الـNotes بهاد اللون

Heart Faliure

هو مرض بنقدر نعرفه بـ ضخ كمية دم غير كافية لأنحاء الجسم بسبب ضعف بانقباض عضلة القلب

فأكيد العلاج لازم يساعدني على انه ازيد قوة القبضة لاضخ دم كافي

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

مضاعفات:

1-Dyspnea

2-Fatigue

3-Fluid retention أهم اشي وبتكون جدًا شديدة

- HF, may be due to : الفشل القلبي ممكن يصير بسبب أمراض متل

✓ MI تسكير كامل للشريان التاجي

✓ HTN (بسبب عدم الالتزام بالدواء أو العلاج مش كافي) Uncontrol HTN
الي بصير انه الشخص عنده vasoconstriction فالقلب كل ما بده ينقبض راح يعمل جهد زيادة ومضاعف فبعد فترة بعض الخلايا بتموت والبعض الآخير بكبر حجمه (قوتها ما زادت) فبصير عند هاد المريض cardic hypertrophy) تضخم) وما اله علاج

✓ Arteriosclerotic heart disease

✓ Congenital heart disease عيب خلقي مثلًا فتحة في حاجز البطين وهي موجودة عند الجنين عشان يتنفس ببطن امه والمفروض لما ينولد تتسكر لكن العيب الخلقي بصير انها ما تسكر

. It also means that the elimination of waste products do not happen to the full extent- leading to a build up of fluid in the lungs and other parts of the body, such as the lower limbs and the abdomen

2 main reasons :

شغلهم الكتير بيحط القلب تحت stress دائم وراح يصير نفس ما ذكرنا عنز الـ uncontrol HTN

- “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”

Goals of pharmacologic intervention in HF

- ✓ Slow disease progression ما تسوء حالته
- ✓ Increase survival تزيد فرصة نجاته
- ✓ Improve QOL. يقدر يمارس نشاطاته بشكل طبيعي

PHYSIOLOGY OF MUSCLE CONTRACTION

طريقة انقباض عضلة القلب اخدناها بالفسيو (انتقال الـ Action potential بهاد الطريق)
SA node -> AV -> bundle of his -> purkinje fibers -> myocardium

➢ 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

Cardiovascular Consequences of HF

مهم !!

القلب ما بقدر يستقبل كمية الدم الراجعة Venus retain لأنه مش فاضي بالكامل فهاد بخلي جزء من الدم يرجع للـ وريد فبزيد الـ venous, pressure and edema

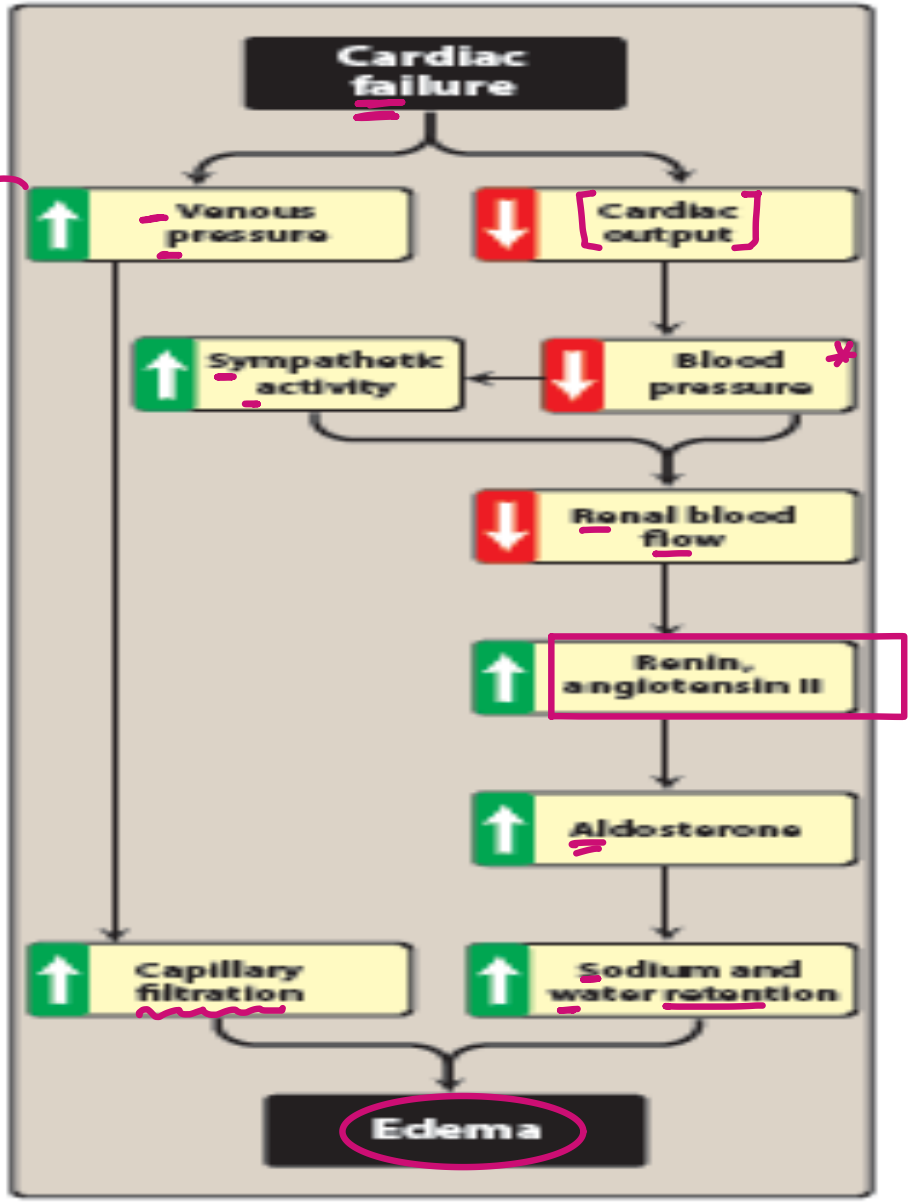


Figure 16.4
Cardiovascular consequences of heart failure.

