XXIV GIORNATE CARDIOLOGICHE TORINESI

20-22 Ottobre 2011

ADVANCES IN CARDIOVASCULAR ARRHYTHMIAS AND GREAT INNOVATION IN CARDIOLOGY

Fibrillazione Atriale e Aritmie

NUOVI FARMACI: QUALI E A QUALI PAZIENTI

Daniela Cestino
S.C. Farmacia
AOU "San Giovanni Battista" - Torino

La fibrillazione atriale è l’aritmia cardiaca di piu’ frequente riscontro nella pratica clinica rappresentando la principale causa di ricovero ospedaliero per aritmie

La prevalenza della fibrillazione atriale nella popolazione generale viene ad essere riportata a seconda degli studi tra lo 0,5 e l'1%.
Bassa prevalenza nei soggetti giovani che aumenta progressivamente con l'avanzare dell'eta‘

70% dei pazienti affetti da fibrillazione atriale ha piu' di 65 anni con un'eta' mediana di 75 anni e prevalenza maggiore negli uomini che nelle donne in tutte le fasce di eta‘

Tale prevalenza sembrerebbe essere in rapido aumento dato l'invecchiamento della popolazione e il numero di soggetti con eta' superiore ai 65 anni

Fibrillazione Atriale

La fibrillazione atriale e' un'aritmia cardiaca sopraventricolare caratterizzata da una irregolarita' dell'attivazione elettrica degli atri con conseguente deterioramento della funzione meccanica atriale.

In presenza di tale anomalia, le normali contrazioni atriali vengono sostituite da movimenti caotici, completamente inefficaci ai fini della propulsione del sangue.
Il battito cardiaco diviene completamente irregolare.

Fibrillazione atriale di nuova insorgenza: comprede le forme che sono documentate per la prima volta indipendentemente dalla presenza di sintomi, dall'eventuale riconversione spontanea a ritmo sinusale, dalla durata dell'episodio o da eventuali precedenti episodi non documentati

Fibrillazione atriale ricorrente: comprende qualsiasi forma di recidiva di fibrillazione atriale

Fibrillazione atriale parossistica: si interrompe spontaneamente entro 7 giorni, per lo più entro 24-48 ore

Fibrillazione atriale persistente:

l'aritmia indipendentemente dalla sua durata non si interrompe spontaneamente ma solo con interventi terapeutici, (farmacologici od elettrici) generalmente di durata superiore a 7 giorni

Fibrillazione atriale persistente di lunga durata: comprende le forme che durano piu' di un anno

Fibrillazione atriale permanente o cronica: forma nella quale non sono stati eseguiti tentativi di cardioversione o non hanno avuto successo per mancato ripristino del ritmo sinusale o per immediata recidiva o non si ritengano indicati ulteriori tentativi di cardioversione ,a causa di un significativo aumento del rischio di complicazioni cardiovascolari e di una riduzione della sopravvivenza a distanza.

RIDUZIONE DELLA QUALITA' DI VITA

- STATO DI SALUTE GENRALE
- CONDIZIONI FISICHE
- VITALITA'
- FUNZIONI EMOTIVE
- RUOLO SOCIALE
- DOLORE FISICO
- STATO MENTALE

AUMENTO DELLA MORTALITA' PER CAUSE CARDIOVASCOLARI

MAGGIORE INCIDENZA DI COMPLICANZE TROMBOEMBOLICHE

POSSIBILE COMPARSA DI TACHICARDIOMIOPATIA

IMPATTO ECONOMICO

-COSTO INIZIALE IN FASE DI DIAGNOSI

-COSTO DELLA GESTIONE CRONICA DEI PAZIENTI (MONITORAGGIO TAO E PROFILASSI FARMACOLOGICA DELLE RECIDIVE

-OSPEDALIZZAZIONI

-PROCEDURE INTERVENTISTICHE

TRATTAMENTO

TENTATIVO DI RIPRISTINO DEL RITMO SINUSALE

CARDIOVERSIONE CVE

TERAPIA FARMACOLOGICA CON FARMACI ANTIARITMICI

il ristagno di sangue nelle camere atriali "paralizzate" dall'aritmia, favorisce la formazione di coaguli all'interno del cuore ed il rischio di fenomeni embolici

PREVENZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO

RACCOMANDAZIONI PER LA CARDIOVERSIONE FARMACOLOGICA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

	Classe di raccomandazione	Livello di evidenza
• FA di recente insorgenza (<48h), in alternativa a cardioversione elettrica	I	C
• FA con compromissione emodinamica o sintomi mal tollerati	IIb	C
• FA di durata >48h in paziente in appropriata terapia anticoagulante orale	IIb	C
• Autosomministrazione di propafenone e flecainide (strategia "pill-in-the-pocket") in pazienti con episodi infrequenti e ricorrenti di FA senza o con lieve cardiopatia nei quali il trattamento proposto sia risultato efficace e sicuro in ambito ospedaliero	IIa	B

