

# Dronedaron – nové antiarytmikum v léčbě fibrilace síní

Kateřina Lefflerová

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Dronedaron je nové perorální antiarytmikum III. třídy dle klasifikace Vaughan Williamse. Jedná se o benzofuranový derivát, který má obdobné elektrofyziologické účinky jako amiodaron, nevykazuje však plicní toxicitu a neovlivňuje funkci štítné žlázy. Lék byl vyvinut pro léčbu fibrilace síní. Má příznivý efekt v prevenci paroxysmů fibrilace síní, snižuje frekvenci komor při fibrilaci síní. Není vhodný u nemocných s pokročilým srdečním selháním. Jako první antiarytmikum v léčbě fibrilace síní ovlivnil mortalitu a počet hospitalizací z kardiovaskulární příčiny.

**Klíčová slova:** fibrilace síní, antiarytmika, dronedaron, hospitalizace, mortalita.

## Dronedaron – new antiarrhythmic drug for treatment of atrial fibrillation

Dronedaron is new antiarrhythmic agent developed for the treatment of atrial fibrillation. It is a noniodinated benzofuran derivate of amiodarone with electrophysiological properties similar to amiodarone but without pulmonary and thyroid toxicity. Dronedaron has been proven to maintain sinus rhythm and to control ventricular rate during episodes of atrial fibrillation. Patients with severe heart failure should not receive dronedaron. It is a first antiarrhythmic drug, which reduced cardiovascular hospitalisation and mortality.

**Key words:** atrial fibrillation, antiarrhythmic drugs, dronedaron, hospitalization, mortality.

Interv Akut Kardiol 2010; 9(6): 310–315

## Úvod

Fibrilace síní (FS) představuje nejčastější setrvalou arytmií, postihuje přibližně 1 % dospělé populace. Její výskyt roste s věkem a prevalence stoupá až k 10 % u osob starších 80 let, u nemocných se srdečním selháním se vyskytuje až u 40 % nemocných. FS je odpovědná za jednu třetinu hospitalizací z důvodů poruchy rytmu, v posledních 20 letech došlo k nárůstu hospitalizací o 60 %. Je označována jako „neinfekční epidemie“ 20. století a lze zcela reálně předpokládat, že počet nemocných s FS bude dále narůstat, tak jak stoupá průměrný věk populace (1). FS není benigní onemocnění. Epidemiologické studie prokázaly, že je spojena s vyšší mortalitou (nárůst rizika okolo 1,5–2,2), a to bez ohledu na pohlaví a věk (2).

Hlavním cílem léčby FS byla snaha o obnovu a udržení sinusového rytmu, dosavadní studie pak porovnávaly strategii kontroly rytmu a srdeční frekvence. Výsledky těchto studií jsou konzistentní, nebyl pozorován výrazný rozdíl v morbiditě a mortalitě nemocných (3, 4).

U nemocných s paroxysmální, perzistující či dlouhodobě perzistující fibrilací síní lze zvolit dva léčebné farmakologické přístupy: buď usilovat o obnovu a udržení sinusového rytmu nebo ponechat fibrilaci síní a kontrolovat přiměřenou frekvenci komor (5, 6). Ačkoliv dosavadní studie neprokázaly přednost léčby s cílem udržení sinusového rytmu, v multivariantní analýze studie

AFFIRM (největší studie porovnávající strategii kontroly rytmu a kontroly srdeční frekvence) bylo prokázáno snížení mortality u těch nemocných, u kterých bylo dosaženo sinusového rytmu (7). Je nepochybné, že u řady nemocných je FS spojena se zhoršením kvality života a pacienti vnímají epizody FS jako velmi nepříjemné, někdy až dramatické příznaky. Tito nemocní významně profitují z udržení sinusového rytmu.

Přes veškeré pokroky v nefarmakologické léčbě poruch rytmu zůstává u velké většiny nemocných s fibrilací síní farmakologická léčba základní léčebnou metodou. Při **strategii kontroly srdečního rytmu** jsou používána antiarytmika a další léky (ACE-inhibitory, sartany a statiny) k obnově a udržení sinusového rytmu. Z antiarytmik volíme betablokátory a především konvenční antiarytmika třídy III a I – dle původní klasifikace. Při **strategii kontroly srdeční frekvence** se opíráme o betablokátory, blokátory kalciových kanálů ovlivňujících AV uzel a digitalis, eventuálně jejich kombinaci.

V současnosti jsou diskutována i nová kritéria hodnocení účinnosti léčby FS. Ve většině dosavadních studií bylo hodnoceno především udržení sinusového rytmu. Data z antiarytmických studií, které používaly dlouhodobé monitorování EKG, však prokázala vysoký výskyt asymptomatických epizod FS a právem kritizují hodnocení symptomatické recidivy FS jako primární endpoint. Odborné společnosti tak navr-

hují nová kritéria v hodnocení účinnosti léčby arytmií: ovlivnění mortality, počtu hospitalizací, cévních mozkových příhod a v neposlední řadě i ekonomický dopad léčby (8, 9).

Hlavní nevýhodou dosavadních antiarytmik je jejich omezená účinnost v udržení sinusového rytmu a současně závažné nežádoucí účinky. Nejúčinnějším antiarytmikem v udržení sinusového rytmu se dle výsledků studie CTAF (10) jeví amiodaron (69 % vs. 39 % pro propafenon a sotalol), u tohoto nejúčinnějšího antiarytmika je však výskyt klinicky závažnějších nežádoucích účinků uváděn až ve 35 %. Je tedy mimořádná snaha o vývoj účinné a současně bezpečné antiarytmické medikamentózní léčby.

## Dronedaron

Dronedaron (SR33589B) představuje nové perorální antiarytmikum řazené do III. třídy dle Vaughan Williamse. Dronedaron – chemicky metansulfonamid, N-[2-butyl-3-[4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl]-5-benzofuranyl]-, monohydrochlorid je benzofuranový derivát (obrázek 1), který na rozdíl od amiodaronu postrádá molekulu jodu a navíc má metansulfonamidovou skupinu. Právě chybění jodu vysvětluje fakt, že dronedaron nemá závažné nežádoucí účinky na plicní funkce a na funkci štítné žlázy. Naopak přítomnost metansulfonamidové skupiny vysvětluje nižší lipofilii, kratší poločas vylučování a menší akumulaci ve tkáních ve srovnání

Tabulka 1. Srovnání antiarytmik III. třídy

|                       | Sotalol                                                                      | Amiodaron                                                                                                 | Dofetilid                                                                | Dronedaron                                                                                                                                               |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mechanismus účinku    | blokátor betareceptoru<br>blokátor K <sup>+</sup> kanálu                     | blokátor betareceptoru<br>blokátor K <sup>+</sup> kanálu<br>blokátor Na <sup>+</sup> kanálu               | blokátor K <sup>+</sup> kanálu                                           | blokátor betareceptoru<br>blokátor alfareceptoru<br>blokátor K <sup>+</sup> kanálu<br>blokátor Na <sup>+</sup> kanálu<br>blokátor Ca <sup>+</sup> kanálu |
| Poločas               | 12 hodin                                                                     | 26–107 dnů                                                                                                | 3–10 hodin                                                               | 24 hodin                                                                                                                                                 |
| Biologická dostupnost | 90–100 %                                                                     | 50 %                                                                                                      | > 90 %                                                                   | 15–20 % (při podávání společně s jídlem 2x zvýšená)                                                                                                      |
| Eliminace             | ledviny                                                                      | metabolizován CYP 3A4 a CYP2C8                                                                            | 70–80 % ledviny<br>20 % metabolizován CYP3A4                             | metabolizován v játrech CYP 3A4                                                                                                                          |
| Nežádoucí účinky      | srdeční selhání, bradykardie, palpitace, synkopy, torsade de pointes (2–4 %) | plicní fibróza, porucha funkce štítné žlázy, korneální depozita, porucha jaterních funkcí, kožní zbarvení | průjem, nauzea, bolest hlavy, torsade de pointes (< 1–5 %)               | nauzea, zvracení, průjem, prodloužení intervalu QT                                                                                                       |
| Dávkování             | 80–320 mg 2x denně (v závislosti na intervalu QTc a renálních funkcích)      | nasycovací dávka 10 g, dále 200 mg 1x denně                                                               | 125–500 mg 2x denně (v závislosti na renálních funkcích a intervalu QTc) | 400 mg 2x denně                                                                                                                                          |

Tabulka 2. Klinické studie s dronedaronem

| Název studie | Indikace                                                                               | Výsledek                                                                                                                         |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DAFNE        | ověření různých dávek, prevence recidiv fibrilace po kardioverzi                       | prodloužení doby do recidivy fibrilace síní po kardioverzi z 5 na 60 dnů optimální dávka 2 × 400 mg denně                        |
| ERATO        | kontrola srdeční frekvence u permanentní fibrilace síní                                | snížení průměrné srdeční frekvence během 24hodinové monitorace o 11,7 tepů/min a frekvence při maximální zátěži o 24,7 tepů/min. |
| EURIDIS      | prevence recidiv fibrilace a flutteru síní                                             | snížení výskytu recidiv fibrilace síní o 22 %                                                                                    |
| ADONIS       | prevence recidiv fibrilace a flutteru síní                                             | snížení výskytu recidiv fibrilace síní o 27 %                                                                                    |
| ANDROMEDA    | srdeční selhání, ejekční frakce LK < 35 %                                              | předčasně ukončena; zvýšená mortalita v dronedaronové větvi ve srovnání s placebem (24 verzus 12) v důsledku srdečního selhání   |
| ATHENA       | hospitalizace z KV příčiny či úmrtí u nemocných s fibrilací síní léčených dronedaronem | významné snížení rizika mortality a nutnosti hospitalizace z KV příčin (o 24 %)                                                  |
| DIONYSOS     | srovnání účinnosti a bezpečnosti amiodaronu a dronedaronu                              | dronedaron méně účinný, ale lepší bezpečnostní profil                                                                            |

s amiodaronem. Stejně jako amiodaron vykazuje efekt všech čtyř tříd podle Vaughan-Williamsovy klasifikace. Blokuje draslíkové kanály, sodíkový kanál, má antiadrenergní vlastnosti, prodlužuje délku akčního potenciálu a má negativně chronotropní efekt na buňky v sinoatriálním a atrioventrikulárním uzlu. Působí i jako antagonist a kalcia (11, 12).

