



סיכום קווי העמדה לסוכרת, טרום סוכרת

ומחלה קרדיווסקולרית -

האיגוד האירופאי לקרדיולוגיה 2019

סיכום ועריכה: פרופ' אלון אייזן

דבר העורך

סוכרת היא מחלה כרונית מורכבת הדורשת מעקב וטיפול מתמשכים, תוך גישה רב-מערכתית לאיזון סוכר מיטבי ולהפחתת גורמי הסיכון הטרשתיים וזאת על מנת להפחית תחלואה ותמותה עתידיים. בשנים האחרונות קיימת מהפכה בתחום הטיפול התרופתי לסוכרת, עם עדויות מחקריות נרחבות לתרופות שונות אשר הדגימו יעילות קרדיווסקולרית משמעותית.

מסמך זה הינו תרגום של עיקרי קווי העמדה לסוכרת, טרום סוכרת ומחלה קרדיווסקולרית אשר פורסמו על ידי האיגוד האירופאי לקרדיולוגיה באוגוסט 2019. המסמך עוסק בעיקר באבחנה ובטיפול של חולי סוכרת עם מחלות לב נלוות, כגון מחלת לב כלילית, אי ספיקת לב ועוד. תרגום זה נועד להגביר את המודעות בקרב הצוותים הרפואיים בארץ ולהנגיש את ההנחיות בצורה פשוטה ועניינית.

מומלץ להתחשב בהנחיות אלה בעת הפעלת שיקולים קליניים וכן בקביעה וביישום של אסטרטגיות רפואיות מניעתיות, אבחנתיות או טיפוליות, אך ההנחיות אינן תחליף לשיקול דעת קליני של הצוות הרפואי.

לקווי ההנחייה המלאים של האיגוד הקרדיולוגי האירופאי, כמו גם לרשימת המבואות (רפרנסים), יש לעיין במאמר המקורי:

2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).

European Heart Journal, Volume 41, Issue 2, 7 January 2020, Pages 255-323;

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>

תוכן העניינים

4	1. מבוא
5	2. מה חדש בקווי ההנחייה של 2019?
6	3. אבחון סוכרת וטרומ סוכרת
7-8	4. הערכת הסיכון הקרדיווסקולרי בחולי סוכרת וטרומ-סוכרת
9-14	5. מניעת מחלה קרדיווסקולרית בחולי סוכרת וטרומ-סוכרת
15-24	6. טיפול במחלת לב כלילית (Coronary Artery Disease)
25-28	7. אי ספיקת לב וסוכרת
29-31	8. הפרעות קצב: פרפור פרוזדורים, הפרעות קצב חדריות ומוות לבבי פתאומי
32-35	9. מחלה אאורטלית ומחלת עורקים פריפרית
36-37	10. מחלת כליות כרונית וסוכרת

ההאירעות של מחלת הסוכרת ממשיכה לעלות משנה לשנה, כאשר ההערכה היא כי כ- 60 מיליון מבוגרים באירופה סבלו מסוכרת סוג 2 בשנת 2017, מחציתם אף בלתי מאובחנים. התחזית היא כי מעל 600 מיליון בני אדם יפתחו סוכרת מסוג 2 ברחבי העולם עד 2045, עם מספר דומה של אנשים שיפתחו טרום-סוכרת. השפעותיה של מחלת הסוכרת על התחלואה הקרדיווסקולרית של החולה וצאצאיו מובילות לאתגרים משמעותיים עבור מערכת הבריאות.

מסמך זה הינו סיכום של קווי הנחיות של האיגוד האירופאי לקרדיולוגיה (ESC) בשיתוף עם האיגוד האירופאי לחקר הסוכרת (EASD) שמטרתו לספק הנחיות לטיפול במחלות קרדיווסקולריות (CVD) ולמניעתן במטופלים הסובלים מסוכרת ובמטופלים המצויים בסיכון לפתח סוכרת. ההנחיות האחרונות בנושא זה אמנם פורסמו בשנת 2013 אך מאז אנו עדים לפרסומם של מחקרים חסרי תקדים בנושא הבטיחות והיעילות הקרדיווסקולרית של טיפולים בסוכרת מסוג 2.

הנחיות אלו מתמקדות בנושאי מניעה וטיפול בהשפעות הסוכרת על המערכת הקרדיווסקולרית. מטרת קווי הנחיה היתה בעיקר להתמקד ביישום המידע החדש שפורסם במהלך השנים האחרונות.

2. מה חדש בקווי ההנחיה של 2019 לעומת 2013?

2019	2013
יעדי לחץ דם (ל"ד)	
<p>מומלץ לקבע יעדי ל"ד המותאמים אישית. ל"ד סיסטולי: עד 130 ממ"מ"כ ואם נסבל היטב, >130 ממ"מ"כ, אך לא >120 ממ"מ"כ. באנשים מבוגרים יותר (גיל < 65 שנים), יעד ל"ד סיסטולי הוא בטווח של 130-139 ממ"מ"כ. ל"ד דיאסטולי: >80 ממ"מ"כ אך לא >70 ממ"מ"כ.</p>	<p>יעד ל"ד >140/85 ממ"מ"כ לכולם</p>
יעדי שומני הדם	
<p>בחולי סוכרת מסוג 2 עם סיכון קרדיווסקולרי בינוני, מומלץ יעד LDL-C של >100 מ"ג/ד"ל. בחולי סוכרת מסוג 2 עם סיכון קרדיווסקולרי גבוה, מומלץ יעד LDL-C של >70 מ"ג/ד"ל. בחולי סוכרת מסוג 2 עם סיכון קרדיווסקולרי גבוה מאוד, מומלץ יעד LDL-C של >55 מ"ג/ד"ל.</p>	<p>בחולי סוכרת בעלי סיכון קרדיווסקולרי גבוה, מומלץ יעד LDL-C של >100 מ"ג/ד"ל. בחולי סוכרת בסיכון קרדיווסקולרי גבוה מאוד, מומלץ יעד LDL-C של >70 מ"ג/ד"ל.</p>
טיפול נוגד טסיות	
<p>ניתן לשקול אספירין (75-100 מ"ג ליום) למניעה ראשונית בחולי סוכרת בסיכון גבוה/גבוה מאוד בהיעדר התוויות נגד.</p>	<p>אספירין למניעה ראשונית אינו מומלץ בחולי סוכרת בסיכון נמוך למחלה קרדיווסקולרית.</p>
<p>אספירין למניעה ראשונית אינו מומלץ בחולי סוכרת בעלי סיכון קרדיווסקולרי בינוני.</p>	
טיפול להפחתת גלוקוז	
<p>יש לשקול מטפורמין בחולים עם סוכרת מסוג 2 ועודף משקל בסיכון בינוני למחלה קרדיווסקולרית.</p>	<p>יש לשקול מטפורמין כטיפול קו ראשון בחולי סוכרת.</p>
רה-וסקולריזציה	
<p>אותן טכניקות מומלצות בחולים עם או ללא סוכרת (ראה הנחיות 2018 ESC/EACTS לרה-וסקולריזציה מיוקרדיאלית).</p>	<p>DES ולא BMS מומלץ בחולי סוכרת.</p>
<p>מחלת לב כלילית חד או דו-כלית, ללא LAD פרוקסימלי</p>	<p>PCI עשוי להישקל כאלטרנטיבה ל-CABG בחולי סוכרת ומחלת לב כלילית פחות מורכבת (SYNTAX score ≤ 22).</p>
<p>CABG</p>	
<p>מחלת לב כלילית חד או דו-כלית, LAD פרוקסימלי</p>	
<p>CABG</p>	
<p>מחלת לב כלילית תלת-כלית, מורכבות נמוכה</p>	
<p>CABG</p>	
<p>מחלת לב כלילית ב-LM, מורכבות נמוכה</p>	
<p>CABG</p>	
<p>מחלת לב כלילית תלת-כלית, מורכבות בינונית או גבוהה</p>	
<p>CABG</p>	
<p>מחלת לב כלילית ב-LM, מורכבות בינונית</p>	<p>CABG מומלץ בחולי סוכרת עם מחלת לב כלילית מורכבת (SYNTAX score > 22).</p>
<p>CABG</p>	
<p>מורכבות גבוהה</p>	
<p>CABG</p>	
טיפול בהפרעות קצב	
נוגד קרישה פומי בפרפור פרזודורים (פרוקסימלי או פרסיטנטי)	
<p>מומלץ לתת עדיפות ל- NOACs (כגון, דביגטרן, ריברוקסבאן, אפיקסבאן או אדוקסבאן).</p>	<p>מומלץ VKAs או NOAC (כגון דביגטרן, ריברוקסבאן או אפיקסבאן).</p>

III	IIb	IIa	Ia
-----	-----	-----	----

BMS = bare-metal stent; CABG = coronary artery bypass graft; CAD = coronary artery disease; DES = drug-eluting stent; LAD = left anterior descending coronary artery; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; PCI = percutaneous coronary intervention; SYNTAX = Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery; VKA = vitamin K antagonist.

3. אבחון סוכרת וטרומ-סוכרת

מסרים עיקריים:

- בירור סוכרת חייב לכלול מדידת רמת גלוקוז בפלסמה בצום (FPG) או רמת המוגלובין A1c (HbA1c)
- בדיקת העמסת סוכר (סבילות לגלוקוז- OGTT) היא הכרחית לאבחון הפרעת סבילות לגלוקוז (IGT).
- חולים עם מחלה קרדיווסקולרית מוכחת חייבים לעבור בדיקת HbA1c ו/או FPG. ניתן לבצע OGTT אם התוצאות של FPG ו- HbA1c אינן אבחנתיות.
- IFG ו- IGT, המכונים טרומ-סוכרת, משקפים את המהלך הטבעי מנורמוגליקמיה (רמות גלוקוז בטווח התקין) לסוכרת סוג 2.
- מרבית המטופלים יכולים לעבור הערכת סוכרת לפי HbA1c בכל שעה במהלך היום. עם זאת, יש לשקול מגבלות מסוימות הכרוכות ב- HbA1c, כגון שיבוש כתוצאה מווריאנטים של המוגלובין, אנמיה וזמינות הבדיקה.

טבלה 1: קריטריונים אבחנתיים לסוכרת וטרומ סוכרת

ADA 2019	WHO 2006-2011	סוכרת
מומלץ 6.5% ≤	ניתן לעשות שימוש 6.5% ≤	HbA1c
מומלץ 126 ≤ מ"ג/ד"ל	מומלץ 126 ≤ מ"ג/ד"ל	FPG
או 200 ≤ מ"ג/ד"ל	או 200 ≤ מ"ג/ד"ל	2hPG
תסמינים ו- 200 ≤ מ"ג/ד"ל	תסמינים ו- 200 ≤ מ"ג/ד"ל	RPG
IGT		
126 > מ"ג/ד"ל	126 > מ"ג/ד"ל	FPG
140-199 ≤ מ"ג/ד"ל	140-200 ≤ מ"ג/ד"ל	2hPG
IFG		
100-125 מ"ג/ד"ל	110-125 מ"ג/ד"ל	FPG
140 > מ"ג/ד"ל	140 > מ"ג/ד"ל	2hPG

2hPG = 2 h plasma glucose; ADA = American Diabetes Association; FPG = fasting plasma glucose; IFG = impaired fasting glycaemia; IGT = impaired glucose tolerance; HbA1c = haemoglobin A1c; RPG = random plasma glucose; WHO = World Health Organization.

4. הערכת הסיכון הקרדיווסקולרי בחולי סוכרת וטרומ-סוכרת

מסרים עיקריים:

- יש לבצע בדיקת מיקרואלבומינוריה שגרתית על מנת לזהות חולים בסיכון להתפתחות הפרעה בתפקוד הכלייתי ו/או מחלה קרדיווסקולרית.
- בדיקת אלקטרוקרדיוגרם (אק"ג) במנוחה מותווית לחולי סוכרת ויתר לחץ דם, או אם קיים חשד למחלה קרדיווסקולרית.
- ניתן לשקול בדיקות אחרות כגון אקוקרדיוגרפיה, דירוג רמת הסיכון בעורקים הכליליים, CAC (coronary artery calcium) ו-ABI (ankle-brachial index), להערכה של מחלת לב מבנית או לריבוד הסיכון במטופלים בסיכון בינוני או גבוה למחלה קרדיווסקולרית.
- הערכה שגרתית של סמנים ביולוגיים חדשים (כגון hsCRP, פיברינוגן, NT-proBNP או טרופונין רגיש) אינה מומלצת לריבוד הסיכון הקרדיווסקולרי.

קבוצות הסיכון:

כמפורט בהנחיות למניעת מחלות לב של האיגוד האירופאי לקרדיולוגיה משנת 2016, חולי סוכרת עם מחלת קרדיווסקולרית או חולי סוכרת עם פגיעה באיברי מטרה (כגון פרוטאינוריה או eGFR נמוך מ-30 מל/דקה/1.73מ²), מצויים בסיכון גבוה מאד (סיכון למוות קרדיווסקולרי במהלך 10 שנים מעל 10%). חולי סוכרת עם 3 או יותר גורמי סיכון עיקריים, או עם משך סוכרת <20 שנה, אף הם מצויים בסיכון גבוה מאד. יתרה מכך, גם חולי סוכרת סוג 1 בגיל 40 שנים עם הופעה מוקדמת של הסוכרת (דהיינו, בגיל 10-1 שנים) ובפרט נשים, הינם בעלי סיכון קרדיווסקולרי גבוה מאד. מרבית חולי הסוכרת האחרים מצויים בסיכון גבוה (סיכון למוות קרדיווסקולרי במהלך 10 שנים של 5-10%), למעט חולים צעירים (>35 שנים) עם משך קצר של סוכרת מסוג 1 (>10 שנים) וחולי סוכרת סוג 2 בני >50 שנים עם משך סוכרת >10 שנים וללא גורמי סיכון עיקריים, המצויים בסיכון בינוני. סיווג רמות הסיכון השונות מוצג בטבלה 2.

טבלה 2: קטגוריות סיכון קרדיווסקולרי בחולי סוכרת

חולי סוכרת ו-CVD מוכחת או חולי סוכרת עם פגיעה באיברי מטרה * או חולי סוכרת ושלושה גורמי סיכון עיקריים נוספים ² או הופעה מוקדמת של T1DM למשך זמן רב (<20 שנה).	סיכון גבוה מאד
חולי סוכרת במשך ≤ 10 שנים ללא פגיעה באיברי מטרה בתוספת גורם סיכון נוסף כלשהו.	סיכון גבוה
חולים צעירים (T1DM שגילם >35 שנים או T2DM שגילם >50 שנים) עם סוכרת במשך >10 שנים, ללא גורמי סיכון אחרים.	סיכון בינוני

* פרוטאינוריה, פגיעה כליתית המוגדרת כ- eGFR נמוך מ-30 מל/דקה/1.73מ², היפרטרופיה של חדר שמאל או רטינופתיה.

² גיל, יתר לחץ דם, דיסליפידמיה, עישון, השמנת יתר.

* חולי טרומ-סוכרת ללא מחלה קרדיווסקולרית אינם מצויים בהכרח בסיכון קרדיווסקולרי מוגבר והסיכון שלהם נקבע באופן המיושם עבור האוכלוסייה הכללית.

