

## KARDIOLOGIA

# Flozyny – największy początek XXI wieku

Rozmowa z prof. dr. hab. n. med. Krzysztofem J. Filipiakiem, kardiologiem, internistą, hipertensjologiem, farmakologiem klinicznym, prezesem Polskiego Towarzystwa Postępów Medycyny – Medycyna XXI, rektorem Uczelni Medycznej im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

**W tegorocznych zapowiedziach wiceministra Macieja Miłkowskiego dotyczących projektu majowej listy refundacyjnej znalazła się długo wyczekiwana przez lekarzy i środowiska pacjentów refundacja flozyn w niewydolności serca, w tym wymienianej przez wiceministra dapagliflozyny. Jak pan ocenia ten zamysł Ministerstwa Zdrowia?**

Ostatnia istotna decyzja refundacyjna – poza programami terapeutycznymi – w kardiologii to refundacja iwabradyny w niewydolności serca w 2014 r., jeśli dobrze pamiętam. Oznacza to, że od dekady kardiologia była szczególnie poszkodowana i żadne nowe leki nie stały się powszechnie dostępne dla chorych. Decyzja o refundacji flozyn w niewydolności serca będzie więc przełomowa, ale nie może być inna – od września 2021 r. flozyny są podstawowymi lekami do stosowania w leczeniu objawowej niewydolności serca według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Umieszczono je w klasie zaleceń I, co oznacza dla każdego kardiologa w Europie, że nieprzepisanie pacjentowi flozyny jest błędem w sztuce lekarskiej. Wytyczne wymieniają przy tym dwie flozyny: dapagliflozynę i empagliflozynę. W przypadku dapagliflozyny, o którą pani dopytuje, rzeczywiście są dowody na przedłużanie życia – zmniejszenie śmiertelności całkowitej – w tej grupie pacjentów.

**Jaki jest mechanizm działania flozyn?**

O mechanizmach działania flozyn można by napisać osobny podręcznik, a my, farmakolodzy, określamy te działania mianem plejotropowych, a więc wielokierunkowych, wynikających nie tylko z jednego mechanizmu podstawowego. Moi koledzy diabetolodzy rozpoczęli nasze kliniczne przygody z flozynami jako lekami podawanymi w cukrzycy, zwiększającymi wydalanie cukru z moczem, obniżającymi glikemię, ale także masę ciała chorych. I właśnie wtedy okazało się, że lek poprawia rokowanie sercowo-naczyniowe w cukrzycy, zapobiega niewydolności serca. Na arenę badań wkroczyliśmy wtedy my – kardiolodzy, udowadniając, że lek przedłuża życie w niewydolności serca – jak dapagliflozyna w badaniu DAPA-HF, że efekt ten widzimy niezależnie od

”

Dla każdego kardiologa w Europie nieprzepisanie pacjentowi flozyny jest błędem w sztuce lekarskiej

togo, czy ktoś ma cukrzycę czy nie. W badaniu DAPA-HF dapagliflozyna zmniejszała ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego, hospitalizacji z powodu niewydolności serca czy w ogóle przypadków zaostrzenia niewydolności serca o jedną czwartą, niezależnie od tego, czy podano ją pacjentowi z cukrzycą czy bez cukrzycy. Uwolniliśmy niejako te leki spod jurysdykcji diabetologów, którzy dość wolno rozpoczęli zmiany swoich wytycznych. Nadal stosują oni w Polsce na szeroką skalę leki tak stare, jak pochodne sulfonilomocznika, a co dla mnie najdziwniejsze – akceptują kuriozalne zasady refundacji flozyn dla pacjentów z cukrzycą. Kolejną niespodzianką sprawiły flozyny na niwie nefrologicznej – okazało się, że zapewniają nefroprotekcję podobną do klasycznych leków hamujących układ renina-angiotensyna. W badaniu DAPA-CKD podawanie dapagliflozyny zmniejszało pierwszorzędowy punkt końcowy aż o 39 proc., a był to punkt zdefiniowany jako istotny spadek przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate* – GFR), przewlekła niewydolność nerek wymagająca dializoterapii lub zgon o etiologii nerkowej lub sercowo-naczyniowej. Przypomnijmy, że do badania włączano chorych z GFR 25–75 ml/min, z albuminurią, już leczonych klasycznymi lekami hamującymi układ renina-angiotensyna. Tak więc flozyny to dzisiaj skarby kardiologów, diabetologów i nefrologów, a jestem przekonany, że nie powiedziały jeszcze ostatniego słowa. W XX wieku „papier kardiologii” prof. Braunwald mawiał, że statyny to największy przewrót w farmakoterapii od czasu wprowadzenia antybiotyków. Niedawno ten sam 93-letni Braunwald nazwał flozyny statynami XXI wieku. To pewnie dobra puenta odpowiedzi na pani pytanie.

