

Czy dronedaron wpływa na wystąpienie twardych punktów końcowych wśród pacjentów z migotaniem przedsionków? Wyniki badania ATHENA

Streszczenie artykułu:

**Hohnloser S.H., Crijns H.J.G.M., van Eickels M. i wsp.
for the ATHENA Investigators: Effect of dronedarone
on cardiovascular events in atrial fibrillation
N. Engl. J. Med. 2009; 360: 668–678**

Wstęp

Migotanie przedsionków (AF) jest najczęstszym zaburzeniem rytmu serca wymagającym interwencji medycznej. Mimo rozwoju metod inwazyjnych nadal podstawą leczenia pacjentów z AF jest farmakoterapia. Obecnie stosowane leki cechują się jednak niewystarczającą skutecznością i istotnym ryzykiem działań niepożądanych.

Dronedaron to pochodna benzofuranowa o profilu farmakologicznym zbliżonym do amiodaronu. Dzięki modyfikacji budowy chemicznej, w tym usunięciu z cząsteczki atomów jodu, jest on pozbawiony niekorzystnego wpływu na gruczoł tarczowy i tkankę płucną. W odniesieniu do pacjentów z AF udowodniono skuteczność dronedaronu w przywracaniu rytmu zatokowego i kontroli częstości akcji komór w czasie nawrotu arytmii. Wątpliwości budzi jednak raportowany w badaniu ANDROMEDA niekorzystny wpływ dronedaronu na śmiertelność w grupie pacjentów z niewydolnością serca bez AF.

Celem badania ATHENA była ocena skuteczności dronedaronu w redukcji częstości zgonów i incydentów naczyniowo-sercowych wśród pacjentów z AF.

Materiał i metody

Badanie zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo, z podwójnie zaślepioną próbą. Objęło ono 4628 pacjentów w 551 ośrodkach z 37 krajów.

Kryteria włączenia stanowiły potwierdzony elektrokardiograficznie w ciągu ostatnich 6 miesięcy epizod na-

padowego bądź przetrwałego AF lub trzepotania przedsionków u pacjenta spełniającego co najmniej jeden z następujących warunków: wiek nie niższy niż 70 lat, współwystępowanie nadciśnienia tętniczego lub cukrzycy, przebyty udar, TIA lub zatorowość systemowa, wymiar lewego przedsionka w echokardiografii co najmniej 50 mm czy też frakcja wyrzutowa lewej komory nieprzekraczająca 40%. W czasie trwania badania, ze względu na mniejszą niż zakładano częstość obserwowanych punktów końcowych, zmodyfikowano kryteria włączenia, zwiększając profil ryzyka w badanej grupie. Według nowych warunków kryterium wiekowe włączenia objęło pacjentów co najmniej w 75. roku życia; chorzy w wieku 70 lat lub starsi musieli się wykazać co najmniej 1 z pozostałych warunków dodatkowych; osoby poniżej 70. roku życia nie były włączane na tym etapie do badania.

Do kryteriów wyłączenia zaliczono: utrwalone AF, niestabilność hemodynamiczną, niewydolność serca w klasie IV według NYHA, planowany duży zabieg chirurgiczny, ostre zapalenie mięśnia sercowego, bradykardię poniżej 50/min, odstęp PR powyżej 280 ms lub istotną klinicznie chorobę węzła zatokowego, jeśli pacjent nie był zabezpieczony stymulatorem. Za ogólne warunki wyłączenia uznano również: jakąkolwiek poważną chorobę niekardiologiczną ograniczającą spodziewany czas przeżycia, okres ciąży i karmienia, jak również brak skutecznej metody antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej poniżej 10 ml/min, hipokaliemię poniżej 3,5 mmol/l oraz po-

trzebę stosowania zakazanych protokołem leków przeciwaritmicznych z grupy I lub III.

W momencie włączenia do badania pacjenci powinni mieć rytm zatokowy lub być poddawani leczeniu przeciwwzakrzepowemu przed planowaną kardiowersją AF/trzepotania przedsionków. Uczestnicy byli randomizowani w stosunku 1:1 do ramienia otrzymującego dronedaron 400 mg 2 × dziennie lub placebo. Minimalny planowany *follow-up* przewidziano na 12 miesięcy.

