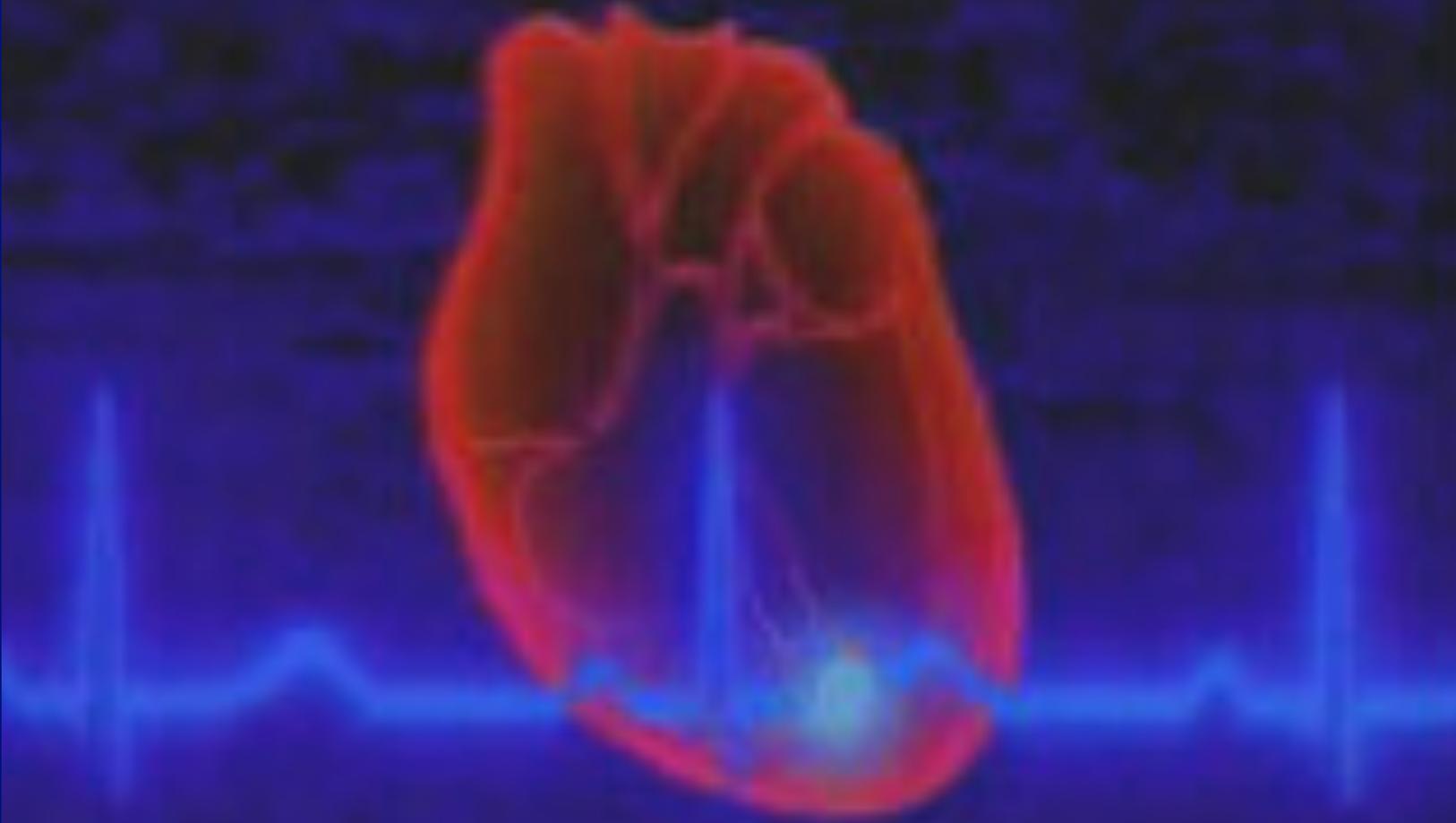


Farmaci antiaritmici



Flusso dell'attività elettrica cardiaca (potenziali d'azione)

Nodo SA



Muscolo atriale



Nodo AV



Fibre del Purkinje



Muscolo ventricol.

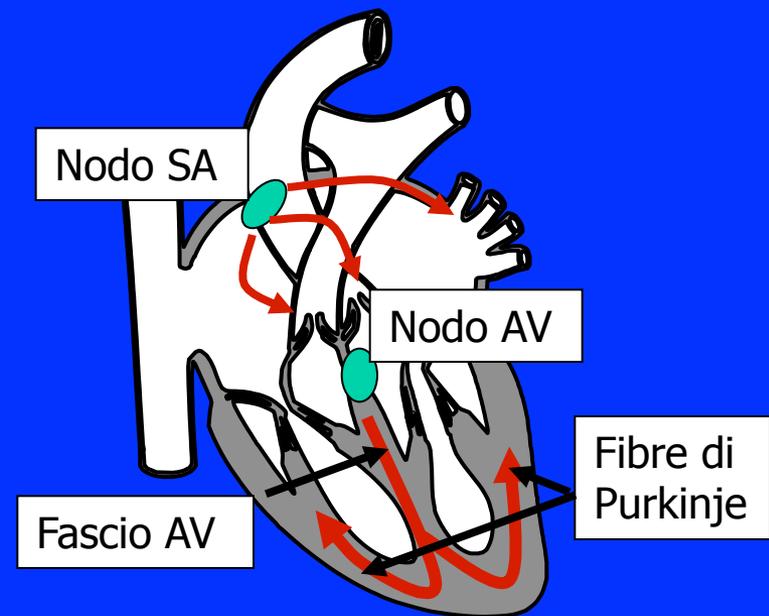
Andatura (stabilisce il ritmo cardiaco)

Contrazione

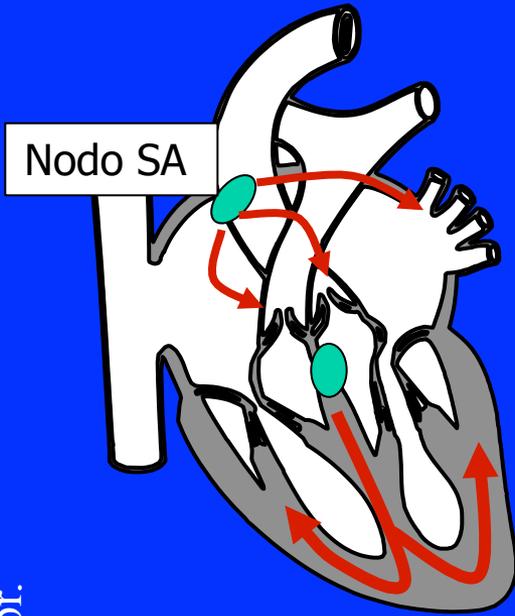
Ritardo

Rapide, distribuite uniformemente

Contrazione



Potenziale d'azione del nodo SA



È un potenziale d'azione al Ca^{2+}

Depolarizzazione lenta e Ca^{2+} -
dipendente

Ripolarizzazione K^{+} -
dipendente

Non c'è potenziale di riposo
(prepotenziale)

Potenziale di membr.
del nodo SA (mV)

