

Po co nam nowe leki? Komentarz do artykułu o postępach farmakoterapii w teorii kontinuum sercowo-naczyniowego

Why are new drugs needed? Commentary to the paper about cardiovascular continuum theory and its concomitant pharmacotherapy progress

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak 

Instytut Nauk Klinicznych Uczelni Medycznej im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Mało jest we współczesnej kardiologii teorii tak dobrze opisujących procesy patofizjologiczne jak teoria kontinuum sercowo-naczyniowego czy jej współczesne pochodne, dzielące to koło na dwa niezależne: „**lewe koło**” — ważniejsze dla patofizjologii zawału serca/niewydolności serca i zgonu w schyłkowej niewydolności serca, oraz „**prawe koło**” — charakterystyczne dla pacjentów leczonych współcześnie statynami, u których będziemy coraz częściej obserwować udary mózgu w 8. i 9. dekadzie życia, a nie zawały serca, którym zapobiegamy w dekadach 6. i 7. Zmienia się obraz współczesnej kardiologii, zmieniają się zatem priorytety leczenia, co zobrazowano na rycinie 1. To rycina mojego autorstwa, która sugeruje, że, o ile my, kardiolodzy, zajmowaliśmy się w ostatnich dekadach prewencją zawału serca, niewydolności serca, a więc „klasycznym kontinuum” po stronie lewej, o tyle czas teraz pamiętać o równie ważnym kole prawym. To paradoksalnie pacjenci, których jest coraz więcej, bo coraz lepiej leczymy chorych z „klasycznego kontinuum”; pacjenci, którzy nie doznali zawału serca lub też zawał serca był na tyle mały, szybko i efektywnie leczony metodami kardiologii in-

wazyjnej, że nie doszło do uszkodzenia miokardium i pozawałowego remodelingu. Leczymy coraz lepiej choroby sercowo-naczyniowe, wcześniej włączamy statyny, statyny z ezetimibem, a chorzy nie doznają zawałów serca, ale przy nadal nieadekwatnym leczeniu nadciśnienia tętniczego czy nieosiąganiu bardzo niskich stężeń cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) doświadczają w przyszłości udarów mózgu. Stąd też to drugie koło, po stronie prawej, trzeba bardziej określić słowami „**mózg — miażdżyca**” niż klasyczne „**serce — niewydolność**” po stronie lewej. Ale w codziennej praktyce mamy oczywiście obie te populacje chorych (ryc. 1).

Można oczywiście spojrzeć na te koła sercowo-naczyniowe przez pryzmat farmakoterapii, co uczyniono w artykule, który komentuję. Bardzo upraszczając ten przekaz, mógłbym te rozważania zawrzeć na kolejnej rycinie, którą Państwu przedstawiam (ryc. 2).

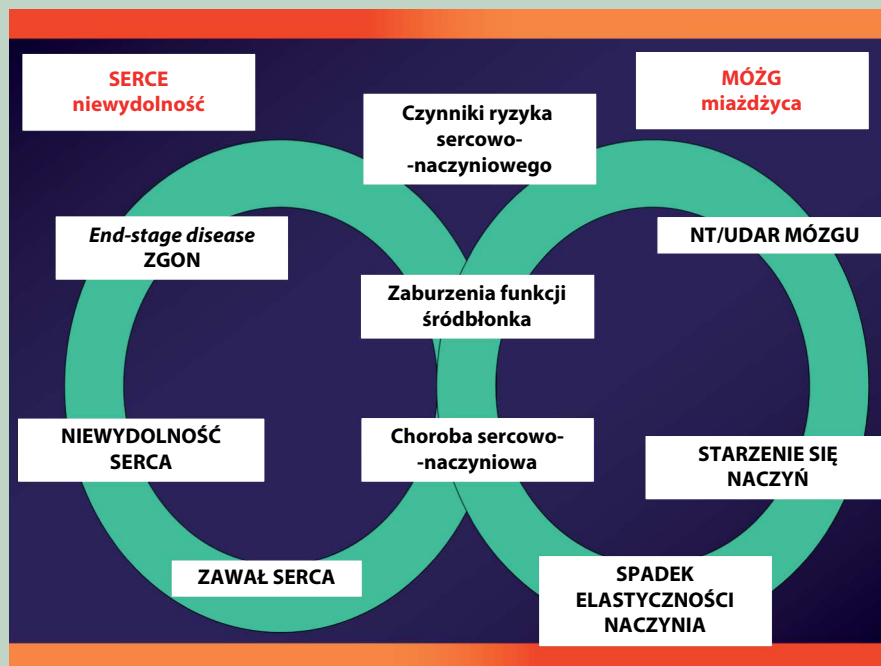
Powyższe ryciny posłużą mi do krótkiego podsumowania nowoczesnych leków, o których przeczytali Państwo w artykule. Nie ukrywam, że najbardziej podoba mi się jego podsumowanie, które przytoczę: „Współczesne leczenie wszystkich stanów

