

**Stosowanie
biwalirudyny
u pacjentów z ostrym
zespołem wieńcowym
poddawanych
przezskórnym
interwencjom
wieńcowym
w Polsce: aktualizacja
stanowiska ekspertów
Asocjacji Interwencji
Sercowo-Naczyniowych
Polskiego Towarzystwa
Kardiologicznego**

**Bivalirudin use in acute
coronary syndrome
patients undergoing
percutaneous coronary
interventions in Poland:
Clinical update from expert
group of the Association
on Cardiovascular
Interventions of the Polish
Cardiac Society**

Łukasz Kołtowski¹, Jacek Legutko²,
Krzysztof J. Filipiak¹, Artur Dziewierz³,
Stanisław Bartus³, Paweł Buszman^{4, 5},
Piotr Buszman^{6, 7}, Dariusz Ciećwierz⁸,
Maciej Dąbrowski⁹,
Sławomir Dobrzycki¹⁰, Robert Gil¹¹,
Jarosław Gorący¹², Marek Grygier¹³,
Miłosz Jaguszewski⁸, Janusz Kochman¹,
Jacek Kubica¹⁴, Wiktor Kuliczowski¹⁵,
Piotr Łodziński¹, Andrzej Ochała¹⁶,
Krzysztof Reczuch¹⁷, Adam Witkowski⁹,
Wojciech Wojakowski¹⁸,
Jarosław Wójcik¹⁹, Dariusz Dudek²⁰

¹I Katedra i Klinika Kardiologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Klinika Kardiologii Interwencyjnej,
Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*,
Krakowski Szpital Specjalistyczny
im. Jana Pawła II, Kraków

³II Klinika Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum, Kraków

⁴Katedra i Zakład Epidemiologii,
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁵Oddział Badań Sercowo-Naczyniowych,
American Heart of Poland, Ustroń

⁶Centrum Badawczo-Rozwojowe,
American Heart of Poland, Katowice

⁷Krakowska Akademia
im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

⁸I Katedra i Klinika Kardiologii,
Gdański Uniwersytet Medyczny

⁹Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej,
Instytut Kardiologii, Warszawa

¹⁰Klinika Kardiologii Inwazyjnej,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

¹¹Klinika Kardiologii Inwazyjnej,
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,
Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

¹²Klinika Kardiologii,
Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

¹³I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii,
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

¹⁴Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych,
Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika,
Bydgoszcz

¹⁵Katedra i Klinika Kardiologii,
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

¹⁶Zakład Kardiologii Inwazyjnej i Elektrokardiologii,
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

¹⁷Klinika Chorób Serca,
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

¹⁸Klinika Kardiologii i Chorób Strukturalnych Serca,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹⁹Ośrodek Kardiologii Inwazyjnej „IKARDIA” w Nałęczowie

²⁰II Oddział Kliniczny Kardiologii
oraz Interwencji Sercowo-Naczyniowych,
Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy,
która ukazała się w *Cardiology Journal* 2019,

Vol. 26, No. 1, 1–7

DOI: 10.5603/CJ.2019.0029

Wstęp

Choroba niedokrwienna serca to jedna z najczęstszych patologii układu sercowo-naczyniowego [1]. Terapia przeciwzakrzepowa jest szczególnie ważna w okresie okołozabiegowym u chorych poddawanych inwazyjnemu leczeniu ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Pierwsze stanowisko grupy ekspertów Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych (AISN) Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące stosowania biwalirudyny zostało opublikowane w 2014 roku [2]. Od tamtego czasu pojawiły się nowe dane stanowiące podstawę do rewizji stanowiska, w tym: 1) nowe, ogłoszone w 2018 roku wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego zmieniające siłę zaleceń do stosowania biwalirudyny w OZW; 2) publikacja badań, które dostarczyły istotnych nowych dowodów klinicznych; oraz 3) wprowadzenie refundacji, zgodnie z którą stosowanie biwalirudyny u pacjentów z zawałem serca (MI, *myocardial infarction*) jest w Polsce nielimitowane [3–7]. W tym kontekście, niniejsze stanowisko jest 5-letnią aktualizacją zaleceń dotyczących stosowania biwalirudyny u chorych z OZW poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) w warunkach polskiej opieki zdrowotnej.

