

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

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

Beata Wożakowska-Kapłon^{1, 2}, Maciej Lesiak³, Andrzej Ochała⁴, Adam Witkowski⁵, Krzysztof J. Filipiak⁶

¹I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Kielce

²Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

³Katedra i I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

⁴III Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁵Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii, Warszawa

⁶Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Recenzenci dokumentu: prof. Dariusz Dudek (Kraków), prof. Stefan Grajek (Poznań)

WPROWADZENIE I UZASADNIENIE POTRZEBY OPRACOWANIA STANOWISKA EKSPERTÓW

Bivalirudyna od 01.01.2014 r. weszła do koszyka świadczeń gwarantowanych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), rozszerzając możliwości farmakoterapeutyczne kardiologii interwencyjnej i umożliwiając jednocześnie pełniejsze stosowanie się klinicystów do wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących postępowania w ostrym zawałe serca poddawanych leczeniu inwazyjnemu. Brak refundacji bivalirudyny w Polsce w ostatnich latach stworzył konieczność oparcia się, w okresie okołozabiegowym towarzyszącym przezskórnym interwencjom wieńcowym (PCI), na dostępnych i refundowanych w Polsce preparatach przeciwplatek i przeciwzakrzepowych. Pojawienie się bivalirudyny w zbiorze dostępnych w Polsce preparatów przeciwzakrzepowych stwarza potrzebę określenia

optymalnego zakresu wskazań do jej stosowania, z próbą scharakteryzowania grupy pacjentów, którzy mogą odnieść największą korzyść z jej przyjmowania. Analizy dokonano na podstawie przeglądu aktualnych wytycznych oraz odnośnego piśmiennictwa, ocenionego zarówno przez ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SFSN PTK), jak i Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych (AISN) PTK.

DZIAŁANIE BIWALIRUDYNY

Bivalirudyna jest bezpośrednim i swoistym inhibitorem trombiny znajdującej się zarówno we frakcji płynnej, jak i związanej z zakrzepem. Wiążąc się bezpośrednio z trombiną (czynnik IIa), zarówno z miejscem katalitycznym, jak i z zewnętrznym punktem wiążącym aniony trombiny, bivalirudyna hamuje indukowaną przez trombinę konwersję

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon, I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

fibrynogenu w fibrynę (hamowanie rozczepiania fibrynogenu do monomerów), hamuje aktywację czynników V, VIII, XIII oraz agregację płytek krwi i wytwarzanie skrzepliny. Bivalirudyna działa w pierwszym etapie jak inhibitor niekompetycyjny trombiny, następnie ulega transformacji do inhibitora kompetycyjnego, umożliwiając początkowo zablokowanym cząsteczkom trombiny wchodzenie w interakcje z substratami wykrzepiania i krzepnięcia. Ze względu na fakt, że nie wiąże się z białkami osocza, siła jej działania przeciwzakrzepowego jest przewidywalna. Bivalirudyna jest wydalana przez nerki. Wyniki testów krzepnięcia krwi (czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji [aPTT] i czasu krzepnięcia po aktywacji [ACT]) dobrze korelują ze stężeniami bivalirudyny w osoczu, dlatego te dwa parametry mogą być stosowane w monitorowaniu aktywności przeciwzakrzepowej leku.

WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH Z UDZIAŁEM BIWALIRUDYNY U CHORYCH Z NSTEMI PODDAWANYCH ANGIOPLASTYCE

