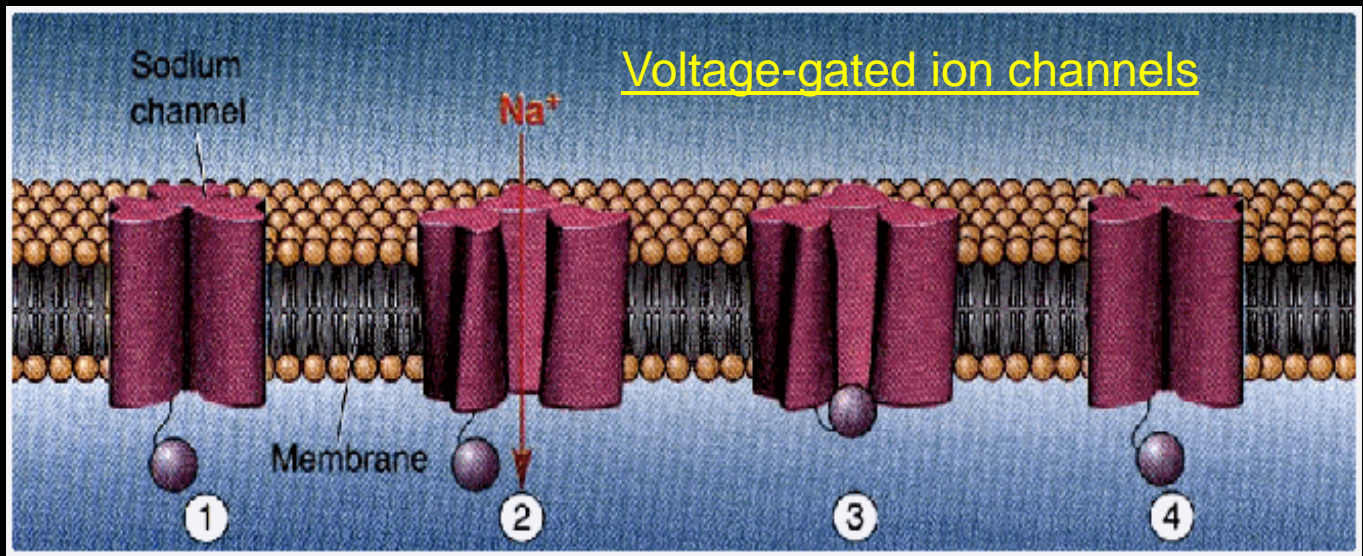
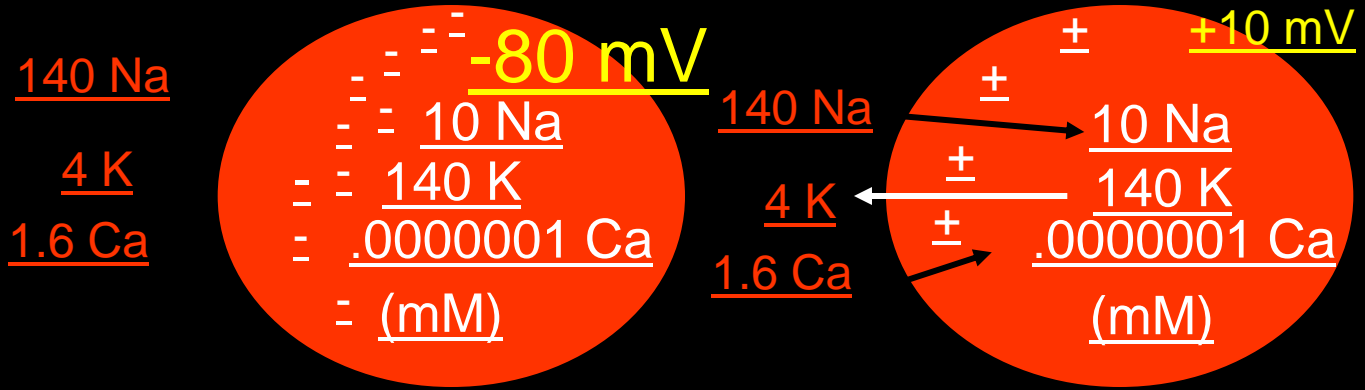


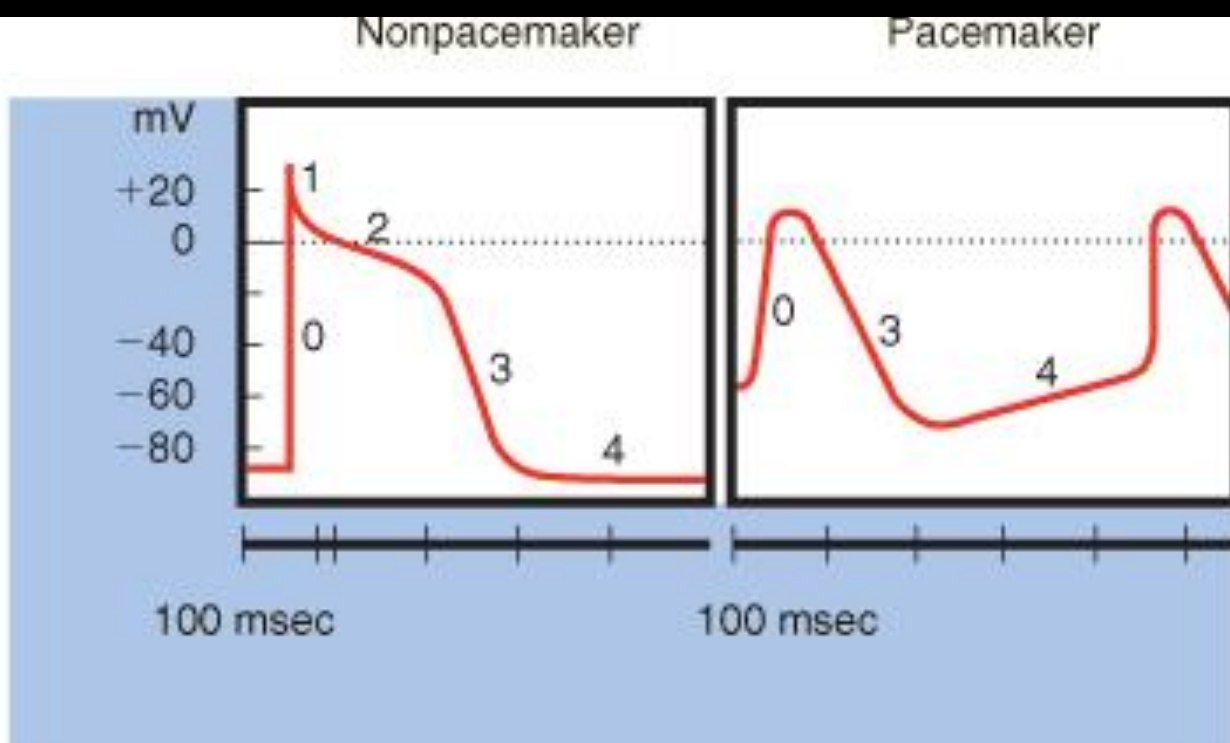
ANTIARITMICI

Le aritmie cardiache sono disordini della

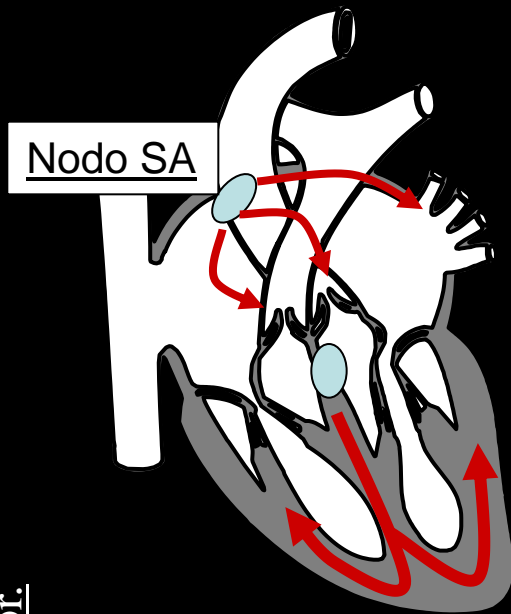
- *frequenza***
- *ritmo***
- *generazione dell'impulso***
- *conduzione***

Le proprietà elettrofisiologiche possono inoltre essere modificate da cambiamenti del pH e delle concentrazioni ioniche cellulari (es. ischemia)



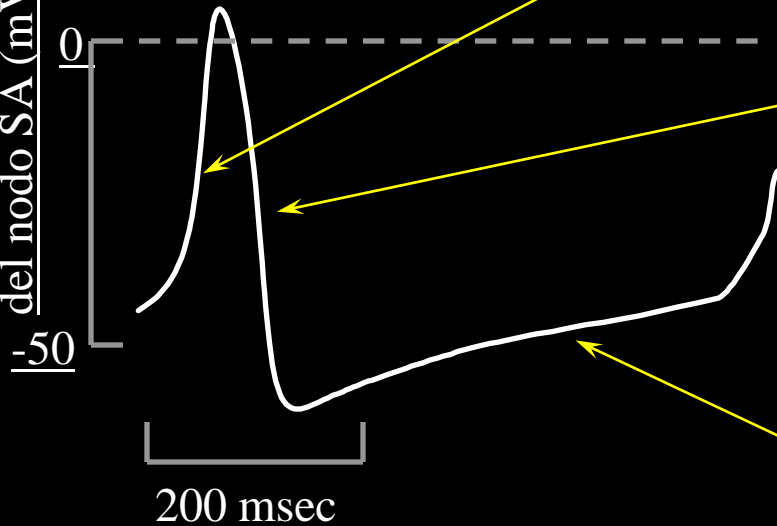


Potenziale d'azione del nodo SA



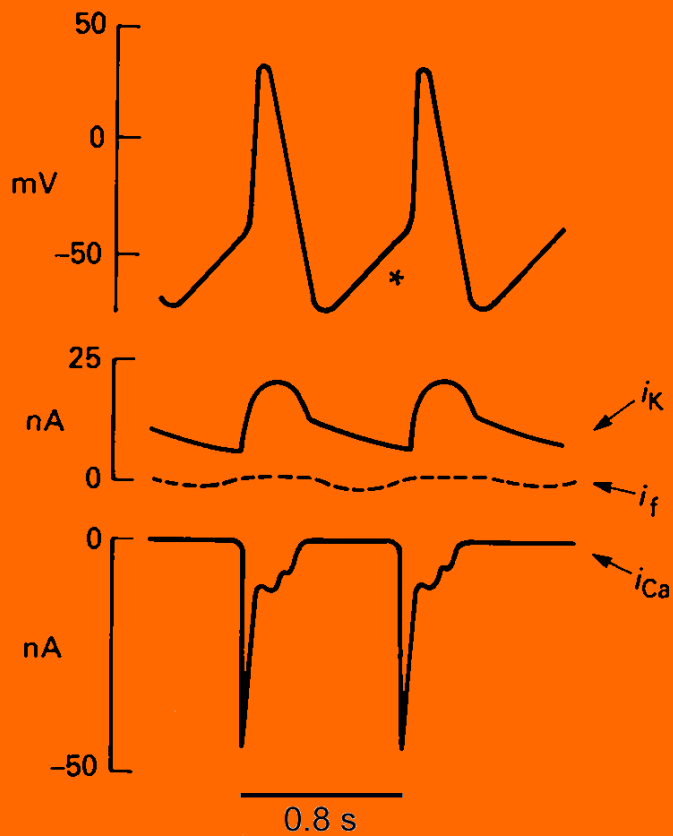
Depolarizzazione lenta e Ca^{+2} -dipendente

