

המלצות למשך שימוש בקלופידוגרל (פלביקס) לאחר השתלת תומכן רגיל ותומכן משחרר תרופה

עדכון נייר עמדה של:

האיגוד הקרדיולוגי בישראל



החוג לקרדיולוגיה התערבותית

2007



ההסתדרות הרפואית בישראל

המועצה המדעית • האגף למדיניות רפואית

86 רקע
87 השכיחות והמשמעות הקלינית של ST לאחר השתלת DES
88 זמן ההארעות של ST לאחר השתלת DES
88 הקשר בין הפסקה מוקדמת של מעכבי טסיות והארעות ST לאחר השתלת DES
89 מדדים קליניים ואנגיוגרפיים המנבאים סיכון מוגבר להארעות ST
89 הערכת סיכון לדמם בשימוש בקלופידוגרל בשילוב עם אספירין ובקרב חולים המטופלים בוורפרין
89 התועלת בשימוש ממושך בקלופידוגרל לאחר התערבות מילעורית במטופלים עם וברי אירוע כלילי חד
90 המלצות
91 טבלה 1. התוויות מוכחות קלינית לשימוש בסייפר וטקסוס
92 ספרות

שמות חברי הועדה

פרופ' ש. פוקס – יו"ר הועדה
פרופ' ד. חסדאי
פרופ' ש. בנאי

תאריך חיבור המסמך 3.2007
תאריך עידכון סופי של המסמך 9.2007

השימוש בתומכנים משחררי תרופות (Drug eluting stents [DES]) מחולק לפי השימוש על פי התוויות מוכחות קלינית, המושתתות על ממצאים של מחקרים קליניים (ראה טבלה מס' 1), ושימוש שאינו על פי התוויות מוכחות קלינית, במקרים בהם אין מידע מוצק ממחקרים קליניים אודות עליונות DES לעומת תומכנים רגילים (Bare metal stent [BMS]) [1,2]. במציאות בישראל, בארה"ב, ובמדינות אחרות השימוש ב DES בהתוויות לא מוכחות קלינית הנו נפוץ ומהווה קרוב ל 50% מכלל המקרים. שימוש נרחב זה במצבים ללא התוויה מוכחת קלינית נעשה מתוך הערכת הקלינאי, שהשימוש ב DES יפחית את שיעור ההצרות החוזרת בצורה משמעותית לעומת BMS. ידוע כיום ששיעור התרומבוזיס בתומכן (stent thrombosis [ST]) גבוה יותר בשימוש ב DES בהתוויה שלא מוכחת קלינית לעומת התוויה מוכחת קלינית, בין היתר, משום שההתוויות שאינן מוכחות קלינית מראש נתונות יותר לסיבוכים [3]. חשוב להדגיש שבמצבים מורכבים קלינית ואנגיוגרפית, שיעור הסיבוכים גבוה משמעותית גם בשימוש ב BMS. מהמידע הקיים כיום עולה שאין הבדלים משמעותיים מבחינת תמותה והארעות התקפי לב בין מטופלים שבהם הושתלו DES לאלו שטופלו ב BMS במעקב של עד 4 שנים [4-10].

הועדה ממליצה, שבמידה והקלינאי שוקל שימוש ב DES בהתוויה שלא מוכחת קלינית, עליו להתחשב בשכיחות המוגברת של ST, ובהתאם לקבוע טיפול ממושך יותר באספירין וקלופידוגרל. לפיכך, רצוי להמנע משימוש ב DES בהתוויה לא מוכחת קלינית בקרב חולים שאינם מסוגלים ליטול אספירין וקלופידוגרל באופן ממושך. אין בכוונת הועדה להתערב בשיקולים הקליניים של הרופא המטפל באם לעשות שימוש ב DES בנסיבות שאינן בהתוויה מוכחת קלינית, מעבר לסוגיה של הטיפול התרופתי הנילווה. הועדה ממליצה לכלול בשיחה עם המטופל, המקדימה לצנתור, פירוט של היתרונות והחסרונות של השימוש האפשרי ב DES, כולל הצורך במתן ממושך יותר של קלופידוגרל על היבטיו הקליניים (לדוגמא - המנעות מניתוחים לא דחופים) והכלכליים האפשריים. בשלב זה, אין בכוונת הועדה לדון בסוגיה החשובה של שנוי טופס ההסכמה לצנתור הקיים לצורך הכללת ההבטים הרבים (רפואיים, כלכליים, אדמיניסטרטיביים ומשפטיים) של בחירת סוג התומכן ושימוש בתרופות נלוות לאחר ה PCI, כגון קלופידוגרל. נושאים אלו הם בעלי השלכות משמעותיות ורחבות טווח, ובהתאם ראויים לדיון מעמיק נפרד.

