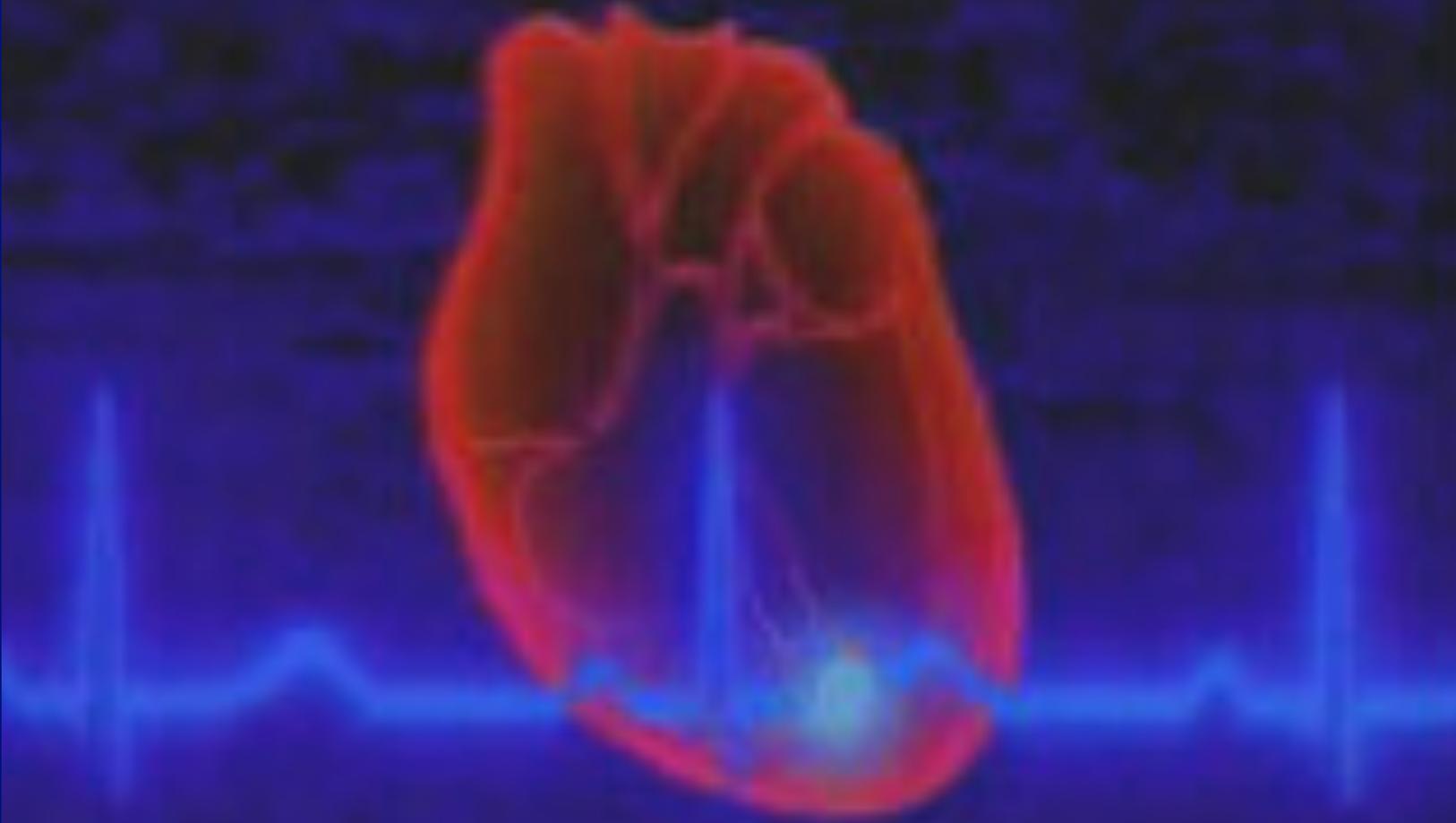


# Farmaci antiaritmici



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

Nodo SA



Muscolo atriale



Nodo AV



Fibre del Purkinje



Muscolo ventricol.

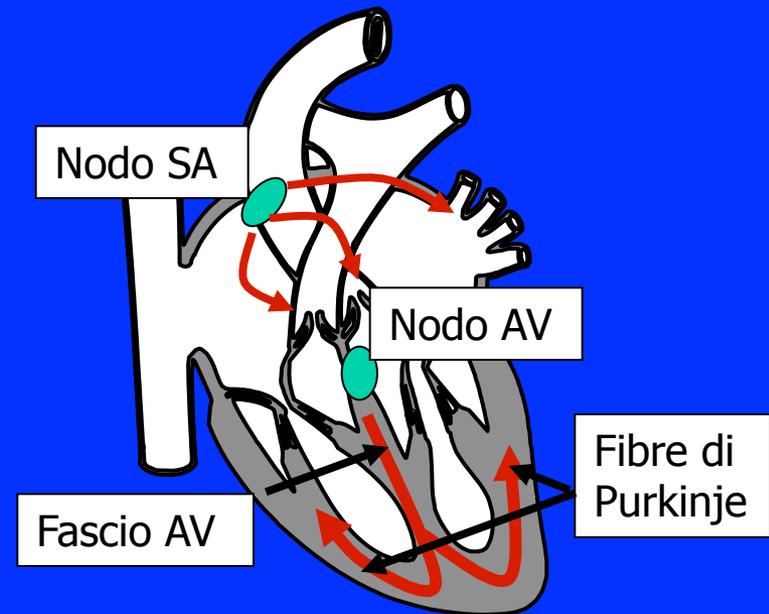
*Andatura (stabilisce il ritmo cardiaco)*

*Contrazione*

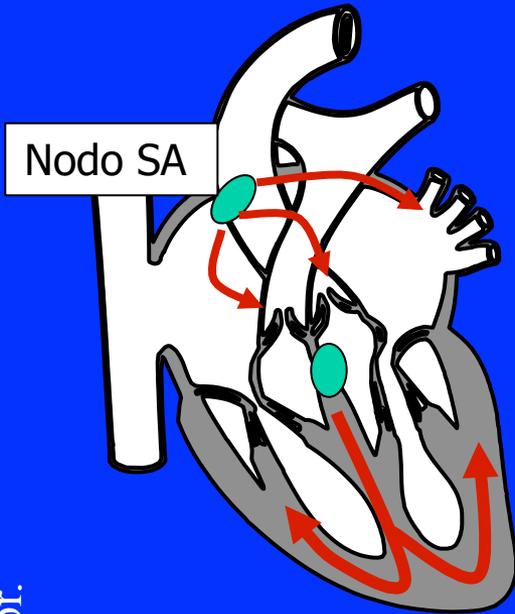
*Ritardo*

*Rapide, distribuite uniformemente*

*Contrazione*



# Potenziale d'azione del nodo SA



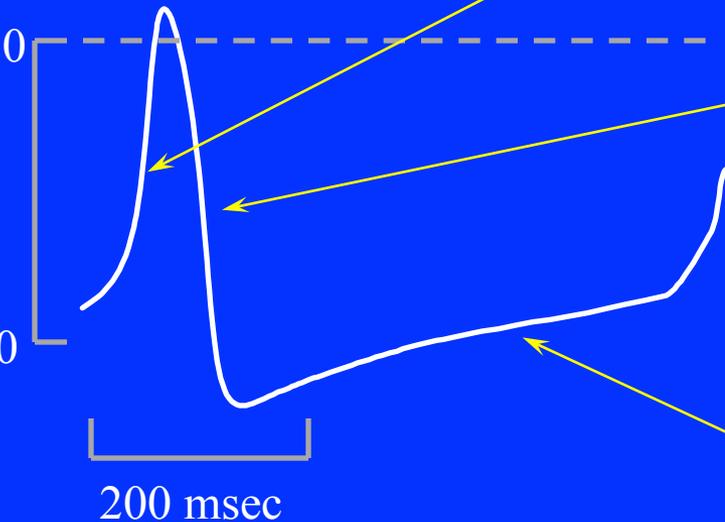
È un potenziale d'azione al  $\text{Ca}^{2+}$

Depolarizzazione lenta e  $\text{Ca}^{2+}$ -dipendente

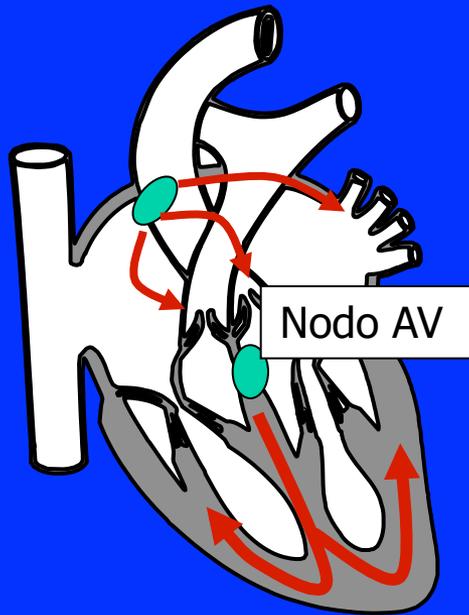
Ripolarizzazione  $\text{K}^{+}$ -dipendente

