

Dronedaron i wernakalant w migotaniu przedsionków — nowe leki, nowe fakty, nowe wytyczne

Dronedaron and vernakalant in atrial fibrillation — new agents, new facts, new recommendations

Marcin Michalak, Anna Ścibisz, Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Migotanie przedsionków (AF) to najczęstsza utrwalona arytmia serca. Wiąże się ono ze zwiększeniem ryzyka zgonu, udaru mózgu, niewydolności serca i hospitalizacji. Podstawowe metody leczenia to przywrócenie i utrzymanie rytmu zatokowego (kontrola rytmu) oraz pozostawienie pacjenta z AF i zmniejszenie częstotliwości rytmu komór serca (kontrola częstotliwości). Obecnie stosowane leki antyarytmiczne wykazują wiele działań niepożądanych, w tym zwiększają ryzyko komorowej proarytmii, co jest prawdopodobnie przyczyną braku przewagi strategii kontroli rytmu nad kontrolą częstotliwości. Dronedaron opracowano, opierając się na cząsteczce amiodaronu. Usunięcie atomów jodu oraz zmniejszenie lipofilności cząsteczki macierzystej obniżyły ryzyko działań niepożądanych i poprawiły tolerancję leczenia, zmniejszyły jednak również jego skuteczność. Wernakalant — przedsionkowo-selektywny lek antyarytmiczny — cechuje się niskim ryzykiem proarytmii i wykazuje wysoką skuteczność w przywracaniu rytmu zatokowego (kardiowersji farmakologicznej). Dronedaron znalazł się po raz pierwszy w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących postępowania w AF, między innymi jako lek pierwszego wyboru w kontroli rytmu u pacjentów bez istotnej strukturalnej choroby serca.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (1), 17–24

Słowa kluczowe: leki antyarytmiczne, migotanie przedsionków, dronedaron, wernakalant

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia. Atrial fibrillation is connected with increased risk of death, stroke, heart failure and hospitalization. There are two major treatment approaches to AF i.e. restoration and maintenance of sinus rhythm (rhythm control) and leaving the patient with AF and decreasing ventricular rate (rate control). Currently used antiarrhythmic agents have many side effects including ventricular proarrhythmia, which is probably the main cause of the failure to demonstrate benefits of sinus rhythm maintenance. Dronedaron was designed on the basis of amiodarone molecule. Elimination of iodine atoms and decreasing lipophilic properties decreased its toxicity and improved tolerance of the treatment, but unfortunately decreased also antiarrhythmic efficacy in comparison to amiodarone. Vernakalant,

Adres do korespondencji:

lek. Marcin Michalak
I Katedra i Klinika Kardiologii WUM, SPCSK
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa
tel.: 22 599 19 51
faks: 22 599 19 50
e-mail: marcin.michalak@wum.edu.pl

an atrial-selective agent, characterises with low risk of proarrhythmia and is highly effective in sinus rhythm restoration (pharmacologic cardioversion). In the European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of AF dronedarone have been introduced, inter alia, as a first choice therapy in rhythm control strategy in patients without significant structural heart disease.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (1), 17–24

Key words: antiarrhythmics, atrial fibrillation, dronedarone, vernakalant

WPROWADZENIE

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) jest najczęściej występującym utrwalonym zaburzeniem rytmu serca. Szacuje się, że 1–2% populacji ogólnej cierpi na tę chorobę, a jej częstość zwiększa się z wiekiem tak, że u osób w wieku ponad 80 lat przewyższa 10% [1, 2]. Najważniejszą przyczyną AF jest choroba strukturalna serca, jednak u ponad 30% pacjentów nie udaje się ustalić żadnej uchwytnej przyczyny. Spektrum objawów AF jest bardzo zróżnicowane i zależy od wielu dodatkowych czynników — u pacjentów „zdrowych” arytmia może nie być w ogóle odczuwana (*silent AF*), natomiast u osób ze znacznie upośledzoną funkcją lewej komory lub dodatkową drogą przewodzenia może doprowadzić do zagrażających życiu zaburzeń hemodynamicznych. Wyłączenie czynności skurczowej przedsionków skutkuje zwolnieniem przepływu krwi w ich wnętrzu, szczególnie w obrębie uszek, co ułatwia powstawanie skrzepin i zagraża wystąpieniem udaru mózgu. Wydawać by się mogło, że utrzymanie rytmu zatokowego (SR, *sinus rhythm*) za pomocą kardiowersji elektrycznej i/lub leczenia antyarytmicznego będzie optymalnym sposobem postępowania w tej grupie chorych. Jednak wyniki licznych badań, takich jak na przykład *Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure (AF CHF)* [3] czy prowadzonego w ośrodku, w którym pracują autorzy niniejszego artykułu — *Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE)* [4], nie potwierdziły tej teorii, a kontrolę częstotliwości uznano za równorzędną wobec strategii kontroli rytmu. Brak korzyści z utrzymywania SR jest prawdopodobnie wynikiem działania proarytmicznego stosowanych w kontroli rytmu leków, co niweluje potencjalne korzyści płynące z tej metody. Opracowanie leków bezpieczniejszych, tj. o niższym potencjale proarytmicznym i mniejszej liczbie działań niepożądanych, a jednocześnie o silnych właściwościach antyarytmicznych, daje nadzieję na osiągnięcie maksymal-

nych korzyści z fizjologicznego rytmu, a tym samym — być może — weryfikację obecnych poglądów na korzyści z kardiowersji AF.

