، يحول الأنجيوتنسين I إلى الأنجيوتنسين II (AII)، وهو الجزيء النشط الذي يعمل على رفع ضغط الدم

الرسمة توضح تأثيرات الأنجيوتنسين II (AII) على عدة أعضاء في الجسم ضمن نظام الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون (RAAS).

Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS)

الخلاصة:
•الأنجيوتنسين II يؤثر على عدة أعضاء في الجسم لزيادة ضغط الدم من خلال تضييق الأوعية الدموية، وزيادة الاحتفاظ بالماء والصوديوم، وتحفيز الشعور بالعطش

4. Angiotensin II (AII) effects on multiple organs:

I. Heart and vessels:

1. القلب والأوعية الدموية:
•التأثير: الأنجيوتنسين II يعزز تضخم القلب والأوعية الدموية مع مرور الوقت.
•النتيجة: هذا يؤدي إلى زيادة مقاومة الأوعية الدموية وبالتالي زيادة ضغط الدم.

- Promotes **cardiac and vascular hypertrophy** overtime, leading to increased vascular resistance and increased BP.

II. Blood vessels:

2. الأوعية الدموية:
•التأثير: الأنجيوتنسين II يسبب تضيق الأوعية الدموية بشكل عام عن طريق مستقبلات AT1 و AT2.
•النتيجة: يؤدي هذا التضيق إلى زيادة ضغط الدم

- Causes **systemic vasoconstriction** (via AT1 & AT2 receptors, which are receptors for Angiotensin II), eventually **raising the blood pressure**.

III. Brain (thirst center):

3. الدماغ (مركز العطش):
•التأثير: الأنجيوتنسين II يزيد من إحساس العطش.
•النتيجة: يزيد من تناول الماء، مما يؤدي إلى زيادة الحجم و ضغط الدم

- **Enhances thirst sensation**, leading to **increased water intake, volume** and **BP**.

IV. Adrenal cortex:

4. قشرة الغدة الكظرية:
•التأثير: الأنجيوتنسين II يحفز إفراز الألدوستيرون.
•النتيجة: الألدوستيرون يزيد من احتباس الصوديوم والسوائل في الكلى، مما يزيد من حجم الدم وبالتالي ضغط الدم.

- Stimulates the release of **aldosterone**, which **increases renal sodium (Na^+) and fluid retention** in the kidneys → raises blood volume.

V. Pituitary gland:

5. الغدة النخامية:
•التأثير: الأنجيوتنسين II يحفز إفراز الهرمون المضاد لإدرار البول (ADH).
•النتيجة: هذا الهرمون يساعد في إعادة امتصاص الماء في الكلى، مما يساهم في زيادة حجم السوائل في الجسم.

- **Releases antidiuretic hormone (ADH),** which promotes water reabsorption in kidneys.

Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS)

5. التأثير العام (Overall effect):
- النظام يعمل على زيادة حجم الدم وضغط الدم معًا.
- الهدف النهائي هو استعادة الدورة الدموية الطبيعية في الجسم

5. Overall effect:

All these mechanisms together lead to **increased blood volume and blood pressure**, restoring normal circulation.

❖ In Summary:

Renin → Angiotensin I → (ACE) → Angiotensin II → (↑ **Aldosterone**, ↑ **ADH**, ↑ **Thirst**) → causing ↑ **Blood volume & pressure.**

الملخص:
- الرينين (من الكلى) يحفز إنتاج أنجيوتنسين I.
- أنجيوتنسين I يتحول بواسطة ACE إلى أنجيوتنسين II.
- أنجيوتنسين II يحفز إفراز الألدوستيرون (الذي يزيد من احتباس الصوديوم والسوائل)، ويحفز إفراز ADH (الهرمون المضاد لإدرار البول)، ويزيد من الشعور بالعطش.
- هذه العمليات تزيد من حجم الدم وضغط الدم، مما يساعد في استعادة التوازن الطبيعي للدورة الدموية في الجسم.