הטיפול בתינופירידין [קלופידוגרל (פלביקס) או טיקלופידין (טיקלדיל)] במשולב עם אספירין למשך חודש לאחר השתלת BMS הוכח כמקטין הארעות אירועים לבביים כולל ST וזאת בהשוואה לטיפול באספירין לבד או במשולב עם וורפרין (קומדין) [11]. על סמך הנסיון שהצטבר עם טיפול זה לאחר השתלת תומכנים רגילים, הורחב השימוש בו גם להתערבויות שבהן מושתל DES. משך השימוש בהתבסס על מחקרי המפתח הראשונים ב DES נקבע ל 3 חודשים לאחר השתלת תומכן מפריש סירולימוס (Sirolimus eluting stent), הידוע בשמו המסחרי Cypher™ (להלן סייפר) ולתומכן מפריש זוטרוולימוס (Zotarolimus eluting stent), הידוע בשמו Endeavor™ (להלן אנדבור) ול-6 חודשים לאחר השתלת תומכן מפריש פקליטקסל (Paclitaxel-eluting) stent, הידוע בשמו המסחרי Taxus™ (להלן טקסוס). המלצות אלו אומצו על ידי רשות המזון והתרופות האמריקאית (Food and Drug Administration), בדגש לגבי שימוש בסייפר וטקסוס, התומכנים מסוג DES המאושרים לשימוש בארה"ב לעת עתה, בקרב אוכלוסיית החולים וסוג הצרויות הדומה לאילו שנבדקו במחקרי המפתח (להלן התוויות מוכחות קלינית). במהלך 4 השנים האחרונות מאז המחקרים הראשונים שבחנו את השימוש ב DES, התווסף מידע הן ממעקב ממושך יותר אחרי המטופלים במחקרי המפתח והן מנסיון של מרכזים שונים בעולם לגבי הארעות של ST לאחר

השתלת DES. גיבוש ההמלצות הנוכחיות לגבי משך הזמן המומלץ לנטילת קלופידוגרל לאחר השתלת DES מתבסס על המידע הקיים בעת כתיבת ההמלצות לגבי 6 הנקודות הבאות:

1. השכיחות והמשמעות הקלינית של ST לאחר השתלת DES בשימוש לפי התוויות מוכחות קלינית ובשימוש במצבים המוגדרים נכון להיום כהתוויות לא מוכחות קלינית.
2. זמן ההארעות של ST לאחר השתלת DES.
3. הקשר בין הפסקה מוקדמת של קלופידוגרל בלבד או הפסקה של קלופידוגרל ואספירין לאחר השתלת DES והארעות ST.
4. משתנים קליניים ואנגיוגרפיים המנבאים סיכון מוגבר להארעות ST.
5. הערכת סיכון לדמם בשימוש בקלופידוגרל בשילוב עם אספירין ובקרב חולים המטופלים בוורפרין (קומדין).
6. מידע הקיים לגבי תועלת בשימוש ממושך בקלופידוגרל לאחר התערבות מילעורית במטופלים עם ובלי אירוע כליל חד.

השכיחות והמשמעות הקלינית של ST לאחר השתלת DES

השכיחות של ST לפי ההגדרות של פרוטוקולי מחקר המפתח לאחר השתלת תומכן מסוג סייפר וטקסוס במעקב של 4 שנים היתה 1.2% ו 1.3%, בהתאמה [6,7,9]. השכיחות של ST לפי ההגדרות של הקונסורציום המחקרי אקדמי (Academic Research Consortium) הכוללות ST ודאי ואפשרי גבוהות מעט יותר ועומדות על 1.5% ו 1.8%, בהתאמה [9]. חשוב להדגיש שבמחקרים אילו השכיחות של ST לאחר השתלת DES ו BMS היתה שווה, אולם זמן ההארעות היה שונה (ראה פירוט בהמשך).

