

Farmaci antiaritmici

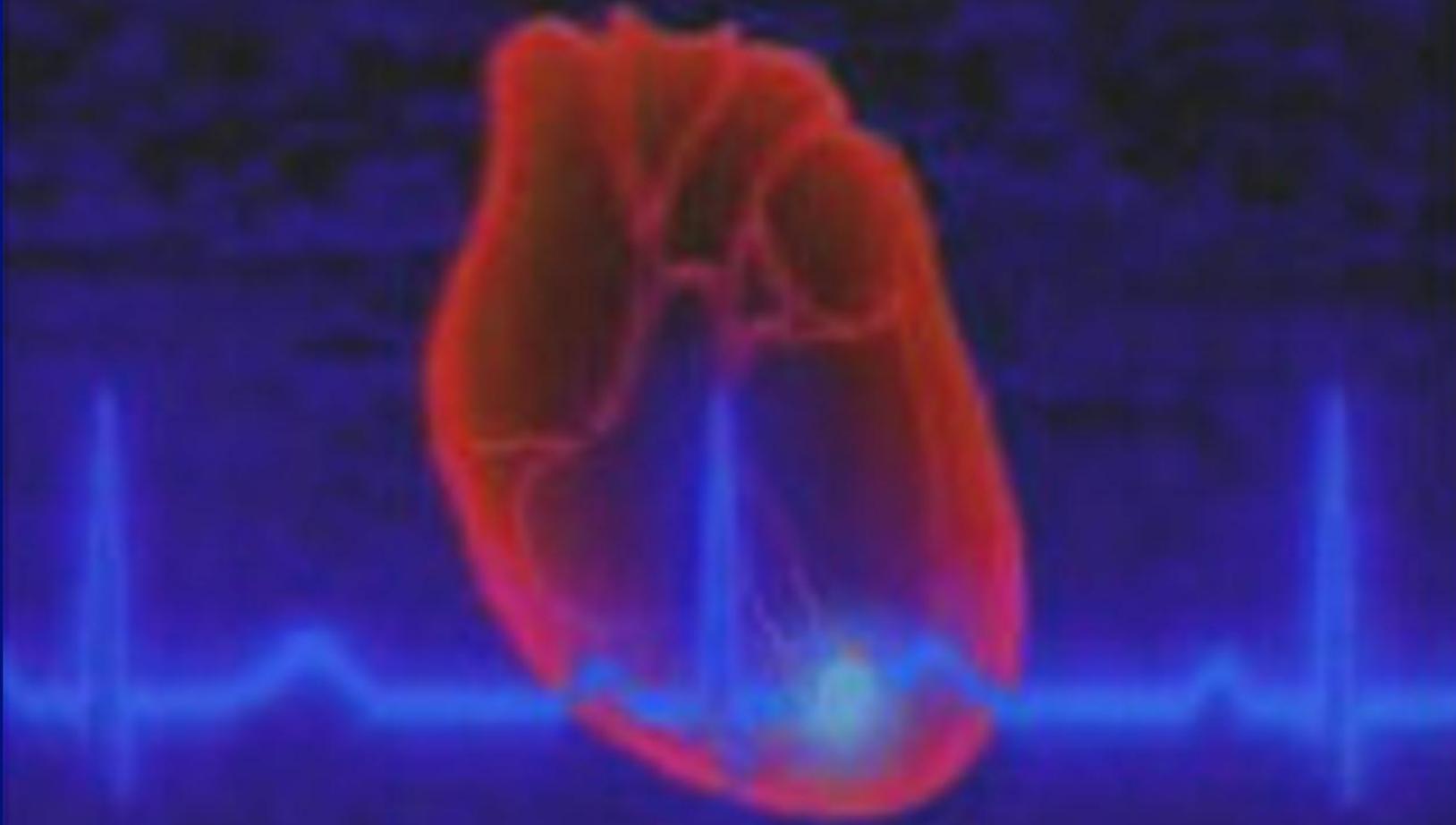
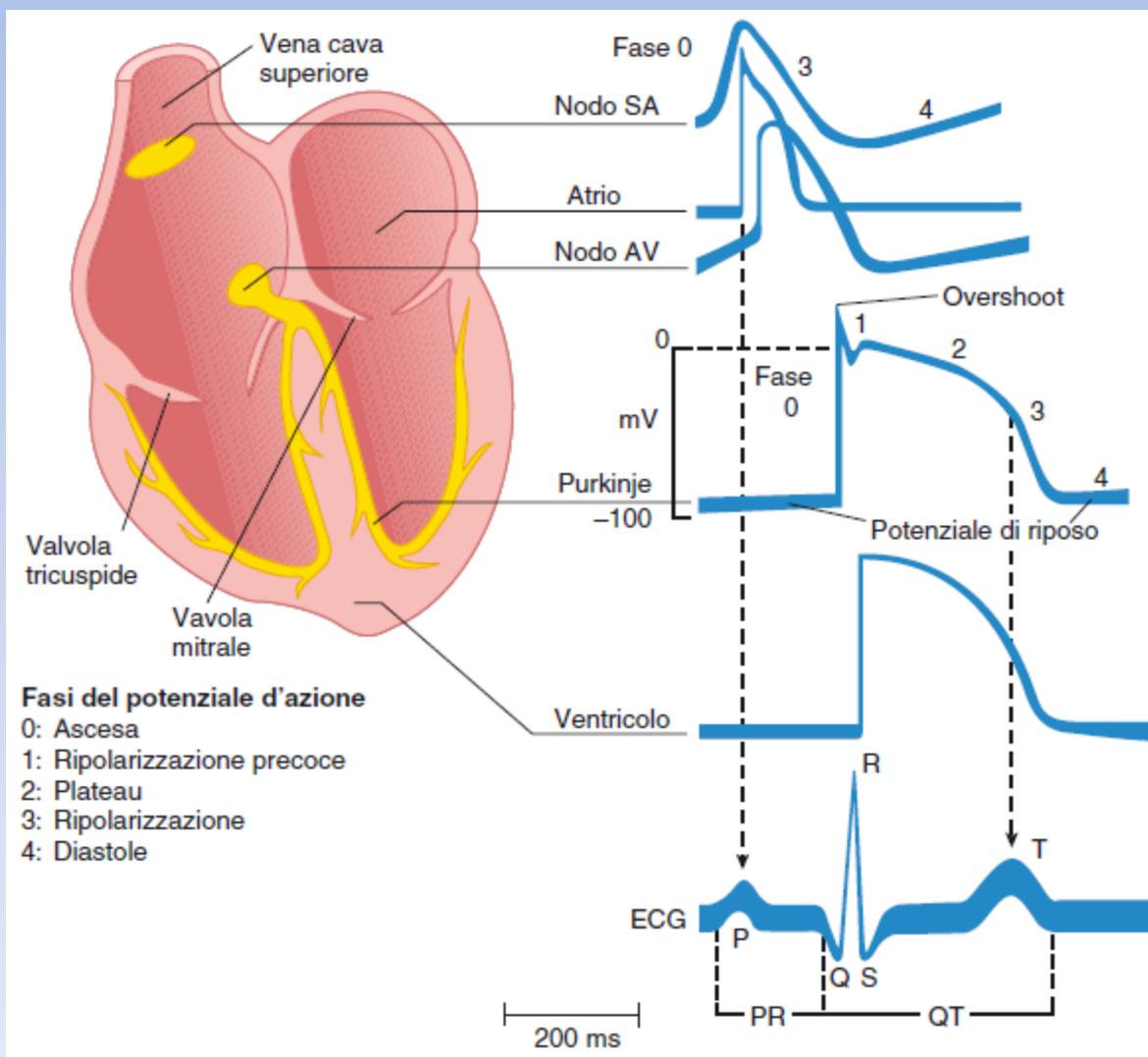


FIGURA 14-1. Rappresentazione schematica del cuore e della normale attività elettrica cardiaca (registrazioni intracellulari dalle aree indicate ed ECG). L'ECG rappresenta la manifestazione in superficie delle onde di depolarizzazione e ripolarizzazione del cuore. L'onda P è generata dalla depolarizzazione atriale, il complesso QRS dalla depolarizzazione ventricolare, e l'onda T dalla ripolarizzazione ventricolare. L'intervallo PR è una misura del tempo di conduzione dall'atrio al ventricolo attraverso il nodo atrioventricolare (AV) e la durata del QRS indica il tempo necessario perché tutte le cellule ventricolari siano attivate (cioè, il tempo di conduzione intraventricolare). L'intervallo QT riflette la durata del potenziale d'azione ventricolare. SA, senoatriale. (Riprodotta, previa autorizzazione, da Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th ed. McGraw-Hill, 2009: Fig. 14-1).



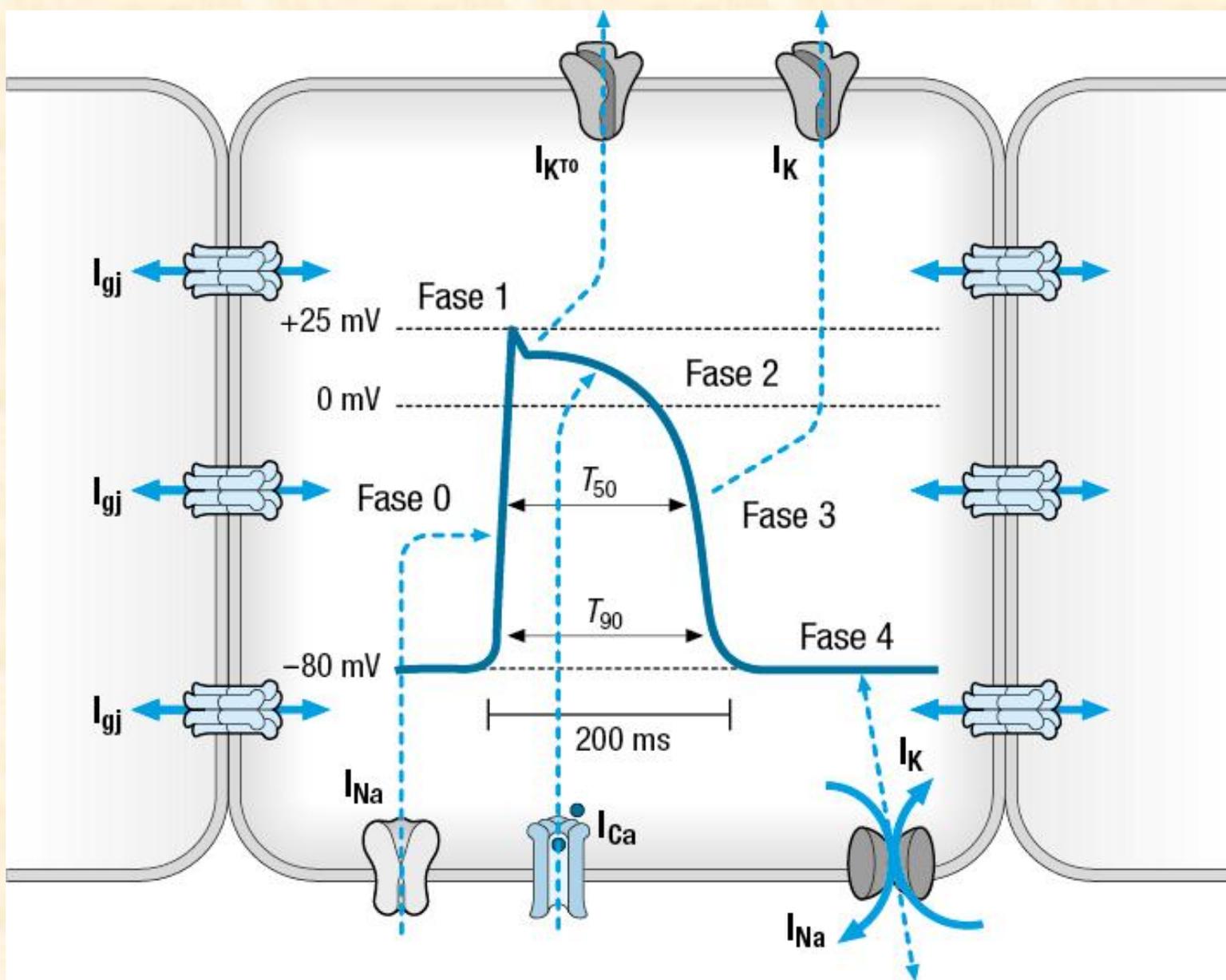


Figura 15.1 Attivazione elettrica del miocita cardiaco.

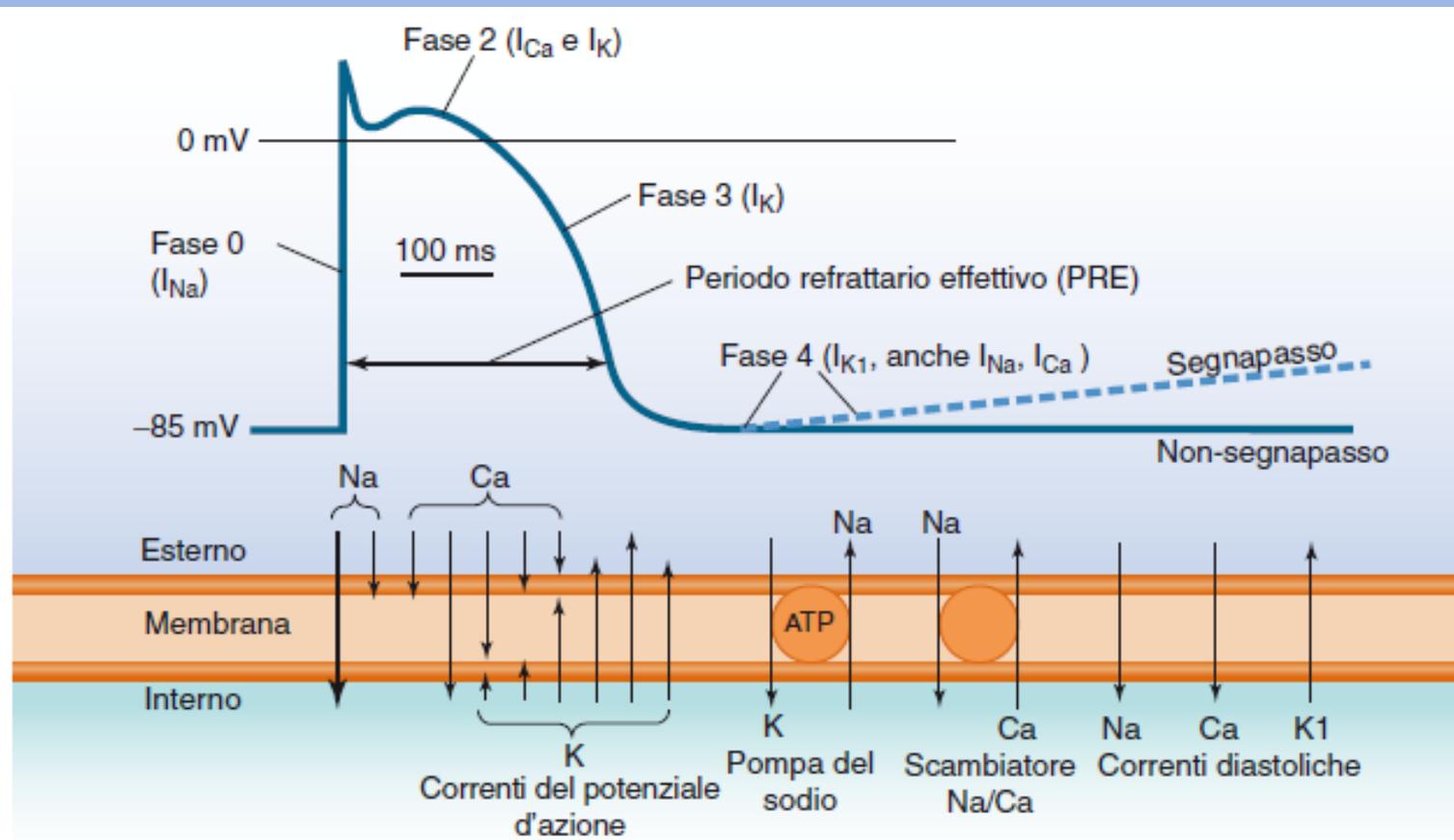


FIGURA 14-3. Componenti del potenziale d'azione (PDA) in una tipica fibra di Purkinje o cellula ventricolare cardiaca. Le deflessioni del PDA, designate con numeri dallo 0 al 3, sono generate da diverse correnti ioniche. Le azioni dello scambiatore sodio-calcio e della pompa del sodio sono principalmente rivolte a mantenere i livelli ionici di equilibrio durante attività ripetuta. Si noti la piccola ma significativa corrente che si verifica durante la diastole (fase 4) oltre all'attività dello scambiatore e della pompa. Nelle cellule non segnapasso, la corrente uscente di potassio durante la fase 4 è sufficiente a mantenere un potenziale di riposo stabilmente negativo, come mostrato dalla linea spessa al lato destro della figura. Nelle cellule segnapasso, invece, la corrente di potassio è più piccola e le correnti depolarizzanti (sodio, calcio, o entrambi) durante la fase 4 sono abbastanza grandi da depolarizzare gradualmente la cellula durante la diastole (come mostrato dalla linea tratteggiata). ATP, adenosina trifosfato.