Farmakokinetické vlastnosti

V tabulce 1 jsou srovnány některé vlastnosti antiarytmik řazených do III. třídy dle Vaughan Williamse. Poločas vylučování dronedaronu je 24 hodin, vylučuje se stolicí, bez prokazatelných metabolických produktů v moči. Biologická dostupnost je vzhledem k first-pass efektu 15–20 %, ale pokud je lék podáván spolu s potravou, zvyšuje se minimálně dvojnásobně. Při obvyklém dávkování 2x 400 mg denně je dosaženo vyrovnané hladiny dronedaronu (steady state) obvykle za 7–10 dní při hladině plazmatické koncentrace 60 až 150 ng/ml. Přípravek je metabolizován v játrech, a to cytochromoxidázovým systémem CYP3A4, podobně jako amiodaron a dofetilid.

Inhibitory CYP3A4, například ketonazol nebo erytromycin mohou zvýšit plazmatickou koncentraci dronedaronu. Dronedaron zvyšuje sérovou hladinu digoxinu inhibicí P-glykoproteinové intestinální a renální exkrece. Klinicky důležité je, že nebyla zaznamenána významnější interakce dronedaronu s warfarinem, INR zvyšuje lehce 1,07krát.

Nežádoucí účinky dronedaronu

Dronedaron prodlužuje interval QTc, nicméně v žádné z dosud provedených klinických studií nebyl prokázán jeho proarytmogenní efekt. Dronedaron snižuje srdeční frekvenci, může vést k symptomatické bradykardii. Nejčastějším nežádoucím účinkem jsou gastrointestinální obtíže – průjem a nauzea, dále vyrážka. Je popisováno zvýšení hladiny sérového kreatininu o 18 %, nebyl však prokázán vliv na glomerulární filtraci (13). Důležité je, že nebyly v souvislosti s léčbou dronedaronem popsány obávané nežádoucí účinky vyskytující se při léčbě amiodaronem, to jest nebylo přítomno žádné plicní postižení, ani porucha funkce štítné žlázy.

Klinické studie s dronedaronem

Tabulka 2 uvádí přehled nejdůležitějších klinických studií, které byly dokončeny od r. 2006.

Studie DAFNE (Dronedaron Atrial Fibrillation study after Electrical cardioversion) (14) ověřovala účinnost různých dávek dronedaronu na dobu do recidivy fibrilace síní po elektrické kardioverzi. Byla ověřena účinnost dronedaronu ve srovnání s placebem, prodloužena doba do první recidivy z 5 na 60 dnů (RR = 0,45, 95 % CI 0,28–072, P = 0,001), zjištěna optimální účinnost dávky 400 mg dvakrát denně. Dávky 2 × 600 a 2 × 800 mg denně nevedly k lepšímu antiarytmickému efektu.

V následujících dvou analogických studiích (15) byl ověřován efekt a bezpečnost amiodaronu u nemocných s paroxysmální fibrilací síní. Jednalo se o evropskou studii EURIDIS (EUropean trial In atrial fibrillation or flutter patients receiving Dronedaron for the maintenance of Sinus rhytm) a americko-australickou studii ADONIS (American-Australian trial with DrONedaron In atrial fibrillation or flutter

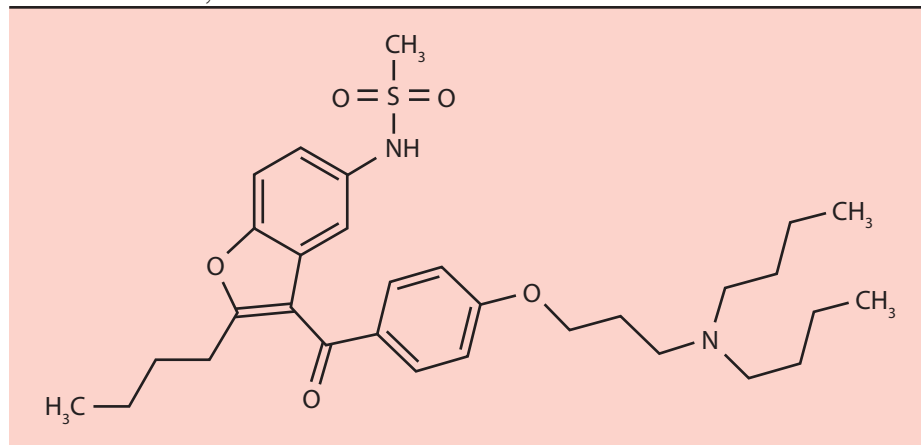
patients for the maintenance of Sinus rhythm). V obou studiích bylo při dávce  $2 \times 400$  mg pozorováno snížení počtu recidiv fibrilace síní o 22 % resp 27 %. Ve studii EURIDIS se recidiva vyskytla u 150 nemocných (37 %) léčených dronedaronem a u 95 nemocných (47 %) léčených placebem ( $RR = 0,77$ , 95 % CI 0,64–0,94,  $P = 0,009$ ). Ve studii ADONIS byly výsledky obdobné, recidiva fibrilace síní se vyskytla u 154 nemocných léčených dronedaronem (37 %) a u 89 nemocných v placebové větvi (43 %) ( $RR = 0,88$ , 95 % CI 0,71–1,06,  $P = 0,151$ ). Pokud byly hodnoceny výsledky obou studií současně, byl průměrný čas do doby recidivy FS v dronedaronové větvi 116 dnů, zatímco v placebové 53 dnů. Dále byl prokázán příznivý dopad na průměrnou srdeční frekvenci při recidivě arytmie (102/min v dronedaronové větvi vs 117/min v placebové větvi,  $P < 0,001$ ).

Studie ERATO (Efficacy and safety of dronedarone for The cOntrol of ventricular rate) (16) potvrdila schopnost dronedaronu snížit průměrnou srdeční frekvenci komor při fibrilaci síní během 24hodinové monitorace o 11,7 tepů/min a při maximální zátěži o 24,5 tepů/min (v obou případech  $P < 0,001$ ).

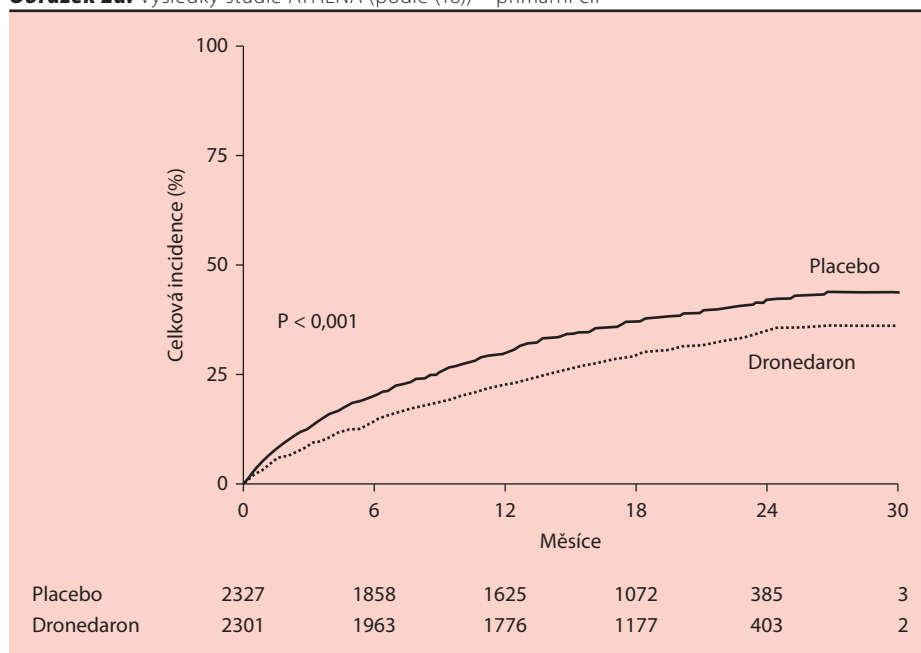
Ačkoliv výše uvedené studie prokázaly vynikající bezpečnostní profil dronedaronu, studie ANDROMEDA (ANtiarrhythmic trial with DRonedarone in Moderate to severe congestive heart failure Evaluation morbidity DecreAse) (17) byla předčasně ukončena. Cílem studie bylo ověřit vliv dronedaronu na úmrtí a hospitalizace na srdeční selhání u nemocných se srdeční insuficiencí a dysfunkcí levé komory srdeční ( $EF < 35$  %). Do studie bylo zařazeno 627 nemocných a byla ukončena po průměrné době sledování 2 měsíců. V léčené skupině ve srovnání s placebem byla vyšší mortalita (25 úmrtí versus 12) v důsledku progresu srdečního selhání ( $RR = 2,13$ , 95 % CI 1,09–4,25,  $P = 0,03$ ). Post-hoc analýza ukázala korelaci mezi vyšší incidencí mortality a vysazením ACE inhibitorů či sartanů v dronedaronové větvi. Nelze však vyloučit ani možný negativně inotropní efekt dronedaronu u nemocných s těžkou systolickou dysfunkcí. Zajímavé je, že nebyl zaznamenán žádný proarytmogenní efekt dronedaronu ani u této vysoce rizikové skupiny.

Výsledky studie ANDROMEDA vedly k uspořádání rozsáhlé studie s dronedaronem u nemocných s FS. Studie ATHENA (A Trial with dronedarone to prevent Hospitalization or death in patiENts with Atrial fibrillation) je dosud nejrozsáhlejší studie hodnotící léčbu FS a její výsledky byly očekávány s mimořádným zájmem.

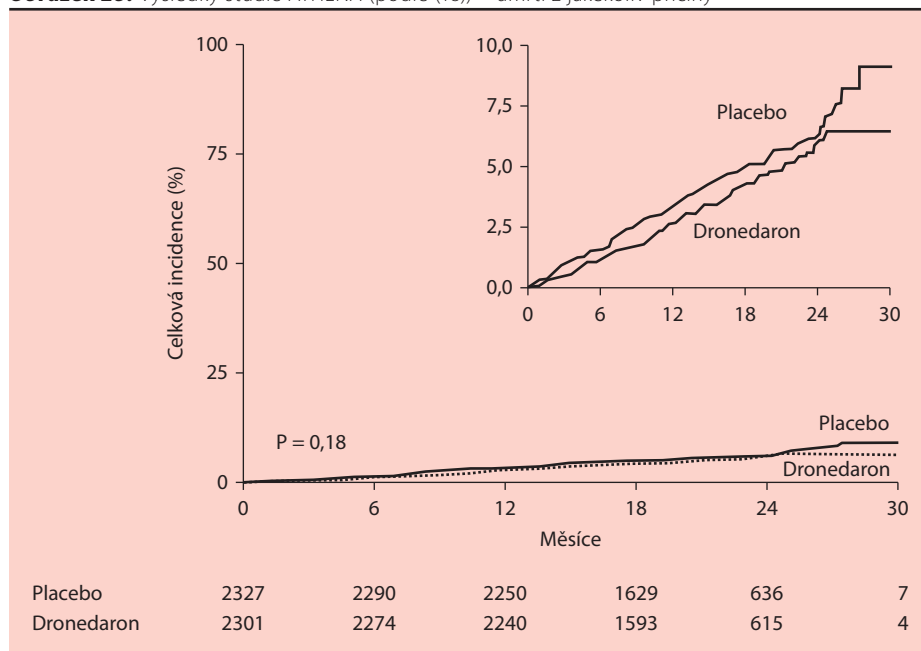
**Obrázek 1.** Chemický vzorec dronedaronu



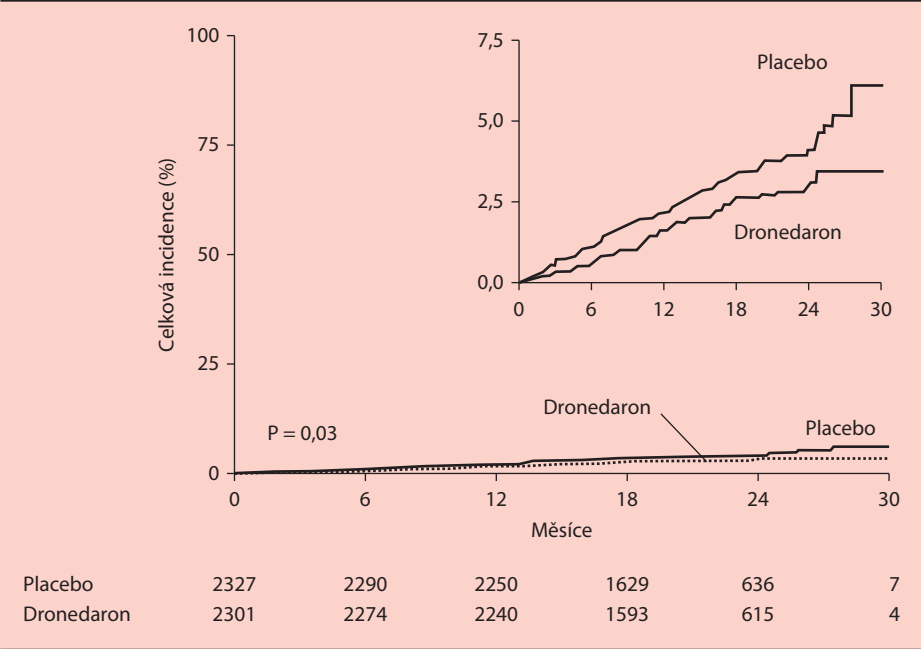
**Obrázek 2a.** Výsledky studie ATHENA (podle (18)) – primární cíl



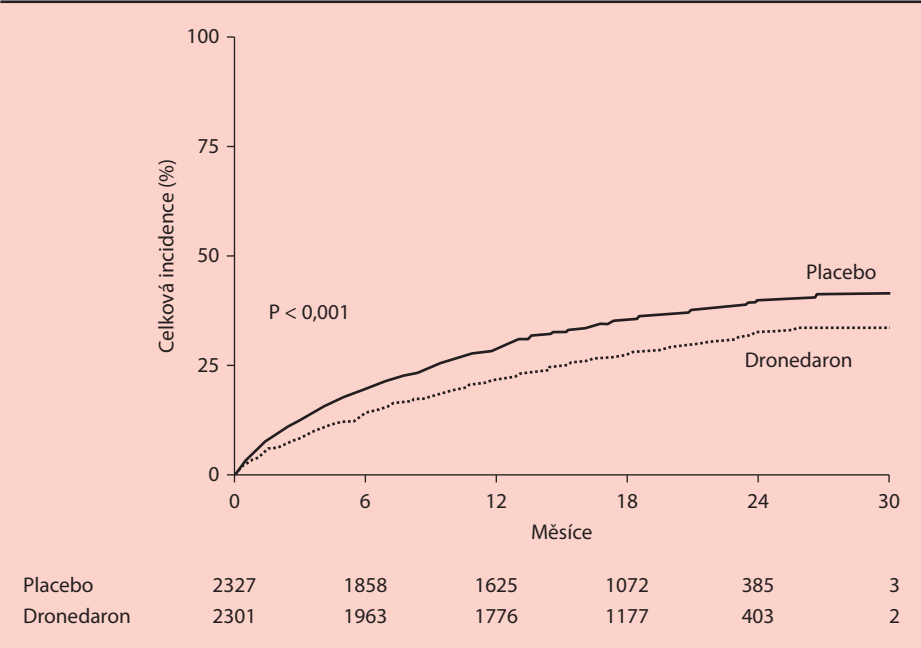
**Obrázek 2b.** Výsledky studie ATHENA (podle (18)) – úmrtí z jakékoliv příčiny



**Obrázek 2c.** Výsledky studie ATHENA (podle (18)) – úmrtí z kardiovaskulárních příčin



**Obrázek 2d.** Výsledky studie ATHENA (podle (18)) – první hospitalizace pro kardiovaskulární onemocnění



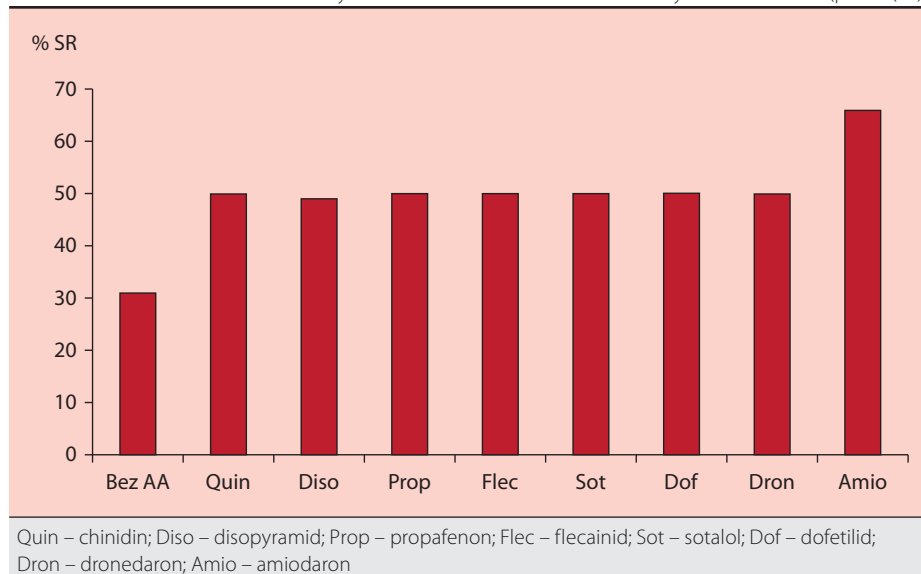
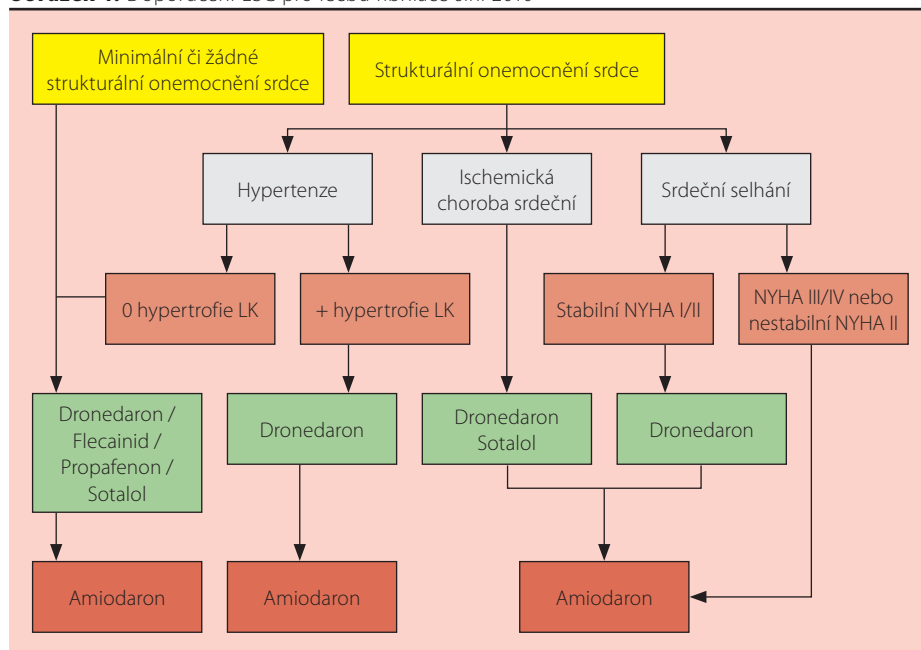
Tato multicentrická studie randomizovala 4628 nemocných s fibrilací síní nebo flutterem síní a dalším kardiovaskulárním rizikem (alespoň jeden z následujících rizikových faktorů: věk nad 70 let, hypertenze, diabetes mellitus, anamnéza cévní mozkové příhody, TIA, dilatace levé síně s rozměrem  $\geq 50$  mm, ejekční frakce levé komory  $\leq 40\%$ ). Primárním sledovaným cílem byla hospitalizace z kardiovaskulární příčiny či úmrtí. Sekundárním sledovaným cílem je celková mortalita, kardiovaskulární mortalita a hospitalizace. Průměrná doba sledování činila  $21 \pm 5$  měsíců. Výsledky byly publikovány v roce 2009 a jsou uvedeny na obrázku 2. Dronedaron ve srovnání s placebem významně snížil riziko nutnosti hospitalizace z kar-

diovaskulárních příčin a/nebo úmrtí z jakékoliv příčiny o 24% (RR = 0,76, 95% CI 0,69–0,84, P < 0,001). Počet úmrtí byl v dronedaronové větvi 116 (5%) a v placebové větvi 139 (6%) (RR = 0,84, 95% CI 0,66–1,08, P = 0,18). Úmrtí z kardiovaskulární příčiny se vyskytlo u 63 nemocných v dronedaronové větvi (2,7%) a u 90 pacientů v placebové větvi (3,9%) (RR = 0,71, 95% CI 0,51–0,98, P = 0,03) (18). Je třeba si uvědomit, že i do studie ATHENA byli zařazeni nemocní s dysfunkcí levé komory srdeční a anamnézou srdečního selhání (podíl nemocných s ejekční frakcí nižší než 45% byl 12%, a 21% nemocných měla anamnézu srdečního selhání NYHA II–III). Vylučovacím kritériem zařazení do studie ATHENA však bylo recentní srdeční

selhání NYHA IV v předchozích 4 týdnech, tento nestabilní hemodynamický stav představuje zásadní rozdíl mezi pacienty zařazenými do obou studií (19).

Post hoc analýza studie ATHENA dále prokázala snížení výskytu cévních mozkových příhod, a to dronedaronu vs placebo 54 vs. 70, 1,2% vs. 1,8% (RR = 0,66, 95% CI 0,46–0,96) (20). Tento efekt byl pozorován u nemocných bez ohledu na zavedení antikoagulační léčby a byl výraznější u nemocných s vyšším skóre CHADS<sub>2</sub>. Autoři diskutují možné mechanismy tohoto nesmírně důležitého dopadu léčby dronedaronem. Nejpravděpodobnější příčinou je snížení výskytu FS v důsledku antiarytmické léčby. Rovněž bylo zaznamenáno mírné snížení krevního tlaku, a to o 3 mm Hg systolického i diastolického. Dopad snížení krevního tlaku byl pozorován i v předchozích studiích (21). Předpokládá se rovněž, že snížení komorové odpovědi při recidivě fibrilace síní v důsledku léčby dronedaronem, může přímo ovlivnit riziko cévní mozkové příhody prevencí hypotenze. Dronedaron v experimentu působí vazodilatačně a může mít i antiischemický efekt (22). K objasnění snížení výskytu cévních mozkových příhod ve studii ATHENA je jistě třeba dalších studií.

Vzhledem k tomu, že amiodaron je v současné době nejúčinnější antiarytmikum v prevenci recidiv fibrilace síní, nabízí se otázka srovnání účinnosti amiodaronu a dronedaronu. Srovnání účinnosti dronedaronu a amiodaronu provedla metaanalýza jejich placebových studií. Práce prokazuje, že amiodaron je účinnější v prevenci recidiv fibrilace síní než dronedaron, nicméně dronedaron je lépe tolerován, má menší výskyt nežádoucích účinků a léčbu není nutno tak často přerušovat (23). Výsledky této metanalýzy odpovídají i závěrům studie DIONYSOS (Efficacy and Safety of Dronedaronu Versus Amiodaronu for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients with Atrial Fibrillation), která umožnila přímé srovnání léků a byla recentně publikována (24). Studie porovnávala účinnost a bezpečnost amiodaronu a dronedaronu u 504 nemocných s perzistentní fibrilací síní. Průměrná doba sledování činila 7 měsíců. Recidiva fibrilace síní se vyskytla u 158 nemocných léčených dronedaronem (63%) a u 107 nemocných léčených amiodaronem (42%) (RR = 1,51, 95% CI 1,27–1,80, P < 0,001). Pro nežádoucí účinky však bylo třeba přerušit léčbu u 34 nemocných léčených amiodaronem, zatímco u nemocných léčených dronedaronem ve 26 případech (RR = 0,78, 95% CI 0,48–1,27, P < 0,001). Současně byl potvrzen i vyšší výskyt poruchy funkce štítné žlázy a neurologických nežádoucích

**Obrázek 3.** Srovnání účinnosti antiarytmik v léčbě FIS udržení sinusového rytmu > 6 měsíců (podle (27))**Obrázek 4.** Doporučení ESC pro léčbu fibrilace síní 2010

účinků u nemocných léčených amiodaronem (RR = 0,80, 95 % CI 0,60–1,07, P = 0,129).

Důvod nižší účinnosti dronedaronu ve srovnání s amiodaronem není zcela jasný. Úlohu může hrát vyšší akumulace amiodaronu v srdci, účinnost N-desetylamiodaronu (hlavní metabolit amiodaronu) je vyšší než N-debutyldronedaronu. Amiodaron ovlivňuje pravděpodobně tyreoidální hormony, což souvisí s jodidovou skupinou, a ty mají antiarytmickou účinnost (25).

### Úloha dronedaronu v léčbě fibrilace síní dle současných Doporučení evropské kardiologické společnosti

Doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) v léčbě FS zdůrazňují při výběru antiarytmika princip bezpečnosti léku i na úkor nižší

účinnosti (26). Účinnost dronedaronu v prevenci recidiv fibrilace síní odpovídá antiarytmikům třídy Ic a je nižší než účinnost amiodaronu, jak dokumentuje obrázek 3 (27). Z tohoto pohledu byl některými autory (28) doporučován dronedaron jako lék druhé volby. V srpnu 2010 byla zveřejněna doporučení NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) pro indikaci dronedaronu v léčbě FS ve Spojeném království Velké Británie a Severního Irsku. S přihlédnutím k ekonomickým nákladům je dronedaron doporučen u nemocných, u nichž předchozí antiarytmika včetně betablokátorů nekontrolovala FS, anebo mají kardiovaskulární rizikové faktory odpovídající kritériím studie ATHENA. Tato doporučení reflektují narůstající prevalenci FS a současně předpokládané náklady léčby dronedaronem (29).

I z tohoto důvodu bylo s velkým napětím očekáváno představení nových guidelines ESC na kongresu ve Stockholmu. Na základě výsledků dosavadních studií a především studie ATHENA, které prokazují výborný bezpečnostní profil a příznivý dopad na kardiovaskulární prognózu, byl dronedaron doporučen jako antiarytmikum první volby a amiodaron pak zvážen při jeho neúčinnosti. Obrázek 4 ukazuje doporučení pro volbu antiarytmika s cílem udržení sinusového rytmu na základě přítomnosti strukturálního srdečního onemocnění (30). Dronedaron je indikován u nemocných bez strukturálního poškození srdce, dále u nemocných s hypertenzí a hypertrofií levé komory srdeční, u nemocných s ischemickou chorobou srdeční a dále u nemocných se srdečním selháním, kteří jsou ve stabilizovaném stavu ve funkční třídě NYHA I–II. U nemocných, kteří nemají permanentní fibrilaci síní, je dronedaron indikován i s cílem kontroly frekvence komor. U nemocných se srdečním selháním, kteří nejsou ve stabilizovaném stavu, či je řadíme do funkční třídy NYHA III a IV, je dronedaron kontraindikován. Dronedaron je rovněž kontraindikován v těhotenství.

### Závěr

Dronedaron je antiarytmikum účinné v prevenci recidiv fibrilace a flutteru síní. Klinické studie prokázaly, že v dávce 2 × 400 mg významně prodlužuje dobu do rekurence fibrilace síní u nemocných s paroxysmální či perzistentní fibrilací síní. Současně i v případě recidivy fibrilace síní snižuje komorovou frekvenci. Je velmi dobře tolerován a nebyl prokázán proarytmogenní efekt. U nemocných s pokročilým srdečním selháním není vhodný. Důležité je, že je prvním antiarytmikem v léčbě fibrilace síní, u něhož byl prokázán příznivý dopad na kardiovaskulární mortalitu. V březnu 2009 bylo FDA (American Food and Drug Administration) a v září 2009 Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské lékové agentury (EMA) vydáno kladné stanovisko doporučující schválení dronedaronu ke kontrole rytmu i srdeční frekvence nemocných s fibrilací a/nebo flutterem síní. Doporučení Evropské kardiologické společnosti pro léčbu fibrilace síní 2010 řadí dronedaron mezi léky první volby v závislosti na strukturálním poškození srdce.

### Literatura

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001; 285: 2370–2375.

2. Gersh BJ, Tsang TSM, Seward JB. The changing epidemiology and natural history of nonvalvular atrial fibrillation: clinical implications. *Transactions Am Clin Climatol Assoc* 2004; 116: 149–160.
3. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–1833.
4. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667–2677.
5. Čihák R, Heinc P. Doporučení pro léčbu pacientů s fibrilací síní. *CorVasa* 2004; 46(5): K67–77.
6. 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.
7. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109: 1509–1513.
8. Wyse DG, Slee A, Epstein AE, et al. Alternative endpoints for mortality in studies of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM study experience. *Heart Rhythm* 2004; 1: 531–537.
9. Falk RH, Camm AJ. Rethinking in reasons to treat atrial fibrillation? The role of dronedarone in reducing cardiovascular hospitalizations. *Eur Heart J* 2009; 30: 2438–2440.
10. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. for the Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000; 342: 913–920.
11. Čihák R. Dronedaron. *Remedia* 2006; 4: 443–446.
12. Lefflerová K. Dronedaron ve světle nových klinických studií. *Remedia* 2009; 19: 390–393.
13. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, et al. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 785–791.
14. Toubol P, Brugada J, Capucci A, et al. Dronedaron for prevention of atrial fibrillation: a dose ranging study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1481–1487.
15. 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: 987–999.
16. 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: 527–529.
17. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JV, et al. Increased mortality after dronedaron therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678–2687.
18. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. for the ATHENA Investigators. Effect of dronedaron on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668–678.
19. Duray GZ, Schmitt J, Hohnloser SH. Dronedaron therapy in atrial fibrillation: A summary of recent controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010; DOI10.1177/1074248410368530.
20. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, et al. Analysis of stroke in ATHENA: A placebo controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedaron 400 mg bid for prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation* 2009; 120: 1174–1180.
21. Lip GYH, Frison L, Grind M. on behalf of the SPORTIF Investigators. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 28: 752–759.
22. Guiraudou P, Pucheu SC, Gayraud R, et al. Involvement of nitric oxid in amiodarone and dronedaron-induced coronary vasodilatation in guinea pig heart. *Eur J Pharmacol* 2004; 496: 119–127.
23. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, et al. Comparative efficacy of dronedaron and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1089–1095.
24. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, et al. A short-term, randomized, double blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedaron versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: The DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 597–605.
25. Dobrev D, Nattel S. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. *Lancet* 2010; 375: 1212–1213.
26. Torp-Pedersen C, Pedersen OD, Kober L. Antiarrhythmic drugs. Safety first. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1577–1579.
27. Naccarelli GV, Gonzales MD. Atrial fibrillation and the expanding role of catheter ablation: Do antiarrhythmic drugs have a future? *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52: 203–209.
28. Singh D, Cingolani E, Diamond GA, et al. Dronedaron for atrial fibrillation. Have we expanded antiarrhythmic armamentarium? *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1569–1576.
29. NICE guidance on the use of dronedaron for treating atrial fibrillation. [www.nice.org.uk/guidance/TA197](http://www.nice.org.uk/guidance/TA197).
30. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2010; doi 10.1093/eurheartj/ehq 278.

Článek přijat redakcí: 13. 9. 2010

Článek přijat k publikaci: 8. 10. 2010

---

**MUDr. Kateřina Lefflerová, CSc.**

*Klinika kardiologie,*

*Institut klinické a experimentální medicíny*

*Václavská 1958/9, 140 21 Praha 4*

*kale@medicon.cz*

---