השכיחות של ST לאחר השתלת DES בקרב קבוצות מטופלים, שלא נכללו במחקרי המפתח, נוטה להיות גבוהה יותר. לדוגמא, שכיחות זו נבדקה בשני מחקרים אקראיים בקרב חולים שעברו השתלת DES במהלך התערבות מילעורית כלילית (Percutaneous Coronary Intervention, להלן PCI) ראשוני בשל אוטם חד של שריר הלב. השכיחות של ST לאחר השתלת סייפר, כפי שנצפתה במחקר ה TYPHOON עמדה על 3.4% [12]. שכיחות גבוהה זו משקפת, ככל הנראה, סיכון מוגבר באוכלוסיה זו, כפי שהתבטא בשיעור דומה של ST (3.6%) בקרב אילו שטופלו ב BMS. השכיחות שנצפתה לאחר השתלת טקסוס או BMS בקרב חולים דומים שנכללו במחקר ה PASSION היתה 1% בשתי הקבוצות [13].

השכיחות של ST לאחר השתלת DES בהצרויות מורכבות יותר מאלו שנבדקו במחקרי המפתח מסתמנת, לפחות בחלק מהמקרים, כגבוהה יותר. במצבים מורכבים אלו השכיחות של ST גבוהה יותר גם לאחר השתלת BMS [3]. חשוב להדגיש שסה"כ המידע מבוסס על סדרות קטנות, ויש צורך במידע נוסף על מנת להעריך נכונה את השכיחות של ST בקרב מטופלים אלו. לדוגמא, במחקר ה PRISON II, השכיחות של ST לאחר השתלת סייפר לחסימות מליאות במעקב של 6 חדשים היתה כ 2% (2 מתוך 100 מטופלים) [14]. השכיחות של ST בהצרויות המערבות הסתעפויות אינה אחידה ומושפעת ממיקום ההסתעפות וטכניקת ההתערבות המילעורית. לדוגמא, השכיחות של ST לאחר השתלת 2 תומכנים בהצרות מסועפת במעקב של 9 חודשים היתה 4.3%. שכיחות זו היתה גבוהה יותר בהתערבות להסתעפות של העורק השמאלי הראשי לעומת הסתעפויות אחרות [15]. במחקר רטרוספקטיבי של 8146 מטופלים, שעברו השתלת סייפר וטקסוס בשני מרכזים אקדמיים גדולים בהולנד ובשווייץ, השכיחות של ST מוכה

אנגיוגרפית במעקב של 3 שנים היה 2.9% [16]. נתון זה משקף את השכיחות הכוללת בשימוש יום-יומי של ST לאחר השתלת DES, לפי התוויות מוכחות ולא מוכחות קלינית. התמותה בשל ST ודאי או אפשרי לאחר השתלת DES היא גבוהה, ועל פי המידע הקיים נמצאת בטווח של 19-45% [17-20].

זמן ההארעות של ST לאחר השתלת DES

החלוקה המקובלת כיום של ST היא לפי תקופת הזמן שחלפה מהשתלת התומכן, וכוללת 4 תתי-קבוצות:

1. Acute ST - תוך 24 שעות
2. Subacute ST - 1-30 יום
3. Late ST - 1-12 חודשים
4. Very late ST - מעל 12 חודשים

ההבדל העיקרי בהשוואה של ST בין DES ו BMS הוא בזמן ההארעות. במטאאנליזה של מחקרי המפתח של סייפר, נמצא שכל ארועי ה ST התרחשו במהלך השנה הראשונה לאחר השתלת BMS בעוד ש 50% (5 מ 10 מקרים) מארועי ה ST לאחר השתלת סייפר התרחשו לאחר יותר משנה [9]. תוצאות דומות נצפו בסדרת מחקרי הטקסוס בהם 37% מארועי ה ST (6 מ 16 מקרים) התרחשו לאחר יותר משנה לעומת 10% (1 מ 10 מקרים) לאחר השתלת BMS [9]. במטאאנליזה של 14 מחקרים הכוללים את מחקרי המפתח וכן מחקרים שבהם נעשה שימוש בהתוויות לא מוכחות קלינית, השכיחות של ST לאחר שנה היתה כ 0.6% ו 0.05% בקרב מטופלים בהם הושגל DES ו- BMS, בהתאמה [10].

