

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ. ТЕКУЩАЯ ПОЗИЦИЯ ПО БИВАЛИРУДИНУ

Российский кардиологический журнал 2015, 2 (118): 100–102
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-02-100-102>

Рукопись получена 27.01.2015
 Принята к публикации 29.01.2015

EXPERT CONSENSUS. THE CURRENT POSITION ON BIVALIRUDIN

Russ J Cardiol 2015, 2 (118): 100–102

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-02-100-102>

25 ноября 2014 года, в Москве состоялось совещание экспертов по антикоагулянтной поддержке чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Участники Совета Экспертов:

Абугов Сергей Александрович, д.м.н., профессор, руководитель отдела рентгенохирургии и аритмологии РНЦХ им. Б. В. Петровского, заведующий кафедрой рентгеноэндоваскулярных диагностики и лечения ГБОУ ДПО РМАПО

Андреев Денис Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры неотложной и профилактической кардиологии факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, заведующий отделением для больных инфарктом миокарда Университетской клинической больницы №1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (ФГБУ НИИ КПССЗ)

Ганюков Владимир Иванович, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза Кузбасского кардиологического научного центра

Космачева Елена Дмитриевна, д.м.н., профессор, Главный кардиолог Южного Федерального округа, заведующая кафедрой терапии №1 ФПК и ППС КубГМУ

Мовсисян Михаил Юрьевич, д.м.н., доцент кафедры рентгеноэндоваскулярных диагностики и лечения ГБОУ ДПО РМАПО РМАПО

Певзнер Дмитрий Вольфович, к.м.н., отделение неотложной кардиологии, Институт кардиологии им. А. Л. Мясникова, РКНПК МЗ РФ

Репин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор, руководитель отделения реабилитации НИИ кардиологии Томского научного центра, главный кардиолог Томской области

Самко Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории рентгеноэндоваскулярных методов лечения Институт кардиологии им. А. Л. Мясникова, РКНПК МЗ РФ

Сулимов Виталий Андреевич, д.м.н., профессор, директор клиники факультетской терапии им. В. Н. Виноградова, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Яковлев Алексей Николаевич, к.м.н., руководитель научно-исследовательской лаборатории острого коронарного синдрома в Федеральном медицинском исследовательском центре им. В. А. Алмазова

После всестороннего обсуждения текущей ситуации по данному вопросу, Советом Экспертов **было подготовлено следующее заключение.**

В рамках государственного Национального проекта “Здоровье” и Федеральной программы по снижению заболеваемости, смертности и инвалидности от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации создана сеть региональных сосудистых центров. Одним из приоритетных направлений высокотехнологичной медицинской помощи, осуществляющейся в этих центрах, является выполнение ЧКВ, в первую очередь у пациентов с ОКС, что позволит добиться снижения сердечно-сосудистой смертности (ССС) и инвалидизации населения.

Исход ЧКВ во многом определяется адекватным медикаментозным сопровождением, в котором ведущая

роль отводится антитромботической терапии. С целью профилактики перипроцедуральных и ранних послеоперационных тромботических осложнений эндоваскулярных вмешательств применяются парентеральные антикоагулянты. Согласно действующим международным клиническим рекомендациям для антикоагулянтной поддержки ЧКВ, могут быть использованы три препарата: прямой ингибитор тромбина (бивалирудин), нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярный гепарин (НМГ) (эноксапарин). Выбор антикоагулянта осуществляется с учетом соотношения риска тромботических осложнений и кровотечений.

Прогноз пациентов, перенесших ЧКВ при ОКС, определяется, среди прочего, риском кровотечений. Частота геморрагических осложнений на фоне приема тройной антитромботической терапии достигает 20%. До 12% госпитальной смертности пациентов после ЧКВ приходится на большие кровотечения. Риск смерти в течение года после большого кровотечения, перенесенного в связи с ЧКВ, сопоставим с риском смерти в течение года после инфаркта миокарда (ИМ). В рамках серии проведенных клинических исследований (в частности, REPLACE-2 и HORIZONS-AMI с общим числом включенных пациентов более 9 тысяч) было показано, что применение бивалирудина во время процедуры ЧКВ по частоте развития ишемических событий и ССС сопоставим с широкоприменяемой на тот момент комбинацией НФГ + ингибиторы гликопротеиновых рецепторов (ГПР) IIb/IIIa и при этом значительно снижает риск кровотечений и улучшает прогноз выживаемости пациентов после перенесенного ЧКВ [1, 2, 4].

Гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ) — относительно редкое, но тяжелое осложнение терапии препаратами гепарина. ГИТ является комплексной проблемой у ряда пациентов и сопряженными с ней послеоперационными осложнениями, требующими серьезной коррекции проводимой поддерживающей терапии. В такой клинической ситуации в качестве антикоагулянтной поддержки ЧКВ у пациентов с ГИТ в анамнезе предпочтительно использовать бивалирудин, что также отмечается в рекомендациях по реваскуляризации миокарда 2014г Европейского Общества Кардиологов (ЕОК), с участием Европейской ассоциации по ЧКВ [3].

Принимая во внимание стремление к персонализированному подходу в лечении каждого больного,

представляется важным наличие выбора из нескольких антикоагулянтных препаратов с учетом доказанной эффективности, максимально возможной безопасности, переносимости и специфических клинических ниш их применения.

Так, согласно рекомендациям по реваскуляризации миокарда 2014г ЕОК, с участием Европейской ассоциации по ЧКВ, в случае планового эндоваскулярного вмешательства у пациента со стабильной ИБС может быть использован НФГ (класс рекомендаций IB) или НМГ (класс рекомендаций PaB), а в случае сопутствующей ГИТ (класс IC) или высокого риска кровотечений (класс PaA) препаратом выбора является бивалирудин [3].

В случае проведения ЧКВ на фоне ОКС выбор антикоагулянта основывается на соотношении риска ишемии и кровотечения, а также на спектре эффективности и безопасности препарата [3].

При ОКС без подъема сегмента ST (NSTEMI) в Европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда 2014 наиболее предпочтительным препаратом (особенно в случае высокого риска кровотечений) является бивалирудин с классом рекомендаций 1A. Если он не может быть использован, применяют НФГ(IC). НМГ следует использовать в том случае, если он ранее вводился подкожно (PaB) [3].

При ОКС с подъемом сегмента ST (STEMI) для медикаментозной поддержки ЧКВ согласно тем же рекомендациям могут быть использованы все три антикоагулянта, однако применение НФГ имеет класс рекомендаций IC, бивалирудин — PaA, а НМГ (PaB) [3].

В ряде клинических ситуаций (в основном речь идет о высоком риске развития тромботических осложнений при проведении ЧКВ) к терапии антикоагулянтами (в том числе, бивалирудином) могут быть добавлены ингибиторы ГПР IIb/IIIa, решение о применении которых принимается в современной практике чаще всего интраоперационно [3].

Исследование REPLACE-2 показало, что применение бивалирудина (и ингибиторов ГПР IIb/IIIa по показаниям) во время планового ЧКВ сопоставимо по эффективности с использованием комбинации НФГ и ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa [4]. В исследовании ISAAR-REACT-3 частота неблагоприятных исходов также не различалась в группах бивалирудина и НФГ. Учитывая отсутствие явных преимуществ бивалирудина и тенденцию к более низкой частоте развития повторных ИМ на фоне НФГ, введение гепарина в дозе 70-100 Ед/кг пока остается стандартом антикоагулянтной поддержки плановых ЧКВ [5].

У пациентов с NSTEMI исследование ACUTY продемонстрировало преимущество бивалирудина как над НФГ, так и над НМГ [6]. В исследовании ISAR-REACT 4 бивалирудин продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности, чем комбинация НФГ и абиксимаба [7].

Доказательная база эффективности и безопасности бивалирудина при STEMI достаточно обширная и разносторонняя. В ранее опубликованном исследовании HORIZONS-AMI применение бивалирудина при ЧКВ с трансфеморальным доступом, в сочетании со “спасительным” использованием ингибиторов ГПР IIb/IIIa оказалось эффективнее и безопаснее, чем использование НФГ в комбинации с ингибиторами ГПР IIb/IIIa. Значительное снижение риска кровотечений на фоне терапии бивалирудином у пациентов со STEMI сочеталось с улучшением последующей выживаемости как в раннем (до 30 дней) так и в долгосрочном периодах наблюдения (до 3 лет), однако отмечалось повышение риска острых тромбозов стентов при сопоставимой частоте возникновения подострых тромбозов стента [1, 8].

