

Uwagi do stanowiska ekspertów w sprawie stosowania bivalirudyny u pacjentów z ostrym zawałem serca poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej w Polsce

Stefan Grajek

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

W pełni podzielam opinię ekspertów [1] rekomendujących stosowanie bivalirudyny u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) i bez uniesienia odcinka ST, szczególnie w wybranych grupach pacjentów, tj. u kobiet, chorych w podeszłym wieku, osób z niską masą ciała, upośledzoną funkcją nerek. Nie mam wątpliwości, że bivalirudyna redukując powikłania krwotoczne, istotnie zmniejsza liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych. Nie do końca jednak wszystkie własności bivalirudyny i związane z nią korzyści kliniczne są jednoznacznie wyjaśnione. Uwzględniając zaś wysoką cenę leku, trzeba przeanalizować liczne sytuacje kliniczne.

Pozycja bivalirudyny przypomina tę, którą zajmują obecnie niektóre nowe doustne antykoagulanty, tj. riwaroksaban i dabigatran. Oba leki nie są gorsze od warfaryny w protekcji zdarzeń zatorowo-zakrzepowych, a jednocześnie istotnie redukują powikłania krwotoczne. Konieczność długotrwałego ich stosowania (nieraz przez całe życie) przy innych dodatkowych korzyściach jednoznacznie preferują tę grupę leków. Czy jednak bivalirudyna stosowana podczas przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) jest dostatecznie lepsza od innych metod farmakologicznego wspierania pierwotnej angioplastyki u chorych z ostrym zespołem wieńcowym (ACS)?

Oceniając skuteczność leczenia bivalirudyną we wszystkich badaniach, posługiwano się wskaźnikiem efektywności klinicznej netto — NACE (*net adverse clinical events*), obejmującym klasyczny już wskaźnik MACE (*major adverse cardiovascular events*) i powikłania krwotoczne. Przy takiej metodzie oceny klinicznej skuteczność bivalirudyny w porównaniu z terapią łączącą heparynę (niefrakcjonowaną [UFH] lub drobnocząsteczkową) z antagonistami receptora glikoproteiny (GP) IIb/IIIa w wielu badaniach była istotnie lepsza. Jest to następstwo zmniejszenia powikłań krwotocznych przy braku znamienego wpływu na MACE. Szczegółowa ocena działania bivalirudyny powinna się opierać na analizie powikłań krwotocznych, osobno zaś na ocenie zdarzeń niedokrwienych. Rozpatrzmy najpierw skuteczność leku w zakresie powikłań krwotocznych.

Jak wspominałem, bivalirudynę porównywano z heparyną + antagonistami GP IIb/IIIa, tj. zestawem o największym odsetku powikłań krwotocznych. W badaniu ACUITY [2] częstość dużych powikłań krwotocznych (niezależne od CABG) wynosiła 3,0% vs. 5,7%; 0,53 (0,43–0,65), a w badaniu HORIZONS-AMI [3] odpowiednio 4,9% vs. 8,3% ($p < 0,001$), a w grupie leczonej PCI — 5,1% vs. 8,5%. W obu badaniach antagonistów GP IIb/IIIa stosowano niemal u 100% chorych z grupy placebo (łącznie z heparyną). W badaniu HORIZONS-AMI wyraźny wzrost powikłań krwotocznych można wiązać z większym odsetkiem osób leczonych „uderzeniowymi” dawkami klopidogrelu w obu grupach. Oszacowana wartość NNT wynosi 29–30 chorych. Uwzględniając mniejszą różnicę dla dużych krwawień w klasyfikacji TIMI, to odpowiednie wartości NNT są znacznie większe i wynoszą 53–100 chorych. Pamiętajmy jednak, że wyraźna i istotna redukcja powikłań krwotocznych jest następstwem porównania bivalirudyny z rutynowym stosowaniem antagonistów GP IIb/IIIa z heparyną. W Polsce u pacjentów z STEMI taką terapię stosuje się najwyżej u 40% osób, dlatego korzyści z podawania bivalirudyny (szczególnie ograniczenie dużych krwawień — *TIMI major*) w skali populacji będą oczywiście mniejsze. W obu tych badaniach łączny punkt końcowy (NACE) był istotnie mniejszy u chorych leczonych bivalirudyną, przede wszystkim w następstwie redukcji powikłań krwotocznych bez istotnego wpływu na MACE. Brak istotnego wpływu na MACE stwierdzono również w badaniach ISAR-REACT 3 [4], ISAR-REACT 4 [5] i EUROMAX [6]. W tych trzech badaniach, podobnie jak w poprzednich, zanotowano jednak istotne zmniejszenie dużych powikłań krwotocznych. W badaniu ISAR-REACT 3 redukcja dużych (*non-CABG*) powikłań krwotocznych w grupie bivalirudyny wynosiła –3,1%, a w grupie heparyny –4,6%. Oszacowana wartość NNT była równa 66 chorych, zaś w przypadku dużych krwawień w skali TIMI (0,5% vs. 1,1%) — 166 chorych.

