

ФЛЕКАЇНІД САНДОЗ® - УНІКАЛЬНА МОЛЕКУЛА НА РИНКУ УКРАЇНИ, ЩО ВІДКРИВАЄ НОВІ МОЖЛИВОСТІ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ ТА УТРИМАННЯ РИТМУ*



КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ФЛЕКАЇНІД САНДОЗ® (FLECAINIDE SANDOZ®)

Склад: діюча речовина: flecainide acetate;

1 таблетка містить флекаїніду ацетату 50 мг або 100 мг;

Фармакотерапевтична група.

Антиаритмічні засоби класу IC. Флекаїнід. Код АТХ C01B C04.

Показання.

АВ-вузлова стійка тахікардія; аритмії, асоційовані із синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта та подібними порушеннями, обумовленими наявністю додаткових провідних шляхів у випадку неефективності інших видів лікування.

Симптоматична пароксизмальна вентрикулярна аритмія.

Пароксизмальна аритмія передсердь (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, тахікардія передсердь).

Перед початком застосування слід виключити наявність серцевих захворювань органічного генезу та/або порушення фракції викиду лівого шлуночка.

Протипоказання.

- Реакція підвищеної чутливості до флекаїніду або будь-якої із допоміжних речовин препарату.

- Серцева недостатність, інфаркт міокарда в анамнезі, із безсимптомною вентрикулярною ектопією або безсимптомною нестійкою вентрикулярною тахікардією.

- Кардіогенний шок.

- Довготривала фібриляція передсердь.

- Знижені або порушені вентрикулярні функції.

РП UA/15559/01/02, № UA/15559/01/01

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

* Під унікальністю мається на увазі єдина представлена для продажу молекула Флекаїніду <http://pharmbase.com.ua/> на грудень 2017.

SANDOZ A Novartis
Division

4-02- ФЛК- КРД- 0617

Современный статус флекаинида в аритмологии

Флекаинид впервые был синтезирован в 1972 г. как новый представитель IC класса антиаритмических препаратов (ААП). Его назначение перорально с целью уменьшения частоты приступов вентрикулярной тахикардии было одобрено в США Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (FDA) в 1984 г., после получения результатов о почти 90% клинической эффективности без существенных побочных эффектов. Появление на украинском фармацевтическом рынке флекаинида в 2016 г. существенно расширило возможности в лечении тахиаритмий, ведь перечень антиаритмиков, доступных в нашей стране, ограничен. Цель настоящего обзора – представление расширенных сведений об эффективности и безопасности флекаинида в современной клинической практике.

Клиническая фармакология флекаинида Фармакокинетика и фармакодинамика

Флекаинид для перорального применения назначается 2 раза в сутки. Препарат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, его биодоступность составляет 90%. Флекаинид существенно не взаимодействует с пищей или антацидами. Эффект первичного прохождения через печень отсутствует, то есть печеночная метаболизация не препятствует проникновению в кровь достаточного количества действующего вещества. У здоровых лиц пиковый уровень плазменной концентрации препарата достигается через 2-3 ч после его приема, а стабильная концентрация устанавливается после 3-5 дней постоянного применения. Период полувыведения флекаинида колеблется от 7 до 23 ч и, очевидно, не зависит от дозы. У пациентов с вентрикулярной эктопической активностью флекаинид имеет более длительный период полувыведения (в среднем 20 ч) по сравнению с таковым у здоровых лиц, что преимущественно связано со снижением почечной функции. Флекаинид и его метаболиты секретируются в основном с мочой, поэтому у пациентов с нарушением почечной функции требуется мониторинг безопасности и коррекция дозы в сторону уменьшения.

Рекомендованная начальная доза флекаинида у пациентов без почечной недостаточности при лечении пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии либо пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (ФП) составляет 50 мг 2 раза в сутки и может быть повышена с шагом в 50 мг до оптимальной эффективной (максимальная рекомендованная доза – 300 мг в сутки). У пациентов с вентрикулярной тахикардией без противопоказаний к приему флекаинида стартовая доза составляет 100 мг 2 раза в сутки, а максимальная рекомендованная доза – 400 мг в сутки.

Особого внимания требуют пациенты, принимающие в качестве сопутствующей терапии амиодарон, хотя подобное сочетание используется редко. В этих случаях суточная доза флекаинида должна быть снижена на 50%. Кроме того, требуется особая осторожность перед началом лечения, для того чтобы исключить возможные электролитные нарушения, особенно гипокалиемию. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью перед применением флекаинида следует взвесить все «за» и «против» и, если необходимо, проводить лечение, контролируя уровень действующего вещества в крови.

