

УДК 616.12-008.318.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-1485.14.4.2021.240254>

Бездітко Н.В.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Харківський національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

## Ліксарит — клініко-фармацевтичні аспекти ефективності й безпеки генеричного препарату флекаїніду ацетату

**Резюме.** У статті розкривається тема використання антиаритмічного препарату флекаїніду. Наведені результати порівняння біоеквівалентності генеричного препарату флекаїніду ацетату Ліксарит (флекаїніду ацетат, таблетки по 100 мг, Laboratorios Normon SA, Іспанія) і референтного препарату флекаїніду ацетату Анокард<sup>®</sup> (Health Care Ltd, Велика Британія, таблетки по 100 мг).

**Ключові слова:** аритмія; лікування; флекаїніду ацетат; фібриляція передсердь; флекаїнід

Порушення ритму серця — одна з найбільш актуальних і складних проблем сучасної кардіології. Аритмії часто зустрічаються як у хворих із серцево-судинними захворюваннями, так і серед здорових осіб, нерідко спричиняючи смерть та інвалідизацію [1–4]. Останніми роками для лікування суправентрикулярних аритмій, особливо фібриляції передсердь (ФП), значного поширення набула транскатетерна абляція, однак важливу роль у лікуванні пацієнтів, як і раніше, відіграють антиаритмічні препарати (ААП) [1, 5, 6]. ААП — група лікарських засобів, які мають здатність впливати на систему електропровідності серця й підтримувати синусовий ритм. Залежно від особливостей впливу на електрофізіологічні властивості кардіоміоцитів існуючі ААП поділяються на кілька груп (класифікація Vaughan-Williams). ААП групи ІС порівняно з іншими більш швидко, ефективно й безпечно купірують ФП, що розвинулася недавно, при невідкладному веденні [7]. У цю групу входять флекаїнід, пропafenон, енкаїнід, морицизин. Два останніх препарати використовуються рідко. Пропafenон на відміну від флекаїніду має  $\beta$ -блокуючі властивості, тому не поєднується з  $\beta$ -блокаторами.

Флекаїнід був синтезований у 1972 р., а в 1984 р. був схвалений FDA для клінічного засто-

сування. Останнім часом частота використання флекаїніду в розвинених країнах підвищується [8–10], що пов'язано з інтенсивним вивченням його фармакологічних властивостей, доказами високої ефективності й безпеки. Так, за останні п'ять років флекаїніду було присвячено майже 2000 публікацій у рецензованих виданнях, з них 99 метааналізів і систематичних оглядів тільки за минулий рік.

Флекаїнід здатний вибірково блокувати швидкі натрієві канали, що уповільнює проведення електричного імпульсу, особливо в клітинах провідних шляхів Гіса — Пуркінє і кардіоміоцитах шлуночків серця. Крім цього, флекаїнід пригнічує відкривання калієвих каналів, затримуючи вихід іонів калію. У цілому флекаїнід збільшує тривалість потенціалу дії і ефективний рефрактерний період у кардіоміоцитах шлуночків і передсердь. Препарат також блокує ріанодинові рецептори, зменшуючи спонтанне вивільнення іонів  $\text{Ca}^{2+}$  із саркоплазматичного ретикулуму і справляючи таким чином аритмогенну дію [11, 12]. Ця здатність флекаїніду дозволяє використовувати його в лікуванні катехоламінергічних поліморфних вентрикулярних тахікардій, уроджених аритмій, що розвиваються внаслідок мутації ріанодинових рецепторів

© «Артеріальна гіпертензія» / «Hypertension» («Arterial'naà gipertenzià»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Бездітко Н.В., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Харківський національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002, Україна; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: N.V. Bezditko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of clinical pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, Pushkinska st., 53, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

кардіоміоцитів і пов'язані з високим ризиком раптової серцевої смерті [13].

Флекаїнід характеризується сприятливою фармакокінетикою: при пероральному застосуванні швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті, має високу біодоступність, практично не взаємодіє з їжею і антацидами, не підлягає активному метаболічному перетворенню першого проходження, досить швидко досягає необхідної терапевтичної концентрації (1–3 год), виводиться з організму переважно із сечею, близько 30 % отриманої дози виводиться у вигляді незміненої речовини, решта — у вигляді метаболітів, період напіввиведення становить близько 20 годин.

Ефективність флекаїніду у відновленні синусового ритму при ФП, що розвинулася недавно, переконливо доведена в серії клінічних досліджень (Donovan K.D. et al., 1992, 1995; Capucci A. et al., 1992; Boriani G. et al., 1998; Martinez-Marcos F.J. et al., 2000). За даними останнього метааналізу, що узагальнив дані 22 випробувань (2320 пацієнтів), при кардіоверсії ФП, що розвинулася недавно, флекаїнід може перевершувати пропafenон [14].

Сучасні рекомендації Європейського товариства кардіологів і Національне керівництво з кардіології чітко визначають місце флекаїніду в лікуванні аритмій. Це передусім медикаментозна кардіоверсія при пароксизмі фібриляції передсердь за відсутності вираженої структурної патології серця [15–17]. Існує можливість застосування як внутрішньовенної форми флекаїніду, так і пероральної, у тому числі як засобу реалізації стратегії «таблетка в кишені» для переривання пароксизму в тих випадках, коли раніше застосовували пропafenон. На думку низки провідних експертів, для стратегії «таблетка в кишені» на сьогодні флекаїнід є препаратом вибору [15, 18]. Рекомендована разова доза флекаїніду для відновлення синусового ритму становить 200–300 мг. За необхідності дозу можна збільшити до 400 мг на добу. Для безпечної фармакотерапії перед початком застосування флекаїніду слід виключити наявність серцевих захворювань органічного генезу і/або порушення фракції викиду лівого шлуночка.

Результати останніх досліджень підтверджують високу ефективність і безпеку застосування флекаїніду при лікуванні аритмій плода [19]. З плином часу з'являються нові показання до застосування цього ААП [10, 11].

З 2016 р. флекаїніду ацетат з'явився в Україні, що розширило можливості вітчизняних аритмологів у лікуванні тахіаритмій. Сьогодні на українському фармацевтичному ринку цей антиаритмічний засіб представляють декілька виробників, що ставить перед лікарем проблему вибору оптимального препарату. І економічні

аспекти фармакотерапії мають не менше значення, ніж клінічні, а для значної частини пацієнтів є ключовим фактором прихильності до лікування [20]. З урахуванням цього факту препаратом вибору серед аналогів, що містять ту саму діючу речовину, повинен бути якісний генерик, що не поступається оригінальному препарату за клінічною ефективністю і безпекою, але більш доступний. Строго доведеним науковим підтвердженням відповідності генеричного препарату оригінальному є результати дослідження біоеквівалентності. Теоретичним обґрунтуванням цього методу є положення, що вираженість фармакологічного ефекту лікарського засобу для системного застосування пропорційна його концентрації в плазмі крові.

Ліксарит — генеричний препарат флекаїніду ацетату, що виробляється в Іспанії компанією Laboratorios Normon S.A. На фармацевтичному ринку України препарат Ліксарит представляє ТОВ «Асіно Україна». Для отримання об'єктивної інформації про клінічну ефективність і безпеку, порівнянність з референтним препаратом проаналізовані результати дослідження біоеквівалентності Ліксариту (флекаїніду ацетат, таблетки по 100 мг, Laboratorios Normon SA, Іспанія) і референтного препарату флекаїніду ацетату — Апокард® (Health Care Ltd, Велика Британія, таблетки по 100 мг) [21].

Відкрите порівняльне двохетапне рандомізоване перехресне дослідження з двома періодами введення одноразової дози кожного порівнюваного препарату було проведено в повній відповідності до затвердженого протоколу, з дотриманням принципів належної клінічної практики (GCP), Належної лабораторної практики (GLP) і регламентуючих документів Європейської спільноти, Всесвітньої організації охорони здоров'я [22, 23]. Міжнародний код протоколу дослідження N-FLE-13-189.

Клінічна частина дослідження за участю 35 здорових добровольців була проведена у відділі аналітики, фармакокінетики й клінічних досліджень науково-дослідного інституту при університетській лікарні La Princesa, що входить у структуру Мадридського університету (Мадрид, Іспанія). Дана наукова установа займається дослідженнями з фармакокінетики й біоеквівалентності лікарських засобів з 2009 р. і за минулий час накопичила достатній досвід з їх проведення.

Біоаналітична частина дослідження біоеквівалентності виконана в лабораторії Anapharm Europe (Барселона, Іспанія) — контрактній дослідницькій організації (CRO), що сертифікована за GLP, відповідає вимогам GCP, має понад 30-річний досвід роботи в галузі доклінічних і клінічних випробувань I–IV фази, а також біоеквівалентності. Для визначення концентрації

**Таблиця 1. Фармакокінетичні параметри досліджуваних препаратів (середнє значення)**

Препарат	$C_{\max}$ , нг/мл	$T_{\max}$ , год	$AUC_{0-t}$ , нг • год/мл	$AUC_{0-\infty}$ , нг • год/мл	$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ , %
Ліксарит	177,75	2,33	3081,27	3141,38	98,08
Апокард®	167,56	2,67	3078,54	3140,29	98,03

**Таблиця 2. Параметри біоеквівалентності генеричного (Ліксарит) і референтного (Апокард®) препаратів флекаїніду ацетату**

Фармакокінетичний параметр	Середнє геометричне співвідношення Ліксарит/Апокард® (%)	Довірчі інтервали (%)
$AUC_{0-t}$	99,25	95,19–103,48
$C_{\max}$	105,74	100,89–110,84

флекаїніду ацетату використовувалася валідована методика високоефективної рідинної хроматографії з тандемним мас-селективним детектуванням, що відповідає міжнародним вимогам у галузі досліджень біоеквівалентності лікарських засобів [24].

Для оцінки біоеквівалентності використовувався метод, заснований на 90% довірчому інтервалі для відношення середніх значень наступних фармакокінетичних параметрів для тестованого й референтного лікарського засобу:  $C_{\max}$  — величина максимальної концентрації,  $AUC_{0-t}$  — площа під фармакокінетичною кривою «концентрація — час» (від нуля до останнього моменту відбору крові),  $AUC_{0-\infty}$  — площа під фармакокінетичною кривою «концентрація — час» (від нуля до нескінченності) і  $t_{\max}$  — час встановлення максимальної концентрації. Препарати вважають біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для геометричного середнього, обчисленого для індивідуальних відношень логарифмічно перетворених значень  $AUC_{0-t}$  і  $C_{\max}$ , знаходиться в межах 0,80–1,25 (80–125 %) [22, 23].

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено у відділі клінічних досліджень НДІ при університетській лікарні La Princesa (Мадрид, Іспанія).

Додатково в дослідженні оцінювалася переносимість кожного з порівнюваних препаратів при одноразовому пероральному введенні здоровим добровольцям у дозі 100 мг. Для оцінки переносимості проведено аналіз побічних реакцій, результатів фізикального огляду й лабораторно-інструментального обстеження.

Для кожного з 35 добровольців були розраховані індивідуальні фармакокінетичні параметри, необхідні для оцінки біоеквівалентності порівнюваних препаратів:  $C_{\max}$  — величина максимальної концентрації,  $AUC_{0-t}$  — площа під фармакокінетичною кривою «концентрація — час» (від нуля до останнього моменту відбору крові — 48 год),  $AUC_{0-\infty}$  — площа під фармакокінетичною кривою

«концентрація — час» (від нуля до нескінченності) і  $t_{\max}$  — час встановлення максимальної концентрації. Отримані в результаті проведеного дослідження основні фармакокінетичні параметри порівнюваних препаратів подані в табл. 1.

Геометричні середні для  $C_{\max}$  і  $AUC_{0-t}$  тестового генеричного (Ліксарит) і референтного (Апокард®) препаратів відрізнялися не більше ніж на 6 %. Розраховані межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх основних фармакокінетичних параметрів порівнюваних препаратів подані в табл. 2. Як видно з даних таблиці, вони знаходяться в межах допустимих значень — 80–125 % [22, 23], що дозволяє зробити висновок про біоеквівалентність порівнюваних препаратів.

Аналіз результатів обстеження 35 здорових добровольців під час проведення даного дослідження свідчив про порівнянню переносимість одноразового застосування порівнюваних препаратів. Побічних реакцій не було зафіксовано в жодному дослідженні.

## Висновки

1. Розраховані межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх основних фармакокінетичних параметрів  $C_{\max}$  і  $AUC_{0-t}$  для препаратів флекаїніду ацетату Ліксарит і Апокард® (таблетки по 100 мг) становили 100,89–110,84 % і 95,19–103,48 % відповідно, що відповідає критеріям біоеквівалентності й дозволяє вважати біоеквівалентність даних препаратів встановленою. З точки зору доказової медицини біоеквівалентні препарати є взаємозамінними.

2. Аналіз результатів обстеження здорових добровольців під час проведення дослідження свідчить про порівнянню й достатню безпеку одноразового застосування препаратів флекаїніду ацетату Ліксарит і Апокард® (таблетки по 100 мг).

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Сичов О.С., Романова О.М. Порушення серцевого ритму: коли потрібен антиаритмік та який саме? Здоров'я України. Кардіологія. Спец. випуск. 06.2020. [https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Cardio\\_6\\_2020/Cardio\\_6\\_2020\\_st7.pdf](https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Cardio_6_2020/Cardio_6_2020_st7.pdf)
2. Gorenek B., Blomstrom Lundqvist C., Brugada Terradelas J. et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *Europace*. 2014. 16. 1655-73.
3. Hwang J.K., Park S.J., On Y.K. et al. Clinical characteristics and features of frequent idiopathic ventricular premature complexes in the Korean population. *Korean Circ. J.* 2015. 45(5). 391-7. 7.
4. Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г. Распространенность и клиническое значение нарушений ритма сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. 13(3). 403-408. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-403-408>.
5. Жарінов О.Й. Флекаїнід в Україні: перспективи застосування для лікування передсердних і шлуночкових аритмій. Здоров'я України. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія: тематичний номер. 2017. № 3 (52). [https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2017/Cardio\\_5\\_2017/Cardio\\_5\\_2017\\_str\\_25.pdf](https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2017/Cardio_5_2017/Cardio_5_2017_str_25.pdf).
6. Burashnikov A. Investigational Anti-Atrial Fibrillation Pharmacology and Mechanisms by Which Antiarrhythmics Terminate the Arrhythmia: Where Are We in 2020? *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2020 Nov. 76(5). 492-505. doi: 10.1097/FJC.0000000000000892. PMID: 33165131; PMCID: PMC7641178.
7. Bonora A., Turcato G., Franchi E., Taioli G., Dilda A., Zerman G., Maccagnani A., Pistorelli C., Olivieri O. Efficacy and safety in pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a propensity score matching to compare amiodarone vs class IC antiarrhythmic drugs. *Intern. Emerg. Med.* 2017 Sep. 12(6). 853-859. doi: 10.1007/s11739-016-1497-4. Epub 2016 Jul 6. PMID: 27384766.
8. Hayward C., Patel H.C., Patel K., Di Mario C., Lyon A.R., Ahsan S.Y., Rowland E. The evolving landscape of oral anti-arrhythmic prescriptions for atrial fibrillation in England: 1998-2014. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2016 Apr. 2(2). 90-4. doi: 10.1093/ehjcvp/pvv048. Epub 2015 Nov 26. PMID: 27418969; PMCID: PMC4853827.
9. Khan I., Patel H.C., Nanayakkara S., Raju H., Voskoboynik A., Mariani J.A. Trends in outpatient anti-arrhythmic prescriptions for atrial fibrillation and left atrial ablation in Australia: 1997-2016. *Intern. Med. J.* 2018 Apr. 48(4). 427-432. doi: 10.1111/imj.13706. PMID: 29205742.
10. Kraft M., Büscher A., Wiedmann F., L'hoste Y., Haefeli W.E., Frey N., Katus H.A., Schmidt C. Current Drug Treatment Strategies for Atrial Fibrillation and TASK-1 Inhibition as an Emerging Novel Therapy Option. *Front. Pharmacol.* 2021 Mar 4. 12. 638445. doi: 10.3389/fphar.2021.638445. PMID: 33897427; PMCID: PMC8058608.
11. Lavalley C., Magnocavallo M., Straito M., Santini L., Forleo G.B., Grimaldi M., Badagliacca R., Lanata L., Ricci R.P. Flecainide How and When: A Practical Guide in Supraventricular Arrhythmias. *J. Clin. Med.* 2021. 10. 1456. <https://doi.org/10.3390/jcm10071456>.
12. Andrikopoulos G.K., Pastromas S., Tzeis S. Flecainide: Current status and perspectives in arrhythmia management. *World J. Cardiol.* 2015 Feb 26. 7(2). 76-85. doi: 10.4330/wjc.v7.i2.76. PMID: 25717355; PMCID: PMC4325304.
13. Liu N., Denegri M., Ruan Y., Avelino-Cruz J.E., Perissi A., Negri S., Napolitano C., Coetzee W.A., Boyden P.A., Priori S.G. Short communication: flecainide exerts an antiarrhythmic effect in a mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia by increasing the threshold for triggered activity. *Circ. Res.* 2011 Jul 22. 109(3). 291-5. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247338. Epub 2011 Jun 16. PMID: 21680895.
14. Ibrahim O.A., Belley-Côté E.P., Um K.J., Baranchuk A., Benz A.P., Dalmia S., Wang C.N., Alhazzani W., Conen D., Derveaux P.J., Whitlock R.P., Healey J.S., McIntyre W.F. Single-dose oral anti-arrhythmic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace*. 2021 Mar 16. euab014. doi: 10.1093/europace/euab014. Epub ahead of print. PMID: 33723602.
15. Varma N., Cygankiewicz I., Turakhia M., Heidbuchel H., Hu Y., Chen L.Y., Couderc J.P., Cronin E.M., Estep J.D., Grieten L., Lane D.A., Mehra R., Page A., Passman R., Piccini J., Piotrowicz E., Piotrowicz R., Platonov P.G., Ribeiro A.L., Rich R.E., Russo A.M., Slotwiner D., Steinberg J.S., Svennberg E. 2021 ISHNE/HRSA/EHRA/APHS collaborative statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals: From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society. *J. Arrhythm.* 2021 Jan 29. 37(2). 271-319. doi: 10.1002/joa.3.12461. PMID: 33850572; PMCID: PMC8022003.
16. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2020. 41. 1-125. 10.1093/eurheartj/ehaa612 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Muzzey M., Tellor K.B., Ramaswamy K., Schwarze M., Armbruster A.L. Flecainide is well-tolerated and effective in patient with atrial fibrillation at 12 months: a retrospective study. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2020 Jan-Dec. 14. 1753944720926824. doi: 10.1177/1753944720926824. PMID: 32633682; PMCID: PMC7343357.
18. Andrade J.G., MacGillivray J., Macle L., Yao R.J.R., Bennett M., Fordyce C.B., Hawkins N., Krahn A., Jue J., Ramanathan K., Tsang T., Gin K., Deyell M.W. Clinical effectiveness of a systematic "pill-in-the-pocket" approach for the management of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2018 Jan. 15(1). 9-16. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.002. PMID: 29304952.
19. Alsaied T., Baskar S., Fares M., Alahadab F., Czosek R.J., Murad M.H., Prokop L.J., Divanovic A.A. First-Line Antiarrhythmic Transplacental Treatment for Fetal Tachyarrhythmia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Heart Assoc.* 2017 Dec 15. 6(12). e007164. doi: 10.1161/JAHA.117.007164. PMID: 29246961; PMCID: PMC5779032.
20. Eberly L.A., Garg L., Yang L., Markman T.M., Nathan A.S., Eneanya N.D., Dixit S., Marchlinski F.E.,



Groeneveld P.W., Frankel D.S. Racial/Ethnic and Socioeconomic Disparities in Management of Incident Paroxysmal Atrial Fibrillation. *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 1. 4(2). e210247. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0247. PMID: 33635328; PMCID: PMC7910819.

21. Звіт про біоеквівалентність, код протоколу дослідження N-FLE-13-189.

22. Законодавство України про доклінічні та клінічні випробування. <https://www.dec.gov.ua/materials/zakonodavstvo-ukrayini-pro-doklinichni-ta-klinichni-viprobuvannya/>

23. WHO Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies. [https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/WHO\\_TRS\\_996\\_annex09.pdf](https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/WHO_TRS_996_annex09.pdf).

24. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Bioanalytical Methods Validation. US Department of Health and Human Services, FDA, CDER; 2018. 44 p.

Отримано/Received 10.07.2021

Рецензовано/Revised 21.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 03.08.2021 ■

N.V. Bezditko

Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

### Lixarit — clinical and pharmaceutical aspects of efficacy and safety of flecainide acetate generic drug

**Abstract.** The article considers the use of flecainide, an antiarrhythmic agent. The results of comparing the bioequivalence of Lixarit, flecainide acetate generic drug (flecainide acetate, 100 mg tablets, Laboratorios Normon SA, Spain), and Apocard<sup>®</sup>, flecainide acetate reference drug (Health Care Ltd, UK, 100 mg tablets), are presented.

**Keywords:** arrhythmia; treatment; flecainide acetate; atrial fibrillation; flecainide