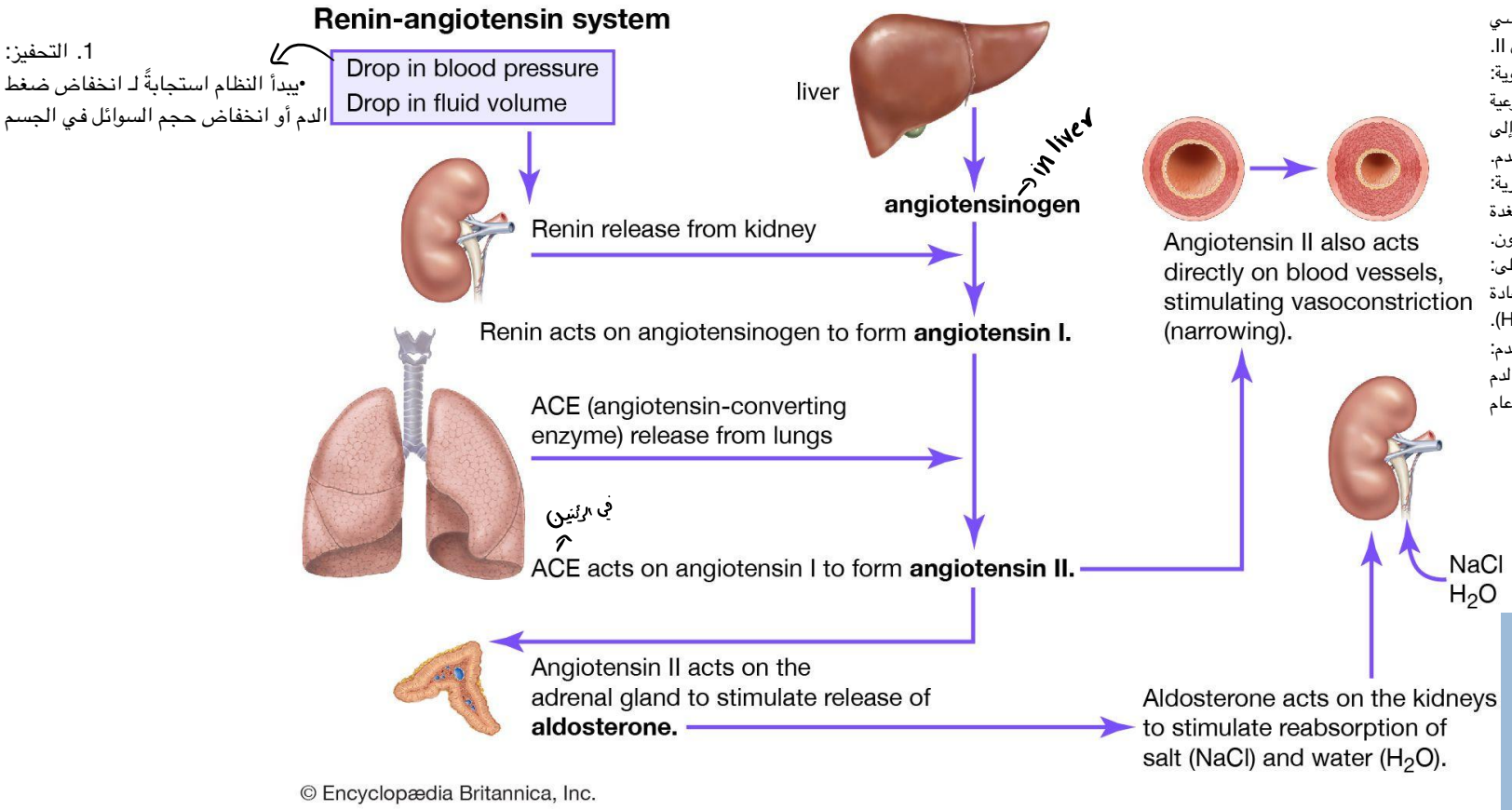
For a graph summary, see next slide

الخلاصة:

النظام يساهم في رفع ضغط الدم وحجم الدم للمساعدة في استعادة التوازن الطبيعي للدورة الدموية بعد تحفيز عوامل مثل انخفاض ضغط الدم، التحفيز العصبي، أو نقص الصوديوم

شرح الصورة المتعلقة بنظام الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون (RAAS):

Extra Image: RAAS



1. التحفيز:
•يبدأ النظام استجابةً لـ انخفاض ضغط الدم أو انخفاض حجم السوائل في الجسم

2.إفراز الرينين من الكلى:
•استجابةً للتحفيز، تفرز الكلى الرينين الذي يبدأ السلسلة.

