

Współczesne leczenie farmakologiczne migotania przedsionków – co nowego przyniósł kongres ESC w Monachium?

prof. dr hab. n. med. Piotr Kułakowski

Klinika Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Grochowski, Warszawa

Kardiol Pol 2008; 66: 1026-1027

Migotanie przedsionków (AF) to najczęstsza arytmia serca, a wyniki jej leczenia są wciąż niezadowalające. Tak jak świat kardiologiczny poradził sobie w miarę dobrze z powikłaniami zatorowo-zakrzepowymi związanym z AF, tak leczenie antyarytmiczne przynosi więcej porażek niż sukcesów. Nic więc dziwnego, że spośród wszystkich arytmii serca AF budzi największe zainteresowanie kardiologów, co również było widać na ostatnim kongresie ESC w Monachium.

Nie ulega wątpliwości, że obecnie wybór leków antyarytmicznych jest więcej niż skąpy, a ich skuteczność – niska. Zgodnie z ostatnimi wytycznymi AHA/ACC/ESC [1] klinicyści mają do dyspozycji beta-blokery, leki klasy IC (w Polsce praktycznie propafenon), sotalol oraz amiodaron. Dofetilid jest dostępny w Stanach Zjednoczonych, ale nie w Polsce, więc można jego obecność (podobnie jak azimilidu) na razie przemilczeć.

Co więc mamy na horyzoncie, jeśli chodzi o nowe leki antyarytmiczne? Ogromna większość leków znajduje się w początkowej fazie badań, jedynie nieliczne są już zadowalająco przebadane. W tej ostatniej grupie niewątpliwie najważniejszy jest dronedaron – praktycznie jedyny nowy lek antyarytmiczny, który ma szansę znaleźć się w aptekach w ciągu najbliższych kilku lat.

Dronedaron ma podobną budowę i właściwości elektrofizjologiczne jak amiodaron, ale jest pozbawiony jodu, co rodzi nadzieję, że nie będzie wywoływał najczęstszego objawu niepożądanego amiodaronu, jakim są zaburzenia funkcji tarczycy. Badania wykonane przed kilku laty (DAFNE, ADONIS, EURIDIS) wykazały, że dronedaron ma duży potencjał w utrzymywaniu rytmu zatokowego u chorych z narpadowym AF, przewyższający istotnie placebo [2, 3]. Wykazano również, że lek ten skutecznie zwalnia rytm komór u chorych z utrwalonym AF [4].

Do niedawna nie było jednak wiadomo, czy dronedaron mógłby być stosowany również u chorych, u których AF współistnieje z istotnym uszkodzeniem lewej komory i/lub niewydolnością serca (CHF). Na to pytanie miało odpowiedzieć badanie ANDROMEDA [5], w którym kryterium włączenia była frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) <35% oraz CHF w II–IV klasie wg NYHA, przy czym chorzy ci nie musieli mieć arytmii serca, w tym AF. Wyniki okazały się niekorzystne dla dronedaronu – śmiertelność całkowita była podobna jak w grupie placebo, ale w podgrupie, w której odstawił inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistów receptora dla angiotensyny (ARB) – istotnie większa w grupie leczonej aktywnie. Najprawdopodobniej ten wzrost śmiertelności nie był spowodowany działaniem dronedaronu *per se*, ale zbyt pochopnym odstawieniem ACEI/ARB u tych chorych z powodu wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Wiadomo bowiem, że lek ten wpływa na cewkowe wchłanianie kreatyniny w nerkach, nie zmniejszając przesączania kłębkowego [6]. Wyniki te spowodowały, że dronedaron zapewne nie będzie zalecany u chorych z AF i niską EF, a szkoda, bo byłby dobrym lekiem zarówno do utrzymywania rytmu zatokowego, jak kontroli częstości rytmu komór.

Na kongresie w Monachium przedstawiono wyniki najnowszego badania z dronedaronem – ATHENA (pierwsze wyniki dotyczące tej próby przedstawiano podczas konferencji HRS w maju tego roku w San Francisco) [7]. Badanie to miało udowodnić na dużej grupie chorych, że nowy lek rzeczywiście istotnie zmniejsza ryzyko zgonu i innych powikłań. Podczas 30-miesięcznej obserwacji u 4628 chorych stwierdzono, że w porównaniu z placebo dronedaron zmniejszył o 24% częstość ponownych hospitalizacji lub zgonu i o 29% występowanie zgonów sercowo-naczyniowych (odpowiednio, $p < 0,001$ i $p < 0,034$ w porównaniu

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Piotr Kułakowski, Klinika Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, ul. Grenadierów 51/59, 04-073 Warszawa, tel./faks: +48 22 810 17 38, e-mail: kulak@kkcmkp.p

z placebo). Całkowita śmiertelność była mniejsza o 16% w grupie leczonej aktywnie, ale różnica ta w porównaniu z placebo nie była istotna statystycznie. Podczas kongresu ESC po raz pierwszy przedstawiono wyniki dodatkowej analizy badania ATHENA, która wykazała, że lek w sposób istotny zmniejszył również częstość występowania udarów lub przemijających incydentów niedokrwienia mózgu (TIA) (odpowiednio, zmniejszenie względnego ryzyka o 34 i 33%, $p=0,027$ i $p=0,02$ w stosunku do placebo) [8]. Dronedaron jest pierwszym lekiem antyarytmicznym, co do którego wykazano takie efekty.

Tak więc dronedaron jest obiecującym lekiem dla chorych z AF. Trzeba jednak pamiętać, że być może jest szkodliwy u chorych z niską EF i nie będzie mógł być stosowany w tej bardzo licznej grupie chorych, u których zarówno leki antyarytmiczne, jak i ablacja są mniej skuteczne niż u chorych bez istotnego uszkodzenia serca. Po drugie, w badaniu ATHENA uczestniczyli głównie chorzy z napadowym AF i bez niewydolności serca, u których inne leki antyarytmiczne (np. klasy IC) są również dość skuteczne. Po trzecie, zagadnienie bezpieczeństwa stosowania leku w aspekcie zwiększania stężenia kreatyniny (aczkolwiek u niewielkiego odsetka chorych) wymaga dalszych badań. Po czwarte, mam pewne wątpliwości, czy optymalna dawka leku u każdego chorego wynosi rzeczywiście 800 mg/dobę. Wyniki badania DAFNE [2], w którym dawka 800 mg/dobę okazała się skuteczniejsza w utrzymywaniu rytmu zatokowego niż dawki 1200 mg lub 1600 mg, nasuwają jednak pewne wątpliwości (zwykle skuteczność antyarytmiczna rośnie wraz z dawką aż do stężeń leku powodujących proarytmie lub inne objawy niepożądane). Po piąte, skuteczność antyarytmiczna dronedaronu wydaje się nieco mniejsza niż amiodaronu, aczkolwiek do tej pory nie przeprowadzono badania, które by bezpośrednio porównało te dwa leki. Odpowiedź na to pytanie przyniesie dopiero trwające obecnie badanie DIONYSUS. Wydaje się więc, że dronedaron został przebadany w odpowiednio licznej populacji chorych z AF i prawdopodobnie niedługo zostanie zarejestrowany.

Podczas kongresu ESC przedstawiano również doniesienia dotyczące wyników ablacji u chorych z AF. Coraz więcej ośrodków z powodzeniem wykonuje te zabiegi nie tylko u osób z napadowym AF bez choroby organicznej serca, ale również u chorych z przetrwałym lub utrwalonym AF i niewydolnością serca. W rzeczywistości ci ostatni chorzy zyskują nawet więcej niż chorzy z idiopatycznym AF, szczególnie jeśli niewydolność serca jest spowodowana lub przynajmniej nasiloną przez AF (tachykardiomiopatia). Pytanie tylko, jaki odsetek chorych z AF ma szansę na zabieg, jak wyszkolić większą liczbę operatorów, którzy dobrze wyko-

nają tę najtrudniejszą ze wszystkich ablacji, oraz skąd wziąć finanse na sprzęt. Jest oczywiste, że leki, mimo że mało skuteczne, jeszcze przez długi czas będą leczeniem pierwszego rzutu w AF, a ponadto przydadzą się jeszcze u 20–40% chorych po ablacji AF, gdyż u takiego odsetka chorych konieczne jest wspomóżenie tego zabiegu przewlekłym leczeniem antyarytmicznym.

Trzecim zagadnieniem, które było szeroko komentowane podczas różnych wystąpień, były niedawno opublikowane wyniki badania *Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure* [9]. Badanie to, na wzór badania AFFIRM, porównywało dwie strategie postępowania w AF – dążenie do utrzymania rytmu zatokowego lub pozostawienie AF, ale z odpowiednią kontrolą częstotliwości rytmu komór, u chorych z niewydolnością serca (EF <35% i objawy niewydolności serca). Podobnie jak badanie AFFIRM, tak i ta próba wykazała, że nie ma różnic w śmiertelności oraz częstości innych powikłań pomiędzy oboma sposobami postępowania. Czy to znaczy, że rytm zatokowy nie jest lepszy niż AF, również u chorych z niewydolnością serca? Raczej nie, wyniki te pokazują, jak niedoskonałe, a czasem niebezpieczne są współcześnie stosowane leki antyarytmiczne. Stąd też duże oczekiwania związane z pojawieniem się nowych leków oraz rozwojem i upowszechnieniem zabiegów ablacji u chorych z AF.

Piśmiennictwo

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Europace* 2006; 8: 651-745.
2. Touboul P, Brugada J, Capucci A, et al. Dronedaron for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1481.
3. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. EURIDIS ADONIS Investigators: Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987-99.
4. Davy JM, Herold M, Hoglund C, et al. Dronedaron 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.
5. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ. Increased mortality after dronedaron therapy for severe heart failure. Increased mortality after dronedaron therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678-87.
6. Hot Line sessions, ESC congress, Stockholm 2006.
7. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, et al. Effect of dronedaron on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 785-91.
8. Hohnloser SH. Hot Line sessions, HRS meeting, San Francisco 2008.
9. Connolly SJ. ATHENA: The effect of dronedaron on cardiovascular outcomes and stroke in patients with atrial fibrillation. ESC Congress 2008, Clinical trials update 3.
10. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *New Engl J Med* 2008; 358: 2667.