

# **Clinical pharmacology of drugs using in cardiovascular diseases**



# Drug Mechanism Classes

There are different ways to group or classify drugs.

- **One way is by grouping drugs based on their therapeutic use or class, such as antiarrhythmic or diuretic drugs.**
- **A second way to group drugs is by their dominant mechanism of action. Because many drugs have multiple mechanisms of action, it is sometimes difficult to agree on how to classify a particular drug.**
- **The following list attempts to classify drugs based on their dominant mechanism of action, or by the mechanism that is the most therapeutically relevant for cardiovascular disease. Clicking on the drug class will open a new window providing detailed information on that class and links to specific drugs.**

- Adenosine receptor agonists
- Aldosterone-receptor antagonists (mineralocorticoid receptor antagonists)
- Alpha-adrenoceptor agonists (alpha-agonists)
- Alpha-adrenoceptor blockers (alpha-blockers)
- Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors
- Angiotensin receptor blockers (ARBs)
- Beta-adrenoceptor agonists (beta-agonists)
- Beta-adrenoceptor blockers (beta-blockers)
- Calcium-channel blockers (CCBs)
- Centrally-acting sympatholytics
- Direct-acting vasodilators
- Diuretics (loop, thiazide, potassium-sparing)
- Endothelin receptor antagonists
- Fibrinolytic (thrombolytic)

- Ganglionic blockers
- Mineralocorticoid receptor antagonists
- Muscarinic receptor antagonists
- Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>- ATPase pump inhibitors (cardiac glycosides)
- Neprilysin inhibitors
- Nitrodilators
- Phosphodiesterase inhibitors
- Potassium-channel blockers
- Potassium-channel openers
- Renin inhibitors
- Sodium-channel blockers
- Sodium-channel blocker (late sodium currents)
- Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors
- Sympathomimetics
- Thrombolytic (fibrinolytic)
- Vasopressin analogs

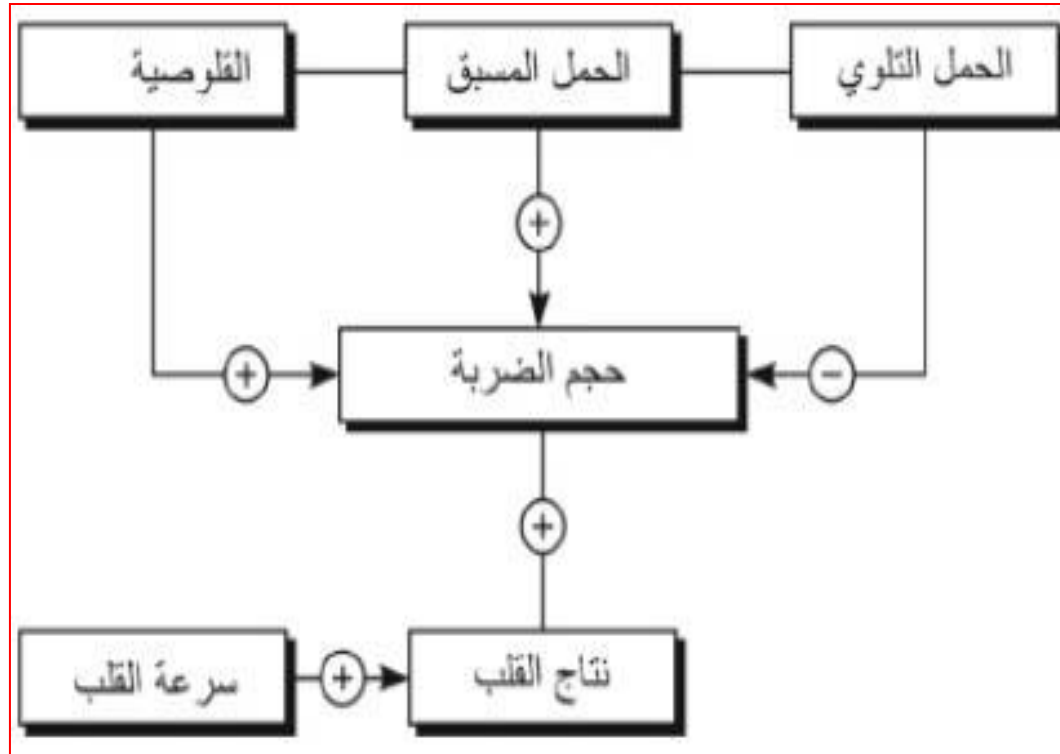
## Cardiovascular Diseases

- Angina
- Arrhythmias
- Edema
- Heart Failure
- Systemic Hypertension
- Pulmonary Hypertension
- Hypotension
- Myocardial Infarction

## Therapeutic Classes:

Antianginal  
Antiarrhythmic  
Antihypertensive  
Cardioinhibitory  
Cardiostimulatory  
Diuretic  
Pressor  
Thrombolytic  
Vasoconstrictor  
Vasodilator

يعتمد النتاج القلبي CO (Cardiac output) على سرعة قلووية القلب وسرعة القلب وحجم الدم المقذوف مع كل ضربة، ويُعبّر عن حجم الضربة SV (Stroke Volume) بالعلاقة :  
النتاج القلبي = حجم الضربة × سرعة القلب.  
العوامل الثلاثة المنظمة لحجم الضربة هي : الحمل المسبق والحمل التلوي (البّدي) والقلووية.



## ١- الحمل المسبق (القبلي) Preload:

هو الحمل على القلب الناجم عن حجم الدم الذي يُستقبل في البطين الأيسر من الأذين الأيسر (في نهاية انبساط البطين الأيسر) وهو ما يجب أن يُقدّف مع كل انقباض. أي إنه توتر جدار البطين في نهاية الانبساط، من الناحية السريرية هو مقدار تمدد ألياف البطين قبل الانقباض، وغالباً ما يُقدّر من خلال حجم نهاية الانبساط أو ضغط نهاية الانبساط.

وعندما يزداد الحمل المسبق فإن درجة تمدد ألياف عضلة القلب وطولها تزداد كذلك؛ وبالتالي فإن الحمل المسبق هو الحمل الحجمي، والذي يمكن أن يكون مفراطاً على سبيل المثال، كما في القصور الصمامي.

## ٢- الحمل التلوي (البغدي) Afterload:

يشير الحمل التلوي إلى الحمل على البطين المنقبض الناجم عن مقاومة الدم المقذوف من البطين في الجهاز الشرياني، مثلاً المقاومة المحيطية الإجمالية. أي إنه توتر جدار البطين في أثناء الانقباض؛ أي القوة التي يجب على البطين التغلب عليها لإخراج محتواه. وغالباً ما يُقدّر بضغط البطين الانقباضي. إذاً الحمل التلوي هو الحمل الضغطي، وقد يزداد كما في فرط الضغط الشرياني.

## ٣- القلوصية Contractility:

تشير القلوصية إلى قدرة عضلة القلب على توليد القوة اللازمة للاستجابة للحمل المسبق، والتغلب على الحمل التلوي. وهي خاصية في عضلة القلب تفسر التغيرات في قوة الانقباض بغض النظر عن الحمل المسبق والتلوي، وتنعكس التأثيرات الكيميائية والهرمونية على قوة التقلص

