

Miejsce dronedaronu w leczeniu migotania przedsionków — krajobraz po badaniu PALLAS

Dronedaron in the treatment of atrial fibrillation
— the landscape after the PALLAS trial

Agnieszka Kapłon-Cieślicka, Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Dronedaron jest analogiem amiodaronu o zmodyfikowanych właściwościach farmakologicznych. W założeniu lek ten miał się charakteryzować korzystniejszym od amiodaronu profilem bezpieczeństwa. W badaniach klinicznych w populacji pacjentów z napadowym lub przetrwałym migotaniem przedsionków leczenie dronedaronem nie tylko skutecznie zapobiegało nawrotom arytmii, ale także — w badaniu ATHENA — wiązało się ze zmniejszeniem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstości hospitalizacji z powodu migotania przedsionków. W bezpośrednim porównaniu obu leków w grupie chorych z przetrwałym migotaniem przedsionków dronedaron okazał się wprawdzie mniej skuteczny w utrzymywaniu rytmu zatokowego, ale za to bezpieczniejszy niż amiodaron. Niepokojące wyniki badania ANDROMEDA ograniczyły stosowanie dronedaronu w populacji chorych z przewlekłą niewydolnością serca. W 2009 roku lek zarejestrowano do stosowania u pacjentów z napadowym i przetrwałym migotaniem przedsionków. Na początku 2011 roku ukazały się jednak pierwsze doniesienia dotyczące możliwej hepatotoksyczności leku, a w ciągu kilku kolejnych miesięcy ogłoszono częściowe wyniki przerwane nagle badania PALLAS, w którym stosowanie dronedaronu u pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków wiązało się ze wzrostem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Skoniło to Europejską Agencję Leków do zawężenia wskazań do stosowania dronedaronu, lek ten jednak pozostaje w dostępnym armamentarium farmakologicznym pod handlową nazwą Multaq®.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (1), 21–32

Słowa kluczowe: dronedaron, leki antyarytmiczne, migotanie przedsionków, przewlekła niewydolność serca

ABSTRACT

Dronedaron is an amiodarone analogue with modified pharmacological properties. The assumptions were that dronedaron would be superior to amiodarone in terms of safety profile. In clinical trials in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation, not only did dronedaron treatment prevent arrhythmia recurrence, but, in ATHENA study, it also reduced cardiovascular mortality as well as the incidence of hospitalizations due to atrial fibrillation. In a head-to-head trial conducted in patients with persistent atrial fibrillation dronedaron was found to be less efficient in sustaining sinus rhythm than amiodarone, but it also turned out to be

Adres do korespondencji: lek. Agnieszka Kapłon-Cieślicka
I Katedra i Klinika Kardiologii WUM
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: 22 599 29 58
e-mail: agnieszka.kaplon@gmail.com

safer. The frustrating results from the ANDROMEDA study limited the use of dronedarone to patients without overt heart failure. In 2009 dronedarone was registered for use in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. However, at the beginning of 2011, first reports of possible hepatotoxicity of the drug were published, and within the next few months results from the PALLAS study were announced. The PALLAS trial was prematurely stopped, because dronedarone treatment was associated with an increase in cardiovascular deaths in patients with chronic atrial fibrillation. These data prompted the European Medicines Agency to narrow the indications for dronedarone treatment, nevertheless the drug remains available under the brand name Multaq®.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (1), 21–32

Key words: dronedarone, antiarrhythmic agents, atrial fibrillation, chronic heart failure

WPROWADZENIE

Wraz z wydłużaniem się średniej długości życia częstość występowania migotania przedsionków stale się zwiększa. Mimo swojego pozornie łagodnego charakteru migotanie przedsionków niesie za sobą ryzyko groźnych powikłań, takich jak udar niedokrwieny mózgu czy kardiomiopatia tachyarytmiczna, a u wielu chorych powoduje istotne pogorszenie jakości życia. W przeciwieństwie do gwałtownego rozwoju różnych form prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków (obejmujących zarówno terapię przeciwzakrzepową, jak i techniki zabiegowe) armamentarium leków antyarytmicznych, dostępnych w Polsce, pozostawało przez długi czas ograniczone do propafenonu, sotalolu i amiodaronu. W 2009 roku w krajach Unii Europejskiej zarejestrowano nowy lek, będący analogiem amiodaronu — dronedaron. Po początkowym entuzjazmie związanym z obiecującymi wynikami badania ATHENA (*A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedarone for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from any Cause in Patients with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter*) przyszedł czas na ostrożną ocenę bezpieczeństwa stosowania leku w świetle danych z badania ANDROMEDA (*Antiarrhythmic Trial with Dronedarone in Moderate to Severe Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease*) i ogłoszonych w listopadzie 2011 roku wyników badania PALLAS (*Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study Using Dronedarone on Top of Standard Therapy*), a także pojedynczych doniesień dotyczących hepatotoksyczności dronedaronu.

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE DRONEDARONU — BUDOWA CHEMICZNA CZĄSTECZKI

Struktura cząsteczki dronedaronu została wyprowadzona z cząsteczki amiodaronu (ryc. 1), różni się jednak od niej kilkoma podstawnikami, w tym przede wszystkim:

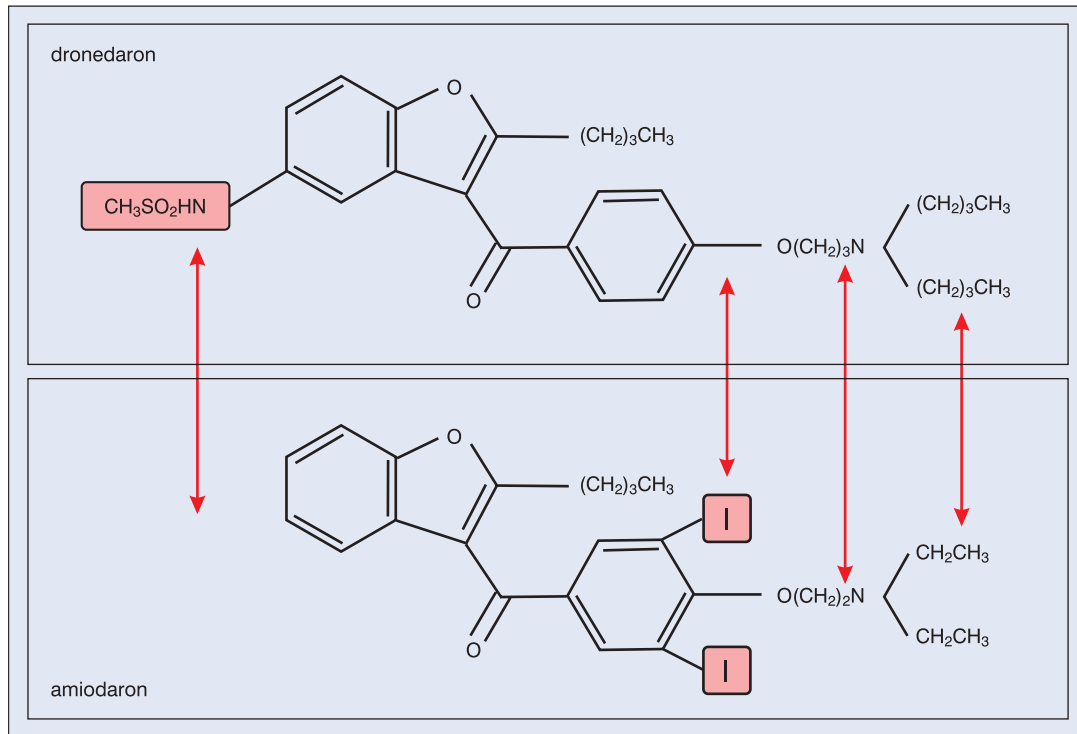
- brakiem podstawników jodowych, co zmniejsza ryzyko działań niepożądanych ze strony tarczycy;
- obecnością grupy metylsulfonamidowej, którą wprowadzono do struktury cząsteczki w celu zmniejszenia lipofilności leku, skrócenia jego okresu półtrwania w osoczu, ograniczenia akumulacji w tkankach i obniżenia ryzyka działań niepożądanych.

