

# Biwalirudyna w roku 2014 — nowe dane, nowe spojrzenie

Dariusz Dudek

II Klinika Kardiologii, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków

Z całą pewnością należy docenić wysiłki Autorów stanowiska [1] mającego na celu sprecyzowanie miejsca biwalirudyny we współczesnej terapii ostrego zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), chociaż w świetle najnowszych danych rola tego leku w terapii STEMI nie jest tak do końca jednoznaczna, jak to przedstawiono. Wyniki badania HORIZONS-AMI [2, 3] potwierdziły przewagę biwalirudyny nad łącznym podaniem heparyny niefrakcjonowanej (UFH) i rutynowo dożylnego inhibitora receptora płytkowego glikoproteiny (GP) IIb/IIIa nie tylko w zakresie redukcji powikłań krwotocznych, ale także zmniejszenia śmiertelności krótkoterminowej i odległej wśród pacjentów z STEMI leczonych pierwotną przezskórną interwencją wieńcową (PCI). Tym samym — zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczącymi leczenia STEMI z 2012 r. — biwalirudyna stała się lekiem preferowanym w stosunku do połączenia UFH i inhibitora GP IIb/IIIa [4]. Ponadto wyniki badania EUROMAX [5] potwierdziły bezpieczeństwo i skuteczność podania biwalirudyny przed transportem pacjentów z STEMI w celu wykonania pierwotnej PCI. W tym badaniu zastosowanie biwalirudyny wiązało się z redukcją dużych powikłań krwotocznych niezwiązanych z leczeniem kardiologicznym oraz łącznego punktu końcowego obejmującego zgon i duże krwawienie. Jednak zarówno w badaniu HORIZONS-AMI [2], jak i EUROMAX [5] zanotowano zwiększone ryzyko ostrej zakrzepicy w stencie wśród pacjentów leczonych biwalirudyną. Ponadto, mimo włączenia do badania HORIZONS-AMI grupy chorych o stosunkowo niskim ryzyku powikłań niedokrwienych, 7,2% pacjentów stosujących biwalirudynę wymagało ratunkowego podania inhibitora GP IIb/IIIa [2].

Z całą pewnością trudno zgodzić się z opinią Autorów stanowiska [1], że zakrzepica w stencie jest powikłaniem błahym. Jej wystąpienie często wiąże się ze zwiększeniem strefy zawału czy też pojawieniem się niestabilności hemodynamicznej, co może się wiązać z podwyższonym ryzykiem zgonu. Próbę zmniejszenia ryzyka wystąpienia ostrej zakrzepicy w stencie u osób leczonych biwalirudyną stanowi zastosowanie przedłużonego wlewu leku po zakończeniu

PCI. Jednak mimo użycia przedłużonego wlewu biwalirudyny w badaniu EUROMAX (22,5% pacjentów — dawka pełna stosowana w trakcie PCI; 77,5% pacjentów — dawka zredukowana) ryzyko ostrej zakrzepicy w stencie było podwyższone wśród osób leczonych biwalirudyną [5]. Istnieją sugestie, że to właśnie dawka pełna, odpowiadająca dawce stosowanej w trakcie PCI, może być skuteczniejsza w zakresie redukcji ryzyka powikłań zakrzepowych niż dawka zredukowana, choć wymaga to potwierdzenia w kolejnych badaniach. Inną testowaną koncepcją była próba zmniejszenia ryzyka ostrej zakrzepicy w stencie u pacjentów leczonych biwalirudyną poprzez podanie nowych doustnych inhibitorów receptora płytkowego P2Y<sub>12</sub> (prasugrel, tikagrelor). W badaniu BRAVE 4 [6], porównującym zastosowanie połączenia UFH i kłopidogrelu w stosunku do połączenia biwalirudyny z prasugrelem, ryzyko zakrzepicy w stencie w okresie 30 dni kształtowało się na zbliżonym poziomie (brak danych dotyczących ostrej zakrzepicy w stencie). Jednak liczebność badanych grup nie była wystarczająco duża, by jednoznacznie wykluczyć lub potwierdzić ewentualne różnice w zakresie tego punktu końcowego. Ponadto przedstawione w trakcie Kongresu *American College of Cardiology* w marcu 2014 r. wyniki badania HEAT PPCI, porównującego UFH z biwalirudyną (z możliwością ratunkowego podania inhibitora GP IIb/IIIa w obu badanych grupach), potwierdziły zwiększone ryzyko ostrej zakrzepicy w stencie w grupie pacjentów z STEMI poddawanych pierwotnej PCI leczonych biwalirudyną — nawet w odniesieniu do samej UFH [7]. Co istotne, ponad 90% chorych w obu badanych grupach było leczonych nowymi doustnymi lekami przeciwplatekowymi. Podobnie były one stosowane u ok. 60% pacjentów włączonych do badania EUROMAX [5]. Tym samym zastosowanie prasugrelu czy tikagreloru, mimo ich potwierdzonej skuteczności klinicznej, może nie niwelować ryzyka wystąpienia ostrej zakrzepicy w stencie u pacjentów leczonych biwalirudyną. Jest to uzasadnione z patofizjologicznego punktu widzenia, gdyż nawet w przypadku tych leków, o szybkim i silnym efekcie przeciwplatekowym, moment wystąpienia pełnego efektu działania może być opóźniony,

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Dariusz Dudek, II Klinika Kardiologii, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, tel: +48 12 424 71 81, faks: +48 12 424 71 84, e-mail: mcdudek@cyfronet.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

szczególnie u pacjentów z STEMI i niestabilnością hemodynamiczną.

Należy zwrócić uwagę, że do badań HORIZONS-AMI [2] i EUROMAX [5] nie włączano osób charakteryzujących się potencjalnie najwyższym ryzykiem krwawień (z przeciwwskazaniami do zastosowania leków przeciwplatekcyjnych, w tym inhibitorów GP IIb/IIIa), a korzyść z użycia bivalirudyny w zakresie redukcji powikłań krwotocznych była jednoznacznie potwierdzona w porównaniu z osobami leczonymi kombinacją UFH i inhibitora GP IIb/IIIa. Zarówno wyniki badania BRAVE 4 [6], jak i HEAT PPCI [7], porównujących bivalirudynę z UFH (bez rutynowego podania inhibitora GP IIb/IIIa), nie wykazały przewagi bivalirudyny w zakresie redukcji ryzyka krwawień. Tym samym bivalirudyna nie powinna być rekomendowana ściśle dla pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem krwawień (jako alternatywa dla UFH czy kombinacji UFH i inhibitora GP IIb/IIIa).

Warto podkreślić, że aktualna strategia leczenia STEMI w Polsce bardziej odpowiada konstrukcji badania HEAT PPCI (UFH z selektywnym podaniem inhibitora GP IIb/IIIa, wysoki odsetek zastosowania dostępu promieniowego i nowych leków przeciwplatekcyjnych) niż HORIZONS-AMI (rutynowe podanie inhibitora GP IIb/IIIa). W 2012 r. w Polsce inhibitory GP IIb/IIIa były stosowane u niespełna 30% pacjentów leczonych z powodu ostrego zespołu wieńcowego [8]. Może to tym samym ograniczać zainteresowanie bivalirudyną, gdyż zgodnie z katalogiem Narodowego Funduszu Zdrowia bivalirudyna może być alternatywą dla zastosowania UFH w połączeniu z inhibitorem GP IIb/IIIa, gdy rozważa się jego podanie, ale należy się spodziewać zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych. W tym przypadku podanie

bivalirudyny może pozwolić na uzyskanie niskiego ryzyka krwawień przy odpowiednim poziomie redukcji powikłań niedokrwiennych.

**Konflikt interesów:** granty na organizację konferencji z: *Medicines Company, Lilly, AstraZeneca, Glaxo.*

### Piśmiennictwo

1. Woźakowska-Kapłon B, Lesiak M, Ochała M et al. Stanowisko grupy ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej i Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w sprawie stosowania bivalirudyny u pacjentów z ostrym zawałem serca poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej w Polsce. *Kardiologia Polska*, 2014; 72: 761–765.
2. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2218–2230.
3. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2009; 374: 1149–1159.
4. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2569–2619.
5. Steg PG, van't Hof A, Hamm CW et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med*, 2013; 369: 2207–2217.
6. Schulz S, Richardt G, Laugwitz KL et al. Prasugrel plus bivalirudin vs. clopidogrel plus heparin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2014; May 9 [Epub ahead of print].
7. Shahzad A, Kemp I, Mars C et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2014; Jul 4 [Epub ahead of print].
8. Dudek D, Legutko J, Siudak Z et al. [Interventional cardiology in Poland in the year 2012. Summary report of the Association of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society]. *Kardiologia Polska*, 2013; 71: 1213–1219.