

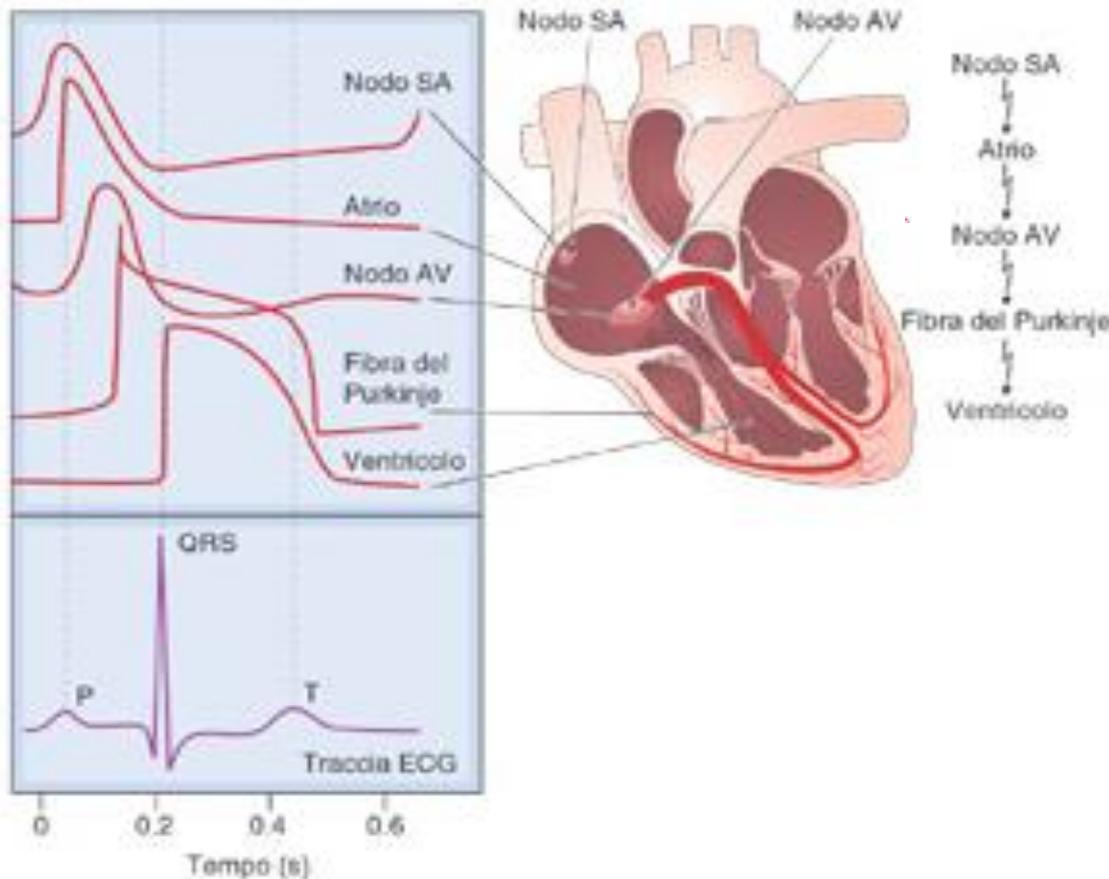
FARMACI CHE AGISCONO SUL CUORE

Farmaci antiaritmici: agiscono sulla frequenza e/o sul ritmo

Farmaci che aumentano la forza di contrazione: agiscono sulla contrazione del miocardio

