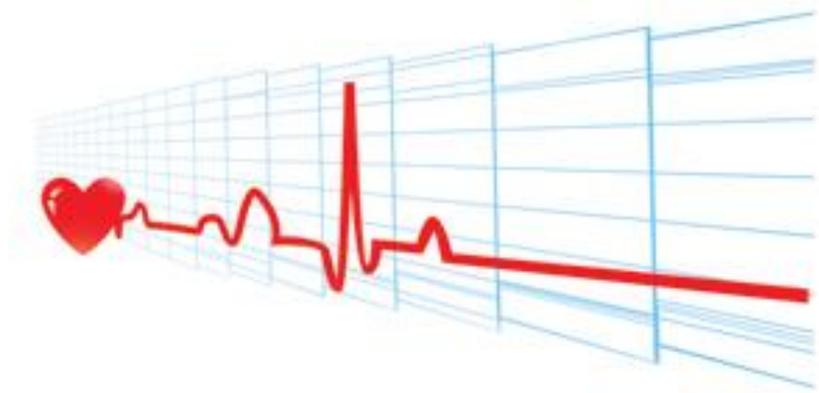
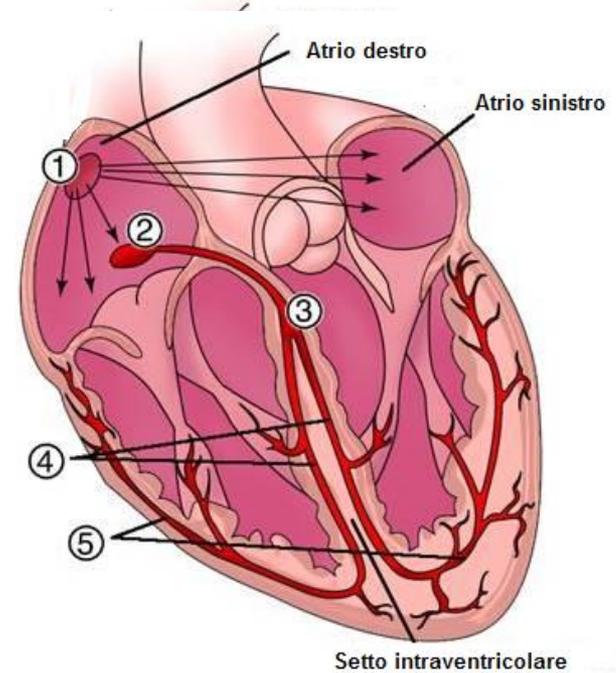
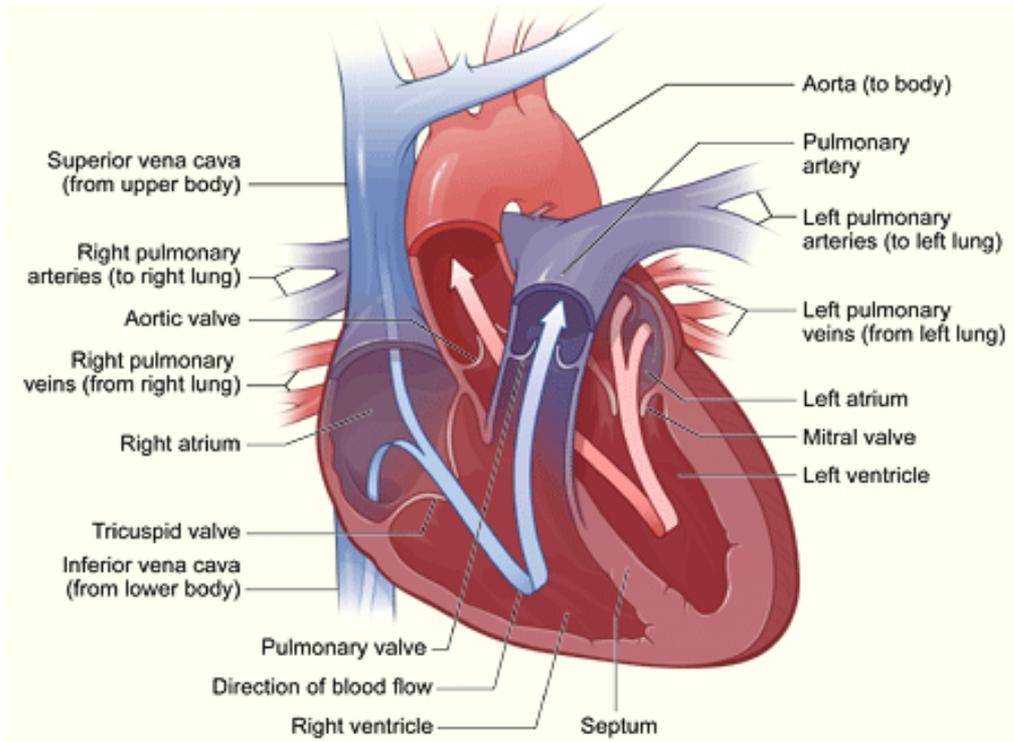


Farmaci Antiaritmici e Anitrombotici



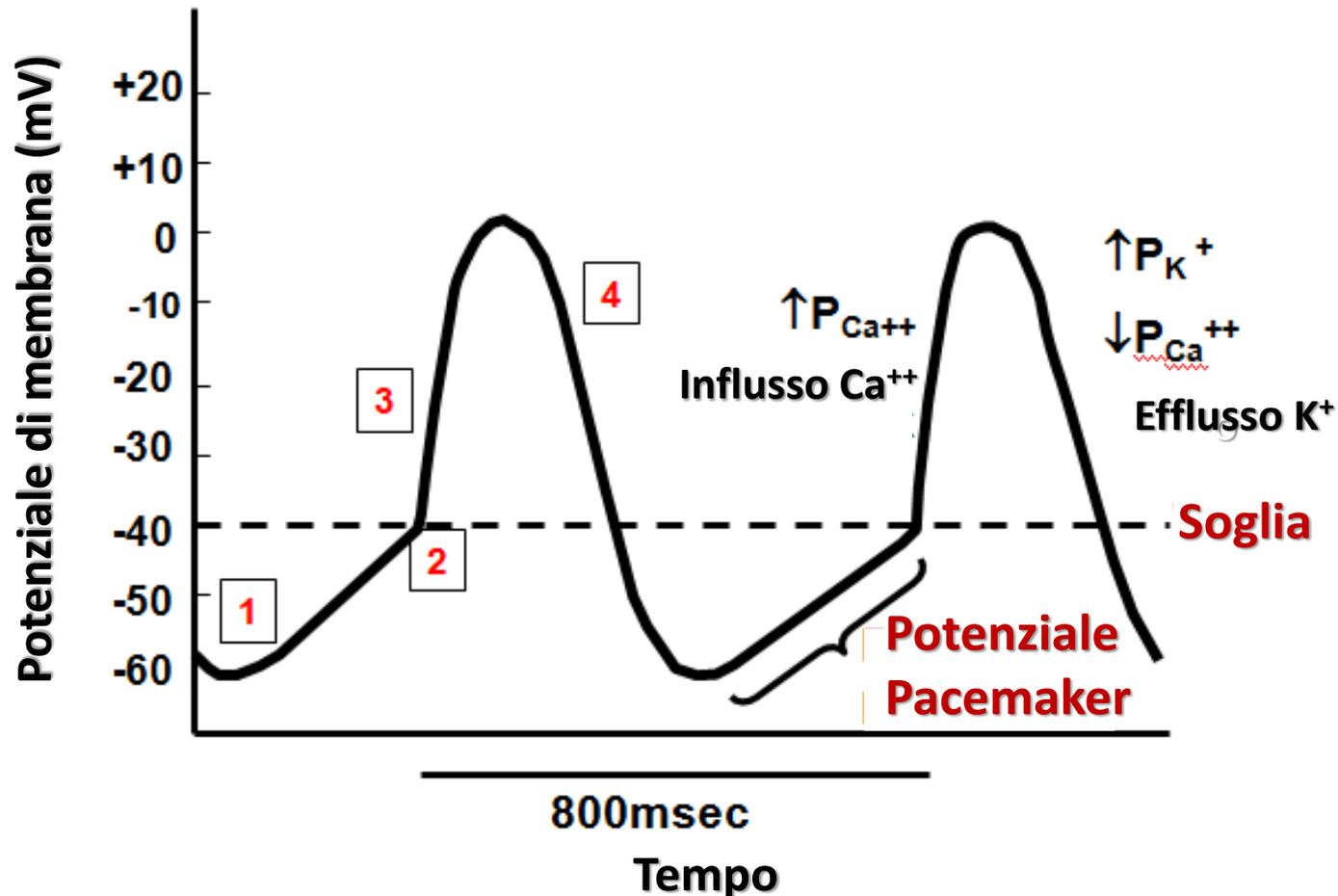
Anatomia ed attività elettrica del cuore



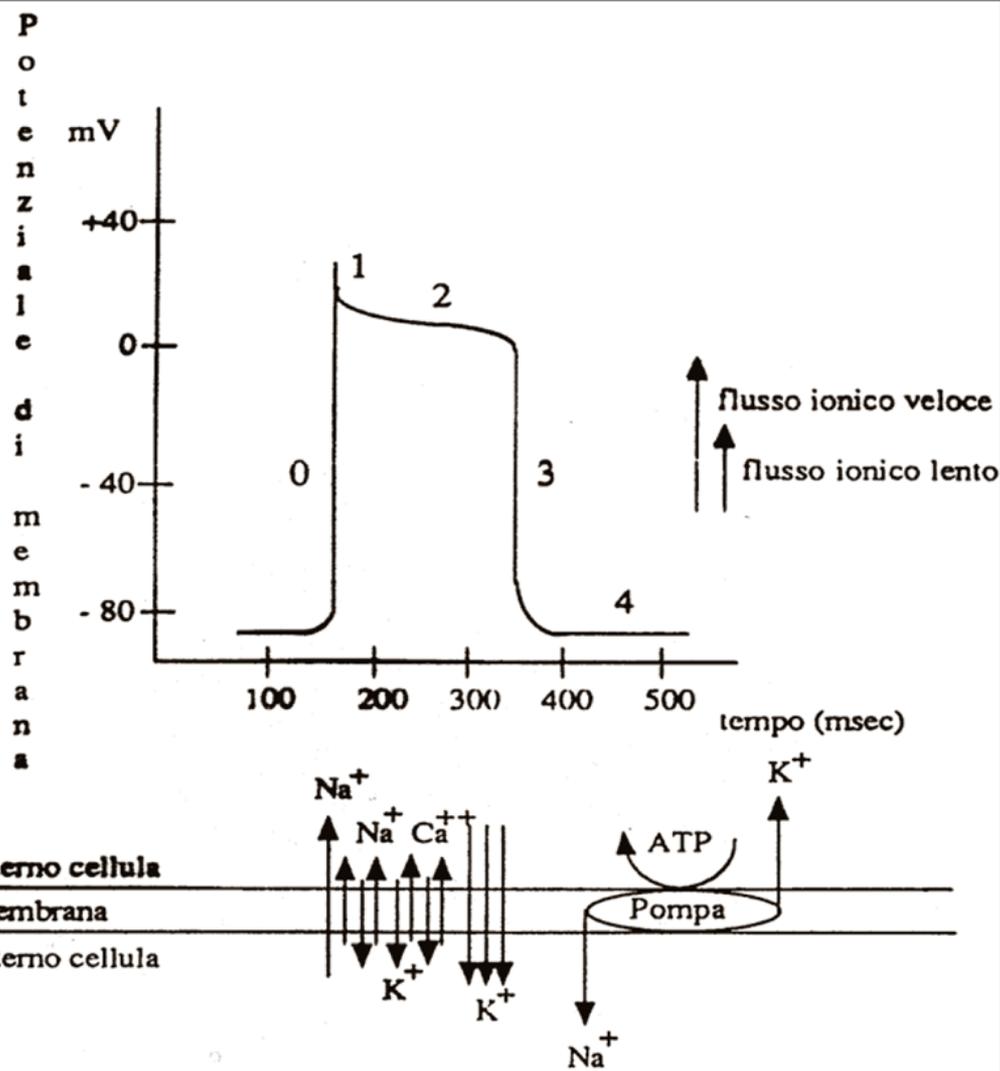
- 1) Nodo Senoatriale (Pacemaker)
- 2) Nodo atrioventricolare
- 3) Fascio atrioventricolare (Fascio di His)
- 4) Rami destro e sinistro del fascio di His
- 5) Fibre di Purkinje

Potenziale d'Azione *Pacemaker*

1. Canali Na^+ *funny* (canali I_f) aperti ($\uparrow P_{\text{Na}^+}$); canali K^+ chiusi.
2. Apertura canali transienti Ca^{2+} (*T-type*) \rightarrow genesi del potenziale soglia.
3. Apertura canali Ca^{2+} (*L-type*) \rightarrow genesi del potenziale d'azione.
4. Apertura canali K^+ ($\uparrow P_{\text{K}^+}$); chiusura canali Ca^{2+} (*L-type*) \rightarrow iperpolarizzazione.



Potenziale d'Azione Miocardico



Fase 0: Depolarizzazione per apertura dei canali veloci del Na⁺.

Fase 1: Parziale ripolarizz. per chiusura dei canali veloci del Na⁺ e ingresso di ioni Cl⁻.

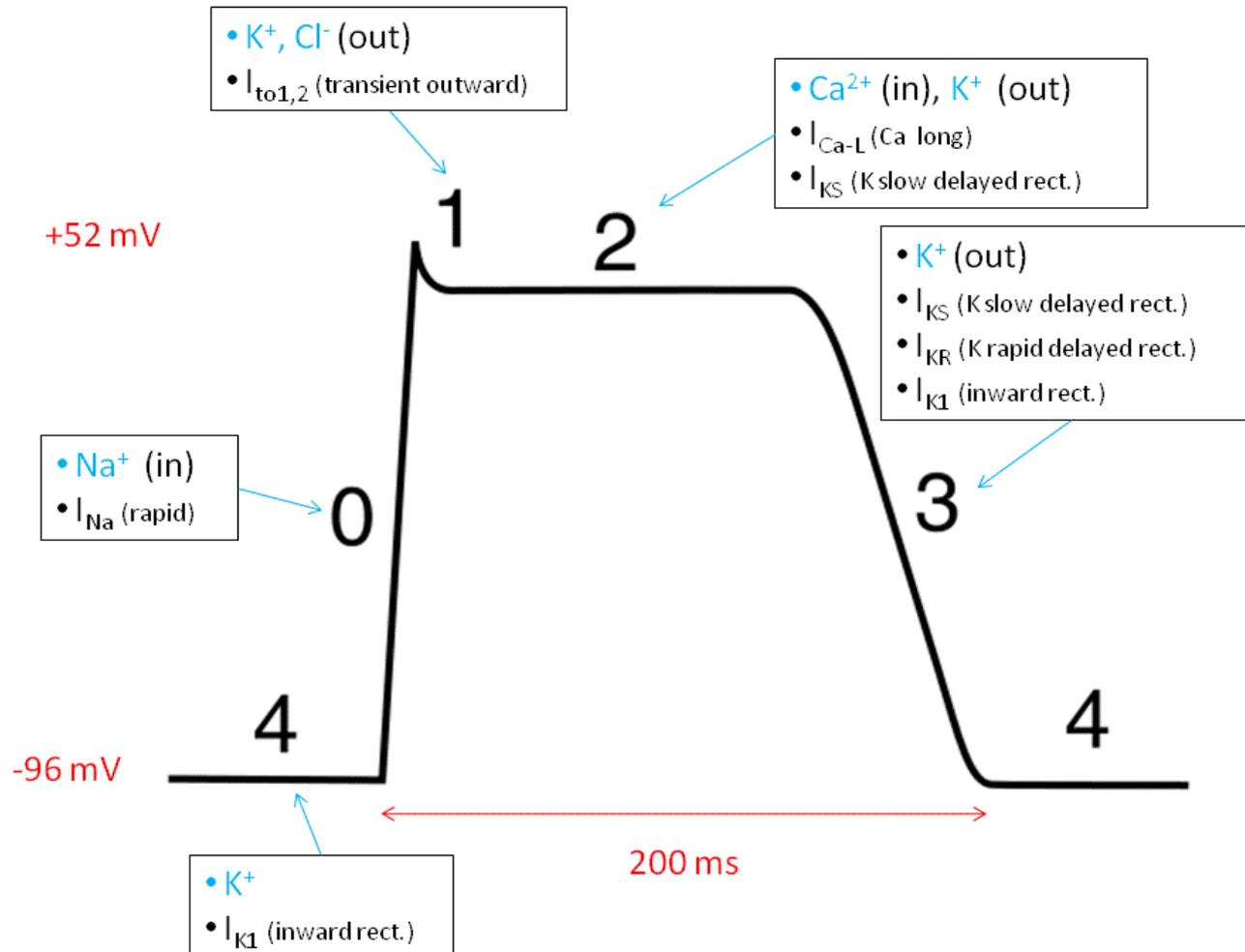
Fase 2: Ripolarizz. lenta per un ridotto efflusso di K⁺ e un lento ingresso di ioni Na⁺ e Ca⁺⁺.