В более позднем исследовании EUROMAX сравнивались два режима антитромботической поддержки ЧКВ у больных со STEMI: догоспитальное введение бивалирудина с возможным комбинированием с ингибиторами ГПР IIb/IIIa (11,5%), либо НФГ/НМГ с частым комбинированием с ингибиторами ГПР IIb/IIIa (69,1%) [9]. Как и в более раннем исследовании HORIZONS-AMI, была продемонстрирована эффективность бивалирудина в снижении CCC, сопоставимая с таковой в группе сравнения. Однако, вновь были получены данные о повышении риска тромбоза стентов без достоверного увеличения рецидивов ИМ [8, 9].

Последующий дополнительный анализ результатов исследования EUROMAX по сравнению 2-х режимов дозирования бивалирудина с продлением инфузии после выполненного ЧКВ на период до 4 часов в дозировках 0,25 и 1,75 мг/кг продемонстрировали значительное преимущество применения более высокой дозы бивалирудина 1,75 мг/кг на последующую частоту развития острых тромбозов стентов, которая в результате была сопоставима с таковой в подгруппе НФГ. При этом частота кровотечений не возрастала и была существенно ниже, чем в группе сравнения [10].

Объединённый анализ исследований HORIZONS-AMI + EUROMAX продемонстрировал снижение риска CCC в долгосрочном периоде (до 3 лет наблюдения), частоты развития больших кровотечений и развития тромбоцитопений у пациентов со STEMI на фоне использования бивалирудина. Одной из причин наблюдаемых острых тромбозов стентов, вероятно, может быть либо раннее прекращение инфузии бивалирудина сразу после процедуры ЧКВ, либо недостаточная поддерживающая дозировка препарата после выполненного ЧКВ, что объясняется фармакокинетикой как бивалирудина (его коротким периодом полувыведения), так и более поздним началом терапевтического действия пероральных антиагрегантов — ингибиторов P2Y₁₂, особенно в случае доклинического применения морфина на этапе скорой помощи, что привело к развитию “терапевтического окна” в антитромботической поддержке пациента со STEMI в раннем послеоперационном периоде [11, 13, 14].

Наконец, исследование HEAT-PPCI, выполненное у пациентов со STEMI в условиях наиболее приближенных к современной рутинной практике (использование ингибиторов ГПР IIb/IIIa лишь в осложненных случаях, применение “новых” блокаторов P2Y₁₂, имплантация преимущественно стентов с лекарственным покрытием, использование лучевого доступа для катетеризации), продемонстрировало увеличение числа неблагоприятных событий на фоне введения бивалирудина по сравнению с НФГ при одинаковой частоте кровотечений. Вновь было подтверждено увеличение частоты тромбоза стентов (но без значимого увеличения смертности) на фоне лечения бивалирудином, что перекликается с полученными ранее данными исследований с бивалирудином [12].

Однако необходимо отметить, что в исследовании HEAT-PPCI у пациентов со STEMI использовался протокол введения бивалирудина только во время процедуры ЧКВ без последующей продлённой инфузии, в то время как в исследовании EUROMAX было показано, что продление инфузии бивалирудина у данной категории больных снижает риск острого тромбоза стента, вероятность которого, в конечном итоге, не превышала таковую на фоне использования гепарина. Кроме того, исследование HEAT-PPCI было одноцентровым, что также накладывает некоторые ограничения на трактовку его результатов [9, 12].

Тем не менее, эксперты ЕОК, с участием Европейской ассоциации по ЧКВ в рекомендациях по реваскуляризации миокарда 2014г сочли возможным принять во внимание данные исследования HEAT-PPCI и изменить класс рекомендаций использования бивалирудина при ЧКВ у пациентов со STEMI с IB на IIaA. С другой стороны, в рекомендациях также была отражена необходимость продления инфузии бивалирудина в дозировке 1,75 мг/кг на срок до 4 часов после эндоваскулярного вмешательства у пациентов со STEMI [3].

Принимая во внимание всё вышеизложенное, можно сделать вывод, что использование бивалирудина в целом снижает риск кровотечений без увели-

чения ССС, поэтому у пациентов с высоким риском кровотечений применение бивалирудина является предпочтительным. Продление инфузии бивалирудина после процедуры ЧКВ в адекватной дозировке — один из существенных факторов предотвращения острых тромбозов стентов.

Заключение

Совет экспертов, обсудив ситуацию с антитромботической поддержкой ЧКВ при ОКС, предлагает руководствоваться следующими рекомендациями при выборе антикоагулянта во время эндоваскулярных вмешательств:

1. У пациентов с NSTEMI и высоким риском кровотечений, с целью их предотвращения показано применение бивалирудина в качестве антикоагулянтной поддержки ЧКВ.

