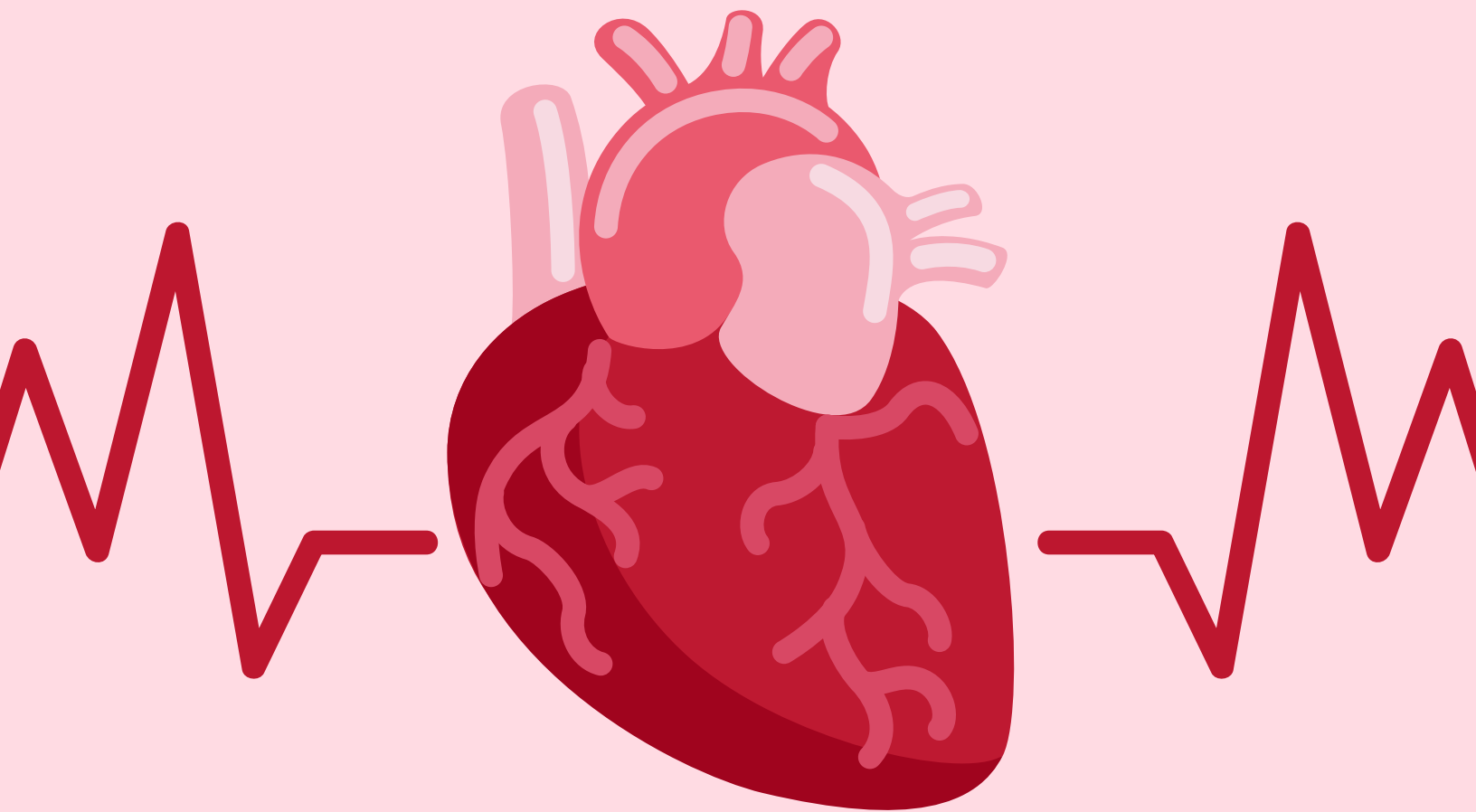




# CVS SYSTEM



**SUB:** Pharma

**LEC no:** Lec11

**DONE BY :** Salsabeel Almtour

بسم الله

نبدأ اخر محاضرة فارما 😊

# CVS- Pharmacology 10 Drugs for heart failure 2

Faculty of Medicine

The Hashemite University

Arwa Al Anber (MD, PhD)