Modyfikacja struktury cząsteczki jest również przyczyną różnic farmakodynamicznych między amiodaronem a dronedaronem — leki te różnią się siłą oddziaływania na poszczególne kanały jonowe i receptory [1, 2].

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKODYNAMICZNE DRONEDARONU

Dronedaron jest zaliczany do III klasy leków antyarytmicznych w klasyfikacji według Vaughana Williama, chociaż — podobnie jak amiodaron — wykazuje właściwości farmakodynamiczne wszystkich czterech klas (tab. 1) [2]. Główny mechanizm działania dronedaronu jako leku antyarytmicznego klasy III polega na zablokowaniu kanałów potasowych I_{Kr} i I_{Ks} , co zmniejsza wpływ jonów potasu z komórki miokardium w 2. i 3. fazie potencjału czynnościowego, a przez to opóźnia repolaryzację, wydłużając czas trwania potencjału czynnościowego i okres refrakcji [3–5]. Wydłużenie okresu refrakcji przy niezmienionej szybkości przewodzenia powoduje wydłużenie fali pobudzenia krążącego, co skutkuje jej wygaszeniem (ryc. 2).

Wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego jest widoczne w elektrokardiogramie jako wydłużenie odstępu QT. Mimo wydłużenia czasu trwania potencjału czynnościowego stosowanie dronedaronu, w przeciwieństwie do stosowania klasycznych leków antyarytmicznych III klasy, takich jak sotalol, nie wiąże się ze zwiększoną częstością występowania potencjałów następczych wczesnych (EAD, *early after-depolarization*) [6, 7]. Mimo wydłu-



Rycina 1. Porównanie struktury cząsteczek dronedaronu i amiodaronu (źródło: [1])

żenia odstępu QT, ryzyko wystąpienia wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* w trakcie leczenia dronedaronem jest zatem stosunkowo niskie. Zmniejszenie częstości występowania EAD pod wpływem dronedaronu może wynikać z blokowania kanałów sodowych I_{Na} i wapniowych I_{CaL} [5, 6, 8]. Amiodaron, podobnie jak dronedaron, hamuje prądy sodowe, a także zmniejsza częstość EAD w modelach eksperymentalnych [5, 6, 8]. Dronedaron różni się jednak od amiodaronu siłą blokady kanałów sodowych, co może powodować dalsze obniżenie ryzyka wystąpienia *torsade de pointes* [8]. Jednocześnie jednak wpływ dronedaronu na kanały sodowe jest znacznie słabszy niż wpływ leków antyarytmicznych I klasy, dzięki czemu lek ten nie zmniejsza w istotnym stopniu amplitudy potencjału czynnościowego i szybkości przewodzenia, co — na drodze zwiększenia prawdopodobieństwa zawiązania się pętli *re-entry* pobudzenia krążącego — jest głównym mechanizmem proarytmicznego działania leków klasy I [6].

Poza zmniejszaniem częstości występowania EAD dronedaron cechują jeszcze dwie ważne właściwości, które go istotnie odróżniają od typowych leków klasy III i powodują, że w porównaniu z nimi lek ten wykazuje mniejszy potencjał proarytmiczny. Po pierwsze, w przeciwieństwie do sotalolu, dronedaron powoduje równomierne wydłużenie potencjału czynnościowego w warstwach podwsier-

dziejowej i podnasierdziowej mięśniówki komór, co zapobiega powstawaniu lokalnych bloków przewodzenia, usposabiających do powstawania pobudzeń krążących [5–7]. Oznacza to, że — w przeciwieństwie do sotalolu — dronedaron można prawdopodobnie bezpiecznie stosować u pacjentów z przerostem mięśnia lewej komory serca. Po drugie, stosowanie dronedaronu nie wiąże się z tak zwanym efektem *reverse use-dependence*, charakterystycznym dla leków antyarytmicznych klasy III [5, 9]. Efekt ten polega na tym, że wydłużenie potencjału czynnościowego pod wpływem działania leków klasy III jest odwrotnie proporcjonalne do częstości rytmu serca. Wydłużenie okresu refrakcji jest zatem najmniejsze przy szybkiej czynności serca, co sprawia, że leki tej klasy są stosunkowo bardziej skuteczne w zapobieganiu zaburzeniom rytmu niż w ich przerywaniu. Ponadto ta właściwość leków klasy III zwiększa ryzyko wystąpienia EAD, a w konsekwencji — częstoskurczów komorowych typu *torsade de pointes* przy wolnej czynności serca. Hipotetyczne zmniejszenie częstości występowania EAD i częstoskurczów typu *torsade de pointes* w trakcie leczenia dronedaronem wynika zatem, z jednej strony, z zapobiegania nadmiernemu wydłużeniu potencjału czynnościowego przy wolnej czynności serca, a z drugiej strony — z osłabienia skłonności do powstawania EAD na drodze blokowania kanałów jonowych.

Tabela 1. Mechanizm działania dronedaronu w odniesieniu do klasyfikacji według Vaughana Williamsa i prawdopodobne efekty kliniczne oddziaływania leku na poszczególne kanały jonowe i receptory (źródła: [2–8])

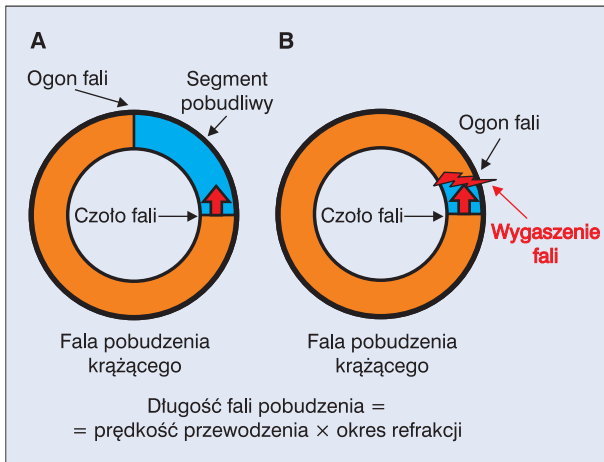
Klasa	Mechanizm działania definiujący klasę	Mechanizm działania dronedaronu	Efekty działania dronedaronu
I	Blokowanie kanałów sodowych	Blokowanie kanałów sodowych I_{Na}	Potencjalnie — stabilizacja błony komórkowej Zmniejszenie częstości EAD W przeciwieństwie do typowych leków klasy I — brak wpływu na amplitudę potencjału czynnościowego i szybkość przewodzenia (mniejsze ryzyko <i>re-entry</i>) Potencjalnie — działanie inotropowe ujemne
II	Właściwości sympatykolytyczne	Niekompetycyjne hamowanie receptorów β -adrenergicznych Zmniejszenie aktywności cykazy adenylowej i obniżenie stężenia cAMP Antagonizm względem receptorów α -adrenergicznych	Zmniejszenie automatyzmu węzła zatokowo-przedsionkowego Zwolnienie przewodzenia w węzle przedsionkowo-komorowym Potencjalnie — działanie inotropowe ujemne Obniżenie ciśnienia tętniczego Obniżenie ciśnienia tętniczego
III	Wydlużenie potencjału czynnościowego	Blokowanie kanałów potasowych: $I_{Kr} > I_{Ks} > I_{K1}$	Opóźnienie repolaryzacji → wydłużenie potencjału czynnościowego → wydłużenie okresu refrakcji → → przerwanie pętli <i>re-entry</i>
IV	Blokowanie kanałów wapniowych	Blokowanie kanałów I_{CaL}	Zmniejszenie automatyzmu węzła zatokowo-przedsionkowego Zwolnienie przewodzenia w węzle przedsionkowo-komorowym Zmniejszenie częstości EAD i DAD Potencjalnie — działanie inotropowe ujemne Obniżenie ciśnienia tętniczego
V	Inne mechanizmy działania	Blokowanie kanałów potasowych I_{K1} (znacznie słabsze niż kanałów I_{Kr} , I_{Ks}) Blokowanie kanałów potasowych I_{Kto} Blokowanie kanałów potasowych $I_{K(Ach)}$ w przedsionku i węzle przedsionkowo-komorowym. Zahamowanie wymiennika sodowo-wapniowego (NCX).	Niewielki wpływ na potencjał spoczynkowy obserwowany jedynie w badaniach <i>in vitro</i> w przypadku dużych stężeń dronedaronu Potencjalny wpływ na fazę 1. potencjału czynnościowego Potencjalna rola w leczeniu migotania przedsionków związanego ze zwiększonym napięciem układu przywspółczulnego. Potencjalnie — zmniejszenie częstości DAD

I_{Na} — kanał sodowy; EAD (*early after-depolarizations*) — depolaryzacje następcze wczesne; cAMP (*cyclic adenosine monophosphate*) — cykliczny adenozymonofosforan; I_{Kr} — szybko aktywujący się prostowniczy kanał potasowy; I_{Ks} — wolno aktywujący się prostowniczy kanał potasowy; I_{K1} — kanał potasowy; I_{CaL} — kanał wapniowy typu L; DAD (*delayed after-depolarizations*) — depolaryzacje następcze późne; I_{Kto} — szybki przejściowy kanał potasowy; $I_{K(Ach)}$ — kanał potasowy aktywowany acetylocholiną

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE DRONEDARONU

Po podaniu doustnym dronedaron wchłania się z przewodu pokarmowego w 70–94%. Jednak, ze względu na metabolizm „pierwszego przejścia”, bezwzględna dostępność biologiczna dronedaronu po podaniu doustnym w trakcie posiłku wynosi tylko około 15%. Pokarm kilkakrotnie zwiększa biodostępność dronedaronu, dlatego lek powinien być przyjmowany w trakcie posiłku. Dronedaron osiąga maksymalne stężenie we krwi po 3–6 godzinach od podania doustnego. W 99% wiąże się z białkami osocza (głównie albuminami). Lek podlega intensywnemu metabolizmowi z udziałem cytochromu P450, głównie izoenzy-

mu CYP3A4. Dlatego jednoczesne stosowanie dronedaronu i silnych inhibitorów (tj. ketokonazolu, itrakonazolu, klaritromycyny) lub silnych induktorów (barbituranów, karbamazepiny, rifampicyny, a spośród produktów zielarskich — dziurawca zwyczajnego) izoenzyemu CYP3A4 jest przeciwwskazane. Jednocześnie dronedaron jest umiarkowanie silnym inhibitorem izoenzyemu CYP3A4 i słabym inhibitorem izoenzyemu CYP2D6, dlatego jego stosowanie może powodować zwiększenie osoczowych stężeń substratów tych izoenzymów (np. simwastatyny, atorwastatyny, takrolimusu) i związany z tym wzrost ryzyka działań niepożądanych. Szczególnie ważna z klinicznego



Rycina 2. Schemat przedstawiający mechanizm działania dronedaronu i innych leków antyarytmicznych klasy III: **A.** Powstawanie i podtrzymywanie fali pobudzenia krążącego (pętli re-ENTRY); **B.** Wydłużenie okresu refrakcji pod wpływem dronedaronu powoduje wydłużenie fali pobudzenia krążącego (ze skróceniem segmentu pobudliwego), a w konsekwencji — wygaszenie fali pobudzenia

punktu widzenia jest kwestia jednoczesnego stosowania dronedaronu z beta-adrenolitykami bądź niedihydropirydynowymi antagonistami wapnia (werapamilem lub diltiazemem), ponieważ interakcje między tymi lekami mają charakter zarówno farmakodynamiczny (wpływ na węzeł zatokowo-przedsionkowy i węzeł przedsionkowo-komorowy), jak i farmakokinetyczny (na poziomie cytochromu P450). Łączna terapia dronedaronem i antagonistami wapnia, które są jednocześnie substratami i inhibitorami izoenzymu CYP3A4, powoduje około 1,5-krotny wzrost osoczowych stężeń zarówno dronedaronu, jak i antagonistów wapnia. Z kolei jednoczesne podawanie dronedaronu i metoprololu, który jest substratem izoenzymu CYP2D6, 1,6-krotnie zwiększa stężenie metoprololu we krwi [10, 11].

Dronedaron jest również inhibitorem glikoproteiny P, a jego jednoczesne stosowanie z digoksyną powoduje 2,5-krotny wzrost stężenia digoksyny we krwi, co zwiększa ryzyko przenarparstnicowania. Terapia skojarzona tymi dwoma lekami niesie za sobą również ryzyko interakcji o charakterze farmakodynamicznym (wpływ na węzeł zatokowo-komorowy) [10, 12]. Jednoczesne leczenie dronedaronem i dabigatranem, który jest substratem glikoproteiny P, wiąże się z niemal 2-krotnym zwiększeniem stężenia dabigatranu w surowicy. W pierwszych badaniach nie wykazano istotnego wpływu leczenia dronedaronem na międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*) u pacjentów otrzymujących warfarynę [10]. Jednak dane z badania PALLAS, a także pojedyncze doniesienia i opisy przypadków, wska-

zują na możliwy wpływ terapii dronedaronem na wartość INR [13, 14].

Po podaniu dronedaronu 84% dawki jest wydalane z żółcią. Z uwagi na mniejszą lipofilność okres półtrwania dronedaronu jest dużo krótszy niż amiodaronu i wynosi 20–30 godzin. Stan stacjonarny jest osiągnięty w ciągu 4–8 dni leczenia [10].

W badaniach klinicznych I fazy po rozpoczęciu terapii dronedaronem obserwowano wzrost osoczowego stężenia kreatyniny o 10–15% w ciągu pierwszego tygodnia leczenia — po tym czasie stężenie kreatyniny osiągało *plateau*. Odstawienie dronedaronu powoduje powrót stężenia kreatyniny do wartości wyjściowych. Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi wynika z zahamowania jej wydalenia cewkowego przez dronedaron, a zatem nie jest równoznaczne ze spadkiem współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*). Na podstawie pomiarów klirensu inuliny udowodniono, że stosowanie dronedaronu nie powoduje zmniejszenia GFR. Dlatego zaleca się oznaczenie stężenia kreatyniny po 7 dniach od rozpoczęcia terapii dronedaronem i przyjęcie uzyskanego wyniku za nową wartość wyjściową [2, 10, 15].

EFEKTY STOSOWANIA DRONEDARONU W BADANIACH KLINICZNYCH

Przegląd najważniejszych badań klinicznych z zastosowaniem dronedaronu przedstawiono w tabeli 2.

W pierwszych próbach klinicznych — DAFNE (*Dronedaron Atrial Fibrillation Study After Electrical Cardioversion*), EURIDIS (*European Trial In Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedaron for the Maintenance of Sinus Rhythm*) i ADONIS (*American-Australian-African Trial with Dronedaron In Atrial Fibrillation or Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm*) — udowodniono skuteczność leczenia dronedaronem w porównaniu ze stosowaniem placebo w utrzymaniu rytmu zatokowego u pacjentów z napadowym lub przetrwałym migotaniem lub trzepotaniem przedsionków po skutecznej kardiowersji elektrycznej lub farmakologicznej bądź też po spontanicznej konwersji do rytmu zatokowego [16, 17]. W badaniach tych stosowanie dronedaronu w dawce 400 mg 2 razy na dobę znacząco wydłużało czas do pierwszego nawrotu arytmii — w łącznej analizie wyników dwóch bliźniaczych badań (europejskiego badania EURIDIS i amerykańsko-australijско-afrykańskiego badania ADONIS) z 53 dni w grupie przyjmującej placebo do 116 dni w grupie leczonej dronedaronem. Po 12 miesiącach obserwacji leczenie dronedaronem powodowało 25-procentową redukcję ryzyka wy-

Tabela 2. Przegląd najważniejszych badań klinicznych z zastosowaniem dronedaronu

Nazwa badania (rok badania)	Liczba pacjentów i średni okres obserwacji	Badana populacja, kryteria włączenia	Interwencja (dawka dobową)	Pierwotny punkt końcowy	Wyniki
DAFNE [16] (2003)	199 pacjentów; 6 miesięcy	Pacjenci po skutecznej kardiowersji przetrwałego AF	Placebo v. dronedaron (2 × 400 mg) v. dronedaron (2 × 600 mg) v. dronedaron (2 × 800 mg)	Czas do pierwszego nawrotu AF	↑ czasu do nawrotu AF w grupie leczonej dronedaronem (2 × 400 mg) w porównaniu z przyjmującymi placebo (60 dni v. 5,3 dnia; p = 0,001)
EURIDIS/ADONIS [17] 2007	1237 pacjentów; 12 miesięcy	Pacjenci z napadowym lub przetrwałym AF lub AFI po konwersji do rytmu zatokowego	Placebo v. dronedaron (2 × 400 mg)	Czas do pierwszego nawrotu AF/AFI	↑ czasu do nawrotu AF/AFI w grupie leczonej dronedaronem w porównaniu z przyjmującymi placebo (116 v. 53 dni; p < 0,001); ↓ ryzyka nawrotu AF/AFI (HR 0,75; 95% CI 0,65–0,87; p < 0,001)
ERATO [18] (2008)	174 pacjentów; 6 miesięcy	Pacjenci z utrwalonym AF i średnią spoczynkową częstością rytmu komór > 80/min	Placebo v. dronedaron (2 × 400 mg)	Kontrola częstości rytmu komór	W grupie leczonej dronedaronem: • ↓ częstości rytmu komór średnio o 11,7/min w porównaniu z przyjmującymi placebo (p < 0,0001); • ↓ częstości rytmu komór średnio o 24,5/min w porównaniu z placebo w trakcie maksymalnego wysiłku fizycznego (p < 0,0001), bez istotnego wpływu na tolerancję wysiłku
ANDROMEDA [19] (2008)	627 pacjentów; 2 miesiące	Pacjenci z CHF (II–IV klasa wg NYHA) i LVEF ≤ 35%, z zaostrzeniem do III–IV klasy wg NYHA w ciągu ostatniego miesiąca	Placebo v. dronedaron (2 × 400 mg)	Zgon lub hospitalizacja z powodu CHF	Przerwane przedwcześnie ↑ ryzyka zgonu w grupie leczonej dronedaronem (HR 2,13; 95% CI 1,07–4,25; p = 0,03) Brak istotnych różnic w zakresie częstości pierwotnego punktu końcowego (p = 0,12)
ATHENA [20, 21] (2009)	4628 pacjentów; 21 miesięcy	Pacjenci z napadowym lub przetrwałym AF, obciążeni dodatkowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego	Placebo v. dronedaron (2 × 400 mg)	Zgon lub pierwsza hospitalizacja z powodu CVD	W grupie leczonej dronedaronem: • ↓ ryzyka pierwotnego punktu końcowego (HR 0,76; 95% CI 0,69–0,84; p < 0,001) • brak różnic w zakresie śmiertelności ogólnej • ↓ śmiertelności z powodu CVD (HR 0,71; 95% CI 0,51–0,98; p = 0,03) • ↓ śmiertelności z powodu zaburzeń rytmu (HR 0,55; 95% CI 0,34–0,88; p = 0,01) • ↓ ryzyka hospitalizacji z powodu CVD (HR 0,74; 95% CI 0,67–0,82; p < 0,001) • ↓ ryzyka hospitalizacji z powodu AF (HR 0,63; 95% CI 0,55–0,72; p < 0,001) • ↓ ryzyka udaru mózgu (HR 0,66; 95% CI 0,46–0,96; p = 0,027)
DIONYSOS [22] (2010)	504 pacjentów; 7 miesięcy	Pacjenci z przetrwałym AF przed planowaną kardiowersją elektryczną	Amiodaron (600 mg przez 28 dni, następnie 200 mg) v. dronedaron (2 × 400 mg)	Nawrót AF lub przedczesne przerwanie leczenia z powodu nietolerancji leku lub nieskuteczności terapii	W grupie leczonej dronedaronem: • ↑ ryzyka pierwotnego punktu końcowego (HR 1,59; 95% CI 1,28–1,98; p < 0,0001) • brak istotnych różnic w zakresie częstości działań niepożądanych ogółem • ↓ ryzyka działań niepożądanych, wyłączając niegroźne działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (HR 0,61; 95% CI 0,44–0,84; p = 0,002)

PALLAS [13] (2011)	3236 pacjentów; 3,5 miesiąca	Pacjenci z utrwalonym AF lub AFI, obciążeni dodatkowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego	Placebo v. dronedaron (2 x 400 mg)	1. Zgon z przyczyn CVD, zawał serca, udar mózgu lub zatorowość obwodowa 2. Zgon lub hospitalizacja z powodu CVD	Przedwcześnie wstrzymana rekrutacja W grupie leczonej dronedaronem: <ul style="list-style-type: none"> • ↑ ryzyka 1. pierwotnego punktu końcowego (HR 2,29; 95% CI 1,34–3,94; p = 0,002) • ↑ ryzyka 2. pierwotnego punktu końcowego (HR 1,95; 95% CI 1,45–2,62; p < 0,001) • ↑ śmiertelności ogólnej (HR 1,94; 95% CI 0,99–3,79; p = 0,049) • ↑ śmiertelności z przyczyn CVD (HR 2,11; 95% CI 1,00–4,49; p = 0,046) • ↑ śmiertelności z powodu zaburzeń rytmu (HR 3,26; 95% CI 1,06–10,00; p = 0,03) • ↑ ryzyka udaru mózgu (HR 2,32; 95% CI 1,11–4,88; p = 0,02) • ↑ ryzyka hospitalizacji z powodu CVD (HR 1,97; 95% CI 1,44–2,70; p < 0,001) • ↑ ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR 1,81; 95% CI 1,10–2,99; p = 0,02) • ↑ ryzyka działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (13,1% v. 5,0%; p < 0,001)
-----------------------	---------------------------------	--	------------------------------------	--	---

AF (atrial fibrillation) — migotanie przedsionków; AFI (atrial flutter) — trzepotanie przedsionków; HR (hazard ratio) — ryzyko względne; CI (confidence interval) — przedział ufności; CHF (chronic heart failure) — przewlekła niewydolność serca; NYHA — New York Heart Association; LVEF (left ventricular ejection fraction) — frakcja wyrzutowa lewej komory; CVD (cardiovascular disease) — choroba układu sercowo-naczyniowego

stąpienia pierwszego nawrotu migotania lub trzepotania przedsionków (64-proc. nawrotowość w grupie leczonej dronedaronem v. 75-proc. w grupie przyjmującej placebo). Do badań DAFNE, EURIDIS i ADONIS włączano chorych z migotaniem przedsionków o różnej etiologii — w przebiegu nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, wad zastawkowych (z wyjątkiem wad istotnych hemodynamicznie), a także przewlekłej niewydolności serca z wyłączeniem pacjentów z objawami w III i IV klasie według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA). W tej populacji chorych częstość działań niepożądanych związanych z leczeniem dronedaronem była porównywalna do częstości w grupie otrzymującej placebo.

Dysponujemy danymi z jednego tylko badania klinicznego DIONYSOS (*Efficacy and Safety of Dronedaron Versus Amiodaron for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation*), w którym dokonano bezpośredniego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, porównania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dronedaronem i amiodaronem [22]. Badanie DIONYSOS przeprowadzono w grupie 504 pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków przed planowaną kardiowersją elektryczną, których poddano randomizacji do trwającej średnio 7 miesięcy terapii amiodaronem lub dronedaronem. Pierwotny złożony punkt końcowy obejmował nawrót migotania przedsionków (w tym niepowodzenie kardiowersji elektrycznej na początku badania oraz brak spontanicznej konwersji do rytmu zatokowego po włączeniu leczenia u chorych, u których ostatecznie zrezygnowano z kardiowersji elektrycznej) lub przedwczesne zakończenie terapii z powodu działań niepożądanych lub braku efektu terapeutycznego. W porównaniu z pacjentami leczonymi amiodaronem ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego u chorych otrzymujących dronedaron było istotnie wyższe (75,1% v. 58,8%), co wynikało z większej częstości składowej złożonego punktu końcowego, obejmującej nawroty migotania przedsionków ogółem (63,5% v. 42,0%). W grupie leczonej dronedaronem rzadziej dochodziło do spontanicznego powrotu rytmu zatokowego po włączeniu leczenia (11,7% v. 32,6%), a u chorych, u których wyjściowo udało się przywrócić rytm zatokowy, częściej występował nawrót migotania przedsionków (36,5% v. 24,3%). Natomiast prawdopodobieństwo konwersji do rytmu zatokowego w wyniku kardiowersji elektrycznej było podobne w obu grupach (83,0% w grupie leczonej dronedaronem i 85,6% w grupie leczonej amiodaronem). Do przedwczesnego przerwania terapii (głównie z powodu nietolerancji leku) nieznacznie czę-

ściej dochodziło w grupie leczonej amiodaronem (13,3% v. 10,4%). Częstość występowania działań niepożądanych ogółem (obejmujących działania niepożądane ze strony tarczycy, wątroby, płuc, układu nerwowego, oczu, skóry i przewodu pokarmowego) była porównywalna w obu grupach, co wynikało głównie z większej liczby działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w grupie leczonej dronedaronem. Po wyłączeniu niegroźnych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (głównie biegunki) częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych dronedaronem okazała się istotnie niższa. W porównaniu z terapią dronedaronem stosowanie amiodaronu niemal 2-krotnie częściej prowadziło do wydłużenia odstępu QT do ponad 500 milisekund (20,5% v. 10,9%; $p = 0,0033$). W grupie leczonej dronedaronem odnotowano 2 zgony w porównaniu z 5 zgonami w grupie leczonej amiodaronem (nieistotne statystycznie). W grupie leczonej amiodaronem 3-krotnie częściej obserwowano przypadki bradykardii, co potwierdzało wcześniejsze, hipotetyczne rozważania nad mniejszym potencjałem proarytmicznym dronedaronu niż amiodaronu.

Również w metaanalizie z Picciniego i wsp. z 2009 roku [23], będącej pośrednim porównaniem efektywności terapeutycznej i bezpieczeństwa obu leków, amiodaron okazał się skuteczniejszy od dronedaronu w prewencji nawrotu migotania przedsionków, przy istotnie mniejszej częstości działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w przypadku dronedaronu.

Jednak w odniesieniu do dronedaronu, w przeciwieństwie do amiodaronu, istnieją dowody korzystnego wpływu na rokowanie w starannie wyselekcjonowanej populacji pacjentów z napadowym lub przetrwałym migotaniem przedsionków z badania ATHENA [20]. Badanie ATHENA było pierwszym w arytmologii, w którym oceniano wpływ testowanego leku na twarde punkty końcowe — pierwotny punkt końcowy badania stanowiły hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgon z każdej przyczyny. Do badania włączono ponad 4600 pacjentów z napadowym lub przetrwałym migotaniem przedsionków, w wieku powyżej 75 lat lub w wieku powyżej 70 lat i obciążonych przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (tj. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przebyty udar niedokrwienny lub przemijający epizod niedokrwienny [TIA, *transient ischemic attack*], z frakcją wyrzutową lewej komory [LVEF, *left ventricular ejection fraction*] < 40% lub wymiarem lewego przedsionka > 50 mm). Po 21 miesiącach obserwacji w grupie leczonej dronedaronem stwierdzono 24-procentową redukcję ryzyka wy-

stąpienia pierwotnego punktu końcowego, 26-procentową redukcję ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i 37-procentową redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu migotania przedsionków. Nie udało się wprawdzie uzyskać zmniejszenia śmiertelności całkowitej, ale u pacjentów przyjmujących dronedaron obserwowano 29-procentową redukcję śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, wynikającą przede wszystkim z 45-procentowej redukcji śmiertelności z powodu zaburzeń rytmu. Co interesujące, w analizie *post hoc* stosowanie dronedaronu powodowało obniżenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu o 34%, co mogło być związane ze zmniejszeniem częstości nawrotów migotania przedsionków. Według tej koncepcji mniejszy sumaryczny „ładunek migotań przedsionków” (*atrial fibrillation burden*) przełożył się na niższe ryzyko zatorowania do ośrodkowego układu nerwowego [21].

Zatem, po ogłoszeniu wyników badania ATHENA w 2009 roku, przyjęto, że leczenie dronedaronem nie tylko skutecznie zapobiega nawrotowi migotania przedsionków u pacjentów z napadową lub przetrwałą formą tej arytmii (choć prawdopodobnie mniej skutecznie niż terapia amiodaronem), ale wywiera również korzystny wpływ na rokowanie w tej populacji chorych. Jednocześnie uznano dronedaron za lek znacznie bezpieczniejszy od amiodaronu. Znalazło to odzwierciedlenie w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2010 roku, dotyczących migotania przedsionków, w których stosowanie dronedaronu zalecano jako leczenie antyarytmiczne pierwszego rzutu zarówno u pacjentów bez strukturalnej choroby serca (obok propafenonu, flekainidu i sotalolu — klasa zaleceń I, poziom dowodu A), jak i u chorych z przerostem mięśnia lewej komory, chorobą wieńcową oraz przewlekłą wyrównaną niewydolnością serca w I i II klasie według NYHA — z wyłączeniem jedynie pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca w III i IV klasie według NYHA [24]. Co więcej, eksperci ESC zalecili leczenie dronedaronem w celu zmniejszenia częstości hospitalizacji u pacjentów z napadowym lub przetrwałym migotaniem przedsionków i współistniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (klasa zaleceń IIa, poziom dowodu B) [24].

Zastrzeżenia dotyczące stosowania dronedaronu u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca były pokłosiem niepokojących wyników badania ANDROMEDA [19]. Należy podkreślić, że kryterium włączenia do tego badania nie stanowiła obecność migotania przedsionków czy jakichkolwiek innych zaburzeń rytmu, ale przewlekła

niewydolność serca z LVEF poniżej 35% i przebyłym w ciągu ostatniego miesiąca zaostrzeniem objawów do III lub IV klasy niewydolności serca według NYHA. Badanie ANDROMEDA przerwano przedwcześnie z powodu obserwowanego w grupie leczonej dronedaronem 2-krotnego wzrostu śmiertelności ogólnej (8,1% w grupie leczonej dronedaronem *v.* 3,8% w grupie przyjmującej placebo), który wynikał przede wszystkim ze zwiększenia śmiertelności w przebiegu zaostrzenia niewydolności serca (3,2% *v.* 0,6%). Liczba zgonów związanych z zaburzeniami rytmu i nagłych zgonów sercowych nie różniła się istotnie między grupami. Warto przy tym zauważyć, że w analizie *post hoc* wyników badania ATHENA stosowanie dronedaronu nie prowadziło do wzrostu śmiertelności ogólnej ani zwiększenia częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca w podgrupie 209 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca w II i III klasie według NYHA oraz z LVEF mniejszą niż 40% [25]. W innym badaniu, przeprowadzonym w grupie ponad 100 pacjentów z LVEF poniżej 30% i objawami przewlekłej niewydolności serca w I i II klasie według NYHA, stosowanie dronedaronu przez 30 dni nie powodowało istotnego zmniejszenia LVEF ani upośledzenia wydolności wysiłkowej [26].

Odrębne zagadnienie stanowi kwestia kontroli rytmu komór u chorych z utrwalonym migotaniem przedsionków. W badaniach EURIDIS i ADONIS leczenie dronedaronem, w porównaniu ze stosowaniem placebo, wiązało się z istotnie wolniejszą czynnością rytmu komór w przypadku nawrotu migotania lub trzepotania przedsionków [17]. W badaniu ERATO (*Efficacy and Safety of Dronedaron for the Control of Ventricular Rate during Atrial Fibrillation*), przeprowadzonym w populacji 174 chorych z utrwalonym migotaniem przedsionków, leczenie dronedaronem istotnie zmniejszało częstość rytmu komór zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku, niezależnie od terapii innymi lekami zwalniającymi przewodnictwo w węzle przedsionkowo-komorowym [18]. W wytycznych ESC z 2010 roku wymieniono zatem dronedaron jako jeden z leków umożliwiających kontrolę rytmu komór (klasa zaleceń IIa, poziom dowodu B), choć — zgodnie z obowiązującymi wskazaniami rejestracyjnymi leku — nie zalecano jego stosowania w utrwalonym, a jedynie w napadowym lub przetrwałym migotaniu przedsionków [10, 24]. Z perspektywy obecnej wiedzy o dronedaronie można skrytykować pochoptność ekspertów ESC w dopuszczeniu tego leku w utrwalonym migotaniu przedsionków w 2010 roku na podstawie zaledwie jednego randomizowanego badania klinicznego, przeprowadzonego z udziałem 174 chorych.

Krytykę tę uprawnia dopiero znajomość ogłoszonych w 2011 roku częściowych wyników przerwane nagle badania PALLAS.

Celem badania PALLAS była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dronedaronem w porównaniu ze stosowaniem placebo u pacjentów w wieku ponad 65 lat, z utrwalonym migotaniem lub trzepotaniem przedsionków i przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (chorobą wieńcową, przebytym udarem mózgu lub TIA, przewlekłą niewydolnością serca w II lub III klasie według NYHA, LVEF < 40%, miażdżycą tętnic obwodowych lub współistnieniem nadciśnienia tętniczego i cukrzycy u chorych w wieku > 75 lat) [13]. W lipcu 2011 roku, po włączeniu niecałej 1/3 z planowanych ponad 10 000 pacjentów, wstrzymano rekrutację do badania ze względu na obserwowane w grupie leczonej dronedaronem zwiększenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. W listopadzie 2011 roku, w trakcie kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA, *American Heart Association*), ogłoszono pełne wyniki niedokończonego badania PALLAS. Leczenie dronedaronem powodowało: podwojenie prawdopodobieństwa wystąpienia pierwotnych złożonych punktów końcowych badania, wzrost ryzyka udaru mózgu, w tym udaru niedokrwiennego, zwiększenie częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym z powodu zaostrzeń niewydolności serca, oraz 2-krotny wzrost śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, prowadzący do granicznego statystycznie zwiększenia śmiertelności ogólnej ($p = 0,049$), a związany z około 3-krotnym wzrostem śmiertelności z powodu zaburzeń rytmu (13 zgonów w grupie leczonej dronedaronem *v.* 4 w grupie otrzymującej placebo, przy objęciu randomizacją odpowiednio 1619 i 1617 pacjentów). Fakt ten jest o tyle zaskakujący, że wyniki dotychczasowych badań, zarówno doświadczalnych, jak i klinicznych, wskazywały na potencjalnie najniższy spośród klasycznych leków antyarytmicznych potencjał proarytmiczny dronedaronu. Obserwowany w badaniu ANDROMEDA wzrost śmiertelności u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca wynikał z progresji jej objawów, bez istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa zgonu z powodu arytmii. Z kolei w badaniu ATHENA odnotowano zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu zaburzeń rytmu o niemal połowę. O ile zatem wzrost częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca pod wpływem terapii dronedaronem nie wydaje się specjalnie zaskakujący, o tyle nie spodziewano się zwiększenia ryzyka groźnych komorowych zaburzeń rytmu.