המלצות לשימוש בבדיקות מעבדה, אלקטרוקרדיוגרם ובדיקות הדמיה להערכת סיכון קרדיוסקולרי בחולים אתסמיניים עם סוכרת

רמה	קבוצה	המלצות
B	I	ישנה התוויה לבצע הערכת מיקרואלבומינוריה שגרתית על מנת לזהות חולים בסיכון להתפתחות הפרעה בתפקוד הכלייתי או הנמצאים בסיכון גבוה לחלות ב-CVD בעתיד.
C	I	ישנה התוויה לבצע אק"ג במנוחה בחולים עם אבחון של סוכרת עם יתר לחץ דם או חשד ל-CVD.
B	IIa	יש לשקול לבצע אולטרסאונד של עורקי הצוואר או של העורק הפמורלי לגילוי רובד טרשתי כחלק מריבוד הסיכון הקרדיוסקולרי.
B	IIb	ניתן לשקול דירוג CAC באמצעות CT כריבוד הסיכון הקרדיוסקולרי של חולים אתסמיניים עם סוכרת בסיכון בינוני.
B	IIb	ניתן לשקול CTCA או בדיקת דימות תפקודית (radionuclide myocardial perfusion imaging, stress cardiac magnetic resonance imaging, or exercise or pharmacological stress echocardiography) בחולים אתסמיניים עם סוכרת לצורך בדיקת סקר למחלה קרדיוסקולרית.
B	IIb	ניתן לשקול ביצוע ABI לצורך ריבוד סיכון קרדיוסקולרי.
B	IIb	ניתן לשקול זיהוי רובד טרשתי של עורקי הצוואר או בעורק הפמורלי באמצעות CT, MRI או כחלק מריבוד הסיכון בחולי סוכרת בעלי סיכון קרדיוסקולרי בינוני או גבוה.
A	III	לא מומלץ להשתמש בבדיקת intima-media thickness בעורקי הצוואר להערכת סיכון קרדיוסקולרי.
B	III	לא מומלץ להעריך באופן שגרת סמנים ביולוגיים בדם לצורך הערכת הסיכון הקרדיוסקולרי.
C	III	דירוגי סיכון שפותחו עבור כלל האוכלוסייה אינם מומלצים להערכת הסיכון הקרדיוסקולרי בחולי סוכרת.

ABI = ankle_brachial index; CAC = coronary artery calcium; CT = computed tomography; CTCA = computed tomography coronary angiography; CVD = cardiovascular disease; MRI= magnetic resonance imaging

5. מניעת מחלה קרדיווסקולרית בחולי סוכרת וטרומ-סוכרת

אורח חיים- כללי

- ההנחיות האירופאיות ממליצות על שינויים באורח החיים כאמצעי ראשון למניעת סוכרת ולטיפול בסוכרת.
- שינויים באורח החיים הם חיוניים למניעת סוכרת והסיבוכים הקרדיווסקולריים הכרוכים בה.
- מומלצת צריכת קלוריות מופחתת להפחתת משקל גוף עודף בחולי סוכרת.
- פעילות גופנית מתונה עד נמרצת במשך ≤ 150 דקות בשבוע מומלצת למניעת סוכרת ולאיוון סוכרת.
- שימור הירידה במשקל למשך 5 שנים כרוך בשיפור בערכי HbA1c וברמות השומנים בדם.
- ניתוח בריאטרי מוביל לירידה ארוכת טווח במשקל, מפחית סוכרת וגורמי סיכון טרשתיים אחרים.

תזונה

- דיאטה ים-תיכונית בתוספת שמן זית ו/או אגוזים מפחיתה את שכיחותם של אירועים קרדיווסקולריים משמעותיים.
- תפקידן של דיאטות דלות פחמימות בחולי סוכרת עדיין אינו מבוסס מבחינה מחקרית, כמו גם הכמות האידאלית של השומן בתזונה המומלץ בחולי סוכרת.
- תוספים הכוללים חומצות שומן n-3 לא הדגימו שיפור באיזון הגליקמי בחולי סוכרת ואין המלצה למתן הנ"ל למניעה ראשונית או שניונית. יחד עם זאת, מחקר ה-REDUCE IT עם Icosapent Ethyl בו נעשה שימוש במינון גבוה של חומצות שומן n-3 (4 גרם ליום) בחולים עם רמות טריגליצרידים מוגברות ומחלה קרדיווסקולרית או סוכרת מוכחת ולפחות גורם סיכון אחד נוסף למחלה קרדיווסקולרית, הדגים הפחתה מובהקת בממד התוצאה העיקרי של אירועים קרדיווסקולריים משמעותיים (MACE).
- חולי סוכרת צריכים לפעול לפי ההנחיות לאוכלוסייה הכללית לגבי צריכה מומלצת של שומן רווי, כולסטרול תזונתי ושומן טרנס. באופן כללי, יש להימנע משומני טרנס.
- התאמת צריכת חלבון יומית אינה מותווית עבור חולי סוכרת, אלא אם כן קיימת מחלת כליות שאז מומלצת ירידה בצריכת החלבון.
- ירקות, קטניות, פירות ודגנים מלאים צריכים להיות חלק מהתזונה.
- אין לעודד צריכת אלכוהול מתונה כאמצעי הגנה מפני מחלה קרדיווסקולרית.
- המלצות לגבי צריכת קפה ותה אינן חד משמעיות אך נראה כי צריכת קפה ותה מפחיתה את הסיכון לתחלואה קרדיווסקולרית ולהתפתחות סוכרת.
- הוספת ויטמינים או מיקרונוטריאנטים להפחתת הסיכון לסוכרת או למחלה קרדיווסקולרית בחולי סוכרת אינה מומלצת.

פעילות גופנית

פעילות גופנית דוחה את הפיכת טרום-סוכרת לסוכרת, משפרת את האיזון הגליקמי ומפחיתה סיבוכי מחלה קרדיווסקולרית. אימון אירובי ואימון התנגדות משפרים את פעולת האינסולין, איזון גליקמי, רמות שומנים בדם ולחץ הדם. חולי טרום-סוכרת וסוכרת צריכים לבצע שני אימוני התנגדות לשבוע. נשים חולות סוכרת הרות צריכות לעסוק בפעילות גופנית מתונה סדירה. עידוד להגברת הפעילות הגופנית בכל רמה מניב תועלת; גם תוספת של 1000 צעדי הליכה ביום עשויה להועיל ועשויה להוות נקודת התחלה טובה עבור מטופלים רבים.

עישון

עישון מגביר את הסיכון לסוכרת, לתחלואה קרדיווסקולרית ולמוות בטרם עת ויש להימנע ממנו, לרבות עישון פסיבי. אם המלצה, עידוד ומוטיבציה אינם מספיקים, יש לשקול טיפולים תרופתיים בשלב מוקדם, לרבות טיפול בניקוטין חלופי, ולאחר מכן בפרופיון או ורניקלין. סיגריות אלקטרוניות מתפתחות ככלי עזר להפסקת עישון ברחבי העולם; עם זאת, טרם הושג קונצנזוס לגבי יעילותן ובטיחותן.

המלצות לשינויים באורח החיים לחולי סוכרת וטרם סוכרת

רמה	קבוצה	המלצות
A	I	הפסקת עישון מונחית מומלצת לכל חולי סוכרת וטרם סוכרת.
A	I	מומלץ להתערב באורח החיים על מנת לעכב או למנוע את ההמרה מטרם-סוכרת לסוכרת.
A	I	מומלצת צריכת קלוריות מופחתת להפחתת משקל גוף עודף בקרב חולים הסובלים מטרם סוכרת וסוכרת. ^א
A	I	מומלץ על פעילות גופנית בדרגה בינונית עד נמרצת ובמיוחד שילוב של אימון אירובי והתנגדות למשך ≤ 150 דקות לשבוע, למניעה ושליטה של סוכרת, אלא אם ישנה התווית נגד. ^ב
B	IIa	יש לשקול דיאטה ים-תיכונית, העשירה בשומנים בלתי רוויים להפחתת אירועים קרדיווסקולריים.
B	III	הוספת ויטמינים או מיקרונוטריאנטים להפחתת הסיכון לסוכרת או לתחלואה קרדיווסקולרית בחולי סוכרת אינה מומלצת.

^א המטרה המקובלת לחולים הסובלים מהשמנת יתר עם סוכרת היא להוריד כ- 5% מהמשקל ההתחלתי.
^ב מומלץ להפחית את משך זמן הישיבה על ידי הפסקת משכי הזמן של הפעילויות בישיבה בפעילות גופנית בדרגה בינונית עד נמרצת לפרקי זמן של ≤ 10 דקות (שווה ערך לכ- 1000 צעדים).

גלוקוז

- איזון גלוקוז להשגת ערך HbA1c כמעט נורמלי ($> 7.0\%$) יפחית סיבוכים מיקרוסקולריים וככל הנראה גם מאקרוסקולריים בחולי סוכרת.
- איזון גלוקוז הדוק יותר המתחיל בשלב מוקדם במהלך מחלת הסוכרת (ערכי מטרה של HbA1c של 6.0-6.5%) באנשים צעירים יותר מוביל להפחתת אירועים קרדיווסקולריים.
- יש לשקול יעדים פחות מחמירים עבור חולים קשישים על בסיס התאמה אישית ועבור חולים עם מחלות נלוות חמורות או מחלה קרדיווסקולרית מתקדמת.
- יש להמנע ממצבים של היפוגליקמיה.
- ניטור עצמי סדיר של רמות גלוקוז בדם וניטור גלוקוז רציף הם כלים בעלי ערך רב לשיפור איזון גליקמי.

לחץ דם

- בחולי סוכרת קיימת שכיחות יתר של יתר לחץ דם (ל"ד).
- יעד ל"ד סיסטולי בחולי סוכרת הוא $130 \text{ מ"מ}^2 \text{ כ"ו} > 130 \text{ מ"מ}^2 \text{ כ"א}$ אם נסבל, אך לא מתחת ל-120 מ"מ"כ. באנשים מבוגרים יותר (גיל < 65 שנים), יעד ל"ד סיסטולי הוא בטווח של 130-139 מ"מ"כ.
- יעד ל"ד דיאסטולי בחולי סוכרת הוא $> 80 \text{ מ"מ}^2 \text{ כ"א}$, אך לא פחות מ-70 מ"מ"כ.
- איזון ל"ד אופטימלי מפחית את הסיכון לסיבוכים מיקרוסקולריים ומאקרוסקולריים.
- יש הכרח לתת הנחיות לשינויים באורח החיים (דיאטה, פעילות גופנית) עבור חולי סוכרת עם יתר ל"ד.
- הראיות תומכות באופן משמעותי בהכללת מעכב ACE (angiotensin converting enzyme) או חוסם הקולטן לאנגיוטנסין (angiotensin receptor blocker, ARB) (ACE-I inhibitor) במטופלים שאינם סובלים ACE-I.
- איזון ל"ד דורש לעתים תכופות טיפול בתרופות מרובות הכוללות חוסם המערכת הריני-אנגיוטנסין-אלדוסטרון (RAAS), וחוסם תעלות סידן או משתן. טיפול משולב של 2 תרופות מומלץ כקו ראשון בטיפול.
- השילוב של ACEI ו-ARB אינו מומלץ.
- בטרומ-סוכרת, הסיכון להופעת סוכרת חדשה הוא נמוך יותר בעת טיפול בחוסמי RAAS מאשר בעת טיפול בחוסמי בטא או במשתנים.
- המשלב חוסם בטא/ משתן מעודד את ההתפתחות של סוכרת ויש להימנע ממנו בטרומ-סוכרת, אלא אם כן הוא נדרש מסיבות אחרות.
- יש לעודד חולי סוכרת המקבלים טיפולים משולבים נגד יתר ל"ד לבצע ניטור ל"ד עצמי.
- תרופות לסוכרת מסוג GLP1-RAs וכן מעכבי SGLT2 הן בעלות ערך מטיב לירידה בל"ד.

המלצות לטיפול ביתר לחץ דם בחולי סוכרת וטרומ סוכרת

רמה	קבוצה	המלצות
יעדי טיפול		
A	I	טיפול תרופתי נגד יתר ל"ד מומלץ לאנשים עם סוכרת כאשר ל"ד במשרד הוא < 140/90 מ"מ"כ.
A	I	מומלץ לטפל בחולים עם יתר ל"ד וסוכרת באופן פרטני. יעד ל"ד הסיסטולי הוא 130 מ"מ"כ ו > 130 מ"מ"כ אם נסבל, אך לא > 120 מ"מ"כ. באנשים מבוגרים יותר (גיל < 65 שנים), יעד ל"ד סיסטולי הוא בטווח של 130-139 מ"מ"כ.
C	I	יעד ל"ד דיאסטולי > 80 מ"מ"כ, אך לא > 70 מ"מ"כ.
טיפול והערכה		
A	I	מומלץ שינוי באורח החיים (ירידה במשקל אם קיים עודף משקל, פעילות גופנית, הגבלת אלכוהול, הגבלת נתון וצריכה מוגברת של פירות (לדוגמה 2-3 מנות), ירקות (לדוגמה 2-3 מנות) ומוצרי חלב דלי שומן) לחולי סוכרת וטרומ סוכרת עם יתר ל"ד.
A	I	ACE-I או ARB מומלץ בעת טיפול ביתר ל"ד בחולה סוכרת, במיוחד בנוכחות מיקרואלבומינוריה, אלבומינוריה, פרוטאינוריה או היפרטרופיה של החדר השמאלי.
A	I	מומלץ שטיפול תרופתי התחלתי יהיה שילוב של חוסם RAAS עם חוסם תעלות סידן או עם תיאזיד/ דמוי תיאזיד.
A	Ila	במטופלים עם IFG או IGT, יש להעדיף חוסמי RAAS על פני חוסמי בטא או משתנים כדי להפחית את הסיכון להופעת סוכרת חדשה.
C	Ila	יש לשקול את ההשפעות של מעכבי GLP1-RA ומעכבי SGLT2 על ל"ד.
C	Ila	יש לשקול ניטור עצמי ביתי של ל"ד בחולי סוכרת המקבלים טיפולים נגד יתר ל"ד.
C	Ila	יש לשקול ABPM במשך 24 שעות להערכת דפוסי ל"ד חריגים במהלך היממה ולצורך התאמת הטיפול ליתר ל"ד.

ABPM = ambulatory blood pressure monitoring; ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; GLP1-RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; IFG = impaired fasting glycaemia; IGT = impaired glucose tolerance; RAAS = renin angiotensin aldosterone system; SGLT2 = sodium-glucose co-transporter 2.

שומני הדם

- סוכרת מלווה במספר הפרעות בליפידים ובאפוליפופרוטאינים, כאשר 2 המרכיבים המרכזיים הם עלייה מתונה בטריגליצרידים ורמה נמוכה של HDL-C.
- סטטינים מונעים ביעילות אירועים קרדיווסקולריים ומפחיתים תמותה קרדיווסקולרית והשימוש בהם כרוך במספר קטן של תופעות לוואי, הן בחולי סוכרת מסוג 1 והן מסוג 2. לאור פרופיל הסיכון הגבוה של חולי סוכרת, יש להשתמש בטיפול אינטנסיבי בסטטינים על בסיס מותאם אישית.
- כיום סטטינים הם הטיפול המקובל להפחתת שומני הדם בחולי סוכרת.
- אזטימיב או מעכב PCSK9 (protein convertase subtilisin/kexin type 9), בנוסף לסטטין או כתכשיר יחיד, במקרה של אי סבילות לסטטינים, תורמים תרומה משמעותית נוספת להפחתת LDL-C בחולי סוכרת, תוך שיפור תוצאים קרדיווסקולריים והפחתת תמותה קרדיווסקולרית.
- אמנם טיפול בסטטינים קשור בהופעת סוכרת חדשה, הסיכון להופעת סוכרת חדשה מוגבל לאלה אשר כבר מצויים בסיכון להתפתחות סוכרת. אף על פי כן, התועלת של הפחתת אירועים קרדיווסקולריים עם סטטינים עולה באופן משמעותי על תופעות הלוואי הכרוכים בטיפול.

