بسم الله الرحمن الرحيم

كل ما شرحه الدكتور في شابتر الـ
Cardiovascular System

المحاضرة الأولى (Hypertension)

Therapeutics 1

الدكتور علي اليحوي

- اول حاجة في الـ hypertension يجب ان نعرف ماهي الـ classification عشان اعرف من هو الـ hypertension الذي يحتاج الى ما يسمى بـ life style modification.
- وايضاً يجب ان اعرف الـ (stage 1, stage2) وكذلك من هم في حالة الـ hypertensive crisis الذي يحتاجوا تدخل سريع.
- الـ hypertension crisis تنقسم الى قسمين: - (Emergency and Urgency) لذلك يجب ان نعرف ايش هو الـ urgency و الـ emergency عشان نتجنب أي (target organ damage).

learning Objective: ⇒

- Classify hypertension level. - Treatment goal.

- طبعاً الـ level قد تكلمنا عنه سابقاً في هناك guideline تصنفه الى ← (normal, prehypertension, stage 1 and stage 2)

وليس أي تصنيف يعتبر حقيقة ثابته فهناك الرابطة الامريكية للسكر تقول ان الذي عندهم سكر يكون عندهم الضغط اقل من (140/85 mmHg) وكان عندهم الـ target goal في عام ٢٠١٣م اقل من (130/80mmHg) هذا يعنى ممكن ان تلقى روابط مختلفة وهذا يعتمد على (target goal) معين، لذلك انا لما أكون في مستشفى اسال أي شخص على الـ target goal وهذا يختلف according to what Association or American heart.

- كـذلك الـ American Heart Association تفضـل ان يكون الـضغـط اقل من (130/80 mmHg).
- دائماً لما نتكلم على الـ BP لازم نعتمد على reference معين وايضاً الـ ⇐

Blood pressure is one of the most significant risk factor for: -

1- Cardiovascular disease. 2- Target organ damage.

3- Renal failure. 4- Retinopathy.

- طبعاً اذا بتكلم على الـ risk factor مثلاً في الكلى يحصل chronic kidney failure الذي يكون ناتج عن (40%) من الـ End stage renal failure سببه diabetes و (25%) سببه hypertension.
- وكذلك بنسبة (75%) من مرضى الـ stroke يكون عندهم الضغط مرتفع.

• Types of Hypertension:

Type:	Essential (idiopathic) Primary or Unknown cause of Increased blood pressure	secondary
Ratio:	90%	10%
Cause:	Unknown causes	1- Kidney causes syndrome 2- Due to high aldosterone 3- Due to thyroid and parathyroid disease.

- ممكن في حالة انه يأتي المريض ومعه chronic renal disease ويكون عنده مشكلة في الـ stone وممكن الـ stone يعمل له (water and blood retention) فتقلل من الـ renal perfusion مما يزيد من ارتفاع ضغط الدم.
- كذلك هناك بعض من الـ Drug-induced hypertension مثل corticosteroid drugs مثل علاج يسمى (Erythropoietin) الذي يعمل differentiation of bone marrow ويستخدم في حالة مشاكل الكلى ولكن من عيب هذا الدواء انه يعمل ارتفاع في ضغط الدم.
- أيضا في حالة الـ Diagnosis of hypertension اولاً نعمل فحص على انه ضغط الدم من النوع الـ secondary ان لم يكن secondary فهو primary.

• Classification of Hypertension:

بناء على guideline and reference معين وسوف نتكلم على (GNC7, GNC8) وكل واحد له مرجعيه خاصه به.

- سابقاً كانت مرجعية الـ hypertension في عام ٢٠١٣م هي (GNC7) لكن الان المرجعية هي (GNC8) التي تعتبر التحديث الجديد للـ (GNC7)
- عمليه التصنيف حسب الـ GNC7 : -

Normal	< 120 mmHg.
Prehypertension	120-139 mmHg.
Stage 1	140-159 mmHg.
Stage 2	≥ 160 mmHg.
Hypertension crisis	More than or equal 180 mmHg.

ملاحظة: في الجدول السابق تم ذكر الـ systolic لأنه أكبر خطورة من الـ diastolic.

- في حالة الـ normal والـ prehypertension يحتاج المريض life style modification ولكن أكثر اهميه في حالة الـ prehypertension عشان نقلل من الـ risk factors.
- ماذا تعني الـ life style modification؟؟ ← تعني الـ weight loss ،على أي أساس انقص الوزن؟؟ ← انقصه على أساس الـ (Body Mass Index) الذي هو ← (weigh (kg)/height (m^2)).
- لذلك يمكن تصنيف الوزن وفقاً لـ BMI الى: -

Underweight	< 18 kg/m^2
Normal	18-24.9 kg/m^2
Overweight	25-29.9 kg/m^2
Obese	> 30 kg/m^2

- كذلك النمط اليومي يسمى ← (Life style modification) or (therapeutic life style Change) or (behavior) or (habits) or (non-pharmacological intervention).

- ومن الأشياء السيئة في الـ life style التي تؤدي الى ارتفاع ضغط الدم ⇐

1- Physical Inactivity.

2- Smoking.

3- Eat fatty meals which cause central obesity.

4- High dietary intake of salt ⟶ which most give 3g daily.

أيضا من ضمن الـ life style يجب اكل كميات كبيره من الخضروات والفواكه.

- من ضمن الـ **Treatment of Hypertension**: -

1- Stage 1 must be with only one drug.

2- Stage 2 must be with 2 drugs.

- في الـ Stage 2 يجب ان يصل الدواء الى الـ optimum dose التي هي الـ target tolerated او الـ maximum dose.
- وفي بعض الأحيان المريض لا يقدر يتحمل الـ adverse effects of the drugs قبل الوصول الى الـ maximum dose لذلك يجب إضافة combination of drugs، والسبب الرئيسي من اجل عمل الـ combination اما بسبب الـ severity او بسبب ان نتجنب الـ non-desirable adverse effect.
- على سبيل المثال اذا تم إعطاء مريض spironolactone الذي يعمل hyperkalemia من الأفضل يتم اعطاءه مع دواء اخر من الـ diuretics مثل الـ Lasix.
- ايضاً تكمن الخطورة في الـ stage 2 ان فيها الضغط (≥160 mmHg) بالتالي ممكن انه يطلع بشكل مفاجأ الى (180 mmHg) وفي حالة ان لم يكن المريض عامل life style قد يتحول الضغط الى hypertensive crisis.

