

# Migotanie przedsionków — nowe leki, nowe nadzieje. Stan badań nad dronedaronem

## Atrial fibrillation — new drugs, new hopes. Dronedarone clinical studies

**Remigiusz Pęczak, Paweł Wacław Żochowski, Krzysztof J. Filipiak**

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

### STRESZCZENIE

Migotanie przedsionków jest najczęstszym rodzajem arytmii. Zwiększa ryzyko wystąpienia udaru niedokrwienego mózgu i niewydolności serca oraz znacząco obniża jakość życia. Jak wykazano, spośród stosowanych w połączeniu z terapią przeciwkrzepliwą leków antyarytmicznych amiodaron jest najbardziej efektywny w prewencji napadów migotania przedsionków i podtrzymywaniu rytmu zatokowego. Jego stosowanie jest jednak znacznie ograniczone ze względu na działania niepożądane. Dronedaron to nowy lek pod względem strukturalnym zbliżony do amiodaronu, ale pozbawiony toksycznego wpływu, przede wszystkim na tarczycę i tkankę płucną. W dotychczas przeprowadzonych badaniach dowiódł swojej skuteczności w prewencji nawrotów migotania przedsionków. Jest również pierwszym lekiem antyarytmicznym, dla którego wykazano zmniejszenie częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów i zmniejszenie częstości występowania udaru mózgu, a efekt ten wykraczał poza ochronne działanie stosowanej równocześnie terapii przeciwkrzepliwiej. Niniejszy artykuł zawiera analizę dotychczas przeprowadzonych badań nad dronedaronem i rozważania, czy u części pacjentów można go stosować jako lek pierwszego rzutu.

*Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (2), 93–100*

**Słowa kluczowe:** migotanie przedsionków, amiodaron, dronedaron, leki antyarytmiczne

### ABSTRACT

Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia, responsible for increased risk of heart failure and stroke as well as impairment of quality of life. Among many antiarrhythmic agents used in combination with anticoagulation and antiplatelet therapy, amiodaron have been proven to be most efficient in the prevention of atrial fibrillation recurrences and maintaining sinus rhythm, but its vastly limited by its adverse side effects. Dronedarone is a new antiarrhythmic drug resembling amiodarone, but with structural differences intended to reduce its side effects, especially thyroid and pulmonary toxicity. It has demonstrated efficacy in the treatment of arrhythmia in terms of prevention of AF recurrences. Furthermore, in contrast to amiodarone and all the other antiarrhythmic drugs, dronedarone has been shown to reduce the risk of stroke and cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. This paper

#### Adres do korespondencji:

lek. Paweł Wacław Żochowski  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Centralny Szpital Kliniczny  
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa  
e-mail: [pwz@o2.pl](mailto:pwz@o2.pl)

provides an analysis of available information concerning dronedarone, from its pharmacology to its clinical trial data and contemplates if it could be considered as a first-line agent in some patients.

*Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (2), 93–100*

**Key words:** atrial fibrillation, amiodarone, dronedarone, antiarrhythmic drugs

## WPROWADZENIE

Migotanie przedsionków jest najczęściej występującą arytmia, z którą w swojej codziennej praktyce muszą się zmagać nie tylko kardiolodzy, ale również lekarze innych specjalności. W Stanach Zjednoczonych dotyka 1% dorosłych. Jej częstość zwiększa się z wiekiem i w populacji powyżej 80. roku życia dotyczy aż 9% [1].

U pacjentów z tym schorzeniem obserwuje się zwiększoną częstość hospitalizacji i śmiertelność z powodu udaru niedokrwinnego mózgu oraz niewydolności serca [2, 3], zwłaszcza u chorych powyżej 65. roku życia, u których współwystępuje nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienności serca, cukrzyca, nadczynność tarczycy, wady zastawkowe, wszczepione sztuczne zastawki lub kardiomiopatia przerostowa.

Podstawą leczenia migotania przedsionków, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, są głównie farmakoterapia preparatami o działaniu antykoagulacyjnym i kontrola częstości rytmu komór serca [4]. Mimo że terapia taka znacznie obniża ryzyko udaru niedokrwinnego i innych powikłań, to dopiero przywrócenie i trwałe utrzymanie prawidłowego rytmu zatokowego wiąże się zarówno ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych, jak i z wyraźną poprawą jakości życia i tolerancji wysiłku. Niestety, stosowanie dostępnych na rynku leków antyarytmicznych jest bardzo ograniczone ze względu na ich działania niepożądane. Ryzyko groźnych arytmii komorowych w przypadku części preparatów lub toksycznych działań pozasercowych w przypadku innych jest większe niż korzyści płynące z ich długotrwałego przyjmowania. Poszukiwanie efektywnego i bezpiecznego leku, który mógłby na trwałe przywrócić i utrzymać rytm zatokowy, pozostaje więc od dawna istotnym celem w terapii chorych z migotaniem przedsionków.

Jak wykazano w badaniach, lekiem charakteryzującym się najwyższą skutecznością w utrzymaniu rytmu zatokowego po udanej kardiowersji w przebiegu migotania

przedsionków jest amiodaron [5]. Niestety, jego udokumentowany toksyczny wpływ — przede wszystkim na tarczycę, tkankę płucną i wątrobę [6–8] — wyklucza długoterminowe stosowanie u większości pacjentów. Nie odwróciło to jednak uwagi od amiodaronu, a wręcz przeciwnie — zaczęto poszukiwać bezpieczniejszej alternatywy. Leku, który będzie pozbawiony silnego toksycznego działania amiodaronu, ale utrzyma jego niezwykle pożądaną antyarytmiczny efekt terapeutyczny. Z tą myślą stworzono dronedaron.

## CHARAKTERYSTYKA LEKU

Idea, która przyświecała tworzeniu dronedaronu, wydaje się prosta. Celem było opracowanie leku zbliżonego strukturalnie do amiodaronu, o podobnym profilu farmakologicznym, z utrzymaniem jego korzystnego działania antyarytmicznego i jednocześnie eliminacją jego niebezpiecznych działań niepożądanych. By osiągnąć powyższe założenia, dokonano istotnej zmiany strukturalnej. Grupę jodową amiodaronu zastąpiono w dronedaronie grupą metyldwutlenku siarki [9].

W wyniku zmian powstała pochodna benzofuranu będąca wielokanałowym blokerem o właściwościach wszystkich czterech grup leków antyarytmicznych według Williama — zbliżona do amiodaronu, ale bez toksycznego wpływu na tarczycę, płuca i wątrobę oraz różnorodnych niekorzystnych efektów na kanały jonowe. Ponadto dronedaron różni się od prekursora lipofilnością, skróceniem okresu półtrwania do 48 godzin oraz zmniejszeniem akumulacji w tkankach [10]. Wykazuje działanie sympatykolytyczne, oddziałując zarówno na receptory  $\alpha$ , jak i  $\beta$  [11] (tab. 1).

Dronedaron dobrze się wchłania z przewodów pokarmowych, wiąże się prawie całkowicie z białkami osocza i charakteryzuje wysoką 70–94-procentową biodostępnością. Ulega biotransformacji w wątrobie i w większości jest wydalany z kałem.

Tabela 1. Różnice między amiodaronem i dronedaronem na poziomach molekularnym i farmakokinetycznym

Właściwości	Amiodaron	Dronedaron
Zawartość jodu (%)	37,3	(0)
Biodostępność (%)	20–55	70–94
Zwiążanie z białkami (%)	> 96	> 98
Metabolizm	Wątroba (CYP2C8 i CYP2C9)	Wątroba (CYP3A4)
Okres półtrwania w surowicy (dni)	58	1–2
Wydalenie	Wątroba i drogi żółciowe	Z kałem i moczem
Właściwości antyarytmiczne	Hamuje zewnętrzny potasowy, wewnętrzny sodowy i wapniowy typu L prąd jonowy	Hamuje zewnętrzny potasowy, wewnętrzny sodowy i wapniowy typu L prąd jonowy
	Blokuje receptory $\alpha$ i $\beta$	Blokuje receptory $\alpha$ i $\beta$
Działania niepożądane	Zwłóknienie płuc, złogi w rogówce, problemy z tarczycą, nadwrażliwość na światło oraz wzrost stężenia kreatyniny	Bóle brzucha, biegunka, wzrost stężenia kreatyniny
Interakcje:		
• warfaryna	Wzrost wartości INR	Brak wpływu na INR
• digoksyna	Wzrost stężenia digoksyny	Wzrost stężenia digoksyny
Odstęp QTc	Wydłużenie QTc	Wydłużenie QTc

CYP — cytochrom P450; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; QTc — skorygowany odstępn QT

