

## Консенсус щодо застосування дронедаарону в лікуванні фібриляції передсердь\*

В.М. Коваленко, Г.В. Дзяк, О.С. Сичов (модератор), О.М. Пархоменко, О.Й. Жарінов, А.Е. Багрій, Ю.І. Карпенко, Н.М. Середюк, В.К. Ташук, А.В. Ягенський, Д.Є. Волков, В.П. Залевський, робоча група з аритмій серця Асоціації кардіологів України, група експертів Асоціації аритмологів України

Наша країна, як це не прикро, посідає одне з провідних місць в Європі за рівнем серцево-судинної смертності. Щорічно в Україні реєструють понад 50 тис. випадків інфаркту міокарда та понад 100 тис. мозкових інсультів. Неприятлива ситуація значною мірою пов'язана з поширеністю порушень ритму серця. Згідно з результатами популяційних досліджень, проведених Національним науковим центром «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, у 1/3 населення віком 20–65 років виявляють порушення ритму та провідності серця, а поширеність у цій віковій групі фібриляції (ФП) та тріпотіння (ТП) передсердь досягає 2,4 %. За даними реєстру REACH (63 122 пацієнтів) встановлено, що ФП та ТП підвищують рівень серцево-судинної смертності у 2,5 разу, нефатальних мозкових інсультів – у 1,6 разу, а госпіталізацій, спричинених прогресуванням симптомів серцевої недостатності, – у 3,1 разу. Фахівці вважають, що не менше 20 % порушень мозкового кровообігу пов'язані з миготливою аритмією.

Наведені дані дали підстави припустити, що лікування ФП дозволить зменшити смертність і частоту виникнення інсультів у хворих з ФП, і зумовили проведення досліджень, спрямованих на доведення цього. Зокрема, у дослідженні AFFIRM у пацієнтів з ФП порівнювали дві стратегії – контролю серцевого ритму та контролю частоти скорочень серця. Проте жодних відмінностей за показником частоти смерті від усіх причин або розвитку інсульту не виявили, тобто антиаритмічна терапія не вплинула на прогноз хворих з ФП.

Таким чином, донедавна не було доведено впливу антиаритмічних лікарських засобів на

серцево-судинну смертність та частоту виникнення мозкових інсультів у хворих з ФП/ТП. Тому тривав пошук більш ефективного антиаритмічного засобу лікування ФП. Протягом останніх років провели низку плацебо-контрольованих досліджень (DAFNE, ERATO, EURIDIS–ADONIS, ATHENA), в яких було рандомізовано 6666 пацієнтів: 3524 – отримували новий антиаритмічний препарат дронедаарон, 3142 – плацебо. Результати засвідчили ефективність та безпечність дронедаарону. Крім того, у дослідженні DIONYSOS при обстеженні 504 хворих було доведено, що дронедаарон має менший органотоксичний вплив порівняно з аміодароном. За даними АСТ2401 не виявлено достовірних розбіжностей між групами хворих, у яких застосовували дронедаарон або плацебо, щодо впливу на функцію лівого шлуночка. Результати DAFNE (n=270) показали, що оптимальна доза дронедаарону становить 400 мг двічі на добу.

Найбільшим із проведених досліджень було ATHENA (n=4628, максимальна тривалість спостереження – 30 місяців). У нього залучали хворих з такими факторами ризику: віком понад 75 років; віком до 75 років, але за наявності артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, мозкового інсульту чи транзиторної ішемічної атаки в анамнезі, розміру лівого передсердя 50 мм і більше, фракції викиду лівого шлуночка 40 % і нижче. Результати показали, що на тлі терапії дронедаароном відбувалося зниження:

– часу до першої госпіталізації з приводу серцево-судинного захворювання або смерті на 24 % (P<0,001);

– частоти випадків серцево-судинної смерті на 29 % (P<0,034);

\* Схвалено на засіданні робочої групи з аритмій серця Асоціації кардіологів України та групи експертів Асоціації аритмологів України у Києві 25 листопада 2011 р.