3.تفاعل الرينين مع الأنجيوتنسينوجين:
•الرينين يعمل على تحويل الأنجيوتنسينوجين (الذي يُنتج في الكبد) إلى أنجيوتنسين I.

4.تحويل الأنجيوتنسين I إلى أنجيوتنسين II بواسطة ACE:
•إنزيم ACE (الذي يتم إفرازه بشكل أساسي من الرئتين) يحول الأنجيوتنسين I إلى أنجيوتنسين II.

5.أنجيوتنسين II يؤثر على الأوعية الدموية:
•أنجيوتنسين II يعمل مباشرة على الأوعية الدموية مما يسبب الانقباض (ضيق الأوعية)، مما يؤدي إلى زيادة ضغط الدم.

6.أنجيوتنسين II ينشط الغدة الكظرية:
•يعمل أنجيوتنسين II أيضًا على تنشيط الغدة الكظرية لتحفيز إفراز الألدوستيرون.

7.إفراز الألدوستيرون يحفز الكلى:
•الألدوستيرون يحفز الكلى لزيادة إعادة امتصاص الصوديوم (NaCl) والماء (H2O).

8.زيادة الحجم وضغط الدم:
•هذا يؤدي إلى زيادة حجم الدم وضغط الدم بشكل عام

الملخص:

نظام RAAS هو آلية معقدة تهدف إلى تنظيم ضغط الدم وحجم السوائل من خلال سلسلة من العمليات الحيوية التي تشمل إفراز الرينين، وتحويل الأنجيوتنسين I إلى الأنجيوتنسين II، الذي يحفز إفراز الألدوستيرون وبالتالي يحفز احتباس الصوديوم والماء، مما يعيد ضبط مستوى ضغط الدم وحجم الدم في الجسم

Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS)

- **ACE Inhibitors**

1.المثبطات (ACE inhibitors):
•تعمل المثبطات على منع تحويل الأنجيوتنسين I غير النشط إلى الأنجيوتنسين II النشط

Inhibit conversion of inactive angiotensin I to angiotensin II which:

2.آثار هذه المثبطات:
•تقليل توتر الأوعية: يقلل من تضيق الأوعية الدموية (يعمل على توسع الأوعية).
•تقليل احتباس الصوديوم (Na+): يتم تقليل احتباس الصوديوم عن طريق الألدوستيرون.
•منع تكسير البراديكينين: البراديكينين هو مادة موسعة للأوعية، ومنع تكسيره يساعد على تعزيز التوسيع الأوعوي

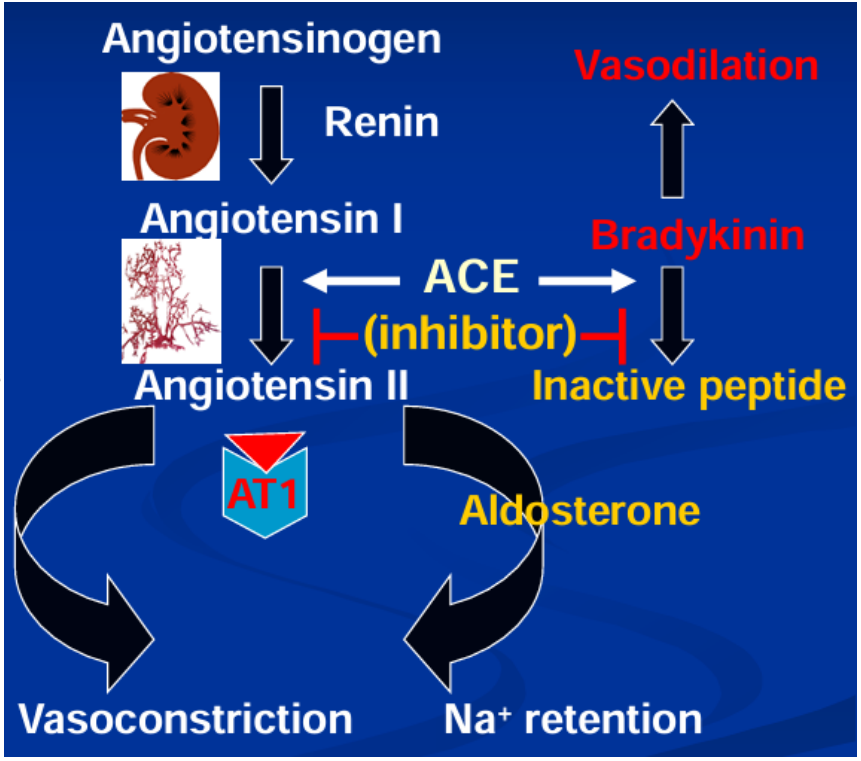
1. Reduces vessel tone
2. Reduces Na^+ retention via aldosterone
3. Blocks degradation of bradykinin, a vasodilator
   - **Very useful in diabetic patients**
   - **Slows progression of renal disease**
   - These drugs are indicated in the treatment of hypertension in patients who have renal disease due diabetes.