Office: 1018

اي اشي بهاد فهو حسيتوا مهم

احنا بنعرف ال ANP و ال BNP بحيث انهم كانوا good compensation و لو تتذكروا فهما يعملو و inhibition of recombination يعني دواء يعطي نفس ال effect تاخ ال BNP

# Recombinant B-type natriuretic peptide (BNP)

اختصار للحفظ : شركة  
نستله عملت ال BMP

- Recombinant B-type natriuretic peptide (BNP): Nesiritide
- A recombinant (BNP) can be used as an **alternative to IV diuretics**:
- In acute decompensated congestive HF, drugs that reduce preload result in improvement in HF symptoms such as dyspnea. IV diuretics are utilized in the acute setting to reduce preload. When IV diuretics are minimally effective, arecombinant (BNP) can be used as an **alternative to IV diuretics**.
- Through binding to natriuretic peptide receptors, nesiritide stimulates **natriuresis and diuresis and reduces preload and afterload**.

ال nesiritide رح يرتبط على مستقبلات ال natriuretic peptide و يشتغل زيهم

بديل عن ال diuretics او لو ال  
diuretic مش معطي effect و انا بدني  
اضيف اشي يعوض عن تأثيره

يستخدم بعلاج ال  
بتقال ال volume overload

# Recombinant B-type natriuretic peptide (BNP)

بالبدايه يعطي جرعه بكميه كبيره  
منو و بنسميها bolus

- Nesiritide is administered intravenously as a bolus (most often) and continuous infusion. بعدها بركبوا بمحلول و بصير اعطيه على شكل continuous infusion

- Nesiritide has a **short half-life of 20 minutes** and is cleared by **renal filtration.**

← قليل لانو هاد الدواء بشبه ال BNP الطبيعي و عندي بالجسم  
Neprilysin حكيئا هاد بكسر ال ANP و ال BNP  
فحيكسرو برضو و بالتالي short t1/2

↪ بالتالي الناس اللي عندها renal failure  
للاهم adjustment doses

فلازم اشيك على ال renal function

- **Adverse effects :** نفس اعراض ال diuretics
- Hypotension and dizziness
- Nesiritide can worsen renal function.

# Goals of pharmacologic intervention in HF

• The following classes of drugs have been shown to be effective:

1) Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors ↗ First line  
They improve symptoms and decrease mortality so the increase survival

2) Angiotensin receptor blockers (ARBs) ↗ ARBs بنعطي بديل ال ACE  
إذا المريض ما استجاب لل ACE بنعطي بديل ال ARBs

3) Aldosterone antagonists ↗ mortality  
بحالة ال HF most severe ممكن اضعف ال mortality لانو يقل ال mortality

4) Beta-blockers →

5) Diuretics ↗ مش بكل الحالات بتعطي بس لما يكون عند المريض volume overload لتخلص من هاد ال  
are the diuretics of choice in Loop diuretics لانهم يعتبروا و overload reducing extracellular volume in heart failure. • Thiazide diuretics may be added in patients resistant to loop diuretics

6) Direct vaso- and venodilators ↗ بنعطي به حالة شفا المريض بحاجة انو نقل عنده ال preload and afterload و نعمل more vd

7) Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel blockers (Ivabradine).  
symptomatic ttt ال mainly هدول

8) Inotropic agents ↗ يزيدو ال contractility و يطلعوا ال short term لتحسين ال  
لكن ما بتحل يستخدمهم المريض بعدين بس لتخلص فترة ال contraction for a long period of digoxin ممكن تعطيه ال acute period time بحالة انو المريض ما راحت اعراضه و غير استعماله لباقي medication ال

9) The combination of a neprilysin inhibitor with an angiotensin receptor blocker (ARNI) ↗

10) Recombinant B-type natriuretic peptide (Nesitiritide).

