تفريغ فارما ١

اسم الموضوع: Lecture 16

إعداد الصيدلاني/ـة: نور ابوليلى

ثق تماماً بأن كل التأخيرات في حياتك، ماهي إلا خيرٍ لك
وسترى ذلك في قادم الأيام، فما صرف الله عنك شيئاً
ليحرمك، ولا أخر عنك أمراً ليُعذبك، وإنما ليعطيك أفضل
من اختياراتك لنفسك، والمؤمن يُدرك ذلك ببصيرته لا
ببصرهِ 🤎

Soul Academy

لجان الدفعات

Heart Faliure

المرض بزيد مع الوقت

Heart failure (HF) is a complex, progressive disorder in which the heart is unable to pump sufficient blood to meet the needs of the body

* القلب ما بيقدر يضخ كميات كافية من الدم بحيث تغطي حاجة أعضاء الجسم من الدم

Symptoms :-

- -Dyspnea → عدم القدرة على التنفس
- -Fatigue → كل الجسم تعبان
- -Fluid retention → سوائل بكل الجسم

- HF, may be due to : ؟ HF شو ممكن يصير الـ

✓ MI → Myocardial infarction

✓ HTN → uncontrolled HTN (عندو HTN بس ما بيوخذ الأدوية)

✓ Arteriosclerotic heart disease

✓ Congenital heart disease → وراثي بينولد فيه

* شخص طبيعي له ما صار عندو HF بس كان عندو Chronic activation of Sympathetic + RAAS فهو معرض يصير عندو HF و أما الشخص اللي عندو HF رح يصير عندو Chronic activation of Sympathetic + RAAS يعني معكن الـ Activation يكون سبب و معكن نتيجة .

❖ "Chronic activation of the sympathetic nervous system and the reninangiotensin-aldosterone axis is associated with remodeling of cardiac tissue, characterized by loss of myocytes, hypertrophy, and fibrosis"

الـ Chronic activation كيف معكن يأثر على القلب ؟ رح يزيد الجهد على القلب نتيجة الجهد هاد رح يصير في عنا loss of myocytes جزء من خلايا القلب رح تموت وهاد بيعمل اشي اسمو remodeling

طكينا الخلايا القلبية اذا ماتت ما بتتجدد في هاي الحالة كيف بدو يتصرف القلب ؟ الخلايا المتبقية بتزيد حجمها حيث تعوض النقص اللي صار نتيجة هاد اللي بتصير حالة الـ remodeling يعني شكل القلب بتغير ← بصير عندو hypertrophy يعني بكون حجم القلب أكبر من الطبيعي وهاد مش اشي كويس، كفاءة القلب بتكون قليلة وأحيانا بتوصل لـ إرتخاء في العضلة والقلب بظل بنقبض إنقباض كامل ف CO، كلة هاد نتيجة الـ Activation !

Goals of pharmacologic intervention in HF

الهدف من علاج مرضى HF :

- ✓ Slow disease progression → الي وصل لمرحلة HF ماقدر يرجع قلبو طبيعي لكن الهدف ما أزيد الحالة سوء .
- ✓ Increase survival → احافظ على المريض ما يموت
- ✓ Improve QOL.

Quality of life

PHYSIOLOGY OF MUSCLE CONTRACTION

➢ Action potential:

- Generated by the "pacemaker" located in SA and AV node cells

➢ Cardiac contraction:

Regulated by Intracellular Ca levels (free Ca)

The higher intracellular Ca levels the more contraction occurs

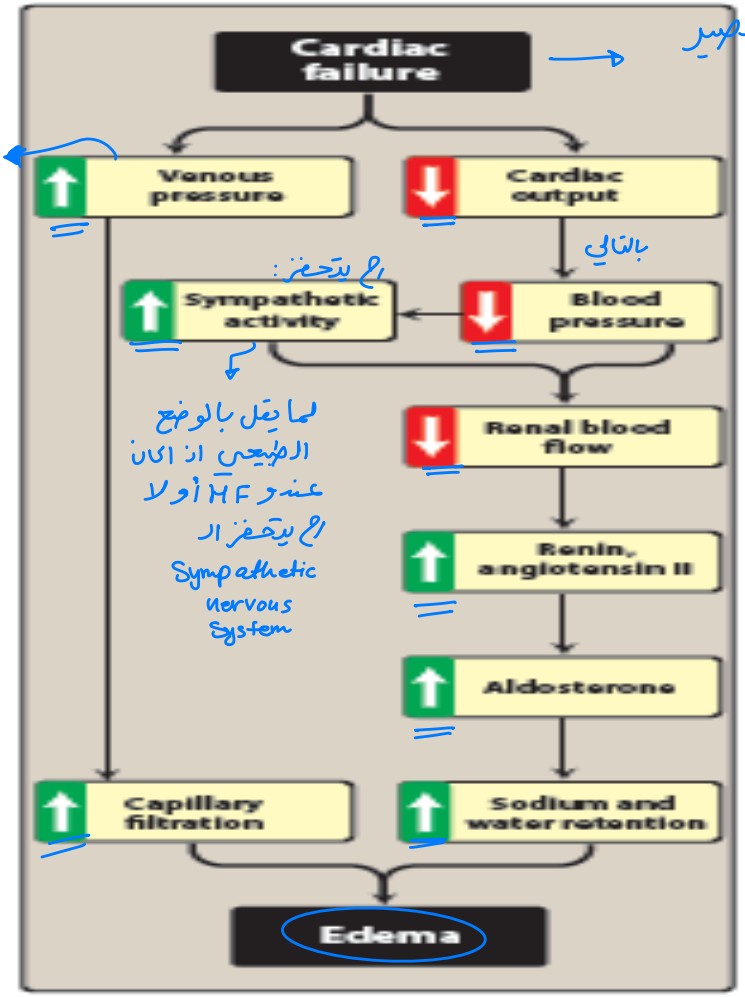
للتذكير:-

الـ Contraction بيبدا من عند SA node بتطلع الـ Signal لتنتشر في الـ Atrium وبعدين الـ Contraction بحدث نفس الـ Signal بتوصل لـ AV node وبتسهل الـ Signal لـ Ventricle بعدين تحت لـ bundle of his بعدين بـ Purkinje fibers

وبعدين الـ Contraction ، عشان يصير الـ Contraction لازم يكون في كميات عالية من الـ Ca جوا الخلايا عشان ينقبض القلب .