- בחולים עם רמות טריגליצרידים גבוהות (≤ 200 מ"ג/ד"ל), ייעוץ לגבי אורח חיים (עם התמקדות בירידה במשקל ושימוש לרעה באלכוהול, אם רלוונטי) ושיפור באיזון הסוכר הם המטרות העיקריות. ניתן לתת פיברטים לחולי סוכרת בעלי רמות טריגליצרידים גבוהות שאינם סובלים סטטינים. אם רמות הטריגליצרידים אינן מאוזנות על ידי סטטינים או פיברטים, ניתן להשתמש במינון גבוה של חומצות שומן אומגה-3 (4 גרם ליום) מסוג icosapent ethyl.

המלצות לטיפול תרופתי בדיסליפידמיה

רמה	קבוצה	המלצות
יעדי טיפול		
A	I	בחולי T2DM בעלי סיכון קרדיווסקולרי בינוני, מומלץ יעד LDL-C > 100 מ"ג/ד"ל.
A	I	בחולי T2DM בעלי סיכון קרדיווסקולרי גבוה, מומלץ יעד LDL-C > 70 מ"ג/ד"ל והפחתה ב-LDL-C של לפחות 50%.
B	I	בחולי T2DM בעלי סיכון קרדיווסקולרי גבוה מאוד, מומלץ יעד LDL-C > 55 מ"ג/ד"ל והפחתה ב-LDL-C של לפחות 50%.
B	I	בחולי T2DM, מומלץ non-HDL-C > 85 מ"ג/ד"ל בחולים בעלי סיכון קרדיווסקולרי גבוה מאוד, > 100 מ"ג/ד"ל בחולים בעלי סיכון קרדיווסקולרי גבוה.
טיפול		
A	I	מומלץ להשתמש בסטטינים כבחירה ראשונה לטיפול בהפחתת שומני הדם בחולי סוכרת עם רמות LDL-C גבוהות; מתן סטטינים מוגדר על פי פרופיל הסיכון הקרדיווסקולרי של המטופל ורמות היעד המומלצות ל-LDL-C (או non-HDL-C).
B	I	אם לא משיגים את יעד ה-LDL-C, מומלץ טיפול משולב עם אזטימיב.
A	I	בחולים בעלי סיכון קרדיווסקולרי גבוה מאוד, עם LDL-C גבוה ואינו בערכי המטרה למרות טיפול עם סטטינים במינון הנסבל המקסימלי בשילוב עם אזטימיב, או בחולים עם אי-סבילות לסטטינים, מומלץ מעכב PCSK9.
B	IIa	יש לשקול התערבות באורח החיים (עם דגש על הפחתת משקל וירידה בצריכה של פחמימות הנספגות במהירות ואלכוהול) ופיברטים בחולים עם רמת HDL-C נמוכה ורמות גבוהות של טריגליצרידים.
A	IIa	יש לשקול סטטינים בחולי T1DM בעלי סיכון קרדיווסקולרי גבוה, ללא קשר לרמת ה-LDL-C ההתחלתית.
C	IIb	ניתן לשקול סטטינים בחולים אתסמיניים עם T1DM בגיל < 30 שנים.
A	III	סטטינים אינם מומלצים בנשים בעלות פוטנציאל להרות.

HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

טסיות הדם

- בחולים עם סוכרת, קיימות מספר הפרעות הקשורות לטסיות הדם, לרבות שפעול ביתר ותגובתיות משתנה לטיפול בנוגדי טסיות.
- בחולי סוכרת בעלי סיכון קרדיווסקולרי בינוני, אספירין אינו מומלץ למניעה ראשונית שכן הסיכון בדימומים משמעותיים רב על התועלת שבהפחתת אירועים קרדיווסקולריים.
- בחולי סוכרת בעלי סיכון גבוה/גבוה מאד, ניתן לשקול אספירין למניעה ראשונית.
- יש לטפל בנוגדי טסיות בחולי סוכרת עם מחלה קרדיווסקולרית באופן זהה לחולים עם מחלה קרדיווסקולרית ללא סוכרת.

המלצות לשימוש בטיפול נוגד טסיות במניעה ראשונית בחולי סוכרת

המלצות	קבוצה	רמה
בחולי סוכרת בסיכון גבוה/גבוה מאוד, ניתן לשקול אספירין (100-75 מ"ג ליום) במניעה ראשונית בהיעדר התוויות נגד *.	IIb	A
בחולי סוכרת בעלי סיכון קרדיווסקולרי בינוני, אספירין אינו מומלץ למניעה ראשונית.	III	B
כאשר משתמשים באספירין במינון נמוך, יש לשקול מעכבי משאבת פרוטון (PPI's) למניעת דימום במערכת העיכול.	IIa	A

* דימום ממערכת העיכול, כיב פפטי במהלך 6 חודשים אחרונים, מחלת כבד פעילה או היסטוריה של אלרגיה לאספירין.

גישה רב-תחומית

שילוב של הפחתת לחץ דם סיסטולי, איזון גליקמי עם הפחתה של HbA1C ואיזון שומני הדם עשוי להפחית אירועים קרדיווסקולריים בכ-75%. יחד עם זאת, עדיין קיים תת-שימוש בטיפול רב-תחומי בקרב חולי סוכרת.

טבלה 3: סיכום יעדי הטיפול בחולי סוכרת

גורם סיכון	יעד
ל"ד	<ul style="list-style-type: none"> יעד ל"ד סיסטולי של 130 מ"מ"כ, > 130 מ"מ"כ אם נסבל, אך לא > 120 מ"מ"כ. יעדים פחות מחמירים, ל"ד סיסטולי 130-139 מ"מ"כ בחולים מבוגרים (גיל < 65 שנים).
איזון גליקמי: HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> יעד HbA1c עבור רוב המבוגרים הוא > 7.0%. ניתן להציע יעדים מחמירים יותר של HbA1c > 6.5% על בסיס מותאם אישית אם הדבר ניתן להשגה ללא היפוגליקמיה משמעותית או תופעות לוואי אחרות של הטיפול. יעדי HbA1c פחות מחמירים של > 8% או $\geq 9\%$ עשויים להיות הולמים עבור חולים קשישים.
פרופיל ליפידים: LDL-C	<ul style="list-style-type: none"> בחולי סוכרת בעלי סיכון קרדיווסקולרי גבוה מאוד, יעד LDL-C של < 55 מ"ג/ד"ל. בחולי סוכרת בסיכון גבוה, יעד LDL-C של < 70 מ"ג/ד"ל. בחולי סוכרת בעלי סיכון קרדיווסקולרי בינוני, יעד LDL-C של < 100 מ"ג/ד"ל.
עיכוב טסיות	בחולי סוכרת בעלי סיכון קרדיווסקולרי גבוה/גבוה מאוד.
עישון	חובה להפסיק.
פעילות גופנית	בדרגה בינונית עד נמרצת, ≤ 150 דקות בשבוע, בשילוב עם אימון אירובי והתנגדות.
משקל	יעד לייצוב משקל אצל חולי סוכרת עם עודף משקל והשמנת יתר, על בסיס איזון קלוריות; הפחתת משקל בחולי IGT, כדי למנוע התפתחות סוכרת.
הרגלי תזונה	מומלץ להפחית את צריכת הקלוריות בחולי סוכרת מסוג 2 עם השמנת יתר כדי להפחית משקל; אין אחוז אידיאלי מומלץ של קלוריות מפחמימות, חלבון או שומן בחולים עם סוכרת.

HbA1c = haemoglobin A1c; IGT = impaired glucose tolerance; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol

6. טיפול במחלת לב כלילית (Coronary Artery Disease)

מסרים עיקריים:

- סוכרת וטרומ-סוכרת הינן שכיחות בחולים עם אירוע כלילי חד ועם תסמונות כליליות כרוניות וכרוכות בפרוגנוזה גרועה יותר.
- יש להעריך את הסטטוס הגליקמי באופן שיטתי בכל חולה עם מחלת לב כלילית.
- איזון גליקמי אינטנסיבי עשוי להיות בעל השפעות קרדיווסקולריות מועילות יותר אם מתחיל בשלב מוקדם במהלך מחלת הסוכרת. יש לבצע את האיזון הגליקמי תוך התחשבות בסיכון להיפוגליקמיה.
- אמפגליפלוזין, קנגליפלוזין ודפגליפלוזין מפחיתים אירועים קרדיווסקולריים בחולי סוכרת ומחלה קרדיווסקולרית, או בחולים בעלי סיכון קרדיווסקולרי גבוה/גבוה מאד.
- לירגלוטיד, סמיגלוטיד ודולגלוטיד מפחיתים אירועים קרדיווסקולריים בחולי סוכרת ומחלה קרדיווסקולרית, או בחולים בעלי סיכון קרדיווסקולרי גבוה/גבוה מאד.
- מניעה שניונית אינטנסיבית מותווית בחולי סוכרת ומחלת לב כלילית.
- תרופות נוגדות טסיות מהוות את הבסיס למניעה שניונית של אירועים קרדיווסקולריים.
- בחולים בעלי סיכון גבוה, השילוב של ריברוקסבאן במינון נמוך מאוד ואספירין עשוי להעניק תועלת בטיפול במחלת לב כלילית.
- ניתן לשקול אספירין עם טיקגרלור במינון מופחת למשך ≥ 3 שנים לאחר אוטם שריר הלב.
- בחולי סוכרת ומחלת לב כלילית רב-כלית, אנטומיה של עורקים כליליים המתאימה לרה-וסקולריזציה וסיכון נמוך למוות ניתוחי, ניתוח מעקפים (CABG) הוא בעל יתרון על פני התערבות כלילית מלעורית (PCI).

טיפול תרופתי

תכשירים להורדת גלוקוז: ראיות חדשות ממחקרים עם תוצאים קרדיווסקולריים

תכשירים לטיפול בהיפרגליקמיה משתייכים לאחת מתוך 5 קבוצות: (1) מגבירי רגישות לאינסולין (מטפורמין ופיוגליטזון); (2) ספקי אינסולין (אינסולין, תכשירי סולפונילאוריאה, ותכשירי מגליטיניד); (3) טיפולים המבוססים על אינקרטיין (GLP1-RAs ומעכבי DPP4); (4) מעכבי ספיגת גלוקוז במערכת העיכול (אקרוז); ו- (5) מעכבי ספיגת גלוקוז חוזרת בכליות (מעכבי SGLT2).

ההשפעות הקרדיווסקולריות של תרופות להורדת גלוקוז הנמצאות בשימוש מזה זמן רב, לא הוערכו במחקרים רנדומליים נרחבים, בניגוד לתרופות החדשות יותר.

- מטפורמין - במחקר מקרה-ביקורת ב- 753 מטופלים ב- UKPDS אשר השווה טיפול קונבנציונלי למטפורמין, מטפורמין הפחית את שיעורי אוטם שריר הלב ב- 39%, מוות מאירוע כלילי ב- 50% ואירועים מוחיים ב- 41% לאורך תקופה חציונית של 10.7 שנים בחולים עם סוכרת סוג 2 שאובחנו לאחרונה, בעלי משקל עודף, ללא מחלה קרדיווסקולרית קודמת.

מחקרים תצפיתיים ומחקרים ממאגרי נתונים מספקים ראיות המדגימות כי שימוש ארוך טווח במטפורמין משפר את הפרוגנוזה הקרדיווסקולרית. עם זאת, לא נערכו מחקרים רנדומליים רחבי היקף להערכת תוצאים קרדיווסקולריים (CVOTs) המיועדים להעריך את השפעת מטפורמין על אירועים קרדיווסקולריים.

- תכשירי סולפונילאוריאה - הפחתת הסיכון הקרדיווסקולרי באמצעות סולפונילאוריאה היא יעילה יותר מאשר התערבויות מתונות באורח החיים בלבד, אך פחות יעילה מאשר מטפורמין. תכשירי סולפונילאוריאה כרוכים בסיכון להיפוגליקמיה וקיימת מחלוקת לגבי הבטיחות הקרדיווסקולרית של תכשירים אלו.
- מעכב אלפא-גלוקוזידאז - טיפול באקרבוז הינו בעל השפעה נייטרלית על תחלואה קרדיווסקולרית.
- תיאזולידינדיונים - השפעה ככל הנראה נייטרלית לגבי הפחתת אוטם שריר הלב ושכך מוחי, אם כי לאור מטה-אנליזה עם רוזיגליטזון (שהדגימה עליה בשיעורי אוטם שריר הלב ומוות מסיבה לבבית), מאז 2008, יש דרישה רגולטורית לכך שעל תרופות עתידיות לטיפול בסוכרת להדגים בטיחות קרדיווסקולרית על מנת להשיג או לשמר אישור רגולטורי. הדבר הוביל לעלייה במחקרים להערכת תוצאים קרדיווסקולריים בטיפולים לסוכרת. הטיפול בתיאזולידינדיונים קשור בהארעות של אי ספיקת לב בחולי סוכרת ואינו מומלץ.
- אינסולין- טיפול באינסולין הינו בעל השפעה נייטרלית על תחלואה קרדיווסקולרית.

תרופות חדשות יותר להפחתת גלוקוז

מעכבי *Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4)* - עד כה דווחו חמישה ניסויים פרוספקטיביים נרחבים בחולי סוכרת סוג 2 עם רמות סיכון קרדיווסקולרי שונות, אשר העריכו את ההשפעות הקרדיווסקולריות של מעכבי DPP4: סקסגליפטין (SAVOR-TIMI 53), אלוגליפטין (EXAMINE), סיטגליפטין (TECOS) ולינגליפטין (CAROLINA ו-CARMELINA).

ארבעה מתוך ניסויים אלה הדגימו אי-נחיתות סטטיסטית לעומת פלצבו עבור התוצא הקרדיווסקולרי העיקרי המשולב שנבחן. עם זאת, אף אחד ממעכבי DPP4 לא היה כרוך ביעילות קרדיווסקולרית מובהקת באוכלוסיות הניסוי השונות. במחקר ה-SAVOR-TIMI 53, סקסגליפטין היה כרוך בהגברת הסיכון לאשפוז בשל אי ספיקת הלב, בעוד במחקר ה-EXAMINE היתה עליה מספרית לא מובהקת סטטיסטית באי ספיקת הלב. בניתוח של תתי-קבוצות במחקר SAVOR-TIMI 53, רמות NT-proBNP גבוהות בתחילת המחקר, אי ספיקת לב קיימת או מחלת כליות כרונית היו קשורות לסיכון מוגבר לאשפוז בשל אי ספיקת לב במטופלי סקסגליפטין.

אגוניסטים של קולטן ל-*Glucagon-like peptide-1 (GLP1-RAs)* - שבעה מחקרים קליניים בחנו את ההשפעות של GLP1-RAs על אירועים קרדיווסקולריים בחולי סוכרת בעלי סיכון קרדיווסקולרי גבוה. במחקר שבדק את ליקסיסניטיד בתסמונת כלילית חדה (ELIXA), ליקסיסניטיד 10 או 20 מק"ג פעם אחת ביום הדגים אי נחיתות לעומת פלצבו, אך לא השפיע באופן מובהק על MACE. במחקר אקסניטיד

להפחתת אירועים קרדיוסקולריים (EXSCEL) באוכלוסיית חולי סוכרת, מתוכם 73% סבלו מאירוע קרדיוסקולרי בעבר, אקסנטיד 2 מ"ג פעם בשבוע הדגים אי נחיתות לעומת פלצבו והפחתה מספרית, אך בלתי מובהקת, ב- 14% ב-MACE. ניתוח intention-to-treat חשף הפחתה מובהקת בשיעור המוות מכל סיבה ב- 14% (P=0.016) באמצעות אקסנטיד, אך תוצאה זו צריכה להיחשב כאקספלורטורית לאור המבחנים הסטטיסטיים ההיררכיים. עם זאת, בתת-הקבוצה עם מחלה קרדיוסקולרית ידועה, אלה שטופלו באקסנטיד הדגימו הפחתת סיכון יחסי ב- 10% עבור MACE. במחקר ה-LEADER, 9,340 חולי סוכרת בעלי סיכון קרדיוסקולרי גבוה (81% עם מחלה קרדיוסקולרית ידועה) חולקו באופן אקראי לקבלת לירגלוטיד 0.6 - 1.8 מ"ג פעם אחת ביום לעומת פלצבו כתוספת לתרופות אחרות להורדת גלוקוז. לאחר מעקב של 3.1 שנים, לירגלוטיד הפחית באופן מובהק את מדד התוצאה העיקרי המשולב המורכב מ-3 מדדים (מוות מסיבה קרדיוסקולרית, אוטם שריר הלב או אירוע מוחי) ב- 13%. בנוסף, לירגלוטיד הפחית באופן מובהק את שיעורי המוות בשל מחלה קרדיוסקולרית וסה"כ מקרי המוות ב- 22% וב- 15%, בהתאמה והוביל להפחתה מספרית בלתי מובהקת בשיעורי אוטם שריר הלב ואירוע מוחי. ניתוחים משניים, אשר הוגדרו מראש, הדגימו שיעורים נמוכים יותר של התפתחות והתקדמות מחלת כליות כרונית עם טיפול בלירגלוטיד בהשוואה לפלצבו. במחקר ה-SUSTAIN-6, 3,297 חולי סוכרת סוג 2 בעלי סיכון קרדיוסקולרי גבוה (73% עם מחלה קרדיוסקולרית ידועה), חולקו באקראי לסמגלוטיד 0.5-1.0 מ"ג פעם אחת בשבוע לעומת פלצבו. כעבור 2.1 שנים, סמגלוטיד הפחית באופן מובהק את שיעור ה-MACE ב- 26%, השפעה שהתבטאה בעיקר בהפחתה מובהקת של אירועים מוחיים ב- 39%. בנוסף, סמגלוטיד הוביל להפחתה מספרית בלתי מובהקת באירועי אוטם שריר הלב. כמו כן, סמגלוטיד הפחית את התוצאה המשני, שהוא הופעה חדשה או החמרה של נפרופתיה. מחקר ה-PIONEER-6, בחן את השפעת סמגלוטיד פומי פעם אחת ביום (מינון מטרה 14 מ"ג) לעומת פלצבו על אירועים קרדיוסקולריים בחולי סוכרת מסוג 2 בעלי סיכון קרדיוסקולרי גבוה. סמגלוטיד הפחית באופן מובהק את הסיכון למוות מסיבה קרדיוסקולרית ולמוות מכל סיבה. עם זאת, למרות המספר האבסולוטי הנמוך, נצפתה עלייה מובהקת בסיבוכי רטינופתיה (דימום בזגוגית, עיוורון או צורך בתכשיר תוך-זגוגי או בפרוטוקואגולציה) עם סמגלוטיד, ממצאים אשר מצריכים מחקר המשך. במחקר ה-Harmony Outcomes, מתן אלביגלוטיד פעם אחת בשבוע, GLP1-RA שאינו משווק עדיין, הוביל להפחתה מובהקת ב-MACE בהשוואה לפלצבו בחולי סוכרת עם מחלה קרדיוסקולרית. בנוסף, אלביגלוטיד הפחית אירועי אוטם שריר הלב באופן מובהק ב- 25%. מטה-אנליזה של 5 מתוך ניסויים אלה שנערכה לאחרונה מלמדת כי GLP1- RAs מפחיתים שיעור MACE ב- 12%. מחקר ה-REWIND הדגים בקרב 9,901 חולי סוכרת סוג 2 שעברו אירוע קרדיוסקולרי בעבר או בעלי גורמי סיכון בלבד, כי מתן דולגלוטיד במתן תת-עורי פעם אחת בשבוע (1.5 מ"ג) לעומת פלצבו הפחית שיעור MACE בכ-12% בהשוואה לפלצבו במהלך מעקב חציוני של 5.4 שנים.

אף על פי שהמנגנונים באמצעותם חלק מה- GLP1-RAs הפחיתו את שיעורי האירועים הקרדיוסקולריים אינם ברורים, זמני מחצית החיים הארוכים שלהם עשויים לתרום לכך. בנוסף, GLP1-RAs משפרים מספר מדדים קרדיוסקולריים, לרבות הפחתה מתונה בלחץ הדם הסיסטולי,

ירידה במשקל והשפעות וסקולריות ולבביות ישירות. הפיצול ההדרגתי של עקומות האירועים במחקרים השונים מעיד על כך כי התועלת הקרדיווסקולרית עשויה להיות מתווכת על ידי הפחתת אירועים הקשורים בטרשת עורקים.

מעכבי SGLT2 (*Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors*)- פורסמו ארבעה מחקרים קליניים לבדיקת ההשפעה של מעכבי SGLT2 על תוצאים קרדיווסקולריים. ב- EMPA-REG OUTCOME, 7,020 חולי סוכרת ממושכת (57% < 10 שנים) ומחלה קרדיווסקולרית חולקו באופן אקראי לקבלת אמפגליפלוזין 10 או 25 מ"ג פעם אחת ביום או פלצבו. המטופלים היו במעקב במשך 3.1 שנים בממוצע. אמפגליפלוזין הפחית באופן מובהק את הסיכון ל-MACE ב- 14% בהשוואה לפלצבו. הפחתה זו התבטאה בעיקר בהפחתה מובהקת ביותר ב- 38% במקרי מוות בשל מחלה קרדיווסקולרית עם עדות להפרדה מוקדמת בין זרועות אמפגליפלוזין ופלצבו כבר כעבור חודשיים מתחילת הניסוי. נצפתה הפחתה בלתי מובהקת ב- 13% באירועי אוטם שריר הלב והפחתה בלתי מובהקת ב- 24% באירועים מוחיים. בניתוח משני, אמפגליפלוזין היה כרוך בהפחתה ב- 35% באשפוזים בשל אי ספיקת הלב, עם עדות להפרדה בין קבוצות אמפגליפלוזין ופלצבו שנצפתה כמעט מיד לאחר תחילת הטיפול, ממצא המעיד על השפעה מוקדמת מאד על הסיכון לאי ספיקת הלב. כמו כן, אמפגליפלוזין הפחית את שיעור התמותה הכללית ב- 32%, השפעה מובהקת ביותר, שמשמעותה המספרית היא צורך לטפל ב- 39 חולים לאורך 3 שנים למניעת מקרה מוות אחד. ממצאים אלה היו עקביים בכל תתי-הקבוצות. ניתוחים נוספים מ- EMPA-REG OUTCOME הדגימו כי התועלת הקרדיווסקולרית הודגמה במטופלים עם וללא אי ספיקת לב בתחילת המחקר, כאשר תת-הקבוצה הראשונה הוותה כ- 10% מאוכלוסיית המחקר.

תכנית CANVAS שילבה נתונים משני מחקרים רנדומליים אשר כללו 10,142 חולי סוכרת בעלי סיכון קרדיווסקולרי גבוה ואשר חולקו באופן אקראי לקבלת קנגליפלוזין 300-100 מ"ג פעם אחת ביום או פלצבו. לאחר 3.1 שנים, קנגליפלוזין הפחית באופן מובהק MACE ב- 14%, אך ללא שינוי מובהק במוות בשל מחלה קרדיווסקולרית או בסך מקרי המוות. בדומה לממצאי EMPA-REG OUTCOME, קנגליפלוזין הפחית באופן מובהק את האשפוזים בשל אי ספיקת הלב. עם זאת, קנגליפלוזין הוביל לשכיחות מוגברת בלתי מוסברת של שברים וקטיעות בגפיים התחתונות (אם כי במספרים נמוכים), ממצא שלא חזר על עצמו במחקר עוקבה נרחב שנערך לאחרונה.

מחקר DECLARE-TIMI 58, בחן את השפעת דפגליפלוזין 10 מ"ג פעם אחת ביום לעומת פלצבו ב- 17,160 חולי סוכרת עם מחלה קרדיווסקולרית או חולי סוכרת עם גורמי סיכון קרדיווסקולריים מרובים. לאחר מעקב חציוני של 4.2 שנים, דפגליפלוזין הדגים אי-נחיתות עבור MACE בהשוואה לפלצבו. דפגליפלוזין לא הפחית MACE באופן מובהק, אך הוביל לשיעור נמוך יותר של התוצא המשולב של מוות קרדיווסקולרי או אשפוזים בשל אי ספיקת לב. הדבר התבטא בשיעור נמוך יותר של אשפוזים בשל אי ספיקת לב, אך ללא הבדל בין הקבוצות בשיעורי מוות קרדיווסקולרי.

תועלת דומה של דפגליפלוזין בהקשר למוות מסיבה קרדיווסקולרית או אשפוזים בשל אי ספיקת לב נצפתה בתת-קבוצה של החולים עם מחלה קרדיווסקולרית וכן בחולים בעלי גורמי סיכון מרובים בלבד.

מטה-אנליזה של שלושת הניסויים העידה על יתרונות עקביים במונחי הפחתת התוצא המשולב הכולל אשפוזים בשל אי ספיקת לב או מוות מסיבה קרדיווסקולרית וכן הפחתת ההתקדמות של מחלת הכליות, ללא תלות במחלה קרדיווסקולרית קיימת או היסטוריה של אי ספיקת לב. הפחתת MACE לעומת זאת נצפתה אך ורק בחולים עם מחלה קרדיווסקולרית ידועה.

היתרונות הקרדיווסקולריים העיקריים של מעכבי SGLT2 אינם קשורים למידת הורדת הגלוקוז ומופיעים בשלב מוקדם מדי כדי להיות תוצאה של ירידה במשקל. ההפרדה המהירה בין זרועות הפלצבו והטיפול במחקרים השונים בהפחתת אשפוזים בשל אי ספיקת לב מעידה על כך כי ההשפעות המועילות נובעות ככל הנראה מהפחתת אירועים הקשורים באי ספיקת לב ועשויות לכלול השפעות על מדדים המודינמיים, כגון הפחתת נפח הפלסמה, השפעות ישירות על מטבוליזם ותפקוד לבבי, או השפעות קרדיווסקולריות אחרות.

ההשלכות של מחקרי התוצאים הקרדיווסקולריים שנערכו לאחרונה

לראשונה, בידינו נתונים ממספר מחקרים עם תוצאים קרדיווסקולריים המעידים על תועלת קרדיווסקולרית הכרוכה בשימוש בתרופות להורדת גלוקוז בחולים עם מחלה קרדיווסקולרית או בחולים בעלי סיכון קרדיווסקולרי גבוה/גבוה מאד. התוצאות שהתקבלו מניסויים אלה, בהם נעשה שימוש הן ב-GLP1-RAs והן במעכבי SGLT2 מספקים עדות חזקה לכך שיש להמליץ על תרופות אלו עבור חולי סוכרת מסוג 2 עם מחלה קרדיווסקולרית נרחבת או סיכון קרדיווסקולרי גבוה/גבוה מאד, כגון חולים עם פגיעה באברי המטרה או מספר גורמי סיכון טרשתיים, בין אם הם נאיביים לטיפול או כבר מטופלים במטפורמין. בנוסף, בהסתמך על התועלת במונחי תמותה שנצפתה ב-LEADER וב-EMPA-REG OUTCOME, לירגלוטיד מומלץ עבור חולים עם מחלה קרדיווסקולרית נרחבת או סיכון קרדיווסקולרי גבוה/גבוה מאד, ואמפגליפלזין מומלץ עבור חולים עם מחלה קרדיווסקולרית להפחתת הסיכון למוות. ההמלצה לאמפגליפלזין נתמכת על ידי מטא-אנליזה שנערכה לאחרונה, אשר מצאה הטרואגניות גבוהה בין המחקרים הקליניים השונים בהפחתת תמותה.

היתרונות שנצפו עבור GLP1-RAs נגזרים ככל הנראה מהפחתת האירועים הקשורים בטרשת עורקים, בעוד שנראה כי מעכבי SGLT2 מפחיתים את מדדי התוצאה הקשורים באי ספיקת לב. לפיכך, מעכבי SGLT2 צפויים באופן פוטנציאלי להועיל במיוחד לחולים המציגים סיכון גבוה לאי ספיקת לב. במטופלים עם סוכרת מסוג 2 שאובחנה לאחרונה ללא מחלה קרדיווסקולרית, המצויים בסיכון בינוני, תוצאות UKPDS מלמדות על השפעה מועילה של מטפורמין במניעה ראשונית. אף על פי שהעדויות המבוססת על מחקר ה-UKPDS עבור מטפורמין כתכשיר יחיד אינה חזקה באותה מידה כמו העדויות לגבי התרופות החדשות, היא נתמכת על ידי תצפיות נרחבות מהפרקטיקה הקלינית היומיומית. במחקרים הקליניים עם תוצאים קרדיווסקולריים שנערכו לאחרונה, מרבית המטופלים קיבלו מטפורמין לפני ובמקביל לתרופות החדשות יותר שנחקרו. עם זאת, מאחר שמטפורמין היה נוכח במידה דומה בקבוצות הטיפול הפעיל והפלצבו, הוא אינו צפוי להסביר את ההשפעות המועילות של התרופות החדשות יותר שנחקרו. לפיכך, יש לתעדף את בחירת התרופה להפחתת אירועים קרדיווסקולריים בחולי סוכרת מסוג 2 בהסתמך על נוכחות מחלה קרדיווסקולרית וסיכון קרדיווסקולרי (תרשים 1).

המלצות לטיפול בהפחתת גלוקוז לחולי סוכרת

רמה	קבוצה	המלצות
מעכבי SGLT2		
A	I	מומלץ להשתמש באמפגליפלוזין, קנגליפלוזין או דפגליפלוזין לחולים עם T2DM ו-CVD, או בעלי סיכון קרדיוסקולרי גבוה/גבוה מאד, להפחתת אירועים קרדיוסקולריים.
B	I	מומלץ להשתמש באמפגליפלוזין בחולי T2DM ו-CVD כדי להפחית את הסיכון למוות.
GLP1-RAs		
A	I	מומלץ להשתמש בלירגלוטיד, סמיגלוטיד ודולגלוטיד בחולי T2DM ו-CVD, או בעלי סיכון קרדיוסקולרי גבוה/גבוה מאד, להפחתת אירועים קרדיוסקולריים.
B	I	מומלץ להשתמש בלירגלוטיד בחולים עם T2DM ו-CVD, או בעלי סיכון קרדיוסקולרי גבוה/גבוה מאד, כדי להפחית את הסיכון למוות.
ביגואנידים		
C	IIa	יש לשקול מטפורמין בחולים הסובלים מעודף משקל עם T2DM ללא CVD ובסיכון קרדיוסקולרי בינוני.
אינסולין		
C	IIa	יש לשקול איזון גליקמי מבוסס על אינסולין בחולים עם אירוע כלילי חד עם היפרגליקמיה משמעותית (< 180 מ"ג/ד"ל), כאשר המטרה מותאמת בהתאם למחלות הנלוות.
תיאזולידינדינונים		
A	III	תיאזולידינדינונים אינם מומלצים בחולים עם אי ספיקת לב.
מעכבי DPP4		
B	III	סקסגליפטין אינו מומלץ בחולי T2DM ובעלי סיכון גבוה לאי ספיקת לב.

CVD = cardiovascular disease; DPP4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP1-RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SGLT2 = sodium-glucose co-transporter 2; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

טיפולים קרדיוסקולריים ספציפיים

- חוסמי בטא - בתסמונת כלילית כרונית, חוסמי בטא יעילים בהפחתת תעוקה במאמץ ואירועים איסכמיים אתסמיניים, תוך שיפור ביכולת המאמץ. יחד עם זאת, השפעתם על פרוגנוזה בחולים אלה מוטלת בספק. בניגוד לכך, התועלת במתן ארוך טווח של חוסמי בטא פומיים בשלב שלאחר אוטם שריר הלב מוכחת בחולים עם אי ספיקת הלב ומקטע פליטה של חדר שמאל > 40%. קרבדילול ונביבולול עשויים להיות מועדפים לאור יכולתם לשפר את הרגישות לאינסולין, ללא השפעות שליליות על איזון גליקמי.
- חוסמי המערכת רניו - אנגיוטנסין - אלדוסטרון - טיפול במעכבי ACE (ACEIs) מומלץ למניעת אירועים קרדיוסקולריים משמעותיים ואי ספיקת לב בכל החולים עם תסמונת כלילית כרונית או אירוע כלילי חד עם תפקוד סיסטולי ירוד של חדר שמאל. יש לתת ARB לחולים שאינם סובלים ACEIs. לבסוף, אנטגוניסטים של קולטני מינרלוקורטיקואידים (MRAs) מומלצים עבור חולים עם תפקוד סיסטולי ירוד של חדר שמאל או אי ספיקת לב לאחר אוטם שריר הלב.
- תרופות להפחתת שומני הדם - ראה סעיף 5.
- ניטריטים וחוסמי תעלות סידן - ניטריטים (רצוי בעלי פעילות קצרת טווח) וחוסמי תעלות סידן מותווים להקלה על תסמיני תעוקה ולעתים תכופות ניתנים כאשר קיימת התוויית נגד או אי סבילות לחוסמי בטא, או בנוסף לחוסמי בטא אם החולים נותרים תסמיניים. תכשירים אלה אינם בעלי תועלת פרוגנוסטית.

- תרופות אנטי-איסכמיות אחרות - רנולזין הוא מעכב סלקטיבי של זרם נטרן מאוחר, היעיל בטיפול בתעוקה כרונית. בעת מתן לחולי סוכרת בנוסף לתרופות נגד תעוקה, רנולזין הוביל להפחתה נוספת במספר האירועים האיסכמיים ובשימוש בניטרטים בהשוואה לפלצבו. כמו כן, רנולזין בעל השפעות מטבוליות ועשוי להוריד את רמות HbA1c בחולי סוכרת. איברדין מעכב את זרם ה-I_f - המודולטור העיקרי של דפולריזציה דיאסטולית ספונטנית ב-SA node ולכן גורם לירידה בקצב הלב והשפעות נוגדות תעוקה. יש לשקול תרופות אלו כטיפול קו שני.
- תרופות נוגדות טסיות - בחולים עם וללא סוכרת, אין עדות התומכת באסטרטגיות טיפוליות שונות בנוגדי טסיות באירוע כלילי חד או בתסמונת כלילית כרונית.
 - אספירין במניעה שניונית - אספירין במינון נמוך (75-160 מ"ג), כתכשיר יחיד או במשלב (ראה סעיף 5), הוא עדיין התרופה המומלצת לחולי סוכרת.
 - חוסמי קולטני P2Y₁₂ - קלופידוגרל מספק חלופה עבור חולים שאינם סובלים אספירין ומשולב עם אספירין במינון נמוך כטיפול נגד טסיות כפול (DAPT) (קלופידוגרל 75 מ"ג פעם אחת ביום ואספירין 75-160 מ"ג פעם אחת ביום) עבור חולים עם אירוע כלילי חד ואלה העוברים PCI.
 - בחולים עם אירוע כלילי חד, DAPT הכולל פרסוגרל או טיקגורלור בנוסף לטיפול רקע באספירין במינון נמוך הדגים עליונות על פני DAPT הכולל קלופידוגרל בתת-קבוצה של סוכרת, עם תועלת הדומה לזו שנצפתה בקבוצה ללא סוכרת. בחולי סוכרת נצפתה נטייה להפחתה משמעותית יותר באירועים איסכמיים בעת מתן פרסוגרל לעומת קלופידוגרל ללא עלייה בדימומים משמעותיים. ניתן לשקול טיפול ב-DAPT מעבר ל-12 חודשים (עם קלופידוגרל או טיקגורלור 60 מ"ג פעמיים ביום) ועד 3 שנים לאחר אוטם שריר הלב בחולים שלא חוו אירועי דמם משמעותיים.
- תרופות נוגדות קרישה פומיות חדשות - במחקר ה-COMPASS, לחולים עם מחלה טרשתית יציבה, אספירין במינון נמוך (100 מ"ג פעם אחת ביום) בשילוב עם ריברוקסבאן במינון נמוך (2.5 מ"ג פעמיים ביום) היה עדיף על פני אספירין בלבד במניעת אירועים של אוטם שריר הלב, אירועים מוחיים או מוות בשל מחלה קרדיווסקולרית. שיעור הדימומים המשמעותיים, אך לא דימומים קטלניים או תוך-גולגולתיים, היה גבוה יותר בקבוצה עם הטיפול המשולב. התועלת הקלינית נטו הייתה לטובת המשלב. כ-38% מכלל אוכלוסיית ה-COMPASS היו חולי סוכרת ופרופיל התועלת-סיכון היחסי של המשלב אספירין וריברוקסבאן לעומת אספירין בלבד היה דומה בשתי האוכלוסיות. ממצא חשוב במחקר זה היתה ההפחתה ב-46% באירועים איסכמיים בגפיים ובקטיעות נרחבות בחולים עם מחלת עורקי הגפיים התחתונות (LEAD).

המלצות לטיפול בחולי סוכרת עם תסמונת כלילית חדה או תסמונת כלילית כרונית

רמה	קבוצה	המלצות
A	I	ACEIs או ARBs מתווים לחולי סוכרת ו-CAD כדי להפחית את הסיכון לאירועים קרדיווסקולריים.
A	I	טיפול בסטטינים מומלץ לחולי סוכרת ו-CAD כדי להפחית את הסיכון לאירועים קרדיווסקולריים.
A	I	מומלץ אספירין במינון של 75-160 מ"ג ליום כמניעה שניונית בחולי סוכרת.
A	I	טיפול באמצעות חוסמי קולטני P2Y12 טיקגלור או פרסוגרל מומלץ בחולי סוכרת ואירוע כלילי חד למשך שנה עם אספירין, ובאלה העוברים PCI או CABG.
A	I	מומלץ לעשות שימוש נלווה במעכב משאבות פרוטונים (PPIs) בחולים המקבלים DAPT או נוגד קרישה פומי, הנמצאים בסיכון גבוה לדימום במערכת העיכול.
B	I	מומלץ לעשות שימוש בקלופידוגרל כטיפול אלטרנטיבי נגד טסיות במקרה של אי סבילות לאספירין.
A	Ila	יש לשקול המשך של DAPT מעבר ל 12 חודשים, עד 3 שנים, בחולי סוכרת אשר הדגימו סבילות ל-DAPT ללא סיבוכי דמם משמעותיים. ^א
A	Ila	יש לשקול תוספת של תרופה אנטי-תרומובוטית נוספת בנוסף לאספירין למניעה שניונית ארוכת טווח בחולים ללא סיכון גבוה לדימום. ^ב
B	Ilb	ניתן לשקול חוסמי בטא בחולי סוכרת ו-CAD.

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; CABG = coronary artery bypass graft; CAD = coronary artery disease; DAPT = dual antiplatelet therapy; eGFR = estimated glomerular filtration rate; PCI = percutaneous coronary intervention; PPIs = proton pump inhibitors.

^א קלופידוגרל במינון מלא או טיקגלורל במינון מופחת (60 מ"ג פעמיים ביום).
^ב היסטוריה קודמת של דימום מוחי או אירוע מוחי איסכמי, היסטוריה של פתולוגיה תוך גולגולתית אחרת, דימום במערכת העיכול או אנמיה שארעה לאחרונה כתוצאה מאובדן דם במערכת העיכול, פתולוגיה אחרת במערכת העיכול הקשורה לעלייה בסיכון לדימום, אי ספיקת כבד, נטייה לדימום או קרישת דם, גיל מבוגר מאוד או חולשה, או אי ספיקת כליות הדורשת דיאליזה או עם eGFR <15 mL/min/1.73 m².

רה-וסקולריזציה

- חולי סוכרת צפויים לסבול ממחלת לב כלילית בעורק השמאלי הראשי (left main) וממחלה כלילית רב-כלית (multivessel) והמחלה הכלילית היא ממושטת יותר ומערבת את כלי הדם הקטנים. בנוסף, לעתים תכופות סוכרת מלווה במחלות נלוות, כגון אי ספיקת כליות כרונית, מחלה צרברווסקולרית ומחלת כלי דם פריפרית, אשר משפיעות לרעה על התוצאים לאחר רה-וסקולריזציה כלילית. ההתוויות לרה-וסקולריזציה מיוקריאליות, מסיבות תסמיניות ופרוגנוסטיות כאחד, הן זהות עבור חולים עם וללא סוכרת.
- התערבות כלילית מלעורית (PCI) לעומת ניתוח מעקפים (CABG) - יש להתייחס לסוכרת כאל מחלה ייחודית בעלת חשיבות קריטית בבחירת האסטרטגיות לרה-וסקולריזציה מיוקריאלית במחלה רב-כלית (ראה טבלה).
- האסטרטגיה הטובה ביותר לרה-וסקולריזציה כלילית כירורגית ולבחירת שתלי המעקפים בחולי סוכרת עדיין שנויה במחלוקת. היתרון בפטנטיות של עורק החזה הפנימי (internal mammary artery) והשלכתו על ההישרדות בעת השתלתו בעורק הכלילי השמאלי הקדמי היורד (LAD) הופכים את השימוש בעורקי החזה הפנימיים לאסטרטגיה ההגיונית והמועילה ביותר. עם זאת, העליונות של השתלה דו-צדדית של עורקי החזה הפנימיים (BIMA) על פני השתלת עורק חזה פנימי יחיד (SIMA) הינה מחלוקתית. העורק הרדיאלי עשוי להיות שתל

המעקף המועדף השני לאור הפטנטיות ארוכת הטווח הטובה יותר בהשוואה לווריד הספנה (saphenous vein).

• שיטת הרה-וסקולריזציה ההולמת עבור חולי סוכרת ומחלה רב-כלית מחייבת דיון על ידי צוות משולב (Heart team), תוך התחשבות במאפיינים לבביים וחוץ-לבביים של המטופל וכן בהעדפתו לאחר מתן כלל השיקולים הרפואיים. הראיות העדכניות מעידות על כך שבחולים יציבים עם אנטומיה כלילית המתאימה לשני ההליכים וצפי לסיכון נמוך לתמותה הכרוך בנייתוח, ניתוח מעקפים הוא בעל יתרון על פני התערבות מילעורית בהפחתת הסיכון המשולב למוות, אוטם שריר הלב, אירוע מוחי או מוות. עם זאת, בחולי סוכרת עם אנטומיה כלילית בעלת מורכבות נמוכה (דירוג SYNTAX ≤ 22), התוצאות שהושגו על ידי התערבות מילעורית היו דומות לתוצאות שהושגו על ידי ניתוח מעקפים בהקשר למוות ולשילוב של מוות, אוטם שריר הלב או אירוע מוחי. לפיכך, PCI עשוי לייצג חלופה ל-CABG עבור אנטומיה כלילית בעלת מורכבות נמוכה, בעוד ש-CABG מומלץ עבור מורכבות אנטומית בינונית עד גבוהה (דירוג SYNTAX > 22).

• טיפול תרופתי נלווה- ככלל, טיפול תרופתי נלווה במסגרת רה-וסקולריזציה מיוקרדיאלית אינו שונה בין חולי סוכרת וחולים ללא סוכרת. אין נתונים מספקים לתמיכה בהפסקה רוטינית של מטפורמין 24-48 שעות לפני צנתור כלילי, מאחר שהסיכון לחמצת לקטית הוא זניח. בחולים עם אי ספיקת כליות כרונית, יש להפסיק את מתן מטפורמין טרם ההליך. יש לנטר בקפידה את התפקוד הכלייתי לאחר צנתור כלילי התערבותי בכל החולים עם הפרעה כלייתית בבסיס או במטופלי מטפורמין. במקרה של התדרדרות כלייתית במטופלי מטפורמין העוברים צנתור כלילי, יש להשהות את מתן מטפורמין ל- 48 שעות או עד חזרת התפקוד הכלייתי לרמתו הבסיסית.

המלצות לרה-וסקולריזציה כלילית בחולי סוכרת

המלצות	קבוצה	רמה
מומלץ ליישם את אותן טכניקות רה-וסקולריזציה (כגון השימוש ב-DES וגישה רדיאלית ל-PCI, ושימוש בעורק החזה הפנימי כמעקף ל-CABG) בחולים עם וללא סוכרת	I	A
מומלץ לבדוק את תפקוד הכליות אם המטופלים נטלו מטפורמין מיד לפני הצנתור הכלילי ויש להשהות את המטפורמין אם התפקוד הכלייתי מחמיר.	I	C
טיפול תרופתי אופטימלי הינו הטיפול המועדף של חולים עם תסמונת כלילית כרונית וסוכרת, אלא אם ישנם תסמינים איסכמיים לא נשלטים, אזורים גדולים של איסכמיה, או עדות למחלה משמעותית בעורק השמאלי הראשי או ב-LAD הפרוקסימלי.	Ila	B

לפרטים ראה הנחיות ה- ESC/EACTS בשנת 2018, לגבי רה-וסקולריזציה מיוקרדיאלית.

CABG = coronary artery bypass graft; DES= drug-eluting stent; EACTS = European Association for Cardio-Thoracic Surgery; ESC = European Society of Cardiology; LAD = left anterior descending coronary artery; PCI = percutaneous coronary intervention.

המלצות לסוג הרה-וסקולריזציה בחולים עם סוכרת, מחלת לב כלילית יציבה, אנטומיה כלילית המתאימה ל-2 הגישות (מלעורי, ניתוחי) וסיכון נמוך לתמותה ניתוחית.

PCI		CABG		המלצות בהתאם להיקף ה- CAD
רמה	קבוצה	רמה	קבוצה	
מחלת CAD חד-כלית				
C	I	C	IIb	ללא היצרות ה- LAD הפרוקסימלי
A	I	A	I	עם היצרות ה- LAD הפרוקסימלי
מחלת CAD דו-כלית				
C	I	C	IIb	ללא היצרות ה- LAD הפרוקסימלי
C	I	B	I	עם היצרות ה- LAD הפרוקסימלי
מחלת CAD תלת-כלית				
A	IIb	A	I	עם מורכבות נמוכה של המחלה (0-22 SYNTAX)
A	III	A	I	עם מורכבות בינונית או גבוהה של המחלה (22 < SYNTAX)
CAD בעורק השמאלי הראשי				
A	I	A	I	עם מורכבות נמוכה של המחלה (0-22 SYNTAX)
A	IIa	A	I	עם מורכבות בינונית של המחלה (23-32 SYNTAX)
B	III	A	I	עם מורכבות גבוהה של המחלה (SYNTAX ≥33)

CABG = coronary artery bypass graft; CAD = coronary artery disease; LAD = left anterior descending coronary artery; PCI = percutaneous coronary intervention; SYNTAX = Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX score calculation: <http://www.syntaxscore.com>)

7. אי ספיקת לב וסוכרת

מסרים עיקריים:

- חולי טרום-סוכרת וסוכרת מצויים בסיכון מוגבר משמעותית להתפתחות אי ספיקת לב.
- חולי סוכרת מצויים בסיכון מוגבר לאי ספיקת לב עם מקטע פליטה מופחת (HFpEF) או לאי ספיקת לב עם מקטע פליטה שמור (HFpEF); מאידך, אי ספיקת לב מגבירה משמעותית את הסיכון לסוכרת.
- סוכרת ו-HFpEF נצפים לעתים תכופות יחד בחולים מבוגרים, חולים עם יתר לחץ דם ובנשים.
- הסיבות העיקריות לאי ספיקת לב בחולי סוכרת הן אי ספיקת כליות כרונית, מחלת לב כלילית, יתר לחץ דם והשפעות ישירות של תנגודת לאינסולין/ היפרגליקמיה על שריר הלב.
- נוכחות משולבת של סוכרת ואי ספיקת לב מגדילה את הסיכון לאשפוזים בשל אי ספיקת לב, מוות מכל סיבה ולמוות מסיבה קרדיווסקולרית.
- טיפולים תרופתיים וטיפולים במכשירים מבוססים קווי עמדה הם יעילים באותה מידה בחולי סוכרת ובחולים ללא סוכרת; מאחר שהפרעה בתפקוד הכליות והיפרקלמיה הן שכיחות יותר בחולי סוכרת, מומלץ לבצע התאמות מינון עבור חלק מהתרופות לטיפול באי ספיקת לב (כגון חוסמי RAAS).
- טיפול קו ראשון בסוכרת בחולים עם אי ספיקת לב אמור לכלול מטפורמין ומעכבי SGLT2; מאידך, סקסגליפטין, פיוגליטזון ורוזיגליטזון אינם מומלצים עבור חולי סוכרת ואי ספיקת לב.

טיפול באי ספיקת לב בחולי סוכרת

טיפול באי ספיקת לב כולל טיפולים תרופתיים וטיפולים מכשירניים שהוכחו במחקרים רנדומליים, בהם כ-30-40% מהמטופלים היו חולי סוכרת. השפעות הטיפול הינן עקביות בחולים עם וללא סוכרת, למעט אליסקירן, שאינו מומלץ עבור חולי סוכרת בשל הסיכון לתופעות לוואי משמעותיות.

- מעכבי המערכת רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון ומעכב נפריליזין- ACEIs ו- ARBs הם בעלי השפעות טיפול דומות בחולי HFpEF, עם וללא סוכרת. יש להתחיל במתן חוסמי RAAS במינון נמוך ולהעלות את המינון למינון הנסבל המרבי. קיימת עדות להשפעה חיובית של ACEIs ו- ARBs על מניעת סוכרת. MRAs מפחיתים את שיעורי המוות והאשפוזים בשל אי ספיקת לב ב-HFpEF. מאחר שחוסמי RAAS מגבירים את הסיכון להחמרה בתפקוד הכלייתי ולהיפרקלמיה בחולי סוכרת, מומלץ מעקב שגרתי אחר רמות קריאטינין ואשלגן בסרום. מעכב הקולטן לאנגיוטנסין נפריליזין סקוביטריל/ולסרטן (אנטרסטו) הדגים יעילות טובה יותר לעומת אנלפריל בהפחתת שיעורי מוות בשל מחלה קרדיווסקולרית ואשפוזים בשל אי ספיקת לב בחולים עם HFpEF. עם זאת, השפעת הטיפול הייתה קצת פחות בולטת בחולים עם סוכרת כמחלת רקע. ההשפעה המועילה של סקוביטריל/ולסרטן לעומת אנלפריל היא עקבית על פני כל הטווח של ערכי HbA1c בבסיס. כמו כן, בקרב חולי סוכרת, טיפול בסקוביטריל/ולסרטן,

בהשוואה לאנלפריל, הוביל להפחתה משמעותית יותר ברמות HbA1c ולשיעור נמוך יותר של תחילת מתן אינסולין במעקב של 3 שנים.

- **חוסמי בטא** - חוסמי בטא הם יעילים בהפחתת שיעור המוות מכל סיבה ואשפוזים בשל אי ספיקת לב בחולי סוכרת ולכן יתרונות הטיפול תומכים באופן משמעותי בשימוש בחוסמי בטא בחולים עם HFrEF וסוכרת.
- **איברדין** - איברדין משפר את הטיפול ב-HFrEF בחולים בקצב סינוס, בפרט בהקשר להפחתת אשפוזים בשל אי ספיקת לב ולשיפור תפקוד החדר השמאלי.
- **דיגוקסין** - דיגוקסין עשוי להפחית אשפוזים בשל אי ספיקת לב ב-HFrEF.
- **משתנים** - למרות היעדר עדות לכך שתאיזיד או משתני לולאה מפחיתים תוצאים קרדיווסקולריים בחולים עם אי ספיקת לב, משתנים מונעים ומטפלים בתסמינים של עודף נוזלים בחולי אי ספיקת לב.
- **טיפול מכשירני** - טיפולים במכשירים [דפיברילטור מושתל (ICD), טיפול ברה-סינכרוניזציה לבבית (CRT) ו-CRT עם דפיברילטור מושתל (CRT-D)] הם בעלי יעילות דומה וסיכונים דומים בחולים עם וללא סוכרת. יש לשקול טיפולים אלה לפי ההנחיות הטיפוליות באוכלוסייה הכללית.

השפעת תכשירים להורדת גלוקוז על אי ספיקת לב

- **מטפורמין** - מטפורמין הוא בטוח בכל השלבים של אי ספיקת לב עם תפקוד כלייתי יציב או מופחת באופן מתון (דהיינו, $eGFR >30$ מ"ל/דקה), ומוביל להפחתת הסיכון למוות ולאשפוז בשל אי ספיקת לב בהשוואה לאינסולין ולתכשירי סולפונילאוריאה. החשש מחמצת לקטית לא אומת מחקרית.
- **תכשירי סולפונילאוריאה** - הנתונים על ההשפעות של תכשירי סולפונילאוריאה על אי ספיקת לב אינם עקביים. במחקרים שונים הודגם פרופיל בטיחות חריג עם שיעור מוות גבוה יותר בכ- 20-60% וסיכון מוגבר לאי ספיקת לב בכ- 20-30% בהשוואה למטפורמין. הוספת תכשיר סולפונילאוריאה למטפורמין הייתה כרוכה בסיכון גבוה יותר לאירועים חריגים ולמוות, בהשוואה לשילוב של מטפורמין ומעכב DPP4. עם זאת, במחקרים UKPDS NAVIGATOR, ו-ADOPT, לא נצפה קשר לאי ספיקת לב עם תכשירים אלה.
- **תיאזולידיניונים** - תיאזולידיניונים אינם מומלצים עבור חולי סוכרת ואי ספיקת לב תסמינית.
- **מעכבי DPP4** - סקסגליפטין הגביר באופן מובהק את הסיכון לאשפוזים בשל אי ספיקת לב ואינו מומלץ עבור חולי סוכרת עם אי ספיקת לב. אלוגליפטין היה כרוך במגמה בלתי מובהקת לאשפוזים בשל אי ספיקת לב. סיטגליפטין ולינגליפטין היו בעלי השפעה נייטרלית. וילדגליפטין לא השפיע משמעותית על מקטע הפליטה של חדר שמאל אך הוביל לעלייה בנפחי החדר השמאלי.

- אגוניסטים של קולטן ל- *Glucagon-like peptide-1* - כל ה- GLP1-RAs היו בעלי השפעה נייטרלית על הסיכון לאשפוזים בשל אי ספיקת לב במחקרים הרנדומליים מבוקרי הפלצבו, ממצא המעיד על כך כי יש לשקול אותם עבור חולי סוכרת עם אי ספיקת לב.
- מעכבי *Sodium-glucose co-transporter 2* - אמפגליפלוזין הפחית את הסיכון לאשפוזים בשל אי ספיקת לב ב- 35% בחולים עם וללא אי ספיקת לב קודמת, בעוד שחולים המאושפזים בשל אי ספיקת לב היו בסיכון נמוך יותר למוות. קנגליפלוזין אף הוא הפחית באופן מובהק את הסיכון לאשפוזים בשל אי ספיקת לב ב-32%. דפגליפלוזין הפחית באופן מובהק את התוצא המשולב הכולל מוות ממחלה קרדיווסקולרית ואשפוזים בשל אי ספיקת לב, תוצא הנובע בעיקר משיעורים נמוכים יותר של אשפוזים בשל אי ספיקת לב. לפיכך, מעכבי SGLT2 מומלצים עבור חולי סוכרת בעלי סיכון גבוה לאי ספיקת לב.

המלצות לטיפול באי ספיקת לב בחולי סוכרת

רמה	קבוצה	המלצות
A	I	ישנה התוויה ל- ACEI וחוסמי בטא בחולים תסמיניים עם HFrEF וסוכרת, כדי להפחית את הסיכון לאשפוז ומוות בשל HF.
A	I	ישנה התוויה ל- MRAs בחולים עם HFrEF וסוכרת הנשארים תסמיניים למרות הטיפול ב- ACEI וחוסמי בטא, כדי להפחית את הסיכון לאשפוז ומוות בשל HF.
A	I	מומלץ טיפול במכשירים עם CRT, ICD או CRT-D בחולי סוכרת, בהתאם להתוויות באוכלוסייה הכללית עם HF.
B	I	ישנה התוויה ל- ARBs בחולים תסמיניים עם HFrEF וסוכרת עם אי סבילות ל- ACEIs, כדי להפחית את הסיכון לאשפוז ומוות בשל HF.
B	I	ישנה התוויה לסקוביטריל/ולסרטן במקום ACEIs כדי להפחית את הסיכון לאשפוז ומוות בשל HF בחולי HFrEF וסוכרת שנשארו תסמיניים, למרות הטיפול ב- ACEI, חוסמי בטא ו- MRA.
B	I	משתנים מומלצים בחולים עם HFpEF, HFmrEF או HFrEF עם סימנים ו/או תסמינים של גודש נוזלים, כדי לשפר את התסמינים.
B	I	ניתוח רה-וסקולריזציה לבבית עם CABG הדגים יתרונות דומים להפחתת הסיכון למוות לטווח הארוך בחולים עם HFrEF עם וללא סוכרת ומומלץ לחולים עם מחלת כלילית דו או תלת-כלית, כולל היצרות משמעותית של ה- LAD הפרוקסימלי.
B	IIa	יש לשקול איברדין להפחתת הסיכון לאשפוז ומוות בשל HF בחולים עם HFrEF וסוכרת בקצב סינוס, עם קצב לב במנוחה ≤ 70 פעימות לדקה, שנשארים תסמיניים למרות הטיפול עם חוסמי בטא (מינון נסבל מרבי), ACEIs/ARBs ו- MRAs.
B	III	אליסקירן (מעכב רנין ישיר) אינו מומלץ לחולים עם HFrEF וסוכרת בשל סיכון גבוה יותר ליתר לחץ דם, החמרה בתפקוד הכלייתי, היפרקלמיה ואירוע מוחי.

ACEIs = angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs = angiotensin receptor blockers; CABG = coronary artery bypass graft; CRT = cardiac resynchronization therapy; CRT-D = cardiac resynchronization therapy with implantable defibrillator; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; ICD = implantable cardioverter defibrillator; LAD = left anterior descending coronary artery; MRAs = mineralocorticoid receptor antagonists

המלצות לטיפול בחולי סוכרת להפחתת הסיכון לאי ספיקת לב

רמה	קבוצה	המלצות
A	I	מומלץ טיפול במעכבי SGLT2 (אמפגליפלוזין, קנגליפלוזין או דפגליפלוזין) אשר מפחיתים הסיכון לאשפוז בשל HF. יש לשקול טיפול במטפורמין בחולים עם HF, אם ה-eGFR יציב ומעל 30 מ"ל/דקה.
C	IIa	ל-GLP1-RAs (ליקסיסנייד, לירגלוטיד, סמיגלוטיד, אקסנטיד ודולגלוטיד) השפעה נייטראלית על הסיכון לאשפוז בשל HF וניתן לשקול שימוש בהם בחולי סוכרת עם HF.
A	IIb	למעכבי DPP4 (סיטגליפטין ולינגליפטין) השפעה נייטראלית על הסיכון לאשפוז בשל HF וניתן לשקול שימוש בהם בחולי סוכרת עם HF.
B	IIb	ניתן לשקול אינסולין בחולים עם HF עם HFrEF מתקדם.
C	IIb	תיאזולידינדיונים (פיוגליטזון ורוזיגליטזון) קשורים לסיכון מוגבר ל-HF בחולי סוכרת ואינם מומלצים לטיפול בסוכרת בחולים בסיכון ל-HF (או שסבלו בעבר מ-HF).
A	III	מעכב DPP4 סקסגליפטין קשור לסיכון מוגבר לאשפוז בשל HF ואינו מומלץ לטיפול בסוכרת בחולים בסיכון ל-HF (או שסבלו בעבר מ-HF).
B	III	

DPP4 = dipeptidyl peptidase-4; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLP1-RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HF= heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; SGLT2 = sodium-glucose co-transporter type 2.

8. הפרעות קצב: פרפור פרוזדורים, הפרעות קצב חדריות ומוות לבבי פתאומי

מסרים עיקריים:

- פרפור פרוזדורים (AF) שכיח בחולי סוכרת ומגדיל את שיעורי התחלואה והתמותה.
- יש להמליץ על בדיקות סקר לפרפור פרוזדורים עבור חולי סוכרת מעל גיל 65 שנים באמצעות בדיקת הדופק או שימוש במכשירי ניטור נישאים. יש לאשר פרפור פרוזדורים תמיד על ידי אק"ג.
- טיפול בנוגדי קרישה מומלץ בכל החולים עם סוכרת ופרפור פרוזדורים.
- מוות לבבי פתאומי הוא שכיח יותר בחולי סוכרת, במיוחד בנשים.
- בחולי אי ספיקת לב עם סוכרת, יש למדוד את רוחב ה-QRS ואת התפקוד הסיסטולי של חדר שמאל באופן סדיר על מנת לקבוע התאמה ל- CRT ± ICD.

פרפור פרוזדורים

סוכרת מהווה גורם סיכון בלתי תלוי לפרפור פרוזדורים במיוחד בחולים צעירים. נראה כי למספר גורמים, כגון שינויים אוטונומיים, אלקטרו-מכניים ומבניים וכן לתנודות בערכי הסוכר, יש חלק בפתופיזיולוגיה של פרפור פרוזדורים בחולי סוכרת. פעימות עלייתיות מוקדמות אף הן שכיחות בחולי סוכרת ועלולות להגביר את הנטייה להתפתחות של פרפור פרוזדורים. חולי סוכרת הם בעלי סיכון מוגבר לאי ספיקת לב כאשר מופיע פרפור פרוזדורים חדש, זאת כתוצאה מאובדן תרומת העליות (atrial kick) והפרעה במילוי החדר השמאלי.

בעת נוכחות משולבת של סוכרת ופרפור פרוזדורים קיים סיכון מוגבר באופן מהותי למוות מכל סיבה, למוות ממחלה קרדיוסקולרית, לאירוע מוחי ולאי ספיקת לב.

ממצאים אלה מלמדים כי חולי סוכרת עם פרפור פרוזדורים עשויים להפיק תועלת רבה יותר מטיפול אגרסיבי בגורמי הסיכון הקרדיוסקולריים. מאחר שפרפור פרוזדורים הוא אתסמיני או תסמיני במידה קלה באחוז משמעותי מהחולים, ניתן להמליץ על בדיקות סקר לפרפור פרוזדורים עבור חולי סוכרת. פרפור פרוזדורים חייב להיות מאושר על ידי אק"ג עם 12 אלקטרודות, תרשימי הולטר, או מכשירי ניטור המדגימים משך של מעל 30 שניות.

סוכרת מגבירה את הסיכון לאירוע מוחי בפרפור פרוזדורים התקפי או קבוע. ההנחיות העדכניות ממליצות כי יש לשקול טיפול בנוגדי קרישה פומיים שאינם אנטגוניסטים של ויטמין K (NOACS- דביגטרן, אפיקסבאן, ריברוקסבאן, או אדוקסבאן) או אנטגוניסטים לויטמין K. יש להעריך בקפידה את התפקוד הכלייתי בחולי סוכרת בעת רישום NOAC על מנת למנוע מינון יתר בשל פינוי תרופה מופחת.

הפרעות קצב חדריות ומוות לבבי פתאומי

דפיקות לב, פעימות חדריות מוקדמות וטכיקרדיה חדרית שאינה ממושכת (NSVT) הן שכיחות בחולי סוכרת. הבירור האבחנתי והטיפול בהפרעות קצב חדריות דומה בין חולים עם או ללא סוכרת. בחולי סוכרת עם פעימות חדריות מוקדמות תסמיניות תכופות או אירועים של NSVT, יש לברר נוכחות של מחלת לב מבנית באמצעות אק"ג במאמץ, אקוקרדיוגרפיה, אנגיוגרפיה כלילית או בדיקת תהודה

מגנטית של הלב. בחולים תסמיניים באופן משמעותי עם פעימות חדריות מוקדמות או NSVT, ניתן להשתמש בחוסמי בטא, באנטגוניסטים של סידן, בתרופות מקבוצת Ic (פלקאיניד או פרופפנון), או באבלציה באמצעות צנתר (במקרים של היעדר מחלת לב מבנית).

האבחון והטיפול ב-VT ממושך או ב-VF לאחר החיאה דומה עבור חולים עם או ללא סוכרת. אם אין אפשרות לזהות טריגר ברור כגון חוסר איזון אלקטרוליטרי או אוטם חד של שריר הלב, נדרש המשך בירור למחלת לב מבנית על ידי בדיקות דימות ואנגיוגרפיה כלילית. מרבית החולים עם VT ממושך או דום לב שטופל בהצלחה, ללא טריגר ברור, זקוקים להשתלת ICD למניעת מוות פתאומי.

מחקרים אפידמיולוגיים מראים כי חולי סוכרת או טרום-סוכרת מצויים בסיכון מוגבר למוות לבבי פתאומי. נשים בכל הגילאים הן בעלות סיכון נמוך יותר למוות לבבי פתאומי בהשוואה לגברים, אך בנוכחות סוכרת, הסיכון למוות לבבי פתאומי הן בגברים והן בנשים מוכפל פי 4. סיכון זה מוגבר בפרט בחולים עם מקטע פליטה ירוד של חדר שמאל. לאחר אוטם שריר הלב, יש למדוד מקטע פליטה של חדר שמאל ללא תלות בסוכרת על מנת לזהות מועמדים להשתלת ICD. בחולי אי ספיקת לב עם סוכרת, יש לקבוע את רוחב ה-QRS ומקטע הפליטה של חדר שמאל על מנת לזהות מועמדים ל-CRT ± ICD. בחולים עם אי ספיקת לב ומקטע פליטה ירוד של חדר שמאל (HFREF), מומלץ מתן חוסמי בטא, חוסמי RAAS (לרבות סקוביטריל/ולסרטן) ו-MRAs להפחתת הסיכון למוות לבבי פתאומי.

הסיבות לאי היציבות החשמלית המוגברת בחולי סוכרת אינן ברורות וככל הנראה כוללות מספר גורמים. ניטור גלוקוז וניטור אק"ג אמבולטורי באופן סימולטני הראו כי ברדיקרדיה ופעימות אקטופיות עלייתיות וחדריות שכיחות יותר במהלך היפוגליקמיה לילית בחולי סוכרת. תצפית זו מרמזת על מנגנון אפשרי לשיעורי מוות מוגברים במהלך איזון גליקמי אינטנסיבי. קיימת גם סברה כי נפרופתיה, נירופתיה אוטונומית, מקטע QTc מוארך, היפוגליקמיה ומחלות רקע נלוות בחולי סוכרת מגבירים את הסיכון למוות לבבי פתאומי. על סמך הראיות הקיימות, נראה כי גם אי סבילות לגלוקוז, אף בטרם-סוכרת, כרוכה בהתפתחות של מגוון הפרעות אשר משפיעות לרעה על ההישרדות ומגבירות את הנטייה למוות פתאומי בשל הפרעת קצב.

המלצות לטיפול בהפרעות קצב בחולי סוכרת

המלצות	קבוצה	רמה
מומלץ טיפול בנוגד קרישה פומי (NOAC מועדף על פני VKA), בחולי סוכרת < 65 שנים עם AF ודירוג ≥ 2 CHA ₂ DS ₂ -VASc, אם אין התווית נגד.	I	A
i. השתלת ICD מומלצת בחולי סוכרת הסובלים מ-HF תסמיני (NYHA II-III) ו- LVEF $\leq 35\%$ לאחר 3 חודשים של טיפול תרופתי מיטבי, הצפויים לשרוד לפחות שנה עם סטטוס תפקודי טוב. ii. השתלת ICD מומלצת בחולי סוכרת עם פרפור חדרים מתועד או עם VT ואי יציבות המודינמית בהיעדר גורמים הפיכים, או תוך 48 שעות מאוטם שריר הלב.	I	A
חוסמי בטא מומלצים לחולי סוכרת עם HF ולאחר אוטם שריר הלב עם LVEF < 40%, כדי למנוע מוות לבבי פתאומי.	I	A
יש לשקול בדיקת סקר ל- AF באמצעות בדיקת דופק בחולים שגילם < 65 שנים עם סוכרת ואישור באמצעות אק"ג, אם קיים חשד ל- AF.	IIa	C
יש לשקול נוגד קרישה פומי על בסיס אינדיבידואלי בחולים בגיל > 65 שנים עם סוכרת ו- AF ללא גורמי סיכון תרומבואמבוליים אחרים (דירוג < 2 CHA ₂ DS ₂ -VASc).	IIa	C
יש לשקול הערכת סיכון לדימום (למשל HAS-BLED) כאשר רושמים תרופה אנטי-תרומבוטית בחולים עם AF וסוכרת.	IIa	C
יש לשקול בדיקת גורמי סיכון למוות לבבי פתאומי בפרט מדידה של LVEF, בקרב חולי סוכרת אשר סבלו בעבר מאוטם שריר הלב או HF.	IIa	C
יש לשקול שלילת מחלת לב מבנית בחולי סוכרת ופעילות חדריות מוקדמות.	IIa	C
יש להימנע מהיפוגליקמיה היות והדבר עלול לגרום להפרעות קצב.	IIa	C

AF = atrial fibrillation; CHA₂DS₂-VASc = Congestive heart failure, Hypertension, Age > 75 years (Doubled), Diabetes mellitus, Stroke or transient ischaemic attack (Doubled), Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category; HAS-BLED = Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (> 65 years), Drugs/alcohol concomitantly; HF = heart failure; ICD = implantable cardioverter defibrillator; LVEF = left ventricular ejection fraction; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; VKA = vitamin K antagonist; VT = ventricular tachycardia.

9. מחלה אאורטלית ומחלת עורקים פריפרית

מסרים עיקריים:

- מחלה עורקית של הגפיים התחתונות (LEAD) מהווה סיבוך שכיח של סוכרת ושכיחותה עולה עם משך המחלה ו/או בנוכחות של גורמי סיכון קרדיווסקולריים אחרים.
- בכל שלב של LEAD, נוכחות נלווית של סוכרת כרוכה בפרוגנוזה גרועה יותר.
- חולי סוכרת מצויים בסיכון מוגבר לאיסכמיה כרונית המסכנת את הגפה (CLTI) כביטוי הקליני הראשון של LEAD, ממצא התומך בבדיקות סקר סדירות באמצעות מדידת אינדקס קרסול זרוע (ABI) לצורך אבחון מוקדם.
- הטיפול וההתוויות השונות לטיפול הינם דומים עבור חולי LEAD עם או ללא סוכרת, אם כי האפשרויות לרה-וסקולריזציה בחולי סוכרת עשויות להיות פחות טובות בשל נגעים ממושטים ורחיקניים (דיסטליים).
- הטיפול במחלת עורקי הצוואר (קרטיד) הוא דומה עבור חולים עם או ללא סוכרת.

מחלה אאורטלית

מספר מחקרים הדגימו סיכון מופחת למפרצת באאורטה הבטנית בחולי סוכרת אך הסיבות לכך אינן ברורות. מאידך, תוצאות קצרות טווח וארוכות טווח לאחר תיקון מפרצת באאורטה הבטנית הינן גרועות יותר בחולי סוכרת. עם זאת, בהיעדר מחקר ספציפי לגבי בדיקות סקר וטיפול במפרצת באאורטה הבטנית בחולי סוכרת, ההמלצות לבדיקות סקר למפרצת באאורטה הבטנית באוכלוסייה הכללית תקפות גם עבור חולי סוכרת.

מחלת עורקי הגפיים התחתונות

מחלה עורקית של הגפיים התחתונות (LEAD) היא סיבוך וסקולרי שכיח של סוכרת, כאשר שליש מהחולים המאושפזים בשל LEAD הם חולי סוכרת. משך סוכרת ממושך, איזון גליקמי לא מיטבי, נוכחות של גורמי סיכון קרדיווסקולריים נוספים, ו/או פגיעה באיבר מטרה אחר (כגון פרוטאינוריה) מגבירים את השכיחות של LEAD. LEAD אינו שכיח בטרם-סוכרת בהיעדר גורמי סיכון אחרים. בחולי סוכרת, LEAD פוגע בשכיחות גבוהה יותר בעורקים שמתחת לברך; כתוצאה מכך, אפשרויות הרה-וסקולריזציה הן מוגבלות ולפיכך גם סיכויי ההצלחה. בחולי סוכרת, LEAD מאובחן לעתים תכופות בשלב מאוחר יותר (כגון ככיב שאינו נרפא) וזאת בשל נירופתיה נלווית עם תחושת כאב ירודה. כל הגורמים הללו מגבירים את הסיכון לזיהום הגפה. מבחינה קלינית, חולי סוכרת סובלים לעתים תכופות מביטויים לא טיפוסיים של כאב במאמץ, שאינם עומדים בקריטריונים הרגילים של קלאודיקציה אינטרמיטנטית.

איסכמיה כרונית המסכנת את הגפה (CLTI) מהווה התייצגות קלינית של מחלה מתקדמת, המתאפיינת בכאב איסכמי במנוחה, אשר עשוי להיות חסר בחולי סוכרת. כ- 50-70% מכל החולים עם CLTI הם חולי סוכרת. הנחיות האיגוד האירופאי לקרדיולוגיה לשנת 2017 לגבי אבחון וטיפול של

מחלת עורקים פריפרית, הציעו סיווג לפי איסכמיה של הפצע וזיהום בכף הרגל וזאת על מנת לדרג את הסיכון לקטיעה ואת התועלת הפוטנציאלית הקיימת ברה-וסקולריזציה.

בדיקות סקר ואבחון מוקדם הן בעלי חשיבות מכרעת בחולי סוכרת. ההערכה הקלינית כוללת היסטוריה רפואית, הערכת תסמינים ובדיקה לנוירופתיה על בסיס שנתי. מדידת אינדקס קרסול זרוע (ABI) היא כיום השיטה העדכנית לבדיקת סקר ל-LEAD. $ABI < 0.90$ הינו אבחנתי ל-LEAD, עם 80% רגישות ו-95% ספציפיות בכל האוכלוסיות. עם זאת, הדיוק של ABI הוא נמוך יותר בחולי סוכרת. ערך $ABI < 0.90$ (או < 1.40) כרוך בסיכון מוגבר למוות ולאירועים קרדיווסקולריים. $ABI > 1.40$ קשור בעיקר ל- medial calcinosis, אך קשור ב-LEAD בכ-50% מהמקרים. אם התסמינים מעידים על LEAD, אך תוצאת ABI היא תקינה, ניתן לשפר את הרגישות באמצעות ABI לאחר מאמץ או באמצעות אינדקס בוחן זרוע במנוחה (TBI). בנוכחות קלאודיקציה אינטרמיטנטית, בדיקת ארגומטריה על מסילה היא שימושית להערכת מרחק ההליכה.

הטיפול התרופתי ב-LEAD בחולי סוכרת אינו שונה באופן משמעותי מזה המומלץ עבור חולים קרדיווסקולריים באופן כללי. התוצאות העיקריות של מחקר ה-COMPASS הדגימו בקרב 27,395 חולים עם מחלה טרשתית יציבה, כי השילוב של אספירין עם ריברוקסבאן 2.5 מ"ג פעמיים ביום הפחית באופן מובהק את התוצא העיקרי שכלל מוות מסיבה קרדיווסקולרית, אירוע מוחי או אוטם שריר הלב. בתת-מחקר שכלל 7,240 חולים (44% עם סוכרת) עם מחלת כלי דם פריפרית (גף תחתון או קרוטיד) ומעקב ממוצע של 23 חודשים, אירועים חריגים משמעותיים בגפיים, לרבות קטיעה, הופחתו באופן מובהק עם הטיפול המשולב. יתרונות אלה נצפו במחיר של יותר דימומים משמעותיים. ההפחתה המובהקת באירועים חריגים בגפיים בתת-מחקר זה של ה-COMPASS מעלה את האפשרות למשטר טיפול חדשני בחולים עם מחלה וסקולרית המצויים בסיכון מוגבר וזאת על מנת להפחית את שיעור הסיבוכים של LEAD.

חולים עם קלאודיקציה אינטרמיטנטית צריכים להשתתף בתכנית של פעילות גופנית ($< 30-45$ דקות, לפחות 3 פעמים בשבוע), מאחר שפעילות גופנית סדירה משפרת את מרחק ההליכה, אם כי התועלת פחות בולטת בחולי סוכרת. בחולים עם CLTI, איזון גליקמי מחמיר כרוך בתוצאים טובים יותר עבור הגפיים. עם זאת, חובה לבצע ניסיון רה-וסקולריזציה במידת האפשר ויש לשקול קטיעה אך ורק אם האפשרויות לרה-וסקולריזציה נכשלו (ראה הנחיות האיגוד האירופאי לקרדיולוגיה לשנת 2017 לגבי אבחון וטיפול של מחלת עורקים פריפרית).

מחלת עורקי הצוואר (קרוטיד)

תרומבואמבוליזם בשל היצרות בעורקי הצוואר הוא המנגנון האחראי על כ-15-10% מכלל האירועים המוחיים. יש לשלול במהרה מחלה של עורקי הצוואר בכל החולים המתייצגים עם אירוע מוחי איסכמי

חולף או שבץ מוחי. בחולי סוכרת ללא היסטוריה של מחלה צרברווסקולרית, אין עדות לכך שבדיקת סקר של עורקי הצוואר משפרת תוצאים ובדיקות סקר שיטתיות אינן מומלצות. מחלה אתסמינית של עורקי הצוואר מטופלת באופן שמרני לעתים תכופות ועל המטופל להמשיך במעקב באמצעות סונר דופלקס.

בחולים אתסמיניים, יש לשקול רה-וסקולריזציה של עורק הצוואר אם קיים גורם סיכון אחד או יותר לאירוע מוחי (אירוע מוחי איסכמי חולף/שבץ מוחי בעבר, אוטם שקט באותו הצד, התקדמות ההיצרות, או רבדים הכרוכים בסיכון גבוה) ואם הסיכון לאירוע מוחי או מוות בניתוח הוא $> 3\%$ ותוחלת החיים של המטופל היא מעל 5 שנים.

בחולים תסמיניים, רה-וסקולריזציה של עורקי הצוואר מותווית במקרה של היצרות $< 70\%$ ויש לשקול גם במקרה של היצרות $< 50\%$ אם השיעור לאירוע מוחי או מוות בניתוח הוא $> 6\%$.