Measurement of Blood Pressure

- قبل قياس الـ BP هناك أشياء يجب ان تسأل المريض هل قبل نص ساعة شرب caffeine ام لا، هل تعاطى smoking ام لا، هل عمل exercise ام لا.
- ايضاً يجب ان يكون الـ cuff size مناسبة عشان اتجنب الـ misleading.
- كذلك يجب ان يكون المريض في وضعية الـ upright.
- يتم قياس الضغط عدة مرات وان يكون بين المرة والمرة الأخرى space.
- هناك ايضاً بعض من المرضى من لديه ما يسمى بالـ white coat hypertension او ما يسمى بالـ primary physician coat وفي هذه الحالة اول ما يشاهد المريض الطبيب يحصل له زيادة في ضربات القلب ويشتغل عنده الـ sympathetic.
- ومن اجل عملية قياس الضغط للمرضى من هذا النوع يجب على الطبيب ان يرجع المريض الى البيت عشان يعمل outpatient monitoring BP ثم بعد ذلك يعود مرة أخرى ويتم قياس الـ BP مرة أخرى اذا كان الضغط منخفض فهذا يعني ان المريض لديه white coat hypertension.

Types of Hypertension Crisis

Urgency
This type without target organ damage

في هذه الحالة لا يجب ان اعطي المريض الدواء على شكل (rapid IV) لأنه يحصل عنده
(ischemic cardiovascular and death)

Emergency
في هذه الحالة يوصل المريض للمستشفى عنده
target organ damage that cause→ stroke, MI, kidney failure, retinopathy
Patients who have this type must be enter to ER

• In Urgency→ blood pressure is not requiring immediately BP lowering agent because the patient can enter in ischemic heart disease, In this case the blood pressure should be reduced slowly within 24 hours.

يعني ان أحاول انزله ببطء الى اقل من (150mmHg) وافضل علاج لهذه الحالة هو الـ (Nifedipine, Hydralazine and labetalol).

• أسباب الـ **Hypertensive Crisis**: -

١- قد يكون المريض اخذ شي عمل على رفع الضغط او حصل له شي عمل على رفع الضغط.
٢- قد يكون المريض غير ملتزم بالدواء او الدواء غير فعال يعني not optimal dose.
٣- قد يكون المريض اخذ دواء مثل الـ β-blocker or clonidine او غيرها من الادوية التي تعمل rebound hypertension.
٤- قد يكون المريض مش عامل life style ويتناول caffeine بشكل مستمر.

Clinical Presentation of Hypertension (signs and symptoms)

• في حالة الضغط لا يوجد (signs and symptoms) لذلك يسمى بالـ silent killer لأنه يكون asymptomatic لكن لديه مضاعفات complications.

Laboratory Test of Hypertension

• قد يتضمن الـ (Lipid, Glucose(diabetes), Kidney).

هؤلاء الثلاث الحاجات مهمه جداً في حالة مريض الضغط بسبب انه في الضغط أخاف من الـ target organ damage والـ complications حيث يعتبر الـ lipid and dyslipidemia وكذلك الـ diabetes الذي هو السبب الرئيسي في الفشل الكلوي من الأسباب الرئيسية التي تعمل organ damage.

• من اجل ذلك يجب عمل فحص الـ ⇐

[Fasting blood glucose, Lipid profile, GRF (kidney function) proteinuria**]**

→ to prevent hypertension complications because hypertension and type II diabetes(asymptomatic) can cause renal failure.

Treatment of Hypertension

- What is the target goal?

اول شي هل هو normal BP عشان امنع أي Hypertension related complications ((to prevent target organ damage)).

يعني لما اعالج الضغط لحاله ليس كما كعلاجه وهو مع امراض أخرى.

Non-Pharmacological Treatment

1- Weight loss.

2- DASH (Dietary approach to treat hypertension).

وهذا يعني ان الشخص اللي عنده ضغط يكون يأكل قليل fat ويكثر من الفواكه والخضروات.

3- Reduced dietary sodium intake.

4- Regular physical activity.

Regular تعني ان الشخص مصاب بالضغط وهو في بداية الـ MI لذلك يجب عليه ان يلتزم بالتمارين الخفيفة وليس الـ heavy exercise التي قد تسبب death،

(So regular means moderate-intensity aerobic physical activity at 30 min daily and/or 5 days in week).

Guidelines of Hypertension

1- JNC-7 (BP goal) which contain: -

a- Primary prevention (to prevent target organ damage) "hypertension alone also means hypertension without related disease ((<140/90))"

b- Hypertension with compliant disease or comorbidity disease or other chronic disease.

دائما في حالة السكر او مرضى الكلى أخاف من الفشل الكلوي لذلك افضل ادوية للفشل الكلوي هي الـ (ARBs, ACEIs) اذا ما نفع يتم اعطاءه دواء من الـ (non-dihydropyridine CCBs) التي تعمل (relax nephron stabilize and VD) وكذلك تحمي الكلية من الـ proteinuria.

2- American heart association: -

التي قالت في حالة الـ primary prevention يكون ضغط الدم <10% اما في حالة الـ hypertension with disease يكون ضغط الدم >10% ، فماذا تعني الـ 10% ؟؟ ←

تدل على احتمالية ان الشخص يمكن ان يصاب بالـ coronary artery disease في العشر السنوات القادمة ويمكن حسابها عن طريق ما يسمى بالـ Framingham equation وهذه المعادلة تعتمد على الـ (age, gender, BP, and diabetes).

