Η επίδραση της δρονεδαρόνης στον αριθμό των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή

S. Hohnloser, H. Crijns, M. Van Eickels, C. Gaudin, R. Page,
C. Torp-Pedersen and S. Connolly for the ATHENA investigators.
Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360:668-678

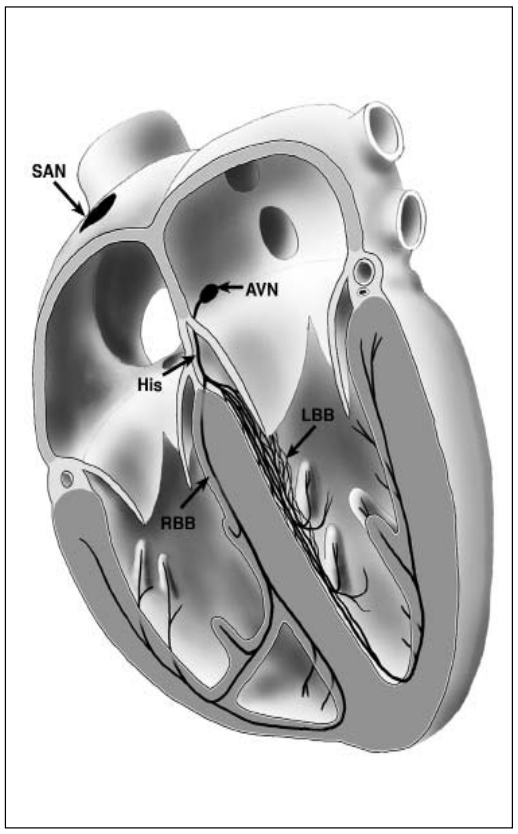
Η κολπική μαρμαρυγή είναι μία από τις συχνότερες αρρυθμίες που χρήζουν ιατρικής αντιμετώπισης. Στις Η.Π.Α. από κολπική μαρμαρυγή πάσχει το 3,8% των ατόμων πάνω από 60 ετών και το 9% αυτών πάνω από 80 ετών.

Η αυξημένη συχνότητα παρενεργειών από τα φάρμακα που χορηγούνται για την αντιμετώπισή της κάνει φανερή την ανάγκη για νεότερες ουσίες με καλύτερο προφίλ ασφαλείας.

Η επεξεργασία της αμιωδαρόνης σε μοριακό επίπεδο οδήγησε στη δημιουργία της δρονεδαρόνης μιας ουσίας με παρόμοια δράση, αλλά διαφορετικές παρενέργειες. Στην παρούσα μελέτη εξετάζεται σε μεγάλο αριθμό ασθενών με κολπική μαρμαρυγή η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια από τη χορήγηση της δρονεδαρόνης.

Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, πολυκεντρική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 4.628 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου. Οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν 400 mg δρονεδαρόνης δύο φορές την ημέρα ή placebo. Η κύρια παράμετρος που μελετήθηκε ήταν το άθροισμα του αριθμού των εισαγωγών στο νοσοκομείο για καρδιαγγειακούς λόγους και του αριθμού των θανάτων ανεξάρτητα της αιτίας. Δευτερευόντως εξετάσθηκαν ο αριθμός των θανάτων ανεξάρτητα της αιτίας, ο αριθμός των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια και οι εισαγωγές σε νοσοκομείο για καρδιαγγειακούς λόγους.

Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν κατά μέσο όρο για 21±5 μήνες. Το φάρμακο διακόπηκε, κυρίως εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών, στους 696 από τους 2301 ασθενείς (30.2%) που λάμβαναν δρονεδαρόνη και στους 716 από τους 2327 (30.8%) που λάμβαναν placebo. Στο χρόνο παρακολούθησης, οι 734 (31.9%) στην ομάδα που λάμβανε δρονεδαρόνη και



οι 917 (39.4%) στην ομάδα που λάμβανε placebo πέθαναν ή χρειάστηκε να εισαχθούν στο νοσοκομείο για καρδιαγγειακούς λόγους (hazard ratio 0.76 για τη δρονεδαρόνη, p<0.001). Συνολικά αναφέρθηκαν 116 θάνατοι (5%) στην ομάδα της δρονεδαρόνης και 139 (6%) στην ομάδα placebo (hazard ratio 0.84 για τη δρονεδαρόνη, p=0.18).

Από αυτούς 63 θάνατοι (2.7%) προήλθαν από καρδιαγγειακές αιτίες στην ομάδα της δρονεδαρόνης και 90 (3.9%) στην ομάδα placebo (hazard ratio 0.71 για τη δρονεδαρόνη, p=0.03). Στην ομάδα της δρονεδαρόνης εμφανίστηκαν συχνότερα βραδυκαρδία, παράταση του QT, ναυτία, διάρροια, εξάνθημα και αύξηση της κρεατινίνης του ορού σε σχέση με την ομάδα placebo.

Τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών από το θυρεοειδή και το αναπνευστικό σύστημα ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η δρονεδαρόνη μείωσε τον αριθμό εισαγωγών στο νοσοκομείο και των θανάτων για καρδιαγγειακούς λόγους των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή.

Η αμιωδαρόνη είναι το σημαντικότερο από τα αντιαρρυθμικά φάρμακα που χορηγούνται για τη θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής, αλλά της έχει αποδοθεί μεγάλος αριθμός επικίνδυνων ανεπιθύμητων ενεργειών. Γι' αυτό και κάθε νέο φάρμακο με καλύτερο προφίλ ασφάλειας είναι ευπρόσδεκτο. Στη σημαντική αυτή μελέτη, έγινε φανερή η δραστικότητα της δρενοδαρόνης στην πρόληψη εισαγωγών στο νοσοκομείο για καρδιαγγειακούς λόγους και θανάτων σε μεγάλο αριθμό ασθενών από πολλά κέντρα. Βέβαια, η βασική παράμετρος που μελετήθηκε δεν έχει εξετασθεί για άλλα αντιαρρυθμικά φάρμακα, καθιστώντας δύσκολη τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας του νέου φαρμάκου με τα προηγούμενα.

Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της αμιωδαρόνης, που αφορούν στη λειτουργία του θυρεοειδούς και του αναπνευστικού συστήματος, δεν παρατηρήθηκαν με τη δρονεδαρόνη, αν και ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν λιγότερος από 2 έτη (χρόνος μετά τον οποίο εμφανίζονται συχνά οι συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες).

Επίσης, πρέπει να τονισθεί ότι περίπου 1 στους 3 ασθενείς που λάμβανε κατά τη διάρκεια της μελέτης δρενοδαρόνη σταμάτησε τη λήψη της (όχι βέβαια περισσότεροι από αυτούς που σταμάτησαν τη λήψη placebo) γεγονός που μπορεί αφενός να υποεκτίμησε την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, αφετέρου όμως, ίσως υποεκτίμησε και τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Το σίγουρο είναι ότι χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες για να καθοριστεί ο ακριβής ρόλος της νέας ουσίας στη θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής. IR