

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 12

7 octobre 2019

ML
1580

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Médicaments contre la fibrillation auriculaire.....p. 89

Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégés par les règlements américains et internationaux sur le copyright. Il est interdit de transmettre, reproduire ou distribuer le contenu de La Lettre Médicale.

Il est strictement interdit de partager un mot de passe avec un non-abonné ou de distribuer le contenu de ce site à une tierce partie.

En accédant à et en lisant le contenu ci-joint, j'accepte de me conformer aux règlements américains et internationaux sur le copyright et ces conditions du Medical Letter, Inc.

Pour plus de renseignements, cliquez sur: [Subscriptions](#), [Site Licenses](#), [Reprints](#)

Ou appelez le service à la clientele: 800-211-2769

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 12 (ML 1580)

7 octobre 2019

ML
1580

DANS CE NUMÉRO

Médicaments contre la fibrillation auriculaire.....p. 89

Médicaments contre la fibrillation auriculaire

TABLEAUX

Score CHA ₂ DS ₂ -VASC.....	p. 89
Contenu en vitamine K de quelques aliments.....	p. 90
Quelques médicaments qui interagissent avec la warfarine....	p. 90
Anticoagulants oraux contre la fibrillation auriculaire.....	p. 91
Médicaments pour régulariser la fréquence : dose et effets indésirables.....	p. 93
Interactions entre l'amiodarone et les autres médicaments cardiovasculaires.....	p. 94
Médicaments de maintien du rythme : dose et effets indésirables.....	p. 95

Le traitement de la fibrillation auriculaire comprend l'anticoagulation, et la régularisation de la fréquence et du rythme. Les lignes directrices américaines ont été récemment mises à jour à ce sujet¹.

ANTICOAGULATION

L'anticoagulothérapie réduit le risque d'AVC thromboembolique chez les patients atteints de FA, mais elle peut causer des hémorragies intracrâniennes et d'autres saignements graves. La décision d'utiliser un anticoagulant oral chez les patients atteints de FA non valvulaire (fibrillation auriculaire sans sténose mitrale modérée à grave ni valve mécanique) doit être basée sur le score CHA₂DS₂-VASC. Chez les hommes dont le score est de ≥ 2 et les femmes dont le score est de ≥ 3 , l'anticoagulation orale est recommandée. L'anticoagulation peut être envisagée chez les hommes dont

Tableau 1. Score CHA₂DS₂-VASC¹

Caractéristiques cliniques	Points
C Insuffisance cardiaque congestive	1
H Hypertension artérielle	1
A Âge ≥ 75 ans	2
D Diabète	1
S AVC, AIT ou thromboembolie	2
V Vasculopathie	1
A Âge 65-74 ans	1
Sc Catégorie d'âge (sexe féminin)	1

1. Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, l'anticoagulothérapie orale est recommandée chez les femmes dont le score est de ≥ 3 et les hommes dont le score est de ≥ 2 , à moins d'une contre-indication précise; l'anticoagulation est envisagée chez les hommes dont le score est de 1 et les femmes dont le score est de 2.

Résumé : Médicaments contre la fibrillation auriculaire

Anticoagulation

- ▶ L'anticoagulothérapie orale visant à réduire le risque d'AVC thromboembolique chez les patients atteints de FA non valvulaire est recommandée chez les hommes dont le score CHA₂DS₂-VASC est ≥ 2 et chez les femmes dont le score est ≥ 3 . Elle est envisagée chez les hommes dont le score est de 1 et les femmes dont le score est de 2, et peut être omise chez les hommes dont le score est de 0 et les femmes dont le score est de 1.
- ▶ Les NACO (anticoagulants oraux non antagonistes de la vitamine K) sont préférables à la warfarine chez les patients atteints de FA non valvulaire.
- ▶ Les patients atteints de FA et porteurs d'une valve mécanique ou présentant une sténose mitrale modérée à grave doivent recevoir la warfarine.

Régularisation de la fréquence

- ▶ La régularisation de la fréquence ventriculaire est maintenant grandement acceptée comme solution de rechange au maintien du rythme en traitement de première intention de la FA chronique.
- ▶ La régularisation moins énergique de la fréquence (< 110 bpm au repos) semble être aussi efficace que la régularisation énergique (< 80 bpm au repos).
- ▶ Un bêtabloquant est préférable pour régulariser la fréquence chez les patients atteints de coronaropathie ou de dysfonctionnement systolique. Le vérapamil ou le diltiazem sont préférables aux bêtabloquants chez les patients asthmatiques. L'amiodarone serait efficace lorsque les autres médicaments n'ont pas réussi à régulariser la fréquence ventriculaire.

Maintien du rythme

- ▶ Les antiarythmiques, en particulier l'amiodarone, s'utilisent pour rétablir et maintenir le rythme sinusal normal.
- ▶ Le traitement de choix de la conversion d'urgence de la FA instable est la cardioversion à courant continu.

le score est de 1 et les femmes dont le score est de 2, et omise chez les hommes dont le score est de 0 et les femmes dont le score est de 1. Tous les patients atteints de FA qui présentent une sténose mitrale modérée à grave ou qui sont porteurs d'une valve mécanique doivent recevoir une anticoagulothérapie.

CHOIX DE L'ANTICOAGULANT – Les anticoagulants oraux non antagonistes de la vitamine K (NACO; dabigatran, rivaroxaban, apixaban et édoxaban), aussi nommés anticoagulants oraux directs (AOD) sont maintenant recommandés plutôt que l'antagoniste de la vitamine K

warfarine (*Coumadin* et autres) chez les patients atteints de FA non valvulaire. Les patients qui présentent une sténose mitrale modérée à grave ou qui sont porteurs d'une valve mécanique doivent recevoir la warfarine.

WARFARINE – La warfarine inhibe la synthèse dépendante de la vitamine K des facteurs de coagulation II, VII, IX et X.

Dose – La warfarine nécessite une surveillance étroite et des ajustements posologiques pour maintenir le rapport international normalisé (RIN) entre 2 et 3; le RIN doit généralement être mesuré chaque semaine en début de traitement puis mensuellement lorsque celui-ci est stable. Des algorithmes posologiques basés sur le poids et l'âge sont disponibles à : www.warfarindosing.org.

Réversibilité – La vitamine K (*Mephyton* et autres; génériques seulement au Canada) renverse l'effet anticoagulant de la warfarine.

Interactions médicamenteuses – Les nombreuses interactions entre la warfarine et les aliments contenant de la vitamine K (voir le Tableau 2) et autres médicaments (voir le Tableau 3) compliquent le maintien du RIN dans l'intervalle désiré. La warfarine est un substrat des CYP2C9, 2C19, 3A4 et 1A2; les inhibiteurs et inducteurs de ces enzymes influencent significativement son effet anticoagulant². La coadministration de warfarine et d'amiodarone potentialise significativement l'effet anticoagulant de la warfarine; la posologie de la warfarine doit être réduite d'un tiers à la moitié chez les patients qui prennent les deux médicaments.

