

ASSOCIAZIONE BETA-BLOCCANTI-CHINIDINA NEL TRATTAMENTO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Aspetti elettrocardiografici al ripristino del ritmo sinusale

C. PROTO - A. QUADRI - G. P. LEVI - A. ROVETTA

The electrocardiographic parameters: heart rate (60/RR), A-V conduction (PQ), intraventricular diffusion of the stimulation (QRS), electric systole (QT), electric systole related to heart rate (QTc), have been studied in patients with chronic atrial fibrillation whose sinus rhythm was restored by beta-blockers-quinidine therapy. The analysis of ECG have been carried out in a total of 106 patients whose sinus rhythm was restored with propranolol-quinidine (44 cases), with alprenolol-quinidine (18 cases), with LB 46-quinidine (28 cases) and with practolol-quinidine (16 cases).

The results showed that, in contrast with the treatment with quinidine alone, none of the above parameters changed in significant way, as compared with average normal values; except a moderate increase in QT and QTc, especially with propranolol and less with practolol.

It seems, that the beta-blocking agents provide a safeguard against myocardial depressing effects which may appear in patients with quinidine alone.

PAROLE CHIAVE: Farmaci anti-aritmici, aritmie cardiache.

Premessa

Sono stati sperimentati nel nostro Reparto 4 farmaci β -bloccanti in associazione alla chinidina nel tentativo di ripristino del ritmo sinusale in corso di fibrillazione atriale cronica¹⁻⁵.

Tali farmaci sono: il propranololo, l'alprenololo, l'LB 46 ed il practololo.

La struttura chimica dei 4 β -bloccanti è piuttosto simile; sono tutti derivati dell'isoproterenolo dal quale si differenziano per

Ospedali Civili - Brescia. - IV Divisione di Medicina Generale.

Lavoro pervenuto in Redazione il 21-7-1971.
Accettato per la pubblicazione il 24-11-1971.

un gruppo O-CH₂ interposto fra il nucleo centrale e la caratteristica catena laterale di isopropilaminoetanolo; differiscono ancora per i nuclei associati a tale catena. Tale sostituzione condiziona quantitativamente e qualitativamente le azioni fondamentali di tali farmaci⁶⁻⁸, che si possono riassumere in:

- 1) attività di β -blocco;
- 2) attività di membrana o chinidinomile;
- 3) attività simpaticomimetica intrinseca;
- 4) cardioselettività d'azione.

L'associazione dei β -bloccanti alla chinidina nel tentativo di ripristino del ritmo sinusale in corso di fibrillazione atriale cronica, ha portato ad una rivalutazione del

trattamento farmacologico rispetto ad altre metodiche (cardioversione elettrica), non solo per i risultati immediati ed a distanza e per la possibilità di ridurre notevolmente la dose utile di chinidina, ma anche perchè si è intravista una possibile azione di protezione sul miocardio da parte dell'agente β -bloccante nei confronti dell'azione tossica della chinidina^{9, 10}.

Il nostro lavoro può portare un certo contributo a tale tesi attraverso lo studio comparativo delle modificazioni elettrocardiografiche indotte dal trattamento associato tenendo presente le caratteristiche peculiari dei 4 farmaci β -bloccanti impiegati.

Materiale e metodo

Nella scelta dei pazienti con fibrillazione atriale cronica sui quali praticare la terapia associativa β -bloccante-chinidina nel tentativo di ripristino del ritmo sinusale ci siamo attenuti ad alcuni criteri di selezione. Sono stati esclusi i soggetti che non avessero raggiunto un buon compenso cardio-circolatorio, o con cardiomegalia di notevole entità, o che presentassero turbe della conduzione atrio-ventricolare e, specie per il propranololo, malattie polmonari a tipo asma bronchiale o broncopatie ostruttive. Sono stati inoltre esclusi i soggetti con atrio sinistro gigante, i soggetti che, ad una indagine emodinamica, avessero presentato valori pressori elevati del distretto polmonare. La presenza di un blocco di branca non ha controindicato il trattamento, come pure l'età del soggetto. Sono stati infine esclusi i pazienti con fibrillazione atriale datante da più di cinque anni.