2. При выборе антикоагулянтного сопровождения ЧКВ у пациентов со STEMI необходимо принимать во внимание значимость доказательной базы бивалирудина с целью выбора наиболее эффективного и безопасного препарата.

3. При оценке риска тромбообразования и предотвращения развития возможных острых тромбозов стентов у пациентов со STEMI, необходимо учитывать также своевременность и адекватность начатой антитромбоцитарной терапии ингибиторами P2Y₁₂.

4. Продлённая инфузия бивалирудина в дозе 1,75 мг/кг на срок до 4 часов может существенно снизить риск ранних послеоперационных осложнений эндоваскулярных вмешательств у пациентов со STEMI.

5. Согласно действующим рекомендациям ЕОК по реваскуляризации миокарда при NSTEMI наиболее предпочтительным препаратом (особенно в случае высокого риска кровотечений) является бивалирудин с классом рекомендаций 1A. При STEMI для медикаментозной поддержки ЧКВ могут быть использованы все три антикоагулянта, однако применение НФГ имеет класс рекомендаций IC, бивалирудина — IIaA, а НМГ (IIaB).

Литература

1. Stone GW, et al. Reduction in Cardiac Mortality With Bivalirudin in Patients With and Without Major Bleeding. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:15-20.
2. Coons JC, et al. Strategies to Reduce Bleeding Risk in Acute Coronary Syndromes and Percutaneous Coronary Intervention: New and Emerging Pharmacotherapeutic Considerations. *Pharmacotherapy* 2014; doi: 10.1002/phar.1447).
3. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. S. Windecker, et al. *European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014*.
4. 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. A. M. Lincoff, et al. *JAMA*. 2004; 292: 696-703.
5. Kastrati A, et al. Bivalirudin versus Unfractionated Heparin during Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2008; 359: 688-96.
6. Stone GW, et al. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUTY) trial. *Lancet* 2007; 369: 907-19.
7. Kastrati A, et al. Abciximab and Heparin versus Bivalirudin for Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2011. 10.1056/NEJMoa1109596 November 13, 2011. *NEJM.org*.
8. Stone GW, 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* 2009; 374: 1149-59.
9. Steg PG, et al. Bivalirudin Started during Emergency Transport for Primary PCI. DOI: 10.1056/NEJMoa1311096. October 30, 2013, at *NEJM.org*.
10. Clemmensen P. Predictors associated with acute stent thrombosis after primary PCI: Insights from the Euromax trial. Presented at the American College of Cardiology (ACC) i2 annual scientific Session; March 29, 2014; Washington, DC.
11. Dangas GD, et al. Predictors of Stent Thrombosis After Primary PCI and Risk for 30-Day Mortality: Analysis from the pooled patient-level data from the HORIZONS-AMI and EUROMAX trials. TCT 2014. Featured Clinical Research; JACC 2014.
12. Shahzad A, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 Nov 22; 384(9957): 1849-58.
13. Parodi G, et al. Morphine Is Associated With a Delayed Activity of Oral Antiplatelet Agents in Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015; 8:e001593. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.
14. Hobl EL, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 25; 63(7): 630-5.

Ангиокс®
Бивалирудин

СПАСАЕТ ЖИЗНИ^{1,2}



ПРЯМОЙ СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ТРОМБИНА

ИНЪЕКЦИОННЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ, ПРИМЕНЯЕМЫЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ
ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ И ЧРЕСКОЖНОМ КОРОНАРНОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ

1. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliardi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2008;358:2218–2230.

2. Mahan 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(3):149–159.



THE MEDICINES COMPANY®

raiPharm

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников. Владелец регистрационного удостоверения: Медисина Компани ЮК Лтд., Соединенное Королевство 115 1 Милтон Парк, Оксфордшир OX14 4SA, Соединенное Королевство. Организация, уполномоченная принимать претензии на территории Российской Федерации: ООО «Райфарм», 127006 Москва, ул. Малая Дмитровка, д. 4, офис 8. Тел.: (495) 937 56 08, факс: (495) 937 56 14. За дополнительной информацией обращаться: angiok@raiparm.com. Перед использованием необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата. Регистрационный номер: ЛСР-008510/10.

АХ/ВУ/102011/03