Non c'è potenziale di riposo (prepotenziale)

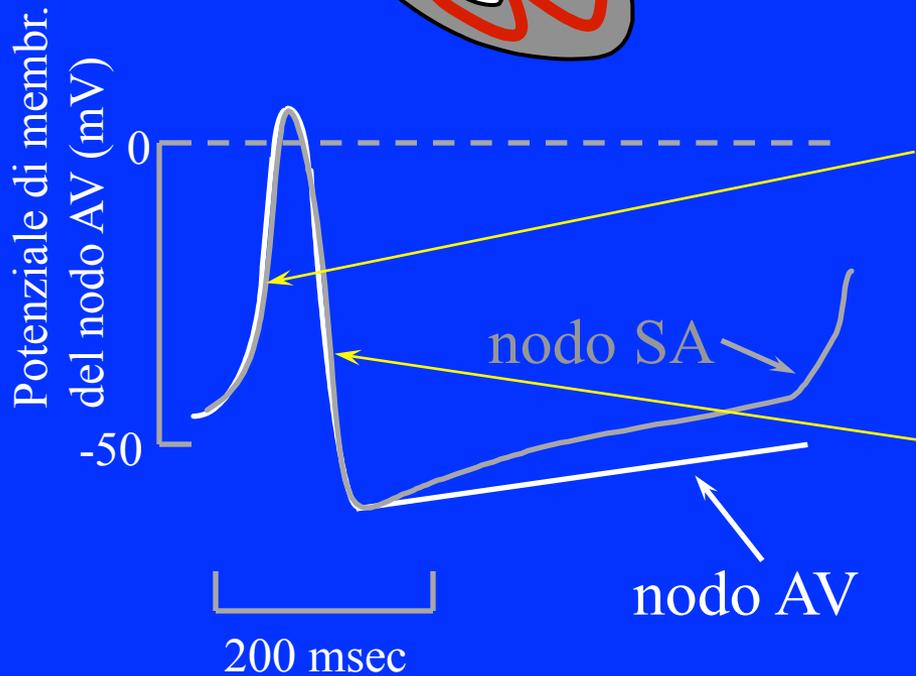
Potenziale di membr.  
del nodo SA (mV)



# Potenziale d'azione del nodo AV



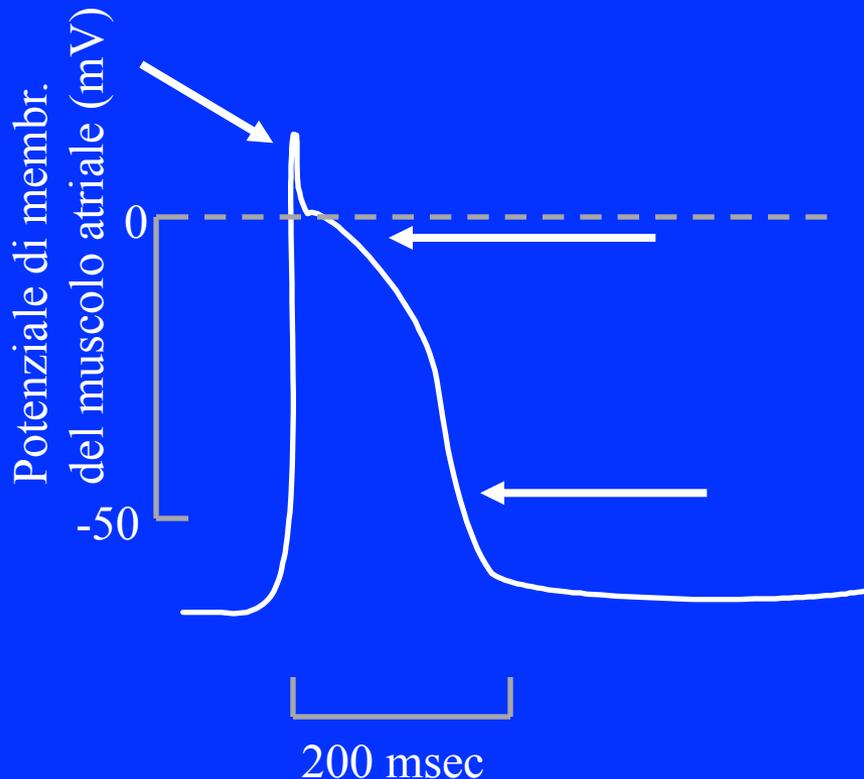
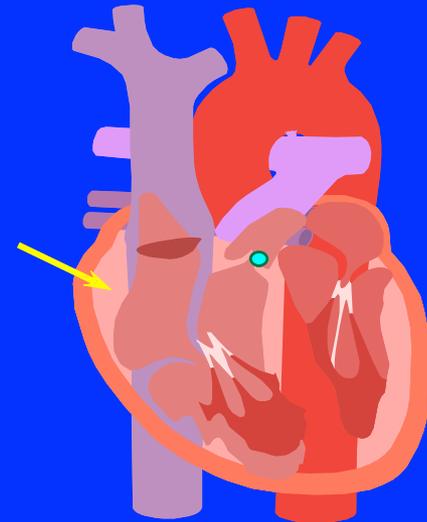
È un potenziale d'azione al  $\text{Ca}^{2+}$



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

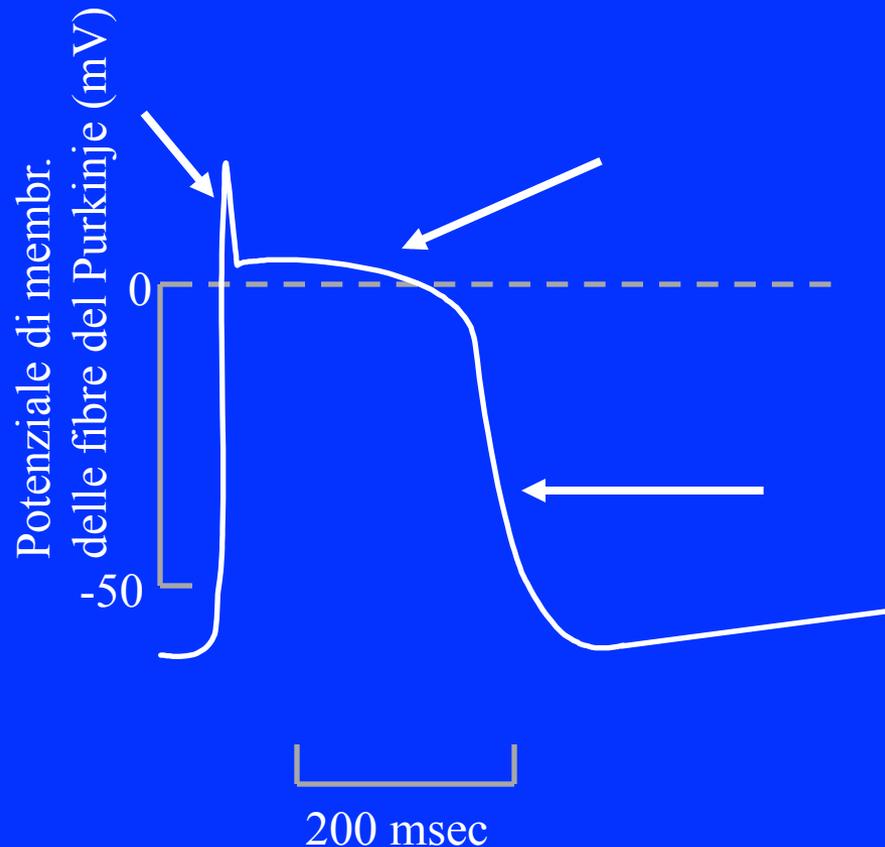
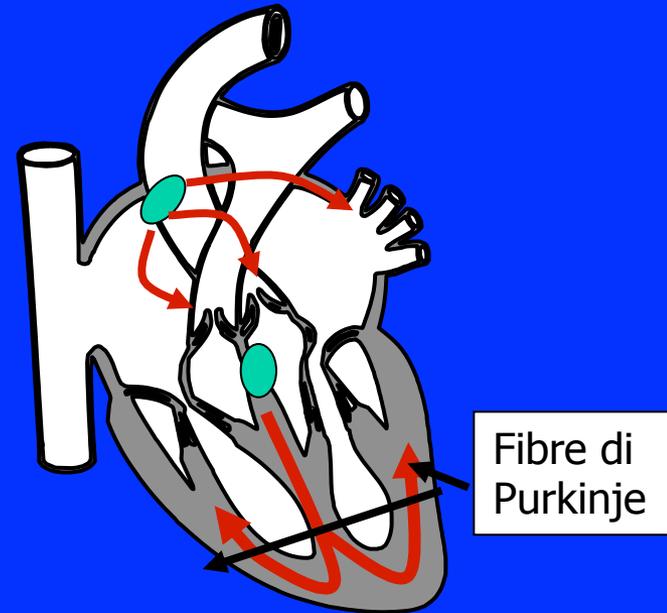
# Potenziale d'azione del muscolo atriale