Potenziale di membr.
del nodo SA (mV)



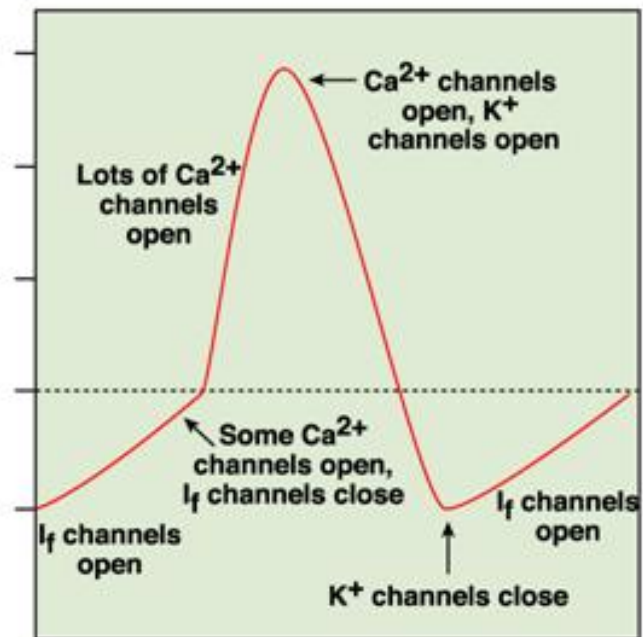
Ripolarizzazione K^{+} -
dipendente

Non c'è potenziale di riposo

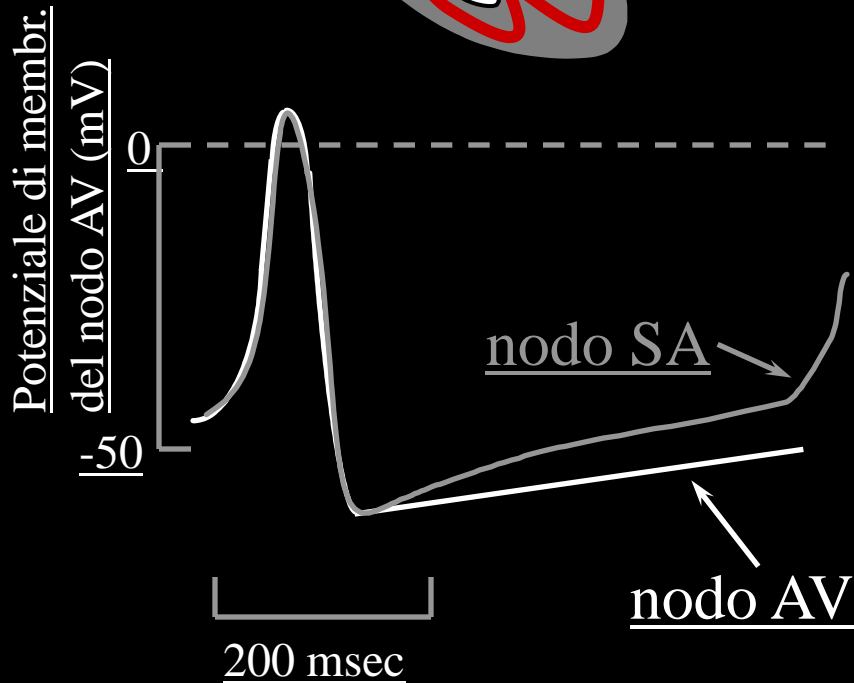
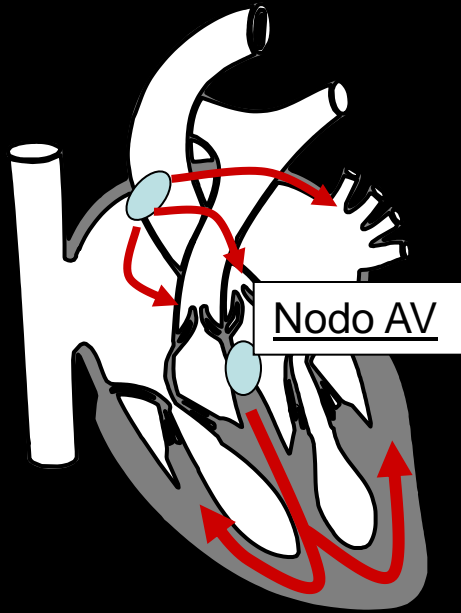


I canali ionici nel PAnelle cellule pace maker cardiache

State of various ion channels

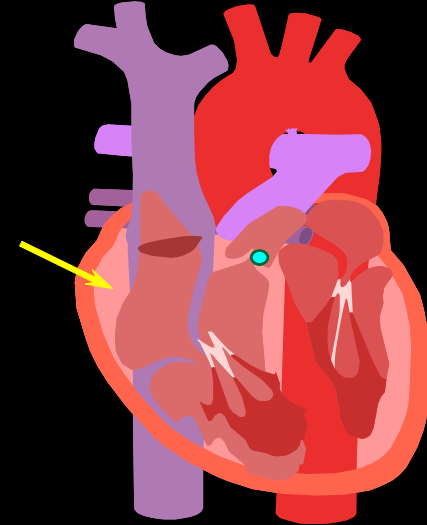
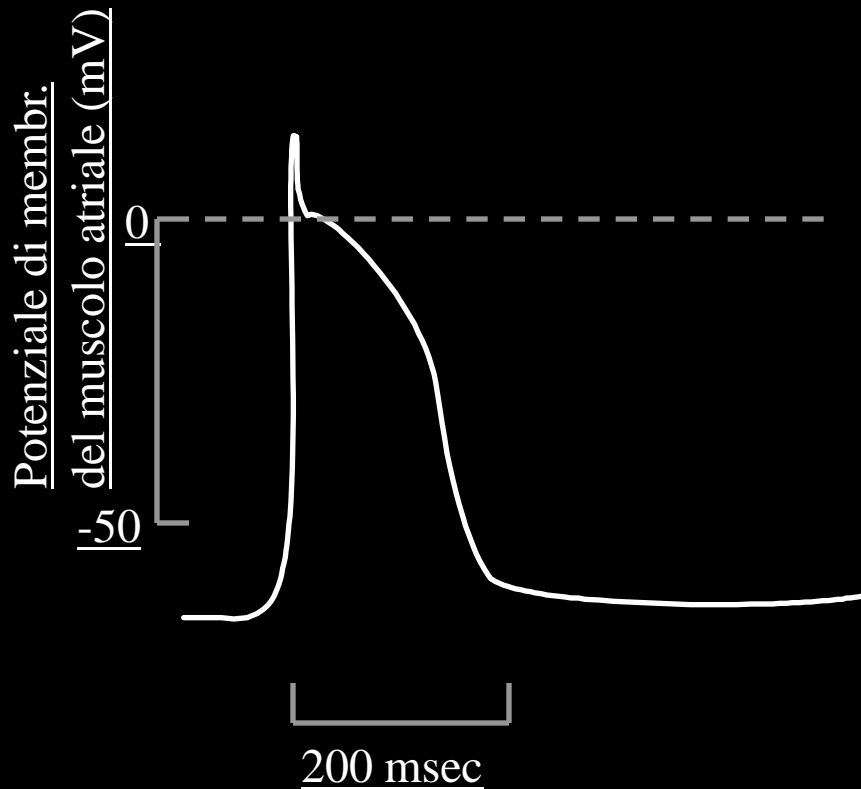


Potenziale d'azione del nodo AV



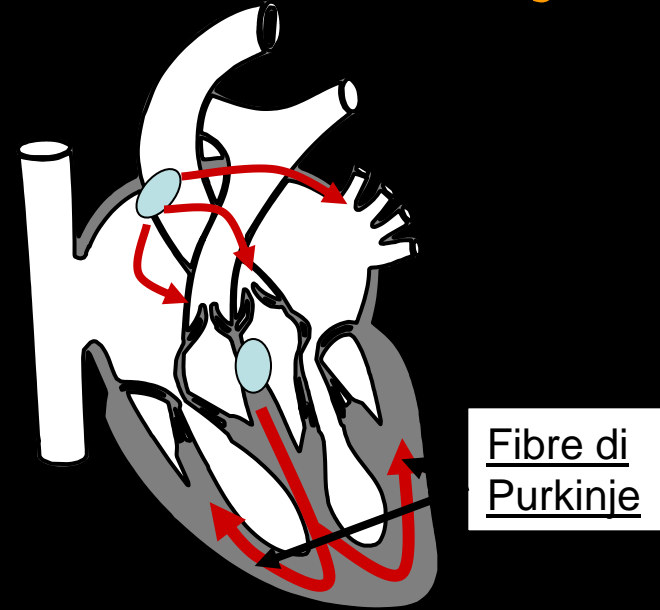
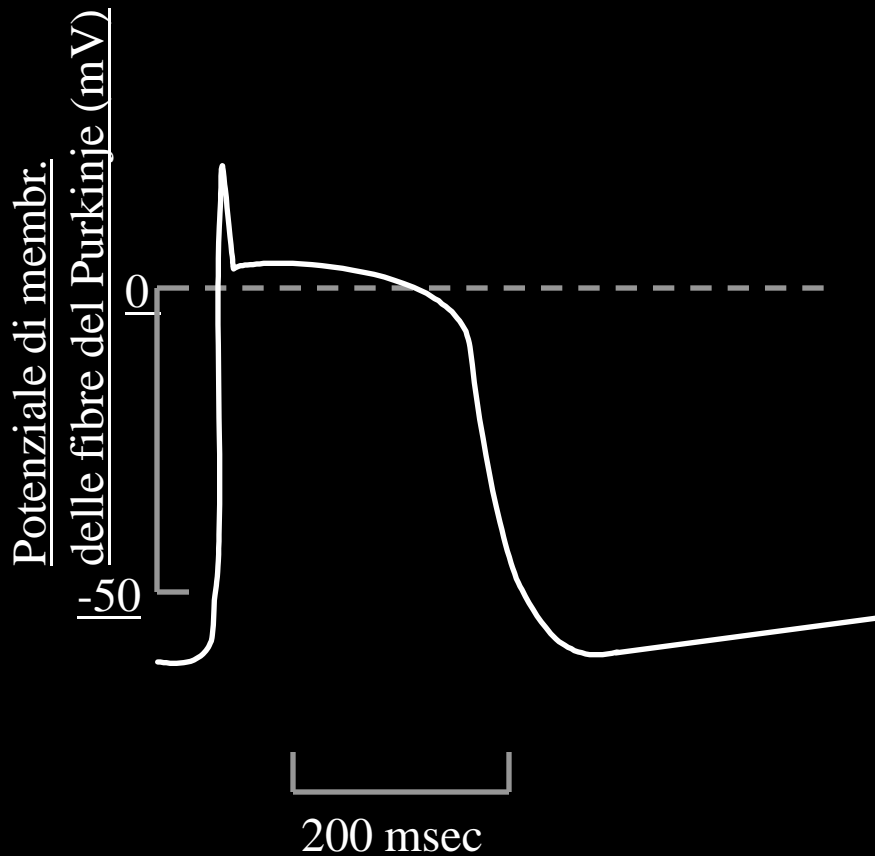
- Simile al nodo SA
- Segnaritmo latente
- Depolarizzazione lenta, Ca^{+2} -dipendente
- Conduzione lenta (ritardo)
- Ripolarizzazione K^{+} -dipendente

Potenziale d'azione del muscolo atriale



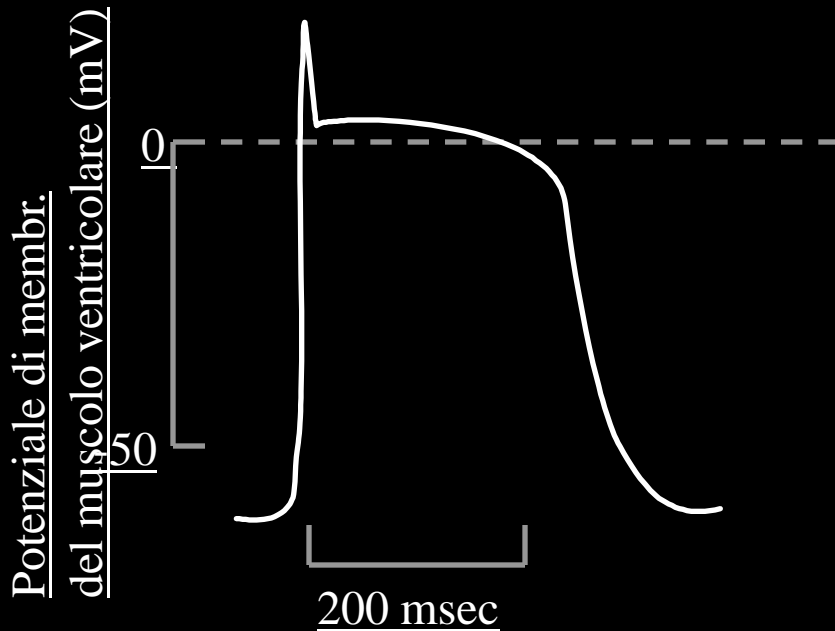
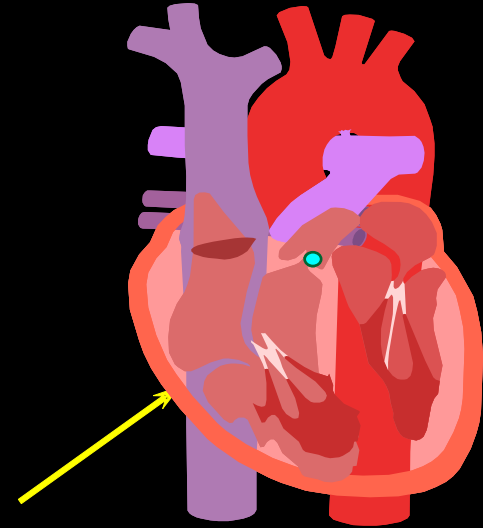
- Potenziale di riposo (da -80 a -90 mV)
- Attivazione rapida, Na^+ -dipendente
- Spalla Ca^{2+} -dipendente
- Ripolarizzazione K^+ -dipendente
- Contrazione e conduzione

Potenziale d'azione delle fibre del Purkinje



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

PdA del muscolo ventricolare



- Potenziale di riposo (da -80 a -90 mV)
- Attivazione rapida, Na⁺-dipendente
- Plateau Ca²⁺-dipendente
- Ripolarizzazione K⁺-dipendente
- Contrazione

ECG & Membrane Potential of Ventricular Cell

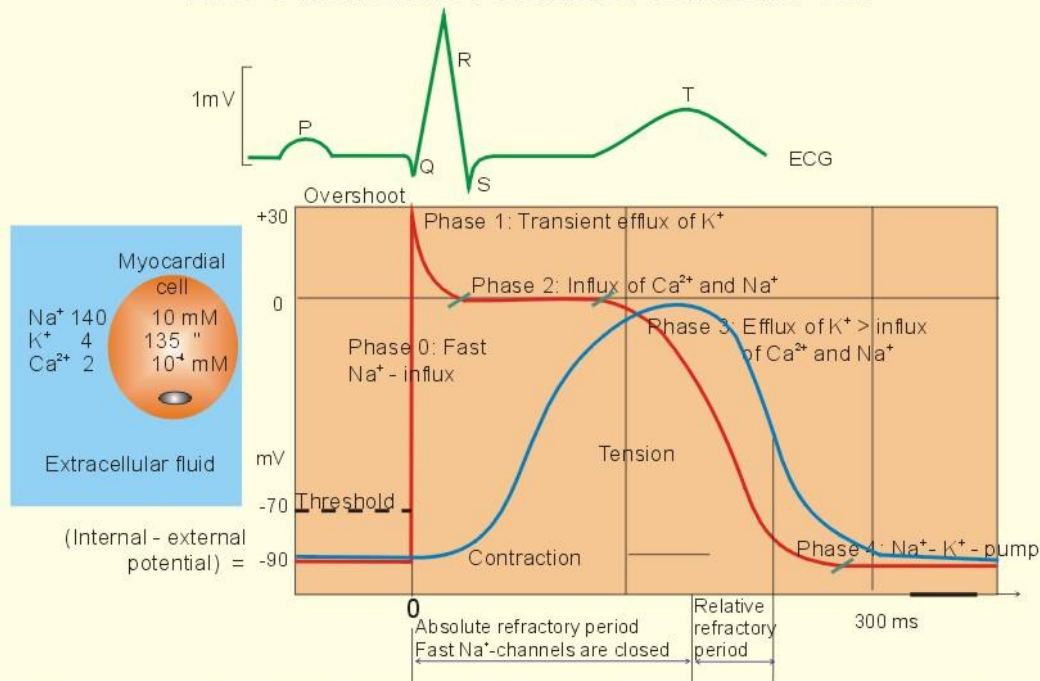


Fig. 11-2

Steep phase 0 means rapid depolarisation

KMc

FASE 0: depolarizzazione rapida

Na in

FASE 1: ripolarizzazione precoce

K out, Cl in

FASE 2: plateau (200-500 msec)

Ca in (long lasting (LL, lenti),

Ca in; K out

FASE 3: ripolarizzazione finale

canali Ca si chiudono, K out

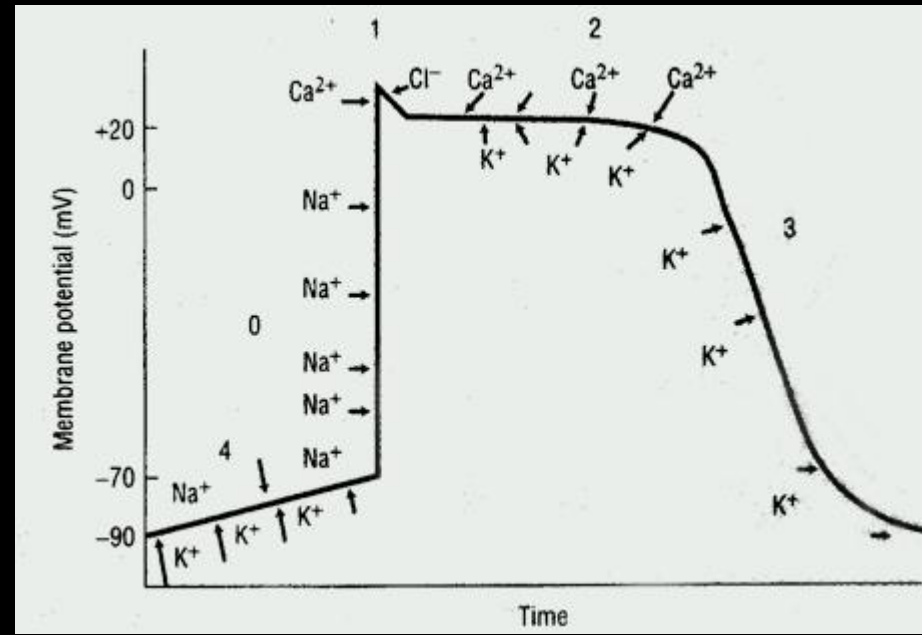
FASE 4: ripristino delle concentrazioni

ioniche ai valori di riposo, mediante

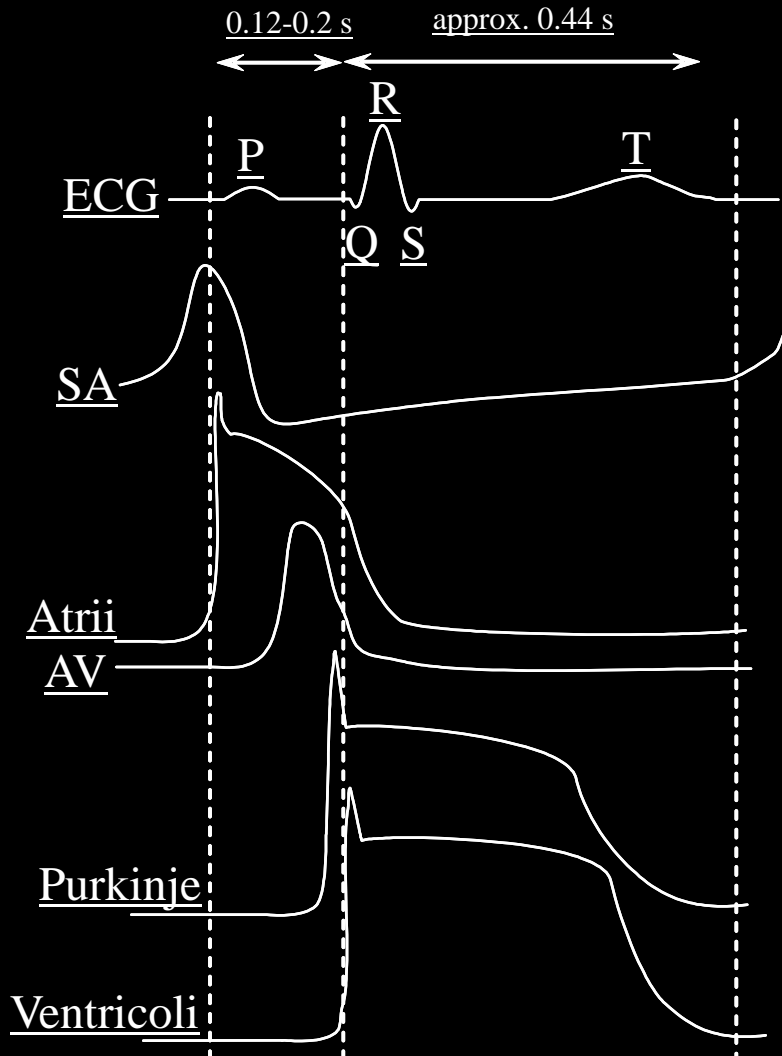
- Na,K-ATPasi

- scambiatore Na/Ca

- Ca-ATPasi



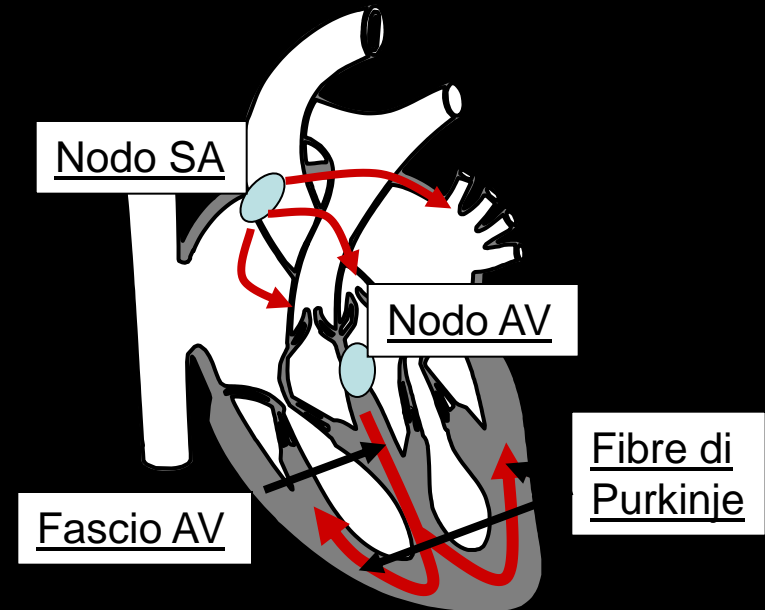
Potenziali d'azione nel cuore



P ≡ depolarizzazione del nodo SA.

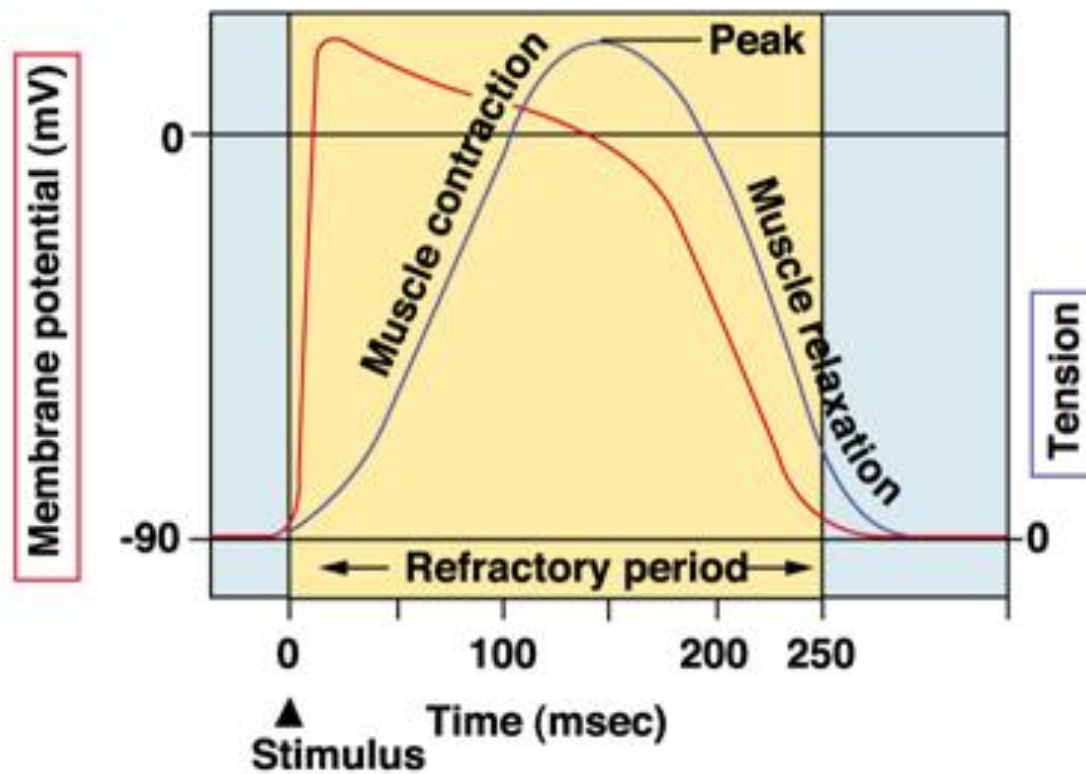
QRS ≡ depolarizzazione ventricolare.

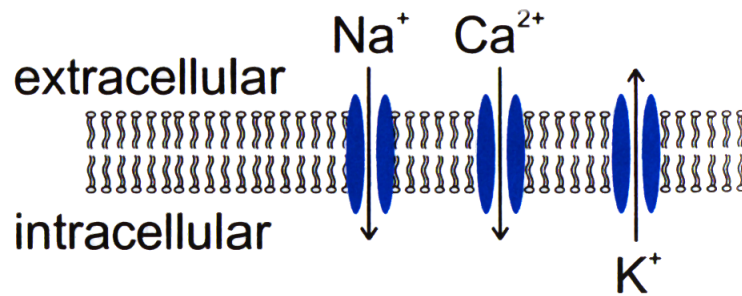
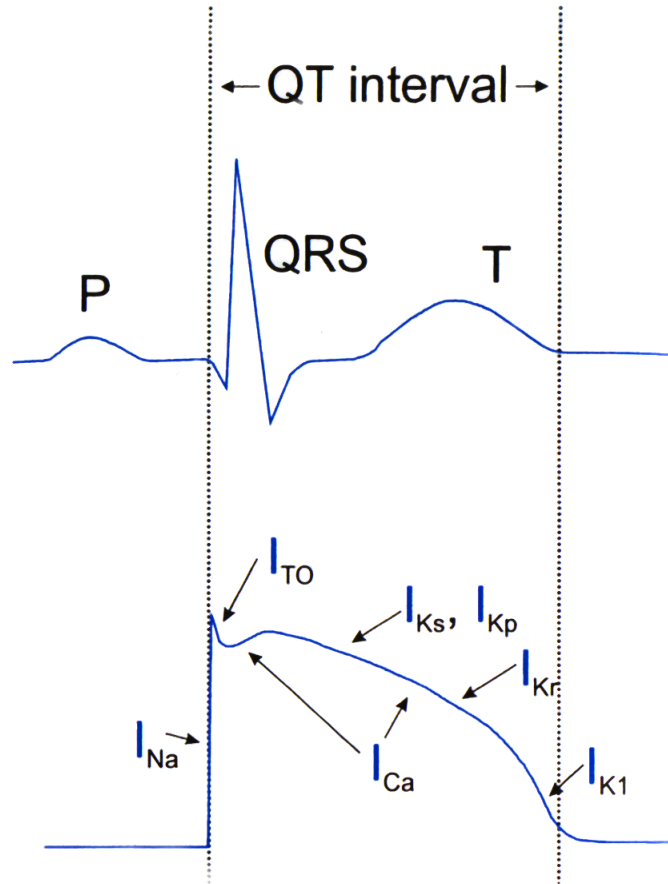
T ≡ ripolarizzazione ventricolare.



Il potenziale d'azione nella fibra cardiaca di lavoro

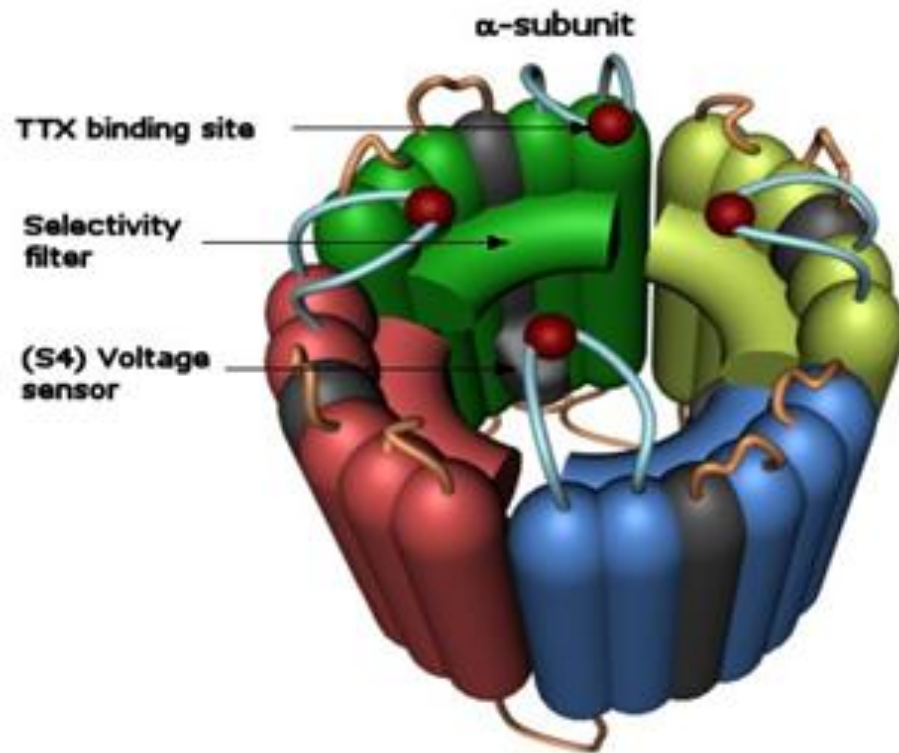
Cardiac muscle fiber



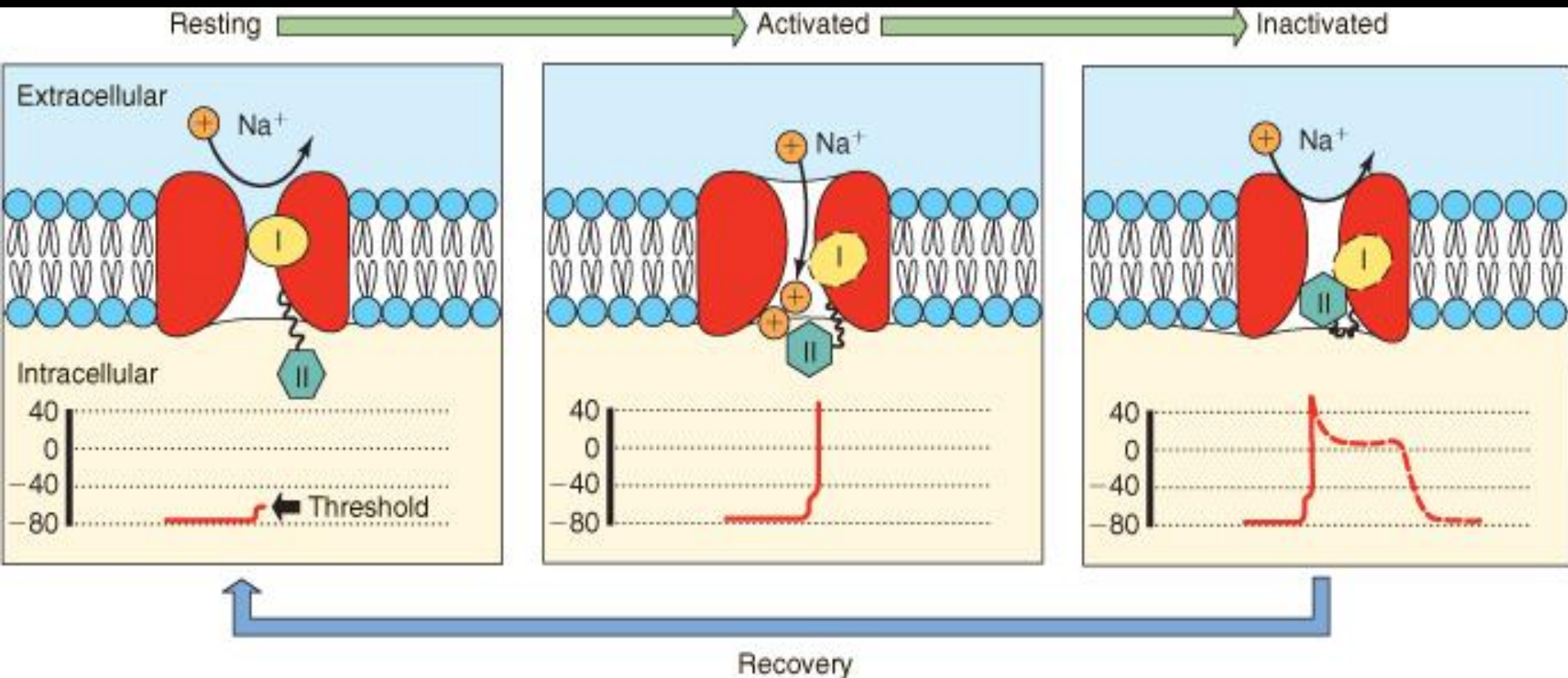


Canali del sodio voltaggio dipendenti

Subunità alfa

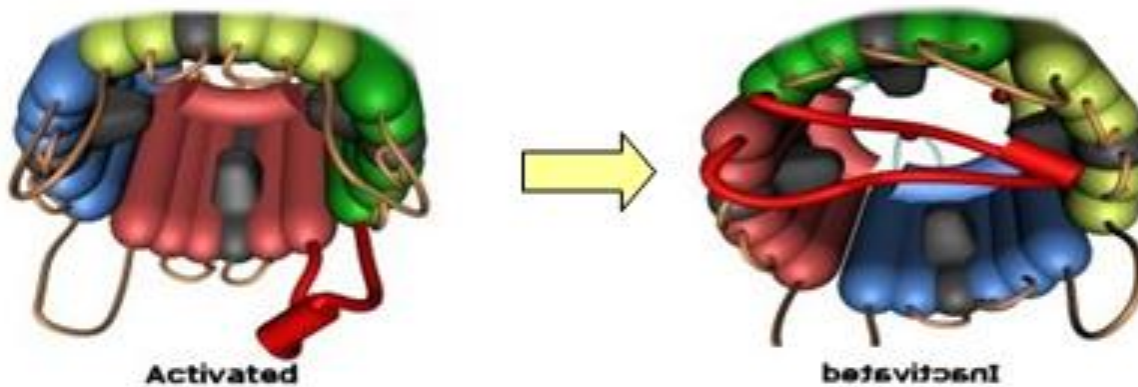
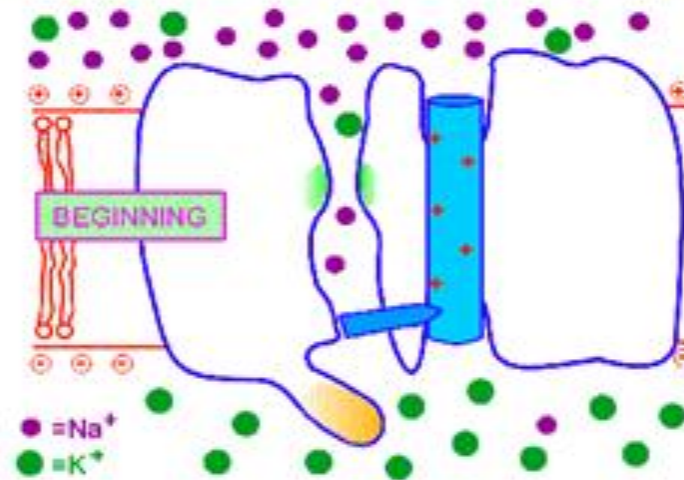


Canali del sodio voltaggio dipendenti

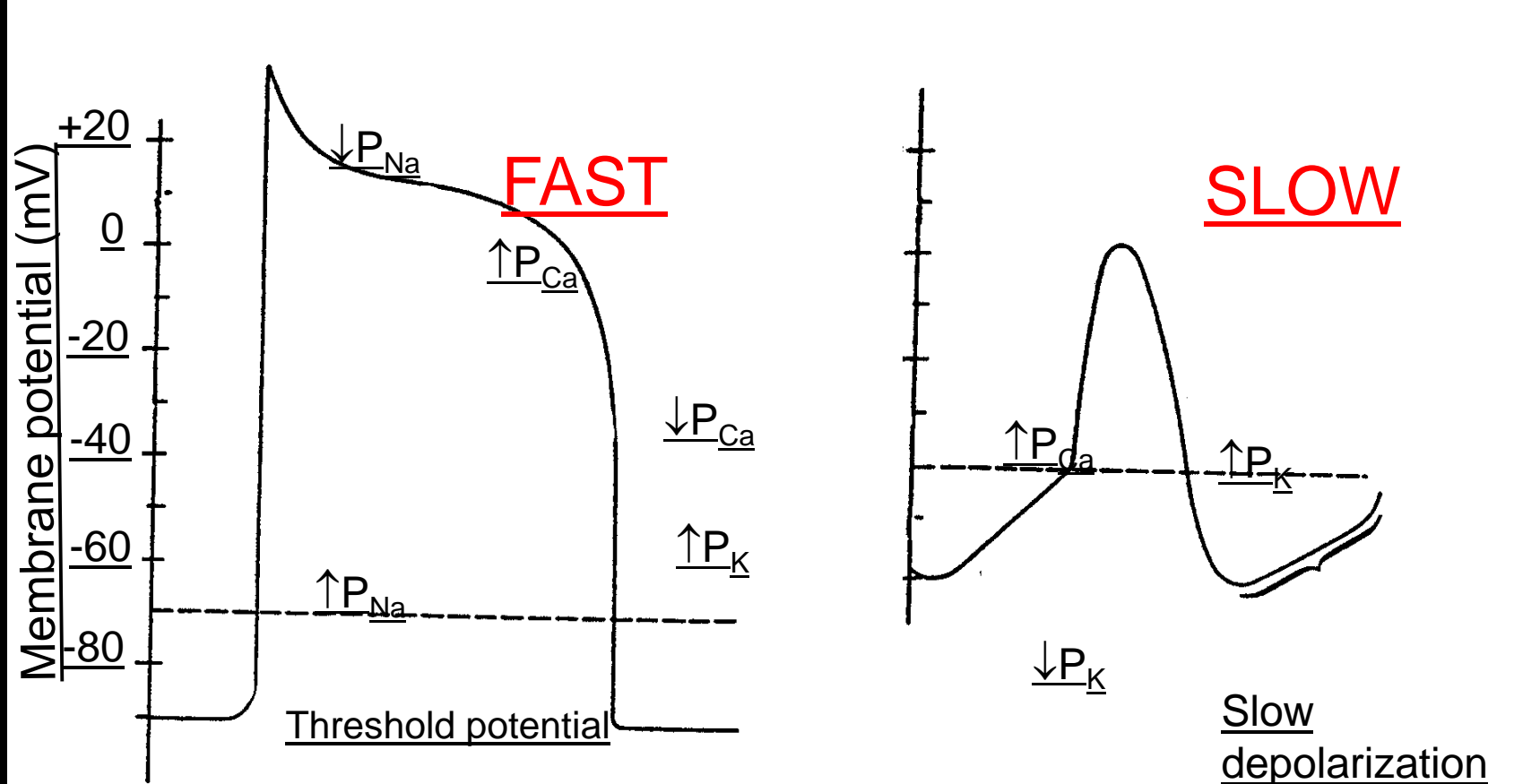


Canali del sodio voltaggio dipendenti

Subunità alfa



Risposte rapide e lente



L'intensità della conduttanza ai cationi è proporzionale alla velocità di depolarizzazione

Characteristics of Fast and Slow Response Cells in the Myocardium

FAST RESPONSE	SLOW RESPONSE
Location: atria, ventricle, His-Purkinje	Located: SA and AV node
Rate of depolarization: fast	Rate of depolarization: slow
Conduction velocity: rapid	Conduction velocity: slow
Major ionic species involved in depolarization: Na ⁺	Major ionic species involved in depolarization: Ca ²⁺
Inhibitors of depolarization: Class I antiarrhythmic agents (quinidine)	Inhibitors of depolarization: calcium-entry blockers (verapamil, diltiazem)
Recovery of excitability: prompt; ends with repolarization	Recovery of excitability: delayed; outlasts repolarization
Catecholamines (SNS): little effect on depolarization	Catecholamines: enhance depolarization
Acetylcholine (PS): no effect on depolarization	Acetylcholine: significantly depresses depolarization

Aritmie: meccanismi

- Alterazioni della formazione dell'impulso, della conduzione o di entrambi

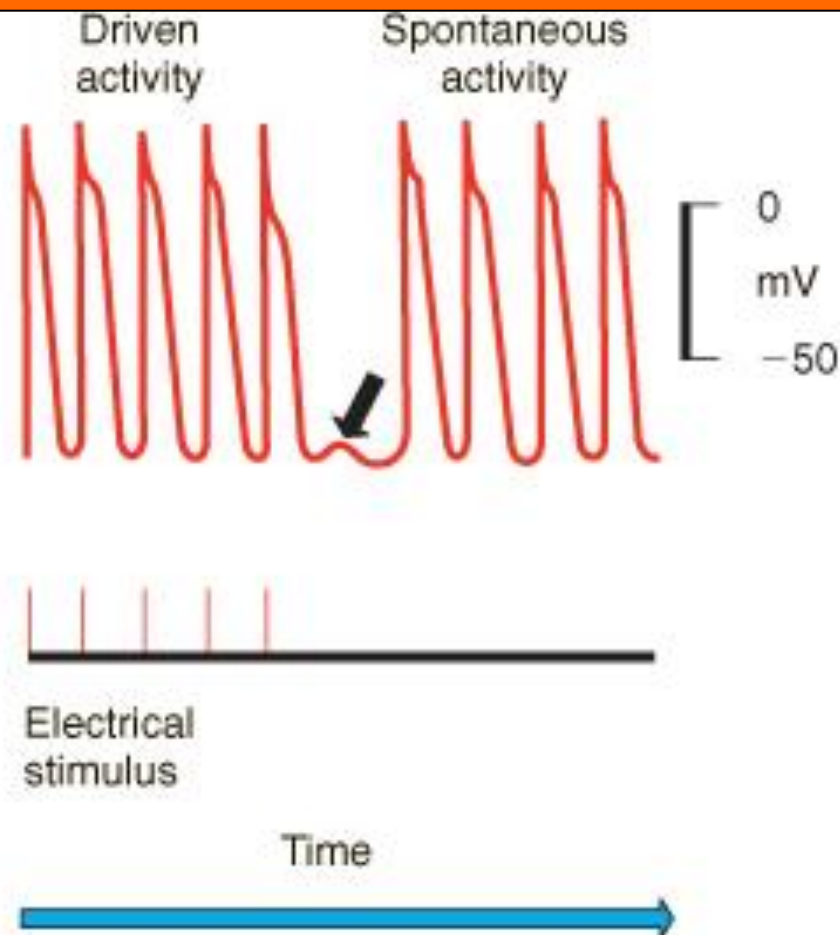
Cause

- Ischemia cardiaca
- Eccessiva liberazione o sensibilità ai neurotrasmettitori
- Sostanze tossiche
- Etiologia sconosciuta

Disordini della formazione dell'impulso

- Mancanza di segnale dalle cellule pacemaker
- Sviluppo di pacemaker ectopici
 - Dalle cellule del tessuto di conduzione
 - Come risultato di danno ischemico
 - Da correnti di lesione
- Da correnti di lesione
- Sviluppo di postpotenziali oscillatori

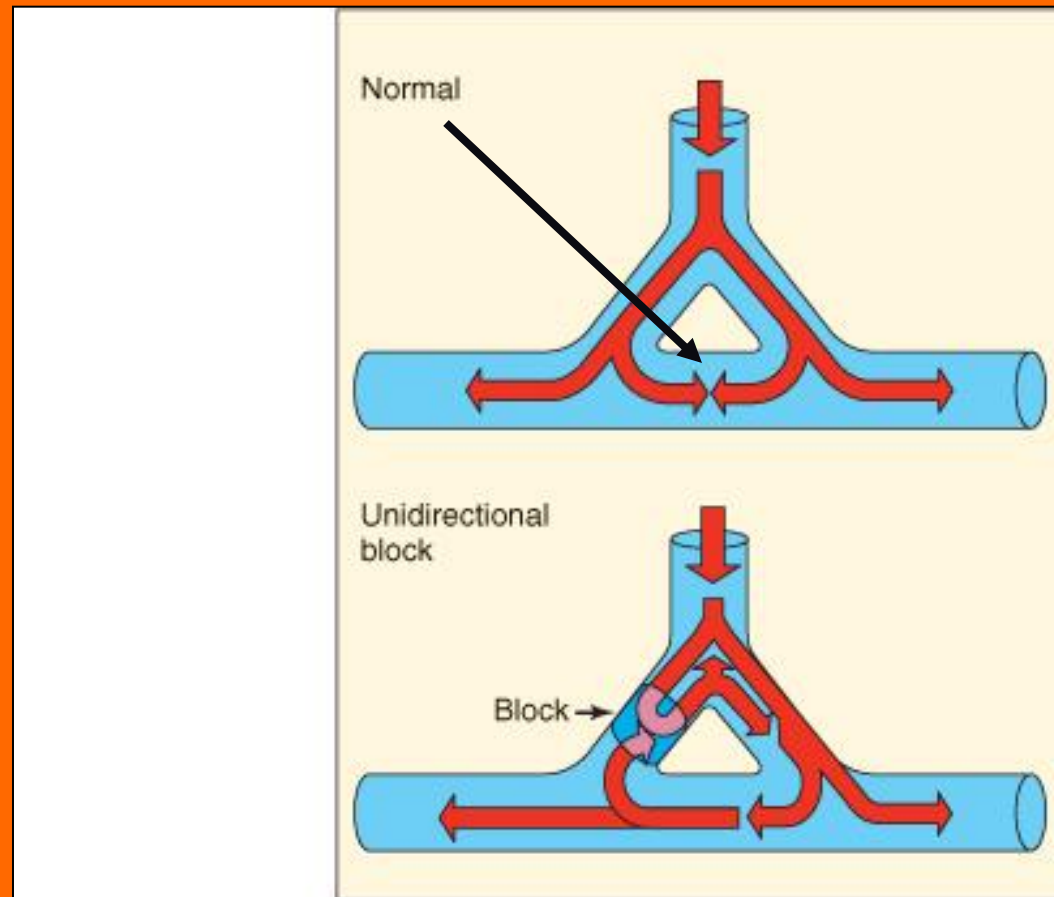
Postpotenziali



Disorders of impulse conduction

- May result in
 - Bradycardia (if have AV block)
 - Tachycardia (if reentrant circuit occurs)

Reentrant circuit



trattamento

- Modulazione canali
- Specificità di legame verso canali attivati o inattivati rispetto allo stato di riposo
- Possono prolungare il tempo di refrattarietà del canale (aumentano tempo di recupero dei canali inattivati)
- Selettività per cellule con frequenza di scarica anormalmente elevata: Blocco frequenza dipendente

Vaughn-Williams Classification

- **Based on cellular properties of normal His-Purkinje cells**
- **Classified on drug's ability to block specific ionic currents (i.e. Na^+ , K^+ , Ca^{++}) and beta-adrenergic receptors**
- **Advantages:**
 - **Physiologically based**
 - **Highlights beneficial/deleterious effects of specific drugs**