Fase 3: Fase finale di ripolarizzazione per chiusura dei canali lenti di Na⁺ e Ca⁺⁺ (ingresso) e apertura dei canali veloci di K⁺ (efflusso).

Fase 4: Ripristino delle concentrazioni di Na⁺ all'esterno e di K⁺ all'interno per intervento di pompe ioniche (ATPasi Na⁺/K⁺).

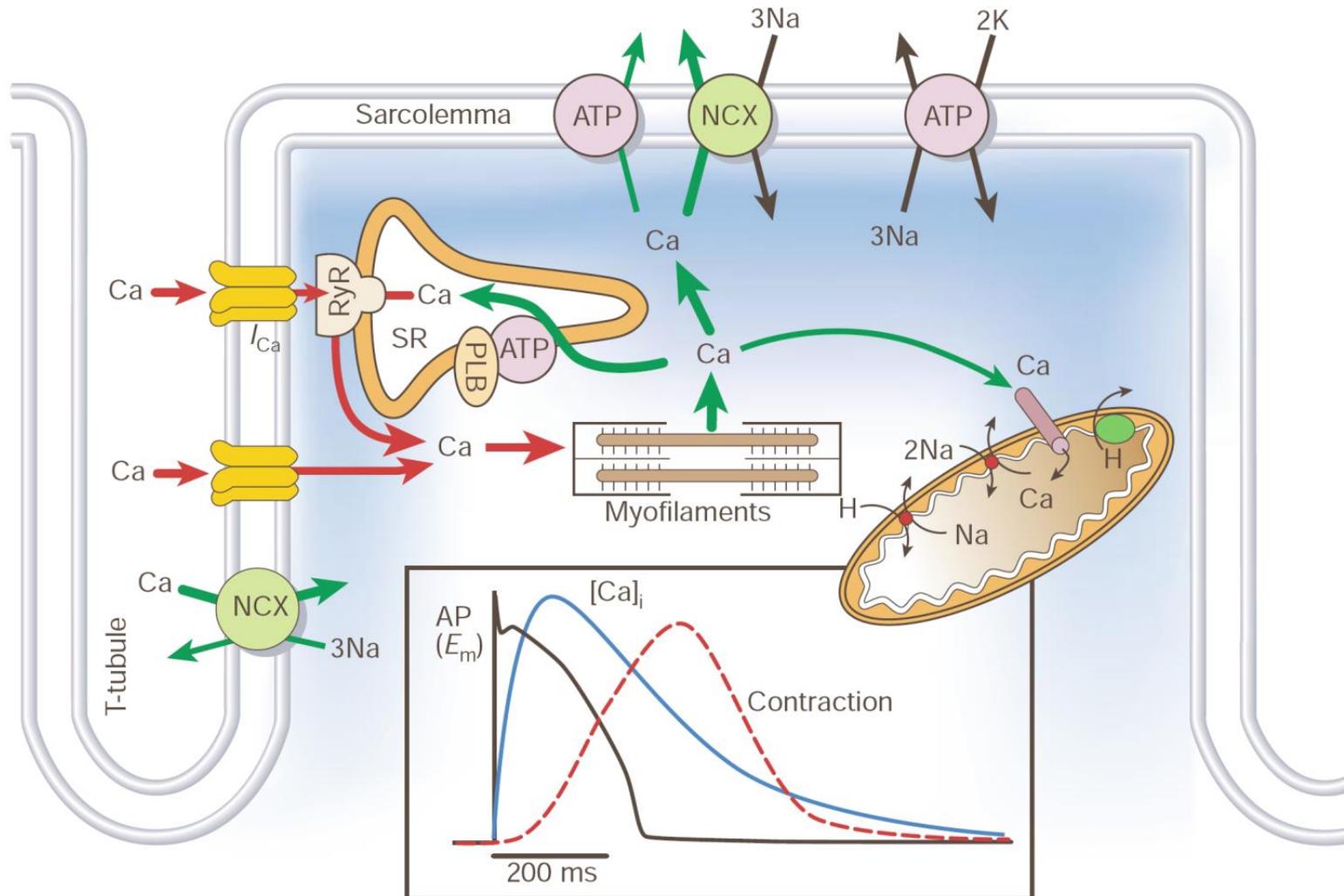
Potenziale d'Azione Miocardico

Depolarizzazione dei miociti (A e V)

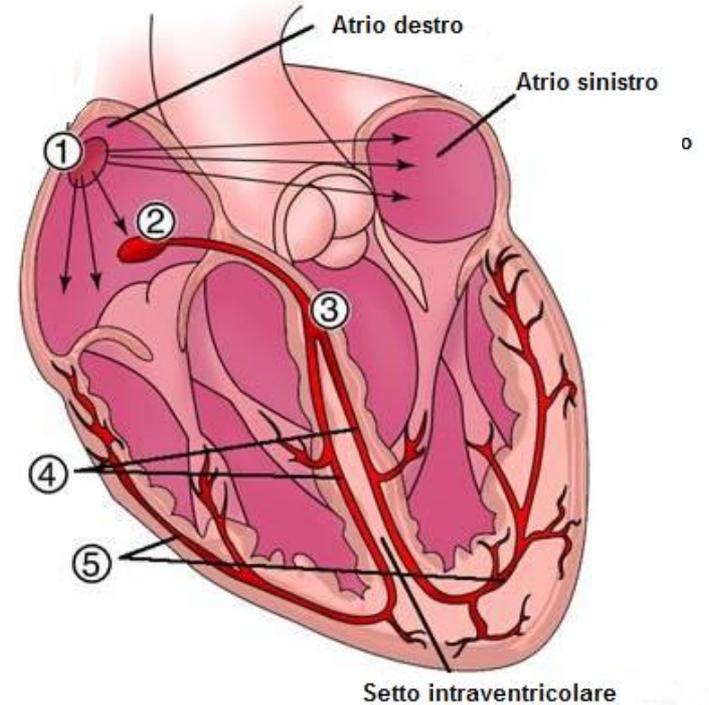
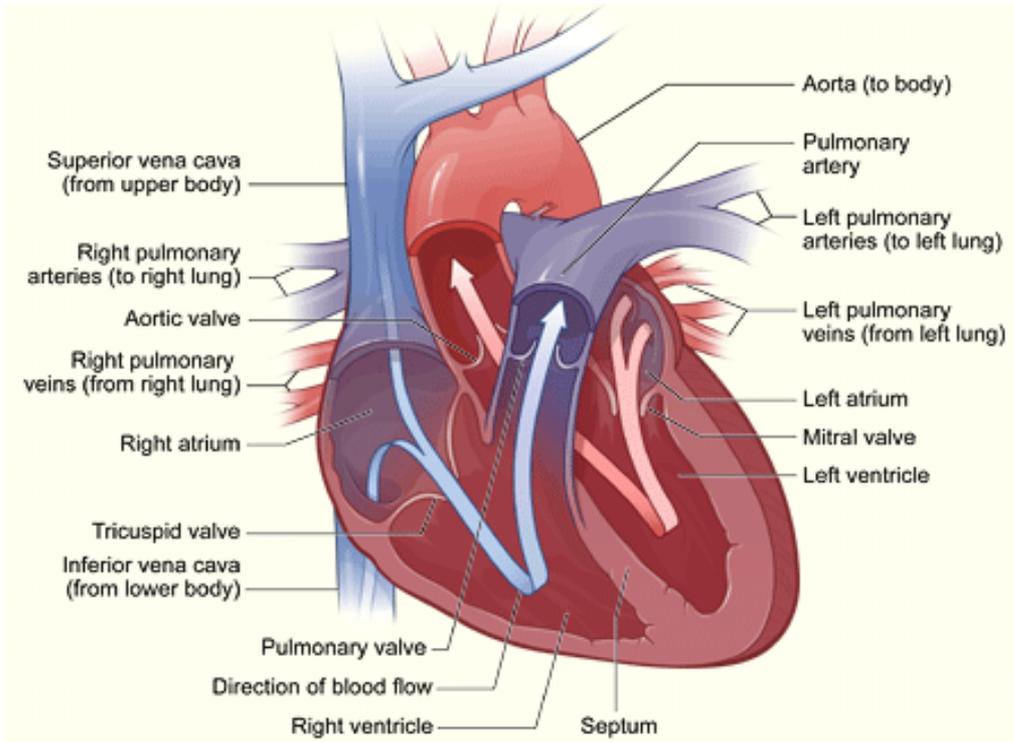


Battito cardiaco

Accoppiamento eccitazione-contrazione

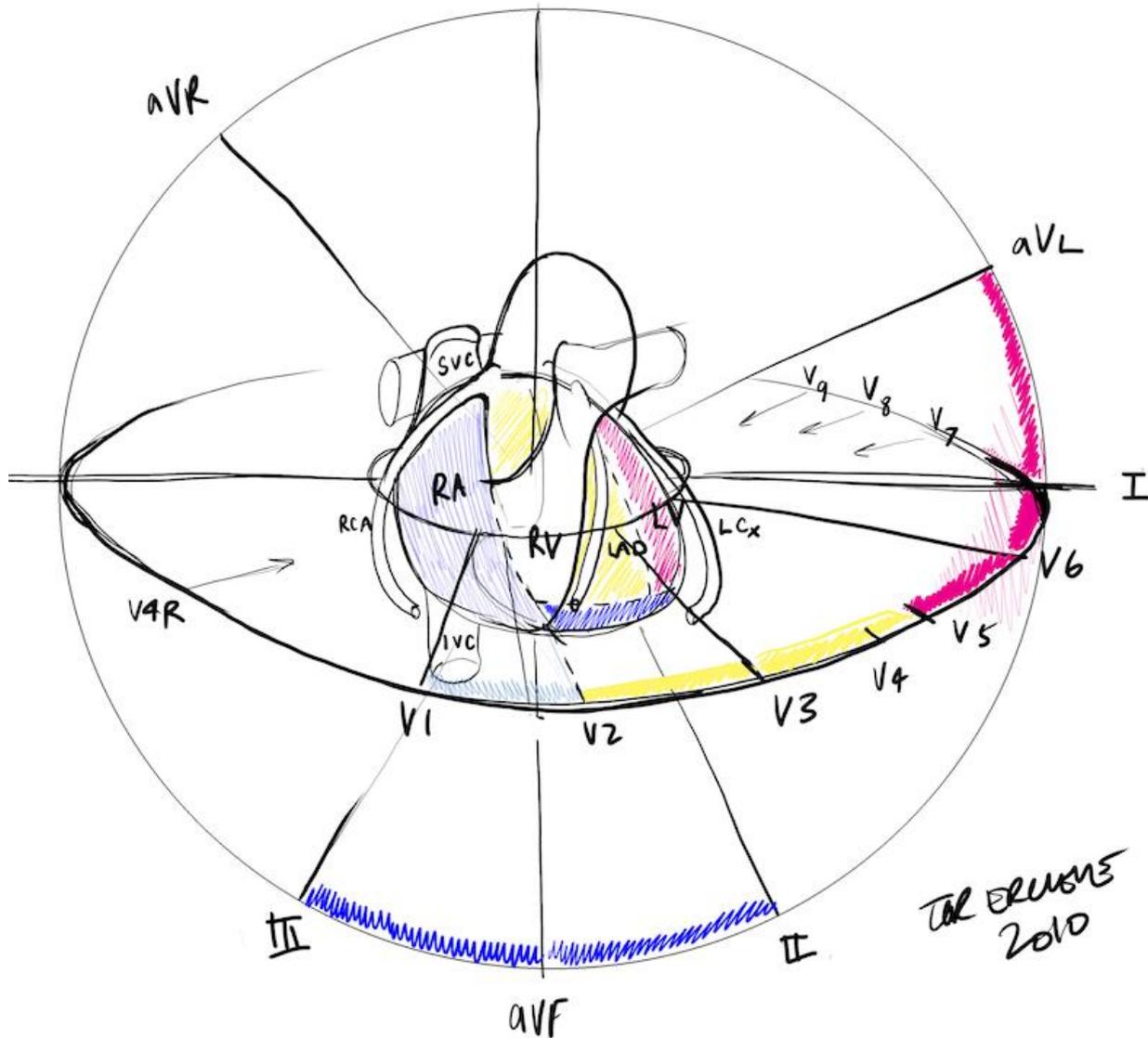


Anatomia ed attività elettrica del cuore



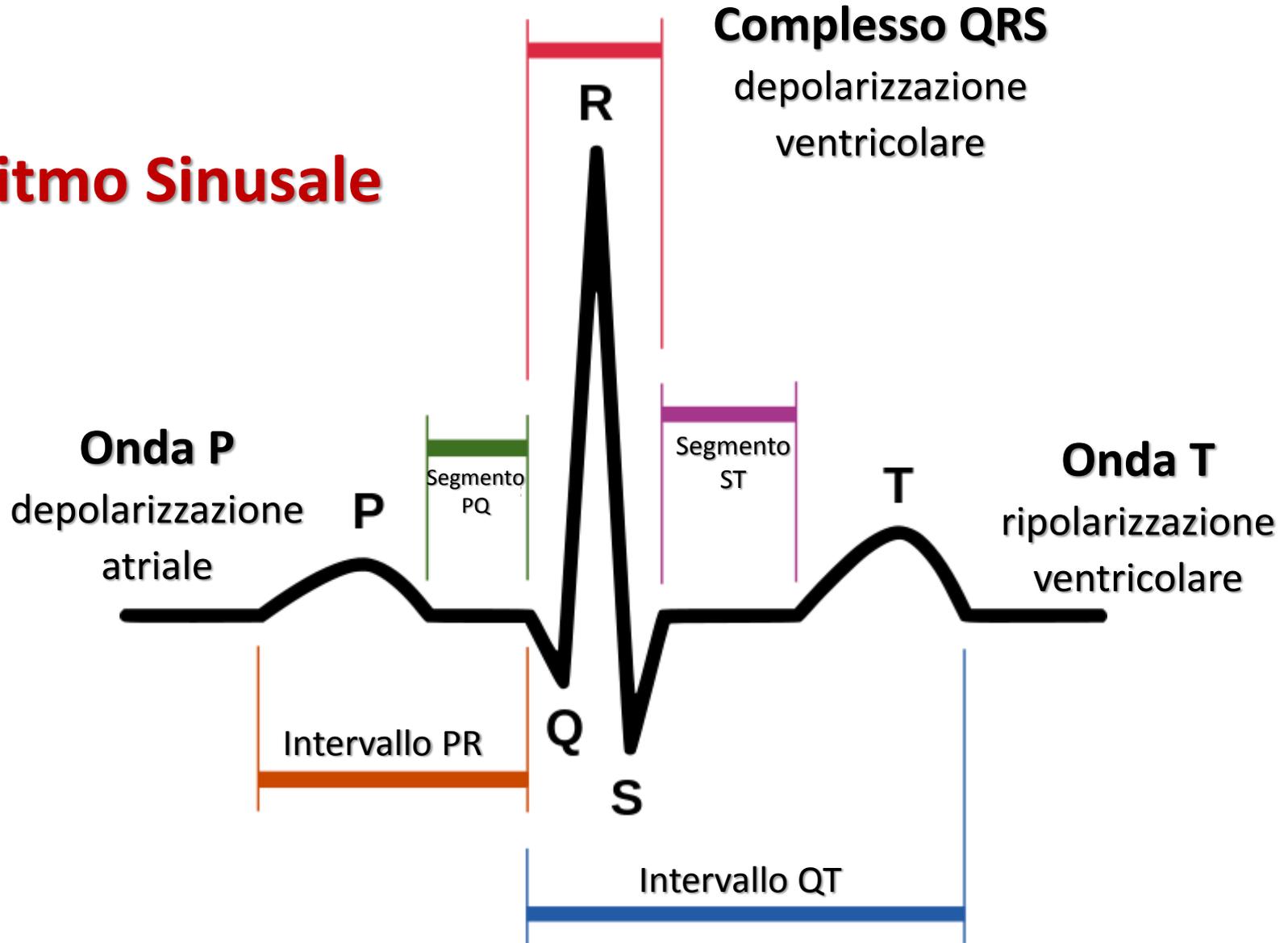
- 1) Nodo Senoatriale (Pacemaker)
- 2) Nodo atrioventricolare
- 3) Fascio atrioventricolare (Fascio di His)
- 4) Rami destro e sinistro del fascio di His
- 5) Fibre di Purkinje

L'Elettrocardiogramma (ECG)

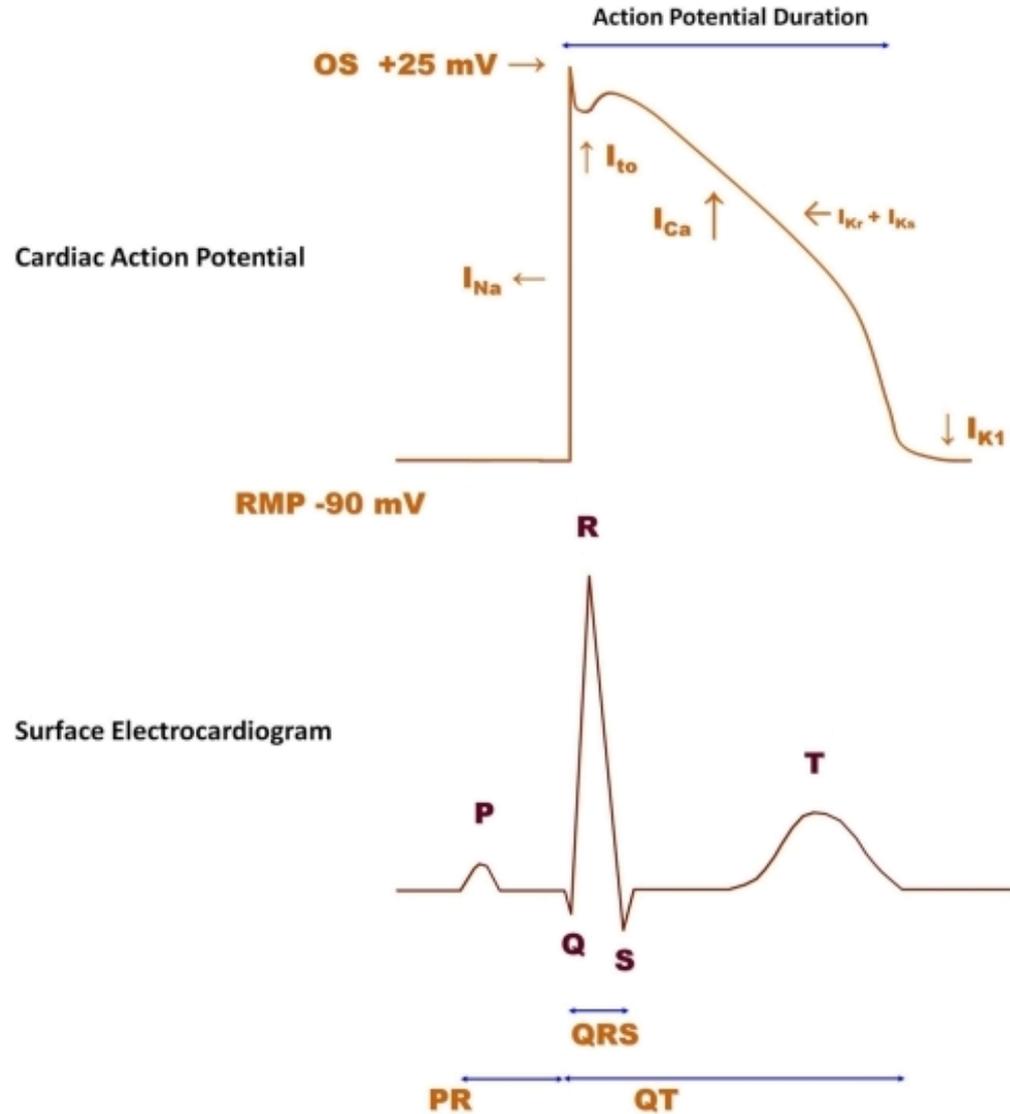
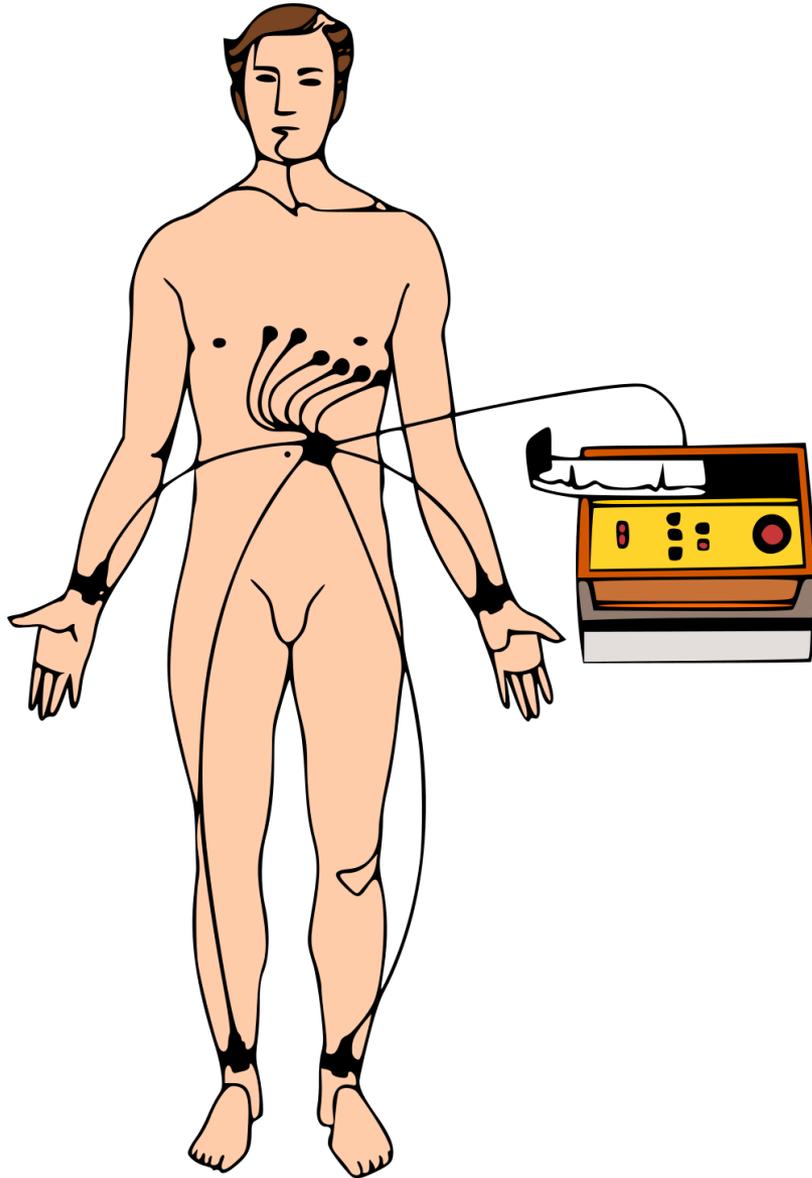


L'Elettrocardiogramma (ECG)

Ritmo Sinusale

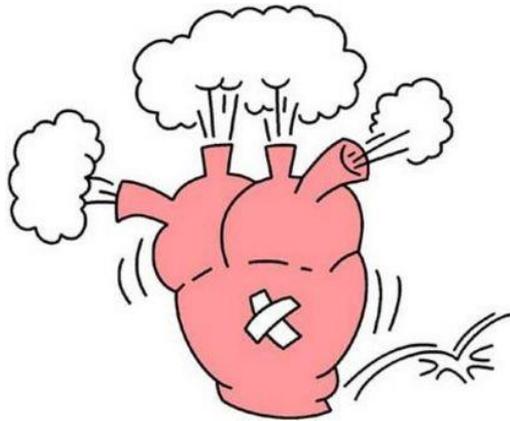


L'Elettrocardiogramma (ECG)



Principali patologie cardio-vascolari

Aritmie



Angina pectoris

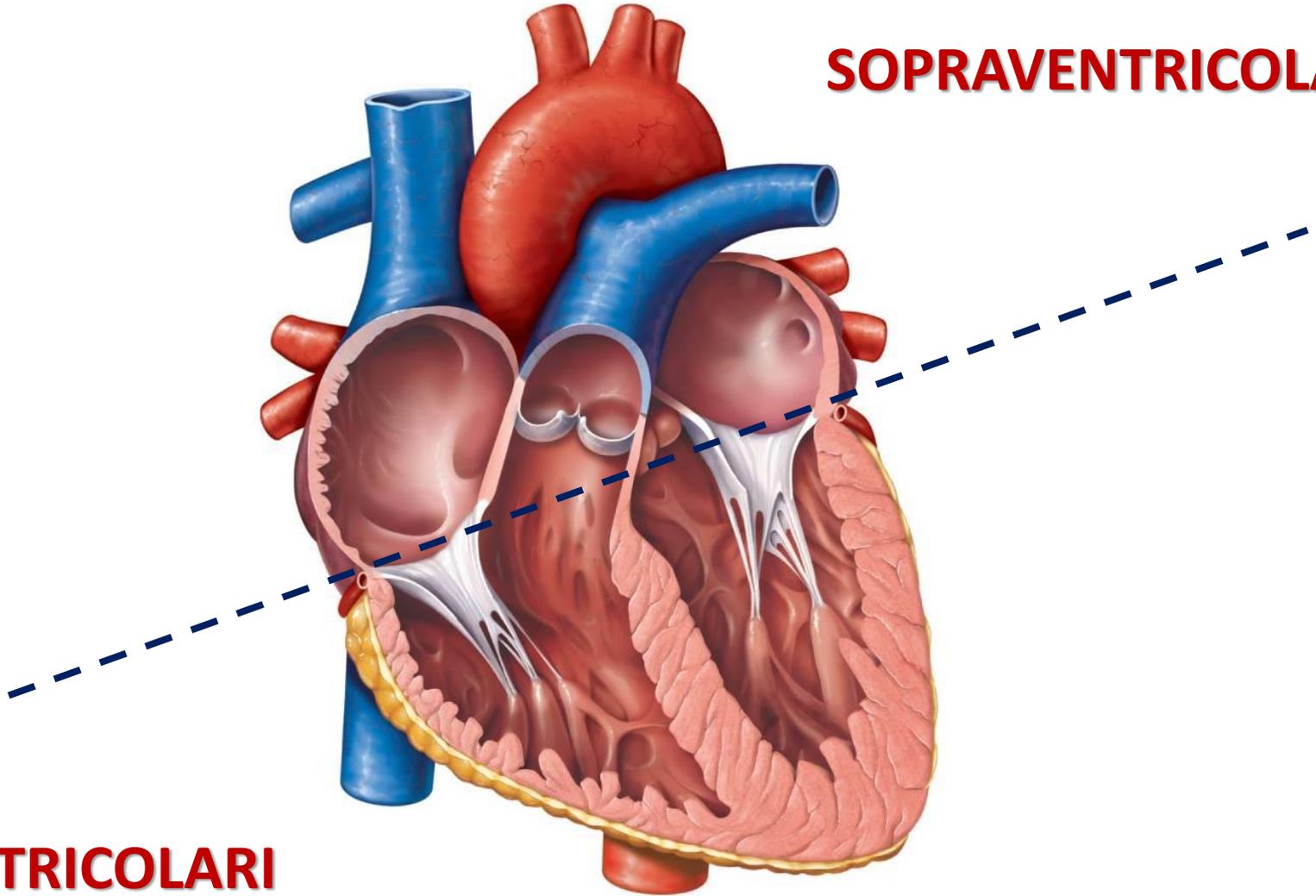


Insufficienza Cardiaca

**Trombosi: formazione di trombi
all'interno dei vasi sanguigni**

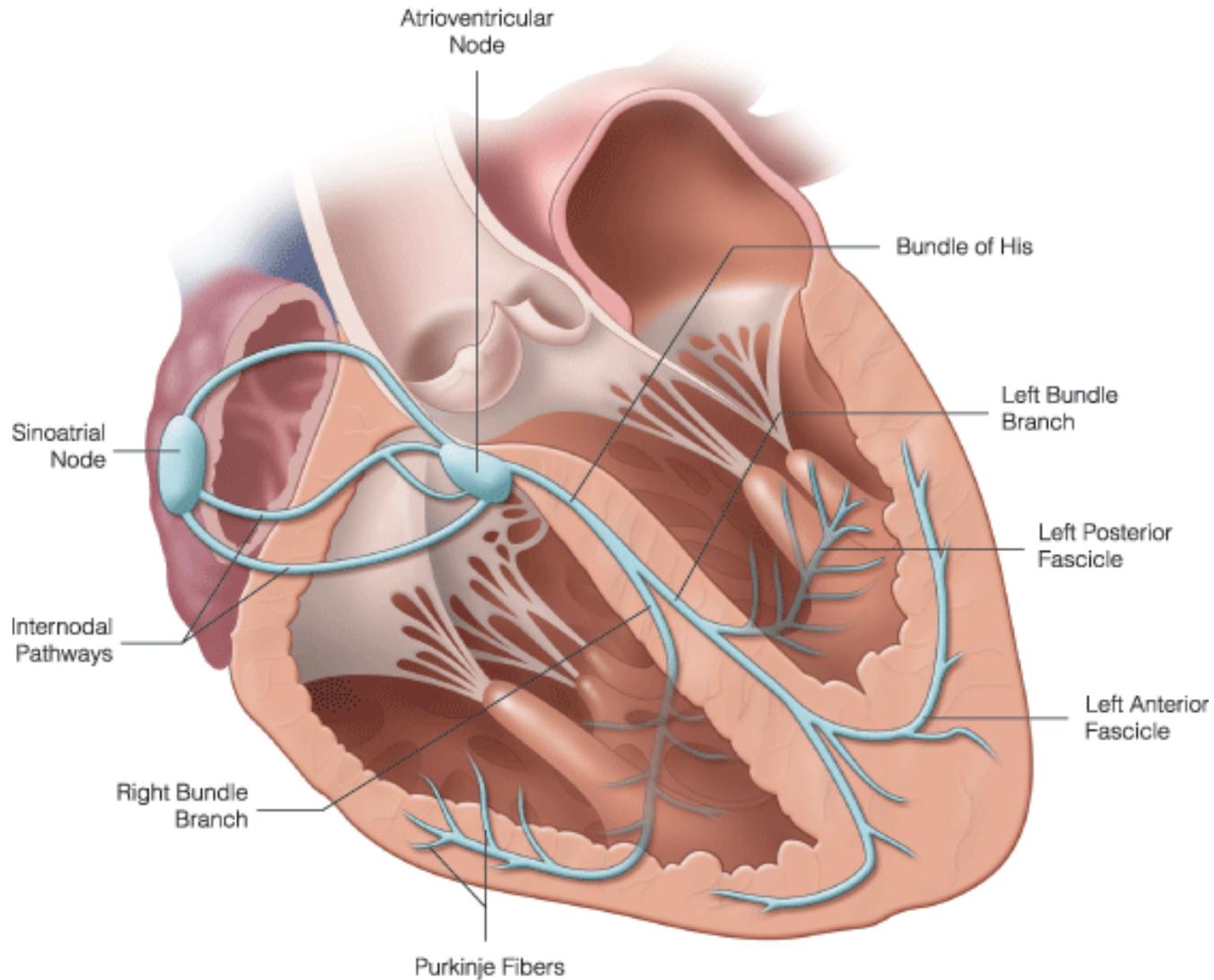
Aritmie

SOPRAVENTRICOLARI



VENTRICOLARI

Il Sistema di Conduzione Cardiaco



Aritmie

Ampio ed eterogeneo gruppo di condizioni patologiche associate ad una anomala attività elettrica del cuore

Automaticità (alterazioni nella generazione dell'impulso)

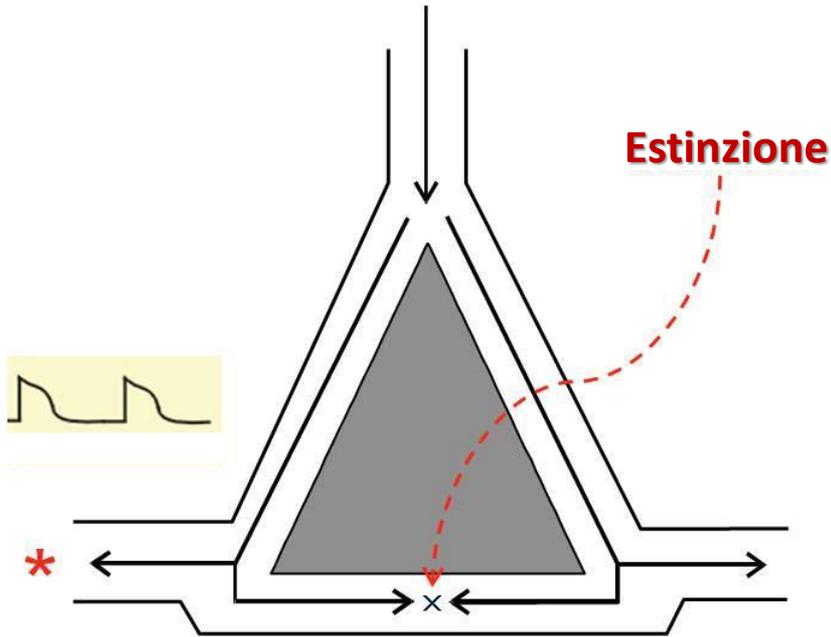
- Aritmie del nodo seno-atriale
- Aritmie ectopiche: generazione spontanea di impulsi elettrici in zone (*foci* ectopici) diverse da quelle del *pacemaker*, impulsi che competono con quelli fisiologici

Conducibilità (perturbazioni nella conduzione dell'impulso)

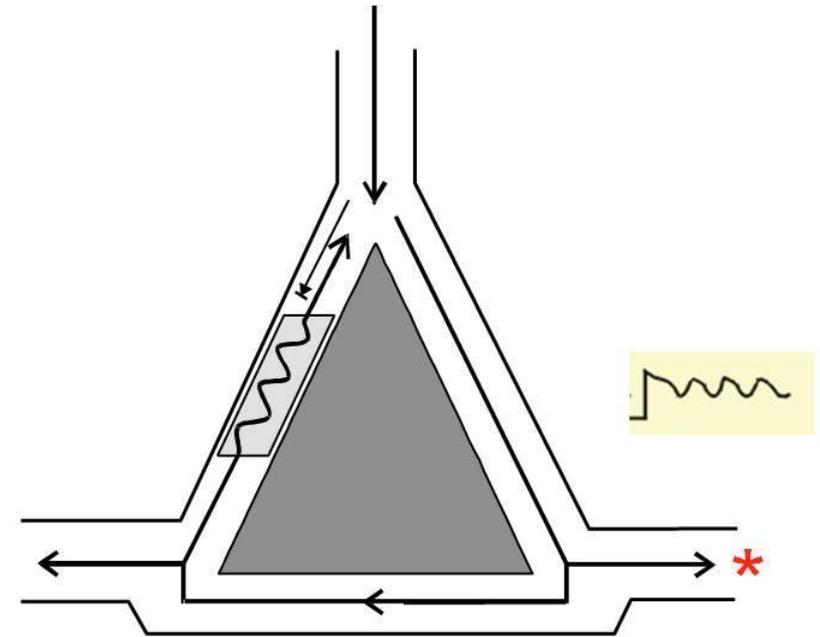
- Blocco (conduzione dell'impulso depressa)
- Aritmie da rientro o movimento circolare (l'impulso, anziché estinguersi, torna indietro ed eccitando nuovamente più il muscolo cardiaco di una volta)

Aritmie

Fenomeno del rientro



Conduzione normale

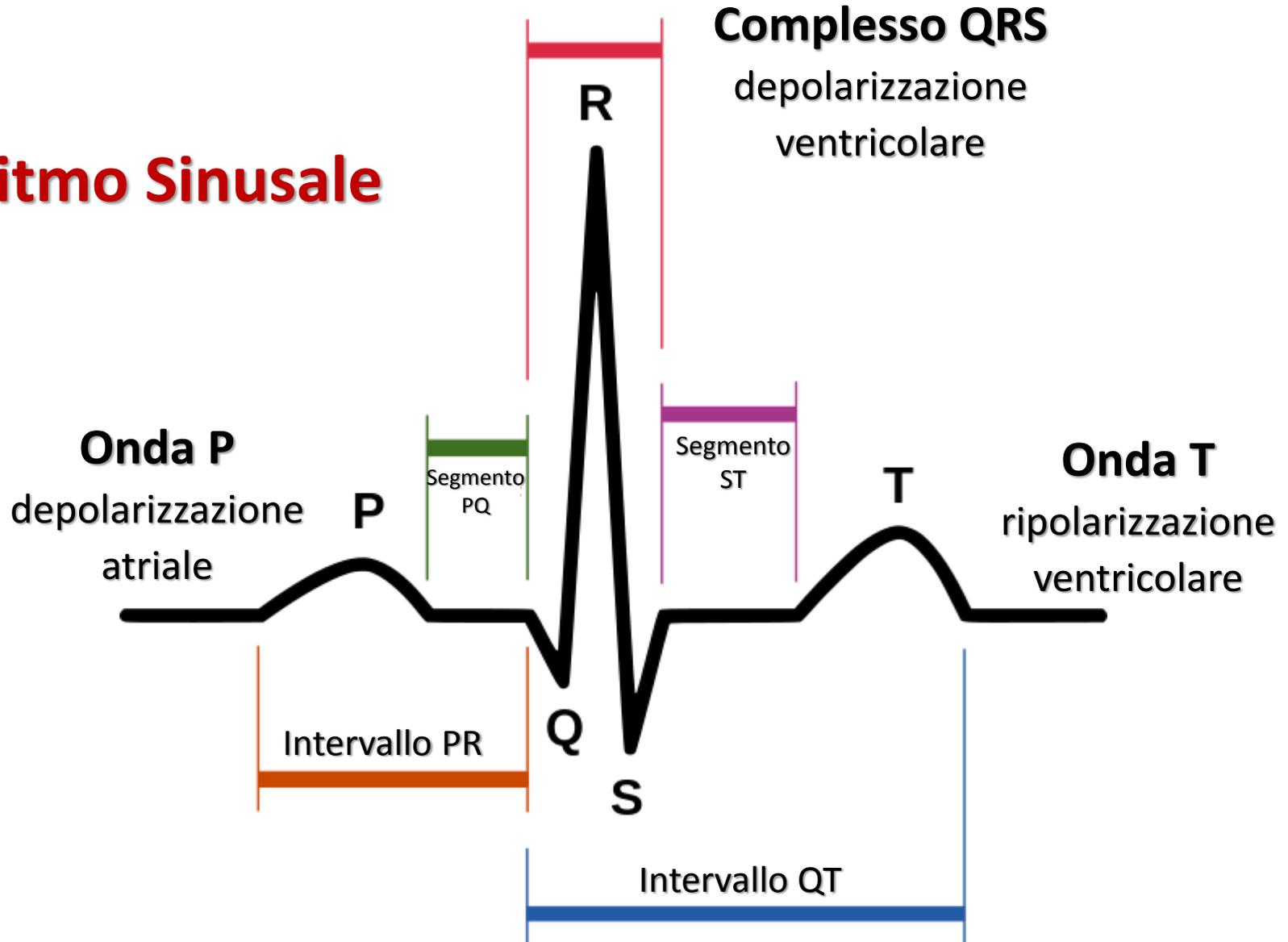


Rientro

- Normalmente gli impulsi generati dai centri *pacemaker* vengono trasmessi lungo vie che si biforcano per attivare l'intera superficie ventricolare.
- In presenza di blocco unidirezionale in una delle due vie, l'impulso può tornare indietro lungo l'altra via eccitando nuovamente i ventricoli.

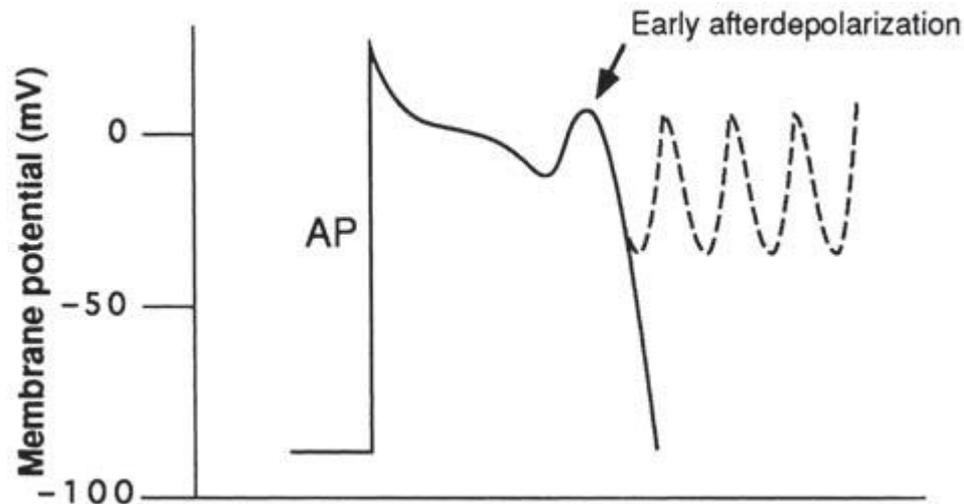
L'elettrocardiogramma (ECG)

Ritmo Sinusale



Patogenesi delle Aritmie Attive

Post-depolarizzazione precoce (EAD)



- Interrompe il processo di ripolarizzazione; avviene in fase 2 o fase 3
- Se avviene in fase 2, è dovuta alle correnti di Ca^{2+} (i canali del Na^+ sono quasi tutti in recupero), in fase 3 alle correnti di Na^+
- La comparsa di EAD è favorita da condizioni in cui il PA è allungato (QT lungo)

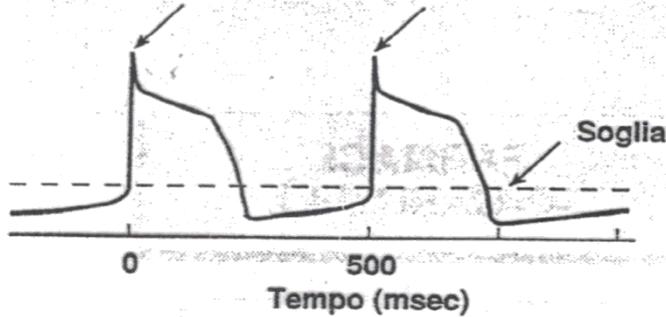
Antiarritmici: Effetti sul PdA



Antiarritmici: Effetti sul PdA

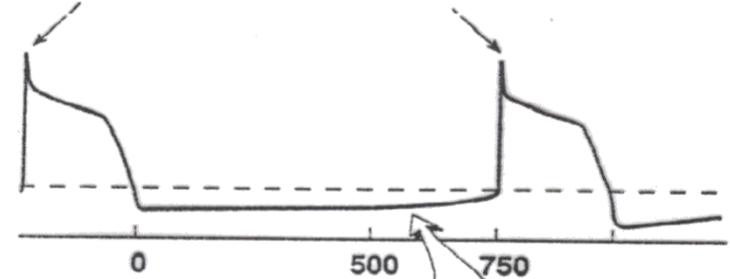
A. Pretrattamento

Prima del trattamento, la depolarizzazione si presenta ogni 500 msec ovvero con 120 battiti/min



B. Effetto di un farmaco che rallenta la depolarizzazione della Fase IV

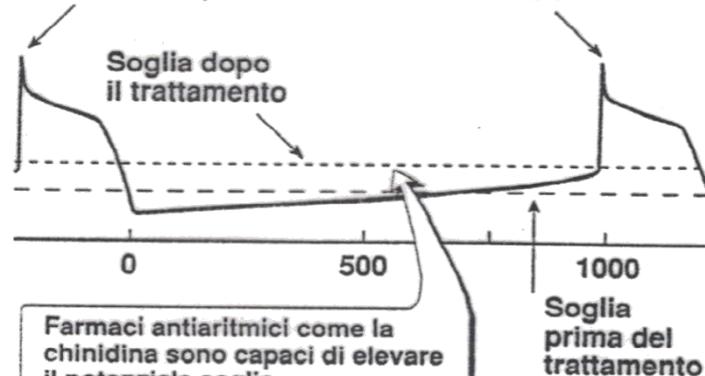
La depolarizzazione si presenta ogni 750 msec, ovvero con 80 battiti/min



Farmaci antiarritmici come la chinidina o i bloccanti dei recettori β -adrenergici sono capaci di rallentare la depolarizzazione della Fase 4

C. Effetto di un farmaco che cambia la soglia

La depolarizzazione si presenta ogni 1000 msec, ovvero con 60 battiti/min



Farmaci antiarritmici come la chinidina sono capaci di elevare il potenziale soglia

Farmaci Antiaritmici

Classificazione di Vaughan Williams (1970)

I. Bloccanti dei canali del Na⁺

A. Blocco moderato-marcato

B. Blocco moderato-leggero

C. Blocco marcato

II. Antagonisti β -adrenergici (β -bloccanti)

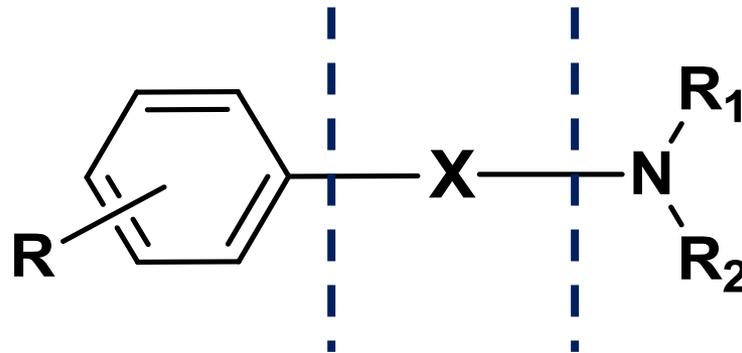
III. Bloccanti dei canale del K⁺

IV. Bloccanti dei canali del Ca²⁺ (Calcio-antagonisti)

Antiarritmici di Classe I

- Vengono detti stabilizzanti di membrana
- Interferiscono con l'ingresso di ioni Na^+ durante la depolarizzazione rapida (Fase 0) aumentando il periodo refrattario effettivo (PRE)
- Utilizzati nelle aritmie da rientro

Nucleo aromatico **Catena intermedia** **Gruppo amminico basico**

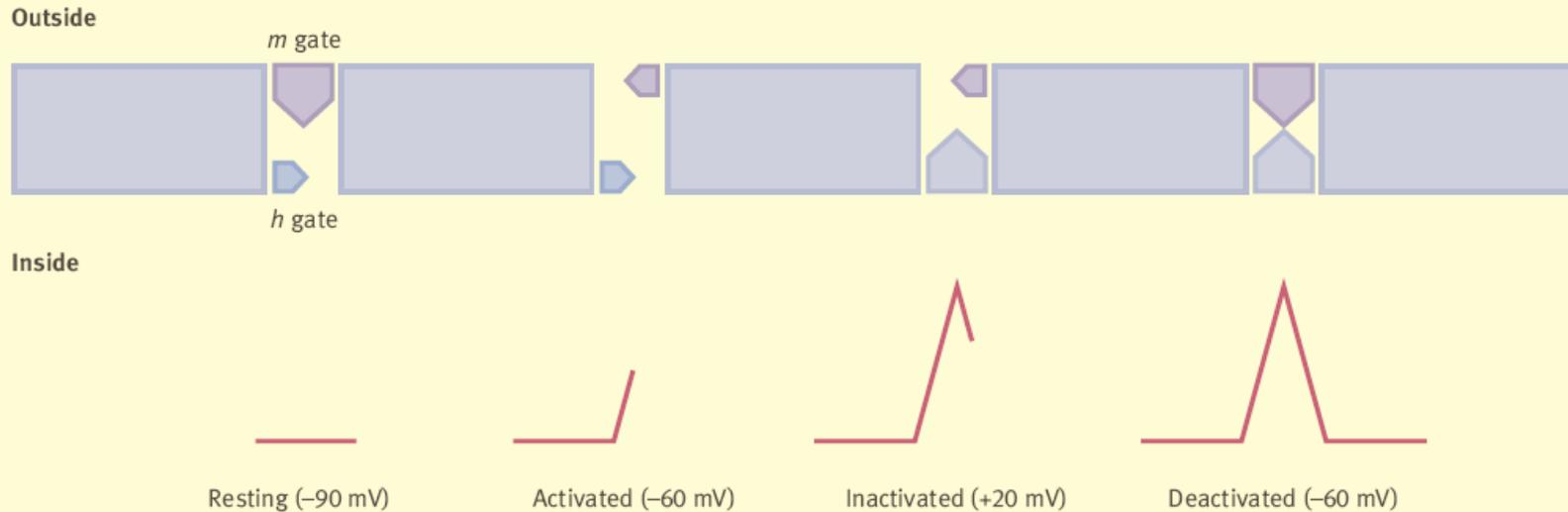


Le tasche idrofobiche sul recettore hanno limitazioni steriche

Può essere un estere, un etere, una amide

Antiarritmici di Classe I

Schematic representation of the four states of the sodium ionophore with axonal action potentials



**Canale chiuso
a riposo**

Canale aperto

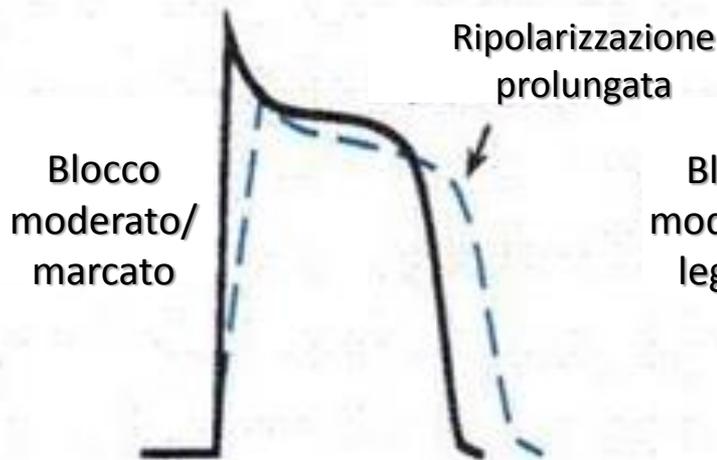
Canale chiuso e inattivo

- Gli antiarritmici di classe I legano prevalentemente il canale del Na^+ nello stato chiuso e inattivato (**inibizione fasica o blocco uso-dipendente**)
- L'azione aumenta all'aumentare del livello di depolarizzazione e della frequenza della stimolazione

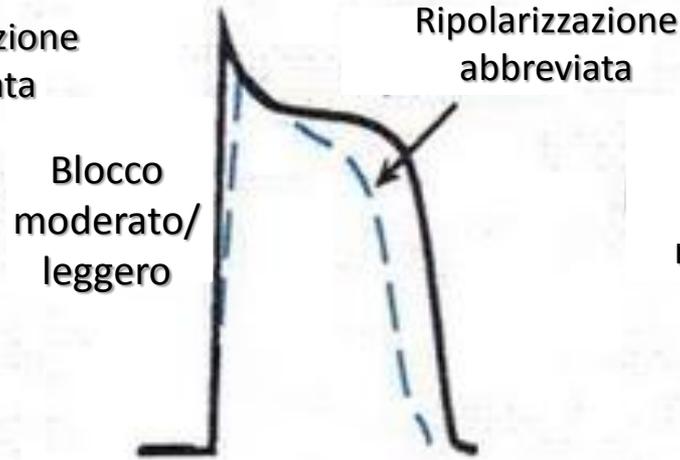
Antiarritmici di Classe I

Effetti sul potenziale d'azione

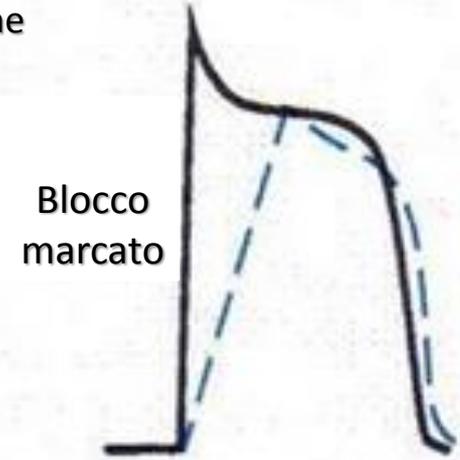
Classe IA



Classe IB



Classe IC



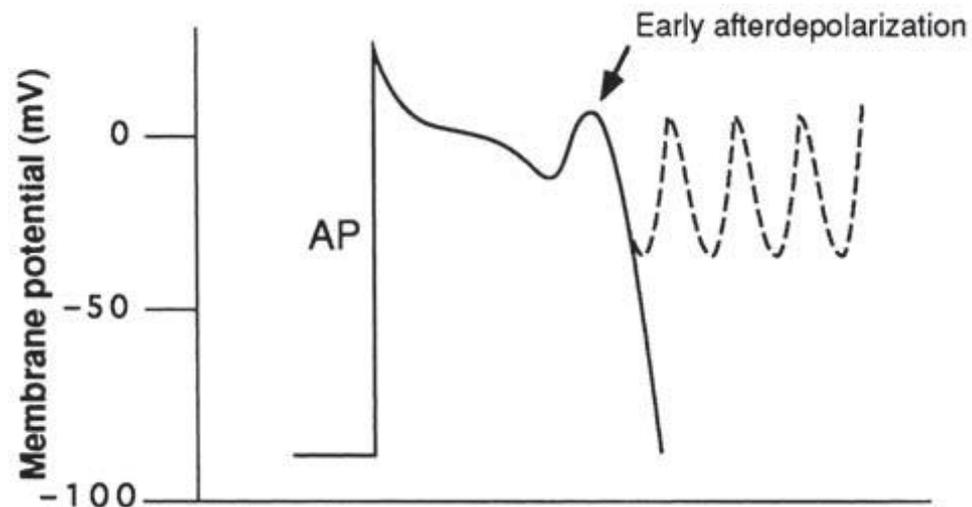
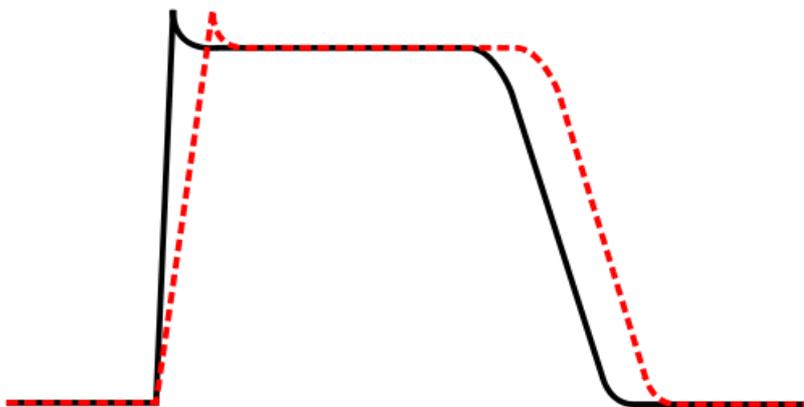
Blocco canali Na^+ → ↓ Velocità di risalita (Fase 0) → ↓ Velocità di conduzione

↓
Rientro ↓

Classe IA: Ripolarizzazione prolungata → ↑ Periodo refrattario effettivo

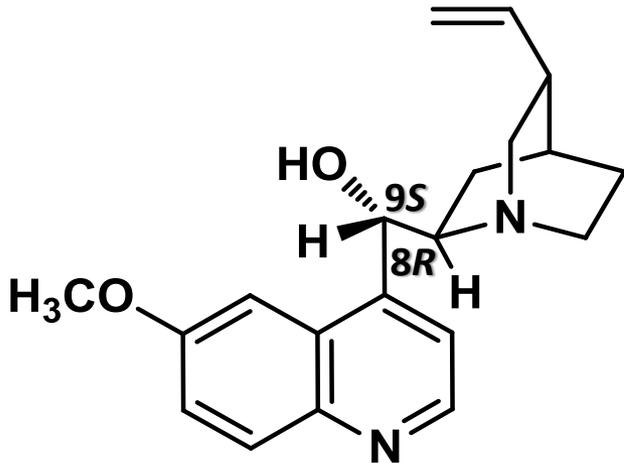
Antiarritmici di Classe IA

- Bloccano i canali rapidi del sodio, inibendo la fase 0 del PA
- Il blocco è considerato «moderato», in senso cinetico
- Sono inoltre bloccanti dei canali del potassio, e inibiscono quindi anche la fase 3 del PA



Antiarritmici di Classe IA

- Blocco moderato-marcato dei canali del Na^+ ; prolungamento dello stato refrattario per blocco di diversi tipi di canali del K^+ .

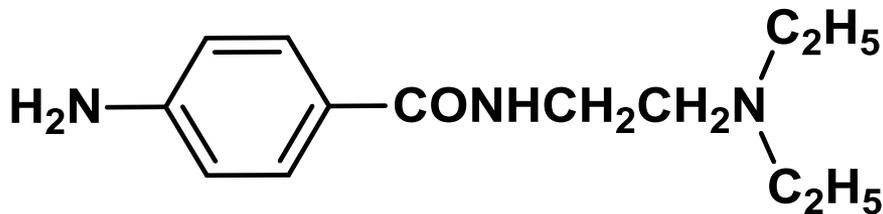


Chinidina

- Alcaloide estratto dalla corteccia di *Cinchona*
- Diastereoisomero della Chinina ($8S,9R$)- antimalarico



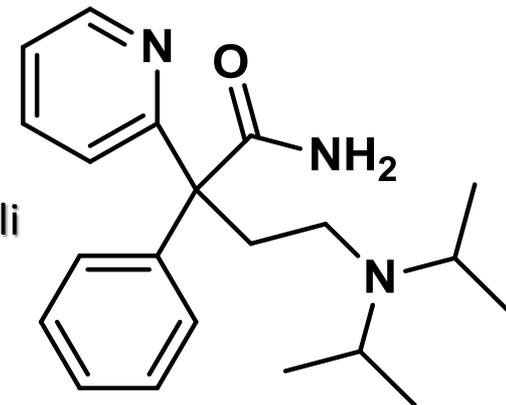
Cinchona pubescens



Gravi effetti
collaterali

Procainamide

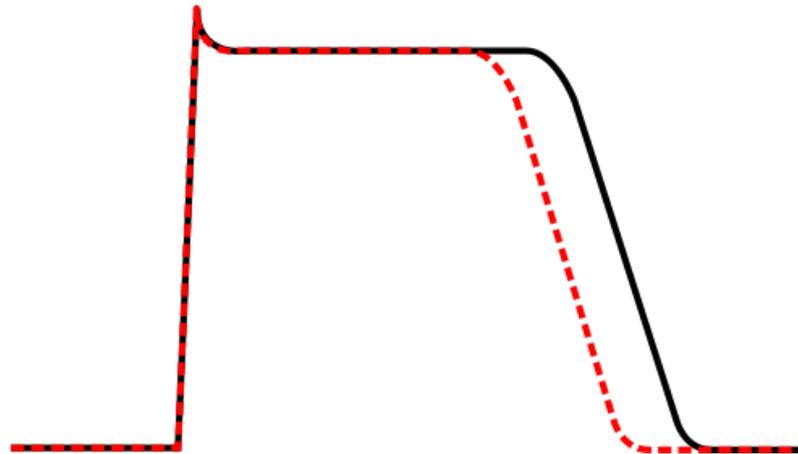
Effetti collaterali
anticolinergici



Diisopiramide

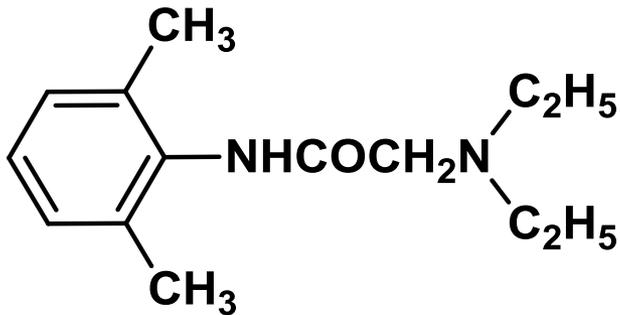
Antiarritmici di Classe IB

- Impiego comune: terminazione di **aritmie ventricolari da rientro (TV)**, in tessuti ischemici o danneggiati
- Impieghi secondari per la terminazione di aritmie in seguito a overdose di digitale.
- Il tessuto atriale è meno interessato dall'azione di questi farmaci



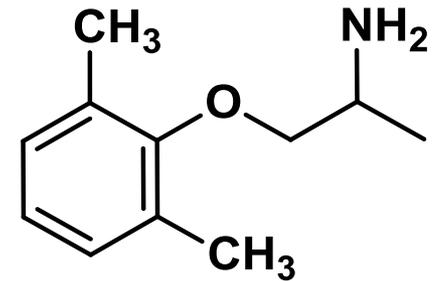
Antiarritmici di Classe IB

- Blocco moderato-leggero dei canali del Na^+ ; poco effetto sullo stato refrattario per mancanza di blocco dei canali del K^+ .



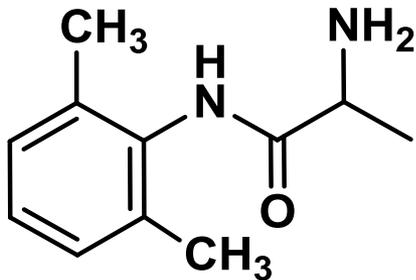
Lidocaina

Somministrata e.v.
in caso di aritmia
ventricolare

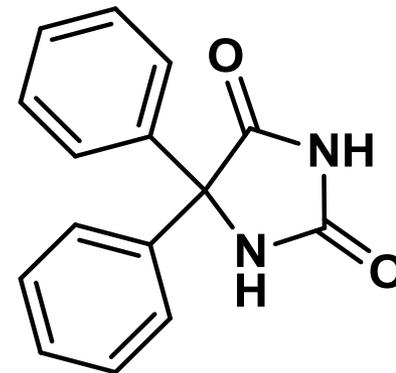


Mexiletina

Somministrata per os.



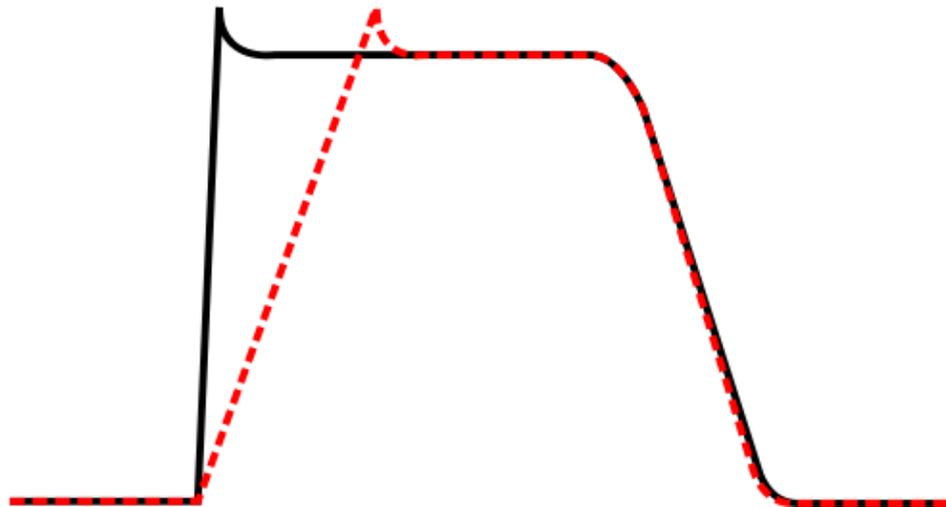
Tocainide



Fenitoina

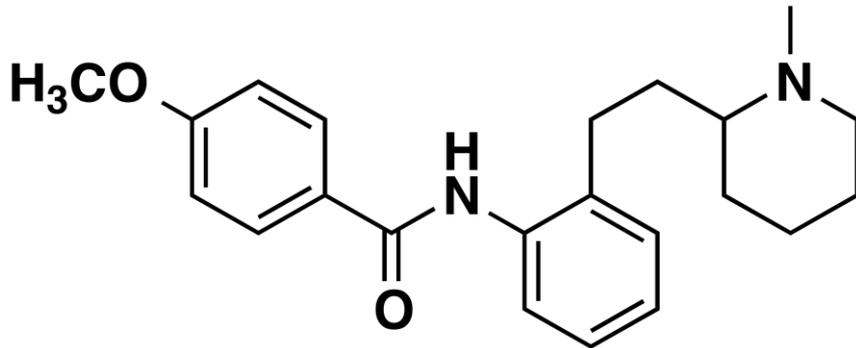
Antiarritmici di Classe IC

- Presentano il binding più forte ai canali del sodio
- Non bloccano i canali del potassio → non influenzano la fase 3 del PA e non aumentano l'ERD
- Il binding dei canali del sodio avviene in modo indipendente dalla frequenza

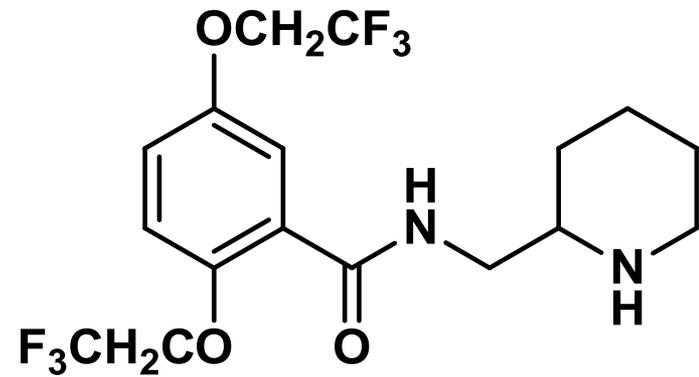


Antiarritmici di Classe IC

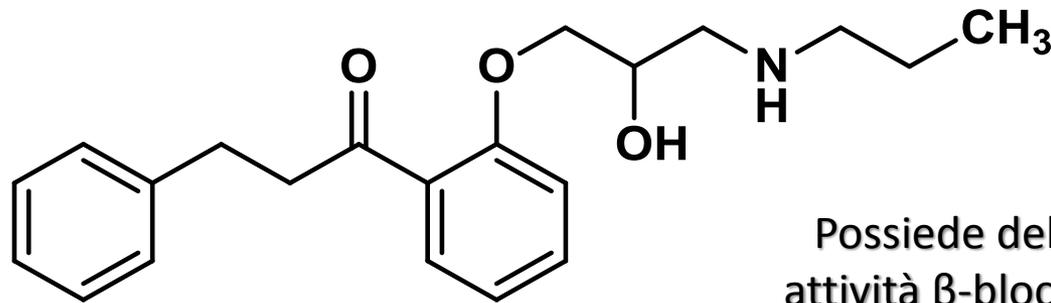
- Blocco marcato dei canali del Na^+ ; prolungamento dello stato refrattario per blocco dei canali del K^+ «outward rectifier».



Encainide



Flecainide



Possiede debole
attività β -bloccante

Propafenone

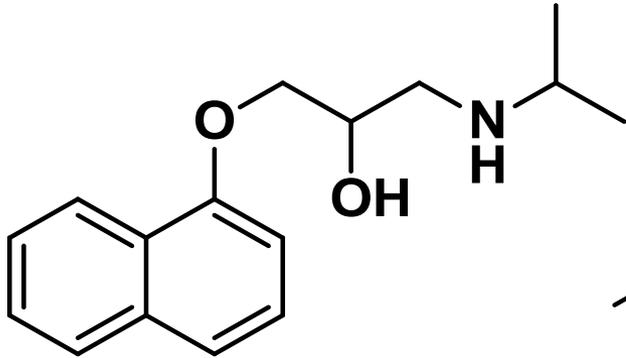
Antiarritmici di Classe II: β -bloccanti

Bloccano gli effetti della stimolazione adrenergica mediata dai recettori β sul cuore

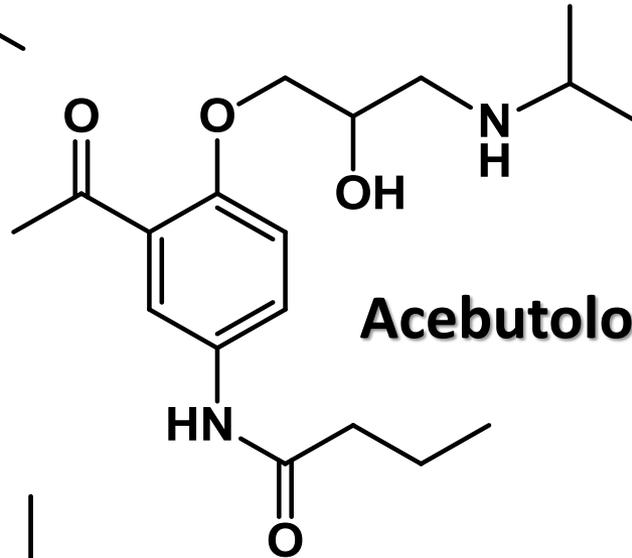
Tessuto	Risposta	Recettore
Nodo SA	Aumento frequenza	β_1
Atrio	Aumento forza di contrazione e velocità di conduzione	$\beta_1, \beta_2, \alpha_1$
Nodo AV	Aumento automatismo e velocità di conduzione	β_1

Impiegati nel controllo delle aritmie sopraventricolari associate ad eccessiva stimolazione cardiaca adrenergica

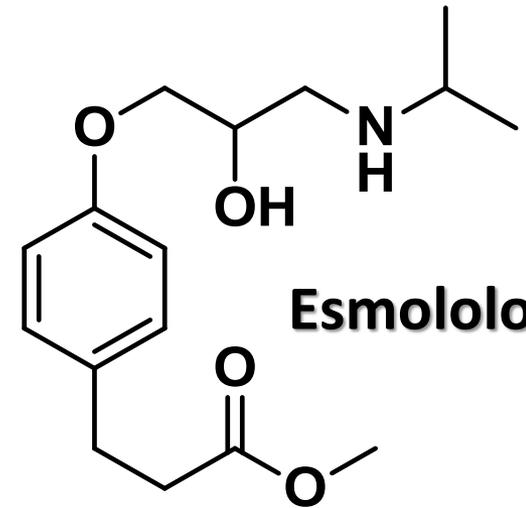
Antiarritmici di Classe II: β -bloccanti



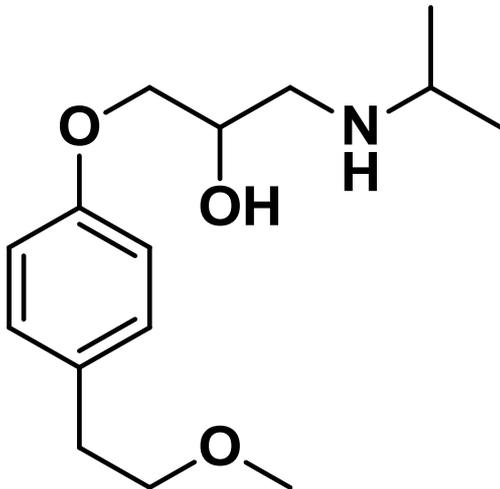
Propranololo



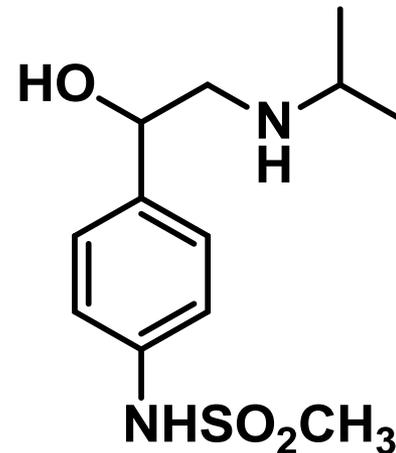
Acebutololo



Esmololo



Metoprololo

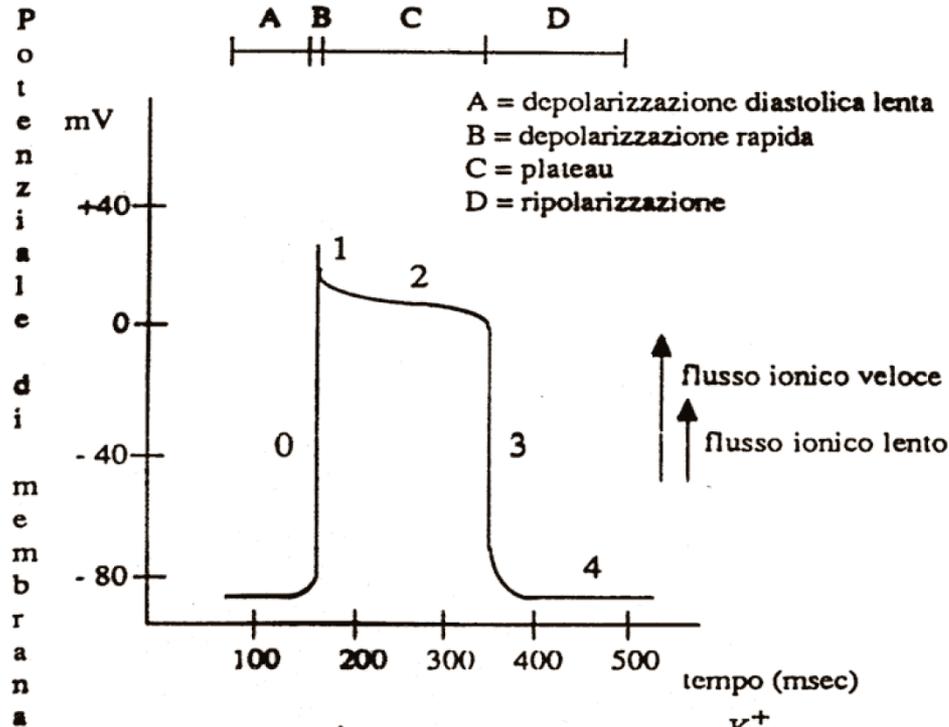


Sotalolo

Bloccante dei canali del K^+

Antiarritmici di Classe III

Bloccanti dei canali del K^+



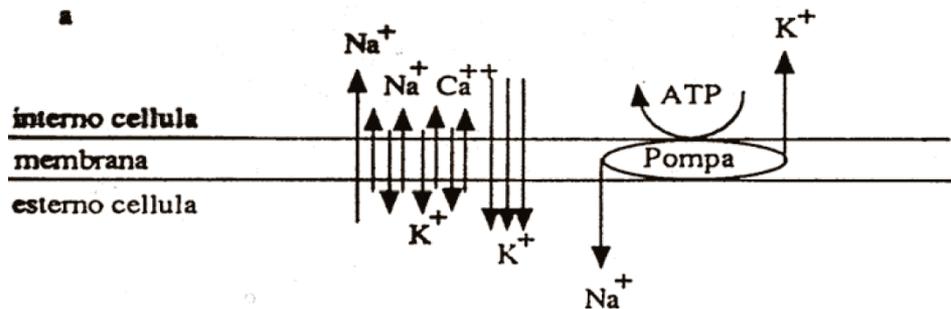
Prolungamento del tempo di tempo di ripolarizzazione



Prolungamento del **PDA** senza alterazione della velocità di conduzione

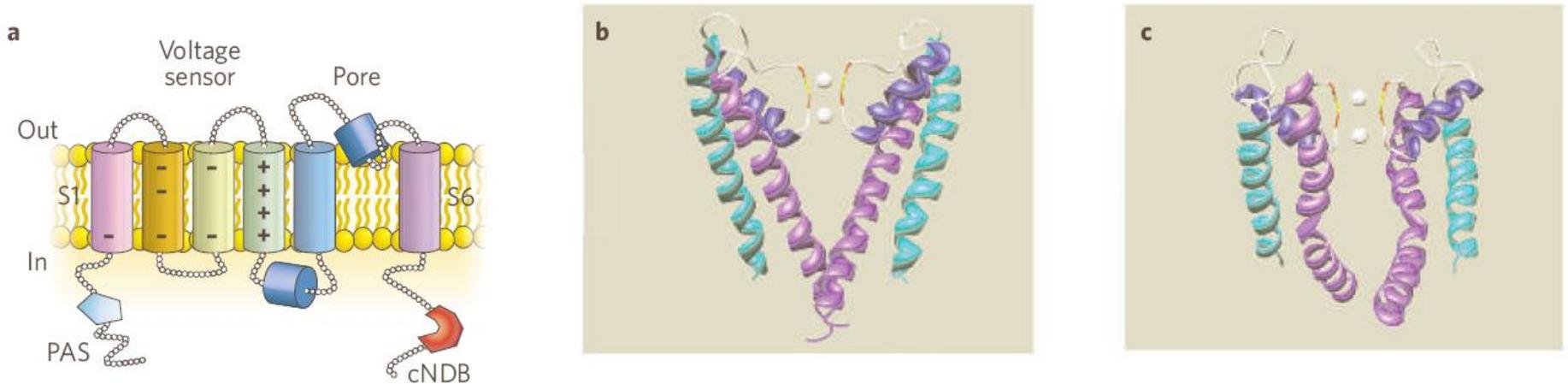


Allungamento del periodo refrattario effettivo (**PRE**)

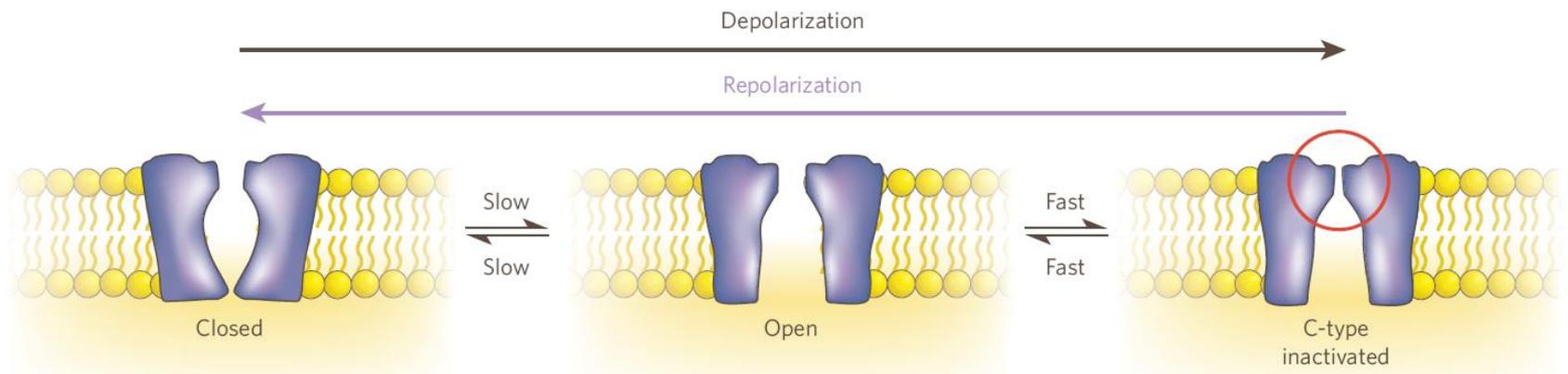


Canali del K⁺ hERG (*human Ether Related Gene*)

Coinvolti nella ripolarizzazione



Struttura del canale (a) nella forma aperta (b) e nella forma chiusa (c)

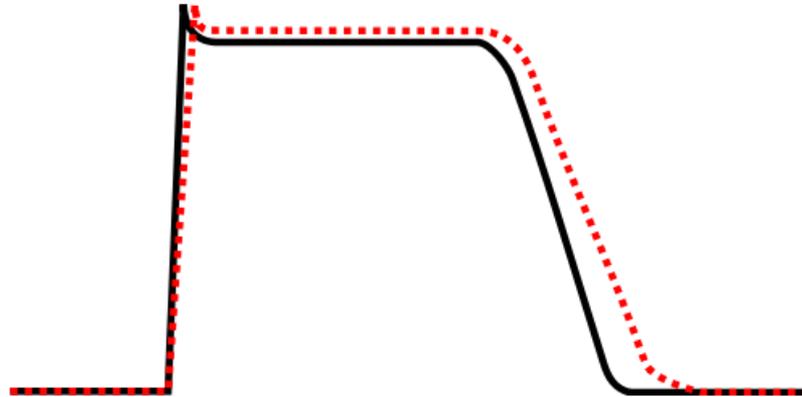


L'apertura e la chiusura del canale dipendono dal potenziale di membrana

Antiarritmici di Classe III

Bloccanti dei canali del K^+

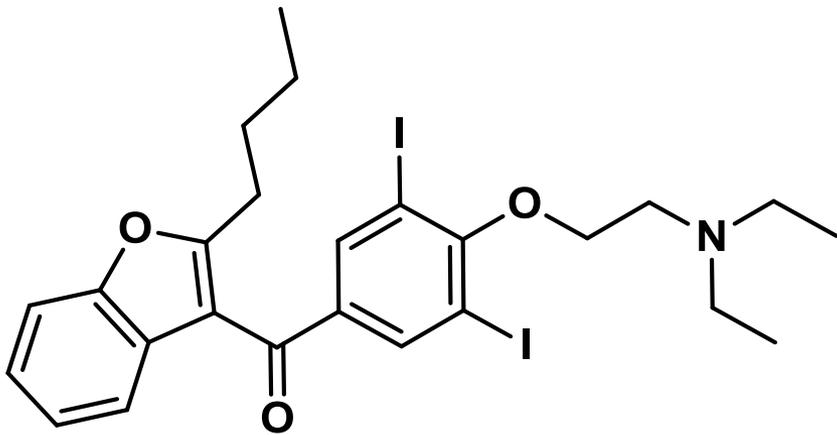
- Effetto predominante sulla corrente I_{kr}
- Possiedono effetti secondari su altri canali



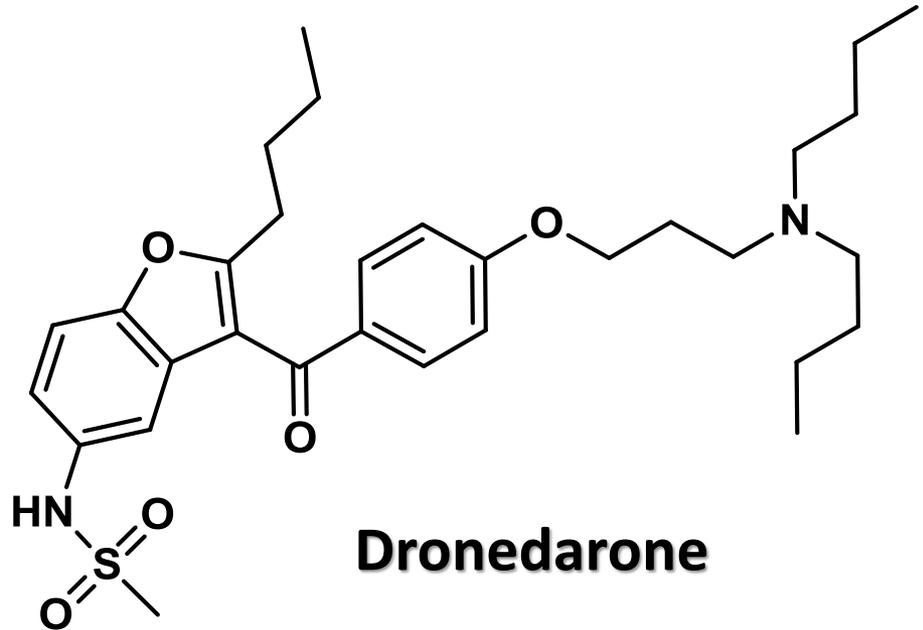
Effetto comune: prolungamento del PA e del periodo refrattario

Antiarritmici di Classe III

Bloccanti dei canali del K⁺



Amiodarone

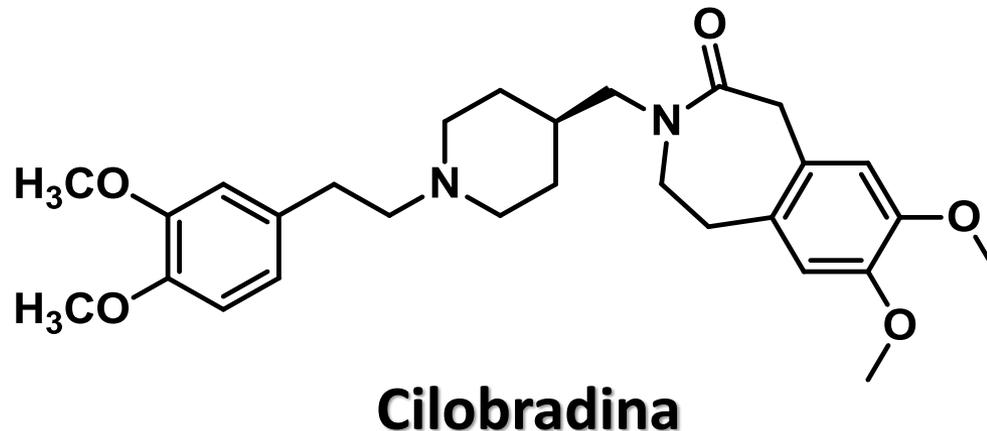
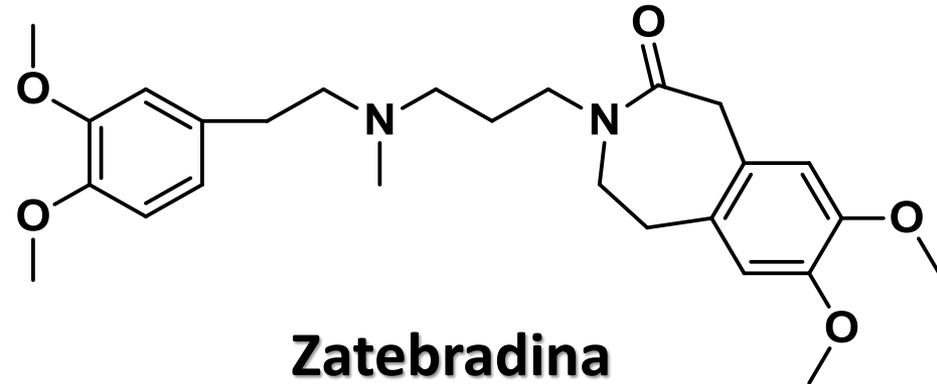
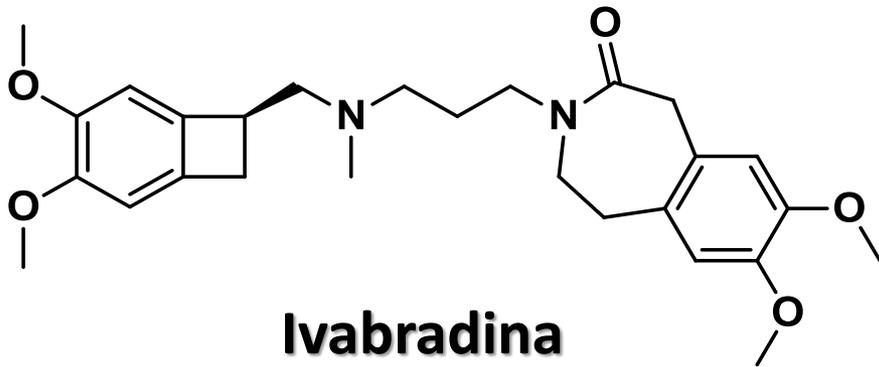


Dronedarone

- L'amiodarone presenta spiccata tossicità polmonare e tiroidea
- Il **dronedarone** (D) blocca anche i VOC del Na⁺ e i canali L-type del Ca²⁺ e ha **ridotti effetti tossici** rispetto all'amiodarone
- Utilizzo limitato in presenza di insufficienza cardiaca grave (classe IV)

Antiarritmici di Classe III

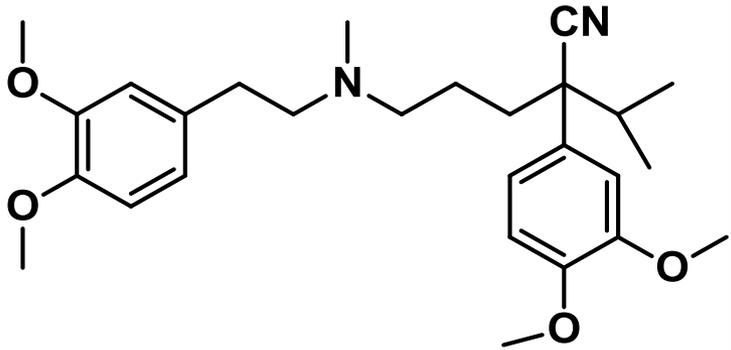
Bloccanti dei canali del K⁺



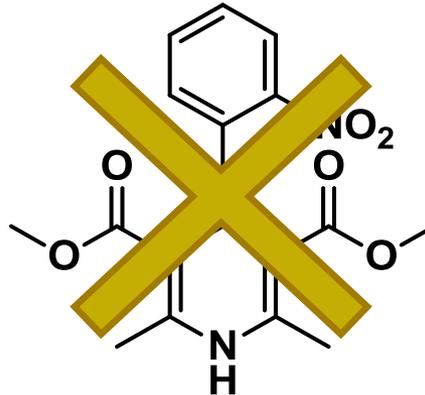
**Blocco della corrente I_f (*inward funny*) di
ripolarizzazione spontanea nel nodo SA**

Antiarritmici di Classe IV: Ca²⁺-Antagonisti

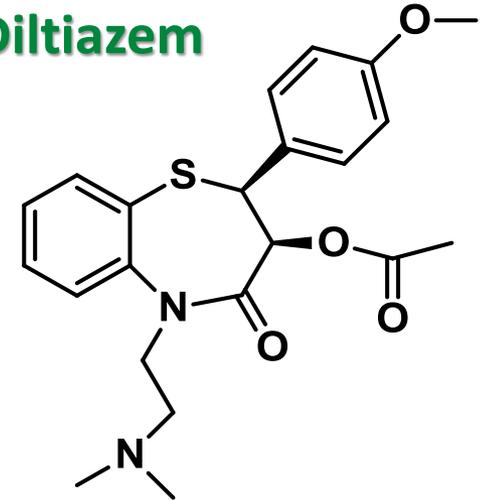
Verapamil



Nifedipina



Diltiazem



Effetti sul Ritmo Cardiaco

	Verapamil	Nifedipina	Diltiazem
<u>Conduzione nodo AV</u>	↓↓	0	↓
<u>Periodo Refrattario nodo AV</u>	↑↓	0	↑↓
<u>Intervallo PR</u>	↑	0	↑
<u>Intervallo AH</u>	↑	0	↓

↑ = Aumento

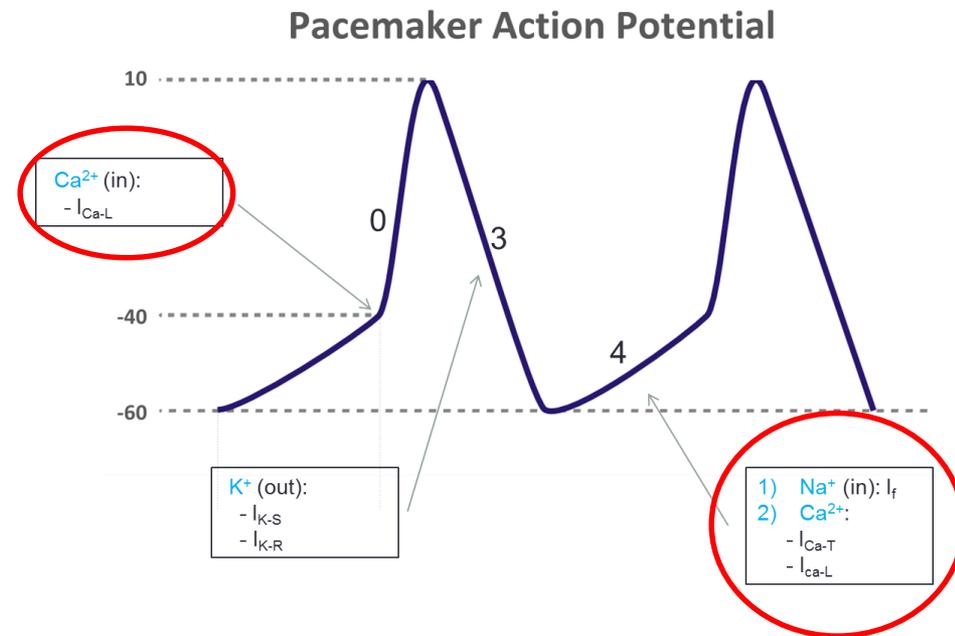
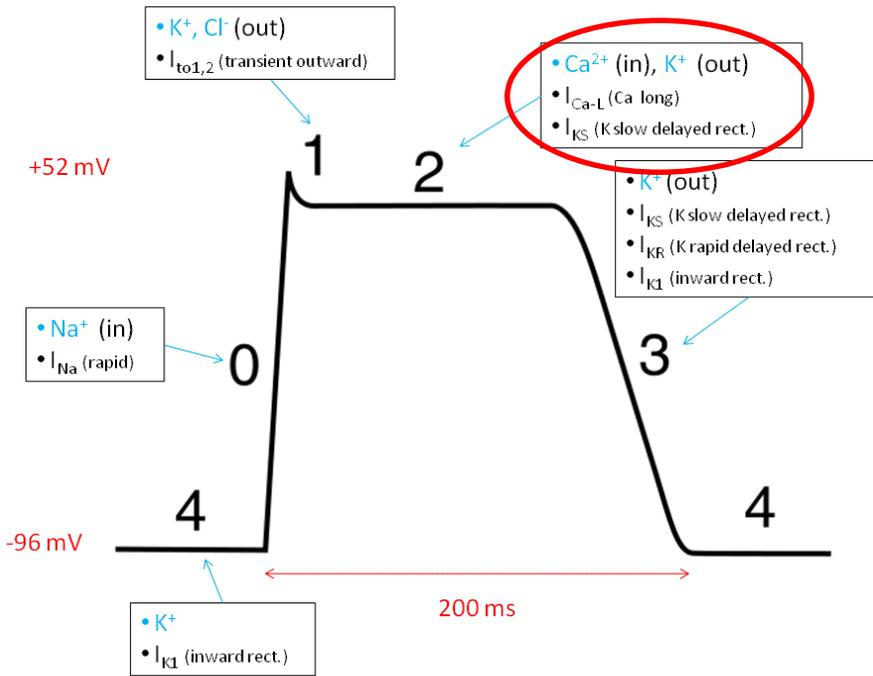
↓ = Diminuzione

↑↓ = Effetto Variabile

0 = Nessun Effetto

Antiarritmici di Classe IV

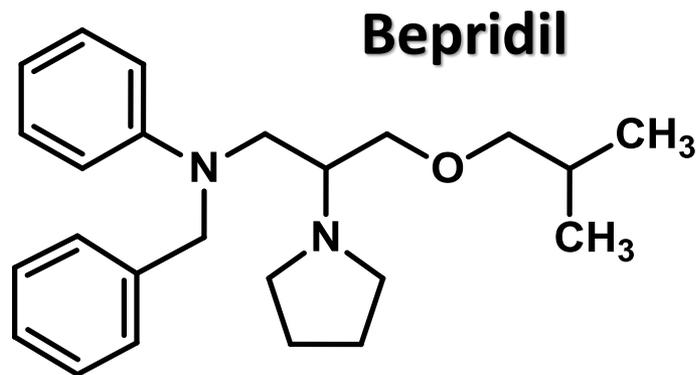
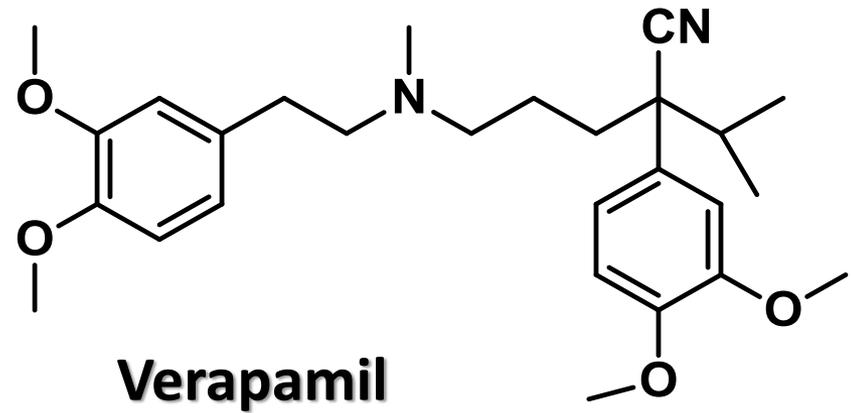
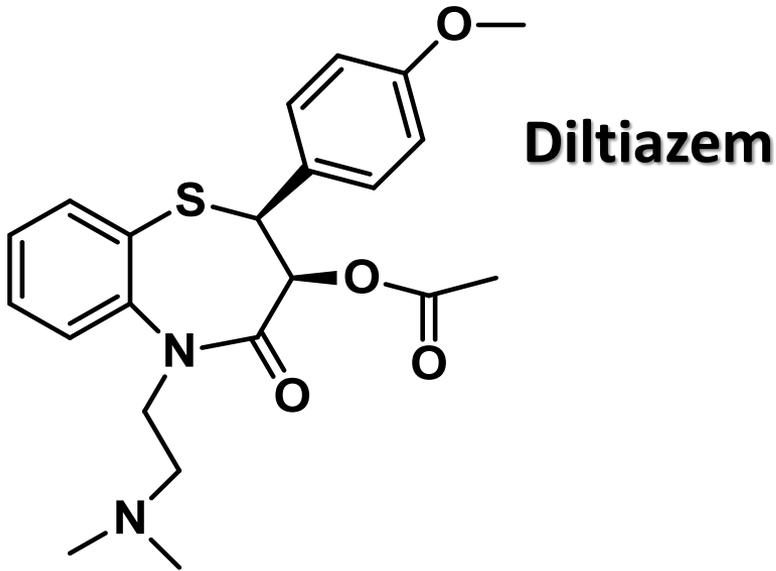
Bloccanti dei canali del Ca^{2+}



- L'effetto principale è sulla conduzione al nodo AV
- Il nodo SA è meno interessato

Antiarritmici di Classe IV

Bloccanti dei canali del Ca^{2+}



Farmaci Antitrombotici

Trombosi: formazione di trombi all'interno dei vasi sanguigni: ostacolano o impediscono la normale circolazione del sangue

Il trombo è una massa solida formata da fibrina contenente piastrine, globuli rossi e bianchi, che si forma per coagulazione del sangue all'interno di un sistema cardiovascolare

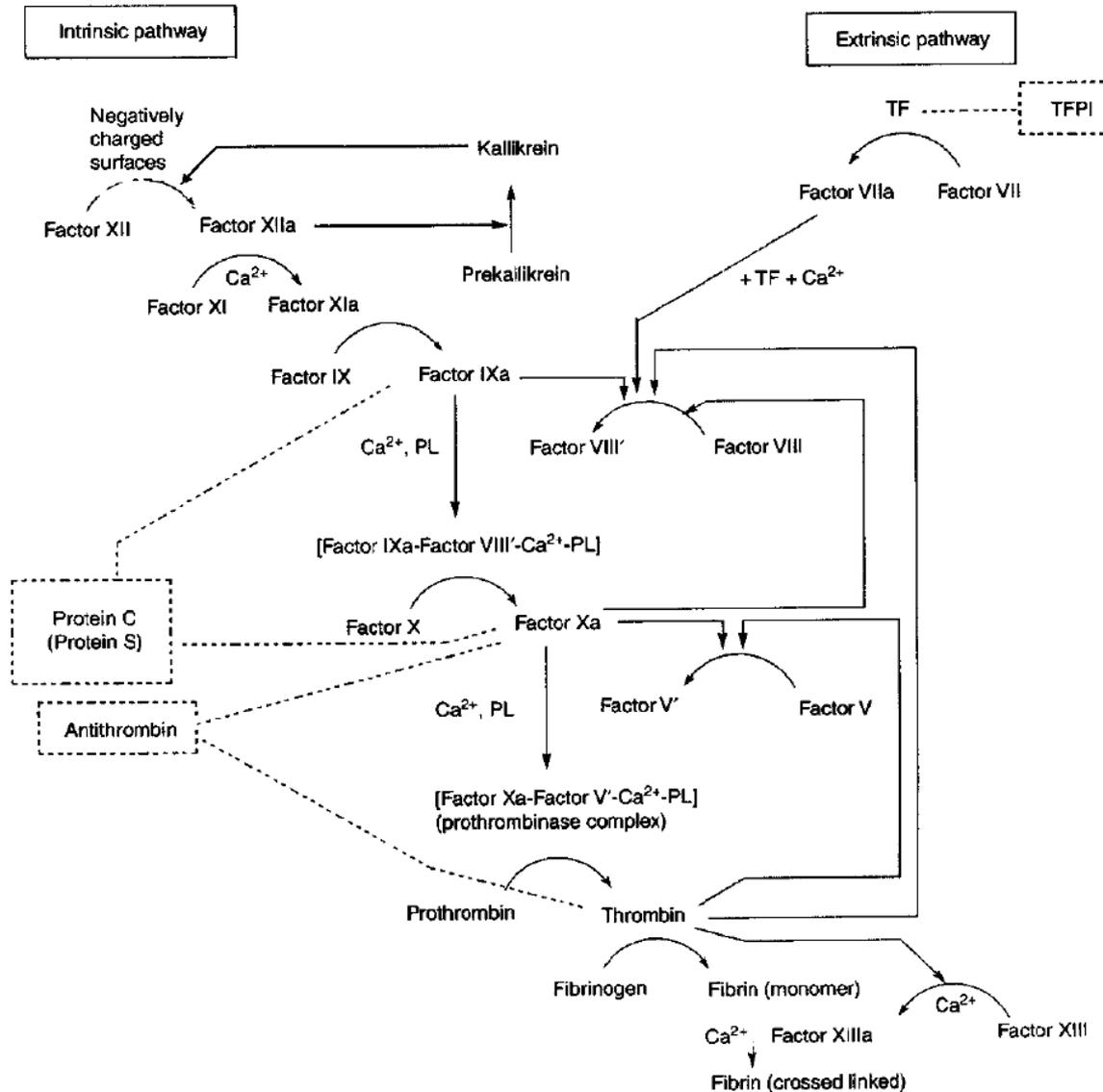
La formazione del trombo causata da:

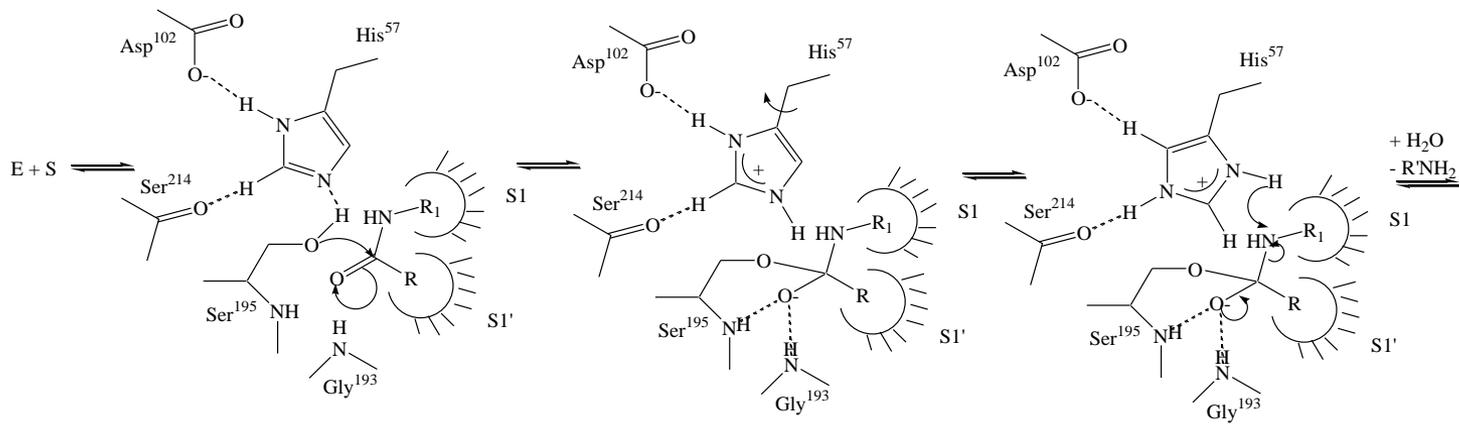
1. Disfunzioni endoteliale

2. Stasi venosa o turbolenza del flusso sanguigno

3. Ipercoagulabilità (detta anche trombofilia)
Antitrombotici moderni interferiscono con 3.

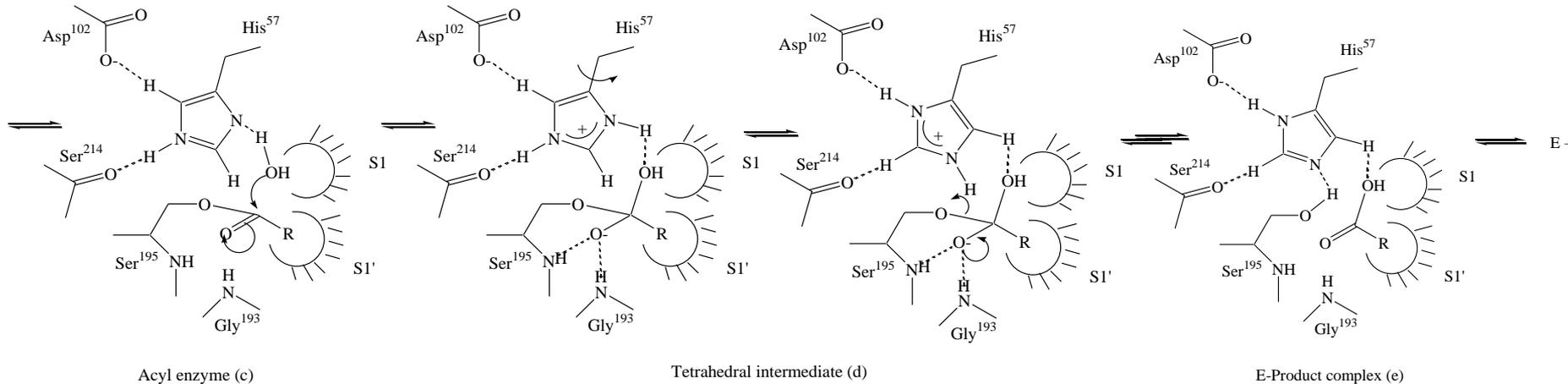
La coagulazione del sangue: proteasi coinvolte





E-S complex (a)

Tetrahedral intermediate (b)



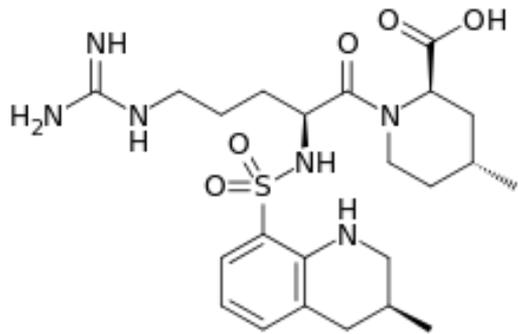
Acyl enzyme (c)

Tetrahedral intermediate (d)

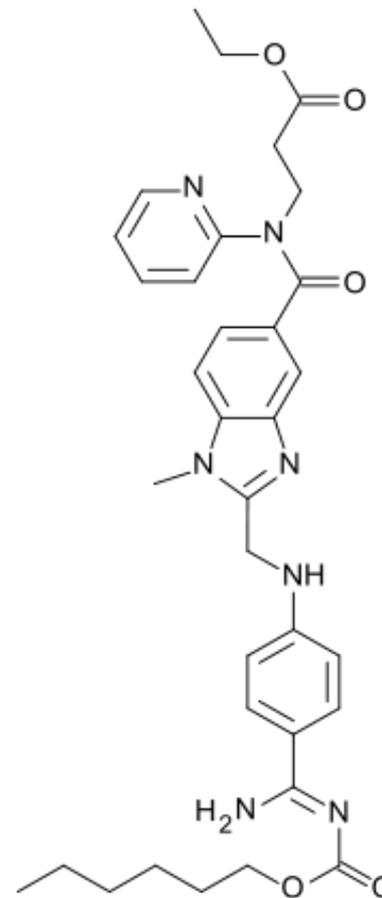
E-Product complex (e)

**Idrolisi di un peptide da parte di una serin proteasi
(tipo tripsina, trombina, ecc)**

Antitrombotici inibitori diretti della trombina (peptidomimetici e non peptidomimetici)



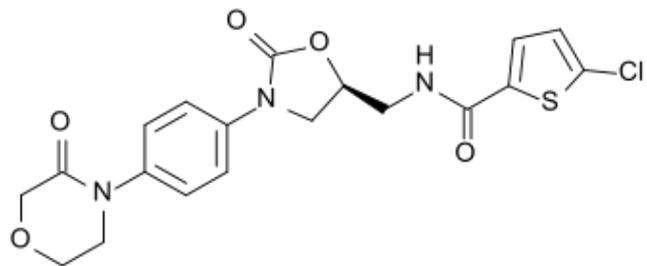
Argatroban (2002)



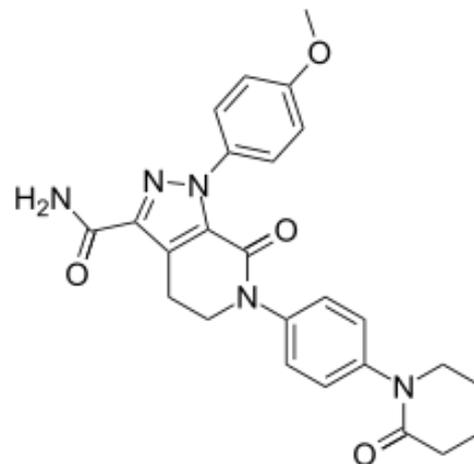
Dabigatran (2013)

Inibitori del fattore Xa e trombina, proteasi coinvolte nella coagulazione

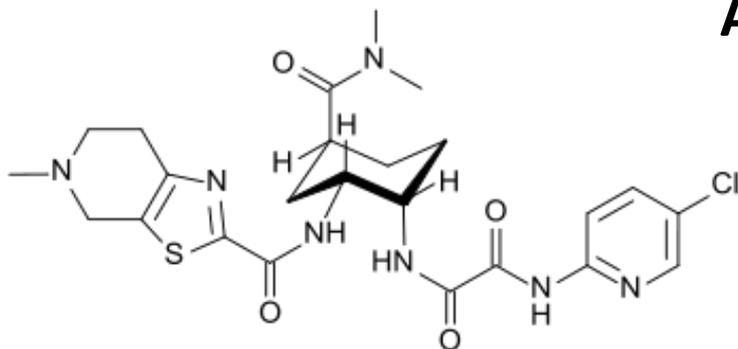
Anticoagulanti orali di ultima generazione



Rivaroxaban (2011)



Apixaban (2010)



Edoxaban (2011)