Muscol. atriale



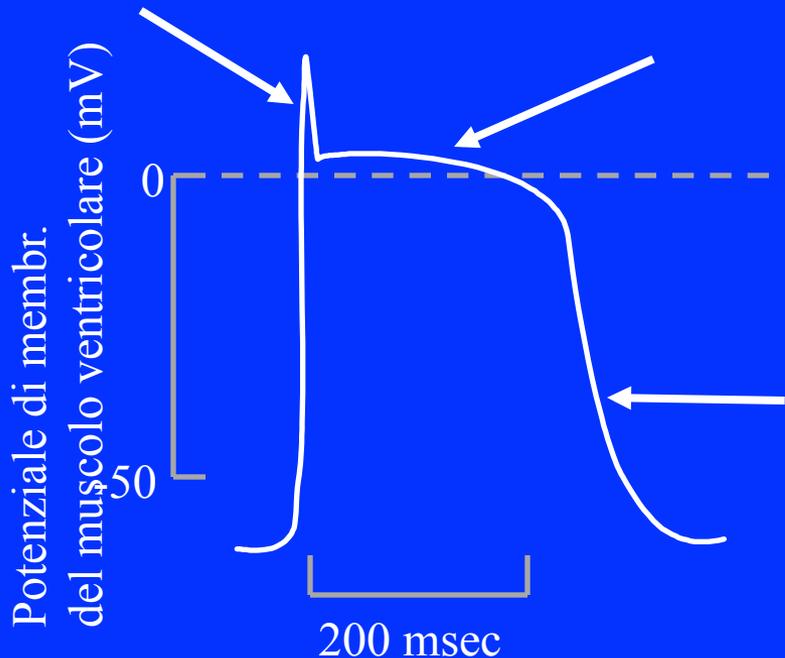
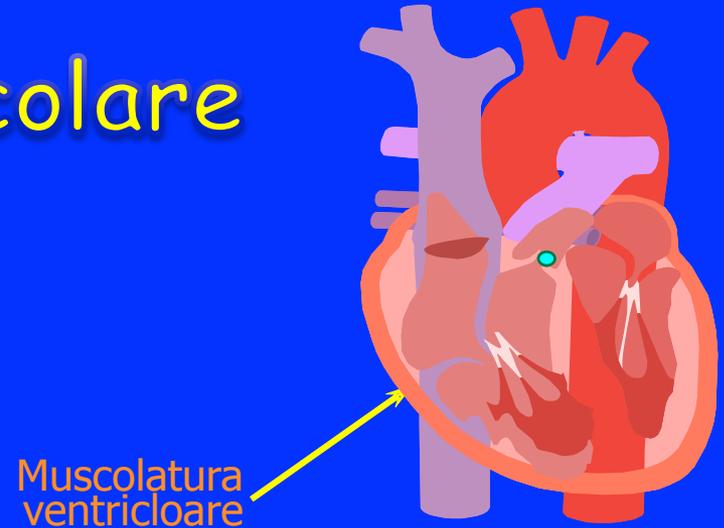
- Potenziale di riposo (-80 / -90 mV)
- Attivazione rapida,  $\text{Na}^+$ -dipendente
- Spalla  $\text{Ca}^{2+}$ -dipendente
- Ripolarizzazione  $\text{K}^+$ -dipendente
- Contrazione e conduzione

# Potenziale d'azione delle fibre del Purkinje



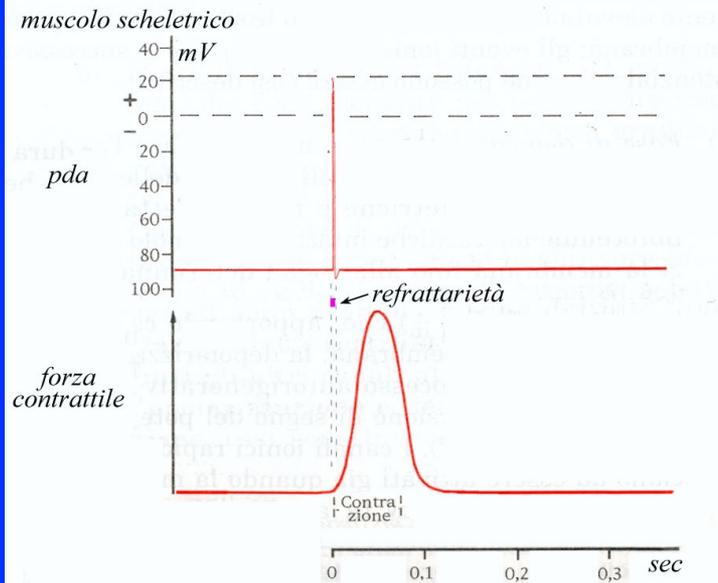
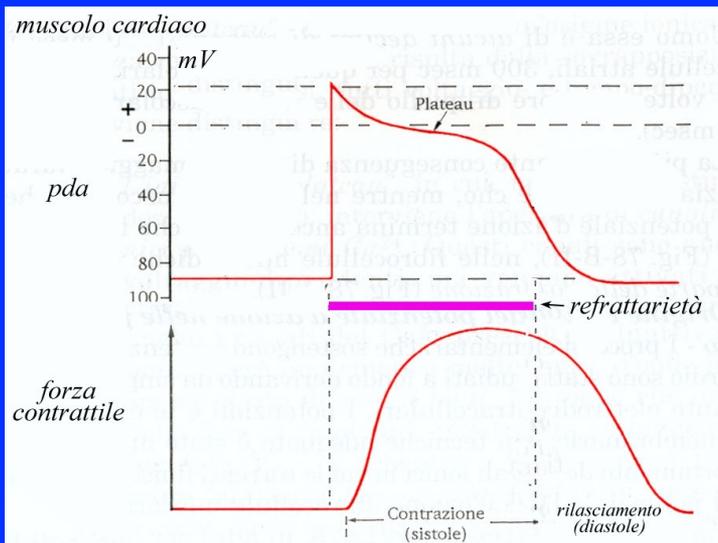
- Un altro pacemaker latente
- Attivazione rapida,  $\text{Na}^+$ -dipendente
- Plateau  $\text{Ca}^{2+}$ -dipendente
- Ripolarizzazione  $\text{K}^+$ -dipendente
- Conduzione rapida

# PdA del muscolo ventricolare



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

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

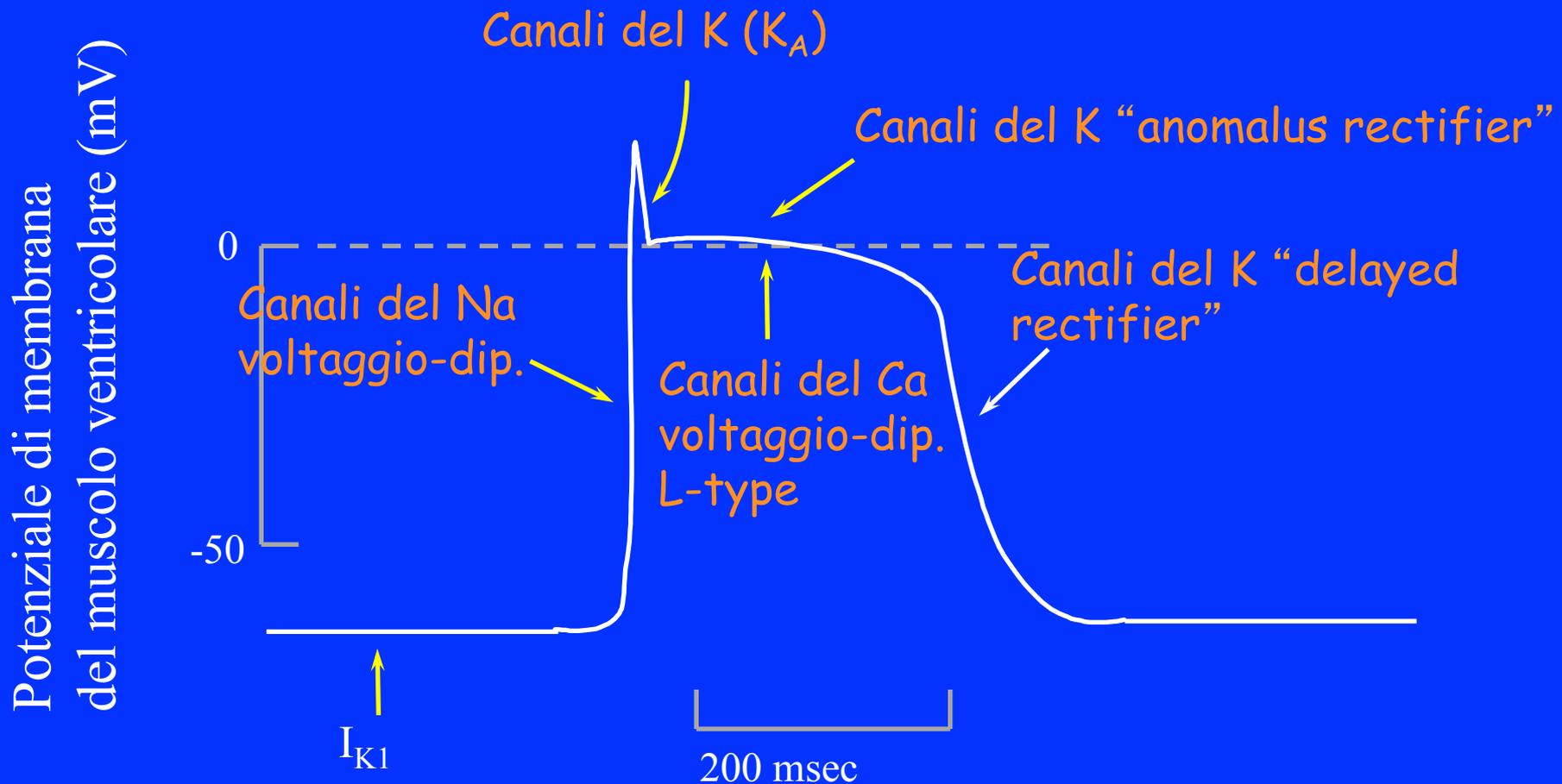


a) il  $\text{Ca}^{2+}$  che entra attraverso i canali (L) della membrana plasmatica attiverà il "Ca-activated Ca-release" del reticolo sarcoplasmatico, quindi la *contrazione del cuore*;

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

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.

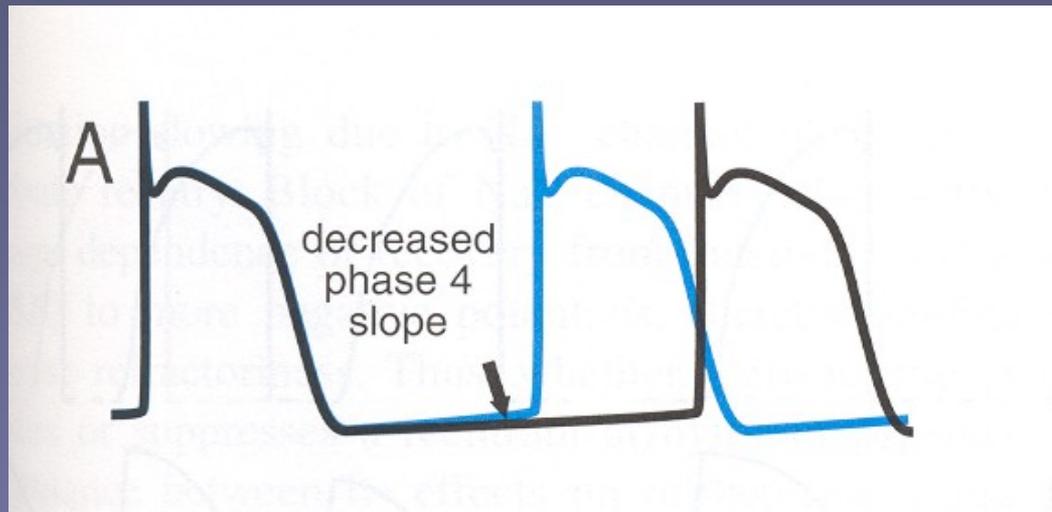
# Canali ionici nei muscoli ventricolare e atriale



