

**Φλεκαϊνίδη ελεγχόμενης αποδέσμευσης.
Διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού στην
κολπική μαρμαρυγή με μια δόση
ημερησίως.**

**Μιχάλης Εφραιμίδης
Διευθυντής
Β' Καρδιολογική Κλινική,
Νοσοκομείο "Ευαγγελισμός"**

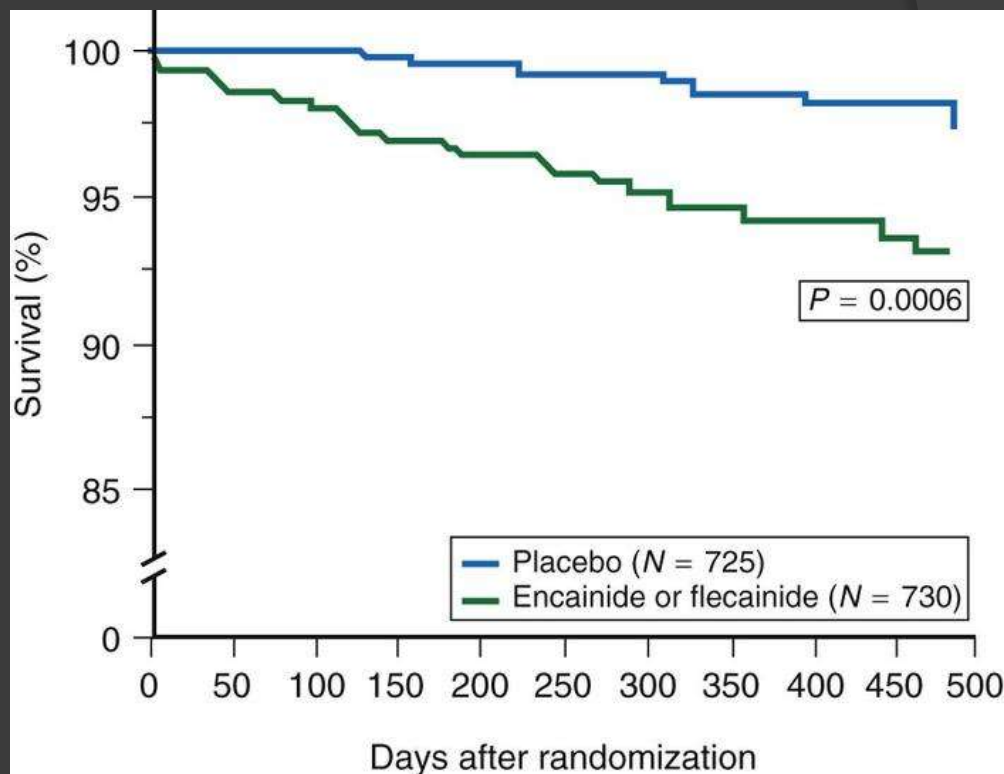
MORTALITY AND MORBIDITY IN PATIENTS RECEIVING ENCAINIDE, FLECAINIDE, OR PLACEBO

The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial

CAST-I: 755 pts flecainide or encaide vs 743 pts placebo
CAST-II: 502 pts moricizine vs 491 pts placebo

CAST-I discontinued in 1989 and CAST-II in 1991 due to excess mortality

Average 10 months of follow-up
Total mortality relative risk: 2.5; 95% CI: 1.6 to 4.5)
Arrhythmic deaths and nonfatal cardiac arrests relative risk: 3.6; 95% CI: 1.7 to 8.5

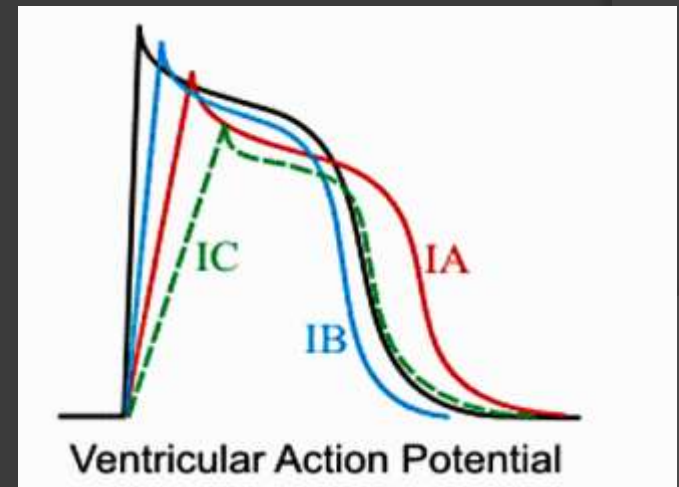
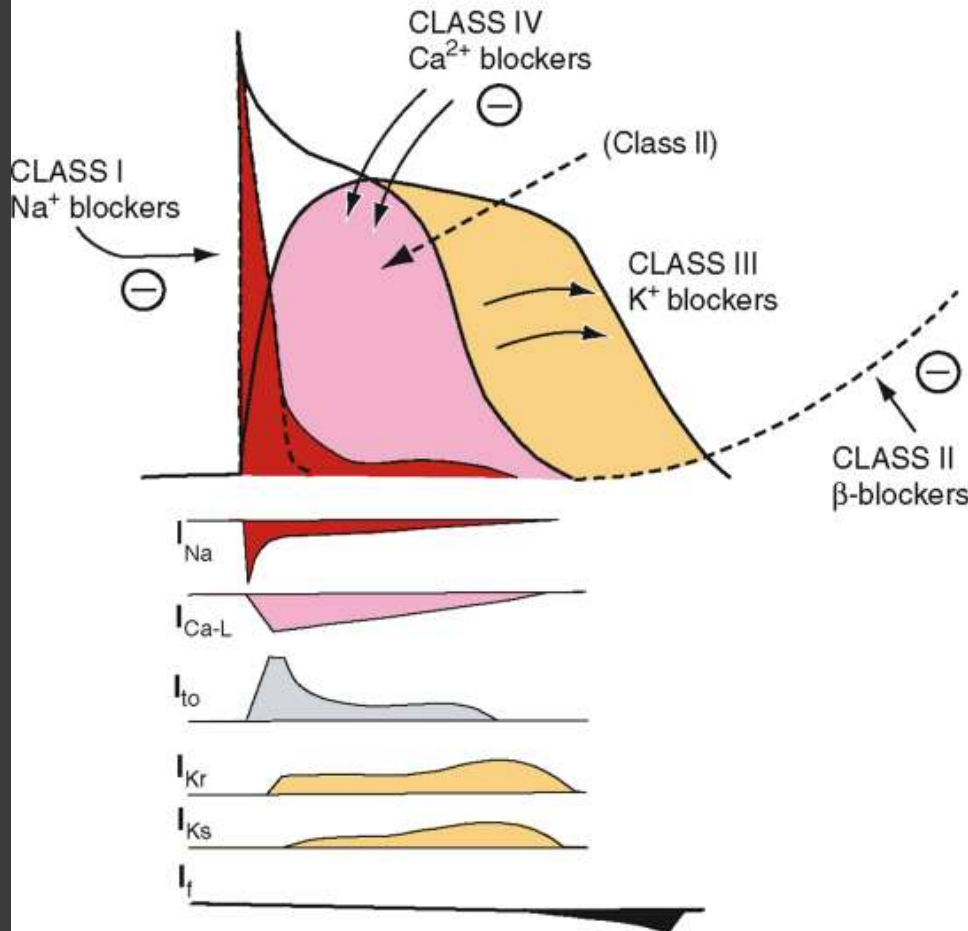


CAST Sub-analysis

Baseline Variable	Outcome Variable					
	Congestive Heart Failure (n = 51)		Arrhythmic Death or Cardiac Arrest (n = 16)		All Cause Mortality (n = 26)	
	p Value	Rel Risk	p Value	Rel Risk	p Value	Rel Risk
Age >65 years	0.002	2.4	0.032	2.9	0.068	2.1
No. of men	0.010	0.4	0.110	0.4	0.148	0.5
History of CHF	<0.001	4.2	<0.001	6.6	0.001	3.7
History of MI	0.063	1.7	0.104	2.2	0.068	2.1
Diuretic use	<0.001	5.0	0.006	3.8	<0.001	3.7
Diabetes	0.006	2.3	0.186	3.1	<0.001	4.2
Digitalis use	0.171	1.6	0.001	4.7	0.029	2.5
Hypertension	0.003	2.3	0.322	1.6	0.124	1.8
Thrombolysis	0.009	0.3	0.019	0.0	0.003	0.0
EF <0.30	<0.001	3.8	0.001	4.6	0.005	3.2
NYHA functional class	<0.001		0.099		0.003	
Class 1 vs. no CHF		2.1		*		2.5
Class 2 vs. class 1		2.5				1.9
24-h amb ECG						
No. of VT runs	0.004	2.4	0.702	1.3	0.804	1.1
Baseline ECG						
Q wave MI	0.896	1.0	0.061	5.6	0.025	4.5
QRS ≥100 ms	0.008	2.2	0.139	2.1	0.040	2.3
ST ↓ ≥1 mm	0.080	1.7	0.066	2.5	0.012	2.7

CLASSES OF ANTIARRHYTHMIC DRUGS

Opie 2004



Opie . Drugs for the heart
Aliot et al. Europace 2011;13:161-73.

Φαρμακοκινητική

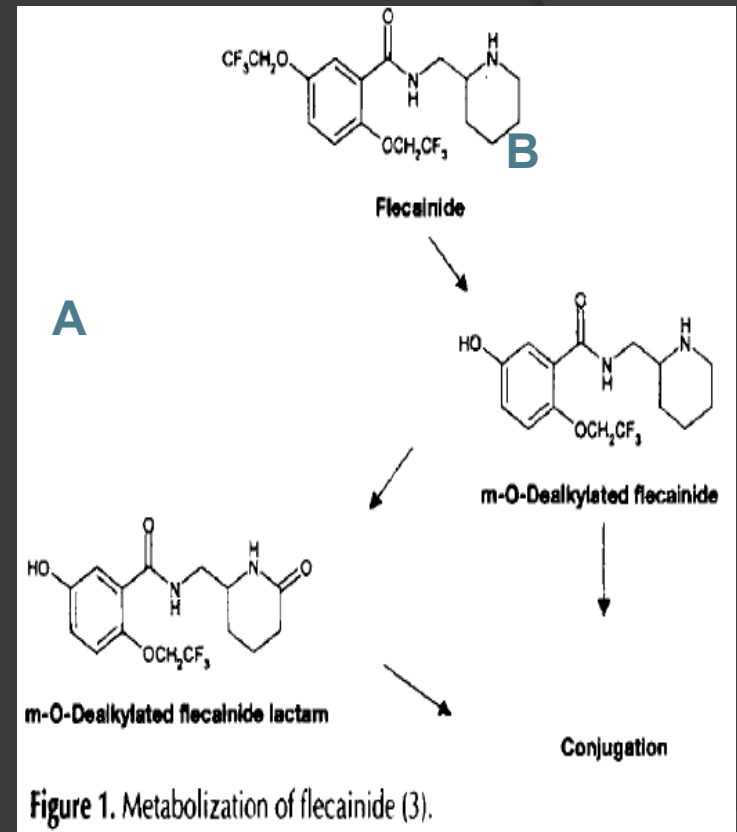
- Αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα (90-95%)
- Αμελητέο φαινόμενο πρώτης διόδου
- Μετά από per os χορήγηση της μορφής βραχείας αποδέσμευσης η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται στις 3 ώρες (εύρος: 1-6 ώρες)
- Μετά από per os χορήγηση της μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται στις 10.5 έως 15.5 ώρες.

Φαρμακοκινητική

- Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου κυμαίνεται μεταξύ 12-27ωρών και για τις δύο μορφές του φαρμάκου
- Ο χρόνος που απαιτείται για την επίτευξη σταθερής συγκέντρωσης ανέρχεται σε 3-5 ημέρες για τη μορφή βραχείας αποδέσμευσης και 3-7 ημέρες για τη μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης

Φαρμακοκινητική

- Το 30% της per os δόσης αποβάλλεται αμετάβλητο από τα ούρα.
- Το υπόλοιπο φάρμακο μεταβολίζεται στο ήπαρ και αποβάλλεται ως 1 ανενεργός (A) και 1 μερικώς ενεργός μεταβολίτης (B)



**ΑΜΕΣΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ
ΡΥΘΜΟΥ**

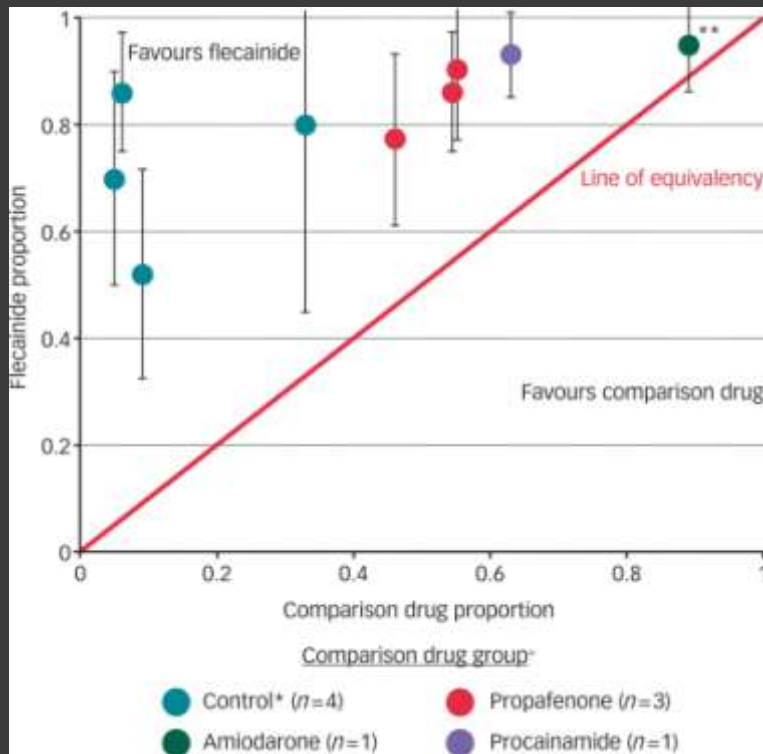
Flecainide is highly effective in the acute cardioversion of AF

Meta-analysis of acute conversion of AF studies

	Conversion rate	No. of studies
Quinidine	11-86%	(n=6)
Procainamide	63%	(n=1)
Disopyramide	23%	(n=1)
Flecainide	52-95%	(n=8)
Propafenone	6-91%	(n=15)
Amiodarone	25-92%	(n=6)
Sotalol	8-52%	(n=3)
Ibutilide	10-49%	(n=3)
Control treatment	0-76%	(n=25)

Αποτελεσματικότητα

• Στην οξεία φάση (300mg per os, ή έως 150mg σε 10 λεπτά iv) καρδιομετατροπή επιτυγχάνεται στους μισούς ασθενείς εντός 3 ωρών από την από του στόματος και εντός 1 ώρας από την ενδοφλέβια φόρτιση.



Meta-analysis of 8 RCTs for the acute treatment of AF

Conversion rate between 52% and 95%.

Consistently more effective (OR 24.7, CI 9.0-68.3) than the comparator

Προαρρυθμική δράση των Ic αντιαρρυθμικών

Υπερκοιλιακή προαρρυθμία.

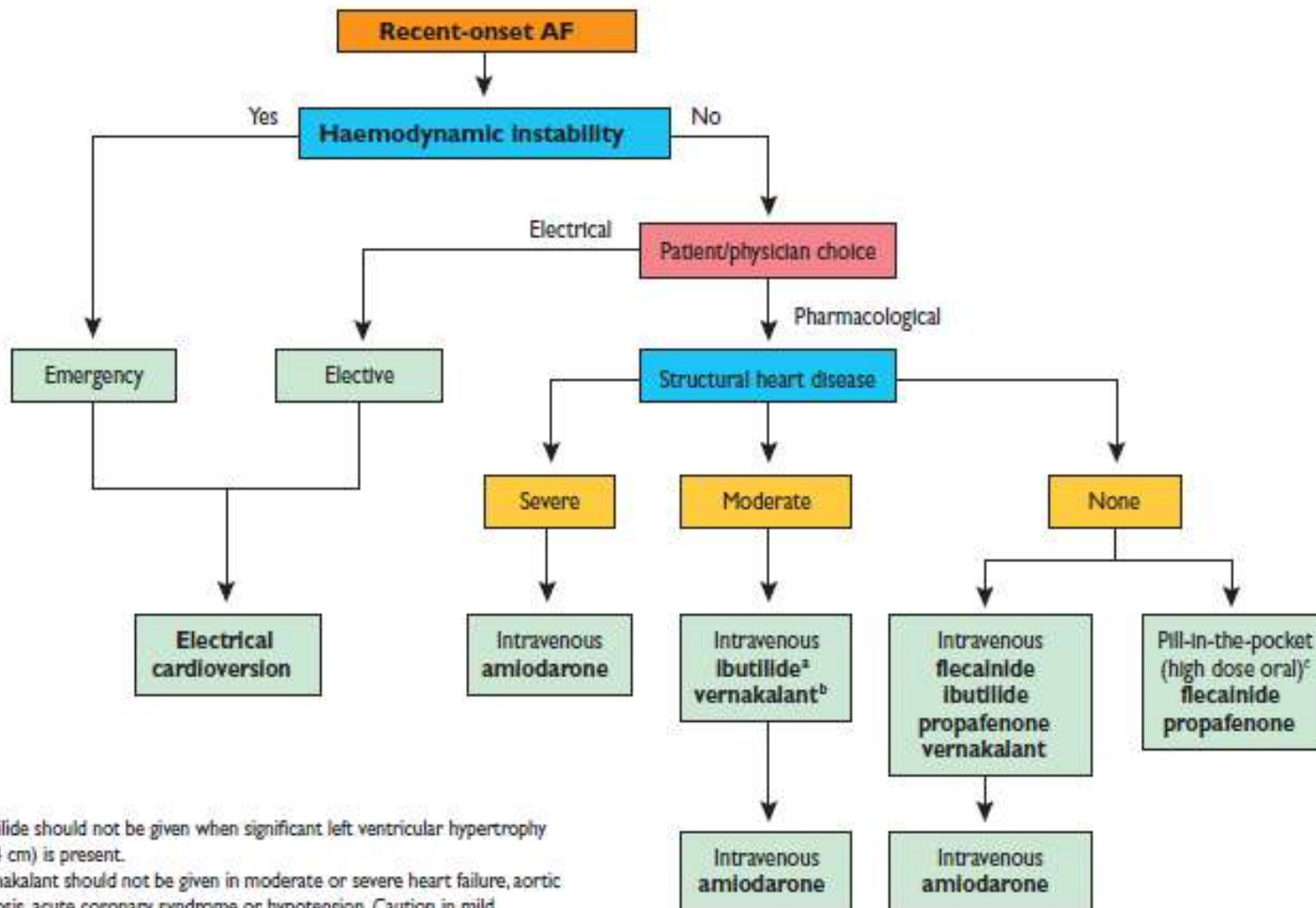
Η μετατροπή της ΚΜ σε ΚΠ με αγωγή 1:1 θεωρείται προαρρυθμία.

