

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФЛЕКАИНИДА ПРИ НАРУШЕНИЯХ РИТМА СЕРДЦА:
КРАТКИЙ ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ И КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Э.И.Кондори Леандро, Д.С.Лебедев, Е.Н.Михайлов

ФГБУ «НМИЦ имени В.А.Алмазова» МЗ РФ, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2.

Флекаинид - антиаритмический препарат IC класса с историей применения за рубежом более 30 лет, используется для купирования и профилактики эпизодов фибрилляции предсердий, подавления желудочковых аритмий у пациентов без структурных заболеваний сердца. Следует отметить, что использование флекаинида возможно в отдельных клинических ситуациях при катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, в качестве диагностического теста для синдрома Бругада, а также у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT. В нашей стране флекаинид - новый препарат, поэтому клинический опыт использования флекаинида ограничен. В данной обзорной статье представлены результаты некоторых наиболее современных исследований применения флекаинида в лечении аритмий сердца.

Ключевые слова: флекаинид; IC класс; желудочковые аритмии; фибрилляция предсердий

Конфликт интересов: работа выполнена при поддержке ООО «Мир-Фарм».

Финансирование: работа выполнена при поддержке ООО «Мир-Фарм».

Рукопись получена: 19.08.2024 **Принята к публикации:** 20.08.2024

Ответственный автор: Кондори Леандро Эбер Иван, E-mail: ivan.condori.md@gmail.com

Э.И.Кондори Леандро - ORCID ID 0000-0003-3246-5948, Д.С.Лебедев - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, Е.Н.Михайлов - ORCID ID 0000-0002-6553-9141

Для цитирования: Кондори Леандро ЭИ, Лебедев ДС, Михайлов ЕН. Терапевтические возможности флекаинида при нарушениях ритма сердца: краткий обзор исследований и клинических рекомендаций. *Вестник аритмологии*. 2024;31(3): e1-e7. <https://doi.org/10.35336/VA-1397>.

THERAPEUTIC POTENTIAL OF FLECAINIDE FOR CARDIAC ARRHYTHMIAS:
A SHORT REVIEW OF STUDIES AND CLINICAL RECOMMENDATIONS

H.I.Condori Leandro, D.S.Lebedev, E.N.Mikhaylov

Almazov National Medical Research Centre, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str.

Flecainide is a IC antiarrhythmic drug with a history of more than 30 years, nowadays it is widely used for the management of acute episodes of atrial fibrillation and sinus rhythm maintenance, however, firstly was approved for the treatment of ventricular arrhythmia and later due to the results of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial was contraindicated in patients with ischemic structural heart disease. Of note, flecainide use is feasible in different clinical situations, such as catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, for unmasking Brugada syndrome, and for patients with long QT syndrome. In our country, flecainide is new for clinical use; therefore, the clinical experience with flecainide is limited. In this review article, we aim to describe the use of flecainide and its role in the management of cardiac arrhythmias.

Key words: flecainide; class IC antiarrhythmic drug; ventricular arrhythmias; atrial fibrillation

Conflict of Interests: the work was supported by Mir-Pharm LLC.

Funding: the work was supported by Mir-Pharm LLC.

Received: 19.08.2024 **Accepted:** 20.08.2024

Corresponding author: Heber Ivan Condori Leandro, E-mail: ivan.condori.md@gmail.com

H.I.Condori Leandro - ORCID ID 0000-0003-3246-5948, D.S.Lebedev - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, E.N.Mikhaylov - ORCID ID 0000-0002-6553-9141

For citation: Condori Leandro HI, Lebedev DS, Mikhaylov EN. Therapeutic potential of flecainide for cardiac arrhythmias: a short review of studies and clinical recommendations. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(3): e1-e7. <https://doi.org/10.35336/VA-1397>.

В эпоху широкой доступности катетерной аблации аритмий антиаритмические препараты остаются краеугольным камнем терапии и поддержания синусового ритма [1, 2]. Среди антиаритмических препаратов IC класса - флекаинид - препарат, разработанный в 70-х годах и позднее одобренный для использования в ряде стран в 1980-х годах [3], является антиаритмическим средством, в основном используемым для профилактики рецидивов фибрилляции предсердий (ФП), желудочковых аритмий у некоторой категории пациентов, а также купирования и профилактики рецидивов наджелудочковых тахикардий (НЖТ). Хотя флекаинид имеет долгую историю и был изучен в ряде клинических исследований при широком спектре нарушений ритма [4-7], его рыночная доступность была ограничена некоторыми странами. За последние несколько лет география присутствия препарата значительно расширилась [8], и в 2024 году флекаинид стал доступен в России, расширяя возможности лекарственной терапии пациентов. Однако, при этом, он остается новым препаратом для практического врача (рис. 1). В данной обзорной статье представлены результаты некоторых современных исследований применения флекаинида в лечении аритмий сердца.

ОСНОВНЫЕ ДАННЫЕ О ФАРМАКОКИНЕТИКЕ И ФАРМАКОДИНАМИКЕ

При приеме внутрь флекаинид хорошо всасывается, его биодоступность приближается к 90-95%, он не подвергается значительному системному метаболизму в печени. Флекаинид связывается с белками плазмы на 32-58%, проходит через плаценту и выделяется с грудным молоком. Флекаинид интенсивно метаболизируется изоферментом цитохрома P450 CYP2D6. Флекаинид и его метаболиты выводятся в основном с мочой, только 5% введенной дозы выводится с калом [9]. Скорость выведения флекаинида снижается при почечной недостаточности, заболеваниях печени, сердечной недостаточности и при повышении pH мочи (ощелачивании). Период полувыведения составляет 12-27 часов [10].

Флекаинид связывается с натриевыми каналами мембран кардиомиоцитов, вызывая мощное замедление проведения сердечного импульса и подавление спонтанных желудочковых экстрасистол. Флекаинид прочно связывается с быстрыми натриевыми каналами и, таким образом, замедляет скорость деполяризации и снижает проводимость в предсердиях, атриовентрикулярном узле, желудочках и волокнах Пуркинью. Наиболее выраженный эффект наблюдается в волокнах Пуркинью. Флекаинид также повышает рефрактерность антероградно проводящих и, особенно, ретроградно проводящих дополнительных атриовентрикулярных путей [11]. На ЭКГ действие флека-

инида проявляется удлинением интервала PR и расширением комплекса QRS, может сопровождаться удлинением интервала QT. Влияние на интервал JT незначительно [12]. Флекаинид обычно не оказывает влияния на частоту сердечных сокращений. Прием флекаинида может сопровождаться снижением фракции выброса левого желудочка за счет отрицательного инотропного эффекта [13].

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Купирование фибрилляции предсердий

В соответствии с рекомендациями по лечению ФП Европейского Общества Кардиологов (ЕОК) 2020 г, использование флекаинида показано пациентам без значимой гипертрофии левого желудочка, систолической дисфункции левого желудочка или ишемической болезни сердца для конверсии в синусовый ритм [14]. Препарат может использоваться перорально (в т.ч. «таблетка в кармане»), либо внутривенно, что приводит к быстрому (3-5 часов) восстановлению синусового ритма у >50% пациентов (51% через 3 часа, 72% через 8 часов). Кроме того, целесообразно одновременно назначение препарата, замедляющего атриовентрикулярное проведение, для профилактики трансформации ФП в трепетание предсердий с проведением 1:1 на желудочки. Восстановление ритма с помощью внутривенного введения флекаинида обычно требует госпитализации и медицинского наблюдения. Для перорального применения препарата требуется медицинский контроль. К настоящему времени опубликована серия работ, оценивающих время до восстановления синусового ритма при ФП после введения флекаинида.

В рандомизированном исследовании G.Boriani и соавт. флекаинид использовался для купирования недавней ФП (<48 часов) [15]. Были госпитализированы 417 пациентов без сердечной недостаточности и рандомизированы в следующие группы: (1) плацебо у 121 пациента; (2) внутривенный амиодарон в дозе 5 мг/кг болюсом, затем 1,8 г/24 часа у 51 пациента; (3) пропафенон внутривенно, 2 мг/кг болюс, затем 0,0078 мг/кг/мин у 57 пациентов; (4) пропафенон перорально, 600 мг перорально однократно у 119 пациентов; (5) флекаинид 300 мг перорально однократно у 69 пациентов. Интересно, что в группе плацебо восстановление синусового ритма в течение 8 часов наблюдалось у 37%

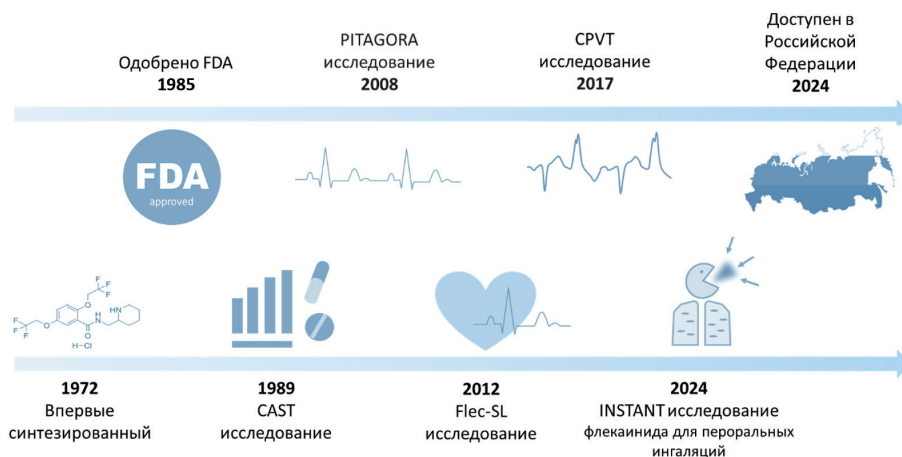


Рис. 1. Хронология внедрения и исследования флекаинида.

пациентов, в группе амиодарона частота купирования, хотя и была выше, достоверно не отличалась от группы плацебо (57%). В группах флекаинида и пропафенона частота купирования ФП была максимальной и сопоставимой (около 75%).

В другой работе, проспективном слепом исследовании, были рандомизированы 150 пациентов с симптомной недавней ФП (продолжительностью ≤ 48 часов) в следующие группы: внутривенного введения флекаинида, пропафенона или амиодарона. Флекаинид и пропафенон вводились в виде болюсной дозы 2 мг/кг в течение 20 минут [16]. Вторая болюсная доза 1 мг/кг вводилась в течение 20 минут, если купирование ФП не достигалось в течение 8 часов. Амиодарон вводился в виде болюса 5 мг/кг в течение 20 минут с последующей непрерывной инфузией 50 мг/час. К концу 12-часового периода наблюдения купирование ФП было достигнуто у 45 пациентов (90%) в группе флекаинида, 36 (72%) в группе пропафенона и 32 (64%) в группе амиодарона ($p=0,008$ для общего сравнения, $p=0,002$ для флекаинида против амиодарона, $p=0,022$ для флекаинида против пропафенона и $p=0,39$ для пропафенона против амиодарона). Медиана времени до восстановления синусового ритма была меньше в группах флекаинида (25 минут; диапазон от 4 до 660) и пропафенона (30 минут; диапазон от 10 до 660), чем в группе амиодарона (333 минуты; диапазон от 15 до 710; $p<0,001$). Флекаинид был более эффективен, чем пропафенон и амиодарон, для конверсии недавней ФП.

В исследовании A.Kartalis и соавт. флекаинид вводился внутривенно в сочетании с пероральными бета-адреноблокаторами для купирования недавнего пароксизма ФП (≤ 48 часов): у 121 пациента (73 мужчины и 48 женщин со средним возрастом 61,4 года) конверсия в синусовый ритм в течение 2 часов наблюдалась у 99 пациентов (81,8%), а среднее время до купирования ФП составило 11,7 минут (от 3 до 23 минут). Авторы отметили, это время конверсии было самым коротким в сравнении с другими работами и, вероятно, может быть связано с сопутствующим применением бета-адреноблокаторов [17]. В исследовании не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов.

В 2022 году H.J.G.M.Crijns и соавт. представили результаты открытого многоцентрового исследования, в котором применялась новая ингаляционная форма флекаинида [18]. Был включен 101 пациент с симптомной ФП (длительность эпизода ФП ≤ 48 часов), самостоятельно проводилась ингаляция раствора флекаинида ацетата с помощью небулайзера (30 мг [$n=10$], 60 мг [$n=22$], 90 мг [$n=21$], 120 мг [$n=19$] и 120 мг в составе, содержащем сахарин [$n=29$]). Для регистрации эффектов применения препарата проводилась непрерывная регистрация ЭКГ в течение 4 часов и оценивалась концентрация флекаинида в плазме крови. Скорость конверсии ритма и концентрация в плазме увеличивались в зависимости от дозировки, при использовании самой высокой дозы у 48% пациентов в течение 90 минут наблюдалось восстановление синусового ритма. Среди пациентов с максимальной концентрацией препарата в плазме (>200 нг/мл) доля конверсии ритма в течение 90 минут составила 50%; при концентрации

в плазме <200 нг/мл, доля восстановления ритма составила 24%. Медианное время конверсии составило 8,1 минуты. Значимых побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы не было зарегистрировано, однако присутствовали преходящий кашель, боль в горле и раздражение горла. Это исследование показало, что пероральная ингаляция флекаинида эффективна и безопасна для купирования ФП.

В 2024 году опубликованы результаты второй фазы этого исследования. Была выбрана доза 120 мг для купирования ФП у 90 пациентов. В течение 90 минут у 48% пациентов после ингаляции восстанавливался синусовый ритм [19]. Общая доля конверсии ритма составила 42,6% в течение 90 минут после завершения ингаляции, причем большинство (75,0%) конверсий произошло в течение первых 30 минут (медиана 14,6 минут). Также было отмечено, что вероятность конверсии была существенно ниже у пациентов с наличием флекаинида в плазме до момента ингаляции по сравнению с теми, у кого не было предшествующего приема флекаинида (15,3% и 46,9% соответственно).

Долгосрочная профилактика пароксизмов фибрилляции предсердий

Антиаритмические препараты IC класса рекомендуются для долгосрочного контроля ритма у пациентов с ФП без структурного заболевания сердца [20]. Наиболее обновленный обзор научных данных применения флекаинида опубликован в 2019 году L.Valembais и соавт. [21]. Эта статья является обновлением ранее опубликованных в 2006, 2012 и 2015 годах обзоров из базы данных Кокрейн с анализом четырех рандомизированных контролируемых исследований с общим количеством более 500 пациентов. Было показано, что длительный прием флекаинида существенно эффективнее предупреждает повторные эпизоды ФП в сравнении с контролем (группа отсутствия лечения или группа плацебо) с относительным риском возврата аритмии 0,65.

Результаты проспективного рандомизированного слепого исследования PITAGORA были представлены в 2008 году [22]. Целью работы была оценка антиаритмических препаратов IC класса, пропафенона и флекаинида, в сравнении с препаратами III класса (амиодарон или соталол) в качестве профилактики рецидивов ФП у пациентов после имплантации кардиостимулятора. Первичная конечная точка была комбинированной и включала смерть, постоянную ФП, госпитализацию по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, кардиоверсию по поводу предсердной аритмии и смену антиаритмического препарата. Всего было набрано 176 пациентов (72 ± 8 лет) из 27 медицинских учреждений. Рандомизация была проведена в соотношении 3:2 для препарата III класса или IC класса, соответственно. Дозировки пероральных препаратов были следующими: 200 мг для флекаинида, 450-600 мг для пропафенона и 160-240 мг для соталола. Амиодарон назначался в дозировке 600 мг в течение 10 дней, затем 400 мг, после чего использовалась ежедневная поддерживающая доза 200 мг/день. Средний период наблюдения составил 20 ± 9 месяцев. Сравнивая флекаинид, пропафенон и соталол отдельно, только флекаинид про-

демонстрировал критерий не меньшей эффективности с амиодароном с абсолютной разницей в -10,3% и 95% доверительный интервал между 5,4% и -25,9% ($p=0,01$). Свобода от первичной конечной точки через 1 год составила 68% для амиодарона, 77% для флекаинида, 66% для соталола и 72% для пропафенона. Одним из основных ограничений этого исследования было небольшое количество пациентов в каждой группе, экстраполяция результатов ограничена пациентами после имплантации кардиостимулятора и отсутствием значимого структурного заболевания сердца.

Другим важным исследованием было исследование Flec-SL - проспективное, рандомизированное, открытое, слепое исследование, в котором приняли участие 44 кардиологических центра [23]. Для этого исследования были выбраны пациенты с персистирующей ФП, которым проводилась плановая кардиоверсия, после которой проводилась рандомизация в одну из двух групп: группа лечения флекаинидом (200-300 мг/день) в течение 4 недель (короткий курс лечения), группа лечения флекаинидом в течение 6 месяцев (длительный курс лечения), группа контроля. Первичная конечная точка была комбинированной и включала рецидив персистирующей ФП или смерть. По результатам 4-недельного наблюдения у 242 пациентов, в группе флекаинида отсутствие достижения первичной конечной точки наблюдалось у 70,2% пациентов против 52,5% в группе контроля ($P=0,016$). Рецидивы ФП наблюдались у 120 (46%) из 261 пациентов, получавших короткий курс, и у 103 (39%) из 263 пациентов, получавших длительный курс терапии флекаинидом. Авторы заключили, что короткий курс терапии флекаинидом существенно снижает риск рецидива ФП, при этом, длительный курс показывает лучшие результаты терапии. Необходимо отметить, что эти результаты основаны на ограниченном периоде наблюдения.

Антиаритмическая терапия при катетерной абляции фибрилляции предсердий

В эпоху катетерного лечения пациентов с ФП длительное ожидание абляции может быть серьезным ограничением и важным фактором прогрессирования заболевания, учитывая неэффективность некоторых антиаритмических препаратов [24].

В недавнем канадском исследовании проводилась оценка времени от направления на процедуру абляции до ее выполнения [25]. Было продемонстрировано увеличение времени ожидания с 211 дней до 244 дней в сравнении с предыдущим регистром. Каждый пятый пациент в листе ожидания умер, был госпитализирован или ему оказывалась неотложная помощь из-за ухудшения состояния и появления/прогрессирования сердечной недостаточности. Эти нежелательные явления чаще наблюдались у пациентов в листе ожидания с пароксизмальной ФП.

В другом исследовании показано, что время от диагностики ФП до проведения абляции является фактором, независимо ассоциированным с рецидивом аритмии и необходимостью повторной абляции [26]. Периоперационное лечение антиаритмическими препаратами имеет важное значение для поддержания си-

нусового ритма и сохранения качества жизни пациентов, при этом оптимальная антиаритмическая терапия перед аблацией остается малоизученной [27].

По данным регистра EHRA-ESC на российской популяции, антиаритмические препараты IC класса получают 28% пациентов до изоляции легочных вен, тогда как антиаритмические препараты III класса получают 53% [28]. Учитывая появление новых препаратов для применения при ФП, в ближайшее время вероятно изменение устоявшихся схем предоперационной и периоперационной терапии пациентов с показаниями к катетерной абляции ФП.

ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ

С 1984 года флекаинид стал широко применяться для лечения не только ФП, но и других нарушений ритма сердца. В наблюдательных исследованиях демонстрировалась высокая эффективность подавления желудочковых тахикардий. Однако в 1991 году были представлены результаты многоцентрового рандомизированного исследования CAST, в котором использование флекаинида у пациентов со сниженной фракцией выброса и частыми желудочковыми экстрасистолами после инфаркта миокарда было ассоциировано с высокой частотой неблагоприятных событий и смертью [4]. В результате, использование флекаинида при желудочковых аритмиях было ограничено определенными группами пациентов, где проаритмогенный риск его применения минимален.

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия

В 2023 году A.T.Bergeman и соавт. опубликовали результаты многоцентрового перекрестного исследования, оценивающего возможности флекаинида в снижении количества аритмических событий при добавлении к исходной терапии бета-адреноблокатором при катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии (КПЖТ) [29]. В исследование было включено 247 пациентов (получали среднюю дозу флекаинида 2,2 мг/кг в день). Исходно все пациенты получали бета-адреноблокатор, у 70 (28%) был ранее имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, а у 21 (9%) была выполнена левосторонняя симпатическая денервация сердца. До начала приема флекаинида (медиана периода 2,1 года) у 41 пациента (17%) было 58 эпизодов желудочков тахикардии (ЖТ). После начала терапии флекаинидом (медиана наблюдения 2,9 года) у 23 пациентов (9%) зарегистрировано 38 эпизодов ЖТ. Таким образом, авторы предположили, что комбинированная терапия флекаинидом с бета-адреноблокаторами ассоциирована со снижением частоты желудочковых аритмий.

В других работах флекаинид предлагался в качестве монотерапии у пациентов с КПЖТ при плохой переносимости бета-адреноблокаторов. G.J.Padfield и соавт. описали серию случаев, когда флекаинид лучше переносился пациентами, и его назначение было ассоциировано с тенденцией к увеличению частоты сердечных сокращений и повышению толерантности к физической нагрузке [30].

Синдром удлиненного интервала QT

Е. Chorin и соавт. оценивали долгосрочную безопасность и эффективность терапии флекаинидом у пациентов с синдромом удлиненного QT (СУИQT) типа 3 с мутацией D1790G SCN5A. В это исследование было включено 30 пациентов, получавших флекаинид и наблюдавшихся в течение 1-215 месяцев (в среднем, 145 ± 54 месяцев, медиана 140 месяцев). Во время терапии флекаинидом QTc значительно сокращался, в среднем на 53 мс (10%; $P < 0,01$). Укорочение QTc было связано с клиническим улучшением: у всех пациентов, приверженных к назначенной терапии, не наблюдалось аритмических событий в течение 83 ± 73 месяцев. У 6 из 20 пациентов, прекративших прием флекаинида, наблюдались аритмические события по прошествии 1-11 месяцев. Важной находкой работы явилось то, что у 6 пациентов инициация терапии флекаинидом привела к появлению Бругада-подобных изменений на ЭКГ. Несмотря на такие ограничения, как отсутствие мониторинга уровня флекаинида в плазме и неполная приверженность лечению, результаты исследования свидетельствуют о возможной целесообразности применения флекаинида у пациентов с СУИQT на фоне носительства мутации D1790G SCN5A [31].

Синдром Бругада

Некоторыми исследователями флекаинид при пероральном или внутривенном введении использовался для диагностики («демаскировки») синдрома Бругада. В 2005 году С. Wolpert и соавт. сравнили возможности внутривенного флекаинида и аймалина в провокации ЭКГ-паттерна синдрома Бругада [32]. Включено 22 пациента, у всех из них введение аймалина в дозе 1 мг/кг веса тела в течение 10 минут провоцировало или усиливало подъем сегмента ST в правых грудных отведениях. При введении флекаинида в дозе 2,0 мг/кг массы тела (максимум 150 мг) в течение 10 минут провокационный тест оказался положительным только у 15 из 22 пациентов. Несмотря на вероятно меньшую эффективность флекаинида в диагностике синдрома Бругада, его применение может быть оправдано при недоступности аймалина.

Применение перорального флекаинида в дозе 400 мг с целью провокации Бругада-подобных изменений ЭКГ было описано в отдельных наблюдениях. В 2022 году опубликованы результаты применения низкой дозы перорального флекаинида для диагностики синдрома Бругада: через 30 минут после приема 300 мг флекаинида у 2 пациентов выявлялись изменения ЭКГ 1-го типа, характерные для синдрома Бругада [6]. При этом максимальные проявления на ЭКГ были обнаружены через 3-4 часа.

Другие каналопатии

Использование флекаинида было протестировано у пациентов с синдромом Андерсена-Тавила, редким генетическим заболеванием, характеризующимся частыми желудочковыми тахикардиями (двунаправленная желудочковая тахикардия), дисморфологиями и периодическим параличом. К. Miyamoto и соавт. оценили эффективность флекаинида при желудочковых аритмиях у пациентов с синдромом Андерсена-Тавила с мутацией KCNJ2 [33]. В исследование включено 10

пациентов, у всех была ранее зарегистрирована двунаправленная желудочковая тахикардия, несмотря на лечение бета-адреноблокаторами. Холтеровское мониторирование и стресс-тест проводились исходно и после перорального приема флекаинида (150 ± 46 мг/день). Флекаинид снижал количество эпизодов желудочковой аритмии с 38407 ± 19956 до 11196 ± 14773 в день. У пациентов, со стресс-индуцированными неустойчивыми желудочковыми тахикардиями применение флекаинида подавляло эпизоды аритмии. В течение среднего периода терапии 23 ± 11 месяцев ни у одного из пациентов не было обмороков или остановки сердца. Авторы предположили, что пероральная терапия флекаинидом эффективна для подавления желудочковой аритмии при синдроме Андерсена-Тавила.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Поскольку флекаинид получил регистрацию на клиническое применение в России только в апреле 2024 года, препарат не упоминается в текущих клинических рекомендациях по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями [34], фибрилляцией предсердий [20] и наджелудочковыми тахикардиями [35], утвержденных экспертным советом Минздрава в 2020 году.

В то же время, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2020 года по ведению пациентов с ФП рекомендовано применение флекаинида (наряду с некоторыми другими препаратами IC класса) в следующих ситуациях: для фармакологической кардиоверсии недавно возникшей ФП (за исключением пациентов с тяжелым структурным заболеванием сердца); для долгосрочного контроля ритма у пациентов с ФП с нормальной функцией левого желудочка и без структурного заболевания сердца, включая значимую гипертрофию левого желудочка и ишемию миокарда; в качестве предварительной терапии для повышения успеха электрической кардиоверсии при ФП; в отдельных случаях при нечастых эпизодах недавно возникшей ФП у лиц без значимой структурной или ишемической болезни сердца - в виде однократного самостоятельного перорального приема («таблетка в кармане») с целью кардиоверсии, но только после предварительной оценки эффективности и безопасности применения препарата у конкретного пациента. Целесообразно одновременное использование флекаинида с препаратом, замедляющим атриовентрикулярное проведение (при хорошей переносимости) [36].

Согласно рекомендациям ЕОК 2022 года по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике внезапной сердечной смерти [37], флекаинид может применяться для подавления идиопатических желудочковых аритмий (экстрасистол и желудочковых тахикардий). Также рекомендуется рассмотрение терапии флекаинидом, когда катетерная абляция субстрата аритмии недоступна, нежелательна или особенно рискованна у пациентов с симптомными идиопатическими желудочковыми аритмиями из выводного тракта правого желудочка, левожелудочковыми фасцикулярными аритмиями. В рекомендациях включено применение флекаинида при синдроме Андерсена-Тавила и КПЖТ. Флекаинид может быть использован для купирования мономорфной желудочковой тахикардии без

нарушения гемодинамики у пациентов без структурных заболеваний миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Флекаинид является важным для клинического применения членом семейства антиаритмических пре-

паратов IC класса, обладающим способностью конверсии фибрилляции предсердий, профилактики рецидивов фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий при отсутствии структурных заболеваний сердца, при некоторых каналопатиях, а также средством диагностики синдрома Бругада.

ЛИТЕРАТУРА

1. Um KJ, McIntyre WF, Mendoza PA, et al. Pre-treatment with antiarrhythmic drugs for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *Europace*. 2022 ;24(10): 1548-59. <https://doi.org/10.1093/europace/eaac063>.
2. Turagam MK, Musikantow D, Whang W, et al. Assessment of catheter ablation or antiarrhythmic drugs for first-line therapy of atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Cardiol*. 2021;6(6): 697. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.0852>.
3. Hudak JM, Banitt EH, Schmid JR. Discovery and development of flecainide. *Am J Cardiol*. 1984;53(5): B17-20. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90495-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90495-8).
4. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: The cardiac arrhythmia suppression trial. *N Engl J Med*. 1991;324(12): 781-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199103213241201>.
5. Romano S, Fattore L, Toscano G, et al. Effectiveness and side effects of the treatment with propafenone and flecainide for recent-onset atrial fibrillation. *Ital Heart J Suppl*. 2001;2(1).
6. Amir M, Kabo P, Rahma I. Provocative testing using low dose oral flecainide for diagnosis of Brugada syndrome: a report of two cases. *Eur Heart J Case Rep*. 202;6(12). <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytac460>.
7. Crozier I. Flecainide in the Wolff-Parkinson-white syndrome. *Am J Cardiol*. 1992;70(5): A26-32. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)91074-e](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)91074-e).
8. Basza M, Maciejewski C, Bojanowicz W, et al. Flecainide in clinical practice. *Cardiol J*. 2023;30(3): 473-82. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2023.0018>.
9. Conard GJ, Ober RE. Metabolism of flecainide. *Am J Cardiol*. 1984;53(5): B41-51. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90501-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90501-0).
10. Johnston A, Warrington S, Turner P. Flecainide pharmacokinetics in healthy volunteers: the influence of urinary pH. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;20(4): 333-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1985.tb05073.x>.
11. Josephson MA, Ikeda N, Singh BN. Effects of flecainide on ventricular function: Clinical and experimental correlations. *Am J Cardiol*. 1984;53(5): B95-100. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90510-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90510-1).
12. Platia EV, Estes NAM, Heine DL, et al. Flecainide: Electrophysiologic and antiarrhythmic properties in refractory ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1985;55(8): 956-62. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90726-x](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(85)90726-x).
13. Muhiddin KA, Turner P, Blackett A. Effect of flecainide on cardiac output. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;37(3): 260-3. <https://doi.org/10.1038/clpt.1985.37>.
14. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5): 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
15. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: Effects of different drug protocols. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21(11): 2470-4. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1998.tb01203.x>.
16. Martínez-Marcos FJ, García-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, et al. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 2000;86(9): 950-3. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(00\)01128-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)01128-0).
17. Kartalis A, Afendoulis D, Voutas P, et al. Acute management of paroxysmal atrial fibrillation with intravenous flecainide plus oral beta-blockers. *International Journal of Translational Medicine*. 2024;4(2): 334-41. <https://doi.org/10.33963/KP.a2022.0267>.
18. Crijns HJGM, Elvan A, Al-Windy N, et al. Open-label, multicenter study of flecainide acetate oral inhalation solution for acute conversion of recent-onset, symptomatic atrial fibrillation to sinus rhythm. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(3). <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.010204>.
19. Ruskin JN, Camm AJ, Dufton C, et al. Orally inhaled flecainide for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *JACC Clin Electrophysiol*. 2024;10(6): 1021-33. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2024.02.021>.
20. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7): 4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
21. Valembois L, Audureau E, Takeda A, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Libr*. 2019;2019(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005049.pub5>.
22. Gulizia M, Mangiameli S, Orazi S, et al. A randomized comparison of amiodarone and class IC antiarrhythmic drugs to treat atrial fibrillation in patients paced for sinus node disease: The Prevention Investigation and Treatment: A Group for Observation and Research on Atrial arrhythmias (PITAGORA) trial. *Am Heart J*. 2008;155(1): 100.e1-100.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.08.033>.
23. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*. 2012;380(9838): 238-46. <https://doi.org/10.1016/>

S0140-6736(12)60570-4.

24. Gunawardene MA, Willems S. Atrial fibrillation progression and the importance of early treatment for improving clinical outcomes. *Europace*. 2022;24(Supplement_2): ii22-8. <https://doi.org/10.1093/europace/euab257>.
25. Qeska D, Singh SM, Qiu F, Manoragavan R, et al. Variation and clinical consequences of wait-times for atrial fibrillation ablation: population level study in Ontario, Canada. *Europace*. 2023;25(5). <https://doi.org/10.1093/europace/euad074>.
26. Pranata R, Chintya V, Raharjo SB, et al. Longer diagnosis-to-ablation time is associated with recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation-Systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm*. 2020;36(2): 289-94. <https://doi.org/10.1002/joa3.12294>.
27. Tzeis S, Gerstenfeld EP, Kalman J, et al. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2024;26(4). <https://doi.org/10.1093/europace/euae043>.
28. Коробченко ЛЕ, Байрамова СА, Харац ВЕ, и др. Динамика антиаритмической терапии после катетерной абляции фибрилляции предсердий: данные российской клинической практики в регистре ESC-EHRA. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(5): 3874. [Korobchenko LE, Bayramova SA, Kharats VE, et al. Antiarrhythmic drug therapy after atrial fibrillation ablation: data of the ESC-EHRA registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5): 3874 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3874>.
29. Bergeman AT, Lieve KVV, Kallas D, et al. Flecainide is associated with a lower incidence of arrhythmic events in a large cohort of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2023;148(25): 2029-37. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064786>.
30. Padfield GJ, AlAhmari L, Lieve KVV, et al. Flecainide monotherapy is an option for selected patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia intolerant of β -blockade. *Heart Rhythm*. 2016;13(2): 609-13. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.09.027>.
31. Chorin E, Taub R, Medina A, et al. Long-term flecainide therapy in type 3 long QT syndrome. *Europace*. 2018;20(2): 370-6. <https://doi.org/10.1093/europace/euw439>.
32. Wolpert C, Echternach C, Veltmann C, et al. Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2005;2(3): 254-60. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2004.11.025>.
33. Miyamoto K, Aiba T, Kimura H, et al. Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. *Heart Rhythm*. 2015;12(3): 596-603. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.12.009>.
34. Лебедев ДС, Михайлов ЕН, Неминуший НМ, и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7): 4600. [Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7): 4600 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>.
35. Бокерия АЛ, Голухова ЕЗ, Попов СВ, и др. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5): 4484 [Bokeria LA, Golukhova EZ, Popov SV, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Supraventricular tachycardia in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5): 4484. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4484>.
36. Capucci A, Piangerelli L, Ricciotti J, et al. Flecainide-metoprolol combination reduces atrial fibrillation clinical recurrences and improves tolerability at 1-year follow-up in persistent symptomatic atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(11): 1698-704. <https://doi.org/10.1093/europace/euv462>.
37. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40): 3997-4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>.