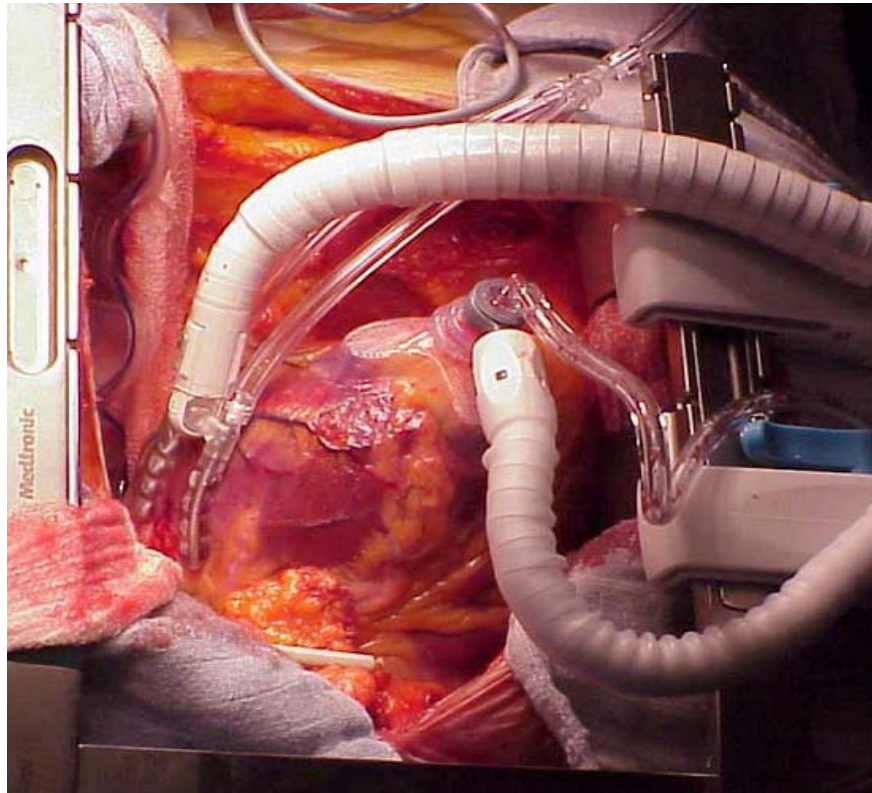


Бивалирудин: Альтернатива гепарину в кардиохирургии?



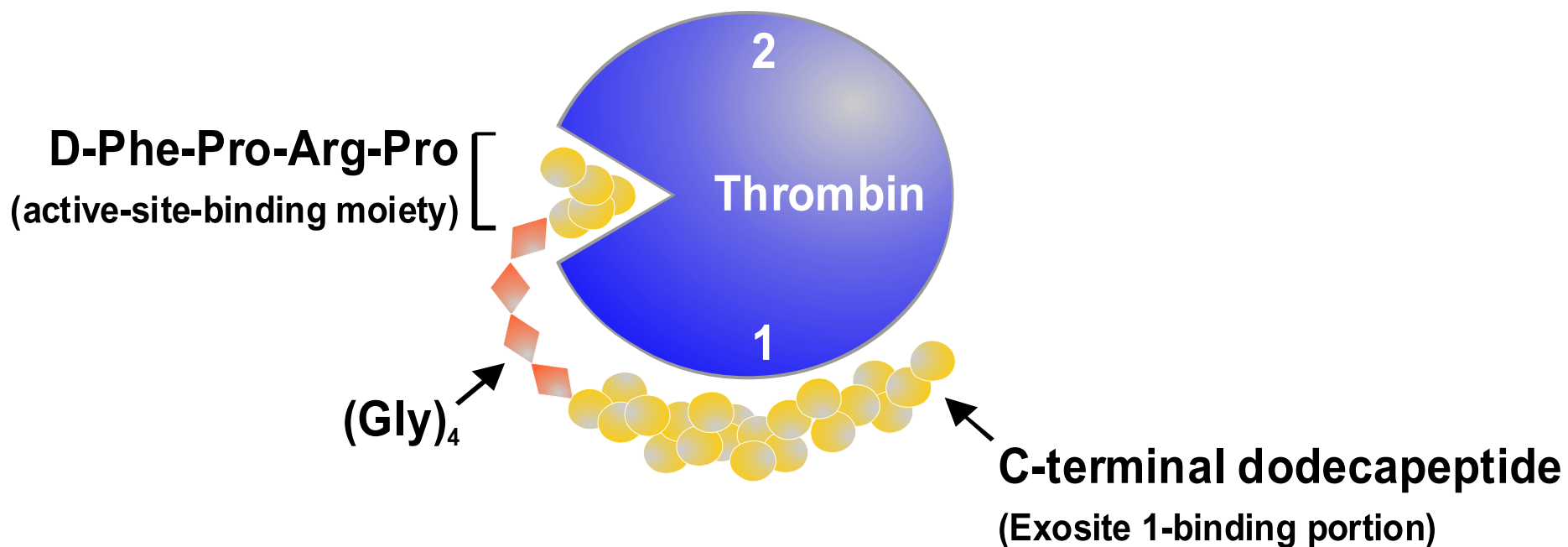
**Прив. Доцент Андреас Костер
Зам. д-ра отделения анестезиологии
Deutsches Herzzentrum Berlin**