Classification of Antiarrhythmic Drugs based on Drug Action

CLASS	ACTION	DRUGS
I.	Sodium Channel Blockers	
<i>1A.</i>	Moderate phase 0 depression and slowed conduction (2+); prolong repolarization	Quinidine, Procainamide, Disopyramide
<i>1B.</i>	Minimal phase 0 depression and slow conduction (0-1+); shorten repolarization	Lidocaine
<i>1C.</i>	Marked phase 0 depression and slow conduction (4+); little effect on repolarization	Flecainide
II.	Beta-Adrenergic Blockers	Propranolol, esmolol
III.	K⁺ Channel Blockers (prolong action potential, refractory, repolarization)	Amiodarone, Sotalol, Ibutilide
IV.	Calcium Channel Blockade	Verapamil, Diltiazem

- Class I – blocker's of fast Na⁺ channels
(on fast response cells)

- Subclass IA

- Cause moderate Phase 0 depression (<V_{max})
- < conduction
- Prolong repolarization
- Increased duration of action potential
- Increased refractory period
- Includes
 - Quinidine – 1st antiarrhythmic used, treat both atrial and ventricular arrhythmias, increases refractory period
 - Procainamide - increases refractory period but side effects
 - Disopyramide – extended duration of action, used only for treating ventricular arrhythmias

Classe 1A: chinidina

Effetti diretti



Depolarizzazione fase 4



V_{max}



Periodo refrattario

Effetti indiretti

Blocco canali K^+ < ripolarizzazione

Uso

Aritmie atriali e ventricolari

Chinidina: effetti collaterali

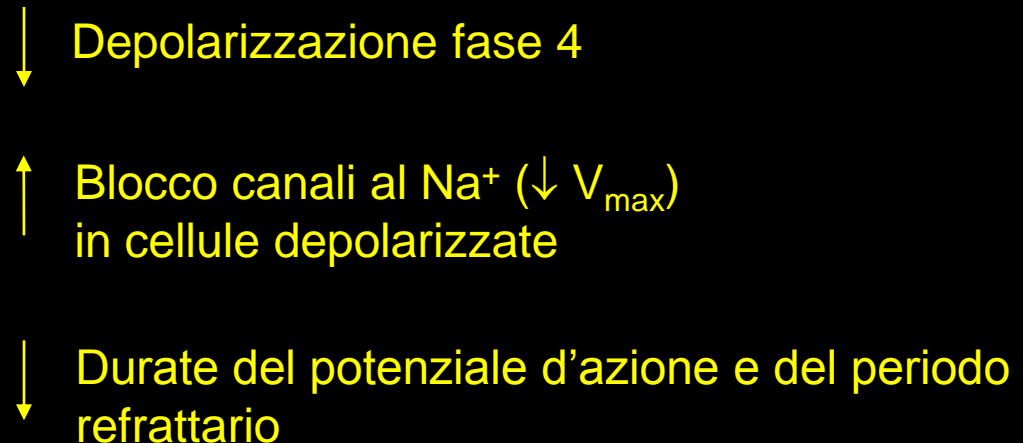
- Variabili concentrazioni terapeutiche
- gravi effetti GI, cinconismo
- Azione anticolinergica (SA e AV)
- metabolizzazione epatica
- Inibisce P450 (metabolismo dei narcotici)
- Riduce la clearance dei digitalici

– Subclass IB

- Weak Phase 0 depression ($<V_{max}$ of depolarized tissue)
- Shortened depolarization
- Decreased action potential duration
- Includes
 - Lidocaine (also acts as local anesthetic) – blocks Na^+ channels mostly in ventricular cells, also good for digitalis-associated arrhythmias
 - Mexiletine - oral lidocaine derivative, similar activity
 - Phenytoin – anticonvulsant that also works as antiarrhythmic similar to lidocaine

Classe 1B Lidocaina

- deprime la responsività di membrana nel miocardio ventricolare e sistema di His-Purkinje
- Blocca canali al Na^+ attivati e inattivati
(selettività per cellule depolarizzate più a lungo, ischemia o intossicazione digitalica)



Classe 1B: Lidocaina

Effetti collaterali

Azione anestetica SNC:

- Sonnolenza, tremori, nausea, disturbi udito, Vertigini
- Psicosi, convulsioni

– Subclass IC

- Strong Phase 0 depression ($\lll V_{max}$)
- $<$ conduction
- No effect of depolarization
- No effect on action potential duration

- Includes
 - Flecainide (initially developed as a local anesthetic)
 - » Slows conduction in all parts of heart,
 - » Also inhibits abnormal automaticity

 - Propafenone
 - » Also slows conduction
 - » Weak β – blocker
 - » Also some Ca^{2+} channel blockade

Classe 1C Flecainide

↓ Fase 4 di depolarizzazione

↓ V_{max} (velocità di conduzione)

Effetti variabili sulla refrattarietà
Si stacca lentamente dai canali

Diminuisce automatismo nodo SA e velocità di conduzione AV

Effetti collaterali: proaritmogeno, effetti SNC e GI

Uso: aritmie ventricolari o da digitalici resistenti ad altri farmaci

- **Class II – β -adrenergic blockers**

- Based on two major actions

- 1) blockade of myocardial β -adrenergic receptors

- 2) Direct membrane-stabilizing effects related to Na^+ channel blockade

- Includes

- Propranolol

- causes both myocardial β -adrenergic blockade and membrane-stabilizing effects

- Slows SA node and ectopic pacemaking

- Low efficacy in reducing ventricular ectopic pacemaker

- Can block arrhythmias induced by exercise or apprehension

- Other β -adrenergic blockers have similar therapeutic effect

- Metoprolol

- Nadolol

- Atenolol

- Acebutolol

- Pindolol

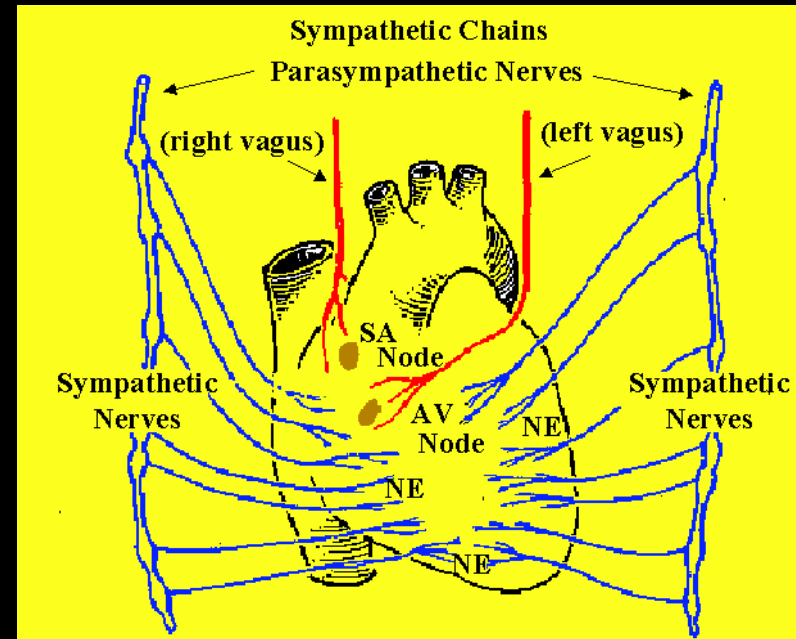
- Sotalol

- Timolol

- Esmolol

Usi

- artimie atriali, tachicardie ventricolari e fibrillazione



- effetti collaterali: effetto inotropo e cronotropo negativo e broncospasmo

- **Class III – K⁺ channel blockers**

- Developed because some patients negatively sensitive to Na channel blockers
- Cause delay in repolarization and prolonged refractory period
- Includes
 - Amiodarone – prolongs action potential by delaying K⁺ efflux but many other effects characteristic of other classes (Na channel blocker)
 - Ibutilide – slows inward movement of Na⁺ in addition to delaying K⁺ influx.
 - Bretylum – first developed to treat hypertension but found to also suppress ventricular fibrillation associated with myocardial infarction
 - Dofetilide - prolongs action potential by delaying K⁺ efflux with no other effects

Amiodarone

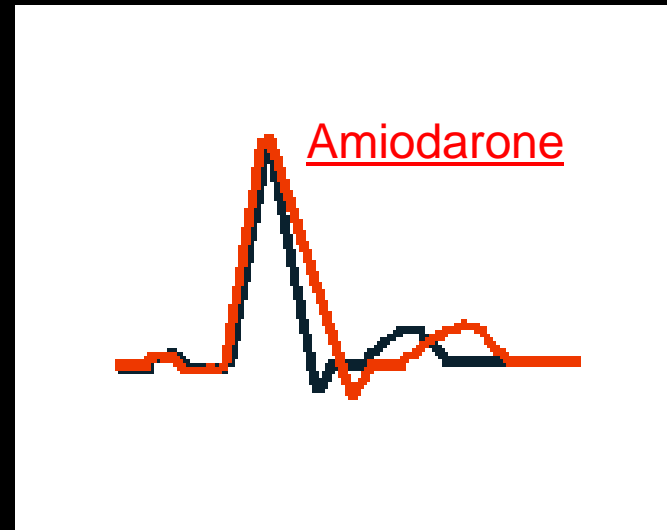
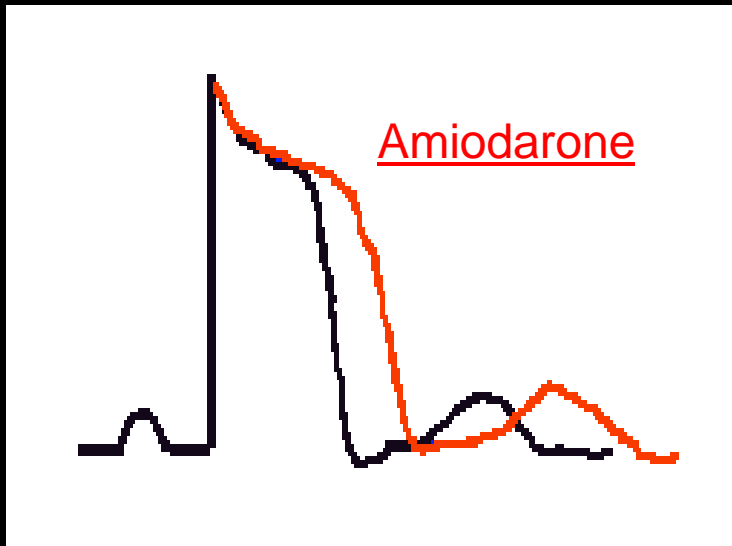
- Potent K⁺ channel blocker
- Modest Na⁺ channel blocker
- Modest Ca²⁺ channel blocker
- Modest α and β adrenergic receptor blocker