Il metodo consiste nel somministrare a pazienti affetti da fibrillazione atriale cronica in buon compenso cardio-circolatorio una dose di β -bloccante ogni sei ore per 2-4 giorni sino al raggiungimento di una frequenza ventricolare media fra le 60 e le 80 sistoli al min. A questo punto viene associata ad ogni dose di β -bloccante una dose di g 0,15 di idrochinidina. La terapia combinata viene continuata per 4-5 giorni dopo l'eventuale conversione in ritmo sinusale riducendo successivamente a metà la dose del β -bloccante. Il trattamento combinato viene sospeso qualora, entro 5-6 giorni, il ritmo sinusale non si sia ripristinato o prima, qualora si manifesti un'intolleranza farmacologica. Le dosi singole dei 4 farmaci β -bloccanti sono:

- propranololo . . . 20 mg pro dose
- alprenololo . . . 50 mg pro dose
- LB 46 5 mg pro dose
- practololo 100 mg pro dose

Tale associazione è stata sperimentata in vari tipi di cardiopatia, principalmente in cardiopatie valvolari, cardiopatie sclerotiche e cardiotireotossicosi, nonché in qualche caso di fibrillazione idiopatica.

L'associazione propranololo - chinidina è stata sperimentata¹ in 76 pazienti affetti da fibrillazione atriale cronica, secondaria rispettivamente: a cardiopatia sclerotica in 40 casi (M. = 27; F. = 13), a cardiopatia valvolare in 36 casi (M. = 14; F. = 22). Si è ottenuto il ripristino del ritmo sinusale in 44 pazienti pari al 57,9% dei casi; nelle cardiopatie sclerotiche in 21 pazienti pari al 52,5%, nelle cardiopatie valvolari in 23 soggetti pari al 64%.

L'associazione alprenololo (H 56/28)-chinidina è stata sperimentata² in 32 pazienti, di cui 17 casi con fibrillazione atriale cronica secondaria a cardiopatia sclerotica (M. = 10; F. = 7), 13 casi a cardiopatia valvolare (M. = 5; F. = 8) e 2 casi a cardiotireotossicosi (F. = 2).

Il ripristino del ritmo sinusale si è ottenuto in 18 dei 32 casi trattati con una media globale di successi del 56%; nelle cardiopatie sclerotiche la percentuale relativa è del 59% (10 casi), nelle cardiopatie valvolari del 53,8% (7 casi) e nelle cardiotireotossicosi del 50% (1 caso).

L'associazione LB 46-chinidina è stata sperimentata³ in 41 soggetti affetti da fibrillazione atriale cronica secondaria a cardiopatia sclerotica in 20 casi (M. = 12; F. = 8), a cardiopatie valvolari in 17 casi (M. = 8; F. = 9) ed a fibrillazione atriale idiopatica in 4 casi (M. = 3; F. = 1).

La percentuale globale di successi è per questa associazione del 68,3% (28 casi). La percentuale relativa alle cardiopatie sclerotiche è del 70% (14 casi); quella relativa alle cardiopatie valvolari è del 59,5% (10 casi), mentre la percentuale relativa alla fibrillazione atriale idiopatica è del 100% (4 casi).

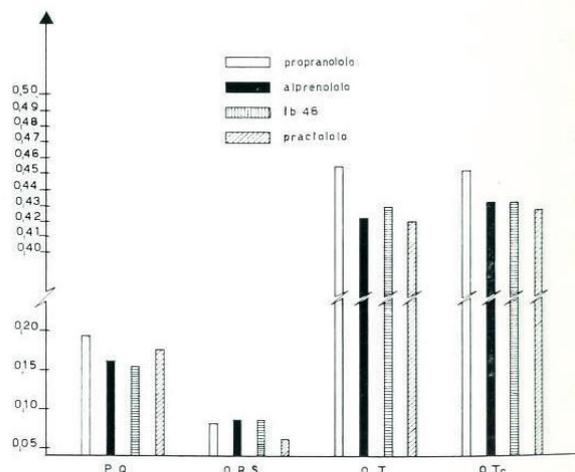


FIG. 1. — Raffronto tra i valori dei parametri elettrocardiografici al ripristino del ritmo sinusale ottenuto con le diverse associazioni.

BETA-BLOCCANTI E CHINIDINA NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Infine, con l'associazione practololo-chinidina sono stati trattati⁴ 35 soggetti (M. = 18; F. = 17), affetti da fibrillazione atriale cronica secondaria a cardiopatie sclerotiche in 18 casi (M. = 12; F. = 6), a cardiopatie valvolari in 17 casi (M. = 6; F. = 11).

Si è ottenuto il ripristino del ritmo sinusale in 16 casi (45,7%). La percentuale relativa alle cardiopatie sclerotiche è del 38,5% (7 casi); quella relativa alle cardiopatie valvolari è del 52,8% (9 casi).