Za pierwszorzędowy punkt końcowy badania uznano pierwszą hospitalizację z powodów naczyniowo-sercowych lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Drugorzędowymi punktami końcowymi były zgon z jakiegokolwiek powodu, zgon z przyczyn naczyniowo-sercowych i pierwsza hospitalizacja z powodów naczyniowo-sercowych.

Wyniki

Do badania włączono 4628 pacjentów (śr. 71,6 ± 9,0 lat), 50,8% badanej populacji stanowili mężczyźni. Do ramienia leczonego dronedaronem randomizowano 2301 pacjentów, 2327 osób otrzymywało placebo. Nie wykazano istotnych różnic w charakterystyce podstawowej obu badanych grup. Średni okres badania wynosił 21 ± 5 miesięcy. Leczenie zgodne z randomizacją stosowano do końca badania u 69,8% pacjentów z grupy otrzymującej amiodaron i 69,2% z grupy przyjmującej placebo. Głównym powodem wcześniejszego odstawienia badanego leku były działania niepożądane.

Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 734 badanych (31,9%) otrzymujących dronedaron i 917 osób (39,4%) z grupy placebo (iloraz ryzyka dla wystąpienia łączonego pierwszorzędowego punktu końcowego w grupie dronedaronu wynosił 0,76; 95% przedział ufności 0,69–0,84; $p < 0,001$).

Za powyższy wynik odpowiadała przede wszystkim istotna różnica odsetka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (dronedaron vs. placebo: 29,3% vs. 36,9%; $p < 0,001$). Wykazano również istotną statystycznie różnicę w częstości zgonów sercowo-naczyniowych (dronedaron vs. placebo: 2,7% vs. 3,9%; $p = 0,03$), nie udało się natomiast wykazać takiej różnicy dla śmiertelności całkowitej (dronedaron vs. placebo: 5,0% vs. 6,0%; $p = 0,18$).

W grupie dronedaronu stwierdzono większą częstość występowania takich działań niepożądanych, jak: bradykardia, wydłużenie odstępu QT, nudności, wymioty, zaczerwienienie skóry i wzrost stężenia kreatyniny. Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości powikłań tarczycowych i płucnych.

Wnioski

W przeprowadzonym badaniu klinicznym wykazano istotną statystycznie redukcję częstości łączonego punktu końcowego, obejmującego pierwszą hospitalizację z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zgon z jakiegokolwiek powodu u osób z napadowym/przetwałym migotaniem/trzepotaniem przedsionków leczonych dronedaronem w dawce 2 × 400 mg/dobę.

Komentarz do artykułu

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) zwane „arytmią staruszków” dotyczy prawie 5% osób po 65. roku życia i około 10% pacjentów w wieku ponad 80 lat. Stanowi silny, niezależny czynnik rokowniczy ryzyka udaru mózgu, rozwoju i postępu niewydolności serca oraz śmiertelności całkowitej.

Amiodaron jest podstawowym lekiem stosowanym zarówno w kardiowersji farmakologicznej, jak i w utrzymywaniu rytmu zatokowego, a także, choć rzadziej, w kontroli częstości rytmu u pacjentów z AF. Należy podkreślić, że w warunkach polskich, w odniesieniu do pacjentów z organiczną chorobą serca, amiodaron stanowi jedyną dostępną opcję terapeutyczną w przypadku dwóch pierwszych wymienionych wskazań. Zastosowanie tego leku jest jednak obarczone istotnym ryzykiem powikłań, zwłaszcza w przypadku długotrwałej terapii. Z dużą nadzieją przyjęto zatem pojawienie się nowego leku — dronedaronu, który dzięki modyfikacji budowy cząsteczki jest pozbawiony potencjalnych działań niepożądanych występujących przy zastosowaniu amiodaronu. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dronedaronu w przypadku poszczególnych wskazań u pacjentów z AF przetestowano w wielu badaniach o akronimach zaczerpniętych z mitologii greckiej. W pierwszym, prospektywnym badaniu klinicznym DAFNE [1], a następnie w dwóch dużych, bliźniaczych programach EURIDIS i ADONIS [2], udowodniono korzystny wpływ dronedaronu na opóźnienie nawrotu AF po skutecznej kardiowersji, jak i na częstość akcji komór w czasie tego nawrotu. Badanie ERATO potwierdziło skuteczność leku również w kontroli akcji komór u pacjentów z utrwalonym AF [3]. W żadnym z omawianych badań nie wykazano niekorzystnego wpływu dronedaronu na homeostazę tarczycową czy rozwój powikłań płucnych. Dronedaron w dawce 800 mg/dobę był również pozbawiony istotnego działania proarytmicznego.