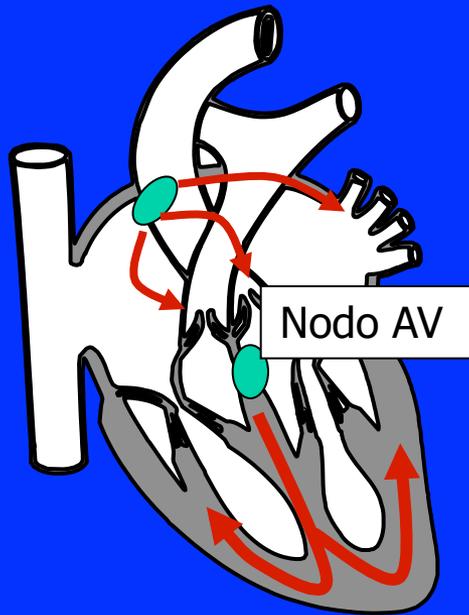
0

-50

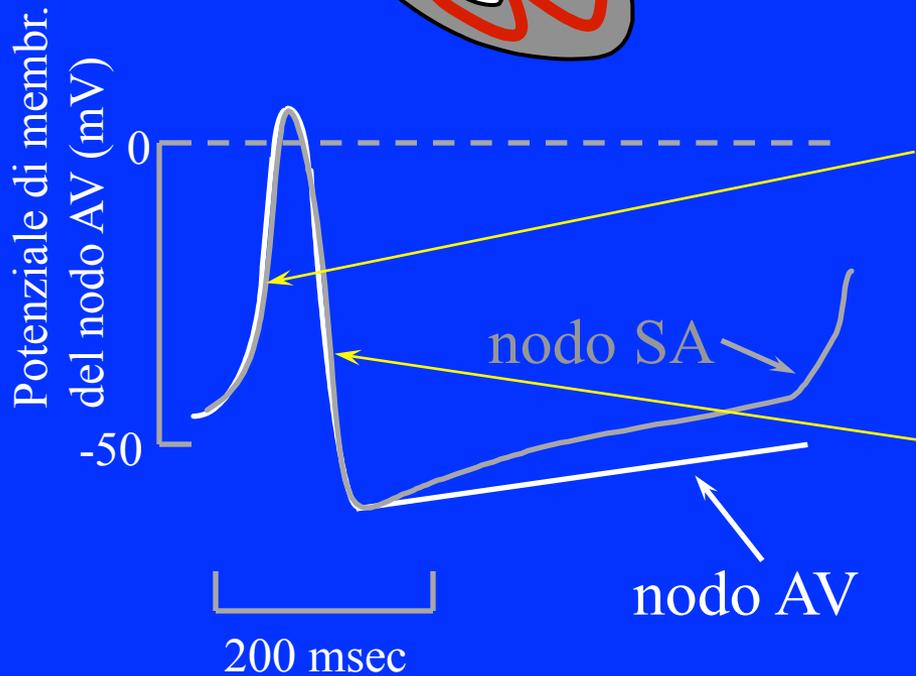
200 msec



Potenziale d'azione del nodo AV



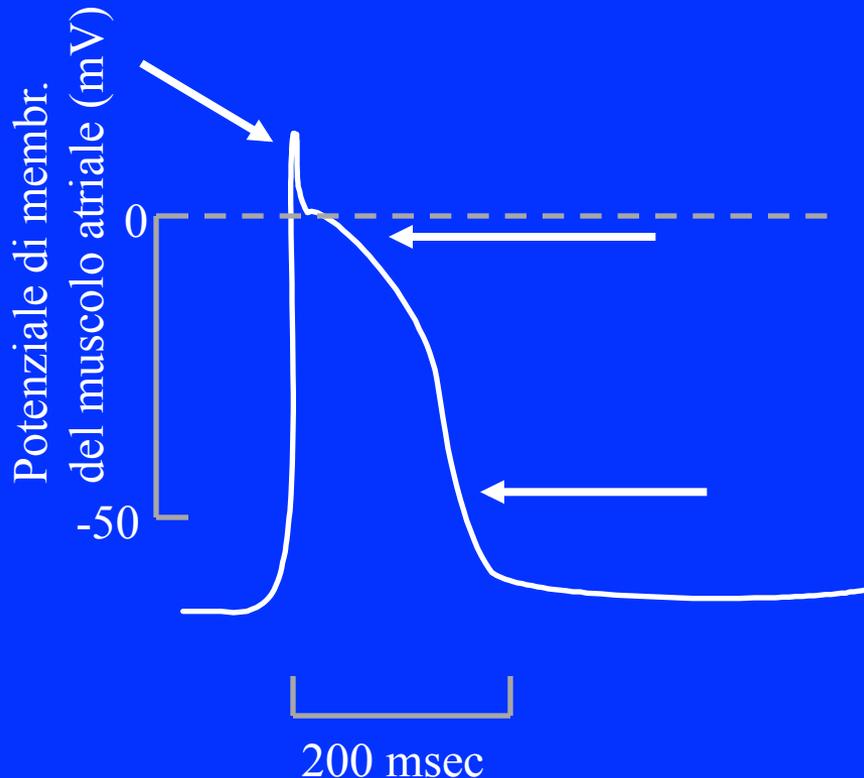
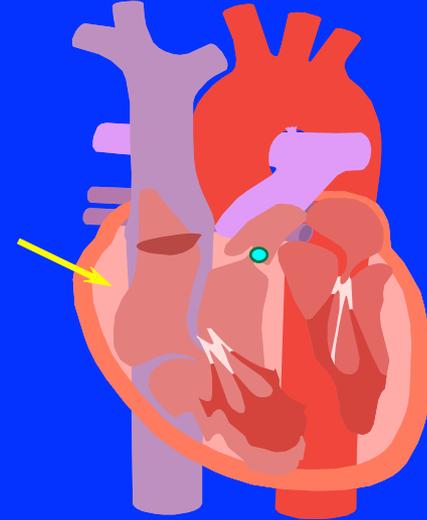
È un potenziale d'azione al Ca^{2+}



- Simile al nodo SA
- Segnaritmo latente
- Depolarizzazione lenta, Ca^{2+} -dipendente
- Conduzione lenta (ritardo)
- Ripolarizzazione K^{+} -dipendente

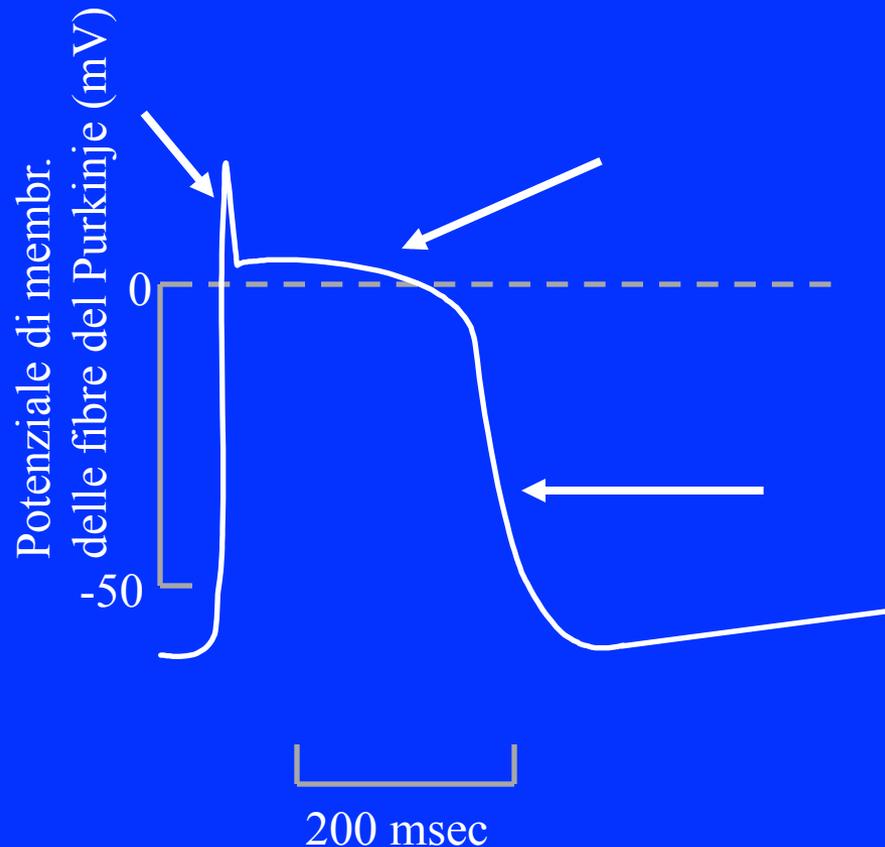
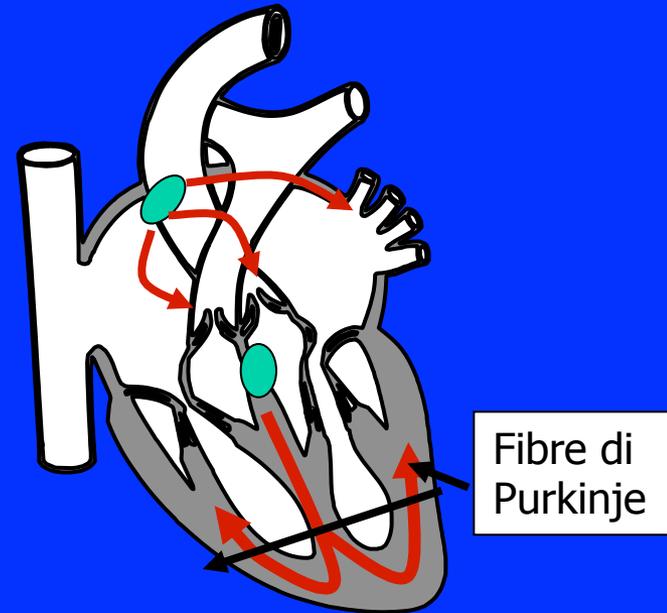
Potenziale d'azione del muscolo atriale

Muscol. atriale



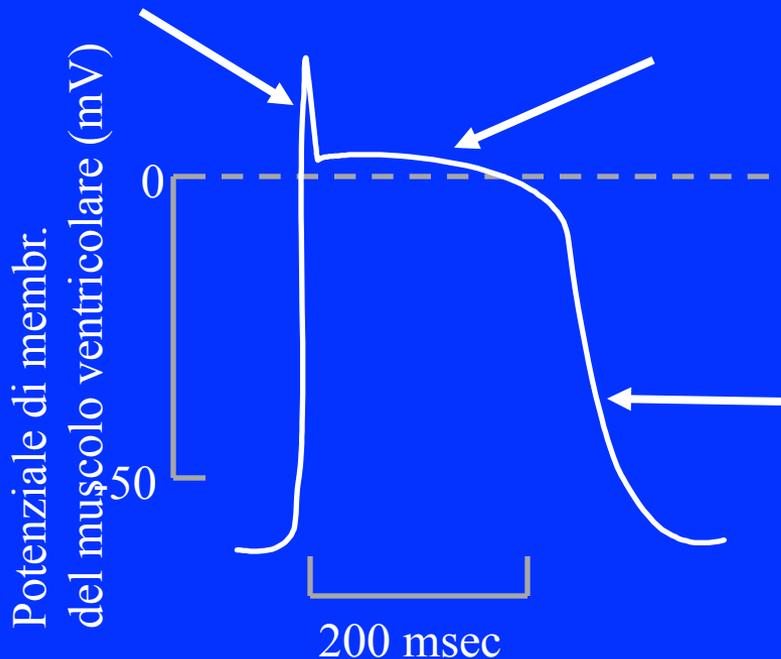
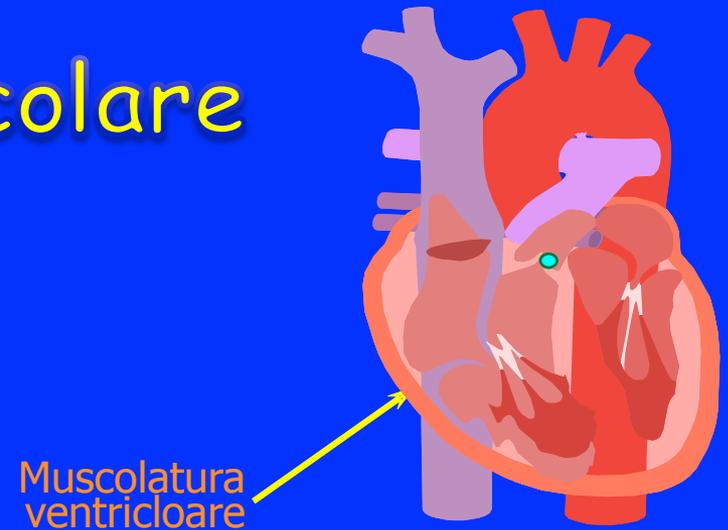
- Potenziale di riposo (-80 / -90 mV)
- Attivazione rapida, Na^+ -dipendente
- Spalla Ca^{2+} -dipendente
- Ripolarizzazione K^+ -dipendente
- Contrazione e conduzione

Potenziale d'azione delle fibre del Purkinje



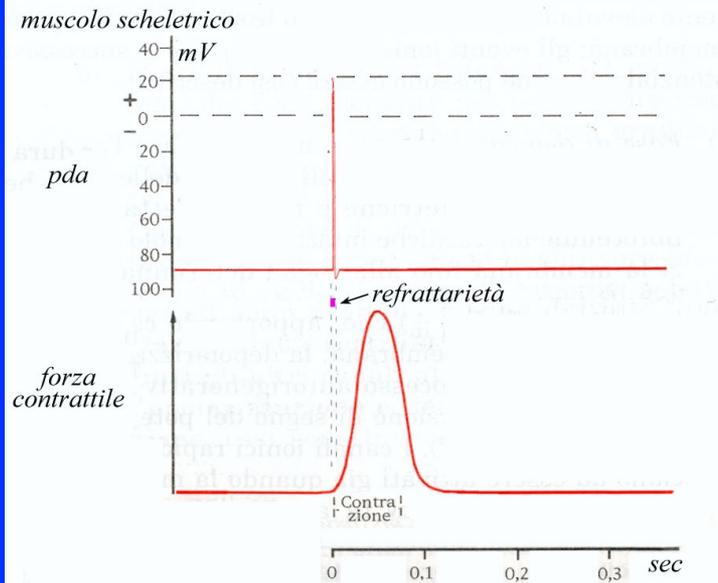
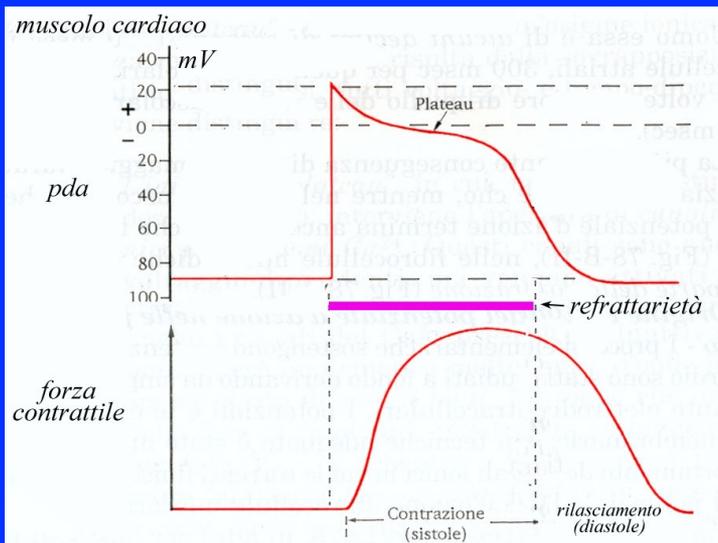
- Un altro pacemaker latente
- Attivazione rapida, Na^+ -dipendente
- Plateau Ca^{2+} -dipendente
- Ripolarizzazione K^+ -dipendente
- Conduzione rapida

PdA del muscolo ventricolare



- Potenziale di riposo (-80 / -90 mV)
- Attivazione rapida, Na^+ -dipendente
- Plateau Ca^{2+} -dipendente
- Ripolarizzazione K^+ -dipendente
- Contrazione

Il lunghissimo "plateau" del pda dei miociti ventricolari è funzionalmente importante per due buone ragioni:

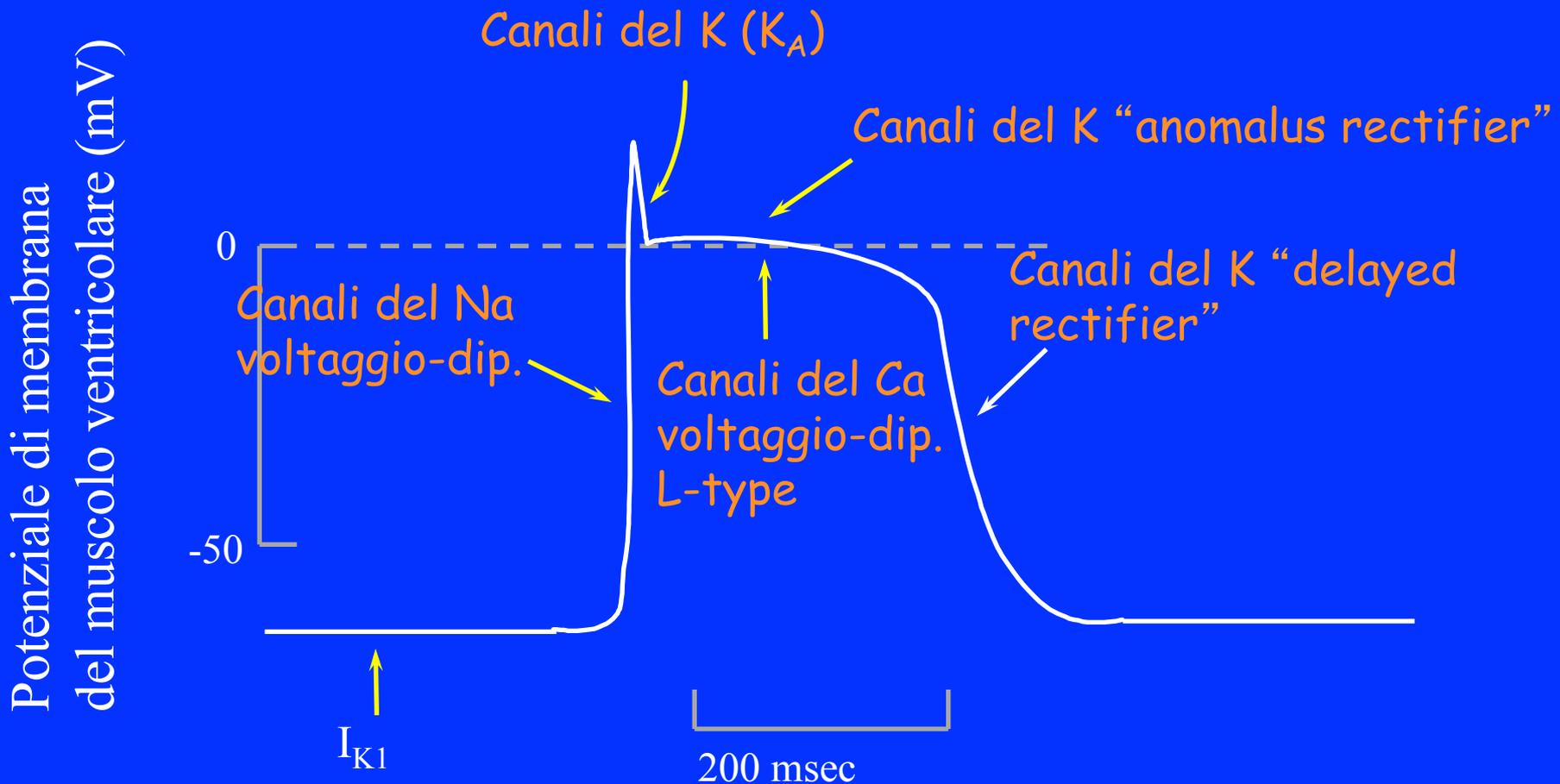


a) il Ca^{2+} che entra attraverso i canali (L) della membrana plasmatica attiverà il "Ca-activated Ca-release" del reticolo sarcoplasmatico, quindi la *contrazione del cuore*;

b) mantenendo depolarizzata la membrana, la rende *ineccitabile* per tutta la sua durata (perché mantiene *inattivati* i canali del Na^+).

In altre parole: durante il plateau, il cuore si trova in uno stato di *refrattarietà assoluta*, quindi per tutta la durata della contrazione (della *sistole*) non può essere nuovamente eccitato.