بقل ال symptoms بحالات ال acute

ال HF باثر على ال contractility بحيث انو حيقلها و حيققل ال EF طيب اذا ازا هيك كيف ممكن اعطي B blocker و هما نفسهم كمان بقلو ال contraction؟  
الفكرة انو مريض ال HF عنده compensatory mechanism و شغاله و احدي هاي ال mechanism هي زيادة تحفيز ال SNS بالتالي مريض ال HF ال SNS is more activated بالتالي حيزيد عندي ال contractility و ال HR و هاد الاشي حيزيد سوء ال HF لانو حتمعمل overload على ال heart بالتالي بنستخدم ال B blocker بشكل gradually بعد ما المريض صار stable يعني وضعا مش acute لتقلل من ال SNS effects و كمان وجدا انو ال B blockers بتقلل ال remodeling بالتالي increased survival and decreased deaths

بندا نعرف شغله انو ال HF بمرحلة ال acute يعني بالبداهه يكون منيح انو يزيد عندي ال contraction عشان نزيد من فعالية القلب لكن المشكله بتصير انو لو ضل هاد ال contraction على ال long run رح تبطل تشغل عضلة القلب و تخرب ع الاخر فلهيك بس اصير بال chronic HF ما يكون بدي يصير contraction فيصير اعطي ادويه نقلل منو و من ضمنها ال B blockers فهي تعطي على ال chronic HF

لتخفيف ال HR و ال load على القلب  
They don't decrease mortality

بديل لل ARBs و ال ACEI لو كانوا مش كافيات فال ARNI يعطوا extra benefit فيقلل الاعراض و ال mortality اكثر لكن الهم more risk factors زي ال angioedema و hypotension  
first line هما مش ال

# ORDER OF THERAPY

- Guidelines have classified HF into four stages, from least to most severe.

كل ما زاد ال stage كل ما اتجه المريض لل polytherapy اكثر

- Note that as the disease progresses, polytherapy is initiated.

- In patients with overt HF:** Acute HF

1. <sup>ببش بالاول ب</sup> loop diuretics are often introduced first for relief of signs or symptoms of volume overload, such as dyspnea and peripheral edema.

بعطي لل maximum tolerated dose بعدها لو المريض تحسن ممكن اضيف كمان inotropic ل احسن  
الاعراض اكثر و بس يصير المريض stable هون بروح اضيف ال B blocker

2. <sup>بعدها</sup> ACE inhibitors or ARBs (if ACE inhibitors are not tolerated) are added after the optimization of diuretic therapy. The dosage is gradually titrated to that which is maximally tolerated and/or produces optimal cardiac output. Beta-blockers used to be added after optimization of ACE inhibitor or ARB therapy.

# ORDER OF THERAPY

طبيب المرضى التي تشخصت بهو بدنا خلص نرجعهم ع البيت

## • Most patients newly diagnosed with HFrEF:

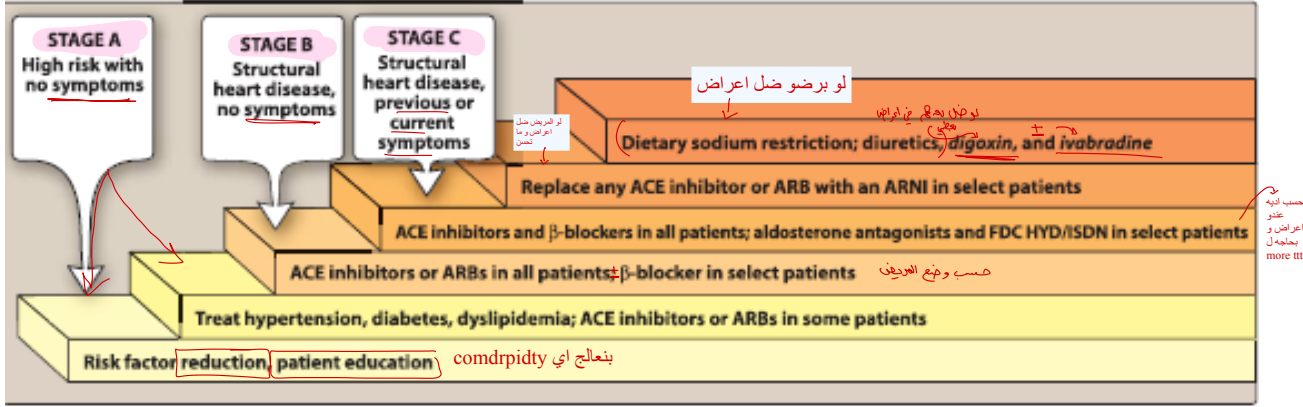
1. Initiated on both **low doses of an ACE inhibitor and beta-blocker** after initial stabilization. These agents are slowly titrated to optimal levels to increase tolerability.   
 و برفع شوي شوي الجرعة لاوصل للاشي المناسب   
 ببش معهم ب   
 ممكن كمان اضيف لو الاعراض ما تحسنت
2. **Aldosterone antagonists and fixed-dose hydralazine and isosorbide dinitrate** are initiated in patients who continue to have HF symptoms despite optimal doses of an ACE inhibitor and beta-blocker.   
 خاصة بال black people   
 hydralazine and ال  
 isosorbide dinitrate  
 هوون  
 بين بقلو الاعراض ما بقلو ال  
 mortality اما ال  
 Aldosterone antagonists  
 فهو بقل ال mortality
3. Once at an optimal ACE inhibitor or ARB dose and if the patient remains symptomatic, can be replaced by sacubitril/valsartan.   
 ولسا عندو اعراض   
 To improve the symptoms
4. Lastly, digoxin and ivabradine are added for symptomatic benefit only in patients on optimal HF pharmacotherapy.   
 يعني ماشي ع كل الادويه اللي حكيناهاهم   
 او بضيف هذول لتحسين الاعراض فقط   
 لتقليل ال HR   
 لزيادة ال contractility