Adres do korespondencji:

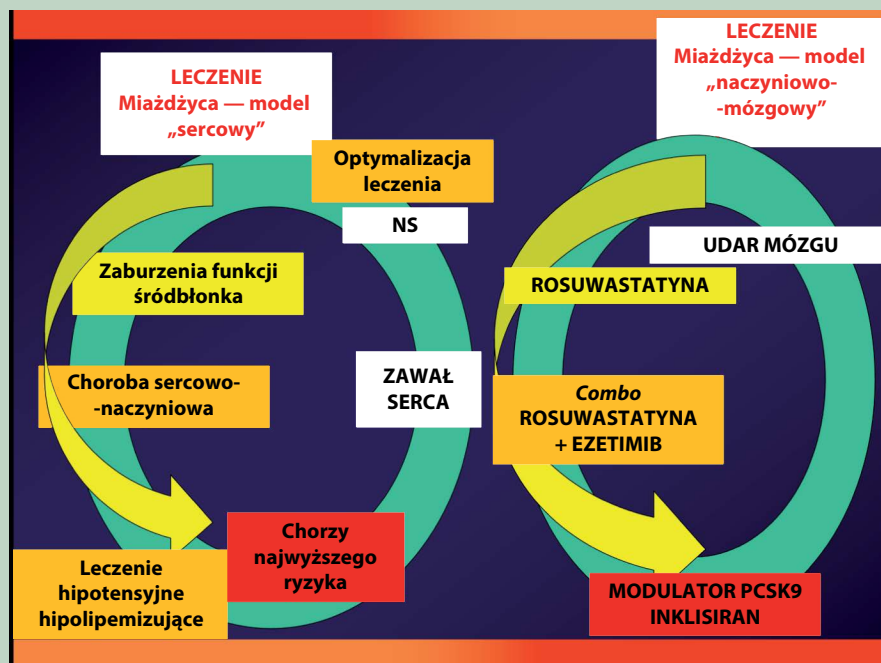
prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC
Instytut Nauk Klinicznych
Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
Pałac Lubomirskich
Plac Żelaznej Bramy 10, 00-136 Warszawa
e-mail: krzysztof.filipiak@uczelniamedyczna.com.pl

Kanały informacyjne Autora:

 Profesor Krzysztof J. Filipiak
 @profkrzysztofjfilipiak



Rycina 1. Aktualne postrzeganie dwóch modeli kontinuum sercowo-naczyniowego: klasycznego, po stronie lewej, oraz coraz częstszy, po stronie prawej. Objasnienie tych modeli w tekście (rycina oryginalna wg projektu prof. Krzysztofa J. Filipiaka, 2021); NT — nadciśnienie tętnicze; *end-stage disease* — choroba serca w stadium schyłkowym — pojęcie oznaczające chorego ze schyłkową niewydolnością serca



Rycina 2. Uproszczony schemat rozważań nad dwoma kołami „kontinuum sercowo-naczyniowego”. O ile w lewym koł koncentrujemy się głównie na leczeniu hipotensyjnym, hipolipemizującym, a w razie potrzeby — nad nowoczesnymi terapiami niewydolności serca (NS), o tyle w prawym koł koncentrujemy się na przewlekłym uszkodzeniu naczyń, starzeniu się naczyń, obciążeniu „ładunkiem cholesterolowym”, który doprowadzi w przyszłości, u coraz większego odsetka starzejącej się populacji, do udarów mózgu. Aby im zapobiegać, należy wcześniej, długo i intensywnie obniżyć stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (rycina oryginalna wg projektu prof. Krzysztofa J. Filipiaka, 2021)

klinicznych prowadzących do etapów schyłkowych w dwóch teoriach kontinuum sercowo-naczyniowego wymaga intensywnej i wieloskładnikowej terapii. Terapię taką oferują preparaty złożone, oddziałujące na kilka mechanizmów patofizjologicznych. Stosowanie SPC w terapii nadciśnienia tętniczego (np. preparatów złożonych walsartanu z diuretykiem, walsartanu z antagonistą wapnia czy walsartanu z antagonistą wapnia i diuretykiem równocześnie), korzystanie z nowych leków w terapii niewydolności serca (walsartan/sakubitryl) czy w końcu optymalizacja leczenia hipercholesterolemii (preparaty złożone rosuvastatyna/ezetimib w połączeniu z zastrzykiem inkalisiranu raz na pół roku) to przykłady terapii, które już rewolucjonizują stale zmieniające się armamentarium nowoczesnych leków kardiologicznych". Te słowa warto jeszcze raz przeczytać, a spośród omawianych preparatów, pozycjonować je w następujący sposób:

- **złożone SPC walsartanów** — cały ciąg technologiczny różnych potencji połączeń walsartanu z jednym lub dwoma lekami hipotensyjnymi to oręż farmakologicznego leczenia głównie w „lewym kole”, ale również w „prawym kole”, gdzie leczenie hipotensyjne także zapobiega starzeniu się naczyń i opóźnia wystąpienie udaru mózgu. Co więcej, właśnie dołożenie antagonisty wapnia (amlodipina) do klasycznego sartanu wydaje się szczególnie zasadne w prewencji udaru mózgu zarówno pierwotnej, jak i wtórnej (w której, *nota bene*, pozycja inhibitorów konwertazy angiotensyny [ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*] wydaje się nieco słabsza od pozycji sartanów). Dla wielu chorych zatem, na przykład po przebyciu incydentu niedokrwinnego ośrodkowego układu nerwowego (TIA, *transient ischemic attack*), podawanie takiego leku ma szczególne uzasadnienie; w ostatnim czasie na rynku farmaceutycznym pojawiły się nawet preparaty złożone, hybrydowe, łączące walsartan ze statyną w jednej tabletce, ale podstawą leczenia są nadal walsartany w SPC z jednym lub dwoma lekami hipotensyjnymi. Dzieje się tak również dlatego, że coraz większa liczba pacjentów ma wskazania do przyjmowania SPC hipolipemizującego, zawierającego dwa leki obniżające cholesterol
- **SPC walsartanu z sakubitrylem** — oddzielna klasa leków grupy antagonistów receptora angiotensyny i inhibitora neprylizyny (ARNI, *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*), która również może być zaliczona do grupy SPC, chociaż w tym wypadku to „SPC z wyboru”, bowiem sam inhibitor neprylizyny (sakubitryl) nie jest komercyjnie dostępny w monoterapii. Grupa ARNI — jako forma blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron — pozostaje jedną z „czterech kolumn” nowoczesnego leczenia niewydolności serca według właśnie ogłoszonych wytycznych europejskich z 2021 roku;
- **SPC rosuvastatyny z ezetimibem** — grupa najsilniejszych dostępnych doustnych leków hipolipemizujących w Polsce; chociaż z zaprezentowanych przeze mnie wykresów mogłoby wynikać, że ma największe znaczenie w „prawym kole” kontinuum, jest oczywiście równie ważnym ogniwem skutecznej prewencji pierwotnej i wtórnej zawału serca i zespołów wieńcowych;
- **najnowocześniejsze terapie hipolipemizujące: SPC rosuvastatyny z ezetimibem, optymalizowane dwoma zastrzykami inkalisiranu w roku** to kolejny postęp farmakoterapii sercowo-naczyniowej, który daje możliwość osiągnięcia celów hipolipemizujących u pacjentów bardzo dużego i dużego ryzyka sercowo-naczyniowego przy modulowaniu białka konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexiny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) za pomocą nie przeciwciał podawanych co kilka tygodni (alirokumab, ewolokumab), ale ingerowania w mRNA białka PCSK9 wewnątrz komórki. Nowa grupa leków, do której należy właśnie **inkalisiran** to, moim zdaniem, prawdziwa rewolucja w farmakoterapii. Oprócz inkalisiranu na rynek farmaceutyczny weszły już inne sirany: patisiran (zarejestrowany w amyloidozie), giwosiran (zarejestrowany w ostrej porfirii wątrobowej), lumasiran (pierwszy na świecie lek w pierwotnej hiperoksalurii typu 1). Kolejne sirany czekają na rejestrację (m.in. wutrisiran, nedosiran, fitusiran, teprasiran, kosdosiran, tiwansiran) w bardzo szerokiej gamie chorób nefrologicznych,

neurologicznych, hematologicznych, okulistycznych czy reumatologicznych.

Postęp farmakoterapii i coraz lepsze adresowanie różnych wariantów kół kontinuum sercowo-naczyniowego dzieje się zatem na naszych oczach. Nie zapominajmy o potrzebie stosowania wszystkich wymienionych form farmakoterapii w codziennej praktyce klinicznej.

KONFLIKT INTERESÓW

Honoraria wykładowe, udział w sesjach satelitarnych, w grupach doradczych polskich i europejskich, granty badawcze i badania kliniczne sponsorowane przez następujących producentów leków: Adamed, Alfasigma, Amgen, AstraZeneca, Bausch Health, Bayer, Berlin-Chemie/Menarini, Bioton, Boehringer Ingelheim, Egis, Krka, Merck, Mylan, Sandoz, Sanofi, Servier, Zentiva.