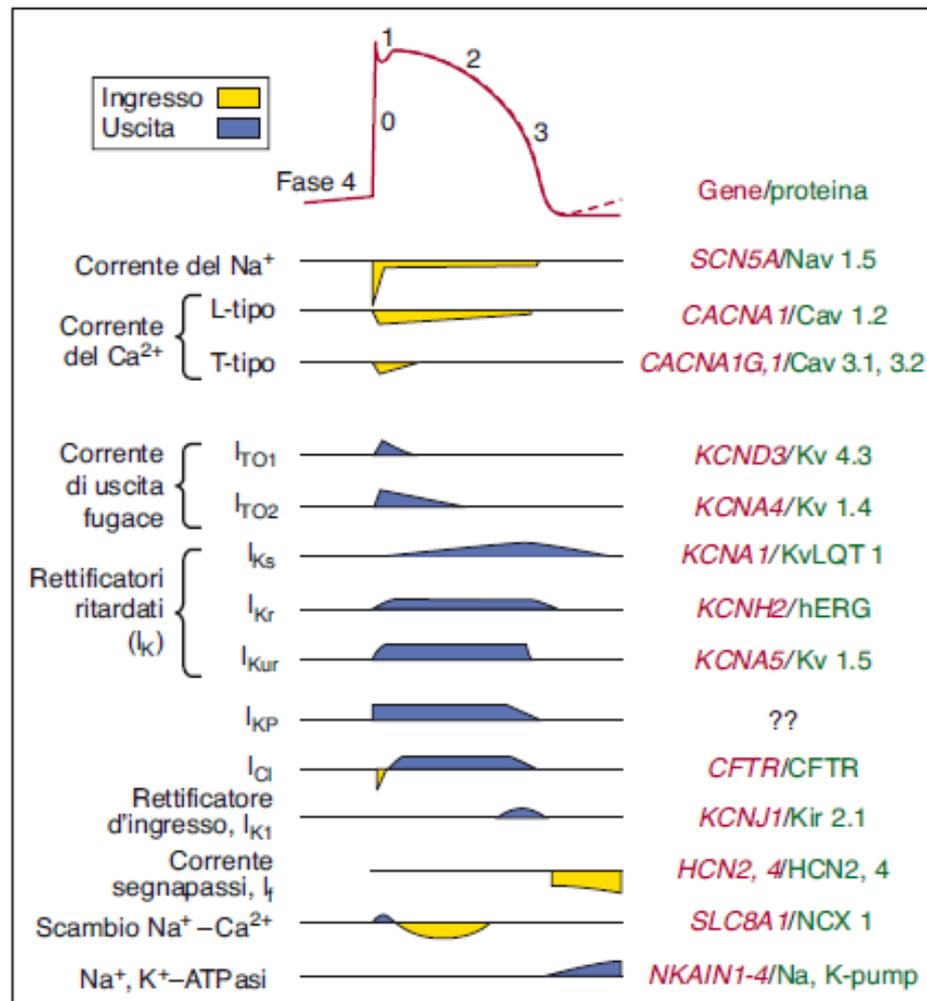


Figura 14-2. Rappresentazione schematica delle modifiche di permeabilità ionica e dei processi di trasporto che si verificano durante un potenziale di azione ed il periodo diastolico che lo segue. In giallo le correnti di ingresso (depolarizzanti); in blu le correnti di membrana di uscita (depolarizzanti). Sono stati identificati sottotipi multipli di correnti del potassio e del calcio, con diverse sensibilità ad agenti bloccanti. Il lato destro della figura elenca geni e proteine responsabili per ciascun tipo di canale o trasportatore.

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

Nodo SA



Muscolo atriale



Nodo AV



Fibre del Purkinje



Muscolo ventricol.

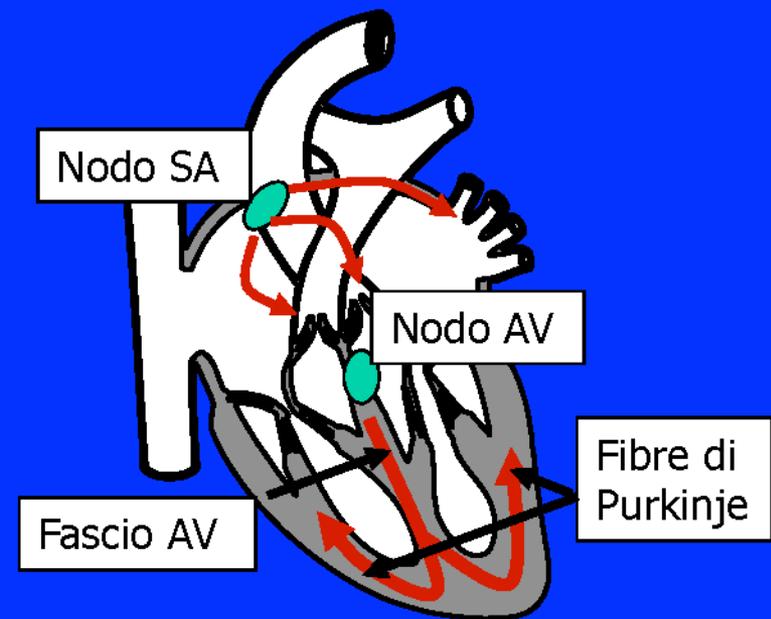
Andatura (stabilisce il ritmo cardiaco)

Contrazione

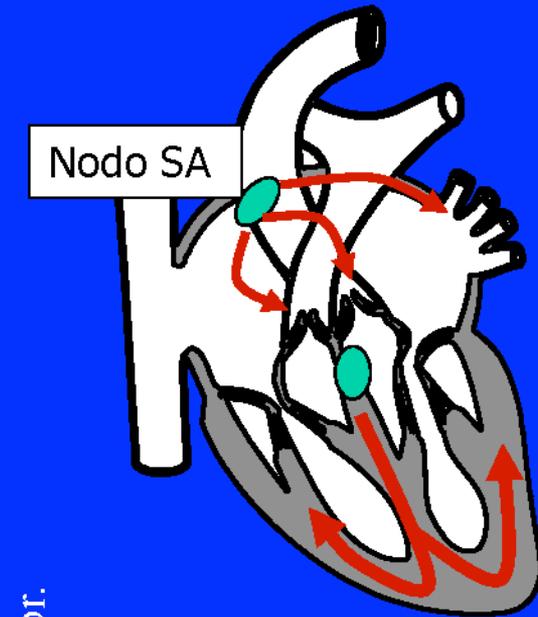
Ritardo

Rapide, distribuite uniformemente

Contrazione



Potenziale d'azione del nodo SA



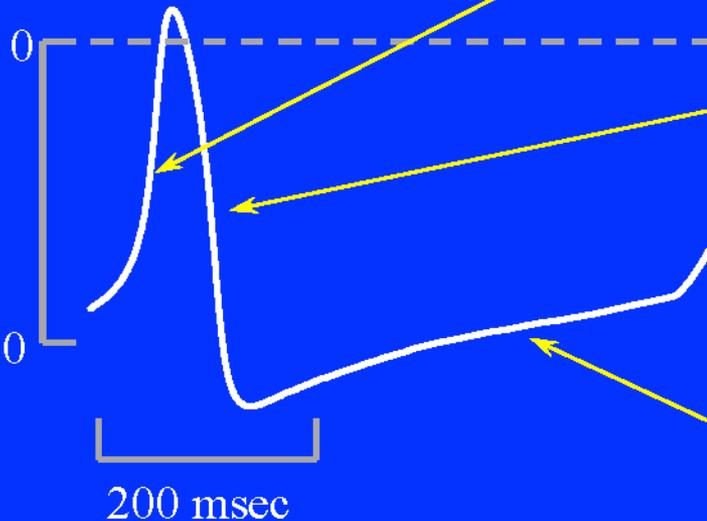
È un potenziale d'azione al Ca^{2+}

Depolarizzazione lenta e Ca^{2+} -dipendente

Ripolarizzazione K^{+} -dipendente

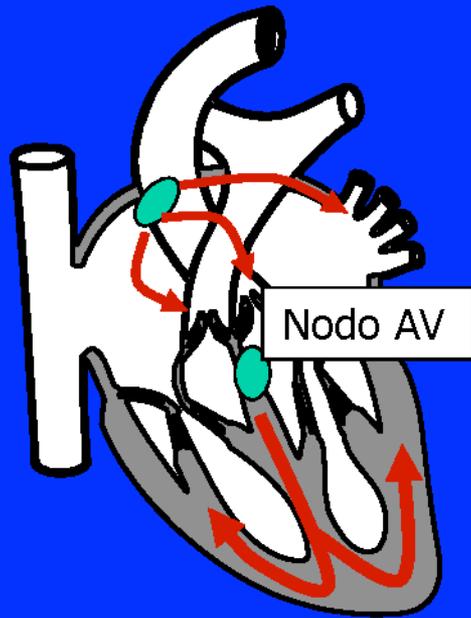
Non c'è potenziale di riposo (prepotenziale)

Potenziale di membr.
del nodo SA (mV)

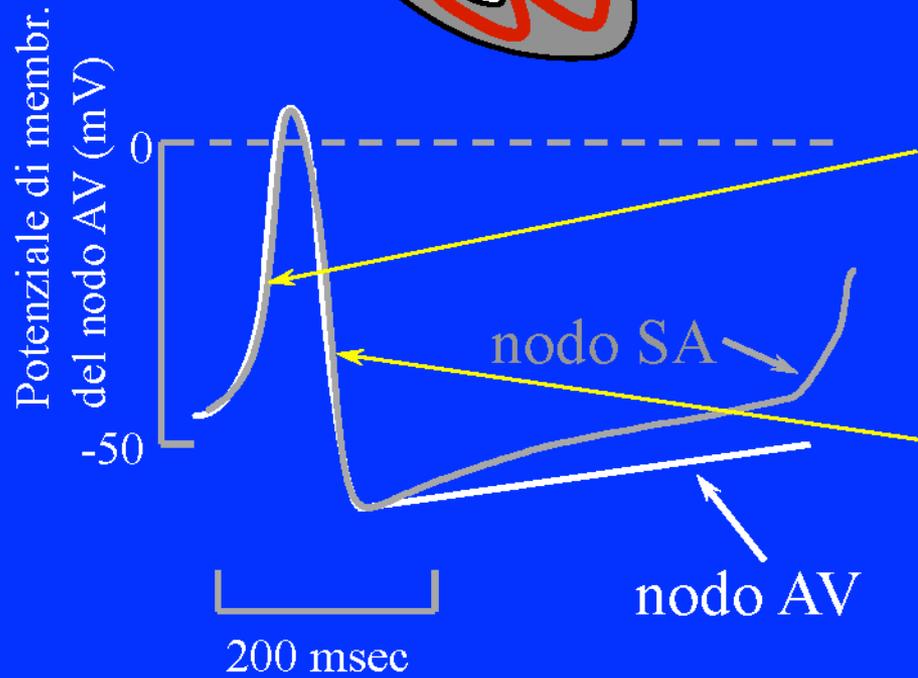


200 msec

Potenziale d'azione del nodo AV

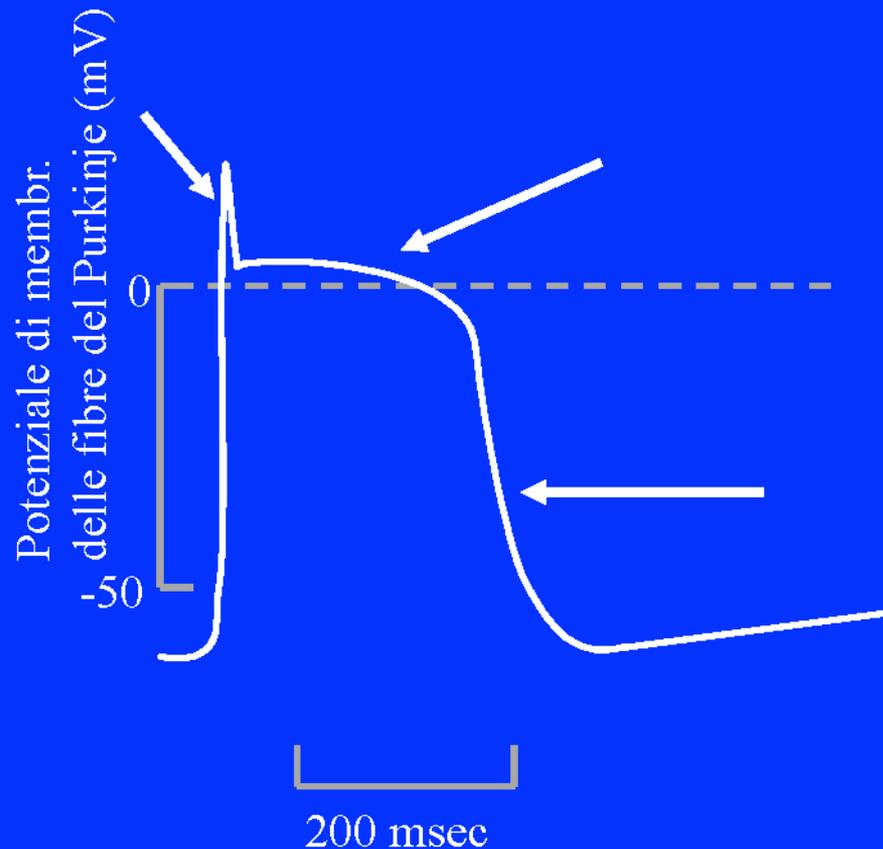
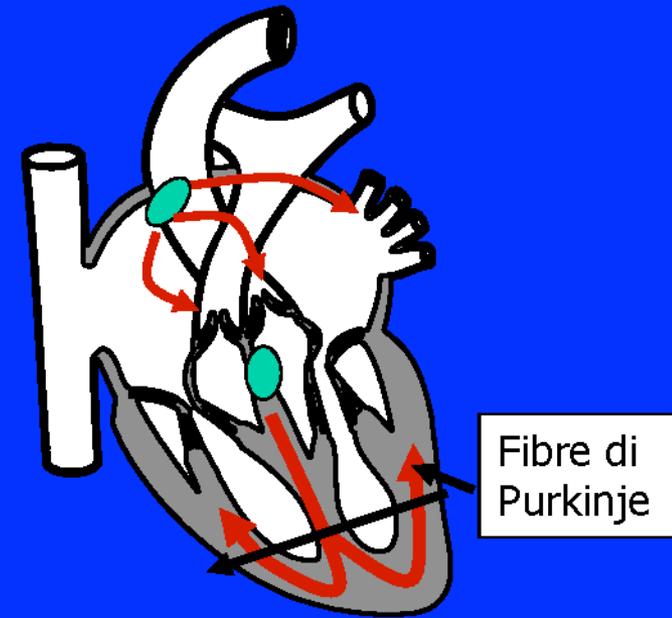


È un potenziale d'azione al Ca^{2+}



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

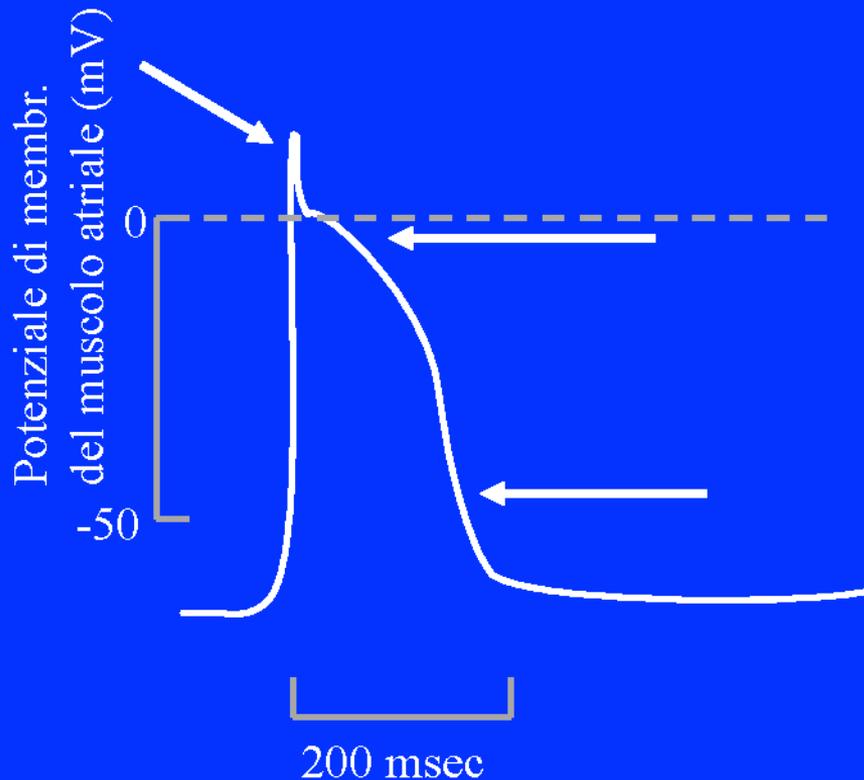
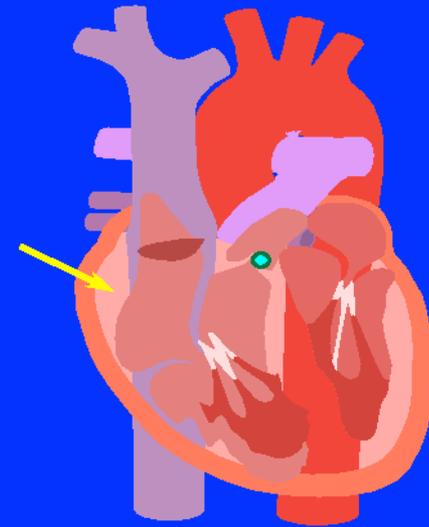
Potenziale d'azione delle fibre del Purkinje