# الذبحة الصدرية Angina Pectoris

**Angina**  
a type of  
temporary  
chest pain,  
pressure or  
discomfort.



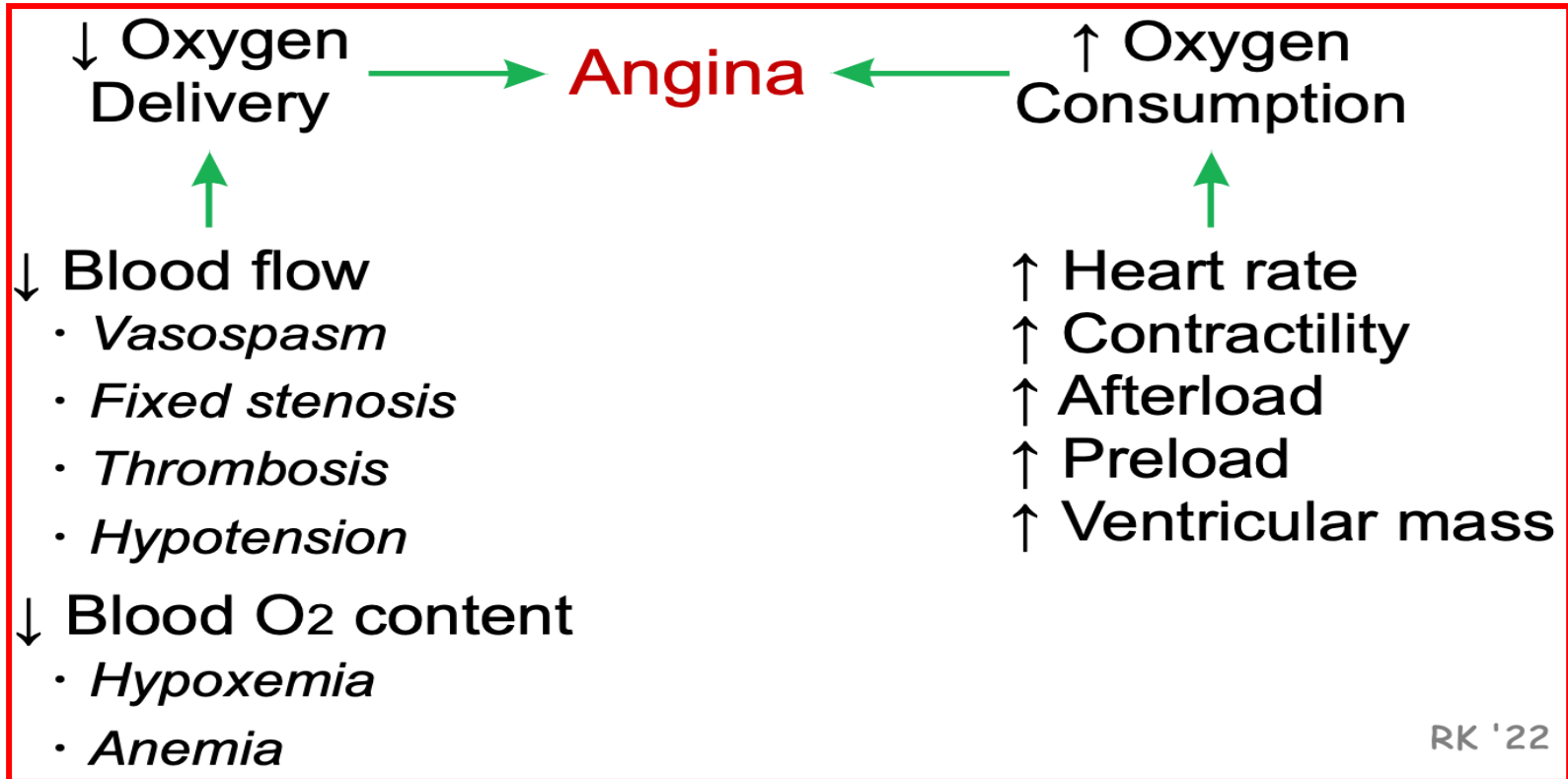
Narrowed  
artery  
Ischemia

Heart muscle is not  
receiving enough  
oxygen due  
to a narrowed  
coronary artery

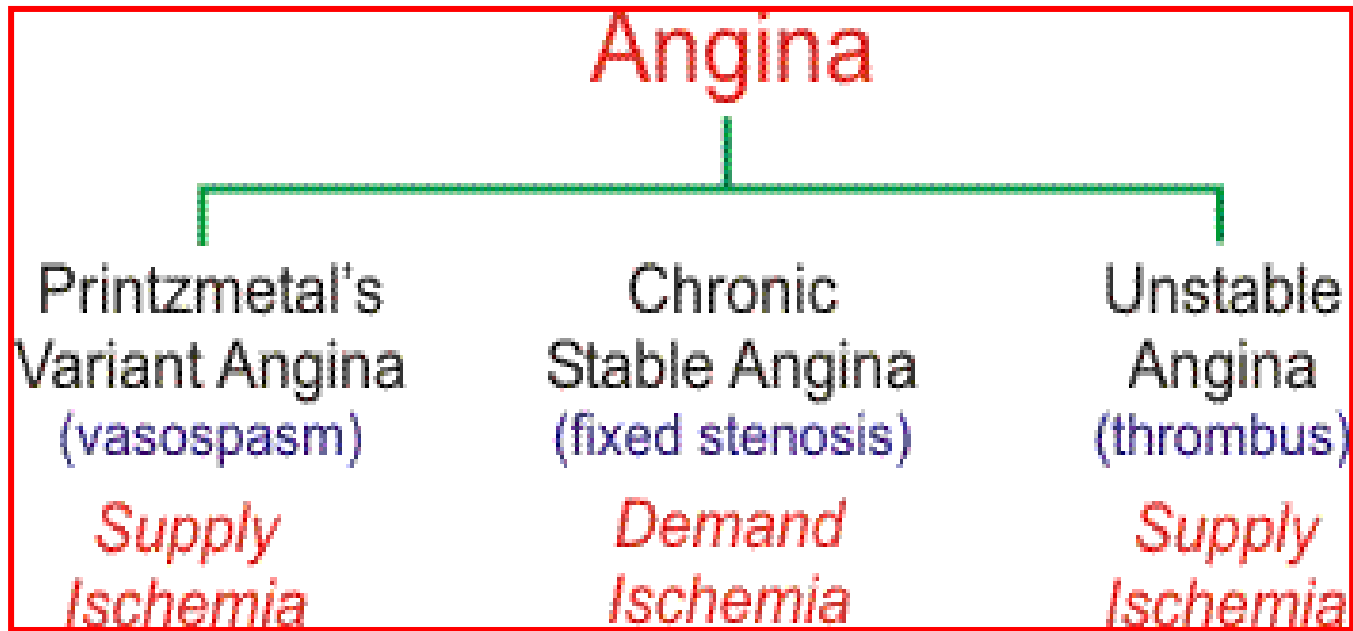
الذبحة الصدرية او الذبحة (Angina) هي نوع من الأوجاع في الصدر، أو من الشعور بعدم الراحة، الناجم عن انخفاض في تدفق الدم إلى عضلة القلب. والذبحة هي عَرَض لمرض في الشريان التاجي (Coronary artery) فعندما لا تحصل عضلة القلب (Myocardium) على كمية كافية من الدم الغني بالاكسيجين من الممكن حدوث ألم في الصدر و الشعور بالم عاصر و ضغط وثقل في الصدر و شعور بخنقة و غثيان و تعرق و يمكن ان ينتقل الألم الى الكتف و العضد الايسر .

السبب هو تضيق الاوعية الدموية الاكليلية ( تصبح شرايين القلب التاجية اكثر ضيقا نتيجة لتراكم الشحوم بشكل صفيحات Plaque و تسمى هذه الحالة التصلب العصيدي Atherosclerosis ) مما يؤدي الى اقفار او نقص تروية Ischemia جزء من العضلة القلبية و بالتالي نقص اكسجة و يتحول الاستقلاب من هوائي الى لا هوائي و يتشكل حمض اللبن و يتراكم و يسبب الألم .

## أسباب الذبحة الصدرية



## Types of Angina



الذبحة الصدرية المتنوعة

الذبحة الصدرية المستقرة المزمنة

الذبحة الصدرية غير المستقرة

### Variant (Prinzmetal's) Angina

Variant (Prinzmetal's) angina results from **coronary vasospasm**, which temporarily reduces coronary blood flow (i.e., produces **ischemia** by reducing oxygen supply; "**supply ischemia**"), decreasing the oxygen supply/demand ratio. Enhanced sympathetic activity (e.g., during emotional stress), especially when coupled with a dysfunctional coronary vascular endothelium (i.e., reduced endothelial production of the vasodilators **nitric oxide** and **prostacyclin**) can precipitate vasospastic angina

.