W badaniu **REPLACE-2** (*Randomised Evaluation of PCI Linking Angiomax to reduced Clinical Events*) stosowanie bivalirudyny z inhibitorami receptorów glikoproteiny (GP) IIb/IIIa było nie mniej skuteczne niż stosowanie heparyny niefrakcjonowanej (UFH) z inhibitorami GP IIb/IIIa (abciximab, eptifibatid) pod względem ochrony przed zdarzeniami niedokrwienymi podczas PCI, a przy tym wiązało się z istotnie mniejszą częstością występowania poważnych powikłań krwotocznych (2,4% vs. 4,1%; $p < 0,001$) [1]. Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości twardych punktów końcowych (zgon, zawał serca) i w powtórnej rewaskularyzacji w ciągu miesiąca, 6 miesięcy i roku.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bivalirudyny w leczeniu zawału serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI) przeprowadzono badanie **ACUITY** (*Acute Catheterisation and Urgent Intervention Triage strategy*) [2–4]. Obejmowało ono 13 819 chorych z NSTEMI z grupy umiarkowanego i wysokiego ryzyka, u których planowano leczenie inwazyjne. Pacjentów przydzielono losowo do stosowania 1 z 3 niezależnych terapii: standardowego leczenia skojarzonego UFH lub heparyną drobnocząsteczkową (LMWH) z inhibitorem GP IIb/IIIa (grupa kontrolna; $n = 4603$), stosowania bivalirudyny z inhibitorem GP IIb/IIIa ($n = 4604$) lub samej bivalirudyny ($n = 4612$). Bivalirudynę włączano przed koronarografią, podając *i.v.* bolus 0,1 mg/kg, następnie we wlewie 0,25 mg/kg/h, a później bezpośrednio przed PCI stosowano dodatkowy bolus *i.v.* 0,5 mg/kg i wlew 1,75 mg/kg/h. Po wykonaniu PCI przerywano podawanie leku. Nie stwierdzono istotnej różnicy między standardowym leczeniem UFH/LMWH z inhibitorem GP IIb/IIIa a skojarzeniem bivalirudyny i inhibitora GP IIb/IIIa pod względem częstości występowania złożonego niedokrwienego punktu końcowego (zgon, zawał serca, nieplanowana rewaskularyzacja) w ciągu 30 dni obserwacji (odpowiednio

7,3% vs. 7,7%; RR 1,07; 95% CI 0,92–1,23; $p = 0,39$) lub pod względem poważnych krwawień (5,7% vs. 5,3%; RR 0,93; 95% CI 0,78–1,10; $p = 0,38$). Bivalirudyna w monoterapii nie ustępowała standardowemu leczeniu za pomocą UFH/LMWH w połączeniu z inhibitorem GP IIb/IIIa pod względem skuteczności ocenianej na podstawie złożonego niedokrwienego punktu końcowego (7,8% vs. 7,3%; RR 1,08; 95% CI 0,93–1,24; $p = 0,32$), a jednocześnie jej stosowanie wiązało się z istotnie mniejszą częstością poważnych krwawień (3,0% vs. 5,7%; RR 0,53; 95% CI 0,43–0,65; $p < 0,001$). Dlatego efekt kliniczny netto w ciągu 30 dni był istotnie lepszy (10,1% vs. 11,7%; RR 0,86; 95% CI 0,77–0,94; $p = 0,02$) w przypadku stosowania samej bivalirudyny niż UFH/LMWH w połączeniu z inhibitorem GP IIb/IIIa [2–4]. Rezultaty podawania samej bivalirudyny w odniesieniu do efektu klinicznego netto były podobne we wszystkich określonych wcześniej podgrupach. Bivalirudyna stosowana z inhibitorami GP IIb/IIIa lub bez okazała się równie skuteczna jak UFH/LMWH w skojarzeniu z inhibitorami GP IIb/IIIa, natomiast istotnie zmniejszała ryzyko poważnych powikłań krwotocznych. W badaniu ACUITY nie stwierdzono jednak znamienych różnic w redukcji ryzyka powikłań niedokrwienych między tymi dwiema strategiami leczenia przeciwzakrzepowego, zarówno w obserwacji krótko-, jak i długoterminowej. Dane wskazują, że zastąpienie stosowanych dotychczas UFH lub LMWH bivalirudyną w czasie PCI nie powoduje zwiększenia ryzyka krwotoczno, przeciwnie — zmniejsza zagrożenie krwawieniami [2–4].

WSKAZANIA DO ZASTOSOWANIA BIWALIRUDYNY U CHORYCH Z NSTEMI PODDAWANYCH REWASKULARYZCJI PRZEZSKÓRNEJ

Wybór leczenia przeciwzakrzepowego u chorych z NSTEMI powinien zależeć od ryzyka zarówno niedokrwienia, jak i krwawienia oraz od bezpieczeństwa i skuteczności danego leku (klasa zaleceń I, poziom dowodu C wg wytycznych ESC) [5]. Bivalirudyna jest zaaprobowana do stosowania w czasie pilnej i planowej PCI. Bivalirudynę w monoterapii, ewentualnie w skojarzeniu z inhibitorami GP IIb/IIIa, zaleca się jako alternatywę dla terapii skojarzonej UFH z inhibitorami GP IIb/IIIa u pacjentów zakwalifikowanych do pilnego lub wczesnego leczenia inwazyjnego, zwłaszcza u chorych z grupy wysokiego ryzyka krwawienia (klasa zaleceń I, poziom dowodu B) [5]. Zastosowanie bivalirudyny u tych pacjentów ma identyczną klasę zaleceń (klasa zaleceń I, poziom dowodu B) jak zastosowanie fondaparinuxu (klasa zaleceń I, poziom dowodu A), przy wyższym poziomie dowodu tego ostatniego, z tą jednak uwagą, że fondaparinux wymaga podczas PCI podania dodatkowo bolusa UFH (85 $\mu\text{m}.$ /kg pod kontrolą ACT lub 60 $\mu\text{m}.$ w połączeniu z inhibitorami GP IIb/IIIa). W przypadku niedostępności fondaparinuxu można zastosować enoksaparynę (klasa zaleceń I, poziom dowodu B) [5]. W wytycznych podkreśla się szczególną

przydatność monoterapii bivalirudyną w grupie chorych z NSTEMI i bardzo dużym ryzykiem związanym z niedokrwieniem (klasa zaleceń I, poziom dowodu B) [6]. U takich osób zalecenie podania UFH (\pm antagoniści GP IIb/IIIa) ma niższy poziom dowodu (klasa zaleceń I, poziom dowodu C) niż podanie bivalirudyny (klasa zaleceń I, poziom dowodu B), a fondaparinux w takich stanach nie jest w ogóle zalecany. U chorych z grupy średniego lub dużego ryzyka związanego z niedokrwieniem podanie bivalirudyny (klasa zaleceń I, poziom dowodu B) ma wyższy poziom dowodu niż UFH (klasa zaleceń I, poziom dowodu C), podobny do fondaparinuxu (klasa zaleceń I, poziom dowodu B) [6].

Wskazania do zastosowania preparatu bivalirudyny dostępnego w Polsce (Angiox[®]) zawarte w charakterystyce produktu są zgodne z wytycznymi i zalecają podanie leku u dorosłych pacjentów z NSTEMI, u których planuje się pilne lub wczesne leczenie interwencyjne. Zalecane dawkowanie preparatu Angiox[®] u chorych poddawanych PCI to 0,75 mg/kg mc. w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), a następnie 1,75 mg/kg/h we wlewie przynajmniej przez cały czas trwania zabiegu, do 4 h po zabiegu, jeżeli jest to uzasadnione klinicznie. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR 30–59 ml/min) szybkość wlewu powinna być zredukowana do 1,4 mg/kg/h. Podawanie preparatu Angiox[®] jest przeciwwskazane u osób z ciężką niewydolnością nerek (przy GFR < 30 ml/min), a także u pacjentów dializowanych, u chorych z ciężkim niedającym się ustabilizować nadciśnieniem tętniczym, z nadwrażliwością na substancję czynną.

WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH Z UDZIAŁEM BIWALIRUDYNY U CHORYCH Z STEMI PODDAWANYCH ANGIOPLASTYCE

Ocena skuteczności klinicznej bivalirudyny w leczeniu pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) została oparta przede wszystkim na wynikach dwóch wieloośrodkowych badań z randomizacją — **HORIZONS-AMI** (opisanego w publikacjach: Stone i wsp., 2011 [7], Stone i wsp., 2008 [8], Capranzano i Dangas, 2012 [9], Mehran i Lansky 2009 [10]) oraz **EUROMAX** [11].