מנתונים אילו עולה שזמן החציון ל ST לאחר השתלת DES הוא 14.8 חודש לעומת 4.8 חודשים לאחר BMS [21]. במחקר של 8146 מטופלים שעברו השתלת סייפר וטקסוס בשני מרכזים אקדמיים גדולים בהולנד ובשווייץ, 40% מארועי ה ST התרחשו תוך 30 יום ו 60% לאחר תקופה זו. זמן החציון של ההארעות של ST מאוחר (לאחר החודש הראשון) היה 15 חודש [16].

הקשר בין הפסקה מוקדמת של מעכבי טסיות והארעות ST לאחר השתלת DES

ההשפעה של הפסקה מוקדמת של מעכבי טסיות נבדקה במספר עבודות תצפית. lakovou ועמיתיו עקבו אחר 2229 מטופלים שעברו השתלה של סייפר או טקסוס. קלופידוגרל ניתן בנוסף לאספירין למשך 3 חודשים לאחר השתלת סייפר ולמשך 6 חודשים לאחר השתלת טקסוס. חמישה מתוך 17 מטופלים אשר הפסיקו מעכבי טסיות (4 הפסיקו אספירין וקלופידוגרל ואחד הפסיק רק קלופידוגרל) מוקדם מהמומלץ סבלו מ ST [17]. הפסקה מוקדמת של מעכבי טסיות בחודש הראשון לאחר השתלת ה DES היתה כרוכה בסיכון מוגבר פי 161 ל ST, כאשר הפסקה מוקדמת מעבר לזמן זה הגבירה את הסיכון פי 57. במחקר של 2974 מטופלים במרכז הרפואי בווינגטון, הסיכון ל ST היה 0.21 בקרב מטופלים בקלופידוגרל לעומת אלו שלא טופלו בקלופידוגרל, דהיינו השימוש בקלופידוגרל ואספירין הפחית הסכנה ל ST בכ-79% לעומת אספירין בלבד [19].

מדדים קליניים ואנגיוגרפיים המנבאים סיכון מוגבר להארעות ST

מנבאים ל ST אחרי השתלת DES ניתנים לחלוקה למנבאים קליניים ומנבאים אנגיוגרפיים. Iakovou ועמיתיו זיהו סיכון מוגבר בקרב מטופלים עם אי ספיקת כליות [HR 6.5], סוכרת [HR 3.7], ותפקוד ירוד של חדר שמאל [17]. סיכון דומה נצפה ע"י Kuchulakanti וחבריו [19].

סה"כ רשימת המצבים בהם יש, ככל הנראה, סיכון מוגבר ל ST סוכמה לאחרונה על ידי מספר איגודים אמריקאיים [22,23]: 1. מדדים קליניים – גיל מבוגר, ארוע כלילי חד, סכרת, אי ספיקת כליות, ירידה בתפקוד לב, וברכיתרפיה כללית קודמת; 2. מדדים אנגיוגרפיים – קוטר קטן של התומכן או תת-הרחבה קשה, מלאפוזיציה של התומכן, דיסקציה שארית, ביפורקציות או טיפול במוצא של עורקים, תומכנים ארוכים, ורבי תומכנים.

הערכת סיכון לדמם בשימוש בקלופידוגרל בשילוב עם אספירין ובקרב חולים המטופלים בוורפרין

הסיכון לדמם עקב שימוש בקלופידוגרל ואספירין לאחר השתלת DES לא הוערך עד כה בצורה סיסטמטית. במחקר ה- REALITY טופלו החולים בקלופידוגרל בנוסף לאספירין במשך 175 יום בממוצע לאחר השתלת הסייפר, ואלו החולים בהם הושטל טקסוס טופלו בשילוב זה במשך 204 יום בממוצע [24]. במעקב של שנה, שיעור דמם חמור לאחר השתלת סייפר וטקסוס היה 1.3% ו 2.1% בהתאמה.

