



פברואר 2008

טיפול ביתר לחץ דם בחולה הקורונרי

הנחיות האיגוד הישראלי לקרדיולוגיה מבוססות על הנחיות 2007 מטעם האיגוד האירופאי לקרדיולוגיה (ESC) והאיגוד האירופאי ליתר לחץ דם (ESH).

ד"ר חיים יוספי

מנהל היחידה לקרדיולוגיה לא פולשנית,
קמפוס המרכז הרפואי ברזילי,
אשקלון, אוניברסיטת בן גוריון בנגב.

פרופ' ראובן צימליכמן

נשיא יוצא, האיגוד הישראלי ליל"ד,
מנהל מחלקה פנימית ו' והיחידה ליתר לחץ דם,
המרכז הרפואי וולפסון, חולון, אוניברסיטת ת"א.

הנחיות 2007 המשותפות לאיגוד האירופאי לקרדיולוגיה (ESC) והאיגוד האירופאי ליל"ד (ESH) מבוססות על הידע האחרון שהצטבר מהמחקרים האחרונים בנושא. המטרה הבסיסית של המסמך זה היא ליצור מסמך עמדה המאזן את הידע שהצטבר לטיפול בחולה הפרטני במדינות אירופה השונות מבחינה תרבותית, חברתית, כללית ואתנית.

ככלל, המטרה להוריד לחץ דם ולאזן את גורמי הסיכון ע"מ להוריד סיכון לתחלואה ולתמותה קרדיוסקולרית. יתר לחץ דם (יל"ד) מהווה גורם סיכון משמעותי למחלות לב וכלי דם 15% מהאוכלוסייה הבוגרת סובלת מיל"ד ו- 25% מאוכלוסיית החולים הסובלים ממחלת לב איסכמית [1]. מאידך מחלת הלב האיסכמית היא השכיחה ביותר כגורם לתמותה ולתחלואה באנשים עם יל"ד וגורם התמותה הראשון אצלם זאת גם בהתחשב בעובדה שבד"כ יחד עם יל"ד מופיע צבר של גורמי סיכון נוספים [2].

שכיחות מחלת הלב האיסכמית עולה ככל שעולה לחץ הדם הדיאסטולי, הסיסטולי והרווח שביניהם (pulse pressure) [3-6].

מזה שנים רבות ידוע שהורדת לחץ דם מורידה סיכון למחלות לב וכלי דם ולמעשה כל ירידה ב- 5 מ"מ"כ מורידים בכ- 20% את הסיכון וכל הורדה של 10 מ"מ"כ מורידה את הסיכון למחלות לב וכלי דם ב- 33% [1,7].

פתוגנוזיס של מחלת הלב האיסכמית בחולה עם יל"ד

ישנם מנגנונים שונים המתוארים בספרות. בשורה התחתונה מדוברת בהפרת האיזון בין בין אספקת החמצן לשריר הלב, עקב טרשת עורקים מתקדמת ובין עליה בתצרוכת החמצן עקב התעבות שריר הלב (LVH) [8]. תהליך התעבות שריר הלב גורם לפיברוזיס, התעבות שכבת המדיה בכלי דם קטנים בלב ולפיכך לירידה משמעותית בכמות הקפילרות הזמינות ופגיעה בתפקוד האנדותרל באלו הנותרות [9,10]. במקרים לא מעטים ילי"ד מלווה בגירוי סימפטטי גבוה שכידוע מגביר איסכמיה לבבית [11,12].

JNC7 (שפורסם ב-2003) הדגיש שהיחס בין לחץ דם לסיכון הקרדיוסקולרי הוא רציף, עקבי ועצמאי. ככל שלחץ הדם גבוה הסיכון לאוטם לבבי, אי ספיקת לב, שבץ מוחי ואי ספיקת כליות עולה. בין הגילאים 40-70 שנה, לכל עליה של 20 מ"מ"כ בלחץ הססטולי ו-10 מ"מ"כ בלחץ הדיאסטולי, מוכפל הסיכון למחלות הני"ל [13].

הכנסת קבוצת סיכון של "prehypertension" שהוגדר ב-JNC7 הני"ל בא לחזק יחס זה ולהדגיש את הצורך לשאוף לערכי לחץ דם נמוכים ככל שניתן באוכלוסייה הכללית. יעדי הטיפול הדיאסטולים מושגים דיי טוב בכל הגילאים אך מעל גיל 50 עדיין קשה יותר משמעותית להשיג היעד לגבי הלחץ הסיסטולי. כזכור, יעד זה נקבע לרמה שמתחת ל-140 מ"מ"כ בחולים בכלל ולרמה מתחת ל-130 מ"מ"כ בחולים הסכרטיים. חשוב לציין שהוספת קבוצת סיכון זו לא התקבלה על דעת רבים מהמומחים בתחום ואינה מופיעה בהנחיות ה-ESC/ESH כאשר הנימוק העיקרי הוא שאין להכניס לחברה אוכלוסייה שאולי תפתח יתר לחץ דם בעתיד אך כרגע אינה זקוקה לטיפול תרופתי.