Παρότι το ποσοστό της είναι μικρό (0,2%) οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη συγχορήγηση β-αναστολέα ή μη διϋδροπυριδίνης για την προφύλαξη από την ανωτέρω προαρρυθμία.

Paolo Alboni et al. N Engl J Med 2004;351:2384-91.

Recommendations for rate and rhythm control of AF

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Rate control should be continued throughout a rhythm control approach to ensure adequate control of the ventricular rate during recurrences of AF.	I	A	86



^aIbutilide should not be given when significant left ventricular hypertrophy (≥ 1.4 cm) is present.

^bVernakalant should not be given in moderate or severe heart failure, aortic stenosis, acute coronary syndrome or hypotension. Caution in mild heart failure.

^c'Pill-in-the-pocket' technique – preliminary assessment in a medically safe environment and then used by the patient in the ambulatory setting.

ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ

Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation

Nick Freemantle¹, Carmelo Lafuente-Lafuente², Stephen Mitchell³, Laurent Eckert^{4*}, and Matthew Reynolds⁵

Mixed treatment comparisons (MTC) were performed to assess the relative efficacy and tolerability of the main antiarrhythmic drugs used for the treatment of atrial fibrillation (AF)/flutter. Thirty-nine RCTs examining amiodarone, dronedarone, flecainide, propafenone, sotalol, or placebo met inclusion criteria and were combined using MTC models to provide direct and indirect comparisons in a single analysis. Results are presented vs. placebo

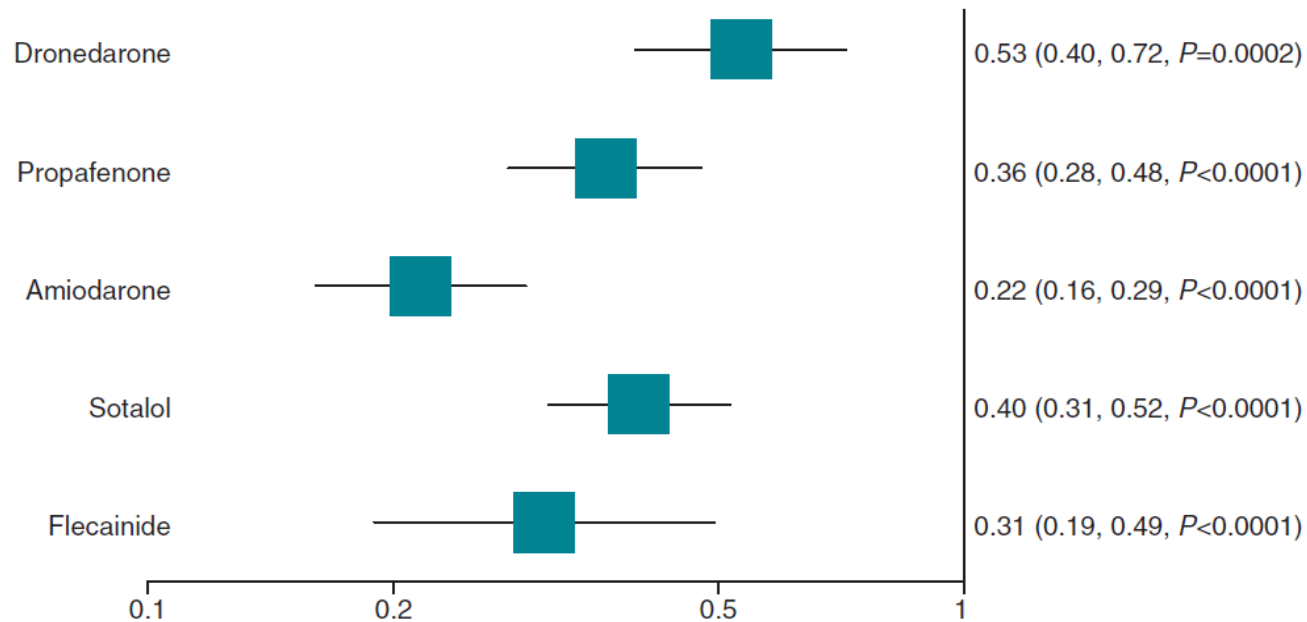
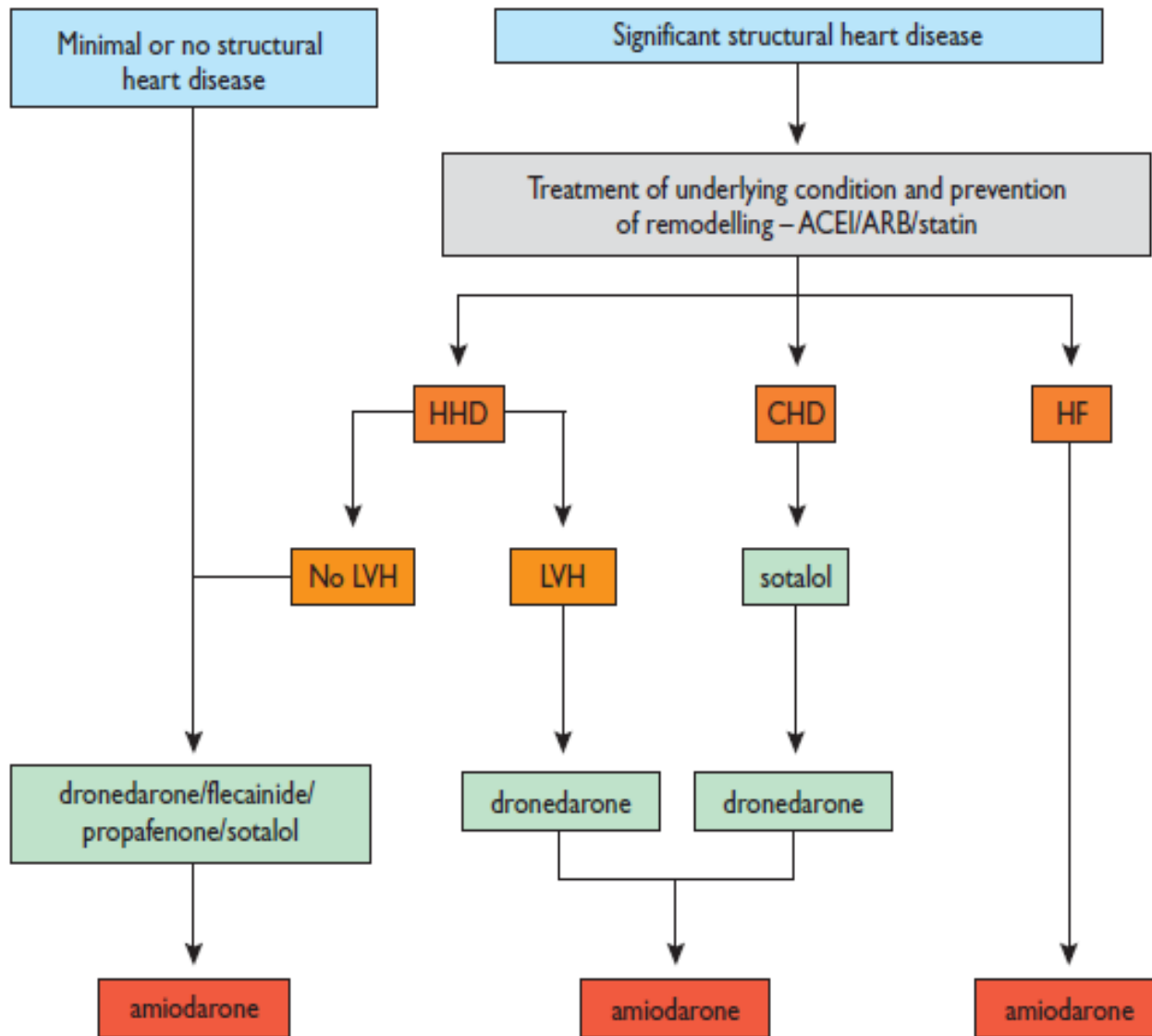


Figure 5 Mixed treatment comparison analysis: effect of anti-arrhythmic drugs on atrial fibrillation recurrence. Odds ratios and 95% confidence intervals. Note—odds ratio lower than 1 describes a lower rate of atrial fibrillation recurrence for the active treatment.



ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin-receptor blocker; HHD = hypertensive heart disease; CHD = coronary heart disease; HF = heart failure; LVH = left ventricular hypertrophy, NYHA = New York Heart Association. Antiarrhythmic agents are listed in alphabetical order within each treatment box.

2010 ESC AF GUIDELINES

Amiodarone prevents recurrent AF better than propafenone and sotalol. The number of patients needed to treat is 3 with amiodarone, 4 with flecainide, 5 with dofetilide and propafenone, and 8 with sotalol.¹¹¹

Recommendation for choice of antiarrhythmic drug for AF control

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
The following antiarrhythmic drugs are recommended for rhythm control in patients with AF, depending on underlying heart disease:			
• amiodarone	I	A	46, 111, 125
• dronedarone	I	A	95, 99
• flecainide	I	A	111, 127
• propafenone	I	A	111, 125
• d,l-sotalol	I	A	46, 83, 111
Amiodarone is more effective in maintaining sinus rhythm than sotalol, propafenone, flecainide (by analogy), or dronedarone (LoE A), <u>but because of its toxicity profile should generally be used when other agents have failed or are contraindicated</u> (LoE C).	I	A C	46, 111, 121, 125

Flecardia vs Propafenone

+

- Μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα
- Δεν αντενδείκνυται σε άσθμα, ΧΑΠ
- CR μορφή (1 δόση vs. 2 ή 3 δόσεις)
- Δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής (**προπαφαινόνη** μόνο μετά φαγητό)
- Η **προπαφαινόνη** δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 95% (Sintrom, Digoxin), ενώ η φλεκαινίδα σε ποσοστό 40%
- Βιοδιαθεσιμότητα 90% από την πρώτη δόση. **Προπαφαινόνη** 50% και 100% στις 4 μέρες

-

- Λιγότερο ικανοποιητικό rate control

Flecardia vs sotalolol

+

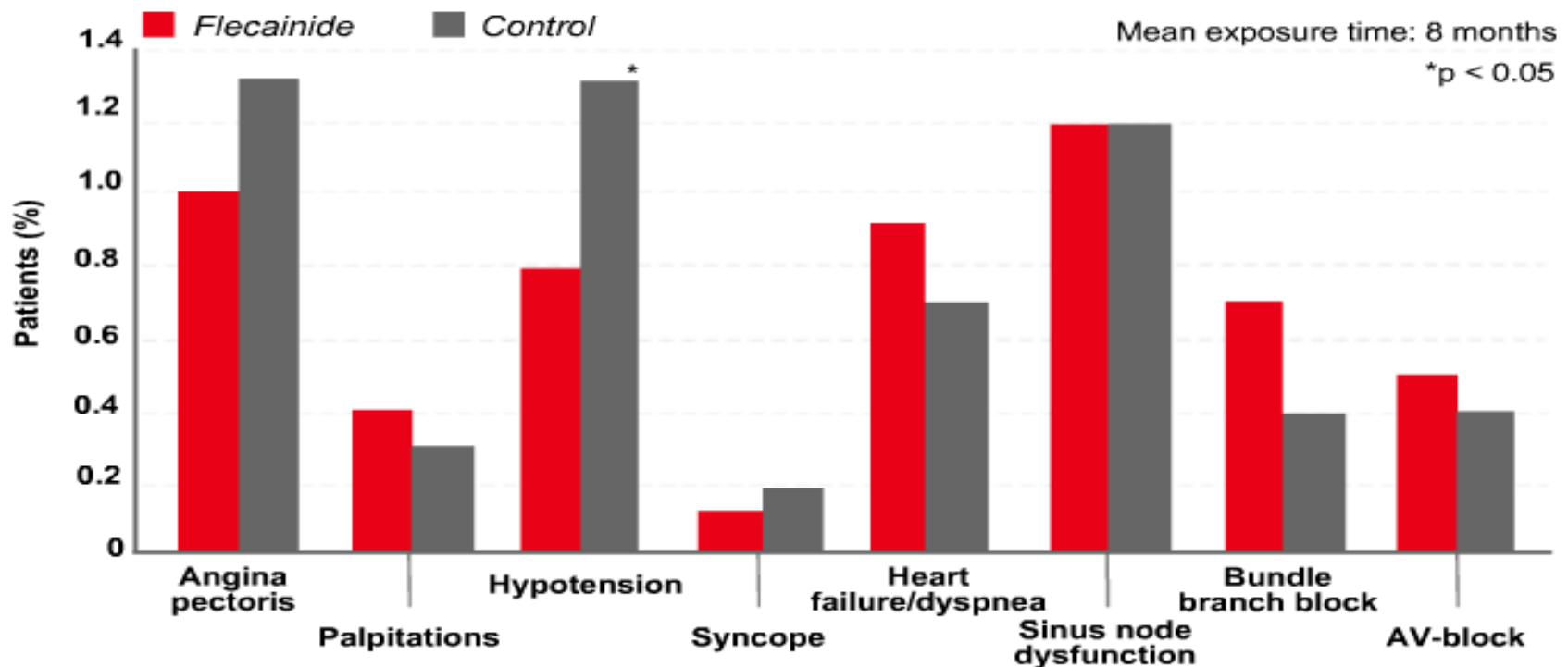
- Πιο αποτελεσματική (NNT 4 vs 8)
- Δεν προκαλεί βραδυκαρδία
- Δεν αντενδείκνυται σε άσθμα, ΧΑΠ, περιφερική αγγειοπάθεια.
- Η **σοταλόλη** παρατείνει σημαντικά το QT και έχει αυξημένο κίνδυνο torsade de pointes

-

- Λιγότερο ικανοποιητικό rate control
- Αντενδείκνυται επί στεφανιαίας νόσου

Flecainide is safe over the long-term in patients without structural heart disease

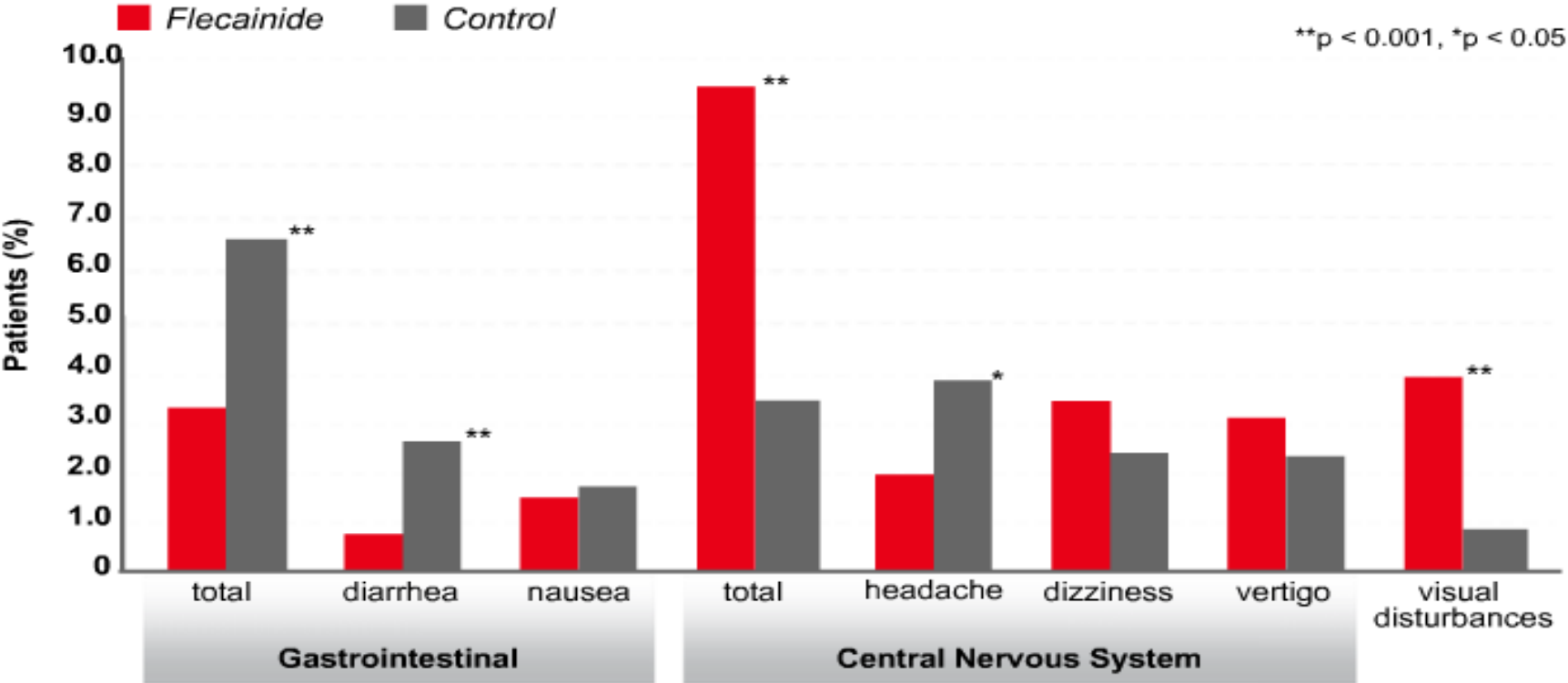
Meta-analysis of cardiac adverse events



Wehling, 2002

Flecainide produces a low incidence of extra-cardiac adverse events

Meta-analysis of adverse events



Wehling, 2002

Antiarrhythmic therapy and risk of death in patients with atrial fibrillation: a nationwide study

Europace (2009) 11, 886–891

A total of 141,500 patients admitted with AF in Denmark from 1995 to 2004. Hazard ratio (95% confidence interval) for flecainide 0.38 (0.32–0.44), propafenone 0.65 (0.58–0.71), sotalol 0.65 (0.63–0.67), and amiodarone 0.94 (0.89–1.00).

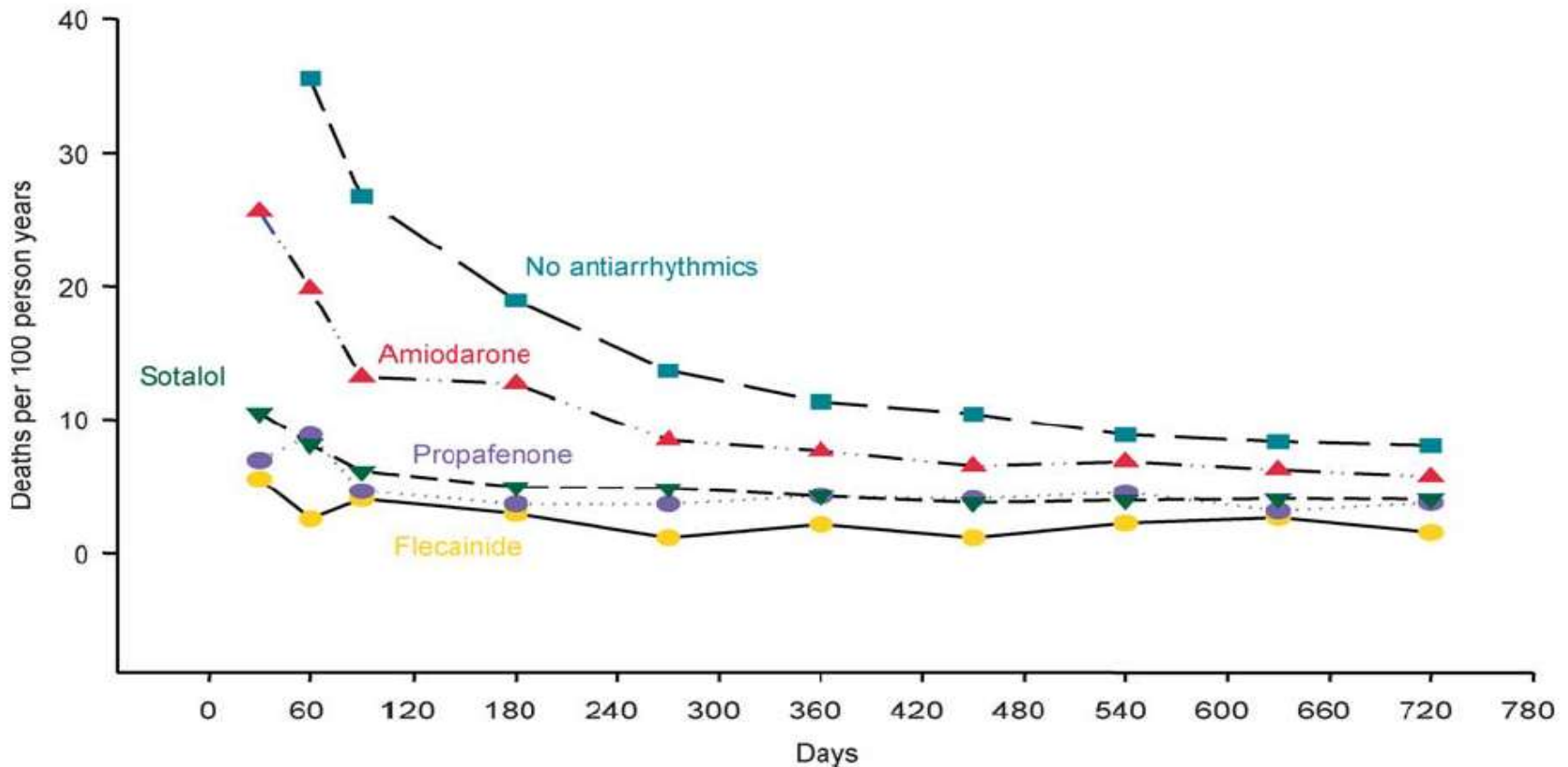


Figure 1 Incidence rates for deaths in all treatment groups and in the population receiving no antiarrhythmics. Time starts from the day of prescription claim. For patients receiving no antiarrhythmic drugs, time starts 60 days following discharge.

Σε ποιους ασθενείς δεν πρέπει να χορηγείται η φλεκαϊνίδα?

- ⦿ Δομική καρδιακή νόσο.
- ⦿ Κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή τρίτου βαθμού, απουσία βηματοδότη
- ⦿ Αριστερός σκελικός αποκλεισμός
- ⦿ Δεξιός σκελικός αποκλεισμός όταν συνυπάρχει αριστερός ημιαποκλεισμός, απουσία βηματοδότη
- ⦿ Ασυμπτωματικές πρώιμες κοιλιακές εκτακτοσυστολές και/ή ασυμπτωματική μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, με συνοδό δομική δυσλειτουργία.
- ⦿ Σημαντική ηπατική έκπτωση εκτός αν τα οφέλη είναι μεγαλύτερα από τον κίνδυνο.

Ventricular proarrhythmia risk factors for class 1C antiarrhythmic drugs

Wide QRS (>120 ms), Brugada ECG sign

Low LVEF, CHF

Structural heart disease, CAD

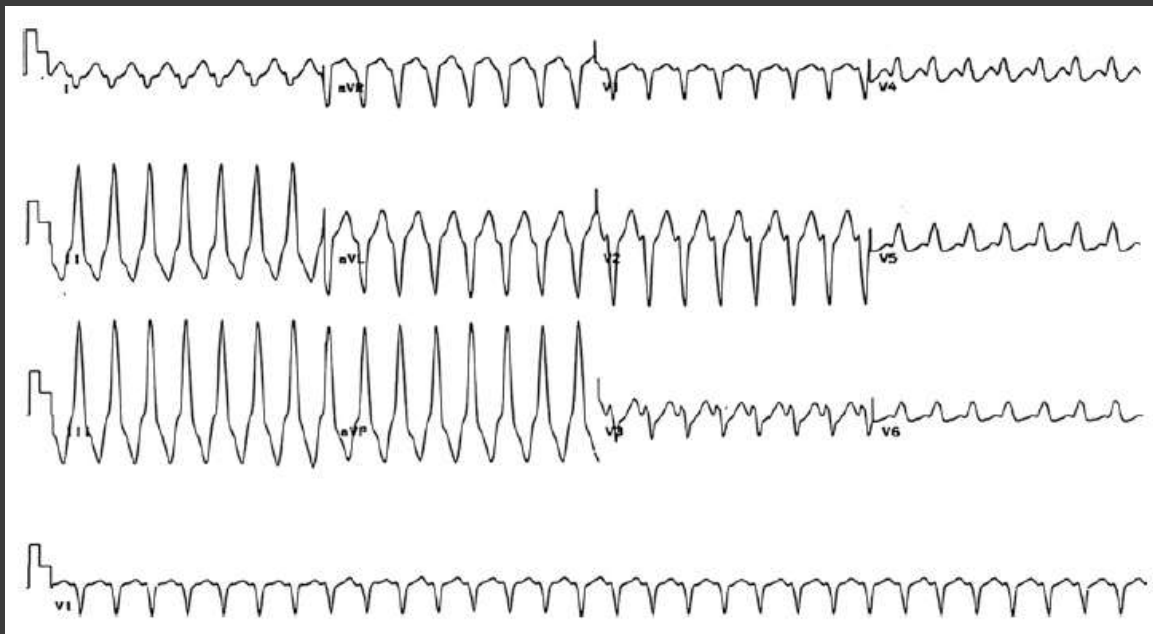
High rate (use-dependent effect)

High dose

Hypokalaemia

Severe renal failure (creatinine clearance ≤ 35 mL/min/1.73 m²)

Excessive QRS increase (>150% from baseline)

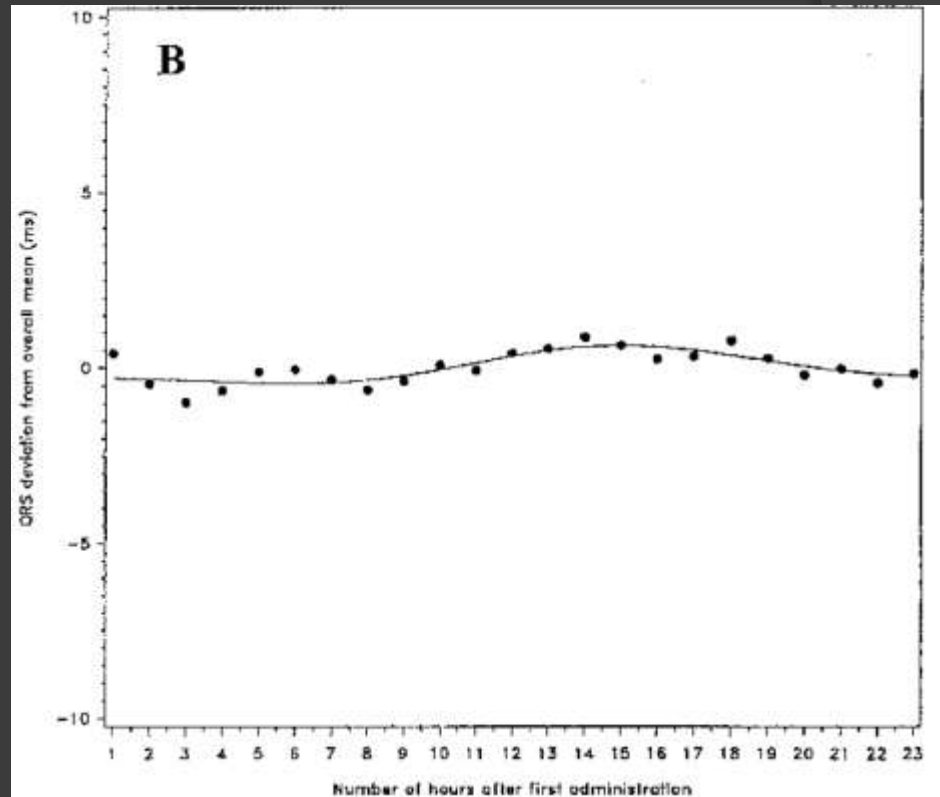
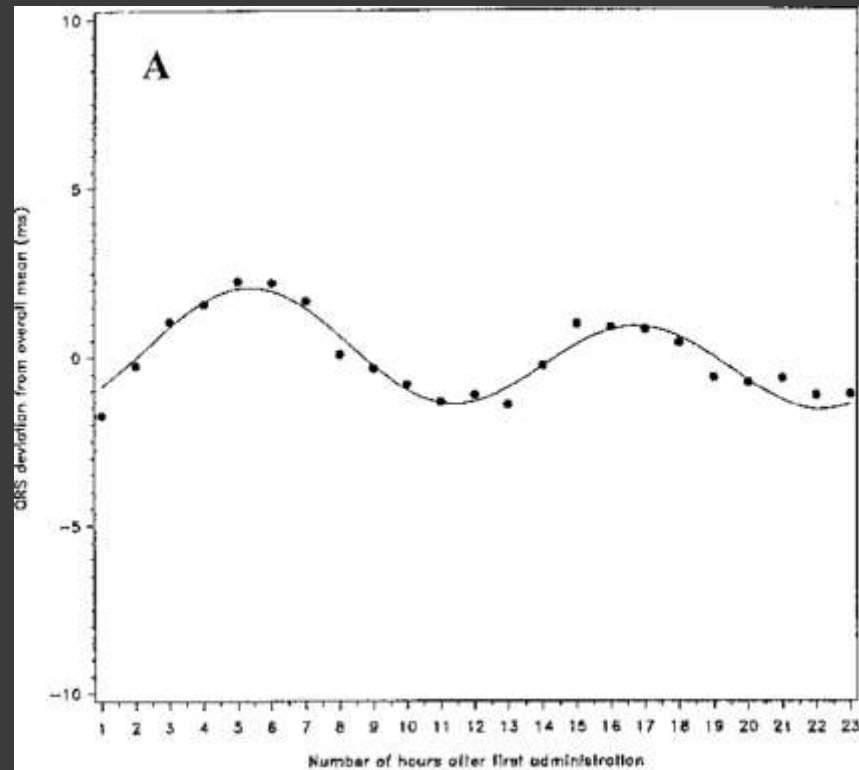


Drug therapy with b-blockers and/or calcium channel blockers (and/or IC agents in RVOT VT) can be useful in patients with structurally normal hearts with symptomatic VT arising from the RV.
(Class IIa - LoE: C)

Prystowski et al. J Am Col Cardiol 2012;59:1733-44
ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death

Pharmacodynamic Equivalence of Two Flecainide Acetate Formulations in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation by QRS Analysis of Ambulatory Electrocardiogram

*Philippe Coumel, MD, *Pierre Maison-Blanche, MD, †Eliane Tarral, MD, ‡Antoine Périer, MPhil, *Paul Milliez, MD, and *Antoine Leenhardt, MD



Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis

Patient Preference and Adherence 2013;7 419-434

Conclusion: Current meta-analyses suggested that across acute and chronic disease states, reducing dosage frequency from multiple dosing to OD dosing may improve adherence to therapies among patients. Improving adherence may result in subsequent decreases in health care costs.

systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance.

[Clin Ther.](#) 2001 Aug;23(8):1296-310.

CONCLUSIONS: A review of studies that measured compliance using electronic monitoring confirmed that the prescribed number of doses per day is inversely related to compliance. Simpler, less frequent dosing regimens resulted in better compliance across a variety of therapeutic classes.

Adherence and dosing frequency of common medications for cardiovascular patients.

[Am J Manag Care.](#) 2012 Mar;18(3):139-46.

Analysis consisted of 1,077,474 patients aged >18 years

CONCLUSIONS: In this large analysis, the OD dosing regimen was related to greater adherence versus a BID regimen.

Flecainide OD vs BID.

Ποια μορφή να χρησιμοποιήσω
για τους ασθενείς μου?

IR/BID

- Ανάταξη
- Pill in the pocket

OD

- Μακροχρόνια διατήρηση Φλ. Ρυθμού.