W badaniu ISAR-REACT 4 [5] częstość powikłań krwotocznych w grupie bivalirudyny vs. heparyna + antagonistami

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek, I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań,
e-mail: stefan.grajek@skpp.edu.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

GP IIb/IIIa wynosiła 2,6% vs. 4,6%, zaś w badaniu EURO-MAX [6] odpowiednio 2,4% i 6,0%. Oszacowana wartość NNT wahała się od 30 do 50 chorych, a w przypadku dużych krwawień w skali TIMI — 125–333 chorych.

W najnowszych badaniach oceniających skuteczność bivalirudyny u chorych z ACS leczonych przezskórną angioplastyką nie zaobserwowano istotnej redukcji powikłań krwotocznych w grupie bivalirudyny. W prezentowanym w trakcie Kongresu *American College of Cardiology* w marcu 2014 r. badaniu HEAT PPCI [7] duże powikłania krwotoczne (*Major Bleed Bleeding Academic Research Consortium* [8]) stwierdzano częściej u chorych leczonych bivalirudyną w porównaniu z heparyną — 3,5% vs. 3,1%, 1,15 (0,7–1,9) (antagonistów GP IIb/IIIa używano tylko w sytuacji nagłej [*bailout*]; 13–15% w obu grupach). W obu grupach ok. 90% osób stosowało nowe leki przeciwplatekcyjne (tikagrelor: 61–62%; prasugrel: 27–28%); ponadto u 80% osób PCI wykonano z dostępu tętnicy promieniowej. Podobnie w badaniu BRAVE 4 [5] u chorych leczonych bivalirudyną i prasugrelem — w porównaniu z pacjentami przyjmującymi heparynę z kłopidogrelem — częstość wszystkich powikłań krwotocznych była większa (14,1% vs. 12,0%), a dużych powikłań krwotocznych w skali TIMI wynosiła, odpowiednio 2,6% i 2,9%. Oszacowana wartość NNT wynosiła 333 chorych.

W cytowanych badaniach odsetki dużych powikłań krwotocznych u chorych leczonych bivalirudyną były podobne i wahały się od 2,4–2,6% do 4,9–5,1%, zaś u chorych leczonych heparyną od 3,1% do 8,5%. Czy u osób z ACS poddanych pierwotnej angioplastyce odsetki powikłań krwotocznych w grupie bivalirudyny są znacznie niższe?

W badaniu PLATO [9] niezależne od pomostowania aortalno-wieńcowego duże powikłania krwotoczne (kryteria badania) wynosiły 4,5% w grupie tikagreloru i 3,8% w grupie kłopidogrelu, a duże powikłania krwotoczne w skali TIMI — odpowiednio 2,8% i 2,2%. Około 25% chorych w obu grupach leczono dożylnymi wlewami antagonistów GP IIb/IIIa. W badaniu TRITON [10] duże i małe powikłania krwotoczne stwierdzono u 5,0% osób w grupie prasugrelu i u 3,8% osób w grupie kłopidogrelu, natomiast duże powikłania w skali TIMI odpowiednio u 2,4% i 1,8% pacjentów. W tym badaniu dożylne podanie antagonistów GP IIb/IIIa zastosowano u ok. 55% chorych w obu grupach.

Odsetki powikłań krwotocznych między powyższymi a uprzednio cytowanymi badaniami oceniającymi skuteczność bivalirudyny są zbliżone. Ponadto wydaje się, że w miarę łączenia nowych leków przeciwplatekcyjnych z bivalirudyną korzyści z jej stosowania drastycznie maleją, szczególnie uwzględniając duże powikłania krwotoczne w skali TIMI.

Kolejnym problemem jest skuteczność bivalirudyny w zapobieganiu powikłaniom niedokrwiennym (MACE). W żadnym z omawianych powyżej badań w okresie 30 dni po PCI nie zaobserwowano istotnie rzadszego występowania łącznego punktu zdarzeń niedokrwiennych (MACE), obejmującego zgon, ponowny zawał serca, ponowną rewaskularyzację naczynia (zmiany) docelowego i udaru mózgu. Co więcej, w nie-

opublikowanym jeszcze badaniu HEAT PPCI [7] ten złożony punkt końcowy zaobserwowano istotnie częściej w grupie chorych leczonych bivalirudyną (vs. heparyną) — 8,7% vs. 5,2% (RR 1,52; 95% CI 1,2–2,1). W zakresie prewencji powikłań niedokrwiennych bivalirudyna nie jest skuteczniejsza od heparyny łączonej (lub nie) z dożylnymi antagonistami GP IIb/IIIa i doustnymi lekami przeciwplatekowymi. Dodatkowo można nawet podejrzewać, że jest mniej skuteczna w redukcji powikłań niedokrwiennych. Analiza wyników badania ACUITY [2] dowiodła, że bivalirudyna w porównaniu z heparyną i antagonistami GP IIb/IIIa w podobnym stopniu zmniejszała liczbę powikłań niedokrwiennych u chorych leczonych równocześnie doustnymi preparatami przeciwplatekowymi. Była jednak istotnie gorsza w tym zakresie u pacjentów, którzy nie przyjmowali kłopidogrelu. Czyżby brak równoczesnego stosowania leku przeciwplatekowego ujawnił słabszą zdolność bivalirudyny do zapobiegania powikłaniom zakrzepowym?

Znaczenie terapii przeciwplatekowej dla chorych leczonych bivalirudyną dokumentują wyniki badania ISAR-REACT 4 *Platelet Substudy* [11]. W tej obserwacji udowodniono, że oporność płytek na działanie kłopidogrelu w grupie otrzymującej heparynę i abciximab nie wpłynęła na częstość powikłań sercowo-naczyniowych (MACE) w okresie 30 dni po angioplastyce tętnic wieńcowych. Spośród chorych leczonych bivalirudyną w podgrupie osób ze współistniejącą opornością na działanie kłopidogrelu stwierdzono istotnie większe odsetki MACE — 22,0% vs. 5,0% (OR 5,4; 95% CI 2,4–12,1).

Zastanawia również fakt, że w badaniu HORIZONS-AMI [3] u pacjentów przyjmujących bivalirudynę zaobserwowano w pierwszej dobie istotnie częściej zakrzepicę w stencie (1,3% vs. 0,3%; $p < 0,001$). Podobnie w badaniu EUROMAX [6] stwierdzono znamienne wzrost ostrej zakrzepicy w stencie u osób leczonych bivalirudyną (1,1% vs. 0,2%; RR 6,11; 95% CI 1,37–27,24). W badaniu HEAT PPCI [7] zakrzepicę w stencie zanotowano w grupie bivalirudyny u 3,4% chorych, zaś w grupie heparyny u 0,9% (RR 3,91; 95% CI 1,6–9,5).

Gdy uważnie przyjrzymy się innym powikłaniom niedokrwiennym, to w badaniu ISAR-REACT 3 ponowny zawał serca w okresie 30 dni występował u 5,6% chorych leczonych bivalirudyną i u 4,8% chorych leczonych heparyną [4]. Podobnie w badaniu ISAR REACT 4 zgon lub duży zawał serca zaobserwowano u 8,3% osób z grupy bivalirudyny i u 7,3% osób z grupy heparyny [5]. W badaniu EUROMAX w okresie 30 dni zawał serca wystąpił u 1,7% pacjentów stosujących bivalirudynę i u 0,9% pacjentów stosujących heparynę [6]. W badaniu HEAT PPCI [7] zawał serca [i ponowna rewaskularyzacja tej samej (uprzednio podawanej PCI) zmiany w naczyniu — TLR] w grupie bivalirudyny zaobserwowano u 2,7% osób (TLR 2,7%), zaś w grupie heparyny u 0,9% osób (TLR 0,7%). Różnice w cytowanych badaniach nie były istotne, jednak są one niepokojąco jednostronnie niekorzystne dla bivalirudyny. Jedynie w badaniach ACUITY i HORIZONS-AMI różnice w częstości występowania zawału serca nie były tak wyraźne, choć zawsze na niekorzyść bivalirudyny.

Interpretacja powyższych spostrzeżeń jest trudna. Poza udokumentowaną koincydencją z opornością na leczenie przeciwplatekcyjne można rozważyć także paradoks doustnych inhibitorów trombiny?

Jak wiadomo, bivalirudyna jest bivalentnym dożylnym bezpośrednim inhibitorem trombiny. Do univalentnych bezpośrednich inhibitorów trombiny należy dabigatran, coraz powszechniej stosowany w prewencji zatorowości u chorych z migotaniem przedsionków. W przeciwieństwie do inhibitorów czynnika Xa (riwaroksaban, apiksaban) dabigatran zwiększa ryzyko wystąpienia ACS [12]. Ostatnio opublikowana metaanaliza dowodzi, że nie tylko dabigatran, ale cała grupa doustnych (univalentnych) bezpośrednich inhibitorów trombiny zwiększa ryzyko wystąpienia ACS [13]. Przy obecności dużego stężenia czynnika tkankowego (*tissue factor*) kompleks lek–trombina ulega dysocjacji i dochodzi do zwiększonej aktywacji trombiny („wybuch trombinowy”) oraz aktywacji płytek przy zablokowanym mechanizmie ochronnym białka C [13].

Chociaż bivalirudyna jest dożylnym bivalentnym inhibitorem trombiny, nie ma jednak pewności, czy przy obecności dużego stężenia czynnika tkankowego uwalnianego z pękniętej (stentowanej) blaszki miażdżycowej nie dochodzi do wspomnianego powyżej paradoksalnego „wybuchu trombinowego”. Zaskakująca koincydencja ostrych (do 24 h) powikłań zakrzepowych i częstszego występowania zawału serca (do 30. dnia) może być zatem nieprzypadkowa. Interpretacja zdarzeń *ad hoc* zawsze jest obciążona subiektywnym „myśleniem życzeniowym” odległym od obowiązujących zasad *Evidence Based Medicine*, ale zbieżność powyższych spostrzeżeń jest zastanawiająca.

W 30-dniowej obserwacji najlepsze rezultaty uzyskano po leczeniu bivalirudyną w badaniu HORIZONS-AMI [3]. Co więcej, przetrwała i istotną redukcję złożonego punktu końcowego (NACE) stwierdzano również po 3 latach [14]. Przetrwałego efektu klinicznego nie zanotowano jednak w badaniu ACUITY. Po roku nie zdołano udokumentować istotnej redukcji NACE, stwierdzanej w pierwszych 30 dniach obserwacji [15]. W badaniu HORIZONS-AMI, jakkolwiek ani po 30 dniach, ani po 3 latach nie stwierdzono istotnej redukcji MACE, to jednak składowe tego punktu końcowego — śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa były istotnie zredukowane [14]. Ten zaskakujący, wyjątkowy (tylko w badaniu HORIZONS-AMI) i utrzymujący się przez 3 lata wpływ bivalirudyny na śmiertelność zaobserwowano zarówno u chorych z powikłaniami, jak i bez powikłań krwotocznych? Nie można tego efektu tłumaczyć nieco rzadszym występowaniem trombocytopenii po bivalirudynie. W konkluzji autorzy nie podali jednoznacznej interpretacji przyczyn prowadzących do zmniejszenia śmiertelności, sugerując konieczność przeprowadzenia dalszych badań [16]. Pamiętając o krótkotrwałym działaniu jednorazowego bolusa bivalirudyny, można podejrzewać, że na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową w badaniu HORIZONS-AMI wpłynęły dodatkowe niekontrolowane czynniki.

Podsumowując, istotną 30-dniową redukcję NACE zaobserwowano w badaniach ACUITY, HORIZONS-AMI i EUROMAX. Podobnego zmniejszenia nie stwierdzono w badaniach ISAR-REACT 3, ISAR-REACT 4 i BRAVE 4. W badaniu HEAT PPCI, w porównaniu z grupą leczoną heparyną, MACE były istotnie częstsze u chorych leczonych bivalirudyną, bez znamienych różnic w odsetkach powikłań krwotocznych.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Woźniakowska-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 G, McLaurin B, Cox D et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2006; 355: 2203–2216.
3. Stone G, Witzenbichler B, Guagliumi G et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2218–2230.
4. Kastrati A, Neuman F, Mehilli J et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 2008; 359: 688–696.
5. Kastrati A, Neuman F, Schulz S et al. Abciximan and heparin versus bivalirudin for non-ST elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2011; 365: 1980–1989.
6. Steg G, van't Hof A, Hamm Ch et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med*, 2013; 369: 2207–2217.
7. Shazad A, Stables R. HEAT PPCI — prezentacja ustna wyników na Kongresie *American College Cardiology*; marzec 2014.
8. Mehran R, Rao S, Bhatt D et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials. A consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, 2011; 123: 2736–2747.
9. Wallentin L, Becker R, Budaj A et al. Ticagrelor vs clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1–13.
10. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2001–2015.
11. Sibbing D, Bernlochner I, Schultz S et al. Prognostic value of a high on clopidogrel treatment platelet reactivity in bivalirudin versus abciximab treated non-ST segment elevation myocardial infarction patients. ISAR-REACT 4 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment-4) platelet substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 369–377.
12. Uchino K, Hernandez A. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. *Arch Intern Med*, 2012; 172: 397–402.
13. Artang R, Rome E, Nielsen J et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. *Am J Cardiol*, 2013; 112: 1793–1799.
14. Stone G, Witzenbichler B, Guagliumi G et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2011; 337: 2193–2104.
15. Stone G, Ware J, Bertrand M et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from ACUITY trial. *JAMA*, 2007; 298: 2497–2506.
16. Stone G, Clayton T, Deliargyris E et al. Reduction in cardiac mortality with bivalirudin in patients with and without major bleeding. The HORIZONS-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 15–20.