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

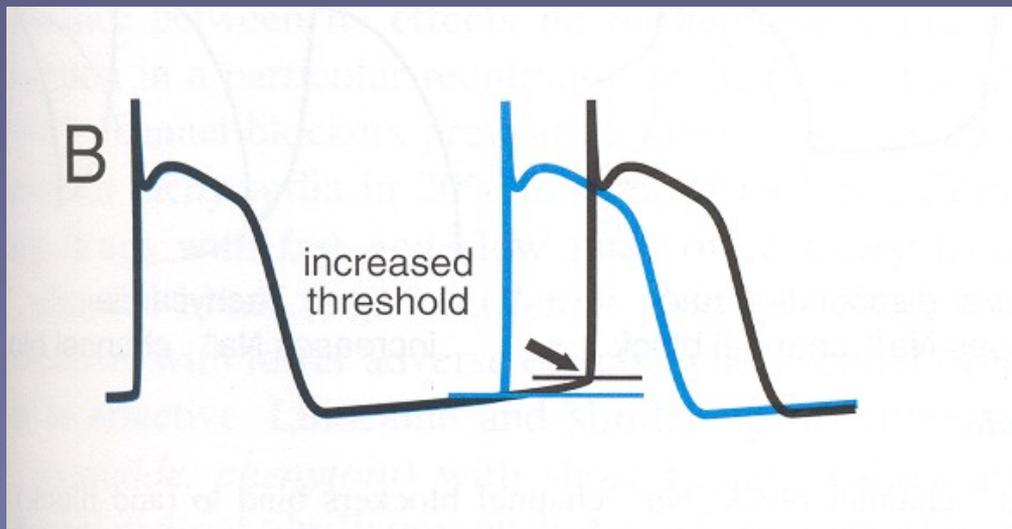
# MECCANISMI CHE ABOLISCONO LE SCARICHE SPONTANEE NEI TESSUTI AUTOMATCI

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



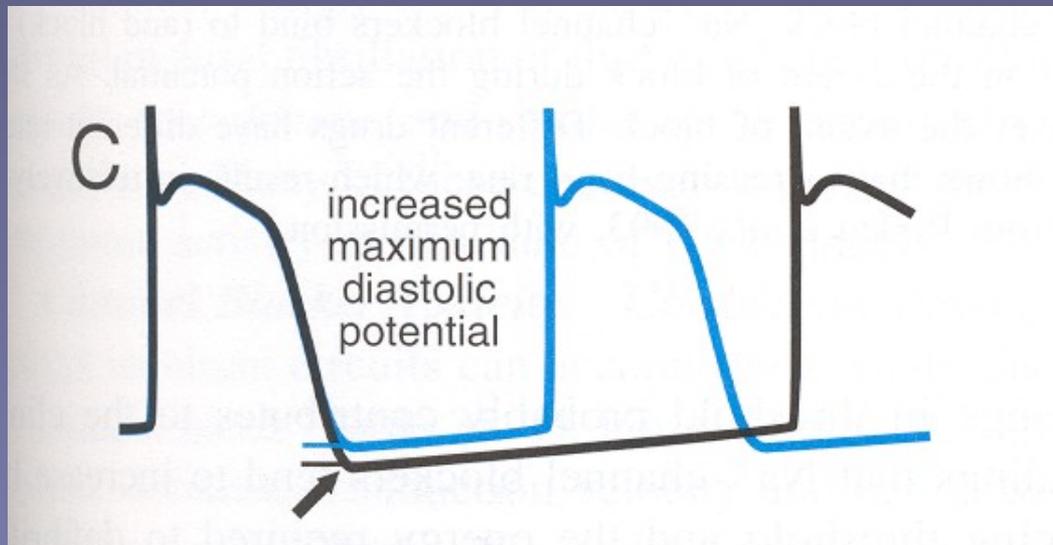
# MECCANISMI CHE ABOLISCONO LE SCARICHE SPONTANEE NEI TESSUTI AUTOMATCI

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



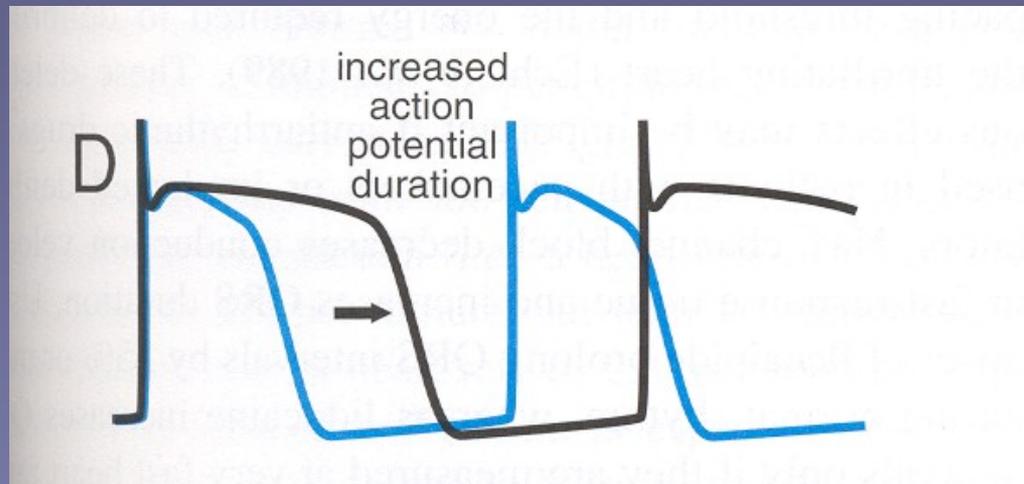
# MECCANISMI CHE ABOLISCONO LE SCARICHE SPONTANEE NEI TESSUTI AUTOMATCI

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



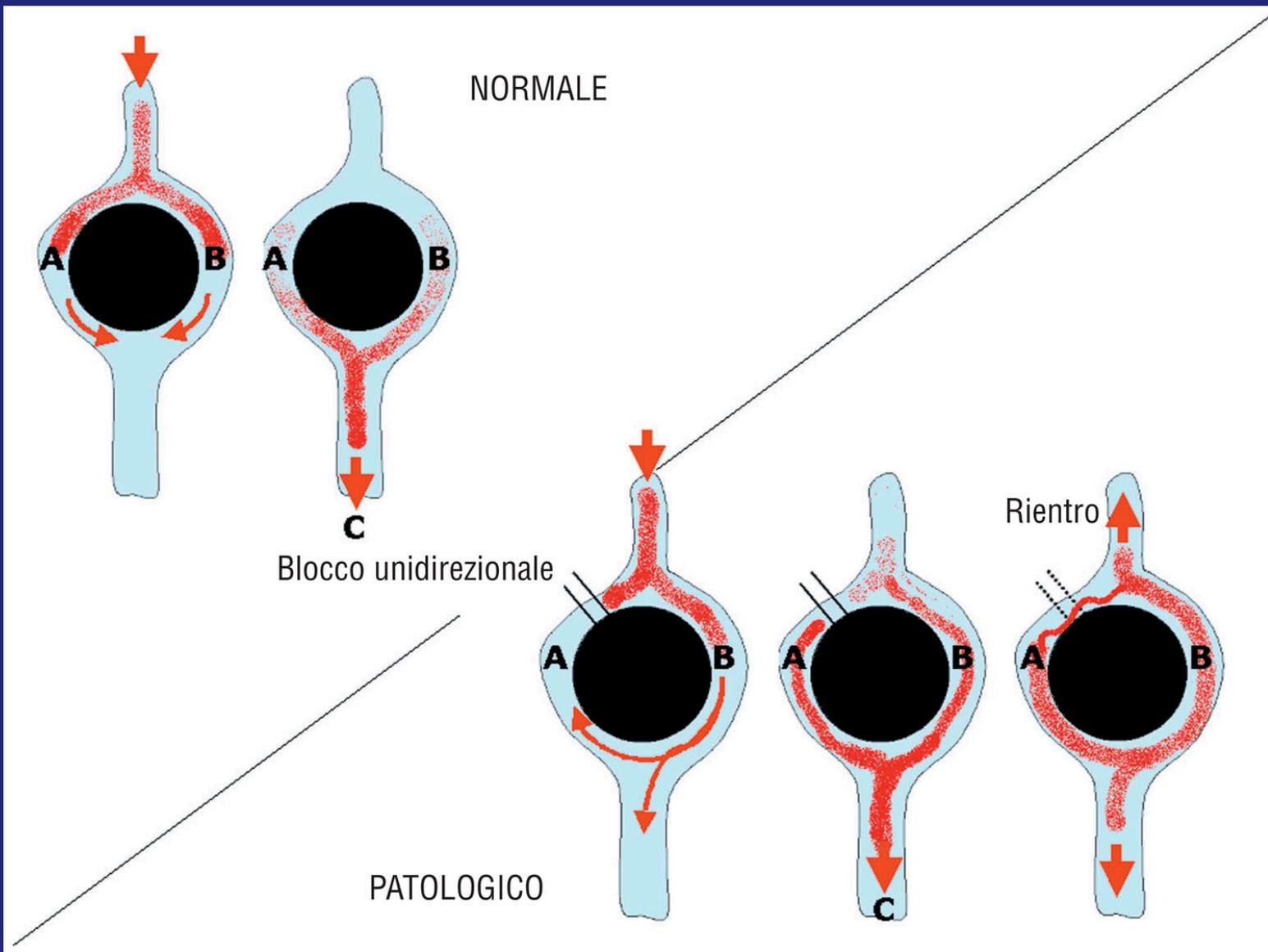
# MECCANISMI CHE ABOLISCONO LE SCARICHE SPONTANEE NEI TESSUTI AUTOMATCI

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<sup>+</sup>

Classe Ia

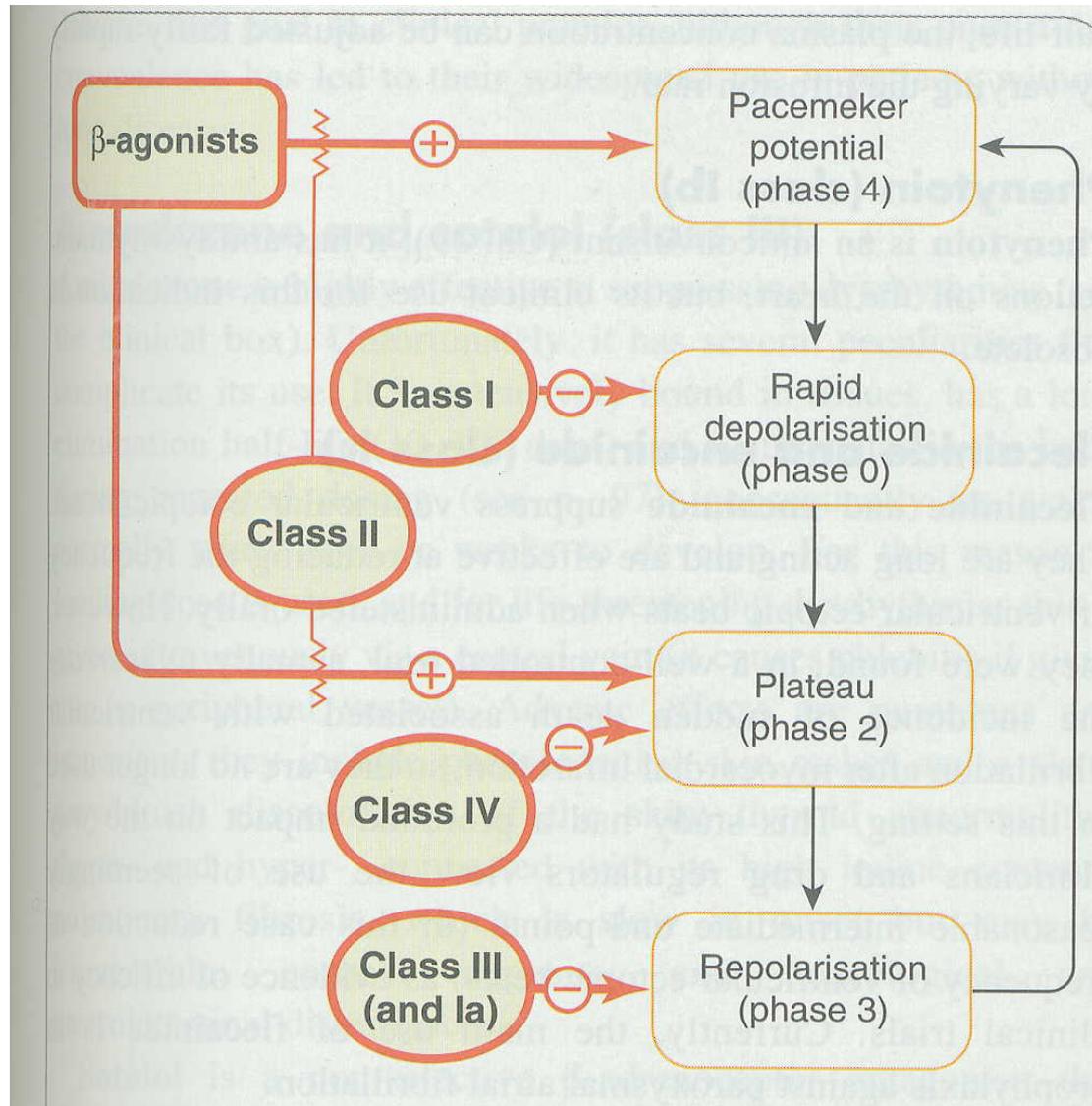
Classe Ib

Classe Ic

Classe II:  $\beta$ -bloccanti

Classe III: bloccanti dei canali del K<sup>+</sup>

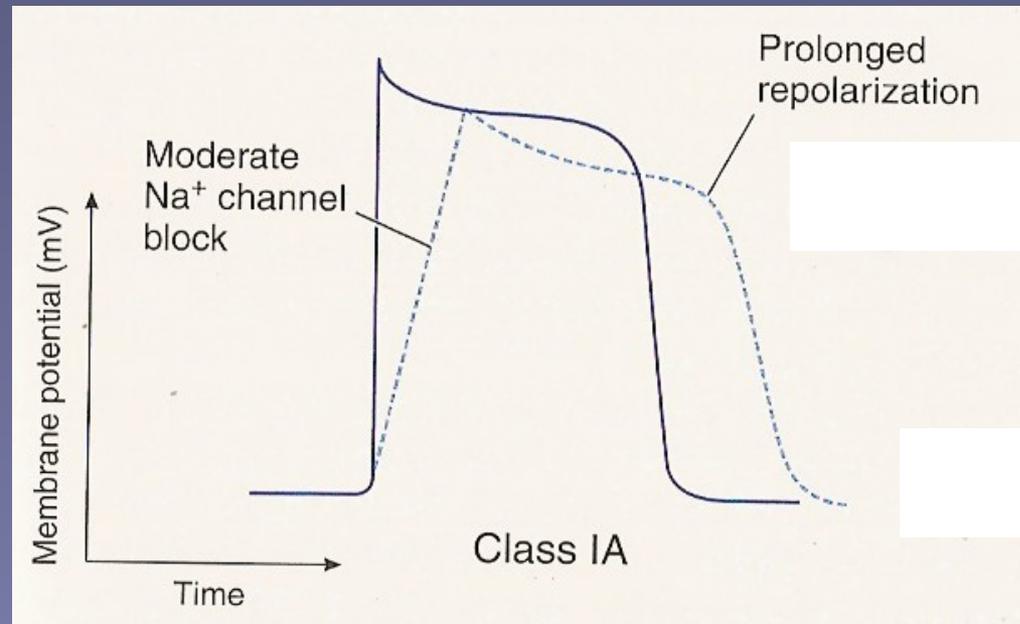
Classe IV: bloccanti dei canali Ca<sup>2+</sup>



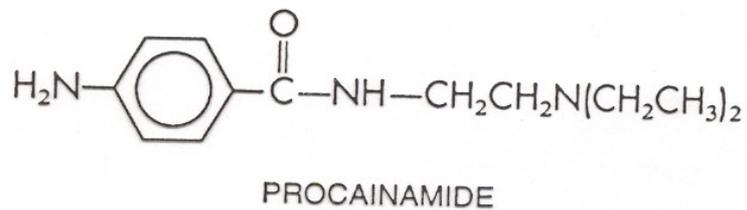
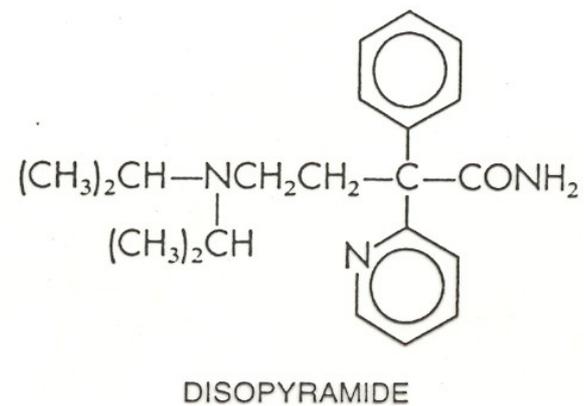
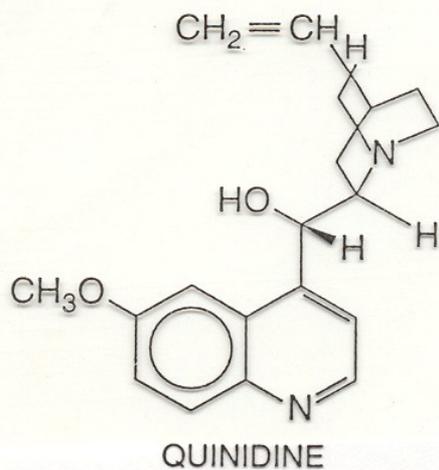
# CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI (secondo Vaughan-Williams)

Classe I: bloccanti dei canali del  $\text{Na}^+$

Classe Ia



# Antiarritmici di classe Ia



# 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

# 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)

# 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)

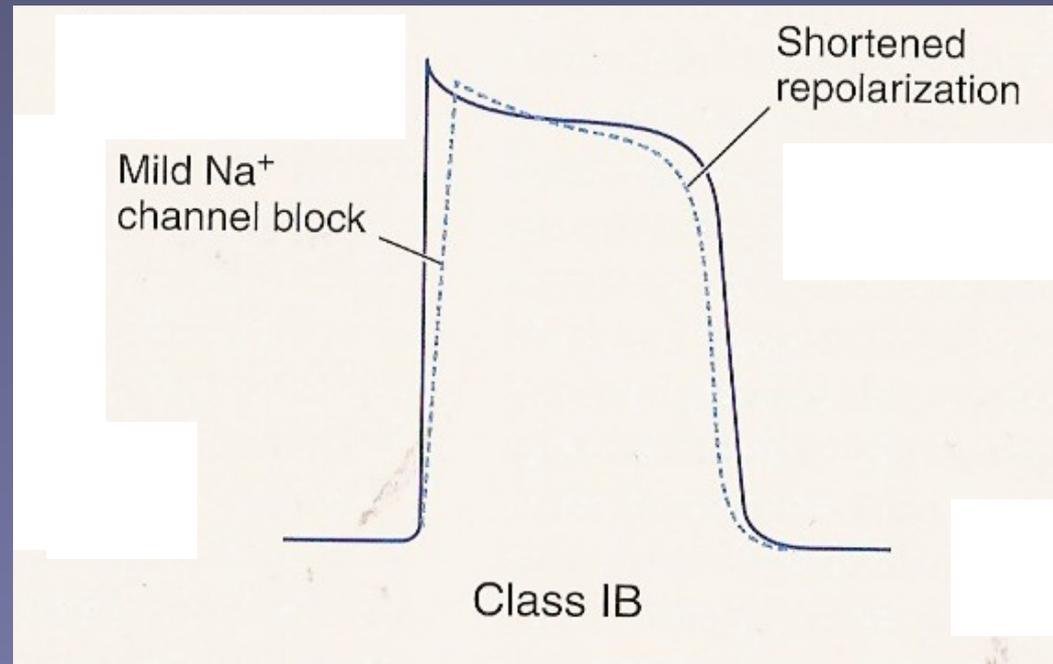
USO terapeutico: farmaco intercambiabile con chinidina (aritmie ventricolari, aritmie parossistiche atriali)

# CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI (secondo Vaughan-Williams)

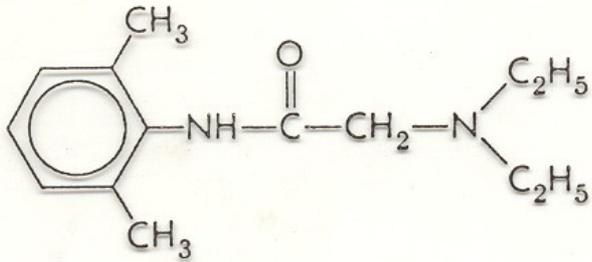
Classe I: bloccanti dei canali del  $\text{Na}^+$

Classe Ia

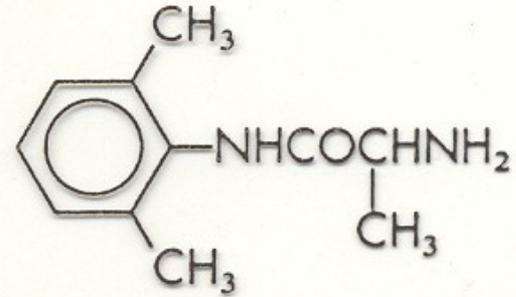
Classe Ib



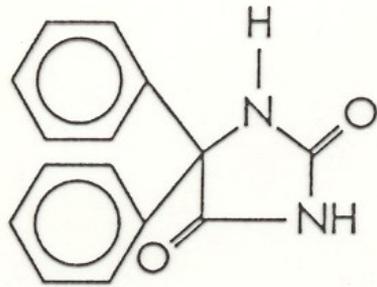
# Antiarritmici di classe Ib



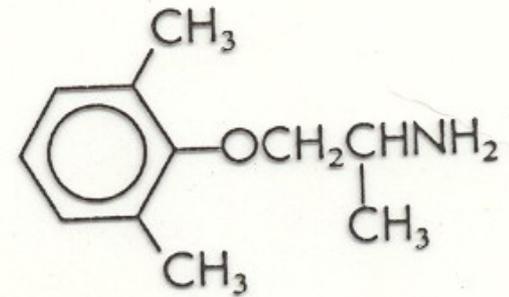
LIDOCAINE



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

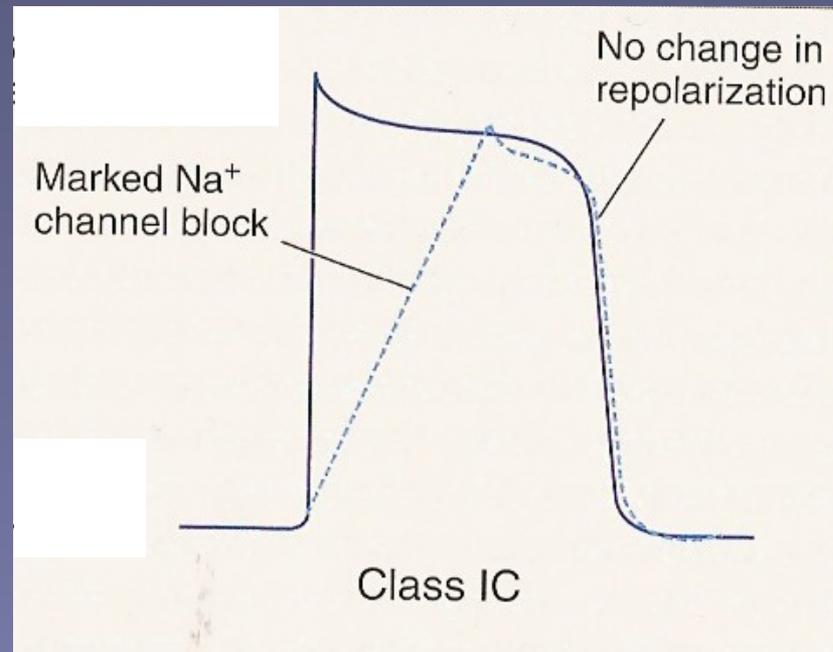
# CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI (secondo Vaughan-Williams)