Tabela 3. Podsumowanie wyników badania PALLAS w zakresie głównych punktów końcowych (źródło: [13])

Punkt końcowy	Dronedaron 1619 pacjentów	Placebo 1617 pacjentów	Wynik HR, [95% CI], p
Zgon	25	13	1,94 [0,99–3,79] p = 0,049
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	21	10	2,11 [1,00–4,49] p = 0,046
Zgon z powodu zaburzeń rytmu	13	4	3,26 [1,06–10,0] p = 0,03
Udar mózgu	23	10	2,32 [1,11–4,88] p = 0,02
Zawał serca	3	2	1,54 [0,26–9,21] p = 0,63
Nieprzewidziana hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	113	59	1,97 [1,44–2,70] p < 0,001
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	43	24	1,81 [1,10–2,99] p = 0,02

HR (hazard ratio) — ryzyko względne; 95% CI (confidence interval) — 95-procentowy przedział ufności; p — poziom istotności statystycznej

W tabeli 3 przedstawiono pełne wyniki badania PALLAS w chwili jego przerwania.

Podjmując próbę wytłumaczenia tak diametralnych różnic w wynikach badań PALLAS i ATHENA, eksperci zwracają uwagę na charakterystykę wyjściową populacji obu badań. Podobnie jak w badaniu ANDROMEDA, pacjenci uczestniczący w badaniu PALLAS stanowili grupę obciążoną wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym niż populacja badania ATHENA. Chorzy biorący udział w badaniu PALLAS byli nieco starsi (średnio 75 v. 72 lata), a przewlekła niewydolność serca w II i III klasie według NYHA występowała u nich ponad 2,5 razy częściej niż u pacjentów w badaniu ATHENA (54% v. 21%). Warto jednak zaznaczyć, że w analizie podgrup badania PALLAS zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych związane ze stosowaniem dronedaronu obserwowano niezależnie od wartości LVEF (< 40% lub > 40%) czy klinicznego stopnia zaawansowania niewydolności serca (II klasa wg NYHA v. III klasa wg NYHA).

Możliwe, że w populacji pacjentów z napadowym bądź przetrwałym migotaniem przedsionków z badania ATHENA potencjalne niekorzystne efekty działania dronedaronu były równoważone przez korzyści z utrzymania rytmu zatokowego. Zmniejszenie ryzyka udaru mózgu w badaniu ATHENA mogło wynikać z zapobiegania epizodom migotania przedsionków. W badaniu PALLAS, w którym 84% pacjentów przyjmowało doustny antyko-

agulant, leczenie dronedaronem wiązało się ze skróceniem czasu terapeutycznego INR (TTR, *time in therapeutic range*) — w opinii autorów nie tłumaczy to jednak istotnego, 2-krotnego wzrostu ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego w grupie leczonej dronedaronem.

Zwiększenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu PALLAS autorzy próbują także tłumaczyć obserwowanym w grupie przyjmującej dronedaron wzrostem stężenia digoksyny o około 33% i możliwym toksycznym działaniem tego leku [13]. Digoksynę przyjmował co 3. chory w badaniach PALLAS i ANDROMEDA, a tylko co 7. w badaniu ATHENA [13, 19, 20]. Wydaje się jednak, że potencjalne szkodliwe działanie digoksyny u 1/3 chorych nie może być głównym czynnikiem, prowadzącym do wzrostu śmiertelności w całej badanej populacji.

Możliwe wreszcie, że tak przeciwstawne wyniki badań ATHENA i PALLAS są pochodną podstawowej różnicy między populacjami obu badań, jaką była postać migotania przedsionków. Założenie, zgodnie z którym traktowano tę chorobę jako swego rodzaju kontinuum, z progresją od formy napadowej do utrwalonej, może się okazać błędne. Tak rozbieżne wyniki dwóch dużych randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem tego samego leku sugerują, że napadowe i utrwalone migotanie przedsionków mogą nie stanowić jedynie mniej i bardziej zaawansowanej postaci tej samej choroby. Rozumowanie takie, z przedstawieniem

Tabela 4. Podsumowanie zasadniczych różnic między populacjami badania ATHENA oraz badania PALLAS, mogących mieć wpływ na najtwardszy punkt końcowy — śmiertelność całkowitą (źródła: [13, 20])

	Badanie ATHENA	Badanie PALLAS
Rodzaj migotania przedsionków Migotanie przedsionków Utrwalone migotanie przedsionków > 2 lat	Napadowe 0%	Utrwalone 69%
Charakterystyka populacji Średni wiek chorych Odsetek mężczyzn	72 lata 51%	75 lat 65%
Choroba wieńcowa Wywiad choroby wieńcowej	30%	41%
Niewydolność serca Wywiad niewydolności serca LVEF < 45% LVEF < 40%	20% 12% bd	69% bd 20%
Potencjalne interakcje lekowe Przyjmowanie digoksyny, której osoczowe stężenie wzrasta przy interakcji z dronedaronem	Co 7. badany	Co 3. badany
Średni czas ekspozycji na lek Średni czas trwania badania (miesiące)	21	4
Wynik — zgon w grupie leczonej dronedaronem wyrażony jako HR dla śmiertelności całkowitej	0,84	1,94

LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; bd — brak danych; HR (*hazard ratio*) — ryzyko względne

głównych różnic między populacjami badań ATHENA i PALLAS, podsumowano w tabeli 4.

ZALECENIA EUROPEJSKIEJ AGENCJI LEKÓW DOTYCZĄCE STOSOWANIA DRONEDARONU

W związku z alarmującymi danymi z badania PALLAS oraz pojedynczymi doniesieniami dotyczącymi możliwej hepatotoksyczności dronedaronu we wrześniu 2011 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) wydała dokument, w którym zaleca ograniczenie stosowania tego leku do populacji pacjentów z napadowym lub przetrwałym migotaniem przedsionków, u których wykonano skuteczną kardiowersję lub uzyskano spontaniczny powrót rytmu zatokowego [10]. Zgodnie z zaleceniami EMA nie należy włączać terapii dronedaronem w trakcie epizodu migotania przedsionków. Leczenie dronedaronem powinno być prowadzone przez specjalistę kardiologa i wdrażane dopiero po rozważeniu alternatywnych opcji leczenia antyarytmicznego. Nie jest zatem leczeniem I rzutu, jak sugerowano to w wytycznych ESC z września 2010 roku dotyczących migotania przedsionków, i zmiana wytycznych w tym zakresie jest spodziewana niebawem.

Ewentualnej zmiany z terapii amiodaronem na leczenie dronedaronem może dokonywać jedynie lekarz specjalista. Leku nie wolno stosować u pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków, przewlekłą niewydolnością serca lub dysfunkcją skurczową lewej komory. Należy rozważyć zakończenie terapii w przypadku nawrotu migotania przedsionków.