- يتم فيه قياس الضغط في حالة إذا طلع الضغط اقل من 10% فهو طبيعي لكن اذا طلع فيه الضغط اكبر من 10% فهو مشكلة تدل على ارتفاع ضغط الدم الذي يعتبر سبب رئيسي مع تصلب الشرايين لحصول الـ MI.

ملاحظة/ عندما نقول left ventricular dysfunction يعني ان المريض عنده systolic dysfunction (heart failure).

- كذلك نزلت في عام ٢٠١٥م دراسة جديدة تسمى sprint study التي تقول انه في حالة الـ HF يفضل ان لا ينزل الضغط على (120/80 mmHg) وكذلك الادوية التي تعطي للقلب ليس فقط antihypertensive بل تعطى على شكل primary or secondary prevention.
- مثلاً عندما اعطي الـ ACEI في حالة الـHF هل بنقص من الضغط؟؟← لا بل للحفاظ على عضلة القلب من التضخم، وكذلك المريض الذي عنده IHD هل الـ β-blocker تعطى من اجل ان تنقص الضغط؟؟← تعطى بشكل عام (as anti-angina to decrease symptoms) وكذلك تعطى (as anti-hypertensive).

مثلا الـ Ranolazine هل يعتبر antihypertensive؟؟← لا، انما يعطى كـ anti-angina.

Pharmacological Therapy for Hypertension

1- For primary hypertension (primary prevention):

في البداية كان العلاج في هذه الحالة اذا كان المريض لديه hypertension alone هو الـ Thiazide فقط ولكن الان اصبح يستخدم الـ thiazide with or without ACEI or ARBs.

2- Hypertension with other diseases:

a- With Diabetes or Kidney failure →

- أخاف في حالة الفشل الكلوي من الـ proteinuria injury بالتالي الدواء الذي يعمل kidney protection هو الـ ACEI or ARBs.
- ARBs يفضل في حالة الـ ACEI intolerance such as dry cough because of bradykinin accumulation.
- ACEI, ARBs drugs may lead to hyperkalemia.

لذلك اذا كان المريض ممنوع يستخدم الـ ACEI or ARBs او اذا عنده مشكلة أخرى يفضل اعطاءه دواء من عائلة الـ (non-dihydropyridine CCBs)(verapamil or diltiazem)

- كذلك نلاحظ الفرق بين الـ (non-dihydropyridine and dihydropyridine) في انه الـ non-dihydropyridine تعمل Negative ionotropic lead to cardiac depress and decrease cardiac output.
- لهذا السبب لا نعطي هذه الادوية للمرضى الذي لديهم HF بسبب انهم لديهم مشكلة في الـ ejection fraction التي تعني الـ force cardiac contractility لذلك افضل دواء لهذه الحالة هو الـ β-blocker.

b- Chronic and Acute CAD →

- نستخدم في هذه الحالة الـ ACEI, ARBs, β-blockers لماذا؟؟← لأنه عندما اعالج هذه الحالة ما اعالج ارتفاع ضغط الدم فقط بل يستخدم For primary prevention of MI and recurrent MI.
- طبعا اكثر مشاكل الـ IHD انه يحصل عند المريض زيادة في الـ Load بسبب الـ (imbalance between oxygen supply and oxygen demand) فاذا زاد الـ tachycardia نتيجة تحفيز الـ sympathetic قل الـ supply وزاد الـ demand.
- إذا الادوية التي تعطى للمريض في حالة الـ IHD هي كـ ⇐ (Anti-anginal, primary prevention, and secondary prevention).
- فما هي الادوية التي تعتبر primary and secondary preventions← طبعا هي الـ (ACEI, ARB,β-blockers).
- ACEI and ARB drugs used as primary prevention for CHF.
- β-blockers used as primary to prevent IHD and as secondary to prevent recurrent MI and used as anti-angina.
- بسبب ان الاعراض حق الـ angina هي بسبب الـ demand وهذه الادوية تعمل heart stabilizer بالتالي تقلل من الـ oxygen demand.

c- Stroke →

- اغلب المرضى اللي عندهم stroke يكون حقهم الضغط طبيعي normal لذلك الدواء المناسب لهذه الحالة هو primary or secondary prevention فالمريض الذي عنده جلطة دماغية حتى لوكان حقه الضغط طبيعي نجيب له جرعه صغيرة من الـ Thiazideمع او بدون ACEI حيث ان الـ Thiazide عبارة عن (2.5mg) من الدواء (natrilix®)Indapamide عشان نمنع زيادة الضغط الذي يسبب bleeding.
- أيضا عندما نتكلم على جرع الادوية في حالة الـ (β-blocker and ACEI) يجب ان لا تعطى على شكل (full dose) أولا نبدأ بجرعة صغيرة ثم نرفعها تدريجياً، بسبب انه نخاف في حالة الـ ACEI or ARBs من الـ hypotension وكذلك في حالة الـ β-blocker تعمل heart block or cardiac arrest.
- فهناك العديد من الادوية تستخدم في حالة الضغط مثل الـ thiazide نخاف منه لأنه بيعمل electrolyte depletion and hyperuricemia.
- كذلك الـ β-blocker حيث تنقسم الى ثلاثة اقسام: -

BETA-BLOCKER		
Relative selective	**Mix**	**Non-selective**
Such as nebivolol which cause VD due to release of NO.	Act on β and α_1 which cause VD, so used in CHF	لا تفضل مع المرضى الذين لديهم ازما بسبب انه تعمل تضيف للشعب الهوائية bronchoconstriction
	Such as labetalol	

CCBs drugs

- حيث تعتبر من الادوية الـ vasodilators حيث تنقسم ادوية الـ vasodilators الى اربع مجموعات: -

Vasodilators			
NO Release	Reduction of Ca^{+2} influx	k/cl channel	Activation of dopamine receptors
Cause VD due to NO release			
Nebivolol	CCBs	Hydralazine	Fenoldopam

- اخطر شيء نعطي ادوية الـ vasodilator مع المريض الي عنده ischemic heart disease لذلك يجب ان اعطي معها علاج من نوع الـ β-blocker او من الـ diuretic.