Бивалирудин

- Синтетический полипептид из 20 аминокислот
- Прямой бивалентный реверсивный ингибитор тромбина
- Период полураспада 25 – 30 мин
- Антидота нет
- Контроль за эффектом с помощью ЕСТ, АСТ

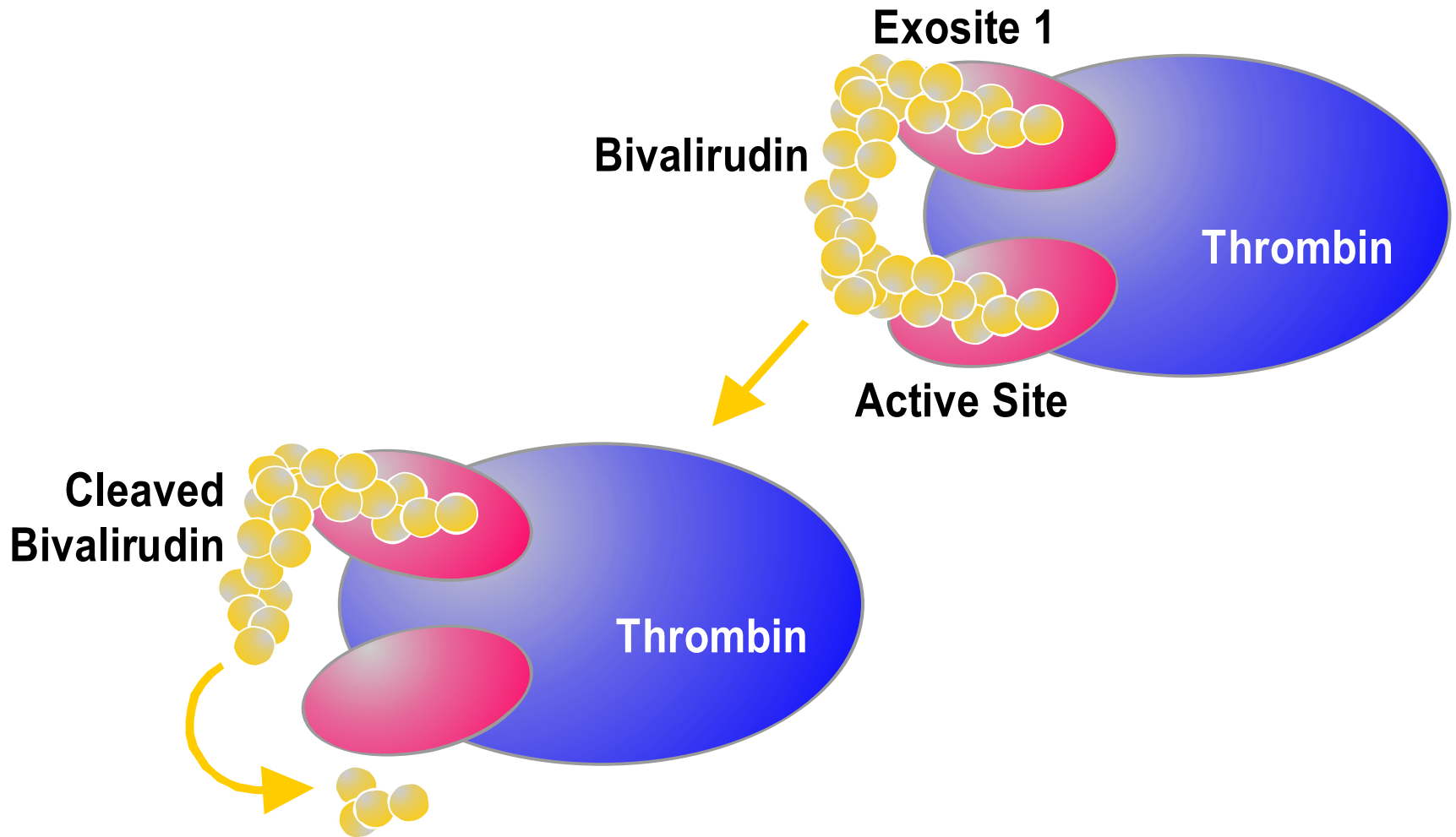
Бивалирудин:

Прямой бивалентный реверсивный ингибитор тромбина



Бивалирудин:

Прямой бивалентный реверсивный ингибитор тромбина



Бивалирудин: Безопасность

- **Элиминация:** не зависит от функции органов
(80% разрушение тромбином, только 20% выводятся почками)
- **Уменьшение концентрации на 50% за 25 min**

Бивалирудин при ангиопластике

REPLACE II

2001 – 2002: 6.002 больных

ACUITY

2003 – 2005: 13.819 больных

Бивалирудин при ангиопластике

REPLACE II

Bivalirudin with provisional GP IIb/IIIa blockade is statistically not inferior to heparin plus planned GP IIb/IIIa blockade during contemporary PCI with regard to suppression of acute ischemic endpoints and is associated with less bleeding.

Lincof MA et al. JAMA. 2003

Long-term clinical outcome with bivalirudin and provisional GP IIb/IIIa blockade is comparable with that of heparin plus planned GP IIb/IIIa inhibition during contemporary PCI.

Lincof MA et al. JAMA. 2004

Бивалирудин при ангиопластике

Объём рынка в США = 40%

Бивалирудин в кардиохирургии

Операции без АИКа

- **NZ** 100 больных
- **EVOLUTION OFF** 100 больных
- **CHOOSE Off (HIT)** 50 больных

Операции с АИКом

- **Pilot Studies** 30 больных
- **EVOLUTION ON** 100 больных
- **CHOOSE On (HIT)** 50 больных

Бивалирудин: протокол без АИКа

Доза как при ангиопластике:

**0.75 mg/kg начальная доза
+ 1.75 mg/kg/h постоянная инфузия во время
операции**

Бивалирудин без АИКа: “NZ Pilot Study”

Один центр: 100 больных рандомизированных для бивалирудина или гепарина

- **Одинаковая безопасность в отношении кровотечения (790 мл vs. 805 мл) и переливания крови (24% vs. 18%)**
- **Лучшая эффективность: лучшая проходимость шунтов в группе бивалирудина**

Merry A. et al. Ann Thorac Surg. 2004

Бивалирудин без АИКа: “EVOLUTION OFF”

Мультицентровое исследование: 150 больных рандомизированных 2:1 между бивалирудином или гепарином

- Одинаковая безопасность в отношении кровотечения (717 мл vs. 783 мл) и переливания крови (45 % vs. 59 %)
- Одинаковая эффективность в отношении успеха операции (смертность, инфаркт, реваскуляризация, инсульт - 96% vs. 95%)

Smedira N. et al. J Thorac Cardiovas Surg. 2005

Бивалирудин без АИКа : “CHOOSE OFF” Trial

Мультицентровое исследование : 50 больных с HIT II

- Кровотечение: **936 мл ± 525 мл / 24 ч**
- Переливания крови: **53%**
- Успех операции: **94%**