3.الفوائد في مرضى السكري:
•مفيدة جدًا في المرضى الذين يعانون من السكري: تُعد هذه الأدوية مفيدة بشكل خاص لمرضى السكري الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم أو مشاكل في الكلى بسبب السكري

4.تباطؤ تقدم أمراض الكلى:
•تباطؤ تقدم مرض الكلى: تساعد هذه الأدوية على إبطاء تقدم أمراض الكلى خاصة في المرضى المصابين بداء السكري

5.استخدامها في علاج ارتفاع ضغط الدم:
•يتم استخدام هذه الأدوية لعلاج ارتفاع ضغط الدم في المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى المرتبطة بالسكري.

- Thus, **RAAS** pathway has multiple effects via discrete pathways which are important in blood pressure control, but which act to increase blood pressure.



ملخص:
تعمل المثبطات ACE على منع تحويل الأنجيوتنسين I إلى الأنجيوتنسين II، مما يساعد على تقليل ضغط الدم وتحسين صحة الكلى، خاصة في مرضى السكري الذين يعانون من أمراض الكلى المزمنة

ACE: Activator of RAAS and Degrader of Bradykinin

❖ **Under normal conditions:**

Angiotensin-converting enzyme (ACE) **increases blood pressure** in two ways:

1. By **converting angiotensin I into angiotensin II**, a potent vasoconstrictor.
2. By **breaking down bradykinin**, a vasodilatory and pro-inflammatory peptide that normally promotes blood flow, to peripheral tissues, and vascular permeability (and eventually edema; inflammatory).

الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) يقوم بزيادة ضغط الدم بعدة طرق:

1.تحويل الأنجيوتنسين I إلى الأنجيوتنسين II:

•الأنجيوتنسين II هو مادة قوية تضيق الأوعية (موسع وعائي قوي) تعمل على زيادة ضغط الدم

2.تحطيم البراديكينين:

•البراديكينين هو جزيء موسع للأوعية وذو تأثيرات التهابية، يساعد في تدفق الدم إلى الأنسجة الطرفية، ويزيد من نفاذية الأوعية الدموية، مما قد يؤدي إلى تورم (وذمة)

❖ When **ACE inhibitors** are used, this degradation of bradykinin is prevented, leading to **higher bradykinin levels**. The accumulation of bradykinin enhances **vasodilation** and contributes to the blood pressure-lowering effect.

تأثير مثبطات ACE:

عند استخدام مثبطات ACE، يتم منع تحطيم البراديكينين، مما يؤدي إلى زيادة مستويات البراديكينين. هذا يؤدي إلى توسيع الأوعية الدموية، مما يساهم في خفض ضغط الدم.

النتيجة النهائية:

يساعد تراكم البراديكينين في زيادة التوسيع الأوعوي، مما يساهم بشكل كبير في تقليل ضغط الدم.

تعمل بشكل أساسي على خفض ضغط الدم من خلال تأثيرين: منع تحويل الأنجيوتنسين I إلى الأنجيوتنسين II، ومنع تحطيم البراديكينين مما يعزز التوسيع الأوعوي

ACEI: Mechanism of Action and net effects

شرح آلية عمل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE Inhibitors) وتأثيراتها:

مثبطات ACE هي أدوية مضادة لارتفاع ضغط الدم وتعمل من خلال ثلاث آليات رئيسية

❖ ACE inhibitors are **anti-hypertensives** that work by three mechanisms:

1. **More vasodilation** → due to ↑ **bradykinin** (since ACE no longer breaks it down).
2. **Less vasoconstriction** → due to ↓ **angiotensin II** (from RAAS inhibition).
3. **Lower blood volume** → due to ↓ **aldosterone** (less Na^+ and water reabsorption), another RAAS effect.