Ryzyko zakrzepicy u chorych z ostrym zespołem wieńcowym

Przezskórna interwencja wieńcowa u chorych z OZW ma na celu przywrócenie pełnego przepływu przez tętnicę wieńcową. Jednak implantacja stentu mającego na celu zapobieganie wystąpieniu restenozy (nawrotu zwężenia), wiąże się z ryzykiem zakrzepicy. Roczne ryzyko zakrzepicy w stencie, w przypadku nowej generacji urządzeń, jest szacowane na poziomie 0,7% [8]. Prawdopodobieństwo to jest wyższe w przypadku OZW w porównaniu z planową angioplastyką w stabilnej chorobie wieńcowej, co wynika z zaburzonej funkcji układu krzepnięcia i osłabionej absorpcji leków u pacjentów z OZW. Tym samym, najskuteczniejszym sposobem redukcji zakrzepicy w stencie nadal pozostaje okołozabiegowe stosowanie silnej terapii przeciwplatekowej i przeciwkrzepliwej.

Mechanizm działania biwalirudyny w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną

Biwalirudyna jest syntetycznym polipeptydem składającym się z 20 aminokwasów. W przeciwieństwie do heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*), mechanizm jej działania nie zależy od antytrombiny, więc lek ten jest klasyfikowany jako bezpośredni inhibitor trombiny. Efekt jej działania dotyczy zarówno wolnej trombiny, jak i związanej

ze skrzepliną. W porównaniu z UFH, która hamuje zaledwie około 50% aktywności trombiny, biwalirudyna całkowicie ją dezaktywuje, umożliwiając skuteczne i przewidywalne działanie przeciwzakrzepowe. Działanie biwalirudyny jest realizowane w dwóch mechanizmach. Jeden z nich to hamowanie aktywnego miejsca katalitycznego trombiny, a drugi — wpływ na miejsce wiązania fibryny (zewnętrzne miejsce 1). Oznacza to, że biwalirudyna jest zdolna do hamowania aktywnej trombiny, jak również trombiny związanej z płytkami krwi w skrzeplinie. Ponadto nie obserwuje się aktywacji płytek krwi typowej dla UFH po podaniu biwalirudyny, która zmniejsza zależną od trombiny agregację płytek krwi przez oddziaływanie na receptor aktywowany przez proteazę [9]. W przeciwieństwie do UFH, działanie biwalirudyny będącej bezpośrednim inhibitorem trombiny, nie jest zależne od stężenia antytrombiny III. Po podaniu dożylnym rozpoczęcie działania biwalirudyny jest szybkie, a jej maksymalne stężenie w surowicy osiąga się po 15–20 minutach. Okres półtrwania biwalirudyny wynosi około 25 minut, czyli jest ponad dwa razy krótszy niż okres półtrwania UFH, który wynosi godzinę [10]. Biwalirudynę podaje się w bolusie dożylnym w dawce 0,75 mg/kg, po którym stosuje się wlew dożylny z prędkością 1,75 mg/kg przez cały czas trwania zabiegu i kontynuuje do 4 godzin po PCI. Taki profil farmakologiczny jest szczególnie korzystny w przypadku okołozabiegowego podawania antykoagulantów. Podobnie jak w przypadku UFH, działanie przeciwzakrzepowe biwalirudyny można ocenić przyłózkowo, mierząc czas aktywnego krzepnięcia (ACT, *activated clotting time*) i w laboratorium oceniając czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) [11]. W przypadku jawnego krwawienia zaleca się następujące metody przywrócenia prawidłowego krzepnięcia krwi u biorców biwalirudyny: ultrafiltrację i hemodializę, podawanie rekombinowanego czynnika VIIa, krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza [12].

Biwalirudyna w rewaskularyzacji mięśnia sercowego w ostrym zespole wieńcowym

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2018 roku dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego wskazują, że leczenie przeciwzakrzepowe należy dobierać odpowiednio do ryzyka niedokrwienia i krwawienia oraz zgodnie z profilem skuteczności i bezpieczeństwa wybranego leku. Chociaż wskazane jest rutynowe stosowanie UFH (klasa zaleceń I; poziom wiarygodności dowodów B), rutynowe stosowanie biwalirudyny jako alternatywy dla UFH można rozważyć u pacjentów z MI z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST elevation myocardial infarction*) (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności A) oraz u wybranych pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST (klasa zaleceń IIb; poziom wiarygodności A) [7].

Od czasu opublikowania powyższych wytycznych przedstawiono wyniki badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo bivalirudyny w porównaniu z UFH. Wynik badania *Minimizing Adverse Hemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of Angiox* (MATRIX) wykazał, że w obserwacji rocznej u 7213 pacjentów ze STEMI lub MI bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-st-elevation myocardial infarction*), częstość dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, *major adverse cardiac event*) i zdarzeń niepożądanych netto była porównywalna w grupach otrzymujących bivalirudynę i UFH. Analiza drugorzędowego punktu końcowego wykazała jednak istotne zmniejszenie ryzyka krwawień (13,6% v. 15,9%, $p < 0,05$), dużych krwawień typu 3 i 5 (2,2% v. 3,3%, $p < 0,001$), według klasyfikacji *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC), śmiertelności ogólnej (3,6% v. 4,6%, $p < 0,05$) i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (2,2% v. 3,0%, $p < 0,05$) u pacjentów leczonych bivalirudyną w porównaniu z ramieniem UFH [3]. Z drugiej strony, w grupie bivalirudyny wykazano numerycznie większą częstość występowania pewnej lub prawdopodobnej zakrzepicy w stencie (1,4% v. 1,2%). Połowa pacjentów w badaniu MATRIX była leczona inhibitorami P2Y₁₂ przed przyjęciem do szpitala (*pretreatment*), a tikagrelor lub prasugrel stosowano u 1/3 pacjentów [13]. Należy zauważyć, że w badaniu MATRIX brak przedłużonego wlewu bivalirudyny po PCI nie zwiększył ryzyka zakrzepicy w stencie, ponownej rewaskularyzacji lub MACE. Podobnie, badanie z randomizacją VALIDATE-SWEDEHEART, które zostało uwzględnione w wytycznych dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego, wykazało w grupie 6006 pacjentów ze STEMI i NSTEMI numerycznie niższy odsetek pewnej zakrzepicy w stencie w grupie bivalirudyny w porównaniu z UFH (0,4% v. 0,7%, $p = 0,09$) [14]. Należy podkreślić, że w badaniu VALIDATE-SWEDEHEART prawie wszyscy pacjenci (97%) otrzymywali silne inhibitory P2Y₁₂ (tikagrelor lub prasugrel). Chociaż złożony pierwotny punkt końcowy obejmujący śmiertelność całkowitą, MI lub duże krwawienie, nie różnił się między ramionami, zaobserwowano tendencję do odnoszenia korzyści u kobiet leczonych bivalirudyną (13,6% v. 17,1%, $p = 0,05$). Ryzyko poważnego krwawienia w obu ramionach było takie samo (8,6%).

Najnowsza metaanaliza opublikowana w 2018 roku przez Anantha-Narayanan i wsp. [5], uwzględniająca 22 randomizowane badania i cztery analizy podgrup obejmująca 53 364 pacjentów, porównała stosowanie bivalirudyny z heparyną, z użyciem i bez inhibitorów glikoproteiny (GP, *glycoprotein*) IIb/IIIa w PCI [5]. W średnim okresie obserwacji wynoszącym średnio 192 ± 303 dni, liczba dużych krwawień była mniejsza w grupie bivalirudyny z doraźnym bądź rutynowym stosowaniem GPI (współczynnik ryzyka [RR, *relative risk*] 0,64; 95% przedział ufności [CI, *confidence*

interval] 0,53–0,77; $p < 0,001$), jak i bez niego (RR 0,71); 95% CI 0,51–0,99; $p = 0,041$). Nie stwierdzono różnicy w śmiertelności całkowitej (RR 0,93; 95% CI 0,82–1,05; $p = 0,260$), częstości rewaskularyzacji naczyńia docelowego (RR 1,17; 95% CI 0,93–1,46; $p = 0,174$) ani udarów (RR 0,91; 95% CI 0,71–1,18; $p = 0,490$), pomimo większego ryzyka wystąpienia zakrzepicy w stencie w grupie przyjmującej bivalirudynę (RR 1,32; 95% CI 1,04–1,68; $p = 0,022$).

Należy podkreślić, że u pacjentów, którzy otrzymali UFH przed przyjęciem do pracowni hemodynamiki (karetka/oddział ratunkowy), dodatkowe podanie bivalirudyny jest oczywiście dopuszczalne i poparte dowodami wskazującymi na niższe ryzyko śmiertelności całkowitej i MACE w porównaniu z kontynuacją UFH [4].

Bivalirudyna jako lek przeciwzakrzepowy u pacjentów obarczonych dużym ryzykiem krwawienia

Bivalirudyna jest zalecana i powinna być stosowana jako alternatywa dla UFH u pacjentów z trombocytopenią indukowaną heparyną (klasa zaleceń I; poziom wiarygodności C) [7].