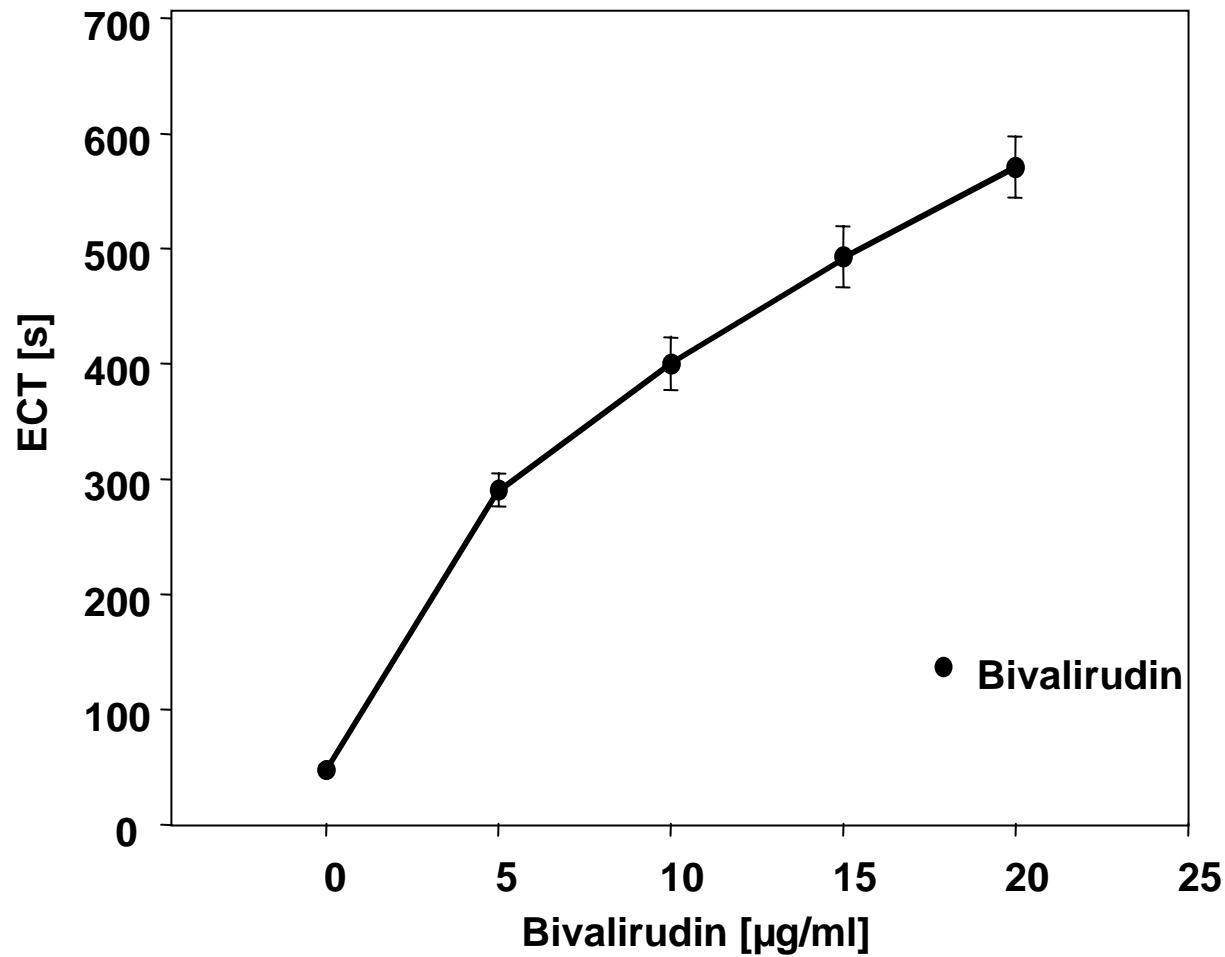
Бивалирудин без АИКа: “Palmer Experience”

Опыт одного центра у 243 больных

- | | |
|-------------------------|------|
| – Смерть | 0.4% |
| – Переливание крови | 44% |
| – Повторная торакотомия | 1.2% |

Palmer G. et al. submitted

Эффект бивалирудина на ЕСТ



Бивалирудин: экстракорпоральная элиминация при помощи ультрафильтрации

Model	Characteristic	Material	Pore Size [Dalton]	Bivalirudin after filtration [$\mu\text{g/ml}$]	Bivalirudin before filtration [$\mu\text{g/ml}$]	Elimination [%]
Fresenius Ultraflux AV 600S	Hemofilter	Polysulfon	30,000	6.3 ± 0.9	11.5 ± 1.7	45 ± 3.7
Hospal Arylane H4	Hemofilter	Polysulfonglycerin	45,000	5.9 ± 0.7	12.9 ± 1.4	54 ± 3.8
Minitch Hemocor HPH 700	Hemofilter	Polyarylesulfon	65,000	3.8 ± 0.7	11.8 ± 1.5	65 ± 4.1
ASAHI APS	Hemofilter	Polysulfon	55,000	5.7 ± 0.9	12.2 ± 2.1	57 ± 3.1
ASAHI Plasma-flow OP	Plasma-Separator	Polycarbonate	200,000	3.9 ± 0.7	12.7 ± 2.1	69 ± 5.2

