

Флекаїнід у лікуванні фібриляції передсердь: світовий досвід та експертні рекомендації

Фібриляція передсердь (ФП), або миготлива аритмія – найпоширеніше порушення ритму серця в популяції, що пов'язане з підвищенням ризику серцево-судинних ускладнень і зниженням якості життя хворих. Відновлення та утримання синусового ритму (СР) є бажаною метою для більшості пацієнтів із симптомними епізодами. Проте наразі схвалено небагато антиаритмічних препаратів (ААП), які можна застосовувати для відновлення СР (фармакологічної кардіоверсії) при ФП. Серед них варто відзначити флекаїнід*, який у чинних американських і європейських настановах посідає місце в першій лінії терапії для конверсії та підтримання ритму в пацієнтів без структурного захворювання серця і на сьогодні вважається оптимальним пероральним ААП для переривання епізодів ФП.

Електрофізіологічні властивості

Флекаїнід відноситься до ААП ІС класу. Основним електрофізіологічним ефектом препарату є виразне сповільнення серцевої провідності при мінімальному впливі на реполяризацію шлуночків [4, 5]. Молекулярна мішень дії флекаїніду – потенціалзалежні натрієві канали кардіоміоцитів [6]. Частотозалежна блокада натрієвих каналів та повільна кінетика зв'язування з ними зумовлюють ефект виразного зниження збудливості міокарда при тахіаритміях [1].

На 12-канальній електрокардіограмі (ЕКГ) дія флекаїніду проявляється, насамперед, його відчутним впливом на внутрішньопередсердну, АВ-вузлову, в волокнах Гіса – Пуркінє та внутрішньошлуночкову провідність. У результаті сповільнення провідності відбувається подовження інтервалу PR та комплексу QRS [1]. Флекаїнід не відноситься до препаратів, що подовжують інтервал QT, але певна його пролонгація може бути наслідком збільшення тривалості комплексу QRS [7, 8].

Флекаїнід спричиняє негативний інотропний ефект, що особливо виражений при внутрішньовенному введенні. За тривалого перорального приймання гемодинамічна дія препарату залежить від функції лівого шлуночка (ЛШ). У пацієнтів без структурного захворювання серця або з мінімальною гіпертрофією ЛШ флекаїнід не впливає на артеріальний тиск і фракцію викиду [1].

Флекаїнід у міжнародних настановах із лікування ФП

Пероральний і внутрішньовенний флекаїнід має рекомендацію найвищого класу ІА для фармакологічної конверсії ритму при епізодах ФП із нещодавнім (до 48 год) початком. Внутрішньовенний флекаїнід, у тих країнах де він доступний, широко застосовують у відділеннях невідкладної допомоги для гострого переривання ФП. Епізодичне самостійне застосування таблетованого флекаїніду пацієнтами для переривання повторних пароксизмів аритмії відоме як стратегія «таблетка в кишені» і має рекомендацію класу ІА. Постійне приймання флекаїніду в таблетованій формі з метою профілактики повторних пароксизмів ФП має найвищий рівень рекомендації ІА в американській і європейській настановах [2, 3]. При всіх зазначених показаннях головною умовою застосування флекаїніду є виключення органічної патології серця і дисфункції ЛШ.

Ефективність конверсії ритму

У клінічних дослідженнях вивчали ефективність флекаїніду для конверсії ритму як при внутрішньовенному, так і пероральному застосуванні. Фармакокінетика флекаїніду при пероральному прийманні характеризується високою біодоступністю (90–95%) і відсутністю ефекту первинної метаболізації в печінці. Пікова концентрація препарату в крові досягається впродовж 1–6 год, а у проміжку від до 4 год після використання можна очікувати його максимальної дії та конверсії ритму [1].

За даними чотирьох досліджень із плацебо-контролем, флекаїнід забезпечував високу ефективність конверсії з ФП у СР – від 57% упродовж першої години до 80% на третю годину після застосування [9–12]. У п'ятьох рандомізованих дослідженнях із групами активного контролю флекаїнід виявив перевагу над іншим ААП ІС класу, що застосовують при ФП, – пропafenомом. Ефективність конверсії ритму в групах флекаїніду становила від 50 до 90%, а пропafenону – від 25 до 72%, залежно від часу після приймання, коли фіксували відсоток пацієнтів із СР [11, 13–16].

Інші ААП, що входять у настанови з лікування ФП, відносяться до ІІІ класу, і включають три препарати для внутрішньовенного введення – аміодарон, ібутилід та вернакалант, а також один пероральний засіб – дофетилід [2, 3]. Із збережених ААП в Україні зареєстрований лише аміодарон. Наразі це єдиний ААП, який можна застосовувати у пацієнтів зі структурною патологією серця. Але повільна фармакокінетика аміодарону не сприяє швидкому перериванню ФП, тому для пацієнтів без структурних захворювань серця оптимальним вибором залишається флекаїнід [1].

Метааналіз рандомізованих випробувань ефективності різних ААП для конверсії ФП у СР виявив стабільну перевагу флекаїніду (середній показник успішності конверсії – 66%) над аміодароном, пропafenомом, соталолом, прокаїнамідом та ібутилідом (46%) [17]. Не проводилося досліджень прямого порівняння флекаїніду з дофетилідом і вернакалантом, але за даними випробувань із плацебо-контролем ефективність обох препаратів була нижчою, ніж флекаїніду [18]. Таким чином, наявна доказова база дозволяє з упевненістю вважати флекаїнід найефективнішим ААП для конверсії ритму при ФП у пацієнтів без структурної патології серця.

Таблетка в кишені

Стратегія застосування флекаїніду «таблетка в кишені» підходить для попередньо обстежених пацієнтів, які здатні ідентифікувати у себе початок епізоду ФП за симптоматикою або сигналами портативного чи імплантованого пристрою з функцією моніторингу ЕКГ [1]. Зазвичай терапія першого епізоду ФП проходить в умовах стаціонара, де проводять попередню оцінку безпеки та ефективності. Після успішного застосування флекаїніду для відновлення СР та за відсутності побічних ефектів таблетований флекаїнід може бути призначений для лікування вдома. Стратегія «таблетка в кишені» означає, що відповідним чином навчений пацієнт може завжди мати ліки при собі й самостійно прийняти навантажувальну дозу флекаїніду 200–300 мг для переривання повторних епізодів ФП. Оскільки хворий швидко приймає препарат після появи аритмії, ефективність конверсії ритму при такій стратегії може бути дуже високою, а загальна тривалість епізодів ФП скорочується, що сприяє покращенню якості життя і клінічного прогнозу.

За даними дослідження Alboni et al. (2004), початкова конверсія ритму флекаїнідом в умовах відділення інтенсивної терапії була ефективною у 78% пацієнтів [19]. Надалі 165 хворих цієї групи застосовували спосіб «таблетка в кишені» для самолікування 618 епізодів ФП. Конверсія ритму була успішною у 94% випадків, а середня тривалість епізоду аритмії до конверсії у СР становила 113 хв. У 84% пацієнтів самолікування виявилось ефективним при всіх повторних епізодах ФП.

В іншому дослідженні 30 учасників приймали флекаїнід для самолікування 159 епізодів ФП із результативністю конверсії ритму 97% [20]. Крім того, тактика «таблетка в кишені» суттєво знижувала потребу в невідкладній допомозі, госпіталізаціях, проведенні електричної кардіоверсії [19, 20]. Оскільки портативні монітори ЕКГ із функцією розпізнавання аритмій стають доступнішими для домашнього користування, така стратегія має значний потенціал для покращення контролю ФП [1].

Підтримувальна терапія

При постійному прийманні флекаїніду було виявлено зниження частоти рецидивів ФП і подовження проміжків між епізодами у пацієнтів із пароксизмальною та персистуючою ФП за даними невеликих плацебо-контрольованих досліджень [21–24]. Більше, але не контрольоване дослідження показало, що 65% пацієнтів на терапії флекаїнідом лишалися вільними від ФП на 9-й місяць лікування [25]. При порівнянні з іншими ААП флекаїнід продемонстрував зрівняну ефективність утримання ритму за даними ретроспективних досліджень і метааналізів [26–30].

Нещодавно були опубліковані результати дослідження, в якому флекаїнід виявився ефективним і безпечним у пацієнтів із ФП ревматичного походження [30]. Після виключення дисфункції ЛШ та активної ішемії призначали навантажувальну дозу флекаїніду 300 мг перорально для відновлення ритму. В результаті упродовж 24 год фармакологічна кардіоверсія була успішною у 38 із 50 пацієнтів (76%). Решті 24% хворих виконали електричну кардіоверсію. Терапію флекаїнідом продовжували після виписки для підтримання ритму. Через 30 днів на середній дозі флекаїніду 116 ± 10 мг СР вдалося утримати у 89% пацієнтів, а через рік спостереження – у 79%.

Проаритмогенний ефект і питання безпеки

Флекаїнід, як і інші ААП, може спричинити підсилення аритмії або аритмію тяжчого ступеня. Проаритмогенний ефект проявляється у формі мономорфної або поліморфної шлуночкової тахіаритмії, але дуже рідко набуває морфологічних характеристик аритмії типу *torsade de pointes*. Сигналом небезпеки є перехід фібриляції у тріпотіння передсердь, що створює умови для передсердно-шлуночкової провідності у співвідношенні 1:1 і загрожує розвитком шлуночкової тахіаритмії. У пацієнтів зі збереженою функцією АВ-вузла супутне призначення β-блокатора або недигідропіридинового блокатора кальцієвих каналів (верапамілу чи дилтіазему) знижує імовірність цього побічного ефекту [1].

Проте варто зауважити, що флекаїнід має високі показники безпеки в осіб без органічної патології серця. За даними чотирьох рандомізованих контрольованих досліджень, при використанні флекаїніду для конверсії ритму при ФП лише один випадок шлуночкової тахікардії на 292 пацієнтів був визнаний проаритмогенним ефектом препарату [9–12]. Для порівняння, у групі плацебо шлуночкова тахікардія виникла в одному випадку з 254.

Згідно з результатами досліджень стратегії «таблетка в кишені», не було зафіксовано жодного випадку проаритмогенної дії, що зумовила шлуночкову тахікардію, серед 433 хворих на госпітальному етапі та серед 274 тих, хто продовжив приймати флекаїнід поза лікарнею (загалом при 990 епізодах ФП) [19, 20].

Нарешті, великий метааналіз 122 досліджень, в яких флекаїнід застосовували для кардіоверсії та постійного контролю ритму при надшлуночкових аритміях, показав суттєво нижчу частоту всіх аритмічних побічних ефектів, ніж у групах плацебо та інших ААП: 2,5 та 3,2% відповідно ($p < 0,001$) [31].

Дозування та умови початку терапії

Для конверсії ФП у СР таблетований флекаїнід застосовують у дозі 200–300 мг на одне приймання. Максимальний ефект і конверсію ритму слід очікувати через 2–4 год [1]. При першому використанні весь час слід моніторувати ЕКГ та артеріальний тиск. Для постійної підтримувальної терапії з метою профілактики повторних епізодів аритмії флекаїнід призначають у діапазоні доз 50–200 мг двічі на день. Початкова доза зазвичай становить 100 мг два рази на добу. Повторне обстеження проводять на 4-й день лікування. Пацієнт може потребувати корекції дози залежно від показників контрольної ЕКГ та з урахуванням переносимості. Пролонгація комплексу QRS менш ніж на 50% за чотири дні не потребує запобіжних заходів. У такому разі є можливість нарощувати дозу, якщо контролю аритмії не досягнуто. Деяким пацієнтам для цього достатньо дози 50 мг [1].

План обстеження хворого при першому призначенні антиаритмічної терапії обов'язково має включати ехокардіографію з вимірюванням фракції викиду ЛШ. Застосування флекаїніду протипоказане пацієнтам із дисфункцією ЛШ або серцевою недостатністю, а також ішемічною хворобою серця, особливо після перенесеного інфаркту міокарда, оскільки в таких випадках значно зростає ризик проаритмогенних ефектів [2, 3].

Висновки

1. Флекаїнід має переконливу доказову базу як високоефективний ААП для переривання епізодів ФП із нещодавнім початком, а також для підтримувальної терапії ФП.

2. У чинних американських і європейських настановах флекаїнід рекомендований як лікарський засіб першої лінії для фармакологічної конверсії ФП у СР в осіб без органічної патології серця.

3. Деякі пацієнти, за умов ретельного попереднього обстеження та безпечного застосування флекаїніду в стаціонарі, можуть успішно застосовувати підхід «таблетка в кишені» для самостійного переривання повторних епізодів ФП, що доведено зменшує потребу в госпіталізаціях та проведенні електричних кардіоверсій.

4. У хворих без структурної патології серця та зі збереженою функцією ЛШ флекаїнід має сприятливий профіль безпеки, що характеризується мінімальною частотою проаритмогенних ефектів.

Список літератури знаходиться в редакції

Підготував **Сергій Романюк**

UA-LICS-PUB-092020-002

* В Україні нещодавно зареєстрований новий препарат флекаїніду Ліксарит, розроблений в Іспанії.

Ліксарит

ФЛЕКАЇНІД
100 МГ №30



Оперативне
ВІДНОВЛЕННЯ ритму
СТАБІЛЬНИЙ контроль

ЛІКСАРИТ

Європейський флекаїнід
для українського пацієнта

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЛІКСАРИТ (LIXARIT)

Склад: діюча речовина: flecainide acetate; 1 таблетка містить 100 мг флекаїніду ацетату; **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антиаритмічні засоби класу IC. Флекаїнід. Код АТХ C01B C04. **Фармакологічні властивості.** Флекаїніду ацетат – антиаритмічний засіб класу IC, призначений для лікування загрозливої для життя симптоматичної вентрикулярної аритмії та суправентрикулярної аритмії тяжкого ступеня. Це місцевий анестетик амідного типу, структурно близький до прокаїнаміду та енкаїніду, оскільки зазначені речовини також є похідними бензаміду. Флекаїнід має три основні властивості: виражене пригнічення швидких натрієвих каналів серця; повільний початок дії та зміщені кінетичні характеристики гальмування натрієвих каналів; диференційований вплив засобу на тривалість зміни біоелектричного потенціалу м'язів шлуночків та волокна Пуркінє, а саме: відсутність впливу на перші та значне скорочення тривалості зміни для останніх. Зазначеними електрофізіологічними властивостями флекаїніду ацетату зумовлена можливість збільшення інтервалів PR та QRS на ЕКГ. У дуже високій концентрації флекаїнід викликає слабе пригнічення повільних каналів міокарда. Цей вплив асоціюється з негативним інотропним ефектом. **Показання.** АВ-вузлова стійка тахікардія; аритмії, асоційовані із синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта та подібними порушеннями, обумовленими наявністю додаткових провідних шляхів (у разі неефективності інших видів лікування); Симптоматична пароксизмальна вентрикулярна аритмія тяжкого ступеня, що загрожує життям пацієнта, при відсутності відповіді на інші види терапії. Також застосовується при непереносимості або неможливості проведення інших форм терапії; Пароксизмальна аритмія передсердь (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, тахікардія передсердь) у пацієнтів із несприятливою симптоматикою після конверсії, за умови наявності безсумнівної потреби у терапії, що підтверджується тяжкістю клінічної симптоматики, якщо інші види лікування неефективні. Перед початком застосування слід виключити наявність серцевих захворювань органічного генезу та/або порушення фракції викиду лівого шлуночка, оскільки в такому випадку зростає ризик небажаного підсилення аритмії. **Протипоказання.** Реакція підвищеної чутливості до флекаїніду або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; Серцева недостатність, інфаркт міокарда в анамнезі із безсимптомною вентрикулярною ектопією або безсимптомною нестійкою вентрикулярною тахікардією; Кардіогенний шок; Довготривала фібриляція передсердь, у терапії якої не робилася спроба конверсії синусового ритму, а також вальвулярні серцеві захворювання зі значущими порушеннями гемодинамічних показників; Знижені або порушені вентрикулярні функції, при наявності кардіогенного шоку, брадикардії тяжкого ступеня (менше 50 ударів на хвилину), гіпотонії тяжкого ступеня; Застосування у комбінації з протиаритмічними засобами класу I (блокатори натрієвих каналів); Синдром Бругада; Якщо немає можливості проведення кардіостимуляції, флекаїнід не слід застосовувати в терапії пацієнтів із порушеннями функції синусового вузла, порушенням провідності передсердь, при атріовентрикулярній блокаді другого ступеня тяжкості, при блокаді ніжки пучка Гіса або блокаді дистальних відділів; Безсимптомна вентрикулярна аритмія або незначною мірою виражені симптоми вентрикулярної аритмії. **Побічні реакції.** Запаморочення, порушення зору, такі як диплопія та нечіткість зору, проаритмічний вплив, задишка, астения, втомлюваність, гарячка, набряки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Лабораторіос Нормон, С.А. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

UA-LICS-IMI-092020-004

 **acino**