Powyższe wyniki pozwalały przypuszczać, że dronedaron wkrótce może zastąpić w praktyce klinicznej amiodaron. Nadzieje te zostały, niestety, zweryfikowane przez wyniki pierwszego badania opartego na twardych punk-

tach końcowych. Badanie ANDROMEDA, które objęło zupełnie inną populację (pacjenci z niewydolnością serca), zostało przerwane po 2 miesiącach ze względu na istotnie wyższą śmiertelność w grupie otrzymującej dronedaron [4]. Wobec takiej sprzeczności w wynikach dotychczas opublikowanych badań, ze szczególnym zainteresowaniem oczekiwano na wyniki badania ATHENA — pierwszego badania klinicznego oceniającego wpływ dronedaronu na wystąpienie twardych punktów końcowych u pacjentów z AF.

W omawianym badaniu wykazano korzystny wpływ badanego leku na redukcję wystąpienia łączonego punktu końcowego: pierwszej hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Warto podkreślić, że za taki wynik odpowiadało przede wszystkim zmniejszenie liczby hospitalizacji; mimo modyfikacji protokołu w trakcie badania nie udało się uzyskać istotnych statystycznie wyników dla śmiertelności całkowitej. Mimo wszystko brak różnic w częstości zgonów między grupami placebo i dronedaronu stanowi wynik korzystniejszy niż obserwacje z programu ANDROMEDA. Za taki stan rzeczy prawdopodobnie odpowiada różnica w zaawansowaniu niewydolności serca w obu badanych populacjach. W badaniu ATHENA klasa IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*) stanowiła kryterium wykluczenia, a zaledwie 21% badanych miało w wywiadzie dolegliwości w klasie II lub III według NYHA. W badaniu ANDROMEDA wszyscy pacjenci kwalifikowali się co najmniej do II klasy NYHA, a ponad połowa — do klasy III. Dominującym mechanizmem zgonu w tym badaniu było nasilenie niewydolności serca.

W badaniu ATHENA nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w częstości działań niepożądanych dronedaronu i placebo. Co jednak istotne, niemal 1/3 badanych w obu podgrupach przerwała stosowanie leku ze względu na jego złą tolerancję. Krótszy okres stosowania leku mógł być odpowiedzialny za brak ujawnienia działań ubocznych.

Na ubiegłorocznym kongresie *European Society of Cardiology* w Monachium przedstawiono również dane z podanalizy badania ATHENA, świadczące o 34-procentowej redukcji częstości udarów mózgu u pacjentów leczonych dronedaronem w porównaniu z placebo, przy zachowaniu optymalnej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Podobne wyniki, nie raportowane dotychczas dla żadnych leków przeciwarytmicznych, wymagają jednak dalszego potwierdzenia.

Reasumując, dronedaron pozostaje interesującą opcją dla amiodaronu w leczeniu pacjentów z AF. Jego korzystny wpływ na utrzymanie rytmu zatokowego oraz kontrolę akcji komór w trakcie AF znalazł potwierdzenie również w redukcji częstości hospitalizacji. Do czasu dokładnego wyjaśnienia wpływu tego leku na śmiertelność nie powinien on być stosowany u pacjentów z zaawansowaną klinicznie niewydolnością serca i/lub obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Warto nadmienić, że uznanym lekiem w terapii pacjentów z AF i zaburzoną funkcją lewej komory jest wciąż niedostępny w Polsce dofetylid.

Piśmiennictwo

1. Touboul P., Brugada J., Capucci A. i wsp.: *Dronedaron for prevention of atrial fibrillation: a dose ranking study*. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1481–1487.
2. Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J.G.M. i wsp. for the EURIDIS i ADONIS Investigators: *Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter*. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 987–999.
3. Davy J.-M., Herold M., Hoglund C. i wsp. for the ERATO Study: *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.e1–527.e9.
4. Køber L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J.V. i wsp. for the Dronedaron Study Group: *Increased mortality after dronedaron therapy for severe heart failure*. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2678–2687.

lek. Krzysztof Rewiuk

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie