

УДК 616.12-008.313.2-085.22

НОВЫЙ АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ДРОНЕДАРОН: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Проф. С. Г. КАНОРСКИЙ

*Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар,
Российская Федерация*

По данным литературы систематизирована информация о новом антиаритмическом препарате дронедароне, созданном путем модификации молекулы амиодарона, способном улучшать прогноз больных с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, дронедарон, медикаментозное лечение, профилактика рецидивов.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее частая причина обращения за медицинской помощью по поводу аритмии сердца. Ее распространенность среди населения развитых стран мира неуклонно возрастает и уже превысила 1%, а у лиц в возрасте 65 лет и старше составляет 7–8% [1]. В связи с постарением населения ожидается увеличение числа больных с ФП в 2 раза к 2050 г. [2]. ФП существенно чаще встречается среди больных, имеющих патогенетически взаимосвязанные между собой ожирение, сахарный диабет 2-го типа и артериальную гипертензию, в значительной мере являющиеся последствиями современного образа жизни [3, 4]. Число госпитализаций по поводу ФП увеличилось в 2–3 раза за последние 20 лет, что стало важной проблемой здравоохранения [5]. При

наличии ФП риск инсульта повышается в 5 раз, а смертность — примерно в 2 раза [6].

В настоящее время лечение ФП включает стратегии поддержания синусового ритма или контроля частоты желудочковых сокращений в сочетании с антитромботической терапией [7]. Несмотря на прогресс нефармакологических методов лечения [8], многие больные с симптомами ФП применяют лекарственные средства для профилактики рецидива аритмии. Анализ результатов проведенных клинических исследований показывает, что выгода, получаемая от поддержания синусового ритма, обесценивается развитием кардиальных и экстракардиальных побочных эффектов антиаритмических препаратов [9]. По этой причине перестали применять хинидин, а скромный арсенал

доступных средств антиаритмической фармакотерапии уже давно требует пополнения.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДРОНЕДАРОНА

Амиодарон традиционно признается наиболее эффективным препаратом для лечения ФП, однако он вызывает многочисленные неблагоприятные реакции (фиброз легочной ткани, нарушение функции щитовидной железы и печени, неврологические, дерматологические и желудочно-кишечные расстройства), повышает уровень дигоксина и варфарина в плазме крови в случае совместного применения. Дронедарон — новое производное бензофурана, имеющее структуру молекулы, сходную с амиодароном. Отличиями дронедаарона являются отсутствие двух атомов йода и наличие метилсульфонамидной группы. Первое из этих изменений позволило минимизировать влияние на щитовидную железу, второе — снизить липофильность, уменьшив период полувыведения препарата до 25–30 ч, и его накопление в тканях, практически устранив экстракардиальную токсичность, характерную для амиодарона [10]. Дронедарон метаболизируется в печени и экскретируется с калом.

Электрофизиологические эффекты дронедаарона напоминают амиодарон, которому присущи свойства антиаритмических препаратов всех 4 классов. Отличия заключаются в выраженности относительного влияния на отдельные типы ионных каналов мембран кардиомиоцитов. Преобладающим механизмом действия дронедаарона является ингибирование калиевых каналов, удлинение потенциала действия и эффективного рефрактерного периода клеток миокарда. Препарат дозозависимо удлиняет интервалы P–R и Q–Tс, не провоцируя желудочковые аритмии, незначительно урежает частоту синусового ритма (примерно на 4 уд./мин). Подобно амиодарону дронедарон оказывает антиадренергический эффект, но, в отличие от своего прототипа, снижает артериальное давление, однако всего на 2 мм рт. ст. [11].

Поскольку дронедарон метаболизируется с помощью фермента СУРЗА, индукторы последнего (карбамазепин, фенобарбитал, фенитион, рифампицин) существенно ослабляют его действие, и такие сочетания не рекомендуются. Ингибиторы СУРЗА (кларитромицин, кетоконазол, нефазодон, ритонавир, верапамил, дилтиазем, грейпфрутовый сок) повышают уровень дронедаарона в плазме крови, поэтому подобные комбинации противопоказаны. Возможно осторожное применение дронедаарона со статинами и сердечными гликозидами. Параллельное назначение дронедаарона и варфарина требует строгого контроля международного нормализованного отношения. Комбинация с бета-адреноблокаторами возможна при условии осторожного титрования их доз.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДРОНЕДАРОНА

Во II фазе клинических исследований, на этапе выбора оптимальной дозы дронедаарона, выполнялся рандомизированный двойной слепой плацебо-контролируемый проект DAFNE [12]. В исследовании участвовали пациенты с персистирующей ФП на фоне артериальной гипертензии (50% случаев), клапанных пороков сердца (38%), ишемической болезни сердца (21%). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностировалась у 16% обследованных. После успешной электрической кардиоверсии 199 больных рандомизировали для двукратного приема в сутки дронедаарона в дозе 400 мг ($n = 54$), 600 мг ($n = 54$), 800 мг ($n = 43$) или плацебо ($n = 48$) в течение 6 мес. Первый документированный рецидив ФП (первичная конечная точка) развивался в среднем через 60 дн в группе лечения дронедаароном в дозе 400 мг 2 раза в день и через 5,3 дня в группе плацебо ($p = 0,001$). Более высокие дозы антиаритмического препарата не обеспечивали повышения эффективности противорецидивной терапии.

Первые клинические исследования III фазы ADONIS и EURIDIS имели идентичный дизайн, поэтому их результаты корректно и удобно рассматривать в сумме [13]. В указанных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых международных проектах участвовали 1237 больных, перенесших по меньшей мере 1 эпизод ФП за последние 3 мес и имевших синусовый ритм 1 ч или более непосредственно перед рандомизацией. Средний возраст пациентов составлял 63 года, основными заболеваниями являлись артериальная гипертензия (57% случаев), ишемическая болезнь сердца (22%), клапанные пороки сердца (16%). ХСН констатировалась в 18% случаев, у 11% включенных в исследование регистрировалось трепетание предсердий. Дронедарон в дозе 400 мг 2 раза в день назначался 828 больным, 409 получали плацебо. Сопутствующая терапия включала оральные антикоагулянты (у 70% пациентов), бета-адреноблокаторы (56%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (39%), антитромбоцитарные средства (39%), статины (32%). Предыдущая терапия, чаще всего амиодарон или соталол, заблаговременно отменялась.

Среднее время до первого документированного эпизода ФП (первичная конечная точка) в исследованиях ADONIS и EURIDIS при лечении дронедаароном составляло 116 дней, при приеме плацебо — 53 дня, что соответствовало снижению риска рецидива аритмии на 25% ($p < 0,001$). В случаях возникновения ФП средняя частота желудочковых сокращений у получавших дронедаарон оказалась ниже, чем при использовании плацебо (соответственно 103,4 против 117,1 уд./мин, $p < 0,001$).

Дронедарон снижал частоту синусового ритма на 6,8% (4,4 уд./мин), удлинял интервалы Q–T на 23,4 мс и Q–Tс на 8,8 мс, не оказывая существенно влияния на продолжительность комплекса QRS.

ERATO — рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое международное исследование дронедарона с целью определения его влияния на частоту желудочковых сокращений у больных с постоянной ФП продолжительностью более 6 мес [14]. В работе участвовали 174 пациента, средний возраст которых составлял 65 лет, с артериальной гипертензией (49 % случаев), ишемической болезнью сердца (17 %), клапанными пороками сердца (17 %), дилатационной кардиомиопатией (10 %). У 40 % обследованных диагностировали ХСН I или II функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Фоновая терапия включала оральные антикоагулянты (88 %), бета-адреноблокаторы (52 %), ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (49 %), диуретики (44 %), дигоксин (43 %), антагонисты кальция (23 %), статины (22 %), антитромбоцитарные средства (16 %).

Влияние дронедарона в дозе 400 мг 2 раза в день ($n = 85$) на частоту желудочковых сокращений в покое и при физической нагрузке сопоставляли с плацебо ($n = 89$) по данным 24-часового холтеровского мониторирования электрокардиограммы.

Уменьшение средней частоты желудочковых сокращений на фоне действия дронедарона по сравнению с плацебо составляло 12, а при субмаксимальной нагрузке — 26 уд./мин ($p < 0,001$). Такой эффект антиаритмического препарата не приводил к снижению толерантности к физической нагрузке.

ATHENA — крупнейшее рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое международное исследование длительной терапии пациентов с пароксизмальной, персистирующей ФП или трепетанием предсердий и высоким риском осложнений [15]. В исследование включили 4628 больных, средний возраст 72 года, которые кроме аритмии, зарегистрированной в последние 6 мес, имели хотя бы один дополнительный фактор риска (возраст 75 лет и старше, тяжелая артериальная гипертензия, сахарный диабет, перенесенные инсульт, транзиторная ишемическая атака или периферическая эмболия, передне-задний размер левого предсердия 50 мм и более, фракция выброса левого желудочка 40 % и менее).