- ملاحظة هامة/ كل الـ CCBs تعمل reflex tachycardia ماعدا نوعين هم الـ Verapamil and diltiazem يعملوا negative ionotropic which lead to bradycardia

المحاضرة الثانية (Heart Failure)

Therapeutics 1

الدكتور علي اليحوي

• طبعا هناك تسميه أخرى للـ heart failure تسمى بالـ congestive heart failure ولكن يختلف عن الـ HF انه يحصل فيه احتقان وكذلك يختلف على حسب الـ stages.

• وكذلك أكثر سبب يعمل HF هو الـ Ischemic coronary artery والـ hypertension.

• عندما نتكلم عن الـ HF لابد ان نصف ما هو الخلل الرئيسي الذي يؤدي للوصول لهذه الحالة، بيكون ما يسمى بالـ ejection fraction ويمكن تسمية الـ HF بالـ systolic dysfunction او بالـ low ejection fraction او بالـ left ventricle systolic dysfunction.

• Ejection fraction: - means the volume of the blood that eject by the left ventricle.

(حيث يكون حقه الـ normal level ما بين (60%) الى (70%) من كمية الدم الموجود في الـ left ventricle)

• إذا انا لا أقدر أقول لأي شخص ان عنده HF الا لما اعمله فحص عن طريق جهاز الـ ECO عشان اعرف الـ ejection fraction.

• كذلك الـ(abnormal level of ejection fraction is less than 40%) بعض الدراسات قالت ممكن يصل الى اقل من (20%) لكن متى أقول ان الشخص عنده actually HF عندما يكون ال ejection fraction اقل من (40%).

• Stroke volume: - means the volume of blood that eject by the heart with concentration (normal 60 – 130ml).

Etiology of Heart Failure

يعني ايش هو الـ risk factor او العامل الأساسي الذي عمل HF طبعا بيكون الـ MI factor.

وكما ذكرنا سابقا في الـ Hypertension هناك ادوية تستخدم في الـ HF مثل ACEI-ARBs لكن الغرض الحقيقي من استخدامها ليس as anti-hypertensive بل تستخدم ⇐

1- To decrease mortality.

2- As primary prevention to prevent heart muscle atrophy.

• أيضا ذكرنا سابقا هناك ادوية كثيرة تستخدم في الـ hypertension لكن انا لا اعطيها عشان اقلل الضغط بل انا استخدمها كـ ← (primary prevention, anti-angina, secondary prevention, to decrease mortality, and to decrease morbidity)

لذلك نلاحظ ان ادوية الضغط تستخدم في اغلب الامراض بسبب ان استعمالها لا يقتصر فقط (as anti-hypertensive).

• HF can be classified by the primary underlying etiology as ischemic or non-ischemic with 70% related to ischemia.

• يعني ايش هو السبب الرئيسي للـ ischemia طبعا بيكون الـ ⇐

1- CAD due to imbalance between O_2 supply and O_2 demand.

2- The most risk factor for ischemia is hypertension due to VC.

عشان كذا لو لاحظنا الـ AHA عندما قالت انا اشتي الـ BP عند مريض الـ HF اقل من (120/80mmHg) لأنه يعتبر the most risk factor.

• CAD resulting in acute MI reduce ventricular function is a common presenting history.

Heart Failure Classification

تم تصنيف الـ HF على أساس الـ AHA ⇐ American Heart Association

New York Heart Association ⇐ NYHA

NYHA Functional Stage	ACC/AHA Stage
N/A → non-available	A
I	B
II	C
III	C
IV	D

• في ال NYHA كلمة Functional تعني ان هناك structural damage.

• أيضا الـ N/A تعني اننا لا نقدر نقول ان الشخص عنده HF الا إذا كان ال ejection fraction اقل من (40%)

• في الـ AHA يمكن تصنيف الـ HF على شكل stages معينة من A الى D ← A,B,C,D.

• كذلك الـ AHA قالت بأنه في الـ stage A يكون هناك risk factors حتى لو كان الـ ejection fraction أكبر من (40%) يعني تقريبا شبه normal، أيضا قالت بان أكبر risk factor هو الـ hypertension وكذلك الـ diabetes الذي يعمل تصلب شرايين وكذلك الـ MI التي تعمل ischemia وتصلب شرايين.

• stage B يكون فيها الـ ejection fraction اقل من (40%).

• الـ stage A والـ stage B تعتبر asymptomatic stages، وبما انها asymptomatic فما سبب الـ symptoms في حاله الـ CHF ← طبعا بيكون الـ fluid retention عشان كذه ما ينفع اسمي الـ stage A والـ stage B بالـ Congestive heart failure.

• الـ CHF ناتج بسبب الـ fluid retention and fluid overload.

• اما بالنسبة للـ stage C والـ stage D تعتبر symptomatic بسبب الـ fluid retention.

• لذلك ايش اعراض الـ CHF ⇐ Pulmonary edema, peripheral edema, shortness of breath.

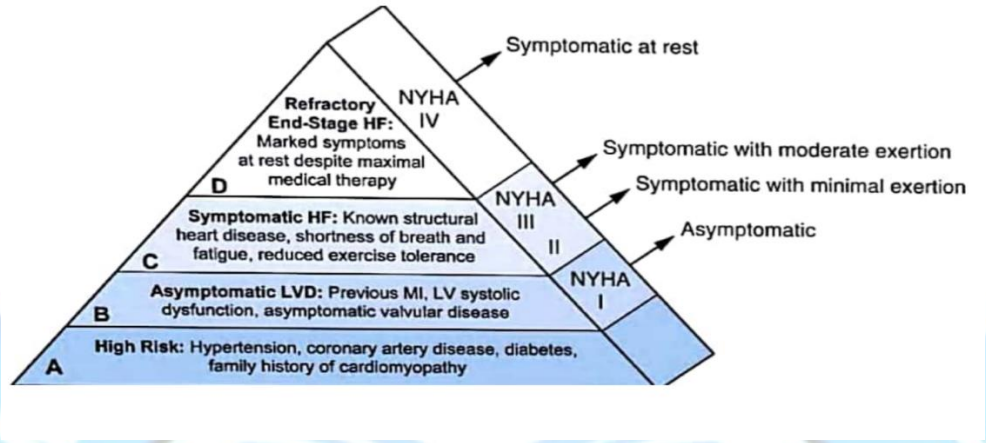
• في الـ stage A المريض لا يشعر بشيء من الاعراض اما في الـ stage B يبدأ يشعر بوجود تعب خفيف واما في الـ stage C يشعر بالتعب عند أي مجهود وفي الـ stage D يشعر بالتعب في حالة الـ rest يعني الشعور بالتعب في الـ (exercise intolerance ،hypoxia).