Dei soggetti in ritmo sinusale ripristinato è stato esaminato il tracciato elettrocardiografico valutando i seguenti parametri:

- 1) frequenza cardiaca (60/RR);
- 2) conduzione atrio-ventricolare (PQ);
- 3) diffusione intraventricolare dello stimolo (QRS);
- 4) sistole elettrica (QT);
- 5) sistole elettrica correlata alla frequenza cardiaca secondo la formula di Bazett corretta da Taran e Szilagyi (QTc);
- 6) ampiezza e morfologia dell'onda T.

La determinazione dei singoli parametri è stata eseguita in msec, calcolando almeno 5 complessi successivi ed assumendone quindi il valore medio.

I risultati da noi rilevati sono riassunti nelle tabelle I, II, III, IV.

Le medie generali delle varie associazioni sono riassunte comparativamente nella fig. 1.

Conclusioni

L'analisi dei dati da noi raccolti ci permette di trarre alcune conclusioni, prendendo come termine di raffronto statistico i valori medi normali dei parametri considerati.

Ogni ulteriore elaborazione statistica di tali dati, e in particolare un raffronto tra

TABELLA I. — *Soggetti in ritmo sinusale ripristinato - Trattamento propranololo-chinidina*

	F (s/min)	PQ (msec)	QRS (msec)	QT (msec)	QTc (msec)	T (h)
<i>Media generale</i>	59,2	192	81	453	451	Aumento nel 68,7 %
Tot. paz. n. 76 Tot. in R.S. n. 44						
<i>Range</i>	47-80	160-240	70-90	400-560	380-520	
<i>Cardiopatie sclerotiche</i>						
Tot. paz. n. 40 Tot. in R.S. n. 21						
<i>Media</i>	60,6	193	80	460	460	Aumento nel 60 %
<i>Range</i>	50-80	160-235	70-90	400-525	385-520	
<i>Cardiopatie valvolari</i>						
Tot. paz. n. 36 Tot. in R.S. n. 23						
<i>Media</i>	57,8	190	85	447	442	Aumento nel 87,5 %
<i>Range</i>	47-75	170-240	70-90	400-560	380-485	

Tot. paz. = n. dei pazienti in fibrillazione atriale cronica.

Tot. in R.S. = n. dei pazienti con ritmo sinusale ripristinato mediante l'associazione farmacologica.

i vari gruppi, ci è preclusa dalla inomogeneità delle classi considerate, dalla pre-selezione operata sui pazienti nonché dal problematico raffronto tra i parametri elettrocardiografici in corso di fibrillazione atriale

partenza in tutti i trattamenti associativi (tab. V). Per quanto riguarda il propranololo il decremento è stato del 35 %; per l'alprenololo del 36 %; per l'LB 46 del 37 %; infine per il practololo il decremento è stato

TABELLA II. — *Soggetti in ritmo sinusale ripristinato - Trattamento alprenololo-chinidina*

	F (s/min)	PQ (msec)	QRS (msec)	QT (msec)	QTc (msec)	T (h)
<i>Media generale</i>	62,16	161,1	82,5	420,8	445,8	Aumento nel 75 %
Tot. paz. n. 32 Tot. in R.S. n. 18						
<i>Range</i>	54-95	120-200	60-100	320-480	400-500	
<i>Cardiopatie sclerotiche</i>						
Tot. paz. n. 17 Tot. in R.S. n. 10						
<i>Media</i>	70,5	163,3	80	406,6	441,6	Aumento nel 50 %
<i>Range</i>	60-95	120-200	60-100	320-480	410-500	
<i>Cardiopatie valvolari</i>						
Tot. paz. n. 13 Tot. in R.S. n. 7						
<i>Media</i>	62	180	85	435	450	Aumento nel 75 %
<i>Range</i>	54-68	160-200	80-100	420-460	400-480	
<i>Cardiotireotossicosi</i>						
Tot. paz. n. 2 Tot. in R.S. n. 1						
<i>Media</i>	54	140	81	430	446	Aumento nel 100 %
<i>Range</i>	50-58	120-160	70-92	390-470	422-470	

Tot. paz. = n. dei pazienti in fibrillazione atriale cronica.
Tot. in R.S. = n. dei pazienti con ritmo sinusale ripristinato mediante l'associazione farmacologica.

cronica ed a ritmo sinusale ripristinato.

Esaminando dunque i singoli parametri si nota che:

a) La frequenza cardiaca ha subito una costante diminuzione rispetto ai valori di

del 34 %. Nessuna delle 4 associazioni ha quindi agito in modo più significativo rispetto alle altre; si è comunque confermata la tendenza bradicardizzante di tali associazioni.