Критериями исключения являлись постоянная ФП, синдром слабости синусового узла, интервал P–R более 0,28 с, декомпенсация сердечной недостаточности в течение последних 4 нед, ХСН IV функционального класса по классификации NYHA, предполагаемое большое хирургическое вмешательство, рассчитанная скорость клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин, уровень калия в плазме крови менее 3,5 ммоль/л, необходимость применения антиаритмических препаратов I или III классов.

В исследовании ATHENA 86 % пациентов страдали артериальной гипертензией, 30 % — ишемической болезнью сердца, у 21 % диагностировалась

ХСН II или III функциональных классов по классификации NYHA, причем у 88 % из них фракция выброса левого желудочка расценивалась как нормальная (45 % и более). Больные получали бета-адреноблокаторы (в 71 % случаев), ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (70 %), антагонисты витамина K (60 %), аспирин (44 %), статины (39 %). После рандомизации дополнительно назначались дронедарон по 400 мг 2 раза в день ($n = 2301$) или плацебо ($n = 2327$). Средняя продолжительность наблюдения составляла 21 мес.

Дронедарон снижал суммарную частоту госпитализаций по поводу осложнений сердечно-сосудистых заболеваний или любых смертельных исходов (первичная конечная точка) на 24 % ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо, в том числе частоту госпитализаций на 26 % ($p < 0,001$) и общую смертность на 16 % ($p = 0,18$). Кроме того, уменьшалась частота госпитализаций по поводу ФП на 37 % ($p < 0,001$) и острых коронарных синдромов — на 30 % ($p < 0,05$), смертность от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний — на 29 % ($p = 0,03$), в том числе от аритмий — на 45 % ($p = 0,01$).

Эффективность дронедарона в отношении влияния на частоту событий, включенных в первичную конечную точку, по сравнению с плацебо отмечалась независимо от таких клинических характеристик, как возраст (младше 75 лет или 75 лет и старше), пол, наличие ФП или трепетание предсердий, органическое поражение сердца, снижение фракции выброса левого желудочка, а также применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или бета-адреноблокаторов.

Дронедарон достоверно чаще плацебо вызывал брадикардию (соответственно 3,5 % против 1,2 % случаев), удлинение интервала Q–Tc более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин (1,7 % и 0,6 %), диарею (9,7 % и 6,2 %), тошноту (5,3 % и 3,1 %), кожную сыпь (3,4 % и 2,0 %), умеренное повышение концентрации креатинина в плазме крови (4,7 % и 1,3 %). В то же время отсутствовали статистически значимые различия в частоте развития симптомов поражения легких (соответственно 1,8 % против 1,9 %), нарушений функции щитовидной железы (0,2 % и 0,2 %) и нервной системы (0,9 % и 1,2 %). Зарегистрирован всего 1 случай желудочковой тахикардии torsades de pointes у больной, получавшей дронедарон. После успешной реанимации ей был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор.

ОПТИМИЗМ И НЕОБХОДИМАЯ ОСТОРОЖНОСТЬ

После окончания исследования ATHENA дронедарон (multaq фирмы «Санофи-авентис», Франция) был зарегистрирован 18 марта 2009 г. Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (FDA) США для снижения риска госпитализации по поводу

сердечно-сосудистых причин, а вскоре и органами здравоохранения Канады. Европейская комиссия разрешила применение дронедарона в таблетках по 400 мг во всех 27 странах — членах Европейского союза на основании положительного заключения, выданного 25 сентября 2009 г. Комитетом по лекарственным препаратам для применения человеком (СНМР) Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМЕА). Разрешение на применение препарата *multaq* основано на содержании представленного пакета клинических данных, включавшего результаты 7 международных исследований с участием более 7000 пациентов, из которых почти 4000 получали дронедарон [16].

Дронедарон противопоказан больным с нестабильной сердечной недостаточностью III или IV функциональных классов по классификации NYHA. Из-за ограниченного опыта применения препарата у пациентов со стабильной ХСН III функционального класса или с фракцией выброса левого желудочка менее 35% применение дронедарона не рекомендуется.

Основанием для таких заключений являются результаты исследования ANDROMEDA [17], в которое включали пациентов с ХСН III или IV функциональных классов по классификации NYHA или с фракцией выброса левого желудочка 35% и менее, которые недавно госпитализировались по поводу впервые возникшей или прогрессирующей сердечной недостаточности. ФП регистрировалась примерно у каждого четвертого из них. В эту работу планировалось набрать около 1000 больных, но исследование было остановлено досрочно, когда в него успели включить 627 пациентов, из которых 310 получали дронедарон по 400 мг 2 раза в день, а 317 — плацебо. Причиной прекращения лечения послужило повышение смертности в группе приема антиаритмического препарата (25 случаев) по сравнению с плацебо (12 случаев, $p = 0,03$) при средней продолжительности наблюдения 2 мес. Число смертельных исходов в результате прогрессирования сердечной недостаточности составляло соответственно 10 и 2 от аритмии, включая внезапную смерть, — 10 и 6 в сравниваемых группах. При этом достоверных различий в частоте первичной конечной точки (смерть от любой причины или госпитализация по поводу сердечной недостаточности) не было достигнуто: 53 случая (17,1%) в группе дронедарона и 40 (12,6%, $p = 0,12$) в группе плацебо.

Обращало на себя внимание повышение уровня креатинина в плазме крови при приеме дронедарона (8 случаев против 0 при приеме плацебо, $p = 0,01$), что может быть не связано с ухудшением функции почек. Дронедарон снижал почечный клиренс креатинина на 18%, не влияя на скорость клубочковой фильтрации, что, по-видимому, объясняется специфическим частичным ингибированием системы транспорта органических катионов [18].

ДРОНЕДАРОН И ИНСУЛЬТ

Инсульт — важнейшая причина инвалидизации и смертности больных с ФП пожилого возраста. В этой связи представляет большой интерес ретроспективный анализ влияния дронедарона на частоту инсульта в исследовании ATHENA [19]. Известно, что оральные антикоагулянты и, в меньшей степени аспирин снижают риск инсульта у пациентов с ФП [20]. Между тем доступные антиаритмические препараты, применявшиеся для профилактики рецидивов ФП, не влияли на частоту развития инсульта [21].

Среднее количество баллов риска инсульта по шкале CHADS₂ (по 1 баллу присваивается за наличие ХСН, артериальной гипертензии, возраста 75 лет и старше, сахарного диабета, 2 балла — за инсульт или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе) у больных, получавших дронедарон или плацебо, примерно равнялось 2. Частота применения оральных антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов была аналогичной в сравниваемых группах. При этом ежегодная частота инсульта у больных, получавших дронедарон, снижалась на 34% ($p = 0,027$). Этот эффект антиаритмического препарата не зависел от приема антикоагулянтов и оказался достоверно выше у пациентов с более высоким риском инсульта, оцененным по шкале CHADS₂. В группе дронедарона отмечалось снижение суммы таких осложнений, как инсульт, острый коронарный синдром и смерть от сердечно-сосудистых причин на 32% ($p < 0,001$).

Повышение риска инсульта у больных с ФП в большинстве случаев обусловлено снижением сократимости предсердий, застоем крови и тромбообразованием в них с последующей эмболизацией церебральных артерий. Теоретически предупреждение ФП и восстановление механической функции предсердий должны обеспечивать уменьшение частоты кардиоэмболических инсультов. В мета-анализе исследований, прямо сопоставлявших стратегию восстановления и поддержания синусового ритма со стратегией урежения частоты желудочковых сокращений при сохранявшейся ФП, отмечалось снижение риска инсульта на 50% при первом варианте лечения, но это различие оказалось недостоверным из-за малого общего числа церебральных осложнений ($p = 0,30$) [22]. Итак, предупреждение ФП с помощью дронедарона — один из возможных механизмов снижения частоты инсультов в исследовании ATHENA.

Систолическое артериальное давление в группе дронедарона снижалось по сравнению с исходным уровнем через 1, 12 мес и в конце исследования ATHENA в среднем соответственно на 3,7, 2,6, и 2,8 мм рт. ст., в группе плацебо — на 2,1, 1,6 и 1,9 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление в группе дронедарона — на 3,2, 2,3 и 2,3 мм рт. ст., в группе плацебо — на 1,1, 0,8 и 0,9 мм рт. ст. В литературе имеются сообщения о том, что даже минимальное снижение уровня артериаль-

ного давления способно приводить к уменьшению частоты инсульта [23, 24].