• طبعا المريض ممكن يصل الى ما يسمى retrogression بسبب التراكم المستمر للسوائل.

• يجب ان يتجنب المريض في الـ stage C أي دواء يعمل fluid retention مثل (Pioglitazone, Rosiglitazone, Prednisone, NSAIDs, Glucocorticosteroids).

• كذلك لو لاحظنا التصنيف في حالة الـ NYHA يعتبر الـ (I) ← asymptomatic والـ (II,III,IV) ← symptomatic بسبب وجود الـ fluid retention.

هذه الصورة توضح الـ Heart Failure Classification



Target Desired Therapeutic Outcomes

يعني مريض لديه HF اشتي اعطيه دواء، ما هي الـ desired او النتائج المطلوبة او الهدف من العلاج حقه؟

- طبعا أكبر مشكلة عند مريض الـ HF هي الـ symptoms لكن الشيء المهم في الـ HF هو الـ (rapid movement from stage A to stage D) لذلك لازم نعمل slow the movement.
- لذلك اهم target ان نعمل (slow the rapid movement from stage A to B) يعني عندما يكون هناك risk factor او هناك مشاكل عند المريض ولا نعمل على التقليل من سرعتها يدخل الى الـ stage C او الـ stage D.
- بالـ stage D اما المريض يعمل زراعة قلب او يحصله death يعني نحن نخاف بشدة عند وصول المريض الى stage D بسبب انه يحتاج الى oxygen وكذلك تعتبر حالة طارئة جدا.
- لو لاحظنا ان لكل stage ما يسمى بالـ desired outcomes فعلى سبيل المثال في الـ stage A نبعد الـ risk factors، وفي الـ stage B كذلك نتخلص من الـ risk factors ونمنع ان يتحول المريض من stage B الى stage C، وفي الـ stage C نعمل relief symptoms ونمنع ان يتحول المريض من stage C الى stage D.
- أحيانا يكون مريض الـ HF في الـ stage B لكنه asymptomatic يعني في حالة طبيعية بالتالي لازم نعمله تشخيص عن طريق الـ ECO عشان نعرف حالة الـ ejection fraction، وكذلك مريض الـ hypertension والـ ischemia خصوصا كبار السن لازم نعمل لهم ECO عشان نتأكد من الـ ejection fraction بسبب ان المريض ممكن يكون asymptomatic.

Management of Hypertension

1- Stage A:⇒ control risk factors, Life style modification and Pharmacological intervention.

2- Stage B:⇒ Structural heart diseases (no symptoms)

- في هذه الحالة يكون الـ ejection fraction اقل من (40%) يعني يوجد damage.
- أيضا في هذه الحالة (there is no signs and symptoms) يعني لو كان المريض بدون اعراض نعطيه علاج يعتبر كـ primary prevention التي تمنع ان يحصل للمريض مشاكل مستقبلية مثل (ACEI or ARBs or β-blocker).
- طبعا الـ ACEI or ARBs الحلو الي فيها انها تعمل primary prevention وكذلك تعمل decrease mortality.
- بالنسبة لأدوية الـ β-blocker، قالت الـ FDA ان هناك ثلاثة ادوية indicated لعلاج الـ HF وهي (Bisoprolol, Metoprolol, Carvedilol)، أما عن طريق الـ non-FDA قالوا ان الدواء المفضل في حالة الـ HF هو الـ (Nebivolol) الي يعمل release for NO ← VD.
- طبعا الـ β-blocker الحلو الي فيها انها اول حاجه تعمل stabilize muscles وكذلك هذه الادوية تعمل decrease mortality rate.
- ACEI, ARBs and β-blocker titrated to target maximum tolerable dose.

يعني يجب أولا ان ابدا بجرعة صغيرة ثم ارفعها تدريجيا بسبب الـ hypotension effect حق الـ ACEI,ARBs وبسبب الـ cardiac arrest حق الـ B-blocker، يعني لا يجب ان يكون الضغط اقل من (85 mmHg) في حالة الـ ACEI,ARBs ويجب الا يكون الـ heart rate اقل من (60 mmHg) في حالة الـ B-blocker.

3- Stage C:⇒ Structural heart disease with ejection fraction less than 40% but the most serious problem concerned with fluid retention and fluid overload.

- في هذه الحالة يتم اخذ نفس الادوية الموجودة في الـ stage B لكن نضيف عليها diuretics.
- Diuretics تعطى لمرض الـ HF لكن أي diuretic يستخدم؟؟ ⇐ Loop diuretics.
- كذلك الشخص الذي لديه HF وفي الـ stage C يكون معه retention fluid يعني بالمنطق يجب ان يتجنب الأشياء التي تزيد من الـ fluid retention مثل الـ salts، على الرغم ان الـ salts يجب ان يتجنبها المريض في الـ stage B لكن الـ hallmark او الحاجة الضرورية في الـ stage C، طبعا الـ salts تكلمنا عنها في الـ hypertension التي تكون تقريبا (3 gm).
- الشيء الثاني/ من الأسئلة المهمة ⇐ مريض عنده peripheral edema وعنده كذلك shortness of breathing ايش نوع الـ stage الي بيكون فيها؟؟ ← طبعا بتكون stage C او stage D على حسب، إذا كان المريض stable فهو في الـ stage C وإذا كان unstable فهو في الـ stage D.

- So which of the following drugs contraindicated with this stage?

a- Ibuprofen. b- Pioglitazone. <u>c- a,b.</u> d- none.

الإجابة بتكون a,b بسبب ان الـ ibuprofen عبارة عن non-selective NSAIDs يعمل fluid overload.

- هل ممكن نعطي المريض في هذه الحالة selective NSAIDs؟ ← لا يمكن بسبب انه يعمل thromboembolism.

- يعني أي مريض معه HF عندما اعطيه selective NSAIDs يعمله thromboembolism وإذا اعطيته non-selective NSAIDs يعمله fluid overload.
- كذلك علاج الـ Metformin لا يعطى في حاله الـ stage C، لماذا؟؟ ← بسبب انه يعمل lactic acidosis بالتالي يحصل hypoxia ومشكله مريض الـ HF هي الـ hypoxia.
- نعود مرة أخرى نتكلم عن الـ loop diuretics ⇐ تعتبر ادوية حلوة لكن مشكلتها هي الـ loop diuretics resistance كيف اعرفها؟؟

عرفنا سابقا ان مريض الـ HF عنده fluid overload يعني يزيد وزنه كل يوم لذلك خصوصا في الـ stage C والـ stage D يجب ان اقيس حقه الوزن يوميا، إذا لم ينزل حقه الوزن اقل من (0.5 kg) باليوم هذا يدل انه على عنده loop diuretic resistance.

- كذلك لازم الـ input (كمية السوائل الداخلة) والـ output (كمية السوائل الخارجة) والفرق بينهم لازم يكون (500 ml) اذا لم يكن كذلك يعني ان المريض عنده loop resistance.
- لكي نحل مشكلة الـ loop diuretic resistance يجب ان نعمل: -

١- إذا كانت الجرعة صغيرة ازيد الجرعة large dose.

٢- إذا كان المريض يأخذه مرتين باليوم ضروري نغيره الى ثلاث او أربع مرات.

٣- إذا لم ينفع الدواء على شكل oral اعطيه IV وإذا لم ينفع IV اعطيه IV infusion.

٤- إذا كان الدواء IV وبجرعة عالية ولم ينفع أضيف له thiazide، لماذا؟؟ ← بسبب ان الـ loop diuretic تشتغل في الـ loop of Henle في الـ thick ascending limb التي هي اكثر capacity of water لذلك الـ loop تعتبر more potent، والـ thiazide أيضا يشتغل في الـ distal convoluted tubule عشان كذه يحصل بينهم synergism، لذلك اكثر الادوية الي تعطى من الـ thiazide هي (Metolazone – Hydrochlorothiazide).

- الـ loop and thiazide يعملوا electrolyte depletion لذلك ضروري نعمل serum electrolyte monitoring وكذلك هذه الادوية تعمل hyperuricemia بسبب انهم يعملوا ما يسمى بالـ competition organic secretory system ويقللوا من خروج الـ uric acid بالتالي يحصل احتقان للـ uric acid.
- أيضا هناك دراسة نزلت عام ٢٠٠٦-٢٠٠٥م تقول ⇐

Consider aldosterone blockers, Hydralazine, Nitrates and Digoxin for stage C heart failure patient, Why?? →

بسبب ان المريض الي يكون عنده heart failure وعنده MI يفضل ان نعطيه aldosterone blockers لأنه يحسن من الـ ejection fraction ويقلل من الـ symptoms والـ mortality rate.

- كذلك دواء الـ digoxin نعطيه في الـ stage C وفي الـ stage D لأنه عباره عن symptomatic relief يزيد من الـ (+ve Inotropic) ويزيد من الـ ejection fraction وأيضا يعمل(-ve Chronotropic) ويعمل bradycardia لكنه لا يقلل الـ mortality rate، من عيوب هذا الدواء انه dose related ولديه مشكله الـ low therapeutic index يعني عنده drug-drug interactions عالي جدا خصوصا عند كبار السن وهذا الدواء عنده كذلك ما يسمي بالـ accumulation factor.

• مريض عنده HF هل اعطي له digoxin عشان يزيد الـ ejection fraction فقط؟؟ ← طبعا لا اعطي المريض digoxin عشان امنع حدوث الـ stroke بشكل غير مباشر، كيف؟؟ ← بسبب ان كثير من مرضى الـ HF عندهم atrial fibrillation وكذلك cardiac arrhythmia، وأكثر شيء نخاف منه هو الـ thromboembolism.

يعني الـ atrial fibrillation هي مشكلة في الـ sinus تعمل arrhythmia ونحن نخاف في حالة الـ HF من الـ arrhythmia الموجود في الـ sinus لأنها تنتقل الى الـ ventricles عن طريق الـ AV node بالتالي تعمل supraventricular tachycardia وبالتالي يحصل thromboembolism، لذلك يعطى الـ digoxin في هذه الحالة من اجل ان يقلل الـ conduction الى الـ left ventricle ويقلل من احتمالية الـ stroke، أيضا بعض الدراسات تقول ان دواء الـ digoxin يفضل ان لا يعطى للمرضى الذين أعمارهم اكبر من (65) سنه بجرعه ((0.25 mg(250 µg) بل يفضل ان يعطى بجرعه ((0.125 mg(125 µg).

4- Stage D: ⇒

المريض في هذه الحالة يكون unstable يحتاج الى oxygen therapy وتسمى بالـ acute heart failure او بالـ decomposite heart failure.

• في هذه المرحلة احنا معانا مشكلتين في الـ HF هي الـ (preload and afterload)

- حيث ان الـ preload سببه احتقان بالـ veins لذلك نحتاج الى دواء يعمل VD for veins.

- اما الـ afterload يكون هناك resistance في الشرايين لذلك نحتاج علاج يقلل من الـ artery resistance ويعمل dilation for artery.

• يعني باختصار في هذه المرحلة اعطي علاج يعمل VD for veins and arteries مثل دواء الـ Nitroprusside على شكل slowly IV infusion وبجرعة منخفضة بسبب انه يعمل blood lose.

• أيضا في هذه المرحلة من الـ HF يكون عندنا مشكلة في الـ ejection fraction وكذلك في الـ pumping لذلك نعطي المريض (Dopamine or Dobutamine) ونعطيه كذلك diuretics.

• The drugs of choice for stage D are: ⇒ Nitroprusside, Dopamine, Dobutamine and Diuretics.

المحاضرة الثالثة (Ischemic Heart Diseases)

Therapeutics 1

الدكتور علي اليحوي

Ischemic Heart Disease:

imbalance between oxygen demand and oxygen supply.

- إذا الخلل هنا في الـ coronary heart disease عشان كذا يسمى CAD.

• *Coronary artery disease [CAD]:* - any defect that cause ischemic heart disease or decrease heart perfusion.

• Risks factors for ischemic heart disease: -

Modified risk factors	Non-modified risk factors
هنا نستطيع ان نعمل لها modification مثل واحد عنده ⇐ ***1- Hypertension*** which cause VC. ***2-Obesity.*** ***3- dyslipidemia*** which cause increase in LDL and atherosclerosis. ***4- cigarette smoking.*** ***5- diabetes mellitus.*** (يعني لو عالجناهم معناته عملنا modification)	هنا لا نستطيع ان نعمل لها modification او intervention بسبب عامل الـ ⇐ ***1- Age*** →male [more or equal 45] → female [more or equal 55]. ***2- Family history of premature cardiovascular disease in first degree relative*** → Male [brother and father] < 55 Female [sister and mother] < 65 (يعني لو كان ابوك او اخوك عمره اقل من ٥٥ سنة وحصل له coronary artery disease فهذا يسمى premature cardiovascular disease يعني قبل اوانه)

Note → American geriatric society classified elderly people to ⇒

1- young elderly [65-75]. 2- adult elderly [75-85].

3- elderly elderly [equal or more 85].

تم التصنيف على هذا الأساس لأن الـ elderly الي أعمارهم أكبر من ٦٥ سنة هناك ادوية لازم يتجنبوها او تستخدم with caution مثل دواء الـ digoxin لا يستخدم بجرعة ((0.25 mg (250 µg)) في الأشخاص الي أعمارهم أكبر من ٦٥ سنة بل نستخدم جرعه ((0.125 mg (125 µg)) لكن الي أعمارهم اقل من ٦٥ سنة ممكن ان يأخذوا الـ digoxin بجرعة ((0.25 mg (250 µg)).

Ischemic heart disease [CAD]

1- Stable angina	2- Acute coronary syndrome	
	• Unstable angina	• MI
		ST-elevated / Non ST-elevated

• First ⇒ Stable Angina:

• في هذه الحالة لا يحصل complete occlusion وبالتالي لا يحصل heart damage ← بالتالي الـ cardiac enzyme لا تكون positive.

• في هذه الحالة يشعر المريض بـ heaviness وكذلك tightness ويمتد الألم الى الـ neck والى الـ jaw والـ shoulders والـ left arms.

• في حالة الـ stable angina يشعر المريض بالألم وهو في حالة الـ exercise بينما في حالة الـ rest تكون الـ ECG حقه normal ← بالتالي يعملوا للمريض فحص معين يسمى treadmill test او exercise ECG test او stress test ← بالتالي يطلع لنا modification in ECG.

- لكن كيف اعرف نسبة الانسداد؟؟← نعمل قسطرة تشخصية اسمها cardiac angiography او cardiac catheterization او PCI سوى كانت علاجية او تشخصية حيث نعرف كم الانسداد وكم الـ branches المسدودة، بعض الأحيان يكون أكثر من 2 branches مسدودة بالتالي ما ينفع نعمل دعامة ← ضروري نعمل عملية فتح قلب.

• Second ⇒ Acute Coronary Syndrome:

1-Unstabl angina →

• هنا المشكلة تكون في القمة إذا كانت stable يحصل narrowing stenosis بالتالي تعمل stable angina، اما إذا كانت القمة unstable بيحصل لها rupture ← هذا الـ rupture يعمل activation for plateletsفتبدا تتجمع يعني يحصل لها aggregation بالتالي يحصل embolism ← وهذا كله يؤدي الى complete occlusion.

• اغلب الـ MI سببها unstable angina بالتالي إذا راح شخص الى المستشفى وعنده MI, اول ما يوصل المستشفى هناك احتمالية ان تضربه جلطة ثانية لان عنده أكثر من atheroma يحصل أكثر من rupture بالتالي يعملوا للمريض دعامه او يعطوه statins ← لأنها تعمل stabilize the atheroma.

2- MI (Myocardial infarction) →

MI classify into ⇒	*1- ST-elevation*	*2- Non ST-elevation*
	هنا المنطقة بين الـ S والـ T في الـ ECG يحصل لها elevation.	هنا المنطقة بين الـ S وال T في الـ ECG لا يحصل لها elevation.

• في حالة الـ MI والـ unstable angina يكون الفحص واضح at rest كمان في حالة الـ MI يحصل complete occlusion ← بالتالي يحصل cardiac muscles damage وهذا يؤدي الي release of cardiac enzyme ⇐

a- Troponin [I, T] → used in initial diagnosis [stay in blood 12 day].

b- CK-MB → used in monitoring [stay in blood 12-24 h].

• إذا في البداية اقيس الـ troponin للمريض كتشخيص اولي بيطلع لي هل عنده MI او لا ← ثم داخل المستشفى ممكن ان تضرب المريض جلطة ثانية فأنا اقيس الـ CK-MB عشان اعرف هل المريض ضربته جلطة ثانية لأن الـ CK-MB يرتفع وينخفض.

• المريض الذي عنده Ischemic Heart Disease نعالجه بطريقتين:

~~FIRST STEP~~ ⇒ **Primary and Secondary Prevention:**

1- life style modification:

weight loss, smoking cessation, physical activity, low fatty meal, control blood pressure and control diabetes.

2- ACEI or ARBS:

- يعتبروا primary prevention يمنعوا الـ heart dystrophy وكذلك يمنعوا الـ heart failure.

3- β-blockers: [Bisoprolol-Carvedilol-Metoprolol –Nebivolol]

- نستخدمهم كـ primary prevention عشان نمنع الـ recurrent MI.

4- Anti-platelets: [Aspirin alone or with Clopidogrel]

- لو المريض عمل دعامه ضروري نعطيه مع الاسبرين Clopidogrel لمدة سنة كاملة.
- في حالة القسطرة العلاجية ممكن نعطي Clopidogrel لمده ٢٨ يوم لكن في حالة الدعامة يعطى لمده سنة.
- قبل ما نعمل قسطرة علاجية او تشخيصية نعطي المريض Clopidogrel من ٤-٦ حبات.
- Clopidogrel is (a prodrug) converted in liver by CY2C19 into active metabolite.
- CY2C19 في منه ثلاثة أنواع ⇐ - نوعين تكون Poor-Metabolizer ← رقم 2,3.

- ونوع يكون Ultra-Metabolizer ← رقم 17 .

- بالتالي الناس الي عندهم هذا الانزيم من نوع poor-metabolizer لا يتحول عندهم الـ Clopidogrel من inactive to active بالتالي احتمالية الجلطة واردة ← ففي هذه الحالة ممكن نزيد الجرعة.

- لكن الناس الذي عندهم هذا الانزيم من نوع ultra-metabolism يتحول عندهم الـ Clopidogrel من inactive to active لكن ممكن يحصل لهم bleeding ← ففي هذه الحالة ممكن نقلل الجرعة.

- أي دواء يؤثر على الـ CY2C19 بيمنع تحويل الـ Clopidogrel من inactive to active مثل ادوية الـ PPI واكثرهم الـ (Lansoprazole، Omeprazole).
- ما الحل لمريض يستخدم Clopidogrel مع Omeprazole ← * اما نعطيه دواء بديل للـ Clopidogrel يعمل نفس فعاليته لكن لا يحصله (metabolism by CY2C19) مثل دواء الـ Ticagrelor والـ Prasugrel (هذه الادوية ممكن اعطيها كبديل للـ Clopidogrel لكن احتمالية الـ bleeding عندهم أكثر)، * او نعطي دواء بديل للـ Omeprazole مثل الـ Pantoprazole.

5- Statins:

- أولا يتم تصنيع الكولسترول داخليا← في الكبد عن طريق انزيم HMG-CoA reductase.
  خارجيا← يأتي الكولسترول من الـ diet.
- إذا الادوية الي استخدمها ممكن تعمل← block لتصنيع الكولسترول في الكبد.
  او تعمل← block لتصنيع الكولسترول من الـ diet.
- الـ Statin← يعمل block لتصنيع الكولسترول في الكبد،

اما الـ Resin← يعمل block لإعادة امتصاص الكولسترول من الـ diet.

- آلية عمل الـ Resin؟؟← أولا الـ bile acid يحصله امتصاص في الـ GIT بالتالي (95%) من الكولسترول الموجود في الـ bile acid يحصله reabsorption للدم ← بالتالي الـ Resin يمنع إعادة امتصاص هذه الـ (95%) من الكولسترول.

- طيب لو عملنا block للكولسترول الذي يأتي من الـ diet ← يقوم الكبد بتعويض النقص ← بالتالي عشان اعطي دواء لناس عندهم الكولسترول مرتفع لازم اعطي (2-combinations) دواء يعمل block لتصنيع الكولسترول في الكبد ودواء اخر يعمل block للكولسترول حق الـ diet.
- فأفضل علاج بناء على الـ American Heart Association هو الـ Statins خاصة الـ (Atorvastatin, Rosuvastatin)← because they are more potent.

- *Describe pleiotropic effects of Statins:*

1- Shift small particles to large particles.

2- Anti-inflammatory effects.

3- Stabilize of endothelium.

4- Stabilize atherosclerotic plaque→ to prevent rupture.

ملاحظة/ الدهون ممكن تعمل myopathy

- هناك دراسة جديدة تقول تأثير الـ Statins في حال تصلب الشرايين غير انه ينقص الـ LDL؟ ← تقول هذه الدراسة ان أي مريض يأتي الى المستشفى عنده MI لازم نعطيه (Maximum dose of Statins) وهو داخل المستشفى لأن المريض يكون عرضة للـ unstable angina بأي وقت فالـ MI ممكن تضربه مرة ثانية، لكن عندما يخرج المريض من المستشفى ممكن ارجع الجرعة الى الـ Optimum dose of Statin.

- سؤال/ هل ممكن ان اعطي كل الـ Statins وقت النوم ولماذا؟؟←
  طبعا الـ (Simvastatin, Provastatin) وغيرها تعتبر short half life بالتالي لازم تستخدم وقت النوم عشان تغطي لي وقت الذروة حق الـ cholesterol synthesis لكن الـ (Atorvastatin, Rosuvastatin) تعتبر long half life بالتالي اعطيها أي وقت مش شرط وقت النوم.

***~~SECOND STEP~~ ⟹* Anti-anginal Drugs:**

- عشان أتخلص من الـ angina symptoms والـ pain ← أفضل دواء هو الـ β-blocker.

- β-blocker act as: -

1-Primary prevention → to prevent recurrent MI.

2-Anti-angina → to decrease symptoms and decrease heart rate.

ملاحظة/ المريض الي عنده Stable angina نعطيه (4 classes) من الادوية ⇐

1- ACEI or ARBs.

2- β-blocker.

3- Anti-platelets.

4- Statins.

ملاحظة/ الـ MI تعتبر emergency يعني نعطي المريض *Heparin* او *Streptokinase* في الحال.