新藥 Dronedarone 應用於心房纖維顫動和心房撲動之治療

彰化基督教醫院藥學部藥師　蔡玉娟、王心榆、簡素玉

摘要

Dronedarone 為新的抗心律不整藥，用於有陣發性或持續性心房纖維顫動病史，目前處於竇性節律狀態或即將接受治療成為正常節律患者，是一不含碘的 amiodarone 類似物，作用快速且半衰期較 amiodarone 短，減少甲狀腺及組織蓄積相關副作用。Dronedarone 口服400 mg 一日二次，能控制心速和心律，顯著減少因發生心血管疾病住院風險、降低心房纖維顫動復發。胃腸副作用最常見，且有罕見嚴重肝毒性，並禁用於不穩定或嚴重心臟衰竭和永久性心房纖維顫動。

關鍵字：心房纖維顫動、竇性節律、dronedarone

壹、前言

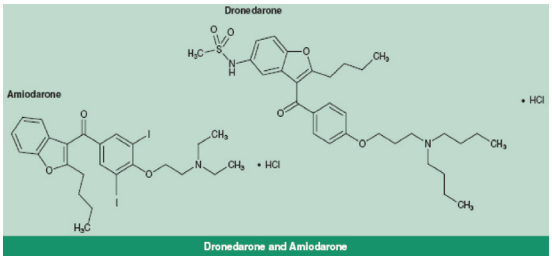
心房纖維顫動 (atrial fibrillation) 因不規則心率及快速心室頻率 (rapid ventricular rate) 可能造成心悸、呼吸困難、疲勞和頭暈等症狀，是臨床常見的心臟節律不整疾病，因心房纖維顫動相關的血流動力不足和血栓事件，提高罹病率、死亡率及醫療費用。藥物治療方式以 β-阻斷劑、鈣離子阻斷劑 (如：diltiazem 和 verapamil) 和 digoxin 的心速控制 (rate control)，及 flecainide、dofetilide、propafenone 和 amiodarone 為主的心律控制 (rhythm control)，加上預防梗塞性中風藥品。現有的抗心律不整藥物因療效不佳或可能發生嚴重誘發心律不整作用 (proarrhymic effect) 或器官毒性而受到限制[1]，其中以 amiodarone 對維持竇性心律 (sinus rhythm) 最有效，誘發心律不整風險低，被廣泛用於治療心房纖維顫動，然而其藥物動力學複雜，與許多常用藥物易產生交互作用，在大劑量或長期服用下可能引起甲狀腺功能異常、肝毒性、肺纖維化、皮膚、眼睛、末稍神經相關之副作用，因而抵銷了它的益處[2,3]。Dronedarone 被美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准，使用於有陣發性或持續性心房纖維顫動病史，現處於正常竇性節律狀態的病人，降低住院風險，可供臨床治療之新選擇。

貳、Dronedarone 藥物介紹

一、藥理作用

Dronedarone 為 amiodarone 類似物，與 amiodarone 同樣具有 benzofuran 基本結構，

但不含碘，可降低對甲狀腺的影響，此外，因具有 methylsulfonamide 基團，降低脂溶性分布體積，因此降低組織蓄積所產生的毒性(圖一)[4,5]。



圖一 Dronedarone 和 amiodarone 結構[4]

Dronedarone 主要抑制鉀離子通道，延長動作電位間期 (action potential duration)，與 amiodarone 同為第三類抗心律不整藥，此外，亦能抑制鈉和鈣離子通道，並具有非競爭性抗腎上腺素活性，具四類抗心律不整藥物特性為一多通道阻斷劑 (multichannel blockers)；另因抑制鈉和鉀通道而延長心臟組織動作電位和其不反應期，並藉由抑制鈣通道和 β_1 受體，降低房室結 (AV node) 傳導及竇房結 (sinus node) 功能，相似於 amiodarone 亦能抑制媒介 α_1受體所引起的高血壓[6]。

二、藥物動力學[3,5,7]

口服吸收良好 (約70-94%)，身體可用率15%，食物會增加吸收2-3倍，與血中蛋白結合大於98%，半衰期13-19小時 (amiodarone半衰期達30-55天)，主要由肝臟 cytochrome P450 (CYP) 3A代謝，具活性代謝物，排泄主要經糞便 (84%)，少部分由尿液 (約6%)，5-7天達穩定濃度。腎功能不良患者不需調整劑量[6]，老年人因抑制部分腎小管運送陽離子，提高0.1-0.2 mg/dL 血中肌酸酐濃度，但不影響腎臟功能[8]。

三、藥物交互作用[4,7]

Dronedarone 不可與強力 CYP3A4 抑制劑如抗黴菌藥、巨環類抗生素及蛋白酶抑制劑併用會增加 dronedarone 血中濃度；併用 verapamil 和 diltiazem 中度 CYP3A4 抑制劑時，需由較低劑量開始以避免嚴重心搏過慢 (bradycardia) 和傳導阻斷；亦應避免飲用葡萄柚汁；和 carbamazepine、phenobarbital、rifampicin 及金絲桃 (St. John's wort) 等 CYP3A 誘導劑併服時，因會減少 dronedarone 濃度亦不建議；與 phenothiazine 抗精神藥物及三環抗抑鬱藥併服會延長QT間距，可能誘發 torsade de points，故禁止併用；dronedarone 也是 CYP2D6 抑制劑，與需 CYP2D6 代謝的 metoprolol 併用時，會增加 metoprolol 身體可用率。Dronedarone 亦為一強力 p-glycoprotein (PGP) 抑制劑，併服 PGP 受質 digoxin 會增加 digoxin 血中濃度1.7-2.5倍，需密切監測 digoxin 濃度；併服會提升 simvastatin 濃度2-4倍，可能造成肌肉病變。併服口服抗凝血劑沒有額外出血風險，不需額外增加常規INR監測次數[4]。

四、臨床療效與安全性

目前關於 dronedarone 的臨床研究，主要有 ATHENA、ADONIS 和 EURIDIS、ANDROMEDA 及 DIONYSOS 等，以下將分別介紹各試驗之設計及主要結果。

(1) ATHENA 試驗是一個 dronedarone 重要的研究，為安慰劑對照組、雙盲、隨機試驗，納入最近6個月內有陣發性或持續性心房纖維顫動或心房撲動之高危險患者 (年齡大於70歲或動脈高血壓或糖尿病或曾發生過中風等危險因子)，排除永久性心房纖維顫動或撲動患者，進入試驗時需處於竇性節律 (sinus rhythm) 或即將接受治療成為

正常節律的患者，評估口服400 mg每日二次 dronedarone 作為預防因心血管事件引起的住院或任何因素的死亡，共納入4,628病人，平均追蹤21個月，dronedarone 比安慰劑降低24%因心血管事件引起的首次住院或死亡風險 (HR 0.69；95% CI 0.69-0.84；p < 0.001)；顯著減少29%心血管引起的死亡 (HR 0.71；95% CI 0.51-0.98；p= 0.03)；降低26%因心血管疾病住院之風險，主要降低因心房纖維顫動引起的首次住院 (HR 0.63；95% CI 0.55-0.72；p < 0.001)。Dronedarone 副作用包括心博過慢、QT 間距延長、腹瀉、噁心、紅疹和血清肌酸酐值增加，在甲狀腺或肺部疾病的發生率沒有比安慰劑多[1]。在事後分析 (post hoc analysis) 結果發現接受 dronedarone 治療可降低34%中風風險，dronedarone 和安慰劑組發生中風的基準相當，二組接受抗血栓藥相似，dronedarone 每年減少1.2%-1.8%中風風險，特別在高度中風風險之患者成效更顯著[8,9]。

(2) ADONIS 和 EURIDIS 是二個相同試驗，為隨機、雙盲、安慰劑對照組研究，納入3個月內有過一次以上心房纖維顫動或心房撲動患者，排除永久性心房纖維顫動或撲動，進入試驗需處於竇性節律至少一小時以上，此二個試驗納入超過1,200人，追蹤12個月，彙整二個試驗統計結果，dronedarone 400 mg 每日二次比安慰劑明顯延遲心房纖維顫動或撲動第一次復發的時間 (HR 0.75；95% CI，0.65-0.87；p <0.001)，並顯著降低復發時心跳 (每分鐘心跳103.4 vs. 117.1次；p <0.001) 及延長 QT 間距；但對死亡率並無顯著差異[4]。

(3) ANDROMEDA 試驗以有症狀的心臟衰竭及嚴重左心室收縮性心臟衰竭 (left ventricular systolic dysfunction) 住院病人為研究群體追蹤二個月，dronedarone 比安慰劑顯著增加死亡風險約二倍 (HR 2.13；95% CI 1.07-4.25；p= 0.03)，主因為心衰竭惡化[4,10]。

(4) DIONYSOS 試驗是唯一一個與 amiodarone 進行直接比較的研究，隨機、雙盲試驗、不曾使用過 amiodarone 之持續性心房纖維顫動患者隨機分配至400 mg 每日二次 dronedarone 組與 amiodarone 組 (前28天每日一次 amiodarone 600 mg，之後200 mg 每日一次)，各納入249人與255人，平均治療期間為7個月，在追蹤12個月減少心房纖維顫動復發方面 amiodarone 優於 dronedarone (42% vs. 63.5%)，成功心律復整 (cardioversion) 後再次復發方面 amiodarone 亦比 dronedarone 少 (24.3% vs. 36.5%)；但 dronedarone 組的提早停藥比 amiodarone 少 (10.4% vs. 13.3%)，胃腸副作用是主要不能耐受 dronedarone 的原因，dronedarone 發生甲狀腺、肝臟、神經、眼睛或胃腸副作用或因副作用提早停藥比 amiodarone 低 (39.3% vs. 44.5%)，在12個月風險減少20% (HR 0.8；95% CI 0.6-1.07；p= 0.129)，主要是 dronedarone 有較少的甲狀腺、神經、皮膚和眼睛副作用，但 dronedarone 常發生腹瀉和噁心等胃腸副作用 (12.9% vs. 5.1%)。在 DIONYSOS 這個短期研究中，amiodarone 在降低心房纖維顫動復發效果優於 dronedarone，dronedarone 在甲狀腺和神經事件安全性較高，但 dronedarone 胃腸副作用則多於 amiodarone[11]。

(5) 上市後發生罕見的嚴重肝傷害，包括2名病人在服藥4個半月及6個月後，發生急性肝功能受損，需接受肝臟移植。因此建議定期檢查肝功能及膽紅素 (bilirubin)，特別在用藥的前6個月，注意肝損傷或肝毒性症狀，如無食慾、噁心、嘔吐、發燒、虛弱、疲倦、右上腹痛、黃疸、深色尿或搔癢等，一旦發生肝毒性應立即停藥[12]。

參、臨床使用

衛生署核准 dronedarone 之適應症為最近6個月內有陣發性或持續性心房纖維顫動或心房撲動，且目前處於竇性節律 (sinus rhythm) 狀態或即將接受治療成為正常節律的患者，可降低病人發生心血管疾病而住院的風險：(1) 年齡≥70歲以上，曾有過心房纖維顫動或心房撲動之病人；(2) 65 ≤ 年齡 <70歲，且有下列心血管相關危險因子之一的患者 (例如：高血壓、糖尿病、曾發生過腦血管意外、左心房直徑 ≥50 mm 或左心室射出率 【LVEF】<40%) 。建議劑量為口服400 mg 每日二次，不得與會延長QT間距藥物併用，故使用 dronedarone 前必需停用第一類和第三類抗心律不整藥物，如 amiodarone、disopyramide、dofetilide、flecainide、propafenone、quinidine 和 sotalol 等，亦不能與強力 CYP3A4 抑制劑一起使用，當QT間距高於500毫秒則需降低劑量或停藥。禁用於永久性心房纖維顫動 (permanent atrial fibrillation)、嚴重肝臟功能不良患者、懷孕婦女，小於18歲之療效與安全性尚未建立。因會提高有症狀和嚴重左心室收縮功能不全患者的死亡率，故禁用於紐約心臟學會第四類嚴重心臟衰竭患者，或最近因心臟衰竭代償不全而住院的患者[6]，國內健保給付規定不得使用於有心衰竭住院診斷史病人。另建議至少每3個月監測心電圖及需注意肝臟、腎臟及肺功能等副作用。

肆、臨床治療指引

(1) 2010 年英國國家健康暨臨床卓越研究院 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 治療指引建議[13]：dronedarone 只用於非永久性心房顫動當第一線治療 (通常是 β-blockers) 無法控制時的第二線用藥，及需有至少一項心血管危險性因子，如高血壓 (需要至少二種不同種類降血壓藥)、糖尿病、曾發生過暫時性腦缺血發作或中風或全身血栓 (systemic embolism)、左心房直徑 ≥50 mm、左心室射出率<40% (不建議低於35%)、年齡大於70歲及沒有紐約心臟學會第三至四類不穩定心臟衰竭之患者。

(2) 2010年歐洲心臟學會 (European Society of Cardiology) 心房纖維顫動治療指引建議[8]：dronedarone 可作為長期心速和心律控制藥物，但未被核准用於永久性心房纖維顫動，對於輕微或沒有心臟疾病的心房纖維顫動多數患者以 β-blockers 為起始治療，有症狀的心房纖維顫動同時潛在有心血管疾病患者，dronedarone 為優先選擇，amiodarone 則保留至其它抗心率不整藥無效或有明顯結構性心臟疾病時或第三至四類心臟衰竭或最近四週內曾發生無法代償的心臟衰竭患者。

伍、結論

Dronedarone 作用較快速及半衰期較短，固定劑量用法，顯著降低非永久性心房纖維顫動患者因心血管事件引起的首次住院，減少心血管引起的死亡及因心血管疾病住院之風險，延遲心房纖維顫動或撲動復發時間。Dronedarone 增加不穩定或嚴重心臟衰竭患者死亡率，此類患者應選用 amiodarone 且 amiodarone 降低心房纖維顫動復發效果優於 dronedarone。Dronedarone 在甲狀腺和神經事件有較佳的安全性，但胃腸副作用發生率較高且上市後發生罕見的嚴重肝臟傷害之不良事件，未來仍需長期評估臨床療效及安全性。

參考資料：

1. Stefan H. Hohnloser, Harry J.G.M. Crijns, Martin van Elickels, et al: Effect of Drondarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. The new England journal of medicine 2009;360:668-78.

2. James S. Kalus. Pharmacologic management of atrial fibrillation: Established and emerging options. Journal of managed care pharmacy. 2009;12(6-b):S10-S18.
3. James C. Laughlin, Peter R. Kowey. Dronedarone: a new treatment for atrial fibrillation. J Cardiovasc electrophysiol. 2008;199(11):1220-1226.
4. Sheridan M, Hoy and Susan J. Keam. Dronedarone. Drugs 2009:69(12):1647-1663.
5. Krista M Dale, C Michael White. Dronedarone: an amiodarone analog for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. The Annals of pharmacotherapy. 2007;41:599-605.
6. Dronedarone:Drug information. Available at http;//www.uptodate.com. Accessed 2012.
7. Chinmay Patel, Gan-Xin Yan, Peter R. Kowey. Dronedarone. Circulation. 2009;120: 636-644.
8. The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of atrial fibrillation. European heart journal 2010:31:2 369-2429.
9. Stuart J. Connolly, Harry J G.M, Christian Torp-Pedersen, et al: Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blond, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. Circulation 2009; 120:1174-1180.
10. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. The new England journal of medicine 2008; 358: 2678-87.
11. Jean-yves Le Heuzey, Gaetano M. DE Ferrari, David Radzik, et al: A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation. J Cardiovasc electrophysiol. 2010, 21: 597-605.
12. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm240011.htm
13. National institute for health and clinical excellence. Dronedarone for the treatment of non-permanent atrial fibrillation. www.nice.org.uk.

Dronedarone — A New Treatment for Atrial Fibrillation and Atrial Flutter

Yu-Chuan Tsai, Hsin-Yu Wang, Su-Yu Chien

Department of Pharmacy, Changhua Christian Hospital

Abstract

Dronedarone is a new antiarrhythmic agent for patients with a history of paroxysmal or persistent atrial fibrillation who are in sinus rhythm or who will be cardioverted and have associated cardiovascular risk factors. It is a noniodinated analog of amiodaone, which could minimize the impact of dronedarone on thyroid function. It is also less lipophilic than amiodarone, resulting in a much smaller volume of distribution. It has a rapid onset and a considerably shorter half-life than amiodarone. Oral dronedarone 400 mg twice daily exhibits rate- and rhythm-controlling properties, significantly reducing the risk of hospitalization due to cardiovascular event or death from any causes or recurrence of atrial fibrillation. Gastrointestinal disorder is the most common side effect, and rare of cases of severe hepatic injury were associated with dronedarone. Dronedarone used in patients with advanced heart failure and permanent atrial fibrillation is contraindicated.