BETA-BLOCCANTI E CHINIDINA NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

b) La conduzione atrioventricolare (PQ) presenta valori medi nei limiti della norma per tutte le associazioni. Un relativo aumento, ma sempre nei limiti massimi normali, si ha per il propranololo (192 msec).

Precisiamo che in due casi trattati l'uno

significative in nessun gruppo; infatti il QRS non ha mai superato i 90 msec; è da osservare che nel trattamento associativo con practololo si è registrato il valore medio più basso (61 msec).

Sono stati esclusi da questa statistica i

TABELLA III. — *Soggetti in ritmo sinusale ripristinato - Trattamento LB 46-chinidina*

	F (s/min)	PQ (msec)	QRS (msec)	QT (msec)	QTc (msec)	T (h)
<i>Media generale</i>	60,2	154	84	439	446	Aumento nel 67 %
Tot. paz. n. 41 Tot. in R.S. n. 28						
<i>Range</i>	54-76	120-220	75-100	380-560	380-550	
<i>Cardiopatie sclerotiche</i>						
Tot. paz. n. 20 Tot. in R.S. n. 14						
<i>Media</i>	65,3	162	86	453	487	Aumento nel 37,5 %
<i>Range</i>	54-75	135-185	80-90	380-540	380-520	
<i>Cardiopatie valvolari</i>						
Tot. paz. n. 17 Tot. in R.S. n. 10						
<i>Media</i>	61,3	180	86	486	493	Aumento nel 75 %
<i>Range</i>	55-76	120-220	80-100	400-560	410-550	
<i>Fibrillazione idiopatica</i>						
Tot. paz. n. 4 Tot. in R.S. n. 4						
<i>Media</i>	55	125	80	380	380	Aumento nel 85 %
<i>Range</i>	54-57	120-160	75-90	380-380	380-380	

Tot. paz. = n. dei pazienti in fibrillazione atriale cronica.

Tot. in R.S. = n. dei pazienti con ritmo sinusale ripristinato mediante l'associazione farmacologica.

con propranololo, l'altro con LB 46 + chinidina si è constatata la presenza di un blocco A-V semplice di 1° grado.

c) La diffusione intraventricolare dello stimolo (QRS) non ha subito modificazioni

casi con blocchi di branca preesistenti, anche se convertiti in ritmo sinusale; non si è comunque notato in questi casi un aumento del QRS.

d) La sistole elettrica (QT) è il para-

TABELLA IV. — *Soggetti in ritmo sinusale ripristinato - Trattamento practololo-chinidina*

	F (s/min)	PQ (msec)	QRS (msec)	QT (msec)	QTc (msec)	T (h)
<i>Media generale</i>	63,6	175	61,7	420	427	Aumento nel 37,5 %
Tot. paz. n. 35 Tot. in R.S. n. 16						
<i>Range</i>	52-80	160-200	55-70	380-460	400-490	
<i>Cardiopatie sclerotiche</i>						
Tot. paz. n. 18 Tot. in R.S. n. 7						
<i>Media</i>	67,5	170	62,2	410	422	Aumento nel 25 %
<i>Range</i>	52-80	160-180	55-70	380-440	400-450	
<i>Cardiopatie valvolari</i>						
Tot. paz. n. 17 Tot. in R.S. n. 9						
<i>Media</i>	61,5	180	61,2	430	433	Aumento nel 50 %
<i>Range</i>	57-70	160-200	55-70	400-460	400-490	

Tot. paz. = n. dei pazienti in fibrillazione atriale cronica.

Tot. in R.S. = n. dei pazienti con ritmo sinusale ripristinato mediante l'associazione farmacologica.

TABELLA V. — *Decremento percentuale della frequenza cardiaca con il passaggio dalla fibrillazione atriale al ritmo sinusale*

	Propranololo 80 mg al dì	Alprenololo 200 mg al dì	LB 46 20 mg al dì	Practololo 400 mg al dì
Frequenza cardiaca prima del trattamento (media)	91	97	94	95,8
Frequenza cardiaca al ripristino del ritmo sinusale (media)	59,2	62	60	63,6
Decremento medio %	35	36	37	34

metro che forse mostra la maggiore variazione dai valori medi normali; infatti si è dimostrato in tutte le associazioni un certo incremento del QT, decisamente maggiore per il propranololo (453 msec), mentre tutte le altre associazioni si sono equivate; l'incremento minore spetta comunque al practololo (420 msec).

e) Analoghe osservazioni valgono per la sistole elettrica correlata alla frequenza cardiaca (QTc); anche in questo caso il propranololo ha portato l'incremento maggiore (451 msec), mentre l'incremento minore spetta al practololo (420 msec).

f) Il trattamento β -bloccante-chinidina non ha mai peggiorato la ripolarizzazione ventricolare (S-T). Si è notato anzi in una notevole percentuale di casi un aumento in

senso positivo del voltaggio dell'onda T. Tale incremento è particolarmente evidente per l'alprenololo (aumento nel 75 %).