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

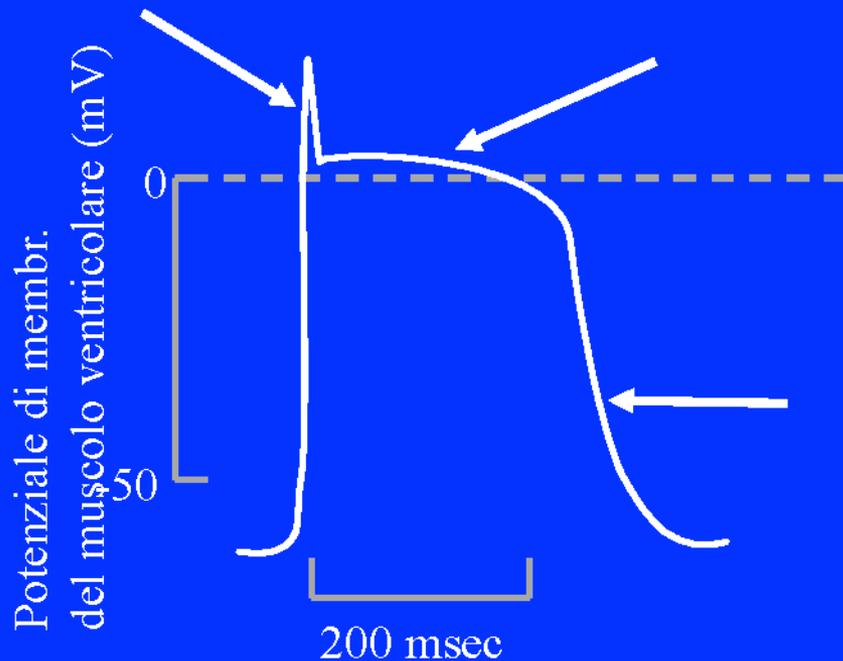
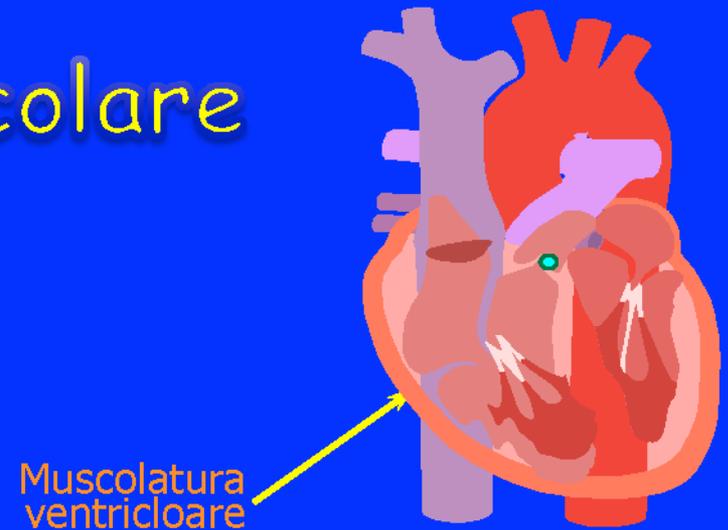
Potenziale d'azione del muscolo atriale

Muscol. atriale



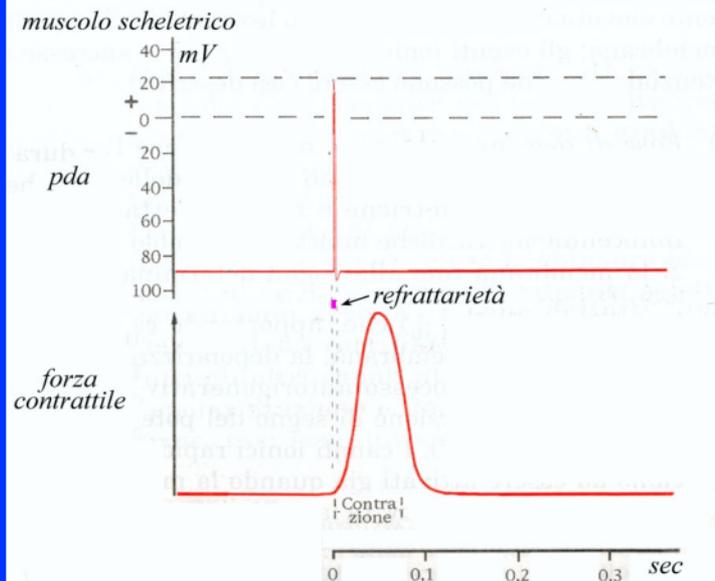
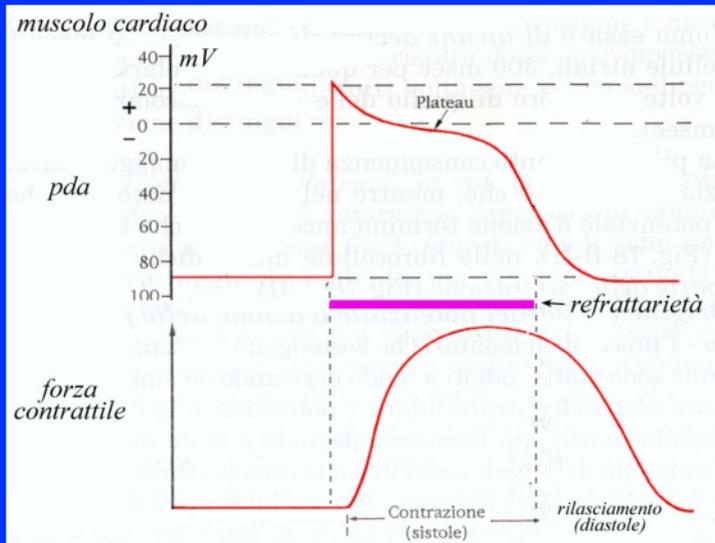
- Potenziale di riposo (-80 / -90 mV)
- Attivazione rapida, Na^+ -dipendente
- Spalla Ca^{2+} -dipendente
- Ripolarizzazione K^+ -dipendente
- Contrazione e conduzione

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:

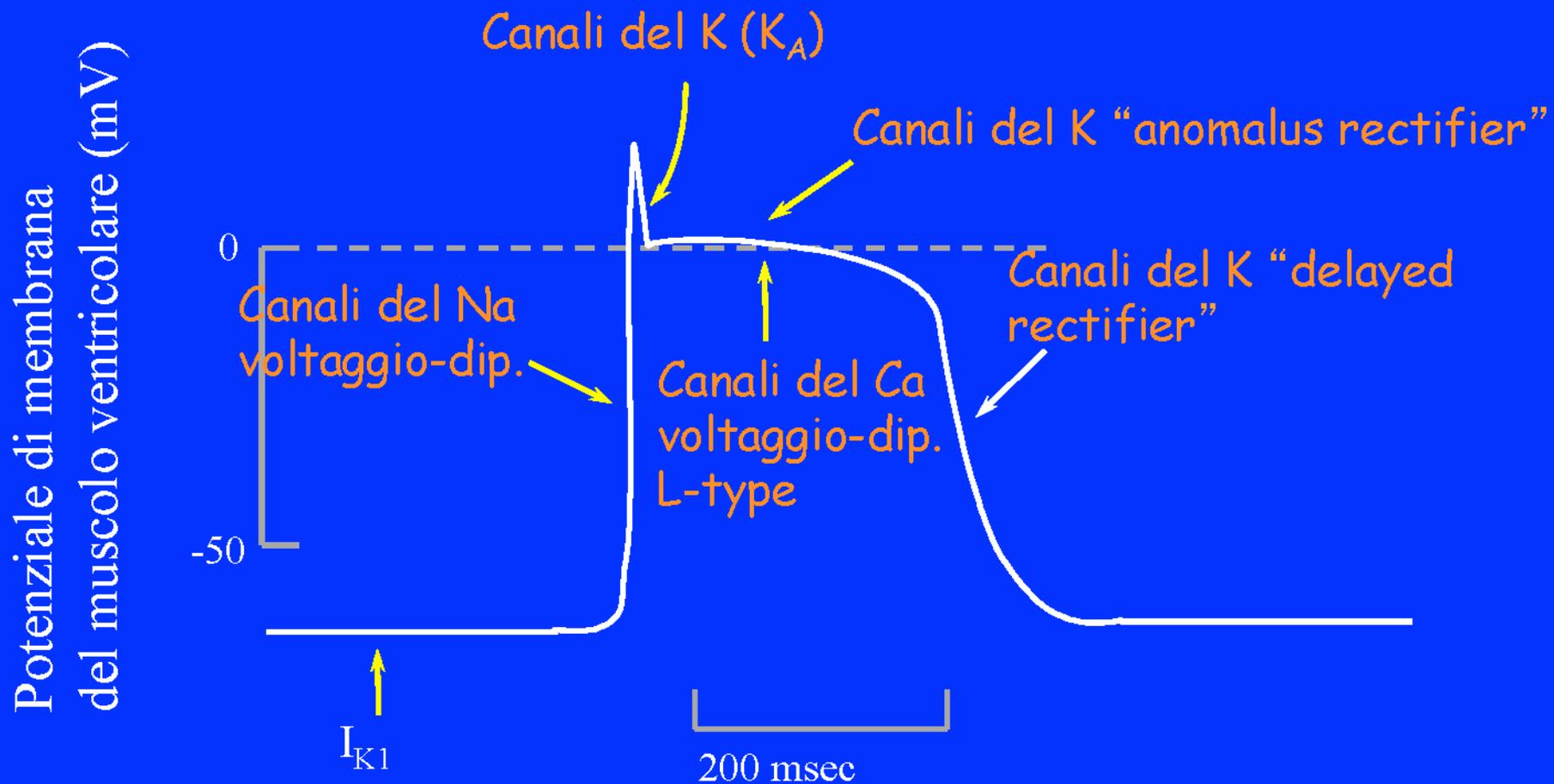


a) il Ca^{2+} che entra attraverso i canali (L) della membrana plasmatica attiverà il "Ca-activated Ca-release" del reticolo sarcoplasmatico, quindi la *contrazione del cuore*;

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

ALTERAZIONI CARDIACHE

Per aritmia s'intende un'anormalità:

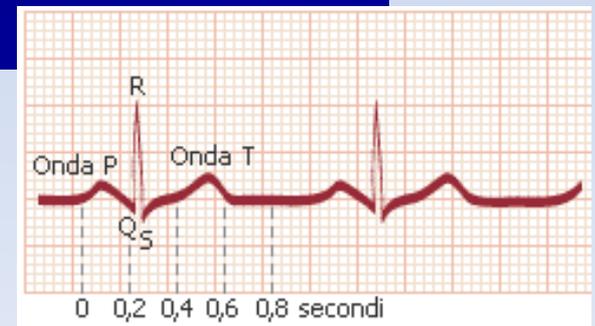
- ✓ della frequenza del battito (tachicardia atriale o ventricolare, flutter atriale)
- ✓ della sua regolarità (extrasistoli, fibrillazioni)
- ✓ della sede di origine dell'impulso cardiaco (foci ectopici)
- ✓ un disturbo nella conduzione dell'impulso (blocco atrio-ventricolare).

Le aritmie sono in genere classificate sulla base dei criteri elettrocardiografici:

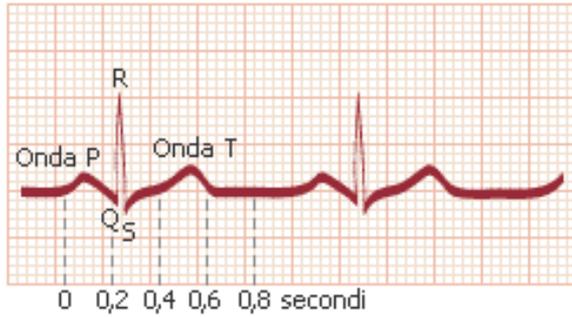
Le aritmie cardiache

Quando un ritmo è definito regolare, di normale frequenza e conduzione?

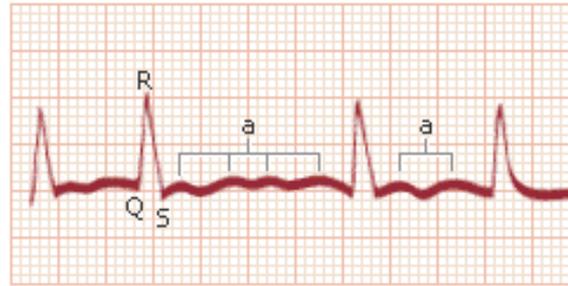
- Si definisce un ritmo come **regolare** quando sono presenti variazioni inferiori a 0.16 sec tra cicli consecutivi.
- Si definisce come **normale frequenza**, nell'adulto a riposo, una frequenza compresa tra 60 e 100 batt/min.
- Si definisce come **normale conduzione**, sempre nell'adulto, la presenza all'ECG di un'onda P sinusale di durata < 120 msec, un intervallo P-R di durata ≤ 200 msec ed un complesso QRS di durata ≤ 100 msec.



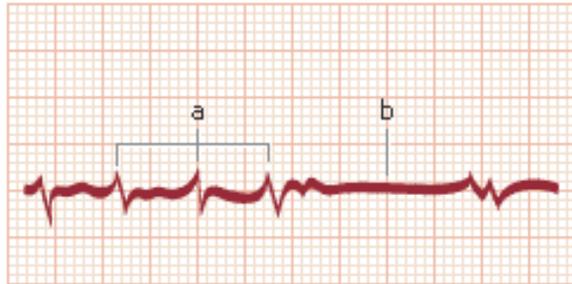
Ritmo cardiaco normale



Aritmia da fibrillazione



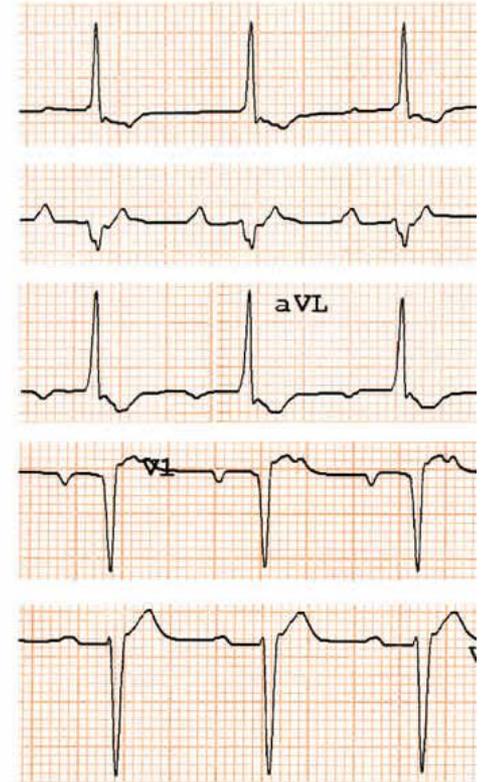
Tachicardia



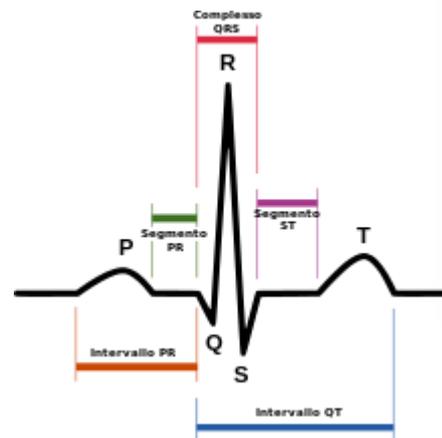
Blocco atrio-ventricolare



Flutter



Extrasistole



Classificazione delle aritmie ipercinetiche

- **Extrasistoli** (o battiti ectopici o battiti prematuri)
 - Atriali
 - Giunzionali
 - Ventricolari
- **Tachicardie sopraventricolari**
 - Sinusale
 - Tachicardia atriale ectopica (con blocco)
 - Ritmo giunzionale accelerato
 - Sindromi da preeccitazione
 - Tachicardia parossistica sopraventricolare
- **Tachiaritmie sopraventricolari**
 - Flutter atriale
 - Fibrillazione atriale
- **Tachicardie ventricolari**
 - Ritmo ventricolare accelerato
 - Tachicardia parossistica ventricolare
 - Torsione di punta
 - Fibrillazione ventricolare

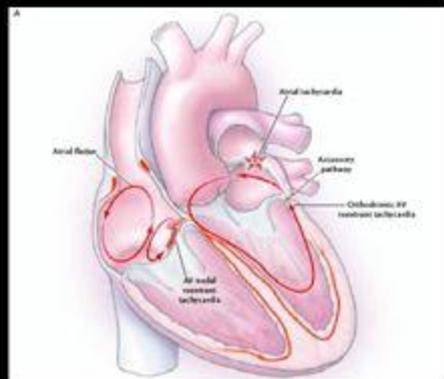


Classificazione delle aritmie ipocinetiche

- **Bradycardia sinusale**
- **Malattia del nodo del seno**
- **Ritmo giunzionale**
- **Blocchi atrio-ventricolare**
 - di I grado
 - di II grado
 - Mobiz 1 (fenomeno di Luciani- Wenckebach)
 - Mobiz 2
 - di III grado
- **Blocchi di branca**