Celem badania HORIZONS-AMI była ocena efektywności klinicznej zastosowania bivalirudyny w porównaniu z UFH w terapii skojarzonej z inhibitorem GP IIb/IIIa u pacjentów z STEMI, świeżym blokiem lewej odnogi pęczka Hisa lub zawałem ściany tylnej, u których nie stwierdza się przeciwskazań do PCI [8]. Ocena skuteczności klinicznej wykazała, że podanie bivalirudyny zamiast UFH + inhibitor GP IIb/IIIa w czasie do jednego miesiąca od zabiegu oraz w dłuższym okresie obserwacji (do roku oraz 3 lat) w istotny statystycznie sposób redukuje ryzyko zgonu oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [7–9].

Przewaga bivalirudyny nad terapią UFH + inhibitor GP IIb/IIIa odnośnie do redukcji ryzyka wystąpienia zgonu z powodów sercowych ogółem uwidoczniła się w 30-dniowym

(HR = 0,62; 95% CI 0,40–0,96), rocznym (HR = 0,57; 95% CI 0,38–0,84) i 3-letnim okresie obserwacji (HR = 0,56; 95% CI 0,40–0,80). Przewagę bivalirudyny nad terapią UFH + inhibitor GP IIb/IIIa w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia ponownego zawału serca ogółem stwierdzono w 3-letniej obserwacji (RR = 0,78; 95% CI 0,61–0,996). Zastosowanie bivalirudyny podczas zabiegu pierwotnej PCI, w porównaniu z terapią UFH + inhibitor GP IIb/IIIa, prowadziło do istotnej statystycznie redukcji ryzyka złożonego punktu końcowego obejmującego wystąpienie co najmniej jednego spośród następujących zdarzeń: zgon, powtórny zawał serca, rewaskularyzacja tętnicy docelowej z powodu niedokrwienia, udar mózgu lub krwawienia o większym nasileniu bez związku z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG), po 30 dniach (RR = 0,76; 95% CI 0,63–0,92), jak również po roku (RR = 0,85; 95% CI 0,73–0,98) od zabiegu PCI. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie tego punktu złożonego po 3 latach od zabiegu [7–9].

W badaniu EUROMAX zastosowanie bivalirudyny w porównaniu z użyciem UFH/LMWH z inhibitorem GP IIb/IIIa w 30-dniowej obserwacji istotnie zmniejszało wystąpienie pierwotnego złożonego punktu końcowego (zgon, poważne krwawienia niezwiązane z CABG) i głównego drugorzędowego punktu końcowego (zgon, powtórny zawał serca, poważne krwawienia niezwiązane z CABG). Zastosowanie bivalirudyny prowadziło do redukcji ryzyka poważnych krwawień, natomiast było związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia ostrej zakrzepicy w stencie [11]. Ponadto w opublikowanej ostatnio nowej analizie badania EUROMAX bivalirudyna obniżała częstość wystąpienia zgonu i poważnego krwawienia zarówno w porównaniu z pacjentami, którzy byli leczeni UFH/LMWH z planowym podaniem inhibitora GP IIb/IIIa, jak i z chorymi, u których inhibitor GP IIb/IIIa dodano do UFH/LMWH w trybie nagłym (*bailout*) [12].

Metaanaliza badań HORIZONS-AMI i EUROMAX wykazała, że zastosowanie bivalirudyny u chorych z STEMI poddawanych pierwotnej PCI wiązało się z istotną redukcją śmiertelności sercowej, niezwiązanych z CABG krwawień, konieczności transfuzji oraz wywołanej leczeniem trombocytopenii w porównaniu z pacjentami otrzymującymi UFH/LMWH z lub bez inhibitora GP IIb/IIIa. Jednocześnie w grupie bivalirudyny zanotowano większą częstość występowania epizodów ostrej zakrzepicy w stencie [13].

Na podstawie analizy danych uzyskanych z rejestru **PREMIER**, obejmującym 458 448 pacjentów hospitalizowanych w Stanach Zjednoczonych i poddawanych PCI, wykazano, że podanie bivalirudyny w porównaniu z UFH + inhibitor GP IIb/IIIa w istotny statystycznie sposób redukuje ryzyko wystąpienia poważnych krwawień prowadzących do konieczności przetoczenia krwi (1,6% vs. 2,6%, $p < 0,0001$), a także poważnych krwawień bez względu na konieczność wykonania transfuzji (7,3% vs. 9,4%; $p < 0,0001$) oraz transfuzji bez względu na związek z krwawieniem (5,7%

vs. 6,8; $p = 0,0006$) [14]. Stwierdzono również, że stosowanie bivalirudyny w monoterapii znacząco statystycznie zmniejsza ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego w porównaniu z zastosowaniem UFH + inhibitor GP IIb/IIIa. Ocena bezpieczeństwa wykazała, że podanie bivalirudyny zamiast UFH + inhibitor GP IIb/IIIa w czasie do jednego miesiąca od zabiegu oraz w dłuższym okresie obserwacji (do roku oraz 3 lat) w istotny statystycznie sposób redukuje ryzyko krwawień, zarówno większych wg definicji HORIZONS-AMI, bez związku z CABG, jak i krwawień większych ogółem wg definicji TIMI (tromboliza w zawale serca), krwawień wg definicji GUSTO (umiarkowanych krwawień i krwawień zagrażających życiu, poważnych lub umiarkowanych), transfuzji krwi oraz trombocytopenii [14]. Co interesujące, efekt zmniejszenia śmiertelności wewnątrzszpitalnej w przypadku bivalirudyny dotyczył zarówno pacjentów, którzy doznali krwawienia, jak i tych, u których krwawienia nie wystąpiły.

WSKAZANIA DO ZASTOSOWANIA BIWALIRUDYNY U CHORYCH Z STEMI PODDAWANYCH REWASKULARYZACJI PRZEZSKÓRNEJ

Zastosowanie bivalirudyny u chorych z STEMI poddawanych pierwotnej PCI ma najwyższą klasę zaleceń (klasa zaleceń I, poziom dowodu B). Bivalirudyna (wraz z podawaniem inhibitora GP IIb/IIIa tylko w ramach leczenia ratunkowego) jest rekomendowana jako preferowana w stosunku do UFH i inhibitora GP IIb/IIIa [15]. Zapis charakterystyki produktu bivalirudyny (Angiox®) zawiera wskazanie do stosowania u pacjentów dorosłych poddawanych PCI, w tym osób z STEMI. Aktualne wytyczne dotyczące STEMI podkreślają możliwości leczenia przeciwzakrzepowego obejmujące: UFH w bolusie 60 $\mu\text{m}/\text{kg}$ dożylnie w połączeniu z antagonistą GP IIb/IIIa lub 100 $\mu\text{m}/\text{kg}$ dożylnie, bez antagonisty GP IIb/IIIa bądź też bivalirudynę w bolusie 0,75 mg/kg , a następnie we wlewie z prędkością 1,75 $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ [15]. Po PCI wykonanej w ramach leczenia STEMI podawanie leków przeciwtrombiny można przerwać, z nielicznymi wyjątkami (tętniak lewej komory i/lub skrzeplina w lewej komorze, migotanie przedsionków, długotrwałe unieruchomienie, odroczone usunięcie koszulki naczyniowej). Z przeprowadzonych badań wynika, że monoterapia bivalirudyną może być leczeniem alternatywnym w stosunku do podawania UFH w połączeniu z antagonistą GP IIb/IIIa [15]. Istotnie mniejsza częstość występowania ciężkich krwawień spowodowała, że wypadkowe kliniczne wyniki leczenia były lepsze, co wskazuje na to, że bivalirudynę powinno się stosować u pacjentów z STEMI z grupy dużego ryzyka krwawienia.

Pozostaje niepewność co do wczesnej fazy po pierwotnej PCI, kiedy częstość występowania ostrej zakrzepicy w stencie jest większa w przypadku monoterapii bivalirudyną. Niepewność tę pogłębiają nieopublikowane jeszcze wyniki badań **HEAT PPCI** i **BRAVE 4**, zaprezentowane w 2014 roku m.in. w trakcie Kongresu *American College of Cardiology*.

Wydaje się jednak, że wątpliwości te nie mają wpływu na kliniczne wyniki leczenia w długoterminowej obserwacji, prawdopodobnie dlatego, że ostra zakrzepica w stencie w okresie wewnątrzszpitalnym może być niezwłocznie leczona, w przeciwieństwie do późnej zakrzepicy w stencie, do której dochodzi poza szpitalem [6].

Dlatego też przedłużenie wlewu bivalirudyny (od 0,5 do 4 h) po zakończonej PCI wydaje się skuteczną opcją terapeutyczną dla rozwiązania tego problemu. W praktyce sprowadza się to do kontynuacji wlewu bivalirudyny — aż do opróżnienia rozpoczętej w trakcie PCI fiołki leku. U pacjentów z wysoką masą ciała i/lub dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych warto rozważyć przedłużenie wlewu o kolejną fiołkę.

W badaniu EUROMAX zastosowanie przedłużonego wlewu bivalirudyny w dawce stosowanej w trakcie PCI skutecznie obniżyło ryzyko zakrzepicy w stencie, nie zwiększając częstości występowania poważnych krwawień [11, 16].

BIWALIRUDYNA — KTÓRZY PACJENCI KORZYSTAJĄ NAJBARDZIEJ?

Zawał serca leczony inwazyjnie jest chorobą charakteryzującą się zarówno wysokim ryzykiem powikłań niedokrwiennych, jak i krwotocznych. Próbując scharakteryzować grupy pacjentów, które mogą odnieść największą korzyść z zastosowania bivalirudyny, wymienia się najczęściej chorych z podwyższonym ryzykiem krwawień, a więc:

- kobiety;
- osoby w podeszłym wieku;
- pacjentów z niską masą ciała;
- osoby z niedokrwistością;
- osoby z wywiadem krwawień;
- osoby z małopłytkowością;
- pacjentów, u których zabieg wykonuje się z dostępu udowego.

Wlew z bivalirudyny warto rozważyć również u chorych z niewydolnością nerek (GFR 30–59 ml/min), ponieważ pacjenci ci charakteryzują się podwyższonym ryzykiem powikłań zarówno niedokrwiennych, jak i krwotocznych. W tej populacji należy jednak pamiętać o modyfikacji dawkowania. U pacjentów poddawanych PCI dawka do podania w bolusie powinna pozostać na niezmiennym poziomie (0,75 mg/kg mc.), natomiast trzeba zmniejszyć szybkość wlewu do 1,4 mg/kg mc./h.

UZASADNIENIE ZASTOSOWANIA BIWALIRUDYNY U CHORYCH Z OSTRYM ZAWAŁEM SERCA NA PODSTAWIE ANALIZY KOSZT-EFEKTYWNOŚĆ I KATALOGU ŚWIADCZEŃ GWARANTOWANYCH

Oszczędności wynikające z zastosowania bivalirudyny w porównaniu ze skojarzonym podaniem UFH z antagonistami GP IIb/IIIa są związane z niższą ceną leku i mniejszą liczbą powikłań krwotocznych oraz późnych zdarzeń klinicznych

przy zastosowaniu bivalirudyny. Wygodniejsze jest również monitorowanie takiej terapii na podstawie wskaźników hemostazy. Bivalirudyna jest korzystną alternatywą dla skojarzonego podawania UFH i antagonistów GP IIb/IIIa, zwłaszcza u chorych z wysokim ryzykiem krwawienia.