C01B ANTIARITMICI CLASSE I E III

C01BA ANTIARIMICI CLASSE IA

CHINIDINA →
PROCAINAMIDE →
DISOPIRAMIDE →
DIIDROCHINIDINA →

PROCAINAMIDE IM
RITMODAN 100MG/ RITMODAN RETARD
IDROCHINIDINA 150MG - 250MG

C01BC ANTIARIMICI CLASSE IC

PROPAFENONE →
FLECAINIDE →

RYTMONORM/PROPAFENONE/CARDIOFENONE /NORMARIT CPR/F
ALMARYTM/FLEICANIDE CPR/F

C01BD ANTIARIMICI CLASSE III

AMIODARONE →
IBUTILIDE →
DRONEDARONE →

AMIODAR/AMIODARONE/CORDARONE CPR F
CORVERT F
MULTAQ CPR

CLASSE II C07AA BETABLOCCANTI NON SELETTIVI

SOTALOLO → RYTMOBETA/SOTALOLO/SOTALEX CPR

CLASSE IV C08DA CALCIOANTAGONISTI

VERAPAMIL → ISOPTIN VERAPAMIL CARDINORM

QUESTE ULTIME DUE CLASSI DI FARMACI NON PRESENTANO I PRESUPPOSTI D'AZIONE ELETTROFISIOLOGICI PER INTERROMPERE LA FIBRILLAZIONE ATRIALE HANNO SCARSA EFFICACIA NEL RIPRISTINO DEL RITMO SINUSALE MA SONO UTILI NEL CONTROLLO DELLA RISPOSTA VENTRICOLARE MEDIA

ANTIARITMICI CLASSE I

Agiscono sulle membrane delle cellule nervose e miocardiche rallentando la conduzione degli impulsi elettrici
Bloccanti i canali del sodio

Velocita' massima di depolarizzazione senza modificare il potenziale di riposo

La soglia di eccitabilita'

Prolungano il periodo refrattario :
Diminuisce la velocita' di conduzione

ANTIARITMICI CLASSE III

Inducono un prolungamento della durata del potenziale di azione (prolungamento del periodo refrattario)
Bloccanti i canali del potassio

ANTIARITMICI CLASSE II

Sono beta-bloccanti che influenzano il ruolo del sistema nervoso simpatico nella genesi di alcune aritmie cardiache (diminuzione dell'automatismo di origine neurologica e diminuzione della velocita'di conduzione)

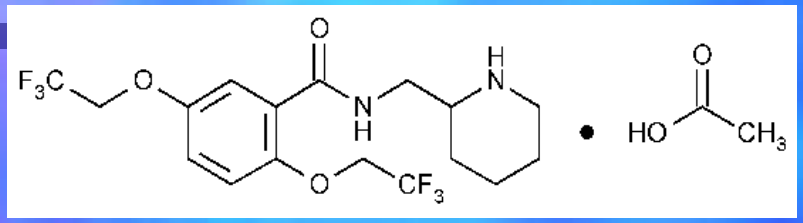
ANTIARITMICI CLASSE IV

Farmaci capaci di inibire selettivamente la corrente lenta del calcio (calcio-antagonisti)

	Classe di raccomandazione	Livello di evidenza
FA DI DURATA <48h		
Pazienti senza cardiopatia strutturale o con lieve cardiopatia		
Flecainide	I	A
Propafenone	I	A
Ibutilide	I	A
Amiodarone	IIa	A
Pazienti con cardiopatia		
Ibutilide	IIa	A
Amiodarone	IIa	A
FA DI DURATA >48h		
Pazienti senza cardiopatia strutturale o con lieve cardiopatia		
Flecainide	IIa	A
Propafenone	IIa	A
Ibutilide	IIa	A
Amiodarone	IIa	A
Pazienti con cardiopatia		
Ibutilide	IIa	A
Amiodarone	IIa	A

FARMACI DI SICURA EFFICACIA

FLECAINIDE



100MG COMPRESSE
150MG/15ML FIALE EV

è indicato, in pazienti senza patologia cardiaca di tipo organico, nelle tachicardie sopraventricolari parossistiche incluse la tachicardia da rientro nodale atrioventricolare, la tachicardia da rientro atrioventricolare, altre tachicardie sopraventricolari di meccanismo non specificato associate a sintomi disabilitanti, e la fibrillazione/flutter atriale parossistica associata a sintomi disabilitanti è anche indicata per il trattamento di aritmie ipercinetiche ventricolari quali la tachicardia ventricolare sostenuta. Nei pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta, il trattamento con flecainide deve essere iniziato in ospedale e seguito dal medico specialista che periodicamente valuterà con metodiche specifiche l'efficacia del trattamento a lungo termine. (RCP)

FLECAINIDE

→ EV 2mg/kg in10/20min
Dose max 150mg

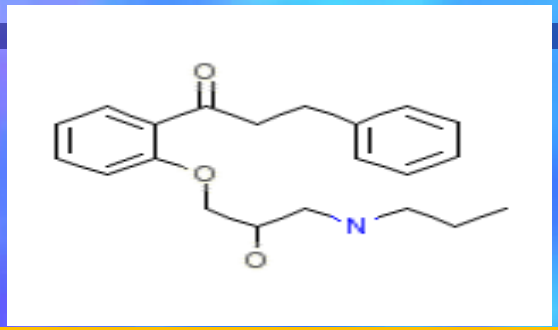
→ OS dose unica 200-300mg

Somministrata per EV la % di cardioversione di una FA di recente insorgenza è del 57%/78%
Per via orale alla dose di carico di 300mg l'efficacia e' simile ma l'azione e' piu' lenta a comparire (55vs 110min)

Il farmaco puo' essere utilizzato al di fuori dell'ospedale per il ripristino del ritmo sinusale quando l'efficacia e la sicurezza per via orale sono stati precedentemente testati in ambito ospedaliero

FARMACI DI SICURA EFFICACIA

PROPAFENONE



→ 150/300 MG COMPRESSE

→ 325/425 MG COMPRESSE RP

OS 450/600MG DOSE UNICA

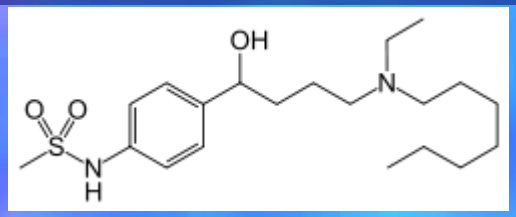
→ 70MG/20ML FIALE EV 2MG/KG IN 10-20 MIN MAX 150MG

Prevenzione e trattamento di tachicardie e tachiaritmie ventricolari e sopraventricolari, compresa la sindrome di W.P.W. (Wolff Parkinson White), quando associate a sintomi disabilitanti. (RCP)

Il propafenone somministrato per via ev o os ripristina il ritmo sinusale in pazienti con FA di recente insorgenza
Effetto compare : EV 1H
OS 2/6 H

FARMACI DI SICURA EFFICACIA

IBUTILIDE → **87MCG/ML EV**

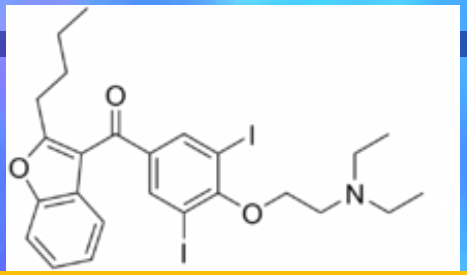


Conversione acuta della fibrillazione atriale o del flutter atriale a ritmo sinusale. (RCP)

Utilizzabile solo EV , farmaco risultato discretamente efficace nell'interruzione della FA , puo' anche essere utilizzato per il ripristino del ritmo sinusale in pz che non sono stati cardiovertiti dal propafenone o che hanno presentato delle recidive aritmiche durante il trattamento con fleicanide o propafenone .
Efficace non solo nella FA di recente insorgenza ma anche nelle aritmie atriali di durata maggiore (fino a 90gg)

FARMACI DI SICURA EFFICACIA

AMIODARONE



→ 200 MG COMPRESSE

→ 150MG/3ML FIALE EV

Terapia e prevenzione di gravi disturbi del ritmo resistenti alle altre terapie specifiche: tachicardie sopraventricolari (parossistiche e non parossistiche) extrasistoli atriali, flutter e fibrillazione atriale. Tachicardie parossistiche sopraventricolari reciprocanti come in corso di Sindrome di Wolff-Parkinson-White. Extrasistoli e tachicardie ventricolari. (RCP)

L'amiodarone è un antiaritmico complesso dotato di azioni comuni a piu' classi anche se l'effetto principale è quello di allungamento del potenziale di azione .
I dati di efficacia nel ripristino del ritmo sinusale sono contrastanti soprattutto perche' è possibile somministrarlo sia per os che ev e gli effetti variano notevolmente in relazione alla via di somministrazione

FARMACI DI SICURA EFFICACIA

VERNAKALANT

Vernakalant (Brinavess) è un antiaritmico per la conversione a ritmo sinusale della fibrillazione atriale di recente insorgenza nei pazienti non-chirurgici con fibrillazione atriale da non più di 7 giorni e nei pazienti post-chirurgici con fibrillazione atriale di durata uguale o inferiore a 3 giorni.

I pazienti devono essere osservati con valutazione dei segni vitali e con monitoraggio continuo del ritmo cardiaco durante e dopo la somministrazione di Vernakalant, fino alla stabilizzazione dei parametri clinici ed elettrocardiografici.

Agisce prolungando il periodo refrattario atriale non ha effetto sulla refrattarieta' ventricolare
Puo' essere utilizzato esclusivamente per via EV
Attualmente non commercializzato in Italia

ATTENZIONE ..... Classe I ev A

Trattamento di FA di recente insorgenza in pazienti senza importanti cardiopatie

OCCORRE RICORDARE CHE

FIBRILLAZIONE ATRIALE INSORTA DA MENO DI 48 ORE

SPONSTANEA RICONVERSIONE A RITMO SINUSALE

PROCEDERE ALLA CARDIOVERSIONE SENZA ATTENDERE UN RIPRISTINO SPONTANEO DEL RITMO SINUSALE PERCHE' L'EVENTUALE MANCATA CARDIOVERSIONE ENTRO LE 48 PREVEDE L'APPLICAZIONE DEI PROTOCOLLI PER LA PREVENZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO

Trattamento di FA di non recente insorgenza, o di durata non precisabile in pazienti senza importanti cardiopatie

NESSUN FARMACO HA INDICAZIONE DI CLASSE I

CVE

FLEICANIDE
PROPAFENONE — I° SCELTA

AMIODARONE
IBUTILIDE — II° SCELTA

Trattamento di FA in pazienti con importante cadiopatia

Farmaci di prima scelta indipendentemente dalla durata dell'aritmia

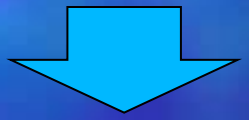
AMIODARONE → Maggior profilo di sicurezza

IBUTILIDE → Maggiore efficacia nel ripristino del ritmo sinusale

In caso di instabilita' emodinamica e' sempre preferibile la CVE

Trattamento di FA in pazienti con preeccitazione ventricolare

L'infusione di farmaci antiaritmici puo' causare effetti negativi legati a una possibile regolarizzazione dell'attivita' atriale senza che la sostanza interferisca sul rallentamento della conduzione attraverso la via anomala



FLEICANIDE

PROPAFENONE

RIPRISTINO DEL RITMO SINUSALE

Trattamento di FA in pazienti con tireotossicosi

Tendenza dell'aritmia arecidivare fino alla correzione della patologia tiroidea

CONTROLLO DELLA RISPOSTA VENTRICOLARE UTILIZZANDO I BETABLOCCANTI

Cardioversione farmacologica in pazienti in terapia antiaritmica

PAZIENTI CHE PRESENTANO RECIDIVE MENTRE SONO IN TRATTAMENTO CON FLECAINIDE E PROPAFENONE

IBUTILIDE

DOSAGGI ED EFFETTI COLLATERALI DEGLI ANTIARITMICI DI SICURA EFFICACIA

Sostanza	Via di somministrazione	Dosaggio	Potenziali eventi avversi maggiori
Flecainide	e.v. per os	2 mg/kg in 10-20 min (max 150 mg) 200-300 mg singola dose	Ipotensione, flutter atriale 1:1, scompenso cardiaco
Propafenone	e.v. per os	2 mg/kg in 10-20 min (max 150 mg) 450-600 mg singola dose	Ipotensione, flutter atriale 1:1, scompenso cardiaco
Ibutilide	e.v.	1 mg in 10 min; ripetere dopo 10 min 0.5-1 mg in 10 min se necessario	Prolungamento QT, torsioni di punta
Amiodarone	e.v. per os	5-7 mg/kg in 60 min, seguiti da 15 mg/kg in 24h carico con 600 mg/die per 2-3 settimane (o 10 mg/kg per 10 giorni) quindi 200 mg/die	Ipotensione, bradicardia, allungamento QT, flebiti (e.v.)
Vernakalant[a]	e.v.	3 mg/kg in 10 min; ripetere dopo 15 min 2 mg/kg in 10 min se necessario	Ipotensione, blocco atrioventricolare completo

PROFILASSI DELLE RECIDIVE

La profilassi delle recidive di FA include misure farmacologiche e non farmacologiche
Le misure farmacologiche comprendono sia farmaci antiaritmici che non antiaritmici

FLECAINIDE

PROPAFENONE

SOTALOLO

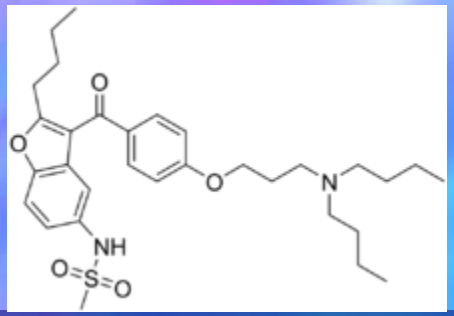
AMIODARONE

BETABLOCCANTI E DIGITALE

DRONEDARONE

Antiaritmici utilizzati nella profilassi farmacologica delle recidive di fibrillazione atriale

Farmaco	Dosaggio	Efficacia	Potenziali effetti collaterali
Flecainide	100-300 mg/die	31-61%	Vertigini, disturbi gastrointestinali, tachicardie ventricolari, scompenso cardiaco
Propafenone	450-900 mg/die oppure 650-850 mg/die in formulazione a rilascio ritardato	30-50%	Anoressia, senso di gonfiore gastrico, sapore amaro, vertigini, irrequietezza, tachicardie ventricolari, scompenso cardiaco
Sotalolo	160-320 mg/die	40%	Bradicardia, astenia, broncospasmo, ipotensione, torsioni di punta, scompenso cardiaco
Amiodarone	400 mg per i primi 30 giorni o 600 mg per i primi 20 giorni poi 200 mg/die oppure 10 mg/kg per 10 giorni e successivamente 200 mg/die	70%	Iper- o ipotiroidismo, fibrosi polmonare, neuropatie, tossicità epatica, fotosensibilità, microdepositi corneali, disturbi gastrointestinali, tremori, bradicardia, torsioni di punta (molto rare)
Dronedarone	400 mg 2 volte/die	36%	Disturbi gastrointestinali, incremento della creatinina plasmatica



DRONEDARONE

Trattamento di pazienti adulti clinicamente stabili con anamnesi di fibrillazione atriale (FA) oppure con FA non permanente in corso, per prevenire una recidiva di FA o per diminuire la frequenza ventricolare

L'AIFA ha vincolato la rimborsabilità di dronedarone a carico SSN subordinandola alla compilazione di un PT.

Dronedarone è disponibile in compresse orali rivestite da 400 mg.

Dronedarone è un bloccante multicanale che inibisce le correnti del K+, prolungando il potenziale d'azione cardiaco e il periodo refrattario, oltre che i canali del Na+ e del Ca+ antagonizza in modo non competitivo l'attività adrenergica.

Dronedarone è una molecola con struttura benzofuranica, chimicamente correlata all'amiodarone ma modificata allo scopo di migliorarne le proprietà farmacocinetiche/farmacodinamiche e il profilo di tollerabilità.

Il farmaco non possiede i gruppi iodati ritenuti responsabili delle alterazioni tiroidee associate all'uso di amiodarone. Inoltre, l'aggiunta del gruppo metansulfonamidico, ha ridotto la lipofilia della molecola di dronedarone, abbreviando l'emivita plasmatica e riducendo la tendenza ad accumularsi nei tessuti. Questo caratteristica potrebbe ridurre il rischio di tossicità d'organo.

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA) E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Nota Informativa Importante su Multaq (dronedarone) relativa ai risultati preliminari di uno studio clinico che mostrano un aumento del rischio cardiovascolare.

Uno studio clinico (PALLAS), volto alla valutazione di pazienti ad alto rischio con fibrillazione atriale permanente, è stato precocemente interrotto a causa di un eccesso di eventi cardiovascolari maggiori (morte per cause cardiovascolari, ictus e ospedalizzazione per cause cardiovascolari) nei pazienti trattati con dronedarone.

Lo studio PALLAS è stato intrapreso per valutare il beneficio clinico di dronedarone 400mg BID in aggiunta alla terapia convezionale in pazienti con fibrillazione atriale permanente e fattori di rischio addizionali

Lo studio aveva due end-point:

1. **Eventi cardiovascolari maggiori (ictus, embolismo arterioso sistemico, infarto del miocardio o morte per cause cardiovascolari)**
2. **Ospedalizzazione per cause cardiovascolari o morte per ogni causa**

Luglio 2011 rivalutazione dei dati

- Eccesso significativo di eventi nel gruppo trattato con dronedarone per quanto riguarda entrambi gli end-point primari

Interruzione dello studio / rivalutazione del rapporto rischio beneficio di dronedarone

INDICAZIONI PER I MEDICI PRESCRITTORI

Monitoraggio dei pazienti allo scopo di assicurarsi che rimangano nell'ambito dell'indicazione autorizzata e non evolvano verso FA permanente o in una delle controindicazioni d'uso

Seguire le controindicazioni e le avvertenze inserite nell'RCP:

-controindicato nei pz con bradicardia <50 battiti/min e in pazienti in condizioni emodinamiche instabili

-non raccomandato in pz stabili con insufficienza cardiaca classe NYHA III e frazione di eiezione ventricolare sinistra <35%

-sospensione o interruzione della terapia in caso di insorgenza o peggioramento dell'insufficienza cardiaca

-monitoraggio dell'INR dopo l'inizio della terapia con dronedarone nei pazienti trattati con antagonisti della vit k

Raccomandazioni pratiche per il mantenimento del ritmo sinusale con farmaci antiaritmici.

- Trattare al meglio la cardiopatia di fondo, qualora presente.
- Correggere un'eventuale causa reversibile (es. ipertiroidismo) o consigliare al paziente di evitare, nei limiti del possibile, i trigger nei rari casi in cui appaiono presenti (es. abuso di alcool o di cibo, ecc.).
- Dopo il primo episodio di FA non vanno generalmente somministrati farmaci antiaritmici, a meno che la tachiaritmia non abbia indotto un deterioramento emodinamico o il paziente non sia considerato ad alto rischio di recidive.
- In presenza di episodi rari di FA, che non compromettono la qualità di vita e di breve durata (poche ore), può non essere indicato alcun trattamento antiaritmico.
- Nei pazienti con episodi di FA frequenti e/o che compromettono la qualità di vita è generalmente indicato un trattamento profilattico antiaritmico. Per la scelta e la posologia del farmaco occorre valutare attentamente le condizioni cliniche del paziente e il peso corporeo.
- La recidiva di FA non rappresenta di per sé motivo per la sostituzione del farmaco antiaritmico; occorre valutare se tale farmaco ha indotto una diminuzione più o meno consistente delle recidive stesse ed eventualmente bisogna prendere in considerazione un aumento della posologia.
- Un trattamento antiaritmico può essere iniziato al di fuori dell'ospedale, salvo condizioni in cui sia necessario un attento monitoraggio per il rischio di gravi proaritmie o effetti collaterali.

Farmaci di prima scelta per la profilassi farmacologica della fibrillazione atriale ricorrente in base alle caratteristiche cliniche del paziente

Patologia di base	Farmaco di prima scelta
Pazienti senza cardiopatia, con lieve cardiopatia o con ipertensione arteriosa senza importante ipertrofia ventricolare sinistra	Dronedarone, flecainide, propafenone, sotalolo
Pazienti con importante ipertrofia ventricolare sinistra	Dronedarone, amiodarone
Pazienti con cardiopatia ischemica	Dronedarone, sotalolo, amiodarone
Pazienti con scompenso cardiaco lieve/moderato (classe NYHA I/II) e/o frazione di eiezione <40% senza recente instabilizzazione emodinamica	Dronedarone, amiodarone
Pazienti con scompenso cardiaco severo (classe NYHA III/IV) e/o recente instabilizzazione emodinamica	Amiodarone
Pazienti con sindrome di Wolff-Parkinson-White (in caso di rifiuto o di fallimento dell'ablazione)	Flecainide, propafenone

IL RISCHIO TROMBOEMBOLICO NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

La FA comporta un aumento del rischio di morte a seguito di fenomeni tromboembolici sistemici e indipendenti da concomitanti malattie cardiovascolari
Interessamento della circolazione cerebrale che da luogo ad ictus di solito estesi e gravati da elevata mortalita' in fase acuta e con esiti invalidanti

Importante la corretta valutazione del profilo di rischio tromboembolico per le opportune scelte terapeutiche

Caratteristiche ideali di un agente antitrombotico nella FA

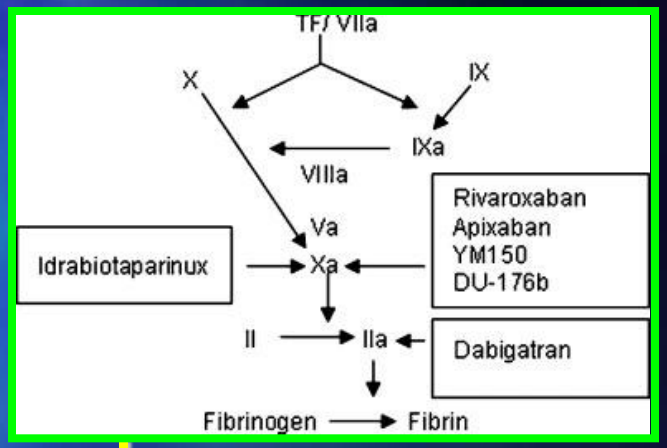
- Dimostrata efficacia in tutti i sottogruppidi FA
- Risposta prevedibile