Koster A. et al. AnesthAnalg. 2002

Бивалирудин до и после АИКа

- Первая доза 1.0 (1.5) мг/кг
- Постоянная инфузия 2.5 мг/кг/ч, окончание за 15 мин до остановки АИК
- 50 мг в АИК

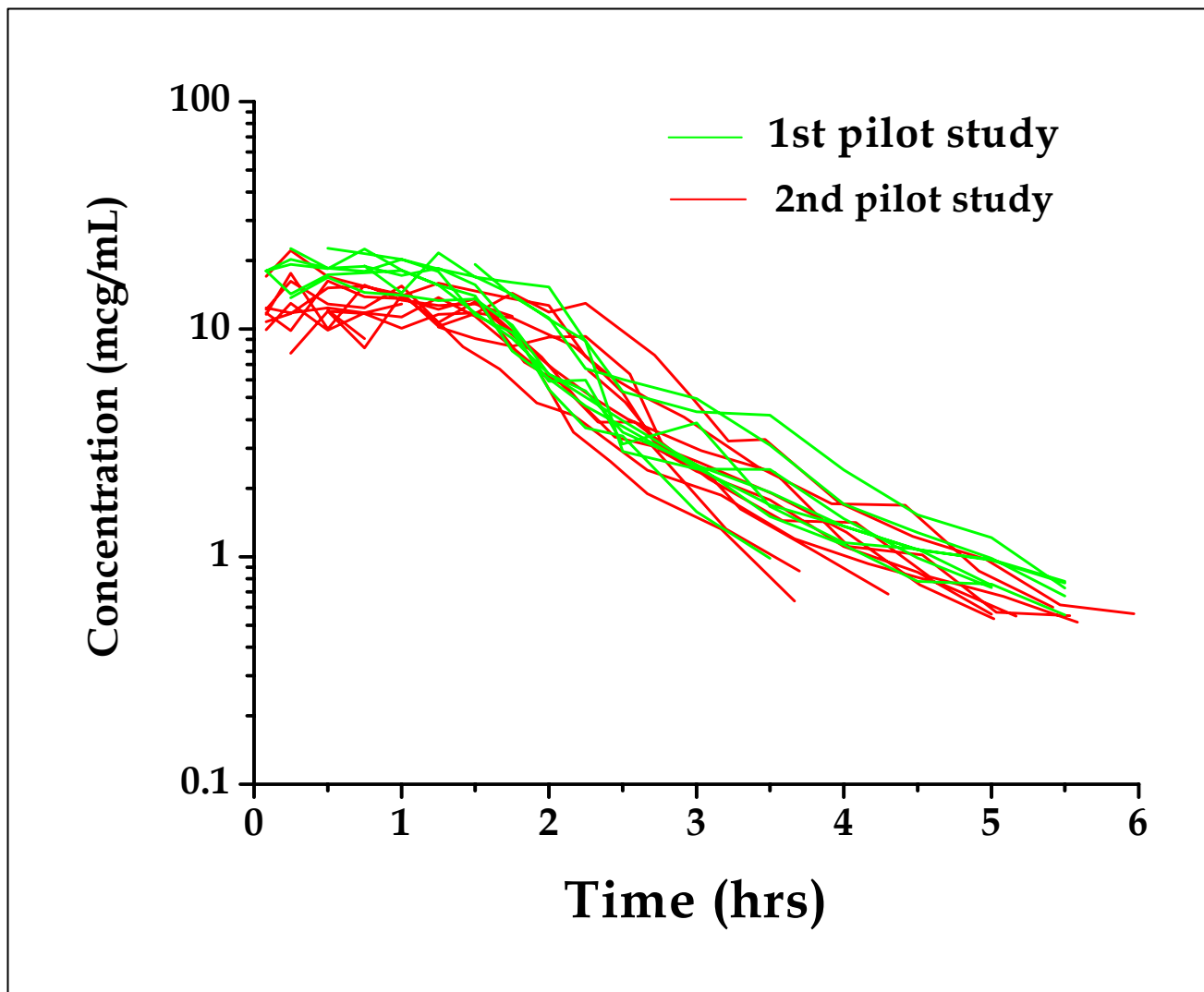
- После АИКа соединение аортальной и венозной линий
- 50 мг в АИК + инфузия 50 мг/ч.
После этого кровь из АИК пропускается через cell-saver