PODSUMOWANIE — AKTUALNE ZASADY STOSOWANIA BIWALIRUDYNY W POLSCE

W niniejszym opracowaniu przypomniano wysoką pozycję bivalirudyny w aktualnych wytycznych dotyczących leczenia ostrego zawału serca. Na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego oraz Zarządzenia Prezesa NFZ z dnia 19 grudnia 2013 r. podanie bivalirudyny uzyskało z dniem 1 stycznia 2014 r. status świadczenia gwarantowanego. Procedura ta, pod nazwą: „Leczenie świeżego zawału serca z zastosowaniem antagonisty dla glikoproteiny IIb/IIIa lub bezpośredniego inhibitora trombiny u chorego poddanego angioplastyce wieńcowej”, jest przeznaczona do sumowania i łącznego rozliczania ze świadczeniami z grupy E11, E12, E13 oraz E14, z limitem finansowania w wysokości 63 punktów. Dla celów refundacyjnych wymagane jest podanie kodu ICD9 — dla bivalirudyny 99.2901. Niestety sposób rozliczania procedury podania leku nie jest — w odróżnieniu od procedur zabiegowych w ostrym zawałe serca — włączony w pulę świadczeń nielimitowanych przez NFZ.

Korzystne działanie bivalirudyny potwierdzono w wielośrodkowych badaniach z randomizacją oraz w licznych rejestrach. Istnieje potrzeba powszechniejszego stosowania bivalirudyny w Polsce niż jest to dotychczas praktykowane.

Konflikt interesów: współautorzy dokumentu otrzymywali honoraria wykładowe i/lub honoraria za pracę w komitetach doradczych, za udział w sesjach satelitarnych lub wynagrodzenia jako badacze następujących firm farmaceutycznych, producentów leków przeciwkrzepliwych i przeciwplatek: B. Woźniakowska-Kapłon — Adamed, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim; M. Lesiak — AstraZeneca, Eli Lilly; A. Ochała — AstraZeneca, Eli Lilly; A. Witkowski — AstraZeneca, Eli Lilly, Medicines; K.J. Filipiak — Adamed, AstraZeneca, Bayer, BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Polpharma, Sanofi Aventis.

Piśmiennictwo

1. Lincoff AM, Kleiman NS, Dean J et al. Long-term Efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*, 2004; 292: 696–703.
2. White HD, Ohman EM, Lincoff AM et al. Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: 1-year results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 807–814.
3. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA et al. ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2006; 355: 2203–2216.
4. Stone GW, White HD, Ohman EM et al. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet*, 2007; 369: 907–919.
5. Hamm CW, Bassand J-P, Agewal S et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation the task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32: 2999–3054.
6. Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2501–2555.
7. 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 (HORIZON-AMI): final 3-year results from a multicenter, randomized controlled trial. *Lancet*, 2011; 377: 2193–2204.
8. Stone G, Witzenbichler B, Guagliumi G et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2218–2230.
9. Capranzano P, Dangas G. Bivalirudin for primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the HORIZON-AMI trial-Expert. *Rev Cardiovasc Ther*, 2012; 10: 411–422.
10. Mehran R, Lansky A. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomized controlled trial. *Lancet*, 2009; 374: 1149–1159.
11. 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.
12. Zeymer U, van't Hof A, Adgey J et al. Bivalirudin is superior to heparins alone with bailout GP IIb/IIIa inhibitors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction transported emergently for primary percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the EUROMAX trial. *Eur Heart J*, 2014; doi: 10.1093/eurheartj/ehu214.
13. Steg PG, Mehran R, Goldstein P et al. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in STEMI patients undergoing primary PCI: a pooled analysis of patient-level data from the HORIZONS-AMI and EUROMAX trials. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63 (12_S): doi:10.1016/S0735-1097(14)60034-6.
14. Wise GR, Schwartz BP, Dittoe N et al. Comparative effectiveness analysis of anticoagulant strategies in a large observational database of percutaneous coronary interventions. *J Intervent Cardiol*, 2012; 25: 278–288.
15. Steg G, 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.
16. Clemmensen P, van't Hof A, Deliargyris EA et al. Predictors associated with acute stent thrombosis after primary PCI: the EUROMAX trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63 (12_S): doi:10.1016/S0735-1097(14)60027-9.