Consequences of HF:

- Activation of the SNS (β-blockers)
- Activation of RAAS (ACEIs, ARBs)
- Myocardial Hypertrophy or dilated cardiomyopathy ما اله علاج
- Increases blood volume (Duiretics)

THERAPEUTIC OBJECTIVES AND GENERAL MEASURES FOR CHRONIC HEART FAILURE

Therapeutic objectives in treating heart failure are

- to improve symptoms and تقييم الاعراض وتحسينها
- to prolong survival. بإنه ما تسوء حالته

General principles of treating heart failure:

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

مش مناح مع الـ HF

ممكن اوصفه

HF Pharmacology

+ non pharmacology
Like lifestyle

مش كل المرضى بياخدوا نفس الادوية لأن تحديد الدوا بعتمد على عوامل معينة بدي احط بعين الاعتبار

ACEI
بشتغلوا على انهم يقللوا الـpreload and afterload فبقللوا الضغط والجهد على القلب
طبعًا الي بصير عنده cough لأكتر من ٤ ايام بحوله للـ ARB's

I. **RAAS Inhibitors:** *(ACEIs, ARBs)* First choice

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

فقط هدول الانواع التلات الي بستخدمهم بناءًا على دراسات انعملت عليهم

كمية الدم بتكون قليلة فالجسم بحفز الـ sympathetic effect وبالتالي حالة المريض بتسوء بسبب زيادة الـ load على القلب فهون بعطي المريض beta blocker

III. **Duiretics** : *(Thiazaides, Loop)*

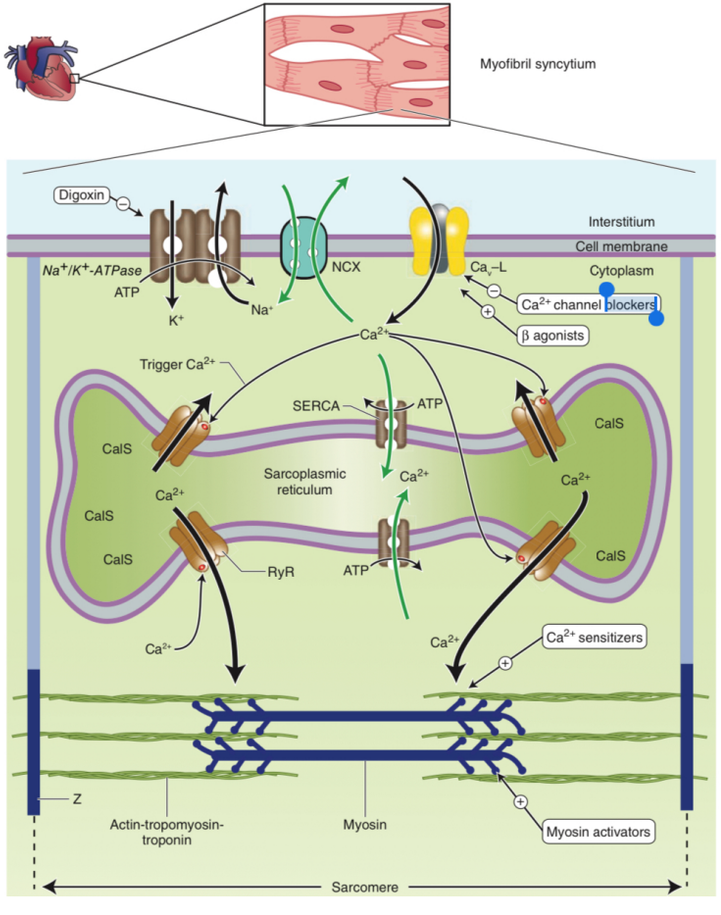
بسبب الـ edema الي بيعاني منها المريض وكمان عملية تقليل السوائل بتخفف من الـ preload and afterload

IV. ***Digitalis glycosides***

اول تلت مجموعات بكونوا مفيدين وبقدر استخدم كل واحد لحال في حالة الـ mild-moderate HF لأنهم بقللوا الضغط على القلب لكن ما بحسنوا عمله وما بتزيد الـ cardiac output ما عدا الـ ACEI هو برفع لكن شوي يعني ما بوصله للطبيعي

اما في حالات الـ severeHF فبستخدم دوا يزيد الـ contractility متل مجموعة رقم ٤ Digoxin هو بزيد قوة النبضة force مش سرعتها rate بالاضافة انه ممكن اعمل combination مع المجموعات الثلاث الأولى

Digoxin mechanism of action



بالوضع الطبيعي Na/K ATPase تقوم باخراج 3 Na وبتدخل 2K والصوديم الي بخرج برجع بدخل بالتبادل مع الكالسيوم عن طريق Na/Ca exchange والـ Ca برجع بدخل عن طريق الـ L-type Ca channel وبروح للـ runoud receptor وبحفزها تطلع Ca من sacroplasmic R وبصير عندي الانقباض للعضلة وبعدها الـ Ca بطلع بالتبادل مع الـ Na وبصير انبساط