# ORDER OF THERAPY



اغلب الاستئله

بتنحل عليه 😊





يعني شغلتيين بدخلو مع بعض

من الاسم بقدر اميز انو بأثر على شغلتيين

# Sodium-glucose Cotransporter-2 SGLT2

هاد الدواء لسا ما عليه دراسات كثيره و الابحاث لسا شغاله عليه

## inhibitors

يفضل تشوفوا السلايد البعد هاد بعدها ترجعوا تشوفوا هاد السلايد

كان بالبدايه يستخدم لعلاج السكري لكن بعدين طلع بزبط كمان لل HF

- SGLT2 inhibitors are a class of prescription medicines that are FDA-approved for use with diet and exercise **to lower blood sugar in adults with type 2 diabetes.** →

السكري نوعين النوع الاول type 1 هما اللي يعتمدو على ال insulin يعني insulin dependent بحيث البنكرياس بكون خربان ما بنتج انسولين اما النوع الثاني In diabetes type 2, the pancreas makes less insulin than used to, and your body becomes resistant to insulin

- SGLT2 inhibitor class include **Dapagliflozin (brand name Farxiga®) and empagliflozin (Jardiance®).**

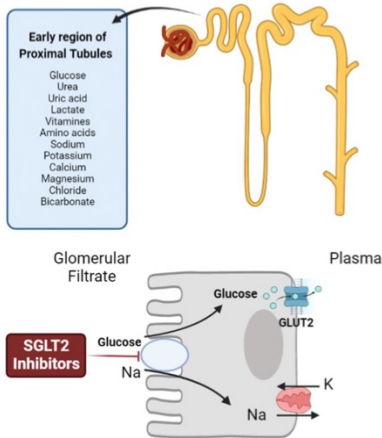
- Diabetes and heart failure are common. Approximately 1 in 5 people will develop HF in their lifetime

حوالي 20% من مرضى ال diabetes بصير عندهم HF فعشان هيك اكتشفوا انو عندو المرضى كان يتحسن عندهم ال HF لما يستخدموا ال SGLT2 للسكري

- Dapagliflozin and empagliflozin are the first SGLT2 inhibitors to be approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for both type 2 diabetes and heart failure risk reduction.

يعني ممكن نعطيه للمريض حتى و هو ما عندو HF لكن فقط لتقليل ال risk للاصابه فيه

# Sodium-glucose Cotransporter-2 SGLT2 inhibitors



**SDLT2 inhibitors reduce renal tubular glucose reabsorption, producing a reduction in blood glucose without stimulating insulin release.**

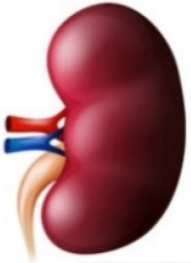
عندي موجوده بالكليه بال proximal convoluted tubule بحيث تعتبر مسؤوله عن ادخال الجلوكوز بواسطة مستقبل اسمو Na glucose cotransporter (SGLT2) انها بتدخل صوديوم و جلوكوز مع بعض فلما تعمل inhibition لهاي ال transporter لمريض عندو سكري مثلاً عشان نمنع اعاده امتصاص السكر وارتفاع نسبته بالدم اكثر بحيث هيك حنصير نزيد من طرح السكر بالبول و اخراجه برا الجسم و هاد الاشي منيح بحيث رح نقلل مستويات الانسولين لانو ال body insulin release كثير الو bad effect على ال

بالتالي اول اشي حيعملو انو حنقلل السكر بالدم اذا عالجنا السكري تاني اشي انو لما ينزل السكر بالبول رح يشتغل as a diuretic effect يعني حيزيد ال osmolarity بالبول بالتالي حيصير يسحب H2O اكثر كمان ما ننسى انو هاد ال transporter كان بنقل صوديوم بالتالي لما ائبطوا الصوديوم حيطلع للبول و يسحب كمان معو H2O بالتالي برضو diuretic effect فوجدوا انو بسبب هاي ال effects اللي بعملها يعتبر خيار جيد لعلاج ال HF فلو اجي ب case شخص عندو diabetic و HF بختار ال SGLT2 inhibitors

Improve cardiac performance by causing positive inotropic effects and vasodilation <sup>3</sup>كمان  
 لانو بعمل  
 Increased entry of calcium ions into myocardial cells and enhanced contraction -  
 لكن مش معروف كيف هيك بصير بالتالي هو زيو زي ال inotropic كمان

# SGLT2 Inhibitors

الو كثير effects بحيث انو باثر على كل هاي ال organs  
و كلهم رح يحسنوا ال HF ال symptoms



كمان باثر على ال adipose tissue

- Diuretic effect
- Glycosuria  $\uparrow$  glucose in urine
- Nephroprotection
- Erythropoietin increase

و هاد منيح لانو كثير من مرضى السكري عندهم بالاضل مشاكل بال Kidney فهو بعمل protection للكلية

- Decreased left ventricular mass
- Improved diastolic function

لاو كتبت احدي ال remodeling التي بيسير عند مرضى ال HF التي هو ال LV hypertrophy اشي مو منيح فهو بقلل هاد ال اثر

- Reduced vascular stiffness  $\downarrow$  after load
- Improved endothelial function

- Increased utilization of ketone bodies
- Improved energy processes

# Sodium-glucose Cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors

- Some SGLT2 inhibitors are FDA approved **for reduction of risk for death, HF hospitalization and urgent HF visits in :**

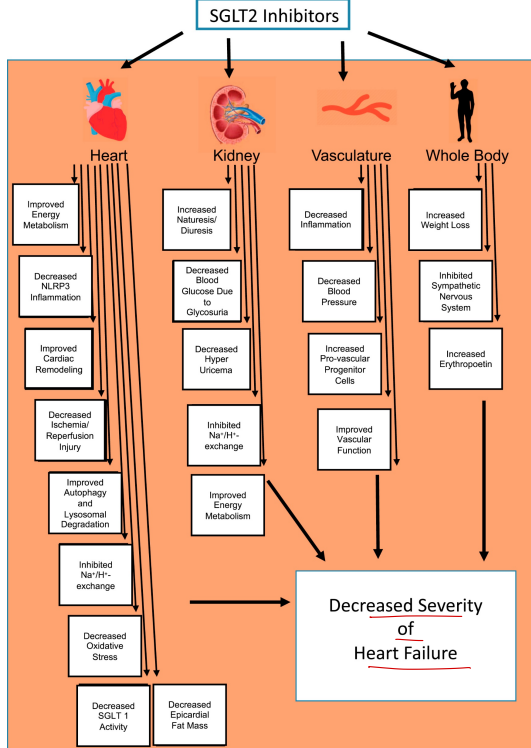
كبتس

يعني لو شخص اجاني ب acute HF و بس جاي يراجع  
عندي حالتو ممكن اوصفלו اياه حتى لو ما عندو سكري

