

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. Pierwszorzędowym 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 komór 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 komór 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 komór 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-

nie wielu kanałów jonowych. Od kilku lat dronedaron jest zapowiadany jako następcą amiodaronu – lek o podobnej budowie chemicznej, różniący się brakiem cząsteczki jodu, co w efekcie ma go uczynić wolnym od takich działań niepożądanych, jak dysfunkcja tarczycy oraz powikłania płucne, przy zachowanej skuteczności antyarytmicznej. Dlatego też z niecierpliwością oczekiwaliśmy na wyniki badań klinicznych potwierdzających powyższe sugestie [2].

Czy badania EURIDIS i ADONIS spełniły nasze nadzieje? Niestety, tylko częściowo. Nie – dlatego że dronedaron zmierzył się z placebo, a nie z amiodaronem. Tak – albowiem okazał się wyraźnie bardziej skuteczny niż placebo w utrzymaniu rytmu zatokowego. Co również ważne, średnia częstotliwość rytmu komór w obrębie AF była istotnie niższa w porównaniu z grupą placebo. Zgodnie z przewidywaniami nie obserwowano powikłań związanych z dysfunkcją tarczycy. To dobra wiadomość, jakkolwiek czas obserwacji był stosunkowo krótki. Wyjaśnienia wymaga częstsze występowanie podwyższonego stężenia kreatyniny w grupie dronedaronu. Przy okazji nie można nie zwrócić uwagi na ograniczenie obu analizowanych prób, wręcz klasyczne dla badań w grupie chorych z AF, dotyczące metody kontroli i dokumentacji nawrotów AF – autorzy obu badań podkreślili, że wszystkie pierwsze epizody AF zarejestrowane w badaniach EURIDIS i ADONIS były objawowe. Sugeruje to, że nie udało się udokumentować części napadów u pacjentów bezobjawowych.

Jak wygląda krajobraz farmakoterapii antyarytmicznej po badaniu EURIDIS i ADONIS? Czekamy na dalsze badania z dronedaronem, zwłaszcza takie, w których lek ten zmierzy się bezpośrednio ze swoim starszym bratem – amiodaronem. Warto podkreślić, że zarówno z badania EURIDIS, jak i z badania ADONIS wyłączono chorych z niewydolnością serca. Wprawdzie szczególnie interesujące byłoby porównanie skuteczności i bezpieczeństwa obu leków w grupie chorych z AF i niewydolnością serca, jednak wyniki przedwcześnie przerwano badania ANDROMEDA nakazują daleko idącą ostrożność. Problem braku projektowania i przeprowadzania na szerszą skalę badań typu *head-to-head* ma, niestety, charakter bardziej uniwersalny. Gdy producent leku oryginalnego jest jednocześnie wynalazcą jego „antenata”, obserwujemy często małą chęć do inwestowania i wydatkowania środków finansowych na badania typu *head-to-head*. Stąd, na przykład, brak we współczesnej kardiologii szerszych wieloośrodkowych, prospektywnych badań porównujących tiklopidynę z kłopidogrelem, stąd też mój sceptycyzm co do perspektyw dużych badań klinicznych porównujących amiodaron z dronedaronem.

Piśmiennictwo

1. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 2007; 298: 1312-22.
2. 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.