CLASSIFICAZIONE SEMPLIFICATA delle ARITMIE ATRIALI



Extrasistoli
Tachicardie parossistiche
Flutter
Fibrillazione

**TACHICARDIE da
RIENTRO A-V
sulla
VIA NORMALE
(AVNRT)**

Giovani sani
Facilmente ablabili
Ottimi risultati

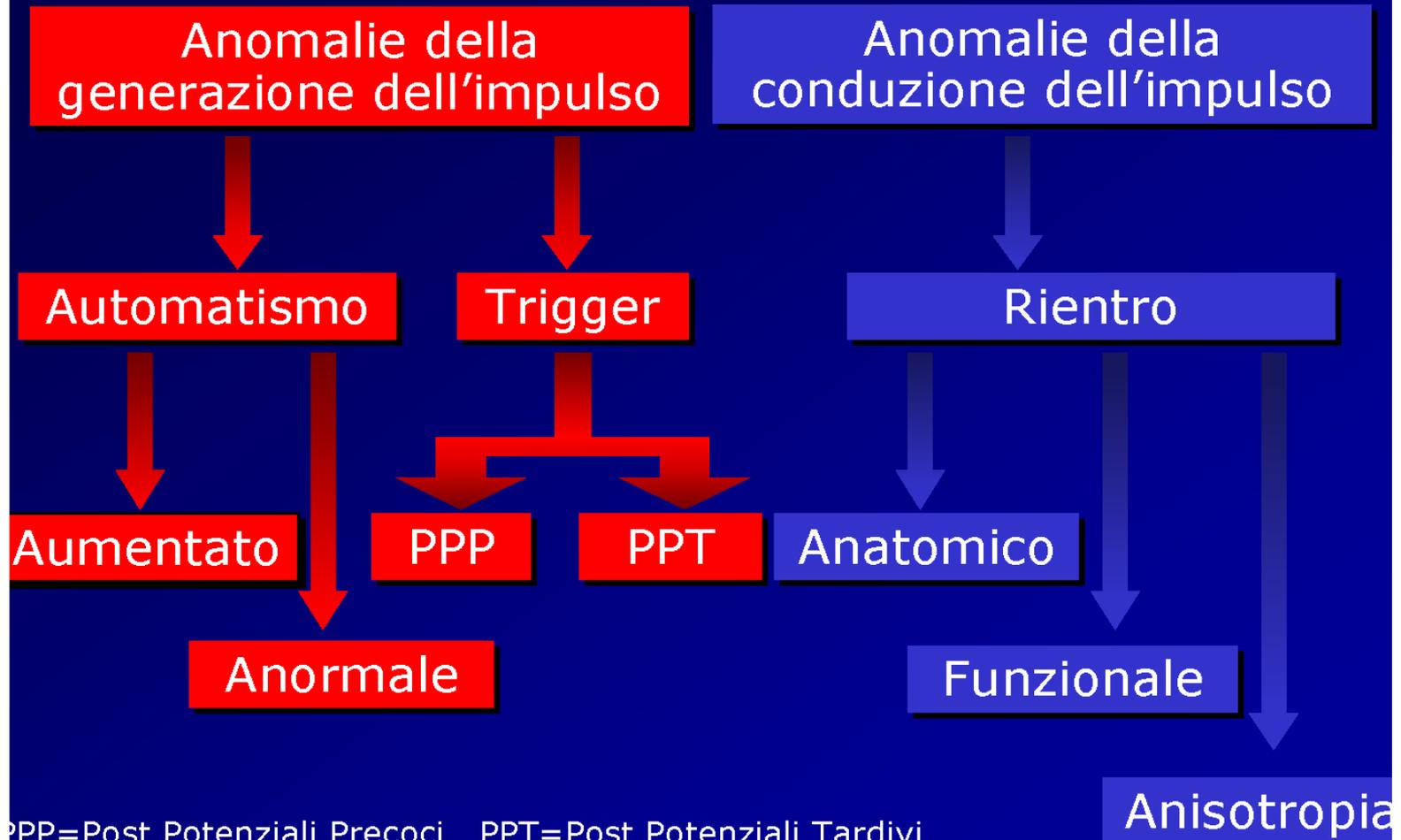
**TACHICARDIE da
RIENTRO A-V
su
VIE ANOMALE
(AVRT)**

Più rare
Giovani sani
Più pericolose
Ablabili
Ottimi risultati

**FLUTTER e
FIBRILLAZIONE ATRIALE**

Le + Frequenti
Anziani, cardiopatia associata
Più pericolose
Rischio tromboembolico
Maggiore difficoltà di ablazione
Risultati subottimali

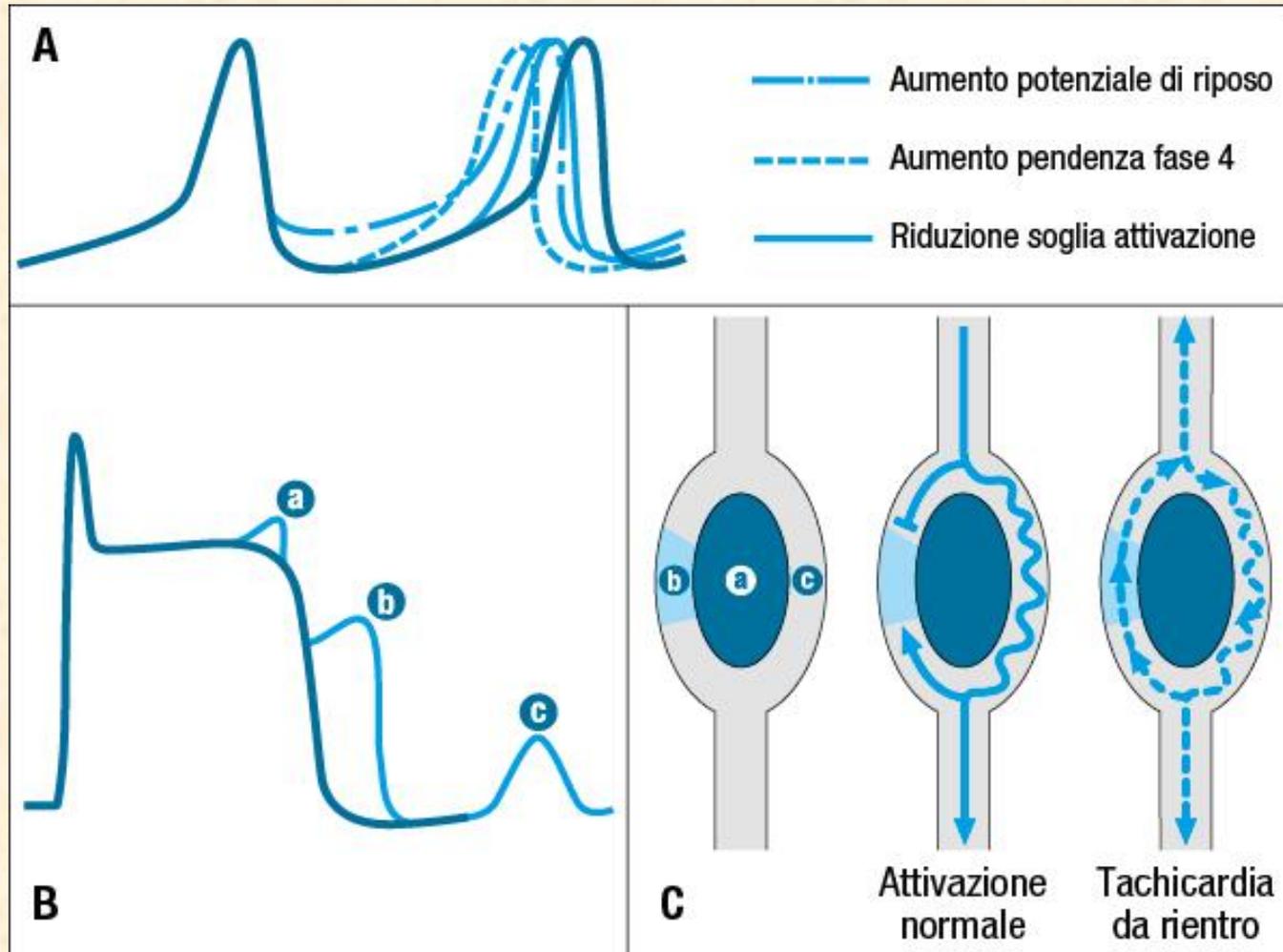
I meccanismi delle aritmie



PPP=Post Potenziali Precoci PPT=Post Potenziali Tardivi

Anisotropia= non omogeneità elettrica delle miofibrille dal punto di vista geometrico

Meccanismi delle aritmie.



A: aumentato automatismo di pacemaker latenti, B: postpotenziali (a:precoci, c:tardivi), C: rientro

MECCANISMI DI BASE DELLE ARITMIE

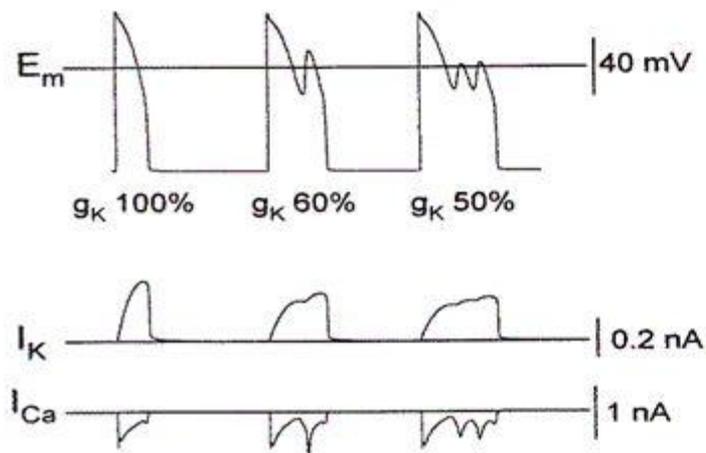
- TRIGGERED ACTIVITY (EAD O DAD)**

E' sostenuta da "post-potenziali", anormali oscillazioni del potenziale di membrana che dipendono dal precedente potenziale d'azione (il "trigger"). Ne esistono di due tipi:

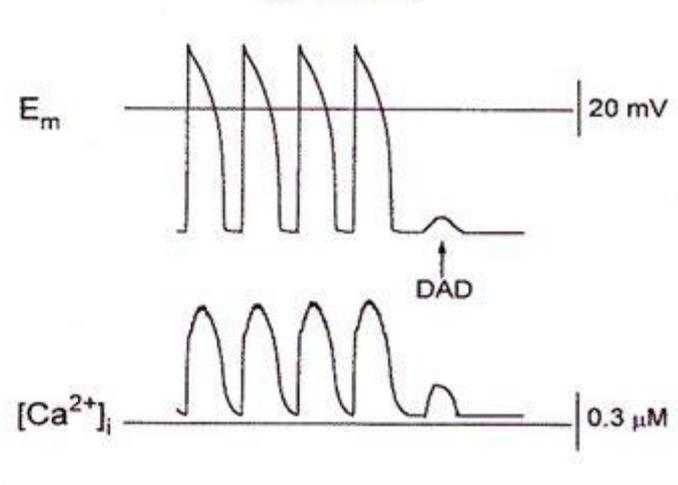
Early after depolarizations (EADs): anomale correnti entranti (ICa^{2+} , INa^+) e uscenti (IK^+) contribuiscono a determinare il corso del potenziale d'azione.

Delayed after depolarizations (DADs): insorgono durante la diastole elettrica per anomale oscillazioni della concentrazione intracellulare di Ca^{2+} .

Post-potenziali precoci (EADs)



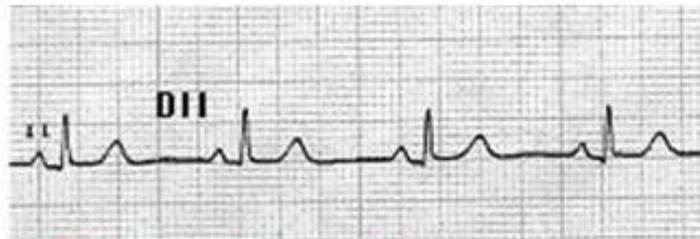
Post-potenziali tardivi (DADs)



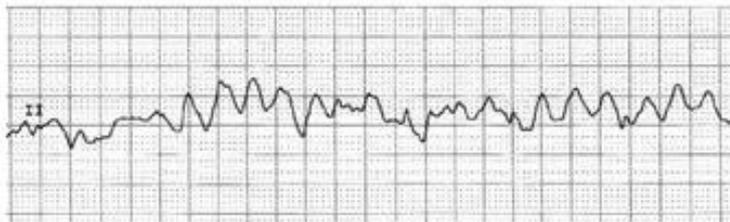
MECCANISMI DI BASE DELLE ARITMIE

- **ARITMIE da rientro**

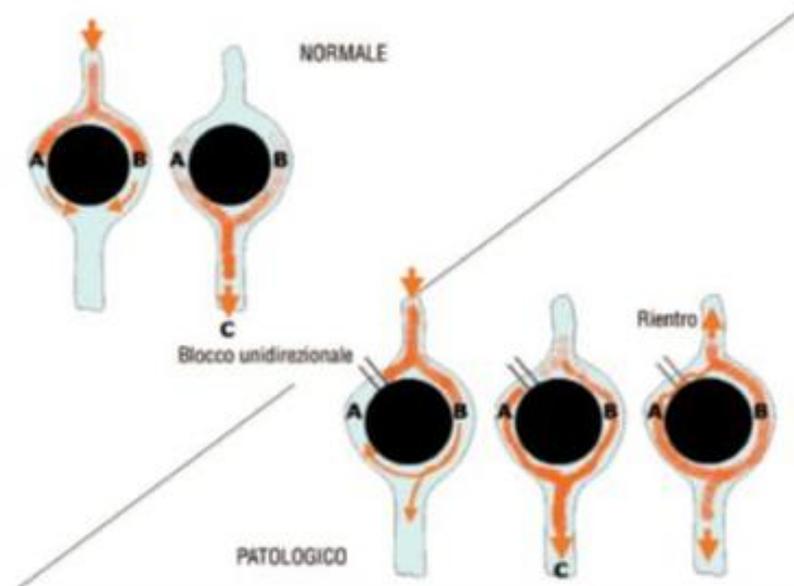
La genesi di un circuito di rientro richiede un desincronismo di attivazione per cui all'interno di uno stesso ciclo cardiaco coesistono zone ancora attivate e zone che hanno già superato il periodo refrattario. Queste ultime possono, quindi, venire riattivate dalle prime.



Ritmo sinusale



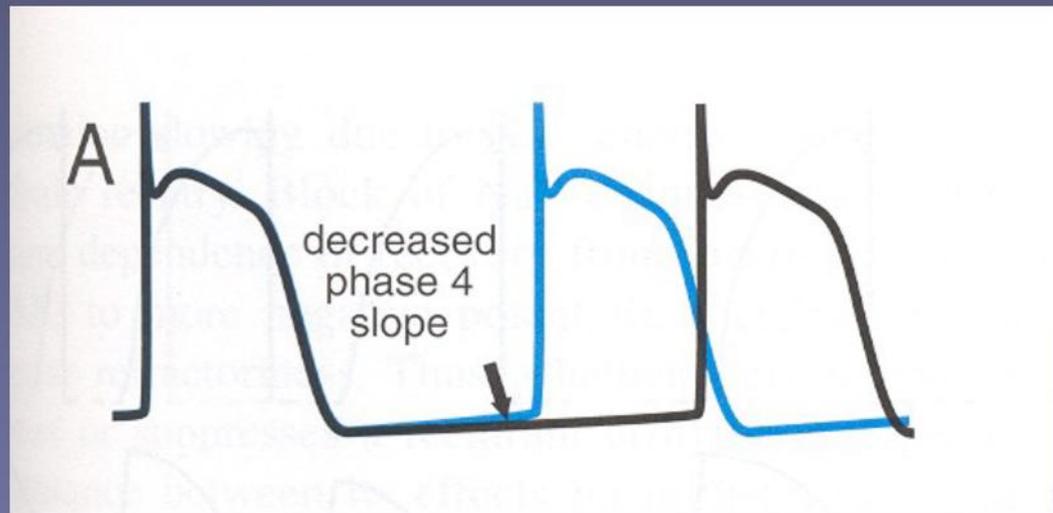
Fibrillazione ventricolare



Schema di un circuito di rientro

MECCANISMI CHE ABOLISCONO LE SCARICHE SPONTANEE NEI TESSUTI AUTOMATCI

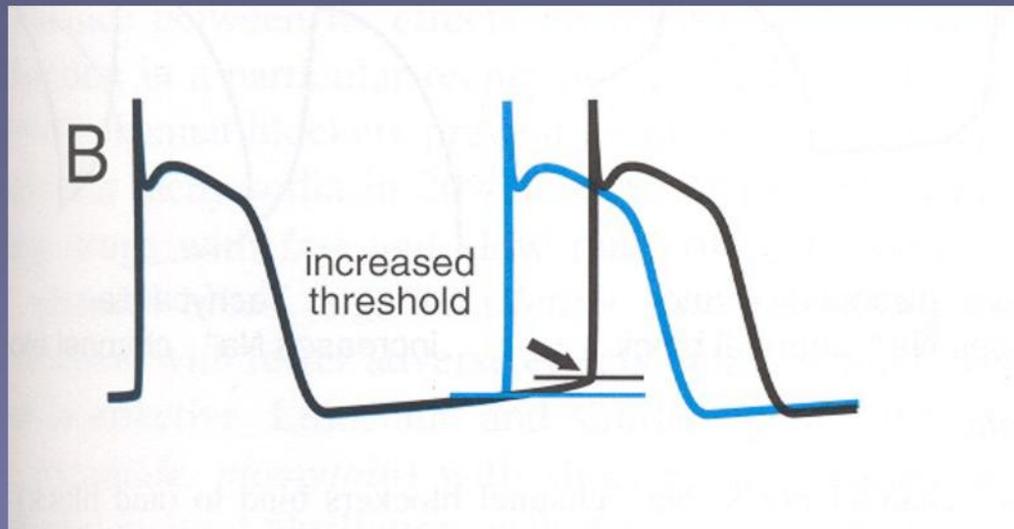
1. Diminuzione della pendenza della fase 4 (depolarizzazione spontanea)



Riga nera dopo intervento

MECCANISMI CHE ABOLISCONO LE SCARICHE SPONTANEE NEI TESSUTI AUTOMATCI

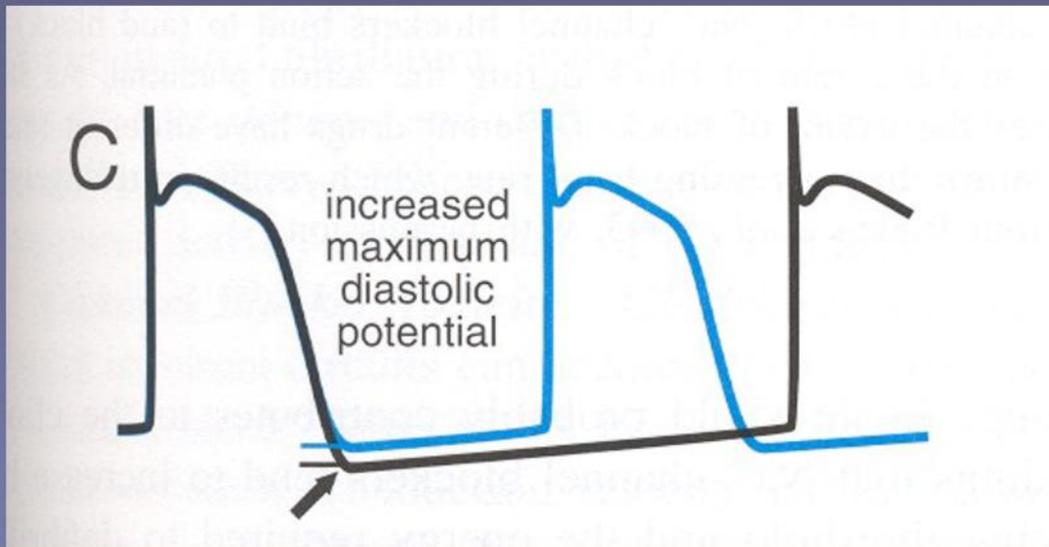
1. Diminuzione della pendenza della fase 4 (depolarizzazione spontanea)
2. Innalzamento del potenziale soglia