Uses

- Used for all arrhythmias (V Tach)

Amiodarone

- Potent K⁺ channel blocker
- ↑ AP duration, ↑ ERP (periodo refrattario)



Amiodarone – Side Effects

- fibrosi polmonare
- bradicardia
- altera la funzionalità tiroidea (inibisce la conversione di T4 a T3)

Sotalolo

Il d,l sotalolo: è un beta bloccante ma:

- Prolunga la refrattarietà e la ripolarizzazione
- Può rallentare automatismo SA ma ha minimi effetti sulla conduzione

Il d- ha minore attività simpaticolitica

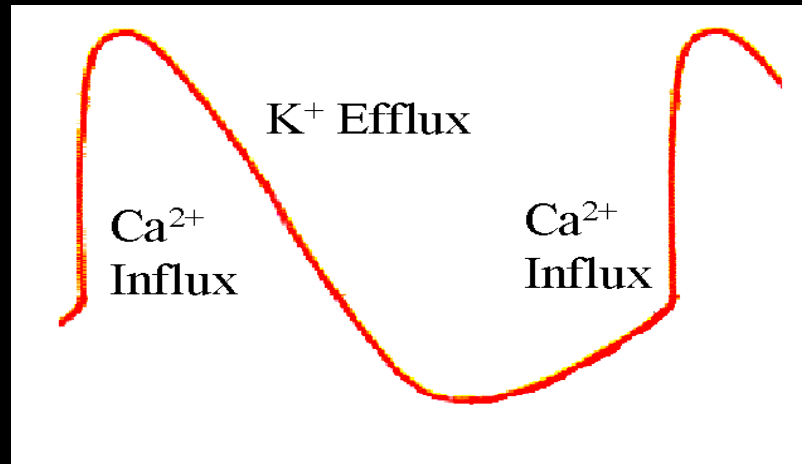
- **Class IV – Ca²⁺ channel blockers**
 - slow rate of AV-conduction in patients with atrial fibrillation
 - Includes
 - Verapamil – blocks Na⁺ channels in addition to Ca²⁺; also slows SA node in tachycardia
 - Diltiazem

Class IV: Ca²⁺ Channel Blockers

Diltiazem

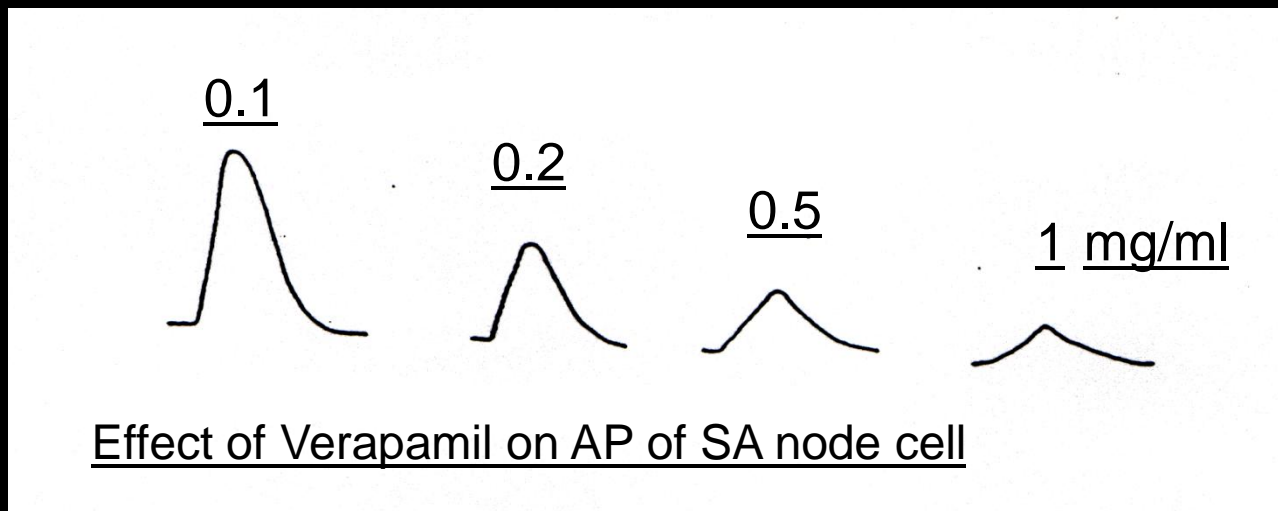
Verapamil

- Acts primarily on slow response cells (SA & AV node), which are dependent on Ca²⁺ influx for Phase 0 of the action potential.



Major EP Effects of Ca²⁺ Channel Blockers

- Depress phase 4 depolarization
- Depress V_{max}
- Depress conduction velocity

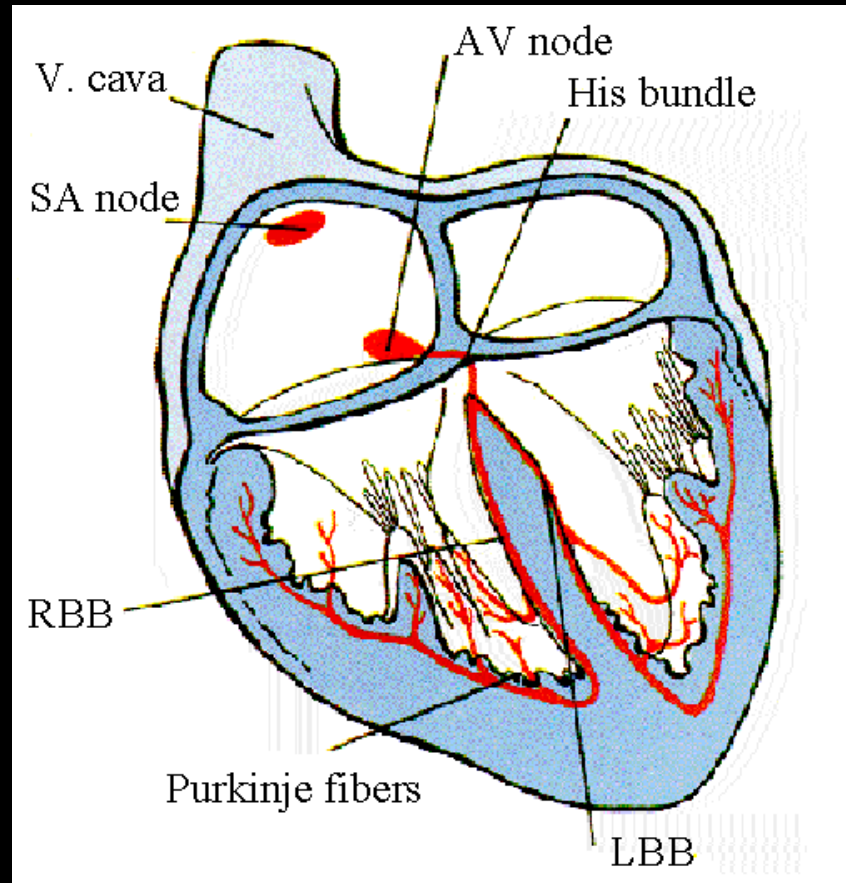


Minore conduzione, contrattilità e frequenza

Usi – tachicardia atriale

➤ convertono tachicardia atriale a ritmo sinusale

➤ Atrial flutter



Major Side Effects of Ca²⁺ Channel Blockers

- Negative chronotropic effect – decreases automaticity of SA node
- Negative inotropic effect – decreases Ca²⁺ influx during plateau phase of ventricular action potential
- Hypotension – decreases Ca²⁺ influx into vascular smooth muscle cells

Major Side Effects of Ca²⁺ Channel Blockers

- Peripheral edema
- Constipation – decreases Ca²⁺ influx into GI smooth muscle cells
- Interacts with digitalis to slow conduction velocity in the AV node ⇒ heart block

Adenosina

- Attiva canali K^+ , iperpolarizza riduce ERP (riduce attività spontanea del nodo SA)
- Blocca canali Ca^{2+} del nodo AV (inibisce Adenil ciclastasi)
- indicato per tachicardia sopraventricolare
- < frequenza SA e < velocità di conduzione AV
- Emivita breve (secondi)

Digitale

- aumenta attività vagale e riduce conduzione AV e aumenta periodo refrattario
- indicato per tachicardie sopraventricolari

Digoxin Toxicity

- **Nausea/vomiting, lethargy, visual changes**
- **Metabolic**
 - Hyper K^+ , Ca^{++}
 - Hypo K^+ , Mg^{++}
 - Hypoxemia
 - Hypothyroidism
- **Proarrhythmia**
 - AV block- decreased conduction
 - SVT- increased automaticity
 - VT- delayed afterdepolarizations

Magnesium Sulfate

- Indicated for *torsades de pointes*
- Mechanism of action is unknown

Summary

- **SVT: Initial**
 - Adenosine
 - ?Propranolol
 - Procainamide
- **SVT: Long Term**
 - Nothing
 - Propranolol
 - Digoxin

Summary

- **VT : Initial**
 - Lidocaine
 - Procainamide
- **VT: Long Term**
 - Lidocaine/Procainamide
 - Beta-blockers
 - Cardiologist

Pacemakers

- Surgical implantation of electrical leads attached to a pulse generator
- Over 175,000 implanted per year
 - 1) Leads are inserted via subclavicle vein and advanced to the chambers on the vena cava (right) side of the heart
 - 2) Two leads used, one for right atrium, other for right ventricle
 - 3) Pulse generator containing microcircuitry and battery are attached to leads and placed into a “pocket” under the skin near the clavicle
 - 4) Pulse generator sends signal down leads in programmed sequence to contract atria, then ventricles
- Pulse generator can sense electrical activity generated by the heart and only deliver electrical impulses when needed.
- Pacemakers can only speed up a heart experiencing bradycardia, they cannot alter a condition of tachycardia

Implantation of Pacemaker