Бивалирудин в кардиохирургии

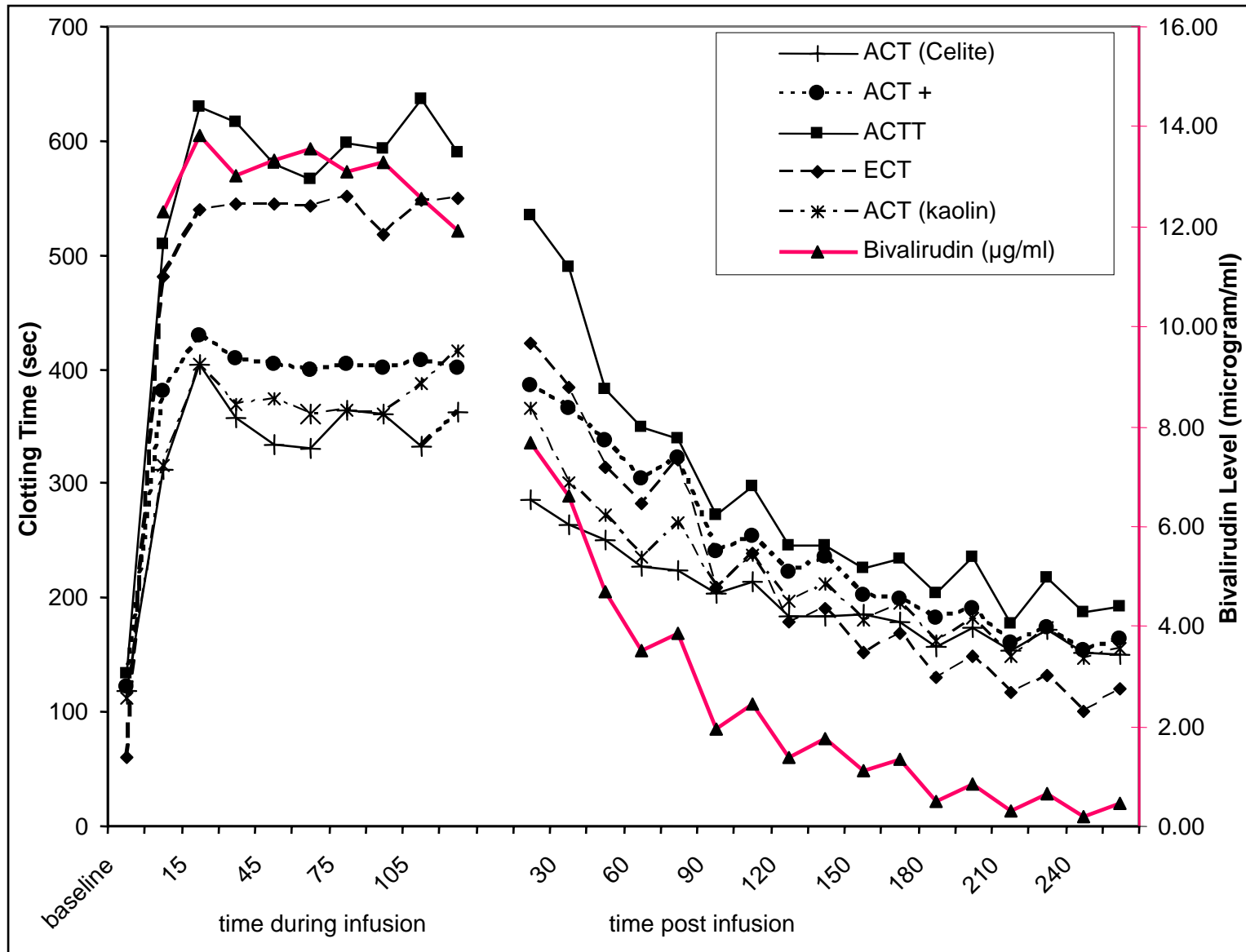
Адаптация перфузии в соответствии с уникальной фармакологией!

- Не допускать застоя в АИКе или в шунте:
 - Использование закрытых систем
 - Отказ от отсоса и резервуара кардиотомии
 - Использование обходных линий

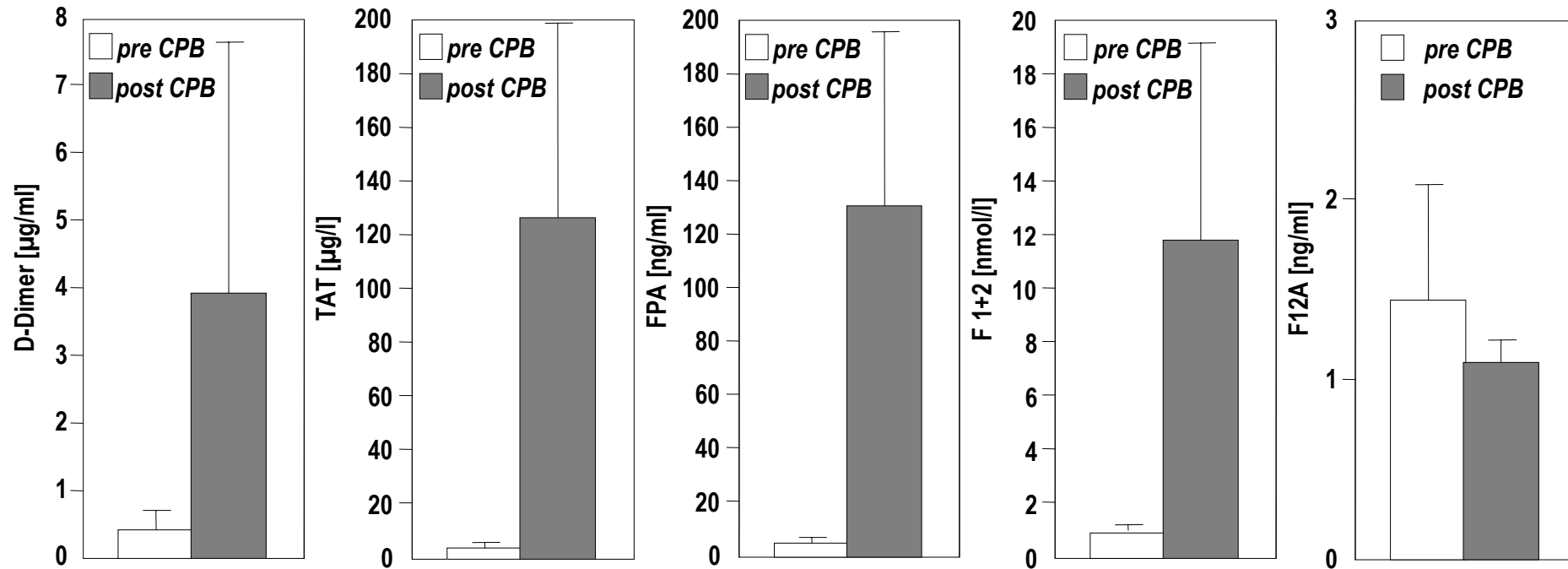
Концентрация бивалирудина во время АИКа



Бивалируин и АИК: тесты на свёртываемость

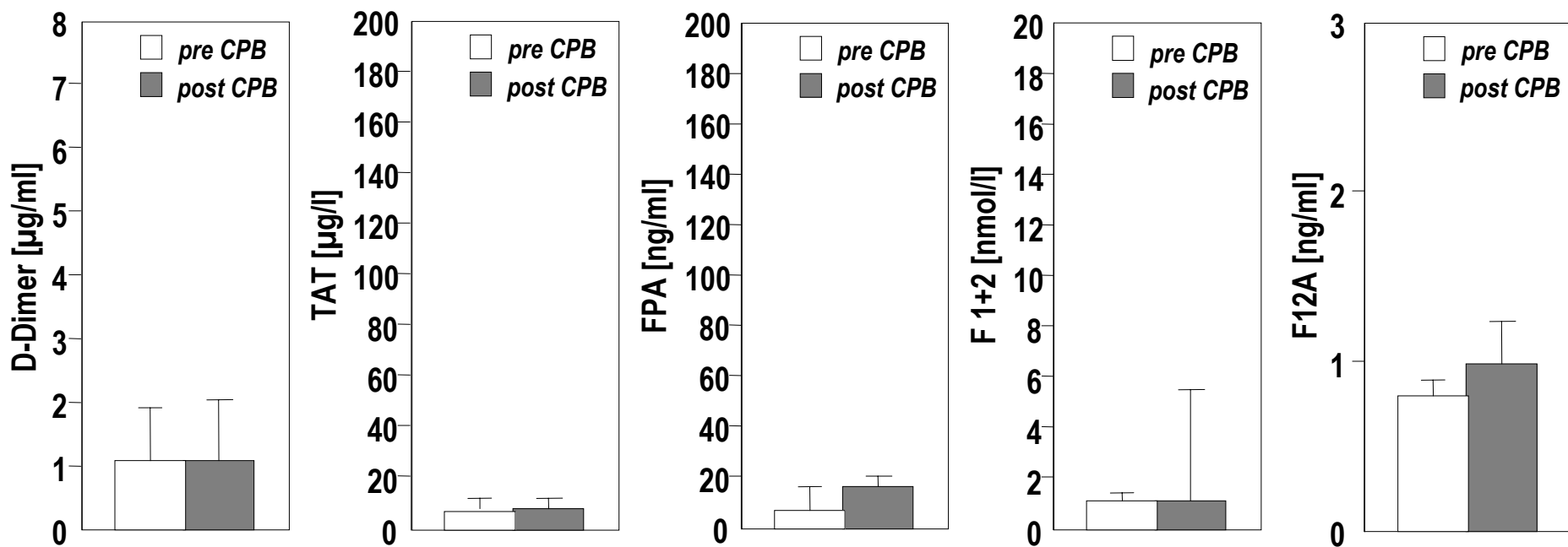


Бивалируин и АИК: Активация гемостаза при использовании кардиотомического отсоса



Koster A. et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005

Бивалируин и АИК: Активация гемостаза при отказе от кардиотомического отсоса



Koster A. et al. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005

Бивалирудин во время АИК: пилотное исследование

Два центра: 30 больных с АКШ

- Предсказуемая концентрация
- Приемлемый уровень безопасности: средняя кровопотеря за 24 часа 750 ± 580 мл, 46% больных без переливания крови
- Вывод: при операциях с АИКом возможно использование бивалирудина

Koster A. et al. Am J Cardiol. 2004

Koster A. et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005

Бивалирудин с АИКом: “EVOLUTION ON”

**Мультицентровое исследование:
150 больных рандомизированных 2:1 между
бивалирудином или гепарином**

- Одинаковая безопасность в отношении кровотечения (765 мл vs. 645 мл) и переливания крови (58 % vs. 59 %)**
- Одинаковая эффективность в отношении успеха операции (смертность, инфаркт, реваскуляризация, инсульт - 96% vs. 95%)**
- Закрытие грудной клетки через 71 ± 40 мин vs. 57 ± 29 мин**

Smedira N. et al. J Thorac Cardiovas Surg. 2005

Бивалирудин с АИКом : “CHOOSE ON”

Мультицентровое исследование: 150 больных с НIT II

- Кровопотеря: **997 мл ± 595 мл / 24 ч**
- Переливание крови: **84%**
- Успех операции: **100%**

Koster A. et al. Ann Thorac Surg. in press

Бивалирудин в кардиохирургии: “Опыт DHZB”

Операции “ОРСАВ”

	Кол-во б-ных	24 ч кровопотеря [мл]	Переливание крови [%]
EV OFF	8	медиана 840	12
CHOOSE OFF	18	медиана 800	38
Вместе	26	средняя 825 ± 425	30

Бивалирудин в кардиохирургии: “Опыт DHZB”

Операции “On-Pump”

	Кол-во б-ных	24 ч кровопотеря [мл]	Переливание крови [%]
Без HIT II	85	медиана 625	48
CHOOSE ON	13	медиана 550	87
Вместе	98	средняя 748 ± 450	57

Бивалирудин в кардиохирургии

Выводы

- Бивалирудин позволяет проводить успешную и безопасную антикоагуляцию при различных операциях.
- Бивалирудин должен использоваться в первую очередь у больных с НТ II во время операций на сердце.
- Бивалирудин должен использоваться при АКШ без АИКа
- При АКШ с АИКом использование бивалирудина возможно, но сопряжено с изменениями в перфузионной технике.