

Дронедарон — антиаритмический препарат, позволяющий наметить новые цели в лечении больных с фибрилляцией предсердий

М.Ю. Гиляров*, В.А. Сулимов

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Dronedarone — an antiarrhythmic agent with new potential for atrial fibrillation treatment

M.Yu. Gilyarov*, V.A. Sulimov

I.M. Sechenov Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Антиаритмическая терапия — одна из наиболее сложных областей современной медицины. Идет постоянная работа над созданием новых препаратов, более эффективных и безопасных, чем существующие. Одним из таких препаратов является дронедарон, структурно похожий на амиодарон, антиаритмик III класса, но в отличие от последнего, не имеющий в молекуле атомов йода. Дронедарон оказывает действие на различные типы ионных каналов по эффективности своей сопоставимое с действием амиодарона, а в ряде случаев и превосходящее его. На сегодняшний день достаточно изучено применение дронедарона в дозе 400 мг 2 раза в сут. В статье представлен анализ клинических исследований с изучением дронедарона. Наиболее важными являются результаты, полученные в исследованиях ANDROMEDA и ATHENA. В первом показано, что назначение дронедарона у пациентов с выраженной хронической сердечной недостаточностью повышало общую смертность, во втором — что суммарная частота смертей и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам в группе дронедарона была достоверно ниже, чем в группе плацебо (31,9 % и 39,4 % соответственно). Отмечено, что дронедарон достоверно снижал риск развития инсульта на 34 %, с 1,8 % до 1,2 % в год ($p=0,027$). Дронедарон зарекомендовал себя, как достаточно безопасный препарат и большинство случаев его отмены были связаны с развитием побочных явлений — тошноты и диареи.

Ключевые слова: дронедарон, амиодарон, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность.

Antiarrhythmic therapy is one of the most problematic areas of modern medicine, with a constant search for new, more effective and safe medications. One of these new agents is dronedarone — a Class III antiarrhythmic drug, with a structure similar to that of amiodarone, but without iodine in its molecule. Dronedarone interacts with different types of ion channels, and is at least as effective as amiodarone. At the moment, the dronedarone dosage of 400 mg twice a day is the best-studied therapeutic regimen for this medication. The paper analyses the results of published clinical trials of dronedarone, with the focus on ANDROMEDA and ATHENA studies. The former demonstrated that in patients with severe chronic heart failure, dronedarone increased all-cause mortality. The latter showed that in the dronedarone group, the combined incidence of cardiovascular death and cardiovascular hospitalisation was significantly lower than in the placebo group — 31,9 % vs. 39,4 %, respectively. In addition, dronedarone significantly reduced the annual risk of stroke — by 34 %, from 1,8 % to 1,2 % ($p=0,027$). Dronedarone safety could be regarded as satisfactory, with the majority of withdrawal cases due to such adverse effects as nausea and diarrhoea.

Key words: Dronedarone, amiodarone, atrial fibrillation, chronic heart failure.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: gilarov@rambler.ru

[Гиляров М.Ю. (*контактное лицо) — доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ, Сулимов В.А. — заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 лечебного факультета и директор факультетской терапевтической клиники им. В.Н.Виноградова].

Антиаритмическая терапия — одна из сложных областей современной медицины. Несмотря на очевидные успехи инвазивной аритмологии и электрофизиологии, все более широкое использование имплантируемых кардиовертеров/дефибрилляторов, медикаментозное лечение нарушений ритма сердца не утратило своего значения. Продолжается работа над созданием новых препаратов, более эффективных и безопасных, чем существующие. В последнее время появились новые представители III класса антиаритмических средств, такие, как дофетилид, азимилид, ибутилид, третилид. Однако некоторые из них (третилид) так и не дошли до практического применения в силу различных причин, другие же продемонстрировали меньшую, чем амиодарон, эффективность и безопасность. Сравнение именно с амиодароном отнюдь не случайно. В настоящее время это наиболее эффективный, антиаритмический препарат, настолько отличающийся от остальных, что это породило фразу “есть амиодарон и есть другие антиаритмики”.