השימוש באספירין וקלופידוגרל בנוסף לוורפרין אינו שכיח. באנליזה של מטופלים בישראל ששחררו לאחר אשפוז בשל ארוע כלילי חד השימוש ב 3 התרופות היה מועט יחסית לשילוב של אספירין וקלופידוגרל, 1.3% לעומת 46.7%, בהתאמה. השכיחות של דימומים במהלך האישפוז היתה משמעותית גבוהה יותר בקרב אילו שטופלו ב 3 התרופות (2.6% לעומת 0.6%) [25]. התמותה במעקב של 6 חודשים היתה דומה. במחקר זה אין נתונים לגבי דימומים לאחר השחרור מבית החולים. במחקר נוסף של 66 מטופלים אשר טופלו בשלושת התרופות לאחר השתלת תומכן, 6 מטופלים (9.6%) דיווחו על דימומים, ומתוכם 2 נזקקו לעירוי דם [26]. שכיחות גבוהה יותר של דימומים דווחה בקרב מטופלים שקיבלו טיפול בשלושת התרופות לעומת טיפול באספירין וקלופידוגרל, כולל דמם משמעותי (6.6% לעומת 0%) ודמם קל (14.9% לעומת 3.8%) [27]. במחקר שכלל 21,443 מטופלים מבוגרים ששרדו אוטם שריר הלב, שיעור הדימומים בקרב אילו שטופלו בשלושת התרופות היה 0.09 אירועים לשנת-מטופל לעומת 0.08 בקרב אילו שטופלו באספירין ווורפרין ו 0.07 בקרב אילו שטופלו באספירין ותינופירידין. אירוע דמם בקבוצת 3-התרופות התרחש ב 1 ל 143 מטופלים [28].

מידת הגברת הסיכון לדמם בקרב מטופלים להם ניתן קלופידוגרל לפרק זמן קצוב לאחר השתלת תומכנים בנוסף לטיפול קבוע בוורפרין ואספירין אינה ברורה. כמו כן אין מידע האם הסיכון לדמם בקרב מטופלים הנזקקים לטווח גבוה של INR (לדוגמה לאחר החלפת מסתם מיטראלי), גבוה יותר.

התועלת בשימוש ממושך בקלופידוגרל לאחר התערבות מילעורית במטופלים עם ובלי אירוע כלילי חד

משך השימוש המומלץ בקלופידוגרל במטופלים אשר עברו התערבות מילעורית במסגרת אישפוז בשל אירוע כלילי חד (לא כולל אוטם חד בשריר הלב עם עליות מקטע ST בתרשים האק"ג) הוא 9-12 חודשים. המלצה זו מתבססת על מידע ממחקר ה- CURE-PCI [29], שבו נעשה שימוש ב BMS, והיא אומצה על ידי האיגודים הקרדיולוגיים האמריקאיים והאירופאיים [30,31]. בהעדר מחקרים דומים בקרב מטופלים עם אירוע כלילי חד אשר עברו

השתלה של DES, ובהסתמך על התועלת של מתן קלופידוגרל למשך התקופה הנ"ל גם בקרב מטופלים עם תסמונת כלילית חדה שלא עברו התערבות מילעורית [32], הוועדה ממליצה שמשך השימוש בקלופידוגרל בשילוב עם אספירין יהיה 12 חודשים לאחר BMS ולפחות 12 חודשים לאחר השתלת DES.

במחקר ה CREDO [33], שבו נעשה שמוש ב BMS בקרב 2611 מטופלים (52% עם תעוקה לא יציבה ו 33% עם תעוקה יציבה, מתן קלופידוגרל למשך שנה לעומת מתן למשך חודש הקטין משמעותית הארעות של שילוב של מוות, אוטם שריר הלב וארוע מוחי בשיעור של 27%. בקבוצה שטופלה בקלופידוגרל למשך שנה נצפתה נטיה לשיעור גבוה יותר של דימומים משמעותיים (8.8% לעומת 6.7%, $p=0.07$).

המלצות

ההמלצות המובאות להלן מבוססות על המידע הקיים היום בנושא של ST לאחר השתלת DES. בשלב הנוכחי של הידע שהצטבר ברור שיש עדיין שאלות רבות פתוחות, שלחלקן תמצא תשובה במסגרת מספר מחקרים גדולים, שהחלו בימים אלו. אי לכך, יש חשיבות רבה לשיקול הקליני בכל מטופל על בסיס פרטני לגבי שימוש ב DES. יש לשקלל את כלל היתרונות והחסרונות, וכן את מוכנותו ויכולתו של המטופל (כולל הבטים כלכליים) ליטול קלופידוגרל לתקופה המומלצת. כמו כן, יש חשיבות רבה להדגיש בפני המטופל את הצורך להמנע מהפסקה מוקדמת של קלופידוגרל ללא התייעצות קרדיולוגית מקדימה, וביחוד כאשר זו מתוכננת להעשות לקראת ניתוח או פרוצדורה פולשנית אחרת (לדוגמא – קולונוסקופיה). במצבים בהם נעשה טיפול משולב ב BMS וב DES, משך הזמן המומלץ לשימוש בקלופידוגרל נקבע ע"י ה DES.