Classe I: bloccanti dei canali del  $\text{Na}^+$

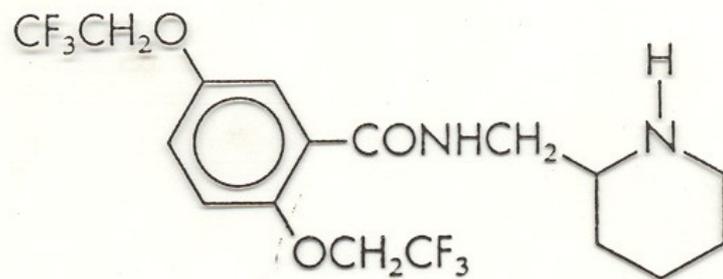
Classe Ia

Classe Ib

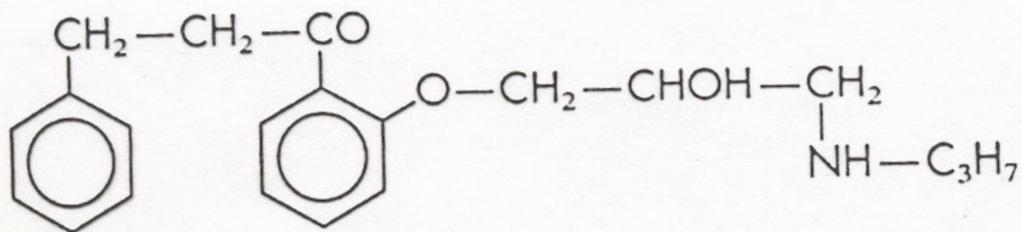
Classe Ic



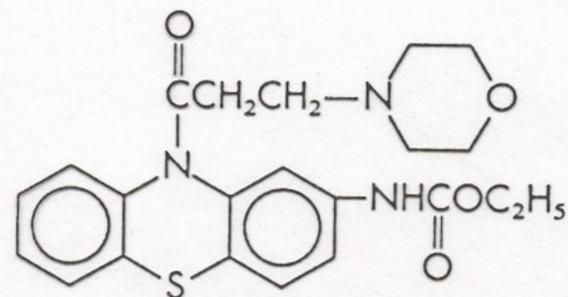
# Antiarritmici di classe Ic



FLECAINIDE



PROPAFENONE



MORICIZINE

# CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI (secondo Vaughan-Williams)

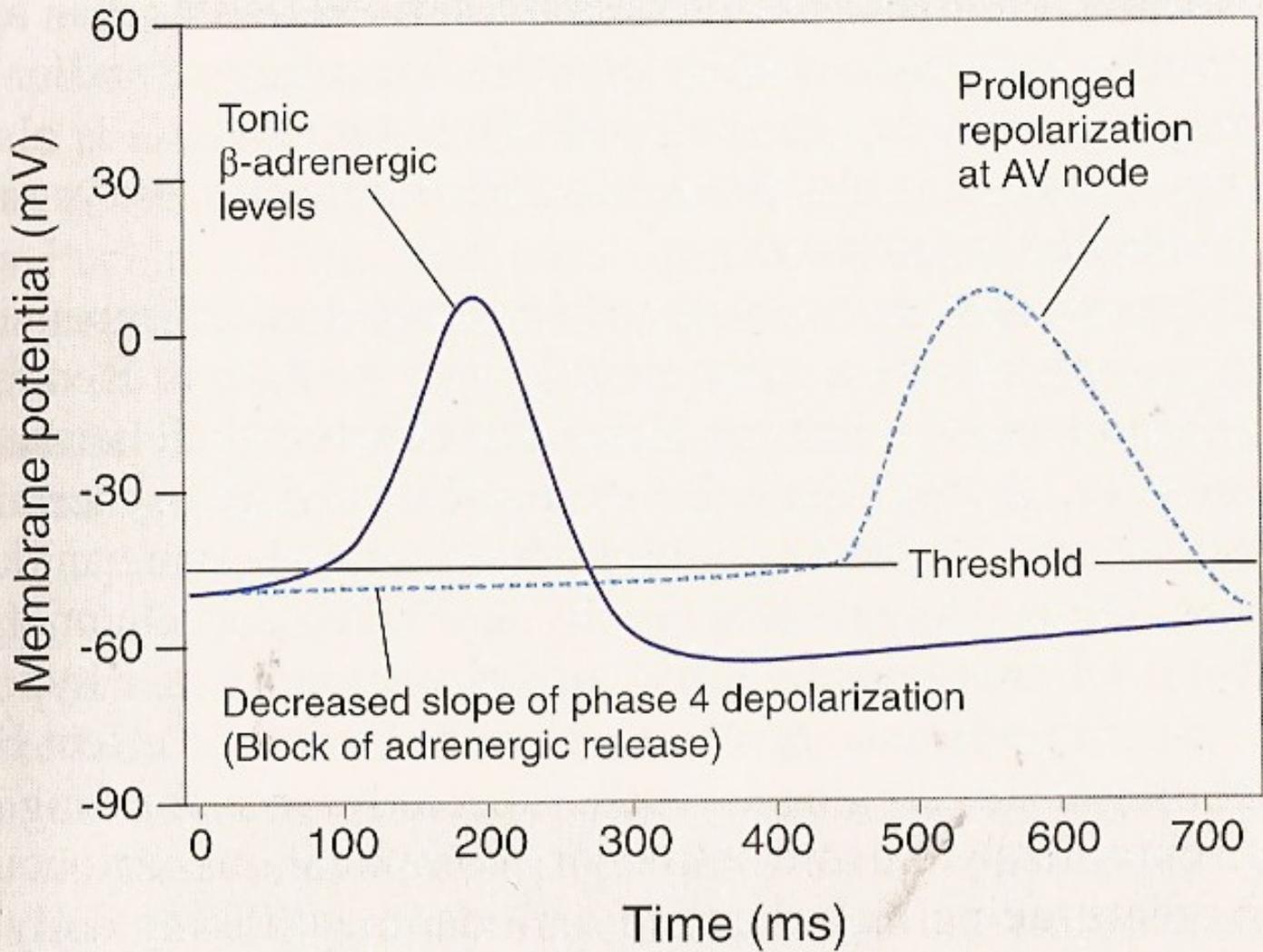
Classe I: bloccanti dei canali del Na<sup>+</sup>

Classe Ia

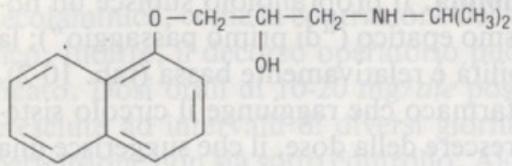
Classe Ib

Classe Ic

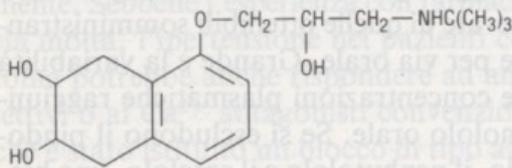
Classe II:  $\beta$ -bloccanti



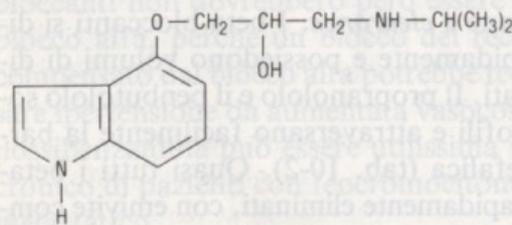
# STRUTTURA DEI PRINCIPALI $\beta$ -BLOCCANTI



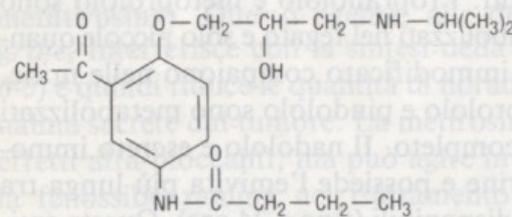
Propranololo



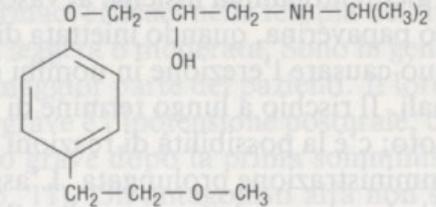
Nadololo



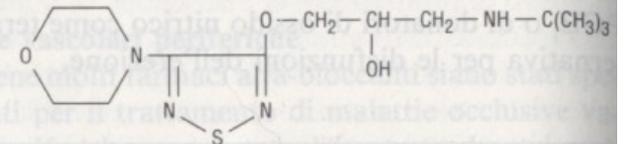
Pindololo



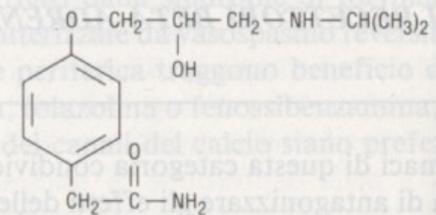
Acebutololo



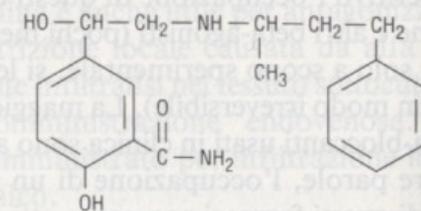
Metoprololo



Timololo



Atenololo



Labetalolo

# CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI (secondo Vaughan-Williams)

Classe I: bloccanti dei canali del Na<sup>+</sup>

Classe Ia

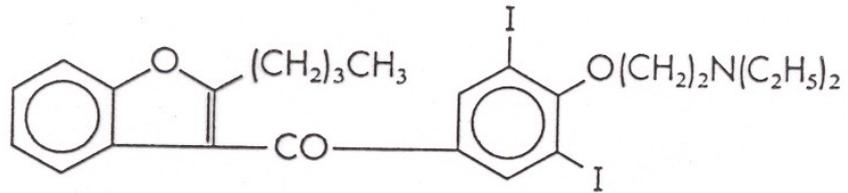
Classe Ib

Classe Ic

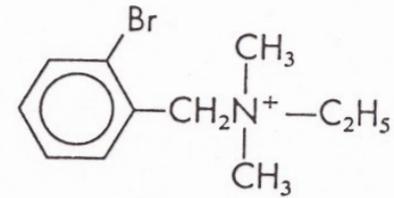
Classe II:  $\beta$ -bloccanti

Classe III: bloccanti dei canali del K<sup>+</sup>

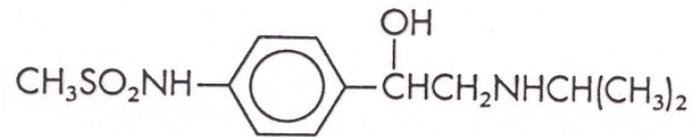
# Antiarritmici di classe III



AMIODARONE



BRETYLIUM



SOTALOL

## Classe III

Prolungamento potenziale d'azione e della refrattarietà:

Bretilio

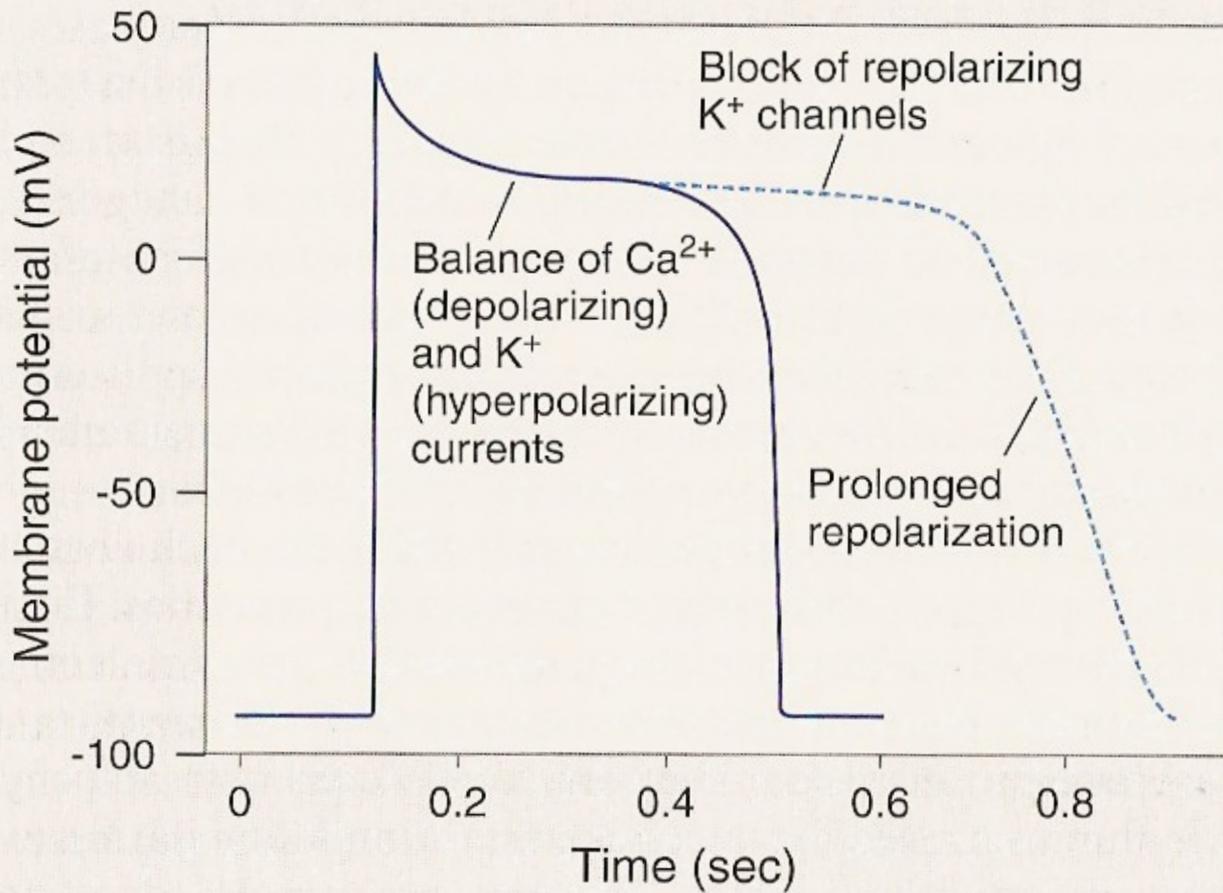
Amiodarone, Sotalolo

## Classe IV

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

Verapamil

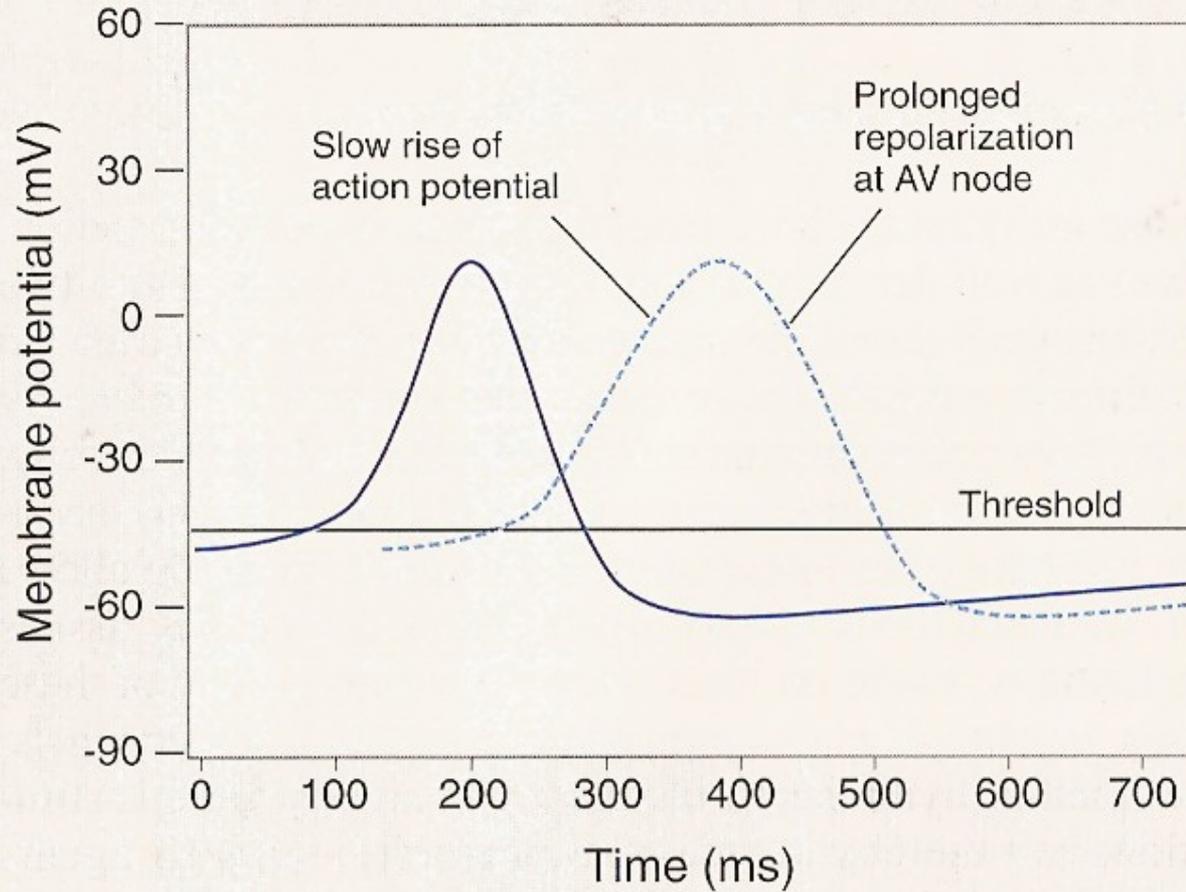
Diltiazem



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  $\text{Ca}^{++}$  nella cellula, sia agendo sulla stabilizzazione di questi ioni di membrana, che bloccando il canale lento del  $\text{Ca}^{++}$ . La concentrazione extracellulare di  $\text{Ca}^{++}$  è elevata, circa 10.000 volte più di quella intracellulare. Tale gradiente è mantenuto dalle pompe di membrana. L'inibizione dell'afflusso di  $\text{Ca}^{++}$  porta ad una diminuzione di  $\text{Ca}^{++}$  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.