↳ لـ Ventricle

Cardiovascular Consequences of HF



التبعات الي بتصير للمريض

نتيجة زيادة السوائل بالدم الى تزيد كمية الدم الي راجعة القلب

بالتالي

الى يتحفز:

لما يقل بالوضع الطبيعي اذا كان عندو HF أولا الى يتحفز ال Sympathetic Nervous System

Figure 16.4
Cardiovascular consequences of heart failure.

Consequences of HF:

Sympathetic nervous system

- Activation of the SNS (β-blockers) نعالجو عن طريق
- Activation of RAAS (ACEIs, ARBs)
- Myocardial Hypertrophy or dilated cardiomyopathy (هالو علاج) → إرتخاء وتضخم عضلة القلب
- Increases blood volume (Duiretics)

لـ تجمع السوائل بدخل الجسم

* يعني مريض HF بتعالج بمجموعة أدوية .

THERAPEUTIC OBJECTIVES AND GENERAL MEASURES FOR CHRONIC HEART FAILURE

Therapeutic objectives in treating heart failure are

- to improve symptoms and
- to prolong survival.

هدف الأدوية اللي بنعطيها

General principles of treating heart failure:

- restrict dietary salt;
- if there is hyponatraemia, restrict fluid;
- review prescribed drugs and if possible withdraw drugs that aggravate cardiac failure:
  - some negative inotropes (e.g. **verapamil)**
  - cardiac toxins (e.g. **daunorubicin, ethanol, imatinib, gefitinib, trastuzumab)**
  - drugs that cause salt retention (e.g. NSAID).
- consider anticoagulation on an individual basis.

اذا كان عندو نقص بال Na مش نحطيه ملح إلا ، بنقلل كمية السوائل اللي بيوخدها عشان نرفع الصوديوم

يبعد عن اي شي فيه ملح

مراجعة كل أدوية المريض اللي حوا يزيد أو يوتر على حالة القلب بنوقفو.

اذا بيستخدمو لازم نوقفو لإنو بقلل من إنقباض عضلة القلب

Biological drugs بنسميهم (نوقف هدول الأدوية)

ما بيستخدمهم

اذا كان محتاج بعد هيك يعني مش للكل .

HF Pharmacology

I. RAAS Inhibitors: *(ACEIs, ARBs)* بشكل أساسي

II. β-Blockers : *(Bisoprolol,Carvidolol, metoprolol)* Cardio selective β blocker

III. Duiretics : *(Thiazaides, Loop)*

IV. Digitalis glycosides → Digoxin زي ال

بيقلل ال HR

بزيد ال contractility بالتالي بزيد جوا Ca

ضلايا القلب ف بتزيد قوة إنقباض القلب = positive inotropec

Angiotensin-converting enzyme inhibitors

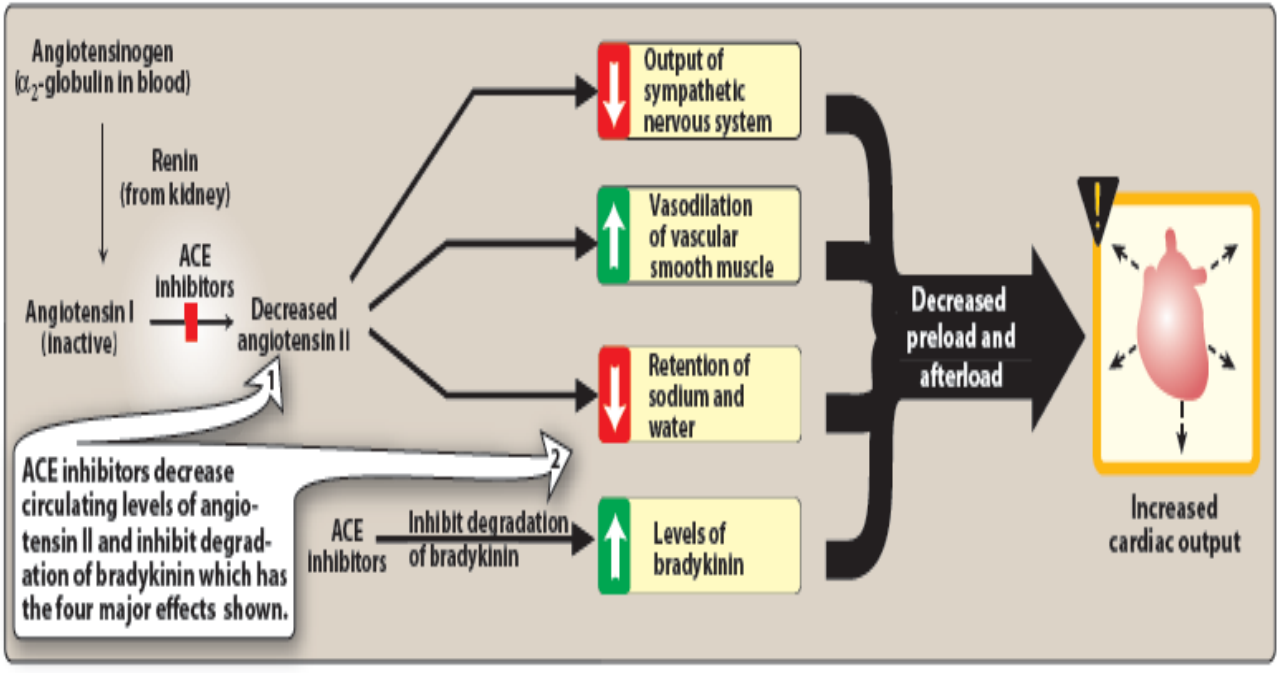
- (ACE) inhibitors are the agents of choice in HF.
- These drugs:

1. Block the enzyme that cleaves angiotensin I to formthe potent vasoconstrictor ***angiotensin II (vasoconstictor)***
2. Maintain the activation of ***Bradykinis (vasodilator)***
3. Decrease **Aldosterone** secretion

* ممكن استخدمهم لكل هيم بشرط :-
اذا كان عندو HF وعندو Mild dyspnea لحالتين جهد + ماعندو edema

"ACE inhibitors may be considered for single-agent therapy in patients who present with mild dyspnea on exertion and do not show signs or symptoms of volume overload (edema)"

((يعني اذا كان ببداية الـ HF))


Angiotensinogen
(α_2-globulin in blood)
Renin
(from kidney)
ACE
inhibitors
Angiotensin I
(inactive)
Decreased
angiotensin II
Output of
sympathetic
nervous system
Vasodilation
of vascular
smooth muscle
Retention of
sodium and
water
Levels of
bradykinin
ACE
inhibitors
Inhibit degradation
of bradykinin
ACE inhibitors decrease circulating levels of angiotensin II and inhibit degradation of bradykinin which has the four major effects shown.
1
2
Decreased
preload and
afterload
Increased
cardiac output

Combinations

اذا كان بحاجة لأكثر من دوا مع ACEI

- ACE inhibitors may be used in combination with:

- Diuretics,
- β-blockers,
- *Digoxin,*

Pharmacokinetics

- Better taken on empty stomach قبل الأكل
- All are prodrugs except *captopril*
- Require activation by hydrolysis via hepatic enzymes
- Plasma half-lives of active compounds vary from 2 to 12 hours avarge 12 hr مرة باليوم
- *Ramipril Q24 hrs (newer)* "جديد"

half live = 24 hr

Adverse effects

S.E :-

- 1st dose hypotension
- renal insufficiency
- Hyperkalemia
- Angioedema
- **Persistent dry cough** → اذا ظهرت عند المريض بغير الدوا ل ARB,

Angiotensin-receptor blockers

- ✓ Orally active compounds that are extremely potent competitive antagonists of the

"Angiotensin Type 1 receptor **AT1**".

- ✓ One advantage over ACEIs is that they produce complete blockade i.e (more potenet than AngII itself on the AT1 receptor)
- ✓ BUT they don't up-regulate Bradykinin
- ✓ (NO cough)**

losartan, candesartan, irbesartan, valsartan

* أدوية الـ SARTAN

"All the ARBs are approved for treatment of hypertension based on their clinical efficacy in lowering blood pressure and reducing the morbidity and mortality associated with hypertension. As indicated above, their use in HF is as a ***substitute for ACE inhibitors*** in those patients with ***severe cough or angioedema***"

* متى نستخدمهم؟ اذا ظهر في عندو cough أو angioedema

Pharmacokinetics

- orally active and require only not prodrug
- once-a-day dosing
- Extensive 1st pass effect

يتحول metabolism لما يعبر له
Active → الى Active

- **Losartan** (Prototype) has an active metabolite
- Excreted in urine and feces
- All are highly plasma protein bound (>90%) except for ***Candesartan***

low plasma protein bound إلو

ممكن تكون متتعين من drug-drug interaction

Adverse effects of Sartans

- Similar to ACEIs
- NO cough

Angioedema اقل + حالات

β-BLOCKERS

بتقلل من ال HR وال Contractility
حلين ليش بستخدمهم لمرضى ال HF ؟
- عشان أقلل من ال Activation ال
RAAS + Sympathetic nervous system

- If the heart is failing to pump already why to use Beta-Blocker?? !!!
- The rational behind their use is :

1. Chronic SNS activation : أقلل من
2. Chronic RAAS activation : أقلل من

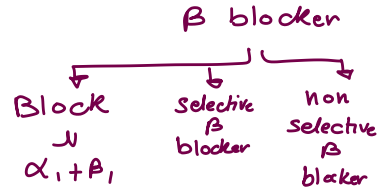
✓ Despite their initial exacerbation of symptoms, however they:

➢ Improve mortality rate
➢ Reverse cardiac remodelling → بمنع التضخم
➢ Improves systolic functioning

القلب بصير ينبض بطريقة أمـــن .

* لما أعطية B blocker لمريض حس حالتة صارت أسوء (طبيعي) عشان القلب مش قادر ينبض طبيعي وأنا أعطيتو دوا بقلل النبض أكثر لكن مع الاستخدام الطويل رح نشوف حالة المريض تحولت من أسوء ← أحسن

* ما بقدر استخدم اي نوع من ال β blocker



NOT ALL β-BLOCKERS!!!

- Some of β-BLOCKERS are approved in HF, these include:

✓ Carvidolol: → α1+β1 ال Block بيعمل

- *Non selective β-BLOCKER* ال Block اللي بعمل α1+β1 بقلل
- *Has α-blocking activation* من ال Activation بشكل اكبر بريح القلب وبنفس الوقت عملت Vasodilation فحسنت من اداء القلب.

✓ Metorolol:

- β1-selective antagonist

✓ Bisoprolol

Treatment should be started at low doses and gradually titrated

الجرعة اللي بعطيها لمرضى ال HF تختلف عن مرضى ال HTN

* بعطي مرضى ال HF أقل جرعة ممكن استخدامها. حتى لما أزيدها بزيدها بنسبة قليلة.

Side effects

المريض مش قادر يتحمل الدوا بسبب :-

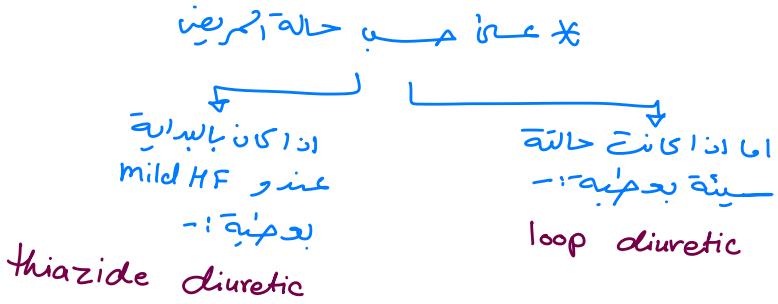
- **Intolerance : fatigue, cold extremities, erectile dysfunction;less commonly vivid dreams.** → بتخيل اشياء
- **Airways obstruction**
- **Hypoglycaemia**
- **Heart block –** → block for AV node → عند بعض الاشخاص ممكن ال B blocker تزيد وتعمل Block لل AV node ف القلب مش قادر ينقبض بشكل طبيعي ف ممكن B blocker تزيد لهاي الحالة
- **Metabolic disturbance**

ال glucose مرة بيرتفع ومرة بينخفض

ال Lipid " " " "

DIURETICS

- ✓ A diuretic is used to control symptomatic **oedema** and **dyspnoea** in patients with heart failure
- ✓ A thiazide diuretic may be helpful in mild cases,
- ✓ Loop diuretics (Furosemide) is more potent and is more used
- ✓ Diuretics decrease both the "preload" and the "afterload".



DIRECT VASODILATORS

متى بستخدمهم؟

- Used if ACEIs,ARBs and Beta-Blockers are intolerated
- When more vasodilation is needed
- Hydralazine (arterial dilator) is combined with Isosorbide dinitrate (venous dilation), these 2 drugs together decrease afterload and preload.

هي 2 drugs

* بتجمعهم مع بعض

INOTROPIC DRUGS

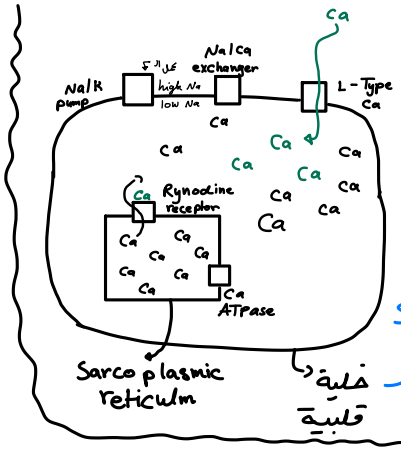
Digitalis glycosides

❖ "The inotropic action is the result of an increased cytoplasmic calcium concentration that enhances the contractility of cardiac muscle."

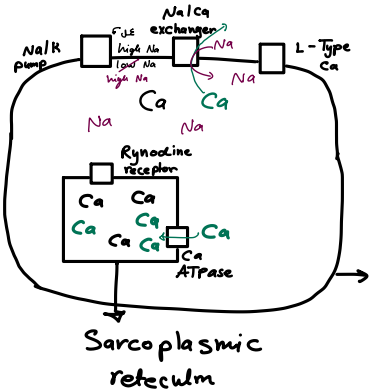
- The cardiac glycosides are often called digitalis or digitalis glycosides,because most of the drugs come from the digitalis (foxglove) plant
- They are a group of chemically similar compounds that can increase the contractility of the heart muscle and, therefore, are widely used in treating HF.

* في حالة الـ Contraction :

● Action potential



* بيجي A.P ويدخل الـ Ca من برا لجوا بس كمية الـ Ca مش كافية لتحصل Contraction عشان هيك بيرتبط Ca عشان الـ Rynodine receptor فـ بتحبير تطلع الـ Ca من الـ Sarco plasmic reticulm هيك صارت كمية الـ Ca كبيرة وبصير الـ contraction .



* Na / K pump وظيفتها تخلي برا الخلية high Na وجوا الخلية low Na

* في حالة الـ Relaxation :-

- لازم يصير relaxation بس كيف ؟ بـ طريقتين:

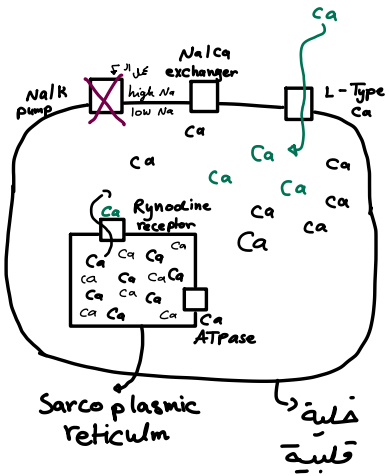
① الـ Ca الي جوا الخلية بيطلع عن طريق الـ Na / Ca exchanger ← بتبدل الـ Ca بـ Na وعشان Na يقدر يدخل لازم غلبة low Na جوا الخلية عن طريق Na / K pump .
هنا بصار عندي كميات كبيرة من Na وإنو تحولت لـ high فرح يوقف عمل Na / Ca exchanger و Pump والـ Na الي صار بكميات كبيرة رح تطلعو الـ Na فرح ترجع كمية Na قليلة جوا الخلية رح ترجع تطلع الـ Ca وبيدخل بدلها Na وهيك .