طيب كيف الـ Digoxin بشتغل ؟ هو بعمل بلوك للـ Na/K pump فبعمل تراكم للـ Na جوا الي راح تروح وتطلع عن طريق Na/Ca exchange فبتراكم الـ Ca جوا

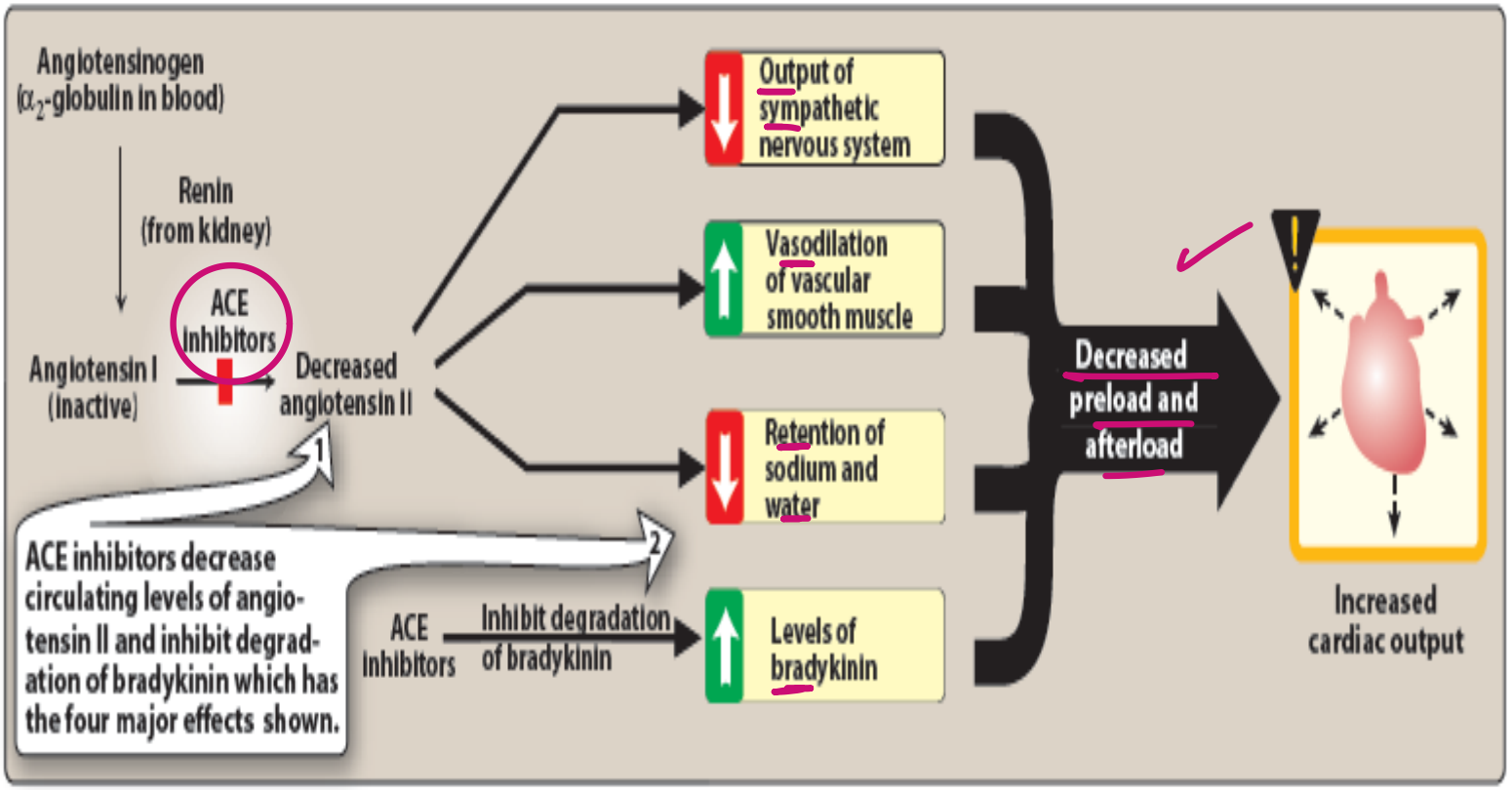
بالأول بصير عندي انقباض عادي بسسسس الـ relax ما بصير طبيعي يعني الـ Ca ما بطلع من الخلية، لا بروح برجع للـ sacroplasmic reticulum فبتراكم هناك كمية Ca كبيرة فلما يتم تحفيز افراز هاد الـ Ca بطلع بكمية كبيرة فبالتالي القبضة بتكون قوية وبستمر الوضع هيك بس طبعًا لحد معين

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

"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)"


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

Combinations

- ACE inhibitors may be used in combination with:

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

Pharmacokinetics

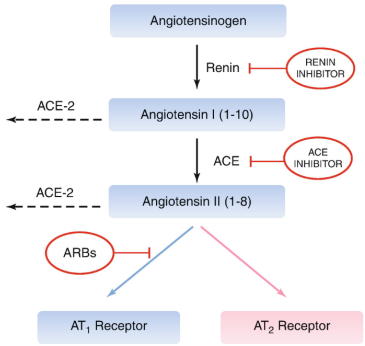
- Better taken on empty stomach
- All are prodrugs except *captopril*
- Require activation by hydrolysis via hepatic enzymes
- Plasma half-lives of active compounds vary from 2 to 12 hours
- *Ramipril Q24 hrs (newer)*

Adverse effects

- 1st dose hypotension
- renal insufficiency
- Hyperkalemia
- Angioedema
- **Persistent dry cough**

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)**



Sartan عائلة

losartan, candesartan, irbesartan, valsartan

"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***"

Pharmacokinetics

- orally active and require only
- once-a-day dosing
- Extensive 1st pass effect
- **Losartan** (Prototype) has an active metabolite
- Excreted in urine and feces
- All are highly plasma protein bound (>90%) except for ***Candesartan***

$V_D \downarrow$

Adverse effects of Sartans

- Similar to ACEIs
- NO cough

β-BLOCKERS

- If the heart is failing to pump already why to use Beta-Blocker?? !!! عشان ما اعمل جهد على القلب
- The rational behind their use is :

1. Chronic SNS activation Sympathetic ↑
2. Chronic RAAS activation

✓ Despite their initial exacerbation of symptoms, however they:

- Improve mortality rate m.r ↓
- Reverse cardiac remodelling
- Improves systolic functioning

عملية ضخ الدم افضل بتصير

تشير "Reverse Cardiac Remodeling" عمليّة عكس التّشكيل القلبي أو إلى تغييرات إيجابية في هيكل ووظيفة القلب بعد فترة من التأثر الضار، مثل الإصابة بأمراض القلب أو الفشل القلبي. عندما يخضع القلب لتغييرات هيكلية ضارة بسبب ضغوط مثل زيادة ضغط الدم أو تشوه في الصمامات أو أمراض القلب الأخرى، قد يتغير شكله ووظيفته بشكل غير طبيعي.

عمليّة عكس التّشكيل القلبي تحدث عندما يتم تحسين حالة القلب بفضل العلاجات الطبية أو التدابير الوقائية. يمكن أن تشمل هذه التغييرات الإيجابية تحسن قوة الانقباض القلبي، تقليل حجم القلب، وتحسين أدائه العام. يتمثل الهدف من عمليّة عكس التّشكيل القلبي في استعادة القلب إلى حالته الطبيعية أو قربها، وبالتالي تحسين جودة حياة الشخص المتأثر بأمراض القلب.

NOT ALL β-BLOCKERS!!!

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

✓ Carvidolol:

- *Non selective β-BLOCKER*
- *Has α-blocking activity*

✓ Metorolol: Cardio selective receptor

- β1-selective antagonist

β_1 → act on heart + Kidney

✓ Bisoprolol

Treatment should be started at low doses and gradually titrated

Side effects

- **Intolerance : fatigue, cold extremities, erectile dysfunction;less commonly vivid dreams.**
- **Airways obstruction**
- **Hypoglycaemia**
- **Heart block –**
- **Metabolic disturbance**

DIURETICS

ذكرنا سابقًا انه من مضاعفات الـ HF هو تجمع السوائل وأكيد لازم اخلص منها فبعطي المريض مُدر بول

- ✓ 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".

وهاد احد اهدافي لتخفيف أعراض الـ HF

DIRECT VASODILATORS

- 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.

الفكرة انه عملية توسيع الاوردة بتقلل كمية الدم الراجع للقلب فبقل الـ preload وأما موسع الشرايين فمن اسمه هو بوسع الشريان الخارج من القلب فبقلل المقاومةالي لازم القلب يتغلب عليهاعشان يطلع الدم منه والمعروفة باسم afterload

INOTROPIC DRUGS

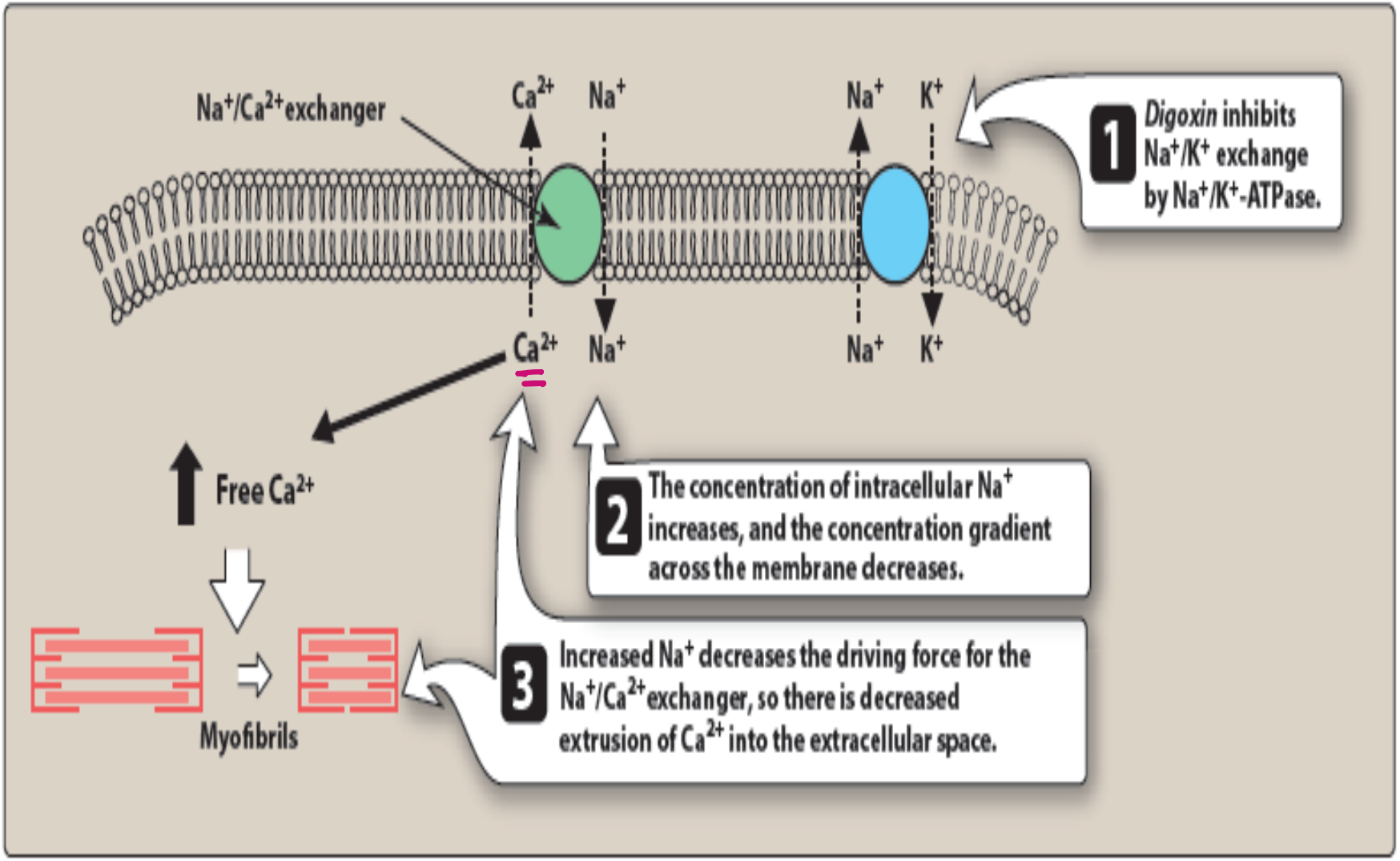
الادوية الي بتأثر على قوة النبضة وليس على سرعتها وعددها

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.

MOA: **Regulation of cytosolic calcium concentration**



يكرنا سابقًا طريقة عمل الـ Digoxin

ذكرنا انه هاد بستخدمه في حالة الـ sever HF فقط وغالبًا بكون اضافة للـ first choice drug

طيب متى بكون هو اول خيار كـ دواء ؟ فقط في حالات الـ HF + atrial fibrillation

طيب ايش الـ AF !
مجموعة من خلايا القلب بتصير تشتغل متل الـ SA node وتعمل additional action potential وبنسميها ectopic node وبالإضافة للـ SA node A.P فبصير عندي فائض سيالات عصبية والخلية ما بتلحق تعمل انقباض او انبساط كامل فبصير عندي اهتزاز (رجفان)

Digitalis glycosides

- Increases the force of cardiac contraction
- Decrease in end-diastolic volume
- improved circulation leads to reduced sympathetic activity
- Reduction in heart rate

بسبب انه الـ signals بصير انتقالها من SA to AV node ياخد وقت اطول فبالتالي الـ HR بتقل

- *Digoxin slows down conduction velocity through the AV* node, which accounts for its use in atrial fi brillation

عشان بصير في وقت احسن بين الـ signal to another one

Therapeutic uses

- *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

Beta 1 Activation
فقط بعطيه بالوريد لو بدي استخدمه متل الـ digoxin

اختيار الدواء بناءًا على الـ efficacy and safety

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

Digoxin is:

-*very potent*

-*narrow margin of safety* (Narrow therapeutic index)