Электрофизиологические свойства

Флекаинид принадлежит к IC классу ААП, которые обладают способностью селективно блокировать быстрые натриевые каналы, приводя к замедлению проведения импульса. Более того, флекаинид ингибирует открытие калиевых каналов, удлиняя продолжительность потенциала действия в кардиомиоцитах желудочков и предсердий. Напротив, в волокнах Пуркинье флекаинид вызывает укорочение продолжительности потенциала действия вследствие блокады натриевых каналов.

По последним данным, флекаинид блокирует открытие рианодинных рецепторов, препятствуя таким образом спонтанному высвобождению ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула и потенциально способствуя постдеполяризации и триггерной активности. Эти эффекты применяются в лечении катехоламинергических полиморфных вентрикулярных тахикардий, врожденных аритмий, которые развиваются вследствие мутации рианодинных рецепторов кардиомиоцитов или кальсеквестрина и сопряжены с высоким риском внезапной сердечной смерти (H. Watanabe et al., 2009; N. Liu et al., 2011). У пациентов с дисфункцией синусового узла флекаинид приводит к удлинению времени восстановления его функции и удлинению синоатриальной проводимости. Однако на нормальную функцию синусового узла флекаинид не оказывает влияния.

Все вышеизложенные электрофизиологические свойства флекаинида отражаются на электрокардиограмме (ЭКГ) в виде удлинения интервалов PR, QT и расширения комплекса QRS. Интервал QTc обычно удлиняется незначительно вследствие большего расширения комплекса QRS. При физической нагрузке флекаинид обычно укорачивает интервал QTc.

Проаритмогенный и инотропный эффекты флекаинида

Хорошо известно, что ААП IC класса потенциально могут ассоциироваться с проаритмическими эффектами, в частности вызывать трепетание предсердий с атриовентрикулярным (AB) проведением 1:1 или вентрикулярные тахиаритмии. Частота встречаемости проаритмического эффекта составляет 3,5-5,0% и ассоциируется с гиперadreналовыми состояниями. Лекарственные средства, обладающие способностью блокировать АВ-проведение, такие как β -адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем, являются необходимым компонентом сопутствующей терапии для снижения риска проаритмического эффекта.

Вентрикулярные тахикардии, развивающиеся вследствие проаритмического эффекта препаратов, у пациентов без структурных заболеваний сердца, электролитных нарушений и ишемической болезни сердца (ИБС) встречаются достаточно редко. В соответствии с результатами исследования CAST после инициальной терапии флекаинидом вентрикулярные аритмии манифестируют как ранние или поздние мономорфные или полиморфные тахикардии (D.S. Echt et al., 1991). Частота вентрикулярной тахикардии у пациентов, получавших флекаинид для неотложной кардиоверсии при ФП, составляет, по данным систематического обзора, <3% (R.L. McNamara et al., 2003). Флекаинид демонстрирует негативный инотропный эффект и противопоказан пациентам с застойной сердечной недостаточностью, ИБС и сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Клинические исследования Кардиоверсия при ФП

Эффективность флекаинида в восстановлении синусового ритма при недавно развившейся ФП убедительно доказана в серии клинических исследований (K.D. Donovan et al., 1992, 1995; A. Capucci et al., 1992; G. Boriani et al., 1998; F.J. Martinez-Marcos et al., 2000). В некоторых из них проводилось сопоставление эффективности флекаинида и других ААП в качестве средств для ургентной кардиоверсии. Сарисси и соавт. (1992) обнаружили, что однократное пероральное назначение флекаинида было достоверно более эффективным, чем внутривенное введение амиодарона, в пределах первых 8 ч при недавно развившейся ФП. Bogiani и соавт. установили сопоставимую эффективность конверсии пероральным флекаинидом и пропafenоном.

Поддерживающее лечение, профилактика рецидивов ФП

Флекаинид, назначаемый перорально, продемонстрировал преимущество перед плацебо, а также эффективность, сопоставимую с таковой у хинидина, соталола и пропafenона, в предотвращении повторных эпизодов ФП. Клиническую эффективность флекаинида в отношении поддержания синусового ритма подтверждают данные метаанализа, включившего результаты 60 исследований (S.H. Hohnloser et al., 1992). Метаанализ показал, что 65 и 49% пациентов позитивно ответили на кратковременное и пролонгированное назначение препарата соответственно. Флекаинид превосходит хинидин по профилю безопасности. Кроме того, согласно данным клинических исследований его применение ассоциируется с меньшей частотой нежелательных побочных эффектов по сравнению с пропafenоном (M. Chimienti et al., 1995; E. Aliot et al., 1996).

В многоцентровом рандомизированном исследовании PITAGORA сравнивали эффективность поддерживающих суточных доз амиодарона (200 мг в сутки), пропafenона (450-750 мг в сутки) и флекаинида (200 мг в сутки), назначаемых с профилактической целью для поддержания синусового ритма у пациентов с ФП в анамнезе, дисфункцией синусового узла и имплантированным искусственным водителем ритма (M. Gulizia et al., 2006). Преимущество исследования заключалось в возможности количественной оценки частоты и переносимости как симптомных, так и бессимптомных эпизодов ФП, регистрируемых с помощью кардиостимулятора. Комбинированная первичная конечная точка исследования определялась как время до первого появления одного из следующих событий: смерть, госпитализация вследствие ФП или сердечной недостаточности, кардиоверсия или изменение настроек кардиостимулятора из-за неэффективной профилактики

ФП или побочных эффектов. Согласно полученным результатам флекаинид и пропafenон оказались не хуже амиодарона в отношении частоты наступления первичной конечной точки. Кроме того, при сравнении с амиодароном флекаинид и пропafenон по отдельности только флекаинид продемонстрировал сопоставимые с ним результаты. Апостериорный анализ данных показал, что амиодарон и ААП IC класса продемонстрировали близкую эффективность в предотвращении эпизодов ФП продолжительностью >10 мин или >1 суток.

Стратегия «таблетка в кармане»

Безопасность и целесообразность приема одной пероральной дозы флекаинида (200-300 мг) или пропafenона (450-600 мг) в амбулаторных условиях для прекращения недавно начавшегося эпизода ФП были подтверждены в исследовании, включающем 268 пациентов без тяжелых заболеваний сердца и без предшествующего стационарного лечения (P. Alboni et al, 2010). Стратегия «таблетка в кармане» оказалась успешной в 94% случаев, эффективность пропafenона и флекаинида была сопоставимой. Среднее время кардиоверсии составляло около 2 ч. Дополнительно сообщалось только об одном случае развития трепетания предсердий с высокой частотой желудочковых сокращений. Кроме того, данный подход способствовал значительному уменьшению частоты госпитализаций. Таким образом, стратегия «таблетка в кармане» может применяться у пациентов с симптомными нечастыми рецидивами ФП. У пациентов с дисфункцией синусового узла и брадикардией, а также с брадикардией или синкопальными состояниями вследствие АВ-блокада данная стратегия использоваться не может.

Необходимыми условиями для безопасной реализации стратегии «таблетка в кармане» являются тестирование ее эффективности и безопасности в условиях стационара, а также тщательный отбор пациентов-кандидатов, у которых следует обязательно исключить структурные заболевания сердца.

Практические аспекты применения флекаинида

Необходимо следовать следующим практическим принципам применения флекаинида.

1. Исключить наличие ИБС путем выполнения теста с физической нагрузкой до начала приема препарата.
2. Исключить сопутствующую дисфункцию синусового и АВ-узла.
3. Требуется длительное мониторингирование ЭКГ до начала лечения и перед изменением дозы препарата. В случае расширения комплекса QRS >25% по сравнению с исходными значениями последующая доза флекаинида должна быть уменьшена вдвое. Если продолжительность комплекса QRS после коррекции дозы препарата не нормализовалась, лечение должно быть немедленно прекращено.
4. Рекомендуется выполнение теста с физической нагрузкой во время лечения флекаинидом для оценки риска развития проаритмогенного эффекта препарата, особенно у лиц с расширением комплекса QRS в покое. Флекаинид обладает дозозависимым эффектом в отношении мягкого или умеренного расширения комплекса QRS в состоянии покоя, а также может способствовать внезапному существенному повышению частоты сердечных сокращений при выполнении физической нагрузки.
5. Необходимо контролировать порог кардиостимуляции у пациентов с имплантированными устройствами, особенно работающими в режиме on-demand (по требованию). Иногда флекаинид может повышать порог кардиостимуляции до значительного уровня.
6. Рекомендуется отказаться от использования в качестве сопутствующей терапии препаратов, обладающих отрицательным дромотропным эффектом, чтобы предотвратить нарушения АВ-проводимости в отношении 1:1 и появление ускоренных желудочковых ритмов, особенно в тех случаях, когда ФП переходит в трепетание предсердий.

В Европе флекаинид применяется уже более 30 лет. Исследование тенденций использования разных ААП в Англии за последние 16 лет показывает: частота применения соталола, амиодарона, пропafenона уменьшается, а частота использования флекаинида продолжает расти (C. Hayward et al., 2016). Сегодня его назначают значительно чаще, чем пропafenон, к которому мы привыкли как к средству первого выбора при пароксизмальной ФП у пациентов без структурной болезни сердца. Наверное, с этим стоит считаться и шире применять флекаинид у тех пациентов, которым он показан.

Адаптировано по: G.K. Andrikopoulos, S. Pastromas, S. Tzeis.
Flecainide: current status and perspectives in arrhythmia management.
World J. Cardiol. 2015 Feb 26; 7 (2): 76-85.

Подготовил **Александр Збрицкий**

4-18-ФЛК-РЕЦ-1217