### Chronic Stable Angina

Chronic Stable angina is caused by a **chronic narrowing of coronary arteries because of atherosclerosis**. When a coronary artery is narrowed beyond a critical value (**critical stenosis**), the myocardial tissue perfused by the artery will not receive adequate blood flow (i.e., the tissue becomes ischemic and hypoxic), particularly during times of **increased oxygen demand** (e.g., during physical exertion). Because the relative ischemia occurs when the oxygen demand increases, this is referred to as "**demand ischemia**." This will lead to anginal pain or chest discomfort during physical exertion. The pain usually is associated with a predictable threshold of physical activity. Other conditions that cause myocardial oxygen demand to increase, such as a large meal or emotional stress, can also precipitate pain

.

## Unstable Angina

Unstable angina is caused by transient formation and dissolution of a blood clot (**thrombosis**) within a coronary artery. The clots often form in response to plaque rupture in atherosclerotic coronary arteries; however, the clot may also form because diseased coronary artery endothelium produces less nitric oxide and prostacyclin that inhibit platelet aggregation and clot formation. **When the clot forms, coronary flow is reduced, leading to a reduction in the oxygen supply/demand ratio ("supply ischemia")**. If the clot completely occludes the coronary artery for a sufficient length of time, the myocardium supplied by the vessel may become infarcted (**acute myocardial infarction**) and become irreversibly damaged

# Rationale for Treating Angina

## الأساس المنطقي لعلاج الذبحة

### Increase Oxygen Delivery:

- Coronary vasodilators
- Anti-thrombotic drugs

### Decrease Oxygen Demand:

- Vasodilators

*(reduce afterload and preload)*

- Cardiac depressants

*(reduce heart rate and contractility)*

Angina results from a reduction in the oxygen supply/demand ratio. Therefore, in order to alleviate anginal discomfort, it is necessary to improve this ratio. This can be done either by increasing blood flow (which **increases oxygen delivery** or supply), or by **decreasing oxygen demand** (i.e., by decreasing myocardial oxygen consumption).

Pharmacologic interventions that block coronary vasospasm (**coronary vasodilators**) or **inhibit clot formation** are used to treat variant and unstable angina, respectively.

These drugs act by :

**increasing coronary blood flow and oxygen supply**,  
or **by preventing vasospasm and clot formation**, and associated decreases in blood flow.

Drugs that **reduce myocardial oxygen demand** are also given to patients with these two forms of angina to **reduce oxygen demand** and help to alleviate angina

.

Drugs that **reduce myocardial oxygen demand** are commonly used to prevent and treat episodes of ischemic pain associated with **fixed stenotic lesions** (i.e., chronic stable angina). Some of these drugs **reduce oxygen demand by :**

**decreasing heart rate (decreased chronotropy)  
and contractility (decreased inotropy),**

while other drugs reduce afterload and or preload on the heart.

**Afterload and preload reducing drugs act by dilating peripheral arteries and veins.**

Direct vasodilation of the coronary arteries is ineffective as a therapeutic approach and may actually worsen the ischemia by producing coronary vascular steal.

# Classes of Drugs Used to Treat Angina

- **Vasodilators** (dilate arteries and veins)
  - **calcium-channel blockers**
  - **nitrodilators**
- **Cardioinhibitory drugs** (reduce heart rate and contractility)
  - **beta-blockers**
  - **calcium-channel blockers**
- **Ranolazine** (blocks late sodium currents)
- **Anti-thrombotic drugs** (prevent thrombus formation)
  - **anticoagulants**
  - **anti-platelet drugs**

# Calcium-Channel Blockers (CCBs)

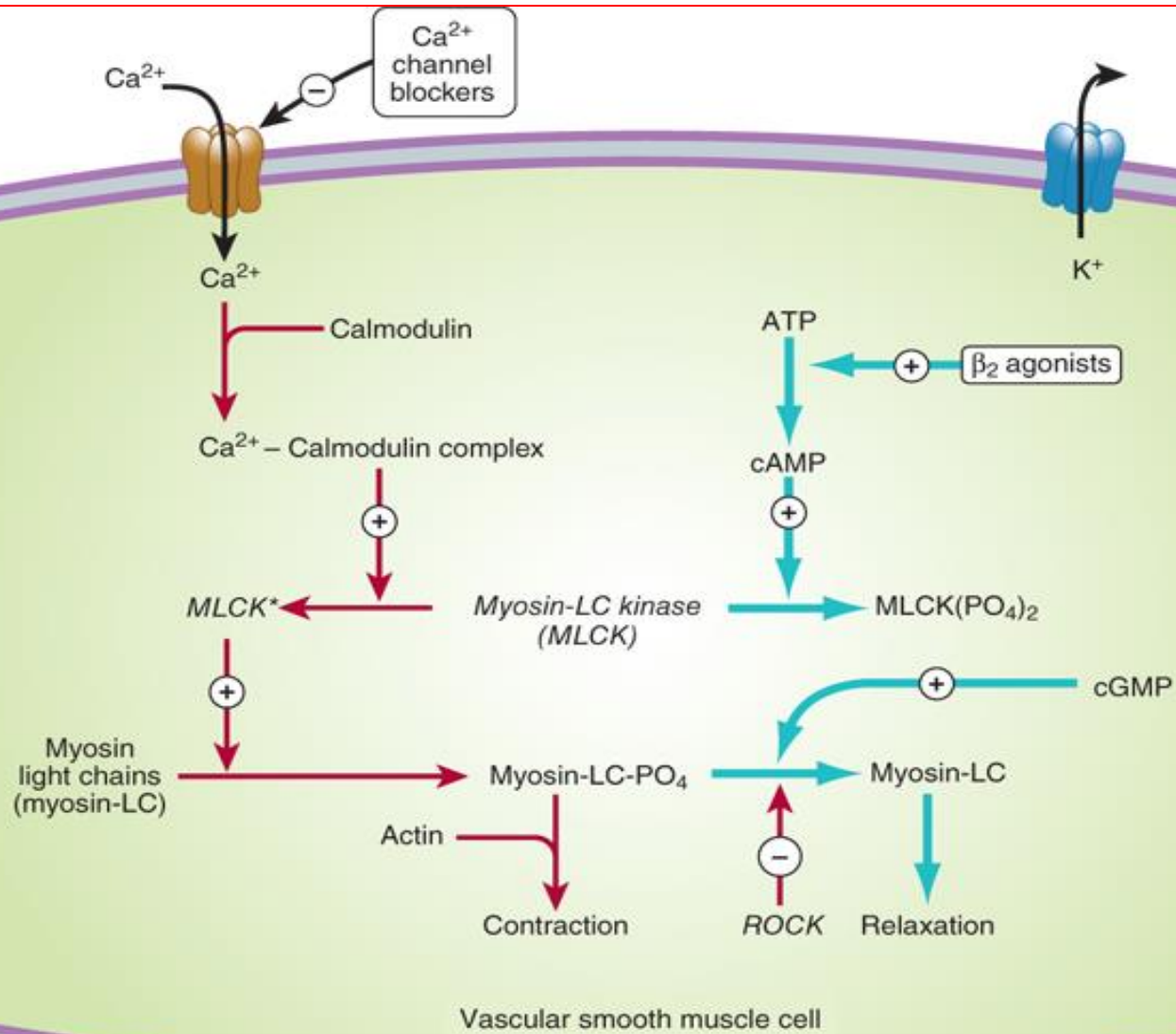
## Cardiac effects

- Decrease contractility  
(negative inotropy)
- Decrease heart rate  
(negative chronotropy)
- Decrease conduction velocity  
(negative dromotropy)

## Vascular effects

- Smooth muscle relaxation  
(vasodilation)

calcium-channel blockers (CCBs) bind to L-type calcium channels on vascular smooth muscle, cardiac myocytes, and cardiac nodal tissue ([sinoatrial and atrioventricular nodes](#)). These channels regulate the influx of calcium into cells. In vascular smooth muscle and [cardiac myocytes](#), calcium influx stimulates muscle contraction; in nodal tissue calcium influx plays an important role in [pacemaker currents](#) and in [phase 0](#) of action potentials. Therefore, by blocking calcium entry into the cell, CCBs cause vascular smooth muscle relaxation (vasodilation), decreased myocardial force generation (negative inotropy; decreased contractility), decreased heart rate (negative chronotropy), and decreased conduction velocity (negative dromotropy), particularly at the atrioventricular node.