Riga nera dopo
intervento

MECCANISMI CHE ABOLISCONO LE SCARICHE SPONTANEE NEI TESSUTI AUTOMATCI

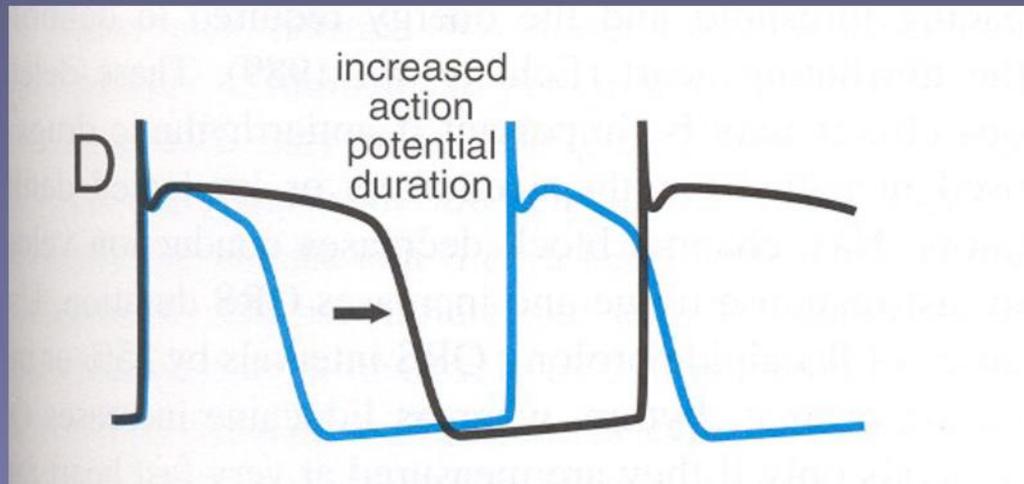
1. Diminuzione della pendenza della fase 4 (depolarizzazione spontanea)
2. Innalzamento del potenziale soglia
3. Spostamento del potenziale di riposo verso valori più negativi



Riga nera dopo intervento

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



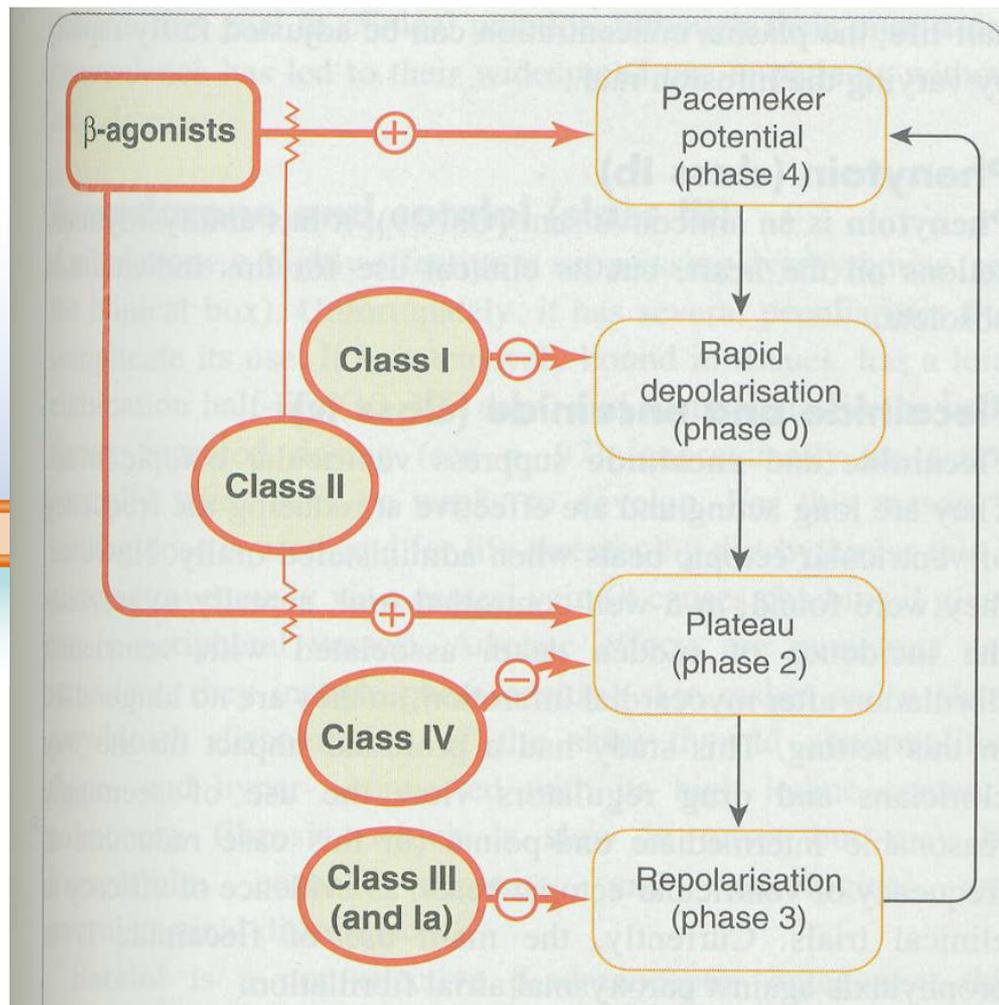
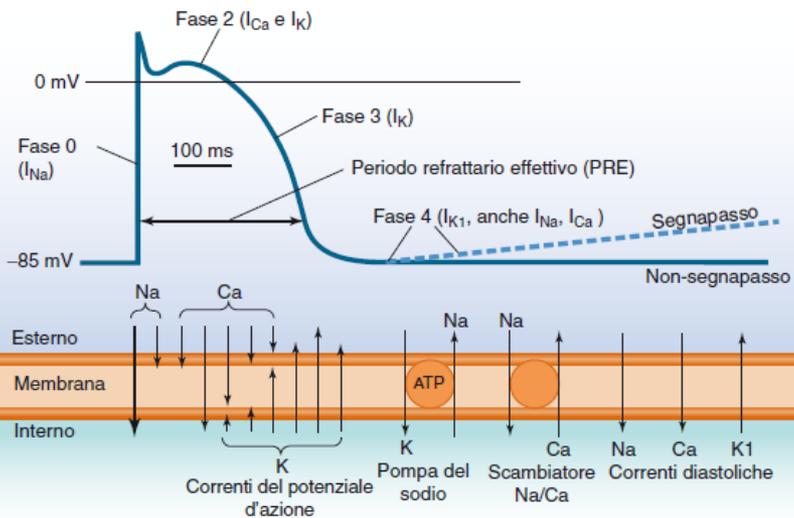
Riga nera dopo intervento

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI

(secondo Vaughan-Williams)

La più utilizzata classificazione dei farmaci antiaritmici individua 4 fondamentali classi in relazione al principale meccanismo con cui le molecole interferiscono con le correnti ioniche (e di conseguenza con le fasi del potenziale d'azione)

- Classe I:** **Farmaci che bloccano i canali veloci del Na⁺**
Classe Ia – ripolarizzazione ritardata
Classe Ib – ripolarizzazione accelerata (riduzione pda)
Classe Ic – ripolarizzazione marginalmente influenzata
- Classe II:** **Farmaci β-bloccanti**
- Classe III:** **Antagonisti dei canali del K⁺**
prolungamento del periodo refrattario
- Classe IV:** **Farmaci bloccanti dei canali del Ca²⁺**



Classe I: inibizione dei canali rapidi del sodio, durante la fase 0 del potenziale d'azione

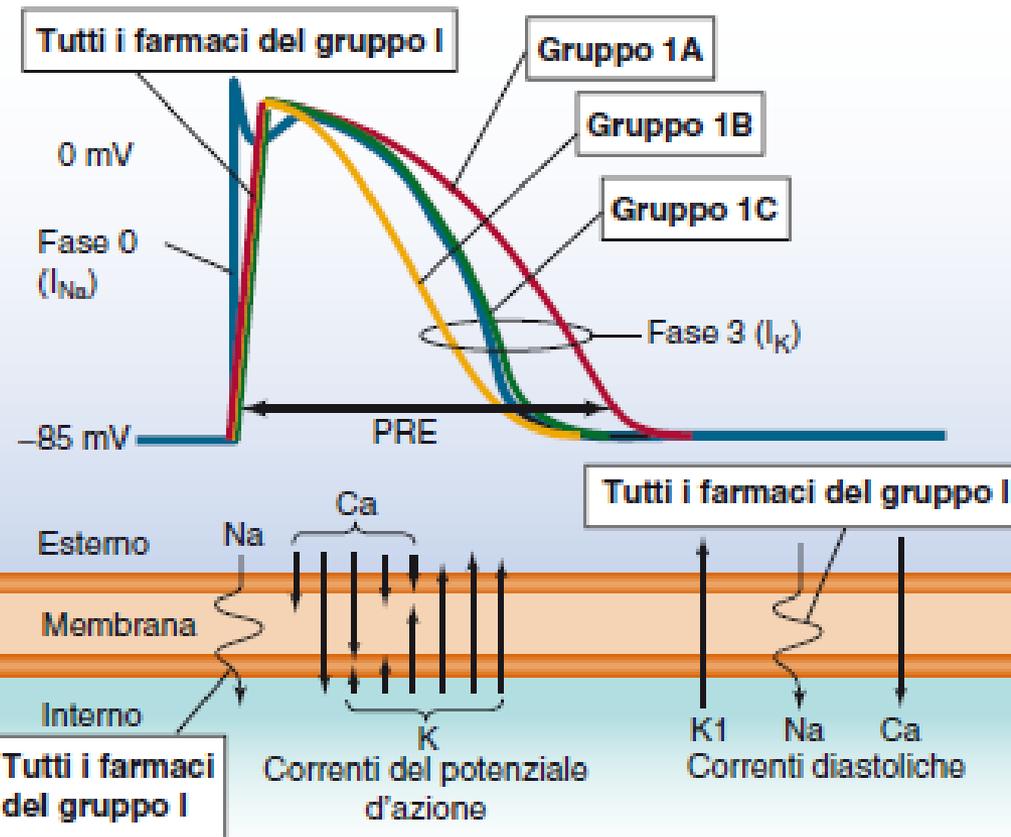


FIGURA 14-4. Diagramma schematico degli effetti degli agenti di classe I. Si noti che tutti i farmaci appartenenti alla classe I riducono le correnti di sodio sia nella fase 0 che 4 nelle cellule sensibili (come mostrato dalle linee tortuose). I farmaci del gruppo IA riducono anche le correnti di potassio (I_K) della fase 3, e prolungano la durata del PDA. Ciò determina un allungamento significativo del periodo refrattario effettivo (PRE). I farmaci del gruppo IB e IC hanno effetti diversi (o nessun effetto) sulle correnti di potassio e quindi accorciano o non hanno effetto sulla durata del PDA. Tuttavia, tutti i farmaci di gruppo I prolungano il PRE rallentando il recupero del canale del sodio dall'inattivazione.

Classe III : allungamento della fase 3 del potenziale d'azione

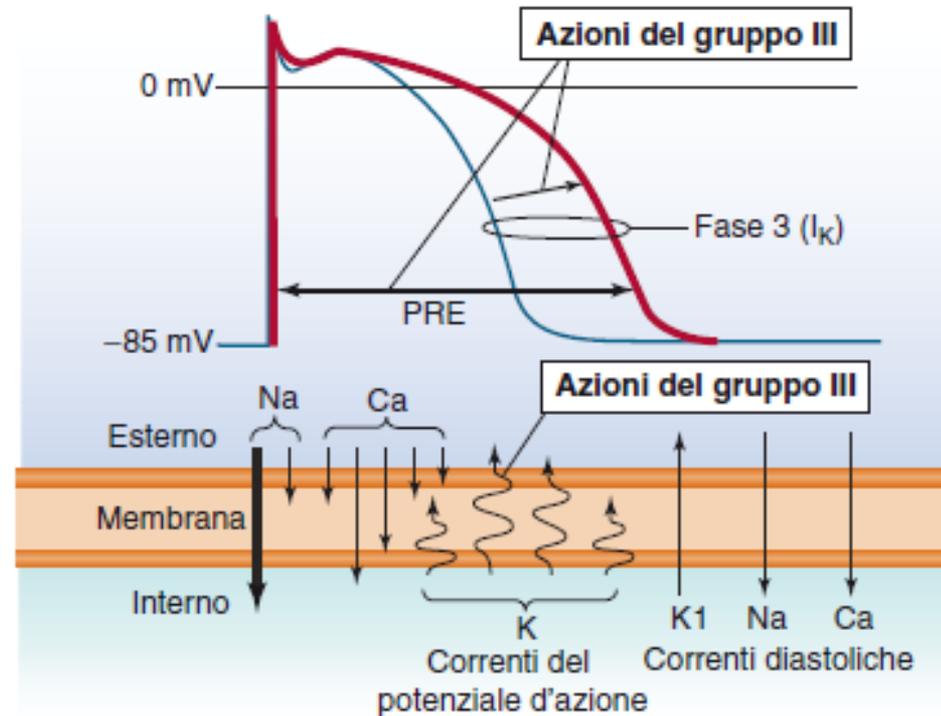


FIGURA 14-5. Diagramma schematico degli effetti degli agenti di classe III. Tutti i farmaci appartenenti alla classe III prolungano la durata del PDA nelle cellule cardiache sensibili riducendo le correnti di potassio durante la fase 3 (I_K, linee ondulate). L'effetto principale è dunque quello di prolungare il periodo refrattario effettivo (PRE). Si noti che le correnti di potassio diastoliche durante la fase 4 (I_{K1}) non sono alterate da questi farmaci.

Classe IV : inibizione dei canali lenti del calcio, con conseguente riduzione della velocità di conduzione e allungamento del periodo refrattario

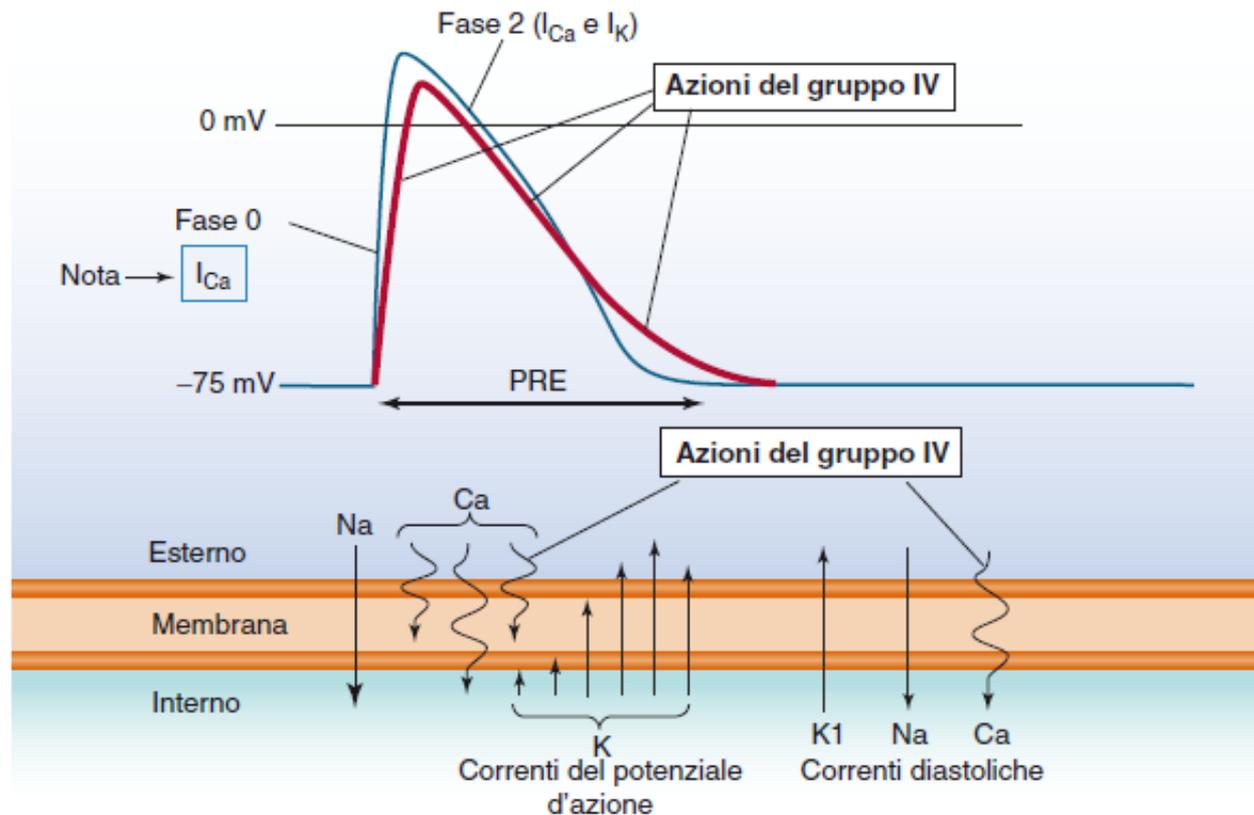


FIGURA 14-6. Diagramma schematico degli effetti degli agenti di classe IV in una cellula cardiaca calcio-dipendente del nodo AV (si noti che l'ascesa del PDA è principalmente dovuta alla corrente di calcio). I farmaci del gruppo IV riducono le correnti entranti di calcio durante il potenziale d'azione e durante la fase 4 (linee ondulate). Pertanto, la velocità di conduzione nel nodo AV è rallentata ed il periodo refrattario aumentato. Anche la depolarizzazione delle cellule segnapasso durante la fase 4 viene rallentata se sottesa da correnti di calcio eccessivamente ampie. PRE, periodo refrattario effettivo.

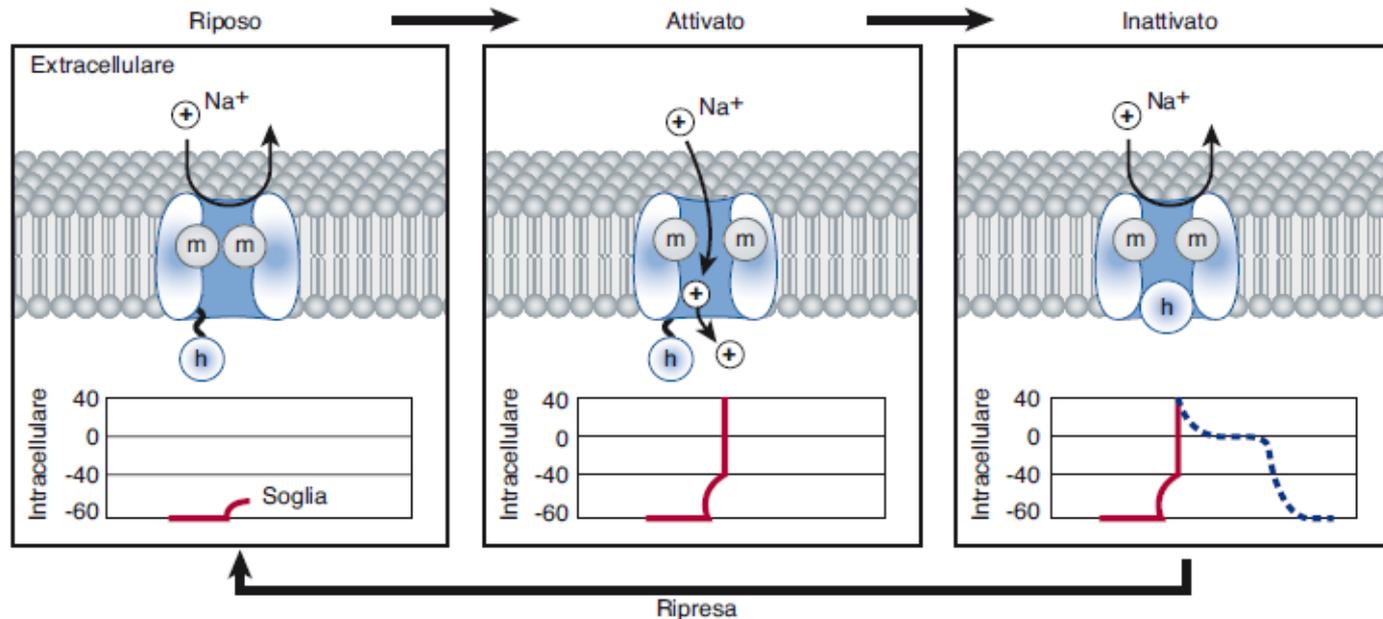


Figura 14-3. Diagramma schematico di un ciclo di canali per Na^+ attraverso differenti stati conformazionali durante il potenziale di azione cardiaco. Transizioni tra stati di riposo, attivati ed inattivati dipendono dalla membrana cellulare e dal tempo. La griglia di attivazione è nota come m e quella di inattivazione come h . Sono schematizzati sotto ciascun canale potenziali tipici per ciascuno stato. La linea tratteggiata nel terzo pannello indica quella parte del potenziale di azione durante il quale la maggior parte dei canali del Na^+ sono inattivati parzialmente o completamente e indisponibili per riattivazione.

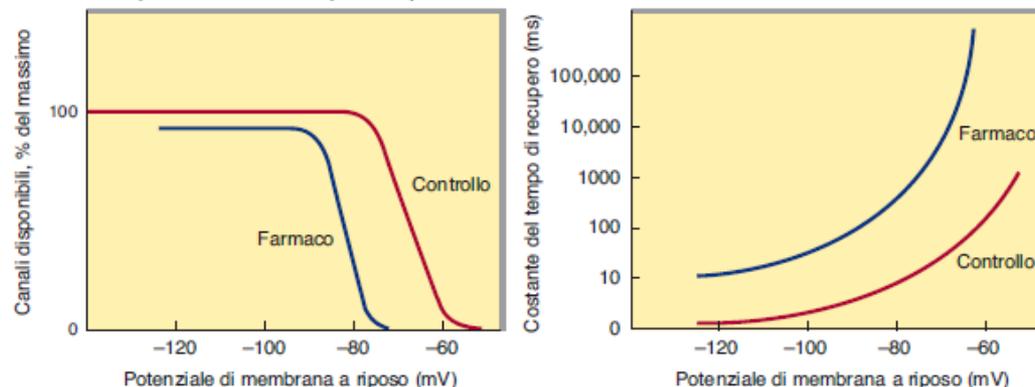
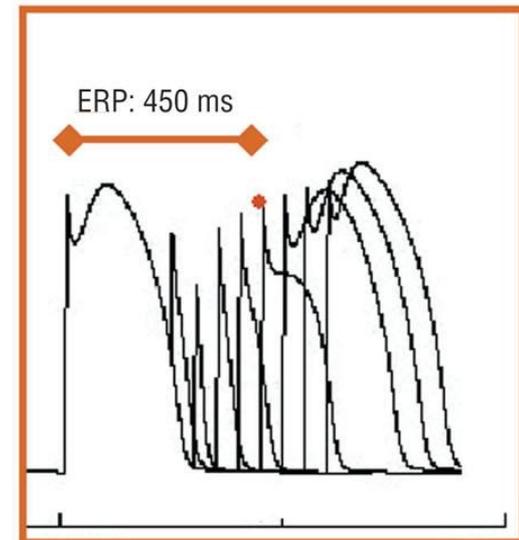
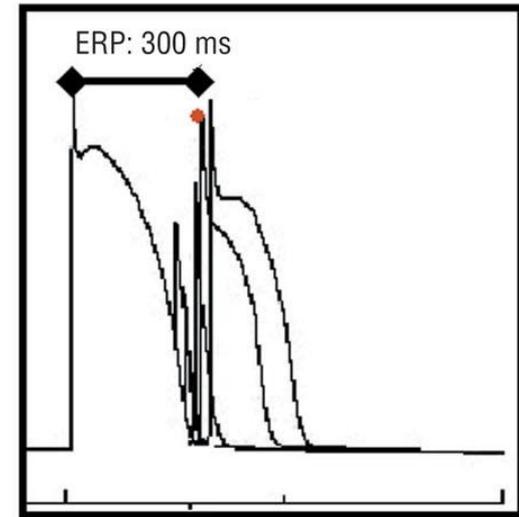
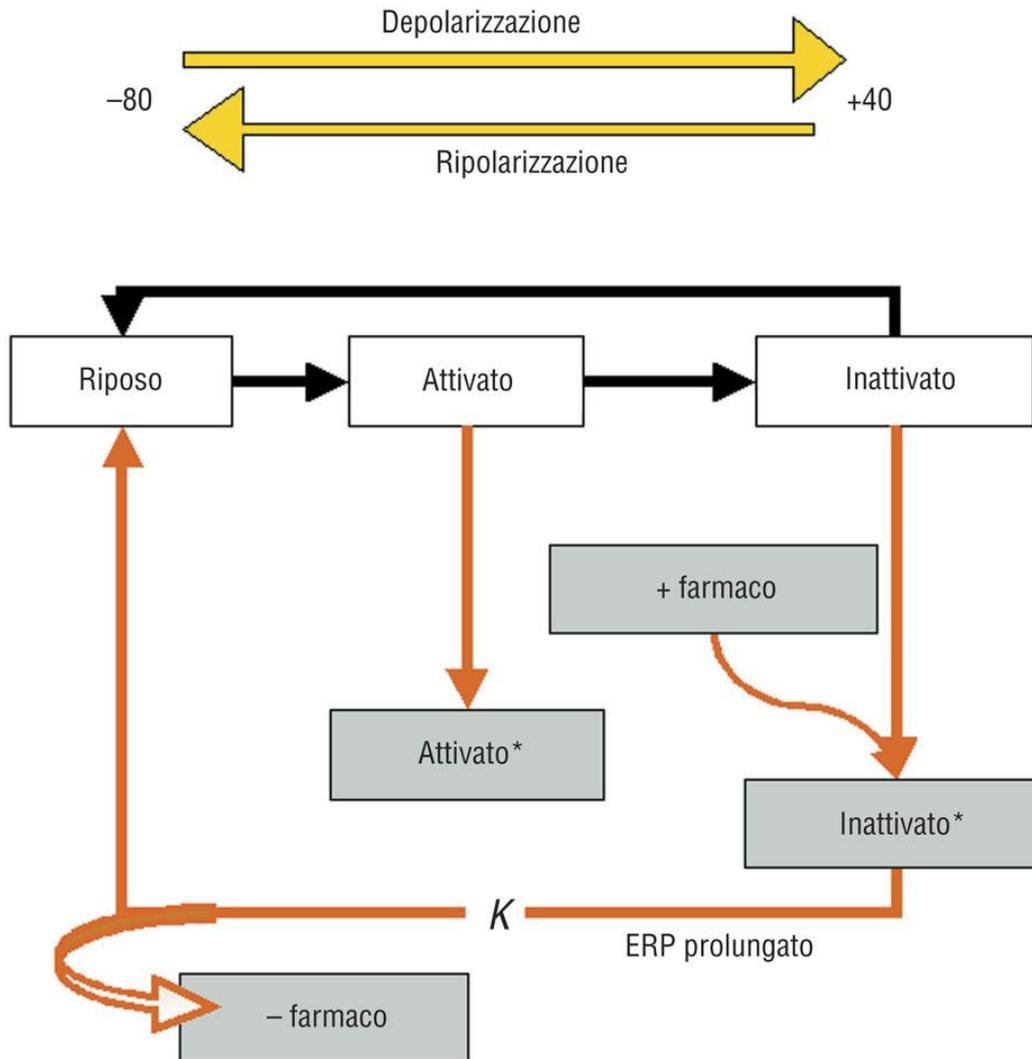
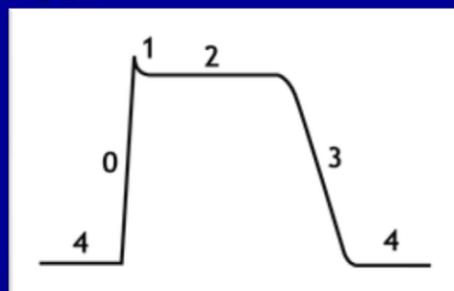


Figura 14-4. Dipendenza della funzione di canali per il sodio dal potenziale di membrana che precede lo stimolo. Come si vede nel diagramma di **sinistra**, il numero dei canali del sodio, in grado di aprirsi in risposta ad uno stimolo, è determinato dal potenziale di membrana precedente immediatamente lo stimolo. La diminuzione dei canali disponibili, quando il potenziale di riposo è depolarizzato in assenza di farmaci (curva controllo), deriva dalla chiusura delle griglie h . La curva **Farmaco** indica l'effetto di un tipico farmaco anestetico locale impiegato come antiaritmico. La più gran parte dei canali del sodio è inattivata durante il *plateau* del potenziale d'azione. La costante di tempo per il recupero dell'inattivazione dopo la ripolarizzazione dipende anche dal potenziale di riposo. Il diagramma a **destra** mostra che, in assenza di farmaco, il ritorno a potenziali di riposo normali (-85 ; -95 mV) si ha in meno di 10 ms. Le cellule depolarizzate hanno un recupero più lento (notare la scala logaritmica). In presenza di farmaci bloccanti i canali del sodio, la costante del tempo di recupero è aumentata, ma l'incremento è di gran lunga più significativo a potenziali depolarizzati che a quelli più negativi.

Schema generale dell'interazione voltaggio-dipendente tra un bloccante del canale del sodio e il canale stesso nelle sue diverse fasi.



Classificazione dei Farmaci Antiaritmici (I)

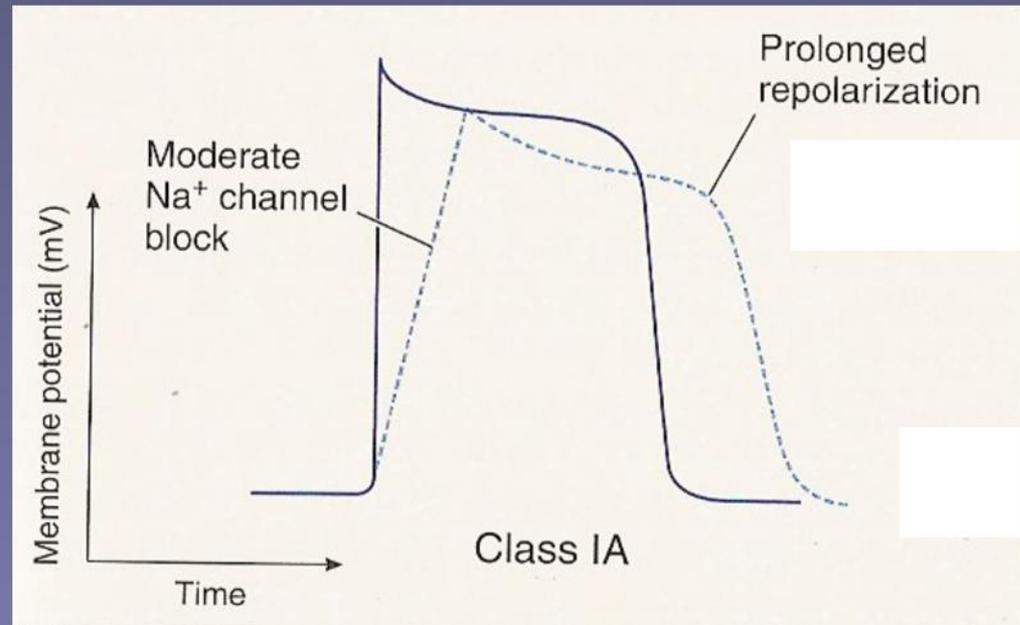


- Classe I: Bloccanti canale del Na
- Classe IA:
 - Riduzione V_{max} ed aumento durata PdA (chinidina, procainamide, diisopiramide)
- Classe IB:
 - V_{max} invariata e riduzione durata PdA (lidocaina, mexiletina, tocainide, moricizina)
- Classe IC:
 - Moderata riduzione V_{max} , marcato rallentamento velocità di conduzione, allungamento del periodo refrattario (flecainide, propafenone)

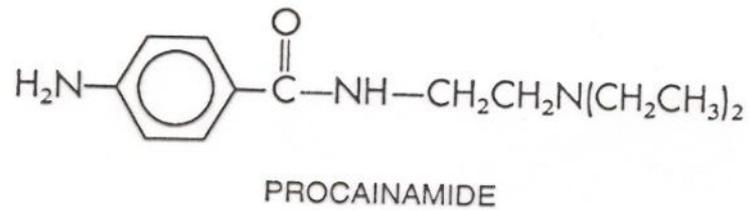
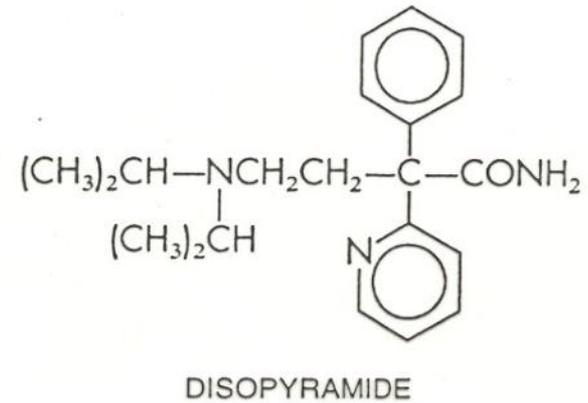
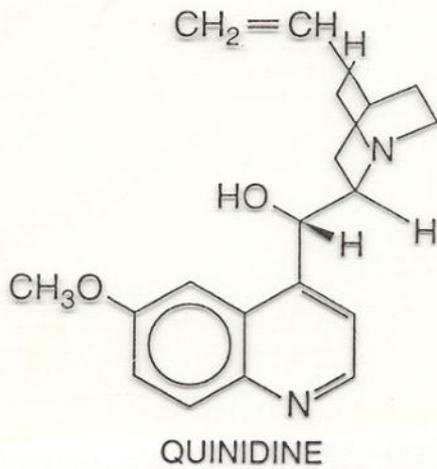
CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI (secondo Vaughan-Williams)

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)