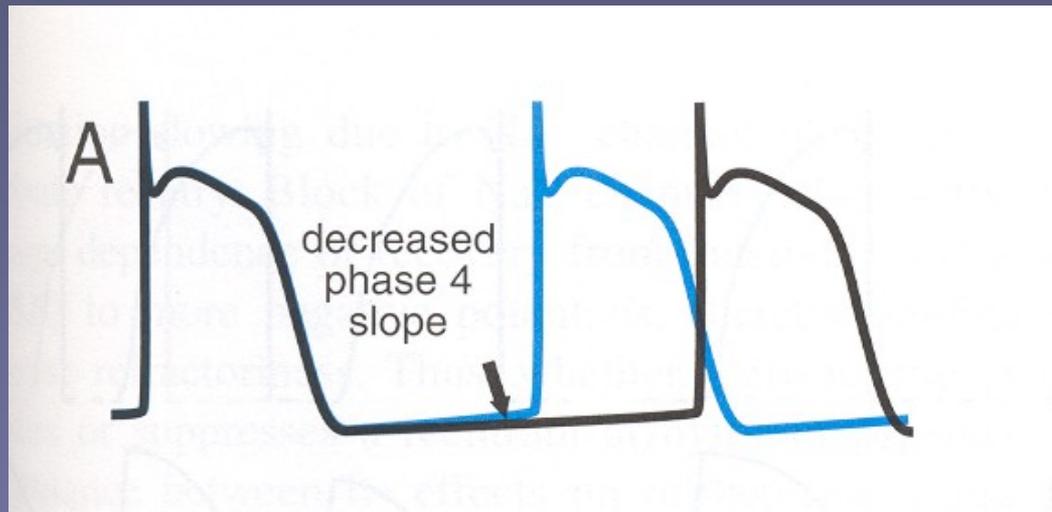
Canali ionici nei muscoli ventricolare e atriale



Nel muscolo atriale il plateau è meno pronunciato dovuto ad un diverso equilibrio tra i canali del Ca e del K voltaggio-dipendenti

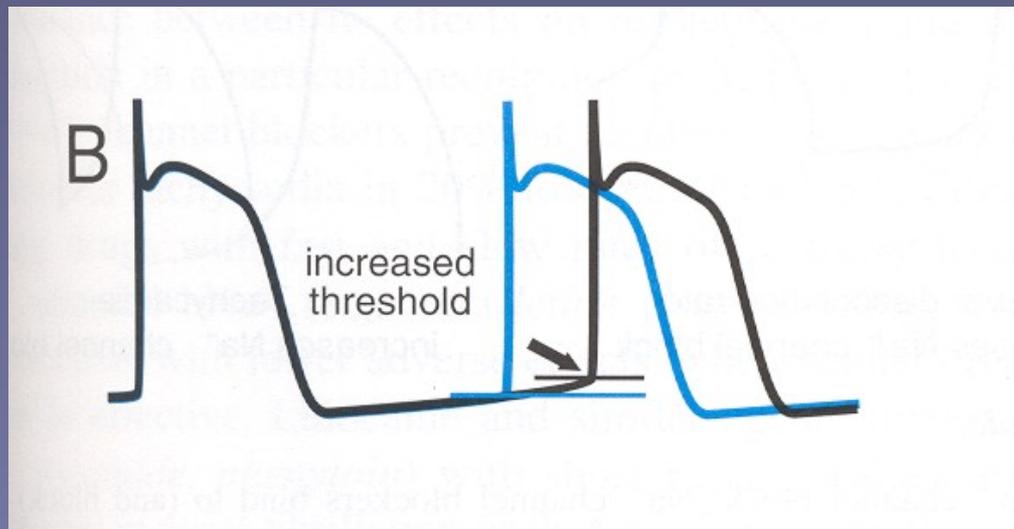
MECCANISMI CHE ABOLISCONO LE SCARICHE SPONTANEE NEI TESSUTI AUTOMATCI

1. Diminuzione della pendenza della fase 4 (depolarizzazione spontanea)



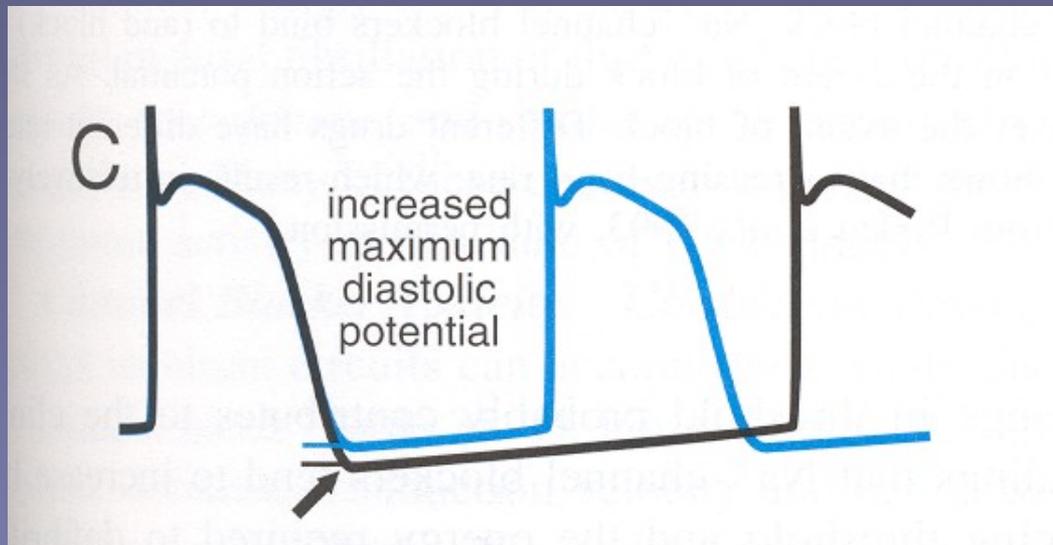
MECCANISMI CHE ABOLISCONO LE SCARICHE SPONTANEE NEI TESSUTI AUTOMATCI

1. Diminuzione della pendenza della fase 4 (depolarizzazione spontanea)
2. Innalzamento del potenziale soglia



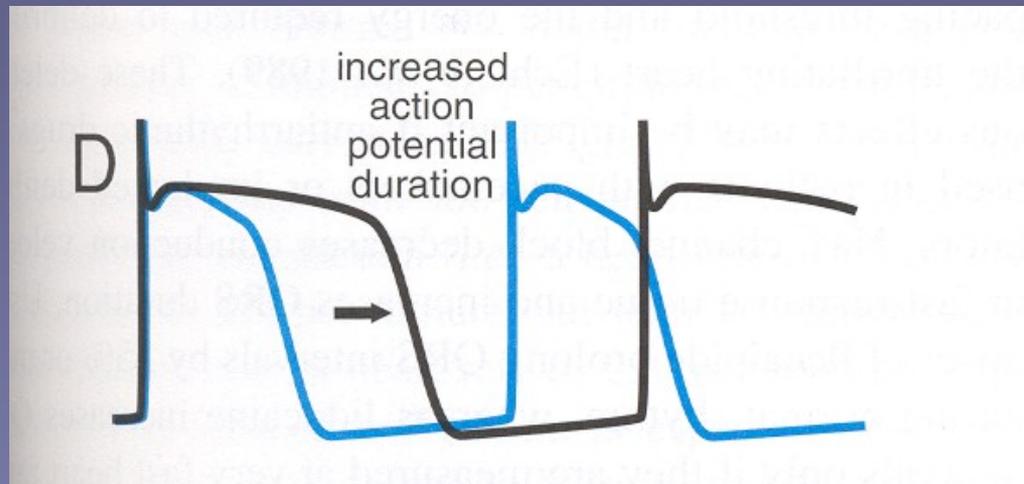
MECCANISMI CHE ABOLISCONO LE SCARICHE SPONTANEE NEI TESSUTI AUTOMATCI

1. Diminuzione della pendenza della fase 4 (depolarizzazione spontanea)
2. Innalzamento del potenziale soglia
3. Spostamento del potenziale di riposo verso valori più negativi



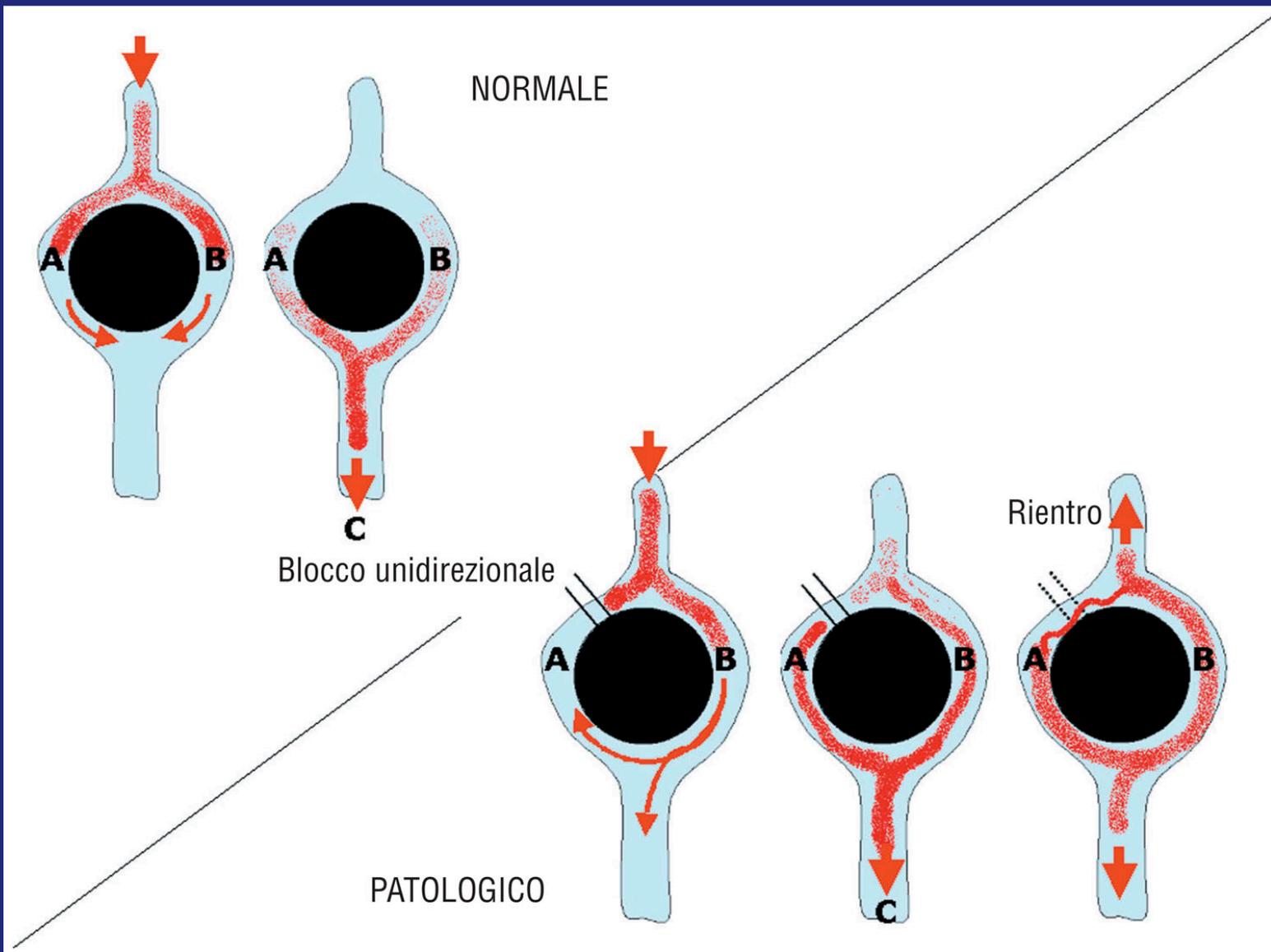
MECCANISMI CHE ABOLISCONO LE SCARICHE SPONTANEE NEI TESSUTI AUTOMATCI

1. Diminuzione della pendenza della fase 4 (depolarizzazione spontanea)
2. Innalzamento del potenziale soglia
3. Diminuzione del potenziale di riposo
4. Prolungamento della fase di ripolarizzazione