בהקשר לגישה המועדפת לרה-וסקולריזציה בעורק הצווארי, מחקרים שהשוו אנדארטרקטומיה להשתלת סטנט בתקופה סביב הניתוח, הדגימו יותר אירועים מוחיים מינוריים בהשתלת סטנט ואירועים רבים יותר של איסכמיה מיוקרדיאלית ושיתוקים של עצבי הגולגולת באנדארטרקטומיה. לאחר הניתוח, שני הטיפולים דומים מבחינת הגנה מפני אירוע מוחי חוזר וכן בשיעור ההתערבויות החוזרות. אנדארטרקטומיה של העורק הצווארי הוא כיום הטיפול המקובל, בעוד שניתן לשקול השתלת סטנט כחלופה בחולים בסיכון גבוה לאנדארטרקטומיה. בהתייחס להשפעת הסוכרת על רה-וסקולריזציה של עורקי הצוואר, חולי סוכרת הם בסיכון גבוה יותר לאירוע מוחי ולמוות סביב הניתוח. בנוסף, נוכחות סוכרת מנבאת היצרות חוזרת בעורק הצווארי ב-2 גישות הרה-וסקולריזציה.

המלצות לאבחון וטיפול במחלת עורקים פריפרית בחולי סוכרת

רמה	קבוצה	המלצות
מחלת עורקי הצוואר		
C	I	בחולים הסובלים מסוכרת ומחלת עורקי הצוואר, מומלץ ליישם את אותן אפשרויות בירור אבחנתי וטיפול (שמרני, כירורגי או אנדו-וסקולרית) כמו אצל חולים ללא סוכרת.
אבחנת LEAD		
C	I	בדיקת סקר ל-LEAD מותווית על בסיס שנתי, עם הערכה קלינית ו/או מדידת ABI.
C	I	מומלץ להדריך מטופלים סוכרתיים בנושא טיפול בכף הרגל ובמיוחד במטופלים עם LEAD, גם אם הם אתסמיניים. זיהוי מוקדם של אובדן ו/או זיהום ברקמות והפניה לצוות רב-תחומי (סוכרת וכלי דם), הינם הכרחיים לשיפור הצלת הגפיים.
C	I	ABI < 0.90 הוא אבחנתי ל- LEAD ללא קשר לתסמינים. במקרה של תסמינים, ישנה התוויה להערכה נוספת, כולל סונר דופלקס.
C	I	במקרה של ABI > 1.40, ישנה התוויה לביצוע בדיקות נוספות שאינן פולשניות, כולל TBI או סונר דופלקס.
C	I	ישנה התוויה לסונר דופלקס כקו ראשון בהדמיה להערכת האנטומיה והמצב ההמודינמי של עורקי הגפיים התחתונות.
C	I	ישנה התוויה לאנגיוגרפיה באמצעות CT או תהודה מגנטית במקרה של LEAD במידה ושקלים רה-וסקולריזציה.
C	IIa	במקרה של תסמינים המרמזים על קלאודיקציה אינטרמיטנטית עם ABI תקין, יש לשקול בדיקת מאמץ על מסילה ו-ABI לאחר מאמץ.
C	IIa	בחולי סוכרת עם CLTI עם נגעים מתחת לברך, יש לשקול אנגיוגרפיה, כולל foot run-off, לפני רה-וסקולריזציה.
טיפול ב- LEAD		
A	I	בחולי סוכרת ו- LEAD תסמיני מומלץ טיפול נוגד טסיות.
B	I	מכיוון שמתופלים עם סוכרת ו- LEAD הינם בעלי סיכון קרדיווסקולרי גבוה, מומלץ יעד LDL-C של >55 מ"ג/ד"ל, או מומלץ להפחית LDL-C בלפחות 50%.
B	I	בחולי סוכרת עם CLTI, מומלץ להעריך את הסיכון לקטיעה; דירוג ה- Wifl שימושי למטרה זו.
C	I	במקרה של CLTI, ההתוויה היא לבצע רה-וסקולריזציה כל אימת שהדבר אפשרי להצלת הגפיים.
C	IIa	בחולי סוכרת עם CLTI, יש לשקול שליטה גליקמית מיטבית בכדי לשפר את הפרוגנוזה של כף הרגל.
B	IIa	בחולי סוכרת ו- LEAD תסמיני כרוני ללא סיכון גבוה לדימום, יש לשקול שילוב של ריברוקסבאן במינון נמוך (2.5 מ"ג פעמיים ביום) ואספירין (100 מ"ג פעם ביום). ^א

ABI = ankle-brachial index; CLTI = chronic limb-threatening ischaemia; CT = computed tomography; eGFR = estimated glomerular filtration rate; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LEAD = lower extremity artery disease; TBI = toe-brachial index; Wifl = Wound, Ischaemia, and foot Infection.

^א סיכון גבוה לדימום מוגדר כהיסטוריה קודמת של דימום בין מוחי או אירוע מוחי איסכמי, היסטוריה של פתולוגיה תוך גולגולתית אחרת, דימום במערכת העיכול או אנמיה שארעה לאחרונה כתוצאה מאובדן דם במערכת העיכול, פתולוגיה אחרת במערכת העיכול הקשורה לעלייה בסיכון לדימום, אי ספיקת כבד, נטייה לדימום או קרישת דם, גיל מבוגר מאוד או חולשה, או אי ספיקת כליות הדורשת דיאליזה או עם eGFR <15 mL/min/1.73 m².

10. מחלת כליות כרונית וסוכרת

מסרים עיקריים:

- מחלת כליות כרונית כרוכה בשכיחות גבוהה יותר של תחלואה קרדיווסקולרית ונחשבת כגורם סיכון משמעותי.
- בדיקת סקר למחלת כליות בחולי סוכרת דורשת מדידת קריאטינין בסרום על מנת לאפשר את חישוב ה-eGFR ובדיקות שתן להפרשת אלבומין.
- טיוב של האיזון הגליקמי ואיזון לחץ הדם עשוי להאט את ההתדרדרות בתפקוד הכליות.
- ACEIs ו-ARBs הן התרופות המועדפות לטיפול ביתר לחץ דם בחולים עם אלבומינוריה.
- הפחתה טיפולית באלבומינוריה כרוכות בהגנה כלייתית.
- נתונים ממחקרים רנדומליים שנערכו לאחרונה מעידים על כך שמעכבי SGLT2 ו-GLP1-RAs עשויים להעניק הגנה כלייתית.

מחלת כליות כרונית (CKD) המתפתחת בהקשר של סוכרת מהווה בעיה בריאותית חמורה הכרוכה בסיכון הגבוה ביותר לתחלואה קרדיווסקולרית ולכן יש לטפל בה בהתאם. מחלת כליות כרונית מוגדרת כ- $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ /או פרוטאינוריה מתמשכת (כגון יחס אלבומין:קריאטינין בשתן $> 3 \text{ מ"ג/מול}$), הנמשכת ≤ 90 יום. ניטור סוכרת צריך לכלול הערכת תפקוד הכליות על ידי בדיקות דם ושתן לצורך קביעת eGFR ויחס אלבומין:קריאטינין, בהתאמה.

כ-30% מחולי סוכרת מסוג 1 וכ-40% מחולי סוכרת מסוג 2 יפתחו מחלת כליות כרונית. ירידה ב-eGFR מקשה על האיזון הגליקמי ומגבירה את הסיכונים לתופעות לוואי הקשורות בתרופות, כגון היפוגליקמיה.

שיפור גליקמי עשוי להפחית את הסיכון להתקדמות של נפרופתיה אך הוא מורכב יותר במחלת כליות סוכרתית מאחר שירידה ב-eGFR מגבילה את השימוש במספר תרופות פומיות להורדת גלוקוז. לדוגמה, אף על פי שמטפורמין הוא שימושי ועשוי להיות מועיל ב-CKD שלב 1-3, מחקר תצפיתי דיווח על עלייה ב-35% בשיעור המוות בקרב מטופלים במטפורמין עם CKD שלב 5, ממצא שלא שוחזר עבור תכשירים אחרים להורדת גלוקוז. לפיכך יש להשתמש במטפורמין בזהירות כאשר ה-eGFR יורד לכיוון $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$. הצטברות של תכשירי סולפונילאוריה המופרשים דרך הכליות עלולה להגביר את הסבירות להיפוגליקמיה. עם ההתדרדרות בתפקוד הכליות, השימוש באינסולין במקום משטרי טיפול פומיים צפוי לסייע בהשגת איזון גליקמי טוב יותר, במיוחד בחולים הקרובים לטיפול כלייתי חלופי. ניתן לתת את ה-GLP1-RAs (לירגלוטיד, דולגלוטיד וסמגלוטייד) אף לחולים עם $eGFR > 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

נתונים לגבי תוצאים כליתיים משולבים ממחקרים רנדומליים גדולים שנערכו לאחרונה מעידים על כך שחלק מהתרופות האנטי-היפרגליקמיות החדשות הינן בעלות השפעות כלייתיות מועילות. הגנה כלייתית נצפתה במחקרים שבחנו שני GLP1-RA (לירגלוטיד וסמגלוטייד) ושלושה מעכבי SGLT2 (אמפגליפלוזין, קנגליפלוזין, דפגליפלוזין). יש לציין כי ניסויים אלה לא כללו חולים עם מחלת כליות

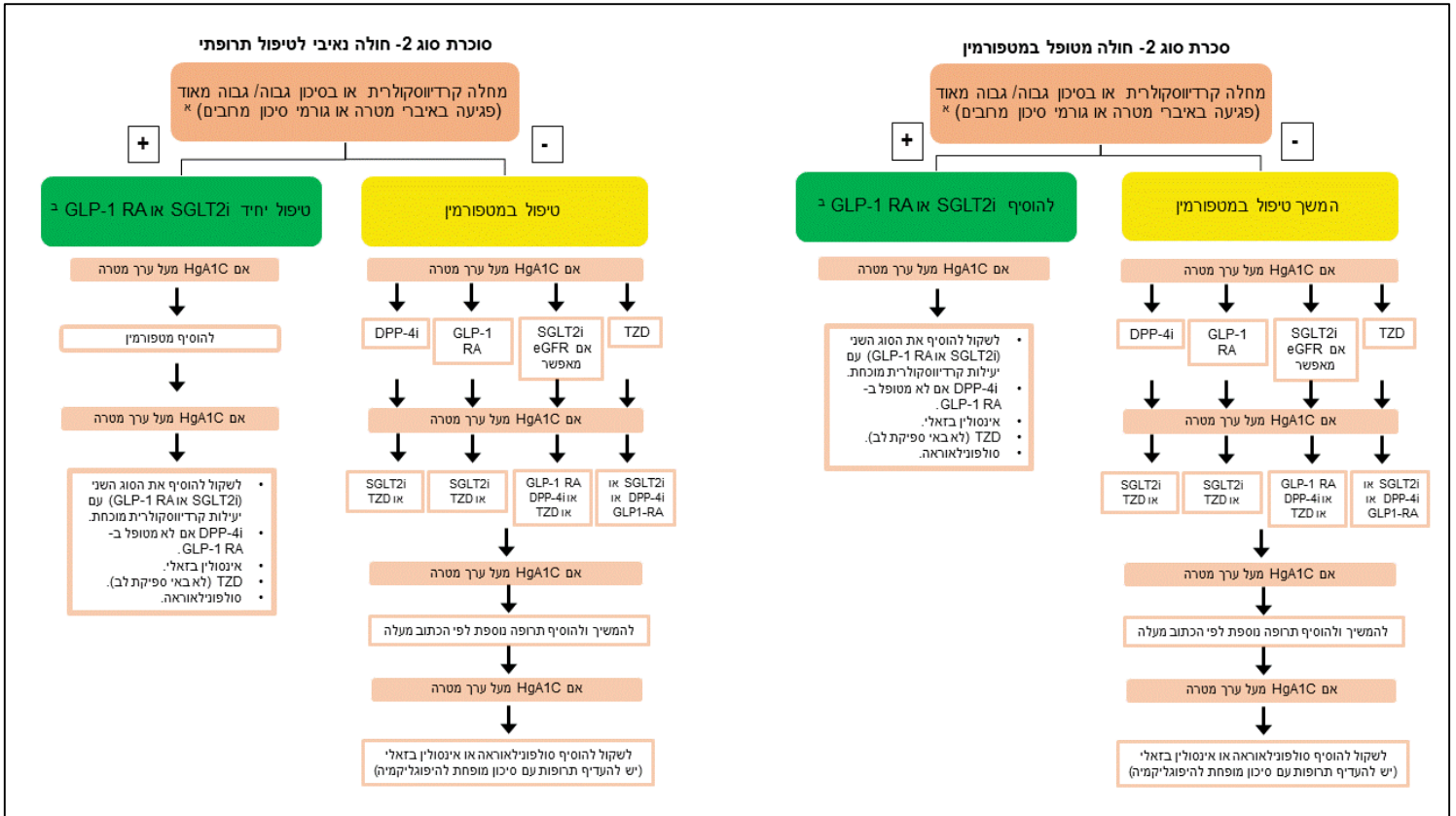
כרונית מתקדמת והגנה כלייתית לא הייתה התוצאה העיקרית שנבחנו. לפיכך, ישנם מחקרים קליניים שמתבצעים לצורך בדיקת התוצאים הכליתיים עם התרופות הנ"ל (כגון DAPA-CKD, EMPA-Kidney ו-CREDENCE).

המלצות למניעה וטיפול במחלת כליות כרונית בחולי סוכרת

רמה	קבוצה	המלצות
A	I	מומלץ להיבדק מדי שנה למחלת כליות באמצעות הערכה של eGFR ויחס אלבומין:קריאטינין בשתן.
A	I	מומלץ לבצע בקרה הדוקה אחר הגלוקוז, להשגת ערך $HbA1c < 7.0\%$, להפחתת סיבוכים מיקרוסקולריים בחולי סוכרת.
A	I	מומלץ כי מטופלים עם יתר לחץ דם וסוכרת יטופלו באופן אינדיבידואלי, להשגת ערך של לחץ דם סיסטולי של $130 \text{ מ"מ}^2 < 130$ ו- $130 \text{ מ"מ}^2 < 130$ אם נסבל, אך לא $> 120 \text{ מ"מ}^2$. באנשים מבוגרים יותר (גיל < 65 שנים), יעד לחץ דם סיסטולי הוא בטווח של $130-139 \text{ מ"מ}^2$.
A	I	מומלץ חוסם RAAS (ACEI או ARBs) לטיפול ביתר לחץ דם בחולי סוכרת, במיוחד בנוכחות פרוטאינוריה, מיקרואלבומינוריה או היפרטרופיה של חדר שמאל.
B	I	טיפול במעכב SGLT2 (אמפגליפלוזין, קנגליפלוזין או דפגליפלוזין) קשור בסיכון נמוך יותר לתוצאים כלייתיים ומומלץ אם $eGFR < 90$ to $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.
B	IIa	טיפול ב-GLP1-RAS (לירגלוטיד וסמיגלוטיד) קשור בסיכון נמוך יותר לתוצאים כלייתיים ויש לשקול אותם אם $eGFR > 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLP1-RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c = haemoglobin A1c; RAAS = renin-angiotensin-aldosterone system; SGLT2 = sodium-glucose co-transporter 2.

תרשים 1: אלגוריתם טיפולי בחולים עם סוכרת סוג 2 ומחלה קרדיוסקולרית או בסיכון קרדיוסקולרי גבוה/גבוה מאוד



א. ראה טבלה 2.
ב. יש להשתמש בתרופות עם תועלת קרדיוסקולרית מוכחת.

בתמיכת:

