

Dronedaron – miejsce w leczeniu migotania przedsionków po badaniu ATHENA

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny



Od premiery wyników badania ATHENA na kongresie *Heart Rhythm Society* w San Francisco w maju ubiegłego roku do ich publikacji drukiem w *New England Journal of Medicine* upłynęło ponad 8 miesięcy [1, 2]. Na wejście dronedaronu – chemicznego kuzyna amiodaronu – do leczenia migotania przedsionków (AF) czekamy z niecierpliwością już od kilku lat. Tym bardziej, że w tym czasie lista leków antyarytmicznych skurczyła się zaledwie do kilku, a stosowanie najskuteczniejszego z nich – amiodaronu – ograniczone jest toksycznością narządową w stosunku do tarczycy i płuc. Farmakoterapia, pomimo postępu w leczeniu inwazyjnym, pozostaje podstawową opcją terapeutyczną dla wielu chorych z objawowym AF.

Co przynoszą wyniki badania ATHENA?

Trzeba przyznać, że badanie ATHENA (adekwatnie do nazwy) zostało zaprojektowane i zrealizowane z rozmachem – największe badanie z randomizacją z lekiem antyarytmicznym w AF, do którego włączono ponad 4600 chorych z 37 krajów. Przy takiej liczbie chorych autorzy badania mogli pozwolić sobie na postawienie fundamentalnego pytania dla leku antyarytmicznego: czy stosowanie dronedaronu u chorych z AF zmniejszy częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów ogółem? W badaniu wykazano, że dronedaron istotnie zmniejsza ryzyko hospitalizacji lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 24%. Wprawdzie nie uzyskano istotnego spadku umieralności ogólnej w grupie leczonej dronedaronem, ale obserwowano istotną redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zwłaszcza związanych z arytmia. Do tego jeszcze należy dodać zmniejszenie o 1/3 ryzyka wystąpienia udaru mózgu oraz ostrego zespołu wieńcowego [3, 4] – intrygujące! Badanie ATHENA potwierdziło wcześniejsze wyniki badania ADONIS i EURIDIS świadczące o wysokiej skuteczności dronedaronu w zapobieganiu nawrotom AF [5]. Średni czas do nawrotu AF był prawie 2-krotnie dłuższy w grupie dronedaronu w porównaniu z placebo. Istotnie rzadziej dochodziło do utrwalenia arytmii. Należy przychylić się do zdania autorów, że prewencja nawrotu AF oraz lepsza kontrola częstotliwości rytmu komór w trakcie napadu AF przyczyniły się do redukcji liczby hospitalizacji

z przyczyn sercowo-naczyniowych uzyskanej w grupie leczonyj aktywnie.

Działania niepożądane wymagające przedwczesnego przerwania leczenia wystąpiły z równą częstością w grupie dronedaronu i placebo, w tym również w odniesieniu do powikłań tarczycowych i płucnych. To oznacza, że dronedaron ma lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z amiodaronem, a to bardzo dobra wiadomość dla przyszłości dronedaronu.

Ograniczenia badania ATHENA, na które zwracają uwagę jego autorzy, to wysoki, 30-procentowy odsetek chorych wycofanych z badania, stosunkowo krótki czas trwania badania (średnio 21 miesięcy) oraz modyfikacja kryteriów włączenia w trakcie programu.

Co pozostało jeszcze do wyjaśnienia?

Stosowanie dronedaronu u chorych z AF i niewydolnością serca

Kontrowersje budzi bezpieczeństwo stosowania dronedaronu u chorych z AF i niewydolnością serca w kontekście sprzecznych wyników badania ATHENA i wcześniej ogłoszonych wyników badania ANDROMEDA [6]. W badaniu ATHENA wykazano korzystny wpływ dronedaronu w podgrupie chorych z niewydolnością serca, zbliżony do grupy chorych bez niewydolności serca. Należy zaznaczyć, że byli to chorzy z łagodną bądź umiarkowaną niewydolnością serca (tylko 4% miało EF < 35% a 12% poniżej < 45%). Badanie ANDROMEDA, do którego włączono ponad 600 chorych z napadowym AF i zaawansowaną niewydolnością serca (głównie III i IV klasa wg NYHA, frakcja wyrzutowa ≤ 35%), przedwześnie przerwano po 7 miesiącach z powodu istotnego wzrostu śmiertelności w grupie dronedaronu w porównaniu z placebo. W tym kontekście trzeba przyjąć, że ze względów bezpieczeństwa nie należy stosować dronedaronu u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA).

Odległe bezpieczeństwo dronedaronu

Badanie ATHENA potwierdziło korzystny profil bezpieczeństwa narządowego dronedaronu w perspektywie niepełna 2 lat. Dla chorego z AF ta perspektywa powinna wynosić kilkadziesiąt lat. Czy dronedaron, bardzo podobny budową chemiczną do amiodaronu (poza cząsteczką jodu), może być bardziej bezpieczny w odniesieniu do powi-

kłań płucnych, które ujawniają się zwykle po kilku latach leczenia? Nie do końca wyjaśniono znaczenie spadku klinensu kreatyniny podczas stosowania dronedaronu. Historia leków antyarytmicznych nauczyła nas ostrożności.

Dronedaron vs amiodaron

Pod koniec ubiegłego roku firma Sanofi-Aventis przedstawiła wstępny raport wyników DIONYSOS, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dronedaronu w stosunku do amiodaronu w utrzymaniu rytmu zatokowego u ponad 500 chorych z AF [7]. Zgodnie z przewidywaniami dronedaron był bardziej bezpieczny (rzadsze występowanie dysfunkcji tarczycy oraz powikłań płucnych i ocznych), ale jednocześnie złożony punkt końcowy (obejmujący nawrót AF, przedwczesne odstawienie leku oraz nietolerancję lub brak skuteczności) wystąpił częściej w grupie dronedaronu w stosunku do amiodaronu. Było to związane z mniejszą skutecznością antyarytmiczną dronedaronu oraz częstszym występowaniem powikłań ze strony układu żołądkowo-jelitowego. Jednocześnie w grupie dronedaronu rzadziej obserwowano bradykardię i wydłużenie QT. Tak więc poprawa profilu bezpieczeństwa dronedaronu w stosunku do amiodaronu spowodowała zmniejszenie jego skuteczności. Czy to się opłaca? Intuicyjnie wydaje się, że tak. Ale niewątpliwie potrzebne są dalsze badania, tym bardziej że średni czas obserwacji w badaniu DIONYSOS wynosił 7 miesięcy, a w badaniu ATHENA 21 miesięcy. To może być za krótki okres, aby ujawniły się takie działania niepożądane, jak dysfunkcja tarczycy, a zwłaszcza powikłania płucne.

Miejsce dronedaronu w leczeniu chorych z migotaniem przedsionków po badaniu ATHENA

Pomimo mniejszej skuteczności w porównaniu z amiodaronem w prewencji AF, dzięki mniejszej toksyczności narządowej dronedaron powinien w znacznym stopniu zastąpić amiodaron w leczeniu AF. Na podkreślenie zasługuje łatwość stosowania leku: stała dawka (2 × dziennie 400 mg),

niskie ryzyko proarytmii oraz możliwość rozpoczęcia stosowania w warunkach ambulatoryjnych. Nie sądzę jednak, żeby dronedaron całkowicie wyparł amiodaron, który pozostanie lekiem z wyboru dla chorych z zaawansowaną niewydolnością serca.

Komitet doradczy FDA 18 marca zarekomendował rejestrację dronedaronu do leczenia chorych z AF [8]. Trudno przesądzać, jak będzie brzmiało ostateczne wskazanie rejestracyjne dla leku, ale w kontekście wyników badania ATHENA wydaje się, że będzie to prewencja hospitalizacji sercowo-naczyniowych spowodowanych nawrotem AF.

Piśmiennictwo

1. Hohnloser SH, at the Heart Rhythm Society Annual Scientific Sessions, San Francisco, CA, May 2008.
2. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668-78.
3. Torp-Pedersen C, Page RL, Connolly SJ, et al. The effect of dronedarone on hospitalizations in patients with atrial fibrillation. Results from the ATHENA study. American Heart Association 2008 Scientific Sessions; November 8-12, 2008; New Orleans, LA. Abstract 4101.
4. Page RL, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Rhythm- and rate-controlling effects of dronedarone in patients with atrial fibrillation: Insights from the ATHENA trial. American Heart Association 2008 Scientific Sessions; November 8-12, 2008; New Orleans, LA. Abstract 4097.
5. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al, for the EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987-99.
6. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678-87.
7. DIONYSOS Study Results Showed the Respective Profiles of Dronedarone and Amiodarone. Paris, France – December 23, 2008 – Sanofi-Aventis.
8. Food and Drug Administration Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. Multaq (dronedarone) briefing document. March 18, 2009. Available at: <http://www.theheart.org/viewDocument.do?document=http%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Fohrt%2Fdockets%2F09%2Fbriefing%2F2009-4417b1-01-FDA.pdf>