Dall'osservazione globale dei fatti risulta evidente che nessuno dei parametri elettrocardiografici subisce, durante il trattamento combinato β -bloccanti-chinidina, importanti modificazioni rispetto ai valori medi normali.

Ciò risulta sorprendente se si considerano le profonde alterazioni degli stessi parametri (soprattutto QT, QTc e ripolarizzazione ventricolare) solitamente legate all'uso della chinidina.

E' quindi lecito presumere che il β -bloccante svolga un'azione di protezione sul miocardio nei riguardi degli effetti tossici della chinidina di cui le alterazioni elettrocardiografiche sono una espressione.

Riassunto

I seguenti parametri elettrocardiografici: frequenza cardiaca (60/RR), conduzione atrioventricolare (PQ), diffusione intraventricolare dello stimolo (QRS), sistole elettrica (QT) e sistole elettrica correlata alla frequenza cardiaca (QTc), sono stati studiati a ritmo sinusale ripristinato mediante terapia associativa β -bloccanti-chinidina in soggetti precedentemente affetti da fibrillazione atriale cronica.

L'analisi dei tracciati elettrocardiografici è stata eseguita su 106 pazienti ricondotti in ritmo sinusale di cui 44 casi con propranololo-chinidina, 18 con alprenololo-chinidina, 28 con LB 46-chinidina e 16 con practololo-chinidina.

Dall'osservazione globale dei dati, risulta che a differenza di quanto si verifica con la sola chinidina, nessuno dei parametri elettrocardiografici subisce importanti modificazioni rispetto ai valori medi normali se si

eccettua un modesto incremento del QT e del QTc, più evidente per il propranololo e meno significativo per il practololo.

Sembra quindi lecito presumere che il β -bloccante svolga un'azione di protezione sul miocardio nei riguardi degli effetti tossici della chinidina di cui le alterazioni elettrocardiografiche sono una espressione.

Bibliografia

1. LEVI G. F., PROTO C.: *L'associazione farmacologica propranololo-chinidina nel trattamento della fibrillazione atriale: indicazioni e risultati immediati ed a distanza.* Policlinico, Sez. Prat., 76, 1513, 1969.
2. LEVI G. F., PROTO C.: *Associazione alprenololo-chinidina per il trattamento della fibrillazione atriale cronica.* Clin. Ter., 55, 115, 1970.
3. LEVI G. F., PROTO C.: *Associazione di un nuovo beta-bloccante, LB-46, con idrochinidina per il trattamento della fibrillazione atriale cronica.* Min. Cardioang. in corso di pubblicazione.
4. LEVI G. F., PROTO C.: *Associazione Practololo-chinidina per il trattamento della fibrillazione atriale cronica.* In corso di pubblicazione.
5. LEVI G. F., PROTO C.: *Combined treatment of atrial fibrillation with Propranolol and Quinidine.* Cardiology, 55, 249, 1971.
6. DOLLERY C. T., PATERSON J. W., CONOLLY M. E.: *Clinical pharmacology of beta-receptor-blocking drugs.* Clinical Pharmacol. Ther., 10, 765, 1969.
7. HILL R. C., TURNER P.: *Preliminary investigations of a new beta-adrenoceptive receptor blocking drug, LB-46, in man.* Brit. J. Pharmacol., 36, 368, 1969.
8. ÅBLAD B., BROGARD M., EK L.: *Pharmacological properties of H 56-28-a beta-adrenergic receptor antagonist.* Acta Pharmacol., 25, 9, 1967.
9. VISIOLI O., BERTAGGINI G.: *Combined propranolol and quinidine treatment in cardiac arrhythmias.* Amer. Heart J., 75, 719, 1968.
10. STERN S.: *Conversion of chronic atrial fibrillation to sinus rhythm with combined propranolol and quinidine treatment.* Amer. Heart J., 74, 170, 1967.

Per la corrispondenza rivolgersi a

Dott. CESARE PROTO
Via A. Bassi, 4
25100 Brescia