② جزء من الـ Ca بيرجع يدخل Sarco plasmic reticulm عن طريق Ca ATPase receptor — هيك صار مخزن
لأنو بيحتاج طاقة لإنو بخزن against conc gradiant

طريقة عمل الـ Digoxin :-

* بيعمل Block لـ Na / K pump فبيك كمية الـ Na جوا الخلية بدل ما يكون low صار high
⟸ راح توقف الـ Na/ca exchanger يعني الـ Ca الي جوا مارح يطلع وراح يروح عند الـ Sarco ويتخزن هناك فبيك راح تصير كمية الـ Ca أكبر لما يجي A.P جديد راح يفتح L-Type ca وراح تفتح الـ sarco وراح تطلع كميات Ca أكتر من المرة الي قبل يعني مارح يرجع يطلع يرجع يتخزن جوا الـ Sarco رجع يجي A.P وصير .....

* يعني كل مرة قوة إنقباض القلب بيكون أقوى من المرة الي قبل



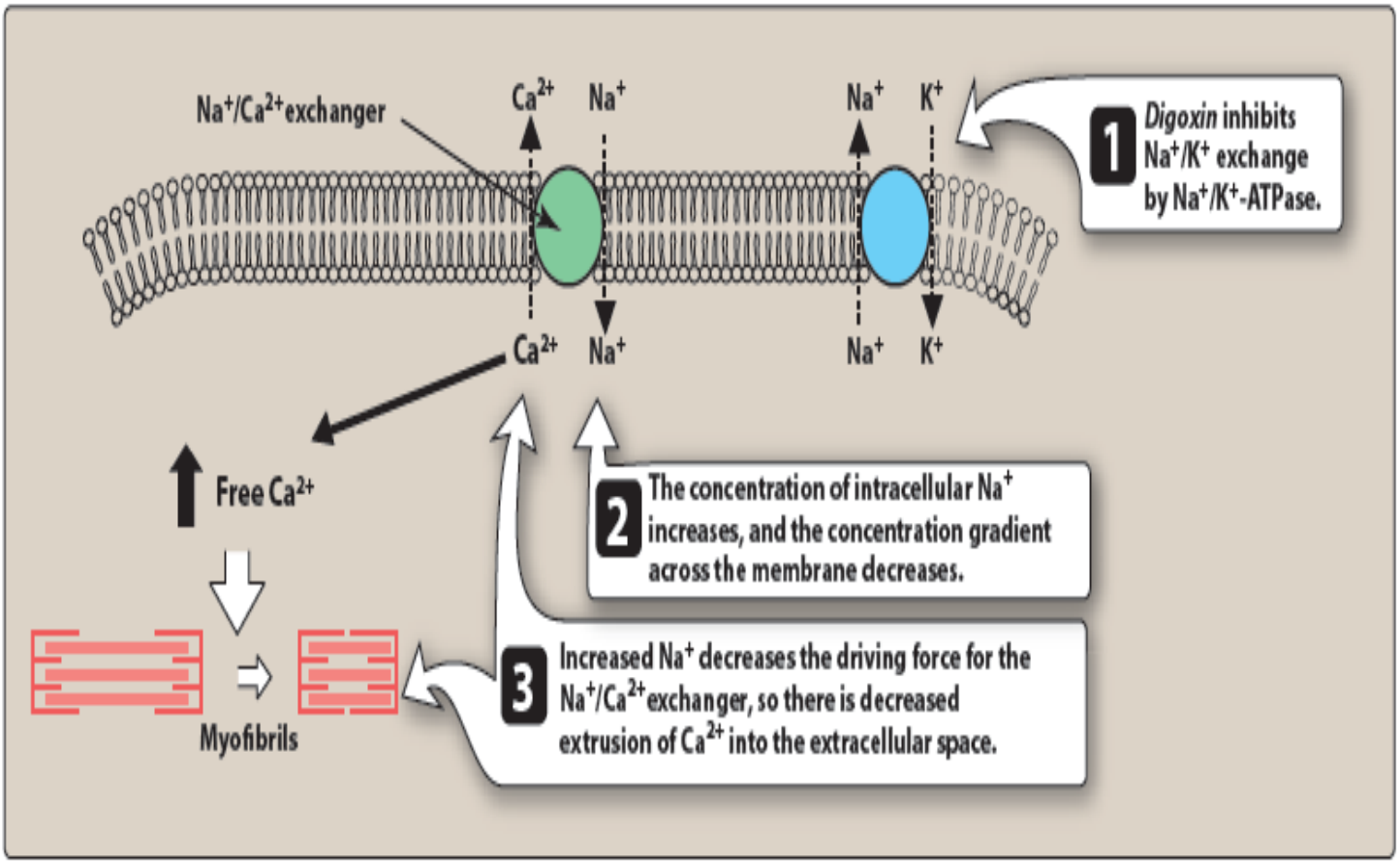
* Digoxin ⟵

بزيد من تخزين الـ Ca جوا الـ Sarco

* كل ما زاد الـ Ca كان الـ Contractility أقوى ✓

* مريض الـ HF الـ Contractility عندو ضعيفة .

MOA: **Regulation of cytosolic calcium concentration**



Digitalis glycosides

- Increases the force of cardiac contraction
- Decrease in end-diastolic volume
- improved circulation leads to reduced sympathetic activity
- Reduction in heart rate
- *Digoxin slows down conduction velocity through the AV* node, which accounts for its use in atrial fi brillation

Therapeutic uses

* اذا عندو severe left ventricular systolic dysfunction وجربنا معاة ACE I و الـ Diuretic وما فاد بعطية Digoxin

- *Digoxin therapy is indicated in patients with* **severe** left ventricular systolic dysfunction after initiation of ACE inhibitor and diuretic therapy.
- *Digoxin's major indication is HF* with atrial fibrillation
- *Dobutamine, another* inotropic agent, can be given intravenously in the hospital

Digitalis glycosides share the same effects but differ I potency and kinetics. Digoxin is the used one.

Digoxin is:

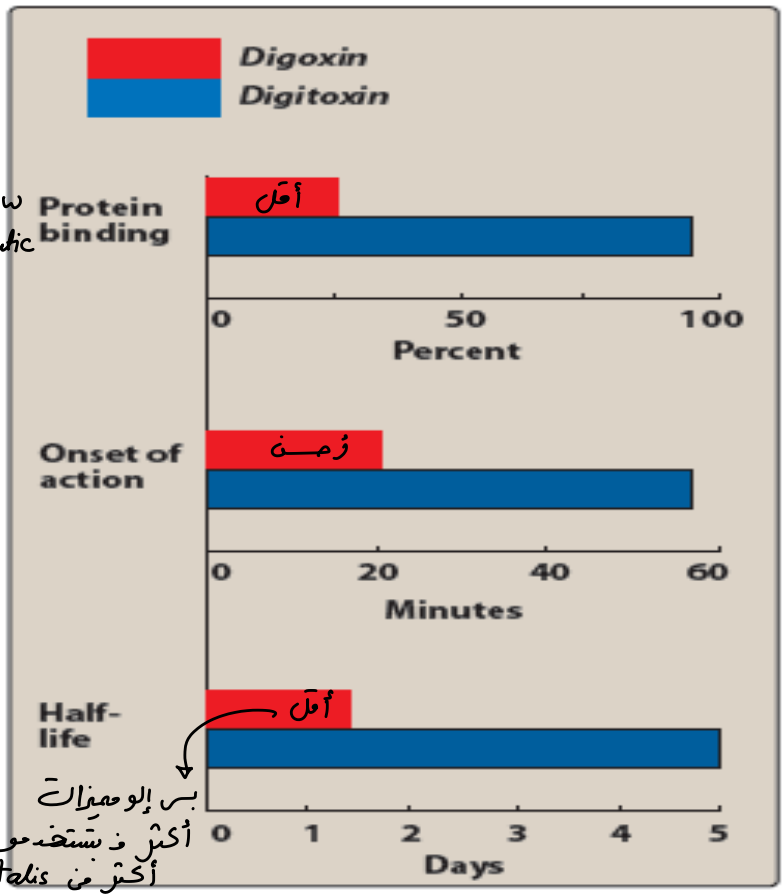
-very potent جرعة قليلة بس مع صبر

-narrow margin of safety → narrow therabutic index

-long half-life of 36 hours

- Dose is calculated according to the weight

Digitoxin **has much longer half-life and is extensively metabolized in Liver (C/I) in hepatic disease**



Adverse effects

- In general,decreased serum levels of potassium predispose a patient to *digoxin* toxicity.
- *Digoxin levels must be closely monitored in the presence of* renal insufficiency
- The common cardiac side effect is arrhythmia, characterized by slowing of AV conduction associated with atrial arrhythmias. ((Bradycardia))
- Anorexia, nausea, and vomiting
- **Alteration of color perception** يخربط بالالوان يشوف الاصفر ↓ أصفر

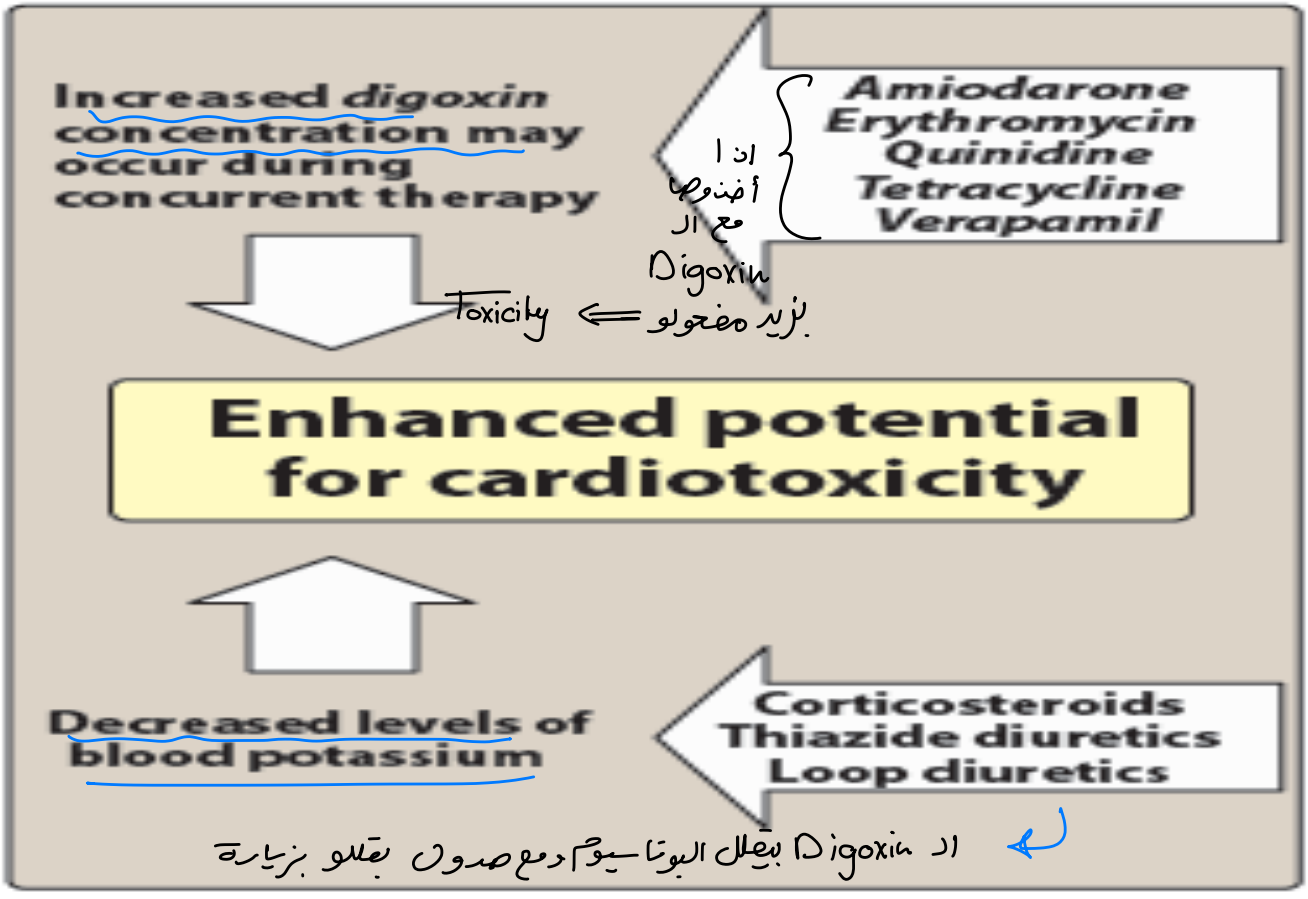


Figure 16.11
Drugs interacting with *digoxin*.

Digitalis Toxicity

- Digoxin toxicity is often divided into acute or chronic:
- **Chronic** intoxication is an extension of the therapeutic effect of the drug and is caused by excessive calcium accumulation in cardiac cells (calcium overload). This overload triggers **arrhythmias**.
- Severe, **acute** intoxication caused by suicidal or accidental extreme overdose results in **cardiac depression** leading to cardiac arrest rather than arrhythmias.

Digitalis Toxicity

عالي Digoxin
بوتاسيوم قليل
فبدي أرفع البوتاسيوم

- Treatment of digitalis toxicity includes several steps:

1) Correction of potassium or magnesium deficiency

- Correction of potassium deficiency (caused, eg, by diuretic use) is useful in chronic digitalis intoxication.
- Mild toxicity may often be managed by omitting 1 or 2 doses of digitalis and giving oral or parenteral K+ supplements. بوقف الجرعة لمرة او 2
- However, severe acute intoxication (as in suicidal overdoses) usually causes marked hyperkalemia (because of potassium loss from the intracellular compartment of skeletal muscle and other tissues). Acute digitalis intoxication should not be treated with supplemental potassium.

إنتحار

Digitalis Toxicity

- Treatment of digitalis toxicity includes several steps:

2) Antiarrhythmic Drugs عشان اضمن ما يصير فيه Tachycardia عالية

- Antiarrhythmic drugs are useful if arrhythmia is prominent and does not respond to normalization of serum potassium.
- Agents that do not severely impair cardiac contractility (eg, lidocaine or phenytoin) are favored.
- Severe acute digitalis overdose usually causes marked inhibition of all cardiac pacemakers, and an electronic pacemaker may be required. Antiarrhythmic drugs are dangerous in such patients.