ב-2003 הוחלט לפרסם הנחיות עצמאיות מטעם הארגון האירופאי ליל"ד (ESH) בשיתוף עם הארגון האירופאי הקרדיולוגי (ESC). ההנחיות האלו נקלטו היטב בקהילה הרפואית. הם ניתחו את המחקרים הגדולים האחרונים בתחום וסיכמו את הדברים ע"פ תתי הנושאים הבאים שלמעשה נמשכו עם תיקונים מסוימים גם בהנחיות של 2007. מתוך כל ההיבטים חשבו להדגיש את אלו שהשתנו בתת נושאים הבאים:

הגדרה וקלסיפיקציה של יתר לחץ דם:

באופן היסטורי עיקר הדגש הושם על הלחץ הדיאסטולי כמנבא תחלואה ותמותה קרדיוסקולרית [14]. בשנים האחרונות הודגשה חשיבותו של הלחץ הסיסטולי (ובעקבותיו גם של ה-pulse pressure) כמנבא עצמאי של תחלואה ותמותה קרדיוסקולרית. באופן מעשי עלינו לדאוג להורדה של הלחץ הסיסטולי, הלחץ הדיאסטולי והרווח שבניהם: זהו ה-pulse pressure החשוב בעיקר באנשים המבוגרים עם נוקשות העורקים ולפיכך שכיחות גבוהה יותר של נזק לאברי המטרה [15].

בהתאם לכך נוסחו המלצות ה-ESC/ESH מ-2003 ואח"כ 2007 לנקודות הבאות:

1. אם לחץ הדם הסיסטולי והדיאסטולי נופלים לקטגוריות שונות מבחינת החומרה, הרי שהקטגוריה הקשה יותר תיבחר ע"מ לקבוע את דרגת הסיכון ולפיכך את הטיפול לחולה.
2. קביעת השלב להגדרת יל"ד ולהתחלת טיפול צריך להיות גמיש בהתאם לפרופיל הקרדיוסקולרי של החולה.

JNC7 קבע את הרמות של ה-normal ואת ה-high normal כמקשה אחת בשם "prehypertension". זאת, בהתבסס על מחקרי פרמינגהם האומרים שהסיכון קיים ובולט בין אלו שלחץ דם מעל 120/80 מ"מ"כ לבין אלו שלחץ הדם שלהם מתחת ל-120/80 מ"מ"כ אפילו שעדיין לא הוגדרו כסובלים מיל"ד [17].

בניגוד ל-JNC7 אנשי ESH/ESC החליטו לבטל את הטרמינולוגיה הזו בעיקר משום שגרמה לאנשים לחוש חרדה מיותרת הגורמת לביקורים תכופים ולא נחוצים אצל מערכת הבריאות. בנוסף, פרט לחריגים בודדים בפועל אין צורך **בטיפול תרופתי** באנשים אלו. הטיפול בעיקר מתייחס לטיפול לא תרופתי (שינוי אורח חיים) ומעקב לחץ דם.

קביעת הסיכון הקרדיווסקולרי הכללי:

במשך שנים רבות ההנחיות לטיפול ביתר לחץ דם התמקדו בעיקר בלחץ הדם, אופיו והטיפול בו, כולל ב-JNC7. חברי ועדת ESH/ESC ב-2003 ואח"כ ב-2007 התמקדו בקביעת הסיכון הכללי על סמך שאר גורמי הסיכון (כולל יל"ד). גישה זו מסתמכת על כך שיל"ד היא מחלה שבד"כ אינה מופיעה לבדה אלא בשילוב עם צבר של גורמי סיכון. מובן, שככל שמספר גורמי הסיכון בחולה המסוים עולה, גם רמת הסיכון שלו עולה ולכן היחס לאותה רמת לחץ דם צריך להשתנות בהתאם.

אבחון חולה חדש עם יתר לחץ דם:

בהתאם להנחיות ESH/ESC/2007 החדשות, יש לבצע מספר בדיקות עזר ע"מ לחפש נזק לאברי מטרה ובכך להגדיר חולה בסיכון גבוה. בניגוד לעבר ישנם מספר בדיקות חדשות חשובות שהומלצו ע"י ESH/ESC (ראה טבלה מקורית מספר 3 מצורפת) אבל המלצה זו נמצאת עדיין בויכוח בשל העדר זמינות כללית של הבדיקות ובשל עלותן. ובראשן בדיקות אולטרסאונד של עובי אינטימת הקרוטיד (IMT=Intima Media Thickness). נוכחות אינטימה מעובה (נורמה 0.6-0.9 מ"מ) או רובד טרשתי מבטאה את תחלואת כלי הדם ומעלה את הסיכון לשבץ מוחי ואוטם לבבי [19].

לדעתנו, יש חשיבות לחפש בכל חולה עם צבר גורמי סיכון ובמיוחד אם קיימת עדות למחלת כלי דם אם יש התעבות האינטומה בקרוטיד. נוכחות ממצא זה מחייבת החייחסות לרמת לחץ הדם ובודאי ליעד הטיפול בשומני הדם (שירד אל $LDL \leq 100$) ושל גורמי סיכון אחרים.