# Therapeutic Use of Calcium-Channel Blockers

- **Hypertension**  
(systemic & pulmonary)
- **Angina**
- **Arrhythmias**

By causing vascular smooth muscle relaxation, CCBs decrease systemic vascular resistance, which lowers arterial blood pressure. These drugs primarily affect arterial resistance vessels, with only minimal effects on venous capacitance vessels. Some CCBs also reduce heart rate and contractility, which can lead to a fall in cardiac output and lower arterial pressure.

## Angina

The anti-anginal effects of CCBs are derived from :

**their vasodilator and cardiodepressant actions.**

Systemic vasodilation reduces arterial pressure, which reduces ventricular afterload (wall stress) thereby decreasing oxygen demand by the heart. The more cardioselective CCBs (**verapamil and diltiazem**) decrease heart rate and contractility, which leads to a reduction in myocardial oxygen demand. CCBs can also dilate coronary arteries and prevent or reverse coronary vasospasm (as occurs in Prinzmetal's variant angina), increasing oxygen supply to the myocardium.

## Arrhythmias

The antiarrhythmic properties (Class IV antiarrhythmics) of CCBs are related to **their ability to suppress firing of aberrant pacemaker sites within the heart and their ability to decrease conduction velocity and prolong repolarization**, especially at the atrioventricular node. This latter action at the atrioventricular node helps to block reentry mechanisms, which can cause supraventricular tachycardia.

# Classes of Calcium-Channel Blockers

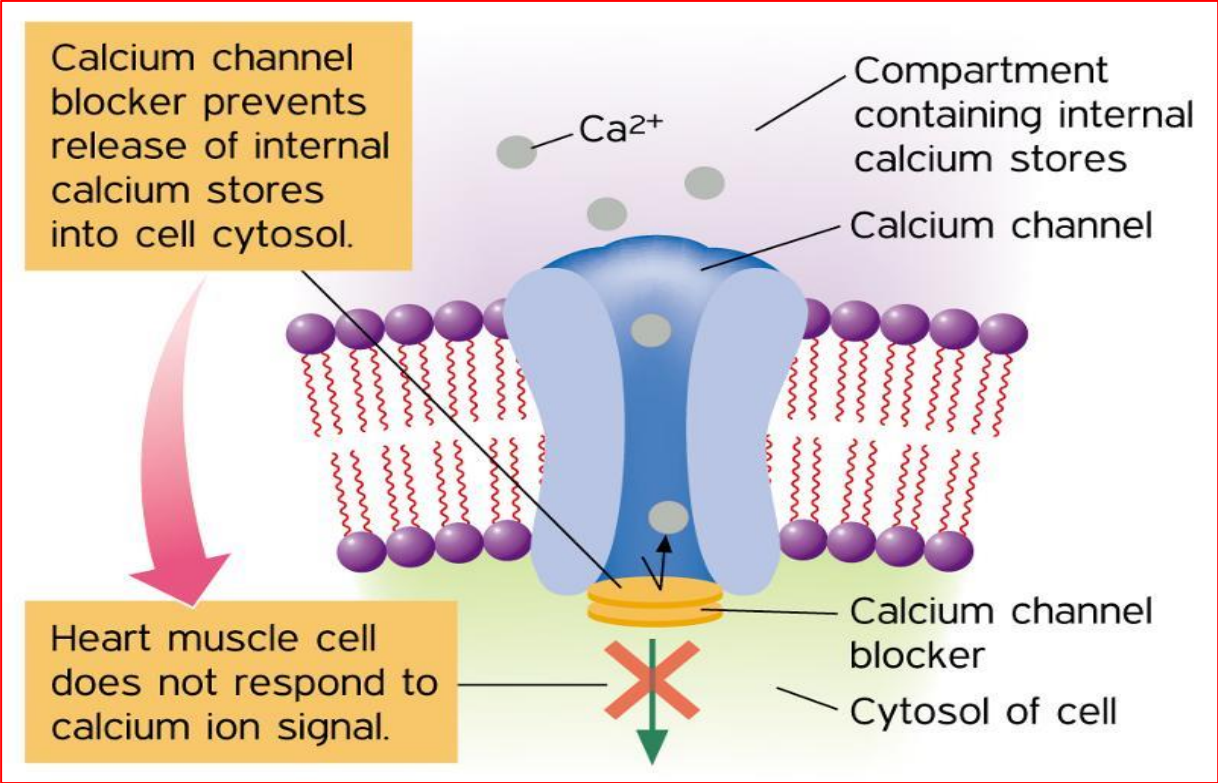
There are **three chemical classes of CCBs**. They differ not only in **their basic chemical structure, but also in their relative selectivity for cardiac versus vascular L-type calcium channels**. The most smooth muscle selective class of CCBs are the **dihydropyridines**.

Because of their high vascular selectivity,

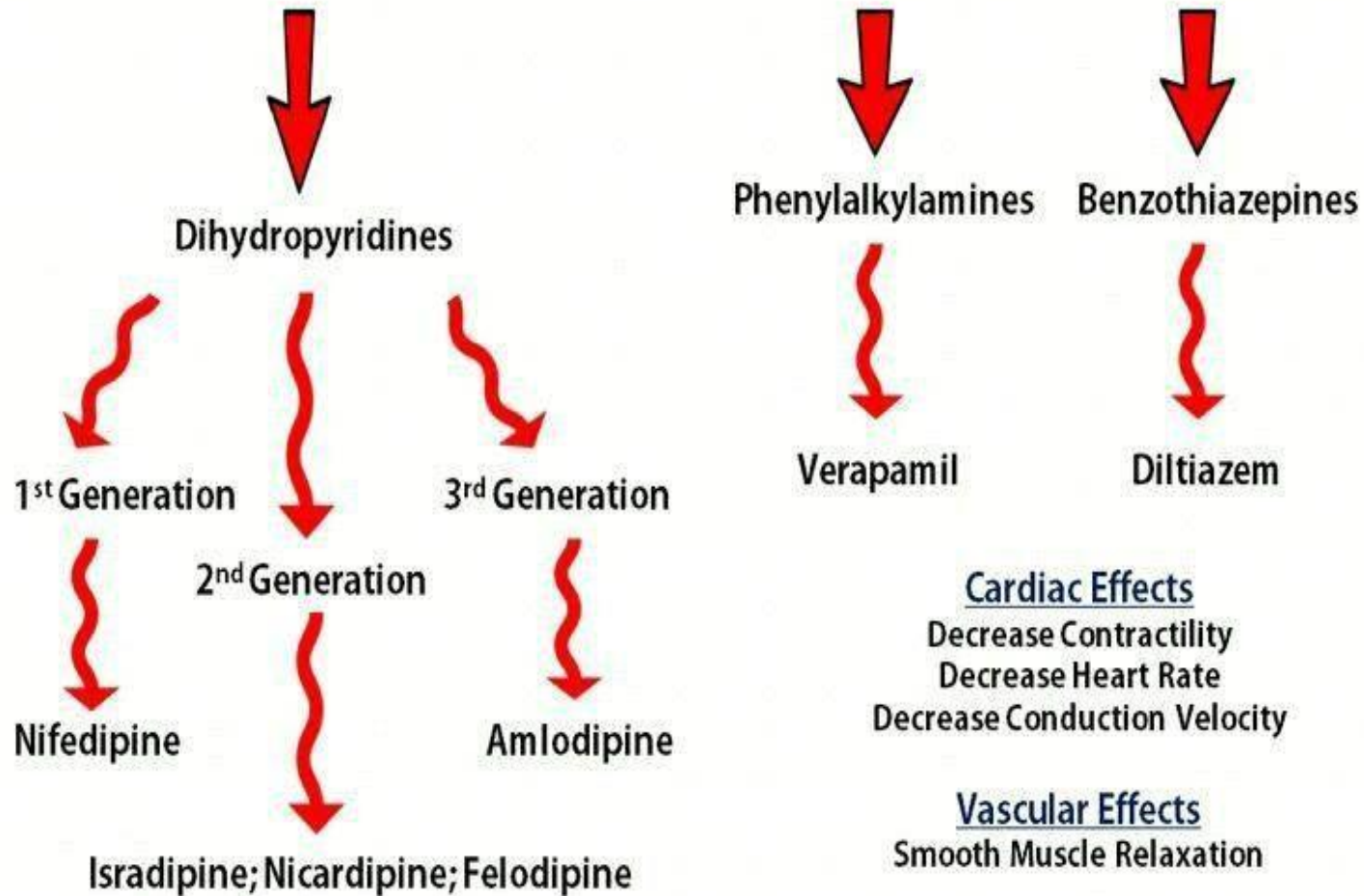
- these drugs are primarily used to reduce systemic vascular resistance and arterial pressure,

- and therefore are used to treat hypertension.

- Extended release formulations or long-acting compounds are used to treat angina and are particularly effective for vasospastic angina; however, their powerful systemic vasodilator and pressure lowering effects can lead to baroreflex cardiac stimulation (tachycardia and increased inotropy), which can offset the beneficial effects of afterload reduction on myocardial oxygen demand. *Note that dihydropyridines are easy to recognize because the drug name ends in "pine."*



# Calcium Channel Blockers



**Dihydropyridines include the following specific drugs that are approved in the USA:**

- **amlodipine**
- **felodipine**
- **isradipine**
- **nicardipine**
- **nifedipine**
- **nimodipine (only used for subarachnoid hemorrhage)**
- **nitrendipine**

**Non-dihydropyridines**, of which there are only two currently used clinically, comprise the other two classes of CCBs. **Verapamil** (phenylalkylamine class), is relatively selective for the myocardium, and is less effective as a systemic vasodilator drug. This drug has a very important role in treating angina (by reducing myocardial oxygen demand and reversing coronary vasospasm) and arrhythmias. **Diltiazem** (benzothiazepine class) is intermediate between verapamil and dihydropyridines in its selectivity for vascular calcium channels. By having both cardiac depressant and vasodilator actions, diltiazem can reduce arterial pressure without producing as much reflex cardiac stimulation as dihydropyridines.

## Side Effects and Contraindications

**Dihydropyridine CCBs** can cause **flushing, headache, excessive hypotension, peripheral edema and reflex tachycardia.**

Baroreceptor reflex activation of sympathetic nerves and lack of direct negative cardiac effects can make dihydropyridines a less desirable choice for stable angina than diltiazem, verapamil or [beta-blockers](#).

Long-acting dihydropyridines (e.g., extended release nifedipine, amlodipine) are safer anti-hypertensive drugs, in part, because of reduced reflex responses. This characteristic also makes them more suitable for angina than short-acting dihydropyridines.

**The cardiac selective, non-dihydropyridine CCBs** can cause **excessive bradycardia, constipation, impaired electrical conduction** (e.g., atrioventricular nodal block), and **depressed cardiac contractility**. Therefore, patients having preexistent bradycardia, conduction defects, or heart failure caused by systolic dysfunction (HFrEF) should not be given CCBs, especially the cardiac selective, non-dihydropyridines. CCBs, especially non-dihydropyridines, should not be administered to patients being treated with a beta-blocker because beta-blockers also depress cardiac electrical and mechanical activity and therefore the addition of a CCB augments the effects of beta-blockade

# Nitrodilators and Soluble Guanylyl Cyclase Activators

Nitric oxide (NO), a molecule produced by many cells in the body, and has several important actions

In the cardiovascular system, NO is primarily produced by vascular endothelial cells. This endothelial-derived NO has several important functions, **including**

- relaxing vascular smooth muscle (vasodilation),
- inhibiting platelet aggregation (anti-thrombotic),
- inhibiting leukocyte-endothelial interactions (anti-inflammatory).

These actions involve NO-stimulated formation of cGMP.

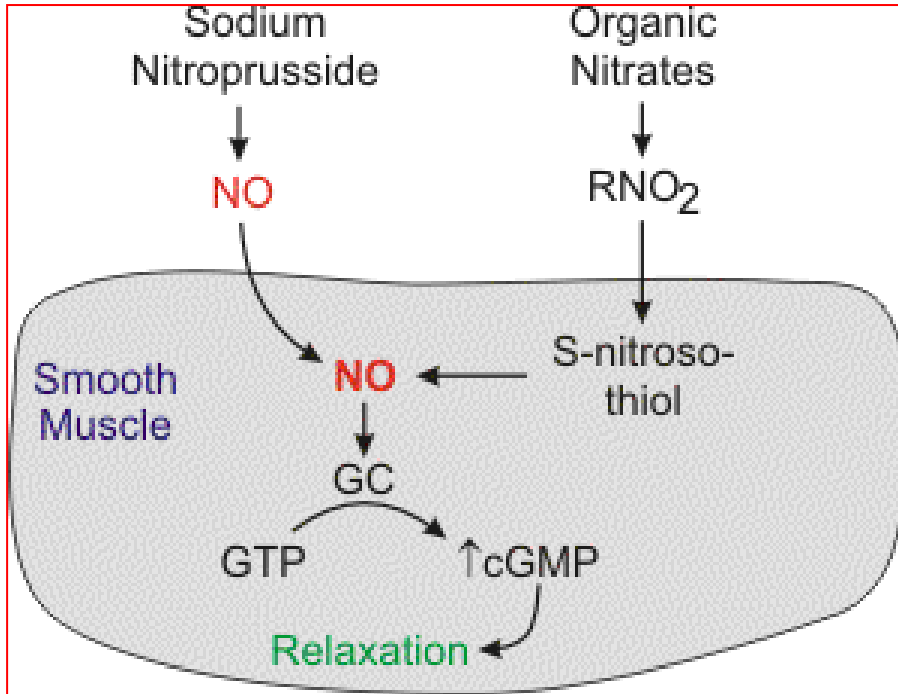
**Nitrodilators** are drugs that mimic the actions of endogenous NO by releasing NO or forming NO within tissues. These drugs act directly on the vascular smooth muscle to cause relaxation and therefore serve as endothelial-independent vasodilators.

يُنشّط أكسيد النيتريك إنزيم غوانيليل سيكليز (GC) القابل للذوبان في العضلات الملساء لتكوين cGMP.

تُثبّط زيادة cGMP داخل الخلايا دخول الكالسيوم إلى الخلية، مما يُقلّل تركيزات الكالسيوم داخل الخلايا ويُسبّب استرخاء العضلات الملساء.

كما يُنشّط أكسيد النيتريك قنوات البوتاسيوم، مما يؤدي إلى فرط الاستقطاب والاسترخاء.

وأخيرًا، يُمكن لأكسيد النيتريك، من خلال cGMP، أن يُحفّز البروتين كيناز المعتمد على cGMP والذي يُنشّط فوسفاتاز سلسلة الميوسين الخفيفة، وهو الإنزيم الذي يُزيل فسفرة سلاسل الميوسين الخفيفة، مما يؤدي إلى الاسترخاء.



**There are two basic types of nitrodilators:**

- **those that release NO spontaneously (e.g., sodium nitroprusside)**
- **organic nitrates that require an enzymatic process to form NO.**

Organic nitrates do not directly release NO, however, their nitrate groups interact with enzymes and intracellular sulfhydryl groups that reduce the nitrate groups to NO or to S-nitrosothiol, which then is reduced to NO. Nitric oxide activates smooth muscle soluble guanylyl cyclase (GC) to form cGMP. Increased intracellular cGMP inhibits calcium entry into the cell, decreasing intracellular calcium concentrations and causing smooth muscle relaxation. NO also activates K<sup>+</sup> channels, which leads to hyperpolarization and relaxation. Finally, NO acting through cGMP can stimulate a cGMP-dependent protein kinase that activates [myosin light chain phosphatase](#), the enzyme that dephosphorylates myosin light chains, which leads to relaxation.