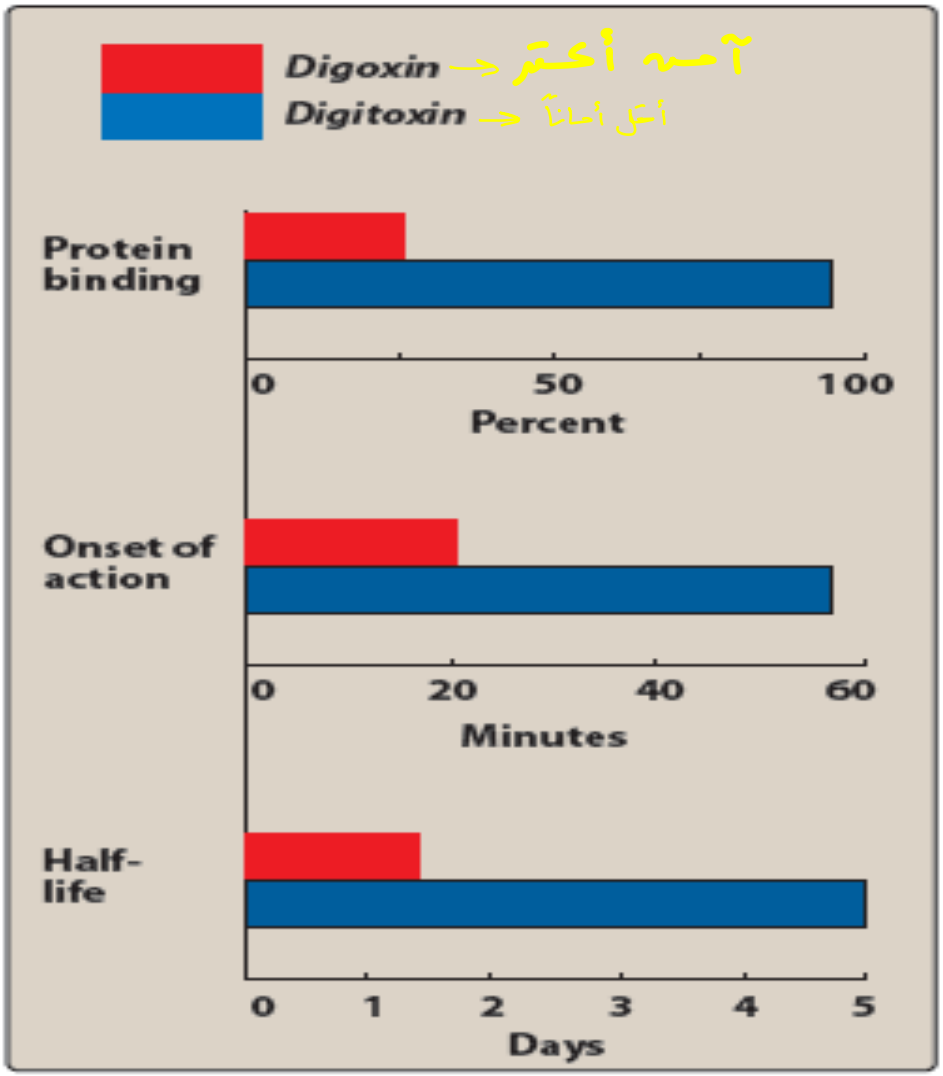
-long half-life of 36 hours

- Dose is calculated according to the weight

ورد المريض

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

بلاش يتراكم الدواء ويصير عندي Toxicity.



Adverse effects

زيادة ونقصان الـ K حسب الجرعة لو كنت عم تاخد جرعة غلط لفترة طويلة فبقل اما لو اخدت جرعة زايدة مرة وحدة فبرتفع

- 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

المفروض انه المريض يشيك على الكلى عنده كل فترة بلاش تفشل

- The common cardiac side effect is arrhythmia, characterized by slowing of AV conduction associated with atrial arrhythmias.

ببطل ياكل بسبب انقطاع الشهية وبصير عنده نزول رهيب بالوزن

- Anorexia, nausea, and vomiting
- **Alteration of color perception**

ببطل يميز الألوان

من مشاكله تعارضه مع كتير من الأدوية وخصوصًا الي بتأثر على مستوى الـ K

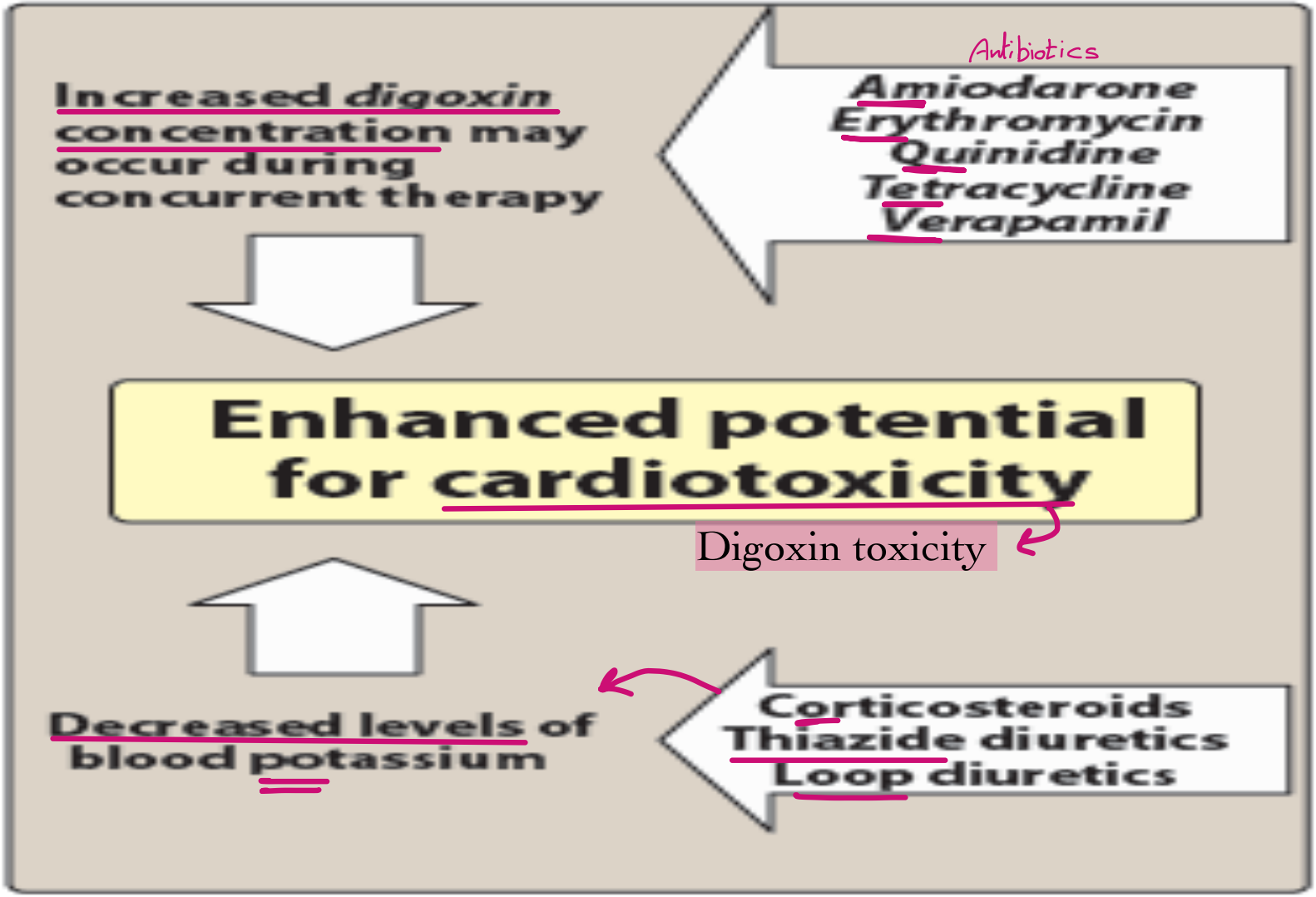


Figure 16.11
Drugs interacting with *digoxin*.

بتكون بناءًا على الجرعة، فمثلًا المريض بكون اله فترة ماشي على جرعة اعلى من جرعته الي المفروض ياخدها فبصير عنده arrhythmia

لكن لما يتعرض لجرعة كبيرة منه بشكل مفاجئ فبصير عنده cardiac depression

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.

العلاج بختلف بين لو هو acute or chronic

١. بنظم كمية الـ K+
فبقلله <- K ⬆️ Acute ->)
(فبزيدها <- K⬇️ chronic ->

٢. بعالج لـ arrhythmia بالـ chronic عن طريق Antiarrhythmia drug ، اما بالـ Acute بعطي intropic drug لأحفز عضلة القلب وممكن اركبله بطارية

٣. هاي مهمة وخصوصًا بالـ Acute بعطي Digoxin antibody بتروح بترتبط بالـ D وبتطلعه برا الجسم

Digitalis Toxicity

- 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.
- 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.

Digitalis Toxicity

- Treatment of digitalis toxicity includes several steps:

2) Antiarrhythmic Drugs

- 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.

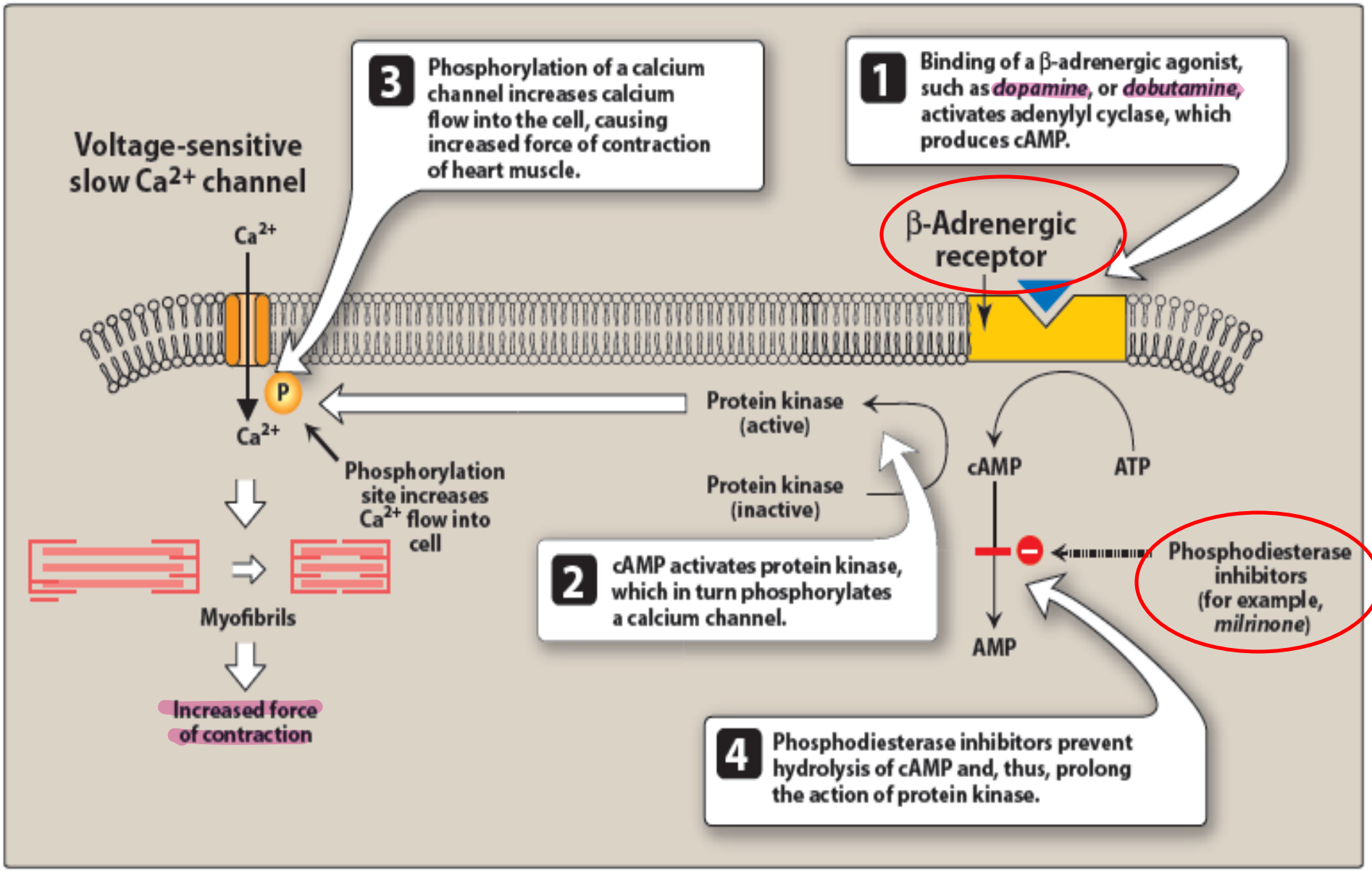
Digitalis Toxicity

- Treatment of digitalis toxicity includes several steps:

3) Digoxin Antibodies

- 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:



ALDOSTERONE ANTAGONISTS

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

المريض الي بياخد loop of diuretics مع digoxin فلاااااازم
ياخد معه K sparing عشان ما يصير عندي خلل بمستوى الـ K

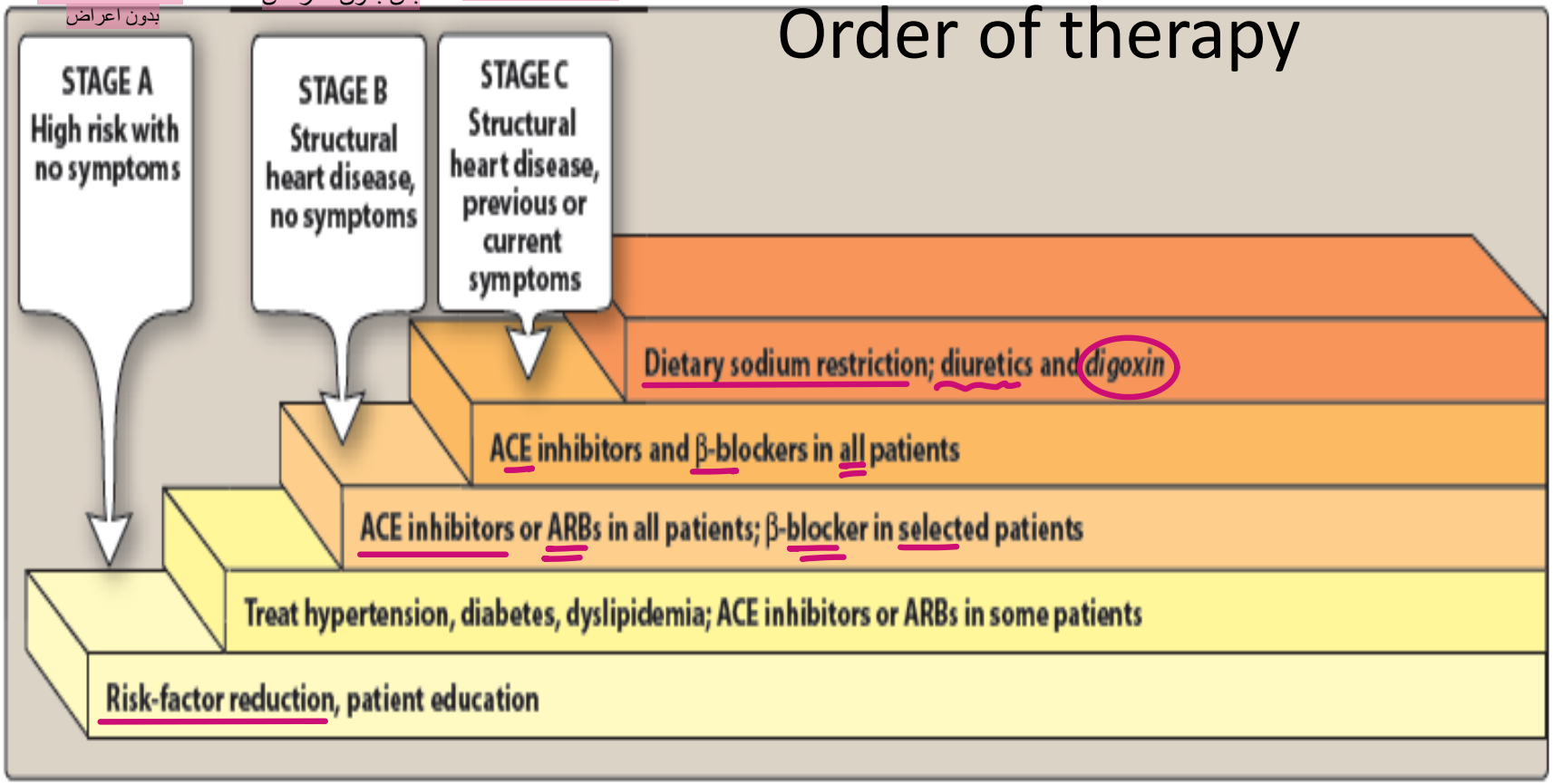
عنده risk عالي بانه ينصاب بالـ HF لكن بدون اعراض

شكل عضلة القلب تغير بس بدون اعراض

ظهرت الاعراض

موضوع sodium restriction لازم وضروري بكل المراحل

Order of therapy



واه الحمدلله فش Notes كتير لهاد الشابتر اسجدوا شكر 😂😂

وبهيك بكون هاد آخر تفريغ الي بهاي المادة، ادعولي وادعوا لزملائي الي كانوا مسؤولين معي على تفريغ الفارما واعذرونا لو قصرنا أو غلطنا بمعلومة،
وبتمنى الكم كلكم التجاميع العالية والـ A+ تنور البوابة 💙💙💙💙

اخلصوا النية، واصدقوا الطلب، وأحسنوا السعي 💙
زميلكم بتول أبو صبيح

(a)