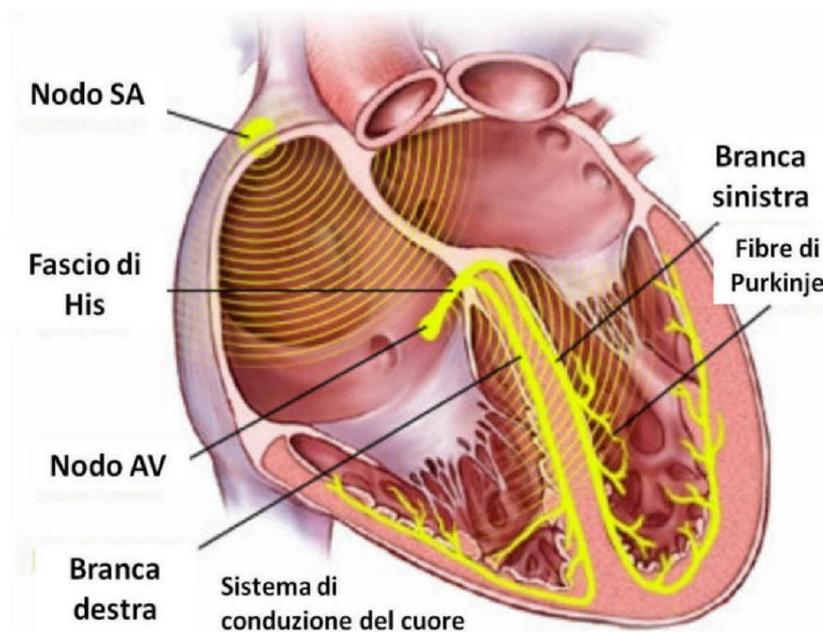
Farmaci antianginosi: agiscono sul metabolismo e sul flusso ematico

Conduzione dell'impulso attraverso il cuore



1. Nodo senoatriale nel quale si genera il normale impulso ritmico
2. Il percorso della via internodale attraverso il quale l'impulso viene condotto nel nodo A-V
3. Il nodo A-V dove l'impulso rallenta prima di invadere i ventricoli
4. Il fascio A-V che conduce l'impulso dagli atri ai ventricoli.

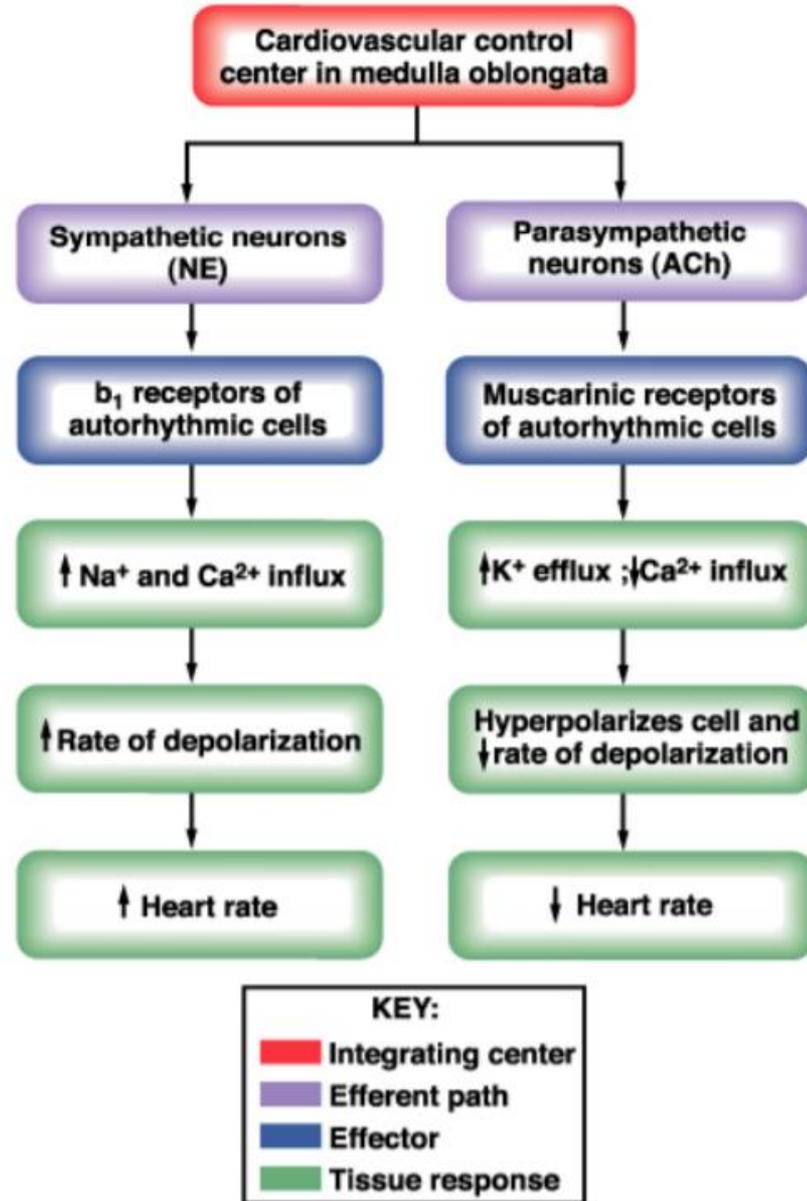
Conduzione dell'impulso attraverso il cuore



Canali lenti del calcio voltaggio dipendenti (tipo L): si attivano molto lentamente richiedono un tempo 10-20 volte più lungo richiesto per l'attivazione dei canali del Na⁺ (canali rapidi) ed essendo anche permeabili al Na⁺ vengono chiamati anche Canali Ca²⁺/Na⁺.

Caratteristiche del nodo seno-atriale (nodo S-A)

1. Auto-ritmicità (potenziale di riposo di soli -55, -60 mV, grazie a canali aperti per gli ioni sodio, più permeabile agli ioni sodio che entrano all'interno neutralizzando la negatività sino ad un valore soglia di -40 mV dove si aprono i canali lenti del calcio e del sodio)
2. Esistenza di canali rapidi per il sodio, canali lenti del calcio e del sodio e canali per il potassio
3. Fase di plateau (legata all'apertura dei canali lenti del calcio e del sodio).



Regolazione cardiaca

cronotropo	frequenza
inotropo	forza contrazione
dromotropo	velocità di conduzione
batmotropo	eccitabilità
lusitropo	rilasciamento
metabolico	consumo di ossigeno

Disturbi del ritmo cardiaco: ARITMIE

ARITMIE: anomalie della frequenza, della regolarità o del sito di insorgenza dell'impulso cardiaco o interruzione della conduzione dell'impulso tale da alterare la normale successione nell'attivazione atriale e ventricolare .

La ritmicità del cuore viene garantita da:

1. Dalla dominanza di un singolo pacemaker che scarica regolarmente ad alta frequenza
2. Dalla conduzione rapida ed uniforme attraverso le normali vie di conduzione dell'impulso
3. Dalla lunghezza ed uniforme durata del potenziale d'azione e del periodo refrattario delle fibre miocardiche

ARITMIE

Le aritmie sono spesso dovute a squilibri nell'integrazione tra le branche parasimpatiche e simpatiche del sistema nervoso autonomo, a variazioni delle concentrazioni plasmatiche di elettroliti, ad ipossiemia, ad acidosi a variazioni della concentrazione di CO_2 , ad eccessivo stiramento del tessuto cardiaco, a traumi meccanici, a condizioni patologiche cardiache (insufficienza cardiaca congestizia, miocarditi virali, farmaci, ischemia, infarto).

Classificazione sulla base:

- 1) Sito di origine dell'anomalia (atriale, giunzionale, ventricolare)
- 2) Aumento o diminuzione della frequenza (tachicardia, bradicardia, aritmia sinusale)

Esempi di aritmie:

- Blocco seno-atriale
- Blocco atrio-ventricolare
- Extrasistoli
- Tachicardia parossistica
- Fibrillazione ventricolare
- Fibrillazione atriale

FARMACI ANTIARITMICI (4 CLASSI)

Classe I: bloccano i canali al Na^+ voltaggio sensibili
(ulteriori 3 sottoclassi)

Classe II: antagonisti del rec. β -adrenergico

Classe III: prolungano il potenziale d'az.

Classe IV: calcio-antagonisti

Classe I : bloccanti dei canali al Na⁺ voltaggio sensibili

Meccanismo d'azione: legame all'unità α del canale (riduz. della velocità di depolarizzazione)

Capostipite: chinidina, divisi in tre classi: IA, IB e IC.

Classe IA: chinidina, procainamide, disopiramide, riducono la fase di depolarizzazione, prolungano l'insorgenza del potenziale d'azione e il periodo di refrattarietà.

Classe IB: riducono la fase di depolarizzazione e la velocità di conduzione

LIDOCAINA (cl Ib) si somministra per via endovenosa, viene rimossa dalla circolaz. portale (metabolismo di I passaggio epatico) emivita plas. 2 ore

Classe IC: deprimono marcatamente l'entità della fase di depolarizzazione.

FLECAINIDE (cl Ic) si somministra per via orale sopprime i foci ectopici ventricolari

Classe II: antagonisti del rec. β -adrenergico

Meccanismo d'azione: l'adrenalina può causare aritmie a causa dei suoi effetti sul potenziale pacemaker. L'iperattività del tono simpatico è un fattore patogenetico importante di diversi tipi di aritmie soprattutto delle tachicardie da impulsi di origine ectopica.

In seguito ad infarto possono comparire aritmie secondarie dovute ad tono simpatico.

Propranololo: riduce la frequenza di scarica del nodo S-A, rallenta la conduzione degli impulsi, prolunga il periodo refrattario del nodo A-V.

Riduce la mortalità dopo infarto del miocardio. Ha anche effetti simili ai farmaci di cl.I.

Eff. indesiderati: broncospasmo, effetto inotropo negativo.

Classe III: prolungano il potenziale d'az.

Meccanismo d'azione: non ancora completamente chiarito, ma implica il blocco di alcuni canali al K coinvolti nella ripolarizzazione cardiaca allungando il periodo refrattario.

Amiodarone: ha notevole capacità antiaritmica

uso limitato: emivita lunghissima (10-100 giorni), si lega ai tessuti

somministrazione: endovena nei casi di aritmie potenzialmente letali

effetti indesiderati: irritaz. cutanee da fotosensibilità, anomalie nella funzionalità tiroidea, fibrosi polmonare, disturbi neurologici e GE.

Classe IV: calcio-antagonisti

Meccanismo d'azione: Bloccano i canali al Ca-voltaggio sensibili di tipo L.
Rallentano la conduzione del nodo SA e AV, rallentamento del cuore

Derivati fenilalchilaminici e derivati benzodiazepinici

Verapamil: somministrato per via orale, emivita pl. 6-8 ore (metab. epatico di I passaggio), **preparaz. a lento rilascio**

Diltiazem: ha maggiori effetti sul rilasciamento della muscolatura liscia

GLICOSIDI CARDIOATTIVI

Estratti dalle foglie di Digitale: digossina e ouabaina (az.+ breve)

Effetti cardiaci: rallentamento del ritmo cardiaco e riduzione della velocità di conduzione attraverso il nodo seno-atriale, aumento della forza di contrazione

Effetti indesiderati: basso indice terapeutico

Effetti cardiovascolari: nell'insufficienza cardiaca congestizia la digitale provoca un effetto terapeutico che è il risultato di notevoli modificazioni emodinamiche dei pazienti: aumento della forza di contrazione miocardica, aumento della gittata cardiaca, diuresi e riduzione degli edemi, controllo delle aritmie cardiache e diminuzione della volemia, della pressione venosa, del volume e della frequenza cardiaca. La funzione più importante è certamente il miglioramento della contrattilità miocardica poiché da questo effetto primario derivano tutti gli altri.

Contrattilità miocardica: la digitale inibisce la $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPasi}$ della membrana cellulare, i sistemi di espulsione di sodio rallentano, il Na^+ si accumula, la maggiore concentrazione di Na^+ intracellulare aumenta lo scambio transmembrana tra il Na^+ intracellulare e il Ca^{2+} extracellulare (scambiatore $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$), il Calcio aumentato è più disponibile per le proteine contrattili e si instaura l'effetto inotropo positivo.

La digossina

- Somministrazione orale
- Si lega poco alle proteine plasmatiche (25%)
- Metabolizzazione epatica (nel cane più rapidamente rispetto all'uomo)
- Eliminazione per via renale (emivita lunga 36 ore ; pazienti anziani si riduce la dose)
- Utilità del dosaggio plasmatico

PIMOBENDAN

Pimobendan è un inodilatatore relativamente nuovo e unico (inotropo, vasodilatatore misto) e, al contrario della digossina o di altri farmaci inotropi, migliora l'efficienza sistolica senza aumentare il calcio intracellulare, aumenta la gittata cardiaca in uscita e riduce sia il precarico cardiaco che il carico successivo.

Il pimobendan ha effetti sia inotropi che vasodilatatori e, in cani con difetti cardiaci congestizi (CHF), tende a diminuire la frequenza cardiaca (cronotropo negativo). Le sue azioni inotrope positive sono causate sia dall'inibizione della fosfodiesterasi III che dall'incremento della sensibilizzazione delle proteine contrattili del miocardio al calcio. La contrazione cardiaca migliora senza un aumento del consumo di ossigeno del miocardio, in quanto il pimobendan non aumenta i livelli di calcio intracellulare. Anche gli effetti vasodilatatori avvengono attraverso l'inibizione PDE-III via vascolare e si verificano dilatazioni sia arteriose e che venose.

Si somministra nel cane trattamento di difetti cardiaci congestizi, causati da malattie valvolari atrioventricolari, o per cardiomiopatie dilatative

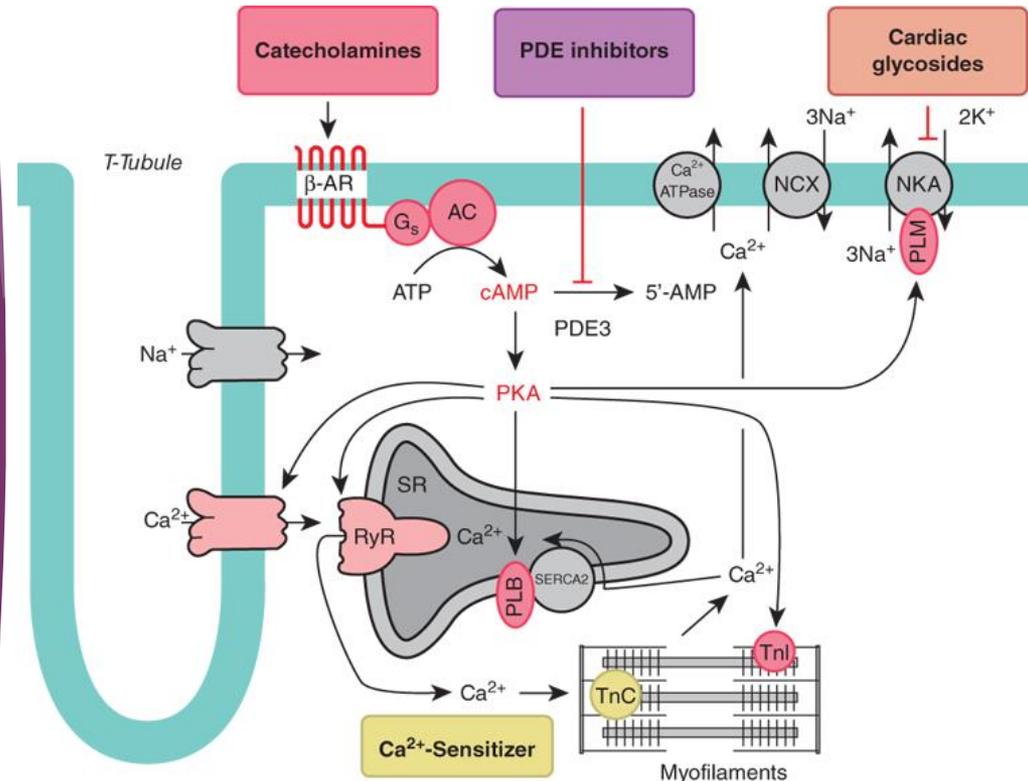
Cardiovascular Actions of cAMP-dependent PDE (type3) Inhibitors

Systemic Circulation

1. Vasodilation
2. Increased organ perfusion
3. Decreased systemic vascular resistance
4. Decreased arterial pressure

Cardiopulmonary

1. Increased contractility and heart rate
2. Increased stroke volume and ejection fraction
3. Decreased ventricular preload (secondary to increased output)
4. Decreased pulmonary capillary wedge pressure



Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.