Несмотря на свою высокую эффективность и малую частоту проаритмических эффектов, амиодарон обладает значительной экстракардиальной токсичностью, которая в наибольшей степени проявляется при длительном применении препарата и при его использовании в дозах > 200 мг/сут.

Относительно частым побочным эффектом (ПЭ) амиодарона служит его влияние на функцию щитовидной железы. Это связано с высоким содержанием йода в препарате. Каждая таблетка амиодарона 200 мг содержит ~ 75 мг йода. При назначении амиодарона в дозе 200–600 мг/сут., пациент получает 7–21 мг свободного йода ежедневно, что в 50 раз превышает оптимальное количество этого элемента [1,17].

Помимо влияния на щитовидную железу, амиодарон может вызывать острое и хроническое токсическое поражение легких, которое может привести к смерти.

В связи с тем, что во многом токсические эффекты амиодарона обусловлены высоким содержанием йода, исследователи предпринимали попытки создать молекулу, похожую на амиодарон, но не содержащую этого элемента.

В молекуле дронедарона в отличие от амиодарона, этиловая группа (гр.) в терминальном атоме азота заменена на бутиловую, в бензофурановое кольцо добавлена метансульфониловая гр, а атомы йода удалены (рисунок 1).

Электрофизиологические свойства

В экспериментах *in vitro* дронедарон блокировал пиковый натриевый ток в кардиомиоцитах (КМЦ) предсердий человека в 10 раз более эффективно, чем амиодарон в той же концентрации [12]. В КМЦ желудочков морской свинки дронедарон блокировал быстро активируемый замедленно-

выпрямленный калиевый ток, медленно активируемый замедленно-выпрямленный калиевый ток, входящий выпрямленный калиевый ток и медленный кальциевый ток [7]. Дронедарон обладает выраженной ингибирующей активностью в отношении ацетилхолин-активируемых калиевых каналов. В клетках синоатриального узла кролика и клетках предсердий морской свинки дронедарон блокировал этот ток в 100 раз эффективнее, чем амиодарон [8].

Подобно амиодарону, дронедарон обладает неконкурентной β -адреноблокирующей активностью [14]. В концентрациях от 0,01 до 1 ммоль/л дронедарон вызывает дозо-зависимое снижение коронарного перфузионного давления, что, вероятно, опосредовано его блокирующим действием на кальциевые каналы [9].

Эффект дронедарона на желудочковую реполяризацию зависит от продолжительности применения. При быстром введении дронедарон укорачивает потенциал действия, но при длительном применении удлиняет время реполяризации, что отражается в увеличении длительности интервала QT [22]. Различия эти можно объяснить высокой способностью препарата связываться с белками плазмы [14].

Применение дронедарона у собак в дозе 20 мг/кг 2 раза в день в течение 4 нед. приводило к удлинению скорректированного интервала QT (QT_c) на 31 %. У кроликов дронедарон в дозе 50 мг/кг увеличивал интервал QT_c и снижал частоту сердечных сокращений (ЧСС) за счет подавления автоматизма синоатриального узла [14,19].

При создании ишемии и последующих реперфузионных аритмий у крыс, дронедарон предупреждал развитие фибрилляции желудочков. У свиней дронедарон также предупреждал аритмии, вызванные ишемией [6,13].

Применение дронедарона при инфаркте миокарда (ИМ) у собак снижало ЧСС в покое без существенного влияния на сократительную способность миокарда [14].

Фармакокинетика

Дронедарон хорошо абсорбируется (70–94 %) после приема *per os*. Прием препарата совместно с пищей увеличивает абсорбцию в 2–3 раза. Препарат при первом пассаже через печень в значительной степени метаболизируется, что снижает его биодоступность до 15 %. При приеме в дозе 400 мг 2 раза в сут. в течение нед. достигается равновесная концентрация в плазме на уровне 84–167 нг/мл. Время полувыведения препарата составляет 24 ч [4].

Дронедарон метаболизируется в печени под воздействием цитохрома CYP3A4, поэтому при совместном применении с ингибиторами цитохромов, концентрация препарата может значительно возрастать. В свете взаимодействия с другими лекарственными средствами можно отметить, что в ряде

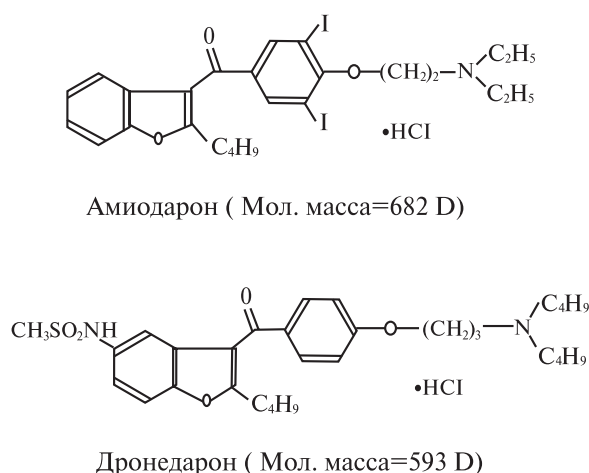


Рис. 1 Молекулы амиодарона и дронедаона.

клинических исследований, в т.ч. ATHENA (Assess the Efficacy of Dronedaron for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from Any Cause in Patients with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter) большое число пациентов получали дронедаон совместно с β -адреноблокаторами (β -АБ), блокаторами кальциевых каналов (АК), дигоксином, антагонистами витамина К, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), статинами и др.

Достаточно хорошо изучено применение дронедаона в дозе 400 мг 2 раза в сут. Большие дозы не исследовались и не должны применяться. Отсутствуют данные о необходимости коррекции дозы в зависимости от пола, возраста, расы, функции почек.

Результаты клинических исследований

В исследование DAFNE (Dronedaron Atrial Fibrillation Study after Electrical Cardioversion) были включены 270 пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП), которые получали 800, 1200 или 1600 мг дронедаона в сут. или плацебо (рисунок 2). После назначения препарата через 5-7 сут. выполняли электрическую кардиоверсию (ЭК) и пациенты продолжали прием дронедаона или плацебо. Период наблюдения — 6 мес. В окончательный анализ вошли 199 больных. Частота восстановления синусового ритма на фоне приема дронедаона без ЭК составила 5,8 % при дозе 800 мг/сут., 8,2 % при дозе 1200 мг/сут. и 14,8 % при дозе 1600 мг/сут. В гр. плацебо ритм спонтанно восстановился у 3,8 % пациентов ($p=0,0261$).

Время до первого рецидива ФП в гр., принимавших дронедаон 800 мг/сут. составило в среднем 60 сут., а в гр. получавшей плацебо — 5,3 сут. ($p=0,001$). Через 6 мес. наблюдения синусовый ритм сохранялся у 35 % пациентов, принимавших дронедаон 800 мг/сут. и лишь у 10 %, получавших плацебо.

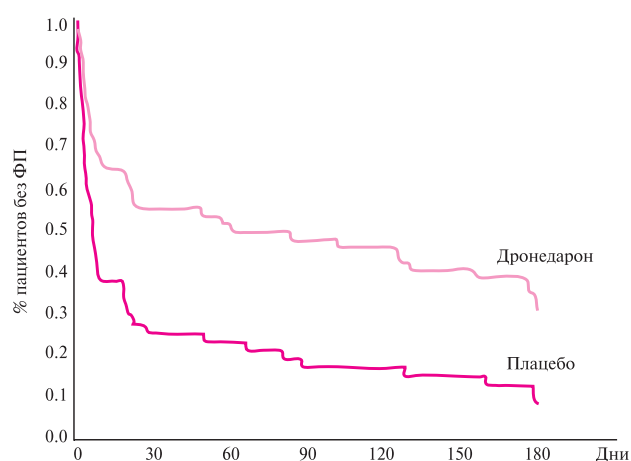


Рис. 2 Результаты исследования DAFNE.