**Jak w praktyce większa dostępność flozyn może wpłynąć na stan i rokowanie pacjentów z niewydolnością serca?**

Każdy pacjent z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, a takich osób jest w Polsce ponad milion, musi być leczony co najmniej czterema grupami leków: lekiem hamującym układ renina-angiotensyna,  $\beta$ -adrenolitykiem, antagonistą aldosteronu oraz

flozyną. Trzy pierwsze grupy leków są podawane chorym, ale brak refundacji flozyn oznaczałby niemożność realizowania zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, czyli dodatkowe zgony, gorszą jakość życia i większy odsetek hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Miarą tego, jak nowoczesnie leczymy niewydolność serca, jest właśnie częstość hospitalizacji z powodu jej zaostrzeń w stosunku do liczby chorych. Jesteśmy pod tym względem liderami w Europie. Wprowadzenie powszechnej refundacji flozyn w terapii niewydolności serca powinno się zatem przełożyć na oszczędności dla systemu ochrony zdrowia, bo koszty hospitalizacji to największa pozycja w rachunku ekonomicznym opieki nad pacjentem z niewydolnością serca. Dlatego tak ważna jest refundacja flozyn w tym wskazaniu. Jako kardiolog mam jednak większy apetyt na przyszłość. Poza flozynami wciąż czekamy na refundację leków hamujących układ renina-angiotensyna (walsartan/sakubitryl), a pewnie już niedługo będziemy się upominać o lepszych antagonistach aldosteronu (zamiast starych – spironolaktonu i eplerenonu – nowszy finerenon). Ale to pieśń przyszłości. Na razie cieszymy się niezmiernie z wizji nowoczesnego leczenia flozynami. Decyzja Ministerstwa Zdrowia pozwoli nam leczyć zgodnie z wytycznymi europejskimi, da wymierne oszczędności i przedłuży życie wielu osobom.

**Czy refundacja flozyn dla pacjentów z niewydolnością serca w Polsce to ważne rozwiązanie na skalę populacyjną?**

Nie ukrywam jako internista, że rozszerzona refundacja flozyn dla pacjentów z niewydolnością serca spowoduje, że więcej osób z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek – mających współistniejącą niewydolność serca – skorzysta z takiej terapii. Nie trzeba będzie myśleć „którego rzutu” to leczenie w cukrzycy i bać się kontroli refundacji, nie trzeba będzie opowiadać pacjentom z przewlekłą chorobą nerek, że jest już lek wydłużający czas do dializoterapii, ale niestety kosztowny. Jeszcze raz podkreślmy – to bardzo ważna decyzja, a mam nadzieję, że już niedługo poszerzy się dostęp do refundowanych flozyn dla pacjentów z cukrzycą i wszystkich z cechami przewlekłej niewydolności

Rozmawiała Marta Sułkowska

# postęp farmakoterapii w internie

” Flozyny to dzisiaj skarby kardiologów, diabetologów i nefrologów, a jestem przekonany, że nie powiedziały jeszcze ostatniego słowa

” Flozynę, np. dapagliflozynę, włącza się od razu w pełnej rekomendowanej dawce 10 mg na dobę i jest ona świetnie tolerowana

nerek. W końcu osób z niewydolnością serca jest w Polsce 1,2 mln, z cukrzycą może nawet 3 mln, ale z przewlekłą niewydolnością nerek 4,5 mln. Oczywiście te populacje częściowo się pokrywają, a nie sumują, ale i tak uważam, że obecnie wskazanie do przyjmowania flozyn może mieć w Polsce ok. 3 mln osób. To moje szacunki. A muszę jeszcze dodać jako hipertensjolog, że trwają intensywne badania nad rolą flozyn w obniżaniu ciśnienia tętniczego, bo taki dodatkowy efekt również wykazują te leki. Nawet gdyby część pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, np. z nadwagą, otyłością, zaburzoną gospodarką węglowodanową, cechami rozkurczowej niewydolności serca, miała w przyszłości wskazania do stosowania flozyn, będziemy ten procent liczyć od 11 mln osób, które mają nadciśnienie tętnicze. Proszę sobie odpowiedzieć na pytanie, o jakiej skali zjawisk zdrowotnych mówimy w kontekście populacyjnym.

**| Co zapowiadana refundacja zmieni w praktyce podstawowej opieki zdrowotnej?**

**Co o stosowaniu flozyn powinien wiedzieć lekarz rodzinny?**

Powszechna refundacja zmieni wszystko, bo wielkość populacji, o której mówimy, wskazuje, że tych pacjentów leczą przede wszystkim lekarze rodzinni, interniści, lekarze podstawowej opieki zdrowotnej. To oni zaczną chętnie stosować flozyny. To do nich kierujemy od ubiegłego roku szkolenia dotyczące zmiany europejskich wytycznych leczenia niewydolności serca. Wspomniałem o czterech grupach leków, które musi przyjmować większość z 1,2 mln pacjentów z niewydolnością serca. O ile lekarz, włączając te leki, zaczyna od dawek najmniejszych, boi się działań niepożądanych, takich jak hipotonia (leki hamujące układ renina–angiotensyna,  $\beta$ -adrenolityki, antagoniści aldosteronu), bradykardia, skurcz oskrzeli ( $\beta$ -adrenolityki) czy hiperkalemia (leki hamujące układ renina–angiotensyna, antagoniści aldosteronu), o tyle flozynę, np. dapagliflozynę, włącza od razu w pełnej rekomendowanej dawce 10 mg na dobę – i jest ona świetnie tolerowana. Czyli lek najmłodszy z tej czwórki jest najprostszy w codziennym stosowaniu. Zwiększona diureza u niektórych pacjentów powinna oczywiście przypomnieć o konieczności bilansowania płynów, a wydalanie cukru z moczem o zwiększonej potrzebie higieny dnia codziennego. I na tym właściwie zamykają się rozmowy z pacjentami przy okazji włączenia leku. ■