## PIERWSZE BADANIA, UMIARKOWANY OPTYZMIZM

### Badanie DAFNE

Celem przeprowadzenia pierwszego randomizowanego badania DAFNE było określenie bezpieczeństwa stosowania i optymalnej dawki dronedaronu u pacjentów z migotaniem przedsionków. Wyniki okazały się bardzo obiecujące. U chorych przyjmujących lek w dawce 400 mg 2 razy na dobę, w porównaniu z placebo, wydłużył się średni czas do nawrotu migotania przedsionków z 5 do 60 dni (60 v. 5.3;  $p = 0,001$ ) [12]. Lek w tej dawce był dobrze tolerowany. Powodował wprawdzie wydłużenie odstępów PR (13,4 ms;  $p = 0,0031$ ) i QT (39 ms;  $p = 0,0024$ ), ale nie zaobserwowano działania proarytmicznego. Co ciekawe, okazało się, że podawanie większej dawki dronedaronu (600 i 800 mg 2 razy/d.) nie przekładało się wyraźnie na zwiększenie pożądanego efektu antyarytmicznego, a częściej dochodziło do występowania działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego. W badaniu DAFNE wykazano, że stosowanie dronedaronu w dawce 400 mg 2 razy na dobę wyraźnie wydłuża czas do nawrotu migotania przedsionków i charakteryzuje się lepszym niż w przypadku większych dawek profilem bezpieczeństwa.

### Badania EURIDIS/ADONIS

Celem dwóch dużych kontrolowanych wieloośrodkowych badań EURIDIS/ADONIS, przeprowadzonych me-

todą podwójnie ślepej próby, było określenie, czy dronedaron stosowany w dawce 400 mg 2 razy na dobę w celu utrzymania rytmu zatokowego po elektrycznej, farmakologicznej lub samoistnej kardiowersji wykazuje przewagę nad placebo. Połączona analiza obu badań wskazała na znaczącą wyższość dronedaronu. Średni czas do nawrotu migotania przedsionków w grupie przyjmujących ten lek pacjentów wyniósł 116 dni w porównaniu z 53 dniami w przypadku podawania placebo [13]. Ponadto pacjenci przyjmujący dronedaron w okresie 12 miesięcy mieli rzadsze nawroty migotania przedsionków w porównaniu z przyjmującymi placebo (64,1% v. 75,2%). Analiza *post hoc* ukazała dodatkowo zmniejszenie liczby hospitalizacji i zgonu w grupie leczonej dronedaronem (22,8 v. 30,9%). W trakcie próby zaobserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy w grupie osób przyjmujących dronedaron. Czy było to połączone z upośledzeniem funkcji nerek, miały wyjaśnić późniejsze badania.

### Badanie ERATO

Celem wieloośrodkowego badania ERATO było ustalenie efektywności dronedaronu w kontroli rytmu komorowego u pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków. W grupie przyjmującej dronedaron w dawce 2 razy 400 mg przez 6 miesięcy wykazano zwolnienie średniej częstości rytmu serca w porównaniu ze stosowaniem

placebo ( $n = 89$ ,  $11$  v.  $-0,7$  uderzenia/min) [14]. Średnią częstość rytmu serca mierzono 24 godziny na dobę za pomocą EKG metodą Holtera przez 14 dni. Efekt działa dronedaronu był jeszcze lepiej wyrażony, gdy podawano go w połączeniu ze standardowymi lekami stosowanymi w terapii kontroli rytmu serca:  $\beta$ -adrenolitykami ( $14,9$  uderzenia/min;  $p < 0,0001$ ), antagonistami wapnia ( $5,1$  uderzenia/min;  $p = 0,1$ ) i digoksyną ( $11,5$  uderzenia/min;  $p < 0,0001$ ). W grupie przyjmującej dronedaron dochodziło również do redukcji średniej częstości rytmu serca podczas wysiłku submaksymalnego ( $25,6$  v.  $2,9$  uderzenia/min;  $p < 0,0001$ ) i maksymalnego ( $27,4$  v.  $2,9$  uderzenia/min;  $p < 0,0001$ ). Podczas badania nie zaobserwowano ani proarytmicznego, ani toksycznego działania dronedaronu.

### DUŻA PRÓBA, „DUŻE” REZULTATY

Badanie ATHENA to wieloośrodkowe, kontrolowane badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby w celu oceny skuteczności dronedaronu w zapobieganiu hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zgonu u pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków. Badanie to objęło ponad 4600 osób z 37 krajów, stając się największym, jakie kiedykolwiek przeprowadzono, dotyczącym jednego leku przeciwoarytmicznego w migotaniu przedsionków [15].

Chorzy z grupy wysokiego ryzyka z napadowym lub przetrwałym migotaniem/trzepotaniem przedsionków w wywiadach zostali losowo przydzielili do grupy przyjmującej dronedaron w dawce 2 razy 400 mg na dobę bądź do grupy otrzymującej placebo. Złożony punkt końcowy objął hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgon z dowolnej przyczyny. W grupie przyjmującej dronedaron zaobserwowano 24-procentowe zmniejszenie ryzyka hospitalizacji oraz zgonu z dowolnej przyczyny w porównaniu z placebo (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]:  $0,69-0,84$ ;  $p < 0,001$ ). Nie zaobserwowano wprawdzie zmniejszenia liczby zgonów z dowolnej przyczyny (drugorzędowy punkt końcowy,  $5\%$  v.  $6\%$ ), ale u pacjentów z grupy przyjmującej dronedaron stwierdzono 29-procentowe ograniczenie liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (drugorzędowy punkt końcowy) i 26-procentowe zmniejszenie częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (drugorzędowy punkt końcowy).

U chorych z grupy leczonej dronedaronem częściej dochodziło do wystąpienia działań niepożądanych, takich jak bradykardia, wydłużenie odstępu QT czy objawów ze

strony układu pokarmowego. Ważny jest jednak fakt, że po raz kolejny nie zaobserwowano ani proarytmicznego, ani toksycznego działania dronedaronu.

W przeprowadzonej *post hoc* analizie badania ATHENA opisano bardzo ważną korzyść ze stosowania dronedaronu. Okazało się, że w grupie przyjmującej ten lek doszło do aż 34-procentowego obniżenia ryzyka udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków i obciążonych sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka w porównaniu ze stosowaniem placebo [16]. Obie grupy kontynuowały w czasie badania leczenie przeciwkrwotoczne bez modyfikacji.

W drugiej analizie *post hoc* wykazano dodatkowo 37-procentowe zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu migotania przedsionków i 14-procentowe zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych z wykluczeniem migotania przedsionków [17] (tab. 2).

### CZY JEST SIĘ CZEGO OBAWIAĆ?

W przeprowadzonym na Uniwersytecie w Lozannie randomizowanym badaniu starano się ustalić, czy opisywane wcześniej podwyższone stężenie kreatyniny w grupie chorych przyjmujących dronedaron wiąże się zaburzeniem przez niego czynności nerek. Przeprowadzonemu metodą podwójnej ślepej próby badaniu poddano 12 chorych. W grupie 6 chorych, którym podawano dronedaron, klirens kreatyniny był niższy w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo o 17,7%, a klirens amin katecholowych — o 17,0%, jednak klirens sinistryny i kwasu paraaminohipurowego (PAH, *paraaminohippuric acid*) oraz inne parametry nerkowe pozostawały bez zmian [18]. Analiza wyników pozwoliła ustalić, że dronedaron wprawdzie zmniejsza klirens kreatyniny, a co za tym idzie, może powodować wzrost jej stężenia w surowicy, ale nie wiąże się to z zaburzeniem czynności nerek, lecz wynika z hamowania aktywnego wydzielania kreatyniny.

### Badanie ANDROMEDA

Celem badania ANDROMEDA było ustalenie korzyści ze stosowania dronedaronu u osób z niedawno zdekompenowaną średnią i ciężką niewydolnością serca, niezależnie od występowania migotania przedsionków. Pacjenci zostali losowo przydzielili do grup przyjmującej dronedaron w dawce 2 razy 400 mg na dobę ( $n = 310$ ) lub placebo ( $n = 317$ ) [19]. Niestety, po 7 miesiącach badanie przerwało ze względu na niespodziewaną wyższą śmiertelność w grupie przyjmującej dronedaron ( $8,1\%$ ) w porównaniu

Tabela 2. Wyniki badań dotyczące skuteczności dronedaronu

Badanie	n	Okres obserwacji (miesiące)	Populacja	Wyniki
DAFNE	270	6	Nieutralone AF (przetrwale, samotne lub związane CHF)	Dronedaron w porównaniu z placebo wydłuża <b>czas do nawrotu AF</b> : 60 dni v. 5,3 dnia (p = 0,001); RRR = 55% [28; 72]
EURIDIS	615	12	Nieutralone AF	Dronedaron w porównaniu z placebo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• obniża ryzyko <b>nawrotu AF</b>: 67,1% v. 77,5%; HR = 0,78 [0,64; 0,96]; p = 0,01</li> <li>• obniża ryzyko <b>hospitalizacji lub zgonu</b>: 21,2% v. 32,0%; HR = 0,66 [0,47; 0,93]; p = 0,02</li> </ul>
ADONIS	625	12	Nieutralone AF	Dronedaron w porównaniu z placebo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• obniża ryzyko <b>nawrotu AF</b>: 61,1% v. 72,8%; HR = 0,73 [0,59; 0,89]; p = 0,002</li> <li>• nie obniża ryzyka hospitalizacji ani zgonu: HR = 0,8 [0,56; 1,14]; p = 0,22</li> </ul>
DIONYSOS	472	7	Nieutralone AF	Dronedaron w porównaniu z amiodaronem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększa ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego (nawrót AF lub przerwanie terapii wskutek nietolerancji leku): 75,1% v. 58,8%; p &lt; 0,0001</li> </ul>
ATHENA	4628	≥ 12	Nieutralone AF oraz dodatkowe czynniki ryzyka (wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca, udar lub TIA; średnica lewego przedsionka ≥ 50 mm)	Dronedaron w porównaniu z placebo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• obniża <b>ryzyko hospitalizacji lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych</b> (HR = 0,74 [0,67; 0,82]; p &lt; 0,001)</li> <li>• obniża ryzyko <b>hospitalizacji ogółem</b> (HR = 0,76 [0,69; 0,84]; p &lt; 0,001)</li> <li>• obniża ryzyko <b>hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych</b> (HR = 0,74 [0,67; 0,82]; p &lt; 0,001)</li> <li>• obniża ryzyko <b>hospitalizacji z powodu AF</b>: (HR = 0,63 [0,55; 0,72]; p &lt; 0,001)</li> <li>• nie wykazuje istotnego statystycznie wpływu na <b>śmiertelność ogółem</b> (HR = 0,84 [0,66; 1,08] p = 0,18) oraz na <b>śmiertelność z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe</b> (HR = 0,84 [0,47; 1,52]; p = 0,57)</li> </ul>
ERATO	174	6	Utrwalone AF	Dronedaron w porównaniu z placebo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotnie statystycznie <b>zmniejsza częstość rytmu serca</b>: -10,1 uderzenia/min v. -1,3 uderzenia/min; p &lt; 0,001</li> <li>• nie zwiększa ryzyka <b>zgonu</b> ani ryzyka <b>poważnych działań niepożądanych</b></li> </ul>

n — liczba pacjentów; AF (*atrial fibrillation*) — migotanie przedsionków; CHF (*congestive heart failure*) — przewlekła niewydolność serca; RRR (*relative risk reduction*) — względne zmniejszenie ryzyka; HR (*hazard ratio*) — hazard względny; TIA (*temporary ischaemic attack*) — napad przemijającego niedokrwienia mózgu

z grupą otrzymującą placebo (3,8%) i zwiększoną częstość hospitalizacji. Wyższa śmiertelność wiązała się przede wszystkim z pogorszeniem niewydolności serca (3,2 v. 0,6%). W badaniu tym wykazano, że zwiększona śmiertelność u pacjentów z ciężką niewydolnością serca może być związana z przyjmowaniem dronedaronu, jednak nie udało się ustalić dokładnie, w jakim mechanizmie miałyby to następować. Ponadto wątpliwości nasuwa fakt, że całkowita różnica w liczbie zgonów wynosiła tylko 13 w obu grupach, co może być dziełem przypadku.

W opublikowanej dodatkowej analizie *post hoc* badania ATHENA nie wykazano ani zaostrzenia niewydolności

serca, ani zwiększonej śmiertelności u pacjentów w III klasie niewydolności serca według *New York Heart Association* (NYHA) lub z frakcją wyrzutową poniżej 35%. Niezależnie od niepewności co do interpretacji wyników po badaniu ANDROMEDA dronedaron pozostaje przeciwwskazany u chorych z niewydolnością serca w III i IV klasie według NYHA.

### Badanie DIONYSOS

Badanie DIONYSOS to najnowsza, trwająca 7 miesięcy próba mająca na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dronedaronu (w dawce 2 razy

400 mg) i amiodaronu (600 mg przez 28 dni, potem 200 mg/d.) w utrzymaniu rytmu zatokowego u 504 pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków [20]. Złożony punkt końcowy, który objął nawrót migotania przedsionków lub przerwanie terapii z powodu nietolerancji leku albo braku efektu leczniczego, częściej wystąpił w grupie przyjmującej dronedaron (75,1 v. 58,8%;  $p < 0,0001$ ). Powodem jego osiągnięcia był przede wszystkim nawrót migotania przedsionków, wyższy w grupie leczonej dronedaronem (63,5% v. 42%, po kardiowersji 36,5 v. 24,3%) niż w leczonej amiodaronem, co świadczy o większej skuteczności tego ostatniego w utrzymaniu rytmu zatokowego. Z kolei do przerwania terapii z powodu nietolerancji leku lub braku efektu leczniczego w przypadku dronedaronu doszło rzadziej (10,4 v. 13,3%). Złożony punkt końcowy z zakresu bezpieczeństwa, który objął pojawienie się działań niepożądanych związanych z tarczycą, wątrobą, płucami, skórą, układami nerwowym i pokarmowym, wzrokiem, lub przerwanie terapii wskutek nietolerancji leku wystąpiły odpowiednio u 39,3% badanych i 44,5% badanych przyjmujących dronedaron oraz amiodaron po 12 miesiącach leczenia. Bardzo ważny jest fakt, że powodem osiągnięcia złożonego punktu końcowego z zakresu bezpieczeństwa w przypadku dronedaronu było przede wszystkim wystąpienie niegroźnych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (12,9 v. 5,1%), a rzadziej — ze strony tarczycy (0,8 v. 5,9%), neurologicznych (1,2 v. 6,7%) czy wzroku (0,8 v. 1,2%). Ponadto dronedaron w porównaniu z amiodaronem rzadziej powodował zwolnienie częstości rytmu serca (19,0 v. 29,5%) i wydłużenie odstępu QT (10,9% v. 20,5%). W badaniu w żadnej z grup nie zaobserwowano działań niepożądanych ze strony układu oddechowego. Wnioski z próby DIONYSOS wydają się jasne. Dronedaron był mniej skuteczny od amiodaronu w prewencji nawrotu migotania przedsionków, ale wykazał się lepszym profilem bezpieczeństwa.

Kompletną listę działań niepożądanych, które wystąpiły w poszczególnych badaniach, zawarto w tabeli 3.

### DRONEDARON I JEGO MIEJSCE W LECZNICTWIE

W walce z migotaniem przedsionków jest do dyspozycji ograniczona liczba farmaceutyków o profilu antyarytmicznym. Wynika to przede wszystkim z dość częstych działań niepożądanych tych leków. Dronedaron w świetle przedstawionych dotychczas badań nie powodował ani niebezpiecznego działania proarytmicznego, ani toksycz-

nego, znajdując się, jak się wydaje, w ścisłej czołówce leków antyarytmicznych. Czy zatem, biorąc pod uwagę jego słabsze działanie niż amiodaronu — co wynika bezpośrednio z niedawno opublikowanych wyników badania DIONYSOS — należy traktować go przede wszystkim jako słabszą, ale bezpieczniejszą alternatywę tego ostatniego? Taki pogląd na łamach kwietniowego numeru *Journal of the American College of Cardiology* zaprezentowali David Singh i wsp. [21]. Według tych autorów, ze względu na ograniczoną wiedzę dotyczącą długoterminowego bezpieczeństwa i niewykazaną przewagę nad pozostałymi dostępnymi lekami antyarytmicznymi, rola dronedaronu w terapii migotania przedsionków pozostaje dziś niejasna. U pacjentów z migotaniem przedsionków i/lub towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową czy niewydolnością serca w I i II klasie według NYHA zalecają dronedaron jako lek drugiego bądź trzeciego rzutu w przypadku niepowodzenia konwencjonalnego leczenia. Czy na pewno słusznie?

Co prawda, jak podkreślają David Singh i wsp. w cytowanym wyżej artykule, potrzebne są dalsze badania i długoterminowa ocena bezpieczeństwa, ale wnioski płynące z badania ATHENA wydają się jednoznaczne. Dronedaron w dawce 2 razy 400 mg na dobę jest dotychczas jedynym lekiem antyarytmicznym, w przypadku którego wykazano zmniejszenie częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów i zmniejszenie częstości występowania udaru mózgu (u chorych z migotaniem przedsionków i obciążonych sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka), a efekt ten wykraczał poza ochronne działanie równocześnie stosowanego leczenia przeciwkrzepliwego. Skoro więc w badaniu ATHENA wykazano protekcyjną rolę dronedaronu na układ sercowo-naczyniowy i tkankę mózgową u chorych z migotaniem przedsionków i w przeprowadzonych dotychczasowych obserwacjach klinicznych nie pojawiły się żadne doniesienia o niebezpiecznych działaniach niepożądanych leku, to może należy umieścić dronedaron jako lek pierwszego rzutu w tym schorzeniu?

Tak czyni Eric N. Prystowsky na łamach *Nature Reviews Cardiology* [22]. Uważa, że dotychczasowe badania i ich wyniki są wystarczające, aby zlecać dronedaron jako lek pierwszego rzutu u pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków i bez niewydolności serca lub niewydolnością serca w I i II klasie według NYHA. Podobnie w przypadku migotania przedsionków i towarzyszącego nadciśnienia tętniczego lub choroby wieńcowej.

Tabela 3. Wyniki badań dotyczące bezpieczeństwa stosowania dronedaronu

Badanie	n	Okres obserwacji (miesiące)	Populacja	Wyniki
DAFNE	270	6	Nieutralowane AF (przetrwale, samotne lub związane CHF)	W badaniu raportowano tylko działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Nie podano istotności statystycznej dla porównania grup. U pacjentów leczonych dronedaronem w dawce 400 mg 2 razy dziennie stwierdzono: <ul style="list-style-type: none"> <li>• żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane</li> <li>• drgawki</li> <li>• zmiany skórne</li> <li>• zakrzepicę</li> </ul>
EURIDIS	615	12	Nieutralowane AF	Zdarzenia <b>istotnie statystycznie częstsze</b> w grupie leczonej dronedaronem w porównaniu ze stosowaniem placebo — wzrost stężenia kreatyniny w osoczu Zdarzenia, <b>istotnie statystycznie rzadsze</b> w grupie leczonej dronedaronem niż w grupie przyjmującej placebo — nadczynność tarczycy
ADONIS	625	12	Nieutralowane AF	
DIONYSOS	472	7	Nieutralowane AF	Dronedaron w porównaniu z amiodaronem istotnie statystycznie obniża ryzyko wystąpienia <b>złożonego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa</b> (działania niepożądane związane z tarczycą, wątrobą, płucami, skórą układami nerwowym i pokarmowym, wzrokiem lub przerwaniu terapii w skutek nietolerancji leku): 39,3 v. 44,5%; p = 0,129
ATHENA	4628	≥ 12	Nieutralowane AF oraz dodatkowe czynniki ryzyka (wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca, udar lub TIA; średnica lewego przedsionka ≥ 50 mm)	Zdarzenia <b>istotnie statystycznie częstsze</b> w grupie leczonej dronedaronem w porównaniu z przyjmowaniem placebo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bradykardie</li> <li>• wydłużenie odcinka QT</li> <li>• żołądkowo-jelitowe działania niepożądane</li> <li>• biegunki</li> <li>• nudności</li> <li>• reakcje skórne ogółem</li> <li>• wysypka</li> <li>• wzrost stężenia kreatyniny w osoczu</li> </ul>
ERATO	174	6	Utrwalone AF	Zdarzenia <b>istotnie statystycznie częstsze</b> w grupie leczonej dronedaronem w porównaniu z podawaniem placebo — działania niepożądane związane z leczeniem ogółem

n — liczba pacjentów; AF (*atrial fibrillation*) — migotanie przedsionków; CHF (*congestive heart failure*) — przewlekła niewydolność serca; HR (*hazard ratio*) — hazard względny; TIA (*temporary ischaemic attack*) — napad przemijającego niedokrwienia mózgu

Jak zatem pogodzić istniejące obecnie w świecie kardiologicznym odmienne poglądy na temat miejsca dronedaronu w migotaniu przedsionków? Lek ten przecież jest już zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej. Jest wskazany u dorosłych pacjentów z przebyłym lub trwającym nieutralowanym migotaniem przedsionków, a dawka terapeutyczna wynosi 2 razy 400 mg na dobę.

Dla kogo jest ten lek? Na pewno nie dla pacjentów z niewydolnością serca w III i IV klasie według NYHA. Dla nich obecnie dronedaron nie jest żadną szansą. W przypadku pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków i niewydolnością serca w I i II klasie według NYHA,

chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym dronedaron wydaje się nowym, dobrym i bezpiecznym wyborem spośród arsenału leków do walki z najczęstszą na świecie arytmia. Czy jednak wobec dotychczas znanych wyników badań zasłużył już sobie na miano leku pierwszego rzutu? Dziś trudno z czystym sumieniem tę kwestię rozstrzygnąć. Jedno jest pewne, nie należy się obawiać zalecania dronedaronu i trzeba o nim pamiętać od początku podejmowania decyzji o zastosowaniu leczenia mającego na celu podtrzymanie rytmu zatokowego u pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków. Dalsze obserwacje kliniczne pokażą, czy spełnił pokładane w nim nadzieje.

## PIŚMIENNICTWO

1. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. i wsp. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–2375.
2. Wattigney W.A., Mensah G.A., Croft J.B. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980–1998. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 155: 819–826.
3. Wang T.J., Massaro J.M., Levy D. i wsp. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003; 290: 1049–1056.
4. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. i wsp. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1979–2030.
5. Lafuente-Lafuente C., Mouly S., Longas-Tejero M.A., Mahe I., Bergmann J.F. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 719–728.
6. Cohen-Lehman J., Dahl P., Danzi S., Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2010; 6: 34–41.
7. Orr C.F., Ahlskog J.E. Frequency, characteristics, and risk factors for amiodarone neurotoxicity. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 865–869.
8. Ernawati D.K., Stafford L., Hughes J.D. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 66: 82–87.
9. Zareba K.M. Dronedarone: a new anti-arrhythmic agent. *Drugs Today (Barc.)* 2006; 42: 75–86.
10. Dale K.M., White C.M. Dronedarone: an amiodarone analog for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. *Ann. Pharmacother.* 2007; 41: 599–605.
11. Manning A., Thisse V., Hodeige D. i wsp. SR 33589, a new amiodarone-like antiarrhythmic agent: electrophysiological effects in anesthetized dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 25: 252–261.
12. Touboul P., Brugada J., Capucci A., Crijns H.J., Edvardsson N., Hohnloser S.H. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1481–1487.
13. Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J.G.M. i wsp. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 987–999.
14. Davy J.-M., Herold M., Hoglund C. i wsp.; for the ERATO Study. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am. Heart J.* 2008; 156: 527.e1–527.e9.
15. Hohnloser S.H., Connolly S.J., Crijns H.J., Page R.L., Seiz W., Torp-Petersen C. Rationale and design of ATHENA: a Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedarone 400 mg BID for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death From any Cause in patiENts with Atrial fibrillation/atrial flutter. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008; 19: 69–73.
16. Connolly S.J., Crijns H.J., Torp-Pedersen C. i wsp. Analysis of stroke in ATHE-NA: a Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedarone 400 mg BID for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death From Any Cause in Patients With Atrial Fibrillation/Atrial Flutter. *Circulation* 2009; 120: 1174–1180.
17. Dronedarone (Multaq®) Reduced the Incidence and Duration of Hospitalization in Patients with Atrial Fibrillation. Press release. [http://en.sanofi-aventis.com/binaries/20081111\\_multaq\\_en\\_en\\_tcm28-22724.pdf](http://en.sanofi-aventis.com/binaries/20081111_multaq_en_en_tcm28-22724.pdf)
18. Tschuppert Y., Buclin T., Rothuizen L.E. i wsp. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 64: 785–791.
19. Køber L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J. i wsp. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2678–2687.
20. Le Heuzey J.-Y., De Ferrari G.M., Radzik D., Santini M., Zhu J., Davy J.-M. A Short-Term, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dronedarone versus Amiodarone in Patients with Persistent Atrial Fibrillation: The DIONYSOS Study. Published on-line: Apr 6 2010 1:25PM DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01764.
21. Singh D., Cingolani E., Diamond G.A., Kaul S. Dronedarone for atrial fibrillation: have we expanded the antiarrhythmic armamentarium? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 1569–1576.
22. Prystowsky E.N. Dronedarone and amiodarone — the safety versus efficacy debate. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010; 7: 5–6.