Tolerance to organic nitrates occurs with frequent dosing, which decreases their efficacy. The problem is partially circumvented by using the smallest effective dose of the compound, coupled with infrequent or irregular dosing. The mechanism for tolerance is not fully understood, but it may involve depletion of tissue sulfhydryl groups, or scavenging of NO by superoxide anion and the subsequent production of peroxynitrite that may inhibit guanylyl cyclase.

يحدث تحمّل النترات العضوية مع كثرة الجرعات، مما يقلل من فعاليتها. ويمكن التغلب على هذه المشكلة جزئياً باستخدام أصغر جرعة فعالة من المركب، إلى جانب جرعات غير منتظمة أو غير متكررة آلية التحمّل غير مفهومة تماماً، ولكنها قد تشمل :

**استنزاف مجموعات السلفهيدريل في الأنسجة،**

**أو إزالة أكسيد النيتريك بواسطة أنيون فوق أكسيد، وما يليه من إنتاج بيروكسينترت الذي قد يثبط إنزيم غوانيليل سيكليز.**

# Primary Cardiovascular Actions of Nitrodilators

## Systemic vasculature

- vasodilation  
(venous dilation > arterial dilation)
- decreased venous pressure
- decreased arterial pressure (small effect)

## Cardiac

- reduced preload and afterload  
(decreased wall stress)
- decreased oxygen demand

## Coronary

- prevents/reverses vasospasm
- vasodilation (primarily epicardial vessels)
- improves subendocardial perfusion
- increased oxygen delivery

## التأثيرات القلبية الوعائية الأساسية للموسعات النترية

### الأوعية الدموية الجهازية :

توسع الأوعية الدموية (توسع وريدي < توسع شرياني)

انخفاض الضغط الوريدي

انخفاض الضغط الشرياني (تأثير طفيف)

### القلب :

انخفاض الحمل المسبق والحمل اللاحق للقلب (انخفاض إجهاد جدار القلب)  
وانخفاض الطلب على الأكسجين

### الشريان التاجي :

يمنع/يعكس تشنج الأوعية الدموية

يوسع الأوعية الدموية (خاصةً الأوعية الدموية فوق التامور)

يحسن تدفق الدم تحت الشغاف

يزيد من توصيل الأكسجين

Although organic nitrates can dilate both arteries and veins, venous dilation predominates when these drugs are given at normal therapeutic doses. Venous dilation reduces venous pressure and decreases ventricular [preload](#). This reduces [ventricular wall stress](#) and oxygen demand by the heart, enhancing the [oxygen supply/demand ratio](#). A reduction in preload (reduced diastolic wall stress) also helps to improve subendocardial blood flow, which is often compromised in coronary artery disease. Mild coronary dilation or reversal of coronary vasospasm will further enhance the oxygen supply/demand ratio and diminish the anginal pain. Coronary dilation occurs primarily in the large epicardial vessels, which diminishes the likelihood of [coronary vascular steal](#). Systemic arterial dilation reduces [afterload](#), which can enhance cardiac output while reducing ventricular wall stress and oxygen demand. At high concentrations, excessive systemic vasodilation may lead to hypotension and a [baroreceptor reflex](#) that produces tachycardia. When this occurs, the beneficial effects on the oxygen supply/demand ratio are partially offset. Tachycardia, by reducing the [duration of diastole](#), decreases the time available for coronary perfusion, most of which occurs during diastole

على الرغم من أن النتترات العضوية يمكن أن توسع كل من الشرايين والأوردة، إلا أن التمدد الوريدي هو السائد عندما تُعطى هذه الأدوية بجرعات علاجية طبيعية. يقلل التمدد الوريدي من الضغط الوريدي ويقلل من التحميل المسبق للبطين. وهذا يقلل من إجهاد جدار البطين والطلب على الأكسجين من القلب، مما يعزز نسبة العرض/الطلب على الأكسجين. يساعد أيضًا انخفاض التحميل المسبق (انخفاض إجهاد جدار الانبساط) على تحسين تدفق الدم تحت الشغاف، والذي غالبًا ما يكون معرضًا للخطر في مرض الشريان التاجي. سيعزز التمدد التاجي الخفيف أو عكس تشنج الأوعية التاجية نسبة العرض/الطلب على الأكسجين ويقلل من ألم الذبحة الصدرية.

يحدث تمدد الشريان التاجي بشكل أساسي في الأوعية الدموية الكبيرة المحيطة بالقلب، مما يقلل من احتمالية الإصابة بسكتة دماغية. يقلل تمدد الشرايين الجهازية من الحمل اللاحق، مما قد يعزز النتاج القلبي مع تقليل إجهاد جدار البطين والطلب على الأكسجين.

عند التركيزات العالية، قد يؤدي توسع الأوعية الدموية الجهازية المفرط إلى انخفاض ضغط الدم واستجابة مستقبلات الضغط التي تُسبب تسرع القلب. عند حدوث ذلك، تتلاشى جزئيًا التأثيرات المفيدة على نسبة العرض/الطلب على الأكسجين. يؤدي تسرع القلب، عن طريق تقليل مدة الانبساط، إلى تقليل الوقت المتاح لتروية الشريان التاجي، والذي يحدث معظمه أثناء الانبساط.

## **Therapeutic Indications**

The primary pharmacologic action of nitrodilators, arterial and venous dilation, makes these compounds useful in the treatment of

**hypertension,  
heart failure,  
angina  
and myocardial infarction.**

**Another beneficial action of nitrodilators is their ability to inhibit platelet aggregation.**

## Hypertension

Nitrodilators are not used to treat chronic primary or secondary hypertension; however, **sodium nitroprusside and nitroglycerine are used to lower blood pressure in acute hypertensive emergencies that may result from a pheochromocytoma, renal artery stenosis, aortic dissection, etc.** Nitrodilators may also be used during surgery to control arterial pressure within desired limits.

لا تُستخدم موسعات النترو لعلاج ارتفاع ضغط الدم المزمن الأولي أو الثانوي؛ ومع ذلك، يُستخدم نتروبروسيد الصوديوم والنيتروجلوسرين لخفض ضغط الدم في حالات ارتفاع ضغط الدم الحادة الطارئة التي قد تنتج عن ورم القواتم، وتضييق الشريان الكلوي، وتسلخ الأبهر، يمكن أيضًا استخدام موسعات النترو أثناء الجراحة للتحكم في ضغط الشرايين ضمن الحدود المرغوبة

## Heart failure

Nitrodilators are used in acute [heart failure](#) and in severe chronic heart failure. Arterial dilation reduces afterload on the failing ventricle and leads to an increase in stroke volume and ejection fraction. Venous dilation reduces venous pressure, which helps to reduce edema. Reducing both afterload and preload on the heart also helps to improve the mechanical efficiency of dilated hearts and to reduce wall stress and the oxygen demands placed on the failing heart.

تُستخدم موسعات النترو في حالات **قصور القلب الحاد والمزمن الشديد**. يُقلل تمدد الشرايين من الحمل اللاحق على البطين المُصاب بالفشل، ويؤدي إلى زيادة حجم النبضة ونسبة القذف. يُقلل التمدد الوريدي من الضغط الوريدي، مما يُساعد على تقليل الوذمة. كما يُساعد تقليل كلاً من الحمل اللاحق والحمل المسبق على القلب على تحسين الكفاءة الميكانيكية للقلب المُتوسع، وتقليل إجهاد جداره ومتطلبات الأوكسجين المُفرطة على القلب المُصاب بالفشل.

## Angina and myocardial infarction

Organic nitrates are used extensively to treat [angina](#) and [myocardial infarction](#). They are useful in [Prinzmetal's variant angina](#) because they improve coronary blood flow (i.e., increase oxygen supply) by reversing and inhibiting coronary vasospasm. They are important in [other forms of angina](#) because they reduce preload on the heart by producing venous dilation, which decreases myocardial oxygen demand. It is unclear if direct dilation of epicardial coronary arteries plays a role in the antianginal effects of nitrodilators in chronic stable or unstable angina. These drugs also reduce systemic vascular resistance (depending on dose) and arterial pressure, which further reduces myocardial oxygen demand. Taken together, these two actions dramatically improve the oxygen supply/demand ratio and reduce anginal pain.

تُستخدم النترات العضوية على نطاق واسع **لعلاج الذبحة الصدرية واحتشاء عضلة القلب**. وهي مفيدة في **الذبحة الصدرية المتغيرة** لأنها تُحسّن تدفق الدم التاجي (أي تزيد من إمداد الأكسجين) عن طريق عكس تشنج الأوعية التاجية وتثبيطه وهي مهمة في أشكال أخرى من الذبحة الصدرية لأنها تُقلل من الحمل المسبق على القلب عن طريق إحداث تمدد وريدي، مما يقلل من طلب عضلة القلب على الأكسجين.

ومن غير الواضح ما إذا كان التمدد المباشر للشرايين التاجية النخابية يلعب دورًا في التأثيرات المضادة للذبحة الصدرية لموسعات النيترو في الذبحة الصدرية المزمنة المستقرة أو غير المستقرة. كما تُقلل هذه الأدوية أيضًا من مقاومة الأوعية الدموية الجهازية (حسب الجرعة) والضغط الشرياني، مما يقلل بشكل أكبر من طلب عضلة القلب على الأكسجين. وعند أخذ هذين الإجراءين معًا، يُحسّنان بشكل كبير نسبة العرض إلى الطلب على الأكسجين ويقللان من ألم الذبحة الصدرية.

**The following nitrodilators are commonly used in the USA:**

- **nitroglycerin**
- **isosorbide dinitrate**
- **isosorbide mononitrate**
- **sodium nitroprusside**

The nitrodilators listed above differ in the route of administration, onset of action, and duration of action. **Nitroglycerin**, which has been used since the 19th century, is commonly used in the treatment of angina because it is fast acting (within 2 to 5 minutes) when administered sublingually. Its effects usually wear off within 30 minutes. Therefore, nitroglycerin is useful for preventing or ending an acute anginal attack. Longer-acting preparations of nitroglycerin (e.g., transdermal patches) have a longer onset of action (30 to 60 minutes), but are effective for 12 to 24 hours. Intravenous nitroglycerin is used in the hospital setting for unstable angina and acute heart failure.

تختلف موسعات النتروجليسرين المذكورة أعلاه في طريقة الإعطاء وبداية التأثير ومدة التأثير. يُستخدم النتروجليسرين، الذي استُخدم منذ القرن التاسع عشر، بشكل شائع في علاج الذبحة الصدرية لأنه سريع المفعول (في غضون ٢ إلى ٥ دقائق) عند إعطائه تحت اللسان. وعادةً ما تزول آثاره في غضون ٣٠ دقيقة. لذلك، يُعد النتروجليسرين مفيدًا في منع أو إنهاء نوبة الذبحة الصدرية الحادة.

تتمتع مستحضرات النتروجليسرين طويلة المفعول (مثل اللصقات الجلدية) ببداية تأثير أطول (٣٠ إلى ٦٠ دقيقة)، ولكنها فعالة لمدة ١٢ إلى ٢٤ ساعة. يُستخدم النتروجليسرين الوريدي في المستشفيات لعلاج الذبحة الصدرية غير المستقرة وقصور القلب الحاد.

**Isosorbide dinitrate and mononitrate**, and **tetranitrate compounds** have a longer onset of action and duration of action than nitroglycerin. This makes these compounds more useful than short-acting nitroglycerin for the long-term prophylaxis and management of coronary artery disease. Oral bioavailability of many organic nitrates is low because of first-pass metabolism by the liver. Isosorbide mononitrate, which has nearly 100% bioavailability, is the exception. Therefore, oral administration of these compounds requires much higher doses than sublingual administration, which is not subject to first-pass hepatic metabolism.

The metabolites of organic nitrates are biologically active and have a longer half-life than the parent compound. Therefore, the metabolites contribute significantly to the therapeutic activity of the compound.

تتميز مركبات ثنائي نترات الإيزوسوربيد وأحادي نترات الإيزوسوربيد ورباعي نترات الإيزوسوربيد ببداية تأثير ومدة تأثير أطول من النتروجلوسرين. هذا يجعل هذه المركبات أكثر فائدة من النتروجلوسرين قصير المفعول للوقاية طويلة الأمد من أمراض الشريان

التاجي

التوافر الحيوي الفموي للعديد من النترات العضوية منخفض بسبب استقلالها الأولي في الكبد.

يُعد أحادي نترات الإيزوسوربيد، الذي تبلغ نسبة توافره الحيوي ١٠٠% تقريبًا، استثناءً. لذلك، يتطلب تناول هذه المركبات عن طريق الفم جرعات أعلى بكثير من تناولها تحت اللسان، الذي لا يخضع لاستقلالها الأولي في الكبد.

تتميز مستقلبات النترات العضوية بنشاط بيولوجي وعمر نصف أطول من المركب الأصلي. لذلك، تُسهم المستقلبات بشكل كبير في النشاط العلاجي للمركب.

**Sodium nitroprusside**, unlike organic nitrates, dilates arterial resistance vessels more than venous vessels. Because of its rapid onset of action, it is used to treat severe hypertensive emergencies and severe heart failure. It is only available as an intravenous preparation, and because of its short half-life, continuous infusion is required.

على عكس النترات العضوية، يُوسّع نيتروبروسيد الصوديوم الأوعية الدموية الشريانية أكثر من الأوعية الوريدية. ونظرًا لسرعة مفعوله، يُستخدم لعلاج حالات ارتفاع ضغط الدم الحاد وقصور القلب الحاد. وهو متوفر فقط كحقن وريدي، ونظرًا لقصر عمره النصفى، يلزم التسريب المستمر.

# Pharmacology of Soluble Guanylyl Cyclase Stimulators

A new class of drugs, **soluble guanylyl cyclase (sGC) stimulators**, directly activates sGC to produce cGMP. As described above, sGC is the enzyme that is activated by nitric oxide and nitrodilators to form cGMP, which produces vasodilation. By directly activating sGC, sGC stimulators mimic the effects of nitrodilators. **Riociguat** is approved for treatment of pulmonary arterial hypertension by functioning as a pulmonary arterial vasodilator. This drug is orally active and can be administered up to three-times daily.

## Side Effects and Contraindications

The most common side effects of nitrodilators are [headache \(caused by cerebral vasodilation\)](#) and [cutaneous flushing](#). Other side effects include [postural hypotension](#) and [reflex tachycardia](#). Excessive hypotension and tachycardia can worsen the angina by increasing oxygen demand. Prolonged use of sodium nitroprusside carries the risk of thiocyanate toxicity because nitroprusside releases cyanide along with NO. The thiocyanate is formed in the liver from the reduction of cyanide by a sulfhydryl donor. There is clinical evidence that nitrodilators may interact adversely with [cGMP-dependent phosphodiesterase](#) inhibitors that are used to treat erectile dysfunction (e.g., [sildenafil](#) [Viagra®]). The reason for this adverse reaction is that nitrodilators stimulate cGMP production and drugs like sildenafil inhibit cGMP degradation. When combined, these two drug classes potentiate cGMP levels, which can lead to hypotension and impaired coronary perfusion. Because riociguat activates sGC, it should not be administered along with nitroglycerin or [PDE5 inhibitors](#) because significant hypotension can occur related to excessive formation of cGMP.

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا لموسعات النيترو هي الصداع (الناجم عن توسع الأوعية الدموية الدماغية) واحمرار الجلد.

تشمل الآثار الجانبية الأخرى انخفاض ضغط الدم الوضعي وتسرع القلب الانعكاسي. يمكن أن يؤدي انخفاض ضغط الدم المفرط وتسرع القلب إلى تفاقم الذبحة الصدرية عن طريق زيادة الطلب على الأكسجين.

يؤدي الاستخدام المطول لنتروبروسيد الصوديوم إلى خطر التسمم بالثيوسيانات لأن النتروبروسيد يطلق السيانيد مع أكسيد النيتريك.

هناك أدلة سريرية على أن موسعات النيترو قد تتفاعل سلبيًا مع مثبطات فوسفوديستيراز المعتمدة على cGMP والتي تستخدم لعلاج ضعف الانتصاب (مثل السيلدينافيل [الفياجرا]). والسبب في هذا التفاعل الضار هو أن موسعات النيترو تحفز إنتاج cGMP وأن الأدوية مثل السيلدينافيل تمنع تحلل cGMP. عند الجمع، تزيد هاتان الفئتان الدوائيتان من مستويات cGMP، مما قد يؤدي إلى انخفاض ضغط الدم وضعف تدفق الدم التاجي.

ولأن الريوسيجوات يُنشّط sGC، فلا ينبغي تناوله مع النتروجليسرين او مثبطات PDE5 ، إذ قد يحدث انخفاض كبير في ضغط الدم نتيجة لفرط تكوين cGMP.

# Antiarrhythmic Drugs

## Therapeutic Use and Rationale

The goal of antiarrhythmic drug therapy is to restore normal rhythm and conduction. They are also used to prevent more serious and lethal arrhythmias from occurring.

Antiarrhythmic drugs are used to :

- **decrease or increase conduction velocity**
- **alter the excitability of cardiac cells by changing the duration of the effective refractory period**
- **suppress abnormal automaticity**

## الأدوية المضادة لاضطراب النظم

### الاستخدام العلاجي والأساس المنطقي

يهدف العلاج الدوائي المضاد لاضطراب النظم إلى استعادة الإيقاع والتوصيل الطبيعيين. كما تُستخدم هذه الأدوية للوقاية من حدوث اضطرابات نظم أكثر خطورة تُستخدم الأدوية المضادة لاضطراب النظم للأغراض التالية:

خفض أو زيادة سرعة التوصيل

تغيير استثارة خلايا القلب عن طريق تغيير مدة فترة المقاومة الفعالة

كبح التلقائية غير الطبيعية

All antiarrhythmic drugs directly or indirectly alter membrane ion conductances, which alters the physical characteristics of [cardiac action potentials](#). For example, some drugs are used to block [fast sodium channels](#). These channels determine how fast the membrane depolarizes ([phase 0](#)) during an action potential. Since [conduction velocity](#) is related to how fast the membrane depolarizes, sodium channel blockers reduce conduction velocity. Decreasing conduction velocity can help to abolish tachyarrhythmias caused by [reentry circuits](#). Other types of antiarrhythmic drugs affect the duration of action potentials and the [effective refractory period](#). By prolonging the effective refractory period, [reentry tachycardias](#) can often be abolished. These drugs typically block potassium channels and delay repolarization of action potentials ([phase 3](#)). Drugs that block slow inward calcium channels are used to reduce pacemaker firing rate by slowing the rate of rise of depolarizing pacemaker potentials ([phase 4 depolarization](#)). These drugs also reduce conduction velocity at the [AV node](#), because those cells, like SA nodal cells, depend on the inward movement of calcium ions to depolarize.

جميع الأدوية المضادة لاضطراب النظم تغير بشكل مباشر أو غير مباشر موصلية أيونات الغشاء، مما يغير الخصائص الفيزيائية لجهود الفعل القلبية. على سبيل المثال، تُستخدم بعض الأدوية لحجب قنوات الصوديوم السريعة. تحدد هذه القنوات مدى سرعة استقطاب الغشاء (المرحلة ٠) أثناء جهد الفعل. ونظرًا لأن سرعة التوصيل مرتبطة بسرعة استقطاب الغشاء، فإن حاصرات قنوات الصوديوم تقلل من سرعة التوصيل.

يمكن أن يساعد تقليل سرعة التوصيل في إلغاء تسرع القلب الناتج عن دوائر إعادة الدخول. تؤثر أنواع أخرى من الأدوية المضادة لاضطراب النظم على مدة جهود الفعل وفترة المقاومة الفعالة. ومن خلال إطالة فترة المقاومة الفعالة، يمكن غالبًا إلغاء تسرع القلب الناتج عن إعادة الدخول. وعادةً ما تحجب هذه الأدوية قنوات البوتاسيوم وتؤخر إعادة استقطاب جهود الفعل (المرحلة ٣). تُستخدم الأدوية التي تسد قنوات الكالسيوم البطيئة المتجهة إلى الداخل لتقليل معدل إطلاق جهاز تنظيم ضربات القلب عن طريق إبطاء معدل ارتفاع جهد جهاز تنظيم ضربات القلب المستقطب (إزالة الاستقطاب في المرحلة الرابعة). كما تقلل هذه الأدوية من سرعة التوصيل في العقدة الأذينية البطينية، لأن هذه الخلايا، مثل خلايا العقدة الأذينية البطينية، تعتمد على الحركة الداخلية لأيونات الكالسيوم لإزالة الاستقطاب.

Because sympathetic activity can precipitate arrhythmias, drugs that block [beta<sub>1</sub>-adrenoceptors](#) are used to inhibit sympathetic effects on the heart. Because beta-adrenoceptors are coupled to ion channels through defined [signal transduction pathways](#), beta-blockers indirectly alter membrane ion conductance, particularly calcium and potassium conductance.

With AV block, drugs that block vagal influences (e.g., [atropine](#), a muscarinic receptor antagonist) are sometimes used. AV block can occur during beta-blocker treatment and therefore simply removing a beta-blocker in patients being treated with such drugs may normalize AV conduction.

Sometimes ventricular rate is excessively high because atrial flutter or fibrillation is driving it. Therefore, drugs can be used to slow AV nodal conduction to control ventricular rate. Calcium channel blockers and beta-blockers are useful for this indication. Digoxin, because of its ability to activate the vagus nerve (parasympathomimetic effect), can also reduce AV conduction velocity to normalize ventricular rate during atrial flutter or fibrillation, particularly in heart failure patients.

**نظرًا لأن النشاط الودي يمكن أن يسبب عدم انتظام ضربات القلب، تُستخدم الأدوية التي تحصر مستقبلات بيتا ١ الأدرينالية لتثبيط التأثيرات الودية على القلب.** ونظرًا لأن مستقبلات بيتا الأدرينالية مقترنة بقنوات الأيونات من خلال مسارات محددة لنقل الإشارة، فإن حاصرات بيتا تغير بشكل غير مباشر توصيل أيونات الغشاء، وخاصة توصيل الكالسيوم والبوتاسيوم. في حالة حصار الأذنين البطينيين،

**تُستخدم أحيانًا الأدوية التي تمنع التأثيرات المبهمة (مثل الأتروبين، وهو مضاد لمستقبلات المسكارين).**

يمكن أن يحدث حصار الأذنين البطينيين أثناء علاج حاصرات بيتا، وبالتالي فإن إزالة حاصرات بيتا ببساطة في المرضى الذين يتلقون العلاج بهذه الأدوية قد يؤدي إلى تطبيع توصيل الأذنين البطينيين.

في بعض الأحيان يكون معدل البطين مرتفعًا بشكل مفرط لأن الرفرة الأذينية أو الرجفان الأذيني هي التي تحركه. لذلك، يمكن استخدام الأدوية لإبطاء التوصيل العقدي الأذيني البطيني للتحكم في معدل البطين. تُعد حاصرات قنوات الكالسيوم وحاصرات بيتا مفيدة لهذا المؤشر.

يمكن للديجوكسين، بسبب قدرته على تنشيط العصب المبهم (تأثير محاكي للجهاز العصبي نظير الودي ١)، أن يقلل أيضًا من سرعة التوصيل الأذيني البطيني لتطبيع معدل البطين أثناء الرفرة الأذينية أو الرجفان، وخاصة في مرضى قصور القلب.

# Classes of Drugs Used to Treat Arrhythmias

## Antiarrhythmic drug classes:

- Class I - Sodium-channel blockers
- Class II - Beta-blockers
- Class III - Potassium-channel blockers
- Class IV - Calcium-channel blockers
- Miscellaneous - adenosine
  - electrolyte supplement (magnesium and potassium salts)
  - digitalis compounds (cardiac glycosides)
  - atropine (muscarinic receptor antagonist)