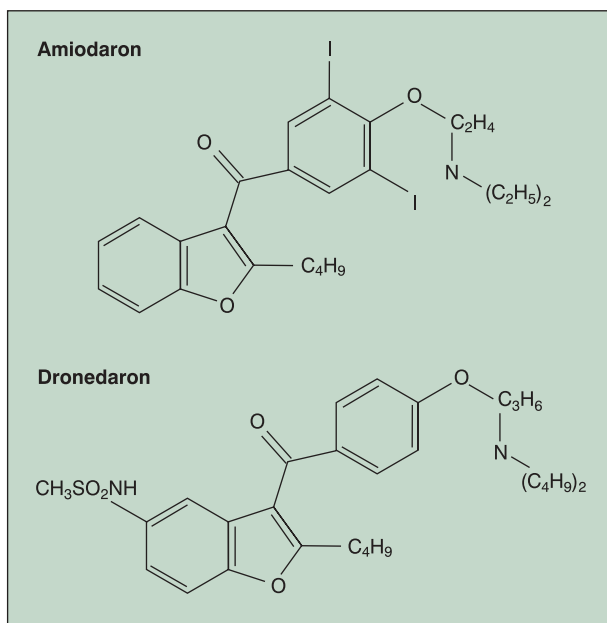
LEKI ANTYARYTMICZNE STOSOWANE OBECNIE W AF

Podstawą działania leków antyarytmicznych stosowanych w AF jest blokowanie kanałów sodowych (klasa I wg Vaughana Williama) lub potasowych (klasa III wg Vaughana Williama). „Czyści” antagoniści kanałów sodowych powodują osłabienie aktywności ektopowej związanej z wczesną i opóźnioną repolaryzacją, jednak większość leków z tej klasy wykazuje również aktywność wobec kanałów potasowych (efekt klasy III). Leki klasy III, blokując kanały potasowe, wyciszają pętlę re-entry poprzez wydłużenie okresu refrakcji. Niestety, wydłużenie tego okresu może również skutkować wystąpieniem arytmii typu *torsades de pointes* związanych z opóźnieniem fazy depolaryzacyjnej. Z kolei leki klasy I cechuje właściwość silnego zwalniania przewodzenia w obrębie niedokrwionego mięśnia sercowego, co zwiększa ryzyko arytmii komorowych i w związku z tym nie powinny być one stosowane w chorobie niedokrwiennej serca. Działania niepożądane pod postacią proarytmii są głównym czynnikiem ograniczającym stosowanie tych leków.

DRONEDARON

Cząsteczkę dronedaronu (Multaq[®], Sanofi-Aventis) opracowano na podstawie cząsteczki amiodaronu (ryc. 1), z założeniem utrzymania jego potencjału antyarytmicznego i bezpieczeństwa oraz eliminacji częstych działań niepożądanych, poprzez zmniejszenie właściwości lipofilnych oraz usunięcie atomów jodu. Podobnie do swojego poprzednika wykazuje on właściwości wszystkich 4 klas leków antyarytmicznych.

Dronedaron jest przeznaczony do stosowania doustnego. Jego biodostępność wynosi jedynie 15%, jednak



Rycina 1. Budowa chemiczna amiodaronu i dronedaronu

zwiększa się nawet 3-krotnie, jeśli lek zostanie przyjęty z pokarmem. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 1–4 godzinach i w ponad 98% łączy się z białkami osocza [5]. Stabilne stężenie w osoczu jest uzyskiwane po około 7 dniach przyjmowania leku w dawce 400 mg 2 razy dziennie. Jego okres półtrwania, dzięki ograniczeniu lipofilności, jest znacznie krótszy od okresu półtrwania amiodaronu i wynosi około 24 godziny. Dronedaron jest metabolizowany przez izoenzym 3A4 cytochromu P450 (CYP 3A4) oraz w niewielkim stopniu wydalany w postaci niezmienniczej z żółcią. Jego metabolit, N-debutyldronedaron, cechuje się znacznie słabszym działaniem niż dronedaron, niższe jest również jego stężenie w osoczu. Lek obniża klirens kreatyniny poprzez zablokowanie transportera organiczno-kationowego w nerkach oraz hamuje działanie glikoproteiny P, znanej również jako ABCB1 (*ATP binding cassette 1*), w jelitach i nerkach. Powyższe właściwości skutkują potencjalnymi interakcjami z innymi lekami, wśród których należy wymienić substancje metabolizowane przez CYP 3A4 (m.in. azole, antybiotyki makrolidowe, leki immunosupresyjne, leki przeciwdepresyjne, ale również niektóre statyny) oraz substancje usuwane przez transporter ABCB1, na przykład digoksynę lub antagonistów wapnia (werapamil).