1. משך הזמן **המומלץ** למתן קלופידוגרל בשילוב עם אספירין לאחר השתלת תומכן מסוג BMS למטופלים עם אירוע כלילי חד הנו 12 חודשים. משך הזמן למתן קלופידוגרל לאחר השתלת BMS למטופלים עם תעוקה יציבה הוא לפחות חודש ובאופן אידיאלי למשך של עד שנה. ככל שהסיכון המוערך לאירוע אטרותרומבוטי גבוה מחד, והסיכון המוערך לדמם נמוך מאידך, כך גוברת הנטייה למתן ממושך יותר במסגרת חלון הטיפול המומלץ.

א. לעת עתה, אין המלצה למתן הטיפול המשולב באספירין וקלופידוגרל לאחר השתלת תומכן מסוג BMS מעבר לתקופה של 12 חודש כשיגרה.

ב. משך הזמן **המינימלי** המומלץ למתן קלופידוגרל בשילוב עם אספירין לאחר השתלת תומכן מסוג BMS הנו 2-4 שבועות. משך זמן זה מומלץ רק במקרים מיוחדים של סיכון נמוך ל ST מחד וסיכון גבוה לדמם מאידך.

2. משך הזמן **המומלץ** למתן קלופידוגרל בשילוב עם אספירין לאחר השתלת תומכן מסוג DES באוכלוסיה שאינה בסיכון מוגבר ל ST ושאינה בסיכון מוגבר לדמם הוא 12 חודשים, ללא תלות בתת סוג התומכן.

א. משך הזמן **המינימלי** המומלץ למתן קלופידוגרל בשילוב עם אספירין לאחר השתלת תומכן מסוג DES באוכלוסיה הוא 3 חודשים לאחר השתלת תומכן מסוג סייפר ואנדבור ו 6 חודשים לאחר השתלת תומכן מסוג טקסוס. משך זמן זה מומלץ רק במקרים מיוחדים של סיכון נמוך ל ST מחד וסיכון גבוה לדמם מאידך.

3. באוכלוסיה בסיכון מוגבר ל ST ושאינה בסיכון מוגבר לדמם, יש לשקול באופן פרטני לגבי כל מטופל מתן קלופידוגרל בשילוב עם אספירין לאחר השתלת DES מעבר ל-12 חודש.
4. במטופלים הנוטלים וורפרין (קומדין) וכן במטופלים בסיכון גבוה לדמם, יש לשקול העדפת שימוש ב BMS על פני DES. במידה והושגל DES, משך השימוש בקלופידוגרל מותנה בהערכת הסיכון לדמם מול הסיכון ל ST. מומלץ לקצר את משך מתן קלופידוגרל לתקופה המינימלית ושמירת ערכי INR בתחום הנמוך של החלון הטיפולי (ראה סעיף # 1 ב ו 2א).
5. במטופלים בהם צפויה היענות נמוכה לנטילת קלופידוגרל אוו אספירין מומלץ להימנע מהשתלת DES.
6. במטופלים בהם צפויה הפסקת קלופידוגרל בטרם עת, ובעיקר באם צפויה הפסקת כל מעכבי טסיות עקב פעולה רפואית פולשנית מתוכננת בטווח הקצר מהמתוכנן לנטילת קלופידוגרל בשילוב עם אספירין, מומלץ להמנע מהשתלת DES.

טבלה 1. התוויות מוכחות קלינית לשימוש בסייפר וטקסוס*

תומכן	אוכלוסיית המטופלים	אורך תומכן	קוטר תומכן	מספר תומכנים	הערות
סייפר	מחלת לב איסכמית עם היצרות ראשונית בעורק כלילי בקוטר של 2.5-3.5 ממ ואורך היצרות 30 ממ \leq	8-33 ממ	2.5-3.5 ממ	1-2	אוכלוסיית המטופלים שנבדקה במחקרי המפתח לא כללה את אילו עם הצרויות חוזרות (בתוך תומכן), מוצא עורקים, התפצלויות, עורק שמאלי ראשי, מעקפים, הצרויות המכילות קרישי דם) ומצבים של זרימת דם דיסטלית ירודה
טקסוס	מחלת לב איסכמית עם היצרות ראשונית בעורק כלילי בקוטר של 2.5-3.75 ממ ואורך היצרות \leq 28 ממ	8-32 ממ	2.5-3.5 ממ	1	אוכלוסיית המטופלים שנבדקה במחקרי המפתח לא כללה את אילו עם הצרויות חוזרות (בתוך תומכן, מוצא עורקים, התפצלויות, עורק שמאלי ראשי, מעקפים, הצרויות המכילות קרישי דם) ומצבים של זרימת דם דיסטלית ירודה (שימוש ביותר מסטנט אחד נבדק רק במצב של שימוש חירום (bailout)

* ההתוויות מפורטות בהוראות לשימוש לסייפר וטקסוס של רשות התרופות האמריקאית [1,2]

1. Cypher™ Sirolimus-eluting coronary stent on Raptor™ over the wire delivery system and Cypher™ Sirolimus-eluting coronary stent on Raptorrail™ Rapid exchange delivery system. <http://www.fda.gov/cdrh/PDF2/p020026c.pdf>.
2. Paclitaxel-eluting coronary stent system monorail and over-the-wire coronary delivery system. <http://www.fda.gov/cdrh/pdf3/P030025c.pdf>
3. Beohar N. Off-label and untested use of drug eluting stents: frequency, efficacy and safety from drug eluting stent (D.E.S.) registry. Presented at TCT2006, Washington DC, USA.
4. Update to FDA statement on coronary drug-Eluting stents. <http://www.fda.gov/cdrh/news/010407.html>.
5. [Moreno R](#), [Fernandez C](#), [Calvo L](#), [Sanchez-Recalde A](#), [Galeote G](#), [Sanchez-Aquino R](#), [Alfonso F](#), [Macaya C](#), [Lopez-Sendon JL](#). Meta-analysis comparing the effect of drug-eluting versus bare metal stents on risk of acute myocardial infarction during follow-up. [Am J Cardiol](#). 2007;99(5):621-5.
6. [Spaulding C](#), [Daemen J](#), [Boersma E](#), [Cutlip DE](#), [Serruys PW](#). A Pooled Analysis of Data Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents. *N Engl J Med*. 2007;356(10):989-97.
7. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB Safety and Efficacy of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. *N Engl J Med*. 2007;356(10):998-1008.
8. [Lagerqvist B](#), [James SK](#), [Stenstrand U](#), [Lindback J](#), [Nilsson T](#), [Wallentin L](#). Long-Term Outcomes with Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Sweden. *N Engl J Med*. 2007;356(10):1009-19.
9. [Mauri L](#), [Hsieh WH](#), [Massaro JM](#), [Ho KK](#), [D'Agostino R](#), [Cutlip DE](#). Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med*. 2007;356(10):1020-9.
10. [Kastrati A](#), [Mehilli J](#), [Pache J](#), [Kaiser C](#), [Valgimigli M](#), [Kelback H](#), [Menichelli M](#), [Sabate M](#), [Suttorp MJ](#), [Baumgart D](#), [Seyfarth M](#), [Pfisterer ME](#), [Schomig A](#). Analysis of 14 Trials Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents. *N Engl J Med*. 2007;356(10):1030-9.
11. [Leon MB](#), [Baim DS](#), [Popma JJ](#), [Gordon PC](#), [Cutlip DE](#), [Ho KK](#), [Giambartolomei A](#), [Diver DJ](#), [Lasorda DM](#), [Williams DO](#), [Pocock SJ](#), [Kuntz RE](#). A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;339(23):1665-71.
12. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D, Slama MS, Merkely B, Erglis A, Margheri M, Varenne O, Cebrian A, Stoll HP, Snead DB, Bode C; TYPHOON Investigators. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1093-104.