1.زيادة التوسيع الأوعوي:
•هذا يحدث بسبب زيادة مستويات البراديكينين. (حيث أن الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) لم يعد يكسر البراديكينين، مما يزيد من تأثيره الموسع للأوعية)

2.تقليل التضيق الأوعوي:
•يتم ذلك بسبب تقليل مستويات الأنجيوتنسين II (نتيجة تثبيط مسار RAAS)، مما يقلل من التأثيرات المضيقة للأوعية التي يسببها الأنجيوتنسين II

3.تقليل حجم الدم:
•يحدث ذلك بسبب تقليل مستوى الألدوستيرون (نتيجة تثبيط RAAS)، مما يؤدي إلى تقليل إعادة امتصاص الصوديوم والماء في الكلى، وبالتالي تقليل حجم الدم.

➢ **To sum up:**

Increased vasodilation, reduced vasoconstriction and decreased blood volume, all lead to:

- **Lower systemic vascular resistance.**
- **Reduced arterial blood pressure.**

النتائج النهائية:
•تقليل المقاومة الوعائية النظامية.
•تقليل ضغط الدم الشرياني.

لا حول ولا قوة إلّا بالله العلي العظيم

باختصار: مثبطات ACE تعمل على تقليل ضغط الدم عن طريق زيادة التوسيع الأوعوي، تقليل التضيق الأوعوي، وتقليل حجم الدم

شرح الأدوية التي تحتوي على اللاحقة "pril" (مثبطات ACE):

"pril" suffix = ACE Inhibitor

- **Enalapril**

  •Enalapril:
  •يتم إفرازه بشكل رئيسي عن طريق الكلى، لذا يجب تقليل الجرعة في المرضى الذين يعانون من قصور في الكلى

  - **Excretion** is primarily **renal** – dose should be **reduced in patients with renal insufficiency.**

- **Ramipril (Altace)**

  Ramipril (Altace):
  •يصل تركيز البلازما الذروة في غضون ساعة من تناوله.
  •نصف عمره ($t_{1/2}$) يتراوح بين 2-4 ساعات.

  - Peak plasma concentration within 1 hour
  - $t_{1/2}$ = 2-4 hrs

- **Lisinopril (Zestoretic)**

  Lisinopril (Zestoretic):
  •يتم امتصاصه ببطء.
  •نصف عمره في البلازما يتراوح بين 12-16 ساعة، ويُعطى مرة واحدة يوميًا

  - Slowly absorbed; plasma t1/2 – 12 hrs; administered once daily

- **Captopril**, the prototype

  Captopril (البروتوتايب):
  •هو أول دواء من مثبطات ACE، لكنه نادرًا ما يُستخدم اليوم بسبب عمره النصفي القصير، وزيادة احتمالية حدوث الآثار الجانبية مقارنة بالأدوية الأحدث.
  •يحتوي على مجموعة السلفهيدريل التي قد تؤدي إلى تغيير في التذوق

  - It's not commonly used today because it has a short half-life and a **higher incidence of adverse effects** compared to newer agents.
  - **Sulfhydryl containing moiety** causes some taste changes.

ملاحظات مهمة:
•الأدوية التي تحتوي على "pril" هي مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، وتعمل على تقليل ضغط الدم

ACEI: Side Effects

1.انخفاض ضغط الدم الشديد:
يحدث خاصة في المرضى الذين يعانون من انخفاض حجم الدم (مثل أولئك الذين يعانون من النزيف أو الجفاف)

- **Severe hypotension** in hypovolemic patients, such as those experiencing bleeding or dehydration.

2.ارتفاع البوتاسيوم (Hyperkalemia):
قد يحدث نتيجة لتقليل إفراز الألدوستيرون الذي يؤدي إلى احتباس البوتاسيوم في الجسم

- **Hyperkalemia,** may develop as a result of reduced aldosterone secretion.

3.الوذمة الوعائية (Angioedema):
تحدث بنسبة تتراوح من 0.1% إلى 0.5% من المرضى، وتتضمن تورمًا سريعًا في الأنف أو الحنجرة أو الفم أو الشفاه أو اللسان.
قد يكون هذا التأثير مرتبطًا بتثبيط إنزيم براديكينين الذي يعزز التورم.
الأفارقة الأمريكيون أكثر عرضة لهذا التأثير الجانبي

- **Angioedema** (0.1-0.5%)
  - Rapid swelling of nose, throat, mouth, larynx, lips, or tongue
  - May relate to inhibitory effect bradykinin catalysis
  - Greater risk in African Americans

4.السعال الجاف المستمر:
يحدث بسبب تراكم براديكينين (وهو وسيط التهابي) في الجهاز التنفسي.
هذه الظاهرة تحدث في 10-20% من المرضى

- **Persistant Dry Cough,** results from the **accumulation** of the inflammatory mediator **bradykinin** in the respiratory tract. (10-20%)

5.طفح جلدي:
يصيب حوالي 10% من المرضى.

- **Skin rash** (10%)

6.تغيرات في التذوق:
تصيب حوالي 6% من المرضى

- **Taste alterations** (6%)

ACE inhibitors: Contraindications

- ACE Inhibitor:
  - **Can cause hyperkalemia,** mainly in patients with cardiac arrythmia or heart failure.
  - **Hyperkalemia can be <u>exacerbated with potassium sparing diuretic.</u>**

1.فرط البوتاسيوم (Hyperkalemia):
•يمكن أن تتسبب مثبطات ACE في ارتفاع مستويات البوتاسيوم، خاصة في المرضى الذين يعانون من اضطراب في ضربات القلب أو فشل القلب

فرط البوتاسيوم يمكن أن يتفاقم عند استخدام مدرات البول التي تحتفظ بالبوتاسيوم

- Some studies indicate that ACEI are **not effective in lowering BP in the African American population**, because of low renin.(1)

2.السكان ذوي معدلات الرين المنخفضة:
•تشير بعض الدراسات إلى أن مثبطات ACE غير فعالة في خفض ضغط الدم في السكان الأمريكيين الأفارقة بسبب انخفاض مستوى الرين لديهم

- **Pregnancy.**
  - ACEI suppresses cell proliferation which will impair embryonic development; should not be administered in second or third trimester

3.الحمل:
•يجب عدم استخدام مثبطات ACE في النساء الحوامل، حيث أن هذه الأدوية تثبط تكاثر الخلايا مما يؤثر سلباً على تطور الجنين، ويجب تجنب استخدامها في الثلاثة أشهر الثانية والثالثة من الحمل

الي استفاد من هل شرح ياريت يدعي لجدتي بالرحمة والمغفرة 🤍

PHARMACOLOGY QUIZ

LECTURE 4

External Resources

References as cited:

1. Difference in blood pressure response to ACE-Inhibitor monotherapy between black and white adults with arterial hypertension: a meta-analysis of 13 clinical trials.
2. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 15th ed., Elsevier, 2021.
3. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology, 16th ed., McGraw Hill, 2021.

رسالة من الفريق العلمي

اللهم فرج عن أهلنا المستضعفين في السودان وغزة والإيغور وأنزل عليهم شآبيب رحمتك وأطعمهم من جوع وآمنهم من خوف، وانتقم اللهم من عدوهم ومن مكن لهم، وارفع عنا إثم الخذلان وأعنا على نصرتهم.

اللهم أهلنا من الأسرى والمعتقلين والمظلومين في كل مكان، كن لهم عونا ونصيرا ومؤيدا وظهيرا، اللهم فرج عنهم وهون عليهم واكفهم شر عدوهم واحرسهم بعينك التي لا تنام، وأعنا اللهم على فكاكهم وأداء حقهم واغفر لنا تقصيرنا معهم.

أخلصوا دراستكم لله لعلها تكون من أقل القليل الذي يقدمه الواحد منا تجاه أمته.

Scan the QR code or click it for FEEDBACK

Corrections from previous versions:

Versions	Slide # and Place of Error	Before Correction	After Correction
V0 → V1			
V1 → V2			