Дронедарон значительно урежает частоту желудочковых сокращений при наличии ФП, что было продемонстрировано в исследовании ERATO [14]. Это могло служить одним из механизмов снижения риска ишемического инсульта в проекте ATHENA благодаря предупреждению опасной гипотензии при выраженной тахисистолии желудочков. Однако убедительного ответа на вопрос о причине снижения частоты инсульта у больных с ФП под действием дронедакона сегодня нет, а имеющиеся гипотезы требуют подтверждения в будущих исследованиях.

ДРОНЕДАРОН И ИЗМЕНЕНИЕ ЦЕЛЕЙ ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Является ли новый антиаритмический препарат дронедакон наиболее эффективным средством решения задачи поддержания синусового ритма у больных с ФП? Разумеется, нет. По обобщенным данным 45 исследований ($n = 12\,559$), наиболее успешны в этом отношении даже не средства III класса (амиодарон, дофетилид, дронедакон, соталол), а антиаритмические препараты IC класса (флекаинид, пропafenон) [25]. Последние, однако, наиболее опасны, так как чаще других приводят к аритмогенным реакциям у больных с органической кардиальной патологией.

В исследовании DYONISOS у 504 больных с ФП после восстановления синусового ритма в течение 12 мес проводилось прямое сравнение действия дронедакона с амиодароном [26]. Первич-

ной конечной точкой являлись рецидив ФП либо прекращение лечения из-за его непереносимости или неэффективности. Конечная точка наступала в 73,9% случаев при лечении дронедаконом и в 55,3% при использовании амиодарона. Дронедакон менее эффективен, чем амиодарон, но более безопасен. Токсические эффекты амиодарона могут превышать его пользу при длительном лечении больных с ФП [27]. Дронедакон — единственный антиаритмический препарат, улучшающий прогноз у таких пациентов. Так, суммирование результатов исследований DAFNE, ADONIS, EURIDIS, ERATO и ATHENA в мета-анализе ($n = 6157$) показало, что дронедакон снижал риск госпитализации по поводу осложнений сердечно-сосудистых заболеваний или смерти на 24% ($p < 0,001$), риск смерти от сердечно-сосудистых причин — на 48% ($p < 0,05$), риск внезапной смерти — на 51% ($p < 0,05$) [28].

Дронедакон может применяться с целью снижения риска госпитализаций и фатального исхода у больных с ФП, в том числе у пациентов с побочными эффектами амиодарона. Возможно использование дронедакона для урежения частоты желудочковых сокращений при постоянной ФП. Препарат противопоказан больным с ХСН III или IV функциональных классов по классификации NYHA. Даже если дронедакон не обеспечивает сохранения синусового ритма, он может назначаться с целью улучшения прогноза больных с ФП, у которых выбор стратегии лечения (восстановление и поддержание синусового ритма или урежение частоты желудочковых сокращений при сохраняющейся ФП) затруднителен.

Литература

1. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomized controlled trial / D. A. Fitzmaurice, F. D. Hobbs, S. Jowett et al. // *BMJ*.— 2007.— Vol. 335.— P. 383.
2. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implication on the projections for future prevalence / Y. Miyasaka, M. E. Barnes, B. J. Gersh et al. // *Circulation*.— 2006.— Vol. 114.— P. 119–125.
3. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation / G. A. Nichols, K. Reinier, S. S. Chugh et al. // *Diabetes Care*.— 2009.— Vol. 32.— P. 1851–1856.
4. Big man and atrial fibrillation: effects of body size and weight gain on risk of atrial fibrillation in men / A. Rosengren, P. J. Hauptman, G. Lappas et al. // *Eur. Heart J.*— 2009.— Vol. 30.— P. 1113–1120.
5. *Wattigney W. A., Mensah G. A., Croft J. B.* Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention // *Circulation*.— 2003.— Vol. 108.— P. 711–716.
6. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology: American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) / V. Fuster, L. E. Ryden, D. S. Cannom et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2006.— Vol. 48.— P. e149–e246.
7. *Lip G. Y., Tse H. F.* Management of atrial fibrillation // *Lancet*.— 2007.— Vol. 370.— P. 604–618.
8. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow up: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation / H. Calkins, J. Brugada, D. L. Packer et al. // *Heart Rhythm*.— 2007.— Vol. 4.— P. 816–861.
9. *Musco S., Conway E. L., Kowey P. R.* Drug therapy for atrial fibrillation // *Med. Clin. North Am.*— 2008.— Vol. 92.— P. 121–141.
10. *Zimetbaum P. J.* Dronedaron for atrial fibrillation: an odyssey // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 360.— P. 1811–1813.
11. *Hoy S. M., Keam S. J.* Dronedaron // *Drugs*.— 2009.— Vol. 69.— P. 1647–1663.

12. Dronedaronе for prevention of atrial fibrillation: a dose-rangin study / P. Touboul, J. Brugada, A. Cappucci et al. // *Eur. Heart J.*— 2003.— Vol. 24.— P. 1481–1487.
13. Dronedaronе for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation / B. N. Singh, S. J. Connolly, H. J. Crijns et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 357.— P. 987–999.
14. Dronedaronе for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dronedaronе for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study / J. M. Davy, M. Herold, C. Hoglund et al. // *Am. Heart J.*— 2008.— Vol. 156.— P. 527.
15. Effect of dronedaronе on cardiovascular events in atrial fibrillation / S. H. Hohnloser, H. J. Crijns, M. van Eickels et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 360.— P. 668–678.
16. *Duray G. Z., Ehrlich J. R., Hohnloser S. H.* Dronedaronе: a novel antiarrhythmic agent for the treatment of atrial fibrillation // *Curr. Opin. Cardiol.*— 2010.— Vol. 25.— P. 53–58.
17. Increased mortality after dronedaronе therapy for severe heart failure / L. Kober, C. Torp-Pedersen, J. J. McMurray et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 358.— P. 2678–2687.
18. Effect of dronedaronе on renal function in healthy subjects / Y. Tschuppert, T. Buclin, L. E. Rothuizen et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 2007.— Vol. 64.— P. 785–791.
19. Analysis of stroke in ATHENA: A placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedaronе 400 mg bid for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter / S. J. Connolly, H. J. Crijns, C. Torp-Pedersen et al. // *Circulation.*— 2009.— Vol. 120.— P. 1174–1180.
20. *Hart R. J., Pearce L. A., Aguilar M. I.* Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation / *Ann. Intern. Med.*— 2007.— Vol. 146.— P. 857–867.
21. *Wyse D. G., Waldo A. L., DiMarco J. P.* 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.— Vol. 347.— P. 1825–1833.
22. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis / S. de Denus, C. A. Sanoski, J. Carlsson et al. // *Arch. Intern. Med.*— 2005.— Vol. 165.— P. 258–262.
23. *Lip G. Y. H., Frison L., Grind M.* On behalf of the SPORTIF Investigators. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation / *Eur. Heart J.*— 2007.— 28.— P. 752–759.
24. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and angiotensin receptor blockers: a quantitative overview / J. G. Wang, Y. Li, S. S. Franklin, M. Safar // *Hypertension.*— 2007.— Vol. 50.— P. 181–188.
25. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation / C. Lafuente-Lafuente, S. Mouly, M. A. Longas-Tejero, J. F. Bergmann // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2007.— Vol. 17 (4).
26. *Christiansen C. B., Torp-Pedersen C., Kober L.* Efficacy and safety of dronedaronе: a review of randomized trials // *Expert Opin. Drug Saf.*— 2010.— Vol. 9.— P. 189–199.
27. *Piccini J. P., Hasselblad V., Peterson E. D.* Comparative efficacy of dronedaronе and amiodaronе for maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2009.— Vol. 54.— P. 1096–1098.
28. Effect of dronedaronе on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of five randomized controlled trials in 6157 patients with atrial fibrillation/flutter / S. H. Hohnloser, S. J. Connolly, M. van Eickels et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2009.— Vol. 53 (10 Suppl. A).— P. A113–A114.

НОВИЙ АНТИАРИТМІЧНИЙ ПРЕПАРАТ ДРОНЕДАРОН: ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ У ХВОРИХ ІЗ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

С. Г. КАНОРСЬКИЙ

За даними літератури систематизовано інформацію про новий антиаритмічний препарат дронедадон, створений шляхом модифікації молекули аміодарону, який здатен покращувати прогноз хворих із фібриляцією передсердь.

Ключові слова: фібриляція передсердь, дронедадон, медикаментозне лікування, профілактика рецидивів.

A NEW ANTI-ARRHYTHMIA DRUG DRONEDARON: THE PROSPECTS OF APPLICATION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

S. G. KANORSKY

Using the literature data, the information about a new anti-arrhythmic drug Dronedaron, which was created by modification of amiodaron molecule capable of improvement the prognosis in patients with atrial fibrillation, was systematized.

Key words: atrial fibrillation, Dronedaronе, medical treatment, relapse prevention.

Поступила 21.12.2009