

ANTIARITMICI



Antiarritmici – considerazioni generali

Il ciclo cardiaco e' il risultato del comportamento elettrofisiologico di un gran numero di canali.

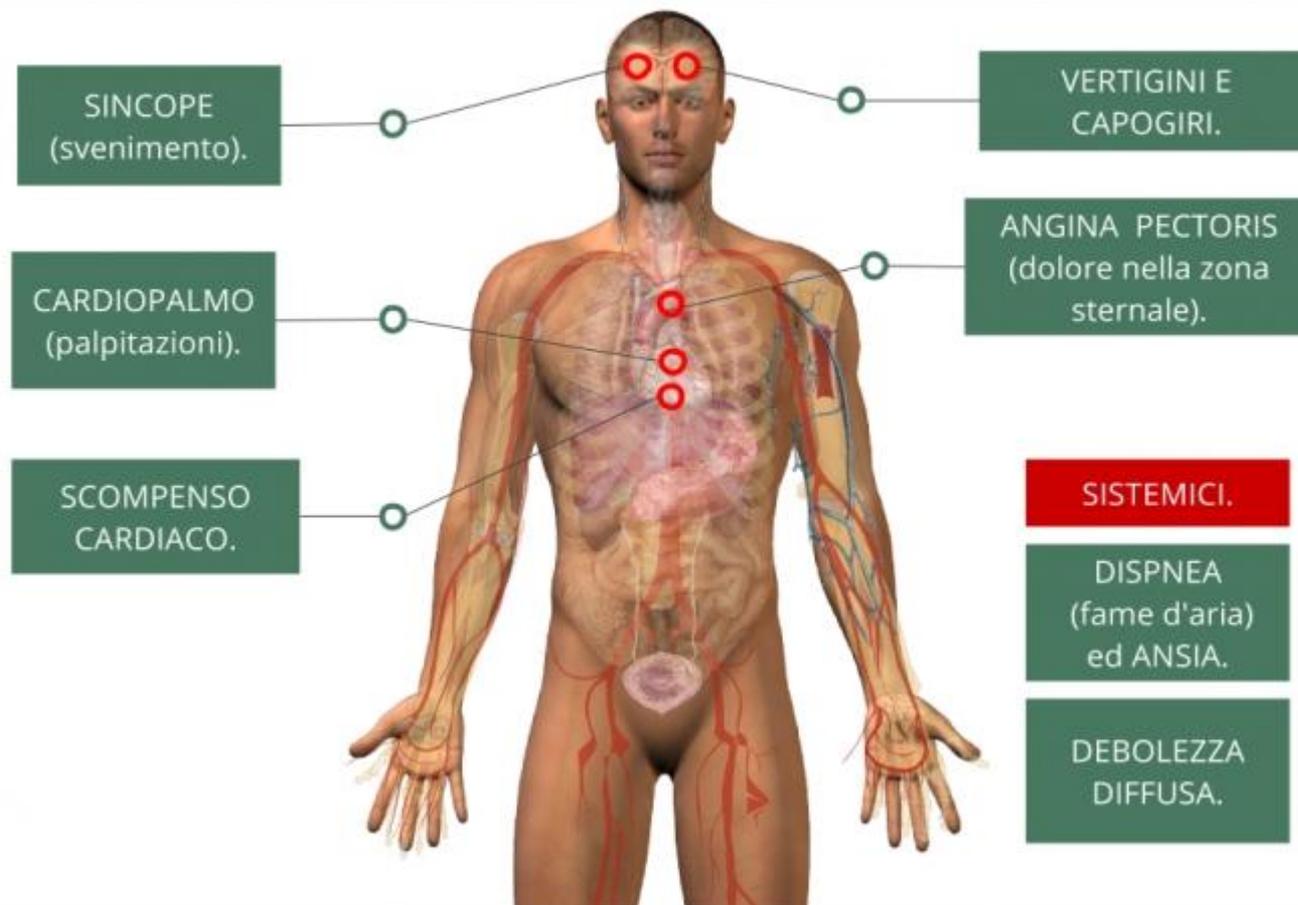
I farmaci antiarritmici interferiscono con la funzione di questi canali.

Le aritmie possono essere reperti accidentali così come condizioni che mettono a rischio la vita del paziente.

Solo per alcune aritmie siamo in grado di determinare la causa.

In molti casi la scelta del farmaco e' empirica.

■ Possibili sintomi della **tachicardia**:



Antiarritmici – considerazioni generali

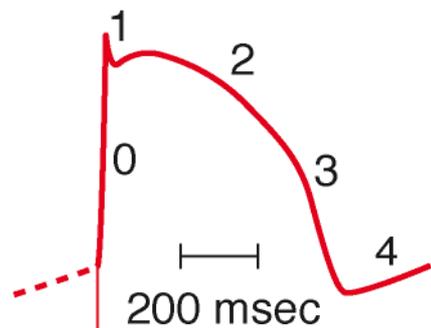
La terapia antiarritmica persegue due scopi:

- Interrompere una aritmia in corso
- Prevenire le recidive

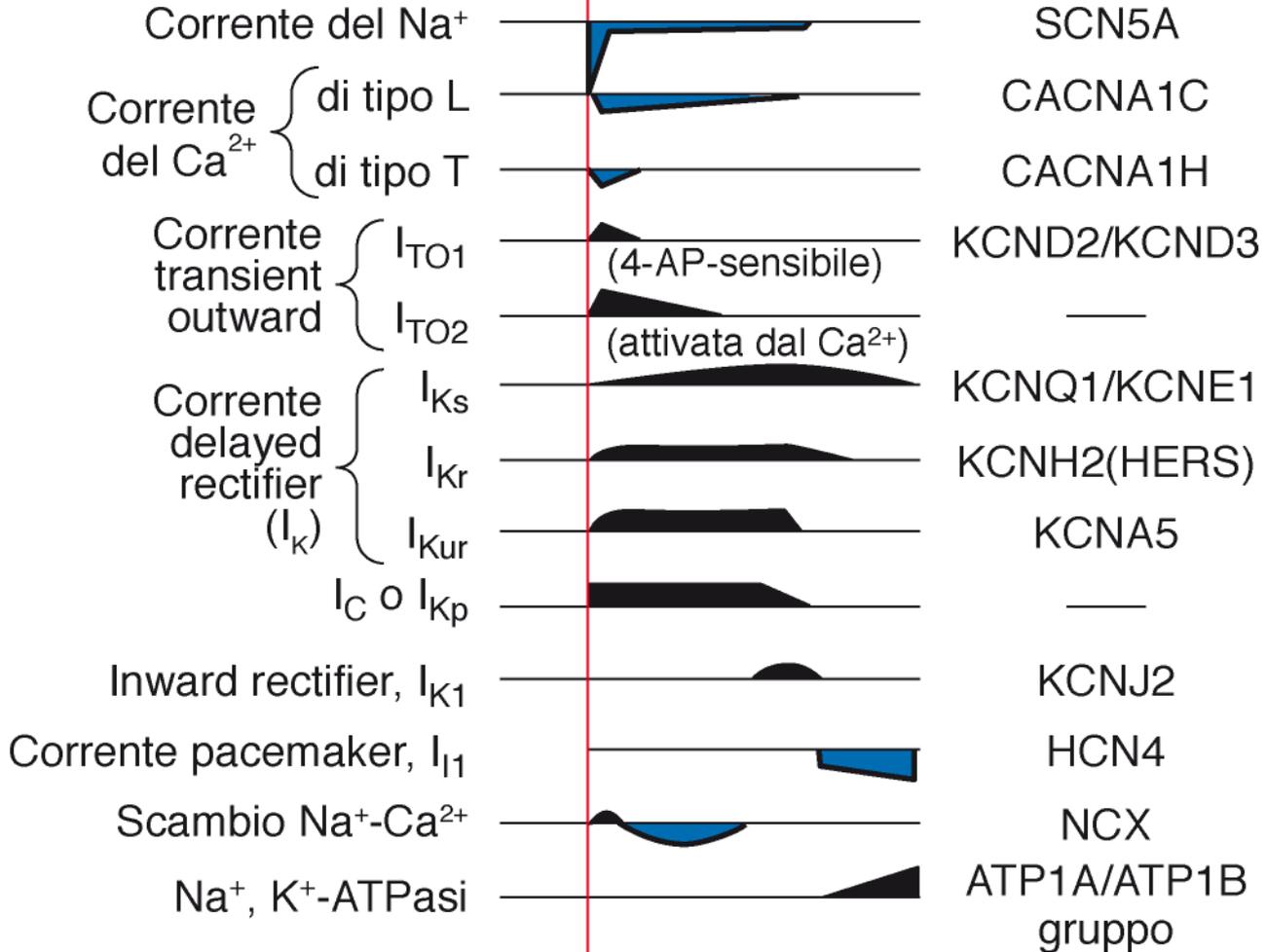
Tutti i farmaci antiarritmici possono essere causa di aritmie (particolarmente nei trattamenti cronici).

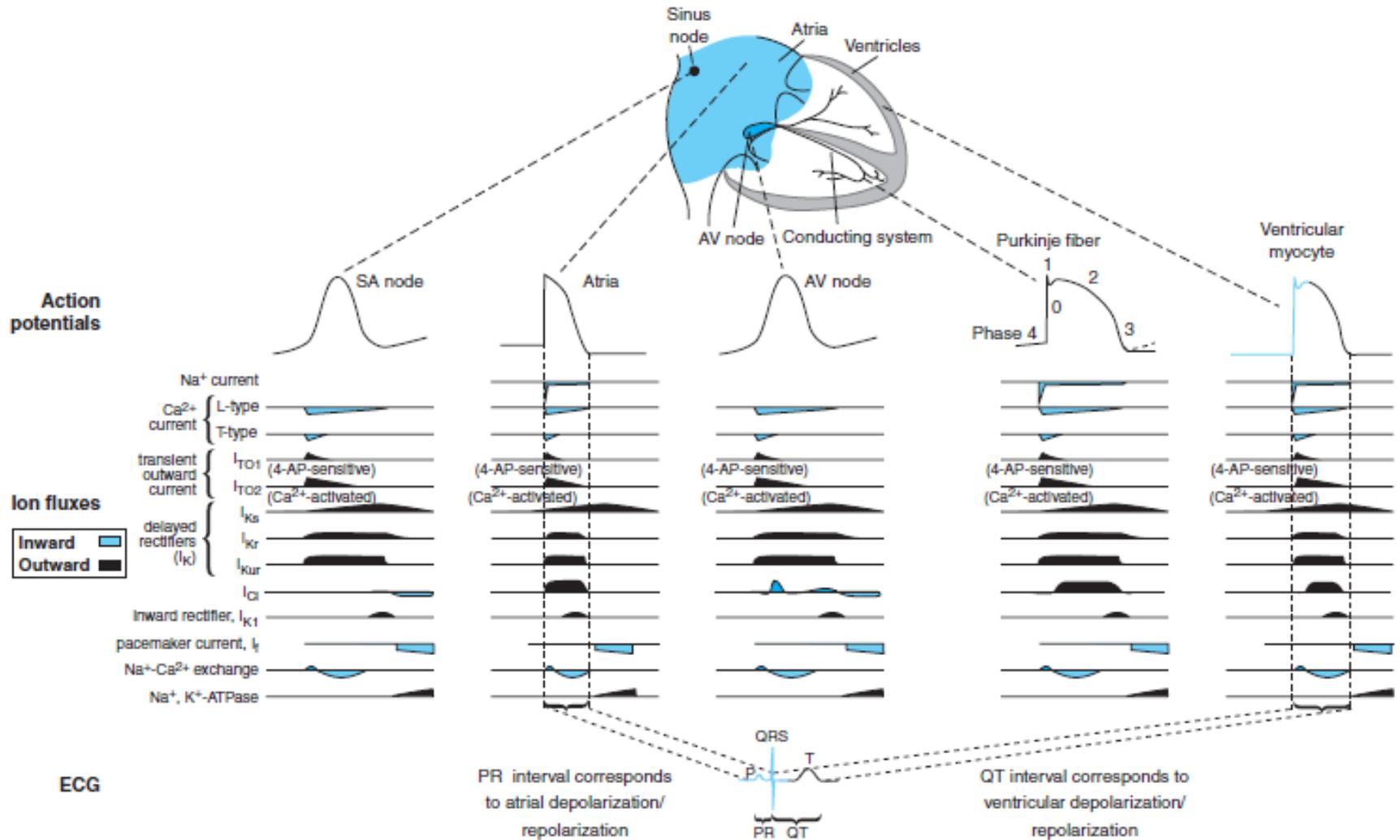
La decisione di intraprendere una terapia cronica deve quindi essere attentamente valutata.

Verso l'interno
 Verso l'esterno

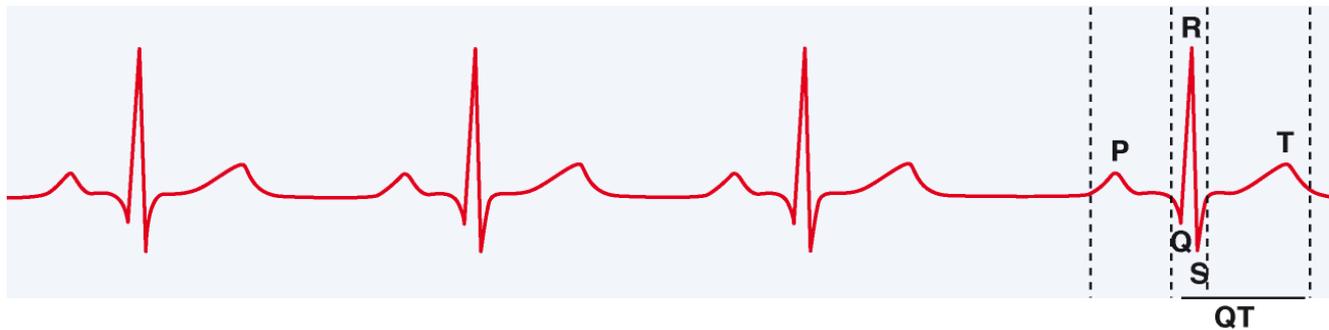
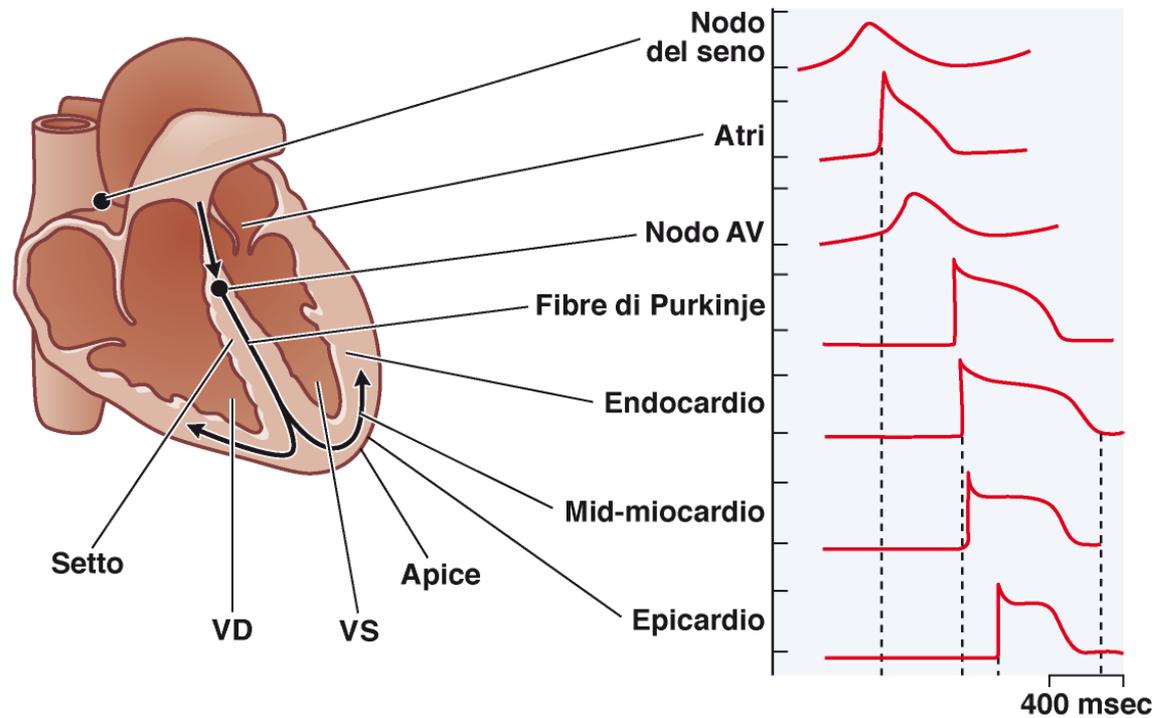