- Ampia finestra terapeutica
- Bassa incidenza e severità di effetti locali e sistemici (anche nei tipici soggetti con FA: anziani)

Confidenza

- Dose orale fissa
- Assenza di interazione con farmaci e alimenti
- Monitoraggio coaugulativo non richiesto
- Ben tollerata dai pazienti

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI



Pentasaccaride di sintesi

- *Idraparinux (AMADEUS)*

Inibitori diretti della trombina per via orale

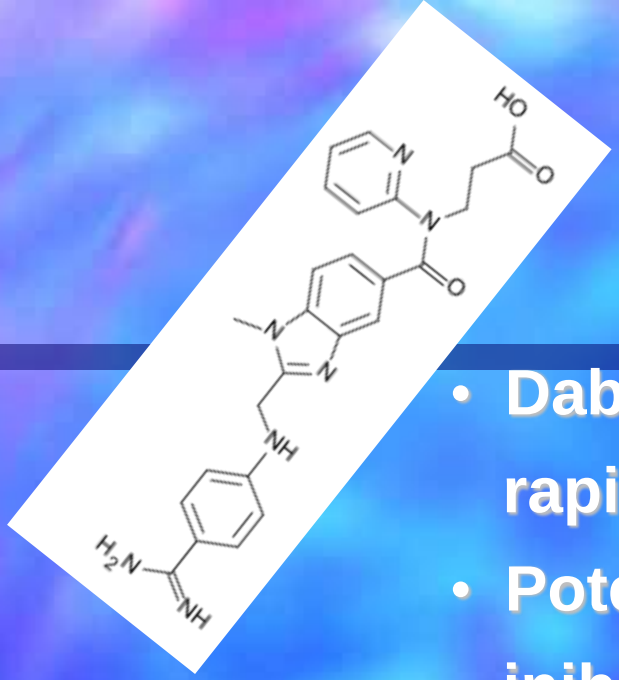
Ximelagatran (studi SPORTIF)

- *Dabigatran (Re-Ly)*

Harenberg J. New Anticoagulants in Atrial Fibrillation. Semin Thromb Hemost 2009;35:574–586

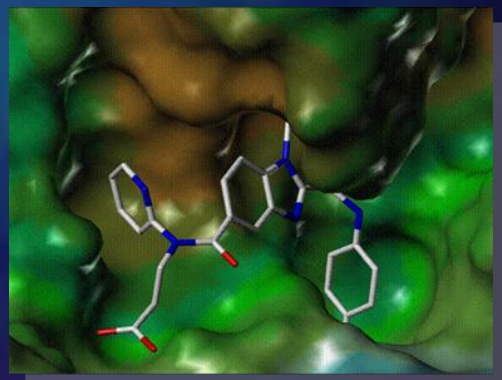
Inibitori orali diretti Xa

- *Rivaroxaban (Rocket trial) ed Apixaban (Aristotele trial)*



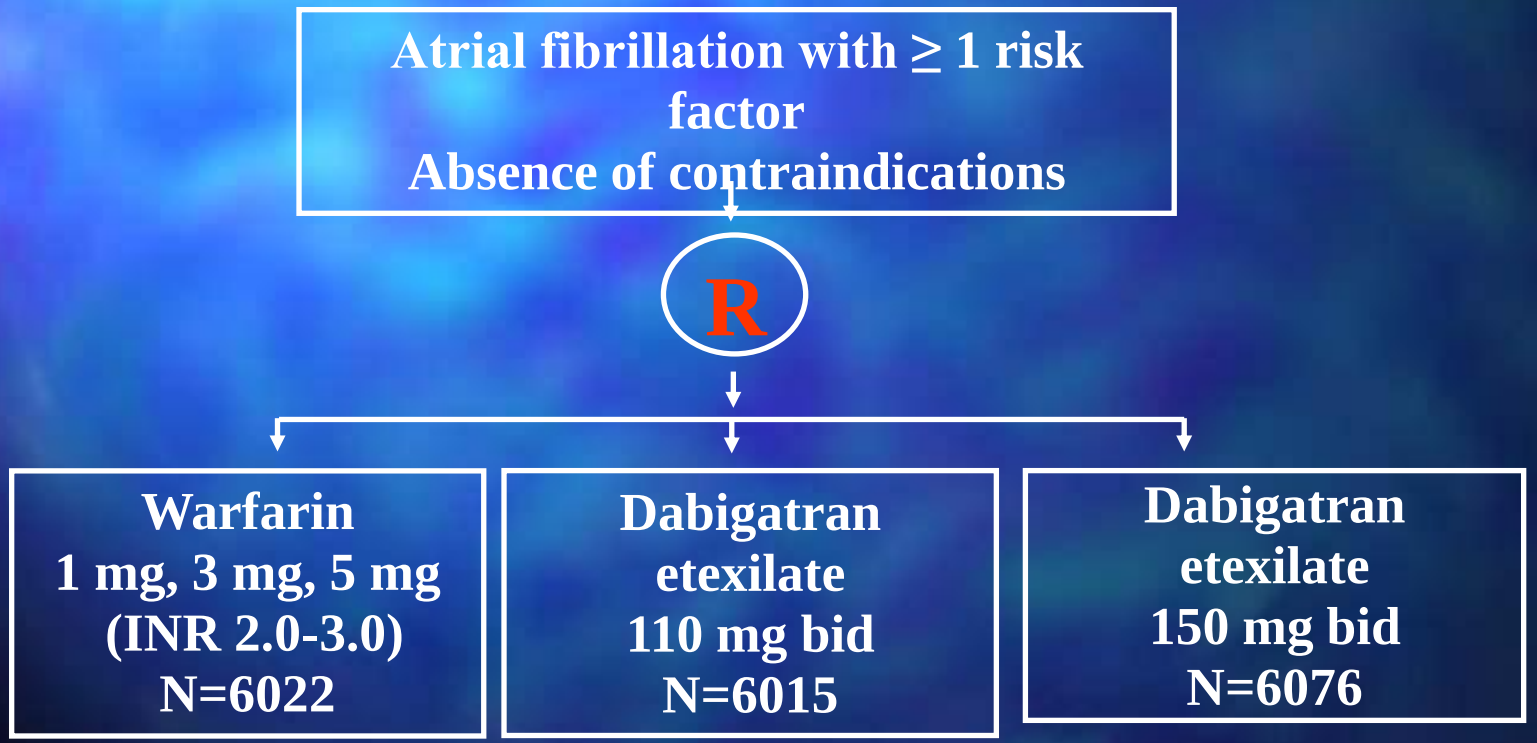
DABIGATRAN

- Dabigatran Etexilate, profarmaco rapidamente convertito a Dabigatran
- Potente, competitivo e reversibile inibitore diretto della Trombina
- Concentrazione plasmatica di picco 0.5 to 2 h dopo somministrazione orale , rapida insorgenza d’azione
- Escrezione renale
- Half-life 12-17 h



The RE-LY® Study: Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapY

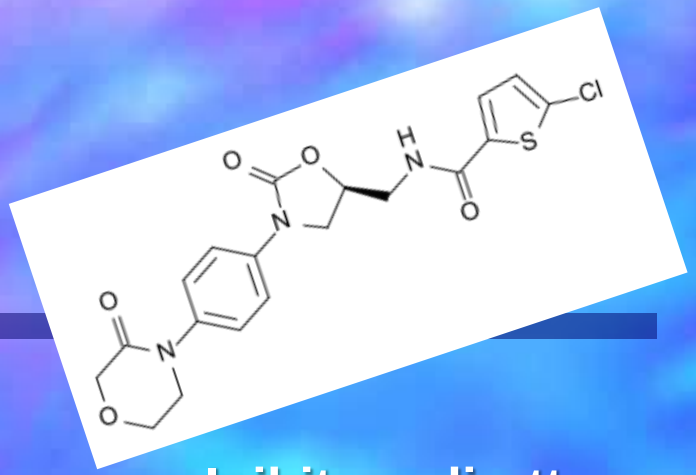
- ***Dabigatran Compared to Warfarin in 18,113 Patients with Atrial Fibrillation at Risk of Stroke***



- Primary objective: To establish the non-inferiority of dabigatran etexilate to warfarin
- Minimum 1 year follow-up, maximum of 3 years and mean of 2 years of follow-up

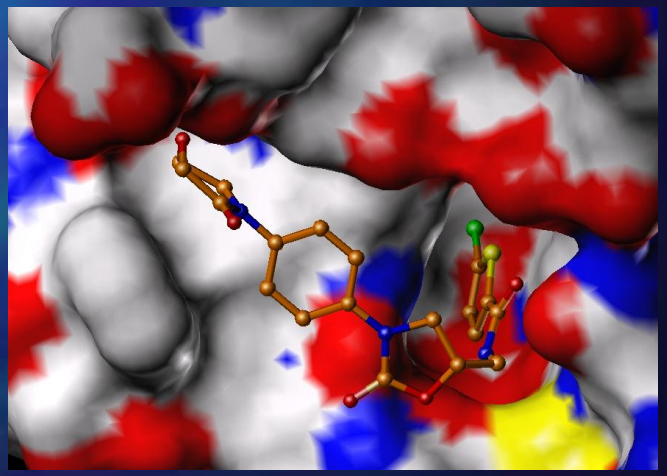
CONCLUSIONI

- **Dabigatran 150 mg riduce significativamente il rischio di ictus confrontato al warfarin con una simile incidenza di sanguinamenti maggiori.**
- **Dabigatran 110 mg ha un'incidenza di stroke simile al warfarin con una riduzione significativa delle complicanze emorragiche**
- **Entrambi offrono vantaggi rispetto a warfarin: dabigatran 150 è più efficace e dabigatran 110 ha un migliore profilo di sicurezza**
- **Dabigatran non ha tossicità, ma incrementa I disturbi dispeptici e le emorragie gastrointestinali.**



RIVAROXABAN

- Inibitore diretto, specifico competitivo del Fattore Xa
- Inibisce l'attività del Fattore Xa sia libero che legato alla fibrina, e l'attività protrombinasica
- Inibisce la generazione di trombina
- Nessun effetto diretto sulla aggregazione piastrinica e quindi sull'emostasi primaria



