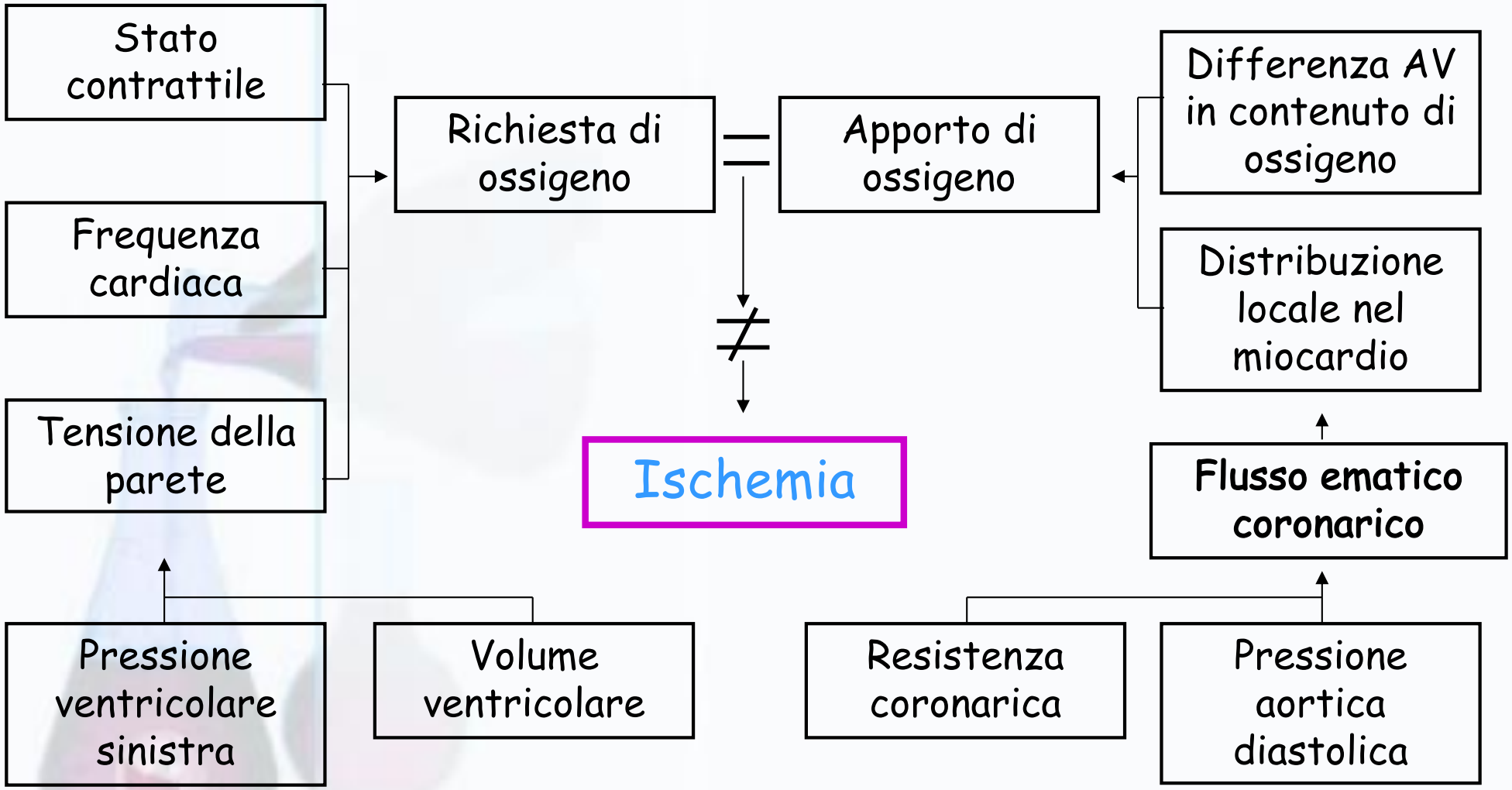
Angina pectoris: squilibrio tra apporto e richiesta di ossigeno del miocardio



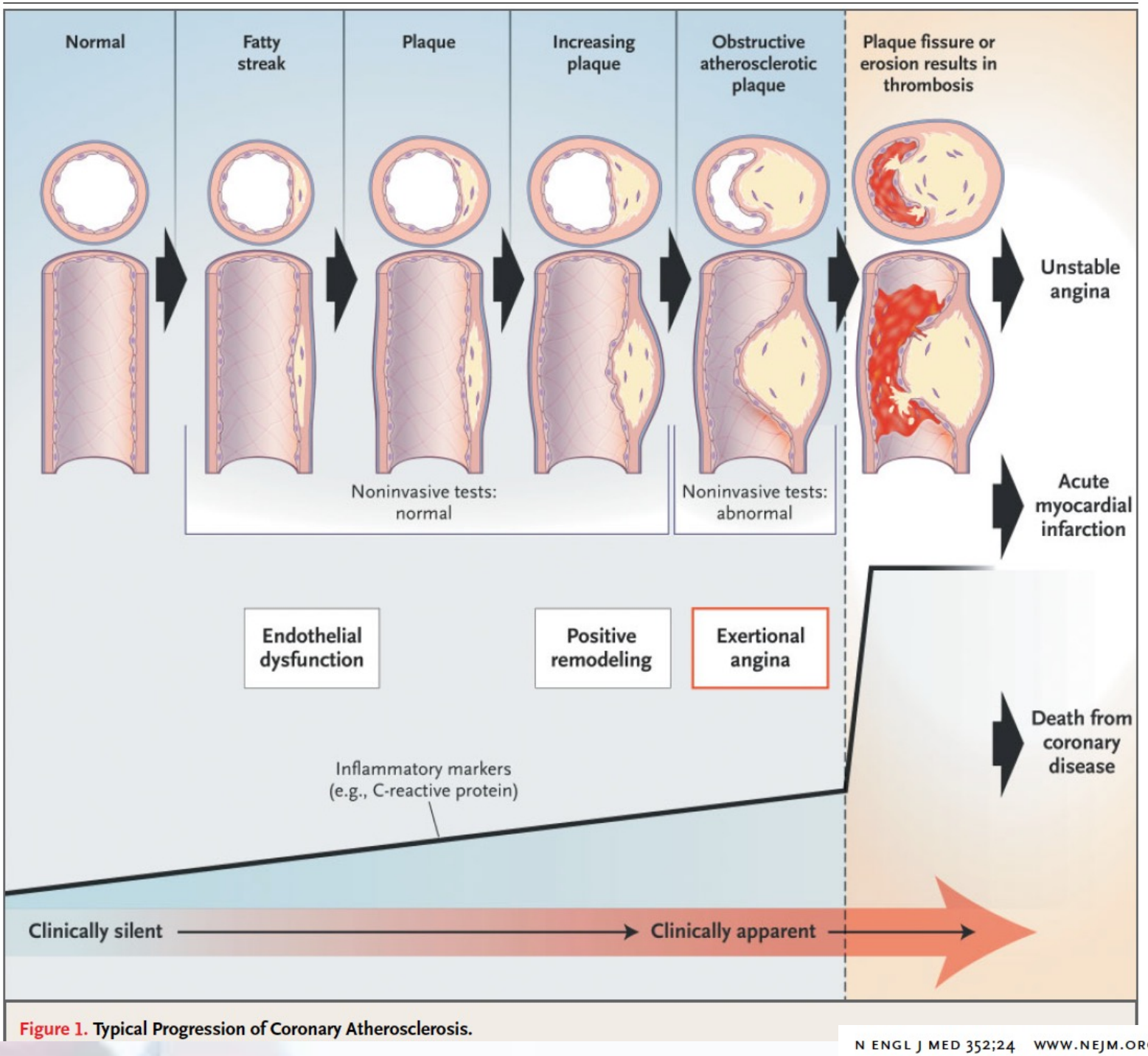


Figure 1. Typical Progression of Coronary Atherosclerosis.

Farmaci che riducono la richiesta di O_2

Farmaci che aumentano la disponibilità di O_2

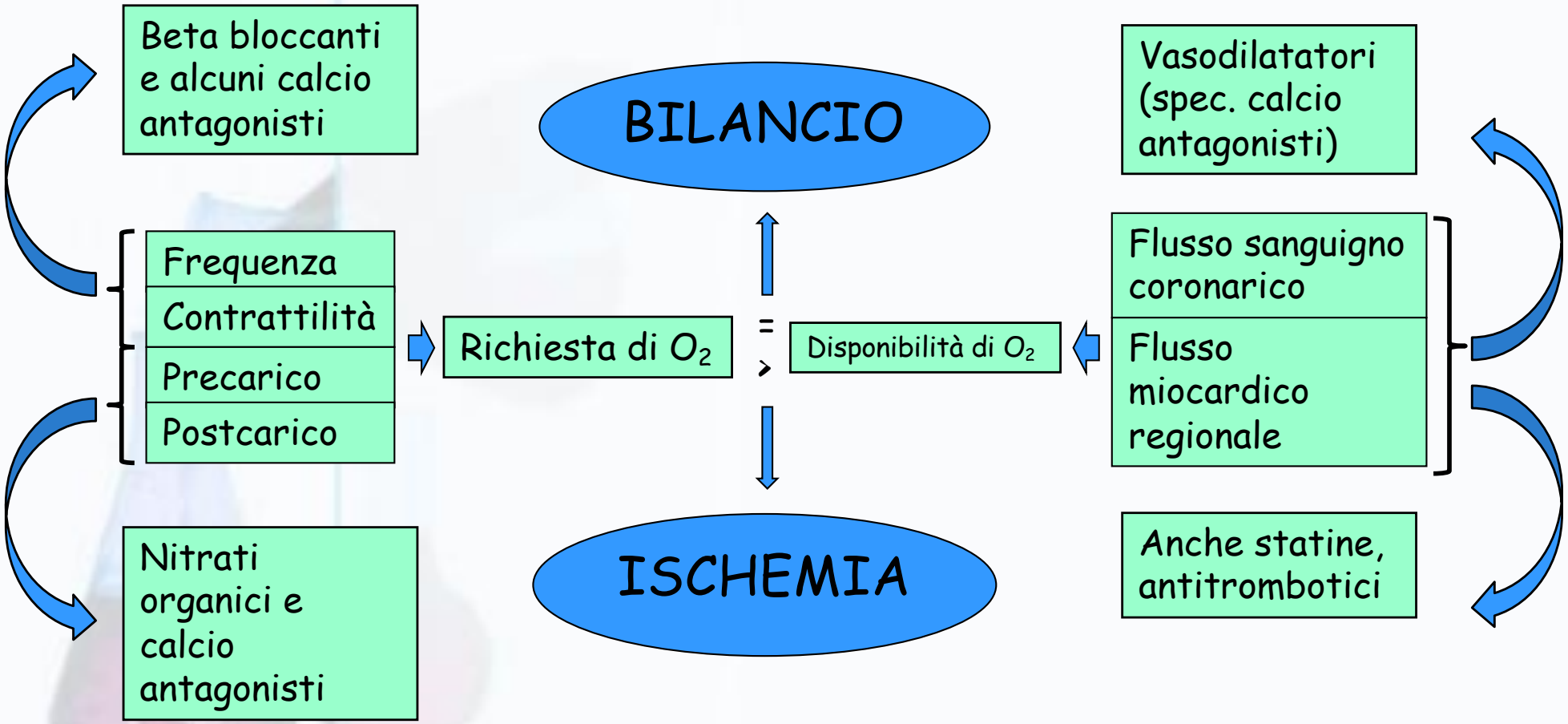


Table 1. Medical Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Established or at High Risk of Stable Ischemic Heart Disease

Therapy	Study details	Observed efficacy or effectiveness[a]		
		Relative risk reduction	Risk ratio (95% CI)[b]	Absolute rate, %
Lifestyle modifications				
Smoking cessation[71]	Random-effects meta-analysis of 6 high-quality cohort studies comparing smoking cessation vs ongoing smoking in participants with CAD and >2 y of follow-up (n = 8408)	29% for all-cause mortality[c]	0.71 (0.65-0.77)	
Mediterranean diet[72]	Umbrella meta-analysis of RCTs comparing Mediterranean dietary pattern vs usual diet (n = 12 894; not limited to CAD)	38% for MACE plus ≥1 other event[d]	0.62 (0.45-0.86)	
Intentional weight loss[73]	Random-effects meta-analysis of 4 studies comparing presumed intentional weight loss vs no weight loss in participants with CAD (n = 10 866) over 3-6 y of follow-up	33% for MACE plus ≥1 other event[c,d]	0.67 (0.56-0.80)	3.3 vs 5.1
Physical activity[74]	Meta-analysis of 27 RCTs comparing exercise vs no exercise among patients with CAD (n = 7469) over 6->36 mo of follow-up	26% for cardiovascular mortality	0.74 (0.64-0.86)	7.6 vs 10.4

Table 1. Medical Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Established or at High Risk of Stable Ischemic Heart Disease (continued)

Aid in lowering lipid levels				
Statins[75]	Meta-analysis of 26 RCTs of participants with CAD (n = 169 138) over a median follow-up of 5 y	22% annually for MACE plus ≥1 other event[d] per 39-mg/dL (1-mmol/L) reduction in LDL cholesterol level	0.78 (0.76-0.80)	3.2 vs 4.0 per year
		10% annually for all-cause mortality per 39-mg/dL (1-mmol/L) reduction in LDL cholesterol level	0.90 (0.87-0.93)	2.1 vs 2.3 per year
Ezetimibe[76]	Meta-analysis of 7 RCTs comparing ezetimibe vs control (n = 31 048; approximately 80% also were treated with a statin; not limited to patients with CAD) over a mean follow-up of 3 y	13% for myocardial infarction	0.87 (0.80-0.93)	7.3 vs 8.4
		16% for stroke	0.84 (0.74-0.95)	3.0 vs 3.6
		No difference for all-cause mortality	1.00 (0.95-1.05)	15.8 vs 15.9
PCSK9 inhibitors[77]	Random-effects meta-analysis of 23 RCTs comparing PCSK9 inhibitors vs control in participants with CAD or hyperlipidemia (n = 88 041; approximately 85% also were treated with a statin) over a weighted mean follow-up of 18 mo	18% lower odds for MACE	OR, 0.82 (0.78-0.87)	5.0 vs 6.5
		No difference for all-cause mortality	OR, 0.91 (0.78-1.05)	2.0 vs 2.3
Icosapent ethyl for triglycerides level >150 mg/dL (>1.69 mmol/L)[78]	RCT comparing icosapent ethyl vs placebo in participants at high risk for or with established CAD (n = 8179) over a median follow-up of 4.9 y	25% for MACE plus ≥1 other event[d]	HR, 0.75 (0.68-0.83)	17.2 vs 22.0
		20% for cardiovascular mortality	HR, 0.80 (0.66-0.98)	4.3 vs 5.2
		No difference for all-cause mortality	HR, 0.87 (0.74-1.02)	
		Increased risk for atrial fibrillation		5.3 vs 3.9; *P* = .003

Table 1. Medical Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Established or at High Risk of Stable Ischemic Heart Disease (continued)

Antiplatelet				
Aspirin or P_2Y12 inhibitor if contraindication[79]	Meta-analysis of 16 RCTs comparing aspirin vs control in participants with prior stroke, transient ischemic attack, or myocardial infarction (n = 17 000)	19% annually for MACE	0.81 (0.75-0.87)	6.7 vs 8.2 per year
		No significant difference in vascular death	0.91 (0.82-1.00)	3.7 vs 4.1
Anticoagulation				
Low-dose rivaroxaban[80]	RCT comparing 2.5 mg of rivaroxaban twice/d plus aspirin vs aspirin alone in participants with stable CAD (n = 16 574) over a mean follow-up of 2 y	26% for MACE	HR, 0.74 (0.65-0.86)	4 vs 6
		23% for all-cause mortality	HR, 0.77 (0.65-0.90)	3 vs 4
		66% increased risk of major bleeding	HR, 1.66 (1.37-2.03)	3.0 vs 2.0
Hypertension management				
Aggressive target for systolic/diastolic blood pressure level of <130/80 mm Hg[81,82]	Meta-analysis of 18 RCTs comparing blood pressure lowering vs control in participants with established atherosclerotic cardiovascular disease (n = 83 125)	23% for MACE plus ≥1 other event[d] per 10-mm Hg reduction in systolic blood pressure	0.77 (0.71-0.81)	12.8 vs 14.3
		10% for all-cause mortality per 10-mm Hg reduction in systolic blood pressure	0.90 (0.83-0.98)	8.3 vs 8.8

Table 1. Medical Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Established or at High Risk of Stable Ischemic Heart Disease (continued)

Therapy	Study details	Observed efficacy or effectiveness[a]		
		Relative risk reduction	Risk ratio (95% CI)[b]	Absolute rate, %
Diabetes management				
SGLT2 inhibitors[83]	Meta-analysis of 3 RCTs comparing SGLT2 inhibitors vs placebo in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease (n = 20 650) over a median follow-up of 3 y	14% for MACE	HR, 0.86 (0.80-0.93)	
		29% for heart failure hospitalization	HR, 0.71 (0.62-0.82)	
		17% for all-cause mortality	HR, 0.83 (0.75-0.92)	
GLP1 receptor agonists[84]	Meta-analysis of 7 RCTs comparing GLP1 receptor agonists vs placebo in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease (n = 42 455) over a median follow-up of 3.2 y	14% for MACE	HR, 0.86 (0.79-0.94)	11.4 vs 13.0
		12% for all-cause mortality[e]	HR, 0.88 (0.83-0.95)	7 vs 8
Anti-inflammatory				
Colchicine[85]	RCT comparing 0.5 mg/d of colchicine vs placebo in participants with chronic CAD (n = 5522) over a median follow-up of 2.4 y	31% for MACE plus ≥1 other event[d]	0.69 (0.57-0.83)	6.8 vs 9.6
		Potential increase in all-cause mortality	HR, 1.51 (0.99-2.31)	
Vaccination				
Influenza[86]	Meta-analysis of RCTs comparing influenza vaccine vs placebo in participants at high risk of atherosclerotic cardiovascular disease (n = 6735) over a mean follow-up of 8 mo	36% for MACE plus ≥1 other event[d]	0.64 (0.48-0.86)	2.9 vs 4.7
		No difference for cardiovascular mortality	0.81 (0.36-1.83)	1.3 vs 1.7

Table 2. Common Antianginal Therapies Used in the US

Therapy	Indication	Relative or absolute contraindication	Adverse effect
β-Blockers	• First-line therapy unless contraindication or intolerance • Prior myocardial infarction or left ventricular systolic dysfunction • History of tachyarrhythmia • Hypertension	• Severe bradycardia or advanced heart block without a pacemaker[a] • Severe reactive airway disease (asthma, chronic obstructive pulmonary disease) • Severe depression • Vasospastic angina • Diabetes with hypoglycemic episodes	• Bradycardia or atrioventricular block • Bronchoconstriction • Fatigue or lethargy • Depression • Sexual dysfunction • Masked hypoglycemia • Vasoconstriction • Raynaud phenomenon (occurs with nonselective β-blockers)
Calcium channel blockers	Dihydropyridines (amlodipine, nifedipine, nicardipine)		• Leg edema (dihydropyridines) • Hypotension • Constipation • Headache or dizziness • Flushing or palpitations • Bradycardia or atrioventricular block (occurs with nondihydropyridines) • Gingival hyperplasia (occurs with verapamil)
	• Often first-line therapy with β-blockers • Hypertension • Raynaud phenomenon	• Hypotension • Severe aortic stenosis or heart failure (nifedipine) • Do not use short-acting nifedipine[a]	
	Nondihydropyridines (diltiazem, verapamil)		
	• Atrial fibrillation with rapid ventricular rate • Supraventricular tachycardia • Claudication	• Severe bradycardia or advanced heart block without a pacemaker[a] • Caution if combined with a β-blocker • Left ventricular systolic dysfunction	
Nitrates	• Short-acting nitrates are commonly used for anginal attacks or administered prior to exercise to prevent exercise-induced angina • Long-acting nitrates are a second-line therapy often used in conjunction with β-blockers or calcium channel blockers	• Severe aortic stenosis • Hypertrophic cardiomyopathy (with obstruction) • Concomitant use of phosphodiesterase 5 inhibitors[a]	• Headache • Flushing • Hypotension • Nitrate tolerance
Ranolazine	• Second-line therapy in refractory angina • Useful for patients in whom low heart rate or blood pressure limits titration of other agents • Type 2 diabetes (small benefit on hemoglobin A_{1c} level)	• Severe hepatic or kidney disease • Prolonged QT interval • Some antiarrhythmic medications	• Nausea or constipation • Dizziness • QT prolongation

[a] Indicates an absolute contraindication.

JAMA | Review

Diagnosis and Management of Stable Angina
A Review

Parag H. Joshi, MD, MHS; James A. de Lemos, MD

IMPORTANCE Nearly 10 million US adults experience stable angina, which occurs when myocardial oxygen supply does not meet demand, resulting in myocardial ischemia. Stable angina is associated with an average annual risk of 3% to 4% for myocardial infarction or death. Diagnostic tests and medical therapies for stable angina have evolved over the last decade with a better understanding of the optimal use of coronary revascularization.

OBSERVATIONS Coronary computed tomographic angiography is a first-line diagnostic test in the evaluation of patients with stable angina due to higher sensitivity and comparable specificity compared with imaging-based stress testing. Moreover, coronary computed tomographic angiography allows detection of nonobstructive atherosclerosis that would not be identified with other noninvasive imaging modalities, improving risk assessment and potentially triggering more appropriate allocation of preventive therapies. Novel therapies treating lipids (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors, ezetimibe, and icosapent ethyl) and type 2 diabetes (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists) have improved cardiovascular outcomes in patients with stable ischemic heart disease when added to usual care. Randomized clinical trials showed no improvement in the rates of mortality or myocardial infarction with revascularization (largely by percutaneous coronary intervention) compared with optimal medical therapy alone, even in the setting of moderate to severe ischemia. In contrast, revascularization provides a meaningful benefit on angina and quality of life compared with antianginal therapies. Measures of the effect of angina on a patient's quality of life should be integrated into the clinic encounter to assist with the decision to proceed with revascularization.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE For patients with stable angina, emphasis should be placed on optimizing lifestyle factors and preventive medications such as lipid-lowering and antiplatelet agents to reduce the risk for cardiovascular events and death. Antianginal medications, such as β-blockers, nitrates, or calcium channel blockers, should be initiated to improve angina symptoms. Revascularization with percutaneous coronary intervention should be reserved for patients in whom angina symptoms negatively influence quality of life, generally after a trial of antianginal medical therapy. Shared decision-making with an informed patient is important for effective treatment of stable angina.

JAMA. 2021;325(17):1765-1778. doi:10.1001/jama.2021.1527

Multimedia

CME Quiz at jamacmelookup.com

Author Affiliations: Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas.

Corresponding Author: James A. de Lemos, MD, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, 5909 Harry Hines Blvd, Dallas, TX 76390 (james.delemos@utsouthwestern.edu).

Section Editor: Mary McGrae McDermott, MD, Deputy Editor.

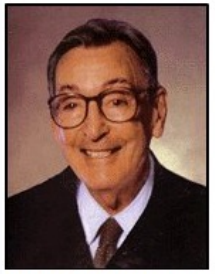
Nearly 10 million US adults have stable angina, which occurs when myocardial oxygen supply does not meet demand, resulting in myocardial ischemia. Angina is typically defined as chest discomfort precipitated by physical exertion or emotional distress.[1,2] Patients with acute coronary syndromes require rapid evaluation and management. In contrast, those with stable angina can be managed with a judicious outpatient approach to diagnosis and treatment aimed at reducing the risk of ischemic complications and improving angina symptoms and quality of life.

In the past decade, new evidence has led to significant changes in the diagnosis and management of stable angina, compared with the most recent US guidelines on stable ischemic heart disease published in 2012.[3,4] Recommended diagnostic approaches for stable angina now include coronary computed tomographic angiography (CCTA), an increasingly used anatomic imaging modality capable of detecting nonobstructive coronary plaque that may be missed with stress testing.[2,5] Multiple new medications, largely targeting lipid pathways, have been demonstrated to improve outcomes in patients with established coronary artery disease (CAD). Furthermore, accumulating evidence has shown that the benefits of coronary revascularization are limited to improvements in quality of life rather than reductions in cardiovascular events for most patients with stable angina. Accordingly, the rates of percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary artery bypass graft (CABG) surgery have declined.[6]

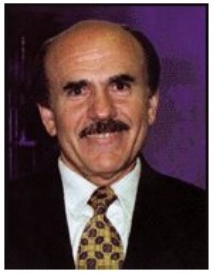
© 2021 American Medical Association. All rights reserved.

Nitroderivati

- 1846 Sobrero sintetizza la trinitrina (glicerolo trinitrato)
- 1857: viene somministrato per inalazione il nitrito di amile nell' angina pectoris
- 1879 Murrel descrive su Lancet l' uso del trinitrina nell' angina
- Nobel, mescolandola con la silice, ottiene la dinamite
- XX° secolo: vengono sintetizzati altri nitrocomposi ad attività simile a quella della trinitrina: isosorbide dinitrato, isosorbide-5-mononitrato, sodio nitroprusside
- Si scopre l' importanza del NO come molecola segnale nel sistema cardiovascolare e in altre sedi; Nobel per la medicina e fisiologia a R. Furchgott, L. Ignarro e F. Murad, 1998.



Robert F Furchgott, born 1916
Dept. of Pharmacology,
SUNY Health Science Center
New York



Louis J Ignarro, born 1941
Dept. of Molecular and
Medical Pharmacology
UCLA School of Medicine
Los Angeles

Ferid Murad, born 1936
Dept. of Integrative Biology
Pharmacology and
Physiology
University of Texas Medical
School, Houston

Nitroglycerin and Nitric Oxide — A Rondo of Themes in Cardiovascular Therapeutics

Benjamin S. Steinhorn, S.B., Joseph Loscalzo, M.D., Ph.D., and Thomas Michel, M.D., Ph.D.

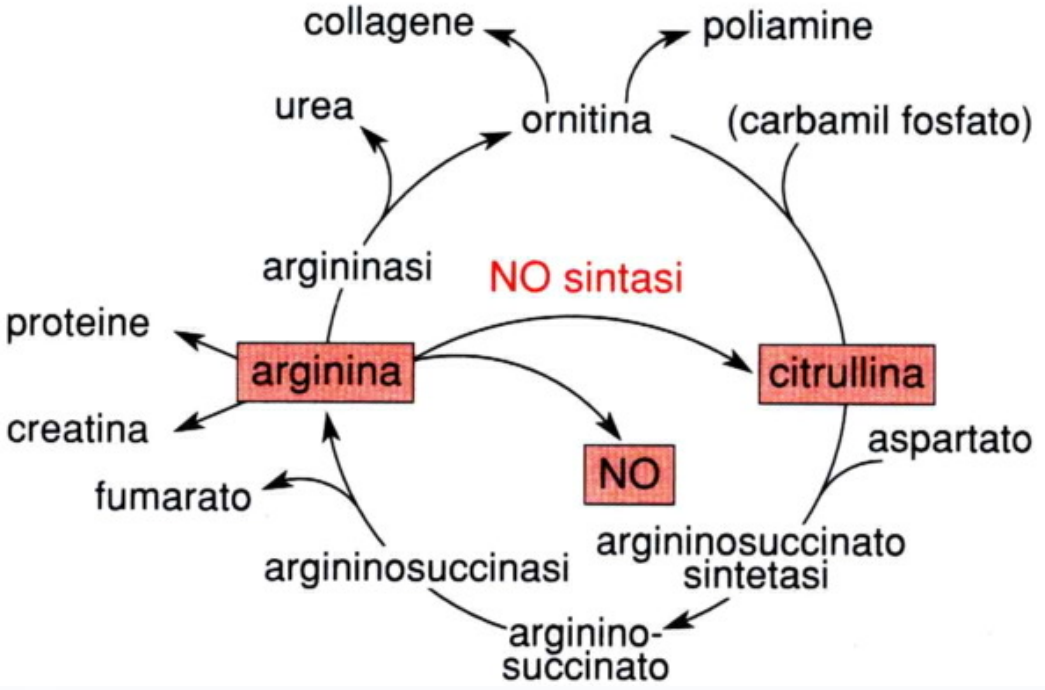
The rondo is a musical form in which a single recurrent theme alternates with different melodic motifs that are each distinct from one another. The recurrent theme is typically repeated multiple times, providing both the overall unity for the musical movement and a familiar musical destination to which the piece returns after the presentation of distinct interspersed themes. The parallels between the rondo form and the cyclic temporal pattern of experimental therapeutics are uncanny. Clinical observation is a recurring theme in drug development, in which the effects of treatment observed in patients may suggest novel therapeutic indications (or unanticipated side effects) that lead to the identification of new molecular targets and pathways. These observations in patients are typically interspersed with increasingly sophisticated analyses in novel experimental models, yielding a kind of "drug-development rondo." The rondo being reviewed in this article takes place in the key of E — for endothelium. The drug in question is nitroglycerin, and its major active principal is nitric oxide, a gaseous molecule made in the vascular endothelium (and in other tissues) that is essential for vascular homeostasis.

The opening theme of our drug-development rondo can be traced back at least to the year 1768, when William Heberden coined the term "angina pectoris" and then published an evocative description of the symptoms of angina, which concluded with this discouraging admission: "With respect to the treatment of this complaint, I have little or nothing to advance." Just 6 years later, the English chemist and theologian Joseph Priestley discovered nitric oxide. However, these two coincidental discoveries would remain isolated, and a century would pass before nitroglycerin and related organic nitrate drugs would be applied to the effective treatment of angina. Yet another century would go by before the connections among nitric oxide, nitroglycerin, and angina pectoris were revealed — both in the laboratory and in the clinic. Discoveries with regard to the physical properties of gases moved forward apace, while the clinical characteristics of angina pectoris were being systematically explored, with no notion that these seemingly distinct spheres of inquiry would ever intersect.

The next new theme has its origins in organic chemistry. In 1846, the Italian chemist Ascanio Sobrero became the first person to synthesize nitroglycerin, the explosive properties of which were immediately appreciated. Like most good chemists of this bygone era, Sobrero then tasted his newly synthesized compound and noted the profound headache that ensued, a phenomenon quickly attributed to cerebral vasodilation. This simple clinical observation — that nitroglycerin dilates the vasculature — sparked a century-long dialogue between clinical pharmacologists and basic vascular physiologists, a dialogue that enabled many of the discoveries that are essential to our current understanding of the biologic functions of nitric oxide. This basic scientific advance led quickly to a return to the theme of clinical observation, and within just two decades of Sobrero's discovery, the vasodilatory effects of nitroglycerin and the related compound amyl nitrate were exploited for therapeutic effect. By the 1860s, the British pharmacologists and physicians T. Lauder Brunton and William Murrell were using nitrate compounds to treat patients with angina and hypertension, and use of the drugs quickly became widespread.[1] Indeed, the industrialist (and later philanthropist) Alfred Nobel had debilitating symptoms of angina pectoris that were ameliorated by nitroglycerin. Nobel had made his fortune after inventing a nitroglycerin detonator that permitted control of this highly explosive compound and facilitated the use of nitroglycerin in munitions. Nobel observed that his use of nitroglycerin to treat his own symptoms of angina reflected an "irony of fate." The huge gulf between the destructive potential of nitroglyc-

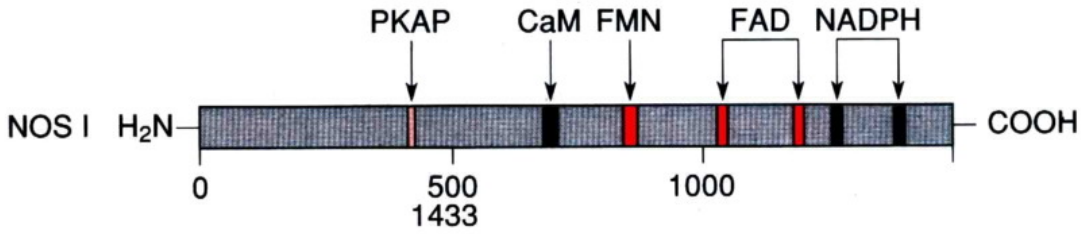
Ossido nitrico

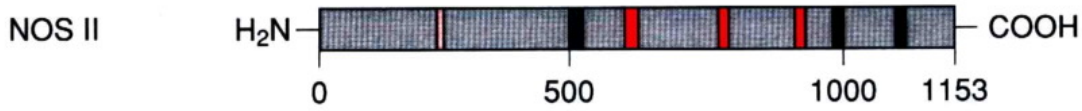
- È un radicale libero gassoso dell' azoto presente come inquinante atmosferico e nel fumo di sigaretta
- Viene sintetizzato dall' ossigeno molecolare e dalla L-arginina nelle cellule endoteliali e in altri distretti dell'organismo ad opera delle NO sintasi (NOS); è un mediatore della regolazione del tono cardiovascolare
- A pH acido (danno tissutale – ischemia) NO può essere generato anche per via non enzimatica per riduzione dei nitriti

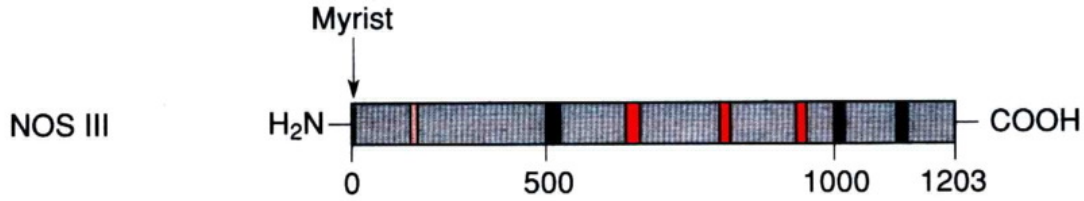


NO sintasi

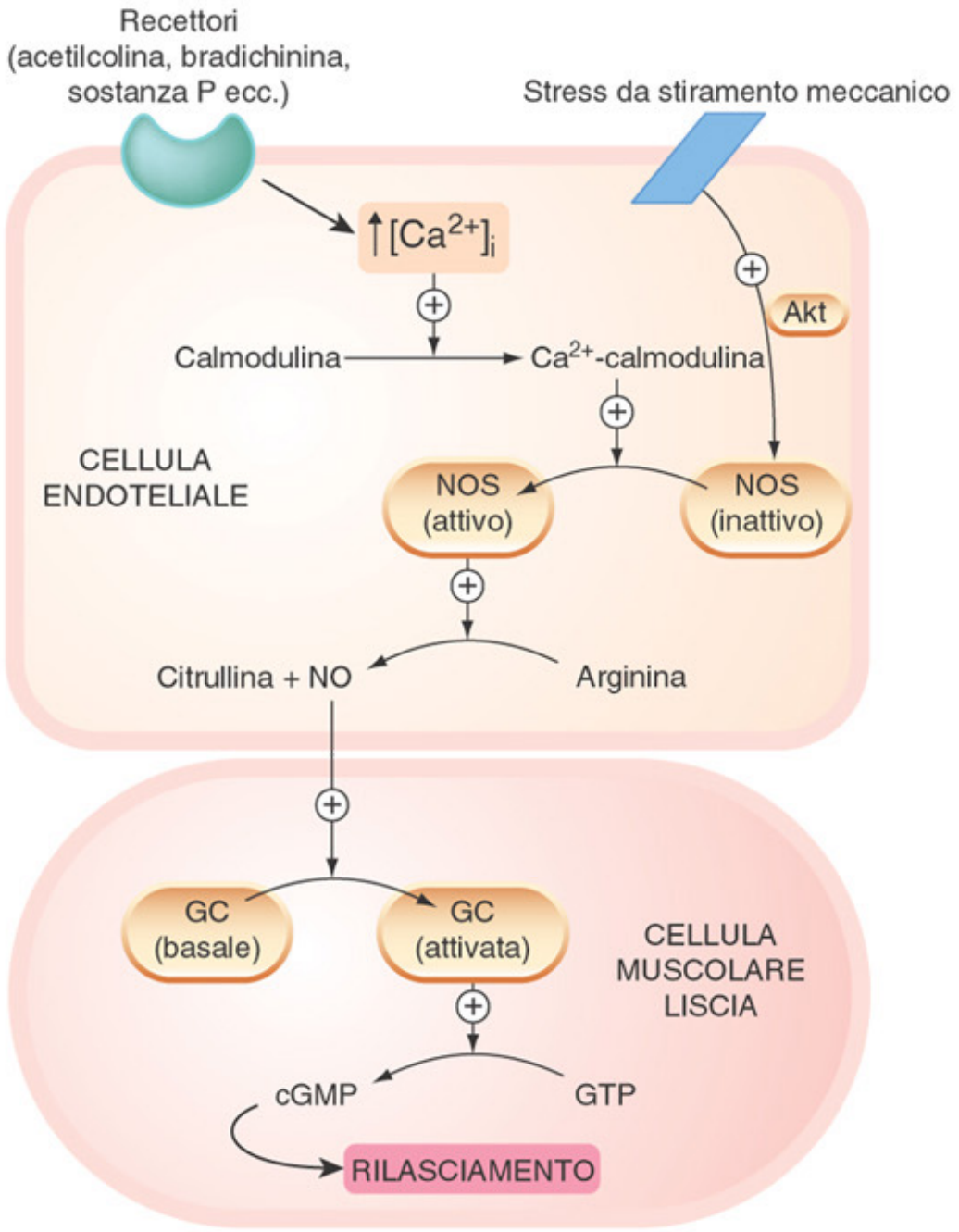
- Funzionano solo se associate in omodimeri
- NOS I (nNOS): nei neuroni del SNC e SNP, astrociti, cellule neurosecernenti, muscolo scheletrico…
- NOS II (iNOS): nelle cellule dello stipite monocitico-macrofagico; è inducibile, produce grandi quantità di NO
- **NOS III (eNOS): nell' endotelio, SNC, epitelio renale**

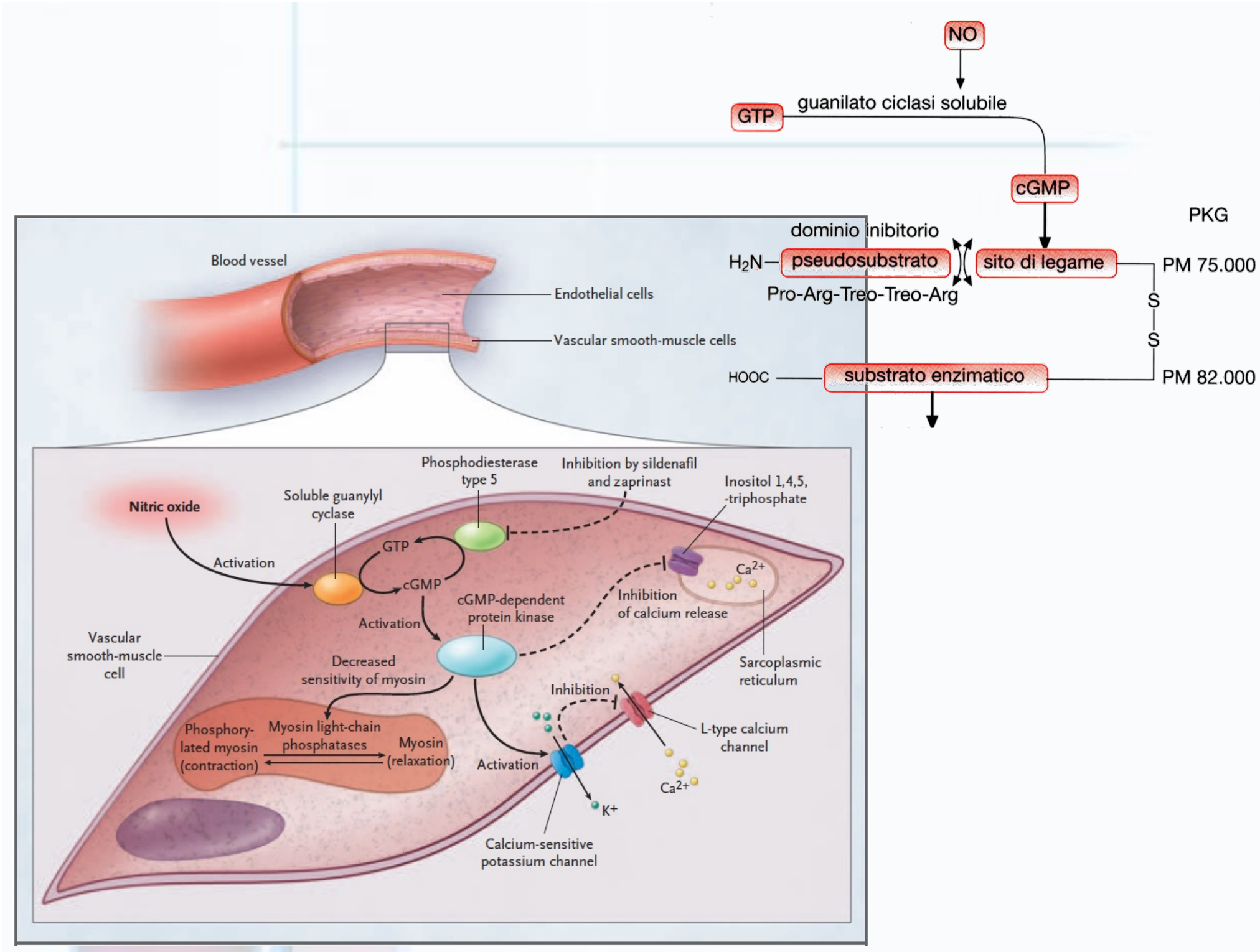




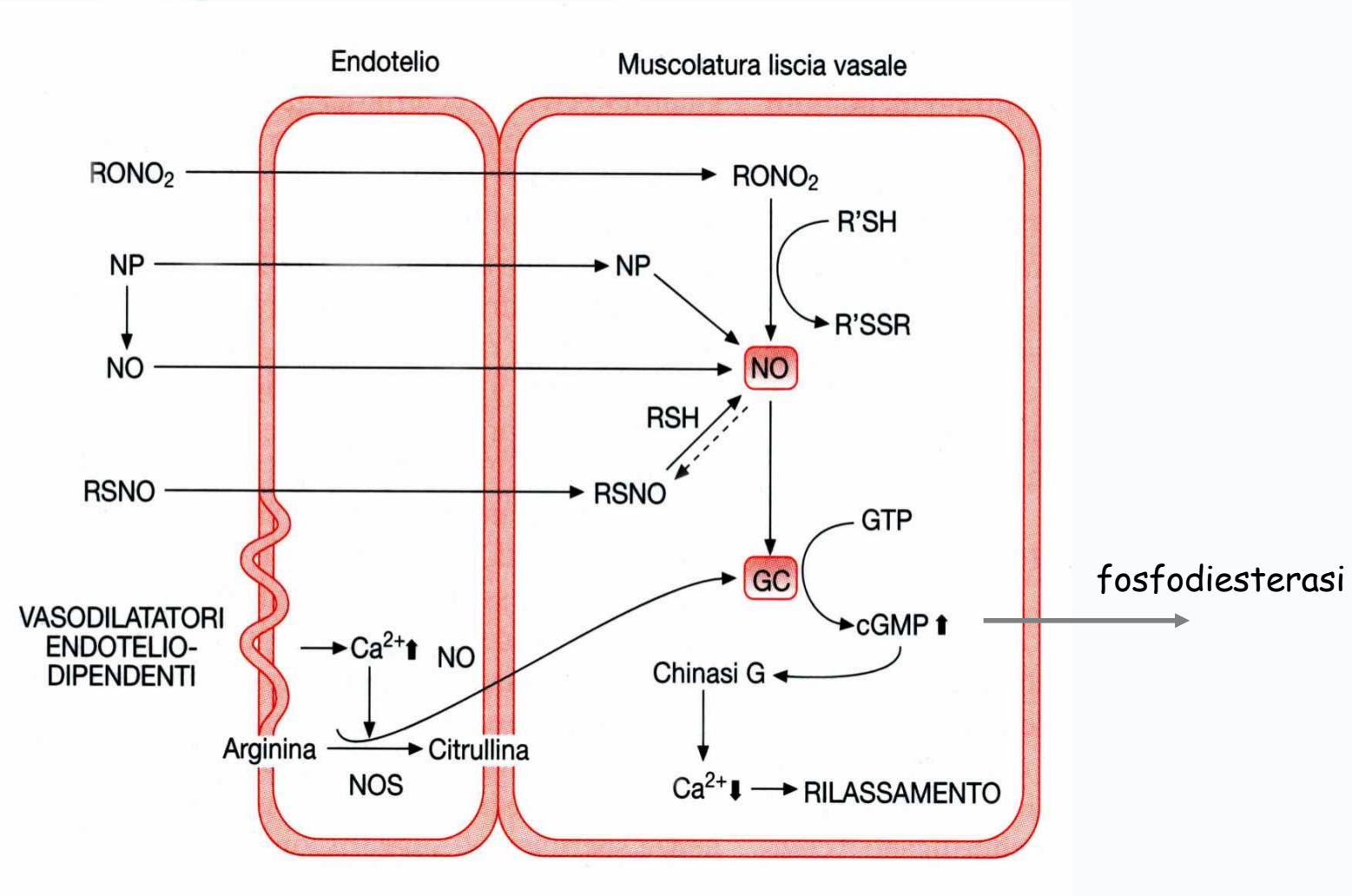


Attivazione della NOS costitutiva




NO
GTP
guanilato ciclasi solubile
cGMP
PKG
dominio inibitorio
H_2N
pseudosubstrato
Pro-Arg-Treo-Treo-Arg
sito di legame
PM 75.000
S
S
HOOC
substrato enzimatico
PM 82.000
Blood vessel
Endothelial cells
Vascular smooth-muscle cells
Nitric oxide
Soluble guanylyl cyclase
Activation
GTP
cGMP
Phosphodiesterase type 5
Inhibition by sildenafil and zaprinast
Inositol 1,4,5, -triphosphate
Ca^{2+}
Inhibition of calcium release
cGMP-dependent protein kinase
Activation
Vascular smooth-muscle cell
Decreased sensitivity of myosin
Sarcoplasmic reticulum
Inhibition
L-type calcium channel
Phosphory-lated myosin (contraction)
Myosin light-chain phosphatases
Myosin (relaxation)
Activation
Ca^{2+}
K^+
Calcium-sensitive potassium channel

- Il cGMP viene degradato da una fosfodiesterasi
- Il sildenafil (Viagra) è un inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5, localizzata principalmente nel corpo cavernoso

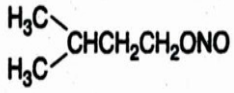


Effetti cellulari dei nitroderivati

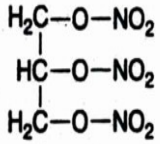
polialcoli esterificati con gli acidi nitrico e nitroso

ALD2 aldeide deidrogenasi, enzima mitocondriale sembra anche importante per attivare i nitrati

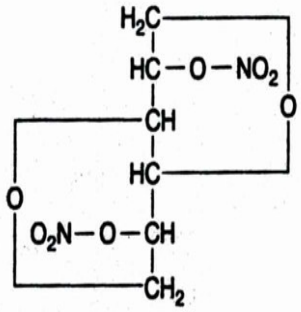
Nitrito d'amile
(nitrito d'isoamile)



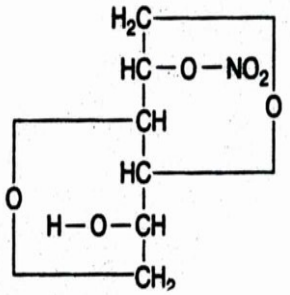
Nitroglicerina
(trinitrato di glicerina)

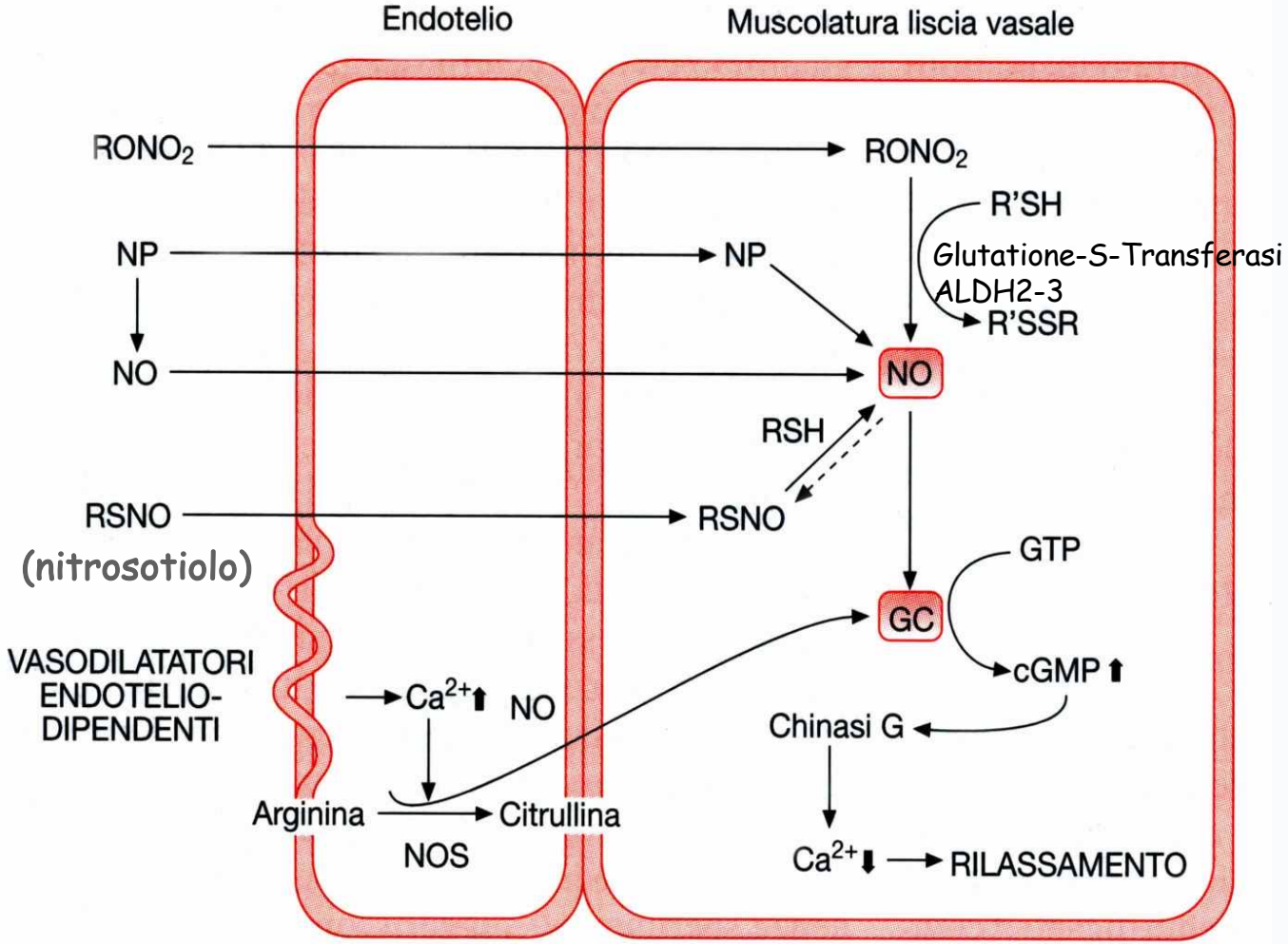


Isosorbide dinitrato



Isosorbide-5-mononitrato

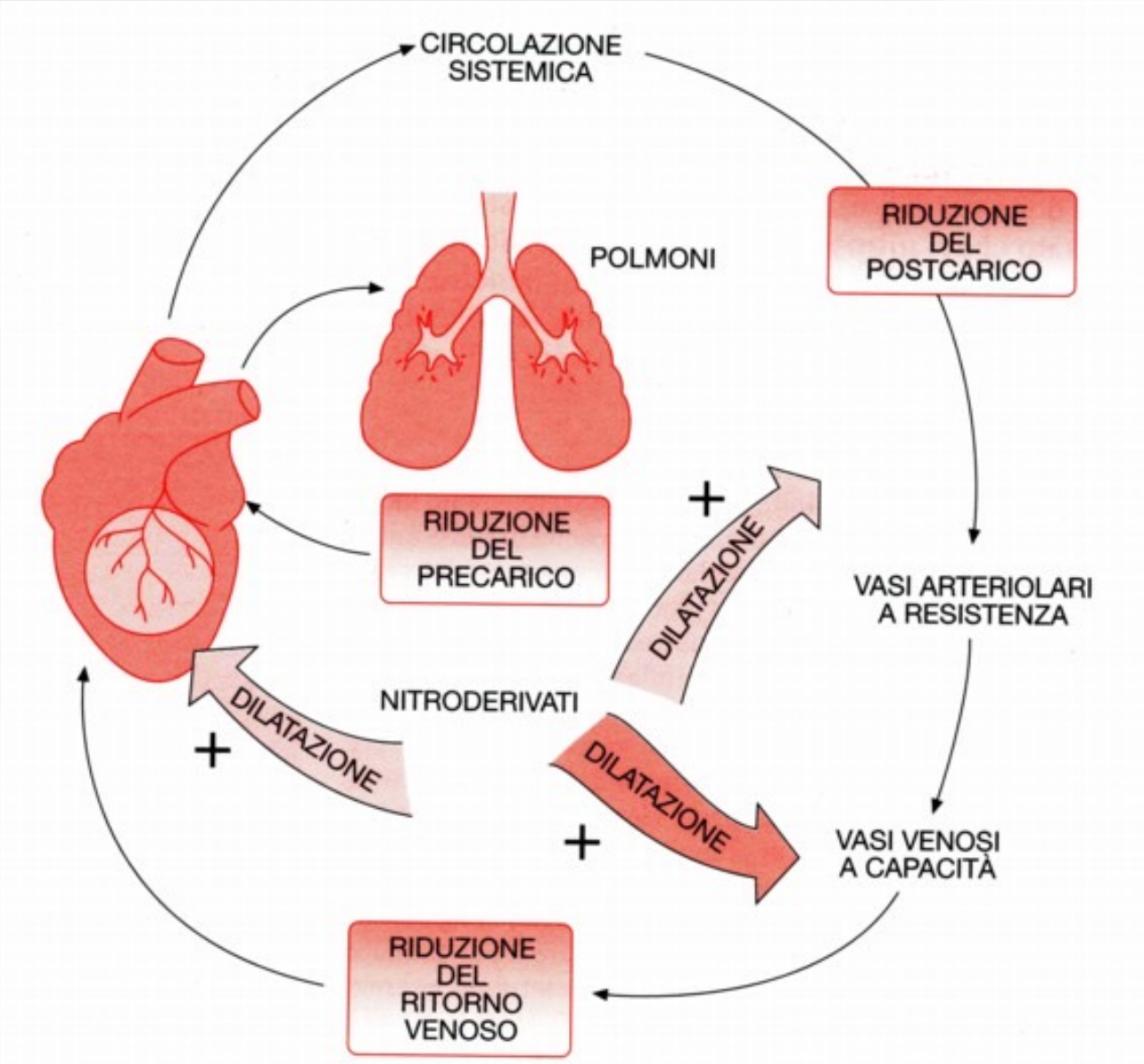




- I nitroderivati rilassano tutti i tipi di muscolatura liscia, non hanno nessun effetto sul muscolo cardiaco e scheletrico.
- I nitroderivati agiscono su tutti i segmenti del sistema vascolare. Hanno effetti più pronunciati sulla circolazione venosa in confronto a quella arteriosa:
  - la formazione endogena di NO è minore nelle vene rispetto alle arterie,
  - I meccanismi enzimatici che portano alla liberazione di NO sono più attivi a livello venoso?

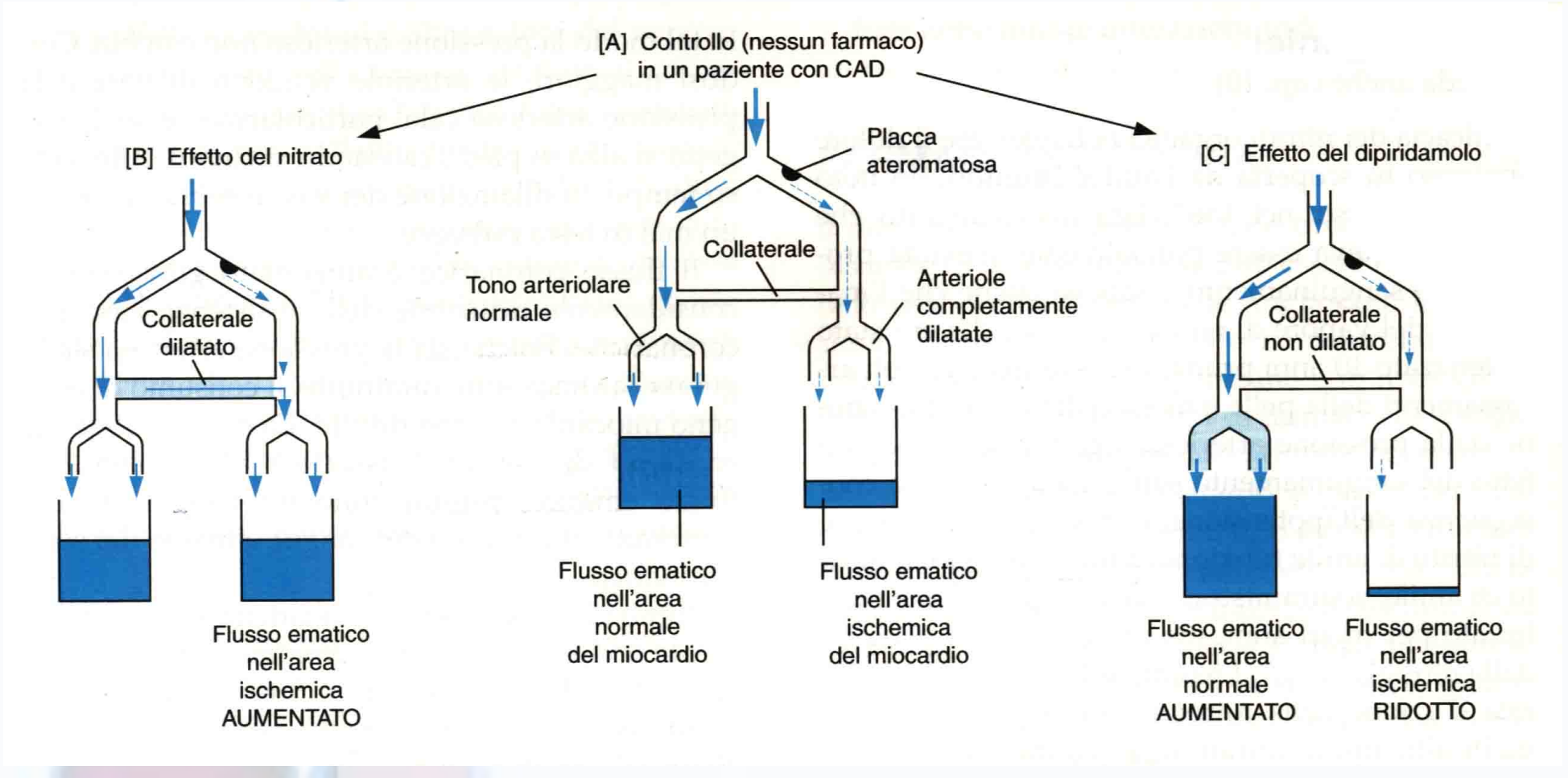
Effetti dei nitroderivati

- Le azioni periferiche si riflettono a livello cardiaco riducendo il riempimento ventricolare, la tensione ed il volume endoventricolare e quindi riducendo il lavoro cardiaco e il consumo di ossigeno



- Si ha un miglioramento della perfusione durante la diastole e una ridistribuzione del flusso coronarico, senza modificazioni dei meccanismi di autoregolazione cardiaca (è impedita la formazione di furti nelle zone sane)
- Dilatazione delle grosse arterie coronariche epicardiche

Confronto tra gli effetti dei nitrati e quelli di un vasodilatatore arteriolare



Riduzione dell'aggregazione piastrinica: nitroglicerina i.v. nell'angina instabile

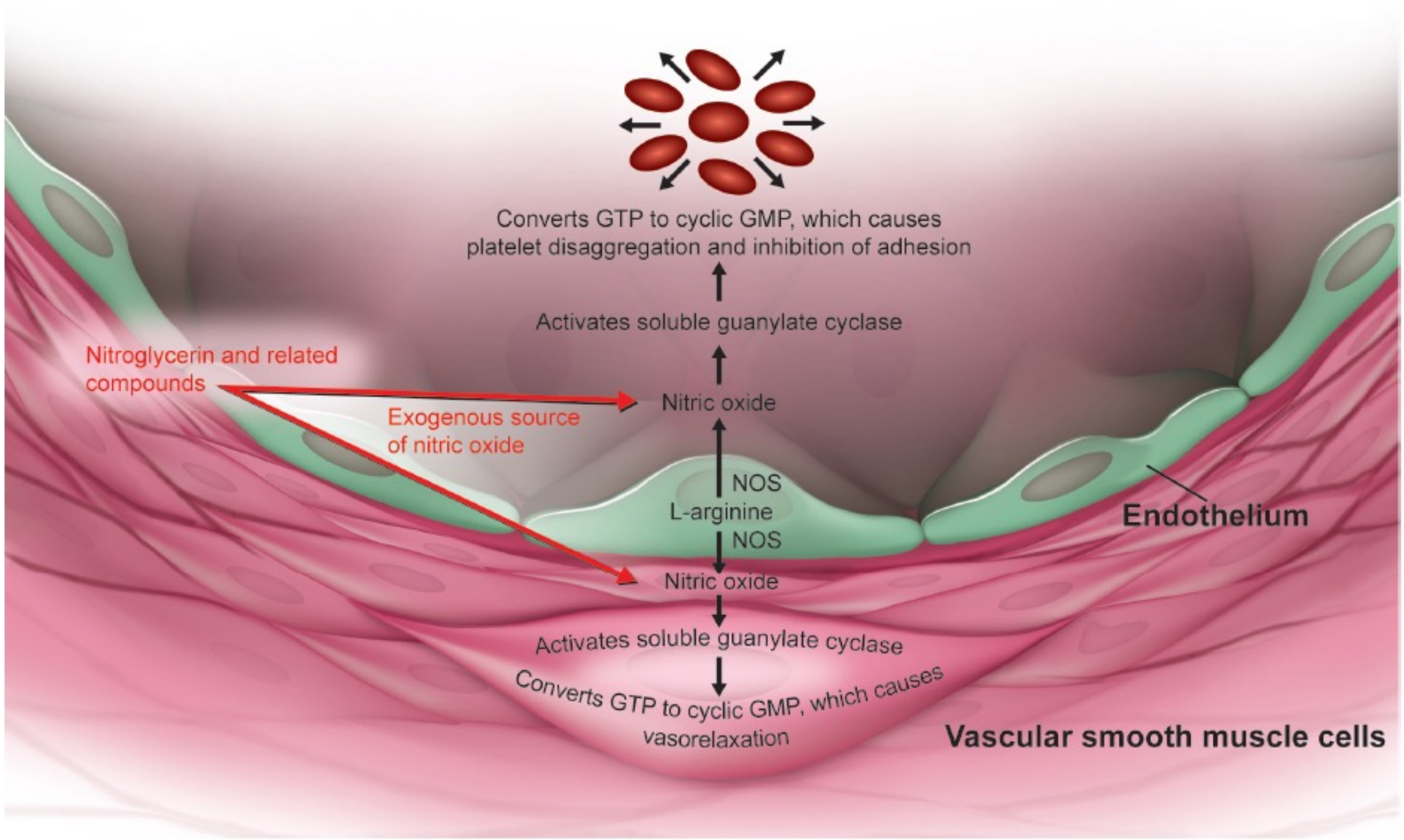


Figure 1 Effect of exogenous and endogenous sources of nitric oxide.
Abbreviations: GMP, guanosine monophosphate; GTP, guanosine triphosphate; NOS, nitric oxide synthase.

Tabella 12-2. Effetti benefici ed effetti dannosi dei nitrati nel trattamento dell'angina

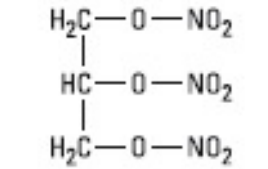
Effetto	Risultato
Potenziali effetti benefici	
Riduzione volume ventricolare	Diminuzione delle richieste miocardiche di ossigeno
Riduzione pressione arteriosa	
Riduzione tempo di eiezione	
Vasodilatazione delle arterie coronariche epicardiche	Scomparsa dello spasmo arterioso coronarico
Aumento flusso collaterale	Migliorata perfusione del miocardio ischemico
Diminuzione pressione diastolica del ventricolo sinistro	Migliorata perfusione subendocardica
Potenziali effetti dannosi	
Tachicardia riflessa	Aumento delle richieste miocardiche di ossigeno
Aumento riflesso della contrattilità	
Riduzione del tempo di perfusione diastolica indotta dalla tachicardia	Diminuzione della perfusione miocardica

B.G.KATZUNG
S.B.MASTERS
A.J.TREVOR
FARMACOLOGIA GENERALE E CLINIC

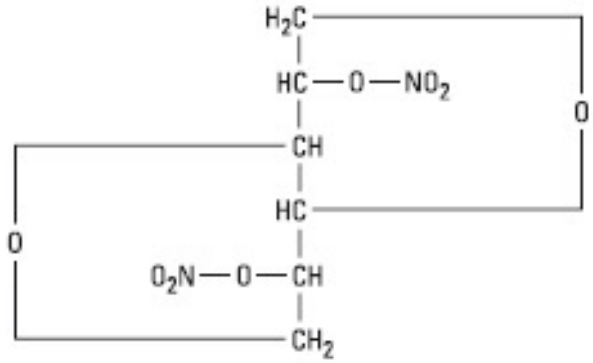
Classificazione dei nitroderivati

- A breve durata d'azione: trinitrina, nitrito di amile
- Ad azione protratta: isosorbide dinitrato, isosorbide-5-mononitrato

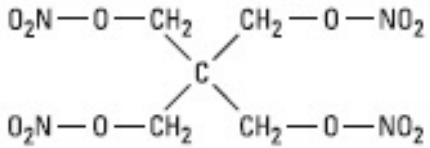
Nitrati organici disponibili in clinica



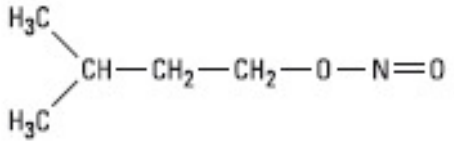
Nitroglicerina (trinitrato di glicerolo)



Isosorbide dinitrato carvasin®



Tetranitrato di pentaeritritolo peritrate®

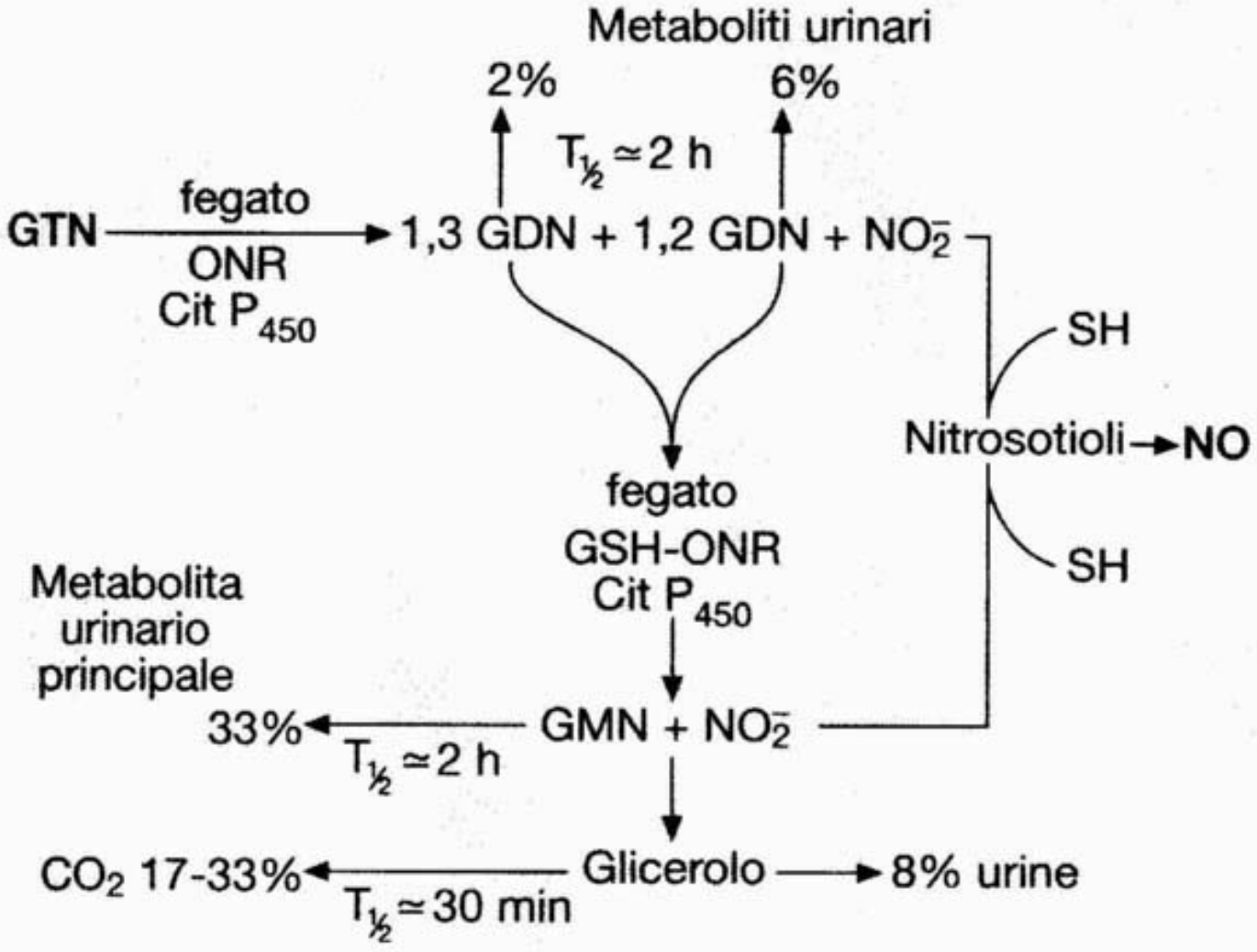


Nitrito di amile

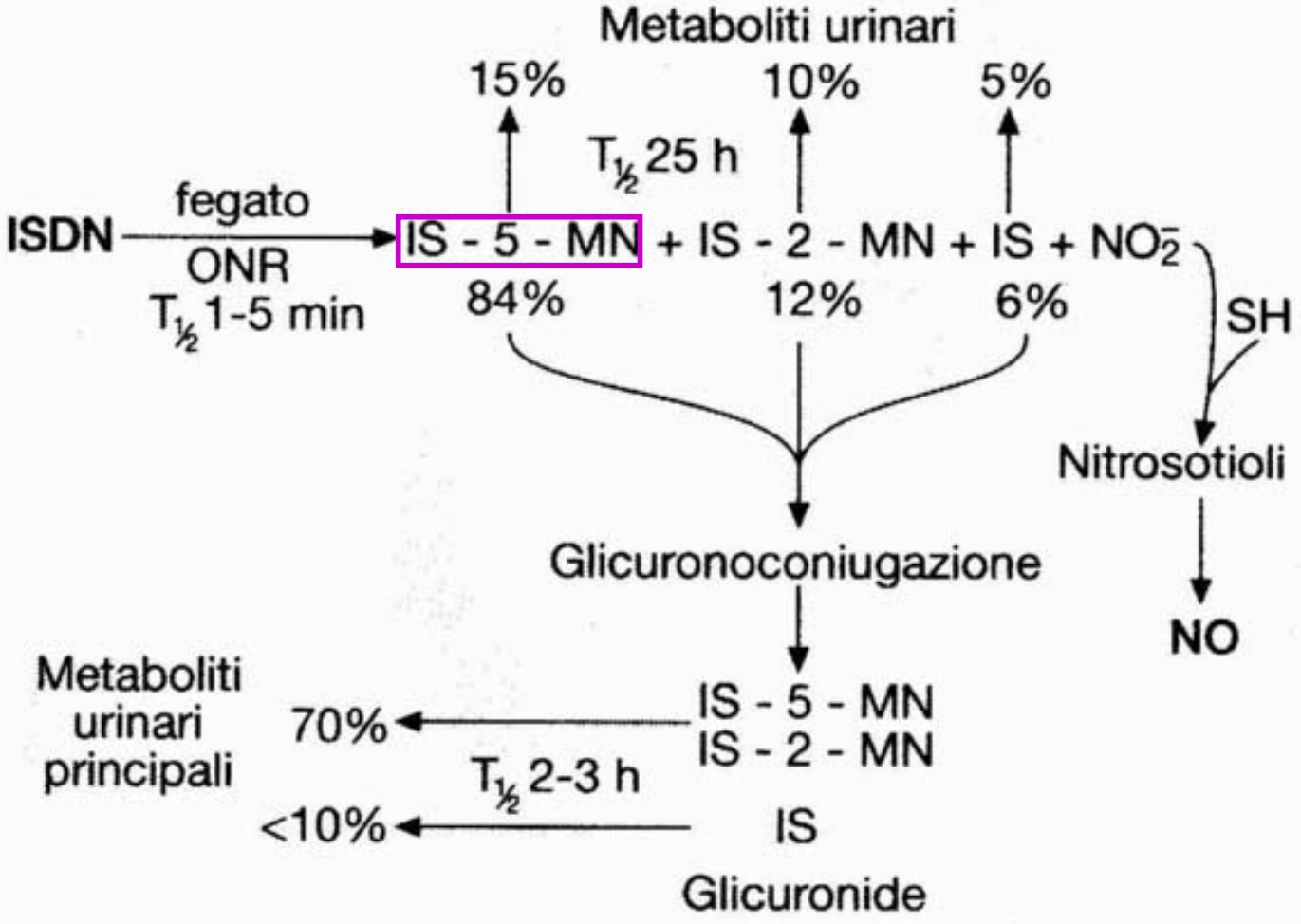
Figura 12-3. Struttura chimica di tre nitrati e del nitrito di amile. (L'isosorbide 5 mononitrato ha, in 2, H_2C invece di O_2N-O-CH) [Conservata dalla VII edizione italiana, N.d.T.].

monoket®

Vie metaboliche della nitroglicerina ad opera delle nitrato reduttasi



Vie metaboliche dell'isosorbide dinitrato



Effetti collaterali dei nitrati

- Ipotensione
- Cefalea, vampate di calore al volto, debolezza muscolare
- **Tolleranza (deplezione di gruppi SH: inadeguata formazione di gruppi SH necessari per la trasformazione dei nitrati organici a NO?)**

Tolleranza ai nitrati

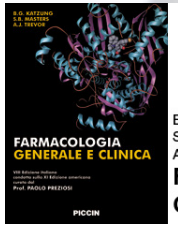
- È particolarmentre evidente con i preparati a lunga azione
- È necessario interrompere periodicamente la terapia

Usi clinici dei nitroderivati

- Angina da sforzo
- Angina instabile
- Angina variante o di Prinzmetal
- Ischemia miocardica silente
- Infarto miocardico acuto

Tabella 12-3. Nitrati e nitriti nel trattamento dell'angina

Farmaco	Dose	Durata di azione
"A breve durata di azione"		
Nitroglicerina, per via sublinguale, spray sublinguale	0,15-1,2 mg	10-30 minuti
Isosorbide dinitrato per via sublinguale	2,5-5 mg	10-60 minuti
Nitrito di amile per via inalatoria	0,18-0,3 mL	3-5 minuti
"A lunga durata di azione"		
Nitroglicerina per via orale, a lento rilascio	6,5-13 mg ogni 6-8 ore	6-8 ore
Nitroglicerina, unguento al 2%, transdermico	4-5 cm ogni 4 ore	3-6 ore
Nitroglicerina, a lento rilascio, per assorbimento attraverso la mucosa della bocca	1-2 mg ogni 4 ore	3-6 ore
Nitroglicerina, a lento rilascio per via transdermica	10-25 mg ogni 24 ore (1 cerotto/*die*)	8-10 ore
Isosorbide dinitrato sublinguale	2,5-10 mg ogni 2 ore	1,5-2 ore
Isosorbide dinitrato, per via orale	10-60 mg ogni 4-6 ore	4-6 ore
Isosorbide dinitrato, masticabile	5-10 mg ogni 2-4 ore	2-3 ore
Isosorbide mononitrato per via orale	20 mg ogni 12 ore	6-10 ore



B.G.KATZUNG
S.B.MASTERS
A.J.TREVOR
FARMACOLOGIA
GENERALE E CLINICA

Calcio antagonisti

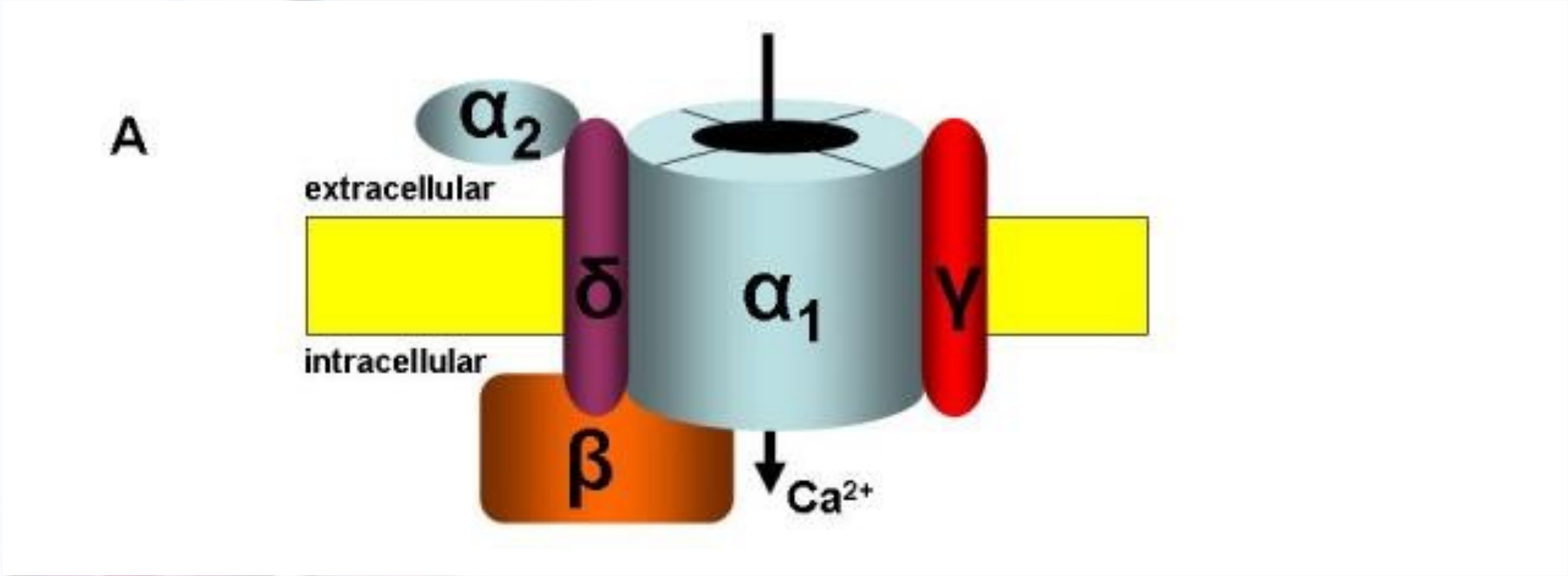
Canale al Ca^{2+}

- A bassa soglia: (detti anche T o transienti) si aprono in risposta a piccole depolarizzazioni, si inattivano molto rapidamente, sono importanti nel controllo dell' eccitabilità e dell' attività ritmica delle cellule muscolari o nervose.
- Ad alta soglia: si aprono in seguito a forti depolarizzazioni, restano aperti più a lungo, sono responsabili dei grandi aumenti di Ca^{2+} citosolico necessari per l' azione di secondo messaggero di questo ione

Canale al Ca^{2+}

Nome	T	L	N	P/Q	R
N° segmenti	4 x 6TM ±subunità ß	4 x 6TM ±subunità ß	4 x 6TM ±subunità ß	4 x 6TM ±subunità ß	4 x 6TM ±subunità ß
Proprietà	A bassa soglia	Ad alta soglia	Ad alta soglia	Ad alta soglia	Soglia intermedia
Bloccanti	Kurtossina, Ni^{2+}, insensibili alle diidropiridine	Cd^{2+}, verapamil, diidropiridine,	ω-conotossina gabapentin	ω-conotossina, ω-agatossina	Ni^{2+}
Funzione	Spike a bassa soglia	Plateau cardiaco, accoppiamento elettromeccanico	Aumento Ca^{2+} per secrezione	Aumento Ca^{2+} per secrezione	Aumento Ca^{2+} per secrezione
Distribuzione	Neuroni, muscolo, endocrino	**Cuore (miociti, nodo SA e AV), muscolo liscio**, neuroni, glia, endocrino, rene	Neuroni, endocrino	Neuroni, rene	neuroni
Struttura	α_1G, α_1H	α_1C, α_1D, α_1S	α_1B, α_2d	α_1A, α_2d	α_1E, α_2d

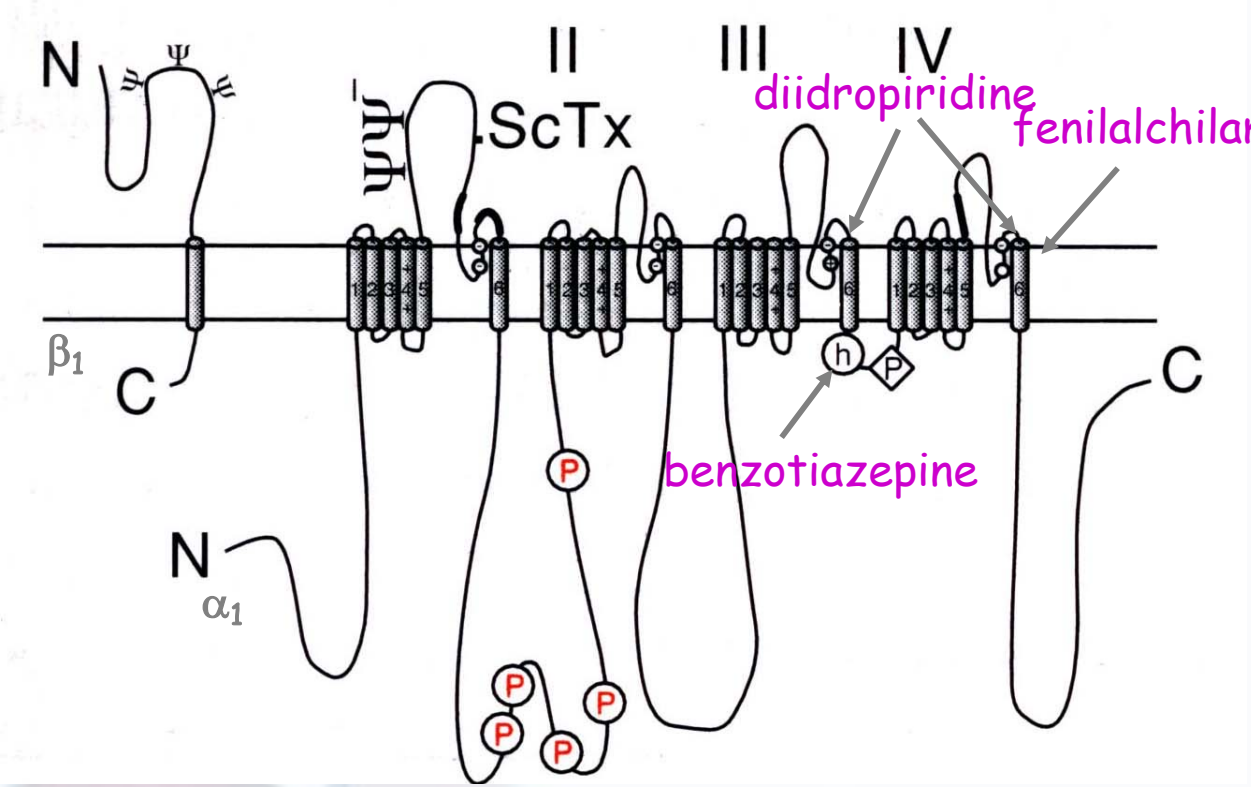
I principali calcio antagonisti sono attivi sui canali voltaggio dipendenti di tipo L

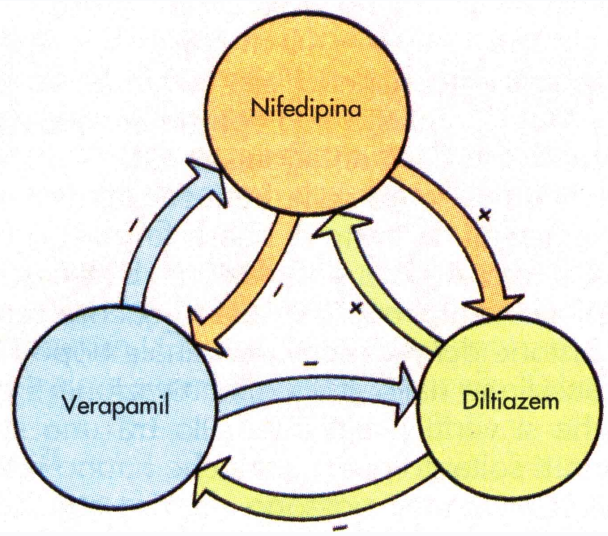


Canale al Ca^{2+}

Nome	T	L	N	P/Q	R
N° segmenti	4 x 6TM ±subunità ß	4 x 6TM ±subunità ß	4 x 6TM ±subunità ß	4 x 6TM ±subunità ß	4 x 6TM ±subunità ß
Proprietà	A bassa soglia	Ad alta soglia	Ad alta soglia	Ad alta soglia	Soglia intermedia
Bloccanti	Kurtossina, Ni^{2+}, insensibili alle diidropiridine	Cd^{2+}, verapamil, diidropiridine,	ω-conotossina gabapentin	ω-conotossina, ω-agatossina	Ni^{2+}
Funzione	Spike a bassa soglia	Plateau cardiaco, accoppiamento elettromeccanico	Aumento Ca^{2+} per secrezione	Aumento Ca^{2+} per secrezione	Aumento Ca^{2+} per secrezione
Distribuzione	Neuroni, muscolo, endocrino	**Cuore (miociti, nodo SA e AV), muscolo liscio**, neuroni, glia, endocrino, rene	Neuroni, endocrino	Neuroni, rene	neuroni
Struttura	α_1G, α_1H	α_1C, α_1D, α_1S	α_1B, α_2d	α_1A, α_2d	α_1E, α_2d

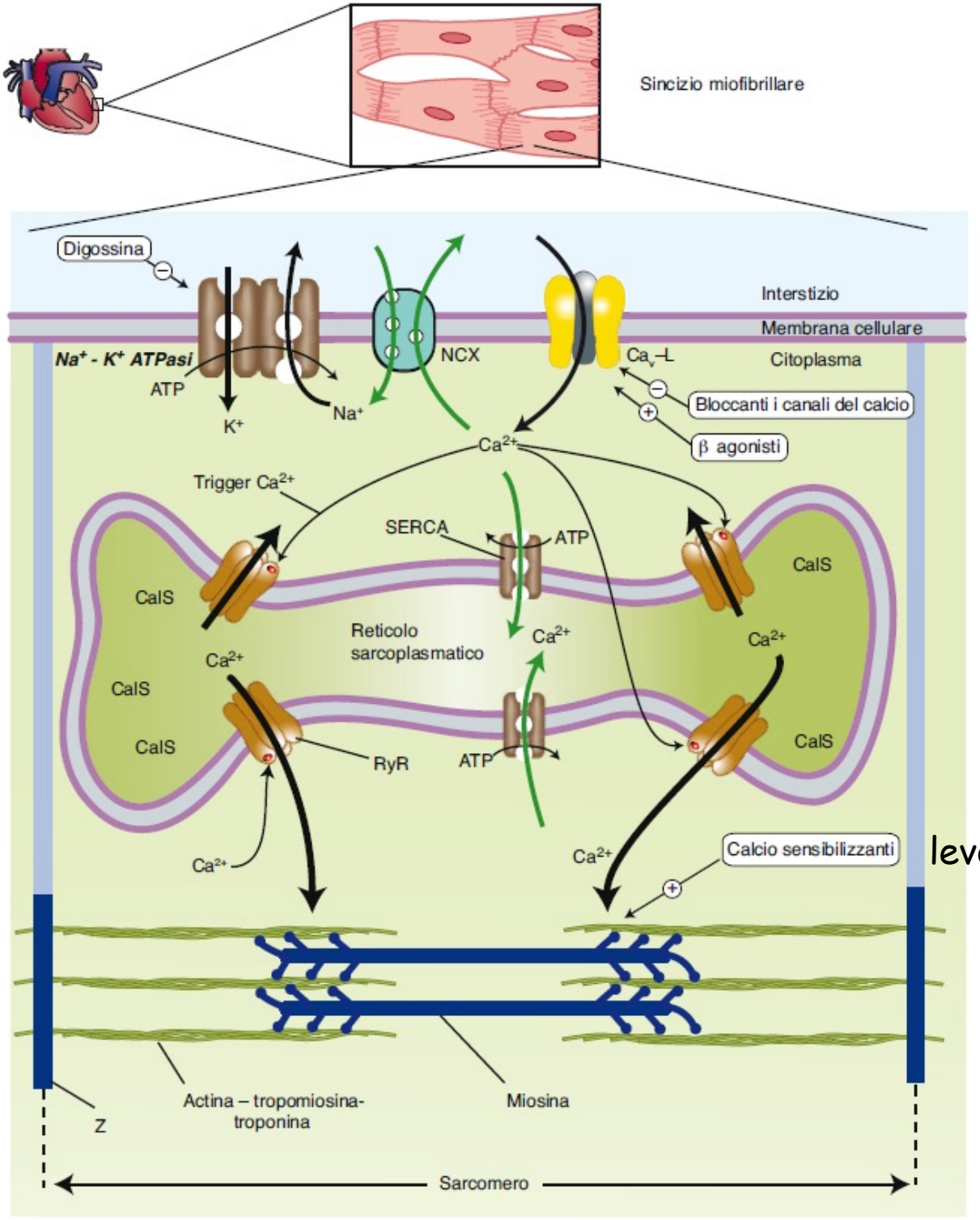
- Appartengono a tre distinte classi chimiche: **fenilalchilamine** (verapamil), **diidropiridine** (nifedipina, nicardipina, amlodipina..) e **benzotiazepine** (diltiazem)
- Sulla subunità α_1 del canale di tipo L vi sono tre siti di legame distinti per questi farmaci. Il legame di un farmaco al proprio sito influenza il legame degli altri farmaci agli altri siti, con effetti di sinergismo positivo o negativo. Si legano in maniera più efficace ai canali aperti e inattivati, riducendo la frequenza di apertura in risposta alla depolarizzazione.





Azioni dei calcio antagonisti

- Il canale per il calcio di tipo L è il tipo di canale predominante nella muscolatura cardiaca e nelle cellule muscolari lisce.
- A livello cardiaco bloccano i canali L del nodo del seno, del nodo atrioventricolare, delle fibre di conduzione, dei miociti
- Agiscono selettivamente sui canali al calcio delle cellule muscolari lisce, **soprattutto vascolari**; sono più attivi sulla muscolatura liscia arteriosa che su quella venosa.
- Le diidropiridine sono più attive a livello vascolare che cardiaco (arterie coronariche: nifedipina, cerebrali: nimodipina)

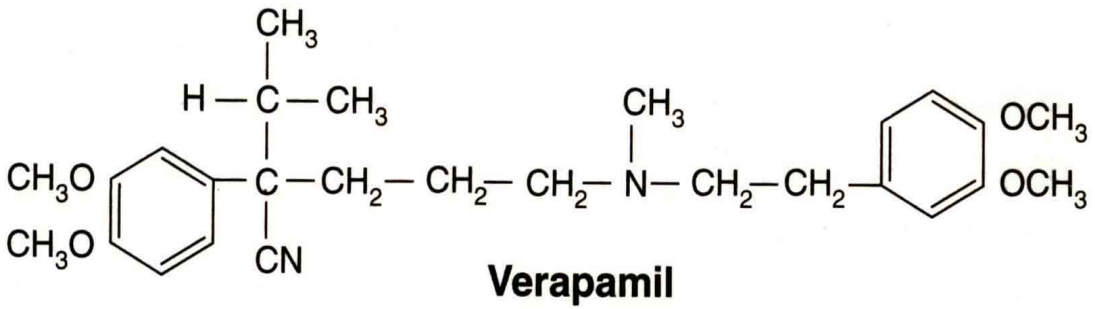


levosimendan

Azioni dei calcio antagonisti

- Il canale per il calcio di tipo L è il tipo di canale predominante nella muscolatura cardiaca e nelle cellule muscolari lisce.
- A livello cardiaco bloccano i canali L del nodo del seno, del nodo atrioventricolare, delle fibre di conduzione (verapamil e diltiazem) e dei miociti (effetto inotropo negativo)
- Agiscono selettivamente sui canali al calcio delle cellule muscolari lisce, **soprattutto vascolari**; sono più attivi sulla muscolatura liscia arteriosa che su quella venosa.
- Le diidropiridine sono più attive a livello vascolare che cardiaco (arterie coronariche: nifedipina, cerebrali: nimodipina)

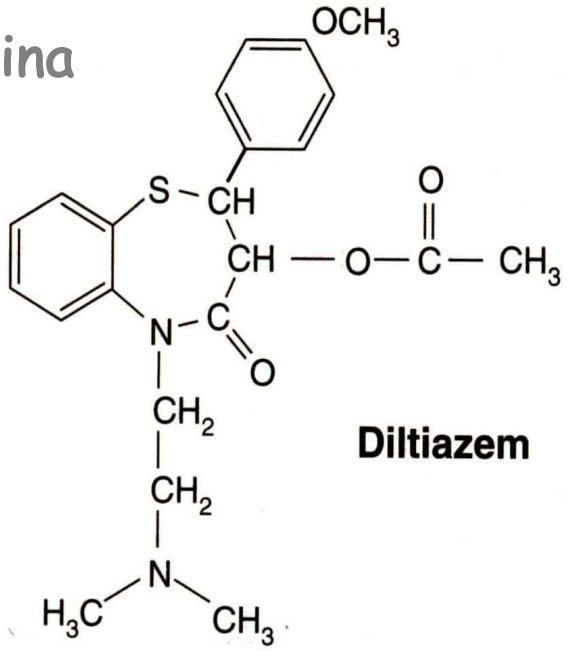
Calcio antagonisti



Verapamil

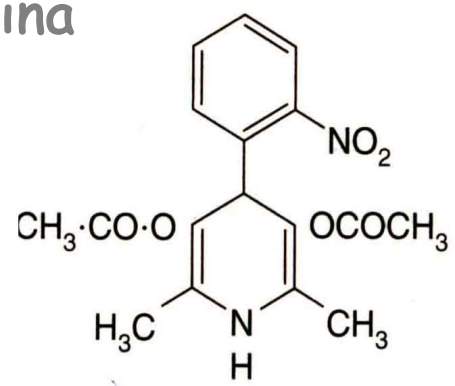
fenilalchilamina

benzotiazepina



Diltiazem

diidropiridina

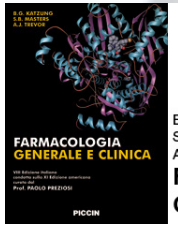


Nifedipina

Tabella 12-5. Farmacocinetica di alcuni farmaci bloccanti i canali del calcio

Farmaco	Biodisponibilità orale %	Emivita plasmatica (ore)	Indicazioni	Dosi*
Diidropiridine				
Amlodipina	65-90	30-50	Angina, ipertensione	5-10 mg *per os* una volta al dì
Felodipina	15-20	11-16	Ipertensione, fenomeno di Raynaud	5-10 mg *per os* una volta al dì
Isradipina	15-25	8	Ipertensione	2,5-10 mg *per os* due volte al dì
Nicardipina	35	2-4	Angina, ipertensione	20-40 mg *per os* ogni 8 ore
Nifedipina	45-70	4	Angina, ipertensione, fenomeno di Raynaud	3-10 μg/kg IV; 20-40 mg *per os* ogni 8 ore
Nimodipina	13	1-2	Emorragia subaracnoidea	40 mg *per os* ogni 4 ore
Nisoldipina	<10	6-12	Ipertensione	20-40 mg *per os* una volta al dì
Nitrendipina	10-30	5-12	Sperimentazione in corso	20 mg *per os* una o due volte al dì
Altri				
Diltiazem	40-65	3-4	Angina, ipertensione, fenomeno di Raynaud	75-150 μg/kg IV; 30-80 mg *per os* ogni 6 ore
Verapamil	20-35	6	Angina, ipertensione, aritmia, cefalea	75-150 μg/kg IV; 80-160 mg *per os* ogni 8 ore

[* Per diversi calcio-antagonisti, e particolarmente quelli con breve emivita e somministrazioni plurime quotidiane, esistono anche preparati ritardo a monosomministrazione quotidiana. Esistono inoltre altri calcio-antagonisti, registrati in Europa, come barnidipina, lacidipina, lercanidipina etc. (N.d.T.)].

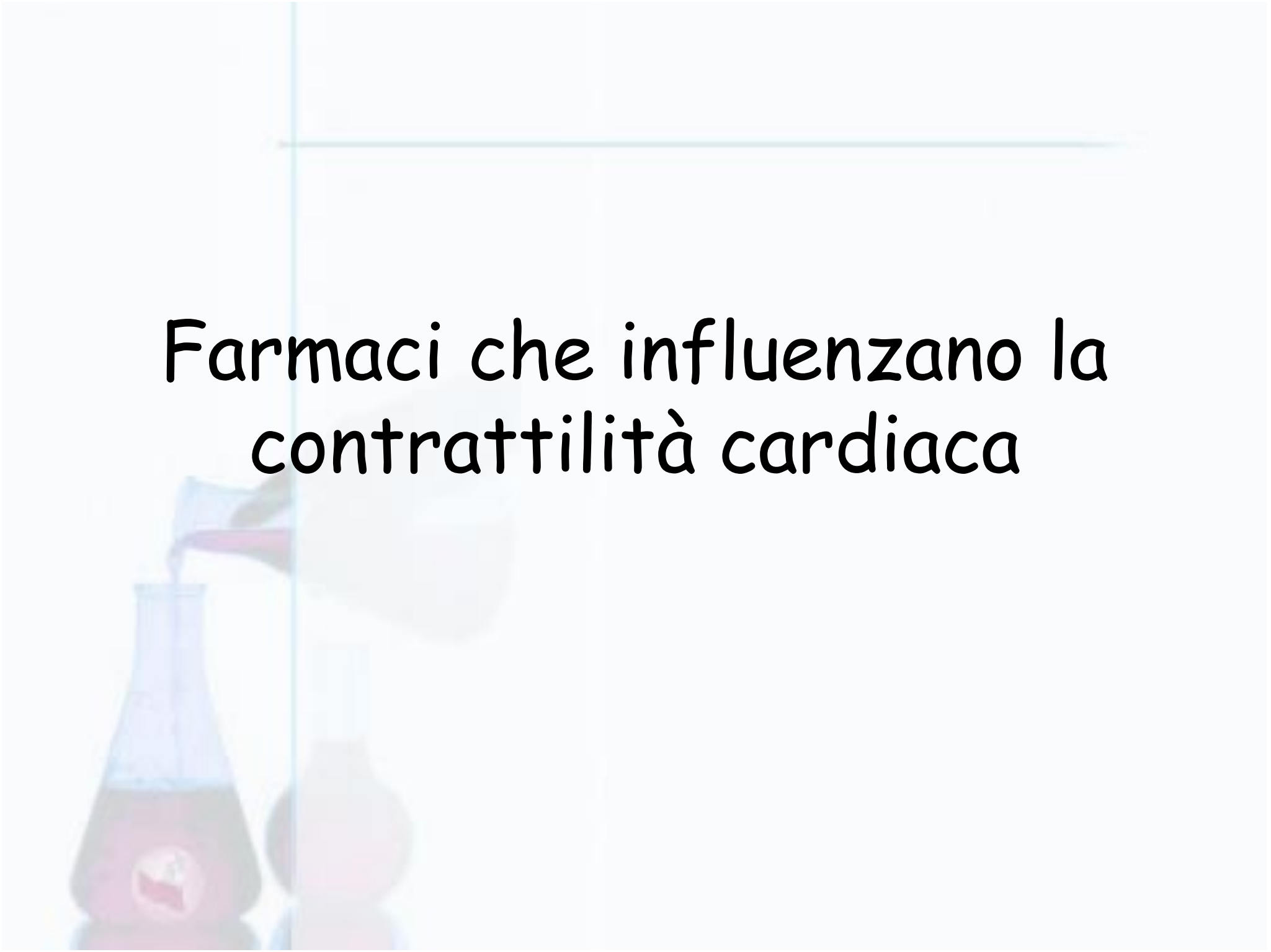


B.G.KATZUNG
S.B.MASTERS
A.J.TREVOR
FARMACOLOGIA GENERALE E CLINICA

Calcio antagonisti

- Uso clinico
  - Angina (angina variante e da sforzo)
  - Ipertensione
  - Tachiaritmie sopraventricolari (prevenzione delle tachicardie sopraventricolari parossistiche e per ridurre la frequenza ventricolare nella fibrillazione atriale, verapamil)
  - Nimodipina per impedire il vasospasmo cerebrale da da rottura di aneurisma intracranico
- Effetti collaterali
  - Ipotensione, cefalea, nausea (preparati a rilascio immediato), edema degli arti inferiori (diidropiridine), costipazione (verapamil), blocco cardiaco e peggioramento dell'insufficienza cardiaca (fenilalchilamine anche in associazione con β-bloccanti). Le diidropiridine a breve durata d' azione aumentano il rischio di eventi cardiaci sfavorevoli in pazienti ipertesi.

Farmaci che influenzano la contrattilità cardiaca



Insufficienza cardiaca

- Graduale riduzione delle prestazioni cardiache con frequenti episodi di scompenso acuto
- La terapia mira a:
  - Ridurre i sintomi e rallentare la progressione
  - Trattare gli episodi di scompenso acuto

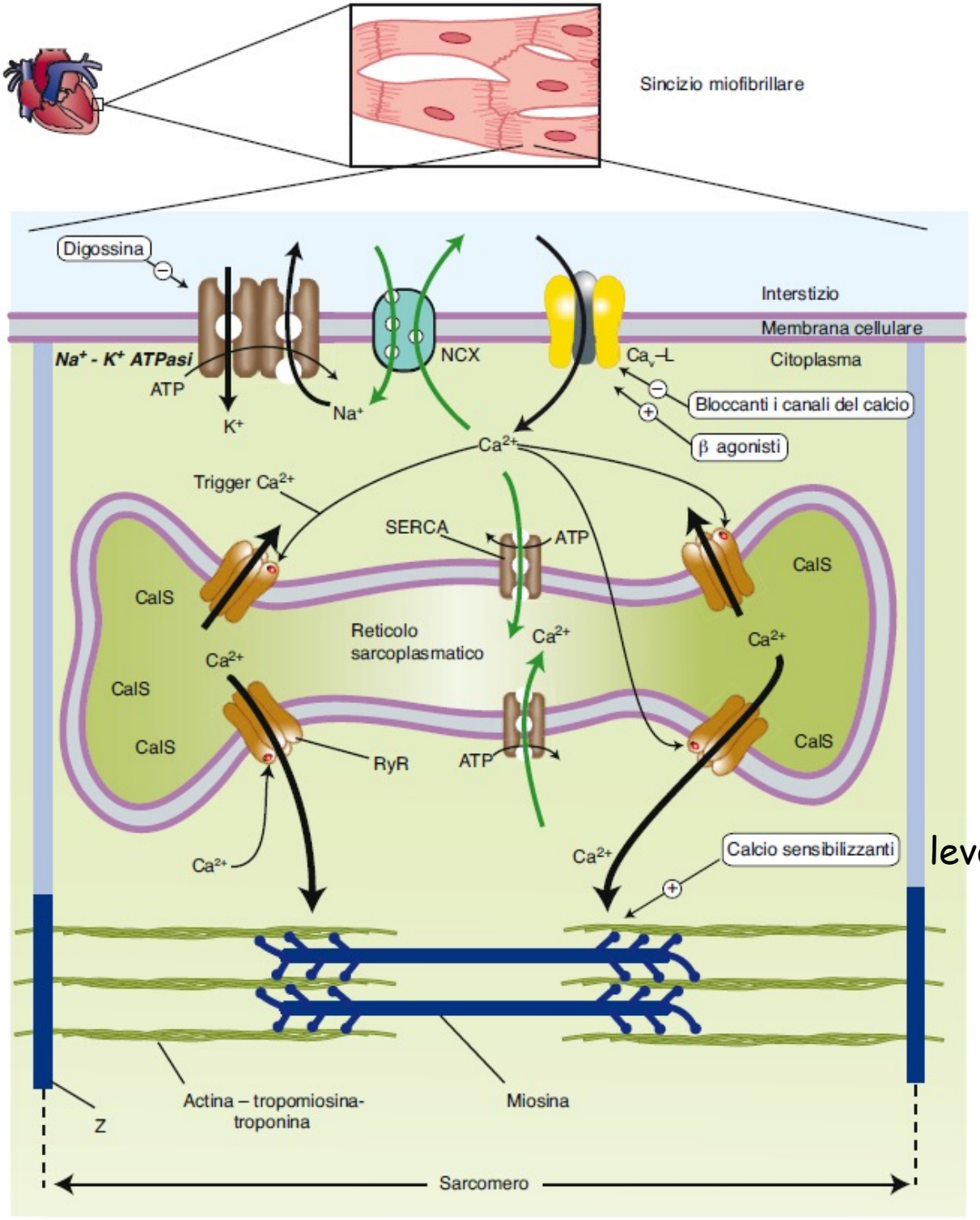
Farmaci impiegati correntemente nell'insufficienza cardiaca

Insufficienza cardiaca cronica	Insufficienza cardiaca acuta
Diuretici	Diuretici
Antialdosteronici	Vasodilatatori
ACE-inibitori	Beta-agonisti
Antagonisti del recettore AT1 dell'angiotensina	Bipiridine
Beta-bloccanti	Peptide natriuretico
Glicosidi cardioattivi	
Vasodilatatori	

Tabella 13-3. Passi nella prevenzione e nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica

Stadio ACC/AHA	Passo[1]	Intervento
A, B	1	Controllo dell'ipertensione, dell'iperlipidemia, del metabolismo del glucosio (diabete), obesità
C	2	Ridurre il carico di lavoro del cuore (limitare l'attività, temporaneo riposo a letto)
	3	Restringere l'apporto di sodio, dare diuretici
	4	Restringere il consumo di acqua (richiesto raramente)
C, D	5	Dare inibitori dell'enzima convertente (ACE inibitori) o bloccanti i recettori dell'angiotensina (ARB)
	6	Dare digitale se è presente disfunzione sistolica con terzo tono o fibrillazione atriale
	7	Dare β-bloccanti a pazienti con insufficienza cardiaca stabile di classe II-IV
	8	Dare antagonisti dell'aldosterone
	9	Dare vasodilatatori
D	10	Resincronizzazione se in un normale ritmo sinusale è presente un largo QRS
	11	Trapianto cardiaco

[1] Una sequenza tipica, pazienti diversi possono richiedere un diverso ordine di intervento.
Dalla linea guida aggiornata di ACC/AHA per la Diagnosi e il Trattamento dell'Insufficienza Cardiaca Cronica nell'adulto. Circulation 2005, 112:154.



levosimendan

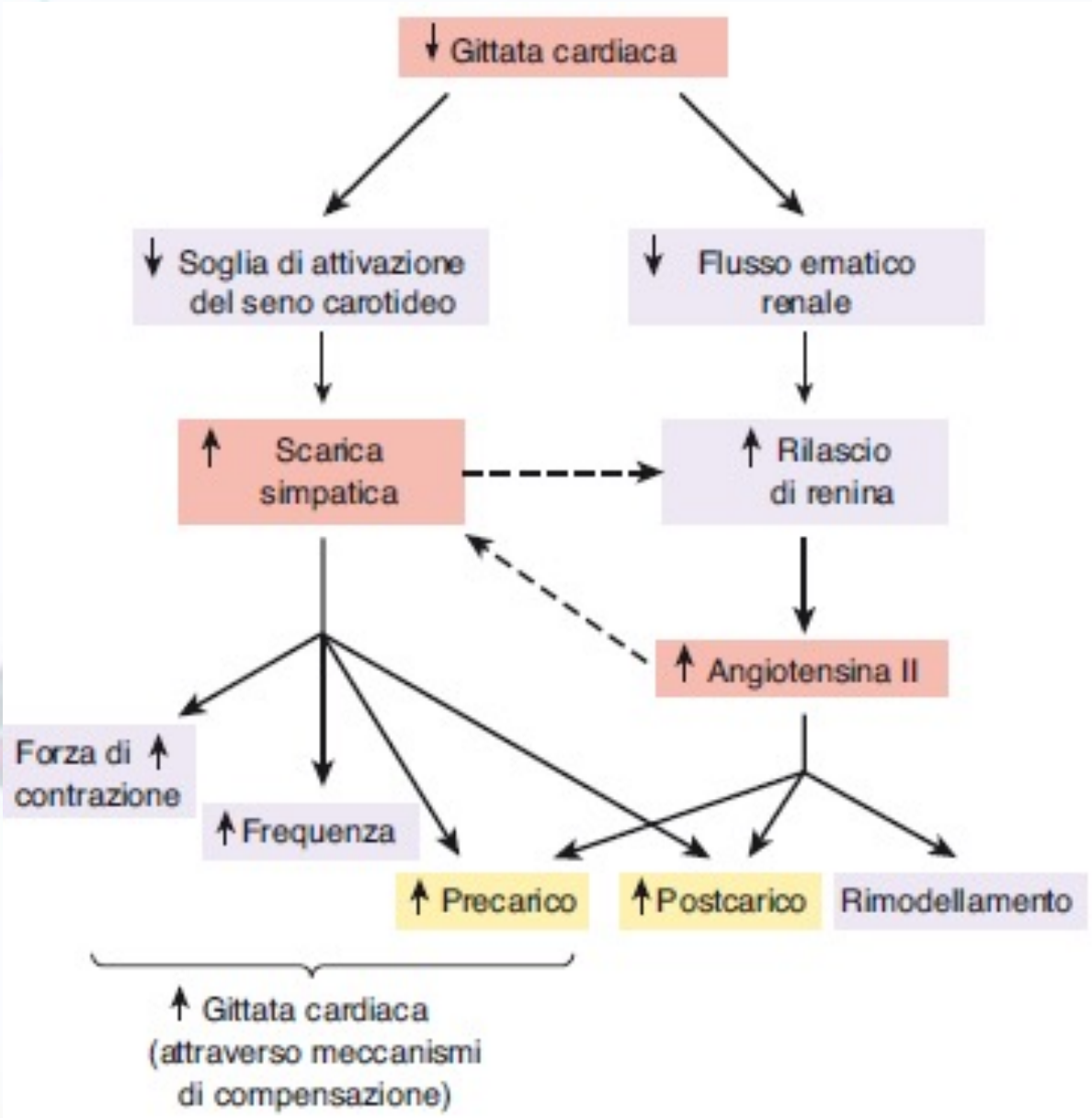


Figura 13-2. Alcune risposte compensatorie che si verificano nell'insufficienza cardiaca congestizia. In aggiunta agli effetti indicati, l'angiotensina II amplifica gli effetti simpatici facilitando il rilascio di noradrenalina.

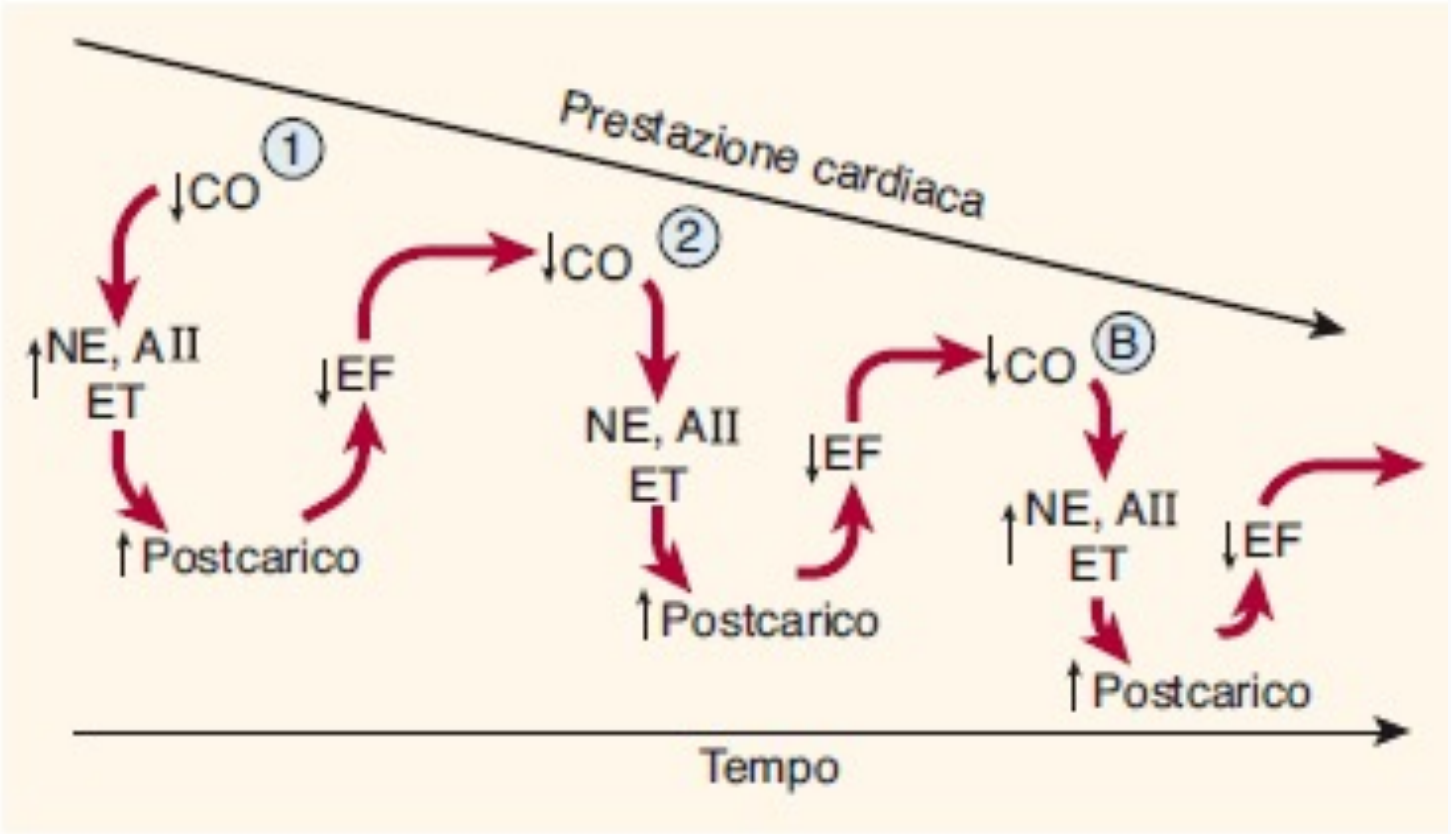
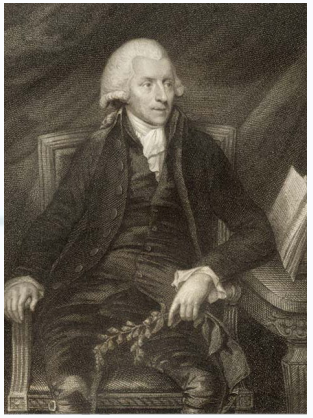


Figura 13-3. Spirale viziosa della progressione dell'insufficienza cardiaca. La diminuita gittata cardiaca (CO) attiva la produzione di neurormoni (NE, noradrenalina, AII, angiotensina II; endotelina) che causano vasocostrizione ed aumentano il postcarico. Ne risulta un'ulteriore riduzione della frazione di eiezione (EF) e CO, ed il ciclo si ripete. La spirale in basso è continuata fino a che è raggiunto un nuovo stadio in cui CO è più bassa ed il postcarico più elevato di quanto è ottimale per l'attività normale. I punti in cerchio 1, 2 e B rappresentano punti sulla funzione ventricolare visibili nella fig. 13-4.

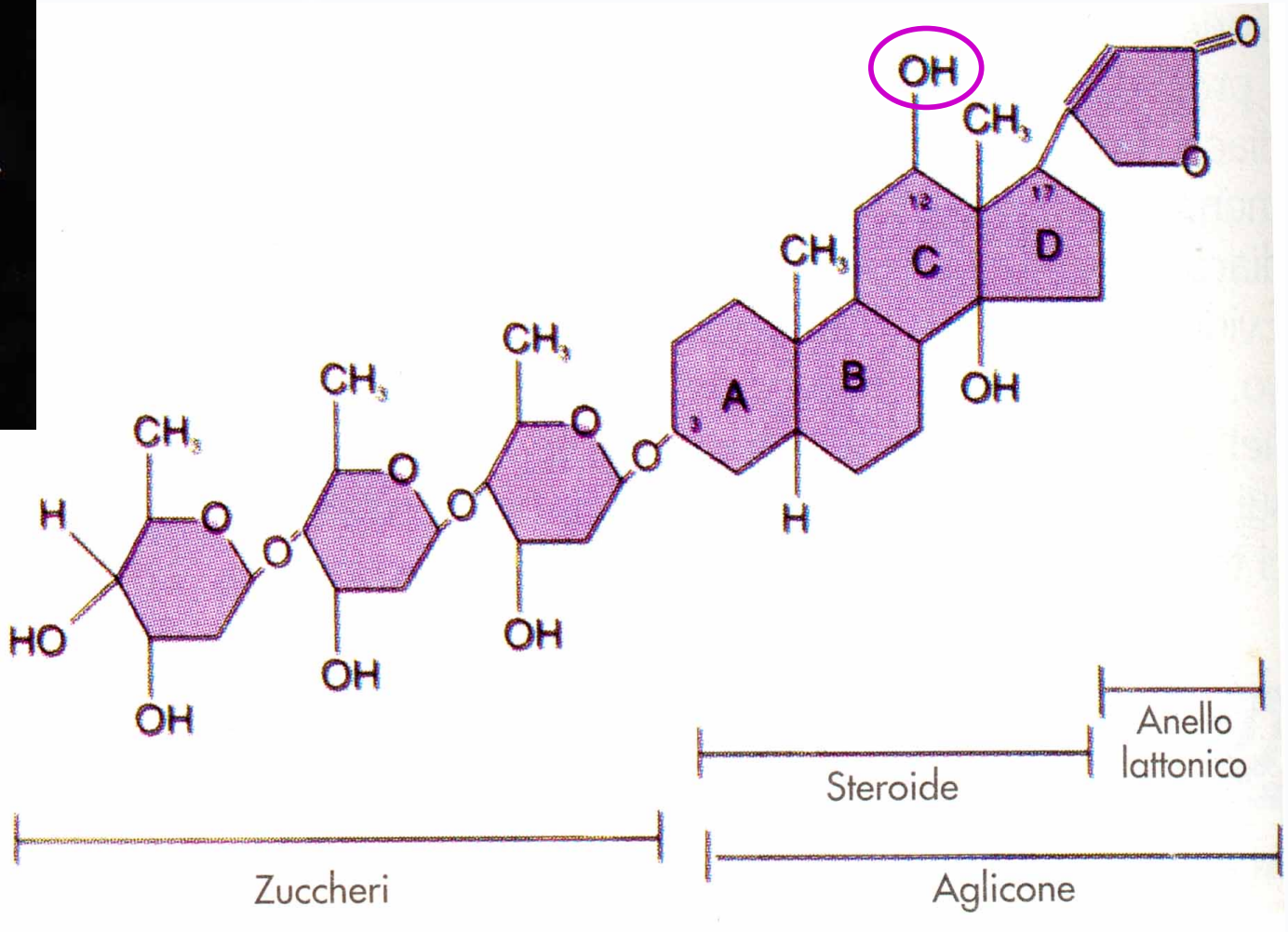
B.G.KATZUNG
S.B.MASTERS
A.J.TREVOR
FARMACOLOGIA
GENERALE E CLINICA

Digitalis purpurea



William Withering

Digossina

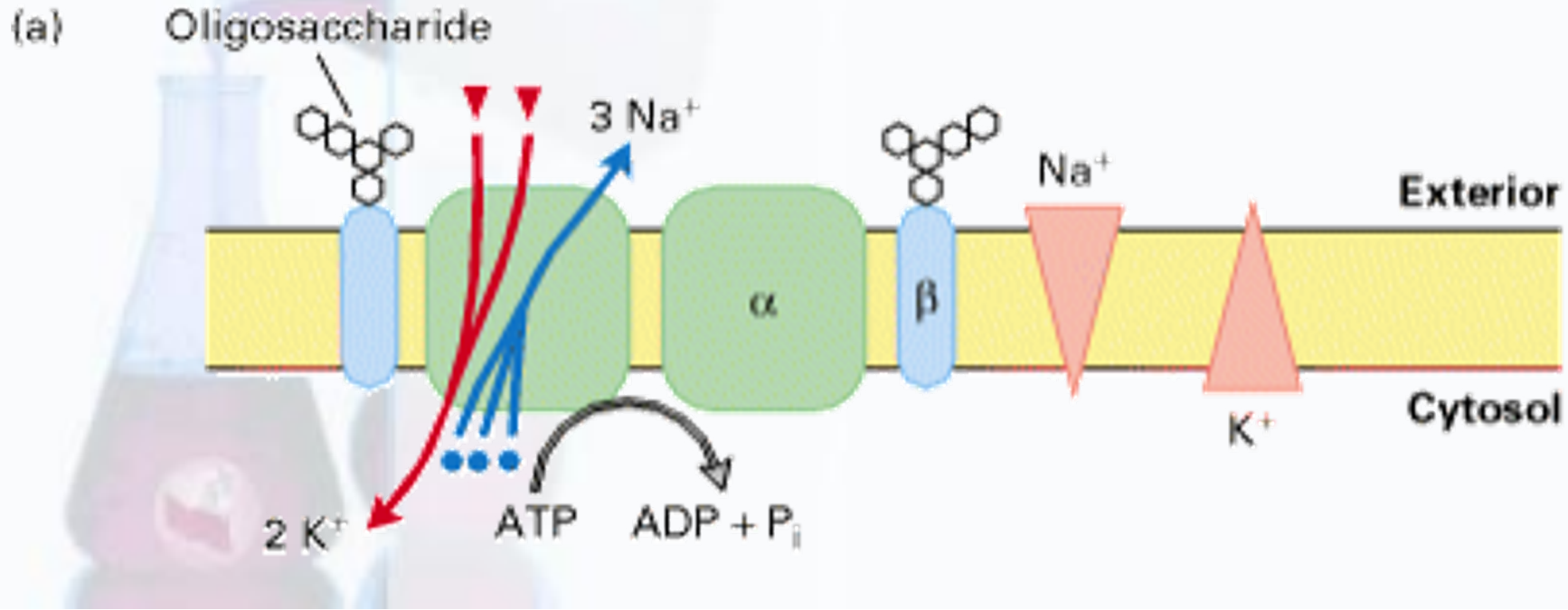


Glicosidi cardioattivi

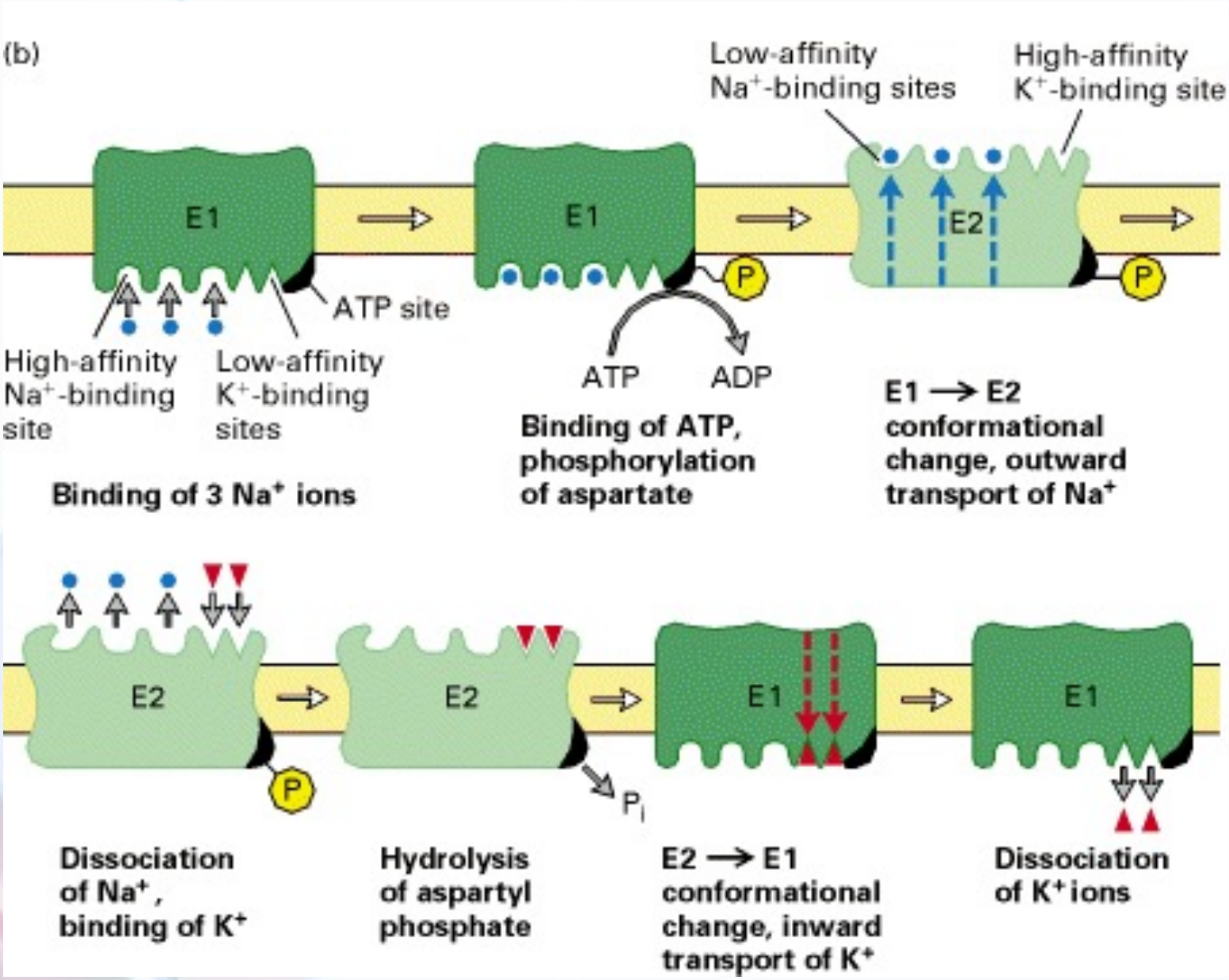
- **L'effetto principale consiste nell'aumento della forza di contrazione.**
- Altri importanti effetti sono:
  - aumento dell'attività vagale, con conseguente bradicardia.
  - rallentamento del ritmo cardiaco e riduzione della velocità di conduzione AV
  - disturbi del ritmo
    - blocco della conduzione AV
    - aumento dell'attività pacemaker ectopica
- Gli effetti sono aumentati dall' ipokaliemia.

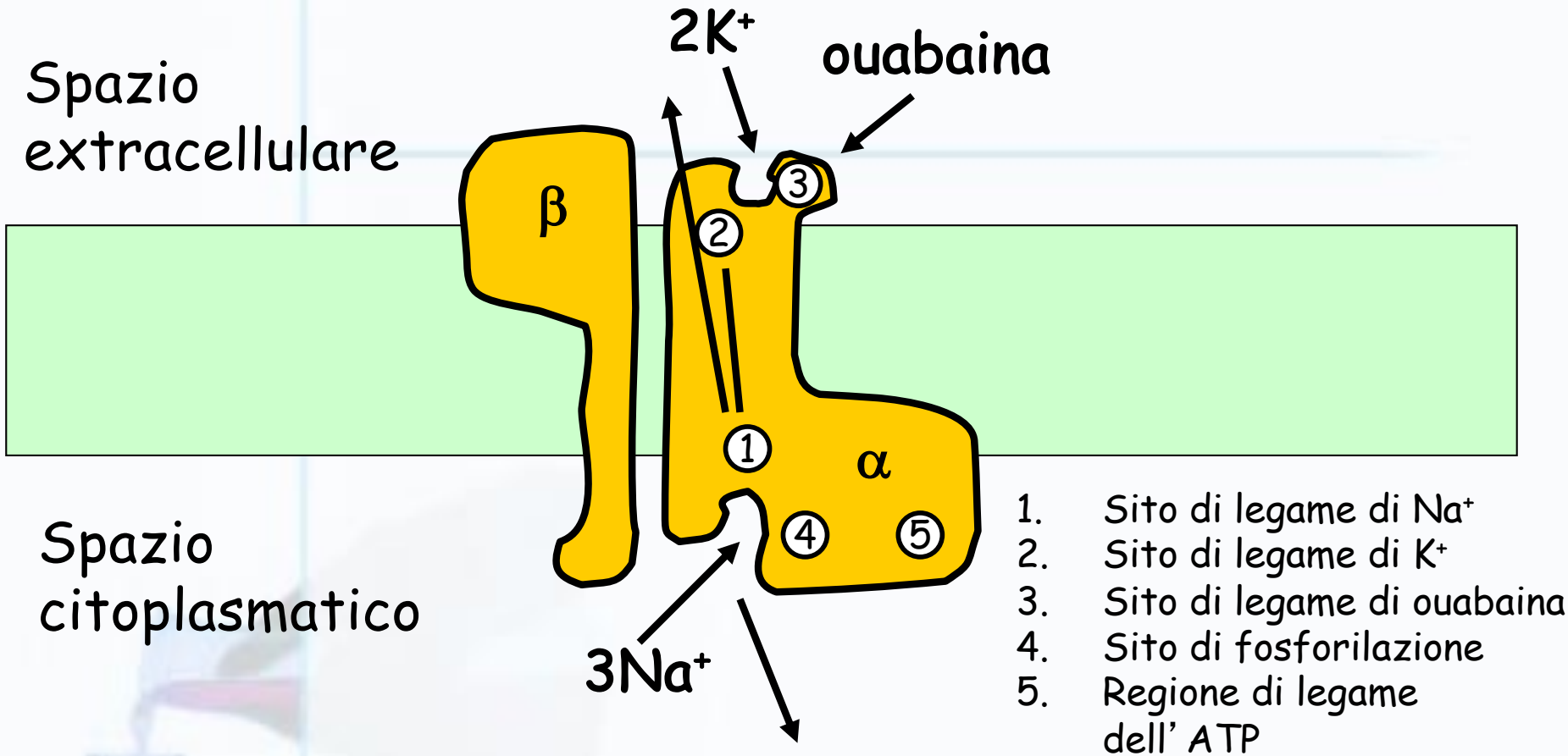
Pompa sodio/potassio

- È la principale ATPasi delle cellule animali, consuma in media il 30% dell' ATP generato dalla cellula (anche il 70% nelle cellule nervose).
- Trasporta 3 atomi di Na^+ verso l' esterno e 2 atomi di K^+ verso l' interno, quindi produce una corrente di cariche positive verso l' esterno e influenza il potenziale della membrana.
- La sua attività è modulata dalle concentrazioni intracellulari di Na^+ ed extracellulari di K^+.



Pompa sodio/potassio

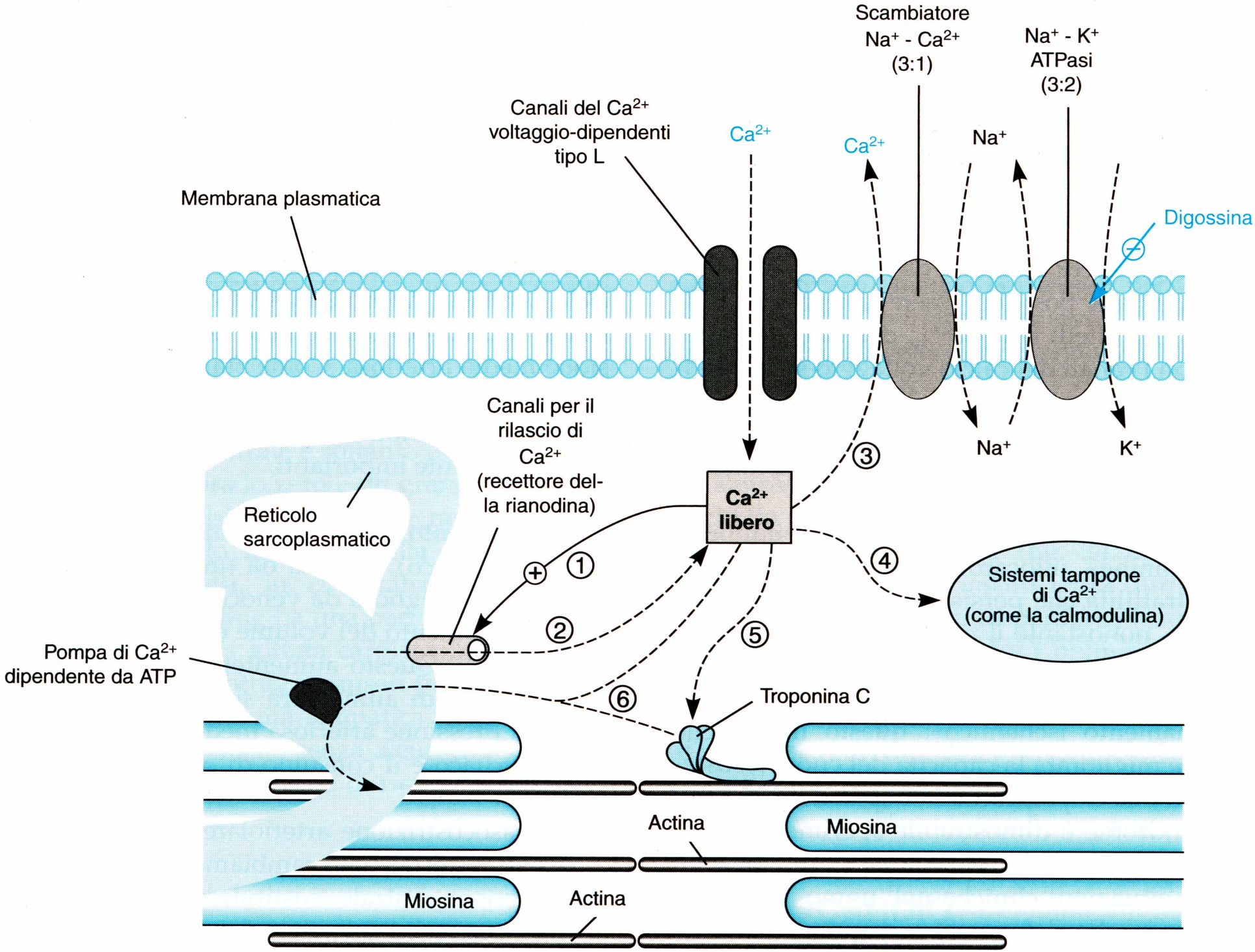


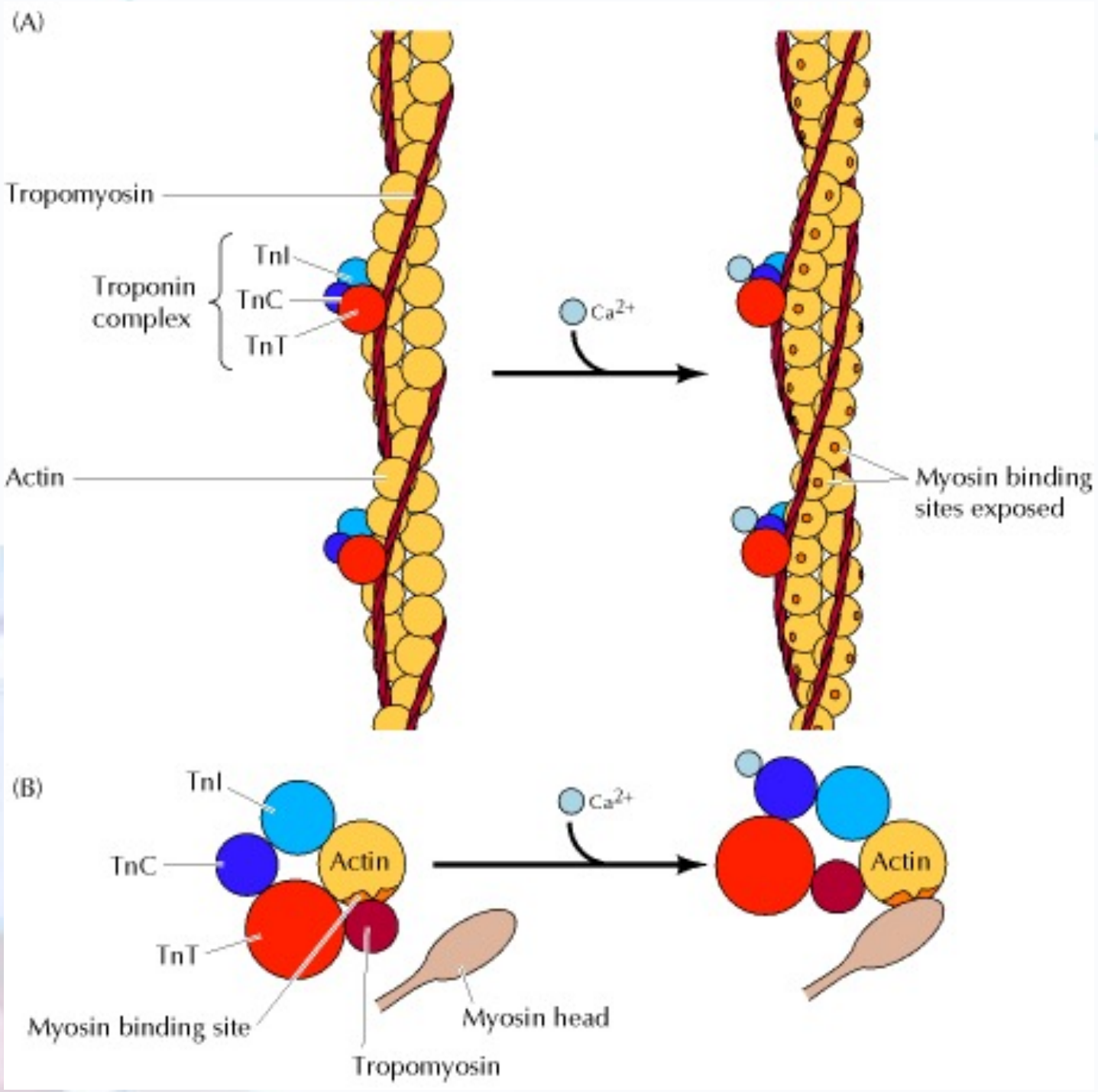


- I glicosidi cardioattivi inibiscono l' attività della pompa sodio potassio
- L' aldosterone aumenta la trascrizione del gene che codifica per la pompa a livello renale ⇒ azione antidiuretica

Isoforme della subunità α

Isoforma	α_1	α_2	α_3	α_4
Localizzazione	Ubiquitaria (rene)	Muscolo scheletrico e cardiaco, SNC	SNC, ovaie	Spermatozoi
Sensibilità ai glicosidi digitalici	Relativamente insensibile	Molto sensibile	Molto sensibile	


Scambiatore
Na+ - Ca2+
(3:1)
Na+ - K+
ATPasi
(3:2)
Canali del Ca2+
voltaggio-dipendenti
tipo L
Ca2+
Ca2+
Na+
Digossina
Membrana plasmatica
Canali per il
rilascio di
Ca2+
(recettore del-
la rianodina)
Na+
K+
③
Reticolo
sarcoplasmatico
Ca2+
libero
①
④
Sistemi tampone
di Ca2+
(come la calmodulina)
②
⑤
Pompa di Ca2+
dipendente da ATP
⑥
Troponina C
Actina
Miosina
Miosina
Actina


(A)
Tropomyosin
Troponin complex
TnI
TnC
TnT
Actin
Ca^{2+}
Myosin binding sites exposed
(B)
TnI
TnC
TnT
Actin
Myosin binding site
Tropomyosin
Ca^{2+}
Actin
Myosin head

Glicosidi cardioattivi

- Altri importanti effetti sono:
  - aumento dell'attività vagale, con conseguente bradicardia (dosi basse, effetto più evidente negli atri.
  - rallentamento del ritmo cardiaco e riduzione della velocità di conduzione AV
  - aumento dell'attività pacemaker ectopica

- Gli effetti sono aumentati dall'ipokaliemia.

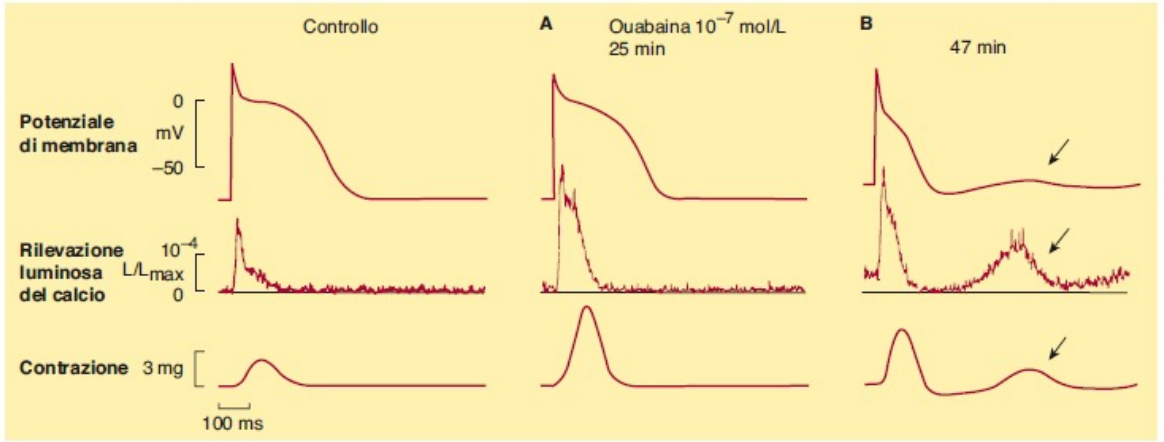


Figura 13-5. Effetti di un glicoside cardioattivo, l'ouabaina, su tessuto cardiaco isolato. I tracciati in alto mostrano i potenziali di azione evocati rispettivamente in condizioni di non trattamento (controllo), all'inizio della fase "terapeutica" e successivamente nella fase "tossica". I tracciati al centro indicano la luce (rapportata al massimo di emissione, L/L massima) emessa dall'equorina, proteina capace di svelare il calcio, luce che è approssimativamente proporzionale alla concentrazione del calcio intracellulare libero. I tracciati in basso registrano la tensione sviluppata dai potenziali di azione. All'inizio, l'ouabaina si dimostra capace di indurre **(A)** una lieve diminuzione della durata del potenziale di azione e un marcato aumento della concentrazione intracellulare di calcio libero e della forza contrattile. La fase tossica **(B)** si presenta con depolarizzazione del potenziale di riposo, marcato accorciamento del potenziale di azione e comparsa di una depolarizzazione oscillatoria, aumento del calcio e contrazione (v. le frecce). (Dati non pubblicati gentilmente forniti da P. Hess e H. Gil Wier).

Tabella 13-2. Principali azioni della digossina sulle proprietà elettriche dei tessuti cardiaci

Tessuto o variabile	Effetti a dosi terapeutiche	Effetti a dosi tossiche
Nodo del seno	↓ Frequenza	↓ Frequenza
Muscolo atriale	↓ Periodo refrattario	↓ Periodo refrattario, aritmie
Nodo atrioventricolare	↓ Velocità di conduzione, ↑ periodo refrattario	↓ Periodo refrattario, aritmie
Sistema di Purkinje, muscolo ventricolare	Lieve ↓ periodo refrattario	Extrasistoli, tachicardia, fibrillazione
Elettrocardiogramma	↑ Intervallo PR, ↓ intervallo QT	Tachicardia, fibrillazione, arresto per dosi estremamente elevate

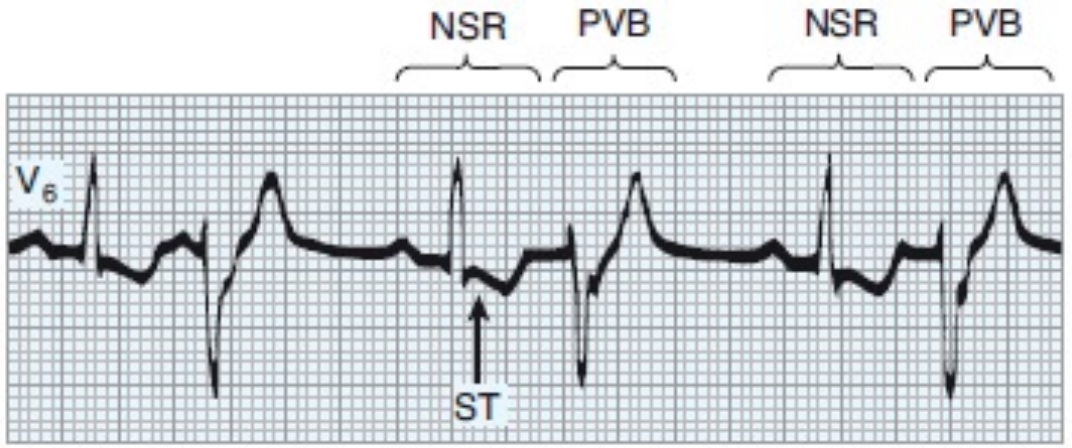
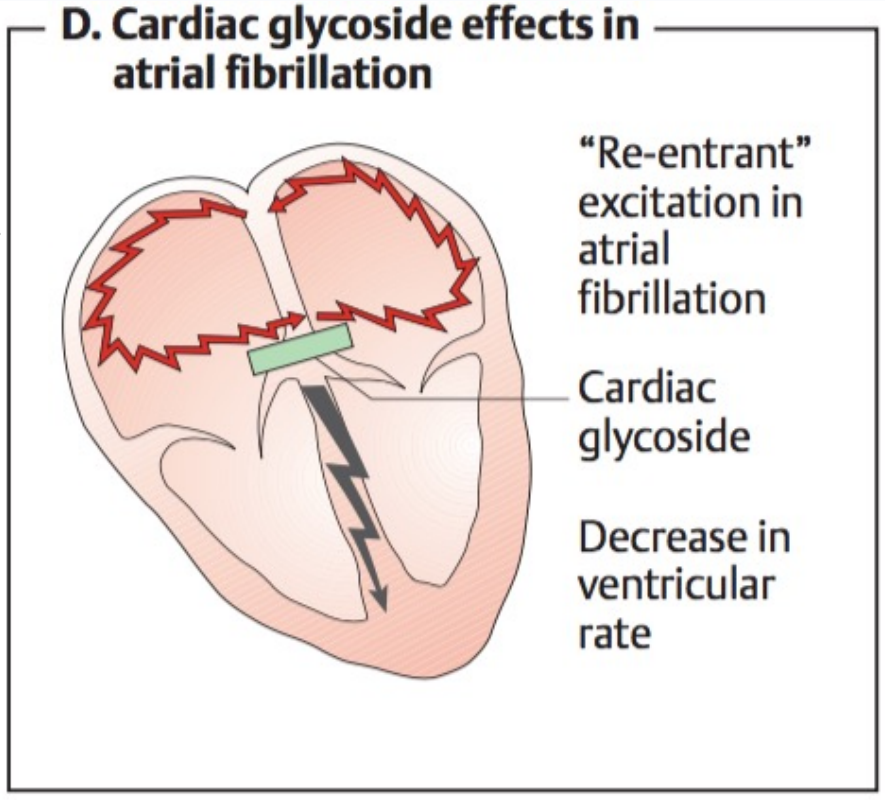


Figura 13-6. Tracciato ECG che mostra il bigeminismo indotto dalla digitale. I complessi marcati NSR sono battiti con normale ritmo sinusale; sono presenti un'onda T invertita e un tratto ST slivellato in basso. I complessi marcati PVB sono battiti ventricolari prematuri e sono manifestazioni elettrocardiografiche delle depolarizzazioni evocate da post-potenziali oscillatori ritardati come mostrato nella fig. 13-5. (Modificata e riprodotta, previo consenso, da Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography*, 12th ed. Lange, 1986).

Uso clinico della digossina

- La digossina è il glicoside più ampiamente utilizzato in clinica.
- Usi terapeutici:
  - rallentamento della frequenza ventricolare nelle fibrillazioni atriali rapide (rallenta la conduzione AV)



Uso clinico della digossina

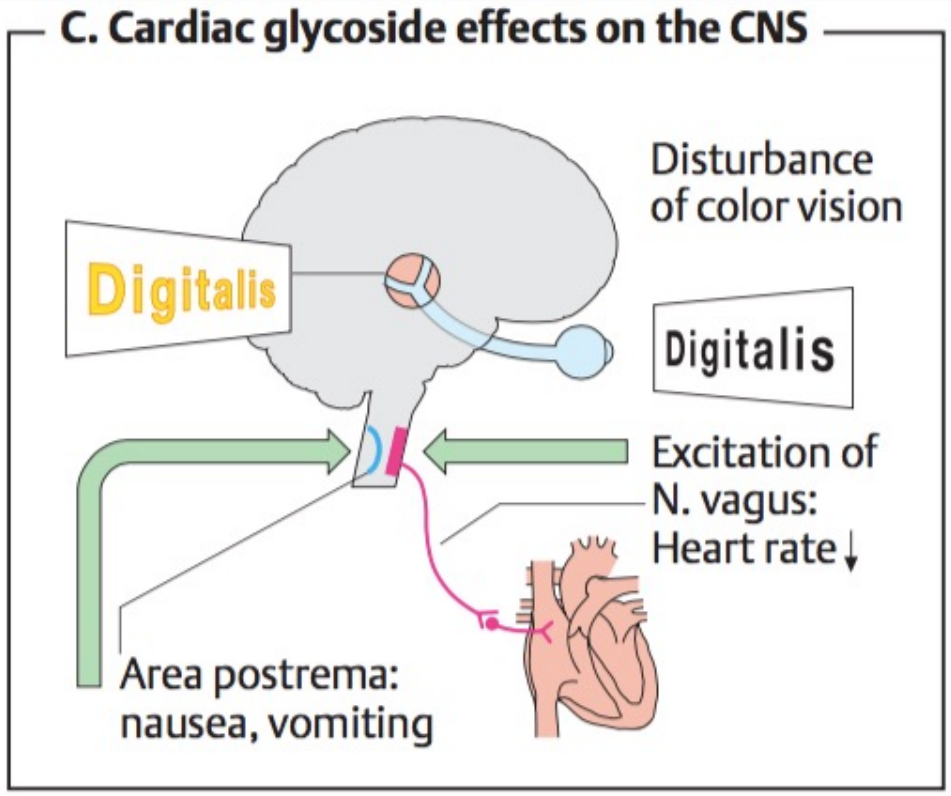
- trattamento dell'insufficienza cardiaca in pazienti che rimangono sintomatici nonostante l'uso ottimale di diuretici e di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.
- Sembra non ridurre la mortalita' nello scompenso cardiaco.

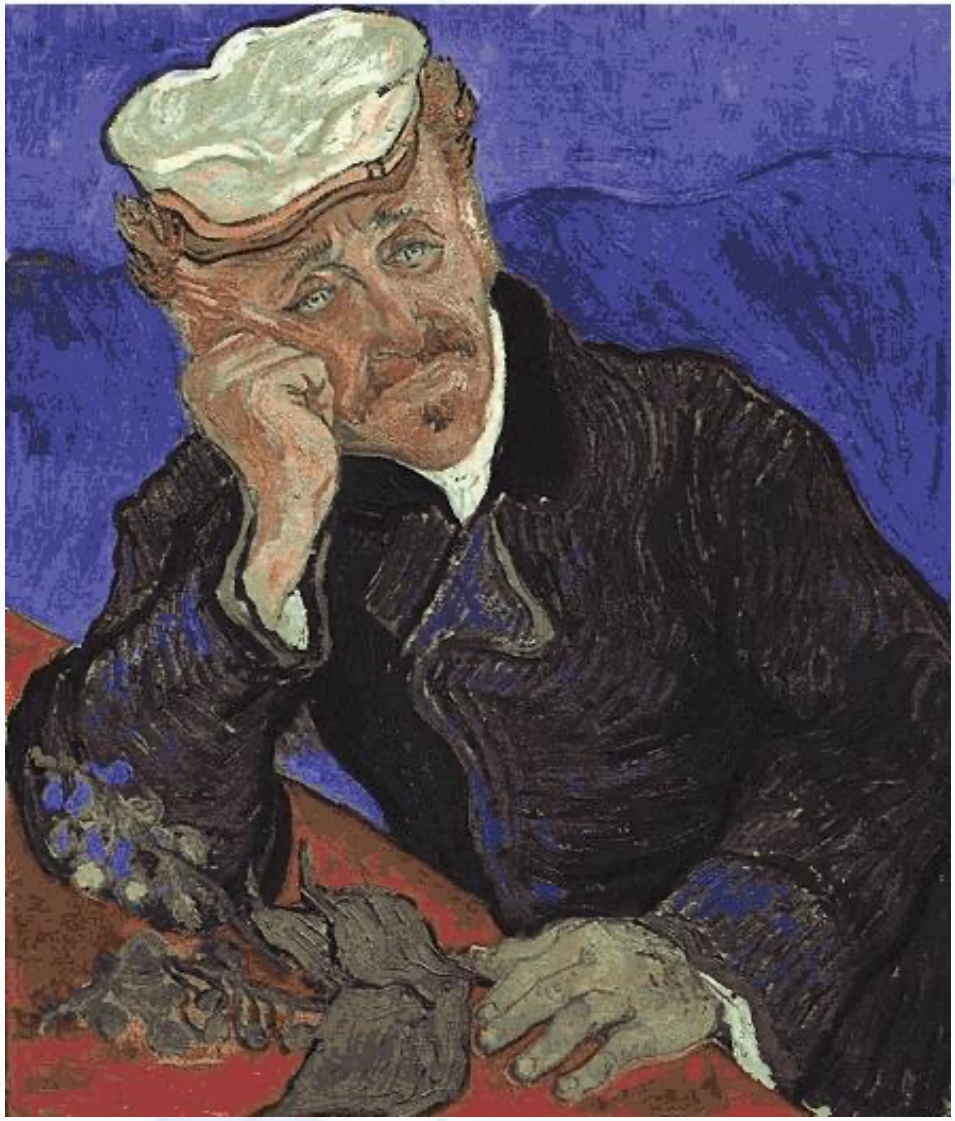
Digossina: effetti collaterali

- Aritmie cardiache atriali e ventricolari
- Disturbi della conduzione senoatriale e atrioventricolare

Digossina: effetti centrali

- Disturbi gastrointestinali (anoressia, nausea, vomito, dolori addominali)
- Disturbi psichiatrici (delirio, confusione, vertigini)
- Disturbi della visione (visione gialla, aloni)





Vincent van Gogh, Il dottor Gachet

Sfugge il più delle volte all'osservatore che questo famoso dipinto di Vincent van Gogh (1853, oggi al Museo del Louvre di Parigi) possa ricordarci qualcosa della storia della Medicina. Il dottor Gachet, medico del grande pittore olandese, ha tra le dita alcune foglie di una pianta, la digitale, che, tra i suoi vari impieghi del tempo, riconosceva anche quello di sedativo nell'epilessia, della quale si pensava fosse affetto il pittore. Non essendo ancora stati isolati i glicosidi della digitale, la somministrazione era essenzialmente basata su un decotto delle foglie della pianta: non era quindi possibile stabilire con esattezza le dosi dei suoi principi attivi data la variabilità , per esempio, della freschezza delle foglie o dei tempi di ebollizione. Erano pertanto frequenti i fenomeni di intossicazione tra i cui sintomi figura notoriamente la xantopsia, la visione del giallo. Molti storici della Medicina sono del parere che il famoso periodo giallo di van Gogh sia dipeso proprio da questo effetto collaterale avverso della digitale, che induceva il pittore a vedere di colore giallo gli oggetti che poi riproduceva sulla tela.

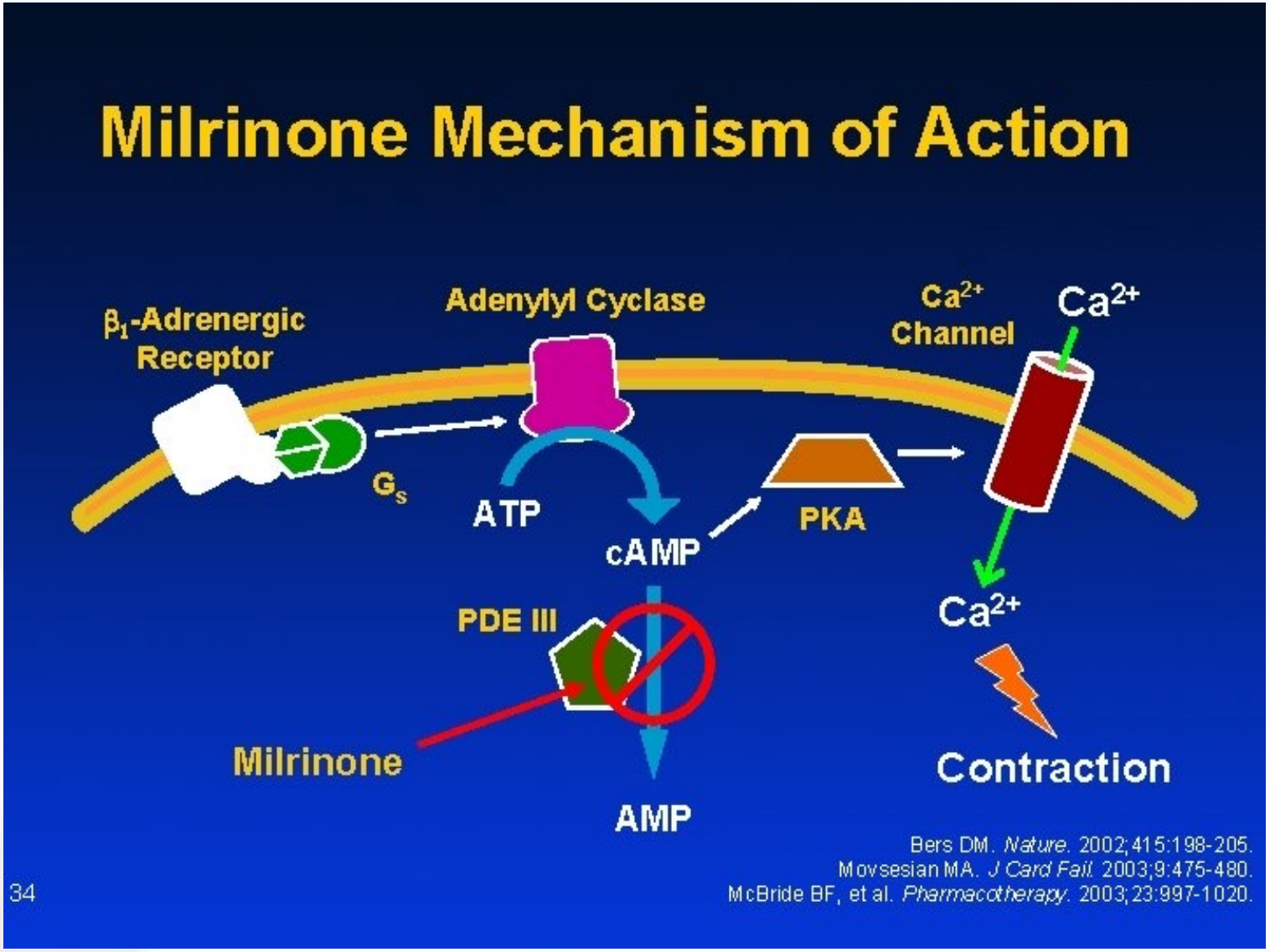
Farmacocinetica della digossina

- La somministrazione è orale (0,125-0,25 mg/die o 0,50-0,75 mg ogni 8 h x 3 g, poi come sopra) o, in casi urgenti, endovenosa.
- Distribuzione buona (Vd: 6,3 l/kg)
- L'eliminazione avviene principalmente per escrezione renale; l'emivita di eliminazione è di circa 36 ore nei pazienti con una normale funzionalità renale, ed è considerevolmente più lunga nei pazienti anziani e in quelli affetti da insufficienza renale conclamata, nei quali le dosi devono essere ovviamente ridotte.
- Utili i dosaggi plasmatici (< 1 ng/ml)

Fattori endogeni che modulano l' attività della pompa sodio/potassio

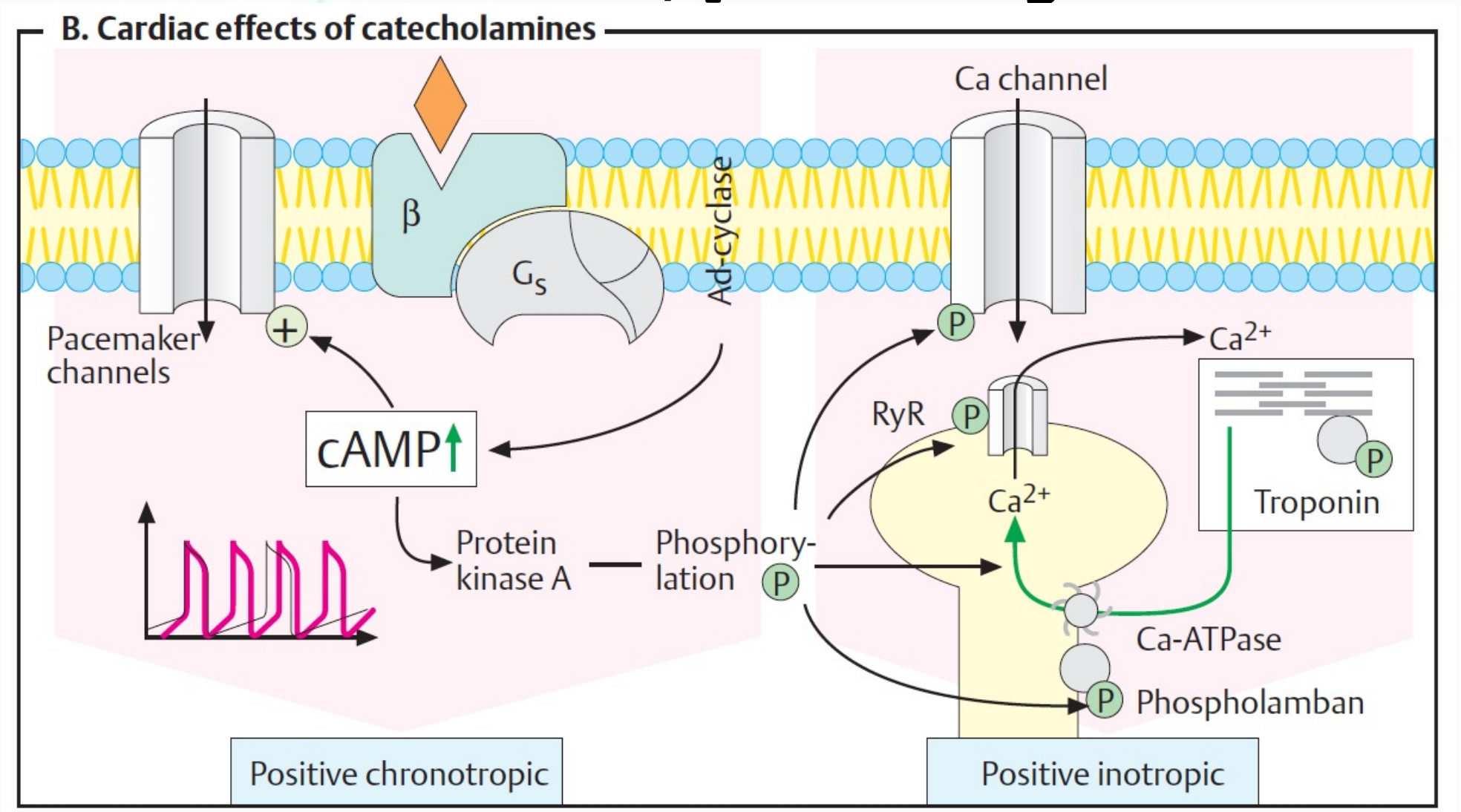
- Il recettore di digitalici ha le caratteristiche di un recettore per un substrato endogeno (interazione altamente specifica, avviene a bassissime concentrazioni di ligando)
- Sono stati individuati 3 fattori endogeni ad attività digitalica: ouabaina e digossina (prodotti dalla midollare del surrene) e sostanza simile alla digossina (prodotta dall' ipotalamo)

Inamrinone e milrinone (bipiridine) inibiscono una fosfodiesterasi (tipo 3) espressa prevalentemente nel muscolo cardiaco

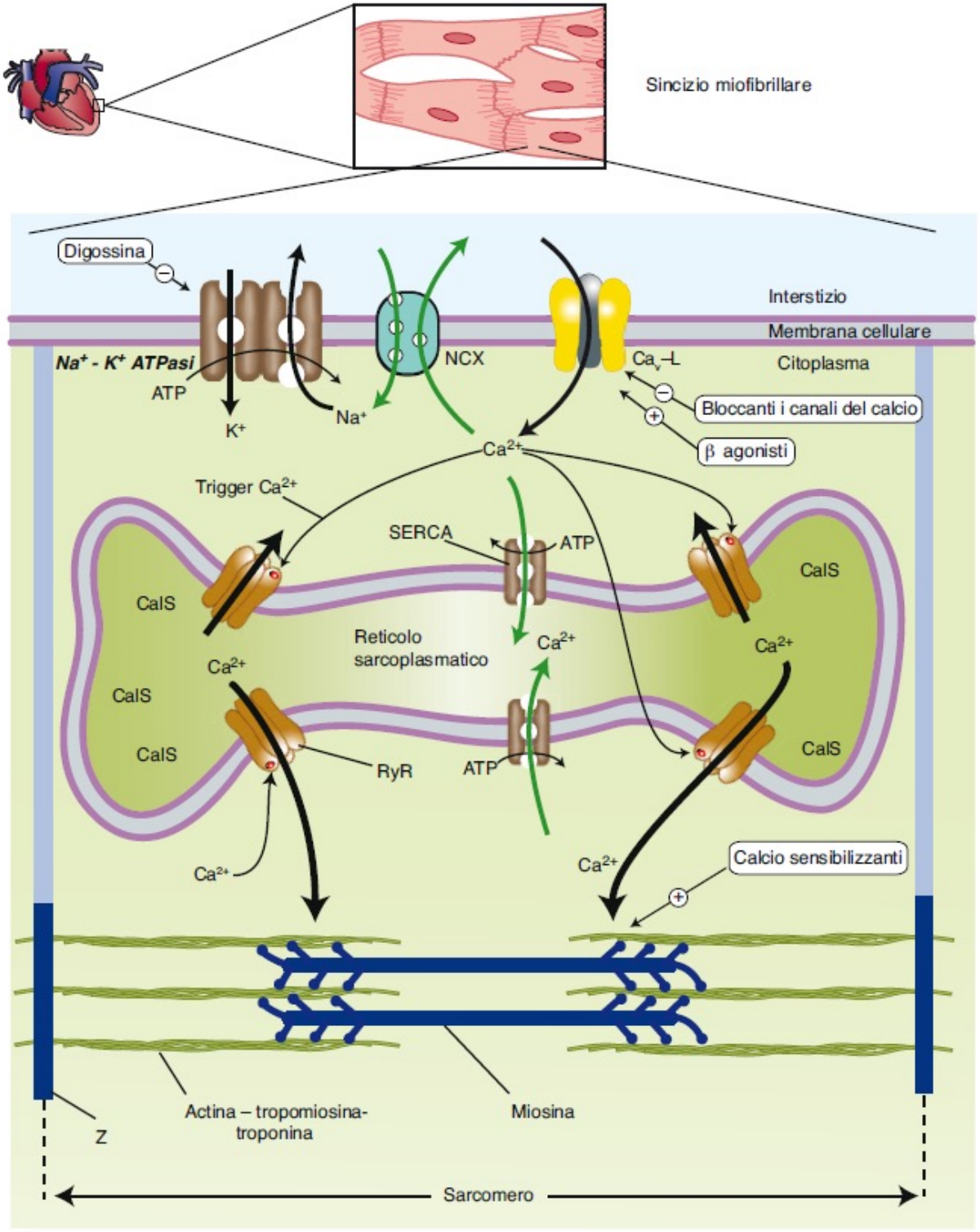


Utilizzati esclusivamente nell'insufficienza cardiaca acuta per via e.v.

Dobutamina: agonista selettivo dei recettori β_1 adrenergici



Aumenta la gittata cardiaca e riduce la pressione di riempimento ventricolare

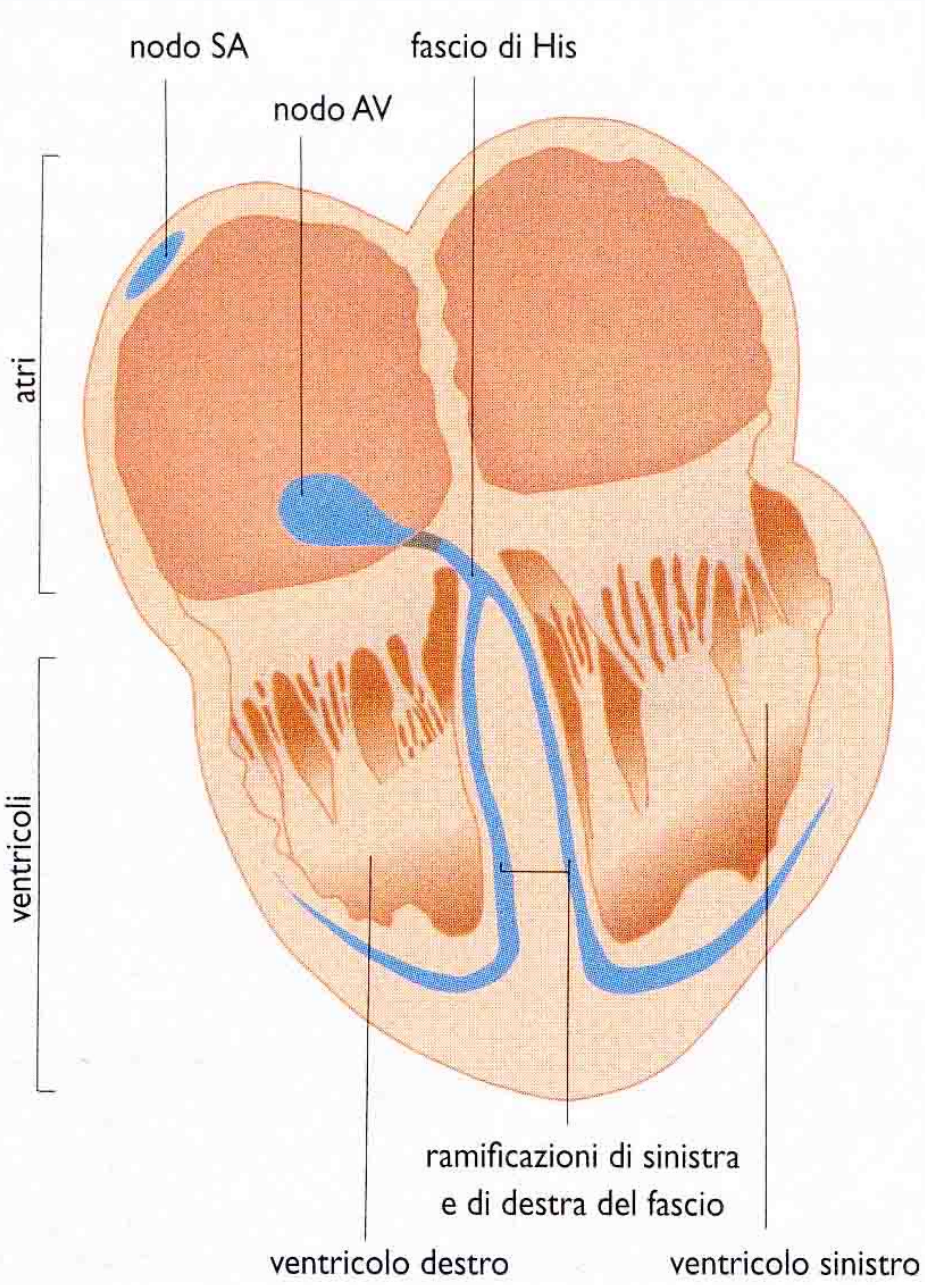


Levosimendan

Sensibilizza il sistema troponinico al calcio, inibisce la fosfodiesterasi e induce vasodilatazione

Antiaritmici

L'impulso elettrico che produce una contrazione cardiaca normale si origina ad intervalli regolari nel nodo SA, con una frequenza di 60-100 battiti al minuto.
L'impulso si propaga rapidamente attraverso gli atri e penetra nel nodo AV.
La conduzione attraverso il nodo AV è lenta (0,15 sec) per dar tempo alla contrazione atriale di spingere il sangue nei ventricoli.
L'impulso si propaga nel sistema His-Purkinje e raggiunge i ventricoli iniziando con la superficie endocardica vicino all'apice e terminando con la superficie epicardica alla base (0,1 sec)



Aritmie

Sono provocate dall'attività di un pacemaker anormale o da propagazione irregolare dell'impulso

Lo scopo della terapia è quello di ridurre l'attività del pacemaker e di modificare la conduzione o refrattarietà in circuiti di rientro per disattivare propagazioni circolari dell'impulso

Eziologia delle aritmie

- Cause di origine miocardica
  - malattia coronarica ed infarto miocardico
  - miocardite e cardiomiopatie.
- Cause emodinamiche
  - sovraccarico di volume del cuore: vizi con insufficienza o shunt
  - sovraccarico di pressione del cuore, ipertensione arteriosa o polmonare, vizi con stenosi valvolare, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.
- Cause extracardiache
  - fattori neurovegetativi
  - disturbi elettrolitici (specialmente ipopotassiemia)
  - ipertiroidismo
  - ipossia
  - farmaci: ad es. glicosidi cardiaci, antiaritmici, antidepressivi triciclici, ecc.
  - alcool e caffè in eccesso, droghe e tossine
  - seno carotideo iperreattivo
  - meteorismo con sovraelevazione del diaframma (sindrome di Roemheld).

Terapia antiaritmica

1. trattamento causale
2. trattamento sintomatico:

   provvedimenti generali (sedazione, evtl. stimolazione vagale, evtl. riposo a letto con somministrazione di O2, ecc.)

   trattamento antiaritmico specifico:

      antiaritmici - terapia elettrica - ablazione con catetere

      cardiochirurgia antiaritmica.

Alcune regole:

•Oggettivare tramite registrazione ECG Holter le alterazioni del ritmo sospette (diagnosi precisa).

•Nelle persone sane di cuore i disturbi del ritmo non hanno di regola significato patologico e non vengono trattati. Anche i soli disturbi soggettivi ma senza alterazioni dell'emodinamica non rappresentano un'indicazione al trattamento (informare i pazienti del carattere benigno dei loro disturbi). Non praticare nessuna «terapia cosmetica» dell' ECG!

Indicazioni al trattamento

1. Segni obiettivabili da alterazione emodinamica (tachicardie critiche e bradicardie con riduzione della gittata)
2. Aumentato rischio di morte cardiaca improvvisa in caso di:

•disturbi del ritmo cardiaco maligni: ad es. stato post-rianimatorio in caso di fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare protratta

•disturbi del ritmo cardiaco potenzialmente maligni: disturbi del ritmo cardiaco ventricolari complessi nei pazienti con gravi malattie miocardiche di base e riduzione della funzione di pompa del ventricolo sinistro.

Nei disturbi del ritmo cardiaco, il provvedimento più importante è il trattamento causale della malattia di base, ad es. cardiopatia ischemica, miocardite, insufficienza cardiaca.

Se i disturbi del ritmo sono conseguenti ad un disturbo extracardiaco, è necessario primariamente risolvere quest'ultimo (ad es. turbe elettrolitiche, ipertiroidismo, intossicazione da digitale).

- Aggiustamento della terapia antiaritmica possibilmente con ricovero, sotto sorveglianza con monitor. Potassio, magnesio e l'intervallo QTc (= tempo Q-T corretto per la frequenza) devono essere normali! L'ipopotassiemia, l'ipomagnesiemia così come l'intervallo QTc allungato sono controindicazioni (elevato rischio di aritmie sino alla fibrillazione ventricolare).
- Di regola somministrare un solo antiaritmico; nell'associazione di due antiaritmici si può giungere a una sommazione pericolosa dei loro effetti. Se nel singolo caso si decide di associare due antiaritmici, utilizzare solo le associazioni raccomandate.
- Somministrazione parenterale degli antiaritmici molto lenta (5-10 minuti) sotto monitoraggio ECG.

Classificazione degli antiaritmici secondo Vaughan Williams

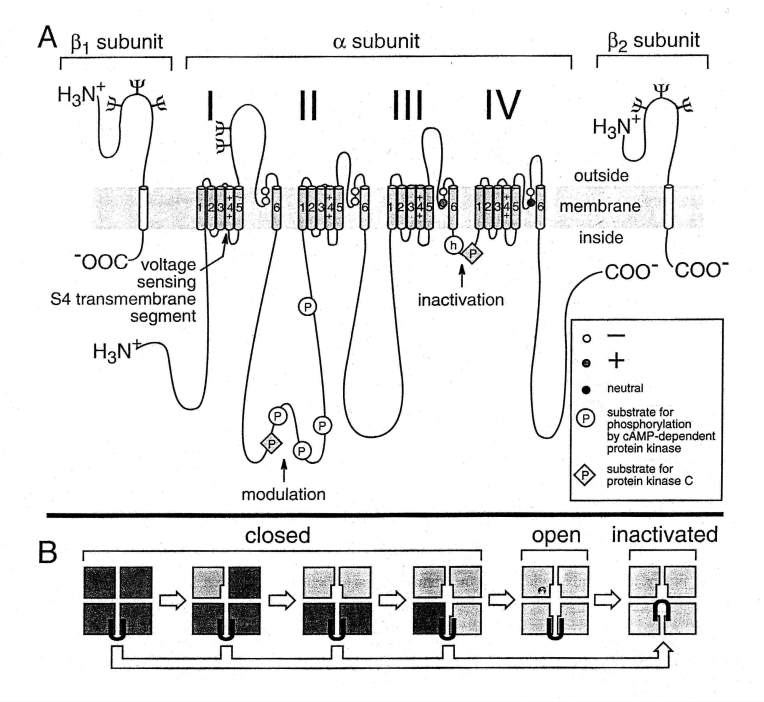
Classe dei farmaci	*Meccanismo d'azione*	*Indicazione principale*
I Na-antagonisti A chinidina, ajmalina, disopiramide B lidocaina, fenitoina C propafenone	Inibizione dell'afflusso veloce di Na^+ → stabilizzazione della membrana 1A: durata del potenziale d'azione aumentata 1B: durata del potenziale d'azione diminuita 1C: durata del potenziale d'azione invariata	Aritmie ventricolari acute; sostanze del gruppo IA e IC anche nella fibrillazione atriale
II Betabloccanti	Simpaticolisi	tachicardie sopraventricolari, post-infarto
III K-antagonisti amiodarone, sotalolo	Inibizione dell'afflusso di K^+	aritmie ventricolari, fibrillazione atriale
IV Ca-antagonisti	Inibizione del lento afflusso di Ca^{++}	tachiaritmie sopraventricolari

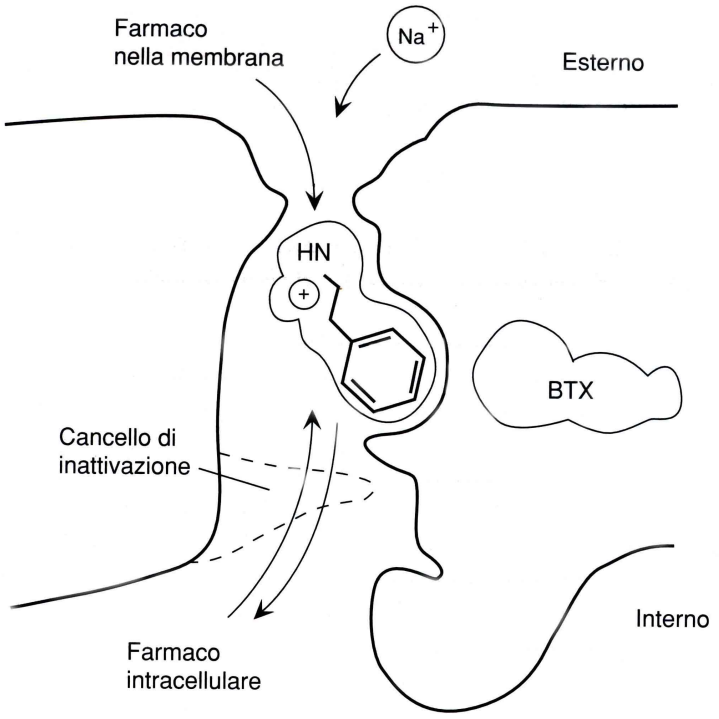
Nota: in base al comportamento di legame degli antiaritmici della classe I ai canali del sodio si distinguono:

- *«fast drugs»* che sono in grado di staccarsi rapidamente dai canali del sodio (lidocaina, mexiletina, tocainide) e
- *«slow drugs»* che si staccano lentamente dai canali del sodio (tutti gli altri antiaritmici della classe I).

Farmaci antiaritmici (classificazione di Vaughan Williams)

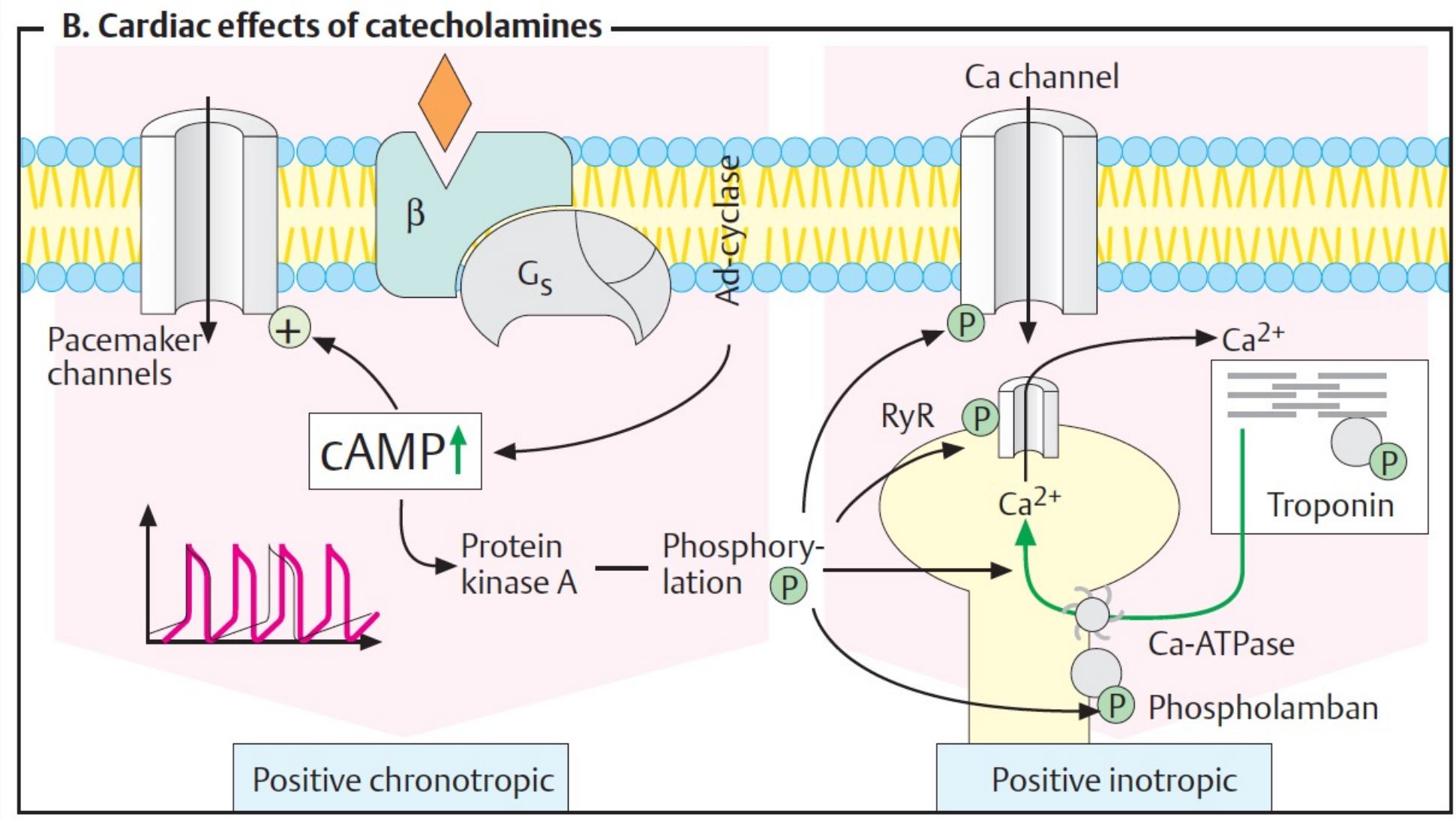
Classe	Esempi	Meccanismo
Ia	Chinidina Disopiramide Procainamide	Blocco dei canali del sodio attivati da voltaggio. Si legano ai canali aperti o in stato refrattario, meno a quelli a riposo (chiusi)
Ib	Lidocaina Mexiletina	
Ic	Propafenone Flecainide (dissociazione lenta)	





Classe	Esempi	Meccanismo
II	Propranololo	Antagonisti del recettore ß

Attivazione dell' adenilato ciclasi da parte dei recettori β_1 adrenergici cardiaci



Classe II – antiaritmici betabloccanti

Indicazioni:
•**extrasistoli e tachicardie sopraventricolari, tachicardia sinusale nell'ipertiroidismo, sindrome cardiaca ipercinetica**
•nei pazienti post-infartuati i betabloccanti senza ISA possono diminuire il rischio di morte cardiaca improvvisa
•ipertensione arteriosa
•angina pectoris.

Controindicazioni:
insufficienza cardiaca scompensata, forte ipotensione, forte bradicardia, malattia del nodo del seno, blocco AV > I grado, asma bronchiale, claudicatio intermittens in caso di arteriopatia obliterante.

Classe II – antiaritmici betabloccanti

Effetti collaterali:

bradicardia, peggioramento di una preesistente insufficienza cardiaca, broncospasmo, spossatezza, nausea, stanchezza, disturbi del sonno (incubi); ridotta sensibilità all'insulina, peggioramento dell'ipoglicemia nel diabete mellito e mascheramento dei sintomi da ipoglicemia, da riduzione della controregolazione adrenergica; peggioramento dei disturbi circolatori periferici, raramente attivazione della psoriasi.

Interazioni:

prudenza nell'associazione con altri antiaritmici: accentuazione dell'effetto inibitorio sull'attività del nodo del seno e sulla conduzione dello stimolo. Non associare quindi i betabloccanti con calcioantagonisti del tipo verapamil (pericolo di blocco AV); non sospendere la terapia bruscamente, per il pericolo di effetto rebound sul simpatico; cautela nel dosaggio e controllo delle controindicazioni soprattutto nelle persone anziane.

Classe	Esempi	Meccanismo
III	Amiodarone Sotalolo	Non del tutto chiaro, probabilmente bloccano i canali al K^+ responsabili della ripolarizzazione, prolungando il potenziale d' azione

Amiodarone

Effetti cardiaci

- Prolunga marcatamente la durata del potenziale d'azione (intervallo QT all'ECG) come conseguenza del blocco Ikr
- Blocca anche i canali del sodio inattivati
- Ha anche deboli azioni beta bloccanti e di blocco dei canali del calcio

Rallenta la frequenza cardiaca e la conduzione AV.

Effetti extracardiaci

- Causa vasodilatazione periferica quando somministrato per ev (veicolo?)

Amiodarone

•Biodisponibilità orale: 50%; emivita da 50 sino a 100 giorni pericolo di accumulo!

•Dose da carico di 0,8 – 1,2 g/die (fino a 10 g totali), poi dose di mantenimento 200 -400 mg/die

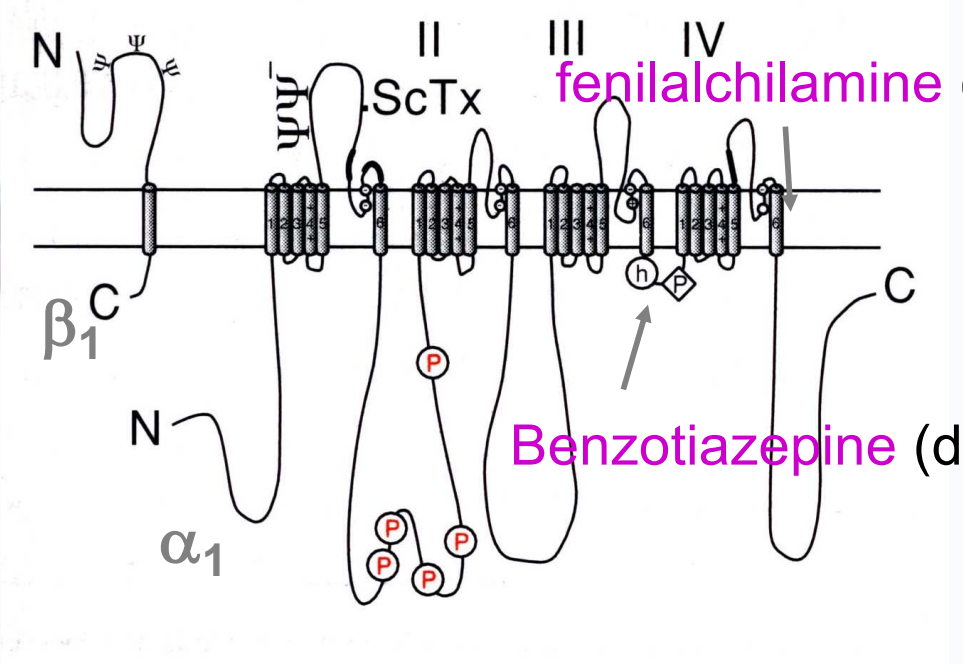
•Indicazioni: trattamento della fibrillazione atriale (100 – 200 mg/die).

• Nei pazienti a rischio di fibrillazione ventricolare (morte cardiaca improvvisa)

•Usato come terapia coadiuvante per ridurre la frequenza delle scariche da defibrillatore cardiaco impiantato (ICD).

Amiodarone

•Effetti collaterali: depositi corneali in genere asintomatici, fotosensibilità (depositi cutanei), epatite, **fibrosi polmonare**, neuropatia periferica, azione proaritmica, allergia allo iodio, ecc. Per il suo contenuto di iodio, l'amiodarone è controindicato nell'adenoma tiroideo e nell'ipertiroidismo (scatenamento o accentuazione dell'ipertiroidismo). Circa il 25% dei pazienti interrompe la terapia a causa degli effetti collaterali. Prima di somministrare l'amiodarone controllare la funzionalità tiroidea.

•Interazioni farmacologiche: è substrato del CYP3A4, le sue concentrazioni sono aumentate da inibitori enzimatici, ridotte da induttori

Classe	Esempi	Meccanismo
IV	Verapamil	Blocco dei canali del calcio L, rallentano la conduzione nel nodo SA e AV