бо. Следует отметить, что в гр., использующих дронедаон 1200 и 1600 мг/сут. не было отмечено существенных различий с гр. плацебо, и в отличие от частоты восстановления ритма длительный дозозависимый эффект отсутствовал. Частота ПЭ прогнозируемо возрастала с увеличением дозы и составила 3,9 %, 7,6 % и 22,6 % в гр., принимавших 800, 1200 и 1600 мг/сут. соответственно. У пациентов, получавших плацебо, ПЭ отсутствовали [20].

В дальнейших исследованиях дронедаон применяли только в дозе 800 мг/сут.

В исследовании EURIDIS (European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedaron for the Maintenance of Sinus Rhythm) и ADONIS (American-Australian-African Trial with Dronedaron in Atrial Fibrillation or Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm) участвовали 828 пациентов с персистирующей или пароксизмальной ФП, принимавших дронедаон в дозе 800 мг/сут. и 409 пациентов, получавших плацебо (рисунок 3). Первичной конечной точкой было время до возникновения первого рецидива ФП. О возникновении пароксизма судили либо по ощущениям пациента, подтвержденным регистрацией ФП на электрокардиограмме (ЭКГ), по данным transtelephonic ЭКГ, либо по ЭКГ, снятой во время визитов к врачу в рамках исследования. По объединенным данным двух исследований время до рецидива аритмии составило 116 сут. в гр. дронедаона и 53 сут. в гр. плацебо ($p<0,001$). Через 12 мес. наблюдения синусовый ритм сохранялся у 35,9 % пациентов из гр. дронедаона и 25,8 % из гр. плацебо ($p<0,001$). При рецидиве ФП средняя ЧСС на фоне приема плацебо составила $117,1 \pm 30,4$ уд/мин, а на фоне дронедаона — $103,4 \pm 25,9$ уд/мин ($p<0,001$). Важно отметить, что суммарная частота смертей и госпитализаций в гр. дронедаона была достоверно ($p=0,01$) ниже (22,8 %), чем в гр. плацебо (30,9 %). Особенностью этих исследований является

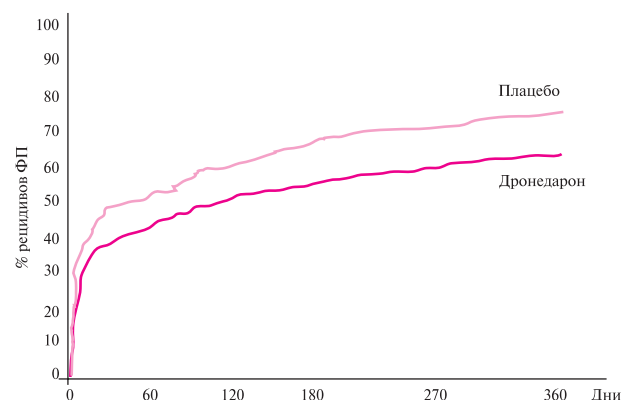


Рис. 3 Комбинированные результаты исследований EURIDIS и ADONIS.

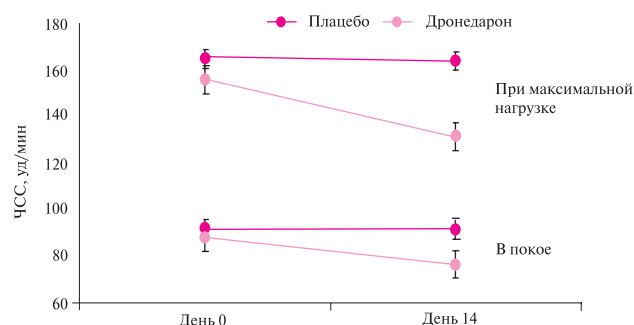


Рис. 4 Результаты исследования ERATO.

то, что в них не включали пациентов с сердечной недостаточностью (СН) тяжелее II функционального класса (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НЮНА). Пациенты с СН I-II ФК составили ~ 17 % от всей популяции, а структурные заболевания сердца имели ~ 40 % пациентов [18].

В небольшом исследовании ERATO (Efficacy and safety of dRonedArone for The cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation) оценивалась эффективность дронедарона в дозе 800 мг/сут. в качестве средства для снижения ЧСС у пациентов с постоянной формой ФП (рисунок 4). Препарат добавляли к стандартной ритм-урежающей терапии: дигоксин, блокаторы кальциевых каналов (АК), β -АБ. В гр. дронедарона вошли 85 пациентов, в гр. плацебо — 89. Структурную патологию сердца имели ~ 40 % больных, хроническая СН (ХСН) не выше II ФК была у 44 % пациентов в гр. дронедарона и у 36 % в гр. плацебо.

Добавление дронедарона достоверно ($p < 0,0001$) снижало ЧСС к 14 сут. по данным холтеровского мониторирования ЭКГ на 11,7 уд/мин. При максимальной физической нагрузке (ФН) ЧСС снижалась на 24,5 уд/мин ($p < 0,0001$). Снижение частоты желудочкового ритма сохранялось в течение 24 ч, эффект наблюдался в покое и при ФН и не сопровождался ухудшением переносимости к ФН [3].

В одном из исследований, получившем название ANDROMEDA (ANtiarrhythmic Trial with DRonedarone in Moderate to severe CHF Evaluating Morbidity DecreAse), не предполагали изучать эффективность дронедарона при ФП, поэтому наличие ФП/ТП не было критерием включения. На момент рандомизации ФП регистрировалась лишь у 23,3 % больных, принимавших дронедарон, и у 26,8 % больных, получавших плацебо. В исследованиях DAFNE, EURIDIS, ADONIS, ERATO включали пациентов с ФП в анамнезе.

В исследование ANDROMEDA включали пациентов с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и застойной СН, которые недавно перенесли острую декомпенсацию. Целью исследования было изучение эффективности дронедарона в профилактике смерти от любых причин (ОС) или госпитализации по поводу нарастания СН. Исследование было вскоре прекращено, учитывая более высокую смертность в гр. дронедарона по сравнению с гр. плацебо (25 vs 12 соответственно) (таблица 1). На момент прекращения исследования в него были включены 627 из 1000 запланированных пациентов. Причиной смерти в гр. дронедарона было в основном нарастание СН. Статистически значимой разницы частоты первичной конечной точки (ОС или госпитализации по поводу нарастания СН) не выявили. Частота арит-

Таблица 1

Структура смертности в исследовании ANDROMEDA

Причина	Дронедарон n=310	Плацебо n=317	p
	%		
Сердечно-сосудистая	7,7	2,8	Нет данных
ИМ	0	0,6	
Прогрессирование ХСН	3,2	0,6	
Документированная аритмия	1,9	0,6	
Другая сердечно-сосудистая	1,0	0	
Предположительно сердечно-сосудистая	1,6	0,9	
Аритмия или внезапная смерть	3,2	1,9	
Не сердечно-сосудистая	0,3	0,9	
Общая смертность	8,1	3,8	

Таблица 2

Результаты исследования ATHENA

Конечная точка	Дронедарон n=2301	Плацебо n=2327	p
	%		
Общая смертность+госпитализация по сердечно-сосудистому заболеванию	31,9	39,4	<0,001
Первая госпитализация по сердечно-сосудистому заболеванию	29,3	36,9	<0,001
Первая госпитализация в связи:			
с ФП/ТП	14,6	21,9	<0,001
с ХСН	4,9	5,7	0,22
с острым коронарным синдромом	2,7	3,8	0,03
с обмороком	1,2	1,4	0,54
с желудочковой аритмией или остановкой сердца	0,6	0,5	0,83
Общая смертность	5,0	6,0	0,18
Не сердечно-сосудистая смертность	2,3	2,1	0,65
Сердечно-сосудистая смертность	2,7	3,9	0,03
Неаритмическая	0,7	0,8	0,89
Аритмическая	1,1	2,1	0,01
Внесердечная сосудистая (включая инсульт)	0,9	1,0	0,57

мической и внезапной смерти достоверно не отличалась в гр. плацебо и дронедакона. Случаи желудочковой тахикардии по типу “пируэт” зарегистрированы не были, что подтверждало отсутствие у дронедакона аритмогенной активности, даже у пациентов, склонных к развитию аритмий [11].