ANTIARITMICI

Schema di un circuito di rientro



CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI (secondo Vaughan-Williams)

Classe I: bloccanti dei canali del Na⁺

Classe Ia

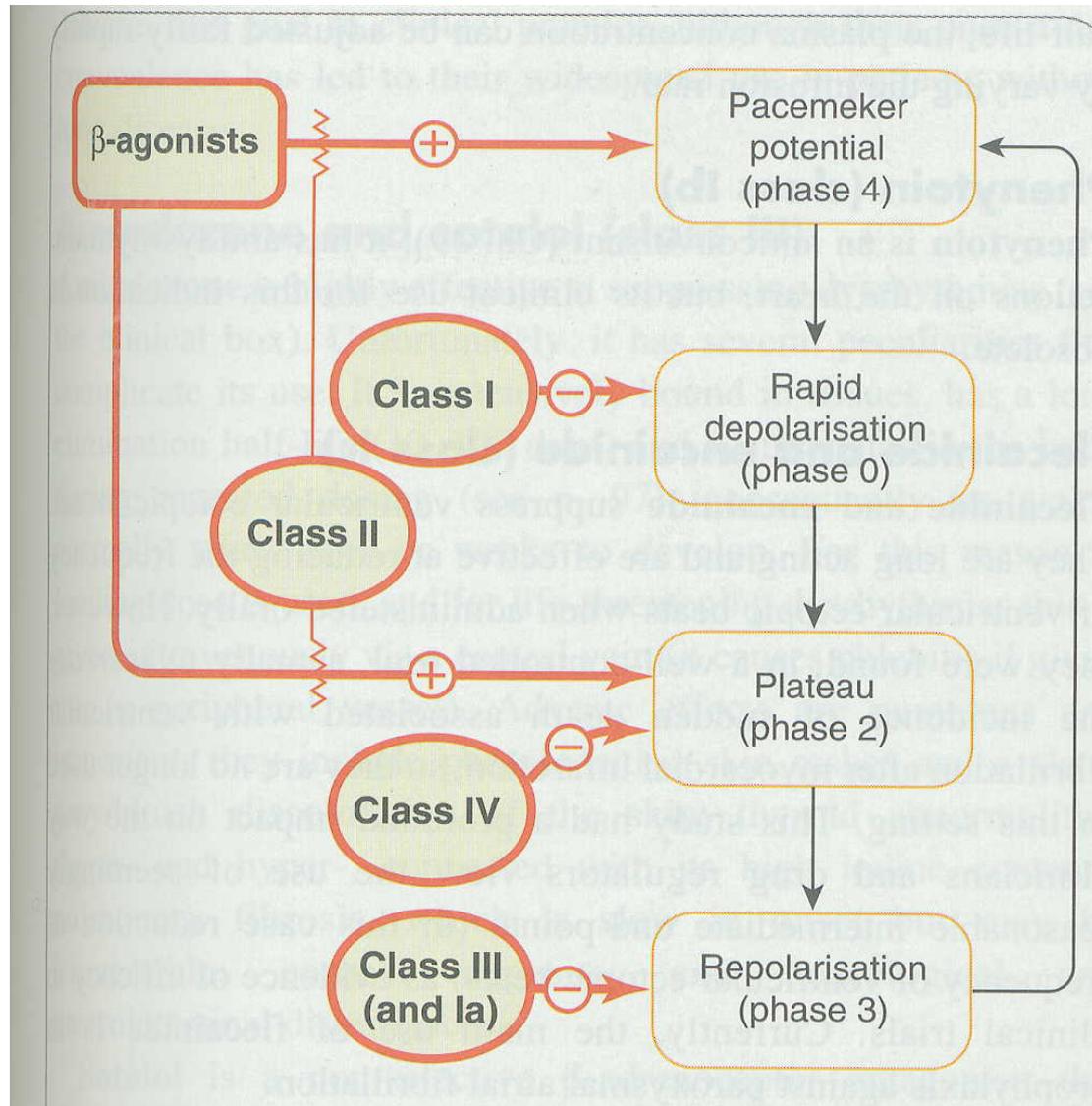
Classe Ib

Classe Ic

Classe II: β -bloccanti

Classe III: bloccanti dei canali del K⁺

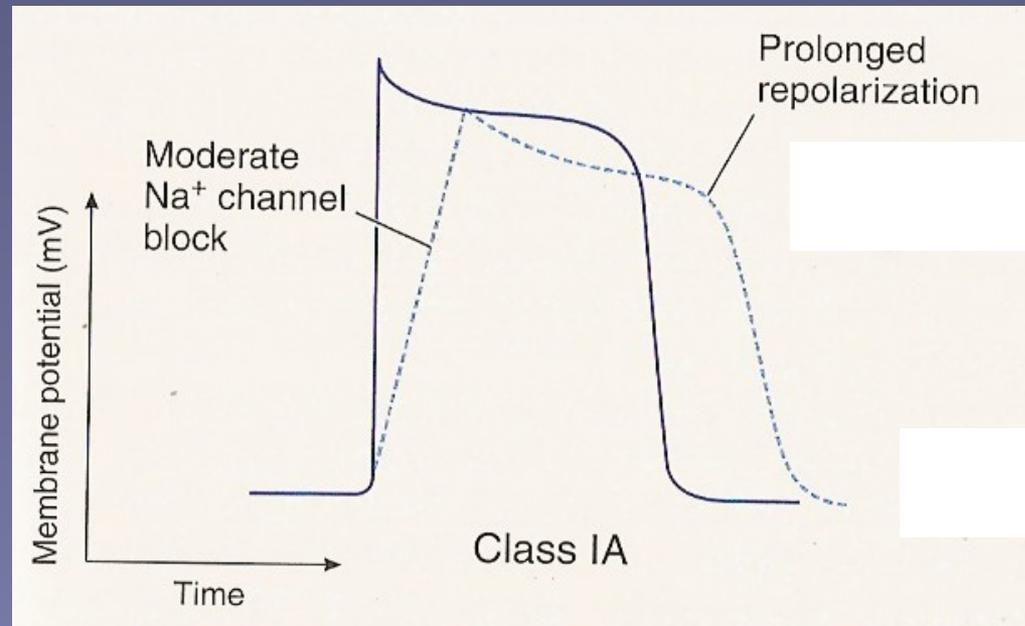
Classe IV: bloccanti dei canali Ca²⁺



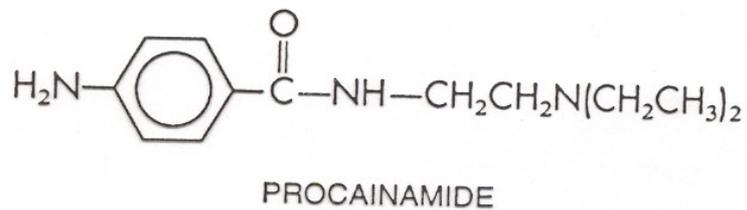
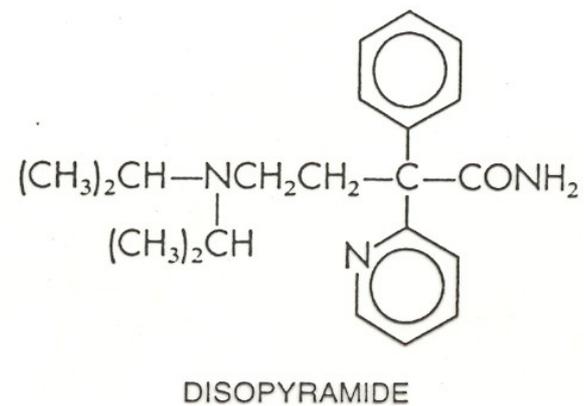
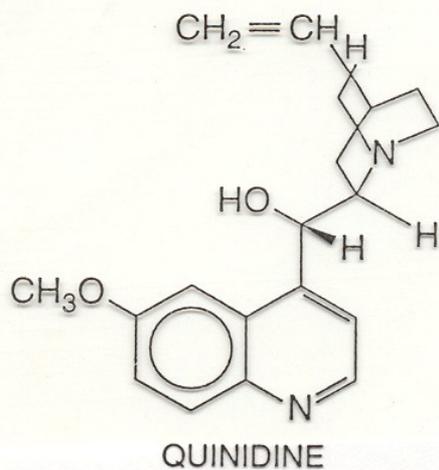
CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI (secondo Vaughan-Williams)

Classe I: bloccanti dei canali del Na^+

Classe Ia



Antiarritmici di classe Ia



Chinidina

Tossicità cardiovascolare: aritmie ventricolari; blocco SA e AV; ipotensione; insufficienza cardiaca

Altre tossicità:

- idiosincrasia ed ipersensibilità (emorragia ipoprotrombopenica in Pz trattati con warfarin e chinidina)
- Cinconismo (anoressia, nausea, vomito, diarrea, vertigini, cefalea, disturbi visivi)

USI CLINICI: tachicardia parossistica atriale e ventricolare (prevenzione sistole premature)

Chinidina

Effetto vagolitico agevola conduzione A-V. Impiego in flutter atriale porta a fibrillazione ventricolare. L'aumento del tempo di conduzione favorisce i fenomeni di rientro.

Effetto extracardiaco: effetto antivagale atropino-simile e effetto diretto vasodilatatore

Effetto su ECG:

Basse dosi= alterazioni aspecifiche onda T

Alte dosi= prolungamento PQ e allargamento QRS

Procainamide

Effetto simile a quello della chinidina).

Effetto extracardiaco: ipotensione e deboli azioni sul SNC

Tossicità: in genere ben tollerata, alcune volte (anoressia, nausea, vomito, rossori cutanei, depressione mentale, agranulocitosi)

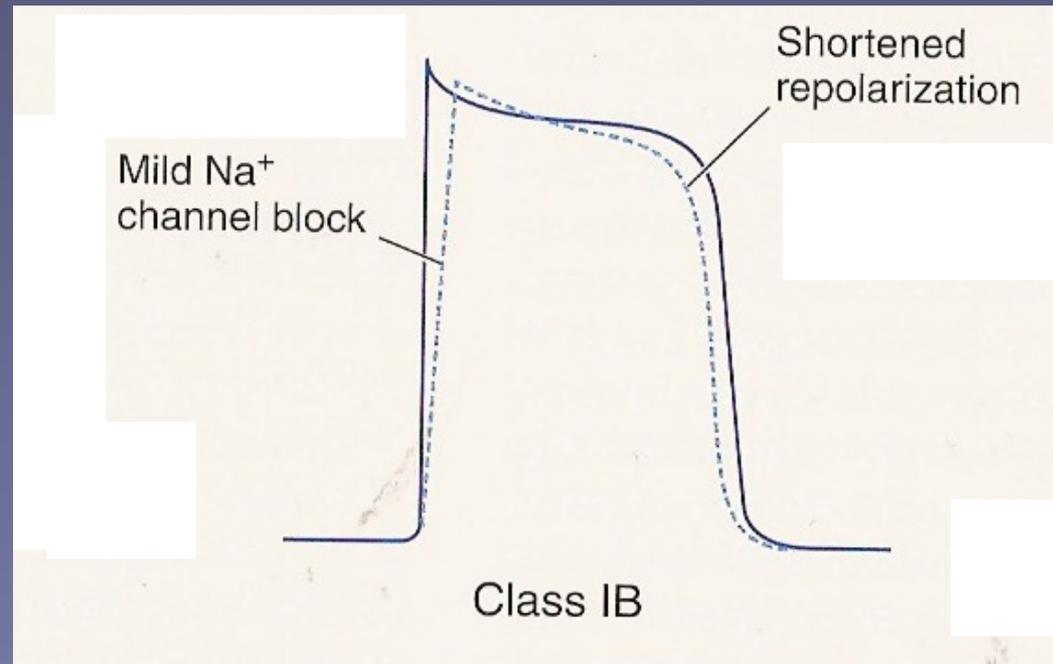
USO terapeutico: farmaco intercambiabile con chinidina (aritmie ventricolari, aritmie parossistiche atriali)

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI (secondo Vaughan-Williams)

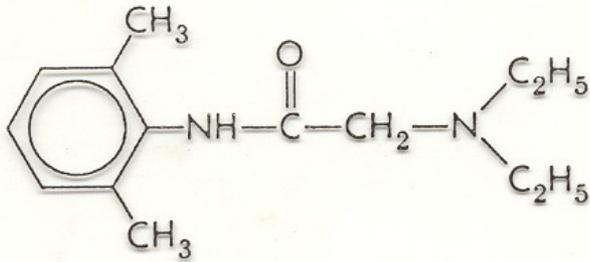
Classe I: bloccanti dei canali del Na^+

Classe Ia

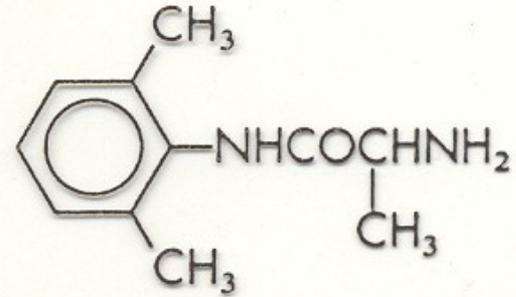
Classe Ib



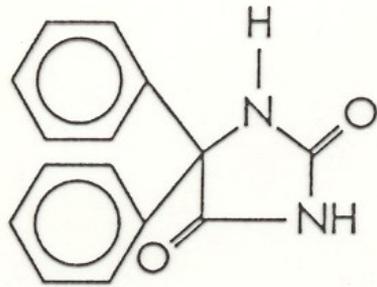
Antiarritmici di classe Ib



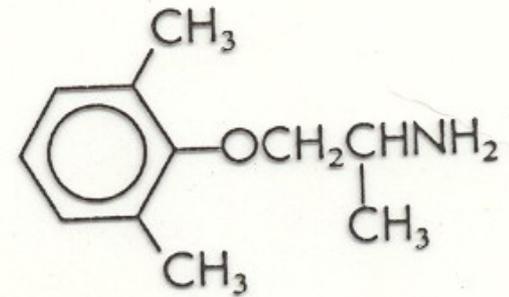
LIDOCAINE



TOCAINIDE



PHENYTOIN



MEXILETINE

Difenilidantoina

Diminuisce automatismo cardiaco con effetti opposti a quelli di chinidina e procainamide sulla durata del PA e sulla velocità di conduzione.

A livello cardiaco: aumento responsività di membrana, diminuzione PA e PR riducono velocità di conduzione e diminuiscono fenomeni di rientro

A livello extracardiaco: effetto ipotensivo (minore che con chinidina)

USO terapeutico

Tachicardia parossistica atriale (specie se dovuta a digitale)

Aritmie ectopiche ventricolari

Lidocaina

Deprime automatismo delle fibre del Purkinje (forse anche aumento conduttanza a K), diminuzione durata PA (PR in particolare). Azione inotropica negativa (minore che con procainamide che l'aveva minore che con chinidina)

Tossicità:

- Collasso cardiocircolatorio per vasodilatazione periferica; blocco SA se assieme a chinidina; accelerazione ritmo ventricolare se in flutter atriale
- Su SNC: convulsioni, disorientamento, sudorazione, euforia

USO terapeutico

Aritmie ventricolari postinfarto

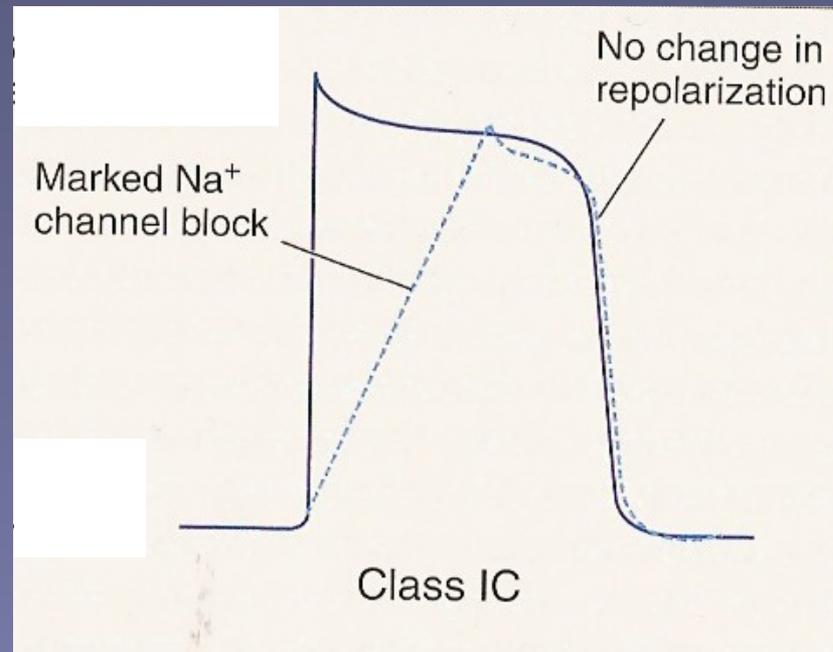
CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI (secondo Vaughan-Williams)

Classe I: bloccanti dei canali del Na^+

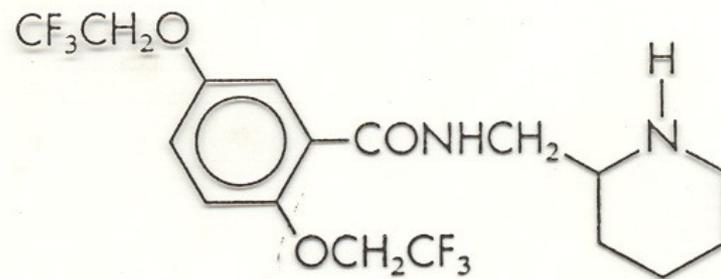
Classe Ia

Classe Ib

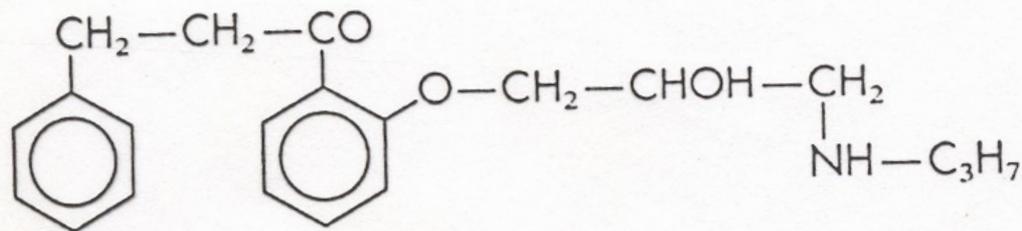
Classe Ic



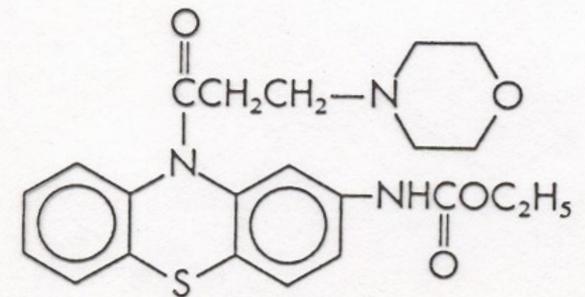
Antiarritmici di classe Ic



FLECAINIDE



PROPAFENONE



MORICIZINE

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI (secondo Vaughan-Williams)

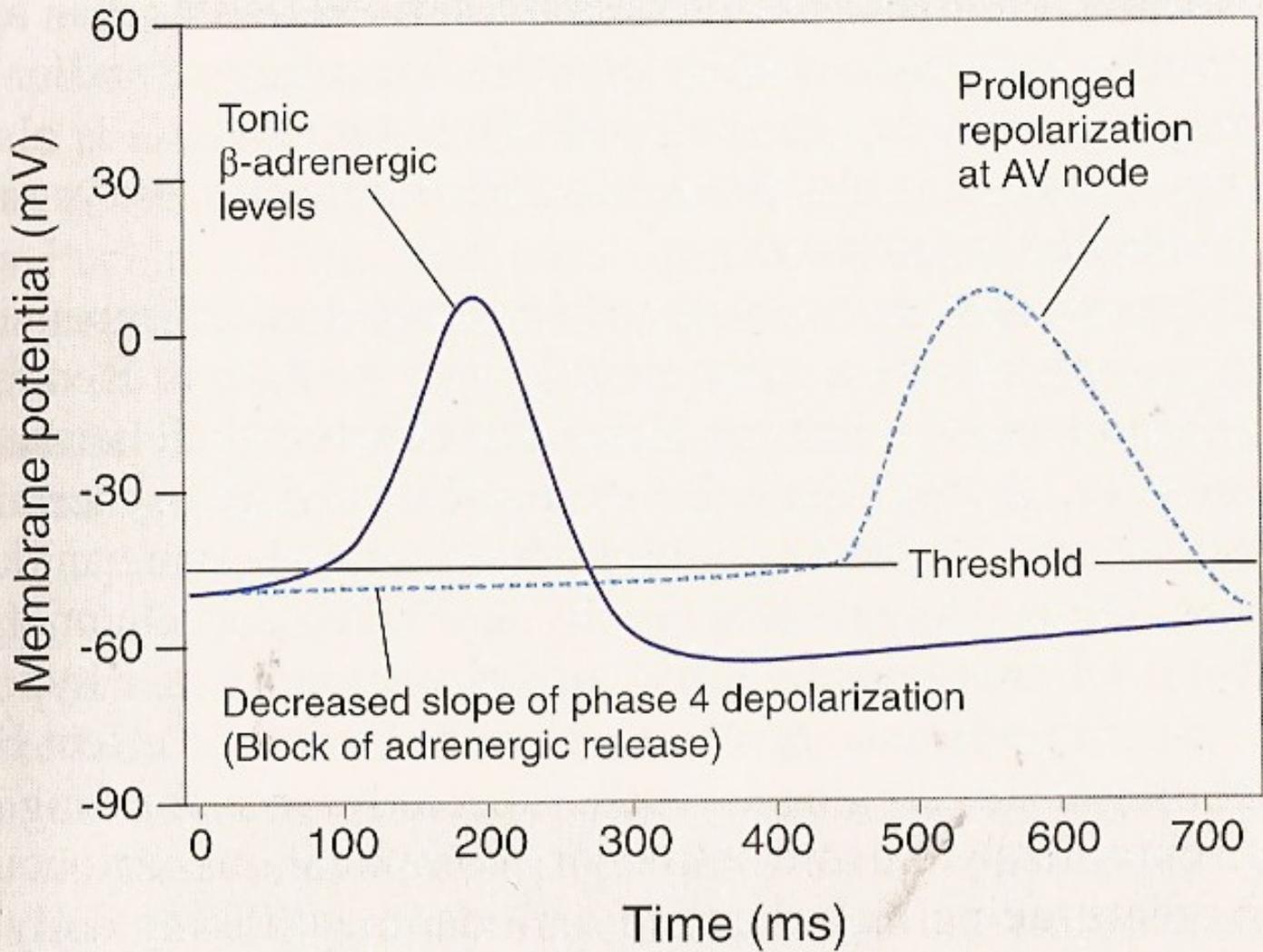
Classe I: bloccanti dei canali del Na⁺

Classe Ia

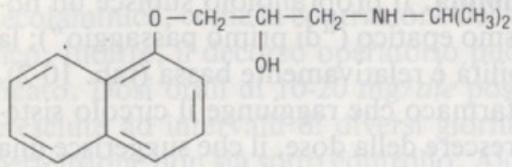
Classe Ib

Classe Ic

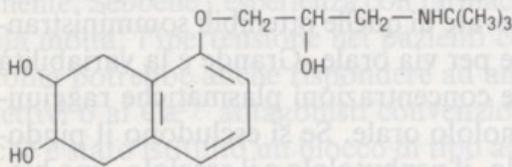
Classe II: β -bloccanti



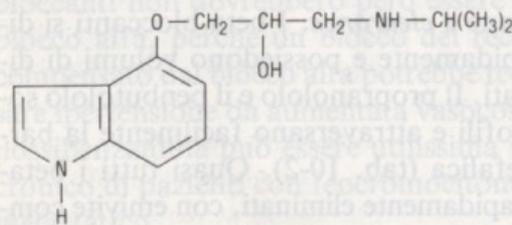
STRUTTURA DEI PRINCIPALI β -BLOCCANTI



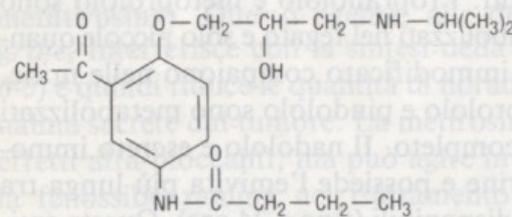
Propranololo



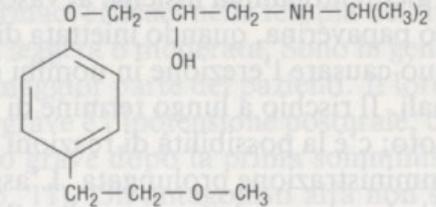
Nadololo



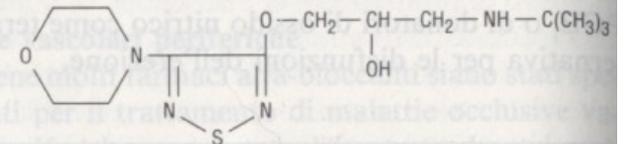
Pindololo



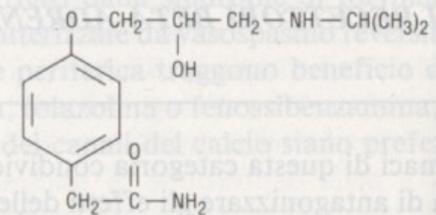
Acebutololo



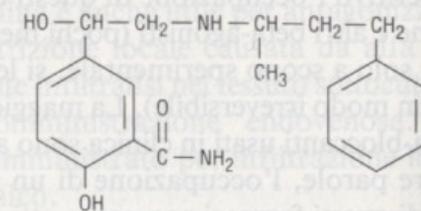
Metoprololo



Timololo



Atenololo



Labetalolo

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI (secondo Vaughan-Williams)

Classe I: bloccanti dei canali del Na⁺

Classe Ia

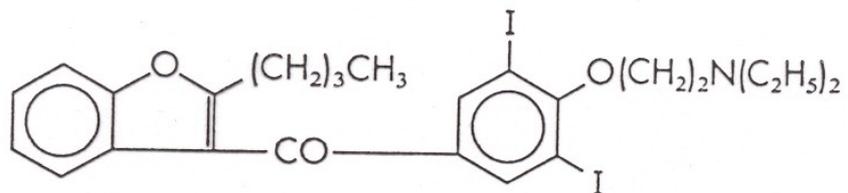
Classe Ib

Classe Ic

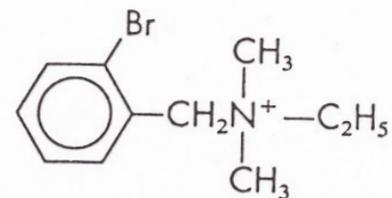
Classe II: β -bloccanti

Classe III: bloccanti dei canali del K⁺

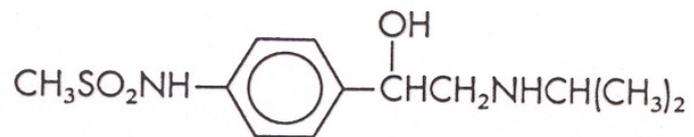
Antiarritmici di classe III



AMIODARONE



BRETYLIUM



SOTALOL

Classe III

Prolungamento potenziale d'azione e della refrattarietà:

Bretilio

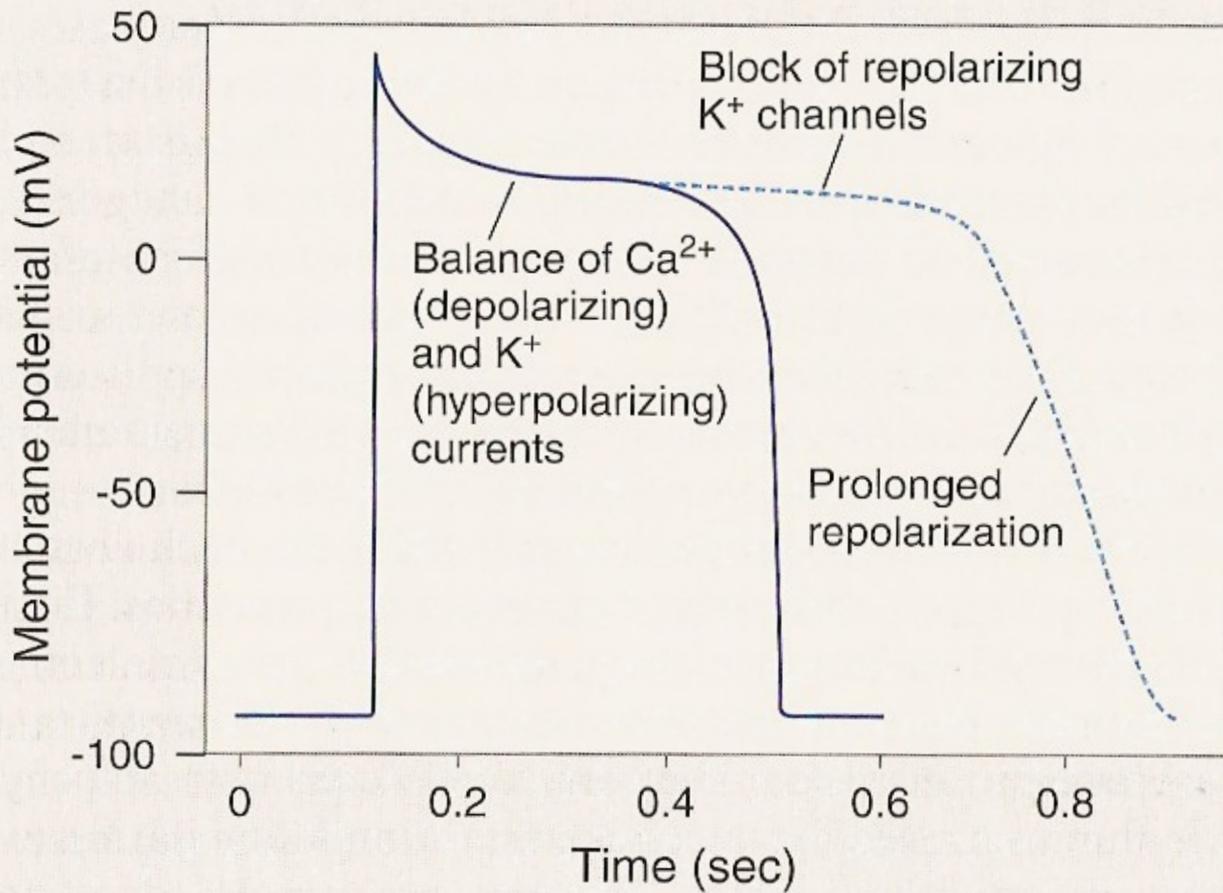
Amiodarone, Sotalolo

Classe IV

Blocco ingresso Ca^{+2} e pendenza fase 4:

Verapamil

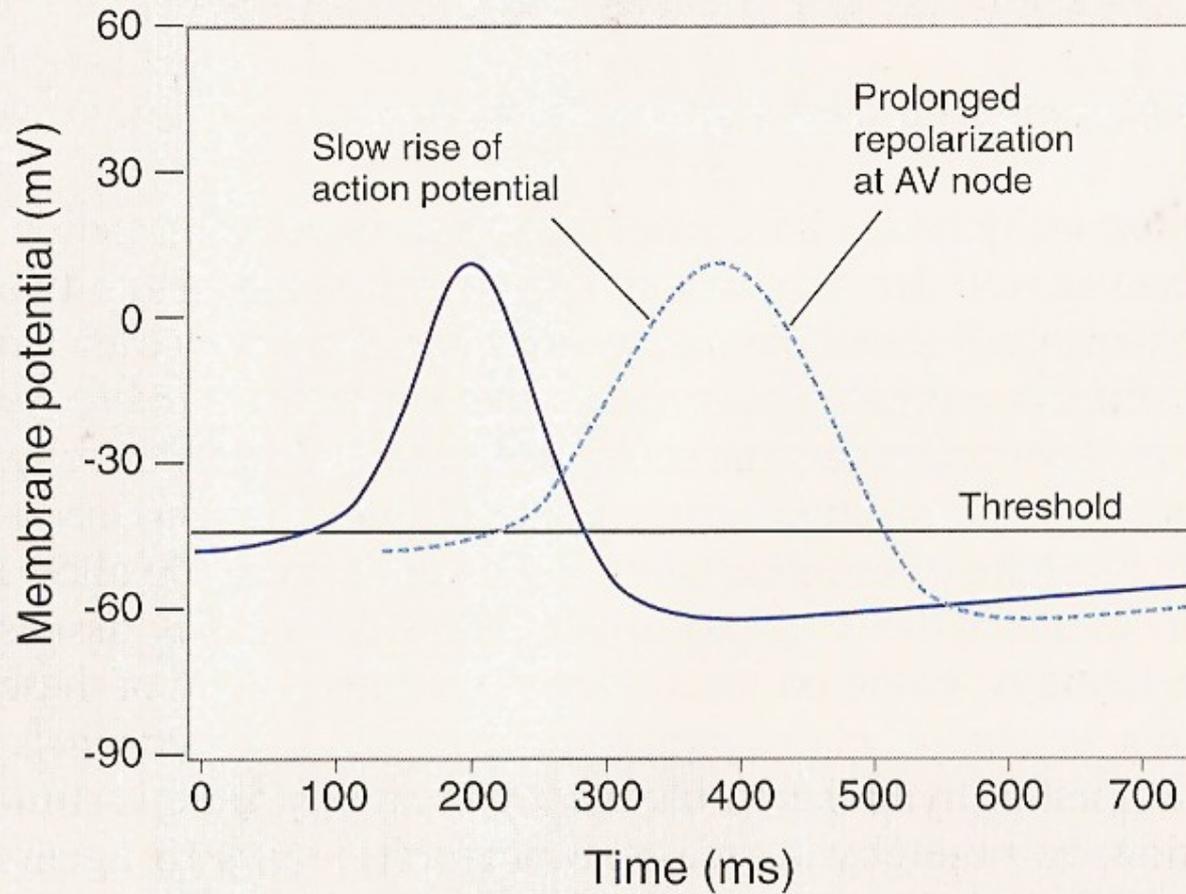
Diltiazem



I farmaci che agiscono bloccando i canali del K^+ producono un prolungamento del potenziale d'azione. L'aumento di quest'ultimo porta ad un aumento della refrattarietà, un effetto efficace nel trattamento delle aritmie da rientro. Sperimentalmente il blocco dei canali del K^+ producono una serie di effetti favorevoli: l'utilizzo di minore energia per la defibrillazione elettrica, l'inibizione delle fibrillazioni ventricolari in seguito ad ischemia e l'aumento della contrattilità.

Il prototipo di questa classe di farmaci è il Bretilio.

Il **Bretilio tosilato** è un sale ammonico quaternario, inizialmente sviluppato per uso antiipertensivo. Il suo impiego come antiaritmico è limitato alle situazioni di emergenza potenzialmente fatali e nelle quali si sono dimostrate inefficaci sia la Lidocaina che la Chinidina. Generalmente il Bretilio è usato soltanto nelle unità di terapia intensiva. Il farmaco può essere somministrato sia per via endovenosa che intramuscolare ed è eliminato nelle urine in gran parte non modificato: l'emivita è di circa 10 ore. I maggiori effetti sfavorevoli associati a questo farmaco sono dati da ipotensione, compresa quella ortostatica.



I calcio bloccanti provocano un'inibizione dell'afflusso di ioni Ca^{++} nella cellula, sia agendo sulla stabilizzazione di questi ioni di membrana, che bloccando il canale lento del Ca^{++} . La concentrazione extracellulare di Ca^{++} è elevata, circa 10.000 volte più di quella intracellulare. Tale gradiente è mantenuto dalle pompe di membrana. L'inibizione dell'afflusso di Ca^{++} porta ad una diminuzione di Ca^{++} nel citoplasma, quindi ad una diminuzione della funzionalità del sistema contrattile, ad un abbassamento del tono muscolare ed una diminuzione della contrattilità cardiaca (effetto inotropo). L'azione sul cuore è dunque duplice:

- Un'azione diretta dovuta alla diminuzione del consumo di ossigeno ed alla dilatazione delle coronarie;
- Un'azione indiretta dovuta allo sgravio delle resistenze periferiche per vasodilatazione arteriosa.

I calcio bloccanti più noti sono il Verapamil e il Diltiazem

Il **Verapamil** riduce il fabbisogno di ossigeno per effetto inotropo e cronotropo negativo; diminuisce l'attività elettrica del nodo atrioventricolare (regola l'influsso di ioni calcio e aumenta il periodo refrattario del potenziale d'azione). Il verapamil viene utilizzato nel trattamento dell'angina, nel trattamento dell'ipertensione, nella prevenzione secondaria dell'infarto miocardico.

Il **Diltiazem** aumenta la funzionalità sistolica e diastolica del ventricolo sinistro in caso di coronaropatia.

Deprime l'automatismo del nodo S-A e la conduzione del nodo A-V. Allunga, quindi, il tempo di conduzione atrioventricolare e il periodo refrattario funzionale del nodo A-V con conseguente bradicardia.

Gli effetti elettrofisiologici del diltiazem lo rendono un ottimo farmaco per il controllo e/o la conversione delle aritmie sopraventricolari.