Ponadto, z uwagi na dwa zgłoszone przypadki ostrej niewydolności wątroby z koniecznością jej przeszczepienia, które wystąpiły po około 6 miesiącach stosowania dronedaronu, EMA zaleca regularne monitorowanie czynności wątroby u pacjentów otrzymujących dronedaron: przed rozpoczęciem leczenia, co miesiąc przez pierwszych 6 miesięcy terapii, w 9. i 12. miesiącu terapii, a następnie okresowo. Dodatkowo eksperci EMA zakazują stosowania dronedaronu u pacjentów z wywiadem uszkodzenia wątroby lub płuc po leczeniu amiodaronem. Podkreślają również rolę regularnej kontroli nie tylko wykładników funkcji wątroby, ale również czynności układu oddechowego (lek, podobnie jak amiodaron, może powodować włóknienie płuc) i rytmu serca (w przypadku pojawienia się epizodu, nawet bezobjawowego, migotania przedsionków — najlepiej lek odstawić) w trakcie leczenia dronedaronem [10].

PODSUMOWANIE

Nadzieje związane z dronedaronem, który miał być lekiem bezpieczniejszym niż amiodaron, nie potwierdziły się. Wprawdzie, tak jak przewidywano, leczenie dronedaronem nie powoduje charakterystycznych dla amiodaronu działań niepożądanych ze strony tarczycy, ale — mimo odmiennej od amiodaronu farmakokinetyki i skrócenia okresu półtrwania w osoczu — może dochodzić do akumulacji dronedaronu w wątrobie i innych tkankach. Stosowanie dronedaronu w populacji chorych z zaawansowaną niewydolnością

serca (a zatem w grupie, w której częstość zarówno nadkomorowych, jak i komorowych zaburzeń rytmu jest największa i która mogłaby odnieść największe korzyści ze skutecznego i bezpiecznego leczenia antyarytmicznego) oraz w grupie pacjentów z utrwaloną migotaniem przedsionków poważnie obciąża rokowanie, zwiększając ryzyko zgonu. Ponadto w jedynym przeprowadzonym dotychczas badaniu *head-to-head* dronedaron okazał się mniej skuteczny niż amiodaron w utrzymywaniu rytmu zatokowego u pacjentów z napadowym lub przetrwałym migotaniem przedsionków. Zatem, wbrew wcześniejszym przewidywaniom, dronedaron nie zastąpi amiodaronu. Eksperci komentujący wyniki badania PALLAS podczas ostatniego kongresu AHA w Orlando zgadzają się jednak, że **dronedaron może być stosowany w grupie pacjentów z napadowym lub przetrwałym migotaniem przedsionków, z wyłączeniem pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, w tym zaawansowaną niewydolnością serca** [27]. Sugerują konieczność regularnych (np. w odstępach 6-miesięcznych) wizyt kontrolnych pacjentów leczonych dronedaronem w celu wykluczenia przejścia arytmii w formę utrwaloną oraz reewaluacji chorego pod kątem globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, zwłaszcza obecności objawów niewydolności serca. Wydaje się zatem, że — po rozważeniu innych możliwych strategii leczenia antyarytmicznego, przy ścisłym przestrzeganiu przeciwwskazań oraz regularnym monitorowaniu rytmu serca i LVEF, czynności wątroby i płuc, a także stężenia digoksyny we krwi (u pacjentów przyjmujących ten lek) — dronedaron może stanowić przydatną opcję terapeutyczną w prewencji nawrotu arytmii w wybranej grupie pacjentów z napadowym lub przetrwałym migotaniem przedsionków po konwersji do rytmu zatokowego. Nadal pozostaje opcją terapeutyczną do rozważenia u chorych, u których rozwinęła się poamiodaronowa dysfunkcja tarczycy.

PIŚMIENNICTWO

- Kathofer S., Thomas D., Karle C.A. The novel antiarrhythmic drug dronedarone: comparison with amiodarone. *Cardiovasc. Drug. Rev.* 2005; 23: 217–230.
- Patel C., Yan G.X., Kowey P.R. Dronedarone. *Circulation* 2009; 120: 636–644.
- Ridley J.M., Milnes J.T., Witchel H.J., Hancox J.C. High affinity HERG K channel blockade by the antiarrhythmic agent dronedarone: resistance to mutations of the S6 residues Y652 and F656. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 325: 883–891.
- Thomas D., Kathofer S., Zhang W. i wsp. Acute effects of dronedarone on both components of the cardiac delayed rectifier K current, HERG and KvLQT1/min K potassium channels. *Br. J. Pharmacol.* 2003; 140: 996–1002.
- Gautier P., Guillemare E., Marion A. i wsp. Electrophysiologic characterization of dronedarone in guinea pig ventricular cells. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003; 41: 191–202.
- Varro A., Takacs J., Nemeth M. i wsp. Electrophysiological effects of dronedarone (SR 33589), a noniodinated amiodarone derivative in the canine heart: comparison with amiodarone. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 133: 625–634.
- Moro S., Ferreiro M., Celestino D. i wsp. In vitro effects of acute amiodarone and dronedarone on epicardial, endocardial, and M cells of the canine ventricle. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2007; 12: 314–321.
- Lalevee N., Nargeot J., Barrere-Lemaire S. i wsp. Effects of amiodarone and dronedarone on voltage-dependent sodium current in human cardiomyocytes. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14: 885–890.
- Sun W., Sarma J.S., Singh B.N. Chronic and acute effects of dronedarone on the action potential of rabbit atrial muscle preparations: comparison with amiodarone. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2002; 39: 677–684.
- <http://www.ema.europa.eu>
- Damy T., Pousset F., Caplain H. i wsp. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between metoprolol and dronedarone in extensive and poor CYP2D6 metabolizers healthy subjects. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2004; 18: 113–123.
- Vallakati A., Chandra P.A., Pednekar M. i wsp. Dronedarone-induced digoxin toxicity: new drug, new interactions. *Am. J. Ther.* 2011; Apr 23 [artykuł dostępny on-line DOI: 10.1097/MJT.0b013e31821106c9].
- Connolly S.J., Camm A.J., Halperin J.L. i wsp. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2268–2276.
- Pogge E.K., Haber S.L. Elevated international normalized ratio associated with use of dronedarone and warfarin. *Ann. Pharmacother.* 2011; 45: e46.
- Dorian P. Clinical pharmacology of dronedarone: implications for the therapy of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2010; 15: 15S–18S.
- Touboul P., Brugada J., Capucci A. i wsp. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1481–1487.
- Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J. i wsp. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 987–999.
- Davy J.M., Herold M., Hoglund C. i wsp. 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.
- Kober 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.
- Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. i wsp. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 668–678.
- Connolly S.J., Crijns H.J., Torp-Pedersen C. i wsp. Analysis of stroke in 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/flutter. *Circulation* 2009; 120: 1174–1180.
- Le Heuzey J.Y., De Ferrari G.M., Radzik D. i wsp. 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. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2010; 21: 597–605.
- Piccini J.P., Hasselblad V., Peterson E.D. i wsp. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 1089–1095.
- Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. i wsp. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2369–2429.
- Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. i wsp. Dronedarone in patients with congestive heart failure: insights from ATHENA. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1717–1721.
- Levine T.B., Giles T., Radzik D., Ghali J.K. Effect of dronedarone on exercise capacity and cardiac function in patients with severe left ventricular dysfunction and compensated stable heart failure. *Cardiovasc. Drug Ther.* 2010; 24: 449–458.
- Nattel S. Dronedarone in atrial fibrillation—Jekyll and Hyde? *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2321–2322.