13. [Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, van Heerebeek L, Kiemeneij F, Slagboom T, van der Wieken LR, Tijssen JG, Rensing BJ, Patterson M.](#) Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1105-13.
14. [Suttorp MJ, Laarman GJ, Rahel BM, Kelder JC, Bosschaert MA, Kiemeneij F, Ten Berg JM, Bal ET, Rensing BJ, Eefting FD, Mast EG.](#) Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation.* 2006;114(9):921-8.
15. [Hoye A, Iakovou I, Ge L, van Mieghem CA, Ong AT, Cosgrave J, Sangiorgi GM, Airolidi F, Montorfano M, Michev I, Chieffo A, Carlino M, Corvaja N, Aoki J, Rodriguez Granillo GA, Valgimigli M, Sianos G, van der Giessen WJ, de Feyter PJ, van Domburg RT, Serruys PW, Colombo A.](#) Long-term outcomes after stenting of bifurcation lesions with the "crush" technique: predictors of an adverse outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(10):1949-58.
16. [Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Juni P, Sianos G, Hellige G, van Domburg RT, Hess OM, Boersma E, Meier B, Windecker S, Serruys PW.](#) Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet.* 2007;369(9562):667-78.
17. [Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airolidi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A.](#) Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 2005;293(17):2126-30.
18. [Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, Jeger R, Bader F, Osswald S, Kaiser C; BASKET-LATE Investigators.](#) Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(12):2584-91.
19. [Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC, Kim SW, Bui A, Gevorkian N, Xue Z, Smith K, Fournadjieva J, Suddath WO, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Waksman R.](#) Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation.* 2006;113(8):1108-13.
20. [Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, Guyon P, Lotan C, Schofer J, Seth A, Sousa JE, Wijns W, Berge C, Deme M, Stoll HP; e-Cypher Investigators.](#) Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation.* 2006;113(11):1434-41.
21. [Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Borek PP, Mood GR, Bhatt DL](#) Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med.* 2006;119(12):1056-61.
22. [Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P; American Heart Association; American College of Cardiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; American College of Surgeons; American](#)

- [Dental Association; American College of Physicians](#). Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*. 2007;115(6):813-8.
23. Hodgson JM, Stone GW, Michael Lincoff A, Klein L, Walpole H, Bottner R, Weiner BH, Leon MB, Feldman T, Babb J, Dehmer GJ. Late stent thrombosis: Considerations and practical advice for the use of drug-eluting stents: A report from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions drug-eluting stent task force. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69(3):327-33.
24. [Morice MC](#), [Colombo A](#), [Meier B](#), [Serruys P](#), [Tamburino C](#), [Guagliumi G](#), [Souza E](#), [Stoll HP](#); [REALITY Trial Investigators](#). Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(8):895-904.
25. [Konstantino Y](#), [Jakobishvili Z](#), [Porter A](#), [Sandach A](#), [Zahger D](#), [Hod H](#), [Hammerman H](#), [Gottlieb S](#), [Behar S](#), [Hasdai D](#). Aspirin, warfarin and a thienopyridine for acute coronary syndromes. *Cardiology*. 2006;105(2):80-5.
26. [Orford JL](#), [Fasseas P](#), [Melby S](#), [Burger K](#), [Steinhubl SR](#), [Holmes DR](#), [Berger PB](#). Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J*. 2004;147(3):463-7.
27. [Khurram Z](#), [Chou E](#), [Minutello R](#), [Bergman G](#), [Parikh M](#), [Naidu S](#), [Wong SC](#), [Hong MK](#). Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol*. 2006;18(4):162-4.
28. [Buresly K](#), [Eisenberg MJ](#), [Zhang X](#), [Pilote L](#). Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction *Arch Intern Med*. 2005;165(7):784-9.
29. [Mehta SR](#), [Yusuf S](#), [Peters RJ](#), [Bertrand ME](#), [Lewis BS](#), [Natarajan MK](#), [Malmberg K](#), [Rupprecht H](#), [Zhao F](#), [Chrolavicius S](#), [Copland I](#), [Fox KA](#); [Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial \(CURE\) Investigators](#). Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358(9281):527-33.
30. [Smith SC Jr](#), [Feldman TE](#), [Hirshfeld JW Jr](#), [Jacobs AK](#), [Kern MJ](#), [King SB 3rd](#), [Morrison DA](#), [O'Neil WW](#), [Schaff HV](#), [Whitlow PL](#), [Williams DO](#), [Antman EM](#), [Adams CD](#), [Anderson JL](#), [Faxon DP](#), [Fuster V](#), [Halperin JL](#), [Hiratzka LF](#), [Hunt SA](#), [Nishimura R](#), [Ornato JP](#), [Page RL](#), [Riegel B](#); [American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention](#). ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation*. 2006;113(7):e166-286.

31. [Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzylo W, Urban P, Stone GW, Wijns W; Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology.](#) Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005;26(8):804-47.
32. [Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators.](#) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001;345(7):494-502.
33. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;288(19):2411-20.