Obserwuje się wzrost częstości stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) w prewencji pierwotnej i wtórnej udaru mózgu u polskich pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy trafiają do pracowni hemodynamiki z powodu OZW. Biorąc pod uwagę wyniki badania COMPASS, powinniśmy również oczekiwać rosnącej liczby pacjentów z zaawansowaną chorobą wieńcową i/lub chorobą tętnic obwodowych leczonych riwaroksabanem w małej dawce (2,5 mg dwa razy dziennie) dodanej do kwasu acetylosalicylowego [15]. Co ważne, stosowanie takich połączeń lekowych wiąże się ze zwiększeniem częstości dużych krwawień podczas pilnej PCI. W praktyce klinicznej istnieje bardzo ograniczona możliwość oceny działania przeciwzakrzepowego dabigatranu i ksabanów, szczególnie w krótkim czasie wymaganym przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych w OZW. Brakuje jednoznacznych dowodów na stosowanie bivalirudyny u chorych przyjmujących NOAC, gdyż tacy pacjenci zostali wykluczeni z większości badań. Zważywszy na korzystny profil bezpieczeństwa i mniejsze ryzyko krwawień przy stosowaniu bivalirudyny w porównaniu z UFH, rozsądnym wydaje się właśnie wybór bivalirudyny, szczególnie u pacjentów, którzy przyjęli ostatnią dawkę NOAC w ciągu ostatnich 4 godzin. Ograniczenie ryzyka krwawienia w okresie okołozabiegowym obejmuje stosowanie dostępu promieniowego, ograniczenie stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa i stosowanie bivalirudyny zamiast UFH [16]. Ponadto stwierdzono duże ryzyko krwawienia u pa-

cientów: w wieku > 75 lat, kobiet, z niskim i wysokim wskaźnikiem masy ciała [BMI, *body-mass index*] < 20 i > 30 kg/m²) i z przewlekłą chorobą nerek. Podobnie pacjenci z chorobą tętnic obwodowych są uważani za grupę obarczoną dużym ryzykiem zdarzeń krwotocznych. Bezpieczeństwo bivalirudyny badano w grupie pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom obwodowym [17]. Całkowita liczba powikłań krwotocznych była mniejsza, zwłaszcza krwawików w miejscu nakłucia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi UFH [17]. Dlatego należy rozważyć zastosowanie bivalirudyny u wszystkich pacjentów obarczonych zwiększonym ryzykiem krwawienia, którzy są poddawani PCI w przebiegu OZW, niezależnie od rodzaju dostępu naczyniowego i stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa (tab. 1, ryc. 1). Aby zmniejszyć ryzyko ostrej i późnej zakrzepicy w stencie, u pacjentów niewymagających doustnego leczenia przeciwzakrzepowego można rozważyć leczenie silnymi lekami przeciwplatekowymi tikagrelor lub prasugrel. Ponieważ silne inhibitory P2Y₁₂ nie były dostępne w czasie, gdy opracowano charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) dla bivalirudyny (20.09.2004), ta kombinacja nie została uwzględniona w dokumentacji leku.

Tabela 1. Czynniki okołozabiegowe i kliniczne wskazujące na korzyść stosowania bivalirudyny zamiast heparyny niefrakcjonowanej podczas przezskórnej interwencji wieńcowej w ostrym zespole wieńcowym

Czynniki okołozabiegowe i kliniczne
Dostęp udowy
Przewlekłe stosowanie NOAC/VKA (nieprzerwane)
Wcześniejsze leczenie doustnym silnym inhibitorem P2Y ₁₂ (tikagrelor, prasugrel)
Czynniki związane z pacjentem
Wiek > 75 lat
Płeć żeńska
BMI < 20 lub BMI > 30 kg/m ²
Przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego
Przebyte udar krwotoczny
Przewlekła choroba nerek (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m ²)
Zespół kruchości
Zwiększone ryzyko krwawienia związane z innymi czynnikami
Antykoagulant z wyboru
Trombocytopenia indukowana heparyną

BMI (*body-mass index*) — indeks masy ciała; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego; NOAC (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) — doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K; VKA (*vitamin K antagonists*) — antagoniści witaminy K

Bivalirudyna i inhibitory glikoprotein IIb/IIIa

U pacjentów leczonych bivalirudyną podanie inhibitorów GP IIb/IIIa (eptifibatidu, abciximabu, tirofibanu) jest bezpieczne i może być stosowane ratunkowo w wybranych sytuacjach klinicznych, tj. skrzeplina widoczna w angiografii wieńcowej, ostra zakrzepica w stencie [18–20]. W praktyce klinicznej stosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa u pacjentów leczonych bivalirudyną będzie mniej powszechne niż u pacjentów leczonych UFH.

Okolozabiegowy lub przedłużony wlew bivalirudyny

Istnieją sprzeczne dane, jeżeli chodzi o przedłużony wlew bivalirudyny w OZW [3, 21]. Najwięcej dowodów na stosowanie bivalirudyny pochodziło z badań klinicznych, w których pacjenci leczeni byli słabszymi doustnymi inhibitorami P2Y₁₂ (klopidogrel). W tym czasie przedłużony wlew do 4 godzin po PCI wydawał się racjonalny, szczególnie w STEMI i został włączony do ChPL opracowanego kilkanaście lat temu (20.09.2004). Ostra zakrzepica w stencie jest zjawiskiem modyfikowalnym i ograniczonym głównie dzięki zastosowaniu silnych inhibitorów P2Y₁₂ (tikagrelor, prasugrel) [22, 23]. Dlatego w odniesieniu do opublikowanych danych i doświadczenia klinicznego, u pacjentów leczonych wcześniej tikagrelor lub prasugrel, u których wynik PCI jest optymalny, wlew bivalirudyny należy kontynuować po zabiegu tylko do czasu opróżnienia pierwszej fiolki leku.

Bivalirudyna jako lek przeciwzakrzepowy w szczególnych sytuacjach

U pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych wykazano zbliżony profil bezpieczeństwa i skuteczności bivalirudyny i UFH. Stosowanie bivalirudyny powinno być rozważane jako alternatywa u pacjentów leczonych z zastosowaniem pozaustrojowego utlenowania krwi (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) lub urządzeń wspomagających czynność komór, wymagających długotrwałego leczenia przeciwkrzepliwego, co znacznie zwiększa ryzyko trombocytopenii indukowanej heparyną [24].

Opłacalność stosowania bivalirudyny i wskazania do refundacji

W wielu krajach wykazano już, że wybór bivalirudyny względem heparyny jest korzystny finansowo [25, 26]. Pomimo wyższego kosztu w przeliczeniu na pacjenta podawania bivalirudyny (1750 PLN) niż UFH (100 PLN), Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) potwierdziła, że stosowanie bivalirudyny jest opłacalne także w polskim systemie opieki zdrowotnej. Bivalirudyna jest

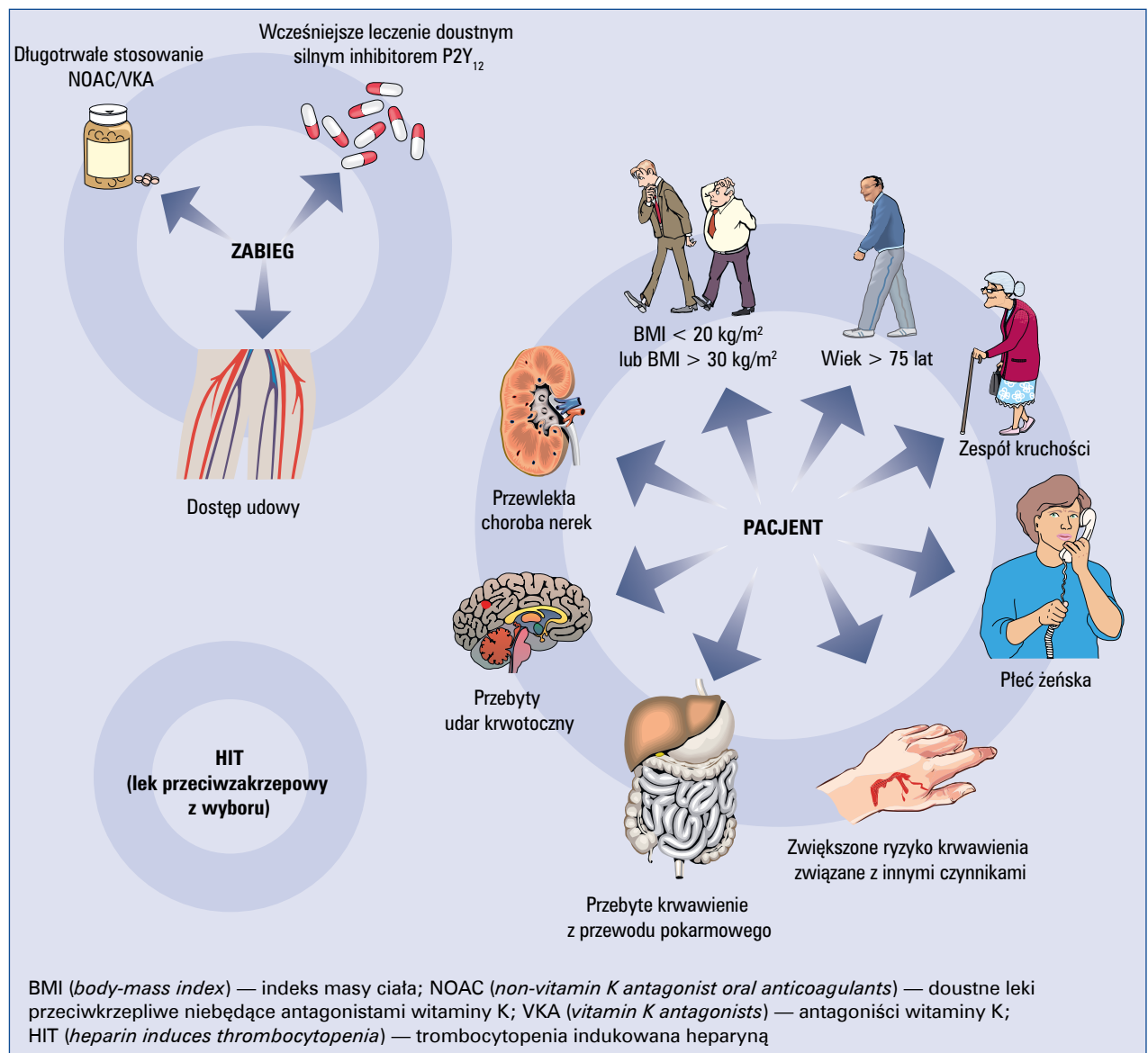
refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia, a wyższy koszt początkowy równoważy zmniejszenie liczby krwawień, transfuzji, pilnych zabiegów chirurgicznych i długości pobytu w szpitalu, które podnoszą koszty hospitalizacji o prawie 40%.

Zgodnie z polskim katalogiem świadczeń gwarantowanych, bivalirudyna jest obecnie refundowana u pacjentów z zawałem (STEMI lub NSTEMI) w celu optymalizacji wyników PCI. Refundacja bivalirudyny (kod: 5.53.01.0001469) jest nielimitowana i wyłączona z rocznego budżetu. Rozliczenie odbywa się w połączeniu z pierwotną PCI, zwłaszcza przy dwustopniowej PCI w OZW powyżej 3 dni (E11), PCI w OZW (E12G) i PCI w OZW z powikłaniami powyżej 7 dni (E15). Zalecamy stosowanie bivalirudyny u wszystkich pacjentów z MI obarczonych dużym ryzykiem krwawienia (jak określono w tab. 1 i na ryc. 1). Natomiast u pozostałych pacjentów obarczonych małym ryzykiem krwawienia i dużym ryzykiem niedokrwienia, należy rozważyć stosowanie inhibitora GP IIb/IIIa. Jednocześnie byłoby wymagane przeprowadzenie szczegółowej analizy dla ustalenia inkrementalnego

współczynnika efektywności kosztów z perspektywy świadczeniodawcy.

Podsumowanie

Ostatnio opublikowane badania i metaanalizy pozwalają lepiej określić wskazania do stosowania bivalirudyny u pacjentów z OZW poddawanych PCI. Bivalirudyna w przeciwieństwie do UFH charakteryzuje się bardziej przewidywalnym działaniem przeciwzakrzepowym i krótszym okresem półtrwania. Wykazano, że podawanie bivalirudyny w fazie okołozabiegowej wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia wszystkich rodzajów krwawień oraz dużych krwawień, co może się przekładać na zmniejszenie śmiertelności całkowitej i liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dlatego należy rozważyć stosowanie bivalirudyny u wszystkich chorych z OZW obarczonych dużym ryzykiem, w tym u pacjentów: stosujących NOAC, kobiet, osób starszych, z niedowagą, otyłych i z przewlekłą chorobą nerek. Dla określenia podgrup pacjentów, którzy w przyszłości mogą odnieść największe korzyści



Rycina 1. Czynniki proceduralne i kliniczne przemawiające na korzyść stosowania bivalirudyny zamiast heparyny niefrakcjonowanej podczas przezskórnej interwencji wieńcowej w ostrym zespole wieńcowym

z bivalirudyny w porównaniu ze standardowym leczeniem UFH kluczowy jest regularny przegląd nowych dowodów naukowych.

Najważniejsze informacje

U wybranych pacjentów z OZW stosowanie bivalirudyny jest alternatywą dla UFH dla optymalizacji wyników PCI.

Szczególnych korzyści można oczekiwać u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia, zwłaszcza:

- czynniki okołozabiegowe i farmakologiczne: dostęp udowy, przewlekłe stosowanie NOAC/antagonistów witaminy K, wcześniejsze leczenie doustnym silnym inhibitorem P2Y₁₂
- czynniki związane z pacjentem: wiek > 75 lat, płeć żeńska, BMI < 20 lub BMI > 30 kg/m², przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego, przebyte udaru krwotocznego, przewlekła choroba nerek (szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego 30–60 ml/min/1,73 m²), zespół kruchości, zwiększone ryzyko krwawienia związane z innymi czynnikami,
- lek przeciwzakrzepowy z wyboru: trombocytopenia indukowana heparyną.

Niedawno przyznana refundacja bivalirudyny pozwala na jej nieograniczone stosowanie u pacjentów z MI poddawanych PCI w Polsce.

Konflikt interesów

Łukasz Kołtowski — Accord, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Polpharma; Jacek Legutko — AstraZeneca, Bayer, MSD; Krzysztof J. Filipiak — AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, MSD, Pfizer, Polpharma, Sanofi Aventis; Artur Dziewierz — nie zgłoszono konfliktu interesów; Stanisław Bartuś — nie zgłoszono konfliktu interesów; Paweł Buszman — nie zgłoszono konfliktu interesów; Piotr Buszman — nie zgłoszono konfliktu interesów; Dariusz Ciećwierz — nie zgłoszono konfliktu interesów; Maciej Dąbrowski — nie zgłoszono konfliktu interesów; Sławomir Dobrzycki — AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, MSD, Pfizer, Polpharma, Sanofi Aventis; Robert Gil — Bayer; Jarosław Gorący — nie zgłoszono konfliktu interesów; Marek Grygier — nie zgłoszono konfliktu interesów; Miłosz Jaguszewski — Boehringer Ingelheim, Abbott, Servier, AstraZeneca, Pfizer; Janusz Kochman — nie zgłoszono konfliktu interesów; Jacek Kubica — AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Sanofi Aventis; Wiktor Kuliczkowski — AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific; Piotr Łodziński — nie zgłoszono konfliktu interesów; Andrzej Ochała — nie zgłoszono konfliktu interesów; Krzysztof Reczuch — nie zgłoszono konfliktu interesów; Adam Witkowski — nie zgłoszono konfliktu interesów; Wojciech Wojakowaki — nie zgłoszono konfliktu interesów;

Jarosław Wójcik — nie zgłoszono konfliktu interesów; Dariusz Dudek — Accord.

Piśmiennictwo:

1. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016; 4(13): 256, doi: [10.21037/atm.2016.06.33](https://doi.org/10.21037/atm.2016.06.33), indexed in Pubmed: 27500157.
2. Wożakowska-Kapton B, Lesiak M, Ochała A, et al. Bivalirudine use in the acute myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary interventions: consensus statement of experts from the Cardiovascular Pharmacotherapy Working Group and the Association on Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol.* 2014; 72(8): 761–765, doi: [10.5603/KP.2014.0159](https://doi.org/10.5603/KP.2014.0159), indexed in Pubmed: 25155855.
3. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al. Radial versus femoral access and bivalirudin versus unfractionated heparin in invasively managed patients with acute coronary syndrome (MATRIX): final 1-year results of a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 392(10150): 835–848, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31714-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31714-8), indexed in Pubmed: 30153988.
4. Shah R, Jovin IS, Chaudhry A, et al. Safety and efficacy of switching from unfractionated heparin to bivalirudin during primary percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019; 93(2): 241–247, doi: [10.1002/ccd.27828](https://doi.org/10.1002/ccd.27828), indexed in Pubmed: 30269393.
5. Anantha-Narayanan M, Anugula D, Gujjula NR, et al. Bivalirudin versus heparin in percutaneous coronary intervention—a systematic review and meta-analysis of randomized trials stratified by adjunctive glycoprotein IIb/IIIa strategy. *J Thorac Dis.* 2018; 10(6): 3341–3360, doi: [10.21037/jtd.2018.05.76](https://doi.org/10.21037/jtd.2018.05.76), indexed in Pubmed: 30069330.
6. Grajek S, Michalak M, Gwizdała A, et al. Patients treated with bivalirudin are still at higher risk of stent thrombosis: a comprehensive meta-analysis of randomised clinical trials of bivalirudin and heparin for percutaneous coronary interventions. *Kardiol Pol.* 2018; 76(4): 740–749, doi: [10.5603/KPa.2018.0024](https://doi.org/10.5603/KPa.2018.0024), indexed in Pubmed: 29350380.
7. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019; 40(2): 87–165, doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394), indexed in Pubmed: 30165437.
8. Kereiakes D, Yeh R, Massaro J. Stent thrombosis in drug-eluting or bare-metal stents in patients receiving dual antiplatelet therapy. *JACC: Cardiovasc Interv.* 2015; 8(12): 1552–1562, doi: [10.1016/j.jcin.2015.05.026](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.05.026).
9. Kam PCA, Kaur N, Thong CL. Direct thrombin inhibitors: pharmacology and clinical relevance. *Anaesthesia.* 2005; 60(6): 565–574, doi: [10.1111/j.1365-2044.2005.04192.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2005.04192.x), indexed in Pubmed: 15918828.
10. Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, et al. Anticoagulants: a review of the pharmacology, dosing, and complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2013; 1(2): 83–97, doi: [10.1007/s40138-013-0014-6](https://doi.org/10.1007/s40138-013-0014-6), indexed in Pubmed: 23687625.
11. Cannon CP, Maraganore JM, Loscalzo J, et al. Anticoagulant effects of hirulog, a novel thrombin inhibitor,

- in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1993; 71(10): 778–782, indexed in Pubmed: [8456753](#).
12. Stratmann G, deSilva AM, Tseng EE, et al. Reversal of direct thrombin inhibition after cardiopulmonary bypass in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Anesth Analg.* 2004; 98(6): 1635–9, table of contents, indexed in Pubmed: [15155316](#).
 13. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al. MATRIX Investigators. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 373(11): 997–1009, doi: [10.1056/NEJMoa1507854](#), indexed in Pubmed: [26324049](#).
 14. Erlinge D, Koul S, Omerovic E, et al. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2017; 377(12): 1132–1142, doi: [10.1056/NEJMoa1706443](#), indexed in Pubmed: [28844201](#).
 15. Witkowski A, Barylski M, Filipiak KJ, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in the treatment of coronary and peripheral atherosclerosis. *Expert Consensus. Kardiol Pol.* 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.5603/KPa.2019.0033](#), indexed in Pubmed: [30799544](#).
 16. Mallifi JR, Lotfi AS. Management of STEMI in patients on NOACs and undergoing primary PCI. *Expert analysis ACC website 2015.* <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/>.
 17. Wojtasik-Bakalarz J, Kleczyński P, Zasada W, et al. Safety of bivalirudin versus unfractionated heparin in endovascular revascularization of peripheral arteries in short- and long-term follow-up. *Advances in Interventional Cardiology.* 2019, doi: [10.5114/aic.2019.81757](#).
 18. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, et al. INFUSE-AMI Investigators. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA.* 2012; 307(17): 1817–1826, doi: [10.1001/jama.2012.421](#), indexed in Pubmed: [22447888](#).
 19. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008; 358(21): 2218–2230, doi: [10.1056/NEJMoa0708191](#), indexed in Pubmed: [18499566](#).
 20. Stone G, McLaurin B, Cox D. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006; 355(21): 2203–2216–2216, doi: [10.1056/NEJMoa062437](#), indexed in Pubmed: [17124018](#).
 21. Steg PG, van 't Hof A, Hamm CW, et al. EUROMAX Investigators. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med.* 2013; 369(23): 2207–2217, doi: [10.1056/NEJMoa1311096](#), indexed in Pubmed: [24171490](#).
 22. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361(11): 1045–1057, doi: [10.1056/NEJMoa0904327](#), indexed in Pubmed: [19717846](#).
 23. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007; 357(20): 2001–2015, doi: [10.1056/NEJMoa0706482](#), indexed in Pubmed: [17982182](#).
 24. Koster A, Faraoni D, Levy JH. Argatroban and bivalirudin for perioperative anticoagulation in cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2018; 128(2): 390–400, doi: [10.1097/ALN.0000000000001976](#), indexed in Pubmed: [29206646](#).
 25. Schwenkglens M, Toward T, Plent S, et al. Cost-effectiveness of bivalirudin versus heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart.* 2012; 98(7): 544–551, doi: [10.1136/heartjnl-2011-301323](#).
 26. Borg S, Persson U, Allikmets K, et al. Comparative cost-effectiveness of anticoagulation with bivalirudin or heparin with and without a glycoprotein IIb/IIIa-receptor inhibitor in patients undergoing percutaneous coronary intervention in Sweden: a decision-analytic model. *Clin Ther.* 2006; 28(11): 1947–1959, doi: [10.1016/j.clinthera.2006.11.013](#), indexed in Pubmed: [17213015](#).

Adres do korespondencji:

dr n. med. Łukasz Koltowski
I Katedra i Klinika Kardiologii WUM
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
e-mail: lukasz@koltowski.com