

Dronedaron – oczekiwany następca amiodaronu?

Commentary to the article:

Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987-99.

Piotr Lodziński

I Katedra i Klinika Kardiologii, Akademia Medyczna, Warszawa

Kardiol Pol 2007; 65: 1263–1264

Migotanie przedsionków (AF) jest najczęstszą arytmiczną przyczyną hospitalizacji. Mimo że liczba powikłań zatorowo-zakrzepowych oraz nasilenie objawów związanych z arytmia zmniejszają się podczas leczenia przeciwkrzepliwego oraz kontroli częstotliwości rytmu, utrzymanie rytmu zatokowego wiąże się z poprawą tolerancji wysiłku oraz jakości życia. W związku z tym przywrócenie i utrzymanie rytmu zatokowego wydaje się głównym celem terapeutycznym w postępowaniu z chorymi z AF.

Amiodaron jest lekiem, który wywiera szczególnie silne działanie antyarytmiczne w przedsionkach. Niestety, u niektórych chorych może powodować potencjalnie groźne działania niepożądane. Dlatego też oczekiwany jest lek antyarytmiczny, który zachowa potencjał antyarytmiczny amiodaronu, a jednocześnie będzie pozbawiony jego niekorzystnych działań. Dronedaron jest lekiem o profilu elektrofarmakologicznym zbliżonym do amiodaronu, a różnice strukturalne pozwalają oczekiwać eliminacji wpływu na układ oddechowy i tarczycę. Kolejną różnicą jest okres połowicznej eliminacji, który w wypadku dronedaronu wynosi 1–2 dni w porównaniu z 30–55 dni dla amiodaronu.

Metodyka

W celu oceny skuteczności dronedaronu w utrzymaniu rytmu zatokowego u chorych po spontanicznej, farmakologicznej lub elektrycznej kardiowersji z migotania lub trzepotania przedsionków, zostały przeprowadzone dwa identyczne wieloośrodkowe badania z randomizacją, z podwójnie ślełą próbą, równoległe w Europie oraz w Ameryce, Australii i Afryce (ramię europejskie EURIDIS – *The European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedaron for the Maintenance of Sinus Rhythm*; ramię równoległe ADONIS – *American-Australian-*

-African Trial with Dronedaron in in Atrial Fibrillation or Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm). Badanie EURIDIS prowadzone było w 12 krajach Europy, natomiast ADONIS w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Australii, Południowej Afryce i Argentynie.

Do badania włączono mężczyzn i kobiety w wieku >21 lat, z przynajmniej jednym udokumentowanym elektrokardiograficznie napadem AF w okresie do 3 mies. przed włączeniem, pozostających z rytmem zatokowym przynajmniej godzinę przed randomizacją. Kryteriami wyłączenia były przewlekłe AF (>12 mies.), przebyte częstoskurcz *torsades de pointes*, przewlekła bradykardia <50 uderzeń na minutę, odstęp PR >0,28, blok przedsionkowo-komorowy II lub III°, znacząca klinicznie choroba węzła zatokowego bez zabezpieczenia stałą stymulacją serca, przyjmowanie leków antyarytmicznych klasy I lub III, niewydolność krążenia w III lub IV klasie wg NYHA, stężenie kreatyniny w osoczu >1,7 mg/dl (150 μmol/l), poważne zaburzenia elektrolitowe oraz istotne klinicznie dysfunkcje układu endokrynnego, oddechowego lub wątroby związane z AF. Z badania wyłączono też kobiety w ciąży oraz niekorzystające ze środków antykoncepcyjnych.

Po trwającej 7 dni ocenie klinicznej chorzy byli randomizowani w stosunku 2:1 do dwóch grup – otrzymujących 400 mg dronedaronu 2 razy dziennie lub placebo.

Wizyty kontrolne obejmowały ocenę parametrów życiowych, podsumowanie objawów, wykonanie EKG 7, 14, 21 dni po randomizacji oraz w 2., 4., 6., 9. i 12. mies. W 21. dniu oraz po 4, 9 i 12 mies. ponownie oceniano morfologię, stężenie elektrolitów, mocznika, kreatyniny, cholesterolu oraz parametry określające funkcje wątroby i tarczycy.

Wszyscy włączeni chorzy otrzymali urządzenie do telefonicznej oceny rytmu, którą przeprowadzano w 2., 3.

Adres do korespondencji:

lek. med. Piotr Lodziński, I Katedra i Klinika Kardiologii, Akademia Medyczna, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel.: +48 22 599 29 58, e-mail: plodz@plusnet.pl

i 5. dniu, 3., 5. i 7. mies. oraz każdorazowo w razie stwierdzenia objawów arytmii. Transmisja EKG za każdym razem trwała 10 min, a następnie zbierano informacje na temat wystąpienia jednego z objawów: kołatania serca, zawrotów głowy, męczliwości, bólu w klatce piersiowej oraz duszności. Objawy te brano pod uwagę jedynie wtedy, gdy towarzyszyły AF w EKG. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia AF definiowanego jako epizod trwający przynajmniej 10 min potwierdzony dwoma kolejnymi 10-minutowymi zapisami niezależnie od 12-odprowadzeniowego zapisu EKG lub transmisji telefonicznej. Główny drugorzędowy punkt końcowy to objawy towarzyszące potwierdzonemu elektrokardiograficznie AF oraz czynność komórek w trakcie pierwszego nawrotu arytmii.

Wyniki

W ramieniu europejskim do badania włączono 612 chorych (411 do grupy dronedaronu, 201 do grupy placebo), a w ramieniu nieeuropejskim 625 (417 – dronedaron, 208 – placebo). Średni wiek wynosił 63 lata, mężczyźni stanowili 69%; 41% chorych miało strukturalną chorobę serca. Trzepotanie przedsionków występowało u 60 (10%) chorych w ramieniu europejskim i 71 (11%) w ramieniu nieeuropejskim.

W badaniu EURIDIS średni czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego epizodu AF wynosił 96 dni w grupie dronedaronu i 41 dni w grupie placebo. Po 12

mies. u 67,5% chorych w grupie dronedaronu i 77,5% chorych w grupie placebo stwierdzono nawrót AF (współczynnik ryzyka dla dronedaronu 0,78, 95% CI 0,64–0,96; $p=0,01$). W badaniu ADONIS odpowiednio – 158 dni w grupie dronedaronu i 59 dni w grupie placebo, nawrót AF w ciągu 12 mies. – 61,1% w grupie dronedaronu i 72,8% w grupie placebo (współczynnik ryzyka 0,73; 95% CI 0,59–0,89; $p=0,002$). Połączone grupy chorych z obu badań – średni czas do nawrotu: 116 dni w grupie dronedaronu, 53 dni w grupie placebo. Nawrót w ciągu 12 mies. – odpowiednio 64,1 i 75,2% (współczynnik ryzyka 0,75; 95% CI 0,65–0,87; $p < 0,001$).

Częstotliwość rytmu komórek w momencie pierwszego udokumentowanego nawrotu AF wynosiła w ramieniu europejskim $102,3 \pm 24,7$ uderzeń na minutę w grupie dronedaronu i $117,5 \pm 29,1$ w grupie placebo ($p < 0,001$). W ramieniu nieeuropejskim, odpowiednio, $104,6 \pm 27,1$ w grupie dronedaronu i $116,6 \pm 31,9$ w grupie placebo, ($p < 0,001$).

W zakresie działań niepożądanych różnice istotne statystycznie wystąpiły jedynie w stężeniu kreatyniny w osoczu – podwyższony poziom u 2,4% chorych przyjmujących dronedaron i u 0,2% przyjmujących placebo ($p=0,004$).

Wnioski

Dronedaron jest znamienne skuteczniejszy niż placebo w utrzymaniu rytmu zatokowego i zmniejszeniu częstotliwości rytmu komórek podczas nawrotu arytmii.

Dronedaron – młodszy brat amiodaronu. Alternatywa czy następca amiodaronu?

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Akademia Medyczna, Warszawa



Amiodaron należy obecnie do najczęściej przepisywanych leków antyarytmicznych, jednak z powodu potencjalnych działań niepożądanych wskazania do jego stosowania są ograniczone tylko do tych chorych, u których można się spodziewać bezspornych korzyści. Co najmniej 20 możliwych interakcji czyni go lekiem szczególnie niebezpiecznym w skojarzeniu

z acenokumarem (warfaryną) i digoksyną [1]. Przypomnę, że w migotaniu przedsionków (AF) amiodaron jest lekiem pierwszego wyboru u chorych z dysfunkcją skurczową i przewlekłą niewydolnością serca.

Poszukiwania idealnego (raczej optymalnego) leku antyarytmicznego w AF idą w trzech kierunkach: (1) leki działające wybiórczo na przedsionki, (2) leki zbliżone działaniem i budową chemiczną do amiodaronu pozbawione cząsteczek jodu, a więc np. dronedaron, (3) inne leki działające na przedsionki i komory poprzez blokowa-