

UNIFLECA: Αποτελεσματικότητα και Ασφάλεια της Φλεκαϊνίδης σε Ιδιοπαθείς Έκτακτες Κοιλιακές Συστολές – Μια προοπτική Πολυκεντρική Μελέτη

ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΚΩΤΟΥΛΑΣ^{1,2}, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΣΙΑΧΡΗΣ¹,
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΕΒΕΝΤΟΠΟΥΛΟΣ³, ΜΙΧΑΗΛ ΜΠΟΤΗΣ¹,
ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΚΟΡΔΑΛΗΣ¹, ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ ΚΑΛΛΕΡΓΗΣ⁴,
ΛΕΩΝΙΔΑΣ ΠΟΥΛΗΜΕΝΟΣ², ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΣΙΟΥΦΗΣ¹

¹ Α' Καρδιολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, Ιπποκράτειο ΓΝΑ, Αθήνα

² Καρδιολογική Κλινική, ΓΝ Ασκληπείο Βούλας

³ Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών

⁴ Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη

Λέξεις ευρετηρίου

έκτακτες κοιλιακές συστολές, φλεκαϊνίδα, φορτίο ΕΚΣ, μυοκαρδιοπάθεια επαγόμενη από ΕΚΣ, αντιαρρυθμικά Class IC, UNIFLECA

Επικοινωνία

Σωτήριος Κωτούλας

Καρδιολόγος-Ηλεκτροφυσιολόγος

Email: soter96@icloud.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπόβαθρο

Οι ιδιοπαθείς έκτακτες κοιλιακές συστολές (ΕΚΣ) αποτελούν συχνό εύρημα στην κλινική πράξη με αυξανόμενο επιπολασμό. Σε ασθενείς με συνυπάρχουσα δομική καρδιοπάθεια η παρουσία τους συσχετίζεται τεκμηριωμένα με ανεπιθύμητες εκβάσεις, ενώ η κλινική σημασία των ιδιοπαθών ΕΚΣ δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Ως μυοκαρδιοπάθεια επαγόμενη από ΕΚΣ ορίζεται η ενίοτε αναστρέψιμη επιδείνωση της κοιλιακής λειτουργίας λόγω της αρρυθμίας, που σχετίζεται συνήθως με φορτίο ΕΚΣ άνω του 10%. Η φλεκαϊνίδα, αντιαρρυθμικό Class IC και ισχυρός αναστολέας των διαύλων νατρίου Nav1.5, φέρει σύσταση Class IIa για ΕΚΣ εξερχόμενες από χώρους κοιλιακής εξόδου, παρά την ιδιαίτερα περιορισμένη υπάρχουσα τεκμηρίωση, με τον συνολικό αριθμό δημοσιευμένων ασθενών στη βιβλιογραφία να μην υπερβαίνει τους 200.

Σκοπός

Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της φλεκαϊνίδης στη μείωση του φορτίου ΕΚΣ, στην ανταπόκριση της μυοκαρδιοπάθειας από ΕΚΣ και στην ποιότητα ζωής ασθενών με ιδιοπαθείς ΕΚΣ, ανεξαρτήτως ανατομικής εστίας προέλευσης.

Μέθοδος

Η UNIFLECA είναι μια προοπτική, πολυκεντρική μελέτη που εντάσσονται ασθενείς ≥ 18 ετών με φορτίο ΕΚΣ $> 5\%$, επιβεβαιωμένο σε δύο 24ωρες Holter καταγραφές σε διάστημα ≥ 30 ημερών, οι οποίοι αρνούνται ή δεν είναι κατάλληλοι για κατάλυση. Χορηγήθηκε φλεκαϊνίδα βραδείας αποδέσμευσης (100–200 mg/ημέρα) με ρύθμιση δόσης βάσει Holter παρακολούθησης και μεταβολής διάρκειας QRS.

Αποτελέσματα

Έως τον Μάιο 2025, εντάχθηκαν 99 ασθενείς (μέση ηλικία $64,6 \pm 13$ έτη, 57,3% άνδρες). Στο 86,4% παρατηρήθηκε μείωση φορτίου ΕΚΣ $>80\%$ και το 81,8% $>90\%$, ενώ μη ανταπόκριση καταγράφηκε μόνο στο 4,5%. Πλήρης υποχώρηση συμπτωμάτων στο 63,4% και μερική στο 29,3%. Η αποτελεσματικότητα ήταν συγκρίσιμη ανεξαρτήτως ανατομικής εστίας (ΟΤ vs non-ΟΤ, $p>0,05$). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν καταγράφηκαν.

Συμπεράσματα

Η φλεκαϊνίδα αποδεικνύεται αποτελεσματική και ασφαλής θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ιδιοπαθείς ΕΚΣ ανεξαρτήτως ανατομικής προέλευσης, αναδεικνύοντας τη θέση της ως ρεαλιστική εναλλακτική σε ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι ή αρνούνται κατάλυση και ως επιλογή διάσωσης μετά από αποτυχία β-αποκλειστών.

Εισαγωγή

Οι ιδιοπαθείς έκτακτες κοιλιακές συστολές (ΕΚΣ) αποτελούν μία από τις συχνότερες αρρυθμίες στην καθημερινή κλινική πράξη, με επιπολασμό έως 75% σε 24ωρη Holter καταγραφή, ενώ η επίπτωσή τους φαίνεται να αυξάνεται.^{1,2} Η φυσική ιστορία τους είναι ευμετάβλητη: αυτόματη ύφεση παρατηρείται σε 28–55% των ασθενών σε μεσοπρόθεσμη παρακολούθηση,^{3,4} ωστόσο σε ασθενείς με εμμένον υψηλό φορτίο ΕΚΣ η αρρυθμία δύναται να οδηγήσει σε σημαντική επιβάρυνση ποιότητας ζωής μέσω παλμών, ζάλης και κόπωσης.^{1,5} Από προγνωστικής άποψης, υψηλό φορτίο ΕΚΣ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας και καρδιακής ανεπάρκειας ακόμα και σε ασθενείς χωρίς εμφανή δομική καρδιοπάθεια, με δεδομένα που υποδεικνύουν 31% αυξημένο κίνδυνο θνητότητας στο ανώτατο τεταρτημόριο συχνότητας ΕΚΣ.⁵

Καθοριστικό ρόλο στη διαγνωστική προσέγγιση διαδραματίζει η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR), η οποία ανιχνεύει υποκείμενη δομική παθολογία στο 25,5% ασθενών με φαι-

νομενικά φυσιολογικό υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο.⁶ Η μυοκαρδιοπάθεια επαγόμενη από ΕΚΣ είναι η ενίοτε αναστρέψιμη επιδείνωση της κοιλιακής λειτουργίας λόγω της αρρυθμίας και συναντάται στο 9–30% των ασθενών που παραπέμπονται για κατάλυση, με κατώφλι κινδύνου φορτίο ΕΚΣ $\geq 10\%$ βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών.⁷ Επιπλέον παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της περιλαμβάνουν QRS >150 ms, απουσία συμπτωμάτων, εμβόλιμες ΕΚΣ, αρσενικό φύλο και επικαρδιακή προέλευση.⁷

Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες για την θεραπεία των ΕΚΣ. Τα δεδομένα προς την χρήση κατάλυσης και φαρμακευτικής αγωγής είναι ελάχιστα. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν κατάλυση με καθετήρα, που αποτελεί θεραπεία εκλογής με ποσοστά άμεσης επιτυχίας 84% σε πολυκεντρικά δεδομένα καθώς και η λήψη φαρμακευτικής αγωγής.⁸ Οι β-αποκλειστές αποτελούν συχνά την πρώτη φαρμακευτική επιλογή, με σαφώς περιορισμένη αποτελεσματικότητα στη μείωση του φορτίου ΕΚΣ. Ωστόσο, σε χαμηλές καρδιακές συχνότητες ενδέχεται να επιδεινώσουν τη συμπτωματολογία ενισχύοντας το φαινόμενο της ψευδοβραδυκαρδίας.⁹

Η φλεκαϊνίδα, είναι αντιαρρυθμικό κατηγορίας IC που δρα ως ισχυρός αναστολέας των καναλίων νατρίου Nav1.5, φέρει σύσταση Class IIa για ΕΚΣ από χώρους εξόδου των κοιλιών σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, και Class IIb σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης.⁷ Αντενδείκνυται αυστηρά σε ισχαιμική καρδιοπάθεια βάσει των ευρημάτων της μελέτης CAST, στην οποία η αντιαρρυθμική καταστολή μετά από έμφραγμα συσχετίστηκε με υπέρμετρη θνητότητα.¹⁰ Σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια επαγόμενη από ΕΚΣ χωρίς ισχαιμική νόσο, τα Class IC αντιαρρυθμικά έχουν αναδειχθεί ασφαλή και αποτελεσματικά.¹¹ Συγκριτικά με προπαφαινόνη και σοταλόλη, η φλεκαϊνίδα υπερτερεί στην επίτευξη $\geq 80\%$ μείωσης φορτίου ΕΚΣ.¹² Παρ' όλα αυτά, ο συνολικός αριθμός δημοσιευμένων ασθενών που έχουν λάβει φλεκαϊνίδα για ΕΚΣ δεν υπερβαίνει τους 200 από το 1983 έως το 2024, με βραχεία παρακολούθηση και χωρίς δεδομένα για ΕΚΣ που δεν προέρχονται από τους χώρους εξόδου

των κοιλιών.⁶ Η μελέτη UNIFLECA σχεδιάστηκε για να καλύψει αυτό το κλινικό κενό: πρόκειται για μια προοπτική, πολυκεντρική μελέτη που αξιολογεί την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της φλεκαϊνίδης σε ιδιοπαθείς ΕΚΣ, ανεξαρτήτως ανατομικής εστίας καταγωγής, σε πραγματικές κλινικές συνθήκες.

Μέθοδος

Σχεδιασμός μελέτης και πληθυσμός

Η UNIFLECA είναι μια προοπτική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης που διεξάγεται σε αρρυθμιολογικές κλινικές τριτοβάθμιων νοσοκομείων σε όλη την Ελλάδα. Εντάσσονται ενήλικες ≥ 18 ετών με ιδιοπαθείς ΕΚΣ και καταγεγραμμένο φορτίο $>5\%$ σε δύο 24ωρες Holter καταγραφές σε διάστημα ≥ 30 ημερών, οι οποίοι αρνούνται ή δεν είναι κατάλληλοι για κατάλυση με καθετήρα. Κριτήρια αποκλεισμού αποτελούν: παρουσία στεφανιαίας νόσου ή ιστορικό εμφράγματος, καρδιακή ανεπάρκεια με ΚΕ $<35\%$, επεισόδιο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, πλήρης αριστερός σκελικός ή διδεσμικός αποκλεισμός, κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2ου/3ου βαθμού, φλεβοκομβική δυσλειτουργία χωρίς βηματοδότη, μακρύ διάστημα QT, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, άλλη δομική καρδιοπάθεια, καθώς και κύηση ή γαλουχία.

Πρωτόκολλο αξιολόγησης και χορήγησης φαρμάκου

Κατά την επίσκεψη καταλληλότητας συλλέγονται δημογραφικά και κλινικά δεδομένα, πραγματοποιείται ΗΚΓ 12 απαγωγών, υπερηχοκαρδιογράφημα, 24ωρη Holter καταγραφή και διερεύνηση στεφανιαίας νόσου. Μαγνητική τομογραφία καρδιάς διενεργείται όπου είναι διαθέσιμη. Η φλεκαϊνίδα βραδείας αποδέσμευσης χορηγείται σε αρχική δόση 100 mg/ημέρα. Επτά ημέρες μετά την έναρξη επαναλαμβάνεται ΗΚΓ 12 απαγωγών και η δόση πιλοποιείται έως 200 mg/ημέρα βάσει της ποσοστιαίας μεταβολής της διάρκειας QRS, ενώ διακοπή εξετάζεται εάν η αύξηση υπερβεί το 25%. Ένα μήνα μετά την έναρξη πραγματοποιείται επαναληπτική 24ωρη Holter καταγραφή για εκτίμηση ανταπόκρισης και επαναξιολόγηση δόσης. Η παρακολούθηση συνεχίζεται ανά 3

μήνες με ΗΚΓ και 24ωρη Holter καταγραφή για συνολική διάρκεια 3 ετών.

Καταληκτικά σημεία

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο είναι η ποσοστιαία μείωση του φορτίου ΕΚΣ στην 24ωρη Holter καταγραφή σε σύγκριση με το αρχικό φορτίο. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνουν: υποστροφή της μυοκαρδιοπάθειας επαγόμενης από ΕΚΣ, υποχώρηση συμπτωμάτων, συσχέτιση μορφολογίας/εστίας ΕΚΣ με ανταπόκριση στη φλεκαϊνίδα, δόση και χρονική διάρκεια ανταπόκρισης, συμμόρφωση στη θεραπεία, καθώς και καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών. Η μελέτη έχει εγκριθεί από τις αρμόδιες τοπικές και κεντρικές επιτροπές δεοντολογίας και διενεργείται σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Όλοι οι συμμετέχοντες παρέχουν γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση.

Αποτελέσματα

Χαρακτηριστικά πληθυσμού

Έως τον Μάιο 2025, εντάχθηκαν συνολικά 99 ασθενείς (μέση ηλικία $64,6 \pm 13$ έτη, 57,3% άνδρες). Επτά ασθενείς είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε αποτυχημένη κατάλυση, ενώ σε τρεις παρατηρήθηκε αυτόματη ύφεση χωρίς ανάγκη φαρμακευτικής αγωγής. Ο μέσος χρόνος από τη διάγνωση έως την έναρξη της φλεκαϊνίδης ανήλθε σε 691 ημέρες. Η πλειονότητα των συμπτωματικών ασθενών, ανέφερε ως κυρίαρχο σύμπτωμα το αίσθημα παλμών (55%). Το 73,2% είχε λάβει τουλάχιστον μία μορφή αντιαρρυθμικής αγωγής πριν την έναρξη φλεκαϊνίδης, με τους β-αποκλειστές να αποτελούν την πλέον συχνή επιλογή (53,7%). Από ανατομικής άποψης, 55 ασθενείς παρουσίαζαν ΕΚΣ εξερχόμενες από χώρους κοιλιακής εξόδου (ΟΤ) και 44 από άλλες περιοχές (non-ΟΤ).

Αποτελεσματικότητα - Μείωση φορτίου ΕΚΣ

Η χορήγηση φλεκαϊνίδης οδήγησε σε σημαντική μείωση του φορτίου ΕΚΣ. Το 86,4% των ασθενών επέτυχε μείωση $>80\%$ και το 81,8% μείωση $>90\%$, ενώ μη ανταπόκριση ή επιδείνωση καταγράφηκε μόνο στο 4,5%. Τα αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα ανεξαρτήτως ανατομικής εστίας

καταγωγής: ποσοστό μη ανταπόκρισης 10,2% στην ΟΤ (χώρου εξόδου) ομάδα έναντι 11,4% στην non-ΟΤ ομάδα ($p>0,05$), χωρίς στατιστικώς σημαντική διαφορά.

Συμπτωματική ανταπόκριση και ποιότητα ζωής

Πλήρης υποχώρηση συμπτωμάτων καταγράφηκε στο 63,4% των ασθενών, μερική βελτίωση στο 29,3%, ενώ μόνο το 7,3% δεν ανέφερε καμία κλινική βελτίωση. Πέραν της μείωσης του φορτίου ΕΚΣ, οι ασθενείς ανέφεραν βελτίωση σε παραμέτρους ποιότητας ζωής, όπως μειωμένη κόπωση και βελτιωμένη ανοχή στην άσκηση.

Φλεκαϊνίδα έναντι β-αποκλειστών

Μεταξύ των ασθενών που δεν είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη αγωγή με β-αποκλειστές, το 76,2% εμφάνισε πλήρη ύφεση με φλεκαϊνίδα. Η συγχορήγηση β-αποκλειστή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλεκαϊνίδα δεν ανέδειξε επιπρόσθετο κλινικό όφελος ($p=0,543$).

Ασφάλεια

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν καταγράφηκαν. Ένας ασθενής ανέφερε τάση για έμετο μετά την έναρξη αγωγής. Σε κανέναν ασθενή δεν παρατηρήθηκε αύξηση QRS $>25\%$ και δεν σημειώθηκαν προαρρυθμικά συμβάματα.

Συζήτηση

Η μελέτη UNIFLECA αναδεικνύεται ως η μεγαλύτερη σε όγκο προοπτική σειρά ασθενών που έχουν λάβει φλεκαϊνίδα για ιδιοπαθείς ΕΚΣ στη διεθνή βιβλιογραφία. Το κεντρικό εύρημα, η μείωση φορτίου ΕΚΣ $>80\%$ στο 86,4% των ασθενών, υπερβαίνει τα αποτελέσματα των προγενέστερων μελετών: οι Kojic et al. ανέφεραν ανάλογο ποσοστό στο 64% των ασθενών,¹² οι Hwang et al. σε $>60\%$,¹³ ενώ η σειρά των Hyman et al., αν και με υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης, αφορούσε μόλις 20 ασθενείς.¹¹ Το συνολικό μέγεθος του πληθυσμού της UNIFLECA, 99 ασθενείς, σχεδόν διπλάσιο από το σύνολο όλων των δημοσιευμένων περιπτώσεων έως το 2024, προσδίδει στα ευρήματα ιδιαίτερο βάρος τεκμηρίωσης. Αξίζει επίσης

να τονιστεί ότι ο μέσος χρόνος αναμονής πριν από την έναρξη φλεκαϊνίδης ανήλθε σε 691 ημέρες, γεγονός που αντανακλά την τάση των κλινικών ιατρών να εξαντλούν άλλες θεραπευτικές επιλογές πριν από την κλιμάκωση, μια πρακτική που τα δεδομένα μας καλούν να επανεξετάσουμε.

Ιδιαίτερης κλινικής σημασίας είναι η συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα της φλεκαϊνίδης ανεξαρτήτως ανατομικής εστίας καταγωγής ($p>0,05$). Οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες περιορίζουν τη σύσταση Class IIa αποκλειστικά σε ΕΚΣ εξερχόμενες από χώρους κοιλιακής εξόδου.⁷ Τα αποτελέσματα της UNIFLECA υποστηρίζουν ότι η αποτελεσματικότητα της φλεκαϊνίδης εκτείνεται πέρα από αυτή την ανατομική διάκριση, προσφέροντας θεραπευτική κάλυψη και σε ασθενείς με ΕΚΣ από θηλοειδείς μύες, δακτυλίους ή άλλες εστίες για τις οποίες η κατάλυση ενέχει μεγαλύτερες τεχνικές προκλήσεις.⁸ Τα ευρήματα αυτά αναμένεται να τεκμηριωθούν περαιτέρω στο πλαίσιο αφιερωμένης υποανάλυσης που βρίσκεται σε εξέλιξη.

Αξιοσημείωτη είναι επίσης η υψηλή ανταπόκριση στη φλεκαϊνίδα σε ασθενείς που δεν είχαν ανταποκριθεί σε β-αποκλειστές: το 76,2% εμφάνισε πλήρη ύφεση, ενώ η συγχορήγηση β-αποκλειστή δεν προσέφερε επιπρόσθετο κλινικό όφελος. Τα δεδομένα αυτά εγείρουν ένα εύλογο κλινικό ερώτημα: δεδομένης της περιορισμένης αποτελεσματικότητας των β-αποκλειστών (ιδίως σε χαμηλές καρδιακές συχνότητες όπου ενδέχεται να επιδεινώνουν τη συμπτωματολογία⁹) η φλεκαϊνίδα θα μπορούσε να εξεταστεί ενωρίτερα στον θεραπευτικό αλγόριθμο σε επιλεγμένους ασθενείς. Η συστηματική διερεύνηση αυτής της σύγκρισης αποτελεί αντικείμενο προγραμματισμένης ξεχωριστής ανάλυσης.

Αναφορικά με την ασφάλεια, η φλεκαϊνίδα επέδειξε εξαιρετικό προφίλ: δεν καταγράφηκαν προαρρυθμικά συμβάματα, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή κλινικά σημαντική παράταση QRS. Τα ευρήματα αυτά εναρμονίζονται με υπάρχοντα δεδομένα της βιβλιογραφίας.^{9,14} Οι περιορισμοί της παρούσας μελέτης περιλαμβάνουν τον μονόκλαδο, μη τυχαιοποιημένο σχεδιασμό. Η μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη με συνεχή εισαγωγή ασθενών και επέκταση παρακολούθησης, στοιχεία που αναμένεται να ενισχύσουν σημαντικά την τεκμηρίωση μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.

Συμπεράσματα

Η μελέτη UNIFLECA καταδεικνύει ότι η φλεκαϊνίδη αποτελεί αποτελεσματική και ασφαλή θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ιδιοπαθείς ΕΚΣ, επιτυγχάνοντας κλινικά σημαντική μείωση φορτίου και υποχώρηση συμπτωμάτων στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών. Η ανεξαρτησία της αποτελεσματικότητας από την ανατομική εστία καταγωγής διευρύνει το φάσμα των δυνητικά ωφελομένων ασθενών πέρα από τα όρια των ισχυουσών κατευθυντήριων οδηγιών, ενώ το εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας ενισχύει την εμπιστοσύνη στη χρήση της στην καθημερινή κλινική πράξη. Η υψηλή ανταπόκριση σε ασθενείς που είχαν αποτύχει σε β-αποκλειστές υποδηλώνει ότι η φλεκαϊνίδη θα μπορούσε να αξιολογηθεί ενωρίτερα στον θεραπευτικό αλγόριθμο σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς. Συνολικά, τα δεδομένα της UNIFLECA συνεισφέρουν ουσιαστικά στην τεκμηρίωση μιας εξατομικευμένης, μη παρεμβατικής προσέγγισης στη διαχείριση των ΕΚΣ, ιδίως για ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι ή αρνούνται κατάλυση.

Βιβλιογραφία

1. Muser D, Tritto M, Mariani MV, Di Monaco A, Compagnucci P, De Ponti R, Guarracini F. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Premature Ventricular Contractions: A Stepwise Approach Based on the Site of Origin. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(10):1840. DOI: 10.3390/diagnostics11101840
2. Simpson RJ, Cascio WE, Schreiner PJ, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G. Prevalence of premature ventricular contractions in a population of African American and white men and women: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2002;143(3):535-40. DOI: 10.1067/mhj.2002.120298
3. Gaita F, Giustetto C, Di Donna P, Richiardi E, Libero L, Brusin MC, et al. Long-term follow-up of right ventricular monomorphic extrasystoles. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):364-70
4. Lee AKY, Andrade J, Hawkins NM, Alexander G, Bennett MT, Chakrabarti S, et al. Outcomes of untreated frequent premature ventricular complexes with normal left ventricular function. *Heart*. 2019;105(18):1408-13
5. Koester C, Ibrahim AM, Cancel M, Labedi MR. The Ubiquitous Premature Ventricular Complex. *Cureus*. 2020;12(1):e6585. DOI: 10.7759/cureus.6585
6. Kotoulas S, Tsiachris D, Botis M, Kordalis A, Var-

varousis D, Leventopoulos G, et al. Effect of Flecainide in Idiopathic Premature Ventricular Contractions and the Induced Cardiomyopathy—UNIFLECA: A Single Arm, Non-Randomized Trial. *J Pers Med*. 2025;15(4):132. DOI: 10.3390/jpm15040132

7. 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(40):3997-4126
8. Latchamsetty R, Yokokawa M, Morady F, Kim HM, Mathew S, Tilz R, et al. Multicenter Outcomes for Catheter Ablation of Idiopathic Premature Ventricular Complexes. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(3):116-23. DOI: 10.1016/j.jacep.2015.04.005
9. Kantharia BK, Shah AN. Are antiarrhythmic agents indicated in premature ventricular complex-induced cardiomyopathy and when? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023;35(3):574-582. DOI: 10.1111/jce.16055
10. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1989;321(6):406-12
11. Hyman MC, Mustin D, Supple G, Schaller RD, Santangeli P, Arkles J, et al. Class IC antiarrhythmic drugs for suspected premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2018;15(2): 159-163. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.12.018
12. Kojic D, Radunovic A, Bukumiric Z, Rajsic S, Susic M, Maric M, et al. Idiopathic premature ventricular complexes treatment: Comparison of flecainide, propafenone, and sotalol. *Clin Cardiol*. 2023;46(10):1220-1226. DOI: 10.1002/clc.24090
13. Hwang J, Oh YS, Park HS, Choi JI, Lee YS, Choi EK, et al. Comparing the Efficacy of Carvedilol and Flecainide on the Treatment of Idiopathic Premature Ventricular Complexes from Ventricular Outflow Tract: A Multicenter, Randomized, Open-Label Pilot Study. *J Clin Med*. 2023;12(8):2887. DOI: 10.3390/jcm12082887
14. Raad M, Yogasundaram H, Oranefo J, Guandalini G, Markman T, Hyman M, et al. Class 1C Antiarrhythmics for Premature Ventricular Complex Suppression in Nonischemic Cardiomyopathy With Implantable Cardioverter-Defibrillators. *JACC Clin Electrophysiol*. 2024. DOI: 10.1016/j.jacep.2024.01.021

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων: Οι συγγραφείς δεν δηλώνουν σύγκρουση συμφερόντων.

Δημοσιευμένη εργασία βάσης: Kotoulas S, et al. *J Pers Med*. 2025;15(4):132. DOI: 10.3390/jpm15040132