- частоти госпіталізацій з приводу серцево-судинного захворювання на 25 % ( $P < 0,001$ );
- частоти госпіталізацій з приводу гострих коронарних синдромів на 30 % ( $P < 0,01$ );
- частоти випадків смерті від аритмій серця на 45 % ( $P < 0,01$ );
- мозкових інсультів на 34 %;
- смерті на 16 %.

Таким чином, дронедазон виявився першим суто антиаритмічним препаратом, який зумовив зменшення смертності й частоти виникнення інсультів у хворих з ФП. Крім того, субаналіз ATHENA встановив, що дронедазон був ефективним також у хворих, у яких постійна форма ФП розвинулася під час проведення дослідження, і це дало можливість припустити, що механізмом позитивного впливу дронедазону є не лише підтримання синусового ритму.

Наведені дані зумовили планування і проведення дослідження PALLAS, метою якого було оцінити ефективність дронедазону в пацієнтів з постійною формою ФП та додатковими факторами ризику.

Паралельно з проведенням цього дослідження комітет із лікарських засобів для застосування у людини (CHMP) Європейського агентства лікарських засобів ініціював аналіз співвідношення користь / ризик для дронедазону через занепокоєння з приводу функціонального стану печінки. Останнє було зумовлено надходженням повідомлень про ураження печінки, зокрема двох випадків печінкової недостатності, що потребували трансплантації органа в пацієнтів, які отримували дронедазон. Унаслідок цього були зроблені уточнення з більш ретельного контролю функції печінки у хворих, що приймають дронедазон: необхідність визначення показників функції печінки перед початком лікування препаратом, через тиждень і через місяць після початку лікування, далі – щомісяця протягом 6 місяців, на 9-му і 12-му місяці, а в подальшому – періодично.

Проте дослідження PALLAS було передчасно припинено внаслідок того, що у групі пацієнтів, які приймали дронедазон, збільшилася кількість випадків інсульту, серцевої недостатності та смерті від серцево-судинних захворювань. Слід зазначити, що більшість (понад 60 %) учасників PALLAS мали серцеву недостатність II–III класу за класифікацією NYHA та дисфункцію лівого шлуночка з фракцією викиду менше 40 %. Отримані результати дали підстави зробити

головний висновок: дронедазон не слід призначати пацієнтам з постійною формою ФП.

Таким чином, з огляду на наведені дані, робоча група вважає за потрібне констатувати, що підтверджуються такі протипоказання до призначення дронедазону:

- підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин;
- атріовентрикулярна блокада 2-го або 3-го ступеня, повна блокада лівої ніжки пучка Гіса;
- брадикардія (менше 50 скорочень за 1 хв);
- одночасне призначення разом з інгібіторами цитохрому 450 (CYP) 3A4, такими як кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, посаконазол, телітроміцин, кларитроміцин, нефазодон, циклоспорин і ритонавір;
- лікарські засоби, що викликають двоспрямовану веретеноподібну шлуночкову тахікардію, наприклад, фенотіазини, цисаприд, бепридил, трициклічні антидепресанти, терфенадин і деякі оральні макроліди (зокрема еритроміцин), антиаритмічні засоби класу I та III;
- інтервал QTc, визначений за допомогою формули Базетта, 500 мс і більше;
- тяжка печінкова недостатність;
- тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв).

Крім того, враховуючи дані останніх досліджень, робоча група вважає за необхідне внести такі доповнення і уточнення до Рекомендацій Асоціації кардіологів України та Асоціації аритмологів України «Діагностика та лікування хворих на фібриляцію передсердь»:

1. Дронедазон – це перший антиаритмічний препарат, що вплинув на зменшення смертності й ризику розвитку інсультів у хворих з непостійною формою ФП.

2. На цей момент дронедазон показаний для підтримки синусового ритму після успішної кардіоверсії у клінічно стабільних дорослих пацієнтів зі стабільною гемодинамікою з пароксизмальною або персистуючою ФП.

3. Регулярні кардіологічні обстеження, зокрема електрокардіографія, повинні проводитися у хворих, які отримують дронедазон, принаймні кожні 6 місяців для виявлення пацієнтів, у яких відновлюється ФП.

4. Для хворих, у яких відновлюється ФП, слід зважити необхідність припинення застосування дронедазону.

5. Якщо у пацієнтів розвивається постійна ФП, лікування препаратом дронедазон слід при-

пинити; хворі мають бути ретельно обстежені на наявність симптомів серцевої недостатності під час лікування.

6. Дронедарон не слід призначати пацієнтам із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка  $\leq 45\%$ ) та з наявною серцевою недостатністю понад I–IIA стадії у стабільному стані або з раніше перенесеними епізодами систолічної серцевої недостатності (за якої фракція викиду лівого шлуночка становила  $45\%$  і менше);

7. Дронедарон протипоказаний хворим з побічними реакціями з боку печінки та легенів, пов'язаними з попереднім застосуванням аміодарону.

8. Показники функції печінки необхідно визначати перед початком лікування дронедароном, через один тиждень та через один місяць після початку лікування, далі – щомісяця впродовж 6 місяців, на 9-му і 12-му місяці і у подальшому періодично. Якщо рівні аланін-амінотрансферази (АЛТ) в три або більше разів перевищують верхню межу норми, то їх необхідно повторно визначати протягом 48–72 год. Якщо за результатами повторного визначення підтверджується, що рівні АЛТ в три або більше разів перевищують верхню межу норми, то лікування дронедароном повинно припинитися. У цих пацієнтів слід продовжувати виконувати належні методи обстеження і проводити ретельний нагляд до нормалізації рівнів АЛТ.

Аналіз печінкових проб слід виконувати перед початком лікування із застосуванням дронедарону, через тиждень і через місяць після початку терапії, а потім повторювати щомісяця протягом шести місяців, на 9-му і 12-му місяці, і в подальшому періодично.

9. Концентрацію креатиніну в плазмі крові потрібно вимірювати до і через 7 діб після початку прийому дронедарону. Якщо спостерігається збільшення креатинінемії понад  $10\text{ мкмоль/л}$ , то рівень. Якщо подальшого збільшення креатинінемії не зареєстровано, то це значення повинно використовуватися як новий контрольний вихідний рівень з урахуванням ймовірності очікування такого при застосуванні дронедарону. Якщо рівень креатиніну в сироватці крові продовжує зростати, слід розглянути питання доцільності проведення більш детального обстеження і відміни препарату.

10. Якщо підозрюється легенева токсичність під час лікування, необхідно розглянути можливість проведення відповідних пульмонологічних обстежень. Лікування припиняється у разі підтвердження легеневої токсичності.

11. Перед початком використання препарату дронедарон слід припинити лікування антиаритмічними засобами класу I або III (флекаїнід, пропафенон, хінідин, дизопірамід, дофетилід, соталол, аміодарон – наведено також ті препарати, що можуть використовуватися за умови реєстрації в Україні).

12. У пацієнтів, які на початок застосування дронедарону вже приймають  $\beta$ -адреноблокатори, необхідно провести електрокардіографію і за потреби відкоригувати дозу  $\beta$ -адреноблокатора.

13. Верапаміл і дилтіазем треба з обережністю використовувати разом із дронедароном. Ці лікарські засоби необхідно починати приймати в низьких дозах, які збільшують шляхом титрування лише після оцінки електрокардіограми.

14. Дронедарон підвищує експозицію дигоксину в 2,5 разу через інгібування транспортера P-gp. Тому доза дигоксину повинна зменшуватися приблизно на  $50\%$ .

15. Дронедарон збільшує експозицію дабігатрану, їх одночасне застосування не рекомендується.

16. Не рекомендується призначати у поєднанні з дронедароном такі потужні індуктори CYP3A4, як рифампіцин, фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн або звіробій.

17. Інгібітори моноаміноксидази можуть зменшувати кліренс активного метаболіту дронедарону і тому повинні застосовуватися з обережністю.

18. З обережністю необхідно використовувати статини. Рекомендовано низькі початкові та підтримувальні дози статинів та проведення у пацієнтів моніторингу клінічних ознак м'язової токсичності.

19. Хворих потрібно застерігати щодо уникнення вживання напоїв з грейпфрутовим соком під час прийому дронедарону.

Робоча група з аритмій серця Асоціації кардіологів України та група експертів Асоціації аритмологів України ухвалили рішення опублікувати цей документ у вітчизняних медичних часописах.