С учетом результатов исследования ANDROMEDA в исследовании ATHENA не участвовали пациенты с нестабильной гемодинамикой (например, недавно перенесших декомпенсацию СН) и СН IV ФК.

В исследование ATHENA были включены 4628 пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП или ТП, имеющих, как минимум, один из следующих факторов риска (ФР): возраст >70 лет (в ходе исследования порог был изменен на 75 лет), артериальная гипертензия (АГ), требующая лечения минимум двумя препаратами, сахарный диабет (СД), инсульт (МИ), транзиторная ишемическая атака (ТИА) или системная эмболия в анамнезе, диаметр левого предсердия (ЛП) >50 мм, ФВ ≤40 %. В исследовании ATHENA не участвовали пациенты с тяжелой ХСН (IV ФК или декомпенсированной), но у 12 % больных ФВ <45 %. Оценивалась частота комбинированной конечной точки (ОС + госпитализация по поводу сердечно-сосудистой причины) в течение 21±5 мес. Результаты исследования представлены в таблице 2. Суммарная частота смертей и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой причины в гр. дронедакона была достоверно ($p<0,001$) на 24 % ниже, чем в гр. плацебо (31,9 % и 39,4 % соответственно). Хотя ОС достоверно не различалась между гр., сердечно-сосудистая смертность на фоне приема дронедакона была достоверно ниже — 2,7 % и 3,9 % соответственно, и различия эти были достигнуты, в основном, за счет снижения смертности от аритмий на 45 % (1,1 % и 2,1 % соответственно). Снижение частоты госпи-

тализаций достигнуто преимущественно за счет госпитализаций, связанных с ФП — 14,6 % и 21,9 % соответственно [10].

Очень важная, хотя и неожиданная находка была сделана при ретроспективном анализе данных исследования ATHENA. Выяснилось, что дронедакон достоверно ($p=0,027$) на 34 % снижал риск развития МИ с 1,8 % до 1,2 % в год и частоту возникновения острых коронарных синдромов (ОКС) ($p<0,03$) на 30 % в год — с 3,8 % до 2,7 %, соответственно. При этом эффект не зависел от того, принимал пациент антикоагулянты или нет. Эффект дронедакона был наиболее выражен у пациентов с большим количеством баллов по шкале CHADS₂ (Congestive Heart Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke). Цифра 2 означает, что за перенесенный МИ дают 2 балла [2]. Причины снижения риска МИ на фоне приема дронедакона не ясны. Одним из возможных механизмов может быть его антигипертензивный эффект (у гипертоников риск МИ снижался значительно, чем у лиц с нормальным артериальным давлением (АД) или, возможно, препарат обладает неизвестным пока плейотропным эффектом, подобным влиянию статинов, или антитромботическими свойствами [5].

Вывод о пока не изученных благоприятных эффектах дронедакона, которые выходят за рамки контроля ритма и ЧСС, позволил сделать результаты дополнительного анализа структуры госпитализаций. Результаты субанализа подтвердили, что у пациентов с ФП, относящихся к гр. среднего и высокого риска, лечение дронедаконом на фоне стандартной терапии приводит к значительному снижению частоты и длительности госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам. Дронедакон снизил относительный риск первой сердечно-сосудистой госпитализации на 26 % ($p<0,001$), в т.ч.

Таблица 3

ПЯ на фоне приема дронедарона (по данным исследования ATHENA)

ПЯ	Дронедарон N=2291	Плацебо N=2313	p
	%		
Все ПЯ	72,0	69,3	0,048
Серьезные нежелательные явления	19,9	21,1	0,31
Брадикардия	3,5	1,2	<0,001
Удлинение интервала QT	1,7	0,6	<0,001
Интерстициальное поражение легких	0,2	0,2	1,0
Диарея	9,7	6,2	<0,001
Тошнота	5,3	3,1	<0,001
Повышение печеночных ферментов	0,5	0,6	0,84
Гипотиреоз	0,5	0,3	0,23
Гипертиреоз	0,3	0,3	1,00
Кожная сыпь	3,4	2,0	0,006
Повышение уровня Кр	4,7	1,3	<0,001
Преждевременная отмена препарата	12,7	8,1	<0,001

госпитализаций по поводу ФП на 37 % ($p < 0,001$) и по поводу ОКС на 30 % ($p = 0,03$).

При анализе результатов выше рассмотренных исследований дронедарон сравнивали с плацебо, но есть работа, оценивающая сравнительную эффективность дронедарона и амиодарона.

В исследование DIONYSOS (Efficacy and Safety of Dronedaron versus Amiodarone for the maintenance of Sinus Rhythm in Patients with AF) были включены 504 пациента с персистирующей ФП. Пациенты были разделены на две гр. — получавших дронедарон 800 мг/сут. или амиодарон 600 мг/сут. в течение 28 сут. и далее по 200 мг/сут. Лечение назначалось, минимум, на 6 мес. Первичной конечной точкой было сочетание документированного рецидива ФП с преждевременной отменой препарата, связанной с непереносимостью или неэффективностью.

В гр. амиодарона конечная точка была отмечена у 55,3 % больных, а в гр. дронедарона — у 73,9 % ($p < 0,001$). У пациентов, принимавших дронедарон чаще, имели место рецидивы ФП, чем у пациентов из гр. амиодарона — 36,5 % и 24,3 %, соответственно. Препарат чаще отменяли в гр. амиодарона — 13,3 % и 10,4 %, соответственно, по причине худшей переносимости [16].

Помимо этой работы известен не прямой мета-анализ, сравнивающий эффективность дронедарона и амиодарона [15]. В анализ были включены 4 плацебо-контролируемых исследования амиодарона, 4 плацебо-контролируемых исследования дронедарона и 1 сравнительное исследование этих препаратов. Показано, что амиодарон эффективнее дронедарона предупреждает рецидивы ФП — ОШ 0,49; 95 % ДИ 0,37–0,63 ($p < 0,001$), но ПЭ, требующие отмены препарата на его фоне развиваются чаще — ОШ 1,81; 95 % ДИ 1,33–2,46 ($p < 0,001$). Анализ основан на косвенном сопоставлении исследований с указанными препаратами, что существенно сни-

жает его ценность, и использовать его результаты в клинической практике невозможно. Однако в качестве основы для разработки дизайна дальнейших исследований он вполне пригоден.

Безопасность

В целом дронедарон вызывал ПЭ в небольшом проценте случаев. По результатам исследования ATHENA [10], на фоне приема дронедарона, чаще, чем в гр. плацебо регистрировалась брадикардия, удлинение интервала QT, реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сыпь и повышение уровня креатинина (Кр) (таблица 3). Последнее не связано с токсическим действием дронедарона на почки, а является следствием его влияния на тубулярную секрецию Кр. Клубочковая фильтрация, оцениваемая по экскреции синистрина SL, оставалась неизменной на фоне приема дронедарона. Уровень почечного плазмотока и сывороточные концентрации электролитов также оставались неизменными [21].

При сравнении с амиодароном, суммарная частота поражений щитовидной железы, печени, легких, нервной системы, кожи, глаз и ЖКТ была достоверно выше, чем у дронедарона (41,9 % и 33,3 %, соответственно). При исключении из ПЭ поражений ЖКТ, их суммарная частота на фоне приема амиодарона была достоверно выше — 38,8 % и 24,5 %, соответственно, ($p = 0,02$) [16]. Другими словами, развитие наиболее значимых органотоксических ПЭ значительно меньше при назначении дронедарона.

Заключение

Подобно амиодарону, дронедарон воздействует на различные ионные каналы и рецепторные структуры сердца. Благодаря этому, дронедарон успешно удерживает ритм у пациентов с ФП, хотя его эффективность в этом отношении ниже, чем у амиодарона. Однако данные исследования ATHENA позво-

лили открыть новые горизонты в лечении пациентов с ФП — снижение риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо этого, на фоне приема дронедарона было получено снижение риска МИ и ОКС — основных факторов инвалидизации и смертности у пациентов с ФП. Результаты исследования ATHENA позволяют наметить новые цели лечения ФП. Лечение дронедароном эффективно в профилактике не только рецидивов ФП, подтвержденных с помощью ЭКГ, но и сердечно-сосудистых последствий этого состояния.

Обладая значительным влиянием на исходы заболевания, дронедарон зарекомендовал себя, как достаточно безопасный препарат, особенно по сравнению с другими антиаритмическими средствами.

Литература

- Cardenas GA, Cabral JM, Leslie CA. Amiodarone induced thyrotoxicosis: diagnostic and therapeutic strategies. *Cleve Clin J Med* 2003; 70: 624-6.
- Connolly SJM, Crijns HJGM, Torp-Pedersen CM, 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 the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death From Any Cause in Patients With Atrial Fibrillation/Atrial Flutter. *Circulation* 2009; 120: 1174-80.
- Davy J-M, 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: 527-9.
- European Medicines Agency. Withdrawal Public Assessment Report Of the Marketing Authorisation Application for Multaq; 2009. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/multaq/361489en4.pdf>
- Ezekowitz MD, Koti MJ, Fulton B. Reducing Stroke Rates in Patients With Atrial Fibrillation: How Low Can We Go? *Circulation* 2009; 120: 1169-70.
- Finance O, Manning A, Chatelain P. Effects of a New Amiodarone-Like Agent, SR 33589, in Comparison to Amiodarone, D, L-Sotalol, and Lignocaine, on Ischemia-Induced Ventricular Arrhythmias in Anesthetized Pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 570-6.
- Gautier P, Guillemare E, Marion A, et al. Electrophysiologic Characterization of Dronedaron in Guinea Pig Ventricular Cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41: 191-202.
- Guillemare E, Marion A, Nisato D, et al. Inhibitory Effects of Dronedaron on Muscarinic K⁺ Current in Guinea Pig Atrial Cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 802-5.
- Guiraudou P, Pucheu SC, Gayraud R, et al. Involvement of nitric oxide in amiodarone- and dronedaron-induced coronary vasodilation in guinea pig heart. *Eur J Pharmacol* 2004; 496: 119-27.
- Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M, et al. Effect of Dronedaron on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668-78.
- Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV, et al. Increased Mortality after Dronedaron Therapy for Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678-87.
- Lalevee N, argeot J, arrere-Lemaire S, et al. Effects of Amiodarone and Dronedaron on Voltage-Dependent Sodium Current in Human Cardiomyocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 885-90.
- Manning AS, Bruyninckx C, Ramboux J, et al. SR 33589, a New Amiodarone-Like Agent: Effect on Ischemia- and Reperfusion-Induced Arrhythmias in Anesthetized Rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 453-61.
- Patel C, Yan GX, Kowey PR. Dronedaron. *Circulation* 2009; 120: 636-44.
- 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. *JACC* 2009; 54: 1089-95.
- Sanofi-Aventis. Efficacy & Safety of Dronedaron Versus Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation (DIONYSOS) 2009. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00489736?sect=X0125#all>
- Siddoway LA. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am Fam Physician* 2003; 68: 2189-96.
- Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJGM, et al. Dronedaron for Maintenance of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation or Flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987-99.
- Sun W, Sarma JSM, Singh BN. Electrophysiological Effects of Dronedaron (SR33589), a Noniodinated Benzofuran Derivative, in the Rabbit Heart: Comparison With Amiodarone. *Circulation* 1999; 100: 2276-81.
- Touboul P, Brugada J, Capucci A, et al. Dronedaron for prevention of atrial fibrillation: A dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1481-7.
- 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.
- Verduyn SC, Vos MA, Leunissen HDM, et al. Evaluation of the Acute Electrophysiologic Effects of Intravenous Dronedaron, an Amiodarone-Like Agent, with Special Emphasis on Ventricular Repolarization and Acquired Torsade de Pointes Arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 212-22.

Поступила 12/08-2010