1. Patients with HF, regardless of diabetes status and ejection fraction. مش شرط تكون very low
2. Patients with diabetes, chronic kidney disease and other CV risk factors. Cardiovascular

بعطيه ال

\* ممكن يعمل hypoglycemia في حال كان الشخص بياخذ معهم ادويه بتعمل كمان hypoglycemia لكن لو ما بياخذ ما بصير عندو hypoglycemia لانو هاد الدوا بشتغل لما يكون عندي زياده بال glucose بالدم



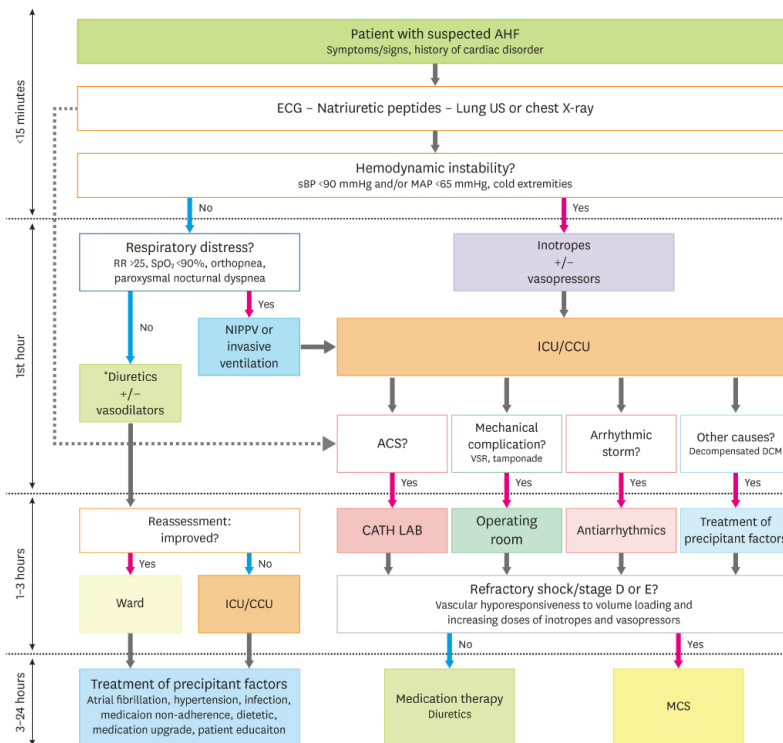
مش مطلوب للامتحان

**NB: This slide is for your Knowledge**

مش مطلوب للامتحان

## Hospital management of patients with suspected acute heart failure.

DCM = dilated cardiomyopathy; MAP = mean arterial pressure; MCS = mechanical circulatory support; NIPPV = non-invasive positive pressure ventilation; SpO<sub>2</sub> = oxygen saturation; US = ultrasound; VSR = ventricular septal rupture.



**NB: This slide is for your Knowledge**

1- A patient is newly diagnosed with HFrEF and is asymptomatic. Which is the most appropriate drug to initiate for symptomatic and survival benefits?

**A. Dobutamine**

**B. Furosemide** fluid overload عندو و اعراض و حكيئا جاي باعراض و عندو  
هدول بستخدمهم لو الشخص حكيئا جاي باعراض و عندو

✓ **C. Lisinopril** و لانو newly diagnosed فينبش ب ASEI

**D. Sacubitri /Valsartan** ماد بيل ال ASEI لو ما استعمالهم المريض

2-A Hispanic man with HFrEF currently takes maximally tolerated doses of **metoprolol succinate and enalapril, along with moderate-dose furosemide**. He is euvolemic but continues to have HF symptoms. The systolic **blood pressure is low**, but the patient **does not have signs or symptoms of hypotension**. Which is the best recommendation to improve HF symptoms and survival in this patient?

A. Stop enalapril, wait 36 hours, and start sacubitril/ valsartan.

↪ severe hypotension رج يعملو للمريض

B. Start digoxin. ما بحسن ال survival

C. Start fixed-dose hydralazine and isosorbide dinitrate برضوا حيقو ال BP لانهم جيعملو VD

✓ D. Start spironolactone. بدنا اشي يحسن اعراض المريض و يحسن ال survival بقلو ال mortality



# 3- Beta -Blockers improve cardiac function in HF by

- ✓ A. decreasing cardiac remodeling
- B. increasing heart rate  $\downarrow$ HR
- C. increasing renin release  $\downarrow$ renin
- D. activating norepinephrine  $\downarrow$  SNS activity  $\rightarrow$   $\downarrow$  norepinephrine

4- 75-year-old white man has HFrEF and reports stable HF symptoms. His current drug therapy includes optimal-dose enalapril, carvedilol, and spironolactone. Which is the best recommendation to improve HF symptoms and survival?

- A. Start fixed-dose hydralazine /isosorbide dinitrate.
- B. Start ivabradine.
- ✓ C. Replace enalapril with sacubitril/valsartan.
- D. Start digoxin.

هاي بال black بتحسن ال survival اما بال  
white ما بتحسن ال survival

## 5- Which of the following is important to monitor in patients taking digoxin?

- A. Chloride
- ✓ B. Potassium
- C. Sodium
- D. Zinc
- E. Calcium

6- A 73-year-old patient suffering from congestive heart failure accidentally ingests a toxic dose of digoxin. Clinical consequences due to the toxic effects of cardiac glycosides are likely to include?

- (A) seizures
- (B) hypercalcemia
- (C) bicarbonaturia
- (D) intermittent claudication
- ✓ (E) visual disturbances

## **7- Both dobutamine and milrinone increase cardiac contractility by?**

- ✓ (A) activation of adenylyl cyclase
- (B) inactivation of Na channels
- (C) inhibition of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase
- (D) increasing cAMP
- (E) activation of Na/Cl cotransporter

8- Which drug below is useful for patients with congestive heart failure because it reduces both preload and afterload, and also inhibits cardiac remodeling?

- (A) Hydralazine *VA*
- (B) Hydrochlorothiazide *diuretics*
- (C) Prazosin
- (D) Nifedipine *no effect on remodeling (not for HF)*
- ✓ (E) Captopril *(ACEI)*

9- 68-year-old man presented with **progressive dyspnea and lower extremity edema**. Medical history is significant for non- Hodgkin's lymphoma, which is in remission **after chemotherapy 8 years ago**, BP is 128/78 mm Hg, HR 88/min. Auscultation reveals bibasilar lung crackles and **1+ bilateral lower extremity edema**. Echocardiogram shows biventricular dilatation and **left ventricular EF= 35%**. **After initial stabilization**, long term use of which of the following medications will **most likely improve survival in the patient**?

أحياناً كثير ممكن يعملو HF

→ normal

→ normal

indication to have pulmonary edema

Volume overload.

يعني المريض اجي stable

- A. Amiodarone
- B. Amlodipine
- ✓ C. Carvedilol (B-Blocker)
- D. Digoxin ما بحسن ال survival
- E. Furosemide بعطيه لما كان المريض مش stable لنقل من ال volume overload غير انو ما بعطي ال improve survival

هيك بنكون خالصنا اخر محاضرة فارما بهاد الفصل  

الحمد لله خلصت و خالصنا معها 

المهم بتمنى تكونوا استفدتوا.....

اللهم إني أَسْتُوْدِعْكَ مَا قَرَأْتُ وَمَا حَفِظْتُ وَمَا تَعَلَّمْتُ، فَرِّدْهُ لِي عِنْدَ  
حَاجَتِي إِلَيْهِ، إِنَّكَ عَلَى كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ، رَبِّي أَدْخِلْنِي مَدْخَلَ صِدْقٍ،  
وَأَخْرِجْنِي مَخْرَجَ صِدْقٍ، وَاجْعَلْ لِي مِنْ لَدُنْكَ سُلْطَانًا نَصِيرًا، رَبِّ اشْرَحْ  
لِي صَدْرِي، وَيَسِّرْ لِي أَمْرِي، وَاحْلِلْ عَقْدَةَ مِنْ لِسَانِي، يَفْقَهُوا قَوْلِي، بِسْمِ  
اللَّهِ الْفَاتِحِ 