

MasterCourse SIIA 2019
Appendice alla IX Lezione 9/11/19
Rivista e Riadattata dall'autore per

«Accademia di Alta Formazione Clinica per Medici del territorio»

Fabio Lucio Albini

- Farmaci ad uso ambulatoriale e loro modalità di influenza su:
Cronotropismo-batmotropismo-dromotropismo-inotropismo:
ivabradina, betabloccanti, amiodarone, lidocaina, propafenone
- Terapia farmacologica di
FA, extrasistolie, tachiaritmie da rientro

Cronotropismo (frequenza)-**Batmotropismo** (eccitabilità)

-**Dromotropismo** (conducibilità) -**Inotropismo** (contrattilità)

ivabradina : Crono +++ Batmo no Dromo-no **Ino-no** (*Controllo
Frequenza Sinusale in Scompensamento Cardiaco o in Angina Pectoris*)

betabloccanti (Sotalolo, Metoprololo, Bisoprololo): **Crono+++**
Batmo ++ Dromo + **Ino -** (*controllo frequenza in FA, controllo
eccitabilità in aritmie ventricolari*)

amiodarone : Crono + **Batmo +++** Dromo ++ **Ino-no** (*profilassi
delle FAP, controllo aritmie ventricolari ed extrasistolie di ogni tipo*)

lidocaina : Crono + **Batmo ++** Dromo ++ **Ino - -**
(*extrasistolie, profilassi TPSV e FAP-2 scelta*)

Propafenone: Crono no **Batmo ++** Dromo ++ **Ino - -**
(*pill on pocket in caso di ricorrenza di nuova FAP, profilassi TPSV,
extrasistolie*)

ivabradina : Crono +++ Batmo no Dromo no Ino no

Controllo della Frequenza Sinusale in Scompensato Cardiaco o in Angina Pectoris in pz con FC > 70/min: la riduce in modo selettivo per inibizione specifica della corrente pacemaker I_f nel nodo del Seno Atriale

Si può usare in associazione a beta-bloccanti, meglio se B1-selettivi

Non ha effetto inotropo negativo

Si inizia con 5 mg ogni 12 ore e si prosegue con 7.5 x2 se la FC non rimane < 60/min. Se invece scende < 50/min si titola a 2.5mg x2 (dosaggio cmq preferito da subito x grandi anziani)

Controindicazioni: Sindrome del Nodo del seno (Bradicardia/tachicardia Syndrome), BAV II°

Associazioni da evitare: antifungini, macrolidi, anti-HIV, verapamil e diltiazem.

Betabloccanti: Metoprololo, Bisoprololo...Sotalolo (sui generis): Crono+++ Batmo ++ Dromo + Ino -

controllo frequenza cardiaca in scompenso, angina e FA.

Controllo eccitabilità in extrasistolie e in aritmie ventricolari (sotalolo azione spiccata su extrasistoli ventricolari)

Effetti collaterali e controindicazioni: noti

AMIODARONE Crono + Batmo +++ Dromo ++ Ino no
(profilassi delle FAP, controllo aritmie ventricolari e delle extrasistolie di ogni tipo)

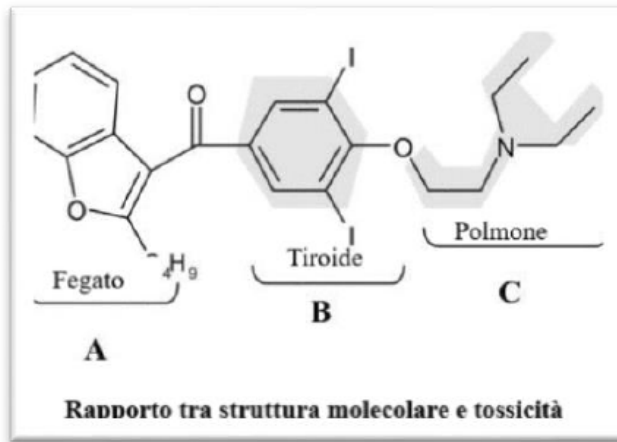
- **E' stato inizialmente classificato come antiaritmico di classe III, tuttavia esibisce caratteristiche di classe I, II e IV agendo sulle correnti del calcio, del sodio e del potassio**
- **Prima della terapia gli esami dovrebbero includere la funzione tiroidea e gli anticorpi anti-TPO, perché se elevati comportano un rischio 7 volte più alto di sviluppare distiroidismo** (frequentemente ipotiroidismo, ma più raramente anche ipertiroidismo).

AMIODARONE

- **Ha una superiore efficacia nei confronti degli altri antiaritmici con minimo effetto inotropo negativo e frequenza di effetti proaritmici molto bassa**
- **Potrebbe essere un antiaritmico ideale, ma possiede un lato oscuro: quello degli effetti collaterali multisistemici e della scarsa efficacia nella prevenzione (primaria e secondaria) della morte improvvisa**
- **Ma nella clinica ambulatoriale ci aiuta molto spesso...**

AMIODARONE

Rapporto tra struttura chimica e tossicità



A) L'epatotossicità della porzione benzofuranica dipende dalla presenza delle catene laterali in posizione 1 e/o 2 dell'anello furanico. (5)

B) In considerazione della loro somiglianza agli ormoni tiroidei, l'Amiodarone e il suo principale metabolita il MDEA possono legarsi al recettore degli ormoni tiroidei.

La dose giornaliera di amiodarone (200 mg/die) espone il paziente ad un carico iodico di circa 75 mg/die, di gran lunga superiore alla dose di iodio giornaliera consigliata da OMS (100-200 μ g). (6)

Last but not least l'Amiodarone e il DEA hanno un effetto citotossico e pro-apoptotico diretto sulle cellule follicolari della tiroide. (7)

C) L'azoto dietilmetossilico è la porzione della molecola dell'Amiodarone che esercita l'azione tossica nei confronti dei macrofagi alveolari. Il massimo degli effetti tossici sperimentali si ottiene con le molecole (Amiodarone, MDEA e DDEA) caratterizzate dal gruppo dietilmetossilico, mentre i metaboliti successivi dealchilati e deaminati, perdono rapidamente gli effetti nocivi nei confronti dei macrofagi alveolari. (8)

AMIODARONE

Aritmie ventricolari

L'Amiodarone è il farmaco di scelta per il trattamento di TV emodinamicamente instabili refrattarie ad altri agenti antiaritmici.

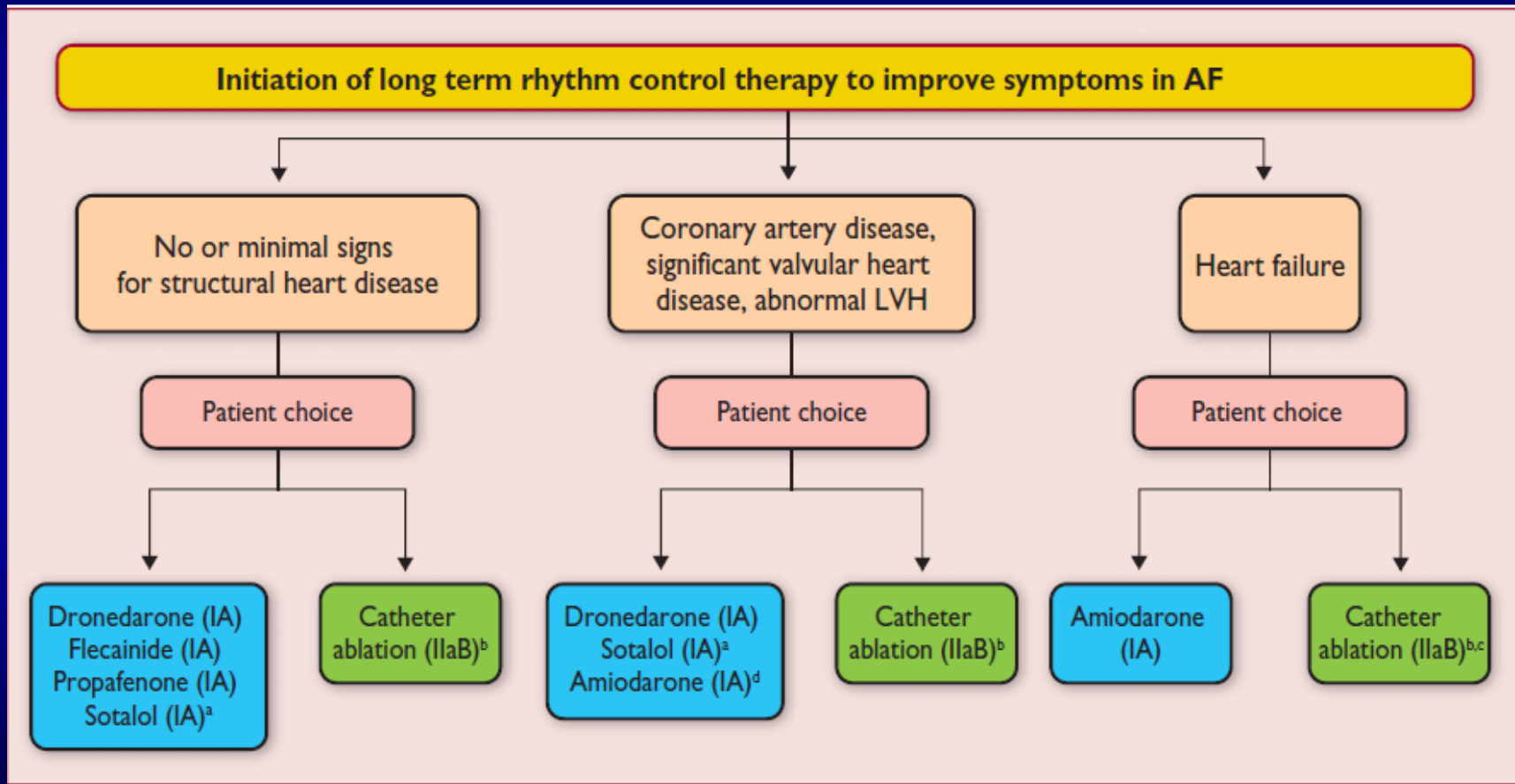
Protocollo per la soppressione acuta della TV: 150 mg in 10 minuti, seguiti da 1 mg / min per 6 ore, quindi 0,5 mg / min per 18 ore; la dose di mantenimento è 0,5 mg / min.

In confronto con la terapia beta bloccante, l'Amiodarone riduce significativamente le ricorrenze aritmiche/le terapie AICD appropriate (profilassi secondaria) **durante il primo anno di terapia.**

Tuttavia, nella profilassi secondaria, **l'uso a lungo termine dell'Amiodarone** è associato ad alti tassi di ricorrenze aritmiche e gravi effetti collaterali che possono aumentare la mortalità rispetto al placebo, limitandone l'uso in attesa di soluzioni terapeutiche interventistiche (ablazione) che attualmente devono essere considerate l'obiettivo terapeutico.

La terapia con Amiodarone può essere presa in considerazione come primo step nel trattamento dopo uno *storm* aritmico in un portatore di AICD in alternativa all'ablazione transcatetere, non più differibile in caso di recidiva.

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS



2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

Drug	Dose	Main contra-indications and precautions	Warning signs warranting discontinuation	AV nodal slowing	Suggested ECG monitoring during initiation
Amiodarone	600 mg in divided doses for 4 weeks, 400 mg for 4 weeks, then 200 mg once daily	Caution when using concomitant therapy with QT-prolonging drugs and in patients with SAN or AV node and conduction disease. The dose of VKAs and of digitalis should be reduced. Increased risk of myopathy with statins. Caution in patients with pre-existing liver disease.	QT prolongation >500 ms	10–12 bpm in AF	Baseline, 1 week, 4 weeks
Dronedarone	400 mg twice daily	Contra-indicated in NYHA Class III or IV or unstable heart failure, during concomitant therapy with QT-prolonging drugs, or powerful CYP3A4 inhibitors (e.g. verapamil, diltiazem, azole antifungal agents), and when CrCl <30 ml/min. The dose of digitalis, beta-blockers, and of some statins should be reduced. Elevations in serum creatinine of 0.1–0.2 mg/dL are common and do not reflect a decline in renal function. Caution in patients with pre-existing liver disease.	QT prolongation >500 ms	10–12 bpm in AF	Baseline, 1 week, 4 weeks

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

Flecainide	100–150 mg twice daily	Contra-indicated if CrCl <50 mg/mL, liver disease, IHD or reduced LV ejection fraction. Caution in the presence of SAN or AV node or conduction disease.	QRS duration increases >25% above baseline	None	Baseline, day 1, day 2–3
Flecainide slow release	200 mg once daily	CYP2D6 inhibitors (e.g. fluoxetine or tricyclic antidepressants) increase plasma concentration.			
Propafenone	150–300 mg three times daily	Contra-indicated in IHD or reduced LV ejection fraction. Caution in the presence of SAN or AV node and conduction disease, renal or liver impairment, and asthma.	QRS duration increase >25% above baseline	Slight	Baseline, day 1, day 2–3
Propafenone SR	225–425 mg twice daily	Increases concentration of digitalis and warfarin.			
d,l sotalol	80–160 mg twice daily	Contra-indicated in the presence of significant LV hypertrophy, systolic heart failure, asthma, pre-existing QT prolongation, hypokalaemia, CrCl <50 mg/mL. Moderate renal dysfunction requires careful adaptation of dose.	QT interval >500 ms, QT prolongation by >60 ms upon therapy initiation	Similar to high dose blockers	Baseline, day 1, day 2–3

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

Anti-arrhythmic drugs for the long-term maintenance of sinus rhythm/prevention of recurrent AF		
The choice of AAD needs to be carefully evaluated, taking into account the presence of comorbidities, cardiovascular risk and potential for serious proarrhythmia, extracardiac toxic effects, patient preferences, and symptom burden.	I	A
Dronedarone, flecainide, propafenone, or sotalol are recommended for prevention of recurrent symptomatic AF in patients with normal left ventricular function and without pathological left ventricular hypertrophy.	I	A
Dronedarone is recommended for prevention of recurrent symptomatic AF in patients with stable coronary artery disease, and without heart failure.	I	A
Amiodarone is recommended for prevention of recurrent symptomatic AF in patients with heart failure.	I	B

Amiodarone- Interazioni

- Farmaci che prolungano il QT (fluorchinoloni carbamazepina...)
- IMAO
- Digitale
- Dabigatran
- Warfarin, fenitoina (modificare dosaggi di warfarin)
- Statine (rischio di tossicità muscolare con simva-atorva e lovastatina)
- Ciclosporina (adattare il dosaggio di ciclosporina)
- Tacrolimus, sildenafil, lidocaina, midazolam, colchicina
- Evitare succo di pompelmo
- Alcuni antivirali anti HCV (sofosbuvir, daclatasvir.....)

Amiodarone Raccomandazioni

- Dopo che si inizia la terapia il TSH-reflex va dosato almeno ogni 6 mesi longlife
- L'uso va prontamente interrotto se compare ipertiroidismo
- Se compare invece ipotiroidismo e il farmaco protegge bene dalle recidive di FAP, si può continuare ad utilizzarlo integrando con opportuni supplementi di ormone tiroideo fino a normalizzazione permanente del TSH
- A dosaggi non superiori a 200 mg/die i depositi corneali e i casi di fibrosi polmonare sono abbastanza rari
- Lo schema "5 giorni su 7" (saltare la domenica) permette un buon controllo sulle aritmie e scarsissima incidenza di effetti oculari/polmonari. In pz molto anziani o sottopeso una dose di 100 mg /die può essere considerata

Flecainide: Crono + Batmo ++ Dromo +
Ino - -

profilassi TPSV e FAP(2 scelta), Controllo extrasistolie

*Fleiderina o Frequil 100-150-200 mg in monosomministrazione
Dosaggio normale 150/die 200/die obesi 100/die sottopeso*

Indicazioni

- **TPSV (rientro nodale e atrio-ventricolare)**
- **FA/Flutter atriale parossistico**
- TV sostenuta (terapia da iniziare in ospedale durante il ricovero)

Flecainide- Controindicazioni

- **Scompenso cardiaco, disfunzione ventricolare, pregresso IMA (anche con aritmie ventricolari isolate o non sostenute asintomatiche)**
- **Accertata Sindrome di Brugada**
- **Disfunzione del nodo del seno, BAV di secondo grado o superiore, blocco di branca o blocco distale**

Flecainide- Interazioni

- **Antiarritmici di classe III (amiodarone)**
- **Antiarritmici di classe IV (verapamil)**
- **Inibitori di CYP2D6 (alcuni antiistaminici anche H2, neurolettici, antidepressivi) o induttori (carbamazepina, fenobarbital)**
- **Antivirali (HIV)**
- **Antipsicotici (clozapina)**
- **Antimalarici (chinidina cloroquina)**
- **Farmaci per la disassuefazione dal fumo (bupropione)**

Propafenone: Crono - Batmo ++ Dromo ++

Ino - - « pill on pocket» (dose estemporanea) in caso di ricorrenza di nuova FAP, profilassi TPSV, controllo extrasistolie

Rytmonorm 325mg o 425 mg a Rilascio Prolungato: 1 c bis in die 425 x2 Adulti sovrappeso. 325 x2 tutti gli altri.

Grandi anziani (non retard) 150x2 o 150x3 (non retard)

Controindicato con:

- **Scompenso** anche II Classe o riduzione contrattilità VS
- **Warfarin** (adattare il dosaggio)
- **Ritonavir** (controindicazione)
- **Fluoxetina e paroxetina e tegretol** (possono alterare i livelli plasmatici di propafenone + contribuiscono all'allungamento dell'intervallo Q-T)

Alcune sottolineature su LA FIBRILLAZIONE ATRIALE

- La FA è spessissimo epifenomeno di un'ipertensione di lunga durata, specie quando associata a IVS e/o a dilatazione AS
- Una terapia ottimale e long-term della PA (che comprenda farmaci attivi sul RAAS) è la miglior garanzia per il mantenimento del RS ripristinato (spontaneamente o con cardioversione)
- Come il pz può accorgersi di una nuova ricorrenza di FAP? sintomi + automisurazione con FC elevata e PA bassa, spia di battito irregolare accesa sul device
- Cosa fare subito? Se il pz è affidabile, senza dispnea o dolore precordiale e senza precedenti episodi di scompenso, può assumere subito una dose di Propafenone (300 mg). Se l'aritmia non regredisce entro 2 ore praticarsi dose di eparina a dosaggio anticoagulante (8000 u o in base al peso) e recarsi in PS.
- Per prevenire le ricorrenze di FA la terapia più efficace è con Amiodarone, quando non controindicazioni tiroidee

Alcune sottolineature su LA FIBRILLAZIONE ATRIALE

- Di seconda scelta nella profilassi delle FA: Lidocaina long-acting 150 o 200 mg ogni 24 h o Propafenone retard ogni 12 ore, prestando attenzione a durata QRS, durata Q-T e ad interazioni con farmaci già in uso. Di terza scelta i Beta-bloccanti
- Nei casi con frequenti recidive nonostante già Ablazione eseguita o quando la medesima non possa essere effettuata (estrema atriomegalia...) ci si deve accontentare di rimanere con l'aritmia ma mantenendo una FC accettabile (60-80 /min) ed un anticoagulante perpetuo: farmaci ideali sono i beta-bloccanti oppure la digitale (lanoxin 125 o 250 secondo il peso e la creatinina) quando i primi sono controindicati
- Per impostare un NAO (NOAC) è necessario disporre di un ECG, di un ecocardio (per escludere valvulopatie e trombi atriali), di un emocromo con creatinina ed elettroliti. Se tutto OK potete shiftare dall'eparina al NOAC fornendo voi i campioni per inizio terapia....

Tachiaritmie da rientro

- La terapia d'elezione è l'ablazione
- Quando non fattibile e non efficace lasciate impostare la terapia all'aritmologo...
- Ma tenete sempre sotto controllo gli eventuali effetti collaterali dei singoli anti-aritmici, anche se prescritti da altri!

Extrasistolie

- **Atriali** : quando molto frequenti ($> 10\%$) o associate in run di tachicardia atriale-sostenuta possono costituire un stato prefibrillatorio. 1)Controllo TSH, elettroliti. 2)Normalizzazione pressoria + verifica ecocardio x camere atriali e valvole. 3)Terapia: la stessa usata per la prevenzione delle FAP
- **Ventricolari**: se frequenti (meno del 10%) ma monofocali, non precoci e se PA-MVS-valvole-tiroide-elettroliti NORMALI si può non dare terapia antiaritmica (al limite solo beta-bloccanti se fastidiose*). Se molto frequenti ($>10\%$) o soprattutto se multifocali o precoci o in brevi run, far decidere terapia all'aritmologo(**). Ricordare che nelle forme non gravi i farmaci più utilizzati sono amiodarone e sotalolo (raramente altri betabloccanti). Ablazione funziona bene attualmente

Anche qui tenete voi stessi sotto controllo gli eventuali effetti collaterali dei singoli anti-aritmici! (qrs, q-t, elettroliti, tsh...)