

Akreditasi PP IAI-2 SKP

Flecainide sebagai Antiaritmia untuk Fibrilasi Atrium dan Aritmia Lainnya

Lyon Clement

Dokter Umum, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Fibrilasi atrium (*atrial fibrillation/AF*) merupakan jenis aritmia yang paling sering terjadi di seluruh dunia, dengan prevalensi yang diproyeksikan terus meningkat, termasuk di Indonesia. Progresi AF berkaitan dengan penurunan kualitas hidup dan seiring berjalannya waktu menjadi kurang responsif terhadap terapi atau bahkan menjadi *irreversible*. Progresi AF diketahui secara signifikan lebih rendah dengan strategi kontrol irama dibandingkan kontrol laju saja. Di Indonesia, pilihan obat masih terbatas pada *amiodarone* dan *propafenone*; *amiodarone* merupakan salah satu obat yang paling umum digunakan untuk kendali irama AF tetapi berhubungan dengan toksisitas organ multipel terutama pada penggunaan jangka panjang, berpotensi menyebabkan dihentikannya terapi. *Flecainide* merupakan antiaritmia dengan efektivitas dan profil keamanan yang baik, khususnya untuk terapi AF, kardioversi akut, kontrol irama jangka panjang, serta terapi AF dengan sindrom preeksitasi. *Flecainide* berpotensi dapat menanggulangi *unmet needs* dari *amiodarone* sebagai terapi AF jangka panjang. Selain itu, *flecainide* juga berperan dalam terapi *supraventricular tachycardia* (SVT) dan *ventricular tachycardia* (VT).

Kata Kunci: Antiaritmia, fibrilasi atrium, *flecainide*, kontrol irama.

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmias globally, and its prevalence is projected to increase, including in Indonesia. AF progression is related to lower quality of life and less responsive to therapy or even becomes irreversible. The progression of AF is significantly slower with the rhythm control strategy than with the rate control strategy alone. The options for therapy in Indonesia are limited to amiodarone and propafenone. Amiodarone is one of the most common drugs prescribed for AF rhythm control, but associated with multiple organ toxicities, thus increasing the risk of multiple side effects, especially on long-term usage, potentially leading to drug discontinuation. Flecainide is an antiarrhythmia with a favourable effectiveness and safety profile, especially for AF management, used for acute cardioversion, long-term rhythm control, and as a therapeutic modality for AF with preexcitation syndrome. Flecainide is a potential drug to address the unmet needs of amiodarone as a long-term management for AF. Flecainide also has a role in the management of supraventricular tachycardia (SVT) and ventricular tachycardia (VT). **Lyon Clement. Flecainide as Antiarrhythmic for Atrial Fibrillation (AF) and Other Arrhythmias.**

Keywords: Antiarrhythmia, atrial fibrillation, flecainide, rhythm control.



Mermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Aritmia merupakan istilah medis untuk mendeskripsikan irama jantung abnormal. Aritmia umumnya diklasifikasikan berdasarkan laju jantung (*heart rate/HR*), yaitu aritmia dengan HR >100 detak per menit (dpm) diklasifikasikan sebagai takiaritmia, sedangkan aritmia dengan HR <60 dpm diklasifikasikan sebagai bradiaritmia.

Aritmia merupakan masalah kesehatan yang

umum ditemukan di seluruh dunia dengan prevalensi pada populasi global mencapai 1,5%-5%.¹ *Atrial fibrillation* (AF, fibrilasi atrium) merupakan aritmia yang paling sering ditemukan di seluruh dunia, dengan prevalensi yang diproyeksikan terus meningkat, hingga mencapai 2,5 kali lipat dalam 50 tahun ke depan, termasuk di Indonesia.² Data AF di Indonesia berdasarkan data prevalensi di RS Harapan Kita, terus meningkat, dari 7,1% di tahun 2010, hingga mencapai 9,8% di tahun

2013.³ AF merupakan salah satu masalah kesehatan kardiovaskular yang perlu menjadi perhatian di Indonesia.

Atrial Fibrillation (AF)

AF adalah takiaritmia supraventrikular khas dengan aktivasi atrium yang tidak terkoordinasi yang mengakibatkan perburukan fungsi mekanik atrium. Pada elektrokardiogram (EKG), ciri AF adalah tidak adanya konsistensi gelombang P dan

Alamat Korespondensi email: lyonclement@gmail.com



digantikan oleh gelombang getar (fibrilasi) dengan amplitudo, bentuk, dan durasi yang bervariasi.³ AF dapat bergejala ataupun tidak bergejala, namun dapat berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit-penyakit lainnya, termasuk gagal ginjal kronik, gagal jantung, dan terutama adalah *stroke*.⁴

AF diklasifikasikan lebih lanjut berdasarkan waktu terminasinya. AF yang mengalami terminasi spontan dalam <48 jam ditetapkan sebagai AF paroksismal. AF yang menetap selama >7 hari atau memerlukan kardioversi ditetapkan sebagai AF persisten. AF yang menetap selama >1 tahun ditetapkan sebagai AF persisten lama. Beberapa istilah lain yang berkaitan antara lain AF sorangan (*lone AF*) merupakan AF tanpa penyakit jantung struktural; AF yang dilatarbelakangi kondisi primer lain yang menjadi pemicu AF, misalnya infark miokard akut, ditetapkan sebagai AF sekunder. AF sekunder yang dilatarbelakangi penyakit katup jantung juga dikenal dengan istilah AF valvular, sebaliknya AF yang tidak terkait dengan penyakit katup jantung dikenal dengan istilah AF non-valvular.³

Sekitar >50% penderita AF tidak bergejala. Keluhan antara lain jantung berdebar, mudah lelah, pingsan, kelemahan umum, dan pusing. Gejala juga dapat berkaitan dengan komplikasi, misalnya kelumpuhan akibat *stroke* sekunder karena tromboembolisme sistemik berkaitan dengan AF. Pada pemeriksaan fisik umumnya dapat ditemukan irama jantung cepat dan tidak teratur, dan temuan-temuan lain terkait komplikasi. Pada penderita AF yang mengalami komplikasi gagal jantung, dapat ditemukan peningkatan *jugular venous pressure* (JVP), ronki atau efusi pleura, asites, hepatomegali, edema, hingga sianosis ekstremitas, dilengkapi dengan temuan pada pemeriksaan fisik jantung antara lain hipertrofi ventrikel kiri, suara jantung S3 *gallop*, dan pulsus defisit. Pada komplikasi *stroke*, perlu pemeriksaan neurologis menyeluruh untuk penilaian fungsi motorik dan sensorik.³

Diagnosis AF dapat ditegakkan dengan bantuan pemeriksaan penunjang antara lain menemukan gelombang khas AF pada pemeriksaan EKG, baik EKG sewaktu maupun 24 jam dengan *Holter monitoring*.³ *Holter monitoring* >7 hari pada pasien *stroke* mengungkap 12,5% pasien yang dengan EKG konvensional tidak terdeteksi AF.⁵ Studi

elektrofisiologi dapat menjadi pilihan minimal invasif untuk diagnosis sekaligus terapeutik, seperti terapi ablasi untuk AF. Pemeriksaan penunjang lain yang dapat bermanfaat antara lain foto toraks, uji latihan, ekokardiografi, dan *CT scan*/MRI toraks.³

PRINSIP ABC TERAPI AF

Manajemen AF memerlukan pendekatan holistik. Untuk menyederhanakannya, berdasarkan rekomendasi European Society of Cardiology (ESC) dan European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) tahun 2020, terapi AF dapat dikategorikan menjadi 3 aspek yang dapat disingkat dengan istilah ABC:⁶

1. *Anticoagulant/avoid stroke*
2. *Better symptom management*
3. *Cardiovascular and comorbidity optimization*

Anticoagulant/Avoid Stroke

Stroke merupakan salah satu penyakit yang telah terbukti berhubungan dengan AF. Fibrilasi atrium dapat menyebabkan terbentuknya bekuan darah yang dapat terbawa dalam aliran sirkulasi sistemik dan berpotensi menyumbat pembuluh darah di otak, menyebabkan *stroke*. Untuk itu, obat-obat antikoagulan direkomendasikan untuk penderita AF, diindikasikan untuk pasien AF dengan risiko *stroke* tinggi, dinilai berdasarkan skor CHA₂DS₂-Vasc ≥ 1 pada pria atau ≥ 2 pada wanita. Berdasarkan rekomendasi terkini, *new oral anticoagulants* (NOAC) direkomendasikan sebagai pilihan pertama untuk AF non-valvular dibandingkan *warfarin*.^{3,6} Salah satu NOAC yang direkomendasikan untuk pasien AF non-valvular adalah *edoxaban* yang memiliki efikasi sebanding dengan *warfarin*, dengan risiko perdarahan lebih rendah.⁷

Better Symptom Management

Kendali gejala AF dapat dicapai melalui dua strategi, yaitu kontrol laju (*rate control*) dan kontrol irama (*rhythm control*). Pertama-tama kontrol laju dapat menjadi terapi dasar semua pasien AF. Kontrol laju merupakan terapi utama pasien dengan gejala minor atau tanpa gejala dan terutama untuk pasien yang gagal terapi kontrol irama atau jika risiko mengembalikan ke irama sinus melebihi manfaatnya. Target kontrol laju umumnya untuk mencapai HR <110 dpm, atau lebih rendah hingga <80 dpm jika terdapat penurunan fungsi ventrikel kiri. Pilihan obat untuk kontrol laju antara lain adalah *beta-blocker* (BB) dan *non-*

dihydropyridine calcium channel blocker (non-DHP-CCB) atau *digoxin* bagi pasien yang telah mengalami penurunan fraksi ejeksi.

Strategi kontrol irama mengacu pada upaya mengembalikan dan mempertahankan irama sinus, melalui terapi kombinasi termasuk kardioversi, antiaritmia, dan ablasi, dilatarbelakangi dengan terapi antikoagulan, kontrol irama, dan pencegahan kardiovaskular yang adekuat. Tujuan utama kontrol irama adalah menurunkan gejala terkait AF dan meningkatkan kualitas hidup.⁶ Secara patofisiologis, AF paroksismal dapat berkembang menjadi AF persisten atau permanen. Konsep ini dikenal dengan istilah *AF begets AF*.⁸ Progresi AF berkaitan dengan penurunan kualitas hidup dan seiring berjalannya waktu menjadi kurang responsif terhadap terapi atau bahkan menjadi ireversibel. Dengan strategi kontrol irama, diketahui progresi AF signifikan lebih rendah dibandingkan kontrol laju saja.^{6,8} Beberapa antiaritmia yang dapat digunakan untuk kendali irama pada AF adalah *amiodarone*, *dronedrone*, *propafenone*, *flecainide*, dan *sotalol*. Namun hingga saat ini, hanya *amiodarone* dan *propafenone* yang tersedia di Indonesia.⁹

Cardiovascular and Comorbidity Optimization

Aspek terakhir manajemen AF adalah kendali faktor risiko kardiovaskular dan komorbiditas. Kendali faktor risiko kardiovaskular antara lain dengan menurunkan berat badan, beraktivitas fisik rutin, serta menghindari rokok dan alkohol. Kafein juga sebaiknya dihindari khususnya untuk penderita AF yang mengalami palpitasi. Bagi pasien yang telah memiliki komorbiditas seperti hipertensi, diabetes melitus, penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung, ataupun *obstructive sleep apnea* (OSA), perlu kendali komorbiditas yang komprehensif. Dengan kendali faktor risiko kardiovaskular dan komorbiditas, progresivitas AF dapat ditekan.⁶

Tantangan dalam Kendali Irama AF

Di antara rekomendasi pilihan terapi untuk kendali irama AF yang mencakup *sotalol*, *flecainide*, *propafenone*, dan *amiodarone*, hanya *propafenone* dan *amiodarone* yang saat ini tersedia di Indonesia.³ Dengan pilihan yang terbatas tersebut, *amiodarone* merupakan salah satu obat yang umum digunakan untuk kendali irama AF.³ Namun, *amiodarone*



diketahui berhubungan dengan toksisitas organ multipel, sehingga meningkatkan risiko beragam efek samping mulai dari neuropati optik, fotosensitivitas dan diskolorasi kulit, hepatotoksitas, gangguan saluran cerna, toksisitas organ reproduksi, disfungsi tiroid, toksisitas paru interstisial, neuropati perifer, hingga toksisitas terhadap jantung sendiri yang dapat menyebabkan bradikardia, blok AV, dan hipotensi.¹⁰

Efek samping *amiodarone* cukup umum ditemukan, dengan prevalensi dapat mencapai 15% dalam tahun pertama penggunaan dan mencapai 50% dalam penggunaan jangka panjang. Selain itu, karena waktu paruhnya yang panjang, pemulihan efek samping dapat memakan waktu berbulan-bulan. Toksisitas utama dari *amiodarone* adalah toksisitas pulmonal, tiroid, dan gastrointestinal. Manifestasi klinik utama toksisitas pulmonal adalah penyakit interstisial paru difus atau sindrom hipersensitivitas yang menyerupai infeksi. Pasien juga dapat mengalami distress pernapasan, nodul paru, massa soliter, atau kadang-kadang efusi pleura. Toksisitas tiroid dapat berhubungan dengan hipotiroidisme, dengan prevalensi mencapai 22%, dan lebih jarang terjadi hipertiroidisme. Mual, penurunan napsu makan, dan konstipasi merupakan toksisitas gastrointestinal yang paling umum ditemukan dan bersifat bergantung dosis. *Amiodarone* juga terakumulasi dalam hati, walaupun toksisitas liver hanya terjadi pada 1% pasien yang mendapatkan pengobatan per tahun.¹¹ Selain itu, *amiodarone* tidak dapat diberikan pada pasien AF dengan sindrom Wolff-Parkinson-White (WPW), karena dapat berpotensi mencetuskan *ventricular fibrillation* (VF) yang mengancam nyawa.¹² Oleh karena itu, diperlukan obat lain yang lebih efektif dan aman.

Flecainide

Flecainide acetate merupakan antiaritmia kelas IC yang ditemukan pada 1972.¹³ Sebagai antiaritmia kelas IC, *flecainide* bekerja dengan memperpanjang waktu konduksi melalui penghambatan kanal natrium, serupa dengan mekanisme kerja *propafenone*.¹⁴ *Flecainide* oral mendapat persetujuan FDA pada 1985 untuk supresi *sustained ventricular tachycardia* (VT).^{13,15}

Namun, data keamanan selama tahun 1980-1985 menunjukkan bahwa *flecainide*

berhubungan dengan peningkatan kejadian proaritmia pada pasien penyakit jantung berat, terutama yang memulai terapi dosis tinggi.¹³ Studi *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial* (CAST) pada 1989 menunjukkan bahwa *flecainide* efektif mensupresi aritmia ventrikel, namun meningkatkan mortalitas akibat aritmia 3 kali lipat dibandingkan plasebo.^{13,16} Laporan-laporan studi tersebut membuat FDA mengeluarkan peringatan khusus untuk tidak memberikan *flecainide* pada pasien penyakit jantung struktural.^{13,15}

Seiring berkembangnya studi, kini *flecainide* tidak hanya dapat digunakan bagi pasien aritmia ventrikular, namun justru direkomendasikan sebagai terapi lini pertama atau berikutnya untuk kardioversi farmakologik dan pemeliharaan irama sinus pada pasien AF dan/atau SVT tanpa penyakit jantung struktural.¹³

Saat ini *flecainide* diindikasikan untuk:¹⁷

1. Kontrol disritmia berikut sebaiknya dimulai di RS:
 - a. Disritmia ventrikel *sustained*.
 - b. *AV nodal reciprocating tachycardia* (AVRT), *Wolff-Parkinson-White syndrome*, serta kondisi lain dengan jalur aksesoris dan konduksi *anterograde* atau *retrograde*.
 - c. AF paroksismal pada pasien bergejala berat. Disritmia *onset* baru memiliki peluang lebih besar untuk menunjukkan respons.
2. Kontraksi ventrikel prematur dan/atau takikardia ventrikel *non-sustained* jika menimbulkan gejala berat (gunakan *flecainide* tablet).
3. Sebagai pemeliharaan irama sinus pasca-konversi dengan cara lain (gunakan *flecainide* tablet).

Peran Flecainide dalam Terapi AF

Flecainide memiliki sifat elektrofisiologi khas yang menjadikannya berperan sebagai anti-AF. Sifat elektrofisiologi tersebut antara lain pemanjangan periode refrakter atrium yang *rate-dependent*, lebih besar dibandingkan durasi potensial aksi (refrakter postrepolarisasi), penurunan eksitabilitas miosit, serta supresi pelepasan spontan ion kalsium retikulum sarkoplasma pada fase diastolik yang dapat menurunkan stres oksidatif pada miosit dan mencegah *atrial remodelling*. Untuk terapi klinis AF, *flecainide* berperan kardioversi untuk kontrol irama fase akut dan pengobatan

jangka panjang untuk kontrol irama pasca-kardioversi.^{13,18}

Kardioversi untuk Kontrol Irama Fase Akut

Untuk kontrol irama fase akut pada pasien dengan hemodinamik tidak stabil, dianjurkan kardioversi elektrik. Namun, pada pasien dengan hemodinamik stabil yang sudah mengonsumsi antikoagulan oral, kardioversi dilakukan sesuai keperluan dengan obat-obat antiaritmia tertentu, antara lain *vernakalant* IV, *flecainide/propafenone* IV atau oral, atau *amiodarone* IV.⁶

Vernakalant tidak dianjurkan untuk pasien dengan riwayat sindrom koroner akut (SKA) atau gagal jantung berat yang baru. *Flecainide/propafenone* tidak dianjurkan untuk pasien penyakit jantung struktural berat, tetapi dapat diberikan secara oral. Dosis *flecainide* oral yang dianjurkan adalah 200-300 mg sekali pemberian, sebaiknya di bawah pengawasan dokter dengan pemantauan tekanan darah (TD) dan EKG selama 2-4 jam. Dosis *flecainide* IV yang dianjurkan adalah 1,5-2 mg/kgBB, maksimal 150 mg, diinfus dalam 10 menit. Jika pasien memiliki komorbiditas gagal jantung atau penyakit jantung struktural berat, direkomendasikan *amiodarone* IV, namun selang waktu untuk mencapai kardioversi lebih lama dibandingkan obat lain.^{6,18}

Rangkuman data 4 uji klinik yang membandingkan *flecainide* vs. plasebo untuk konversi AF ke irama sinus (3 studi *flecainide* IV dan 1 studi *flecainide* oral) dianalisis oleh Echt, *et al.*¹⁷ Secara keseluruhan keberhasilan konversi *flecainide* berkisar antara 57%-80%, signifikan lebih baik dibandingkan plasebo yang berkisar antara 14%-37% (seluruhnya $p < 0,01$).¹⁷ Berdasarkan data dari 5 uji klinik yang membandingkan *flecainide* dengan *propafenone*, keberhasilan konversi dengan *flecainide* (50%-90%) secara umum lebih baik dibandingkan *propafenone* (25%-72%), data dari 2 uji klinik menunjukkan perbedaan keberhasilan konversi yang signifikan ($p < 0,05$) pada 1 jam dan 3 jam.¹⁸

Pada uji klinik lain, 62 subjek dengan AF *onset* ≤ 1 minggu dialokasikan secara acak untuk mendapat *flecainide* oral 300 mg dosis tunggal, *amiodarone* IV bolus 5 mg/kgBB, dilanjutkan 1,8 g/hari, atau plasebo untuk kardioversi akut. Hasil studi menunjukkan bahwa keberhasilan konversi pada 3 dan 8 jam dengan *flecainide*



lebih besar dibandingkan dengan *amiodarone* IV ($p < 0,005$ dan $p < 0,001$). Pada 24 jam, tidak ada perbedaan keberhasilan konversi antara *flecainide* vs. *amiodarone* (95% vs 89%). Waktu konversi rerata *flecainide* oral sekitar 3,5 kali lebih cepat dibandingkan *amiodarone* IV (*flecainide*: 190 ± 147 menit; *amiodarone*: 705 ± 418 menit; $p < 0,001$). Dari segi keamanan tidak ada efek samping mayor pada kedua kelompok terapi, 2 subjek yang mendapat *amiodarone* mengalami flebitis, 1 subjek yang mendapat *flecainide* mengeluh pusing.¹⁹

Meta-analisis data dari 10 studi membandingkan *flecainide* IV dengan antiaritmia lain (*propafenone*, *ibutilide*, *procainamide*, *amiodarone*, dan *sotalol*). *Flecainide* superior dalam keluaran keberhasilan kardioversi dalam 2 jam dibandingkan antiaritmia lainnya (RR: 1,5; 95% CI: 1,24-1,80). Efek samping aritmia terjadi pada 11/307 (3,5%) subjek yang mendapat *flecainide* IV dan 2/182 (1,1%) subjek yang mendapat plasebo (NNH = 50). Efek samping hipotensi 3,89 kali lebih sering pada *flecainide* IV vs plasebo (NNH = 12,5), semua kasus hipotensi teratasi dengan cairan intravena saja.²⁰

Dua studi membandingkan keberhasilan kardioversi antara *flecainide* oral dan IV. Kedua studi menunjukkan bahwa keberhasilan kardioversi sebanding antara *flecainide* oral vs. IV pada 2 jam dan 8 jam. Studi Crijns, *et al*, menetapkan terapi oral dan intravena dikatakan berhasil apabila terjadi kardioversi dalam masing-masing 5 jam dan 30 menit. *Flecainide* IV berhubungan dengan waktu konversi yang lebih singkat vs. oral (14±8 menit vs. 104±86 menit; $p < 0,02$).²¹

Sebuah uji klinik mengevaluasi *propafenone* dan *flecainide* oral untuk terminasi AF di luar RS pada 201 pasien selama periode *follow-up* 15±5 bulan. Pasien yang sudah pernah kardioversi dengan *propafenone* atau *flecainide* oral di UGD diinstruksikan untuk minum obat dalam 5 menit bila terdapat keluhan berdebar di rumah. Bila keluhan tidak membaik atau ada keluhan lain, pasien diinstruksikan untuk ke UGD. Dari 165 subjek studi, terjadi 619 peristiwa rekurensi AF di luar RS, 569 peristiwa (96%) diobati dengan *propafenone* atau *flecainide* oral. Hasil studi menunjukkan bahwa 534 dari 569 subjek (94%) mengalami kardioversi dalam <6 jam,

sehingga menurunkan keperluan kunjungan ke UGD. Namun, 1 pasien yang mengonsumsi *flecainide* mengalami *atrial flutter* (AFL) dengan konduksi AV 1:1 mengalami *ventricular tachycardia* (VT).²² Studi menunjukkan waktu konduksi AV memendek pada pemberian antiaritmia kelas I, khususnya *flecainide*.²³ Dengan demikian, ESC menganjurkan konsumsi antiaritmia kelas IC bersama dengan *AV node-blocking drug* untuk mencegah AFL dengan konduksi 1:1.⁶

Pengobatan Jangka Panjang untuk Kontrol Irama Pasca-kardioversi

Keputusan untuk memulai terapi antiaritmia jangka panjang harus memperhatikan beban gejala, kemungkinan efek samping, dan pilihan pasien. Sebaiknya, prinsip-prinsip berikut dipertimbangkan saat memutuskan untuk memulai terapi antiaritmia jangka panjang.⁶

- Terapi antiaritmia bertujuan untuk meredakan gejala terkait AF.
- Antiaritmia efektif untuk memelihara irama sinus.
- Terapi antiaritmia yang sukses secara klinik mengurangi, namun tidak mengeliminasi rekurensi AF.
- Jika salah satu antiaritmia gagal, respons klinis dapat dicapai dengan obat lain.
- Efek samping proaritmia atau efek samping ekstrakardiak lain umum ditemukan.
- Keamanan merupakan faktor utama pertimbangan pemilihan obat antiaritmia dibandingkan efektivitasnya.

Flecainide atau *propafenone* direkomendasikan untuk kontrol irama jangka panjang pasien AF dengan fungsi ventrikel kiri normal dan tanpa penyakit jantung struktural termasuk hipertrofi ventrikel kiri signifikan dan iskemia miokardium. Pada pasien AF yang diterapi dengan *flecainide* jangka panjang, sebaiknya dipertimbangkan penggunaan *AV-nodal-blocking drug* (jika ditoleransi). *Amiodarone* memiliki toksisitas ekstrakardiak yang nyata, sehingga sebaiknya hanya digunakan jika obat antiaritmia lain tidak mungkin diberikan.⁶

Dosis *flecainide* yang dianjurkan untuk kontrol irama jangka panjang pasien AF berkisar 2x50-200 mg. Dosis awal yang dianjurkan adalah 2x100 mg, dapat disesuaikan setelah terapi selama 4 hari. Monitor EKG dan pantau durasi kompleks QRS sebelum eskalasi dosis.¹⁸

Uji klinik *open-label* mengikutsertakan 200 pasien AF paroksismal (PAF) dan 135 pasien SVT paroksismal (PSVT) tanpa riwayat penyakit jantung untuk mengevaluasi keamanan terapi *flecainide* dan *propafenone* jangka panjang. Pasien dialokasikan secara acak untuk mendapat salah satu pengobatan dengan durasi *follow-up* selama 1 tahun:²⁴

- PSVT: *flecainide* 100 mg/hari atau *propafenone* 450 mg/hari.
- AF: *flecainide* 200 mg/hari atau *propafenone* 450 mg/hari.
- Dosis eskalasi dapat dilakukan setelah ≥2 serangan, hingga dosis maksimal *flecainide* 300 mg atau *propafenone* 900 mg/hari.

Hasil studi menunjukkan bahwa probabilitas terapi efektif dan aman selama 12 bulan untuk pasien PSVT adalah 93% untuk *flecainide* dan 86% untuk *propafenone* ($p = 0,24$), untuk pasien PAF adalah 77% untuk *flecainide* dan 75% untuk *propafenone* ($p = 0,72$). Sejumlah 12 subjek kelompok *flecainide* mengalami 16 kejadian efek samping yang berkaitan dengan jantung, termasuk dua kasus serius di antaranya AF *rapid ventricular response* (AF RVR). Sementara itu, 7 pasien kelompok *propafenone* mengalami 8 kejadian efek samping yang berkaitan dengan jantung, termasuk 1 kasus serius VT. Studi ini menunjukkan bahwa *flecainide* memiliki efektivitas dan keamanan yang sebanding dengan *propafenone* untuk terapi jangka panjang.²⁴

Meta-analisis 39 uji klinik membandingkan 5 jenis obat antiaritmia (*dronedarone*, *amiodarone*, *flecainide*, *propafenone*, *sotalol*) untuk kontrol irama jangka panjang pasien AF. Hasil studi menunjukkan bahwa *amiodarone* paling efektif untuk kontrol irama jangka panjang, tetapi juga paling sering menyebabkan dihentikannya pengobatan karena efek samping. *Flecainide* menempati peringkat ke-2 dalam efektivitas, dengan profil efek samping yang baik, walaupun risiko proaritmia cukup besar, namun tidak signifikan secara statistik. *Propafenone* menempati peringkat ke-3 dalam efektivitas, juga dengan profil efek samping yang baik, namun risiko proaritmia juga besar dan signifikan.²⁵

Uji klinik *open-label* dilakukan untuk menilai efektivitas *flecainide* jangka pendek atau panjang pasca-kardioversi AF. Pasien dialokasikan secara acak untuk mendapat



flecainide jangka pendek 200-300 mg/hari selama 4 minggu atau jangka panjang 200-300 mg/hari selama 6 bulan atau tanpa pengobatan antiaritmia. Hasil menunjukkan bahwa untuk keluaran primer berupa waktu terjadinya AF persisten atau kematian, terapi jangka panjang superior terhadap jangka pendek (Kaplan-Meier *estimate of difference*: 14,3%; HR: 0,31; 95% CI: 0,18-0,56; $p < 0,0001$).²⁶

Analisis *database* Cochrane oleh Valembois, *et al*, (2019) mengevaluasi efikasi antiaritmia dalam mempertahankan irama sinus pasca-kardioversi AF. Hasil menunjukkan bahwa semua antiaritmia menurunkan rekurensi AF secara signifikan, efektivitas tertinggi untuk menurunkan risiko rekurensi AF secara berturut-turut adalah *amiodarone*, *flecainide*, dan *propafenone*.²⁷

Peran *Flecainide* dalam Terapi Aritmia Supraventrikular Lainnya

Takiaritmia kompleks QRS sempit (*narrow-complex tachycardia*) mengacu pada sumber aritmia yang berasal dari supraventrikel, di antaranya termasuk sinus takikardia, *atrial flutter*, *atrial fibrillation*, dan *paroxysmal supraventricular tachycardia* (PSVT). PSVT mencakup 3 jenis gangguan irama, yaitu *atrioventricular reentrant tachycardia* (AVRT), *atrioventricular nodal reentrant tachycardia* (AVNRT), dan *atrial tachycardia* (AT).²⁸

Menurut pedoman ESC 2019 mengenai diagnosis dan tata laksana SVT, *flecainide* memiliki beberapa peran dalam terapi SVT, antara lain sebagai terapi lini ketiga *focal AT* (FAT) akut dan terapi lini kedua FAT kronik, dan sebagai salah satu pilihan terapi utama AVRT antidromik akut, kronik, serta AF dengan sindrom WPW akut. *Flecainide* juga direkomendasikan sebagai salah satu antiaritmia dalam kehamilan, walaupun masih dikategorikan *off-label*.²⁹

AVRT memiliki karakteristik kelainan berupa adanya *accessory pathways* (APs), yaitu berkas Kent yang merupakan variasi anatomis yang dapat menghantarkan potensial aksi dari atrium ke ventrikel tanpa melalui nodus AV. Adanya APs ini dapat berhubungan dengan sindrom pre-eksitasi yang ditandai dengan takikardia berulang tanpa sebab. Salah satu sindrom preeksitasi adalah sindrom Wolff-Parkinson-White, 50% disertai AF. Kejadian sindrom WPW berkisar 1-2 : 1.000 orang. Selain itu, adanya APs menyebabkan

dimungkinkannya suatu jalur *reentry* yang juga melibatkan nodus AV dan berkas His-serat Purkinje, dapat menyebabkan terjadinya AVRT ortodromik (potensial aksi dialirkan secara *antegrade* melalui nodus AV; pada 90% kasus) atau AVRT antidromik (potensial aksi dialirkan secara *retrograde* melalui nodus AV; pada 3%-8% kasus).^{29,30}

Terapi AVRT ortodromik dan antidromik berbeda, demikian pula untuk AF dengan sindrom WPW. Rekomendasi terapi berdasarkan ESC 2019 adalah:²⁹

- AVRT ortodromik akut: *adenosine IV*, jika tidak efektif, *verapamil/diltiazem IV*, atau BB IV.
- AVRT ortodromik kronik: bila tidak memungkinkan terapi ablasi, maka terapi yang dianjurkan adalah *diltiazem/verapamil/beta blockers*.
- AVRT antidromik akut: *ibutilide/procainamide IV*, atau *propafenone/flecainide IV*, atau kardioversi.
- AVRT antidromik kronik: bila tidak memungkinkan terapi ablasi, maka terapi yang dianjurkan adalah *propafenone/flecainide*.
- AF dengan sindrom WPW: *ibutilide/procainamide IV* atau *flecainide/propafenone IV*. Kardioversi dianjurkan bila gagal dengan terapi farmakologis atau dilakukan pada pasien dengan instabilitas hemodinamik. *Amiodarone* tidak direkomendasikan untuk terapi AF dengan sindrom WPW akut. Terapi ablasi dianjurkan pada pasien sindrom preeksitasi asimtomatik.

Peran *Flecainide* dalam Terapi Aritmia Ventrikular

Flecainide merupakan salah satu terapi yang direkomendasikan oleh pedoman ESC 2022 untuk diagnosis dan tata laksana VT, untuk terapi VT monomorfik *sustained* dengan hemodinamik stabil tanpa penyakit jantung struktural signifikan.³¹⁻³² Sebuah studi *open-label, non-randomized*, melibatkan 21 subjek dengan riwayat *sustained VT* dalam kondisi jantung normal secara klinis tanpa riwayat penyakit jantung struktural dialokasikan secara acak untuk mendapat *verapamil* 3x120 mg per hari, *sotalol* 240 atau 320 mg untuk pasien BB >80 kg per hari, atau *flecainide* 200 atau 300 mg untuk pasien BB >80 kg per hari. Pasien-pasien tersebut dievaluasi dengan *holter monitoring* selama 24 jam, tes *treadmill*, dan

tes stimulasi ventrikel terprogram. Hasil studi menunjukkan bahwa ketiga obat berhasil mensupresi salvo dan VT tanpa perbedaan signifikan antar terapi. VT yang diinduksi aktivitas fisik dan melalui stimulasi terprogram juga tersupresi dengan ketiga obat tanpa perbedaan signifikan antar terapi (masing-masing $p < 0,01$). Namun, jumlah irama salvo dan VT per jam paling rendah pada subjek yang mendapat *flecainide*.³³

Terapi ablasi diutamakan untuk pasien PVC/VT idiopatik atau PVC yang diinduksi kardiomiopati. BB dan CCB mempunyai bukti ilmiah yang paling banyak. *Flecainide* dapat direkomendasikan, namun bukti ilmiah terbatas dan hanya dapat diberikan pada pasien tertentu (hanya untuk disfungsi ventrikel hingga derajat sedang). *Amiodarone* merupakan pilihan terakhir karena toksisitasnya.³² Uji klinik tersamar ganda desain *cross-over* mengikutsertakan 25 subjek dengan >1.000 PVC/24 jam. Terapi aktif berupa *flecainide* 2x200 mg dan *disopyramide* 4x150 mg diberikan masing-masing dalam durasi 14 hari, di antara periode *washout* selama 7 hari. Hasil studi menunjukkan bahwa *flecainide* berhubungan dengan supresi PVC yang superior dibandingkan *disopyramide*, ditandai dengan persentase pasien dengan supresi PVC >80% mencapai 60% pada *flecainide* dibandingkan 32% pada *disopyramide* ($p=0,03$). Tidak ada perbedaan insiden dan keparahan kejadian tak diinginkan (KTD) antara kedua terapi. KTD yang umum diamati pada penggunaan *flecainide* adalah pandangan kabur dan pusing. Tidak ada efek hemodinamik (perubahan TD atau HR) yang signifikan pada kedua terapi. Namun, pemanjangan durasi kompleks QRS >110 ms terjadi pada 24% vs. 8% ($p < 0,01$) pada *flecainide vs disopyramide*.³⁴

SIMPULAN

Flecainide merupakan antiaritmia dengan efektivitas dan profil keamanan baik, khususnya pada terapi AF, untuk kardioversi akut, kontrol irama jangka panjang, serta terapi AF dengan sindrom preeksitasi. *Flecainide* memiliki potensi dapat menanggulangi *unmet needs* terapi AF jangka panjang, yang saat ini mengandalkan *amiodarone* dengan potensi toksisitas tinggi. *Flecainide* juga memiliki peran dalam terapi SVT, termasuk AVRT antidromik akut dan kronik, FAT akut dan kronik, serta berperan dalam terapi *sustained VT* dan *PVC frequent*.



DAFTAR PUSTAKA

1. Desai DS, Hajouli S. Arrhythmias. [Updated 2022 Jun 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558923/>
2. Chow GV, Maine JE, Fleg JL. Epidemiology of arrhythmias and conduction disorders in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2012; 28: 539-53.
3. PERKI. Pedoman tata laksana fibrilasi atrium nonvalvular. Edisi kedua. Jakarta: Trans Medical Internasional; 2018.
4. Kornej J, Borschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century. *Circ Res*. 2020; 127: 4-20.
5. Stahrenberg R, Weber-Kruger M, Seegers J, Edelmann F, Lahno R, Haase B, et al. Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke*. 2010; 41: 2884-8.
6. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, 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*. 2020; 42: 373-498.
7. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2093-104.
8. Chevalier P. The place of antiarrhythmic drugs and rhythm control in the treatment of atrial fibrillation. *Eur Cardiol Rev*. 2009; 36-40.
9. BPOM. Cek Produk BPOM [Internet]. [cited 30 Jun 2023]; Available from: <https://cekbpom.pom.go.id/>
10. Pannone L, D'Angelo G, Gulletta S, Falasconi G, Brugliera L, Frontera A, et al. Amiodarone in ventricular arrhythmias: still a valuable resource?. *Rev Cardiovasc Med*. 2021; 22: 1383-92.
11. Epstein AE, Olshansky B, Naccarelli GV, Kennedy Jr JI, Murphy EJ, Goldschlager N. Practical management guide for clinicians who treat patients with amiodarone. *Am J Med*. 2016; 129: 468-75.
12. Tumewu A. Kontroversi penggunaan amiodaron untuk terapi atrial fibrillation pada penderita sindrom Wolff-Parkinson-White. *CDK*. 2018; 45: 629-32.
13. Andrikopoulos GK, Pastromas S, Tzeis S. Flecainide: current status and perspectives in arrhythmia management. *World J Cardiol*. 2015; 7: 76-85.
14. Vincent R. Drugs in modern resuscitation. *Brit J Anaesth*. 1997; 79: 188-97.
15. Tambocor – Drugs@FDA: FDA-approved drugs [internet]. [cited 2023 May 23]; Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=018830>
16. Echt DS, Liebson PR, Mitchell B, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo – the cardiac arrhythmia suppression trial. *N Engl J Med*. 1991; 324: 781-8.
17. Tambocor [package insert]. Bedfordview: iNova; 2020.
18. Echt DS, Ruskin JN. Use of flecainide for the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2020; 125: 1123-33.
19. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, Trisolino G, Binetti N, Cavazza M, et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1992; 70: 69-72.
20. Markey GC, Salter N, Ryan J. Intravenous flecainide for emergency department management of acute atrial fibrillation. 2018; 54: 320-7.
21. Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2003; 87: 121-8.
22. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the 'pill-in-the-pocket' approach. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2384-2391.
23. Brembilla-Perrot B, Houriez P, Beurrier D, Claudon O, Terrier de la Chaise A, Louis P. Predictors of atrial flutter with 1:1 conduction in patients treated with class I antiarrhythmic drugs for atrial tachyarrhythmias. *Int J Cardiol*. 2001; 80: 715.
24. Chimienti M, Cullen MT, Casadei G. Safety of flecainide versus propafenone for the long-term management of symptomatic paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. *Eur Heart J*. 1995; 16: 1943-51.
25. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalolol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011; 13: 329-45.
26. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U. 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: 238-46.
27. Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 9. Art. No.: CD005049. DOI: 10.1002/14651858.CD005049.pub5.
28. Supraventricular arrhythmias, part I: premature beats and paroxysmal supraventricular tachycardias [Internet]. [cited 2023 May 25]; Available from: <https://thoracickey.com/supraventricular-arrhythmias-part-i-premature-beats-and-paroxysmal-supraventricular-tachycardias/>
29. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2019 ESC guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. *Eur Heart J*. 2020; 41: 655-720.
30. Pre-excitation, atrioventricular reentrant (reentry) tachycardia (AVRT), Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome [Internet]. [cited 25 May 2023];



Available from: <https://ecgwaves.com/topic/pre-excitation-avrt-wolff-parkinson-white-wpw-syndrome/>

31. Gatzoulis K, Archontakis S, Dilaveris P, Tsiachris D. Ventricular arrhythmias: from the electrophysiology laboratory to clinical practice part I: malignant ventricular arrhythmias. *Hellenic J Cardiol.* 2011; 52: 525-35.
32. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, 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: 3997-4126.
33. Gill JS, Mehta D, Ward DE, Camm J. Efficacy of flecainide, sotalol, and verapamil in the treatment of right ventricular tachycardia in patients without overt cardiac abnormality. *Br Heart J.* 1992; 58: 392-7.
34. Kjekshus J, Bathen J, Orning OM, Storstein L. A double-blind, crossover comparison of flecainide acetate and disopyramide phosphate in the treatment of ventricular premature complexes. *Am J Cardiol.* 1984; 53: 72B-8B.