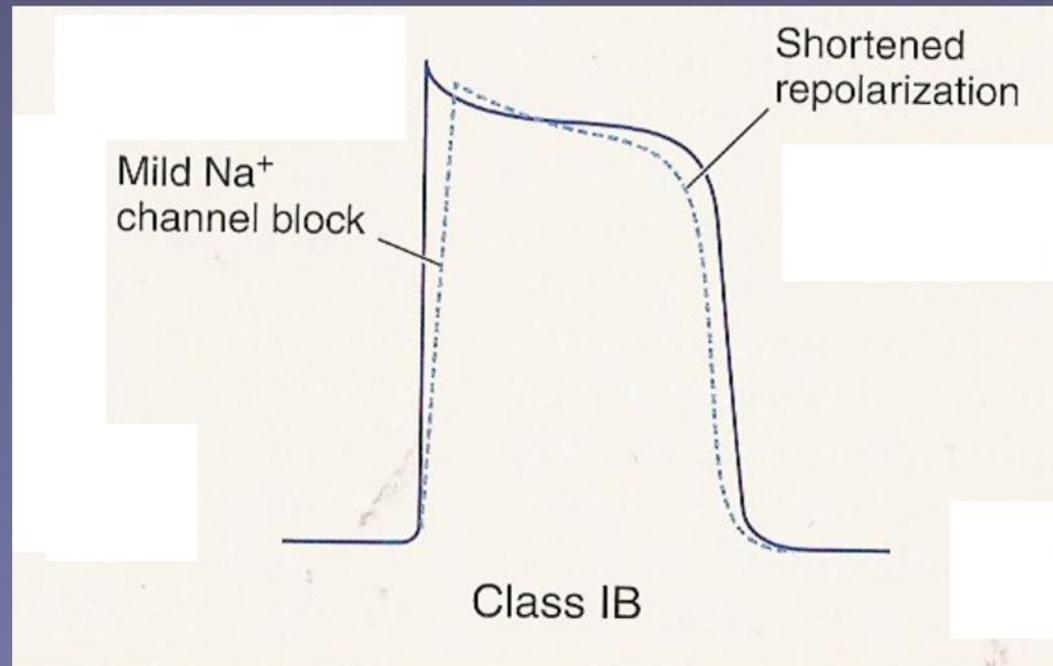
USO terapeutico: farmaco intercambiabile con chinidina (aritmie ventricolari, aritmie parossistiche atriali)

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI (secondo Vaughan-Williams)

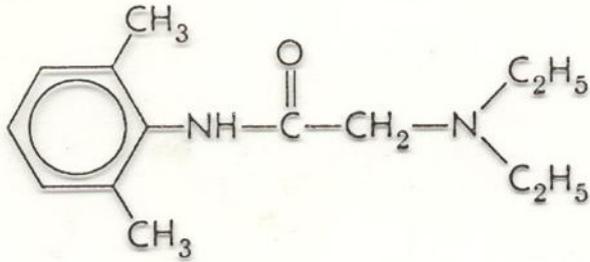
Classe I: bloccanti dei canali del Na^+

Classe Ia

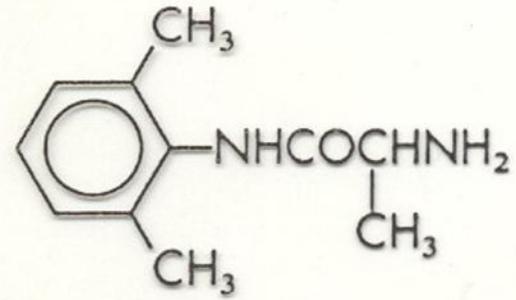
Classe Ib



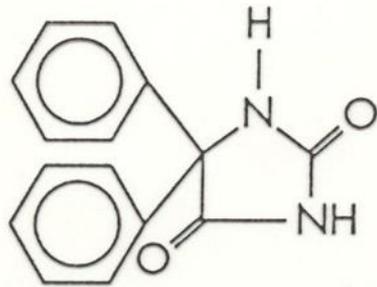
Antiarritmici di classe Ib



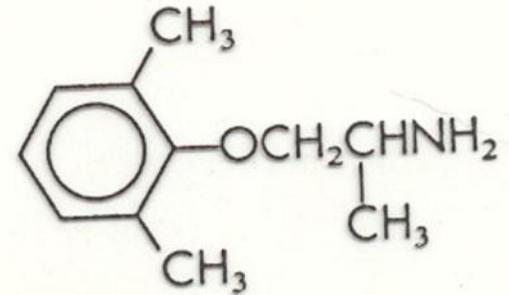
LIDOCAINE



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

Mexiletina e tocainide

Hanno lo stesso ruolo della Lidocaina, ma possono essere somministrati per via orale.

Sono utilizzati soprattutto per il trattamento cronico delle aritmie ventricolari.

Reazioni avverse principali: nausea e tremori.

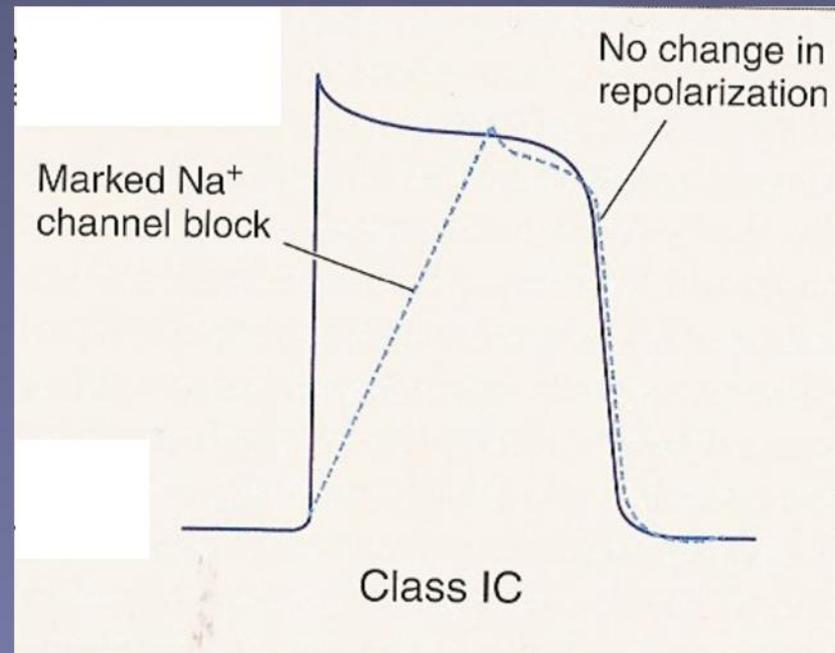
CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI (secondo Vaughan-Williams)

Classe I: bloccanti dei canali del Na^+

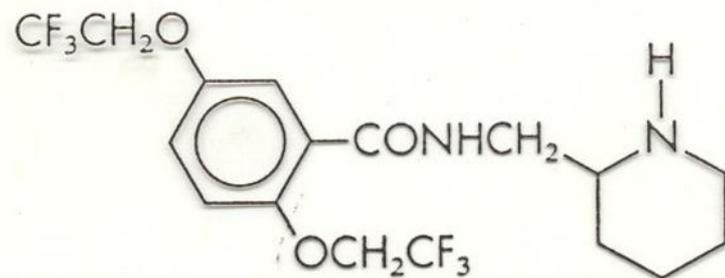
Classe Ia

Classe Ib

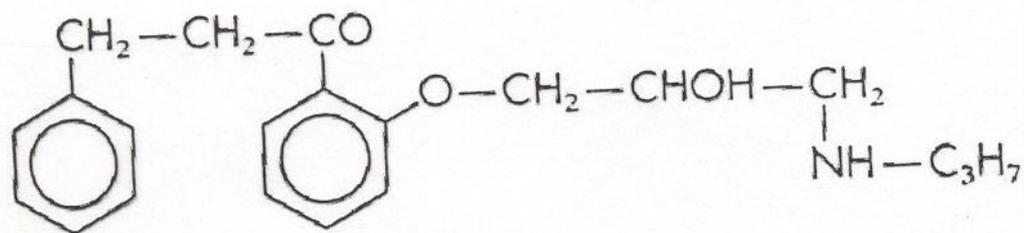
Classe Ic



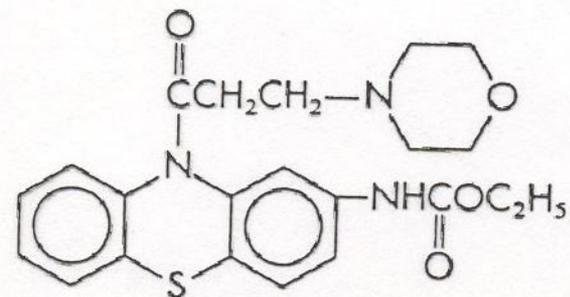
Antiarritmici di classe Ic



FLECAINIDE



PROPAFENONE



MORICIZINE

PROPAFENONE

Usata nel mantenimento del ritmo sinusale in pazienti con aritmie sopraventricolari, tra cui soprattutto la fibrillazione atriale.

Farmacodinamica

- blocco dei canali del sodio (sia stato attivato sia inattivato); recupero lento
- possibile blocco dei canali del potassio
- effetto β -bloccante
- metabolizzazione garantita dal citocromo P450 2D6 (*modesti/grandi metabolizzatori*)

fleicanide



Usata nel mantenimento del ritmo sinusale in pazienti con aritmie sopraventricolari, tra cui soprattutto la fibrillazione atriale.

Farmacodinamica

- blocco dei canali del sodio (sia stato attivato sia inattivato)
- accorciamento della durata del potenziale nelle fibre del Purkinje (probabilmente per blocco canali lenti del sodio)
- blocco dei canali del potassio *delayed rectifier* con conseguente allungamento della durata del PA nelle cellule ventricolari

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI (secondo Vaughan-Williams)

Classe I: bloccanti dei canali del Na⁺

Classe Ia

Classe Ib

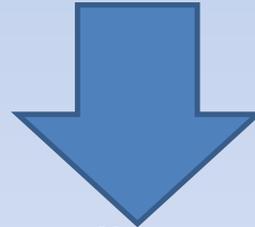
Classe Ic

Classe II: β -bloccanti

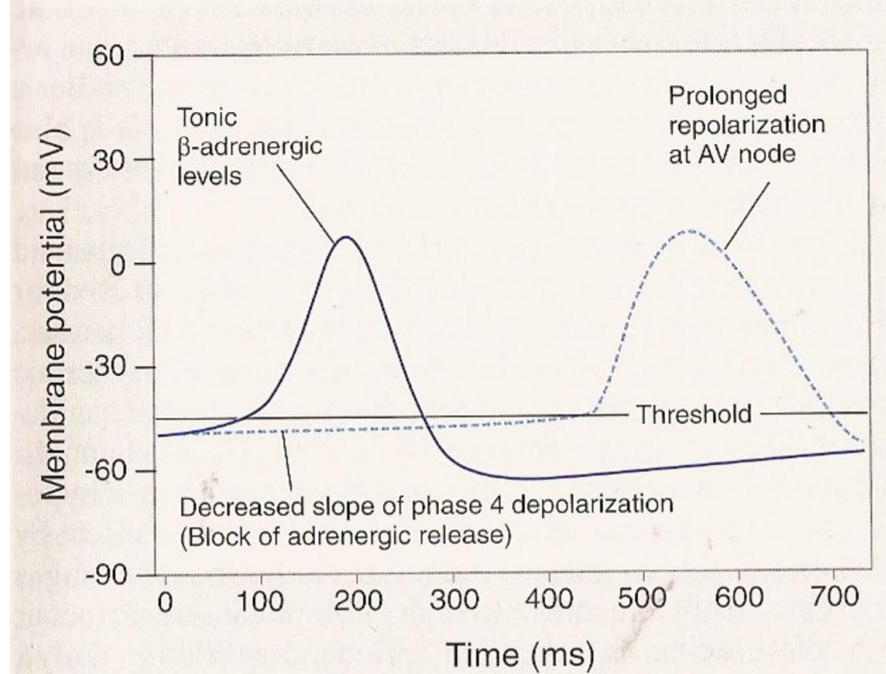
FARMACI DI CLASSE II

Classe II: *antagonismo dell'azione aritmogena delle catecolamine*

A questa classe di farmaci appartengono i β -bloccanti che deprimono la depolarizzazione calcio-dipendente delle cellule del nodo AV.



- riduzione della frequenza cardiaca
- rallentamento della conduzione atrio-ventricolare



I β -bloccanti vengono utilizzati soprattutto per curare le aritmie sopraventricolari e la loro azione si esplica soprattutto in quelle condizioni fisiologiche e patologiche nelle quali sussista l'attivazione del sistema simpatico

MA

potrebbero non riuscire ad agire per:

- desensibilizzazione recettoriale
- down-regulation dei recettori

I principali farmaci appartenenti a questa classe sono il **Sotalolo** e il **Propranololo**.

Sotalolo: è un β -bloccante non selettivo.

Rientra anche nell'ambito dei farmaci di classe III.

Determina un aumento del periodo refrattario cardiaco bloccando i canali del potassio.

POSSIBILI REAZIONI AVVERSE: a concentrazioni di farmaco alte, può provocare un prolungamento del tratto QT e torsioni di punta; broncostrizione.



Propranololo: è un β -bloccante non selettivo.

Rientra nell'ambito dei β -bloccanti classici \rightarrow no proprietà vasodilatanti periferiche.

↙ **Farmacocinetica** ↘

β -bloccanti lipofili

β -bloccanti idrofili

Queste due classi di β -bloccanti si distinguono per avere caratteristiche di biodisponibilità, emivita plasmatica e clearance proprie.

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⁺

Farmaci di classe III

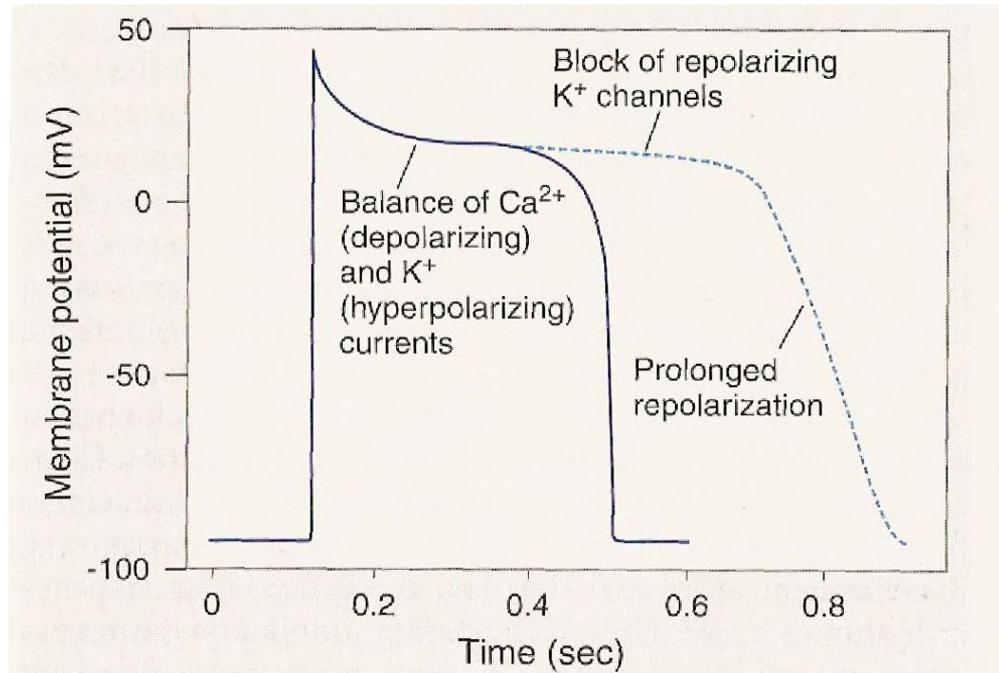
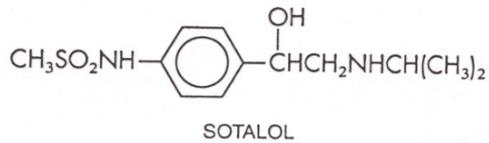
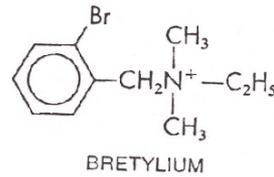
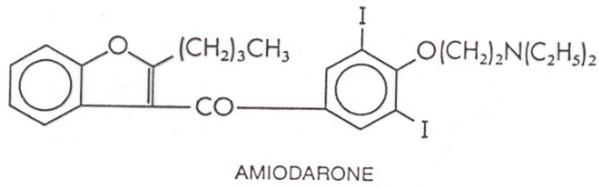
Classe III : *allungamento della fase 3
del potenziale d'azione*

Appartengono a questa classe di farmaci l'Amiodarone, il Dronedarone, l'Azimilide, il Tedisamil, etc..

Allungano la durata del potenziale d'azione, influenzando poco la conduzione elettrica.

Sono gli unici farmaci antiaritmici a poter essere utilizzati sia nelle aritmie atriali che ventricolari, senza deprimere la funzione contrattile del cuore.

Antiarritmici di classe III



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.

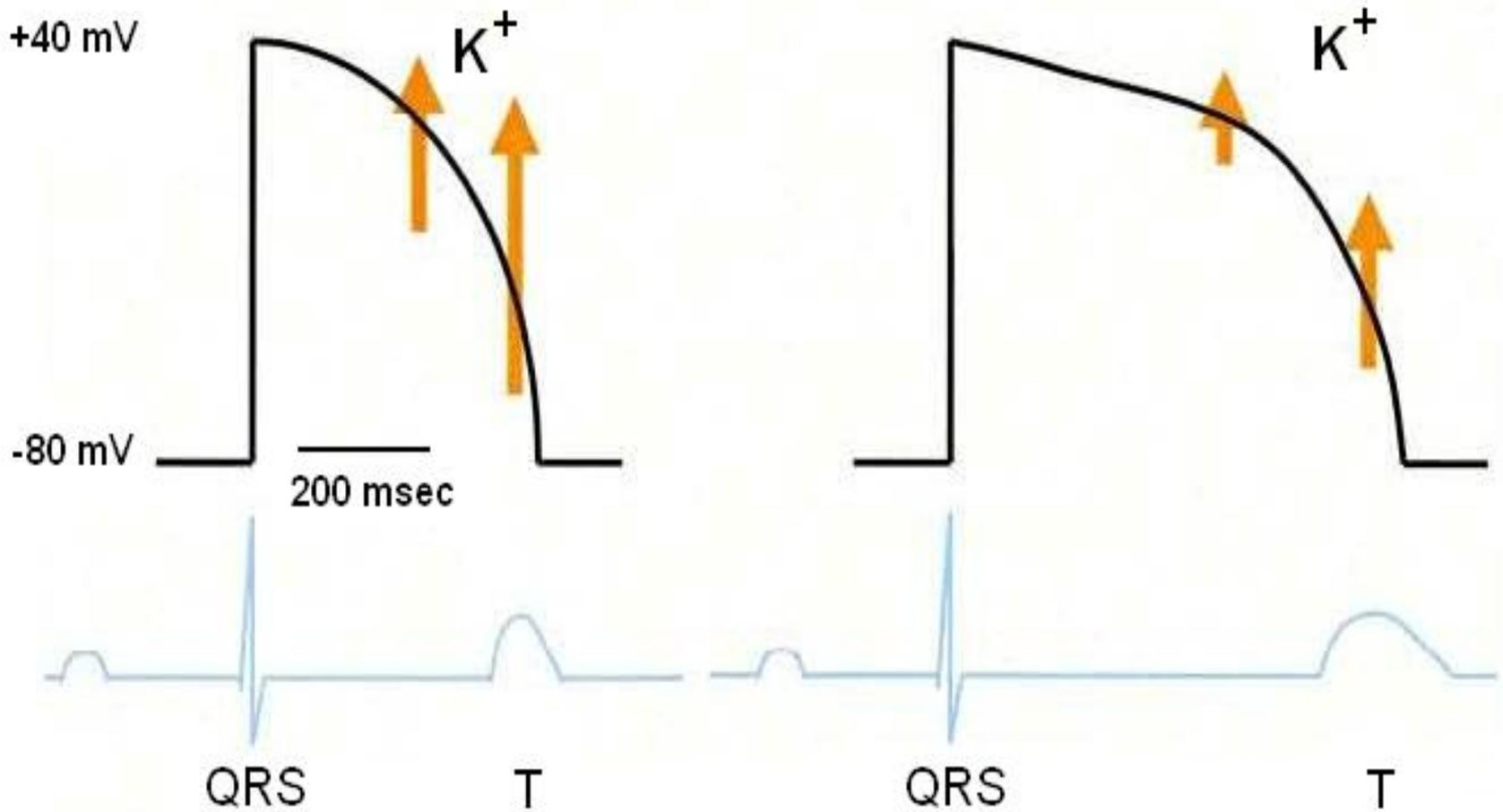
AMIODARONE

Usato per la prevenzione della fibrillazione atriale e in altre tachiaritmie sopraventricolari, oltre che nelle tachiaritmie ventricolari, soprattutto in quelle postinfartuali.

Farmacodinamica

- blocco dei canali del sodio; recupero da blocco relativamente veloce (1,2-1,6 sec);
- interazione con i canali del calcio e con alcuni canali del potassio;
- prolungamento della durata del potenziale d'azione;
- prolungamento della refrattarietà in TUTTI i tessuti cardiaci;
- è tra i farmaci meno cardiodepressivi e ha un rischio ridotto di dare un effetto proaritmico
- effetto antiadrenergico.

Prolungamento del tratto qt da amiodarone



Dronedarone



Usato, come l'amiodarone, per la prevenzione e il trattamento di tachiaritmie sopraventricolari, ma anche ventricolari.

Farmacodinamica

- blocco dei canali del sodio, del potassio (*delayed rectifier* rapida e lenta) e del calcio (canali L)
- effetto antiadrenergico
- meno liposolubile → meno reazione avverse, no passaggio attraverso la barriera ematoencefalica
- emivita: 30 ore
- metabolizzazione ad opera del citocromo CYP3A4

Classe III

Prolungamento potenziale d'azione e della refrattarietà:

Bretilio

Amiodarone, Sotalolo

Classe IV

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

Verapamil

Diltiazem

FARMACI DI CLASSE IV

Classe IV : *inibizione dei canali lenti del calcio, con conseguente riduzione della velocità di conduzione e allungamento del periodo refrattario*

In linea generale, tutti i calcio-antagonisti causano vasodilatazione e quindi caduta della pressione arteriosa.

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

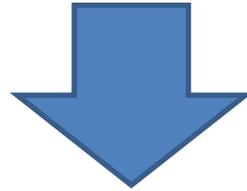
Il **Verapamil** riduce il fabbisogno di ossigeno per effetto inotropo e cronotropo negativo; diminuisce l'attività elettrica del nodo atrioventricolare (regola l'influsso di ioni calcio e aumenta il periodo refrattario del potenziale d'azione). Il verapamil viene utilizzato nel trattamento dell'angina,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

Usati nel trattamento delle aritmie sopraventricolari, in particolare fibrillazione e flutter atriali.

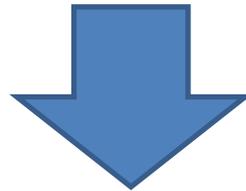


Riduzione della frequenza cardiaca

MA:

se si ha ipotensione, vi sarà un'attivazione simpatica riflessa

Usati anche nel trattamento di quelle aritmie che prevedano la presenza di un circuito di rientro nel nodo AV.



Diminuiscono la velocità di conduzione atrio-ventricolare e di conseguenza il tratto PR aumenta

Strategie terapeutiche della fibrillazione atriale

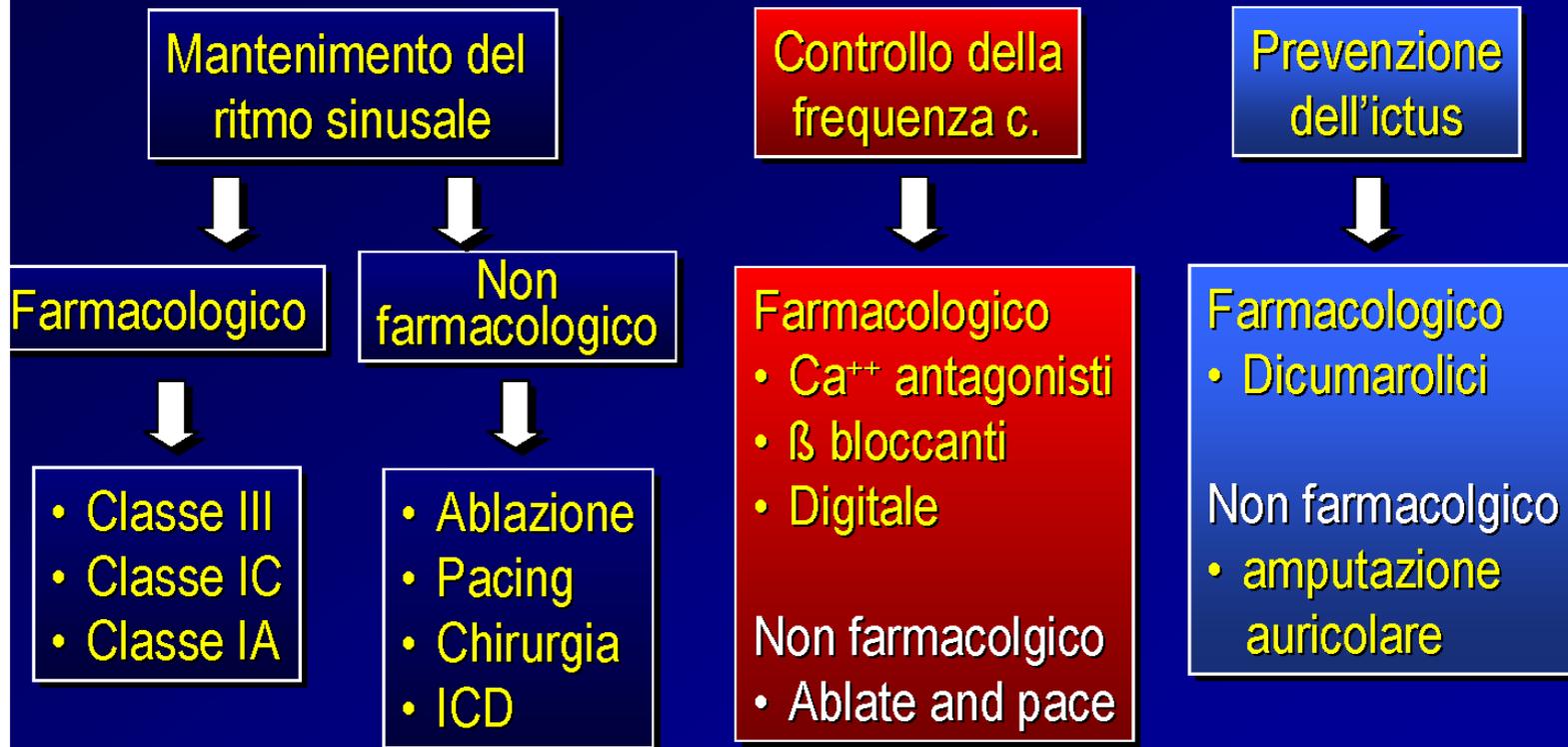


Tabella 14-1. Proprietà dei farmaci antiaritmici prototipici.

Farmaco	Gruppo	Intervallo PR	Durata del QRS	Intervallo QT
Procainamide, Disopiramide, Chinidina	IA	↑ o ↓ ^a	↑↑	↑↑
Lidocaina, Mexiletina	IB	—	— ^b	—
Flecainide	IC	↑ (lievemente)	↑↑	—
Propranololo, Esmololo	II	↑↑	—	—
Amiodarone	III, IA, II, IV	↑	↑↑	↑↑↑↑
Ibutilide, Dofetilide	III	—	—	↑↑↑
Sotalolo	III, II	↑↑	—	↑↑↑
Verapamile	IV	↑↑	—	—
Adenosina	Misc	↑↑↑	—	—

^a L'intervallo PR può ridursi per azione antimuscarinica o prolungarsi per azione bloccante sui canali ionici.

^b La lidocaina, la mexiletina e altri farmaci di classe IB rallentano la velocità di conduzione nelle cellule ventricolari ischemiche e depolarizzate ma non nel tessuto normale.

Tabella 15.2 Classificazione dei farmaci antiaritmici sulla base della modifica dei parametri vulnerabili delle aritmie.

Meccanismo	Aritmia	Parametro vulnerabile (azione desiderata)	Farmaci rappresentativi
Automatismo normale aumentato	Inappropriata tachicardia sinusale	Fase 4 depolarizzazione (riduzione)	β -bloccanti
	Alcune tachicardie ventricolari idiopatiche		Agenti bloccanti canali del Na^+
Automatismo anomalo	Tachicardia atriale ectopica	Massimo potenziale diastolico (iperpolarizzazione)	Agonisti recettori muscarinergici M_2
		Fase 4 depolarizzazione (riduzione)	Agenti bloccanti canali del Ca^{2+} o del Na^+
	Ritmo idio-ventricolare accelerato	Fase 4 depolarizzazione (riduzione)	Agenti bloccanti canali del Ca^{2+} o del Na^+
Attività indotta EAD	Torsione di punta	Durata potenziale di azione (accorciamento) o EAD (soppressione)	β -agonisti, agenti vagolitici (aumento frequenza cardiaca); Magnesio, β -bloccanti, o agenti bloccanti canali del Ca^{2+}
Attività indotta DAD	Aritmia indotta dalla digitale	Sovraccarico di Ca^{2+} (riduzione) o DAD (soppressione)	Agenti bloccanti canali del Ca^{2+} o del Na^+
	Alcune tachicardie ventricolari mediate dal sistema autonomico	Sovraccarico di Ca^{2+} (riduzione) o DAD (soppressione)	β -bloccanti o agenti bloccanti canali del Ca^{2+} o adenosina

Abbreviazioni: EAD, post-potenziali precoci (*early after depolarization*); DAD, post-potenziali tardivi (*delayed after depolarization*).

Patologie che predispongono alla fibrillazione atriale

- Ipertensione
- Cardiopatia ischemica
- Cardiomiopatie
- Scompenso cardiaco
- Valvulopatie mitraliche
- Malattia del nodo del seno
- Cardiopatie congenite
- Cardiochirurgia
- Pericardite
- Idiopatica
- Diabete mellito
- Ipertiroidismo
- Valvulopatie mitraliche
- Tireotossicosi
- Pneumopatie
- Cause jatrogeniche
 - β agonisti
 - antiinfluenzali
 - anti-istaminici
 - anestetici locali
 - bevande con caffeina

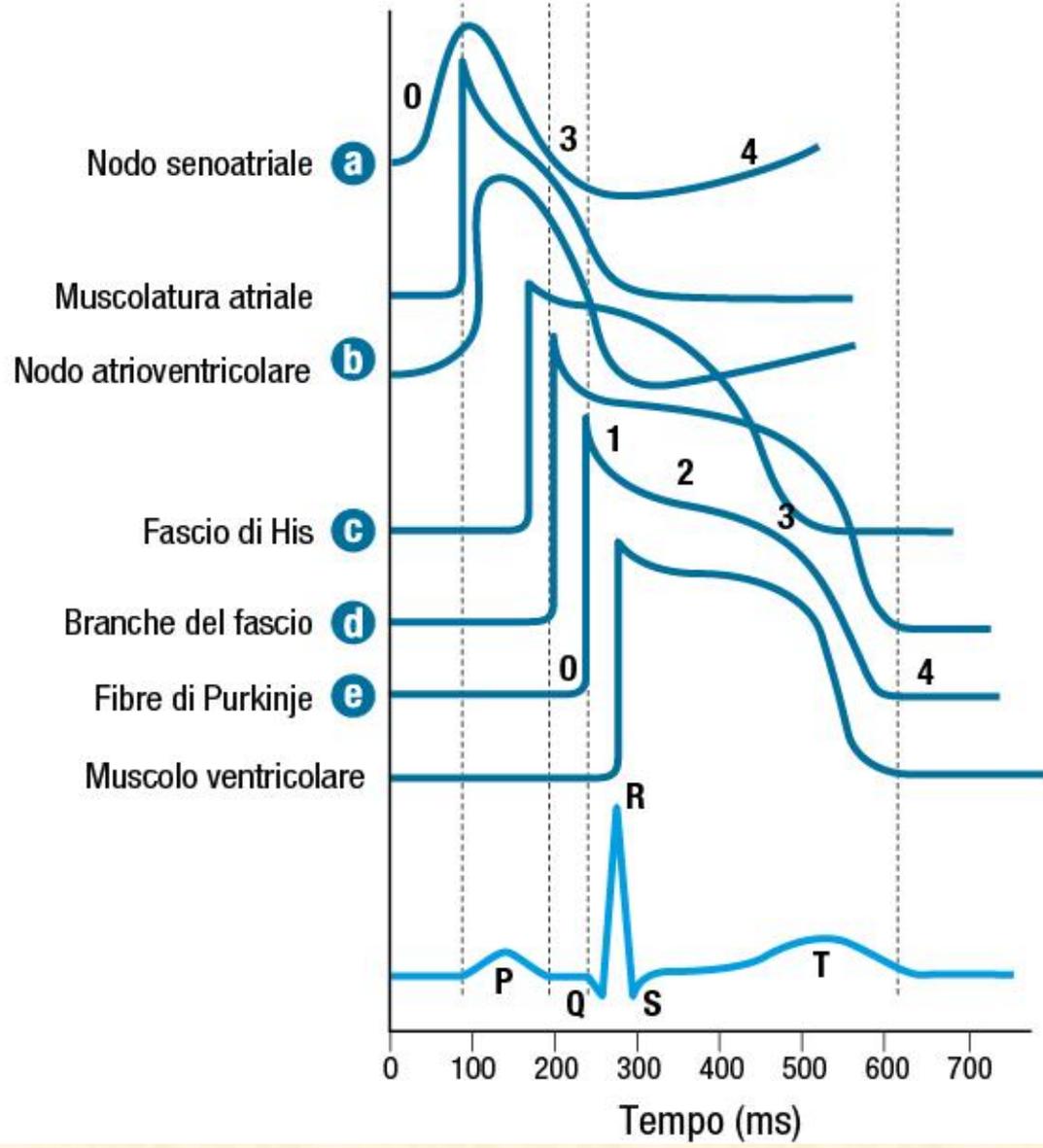
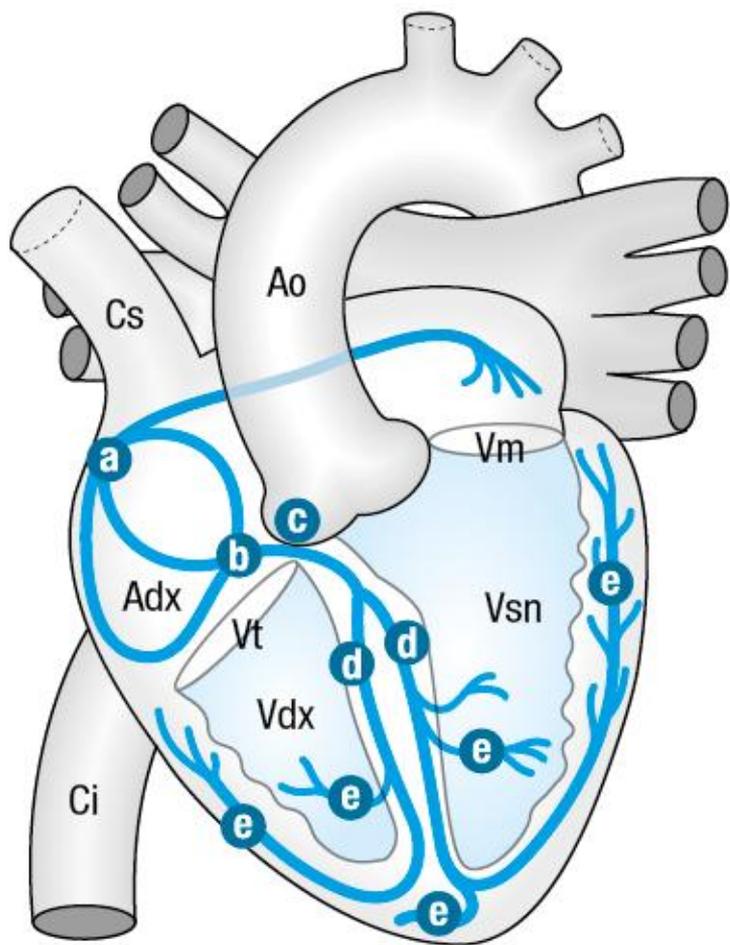


Figura 15.2 Relazione fra l'attivazione regionale cardiaca e l'ECG di superficie.