Digitalis Toxicity

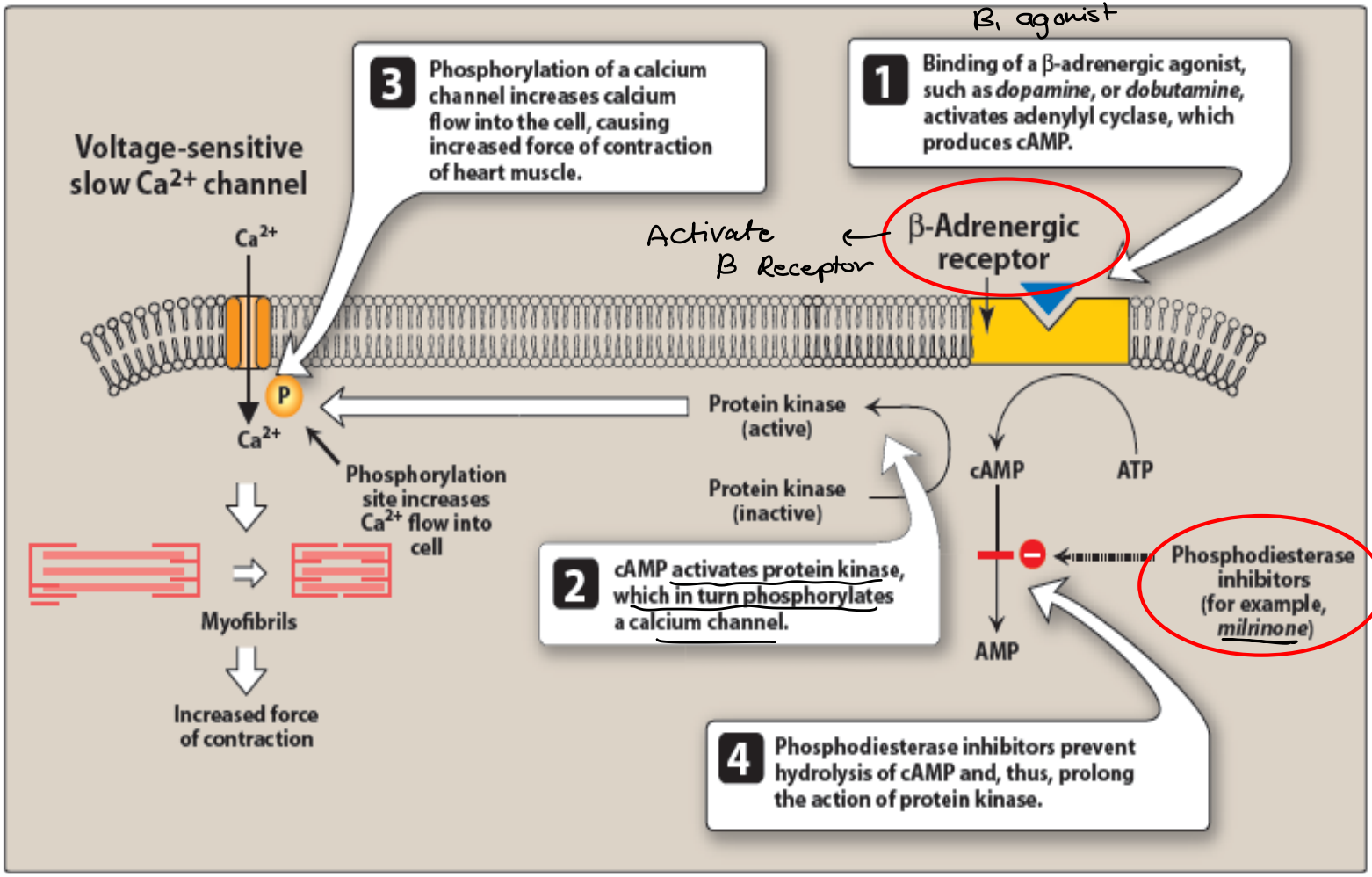
ترتبط عن جزيئات الـ Digoxin وتوقفو

- Treatment of digitalis toxicity includes several steps:

3) Digoxin Antibodies Antidot

- Digoxin antibodies (**digoxin immune fab; Digibind)** are extremely effective and should always be used if other therapies appear to be failing.
- They are effective for poisoning with many cardiac glycosides in addition to digoxin and may save patients who would otherwise die.

OTHER INOTROPS:



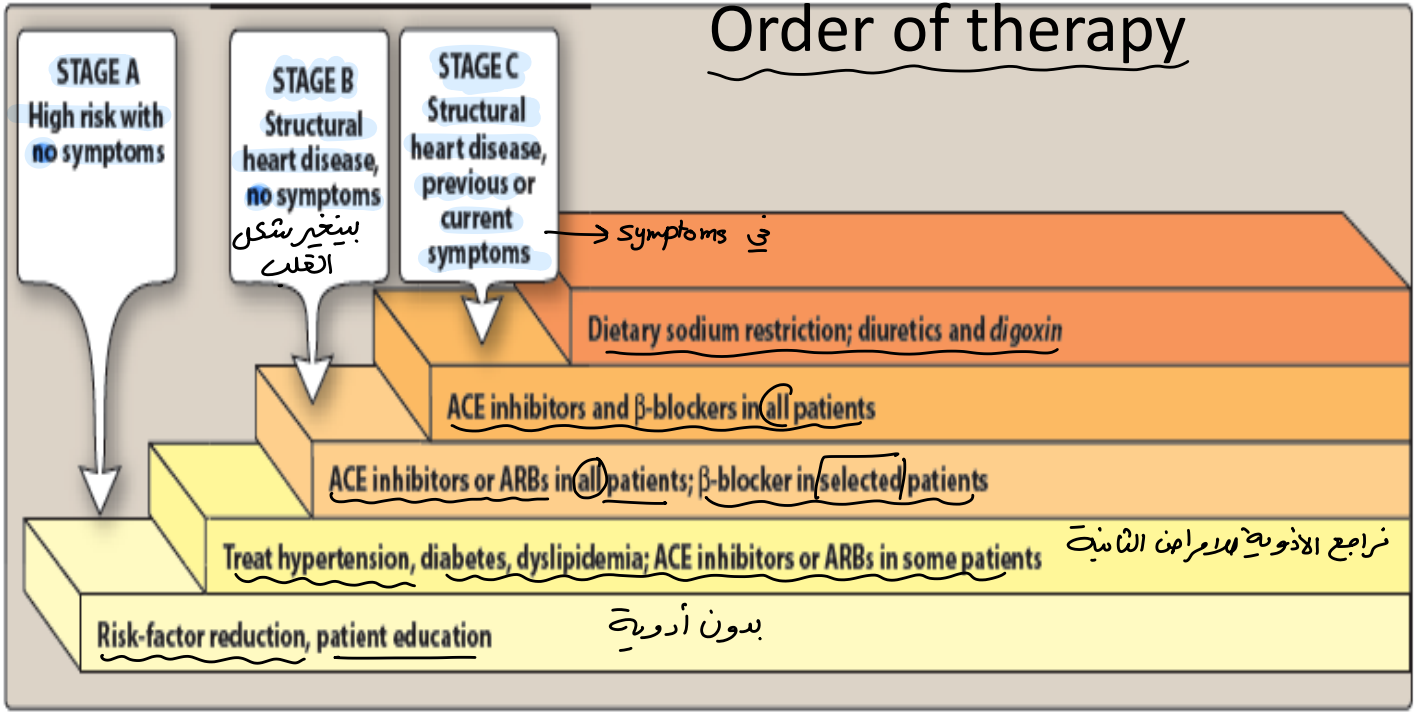
K sparing diuretic

ALDOSTERONE ANTAGONISTS

محافظ على نسبة الـ K

Spironolactone (or the newer expensive agent, eplerenone), when added to conventional therapy with loop diuretic, and β-adrenoceptor antagonist, further improves survival. Concerns regarding hyperkalaemia in such patients may have been overstated, at least provided patients with appreciably impaired renal function are excluded from such treatment

Order of therapy



(a)