Gene principale



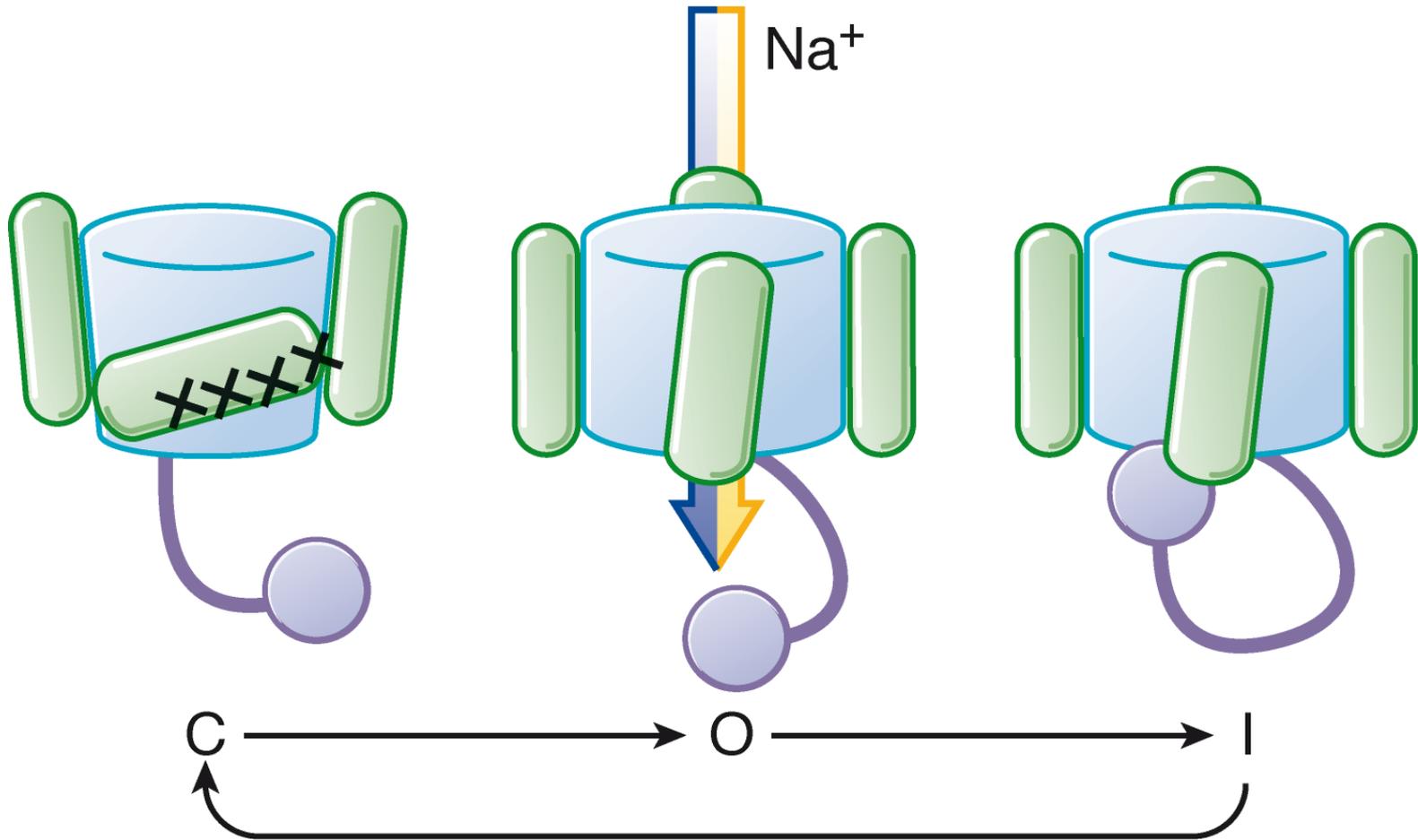


I_{Kr} canale prodotto del gene HERG – e' il canale piu' suscettibile all'azione bloccante dei farmaci che provocano aritmie.

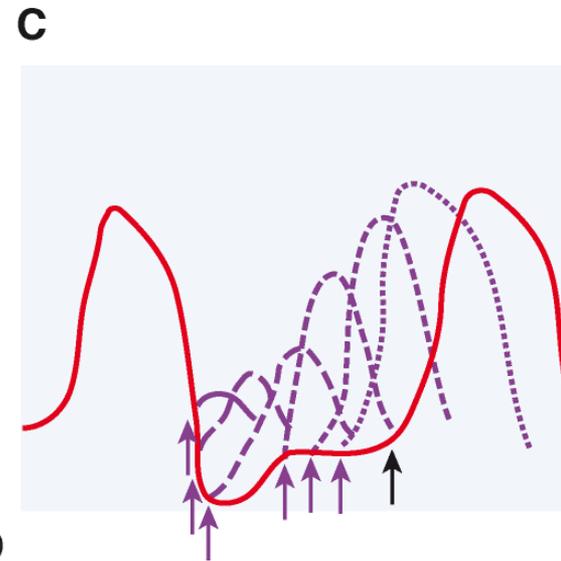
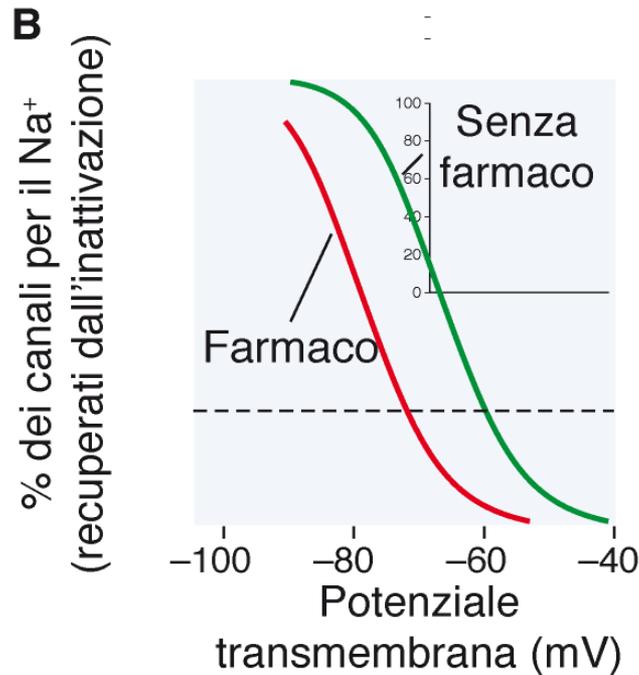
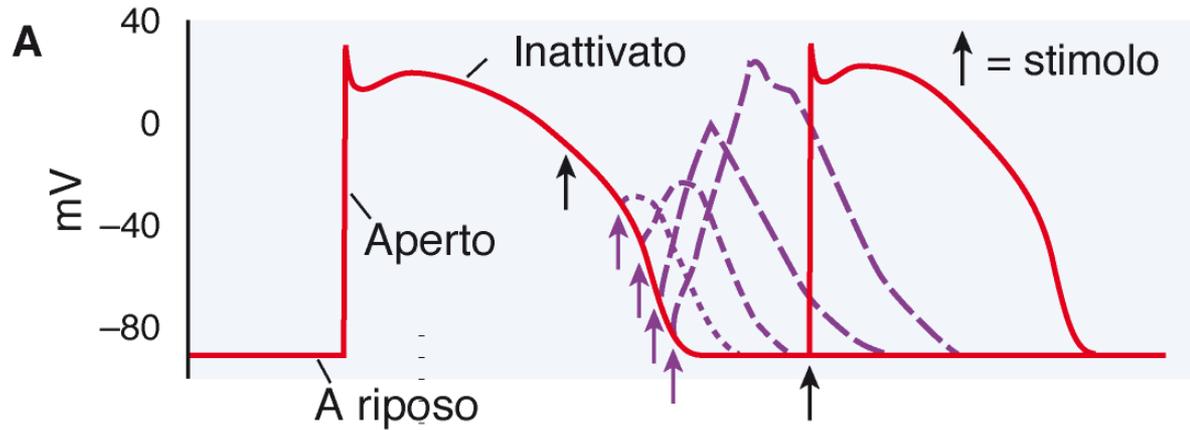


La frequenza cardiaca riflette l'automatismo del nodo del seno
 La durata dell'intervallo PR indica il tempo di conduzione attraverso il nodo AV
 La durata del complesso QRS riflette il tempo di conduzione nel ventricolo
 L'intervallo QT e' la misura della durata del potenziale di azione ventricolare

Refrattarieta'

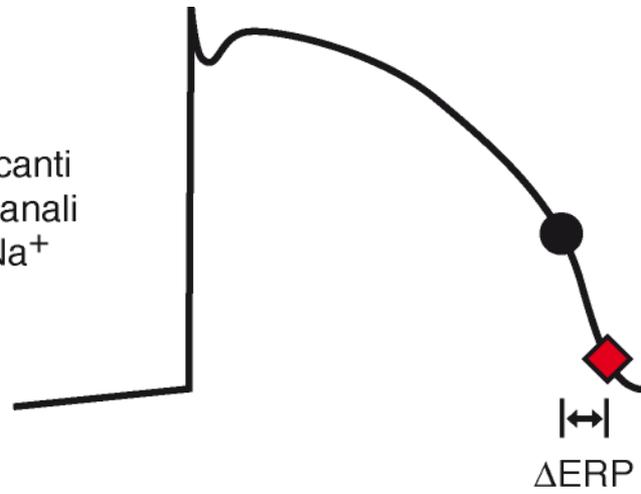


Refrattarieta'



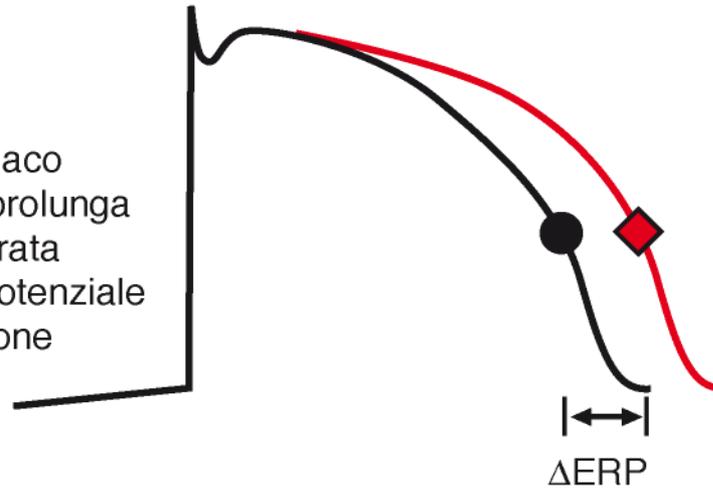
A

Bloccanti
dei canali
del Na^+



B

Farmaco
che prolunga
la durata
del potenziale
d'azione



KEY

25% dei canali del Na^+
recuperati dall'inattivazione



Assenza di farmaco



Farmaco

Meccanismi aritmie

Aumento automatismo

Automatismo indotto

Meccanismi di rientro

Questi meccanismi sono spesso correlati tra loro (i primi due contribuiscono ad attivare fenomeni di rientro)

Meccanismi aritmie

Aumento automatismo

Avviene in cellule che mostrano depolarizzazione diastolica spontanea (nodo del seno, seno AV, sistema conduzione)

Stimolazione betaadrenergica, ipokaliemia, stiramento meccanico aumentano pendenza fase 4.

Ischemia puo' indurre foci ectopici

Meccanismi aritmie

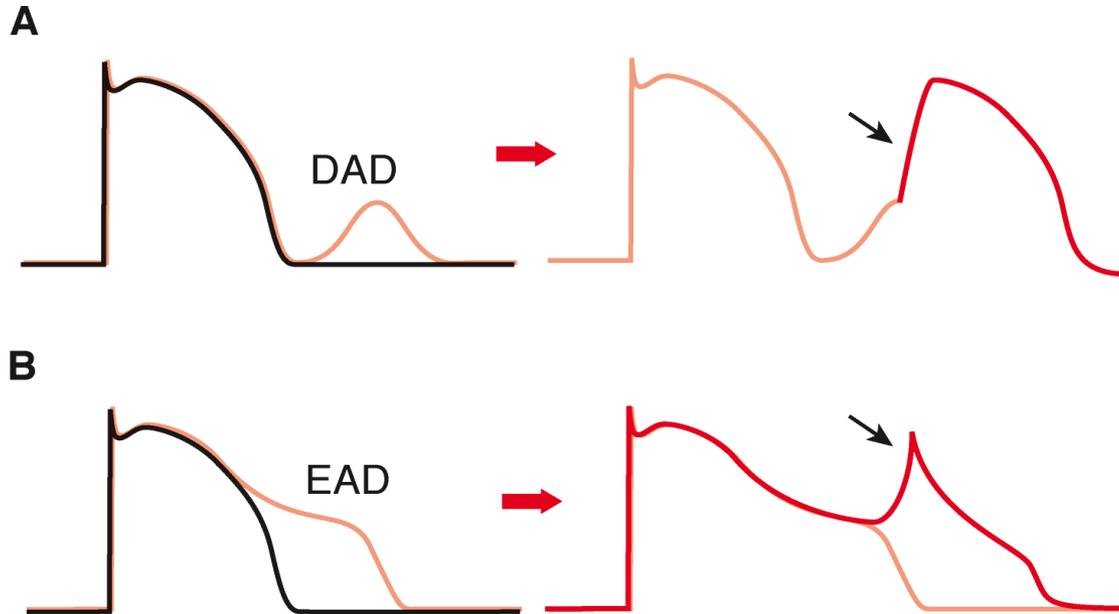
Automatismo indotto

DAD da sovraccarico di calcio (ischemia, stress adrenergico, digitale, insuff cardiaca)

Il fenomeno si manifesta piu frequentemetne quando il ritmo e' elevato

EAD sono favorite dal prolungamento del PA (farmaci antiaritmici e non)

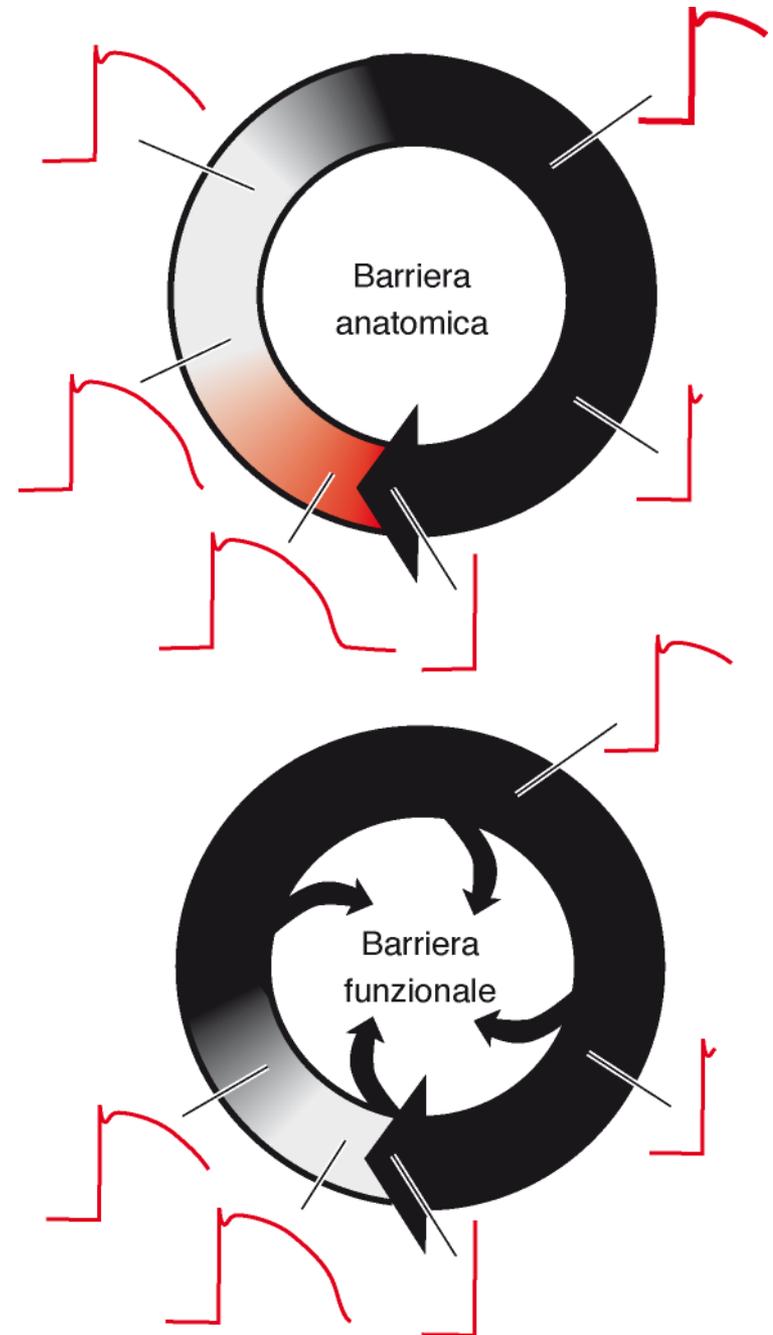
Si verificano piu frequentemetne quando il ritmo cardiaco e' lento



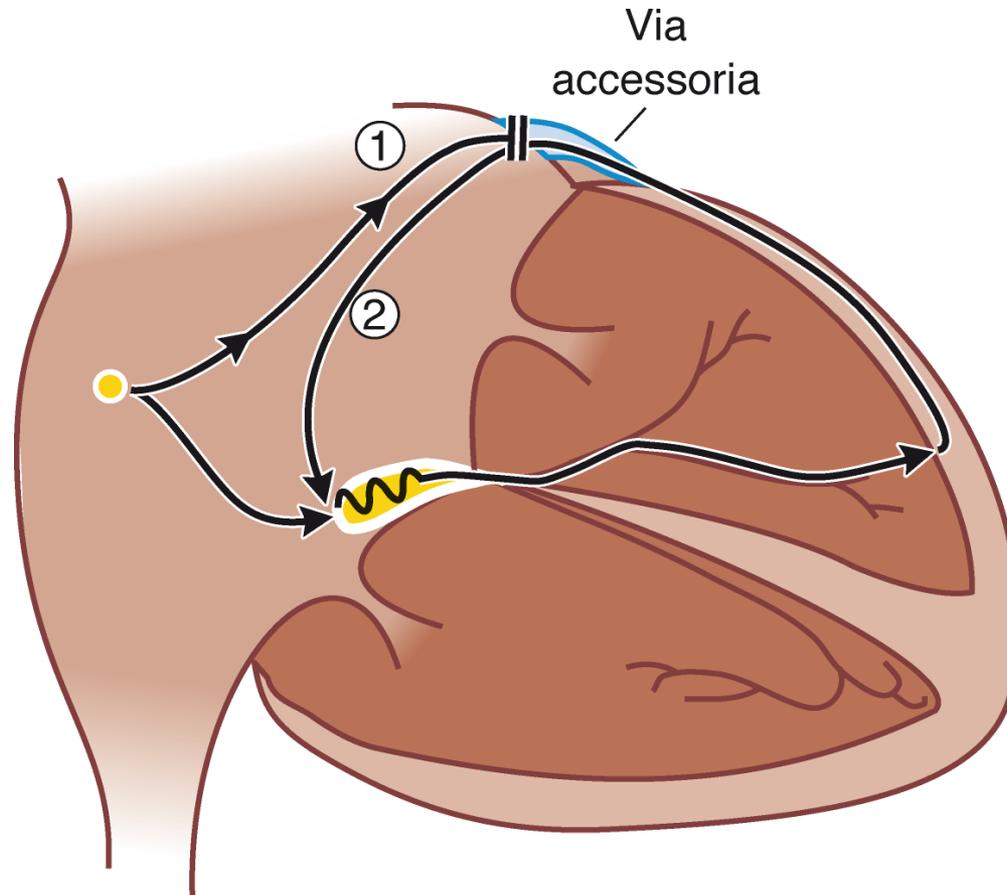
Meccanismi di rientro

Rientro anatomicamente definito

Rientro funzionalmente definito



Sindrome di Wolff-Parkinson-White



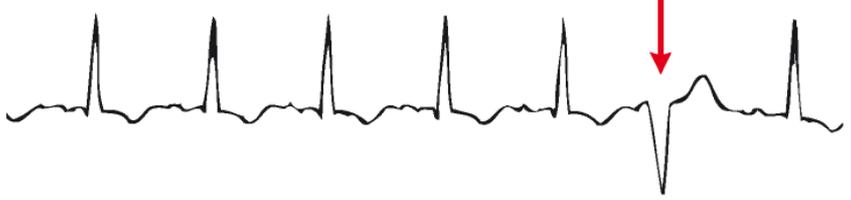
A Ritmo normale



P
QRS
T



B Battito ventricolare prematuro



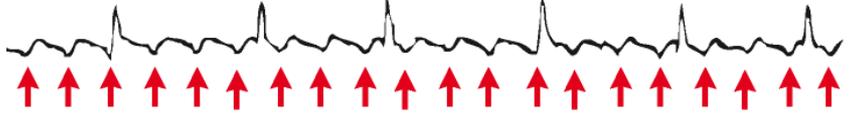
C Tachicardia parossistica sopraventricolare (TPSV)



D Fibrillazione atriale



E Flutter atriale con conduzione AV variabile



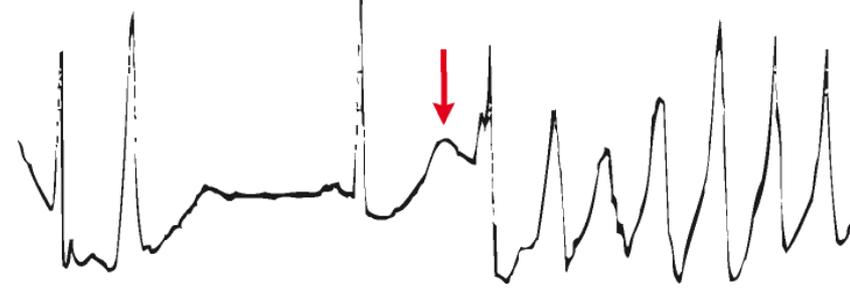
F Flutter atriale con conduzione AV 1:1



G Tachicardia ventricolare monomorfa



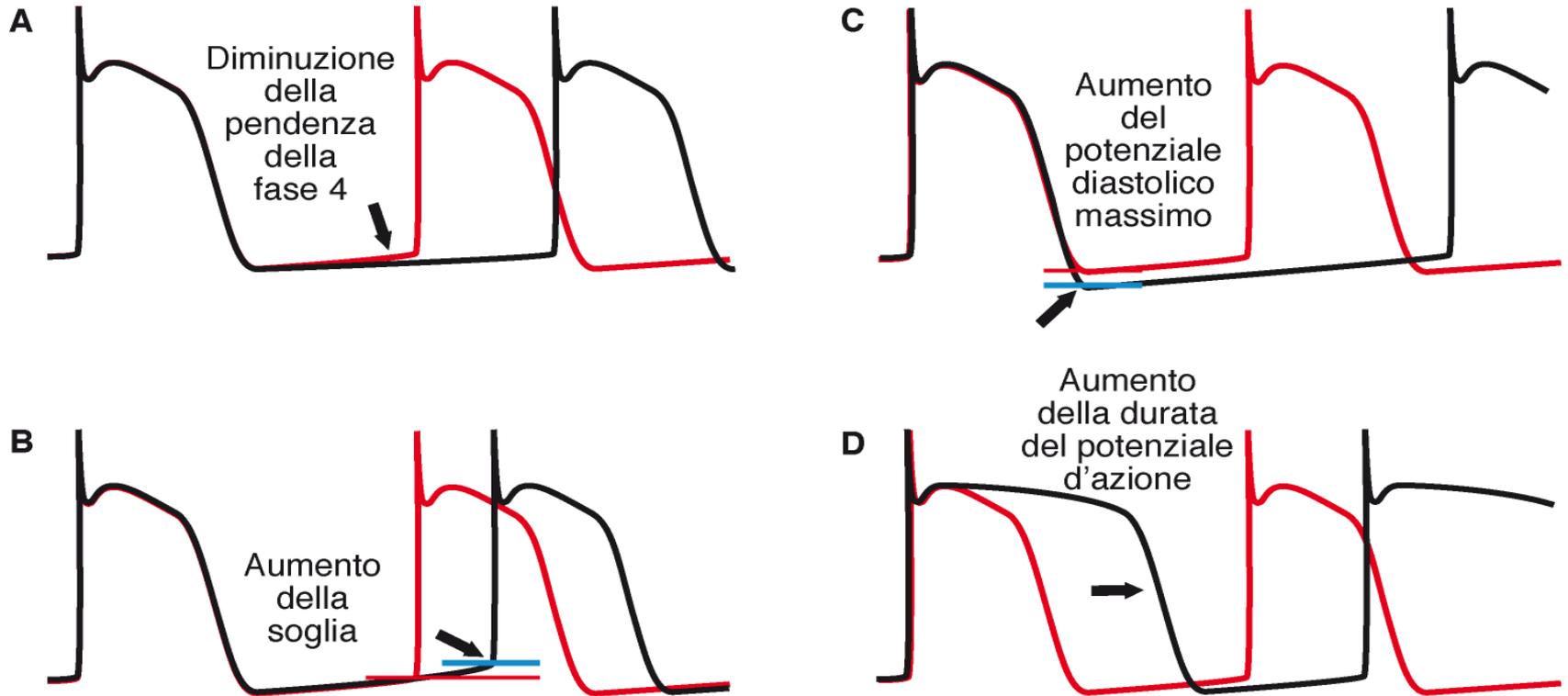
H Torsioni di punta



I Fibrillazione ventricolare



Meccanismo azione antiaritmici



KEY

- Linea di base
- Effetto del farmaco

Classificazione farmaci antiaritmici

Classe	Azione	Modificazioni ECG			Farmaci
		P-R	QRS	QT	
I.	Blocco dei canali rapidi del sodio				
A	Moderata depressione della fase 0 Moderato rallentamento della conduzione Prolungamento della ripolarizzazione	=	↑	↑	Chinidina Procainamide Disopiramide
B	Minima depressione della fase 0 Minimo rallentamento della conduzione Accorciamento della ripolarizzazione	=	=	=↓	Lidocaina Mexiletina Tocainide
C	Marcata depressione della fase 0 Marcato rallentamento della conduzione Minime modificazioni della ripolarizzazione	↑	↑↑	=	Flecainide Propafenone Moricizina
II.	Blocco dei recettori beta-adrenergici	↑	=	=	Propranololo
III.	Prolungamento della refrattarietà	=	=	↑↑	Amiodarone Bretilio Sotalolo
IV.	Blocco dei canali del calcio	↑	=	=	Verapamil Diltiazem

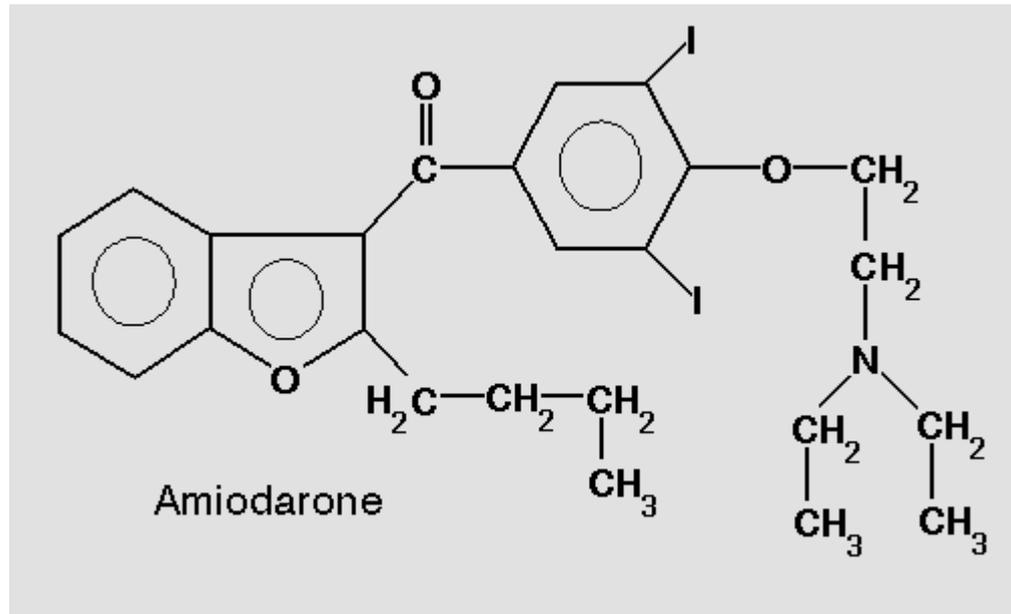
Table 34-3

Major Electrophysiological Actions of Antiarrhythmic Drugs

Drug	Na ⁺ Channel Block		↑APD	Ca ²⁺ Channel Block	Autonomic Effects	Other Effects
	τ_{RECOVERY}^1 , Seconds	State Dependence ¹				
Lidocaine	0.1	I > O				
Phenytoin	0.2	I				
Mexiletine*	0.3					
Tocainide*	0.4	O > I				
Procainamide	1.8	O	✓		Ganglionic blockade (especially intravenous)	✓: Metabolite prolongs APD
Quinidine	3	O	✓	(x)	α-Blockade, vagolytic	
Disopyramide†	9	O	✓		Anticholinergic	
Moricizine	~10	O = I				
Propafenone†	11	O = I	✓		β-Blockade (variable clinical effect)	
Flecainide*	11	O	(x)	(x)		
β-Blockers: Propranolol†					β-Blockade	Na ⁺ channel block <i>in vitro</i>
Sotalol†			✓		β-Blockade	
Amiodarone	1.6	I	✓	(x)	Noncompetitive β-Blockade	Antithyroid action
Dofetilide			✓			
Ibutilide			✓			
Verapamil*				✓		
Diltiazem*				✓		
Digoxin					✓: Vagal stimulation	✓: Inhibition of Na ⁺ , K ⁺ -ATPase
Adenosine				✓	✓: Adenosine receptor activation	✓: Activation of outward K ⁺ current
Magnesium				✓		Mechanism not well understood

Amiodarone

L' amiodarone è un derivato iodinato del benzofurano che presenta alcune analogie strutturali con la tiroxina.



amiodarone

- L' amiodarone è considerato il prototipo dei farmaci antiaritmici di classe III secondo la classificazione di Williams.
- Rispetto agli altri farmaci ha però un profilo farmacologico complesso, in grado d'interagire con molteplici bersagli molecolari (canali ionici, pompe, recettori).
- Inoltre i suoi complessi effetti elettrofisiologici e farmacodinamici, sono differenti in acuto e in cronico.

FARMACOCINETICA

ASSORBIMENTO

- Lento e variabile (**T_{max}** circa 2-12 ore), con un **valore medio di 5 ore**.

BIODISPONIBILITA'

- Incompleta e variabile (22-56%)
- Influenzata da effetto di “**primo passaggio**” e da **ridotto assorbimento**.
- Elevato legame con le proteine plasmatiche (circa 96%) anche del metabolita attivo (mono-N- desetil-amiodarone [**DEA**])
- Lunga emivita di eliminazione del DEA

DISTRIBUZIONE

- **Elevata liposolubilità** (accumulo nei tessuti ad alto contenuto lipidico) e grande volume apparente di distribuzione circa 5000 litri). Coefficiente di ripartizione miocardio/plasma = 35.

FARMACOCINETICA

BIOTRASFORMAZIONE

- Diverse vie metaboliche (deiodazione, idrossilazione, O-dealchilazione) con lenta e completa trasformazione dell'amiodarone in metaboliti inattivi.
- N-dealchilazione → mono-N-desetil-amiodarone (DEA) (metabolita attivo).
- Progressivo accumulo del DEA (per la sua elevata liposolubilità) con concentrazione tissutale superiore a quella dell'amiodarone stesso (tranne che nel tessuto adiposo).

FARMACOCINETICA

ELIMINAZIONE

- Prevalenti l'escrezione biliare e l'eliminazione fecale (somministrare dosi ridotte in presenza di epatopatia)
- Processo molto lento, sia per un elevato ricircolo entero-epatico, sia per un lentissimo equilibrio tra i compartimenti di distribuzione
- In presenza di colestiramina il processo di eliminazione biliare dell'amiodarone è accelerato
- Trascurabile la via di eliminazione renale (non sono necessari aggiustamenti posologici in presenza di insufficienza renale)
- $T_{1/2}$ dell'amiodarone: lungo e variabile (19-53 giorni)
- $T_{1/2}$ del DEA: più lungo dell'amiodarone (54-61 giorni)

Holt DW et al. 1983; Freedman MD et al. 1991; Rodei-, DM 1993

MECCANISMI D'AZIONE ED EFFETTI

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Le principali proprietà farmacologiche dell'amiodarone sono:

- effetti elettrofisiologici (complessi)
- vasodilatazione coronarica
- vasodilatazione sistemica
- effetto antiadrenergico non competitivo
- inibizione della 5'-monodeiodasi

EFFETTI ELETTROFISIOLOGICI

- L'amiodarone è l'unico antiaritmico che agisce mediante tutti i meccanismi elettrofisiologici conosciuti, in quanto determina:

a) blocco frequenza-dipendente dei canali rapidi del Na (azione di classe I), con effetto antiaritmico a livello di tutte le fibre a conduzione.

b) effetto antiadrenergico non competitivo (azione di classe II), con conseguente riduzione della frequenza sinusale e dell'aritmogenicità del tono simpatico.

c) blocco della corrente di K a effetto ripolarizzante, senza uso-dipendenza inversa (azione prevalente, di classe III), con conseguente prolungamento della durata del potenziale d'azione e della refrattarietà cellulare.

d) blocco frequenza-dipendente dei canali lenti del Ca (azione di classe IV), con effetto antiaritmico a livello delle fibre lente, prevalentemente nodali.

➤ Dati sperimentali suggeriscono che circa il 70% dell'attività elettrofisiologica dell'amiodarone orale sia da attribuire al DEA; (azione valida in corso di terapia cronica ma non in acuto). Ciò può in parte spiegare la diversa azione antiaritmica dell'amiodarone per via endovenosa rispetto a quella orale.

CONVERSIONE IN RITMO SINUSALE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

DI RECENTE INSORGENZA (< 72 ore) ANCHE IN PRESENZA DI :

- IMA
- Cardiopatia valvolare
- Cardiopatia primitiva o secondaria
- Recente intervento di chirurgia valvolare

In ogni caso purchè non siano presenti segni di scompenso cardiaco

POSOLOGIA CONSIGLIATA

Via e.v. centrale in Glucosio al 5%:

5 mg/Kg in 20-120 minuti → 15 mg/Kg die

Per os:

in bolo singolo: 30 mg/Kg seguito dopo 24 h (se necessario) da un secondo bolo p.o. di 15 mg/Kg

PREVENZIONE DELLE RECIDIVE DI FIBRILLAZIONE ATRIALE NELLA FORMA SIA PAROSSISTICA CHE PERSISTENTE, ANCHE IN PRESENZA DI:

- refrattarietà ad altri antiaritmici
- cardiopatia organica
- disfunzione ventricolare sinistra asintomatica
- scompenso cardiaco
- POSOLOGIA CONSIGLIATA (previo adeguato trattamento anticoagulante per 3 settimane in presenza di fibrillazione atriale di durata >48 ore)
- Dose di carico: 10 mg/kg die p.o. per 14 giorni
- Dose di mantenimento iniziale: 300 mg die p.o. per 4 settimane
- Dose di mantenimento a lungo termine: 200 mg die p.o.

IMPIEGO E.V. NEL TRATTAMENTO DELLA TACHICARDIA VENTRICOLARE SOSTENUTA E NELLA PREVENZIONE DELLE RECIDIVE DI FIBRILLAZIONE VENTRICOLARE

INDICAZIONE

➤ Tachicardia ventricolare sostenuta, recidivante o incessante, o fibrillazione ventricolare recidivante

POSOLOGIA: 1050 mg/24 ore

➤ Infusione rapida iniziale: 150 mg in 10 minuti

➤ Infusione di carico: 1 mg/min per 6 ore

➤ Infusione di mantenimento: 0,5 mg/min per 18 ore

➤ Infusione aggiuntiva in caso di recidiva aritmica:
150 mg in 10 min (per 6-8 volte in 24 ore, al massimo)

PREPARAZIONE

➤ 5 fl (13 mL = 750 mg) in 85 mL di soluzione di glucosio 5% (7,5 mg/mL)

MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE (via venosa centrale)

➤ 120 mL/h per 10 minuti →

➤ 8 mL/h nelle prime 6 ore →

➤ 4 mL/h nelle successive 18 ore

IN CASO DI RECIDIVA ARITMICA aumentare la velocità di infusione a 120 mL/h per 10 min

EFFETTI COLLATERALI TIROIDEI

Effetti fisiologici

La molecola di Amiodarone e il DEA interferiscono sulla funzione tiroidea nei seguenti modi:

1. Inibizione conversione periferica della tiroxina a triiodotironina da parte della 5'-deiodinasi tipo 1, con aumento del T4 e del rT3
2. Antagonismo per il T3 per i recettori nucleari recettori nucleari.
3. Inibizione della 5'-deiodinasi tipo 2 a livello delle cellule tireotrope ipofisarie → ↓ T3 → mancato feedback negativo sul TSH (aumento)
4. Effetto anti- α adrenergico periferico.

EFFETTI COLLATERALI TIROIDEI

Effetti clinici

1. Ipertiroxinemia con stato eutiroideo
 - Effetto α -antiadrenergico periferico
 - Competizione con recettori nucleari tiroidei
 - Ridotto T3
2. Ipertiroidismo
 - Elevata concentrazione di I_2 stimola la sintesi degli ormoni tiroidei
 - Da sospensione \rightarrow tireotossicosi
3. Ipotiroidismo
 - Nel sesso femminile, in presenza di tireopatia con auto-anticorpi +, l'effetto proinfiammatorio (IL-6) dell'amiodarone prevale sugli altri effetti.

EFFETTI COLLATERALI POLMONARI (I)

- Sono rari quando l'amiodarone è utilizzato a dosi <400 mg die
- Sembrano più correlati alla dose cumulativa totale e alla durata del trattamento che alla dose giornaliera
- Sono più frequenti in soggetti di età avanzata e con malattie broncopolmonari preesistenti

I principali quadri patologici sono:

1. Bronchiolite, alveolite
2. Polmonite interstiziale
3. Fibrosi polmonare

PATOGENESI

Attivazione pneumociti tipo II con aumentata sintesi di surfactante ed effetto proinfiammatorio

ALTRI EFFETTI COLLATERALI

TREMORE: è l'effetto collaterale più frequente; è indistinguibile dal tremore essenziale

ATASSIA: sbandamenti e facilità a cadere

POLINEUROPATIA: di tipo sensitivo-motorio

MIOPATIA: spesso associata alla neuropatia, provoca ipostenia

PARKINSONISMO: regredisce con la sospensione del farmaco

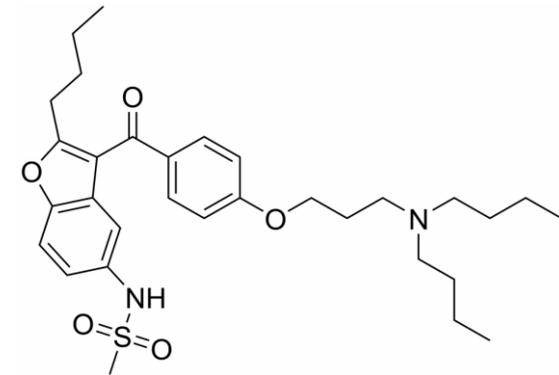
NEURITE OTTICA

EPATOTOSSICITÀ

FOTOSENSIBILIZZAZIONE

MICRODEPOSITI CORNEALI

DRONEDARONE



Analogo non iodurato dell'amiodarone

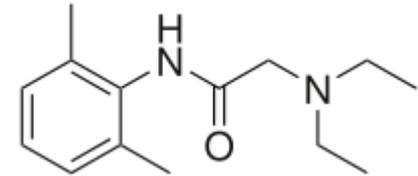
Farmacodinamica sovrapponibile
(bloccante K, Na e Ca L)

Molto meglio tollerato (ma meno efficace nel
mantenere il ritmo sinusale) rispetto a amiodarone

Indicazioni: fibrillazione atriale e flutter atriale

Controindicazioni: SCC

lidocaina



Anestetico locale

Terapia ev delle aritmie ventricolari

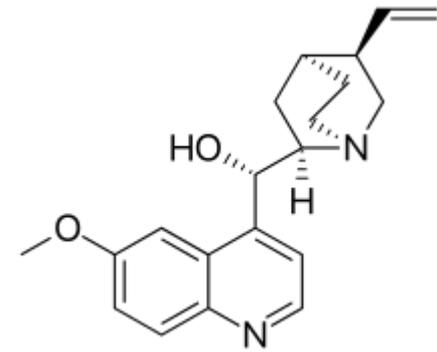
Recupero inattivazione canale Na molto rapido per cui la lidocaina esercita un effetto maggiore nei tessuti depolarizzati (ischemia) e/o in tessuti a rapida conduzione

Effetti avversi:

Dopo infusione rapida puo' indurre convulsioni

I sintomi di sovradosaggio sono nistagmo (segno precoce), tremore, disartria, alterazione della coscienza

Chinidina



Gia nel XVIII secolo la corteccia della china veniva usata per trattare «palpitazioni ribelli».

La chinidina blocca le correnti al Na e molte correnti al K

Viene utilizzata per mantenere ritmo sinusale nei pazienti soggetti a flutter o fibrillazione atriale e per prevenire tachicardie ventricolari

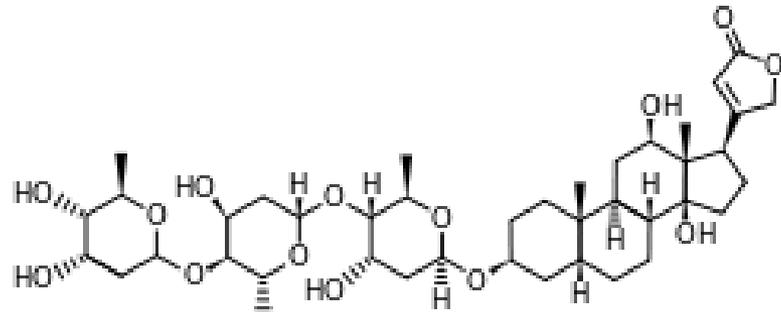
La chinidina produce un certo blocco dei recettori adrenergici e ha effetto vagolitico. Cio puo' causare aumento di trasmissione nel nodo AV durante il flutter atriale.

Effetti avversi: cuore aumento QT e possibili torsioni di punta

Extracardiaci diarrea e trombocitopenia

Cinconismo (mal di testa e tinnito)

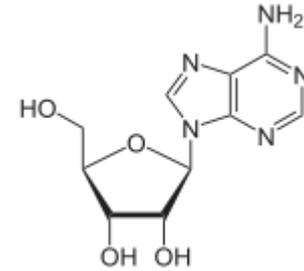
digossina



L'utilizzo della digossina come antiaritmico deriva dalla proprietà vagotoniche che evocano aumento refrattarietà del nodo AV

I glicosidi possono essere particolarmente utili nei px con fibrillazione atriale da SCC

adenosina



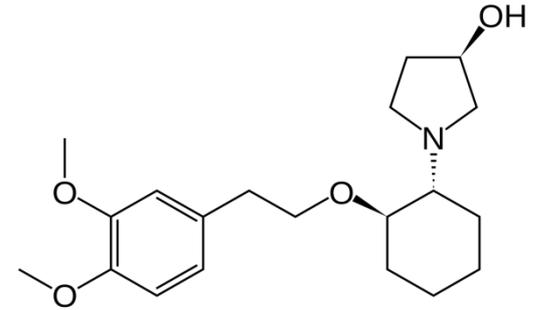
Adenosina viene utilizzata acutamente per bloccare l'aritmia SV da rientro

Adensina attiva le correnti K sensibili a Ach nel nodo del seno e nodo AV

E' probabilmente l'unico farmaco che deve essere somministrato rapidamente come bolo (10 mg) per essere efficace (emivita pochi secondi)

Effetti avversi (brevissima durata): asistolia (< 5 sec), dispnea

vernakalant



Vernakalant trasmette blocco di correnti al K, Na e Ca prolunga in modo selettivo il periodo refrattario atriale senza alterare quello ventricolare

E' indicato esclusivamente nella conversione della fibrillazione atriale a ritmo sinusale (e' efficace nei primi 6 giorni di comparsa della fibrillazione)

Viene somministrato in infusione 3mg/kg in 10 min eventualmente seguiti da 2mg/kg in 5 min

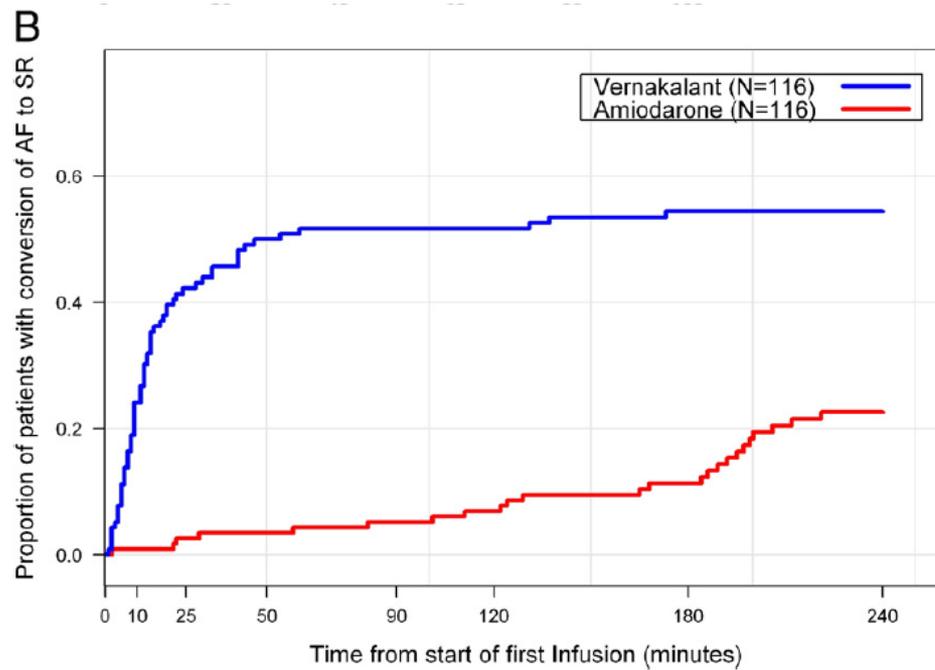
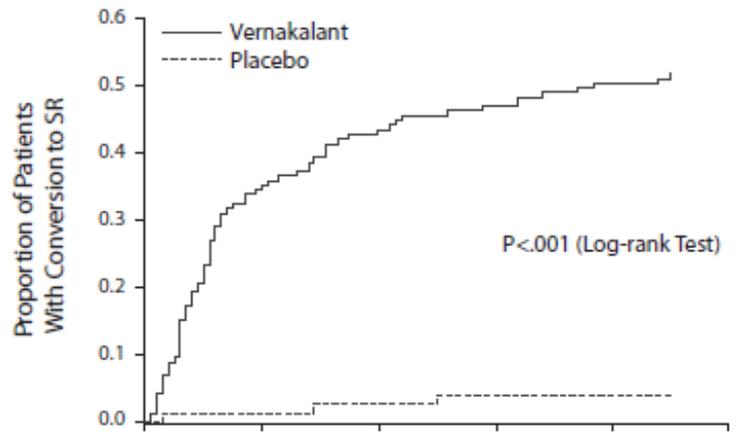


Table 34-2

A Mechanistic Approach to Antiarrhythmic Therapy

Arrhythmia	Common Mechanism	Acute Therapy ^a	Chronic Therapy ^a
Premature atrial, nodal, or ventricular depolarizations	Unknown	None indicated	None indicated
Atrial fibrillation	Disorganized “functional” reentry	1. Control ventricular response: AV nodal block ^b	1. Control ventricular response: AV nodal block ^b
	Continual AV node stimulation → irregular, often rapid, ventricular rate	2. Restore sinus rhythm: DC cardioversion	2. Maintain normal rhythm: K ⁺ channel block
Atrial flutter	Stable reentrant circuit in the right atrium	Same as atrial fibrillation	Na ⁺ channel block with $\tau_{\text{recovery}} > 1$ second
	Ventricular rate often rapid and irregular		Same as atrial fibrillation
			AV nodal blocking drugs especially desirable to avoid ↑ ventricular rate
			Ablation in selected cases ^c
Atrial tachycardia	Enhanced automaticity, DAD-related automaticity, or reentry within the atrium	Same as atrial fibrillation	Same as atrial fibrillation
AV nodal reentrant tachycardia (PSVT)	Reentrant circuit within or near AV node	*Adenosine AV nodal block Less commonly: ↑ vagal tone (digitalis, edrophonium, phenylephrine)	Ablation of tachycardia “focus” ^c *AV nodal block Flecainide Propafenone *Ablation ^c
Arrhythmias associated with WPW syndrome:			
1. AV reentry (PSVT)	Reentry	Same as AV nodal reentry	K ⁺ channel block Na ⁺ channel block with $\tau_{\text{recovery}} > 1$ second Ablation ^c
2. Atrial fibrillation with atrioventricular conduction via accessory pathway	Very rapid rate due to nondecremental properties of accessory pathway	*DC cardioversion *Procainamide	Ablation ^c K ⁺ channel block Na ⁺ channel block with $\tau_{\text{recovery}} > 1$ second (AV nodal blockers can be harmful)
VT in patients with remote myocardial infarction	Reentry near the rim of the healed myocardial infarction	Lidocaine Amiodarone Procainamide DC cardioversion	*ICD ^d *Amiodarone K ⁺ channel block Na ⁺ channel block

(Continued)

Table 34-2

A Mechanistic Approach to Antiarrhythmic Therapy (Continued)

Arrhythmia	Common Mechanism	Acute Therapy ^a	Chronic Therapy ^a
VT in patients without structural heart disease	DADs triggered by ↑ sympathetic tone	Adenosine ^c Verapamil ^c β-Blockers ^c DC cardioversion	Verapamil ^c β-Blockers ^c
VF	Disorganized reentry	*DC cardioversion Lidocaine Amiodarone Procainamide Pacing Magnesium Isoproterenol	*ICD ^d *Amiodarone K ⁺ channel block Na ⁺ channel block β-Blockade Pacing
<i>Torsades de pointes</i> , congenital or acquired; (often drug-related)	EAD-related triggered activity		

*Indicates treatment of choice.

^aAcute drug therapy is administered intravenously; chronic therapy implies long-term oral use.

^bAV nodal block can be achieved clinically by adenosine, Ca²⁺ channel block, β adrenergic receptor blockade, or increased vagal tone (a major antiarrhythmic effect of digitalis glycosides).

^cAblation is a procedure in which tissue responsible for the maintenance of a tachycardia is identified by specialized recording techniques and then selectively destroyed, usually by high-frequency radio waves delivered through a catheter placed in the heart.

^dICD, implanted cardioverter/defibrillator. A device that can sense VT or VF and deliver pacing and/or cardioverting shocks to restore normal rhythm.

^eThese may be harmful in reentrant VT and so should be used for acute therapy only if the diagnosis is secure.

ABBREVIATIONS: DAD, delayed afterdepolarization; EAD, early afterdepolarization; WPW, Wolff-Parkinson-White; PSVT, paroxysmal supraventricular tachycardia; VT, ventricular tachycardia; VF, ventricular fibrillation.

Drugs of choices

S. No	Arrhythmia	Drug
1	Sinus tachycardia	Propranolol
2	Atrial extrasystole	Propranolol,
3	AF/Flutter	Esmolol, verapamil ,digoxin
4	PSVT	Adenosine ,esmolol
5	Ventricular Tachycardia	Lignocaine , procainamide , Amiodarone
6	Ventricular fibrillation	Lignocaine, amiodarone
7	A-V block	Atropine , isoprenaline

Table 34-4

Pharmacokinetic Characteristics and Doses of Antiarrhythmic Drugs

Drug	Bioavailability		Elimination			Elimination $t_{1/2}$ *	Active Metabolite(s)	Therapeutic [†] Plasma Concentration	Usual Doses [‡]	
	Reduced: 1st Pass Metabolism	Protein Binding >80%	Renal	Hepatic	Other				Loading Doses	Maintenance Doses
Adenosine [§]					✓	<10 s			6–12 mg (IV only)	
Amiodarone		✓		✓		Weeks	✓	0.5–2 $\mu\text{g/mL}$	800–1600 mg/day \times 2–4 weeks (IV: 100–300 mg)	100–400 mg/day
Digoxin	~80%		✓			36 h		0.5–2.0 ng/mL	1 mg over 12–24 h	0.125–0.375 mg q24h
Digitoxin	>80%	✓		✓		7–9 days	(Digoxin)	10–30 ng/mL		0.05–0.3 mg q24h
Diltiazem	✓			✓		4 h	(x)		0.25–0.35 mg/kg over 10 min (IV)	5–15 mg/h (IV) 30–90 mg q6h 120–300 mg q24h [¶]
Disopyramide	>80%		✓	✓		4–10 h	(x)	2–5 $\mu\text{g/mL}$		100–200 mg q6h 200–400 mg q12h [¶]
Dofetilide	>80%		✓	(x)		7–10 h			0.5 mg/kg/min; may repeat \times 2 (IV)	0.25–0.5 mg q12h ^{¶¶}
Esmolol					✓	5–10 min				0.05–0.2 mg/kg/min (IV)
Flecainide	>80%			✓		10–18 h		0.2–1 $\mu\text{g/mL}$		50–200 mg q12h
Ibutilide	✓			✓		6 h			1 mg (IV) over 10 min; may repeat once 10 min later	
Lidocaine	✓	✓		✓		120 min	(x)	1.5–5 $\mu\text{g/mL}$	3–4 mg/kg over 20–30 min (IV)	1–4 mg/min (IV)
Mexiletine	>80%			✓		9–15 h		0.5–2 $\mu\text{g/mL}$		100–300 mg q8h
Moricizine	✓	✓		✓		2–3 h	(x)			200–300 mg q8h
Procainamide	>80%		✓	✓		3–4 h	✓	4–8 $\mu\text{g/mL}$	1 g (IV), given at 20 mg/min	1–4 mg/min (IV) 250–750 mg q3h 500–1000 mg q6h [¶]

(Continued)

Table 34-4

Pharmacokinetic Characteristics and Doses of Antiarrhythmic Drugs (Continued)

Drug	Bioavailability		Elimination			Elimination $t_{1/2}$ ^a	Active Metabolite(s)	Therapeutic [†] Plasma Concentration	Usual Doses [†]	
	Reduced: 1st Pass Metabolism	Protein Binding >80%	Renal	Hepatic	Other				Loading Doses	Maintenance Doses
(N-Acetyl procainamide)	(>80%)		(✓)			(6–10 h)		(10–20 $\mu\text{g}/\text{mL}$)		
Propafenone	✓			✓		2–32 h	✓	<1 $\mu\text{g}/\text{mL}$	1–3 mg (IV)	150–300 mg q8h
Propranolol	✓	✓		✓		4 h				10–80 mg q6–8h
Quinidine	>80%	~80%	(x)	✓		4–10 h	✓	2–5 $\mu\text{g}/\text{mL}$		80–240 mg q24h [‡]
Sotalol	>80%		✓			8 h		<5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (?)		324–648 mg (gluconate) q8h
Tocainide	>80%		✓			15 h		3–11 $\mu\text{g}/\text{mL}$		80–320 mg q12h
Verapamil	✓	✓		✓		3–7 h	✓		5–10 mg (IV)	400–600 mg q8h
										80–120 mg q8h
										120–240 mg q24h [‡]