Przydatność dronedaronu oceniano w wielu randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, których charakterystyczne akronimy zostały zapożyczone z mitologii greckiej

(tab. 1). W pierwszym z badań, którego wyniki opublikowano w 2003 roku, czyli *the Dronedaron Atrial Fibrillation study after Electrical Cardioversion* (DAFNE) [6], porównywano skuteczność 3 dawek dronedaronu względem placebo w utrzymaniu rytmu zatokowego po kardiowersji u pacjentów z przetrwałym AF (czas trwania od 72 h do 12 mies.). Do badania włączono 199 pacjentów w wieku 21–85 lat, u których udało się przywrócić SR, a następnie poddano ich randomizacji do grup przyjmujących odpowiednio 800 mg, 1200 mg lub 1600 mg dronedaronu na dobę (w 2 dawkach podzielonych) lub placebo. Po 6 miesiącach obserwacji stwierdzono wydłużenie czasu do powrotu AF w grupie leczonej dronedaronem w dobowej dawce 800 mg w okresie do 60 dni w porównaniu z 5,3 dnia w grupie przyjmującej placebo (względne obniżenie ryzyka [RRR, *relative risk reduction*] = 55%, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] = 28–72%; $p = 0,001$). Podobnego efektu nie zaobserwowano natomiast w odniesieniu do dwóch pozostałych dawek. Częstość spontanicznej konwersji AF do SR zależała od dawki leku i wynosiła odpowiednio 5,8%, 8,2% oraz 14,8% w porównaniu z 3,1% w grupie przyjmującej placebo. W badaniu nie obserwowano proarytmicznego działania dronedaronu, a wydłużenie odstępu QT odnotowano jedynie u 2 pacjentów przyjmujących lek w dawce 1600 mg. Dronedaron został przedwcześnie odstawiony, głównie z powodu nasilonych objawów ze strony układu pokarmowego, u 22,6% pacjentów przyjmujących dawkę 1600 mg i jedynie u 3,9% pacjentów otrzymujących dawkę 800 mg. W badaniu nie obserwowano toksycznego wpływu leku na tarczycę, narząd wzroku ani na płuca. W badaniu DAFNE udowodniono korzystne działanie dronedaronu w dawce 800 mg na dobę na utrzymanie SR, przy dobrym profilu bezpieczeństwa oraz zadowalającej tolerancji terapii.

Po 4 latach od publikacji wyników badania DAFNE ukazały się wyniki 2 identycznych badań, w których oceniano skuteczność dronedaronu w utrzymaniu SR u pacjentów z AF lub trzepotaniem przedsionków, tj. przeprowadzane w Europie badania *European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedaron for the Maintenance of Sinus Rhythm* (EURIDIS) oraz przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Australii, Południowej Afryce i Argentynie badania *American–Australian–African Trial with Dronedaron in Atrial Fibrillation or Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm* (ADONIS) [7]. Kryterium włączenia do badania był przynajmniej jeden napad AF w czasie ostatnich 3 miesięcy oraz obecność SR

Tabela 1. Podsumowanie badań klinicznych z zastosowaniem dronedaronu

Akronim badania	Porównywane leki	Główne kryteria włączające	Główne kryteria wyłączające	Liczba pacjentów	Wyniki — główny punkt końcowy	Wyniki — drugorzędowy punkt końcowy
DAFNE	Dronedaron v. placebo	Przetrwale AF	Utrwalone AF, trzepotanie przedsionków, HF w III–IV klasie wg NYHA, LVEF < 35%	n = 270 48 (P) 54 (D ₈₀₀) 54 (D ₁₂₀₀) 43 (D ₁₆₀₀)	Czas do nawrotu AF: 60 dni (D ₈₀₀) v. 5,3 dnia (P)* Rytm zatokowy po 6 mies.: 35% (D) v. 10% (P)	Spontaniczna konwersja do rytmu zatokowego: 5,8% (D ₈₀₀), 8,2% (D ₁₂₀₀), 14,8% (D ₁₆₀₀) v. 3,1% (P)*
EURIDIS + ADONIS	Dronedaron v. placebo	Napadowe AF	Utrwalone AF, HF w III–IV klasie wg NYHA, niewydolność nerek	n = 615/629 828 (D) 409 (P)	Czas do nawrotu AF: 116 dni (D) v. 53 dni (P)* Częstość nawrotów AF w czasie 12 mies.: 64,1% (D) v. 75,2% (P)*	Częstotliwość rytmu komór w przypadku nawrotu AF: 103,4 ± 25,9 uderzenia/min (D) v. 117,1 ± 30,4 uderzenia/min (P)* Hospitalizacja lub zgon w czasie 12 mies.: 22,8% (D) v. 30,9% (P)*
ERATO	Dronedaron v. placebo	Utrwalone AF	HF w III–IV klasie wg NYHA	n = 174 85 (D) 89 (P)	Zmniejszenie średniej częstotliwości rytmu komór: –11,0 (D) v. +0,7 (P)*	Zmniejszenie częstotliwości rytmu komór podczas wysiłku: –25,6 (D) v. –2,2 (P)*
ANDROMEDA	Dronedaron v. placebo	HF w III–IV klasie wg NYHA + LVEF < 35%	Niedawny MI, obrzęk płuc	n = 627 310 (D) 317 (P)	Całkowita śmiertelność lub hospitalizacja z powodu HF: 17,1% (D) v. 12,6% (P)	Śmiertelność całkowita 8,1% (D) v. 3,8% (P)* Pierwsza hospitalizacja z przyczyn sercowo- naczyniowych: 22,9% (D) v. 15,7% (P)*
ATHENA	Dronedaron v. placebo	Napadowe lub przetrwale AF lub trzepotanie przedsionków + wiek > 75 lat + dodatkowy czynnik ryzyka	Utrwalone AF, HF w IV klasie wg NYHA, niestabilność hemodynamiczna	n = 4628 2301 (D) 2327 (P)	Zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub hospitalizacja z przyczyn sercowo- naczyniowych: 31,9% (D) v. 39,4 (P)*	Zgon (wszystkie): 5,0% (D) v. 6,0% (P) Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: 2,7% (D) v. 3,9% (P)* Hospitalizacja z przyczyn sercowo- naczyniowych: 29,3% (D) v. 36,9% (P)*
DIONYSOS	Dronedaron v. amiodaron	Przetrwale AF (> 3 dni + leczenie przeciw- krzepliwe)	HF w III–IV klasie wg NYHA, UA, niedawny MI	n = 504 249 (D) 255 (A)	Nawrót AF lub zaprzestanie terapii z powodu nietolerancji lub braku skutecz- ności po 12 mies.: 75,1% (D) v. 58,8% (A)*	Nawrót AF w czasie 12 mies.: 63,5% (D) v. 42,0% (A)* Przedwczesne odstawienie leku: 10,4% (D) v. 13,3% (A)

*różnica istotna statystycznie; AF (*atrial fibrillation*) — migotanie przedsionków; HF (*heart failure*) — niewydolność serca; NYHA — *New York Heart Association*; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; D — dronedaron; P — placebo; A — amiodaron; MI (*myocardial infarction*) — zawał serca; UA (*unstable angina*) — dławica piersiowa

w trakcie i przynajmniej godzinę przed randomizacją. Kryteriami wyłączającymi były między innymi: utrwalone AF definiowane jako trwające co najmniej 12 miesięcy, niewydolność serca (HF, *heart failure*) w III lub IV klasie według *New York Heart Association* (NYHA), bradykardia poniżej 50 uderzeń/minutę, zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, choroba węzła zatokowego bez implantowanego układu stymulującego serce oraz klinicznie istotna choroba wątroby, nerek, płuc lub układu wewnątrzwydzielniczego. Do badań włączono ogółem 1237 pacjentów, których następnie poddano randomizacji w proporcji 2:1 do grup przyjmujących dronedaron (400 mg 2 ×/d.) lub placebo. W badaniu EURIDIS średni czas do nawrotu arytmii wynosił 41 dni w grupie przyjmującej placebo i 96 dni w grupie leczonej dronedaronem ($p = 0,01$), natomiast w badaniu ADONIS — odpowiednio: 59 i 158 dni ($p = 0,002$). W czasie napadu arytmii średnia częstość pracy serca wynosiła $117,5 \pm 29,1$ uderzeń/minutę w grupie otrzymującej placebo i $102,3 \pm 24,7$ uderzeń/minutę w grupie leczonej dronedaronem w populacji europejskiej oraz, odpowiednio: $116,6 \pm 31,9$ i $104,6 \pm 27,1$ uderzeń/minutę w populacji pozaeuropejskiej (w obu przypadkach $p < 0,001$). Analiza bezpieczeństwa terapii ujawniła w grupie leczonej dronedaronem rzadsze występowanie nadczynności tarczycy (8,4% *v.* 14,1%; $p = 0,002$), wydłużenie skorygowanego odstępu QT o 9 ms w stosunku do stosujących placebo ($p < 0,001$) oraz pogorszenie funkcji nerek (2,4% *v.* 0,2%; $p = 0,004$), nie obserwowano natomiast różnic w zakresie częstości zgonów, udarów mózgu oraz powikłań ze strony płuc i przewodu pokarmowego.

W badaniu *Efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation* (ERATO) oceniano z kolei przydatność dronedaronu jako dodatku do standardowej terapii w kontroli częstotliwości rytmu u pacjentów z utrwalonym AF. Kryteriami włączającymi do badania były obecność objawowego (także kołatanie serca), utrwalonego (tj. trwającego > 6 mies.) AF i spoczynkowa częstość pracy serca co najmniej 80 uderzeń/minutę [8]. Wśród kryteriów wyłączających znalazły się natomiast między innymi: niestabilna choroba wieńcowa w wywiadach, wcześniejsze *torsades de pointes*, choroba węzła zatokowego lub bloki przewodzenia przedsionkowo-komorowego II i III stopnia z HF w III lub IV klasie według NYHA. Do analizy włączono 174 pacjentów, których losowo przydzielono do leczenia dronedaronem w dawce 400 mg 2 razy dziennie (85 pacjentów) lub przyjmowania placebo (89 pacjentów), a następnie poddano 6-miesięcznej obser-

wacji. Pierwszorzędnym punktem końcowym była różnica w częstości pracy serca — wyjściowej oraz po 14 dniach przyjmowania leku — oceniana na podstawie 24-godzinnego badania elektrokardiograficznego. W grupie leczonej dronedaronem częstość pracy serca była istotnie mniejsza, średnio o 11,7 uderzeń/minutę, niż w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,0001$), a efekt ten utrzymywał się przez cały okres badania. Jeszcze wyraźniejsze różnice zaobserwowano podczas maksymalnego wysiłku (24,5 uderzenia/min; $p < 0,0001$), co nie wpływało na wydolność wysiłkową organizmu wyrażoną jako maksymalny czas trwania próby obciążeniowej. W badaniu nie obserwowano działania proarytmicznego ani toksycznego badanego leku.

Zaburzenia rytmu nakładające się na przewlekłą HF mogą zaostriżyć jej przebieg i odpowiadają za zwiększenie śmiertelności. W teorii leki antyarytmiczne klasy III powinny, poprzez redukcję częstości arytmii nad- i komorowych, zmniejszać również śmiertelność. Założenie to nie znalazło potwierdzenia w randomizowanych analizach klinicznych, czego przyczyną upatruje się w działaniach proarytmicznym oraz toksycznym leków z tej grupy. Ponieważ w dotychczasowych badaniach nie obserwowano powyższych działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących dronedaron, zaplanowano przeprowadzenie dużego, randomizowanego badania u chorych z HF w III lub IV klasie według NYHA. Do badania *Antiarrhythmic Trial with Dronedarone in Moderate to Severe CHF Evaluating Morbidity Decrease* (ANDROMEDA) zaplanowano włączenie 1000 pacjentów hospitalizowanych z powodu HF w przebiegu ciężkiej dysfunkcji skurczowej lewej komory [9]. Pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w tym badaniu był zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub hospitalizacja z powodu HF. Mimo że nie wykazano różnic w zakresie częstości tego złożonego punktu końcowego między grupą leczoną aktywnie oraz przyjmującą placebo w obserwacji 2-miesięcznej, w grupie otrzymującej dronedaron obserwowano istotny wzrost częstości zgonów (8,1% *v.* 3,8%; 95% CI = 1,07–4,25; $p = 0,03$). W związku z powyższym, po włączeniu 627 pacjentów, badanie przedwcześnie przetrwano.

Niekorzystne wyniki badania ANDROMEDA zakończyłyby, prawdopodobnie, krótką historię dronedaronu, gdyby nie to, że równoległe toczyło się inne badanie — *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* (ATHENA), w którym

oceniano wpływ leku na częstość hospitalizacji i śmiertelność u pacjentów z AF oraz dodatkowym czynnikiem ryzyka zgonu, tj. jednym z następujących: wiek co najmniej 70 lat, nadciśnienie tętnicze leczone przynajmniej 2 lekami hipotensyjnymi, cukrzyca; udar mózgu, przemijające niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego (TIA, *transient ischaemic attack*) lub zator obwodowy w wywiadach, wielkość lewej komory serca co najmniej 50 mm, frakcja wyrzutowa lewej komory 40% lub mniej [10]. Kryteria włączenia zmodyfikowano w trakcie badania tak, że ostatecznie oprócz AF konieczne były: wiek co najmniej 75 lat i brak innych czynników ryzyka lub wiek co najmniej 70 lat i obecność przynajmniej jednego dodatkowego czynnika ryzyka. Kryteriami wyłączającymi były natomiast, między innymi, HF w IV klasie według NYHA, niestabilność hemodynamiczna oraz istotne zaburzenia rytmu i przewodzenia. Do badania włączono 4628 pacjentów z napadowym lub przetrwałym AF i poddano randomizacji do grupy przyjmującej 2 razy na dobę 400 mg dronedaronu lub otrzymującej placebo. Złożony pierwotny punkt końcowy, pod postacią hospitalizacji z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego lub zgonu, wystąpił u 31,9% pacjentów w grupie leczonej dronedaronem oraz 39,4% pacjentów przyjmujących placebo ($p < 0,001$). Porównanie obu grup pod względem liczby wszystkich zgonów nie wykazało istotnych różnic (5,0% *v.* 6,0%; $p = 0,18$), przy czym w grupie otrzymującej dronedaron było istotnie mniej zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (2,7% *v.* 3,9%; $p = 0,03$). U pacjentów przyjmujących dronedaron istotnie częściej występowały: bradykardia (3,5% *v.* 1,2%), wydłużenie odstępu QT (1,7% *v.* 0,6%), biegunka (9,7% *v.* 6,2%), nudności (5,3% *v.* 3,1%), zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu (4,7% *v.* 1,3%); częściej również przedwcześnie przerywali oni leczenie (12,7% *v.* 8,1%).

Ostatnim z „mitologicznych” badań z zastosowaniem dronedaronu było *Randomized, Double-Blind Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Dronedaron [400 mg bid] Versus Amiodarone [600 mg qd for 28 days, then 200 mg qd thereafter] for at Least 6 months for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients with AF (DIONYSOS)*, którego wyniki ukazały się na łamach „*Journal of Cardiovascular Electrophysiology*” w czerwcu 2010 roku [11]. Kryterium włączające stanowiła obecność AF trwającego co najmniej 72 godziny u pacjenta w wieku 21 lub więcej lat nieleczonego dotychczas amiodaronem, przyjmującego doustny antykoagulant oraz u którego — w opinii badaczy — wskazane były kardiowersja i leczenie antyarytmiczne. Zgodnie z protoko-

łem nie włączano, między innymi, pacjentów z: napadowym AF lub trzepotaniem przedsionków, przeciwwskazaniami do przyjmowania amiodaronu, wydłużonym (≥ 500 ms) skorygowanym odstępem QT, ciężką bradykardią, HF w III i IV klasie według NYHA, istotnymi zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Do badania włączono 504 pacjentów i poddano ich randomizacji do grupy leczonej amiodaronem (600 mg przez 28 dni, a następnie 200 mg/d.) lub dronedaronem (800 mg w 2 dawkach podzielonych/d.) przyjmowanych przez minimum 6 miesięcy. Kardiowersję elektryczną wykonywano między 10. a 28. dniem od randomizacji, jeśli nie doszło do spontanicznego powrotu SR. W obserwacji 12-miesięcznej częstość złożonego pierwotnego punktu końcowego (czas do nawrotu AF lub przedwczesnego odstawienia leku z powodu nietolerancji/braku skuteczności) wynosiła 75,1% w grupie przyjmującej dronedaron i 58,8% w grupie otrzymującej amiodaron (hazard względny [HR, *hazard ratio*] = 1,59; 95% CI = 1,28–1,98; $p < 0,0001$), co wynikało głównie z częstszego nawrotu arytmii w populacji przyjmującej dronedaron (63,5% *v.* 42,0%). Częstość spontanicznej konwersji do SR była większa w grupie leczonej amiodaronem (83 *v.* 29 pacjentów); obie grupy nie różniły się natomiast istotnie pod względem skuteczności kardiowersji elektrycznej, która wynosiła 83% w grupie leczonej dronedaronem oraz 85,6% u otrzymujących amiodaron. Analiza bezpieczeństwa terapii ujawniła mniejszą częstość powikłań tarczycowych (RRR = 84,2%; $p = 0,0006$) oraz neurologicznych (RRR = 87,6%; $p < 0,0001$) w grupie przyjmującej dronedaron. W grupie tej odnotowano natomiast większą częstość działań niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym, jednak żadnego nie uznano za poważne. Analiza bezpieczeństwa ujawniła również lepszą kontrolę międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) podczas terapii dronedaronem. W populacji pacjentów otrzymujących amiodaron, mimo częstszego dostosowywania dawki doustnego antykoagulantu, częściej obserwowano wyniki INR ponad 4,5, co przekładało się na większą liczbę powikłań krwotocznych w tej grupie chorych (4,8% *v.* 11,4%; $p = 0,03$).

W ostatnim czasie *European Medicines Agency (EMA)* zakwestionowała bezpieczeństwo dronedaronu, co było spowodowane zgłoszeniem 2 przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby w trakcie przyjmowania tego leku. 21 stycznia 2011 roku agencja zobowiązała producenta do informowania o konieczności kontroli funkcji wątroby

przed i w trakcie terapii dronedaronem oraz jej natychmiastowego przerwania w przypadku objawów potencjalnego uszkodzenia narządu. Uwaga ta dotyczy również pacjentów leczonych dotychczas dronedaronem, którzy powinni się skontaktować z lekarzem prowadzącym w celu oznaczenia aktywności aminotransferaz.

PRZEDSIONKOWO-SELEKTYWNE LEKI ANTYARYTMICZNE

Fakt odmiennej budowy kanałów jonowych tego samego typu w zależności od umiejscowienia, jak również ich nierównomierne rozmieszczenie w sercu doprowadziły do poszukiwania leków selektywnych względem przedsionków. Działanie takie jest bardzo korzystne, ponieważ pozwala przerwać arytmie przedsionkową, nie wywołując działań niepożądanych na poziomie komór, na przykład zagrażających życiu zaburzeń rytmu. Spośród leków o właściwościach przedsionkowo-selektywnych najbardziej obiecujący jest wernakalant — lek, który w czerwcu 2010 uzyskał wstępną akceptację EMEA do kardiowersji farmakologicznej napadowego AF (*recent-onset AF*) u osób dorosłych, trwającego 7 dni lub krócej w przypadku pacjentów „niechirurgicznych” oraz 3 dni lub krócej u chorych po operacji kardiokirurgicznej [12]. We wrześniu 2010 roku lek został ostatecznie zarejestrowany w tak zwanej procedurze centralnej, we wszystkich 27 krajach członkowskich Unii Europejskiej pod nazwą handlową Brinavess®.

Działanie wernakalantu (Brinavess®, Merck) odbywa się poprzez blokowanie kanałów sodowych i potasowych, w tym przedsionkowo-selektywnych prądów I_{Kur} oraz $I_{K_{Ach}}$. Lek jest podawany dożylnie w początkowej dawce 3 mg/kg mc. przez 10 minut, a następnie 2 mg/kg mc. przez 10 minut po 15 minutach obserwacji, jeśli w tym czasie nie doszło do przerwania arytmii. Zastosowanie leku powinno być poprzedzone odpowiednim nawodnieniem pacjenta i odbywać pod kontrolą elektrokardiograficzną. Wernakalant jest metabolizowany przez izoenzym 2D6 cytochromu P450, jednak jego stężenie we krwi jest porównywalne u osób dobrze i źle metabolizujących lek. Okres półtrwania wernakalantu wynosi około 2 godziny. Wśród przeciwwskazań do jego stosowania wymienia się: skurczowe ciśnienie tętnicze niższe niż 100 mm Hg, ciężką stenozę aortalną, HF w III lub IV klasie według NYHA, ostry zespół wieńcowy w ostatnim miesiącu oraz wydłużony odstęp QT.

Dostępne są wyniki jednego badania II fazy oraz 4 badań III fazy, w których oceniano skuteczność wernakalantu w przywracaniu rytmu zatokowego u pacjentów z AF

trwającym, w zależności od badania, od 3 godzin do maksymalnie 45 dni. W pierwszym z nich — badaniu *Controlled Randomized Atrial Fibrillation Trial* (CRAFT) — wykazano istotnie większą skuteczność w przerywaniu arytmii w porównaniu z placebo (61% v. 5%; $p = 0,0005$) w grupie z AF trwającym dłużej niż 3 godziny i krócej niż 3 dni. Rytm zatokowy po godzinie obserwacji występował u 53% pacjentów w grupie otrzymującej wernakalant *versus* 5% w grupie przyjmującej placebo ($p = 0,0014$) oraz odpowiednio u 79% pacjentów *versus* 49% w 24. godzinie. Średni czas do konwersji do SR wynosił 14 minut w grupie leczonej wernakalantem oraz 162 minuty w grupie przyjmującej placebo [13].

W badaniach *Atrial Arrhythmia Conversion Trial* (ACT) I, II i III wykazano wysoką skuteczność wernakalantu (ok. 50% v. 0–10% w grupie otrzymującej placebo) w przerywaniu napadu AF [14, 15]. Efekt był najsilniejszy u pacjentów z AF trwającym od 3 godzin do 7 dni, natomiast AF trwające dłużej niż 7 dni charakteryzowało się dużo gorszą odpowiedzią na zastosowane leczenie. W badaniach nie obserwowano korzyści z zastosowania leku w trzepotaniu przedsionków.

W ostatnim z badań, którego wyniki opublikowano w styczniu 2011 roku, tj. *Vernakalant vs Amiodarone in subjects with Recent Onset atrial fibrillation* (AVRO), porównywano skuteczność wernakalantu względem amiodaronu w przerywaniu napadowego AF [16]. Do badania włączono 254 pacjentów, których poddano randomizacji do grup przyjmujących wernakalant (3 mg/kg mc. w ciągu 10 min, a następnie po 15 min — 2 mg/kg mc., jeśli nie doszło do konwersji rytmu) oraz amiodaron (5 mg/kg mc. w 60-min. wlewie dożylnym, następnie 50 mg dawki podtrzymującej w czasie kolejnych 60 min). Po 90 minutach od podania leków u 51,7% pacjentów w grupie otrzymującej wernakalant powrócił rytm zatokowy w porównaniu z 5,2% w grupie leczonej amiodaronem ($p < 0,0001$). Średni czas do konwersji rytmu w grupie przyjmującej wernakalant wyniósł 11 minut.

WYTYCZNE ESC NA 2010 ROK DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W AF

Na kongresie *European Society of Cardiology* (ESC) w Sztokholmie (wrzesień 2010 r.) zostały zaprezentowane nowe, pierwsze w Europie, wytyczne poświęcone w całości AF [17]. W opracowaniu tym znalazło się wiele nowości, w tym również dotyczących farmakoterapii w AF. Dronedaron jest zalecany:

- do kontroli częstotliwości rytmu u pacjentów z nieutrwalonym AF, bez HF w III lub IV klasie według NYHA i niestabilnych objawów HF (IIa/B);
- jako lek pierwszego wyboru w kontroli rytmu u pacjentów bez istotnej strukturalnej choroby serca (I/A);
- jako lek zmniejszający częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych pacjentów z nieutrwalonym AF i obciążonych innymi czynnikami ryzyka (IIa/B).

Wernakalant, jako substancja stosowana dotychczas jedynie w warunkach badań klinicznych, nie doczekał się oficjalnych rekomendacji. W wytycznych został jednak wymieniony jako lek o potencjalnym zastosowaniu w przerywaniu napadowego AF izolowanego lub współwystępującego z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową albo HF w I lub II klasie według NYHA. Co więcej, wśród leków, które można zastosować w przerywaniu napadowego AF, w nowych wytycznych europejskich wymieniono tylko 5 (amiodaron, flekainid, ibutilid, propafenon, wernakalant), a biorąc pod uwagę fakt, że 2 z nich od lat nie są dostępne w Polsce (flekainid, ibutilid), polski lekarz po wprowadzeniu wernakalantu na rynek ma w warunkach szpitalnych do dyspozycji tylko 3 leki do umiarowania AF:

- amiodaron,
- propafenon,
- wernakalant.

PODSUMOWANIE

Migotanie przedsionków to najczęstsza utrwalona arytmia. Stosowane obecnie leczenie antyarytmiczne wiąże się z dużą liczbą działań niepożądanych, w tym zagrażającą życiu proarytmią komorową. Są one prawdopodobnie głównymi przyczynami braku przewagi strategii kontroli rytmu nad strategią kontroli częstotliwości. Poszukiwania leków o lepszym profilu bezpieczeństwa i dużej skuteczności dają nadzieję na poprawę tej sytuacji i istotny postęp w leczeniu AF. Wśród nowych leków, które w ostatnim czasie poddawano szczegółowej ocenie w badaniach klinicznych, na szczególną uwagę zasługują dwa, tj. dronedaron i wernakalant — substancje, które po raz pierwszy pojawiają się w wytycznych dotyczących leczenia AF. Dronedaron jest analogiem amiodaronu, pozbawionym atomów jodu i o znacznie lepszej farmakokinetyce. W wielu badaniach klinicznych wykazano jego skuteczność zarówno w kontroli częstotliwości, jak i ryt-

mu, przy stosunkowo dobrym profilu bezpieczeństwa. Niestety, bezpośrednie porównanie z amiodaronem wypadło na niekorzyść nowego leku pod względem siły działania antyarytmicznego. Wernakalant, z kolei, jest lekiem przedsiorkowo-selektywnym o obniżonym ryzyku proarytmii, wykazującym wysoką skuteczność w przerywaniu napadów AF, która może sięgać nawet ponad 50%.

PIŚMIENNICTWO

1. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516–521.
2. Furberg C.D., Psaty B.M., Manolio T.A., Gardin J.M., Smith V.E., Rautaharju P.M. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am. J. Cardiol.* 1994; 74: 236–241.
3. Roy D., Talajic M., Nattel S. i wsp. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2667–2677.
4. Opolski G., Torbicki A., Kosior D.A. i wsp. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004; 126: 476–486.
5. Dale K.M., White C.M. Dronedaron: an amiodaron analog for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. *Ann. Pharmacother.* 2007; 41: 599–605.
6. Touboul P., Brugada J., Capucci A., Crijns H.J., Edvardsson N., Hohnloser S.H. Dronedaron for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1481–1487.
7. Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J. i wsp. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 987–999.
8. Davy J.M., Herold M., Hoglund C. i wsp. Dronedaron for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dronedaron for The cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am. Heart J.* 2008; 156: 527.e1–9.
9. Kober L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J. i wsp. Increased mortality after dronedaron therapy for severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2678–2687.
10. Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. i wsp. Effect of dronedaron on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 668–678.
11. 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 dronedaron versus amiodaron in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2010; 21: 597–605.
12. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/001215/WC500093928.pdf
13. Roy D., Rowe B.H., Stiell I.G. i wsp. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel antiarrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 2355–2361.
14. Roy D., Pratt C.M., Torp-Pedersen C. Wernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008; 117: 1518–1525.
15. Kowey P.R., Dorian P., Mitchell L.B. i wsp. Wernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2009; 2: 652–659.
16. Camm A.J., Capucci A., Hohnloser S. i wsp. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of wernakalant to amiodaron in recent onset atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 313–321.
17. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, 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.