NACO – L'inhibiteur direct de la thrombine dabigatran (*Pradaxa*; et génériques au Canada) et les inhibiteurs directs du facteur Xa rivaroxaban (*Xarelto*), apixaban (*Eliquis*) et édoxaban (*Lixiana*; *Savaysa* aux É.-U.) sont tous homologués par Santé Canada et la FDA en prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de FA non valvulaire. Dans les études cliniques menées auprès de

Tableau 3. Quelques médicaments qui interagissent avec la warfarine

Potentialisation possible de l'effet anticoagulant	
Acétaminophène (<i>Tylenol</i>)	Fluoxétine (<i>Prozac</i>)
Amiodarone (<i>Cordarone</i>)	Fluvastatine (<i>Lescol</i>)
Capécitabine	Fluvoxamine (<i>Luvox</i>)
Céfotétan [†]	Imatinib (<i>Gleevec</i>)
Ceftriaxone (<i>Rocephin</i> ; génériques seulement au Canada)	Métronidazole (<i>Flagyl</i>)
Cimétidine	Phénytoïne (<i>Dilantin</i>) [‡]
Clarithromycine (<i>Biaxin</i>)	Rosuvastatine (<i>Crestor</i>)
Érythromycine	Sorafénib (<i>Nexavar</i>)
Fluconazole (<i>Diflucan</i>)	Triméthoprim/sulfaméthoxazole (<i>Bactrim</i>)
Fluoroquinolones	Voriconazole (<i>Vfend</i>)
Fluorouracil	
Affaiblissement possible de l'effet anticoagulant	
Barbituriques	Enzalutamide (<i>Xtandi</i>)
Carbamazépine (<i>Tegretol</i>)	Millepertuis
Charbon activé	Nafciline [†]
Cholestyramine (<i>Olestyr</i> ; <i>Prevalite</i> aux É.-U.)	Phénytoïne (<i>Dilantin</i>) [‡]
Colestipol (<i>Colestid</i>)	Rifampine (<i>Rifadin</i>)
Dicloxacilline ^{††}	Sucralfate (<i>Sulcrate</i> ; <i>Carafate</i> aux É.-U.)

[†]Non commercialisé au Canada ^{††}Non homologué au Canada
 1. L'emploi concomitant de phénytoïne peut faire augmenter le RIN au départ, mais celui-ci s'abaisse à l'emploi prolongé.

patients atteints de FA, les quatre NACO se sont montrés au moins aussi efficaces que la warfarine pour prévenir les AVC ou les embolies systémiques (paramètre d'évaluation principal) et étaient associés à un taux inférieur d'AVC hémorragiques ou d'hémorragies intracrâniennes³⁻⁶.

Les NACO ne nécessitent ni surveillance systématique du RIN ni restrictions alimentaires. Les fonctions rénale et hépatique doivent être mesurées avant l'instauration d'un NACO puis au moins annuellement. Les données relatives à l'utilisation des NACO chez les patients sévèrement obèses (IMC > 35, ou poids > 120 kg) sont limitées.

DABIGATRAN – Efficacité – Dans l'étude RE-LY, le dabigatran étexilate à raison de 150 mg deux fois par jour s'est avéré être supérieur à la warfarine pour prévenir les AVC ou les embolies systémiques (1,11 c. 1,69 % par année) avec un taux significativement inférieur d'AVC hémorragique (0,10 c. 0,38 % par année) et d'AVC ischémique (0,92 c. 1,20 % par année). Le dabigatran est le seul NACO ayant démontré être supérieur à la warfarine pour réduire le risque d'AVC ischémique⁷.

Risque hémorragique – Le dabigatran a fait l'objet de nombreux rapports d'hémorragies spontanées, graves et parfois mortelles. Dans le cadre d'une étude de pharmacovigilance menée par la FDA auprès de > 134 000 patients de ≥ 65 ans, le risque d'hémorragie intracrânienne était plus faible sous le dabigatran que sous la warfarine, mais le risque d'hémorragie gastro-intestinale majeure était supérieur sous le dabigatran^{8,9}.

Administration – Le dabigatran est éliminé principalement par les reins. Des ajustements posologiques sont recommandés chez les patients atteints d'insuffisance rénale (ClCr < 30 mL/min, ou < 50 mL/min chez les patients qui reçoivent en concomitance l'inhibiteur de la glycoprotéine P [P-gp] dronédarone ou kétoconazole).

Tableau 2. Contenu en vitamine K de quelques aliments¹

Aliments ²	Contenu en vitamine K
Épinards	889 µg
Feuilles de moutarde	830 µg
Chou vert	773 µg
Feuilles de betterave	697 µg
Feuilles de pissenlit	579 µg
Bette à carde	573 µg
Feuilles de navet	529 µg
Cresson	518 µg
Chou frisé	494 µg
Escarole	318 µg
Chou de Bruxelles ³	300 µg
Brocoli	220 µg
Chou	163 µg
Endives ³	116 µg
Cornichons ³	75 µg
Okra	64 µg
Haricots verts	60 µg
Céleri	57 µg
Fenouil ³	55 µg

1. Adapté des données de l'*US Department of Agriculture*. Accessible à : www.ars.usda.gov/nutrientdata. Consulté le 28 août 2019.
 2. Données se rapportant à des aliments frais bouillis. La préparation peut influencer le contenu nutritionnel.
 3. Données se rapportant à des aliments crus.

Tableau 4. Anticoagulants oraux contre la fibrillation auriculaire

Médicament	Posologie habituelle	Quelques avantages	Quelques désavantages	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ⁷
Antagoniste de la vitamine K					
Warfarine – générique <i>Coumadin</i> (BMS) <i>Jantoven</i> (Upsher-Smith)	2-10 mg 1 f.p.j. ²	Longue expérience clinique Posologie unique quotidienne Méthode établie pour déterminer l'ampleur de l'anticoagulation La vitamine K renverse l'effet anticoagulant	Incidence supérieure d'hémorragie intracrânienne p/r aux NACO Variabilité des exigences posologiques Surveillance du RIN exigée Nombreuses interactions médicamenteuses Restrictions alimentaires	6,00 \$ 64,50 10,80	4,80 \$ 24,90 N.H.C.
Inhibiteur direct de la thrombine					
Dabigatran éxetilate – générique <i>Pradaxa</i> (Boehringer Ingelheim)	150 mg 2 f.p.j. ^{3,8}	Taux inférieur d'AVC ischémique ou hémorragique p/r à la warfarine Taux inférieur d'hémorragie intracrânienne p/r à la warfarine Ne nécessite pas la surveillance du RIN Existence d'un agent de renversement (idarucizumab – <i>Praxbind</i>) Dialysable	Taux supérieur d'hémorragie GI majeure p/r à la warfarine Administration biquotidienne Pas de méthode établie pour déterminer l'ampleur de l'anticoagulation Ajustement posologique nécessaire dans les cas d'insuffisance rénale Doit être vendu et conservé dans son contenant original	N.D. 432,60	75,20 108,40
Inhibiteurs directs du facteur Xa					
Apixaban – <i>Eliquis</i> (BMS)	5 mg 2 f.p.j. ⁴	Bienfait sur la mortalité p/r à la warfarine Taux inférieur d'AVC p/r à la warfarine Taux inférieur d'hémorragies majeures p/r à la warfarine Ne nécessite pas la surveillance du RIN Existence d'un agent de renversement (andexanet alfa – <i>Andexxa</i>)	Administration biquotidienne Pas de méthode établie pour déterminer l'ampleur de l'anticoagulation Ne pas administrer aux patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) Ajustement posologique nécessaire en fonction de l'âge, du poids et/ou de l'insuffisance rénale Non dialysable	444,20	103,40
Édoxaban – <i>Lixiana</i> (Servier Canada); <i>Savaysa</i> (Daiichi Sankyo) aux É.-U.	60 mg 1 f.p.j. ^{5,9}	Taux inférieur du facteur composé des AVC, embolies systémiques ou décès d'origine CV p/r à la warfarine Taux inférieur d'hémorragies majeures p/r à la warfarine Ne nécessite pas la surveillance du RIN Administration unique quotidienne	Pas de méthode établie pour déterminer l'ampleur de l'anticoagulation Pas d'antidote homologué par la FDA pour renverser l'effet (l'andexanet alfa serait efficace) Ne doit pas être utilisé (moins efficace) chez les patients dont la ClCr est > 95 mL/min Ajustement posologique nécessaire dans les cas d'insuffisance rénale Non dialysable	363,60	89,90
Rivaroxaban – <i>Xarelto</i> (Janssen)	20 mg 1 f.p.j. ^{6,10}	Taux inférieur d'hémorragie intracrânienne et mortelle p/r à la warfarine Ne nécessite pas la surveillance du RIN Administration unique quotidienne Existence d'un agent de renversement (andexanet alfa – <i>Andexxa</i>)	Pas de méthode établie pour déterminer l'ampleur de l'anticoagulation Ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave (classes B ou C de Child-Pugh) Ajustement posologique nécessaire dans les cas d'insuffisance rénale Non dialysable	448,00	90,80

NACO : anticoagulants oraux non antagonistes de la vitamine K; RIN : rapport international normalisé; f.p.j. : fois par jour; N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux États-Unis; p/r : par rapport

- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie habituelle la plus faible; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 août 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- La posologie initiale chez les patients n'ayant jamais pris de warfarine est de ≤ 5 mg 1 fois par jour. Le RIN doit être surveillé et maintenu dans l'intervalle thérapeutique (2-3).
- La posologie est de 75 mg 2 fois par jour chez les patients dont la ClCr est de 15-30 mL/min, selon la monographie américaine. L'*American College of Chest Physicians* et Santé Canada ne recommandent pas ce médicament chez les patients dont la ClCr est < 30 mL/min. Éviter la coadministration avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp) chez les patients dont la ClCr est < 30 mL/min. Chez les patients sous un inhibiteur de la P-gp (p. ex. dronédarone, kétoconazole à action générale) et dont la ClCr se situe entre 30 et 50 mL/min, la dose de dabigatran doit être réduite à 75 mg 2 fois par jour. Aucun ajustement posologique du dabigatran n'est nécessaire lors de la coadministration avec les inhibiteurs de la P-gp vérapamil, amiodarone, quinidine, clarithromycine ou ticagrélor. Éviter de l'utiliser avec des inducteurs de la P-gp.
- La posologie est de 2,5 mg 2 fois par jour chez les patients qui présentent ≥ 2 des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg ou créatinine sérique ≥ 133 µmol/L (≥ 1,5 mg/dL). Chez les patients qui prennent des médicaments à la fois inhibiteurs de la P-gp et inhibiteurs puissants du CYP3A4, réduire de 50 % la posologie de l'apixaban jusqu'à un minimum de 2,5 mg 2 fois par jour et éviter la coadministration chez les patients qui reçoivent déjà 2,5 mg 2 fois par jour.
- Ne pas utiliser chez les patients dont la ClCr est > 95 mL/min. La posologie est de 30 mg 1 fois par jour chez les patients dont la ClCr est de 15-50 mL/min. Éviter de l'utiliser avec l'inducteur de la P-gp rifampine.
- À prendre avec le repas du soir. La posologie est de 15 mg 1 fois par jour chez les patients dont la ClCr est de 15-50 mL/min. Éviter de l'utiliser en concomitance avec des médicaments à la fois inhibiteurs de la P-gp et inhibiteurs puissants du CYP3A4.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie habituelle la plus faible en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, août 2019).
- Au Canada, la dose est de 110 mg deux fois par jour chez les patients qui présentent un risque hémorragique supérieur, y compris les patients de ≥ 75 ans qui présentent au moins un facteur de risque d'hémorragie.
- Au Canada, la dose est de 30 mg une fois par jour lorsque la ClCr se situe entre 30-50 mL/min. Éviter de l'utiliser en concomitance avec l'inducteur de la P-gp rifampine.
- Au Canada, pris avec des aliments. La dose est de 15 mg une fois par jour chez les patients dont la ClCr est de 30-49 mL/min.

Interactions médicamenteuses – Le dabigatran est un substrat du transporteur d'efflux glycoprotéine P (P-gp). Les inducteurs de la P-gp comme la rifampine diminueraient les concentrations sériques du dabigatran et peut-être son efficacité; la coadministration n'est donc pas recommandée. Les inhibiteurs de la P-gp, comme le kétoconazole augmenteraient les concentrations sériques du dabigatran².

Réversibilité – L'idarucizumab (*Praxbind*) est homologué par Santé Canada et la FDA pour renverser l'effet du dabigatran durant une hémorragie menaçant le pronostic vital ou en cas d'intervention invasive urgente¹⁰. Le dabigatran est dialysable.

RIVAROXABAN – Efficacité – Dans l'étude ROCKET-AF, une dose unique quotidienne de rivaroxaban s'est montrée non inférieure à la warfarine pour prévenir les AVC ou les embolies systémiques (2,1 c. 2,4 % par année), mais il n'a pas rempli les critères de supériorité dans la population en intention de traiter^{4,11}.

Administration – Le rivaroxaban ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave (classes B ou C de Child-Pugh). La dose doit être ajustée chez les patients dont la ClCr est ≤ 50 mL/min.

Interactions médicamenteuses – Le rivaroxaban est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp. Les médicaments à la fois inhibiteurs de la P-gp et inhibiteurs puissants du CYP3A4, comme le kétoconazole augmentent les concentrations sériques du rivaroxaban et le risque hémorragique; il faut donc éviter de les administrer ensemble. Les médicaments à la fois inducteurs de la P-gp et inducteurs puissants du CYP3A4, comme la rifampine, la phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine diminuent les concentrations sériques du rivaroxaban et son efficacité; il faut donc éviter de les administrer ensemble².

Réversibilité – L'andexanet alfa (recombinant du facteur Xa; *Andexxa*; non homologué au Canada) est une variante génétiquement modifiée du facteur Xa humain qui est homologuée par la FDA pour renverser l'effet du rivaroxaban en cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital¹². Le rivaroxaban est étroitement lié aux protéines plasmatiques et n'est pas dialysable¹³.

APIXABAN – Efficacité – Dans l'étude ARISTOTLE, l'apixaban s'est montré être supérieur à la warfarine pour prévenir les AVC ou les embolies systémiques (1,27 c. 1,60 % par année). Contrairement au dabigatran et au rivaroxaban, l'apixaban était également supérieur à la warfarine pour prévenir les décès toutes causes (3,52 c. 3,94 % par année) et a entraîné significativement moins d'hémorragies majeures (2,13 c. 3,09 % par année), mais les études ont été menées auprès de populations qui différaient quelque peu et le terme hémorragies majeures était défini plus ou moins de la même façon^{5,14}.

Administration – L'apixaban ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). La dose doit être réduite chez les patients qui présentent ≥ 2 des critères suivants : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg ou créatinine sérique ≥ 133 $\mu\text{mol/L}$ (1,5 mg/dL).

Réversibilité – L'andexanet alfa est homologué par la FDA pour renverser l'effet de l'apixaban en cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital¹². L'apixaban est étroitement lié aux protéines plasmatiques et n'est pas dialysable¹⁵.

Interactions médicamenteuses – L'apixaban est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp. Chez les patients sous médicaments à la fois inhibiteurs de la P-gp et inhibiteurs puissants du CYP3A4, comme le kétoconazole, la dose d'apixaban doit être réduite à 2,5 mg deux fois par jour et il faut éviter de les administrer ensemble si le patient reçoit déjà 2,5 mg deux fois par jour⁹. Les médicaments à la fois inducteurs de la P-gp et inducteurs puissants du CYP3A4, comme la rifampine diminuent les concentrations sériques de l'apixaban et son efficacité; il faut donc éviter de les administrer ensemble².

ÉDOXABAN – Efficacité – Dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, l'édoxaban à raison de 60 mg une fois par jour s'est montré non inférieur à la warfarine pour prévenir les AVC et les embolies systémiques (1,57 c. 1,80 % par année) et était associé à un taux significativement inférieur d'hémorragies majeures (2,75 c. 3,43 % par année)⁶.

Administration – L'édoxaban est excrété à 50 % par les reins et il n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ou sous dialyse. L'édoxaban ne doit pas non plus être utilisé chez les patients atteints de FA et dont la ClCr est > 95 mL/min en raison d'un risque accru d'AVC ischémique par rapport à la warfarine¹⁶.

Réversibilité – L'effet anticoagulant de l'édoxaban persiste pendant environ 24 heures après la dernière dose. Aucun antagoniste de l'effet de l'édoxaban n'est homologué par Santé Canada ou la FDA, mais des données limitées laissent penser que l'andexanet alfa serait efficace^{17,18}. L'édoxaban n'est pas dialysable.

OCCCLUSION DE L'AURICULE GAUCHE – L'auricule gauche est la source de la plupart des thromboembolies chez les patients atteints de FA. Chez les patients qui subissent une chirurgie cardiaque, l'occlusion de l'auricule gauche diminue le risque de thromboembolies. Un implant percutané (dispositif *Watchman*) qui ferme l'auricule gauche peut être envisagé chez les patients atteints de FA non en attente d'une chirurgie qui présentent un risque accru d'AVC et pour lesquels l'anticoagulation prolongée est contre-indiquée¹⁹.

RÉGULARISATION DE LA FRÉQUENCE

La régularisation de la fréquence ventriculaire est maintenant généralement acceptée comme solution de rechange au maintien du rythme en traitement de première intention de la FA chronique. Les antiarythmiques sont considérablement toxiques, et ils ne se sont pas montrés plus efficaces pour maintenir le rythme que la régularisation de la fréquence seulement afin de prévenir les complications graves²⁰. La régularisation moins énergique de la fréquence (< 110 bpm au repos), en particulier chez les patients dont le cœur est structurellement normal et qui sont exempts d'insuffisance cardiaque est plus facile à obtenir et semble être aussi efficace que la régularisation énergique (< 80 bpm au repos)²¹. Les médicaments le plus souvent utilisés pour régulariser la fréquence cardiaque dans la FA apparaissent au Tableau 5. Chez certains patients, la régularisation de la fréquence s'obtient par ablation du nœud AV et par stimulation cardiaque permanente.

BÊTABLOQUANTS – Un bêtabloquant comme le métoprolol ou l'esmolol en intraveineuse permet de régulariser rapidement la fréquence ventriculaire en cas de fibrillation ou de

Tableau 5. Médicaments pour régulariser la fréquence : dose et effets indésirables¹

Médicament	Quelques présentations orales	Posologie habituelle (adultes) ²	Effets indésirables
Bêtabloquants			
Aténolol – générique <i>Tenormin</i> (AstraZeneca; Almatica aux É.-U.)	co. à 25, 50, 100 mg	PO : 25-100 mg 1 f.p.j.	PO : Insuffisance cardiaque, bradycardie, fatigue, tachycardie ventriculaire ou supraventriculaire, dépression, aggravation de l'insuffisance artérielle périphérique
Bisoprolol – générique	co. à 5, 10 mg	PO : 2,5-10 mg 1 f.p.j.	PO : Insuffisance cardiaque, bradycardie, fatigue, dépression, aggravation de l'insuffisance artérielle périphérique
Carvédilol – générique <i>Coreg</i> [†] (GSK)	co. à 3,125, 6,25, 12,5, 25 mg	PO : 10-80 mg 1 f.p.j. ou 3,125-25 mg 2 f.p.j. ³	PO : Bradycardie, syncope, fatigue, étourdissements, hypotension orthostatique, asthénie, hyperglycémie, aggravation de l'insuffisance artérielle périphérique
libération prolongée – générique [†] <i>Coreg CR</i> [†] (GSK)	caps. ER à 10, 20, 40, 80 mg		
Esmolol – générique [†] <i>Brevibloc</i> (Baxter)	s.o.	IV : 500 µg/kg en bolus pendant 1 min, puis 50-300 µg/kg/min; ajuster la dose jusqu'à l'obtention de l'effet désiré	IV : Bradycardie, ischémie périphérique, bronchospasme, réactions au point d'injection
Métoprolol – générique <i>Lopressor</i> [†] (Validus)	co. à 25, 37,5, 50, 75, 100 mg ⁵ co. à 50, 100 mg	PO : 25-400 mg 1 ou 2 f.p.j. ³ IV : 2,5-5 mg sur 2 min (jusqu'à 3 doses)	PO : Bradycardie, bloc AV du premier degré, fatigue, étourdissements, dépression, aggravation de l'insuffisance artérielle périphérique
libération prolongée – générique <i>Lopresor SR</i> (Novartis); <i>Toprol-XL</i> (Aralez) aux É.-U. <i>Kapspargo Sprinkle</i> [†] (Sun)	co. ER à 25, 50, 100, 200 mg ⁶ caps. ER à 25, 50, 100, 200 mg ⁴		IV : Mêmes réactions que PO et réactions au point d'injection
Nadolol – générique <i>Corgard</i> [†] (US WorldMeds)	co. à 20, 40, 80 mg ⁷	PO : 10-240 mg 1 f.p.j.	PO : Bradycardie, bloc AV, somnolence, dépression, aggravation de l'insuffisance artérielle périphérique
Propranolol – générique libération prolongée – générique [†] <i>Inderal LA</i> (Pfizer; Ani aux É.-U.) <i>Inderal XL</i> [†] (Ani) <i>InnoPran XL</i> [†] (Ani)	co. à 10, 20, 40, 60, 80 mg ⁸ caps. ER à 60, 80, 120, 160 mg caps. ER à 80, 120 mg	PO : 10-40 mg 3 ou 4 f.p.j. ³ IV : 1 mg sur 1 min (jusqu'à 3 doses toutes les 2 min)	PO : Insuffisance cardiaque, bradycardie, fatigue, étourdissements, bronchospasme, dépression, aggravation de l'insuffisance artérielle périphérique IV : Mêmes réactions que PO et réactions au point d'injection
Antagonistes des canaux calciques			
Diltiazem – générique [†] <i>Cardizem</i> [†] (Bausch)	co. à 30, 60, 90, 120 mg	PO : 120-360 mg 1 f.p.j. ou fractionnée 3 ou 4 f.p.j. ³	PO : Bloc AV, hypotension, insuffisance cardiaque, bradycardie, œdème, céphalées
libération prolongée – générique <i>Cardizem CD</i> [†] (Bausch)	caps. ER à 120, 180, 240, 300 mg ⁹ caps. ER à 120, 180, 240, 300, 360 mg	IV : 0,25 mg/kg en bolus sur 2 min, puis 5-15 mg/h	IV : Mêmes réactions que PO et réactions au point d'injection
<i>Cardizem LA</i> [†] (Bausch)	co. ER à 120, 180, 240, 300, 360, 420 mg		
<i>Cartia XT</i> [†] (Teva) <i>Tiazac XC</i> (Bausch); <i>Taztia XT</i> (Teva) aux É.-U. <i>Tiazac</i> (Bausch)	caps. ER à 120, 180, 240, 300 mg caps. ER à 120, 180, 240, 300, 360, 420 mg		
Vérapamil – générique <i>Calan</i> [†] (Pfizer)	co. à 40, 80, 120 mg ¹⁰ co. à 80, 120 mg	PO : 120-480 mg 1 f.p.j. ou fractionnée 3 ou 4 f.p.j. ³	PO : Bloc AV, hypotension, insuffisance cardiaque, bradycardie, œdème, hyperplasie gingivale, céphalées, constipation
libération prolongée – générique <i>Isoptin SR</i> (BGP Pharma); <i>Calan SR</i> (Pfizer) aux É.-U. <i>Verelan</i> [†] (Lannett) <i>Verelan PM</i> [†] (Recro Gainesville)	caps. ER à 100, 200, 300 mg; co. ER à 120, 240 mg ¹¹ co. ER à 120, 180, 240 mg caps. ER à 120, 180, 240, 360 mg caps. ER à 100, 200, 300 mg	IV : 0,075-0,15 mg/kg en bolus sur 2 min (max. 20 mg), puis 0,005 mg/kg/min	IV : Mêmes réactions que PO et réactions au point d'injection, bronchospasme, dépression, convulsions, urticaire
Autres			
Amiodarone – générique <i>Pacerone</i> [†] (Upsher-Smith)	co. à 100, 200, 400 mg ¹²	PO : 100-200 mg 1 f.p.j. IV : 300 mg sur 1 h, puis 10-50 mg/h sur 24 h	PO : Arythmies (dont torsades de pointes), bloc AV, bradycardie, phospholipidémie, nausées, vomissements, anorexie, fatigue, ataxie, toxicité pulmonaire, hépatotoxicité, névrite optique, microdépôts cornéens, décoloration cutanée, hyperthyroïdie ou hypothyroïdie IV : Hypotension, bradycardie, phlébite au point d'injection, torsades de pointes (moins de nausées et de vomissements qu'avec les présentations orales)
Digoxine – générique <i>Digitek</i> [†] (Mylan) <i>Digox</i> [†] (Lannett) <i>Lanoxin</i> [†] (Advanz)	co. à 0,125, 0,25 mg ¹³ co. à 0,0625, 0,125, 0,1875, 0,25 mg	PO : 0,125-0,25 mg 1 f.p.j. dose de charge IV : 0,25 mg (max. 1,5 mg en 24 h)	PO : Bradycardie, bloc AV, arythmies, anorexie, douleur abdominale, vision anormale IV : Mêmes réactions que PO et possibilité d'extravasation

[†]Non commercialisé au Canada

ER : libération prolongée; s.o. : sans objet; f.p.j. : fois par jour

1. Certains des médicaments et certaines des doses indiqués ici n'ont pas reçu l'homologation de Santé Canada ni de la FDA dans le traitement de la fibrillation auriculaire.

2. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

3. Intervalle posologique; la dose et l'intervalle posologique varient en fonction de la présentation utilisée.

4. Il est possible de saupoudrer le contenu des capsules sur des aliments mous tels que compote de pommes, pudding ou yogourt (à consommer dans les 60 minutes).

5. Seuls les comprimés à 25, 50 et 100 mg sont commercialisés au Canada.

6. Seul les comprimés ER à 100 et 200 mg sont commercialisés au Canada.

7. Comprimés à 40, 80, 160 mg au Canada.

8. Les comprimés à 60 mg ne sont pas commercialisés au Canada.

9. Aussi commercialisé en capsules ER à 360 mg au Canada.

10. Les comprimés à 40 mg ne sont pas commercialisés au Canada.

11. Seuls les comprimés ER à 180 et 240 mg sont commercialisés au Canada.

12. Les comprimés à 400 mg ne sont pas commercialisés au Canada.

13. Commercialisé au Canada en comprimés à 0,0625 et 0,125 mg.

flutter auriculaire. Les bêtabloquants par voie orale sont souvent utilisés pour régulariser la fréquence cardiaque de façon prolongée. Ils sont préférables aux antagonistes des canaux calciques chez les patients atteints de coronaropathie ou de dysfonction systolique. Ils doivent être administrés avec prudence aux patients asthmatiques ou atteints d'insuffisance cardiaque décompensée.

ANTAGONISTES DES CANAUX CALCIFIQUES – Les antagonistes des canaux calciques de type non-dihydropyridine diltiazem et vérapamil sont efficaces pour ralentir la fréquence ventriculaire dans les cas de fibrillation ou de flutter auriculaire. L'hypotension ou la bradycardie peuvent compliquer l'administration intraveineuse de ces médicaments chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sous-jacente, en particulier à l'emploi concomitant d'autres médicaments cardiodépresseurs comme les bêtabloquants. Le diltiazem et le vérapamil seraient préférables aux bêtabloquants durant un traitement prolongé chez les patients asthmatiques. Ils doivent être évités chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque décompensée ou du syndrome de Wolff-Parkinson-White.

Contrairement au diltiazem et au vérapamil, les antagonistes des canaux calciques de type dihydropyridine (tous les autres antagonistes des canaux calciques commercialisés au Canada et aux États-Unis) ne permettent généralement pas de régulariser la fréquence.

AMIODARONE – Utilisée plus souvent pour maintenir le rythme, l'amiodarone administrée par intraveineuse est aussi prescrite pour régulariser la fréquence ventriculaire chez les patients dans un état critique, et l'amiodarone orale est utilisée lorsque les autres médicaments n'ont pas réussi à régulariser la fréquence cardiaque.

DIGOXINE – Généralement réservée au traitement adjuvant, la digoxine aide à régulariser la réponse ventriculaire dans

les cas de fibrillation ou de flutter auriculaire, mais d'autres médicaments sont plus efficaces. La digoxine, tout comme le vérapamil et le diltiazem, ne doit pas être utilisée chez les patients atteints du syndrome de Wolff-Parkinson-White.

MAINTIEN DU RYTHME

Le traitement de choix de la conversion urgente de la FA symptomatique instable est la cardioversion à courant continu. Les antiarythmiques, en particulier l'amiodarone, sont aussi utilisés pour rétablir et maintenir le rythme sinusal normal.

ANTIARYTHMIQUES – Le Tableau 7 répertorie les antiarythmiques le plus souvent utilisés en prévention des épisodes de FA paroxystique et pour maintenir le rythme sinusal après la cardioversion.

L'**amiodarone** est l'antiarythmique le plus efficace pour maintenir le rythme sinusal, mais elle entraîne de nombreux effets indésirables, dont troubles gastro-intestinaux, effets sur le SNC tels que fatigue et ataxie, allongement de l'intervalle QT, neuropathie/névrite optique, photosensibilité ainsi que toxicité pulmonaire et hépatique et exacerbation d'arythmies graves et menaçant le pronostic vital. Sa demi-vie est longue et variable (habituellement 40-55 jours) et elle interagit avec de nombreux autres médicaments (voir le Tableau 6).

La **dronédarone**, un analogue non iodé de l'amiodarone, est moins efficace que l'amiodarone et est associée à des effets indésirables graves, y compris une hausse de la mortalité chez les patients atteints de FA persistante²².

La **propafénone** et la **flécaïnide** sont généralement réservées aux patients dont le cœur est structurellement normal; elles sont utilisées seulement avec un bêtabloquant, le vérapamil ou le diltiazem. Le **sotalol**, un bêtabloquant non sélectif, allonge l'intervalle QT et cause des torsades de pointes; il doit

Tableau 6. Interactions entre l'amiodarone et les autres médicaments cardiovasculaires

Médicament qui interagit	Effet possible
Amlodipine (<i>Norvasc</i> et autres)	Augmentation des concentrations sériques d'amlodipine
Apixaban (<i>Eliquis</i>)	Augmentation des concentrations sériques d'apixaban
Atorvastatine (<i>Lipitor</i> et génériques)	Risque accru de myopathie et de rhabdomyolyse
Bêtabloquants	Potentialisation de l'effet bêtabloquant
Cholestyramine (<i>Olestyr</i> [<i>Prevalite</i> aux É.-U.] et génériques)	Baisse des concentrations sériques d'amiodarone
Clonidine (<i>Catapres</i> et génériques [†])	Potentialisation de l'effet bradycardique
Clopidogrel (<i>Plavix</i> et génériques)	Moindre conversion du clopidogrel en son métabolite actif
Dabigatran (<i>Pradaxa</i> et génériques au Canada)	Augmentation des concentrations sériques de dabigatran
Digoxine (<i>Lanoxin</i> et autres [†])	Augmentation des concentrations sériques de digoxine
Diltiazem (<i>Tiazac</i> et génériques; <i>Cardizem</i> et autres aux É.-U.)	Augmentation des concentrations sériques d'amiodarone et/ou de diltiazem
Féلودipine (<i>Plendil</i> et génériques)	Augmentation des concentrations sériques de féلودipine
Ibutilide ^{††} (<i>Corvert</i> et autres)	Allongement de l'intervalle QT
Isradipine ^{††}	Augmentation des concentrations sériques d'isradipine; allongement possible de l'intervalle QT
Lovastatine (<i>Mevacor</i> et autres [†])	Risque accru de myopathie et de rhabdomyolyse
Nicardipine ^{††} (<i>Cardene</i> et autres)	Augmentation des concentrations sériques de nicardipine; allongement possible de l'intervalle QT
Nifédipine (<i>Adalat</i> et génériques; <i>Procardia</i> et autres aux É.-U.)	Augmentation des concentrations sériques de nifédipine
Nimodipine	Augmentation des concentrations sériques de nimodipine
Nisoldipine ^{††} (<i>Sular</i> et génériques)	Augmentation des concentrations sériques de nisoldipine
Rivaroxaban (<i>Xarelto</i>)	Augmentation des concentrations sériques de rivaroxaban
Simvastatine (<i>Zocor</i> et génériques)	Risque accru de myopathie et de rhabdomyolyse
Vérapamil (<i>Isoptin</i> et génériques; <i>Calan</i> et autres aux É.-U.)	Augmentation des concentrations sériques d'amiodarone et/ou de vérapamil
Warfarine (<i>Coumadin</i> et autres)	Augmentation des concentrations sériques de warfarine

[†]Génériques seulement au Canada ^{††} Non commercialisé au Canada

Tableau 7. Médicaments pour le maintien du rythme : dose et effets indésirables^{1,2}

Médicament	Quelques présentations orales	Posologie habituelle (adultes) ³	Effets indésirables
Amiodarone – générique <i>Pacerone</i> [†] (Upsher-Smith)	co. à 100, 200, 400 mg ⁶	PO : 400-600 mg par jour en doses fractionnées pendant 2-4 sem., puis 100-200 mg q24h IV : 150 mg sur 10 min; puis 1 mg/min pendant 6 h, et 0,5 mg/min pendant 18 h; puis traitement d'entretien oral	PO : Arythmies (dont torsades de pointes), bloc AV, bradycardie, phospholipidémie, nausées, vomissements, anorexie, fatigue, ataxie, douleur abdominale, toxicité pulmonaire, hépatotoxicité, névrite optique, microdépôts cornéens, décoloration cutanée, hyperthyroïdie ou hypothyroïdie IV : Hypotension, bradycardie, phlébite au point d'injection, torsades de pointes (moins de nausées et de vomissements que les présentations orales)
Dronédarone – <i>Multaq</i> (Sanofi)	co. à 400 mg	PO : 400 mg q12h	PO : Hépatotoxicité, aggravation possible de l'insuffisance cardiaque avec hausse de la mortalité, bradycardie, douleur abdominale, hausse de la créatinine sérique, photosensibilité, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes possibles
Disopyramide – générique [†] <i>Rythmodan</i> (Sanofi-Aventis); <i>Norpace</i> (Pfizer) aux É.-U. libération prolongée – <i>Norpace CR</i> [†] (Pfizer)	caps. à 100, 150 mg ⁷ caps. ER à 150 mg	PO : 100-400 mg q6-12h ⁴	PO : Effets anticholinergiques (rétention urinaire, sécheresse buccale, aggravation du glaucome, constipation), hypotension, insuffisance cardiaque, tachyarythmies ventriculaires, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes, bloc AV
Dofétilide – générique [†] <i>Tikosyn</i> [†] (Pfizer)	caps. à 0,125, 0,25, 0,5 mg caps. à 0,25, 0,5 mg	PO : 0,125-0,5 mg q12h	PO : Allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, bradycardie
Flécaïnide ⁵ – générique	co. à 50, 100, 150 mg ⁸	PO : 50-200 mg q12h	PO : Bradycardie, bloc AV, nouvelle fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire soutenue, flutter auriculaire rapide, insuffisance cardiaque, étourdissements, vision floue, neutropénie, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes
Propafénone ⁵ – générique <i>Rythmol</i> (BGP Pharma) ^{††} libération prolongée – générique [†] <i>Rythmol SR</i> [†] (GSK)	co. à 150, 225, 300 mg ⁹ co. à 150, 300 mg caps. ER à 225, 325, 425 mg	PO : 150-425 mg q8-12h ⁴	PO : Bradycardie, bloc AV, nouvelle fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire soutenue, insuffisance cardiaque, étourdissements, goût métallique, bronchospasme, hépatotoxicité
Sotalol – générique <i>Betapace</i> [†] (Covis) <i>Betapace AF</i> [†] (Covis) <i>Sotalol AF</i> [†] (Epic)	co. à 80, 120, 160, 240 mg ¹⁰ co. à 80, 120, 160 mg co. à 80, 120, 160 mg	PO : 40-160 mg q12h	PO : Bloc AV, hypotension, étourdissements, dyspnée, bronchospasme, bradycardie; les fortes doses sont liées à un risque accru d'effets indésirables, dont allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes (qui peuvent également se produire à doses faibles)

[†]Non commercialisé au Canada; ^{††}Non commercialisé aux É.-U.; ER : libération prolongée; f.p.j. : fois par jour

1. Pour le maintien du rythme sinusal. Tous ces médicaments sont proarythmiques et nécessitent une surveillance en début de traitement.

2. Certains des médicaments et certaines des doses indiqués ici n'ont pas reçu l'homologation de Santé Canada ni de la FDA dans le traitement de la fibrillation auriculaire.

3. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

4. Intervalle posologique; la dose et l'intervalle posologique varient en fonction de la présentation utilisée.

5. Doit être utilisé avec un bêtabloquant, le vérapamil ou le diltiazem pour la cardioversion. Ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de coronaropathie ou d'une maladie cardiaque structurelle significative.

6. Les comprimés à 400 mg ne sont pas commercialisés au Canada.

7. Les capsules à 150 mg ne sont pas commercialisées au Canada.

8. Les comprimés à 150 mg ne sont pas commercialisés au Canada.

9. Les comprimés à 225 mg ne sont pas commercialisés au Canada.

10. Les comprimés à 120, 240 mg ne sont pas commercialisés au Canada.

donc être évité chez les patients qui, au départ, présentent un intervalle QT long ou qui reçoivent d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT²³. Le **disopyramide** ne s'utilise maintenant que rarement pour maintenir le rythme sinusal chez les patients atteints de FA d'origine vagale. Le **dofétilide** (non homologué au Canada) est efficace chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche est altérée, mais l'ajustement posologique doit se faire en milieu hospitalier et il cause des torsades de pointes chez environ 1 % des patients²⁴; il ne doit pas être utilisé chez les patients qui, au départ, présentent un intervalle QT long ni en concomitance avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT²³.

ABLATION PAR CATHÉTER – L'ablation par cathéter à radiofréquence permet de rétablir le rythme sinusal et serait supérieure aux antiarythmiques pour maintenir le rythme sinusal et atténuer les symptômes, la capacité d'effort et la qualité de vie. Les complications sont rares, mais elles peuvent être mortelles. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique et de fraction d'éjection réduite, l'ablation par cathéter réduit les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la mortalité²⁵.

PERTE PONDÉRALE

L'obésité est un facteur de risque de FA. Dans une étude à répartition aléatoire menée auprès de 150 patients atteints de FA symptomatique et dont l'IMC était > 27, un programme structuré de gestion du poids a diminué le nombre, la gravité et la durée des épisodes de FA comparativement aux conseils sur le mode de vie seulement²⁶. ■

1. CT January et coll. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2019; 140:e125.
2. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2019; March 12 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
3. SJ Connolly et coll. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139.
4. MR Patel et coll. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883.
5. CB Granger et coll. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981.
6. RP Giugliano et coll. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093.
7. L'étilate de dabigatran (Pradaxa) – un nouvel anticoagulant oral. *Lettre Médicale* 2010; 34:65.
8. MR Southworth et coll. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368:1272.

9. FDA. Pradaxa (dabigatran): drug safety communication – lower risk for stroke and death, but higher risk for GI bleeding compared to warfarin. Accessible à : www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm397179.htm. Consulté le 29 août, 2019.
10. Idarucizumab (Praxbind) – Un antidote pour le dabigatran. *Lettre Médicale* 2015; 39:115.
11. Rivaroxaban (Xarelto) – Un nouvel anticoagulant oral. *Lettre Médicale* 2011; 35:41.
12. Andexxa – Un antidote pour l'apixaban et le rivaroxaban. *Lettre Médicale* 2018; 42:51.
13. C Dias et coll. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose rivaroxaban in chronic hemodialysis. *Am J Nephrol* 2016; 43:229.
14. Apixaban (Eliquis) – Un nouvel anticoagulant oral pour la fibrillation auriculaire. *Lettre Médicale* 2013; 36:89.
15. X Wang et coll. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2016; 56:628.
16. Édoxaban (Savaysa) – Le quatrième nouvel anticoagulant oral. *Lettre Médicale* 2015; 39:1.
17. M Crowther et coll. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrating reversal of edoxaban-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa (PRT064445), a universal antidote for factor Xa (fXa) inhibitors. *Blood* 2014; 124:4269.
18. SJ Connolly et coll. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380:1326.
19. DR Holmes et coll. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:2614.
20. SM Al-Khatib et coll. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014; 160:760.
21. IC Van Gelder et coll. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362:1363.
22. Sécurité de la dronédarone (Multaq). *Lettre Médicale* 2012; 35:79.
23. RL Woosley et coll. QT drugs list. Accessible à : www.crediblemeds.org. Consulté le 29 août 2019.
24. JM Abraha et coll. Safety of oral dofetilide for rhythm control of atrial fibrillation and atrial flutter. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8:772.
25. GA Upadhyay et FJ Alenghat. Catheter ablation for atrial fibrillation in 2019. *JAMA* 2019; 322:686.
26. HS Abed et coll. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:2050.

The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn up to 52 Credits per Year for Free

Choose CME from The Medical Letter in the format that's right for you!

- ▶ **Issue-based CME** – Each activity is based on a single issue of *The Medical Letter*. Read the issue, answer 10 questions, and submit answers online. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Earn 2 credits/activity. Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Nonsubscribers: \$15/2 credits.
- ▶ **Comprehensive Activities** – Available online or in print to Medical Letter subscribers. Earn 26 credits immediately upon successful completion of the 130-question post-activity exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Our comprehensive activities allow you to learn at your own pace in the comfort of your home or office. Comprehensive activities are offered every January and July enabling you to earn up to 52 credits per year. \$79.50/activity.

ACCREDITATION INFORMATION:

ACCME: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians. The Medical Letter designates this enduring material for a maximum of 2 *AMA PRA Category 1 Credits™*. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. This CME activity was planned and produced in accordance with the ACCME Essentials and Policies.

ABIM MOC: Successful completion of this CME activity, which includes participation in the evaluation component, enables the participant to earn up to 2 MOC points in the American Board of Internal Medicine's (ABIM) Maintenance of Certification (MOC) program. Participants will earn MOC points equivalent to the amount of CME credits claimed for the activity. It is the CME activity provider's responsibility to submit participant completion information to ACCME for the purpose of granting ABIM MOC credit. Your participation information will be shared with ABIM through PARS.

AAFP: This Enduring Material activity, The Medical Letter Continuing Medical Education Program, has been reviewed and is acceptable for credit by the American Academy of Family Physicians. Term of approval begins 01/01/2019. Term of approval is for one year from this date. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. Participants who successfully complete this activity can claim 2 Prescribed credits.



AAPA: This program has been reviewed and is approved for a maximum of 52.00 AAPA Category 1 CME credits by the AAPA Review Panel. Approval is valid for one year from the issue date of 01/01/2019. Participants may submit the post-test at any time during that period. Each issue is approved for 2 AAPA Category 1 CME credits. This program was planned in accordance with AAPA CME Standards for Enduring Material Programs and for Commercial Support of Enduring Material Programs.



ACPE: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education. This exam is acceptable for 2.0 hour(s) of knowledge-based continuing education credit (0.2 CEU).



AOA: This activity, being ACCME (AMA) accredited, is acceptable for Category 2-B credit by the **American Osteopathic Association (AOA)**.

The **American Nurses Credentialing Center (ANCC)** and the **American Academy of Nurse Practitioners (AANP)** accept *AMA PRA Category 1 Credit™* from organizations accredited by the ACCME.

Physicians in Canada: Members of **The College of Family Physicians of Canada** are eligible to receive Mainpro-M1 credits (equivalent to AAFP Prescribed credits) as per our reciprocal agreement with the American Academy of Family Physicians.

PRINCIPAL FACULTY FOR THIS ACTIVITY

Mark Abramowicz, M.D., President – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
Jean-Marie Pflomm, Pharm.D., Editor in Chief – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
Brinda M. Shah, Pharm.D., Consulting Editor – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
F. Peter Swanson, M.D., Consulting Editor – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.

In addition to the Principal Faculty above, the following have also contributed to this activity:

Sandip Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Contributing Editor - The Medical Letter; has disclosed that he is on the Speaker's Bureau for Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Amgen.

MISSION:

The mission of The Medical Letter's Continuing Medical Education Program is to support the professional development of healthcare providers including physicians, nurse practitioners, pharmacists, and physician assistants by providing independent, unbiased drug information and prescribing recommendations that are free of industry influence. The program content includes current information and unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs, their mechanisms of action, clinical trials, dosage and administration, adverse effects, and drug interactions. The Medical Letter delivers educational content in the form of self-study material.

The expected outcome of the CME program is to increase the participant's ability to know, or apply knowledge into practice after assimilating, information presented in materials contained in *The Medical Letter*.

The Medical Letter will strive to continually improve the CME program through periodic assessment of the program and activities. The Medical Letter aims to be a leader in supporting the professional development of healthcare providers through Core Competencies by providing continuing medical education that is unbiased and free of industry influence. The Medical Letter does not sell advertising or receive any commercial support.

GOAL:

Through this program, The Medical Letter expects to provide the healthcare community with unbiased, reliable, and timely educational content that they will use to make independent and informed therapeutic choices in their practice.

LEARNING OBJECTIVES:

Activity participants will read and assimilate unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs and other treatment modalities. Activity participants will be able to select and prescribe, or confirm the appropriateness of the prescribed usage of, the drugs and other therapeutic modalities discussed in *The Medical Letter* with specific attention to clinical trials, pathophysiology, dosage and administration, drug metabolism and interactions, and patient management. Activity participants will make independent and informed therapeutic choices in their practice.

Upon completion of this activity, the participant will be able to:

1. Explain the current approach to the management of a patient with atrial fibrillation including anticoagulation, rate control, and rhythm control strategies.
2. Discuss the pharmacologic agents available for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation and compare them based on their efficacy, dosage and administration, drug interactions, and potential adverse effects.
3. Discuss the pharmacologic agents available for rate and rhythm control in patients with atrial fibrillation and compare them based on their efficacy, dosage and administration, drug interactions, and potential adverse effects.
4. Determine the most appropriate therapy given the clinical presentation of an individual patient with atrial fibrillation.

Privacy and Confidentiality: The Medical Letter guarantees our firm commitment to your privacy. We do not sell any of your information. Secure server software (SSL) is used for commerce transactions through VeriSign, Inc. No credit card information is stored.

IT Requirements: Windows 7/8/10, Mac OS X+; current versions of Microsoft IE/Edge, Mozilla Firefox, Google Chrome, Safari, or any other compatible web browser. High-speed connection.

Have any questions? Call us at 800-211-2769 or 914-235-0500 or e-mail us at: custserv@medicalletter.org

Questions on next page

The Medical Letter®

Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS PAGE

To earn credit, go to:
medicalletter.org/CMEstatus

Issue 1580 Questions

(Correspond to questions #41-50 in Comprehensive Activity #81, available January 2020)

Drugs for Atrial Fibrillation

- The decision to use an oral anticoagulant in patients with atrial fibrillation who do not have moderate-to-severe mitral stenosis or a mechanical valve is based on:
 - hepatic function
 - the CHA₂DS₂-VASc score
 - creatinine clearance
 - activated partial thromboplastin time
- Warfarin is recommended for patients with atrial fibrillation associated with:
 - left ventricular dysfunction
 - a bioprosthetic valve
 - a mechanical valve
 - a prior myocardial infarction
- In patients taking warfarin, maintaining the INR within the desired range is made difficult by:
 - the small number of labs that can measure it
 - diurnal variation
 - numerous drug and food interactions
 - the high cost of the drug
- A 62-year-old man with atrial fibrillation without moderate-to-severe mitral stenosis or a mechanical valve and a prior transient ischemic attack has moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) and a creatinine clearance of 100 mL/min. Which of the following non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) would be appropriate in this patient?
 - rivaroxaban
 - edoxaban
 - apixaban
 - warfarin is preferred over a NOAC in this patient
- The only NOAC that has been shown to be superior to warfarin in reducing the risk of ischemic stroke is:
 - dabigatran
 - rivaroxaban
 - apixaban
 - edoxaban
- Andexanet alfa (*Andexxa*) is FDA-approved to reverse the effect of:
 - dabigatran
 - rivaroxaban
 - edoxaban
 - all of the above
- In the ARISTOTLE trial, compared to patients taking warfarin, those taking apixaban had significantly lower rates of:
 - mortality
 - major bleeding
 - stroke or systemic embolism
 - all of the above
- Which of the following drugs would be the most appropriate choice for rate control in a 71-year-old woman with atrial fibrillation and asthma?
 - a beta blocker
 - a nondihydropyridine calcium channel blocker
 - a dihydropyridine calcium channel blocker
 - amiodarone
- The treatment of choice for urgent conversion of symptomatic unstable atrial fibrillation is:
 - IV magnesium sulfate
 - IV amiodarone
 - IV digoxin
 - DC cardioversion
- The most effective antiarrhythmic drug for maintenance of sinus rhythm is:
 - amiodarone
 - dronedarone
 - propafenone
 - sotalol

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-19-580-H01-P; Release: September 9, 2019, Expire: September 9, 2020
Comprehensive Activity 81: 0379-0000-20-081-H01-P; Release: January 2020, Expire: January 2021

PRÉSIDENT: Mark Abramowicz, M.D.; **VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION :** Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; **RÉDACTRICE EN CHEF :** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; **RÉDACTEURS ADJOINTS:** Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, MLS, Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; **RÉDACTEURS CONSULTATIFS:** Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D.; **RÉDACTRICE CANADIENNE:** Sandra R. Knowles, BScPhm; Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP, Sunnybrook Health Sciences Centre; **TRADUCTRICE:** Élise Parent, Déjà Vu Translation Services

COLLABORATEURS À LA RÉDACTION: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P., Virginia Commonwealth University; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jane P. Gagliardi, M.D., M.H.S., F.A.C.P., Duke University School of Medicine; David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Franco M. Muggia, M.D., New York University Medical Center; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M. F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weill Medical College of Cornell University

DIRECTRICE-RÉDACTRICE EN CHEF ET DIRECTRICE, CONTENU: Susie Wong; **ADJOINTE À LA RÉDACTION:** Karrie Ferrara

DIRECTRICE DE L'ORGANISATION ET DE LA GESTION DES COMMANDES: Cristine Romatowski; **VENTES DE LICENCES SUR SITE:** Elaine Reaney-Tomaselli **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **VICE-PRÉSIDENT ET ÉDITEUR:** Yosef Wissner-Levy

Fondée en 1959 par Arthur Kallet et Harold Aaron, M.D.

Droit d'auteur avertissement: *The Medical Letter* est une organisation à but non lucratif qui fournit des recommandations impartiales sur les médicaments aux professionnels de la santé. Le processus de rédaction utilisé pour ses publications est basé sur une révision de la littérature publiée et non publiée, surtout les études cliniques contrôlées, et les opinions de ses consultants. *The Medical Letter* ne vend pas de publicité ni ne reçoit aucun soutien commercial. Aucune partie de cette publication ne peut être ni reproduite ni transmise par quelque moyen que ce soit sans une permission écrite préalable. Les rédacteurs ne garantissent pas que toutes les informations contenues dans cette publication sont entièrement exactes et complètes. Ils n'assument aucune responsabilité en ce qui concerne des dommages-intérêts provenant d'une erreur, d'une inexactitude ou d'une omission.

Services d'abonnement

Adresse:
The Medical Letter, Inc.
145 Huguenot St. Ste. 312
New Rochelle, NY 10801-7537

Service à la clientèle:
Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500
Téléec.: 914-632-1733
Courriel: custserv@medicalletter.org
www.medicalletter.org

Permissions:
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:
permissions@medicalletter.org

Abonnements (É.-U.):
1 an - 159 \$; 2 ans - 298 \$;
3 ans - 398 \$. 65 \$ par année pour les étudiants, internes, résidents et associés aux É.-U. et au Canada. Réimpressions - 45 \$/article ou numéro

Questions sur la licence d'utilisation du site:
Courriel: SubQuote@medicalletter.org
Tél.: 800-211-2769
Tarif spécial pour les groupes d'abonnement.