

Wpływ dronedaronu na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z migotaniem przedsionków – badanie ATHENA

Commentary to the article:

Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668-78.

Witold Pikto-Pietkiewicz

Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wojewódzki Szpital Bródnowski, Warszawa

Kardiol Pol 2009; 67: 455-456

Migotanie przedsionków (AF) jest jednym z najczęstszych zaburzeń rytmu spotykanych w codziennej praktyce lekarskiej. W Stanach Zjednoczonych ocenia się częstość jego występowania na ok. 1% dorosłej populacji. Częstość występowania AF wzrasta wraz z wiekiem – z 3,8% w grupie chorych w wieku 60 lat do 9% w populacji powyżej 80. roku życia. Częstość hospitalizacji związanych z AF w Stanach Zjednoczonych wzrosła w ciągu ostatnich 20 lat 2–3-krotnie, stwarzając istotne obciążenie dla budżetu ochrony zdrowia. Pomimo osiągnięć w niefarmakologicznym leczeniu AF, wielu chorych nadal otrzymuje farmakoterapię w celu kontroli rytmu. Dotychczas nie wykazano, aby dostępne leki antyarytmiczne zmniejszyły częstość hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych u chorych z AF.

Dronedaron jest pochodną benzofuranu o profilu działania elektrofizjologicznego zbliżonym do amiodaronu, jednak z pewnymi różnicami w odniesieniu do oddziaływania na poszczególne kanały jonowe. Częsteczka dronedaronu, w przeciwieństwie do amiodaronu, nie zawiera jodu, natomiast ma dołączoną grupę metan-sulfonylową. Powyższe modyfikacje są związane ze zmniejszeniem lipofilności dronedaronu i skróceniem czasu półtrwania do ok. 24 godz. Modyfikacje struktury cząsteczki dronedaronu miały na celu zmniejszenie potencjalnej toksyczności leku w odniesieniu do tarczycy i płuc. Dronedaron jest metabolizowany w wątrobie i wydalany z kałem.

W dwóch wcześniejszych badaniach klinicznych wykazano, że dronedaron jest skuteczniejszy od placebo w utrzymaniu rytmu zatokowego i uzyskaniu kontroli częstości rytmu komór podczas napadu arytmii u chorych

z napadowym migotaniem i trzepotaniem przedsionków. W badaniu ANDROMEDA stosowano dronedaron u chorych z zastoinową niewydolnością serca bez AF. Badanie to zostało przerwane ze względu na stwierdzone zwiększone ryzyko zgonu w grupie leczonej dronedaronem.

Badanie ATHENA zostało zaplanowane w celu ustalenia, czy stosowanie dronedaronu u chorych z AF zmniejszy częstość hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych oraz zgonów ogółem.

W badaniu ATHENA uczestniczyło 551 ośrodków z 37 krajów, w tym z Polski.

Do badania włączono 4628 chorych, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy dronedaronu (2301 osób) lub placebo (2327 osób). Kryteria włączenia obejmowały występowanie napadowego lub przetrwałego AF oraz dodatkowych czynników ryzyka: wiek > 70 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przebyty udar lub epizod przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA), inny przebyty zator systemowy, wymiar lewego przedsionka ≥ 50 mm, frakcja wyrzutowa (EF) $\leq 40\%$. W późniejszej modyfikacji protokołu do badania włączano jedynie chorych ≥ 75 . roku życia z dodatkowymi czynnikami ryzyka lub bez tych czynników.

Z badania wyłączono chorych: z utrwalonym AF, niestabilnych hemodynamicznie (np. zdekompensowana niewydolność serca w okresie poprzedzających 4 tygodni lub niewydolność serca w IV klasie wg NYHA), z zapaleniem mięśnia serca, u których zaplanowano duży zabieg chirurgiczny. Z badania wyłączano również chorych z istotną bradykardią (< 50/min), zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego, chorobą węzła zatokowego lub wszczepionym stymulatorem.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Witold Pikto-Pietkiewicz, Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wojewódzki Szpital Bródnowski, ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa, tel.: +48 22 326 55 00, e-mail: witold.pikto-pietkiewicz@wum.edu.pl

Główny punkt końcowy badania obejmował pierwszą hospitalizację z powodów sercowo-naczyniowych lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Drugorzędowe punkty końcowe to: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon sercowo-naczyniowy, pierwsza hospitalizacja związana z incydentem sercowo-naczyniowym.

Średni wiek w badanej grupie wynosił 71,6 roku, 46,9% badanych stanowiły kobiety. Podstawowym schorzeniem współistniejącym było nadciśnienie tętnicze (59,6%). W grupie 4511 chorych, u których uzyskano dane, 3,9% miało EF < 35%, a 11,9% chorych miało EF < 45%. Nie wydolność serca w wywiadzie występowała u 21,2% badanych, z czego u 17,1% w II klasie wg NYHA, a u 4,4% w III klasie wg NYHA.

Średni okres obserwacji wyniósł 21 ± 5 miesięcy.

Główny punkt końcowy wystąpił u 31,9% badanych w grupie dronedaronu, w tym hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych u 29,3% oraz zgon przed hospitalizacją u 2,6% badanych. W grupie placebo główny punkt wystąpił u 39,4% badanych, w tym hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych u 36,9% i zgon u 2,5%. Iloraz ryzyka (HR) dla głównego punktu końcowego wyniósł 0,76 (95% CI 0,69–0,84, $p < 0,001$).

Odsetek wszystkich zgonów w grupie dronedaronu wyniósł 5%, a w grupie placebo 6% (HR 0,84, 95% CI 0,66–1,08, $p = 0,18$). Zgon sercowo-naczyniowy wystąpił u 2,7% chorych z grupy dronedaronu i u 3,9% z grupy placebo (HR 0,71, 95% CI 0,51–0,98, $p = 0,03$).

Hospitalizacja w przyczyn sercowo-naczyniowych miała miejsce u 29,3% chorych w grupie dronedaronu i 36,9% chorych w grupie placebo (HR 0,74, 95% CI 0,67–0,82, $p < 0,001$). Redukcja ryzyka hospitalizacji grupie dronedaronu spowodowana była głównie zmniejszeniem częstości hospitalizacji związanych z napadem AF, obserwowano jednak również istotną redukcję hospitalizacji związanych z wystąpieniem ostrego zespołu wieńcowego (HR 0,70, CI 0,51–0,97, $p = 0,03$). Zdarzenia sercowo-naczyniowe ogółem wystąpiły w trakcie badania u 54,5% osób w grupie dronedaronu i 71,5% w grupie placebo (HR 0,7, 95% CI 0,68–0,84, $p < 0,001$).

Badanie zostało przerwane przedwcześnie u 30,2% osób w grupie dronedaronu i 30,8% w grupie placebo. Głównym powodem przerwania badania były objawy uboczne, które wystąpiły u 12,7% badanych w grupie dronedaronu i 8,1% w grupie placebo. Istotnie częściej występowały w grupie dronedaronu następujące objawy niepożądane: bradykardia, wydłużenie odstępu QT, biegunka, nudności, wysypka i wzrost stężenia kreatyniny. W grupie leczonej aktywnie stwierdzono jeden przypadek częstoskurczu wielokształtnego (TdP), skutecznie leczony.

Autorzy w dyskusji konkludują, że chociaż nie uzyskano istotnego spadku umieralności ogólnej w grupie leczo-

nej dronedaronem, to jednak nastąpiła istotna redukcja zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Istotnemu zmniejszeniu uległa również liczba zgonów związanych z arytmia. Autorzy uważają, że działanie dronedaronu zapobiegające wystąpieniu arytmii oraz lepsza kontrola częstotliwości rytmu komór w trakcie napadu AF przyczyniły się do redukcji liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych uzyskanej w grupie leczonej aktywnie. Autorzy zwracają uwagę na odmienne wyniki badania ATHENA w odniesieniu do wcześniejszego badania ANDROMEDA. Podkreślają, że do badania ANDROMEDA włączano chorych z zaawansowaną niewydolnością serca i w tej grupie, w przeciwieństwie do populacji badania ATHENA, dronedaron zwiększał umieralność sercowo-naczyniową. Analiza podgrup z niewydolnością serca i upośledzoną funkcją skurczową lewej komory przeprowadzona w badaniu ATHENA wykazała, że chorzy ci odnoszą podobną korzyść z leczenia dronedaronem jak pozostali. Mając na względzie wcześniejsze dane z badania ANDROMEDA, nie należy jednak zalecać stosowania dronedaronu u chorych z zaawansowaną i/lub niedawno zdekompenowaną niewydolnością serca.

Autorzy zwracają również uwagę, że spadek klirensu kreatyniny podczas stosowania dronedaronu (ok. 18%) niekoniecznie musi oznaczać upośledzenie przesączania kłębuszkowego, a prawdopodobnie jest związany ze specyficznym zahamowaniem cewkowego wydzielania kreatyniny pod wpływem dronedaronu.

W badaniu ATHENA nie obserwowano zwiększonej częstości powikłań tarczycowych i płucnych, co oznacza, że dronedaron może mieć lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z amiodaronem. Należy jednak pamiętać, że średni czas obserwacji w badaniu ATHENA wyniósł 21 miesięcy, podczas gdy działania niepożądane amiodaronu związane z jego wpływem na płuca pojawiają się zwykle po ponad 2 latach stosowania leku.

Istotnym ograniczeniem badania ATHENA był wysoki odsetek chorych wycofanych z badania (ponad 30%) zarówno w grupie placebo, jak i w grupie leczonej aktywnie, co mogło wpłynąć na uzyskany pozytywny wpływ dronedaronu i na częstość stwierdzanych działań niepożądanych.

Ponieważ nie ma dotychczas badań z innymi lekami antyarytmicznymi oceniających ich wpływ na częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z AF, trudno oceniać skuteczność względną dronedaronu w odniesieniu do innych, stosowanych dotychczas leków antyarytmicznych. Trwa obecnie takie badanie porównujące skuteczność dronedaronu i amiodaronu.

W podsumowaniu autorzy wnioskują, że badanie ATHENA udowodniło skuteczność dronedaronu w redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu ocenianych łącznie oraz związanej z nimi potrzeby hospitalizacji.