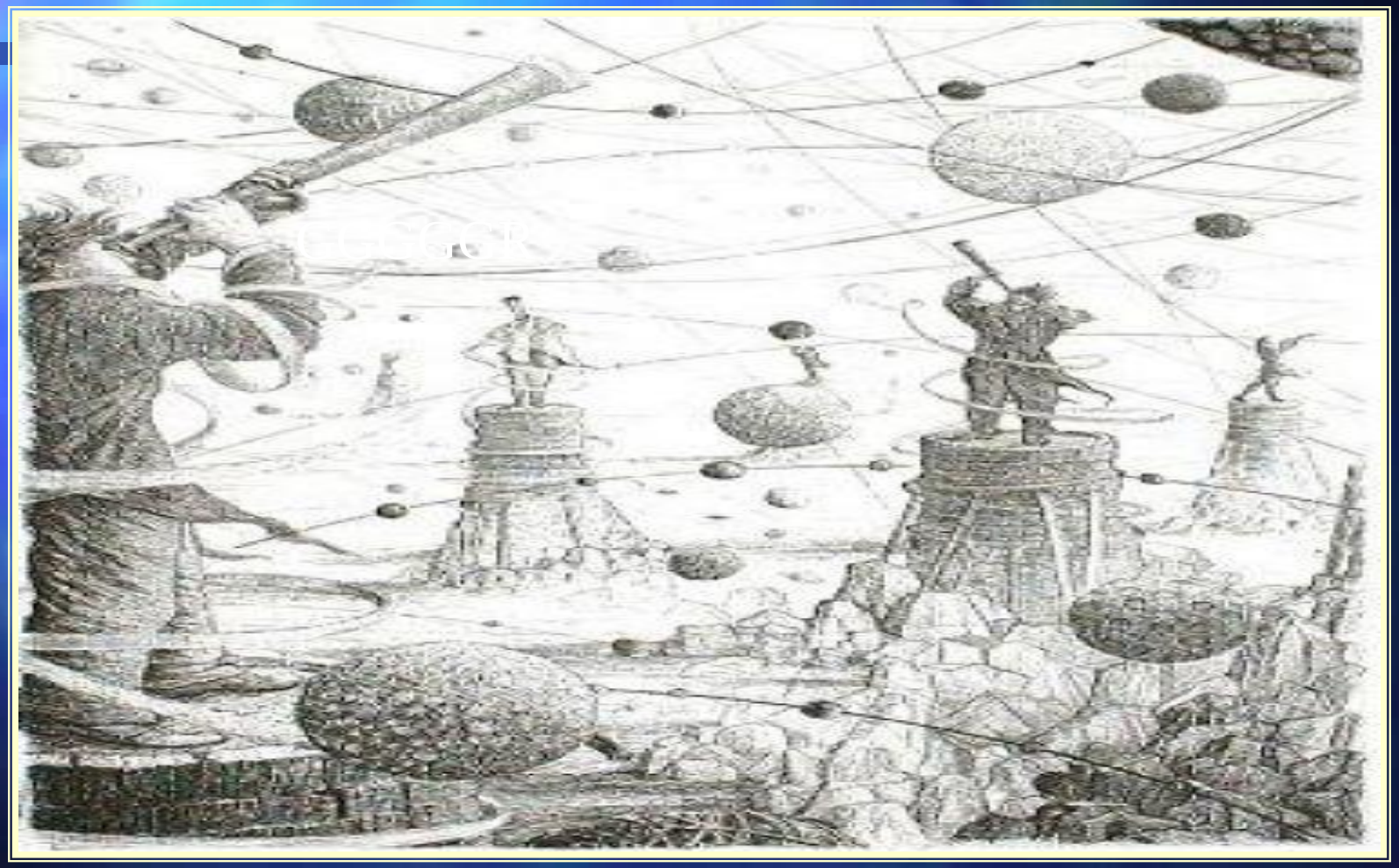
- **Una compressa**, una volta al giorno
- **Dose fissa** nei pazienti adulti:
  - indipendentemente da età
  - sesso e peso corporeo estremo
- **Non** il **monitoraggio** di routine della coagulazione
- **Rapido effetto** anticoagulante (entro 2–4 ore)
- Elevata biodisponibilità per via orale: > 80%
- **Bassa potenzialità di interazione con altri farmaci** o con gli alimenti

ROCKET AF, uno studio di fase III, condotto in doppio cieco, per studiare rivaroxaban vs warfarin in pazienti con fibrillazione atriale (FA)

Obbiettivo primario dello studio era dimostrare la non inferiorità di 20 mg/die di rivaroxaban rispetto a dosi adeguate di warfarin (obiettivo INR 2,5) nella prevenzione di eventi tromboembolici in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare con pregresso ictus, TIA, embolia non a carico del sistema nervoso centrale (SNC) o 2 o più tra scompenso cardiaco congestizio e/o frazione di eiezione ≤35%, ipertensione, età ≥75 anni, diabete mellito, valutati come combinazione di ictus ed embolie sistemiche al di fuori del SNC.

Gli endpoint secondari maggiori comprendono l'insieme di ictus, embolie sistemiche non a carico del SNC e morte vascolare, l'insieme di ictus, embolie sistemiche non a carico del SNC, infarto miocardico e morte vascolare, singoli componenti dell'endpoint composito primario e dei maggiori endpoint secondari, l'ictus invalidante e la mortalità globale.

Lo studio ha dimostrato che il nuovo farmaco anticoagulante disponibile in somministrazione once-daily è risultato non inferiore a warfarin e, nell'analisi "per protocol", anche superiore allo stesso warfarin nel ridurre il rischio di ictus e di eventi embolici sistemici non a livello del SNC in pazienti con FA.

Rivaroxaban ha mostrato un'incidenza simile a warfarin negli episodi di sanguinamento minore (14,9% verso 14,5%, p=0,442) e maggiore (3,6% verso 3,5%, p=0,576). I pazienti trattati con rivaroxaban hanno presentato meno emorragie intracraniche (3,6% verso 0,7%, p=0,576), sanguinamento critico degli organi (0,8% verso 1,2%, p=0,007) e morte correlata al sanguinamento (0,2% verso 0,5%, p=0,003), rispetto a quelli trattati con warfarin. I pazienti trattati con rivaroxaban hanno però mostrato una maggior frequenza della riduzione del rapporto emoglobina/ematocrito (2,8% verso 2,3%, p=0,019) e una maggior frequenza di trasfusioni (1,7% verso 1,3%, p=0,44), rispetto a warfarin.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE