

Drugs used in cardiovascular diseases

Pharmacology 1

Dr. Heba Khader

Classification of Chronic Heart Failure

TABLE 13–3 Classification and treatment of chronic heart failure.

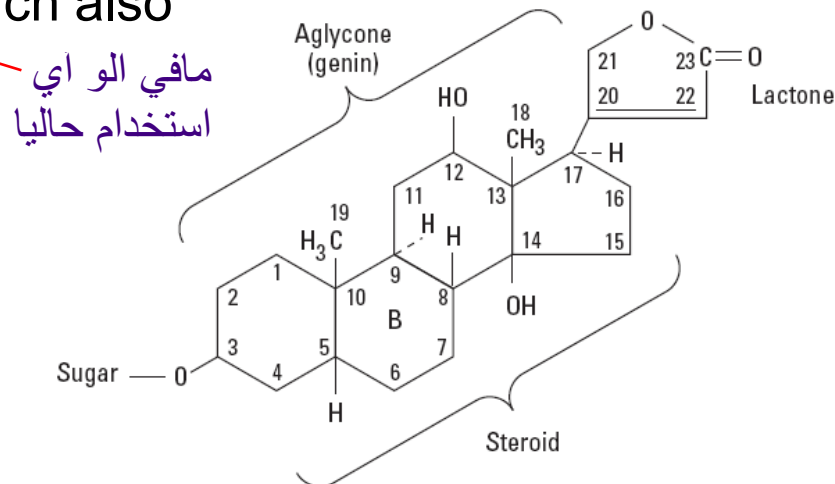
ACC/AHA Stage ¹	NYHA Class ²	Description	Management
A	Prefailure	No symptoms but risk factors present ³	Treat obesity, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, etc
B	I	Symptoms with severe exercise	ACEI/ARB, β blocker, diuretic
C	II/III	Symptoms with marked (class II) or mild (class III) exercise	Add aldosterone antagonist, digoxin; CRT, hydralazine/nitrate ⁴
D	IV	Severe symptoms at rest	Transplant, LVAD

Cardiac Glycosides

لا تعتبر الخيار الاول في معالجة الفشل
القلبي



- Digitalis glycosides are not considered first-line drugs in the treatment of heart failure.
- All cardiac glycosides include a steroid nucleus and a lactone ring; most also have one or more sugar residues.
- The cardiac glycosides are often called "digitalis" because several come from the digitalis (foxglove) plants.
- **Digoxin** is the prototype agent and the only one commonly used.
- A very similar molecule, **digitoxin**, which also comes from the foxglove, is no longer available.



cardiac glycosides

هاي الادوية بنستخدمها لما بدنا نزيد contractility للقلب

تستخدم في علاج الفشل القلبي تحديدا sympathetic failure

بنتج عن استخدام هاد الصنف من الادوية toxic adverse effect

عشان هيك المريض لازم يكون تحت المراقبة لانه رح يكون تحت الخطر at risk

we have 3 chemical group on the cardiac glycoside structure

1) steroid

2)sugar

3)lactone

good distribution in
the tissues + have
CNS effect

Cardiac glycosides

Pharmacokinetics

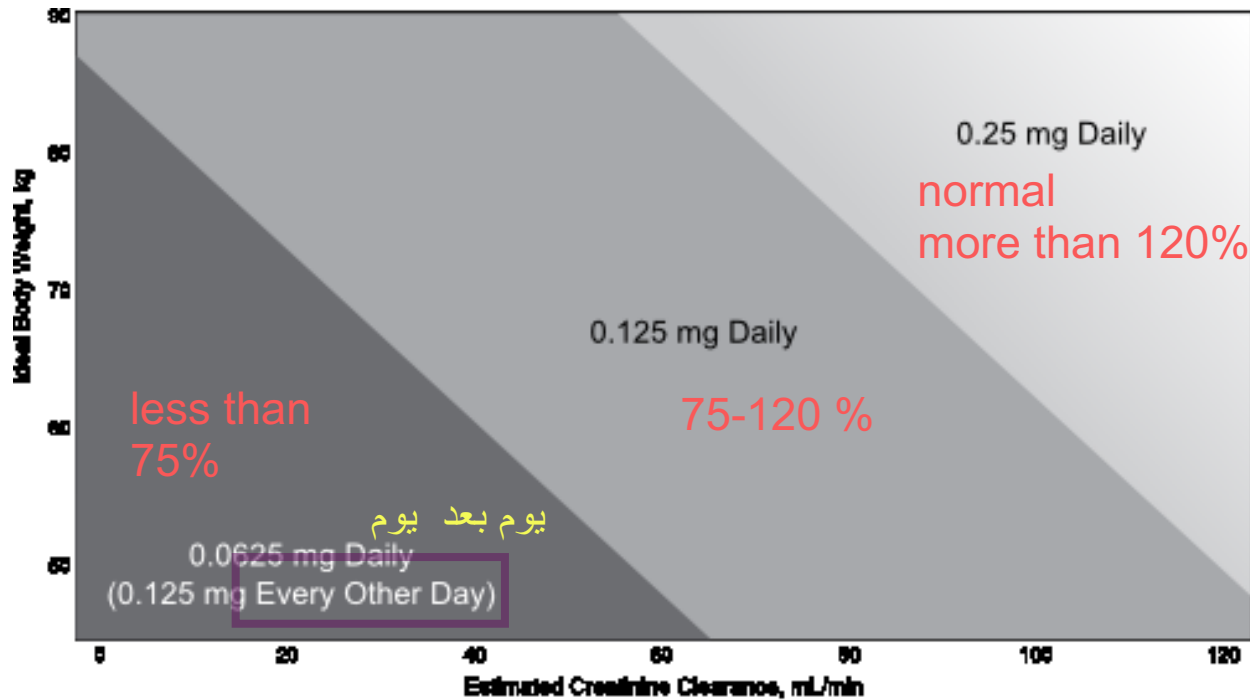
- Digoxin has an oral bioavailability of 60–75%.
- Once present in the blood, all cardiac glycosides are widely distributed to tissues, including the central nervous system.
- Digoxin is not extensively metabolized in humans; almost two thirds is excreted unchanged by the kidneys. Its renal clearance is proportional to creatinine clearance, and the half-life is 36–40 hours in patients with normal renal function.
- Equations and nomograms are available for adjusting digoxin dosage in patients with renal impairment.
- Because the half-lives of cardiac glycosides are long, the drugs accumulate significantly in the body, and dosing regimens must be carefully designed and monitored.

لازم نحدد كمية الديجوكسين الي موجودة في الجسم

defect in renal function >> accumulation of digoxin >> increase of toxicity

narrow therapeutic index

Digoxin nomogram



Bauman JL, DiDonato RJ, Viana M, Fitch M. *Arch Intern Med*. 2006 Dec 11-25;166(22):2353-65. Reproduced with permission. Copyright © 2006 American Medical Association. All rights reserved.

accumulation of ceriatenin>> يعني في مشكلة في الكلية

طبعا هاي الجرعات بتكون اعتمادا على ال clearance of ceriatenin

Cardiac glycosides

Pharmacodynamics

main function

- Digitalis glycosides **inhibit Na^+/K^+ ATPase** of the cell membrane.
- Inhibition of Na^+/K^+ ATPase results in a small increase in intracellular sodium. The increased sodium alters the driving force for sodium-calcium exchange by the exchanger, so that less calcium is removed from the cell.
- Because more Ca^{2+} is retained intracellularly, a small but physiologically important increase occurs in the free Ca^{2+} that is available at the next contraction cycle of the cardiac muscle, thereby **increasing cardiac contractility**.

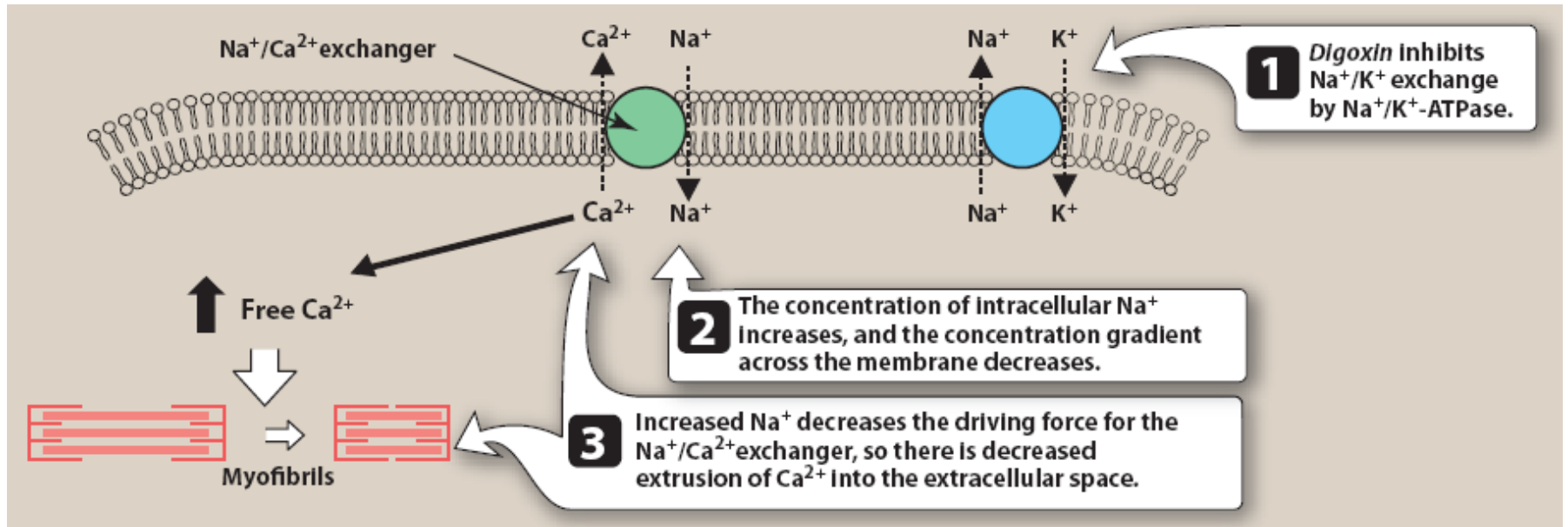
رح يزداد تركيز الصوديوم داخل الخلية ويزيد تركيز
الكالسيوم الحر داخل الخلية
بالتالي البوتاسيوم اللي موجود داخل الخلية رح يعمل
انقباض في عضلة القلب

Cardiac glycosides

Pharmacodynamics

- Digitalis glycosides inhibit Na^+/K^+ ATPase of the cell membrane.

رح يتم تعويض الـ O_2 supply



Cardiac glycosides

Pharmacodynamics

- The consequences of Na^+/K^+ ATPase inhibition are seen in both the mechanical and the electrical function of the heart.
- **Mechanical Effects**
- The increase in contractility evoked by digitalis results in increased ventricular ejection, increased cardiac output, and increased renal perfusion.
- These beneficial effects permit a decrease in the compensatory sympathetic and renal responses. prevent re-modeling of the heart
- **Electrical Effects**
- Electrical effects may lead to arrhythmogenic actions.

- في كل من الوظائف $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ ATPase}$ تظهر نتائج تثبيط الميكانيكية والكهربائية للقلب
- التأثيرات الميكانيكية
- تؤدي الزيادة في الانقباض الناتج عن الديجيتال إلى زيادة إخراج البطين وزيادة النتاج القلبي وزيادة التروية الكلوية
- تسمح هذه التأثيرات المفيدة بانخفاض في الاستجابات الودية والكلوية التعويضية
- التأثيرات الكهربائية
- التأثيرات الكهربائية قد تؤدي إلى أعمال عدم انتظام ضربات القلب

Interaction Between Cardiac Glycosides and Potassium

- Potassium and digitalis **inhibit each** other's binding to Na⁺/K⁺-ATPase; therefore:
- **Hyperkalemia reduces** of cardiac glycosides actions.
- **Hypokalemia facilitates** these actions.

↑ hypokalemia >>> ↑ toxicity of digoxin

level of K $\xrightarrow{\text{يؤثر على}}$ effect of digoxin

Digitalis Toxicity

- Cardiac glycosides affect all excitable tissues, including smooth muscle and the central nervous system. These effects include **anorexia, nausea, vomiting, and diarrhea**. Less often, disorientation and hallucinations. **level of cardiac glycoside صار عالي**
- Digoxin toxicity on the heart leads to **arrhythmia**.

Mechanism of arrhythmogenesis:

- **Na⁺/K⁺ ATPase restores** the ion concentrations across the membrane and the membrane resting potential.
- When the Na⁺/K⁺ ATPase is **markedly inhibited by digoxin** (and for long term), the resting membrane potential may increase (–70 mV instead of –90 mV), which makes the membrane more excitable, increasing the risk of arrhythmias.

تؤثر جليكوسيدات القلب على جميع الانسجة المثيرة ، بما في ذلك العضلات
الملساء والجهاز العصبي المركزي. وتشمل هذه الآثار فقدان الشهية والغثيان
والقيء والإسهال
تؤدي سمية الديجوكسين على القلب إلى عدم انتظام ضربات القلب

الآلية عدم انتظام ضربات القلب:
تركيزات الأيونات عبر الغشاء $Na^+ / K^+ ATPase$ يستعيد
وإمكانات الغشاء
بشكل ملحوظ بواسطة $Na^+ / K^+ ATPase$ عندما يتم تثبيط
الديجوكسين (وعلى المدى الطويل) ، قد تزداد إمكانات غشاء
الراحة (-70 مللي فولت بدلاً من -90 مللي فولت) ، مما يجعل
الغشاء أكثر إثارة ، مما يزيد من خطر عدم انتظام ضربات القلب

أحد الآثار الجانبية التي تدل على وجود سمية الديجوكسين هي
وجود هالة خضراء حول بؤبؤ العين

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.

end effect of digoxin >>> increase Ca
intracellular >>Ca over load

:غالبًا ما تنقسم سمية الديجوكسين إلى حادة أو مزمنة

التسمم المزمن هو امتداد للتأثير العلاجي للدواء وينتج عن التراكم المفرط للكالسيوم في خلايا القلب (الكالسيوم الزائد). هذا الحمل الزائد يؤدي إلى عدم انتظام ضربات القلب.

يؤدي التسمم الحاد والشديد الناجم عن جرعة زائدة مفرطة عرضية أو انتحارية إلى اكتئاب قلبي يؤدي إلى سكتة قلبية بدلاً من عدم انتظام ضربات القلب

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.

يشمل علاج سمية الديجيتال عدة خطوات

تصحيح نقص البوتاسيوم أو المغنيسيوم (1)

تصحيح نقص البوتاسيوم (الناتج ، على سبيل المثال ، عن طريق استخدام مدر

للبول) مفيد في تسمم الديجيتال المزمن

غالبًا ما يمكن التعامل مع السمية الخفيفة عن طريق حذف جرعة أو جرعتين من

عن طريق الفم أو بالحقن K الديجيتال وإعطاء مكملات

ومع ذلك ، فإن التسمم الحاد الشديد (كما هو الحال في الجرعات الزائدة من

الانتحار) عادة ما يسبب فرط بوتاسيوم الدم بشكل ملحوظ (بسبب فقدان البوتاسيوم

من الحيز داخل الخلايا في العضلات الهيكلية والأنسجة الأخرى). لا ينبغي معالجة

تسمم الديجيتال الحاد بالبوتاسيوم التكميلي

Digitalis Toxicity management 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.

الادوية المضادة لاضطراب النظم (2)

الأدوية المضادة لاضطراب النظم مفيدة إذا كان عدم انتظام ضربات القلب بارزًا ولا يستجيب لتطبيع البوتاسيوم في الدم

يتم تفضيل العوامل التي لا تضعف بشدة انقباض القلب (مثل الليدوكائين أو الفينيتوين) تثبيطًا ملحوظًا لجميع أجهزة تنظيم *acuteigitalis* عادة ما تسبب الجرعة الزائدة الشديدة من ضربات القلب ، وقد تكون هناك حاجة إلى جهاز تنظيم ضربات القلب الإلكتروني. الأدوية المضادة لاضطراب النظم خطيرة في مثل هؤلاء المرضى

Digitalis Toxicity

- Treatment of digitalis toxicity includes several steps:

3) Digoxin Antibodies نستخدمها اذا فشلت كل الطرق العلاجية السابقة

- 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.**

فعالة للغاية (Digibind الديجوكسين المناعي ؛) تعتبر الاجسام المضادة للديجوكسين ويجب استخدامها دائماً في حالة فشل العلاجات الأخرى. فهي فعالة للتسمم بالعديد من جليكوسيدات القلب بالإضافة إلى الديجوكسين وقد تنقذ المرضى الذين قد يموتون لولا ذلك.



Drug interactions

anti malarial agent

- **Quinidine** causes a well-documented reduction in digoxin clearance and can increase the serum digoxin level if digoxin dosage is not adjusted. **reduce the dose of digoxin**
- Digitalis toxicity, especially arrhythmogenesis, is increased by hypokalemia, hypomagnesemia, and hypercalcemia.

لازم نتأكد من وجود electrolyte balance **Loop diuretics** and **thiazides**, which are always included in the treatment of heart failure, may significantly reduce serum potassium and thus precipitate digitalis toxicity.

عند استخدامهم — Digitalis-induced vomiting may deplete serum magnesium and similarly facilitate toxicity.

- This mandates careful evaluation of serum electrolytes in patients with digitalis-induced arrhythmias.

يسبب الكينيدين انخفاضًا موثقًا جيدًا في تصفية الديجوكسين ويمكن أن يزيد من مستوى الديجوكسين في الدم إذا لم يتم تعديل جرعة الديجوكسين

تزداد سمية الديجيتال ، وخاصة عدم انتظام ضربات القلب ، بسبب نقص بوتاسيوم الدم ونقص مغنسيوم الدم وفرط كالسيوم الدم

مدرات البول والثيازيدات ، والتي يتم تضمينها دائمًا في علاج قصور القلب ، قد تقلل بشكل كبير من البوتاسيوم في الدم وبالتالي تعجل سمية الديجيتال

قد يؤدي القيء الناجم عن الديجيتال إلى استنفاد المغنسيوم في الدم وتسهيل السمية بالمثل

يتطلب هذا إجراء تقييم دقيق لإلكتروليات المصل في المرضى الذين يعانون من عدم انتظام ضربات القلب الناجم عن الديجيتال

Other Positive **Inotropic** Drugs Used in Heart Failure

1) Phosphodiesterase Inhibitors

- **Inamrinone** and **milrinone** are the major representatives of this infrequently used group.
- These drugs **increase** cyclic adenosine monophosphate (cAMP) by inhibiting its breakdown by phosphodiesterase isozyme 3 (PDE-3) and cause an increase in cardiac muscle contraction.

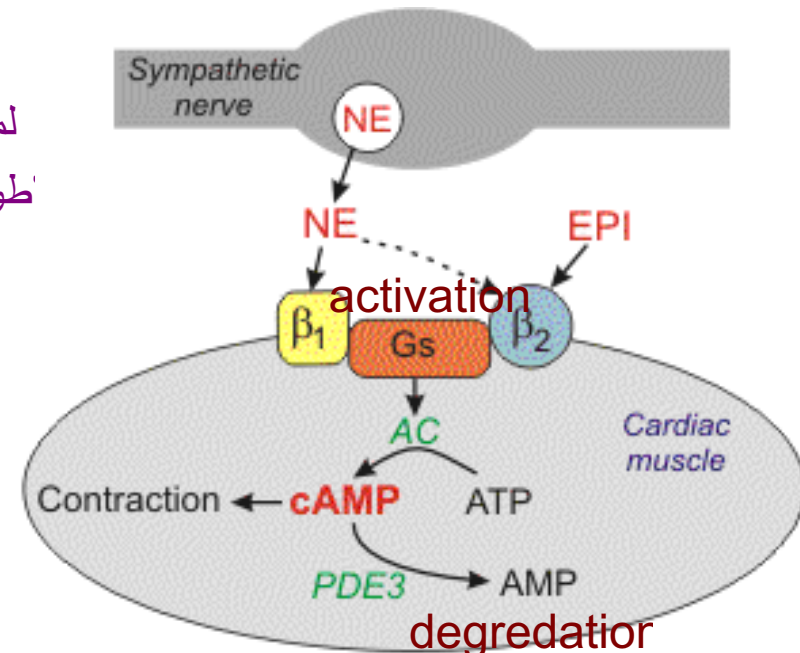
لما نعمل تثبيط لهاد الانزيم PDE3 رح يزيد تركيز الـ cAMP
طول فترة ممكنة والانقباض رح يضل مستمر

contractility
contraction period of heart
cardiac output

هدول كلهم رح يزيديو

AC : Adenylyl cyclase

PDE3 : phosphor di-esterase iso enzyme 3



Other Positive Inotropic Drugs Used in Heart Failure

perfusion
O2 supply
هدول التنتين رح
يزيدوا

1) Phosphodiesterase Inhibitors

- Phosphodiesterase inhibitors also **cause vasodilation**, which may be responsible for a major part of their beneficial effect.
- The toxicity of **inamrinone** includes nausea and vomiting; arrhythmias, thrombocytopenia, and liver enzyme changes have also been reported in a significant number of patients. This drug has been withdrawn in some countries.
بطل الو استخدام واسع
- **Milrinone** appears **less likely** to cause bone marrow and liver toxicity than inamrinone, but it does cause arrhythmias.

تسبب مثبطات الفوسفوديستيراز أيضاً توسع الاوعية ، والتي قد تكون مسؤولة عن جزء كبير من تأثيرها المفيد.

تشمل سمية إينامرينون الغثيان والقيء. تم الإبلاغ أيضاً عن عدم انتظام ضربات القلب ونقص الصفائح وتغيرات في إنزيم الكبد. في عدد كبير من المرضى. تم سحب هذا الدواء في بعض البلدان.

يبدو ميلرينون أقل احتمالاً للتسبب في نخاع العظام وتسمم الكبد. من إينامرينون ، لكنه يسبب عدم انتظام ضربات القلب.

Other Positive Inotropic Drugs Used in Heart Failure

2) Beta adrenoceptor agonists

- The selective β_1 agonist that has been most widely used in patients with heart failure is **dobutamine**. short term only +in severe heart failure يستخدم فقط في حالات
- Some tachycardia and **an increase in myocardial oxygen consumption** have been reported. Therefore, the potential for producing angina or arrhythmias in patients with coronary artery disease is significant, as is the tachyphylaxis that accompanies the use of any β stimulant.
- Dobutamine is used **for short-term support in severe heart failure** but **is not used long-term**, as it may cause arrhythmias and increase O₂ consumption.

Questions??

lama nofal