חוסמי בתא, הטיפול ביל"ד ומחלות לב וכלי דם:

הטיפול ביל"ד בחולה עם מחלת לב איסכמית חייב להיות יותר אגרסיבי מאשר בחולה ללא נוכחות מחלת לב איסכמית. בחולים אלו יש להוריד את הלחץ הדם ע"מ למנוע הישנות ארועים קורונריים.

במניעה ראשונית הוכחה תרומתם של המשתנים וחוסמי התא במניעת מחלות לב וכלי דם. בעקבותיהם הוכחו חוסמי הסיידן, מעקבי האנזים המהפך ולאחרונה חוסמי אנגיוטנסין 2. במניעה המשנית, בניגוד לראשונית, אין מחקרים גדולים המראים יתרון של תאזידים אך כן של חוסמי בתא, מעקבי האנזים המהפך, חוסמי סיידן (בעיקר verapamil) וחוסמי אלדוסטרון. לאחרונה חוסמי התא הפכו לשניים במחלוקת עקב יעילותם הפחותה לעומת המשפחות האחרות והסיכון לסוכרת בטווח הארוך. יש לציין שהתרופה העיקרית שנבדקה במחקרים היתה Alenolol (Normiten) שהיא תרופה ישנה יחסית. אם מורידים את המחקרים שהיו איתה נשארים עם מעט מאוד מחקרים שמסקנה קשה להוציא מהם. לפיכך, נכון להיום, חוסמי בתא (בעיקר NORMITEN) נמצאים בויכוח בקשר להיותם בשורה הראשונה לטיפול ביתר לחץ דם אלא אם

מדובר במניעה משנית. למעשה גם ע"פ הארגון הבריטי (NICE) וגם ע"פ הארגון הקנדי ליל"ד, חוסמי בתא נדחקו לאחור כתרופה שלישית או רביעית. ה- JNC7 הדגיש כבר שבחולה עם יל"ד ותעוקת לב תרופת הבחירה היא חוסמי בתא (ולחלופין חוסמי סידן). כיום ברור ואכן, ההנחיות החדשות של ESH/ESC/2007 מחייבות חוסמי בתא בחולים אלו כמו ביל"ד בכל חולה עם תסמונת תעוקתית חדה או מחלת לב איסכמית ככלל. במניעה משנית בחולים לאחר אוטם לבבי הוכחו גם חוסמי ביתא, חוסמי האנזים המהפך וגם חוסמי אלדוסטרון כיעילים לטיפול ביל"ד.

ה- LIFE Study [20] וכן ASCOT study [21] העמידו את יכולתם של חוסמי הבתא כמועדפים בטיפול בחולים עם יל"ד בויכוח. שני המחקרים האלו הראו יתרון לחוסמי אנגיוטנסין-2 ע"פ חוסמי ביתא בהורדת שבץ מוחי (LIFT) או שבץ מוחי ותמותה (ASCOT). לפיכך, המטאנליזה האחרונה (22) קבעה שחוסמי ביתא פחות טובים במניעת שבץ מוחי אך לא במניעת אוטם לבבי והורדת תמותה. מכאן, כאמור קבעו גם הבריטים ב-NICE/2006 שחוסמי ביתא ידחקו למקום הרביעי בטיפול ביל"ד.

השילוב של חוסמי ביתא עם משתנים שבהנחיות קודמות נחשב לשילוב בחירה נמצא במחקר ALLHAT [23] פחות טוב מאשר שילובי התרופות החדשות יותר (חוסמי סידן וחוסמי האנזים המהפך), גם ה-INVEST STUDY [24] לא הצליח להראות יתרון של חוסמי ביתא ומשתנים ע"פ חוסמי סידן (VERAPAMIL) וחוסמי האנזים המהפך (TRANSDOLAPRIL).

לדעתנו, חוסמי ביתא שימשו במשך שנים רבות לטיפול ביל"ד ויש מקום להמשך טיפול מושכל בהם גם היום. לאור ממצאי המחקרים נטו חלק מהאיגודים המקצועיים לדחוק את רגלי חוסמי הביתא אל המקומות האחרונים בטיפול ביל"ד (ראה שני התרשימים המצורפים).

References

1. Collins R, McMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272-98.
2. Kaplan NM. Multiple risk factors for coronary heart disease in patients with hypertension. *J Hypertens* 1995; 13(suppl 2): S1-S5.
3. McInnes GT. Hypertension and coronary artery disease: cause and effect. *J Hypertens* 1995; 13(suppl 2): S49-S56.
4. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *J Am Med Ass* 1996; 275: 1571-6.
5. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999; 100: 354-60.
6. McMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part I: effects of prolonged differences in blood pressure. Evidence from nine prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
7. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793-801.
8. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
9. Lembo G, Morisco C, Lanni F, Barbato E, Vecchione C, Fratta L, et al. Systemic hypertension and coronary artery disease: the link. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2H-7H.
10. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993; 88: 993-1003.
11. Antony I, Lerebours G, Nitenberg A. Loss of flow-dependent coronary arter dilation in patients with hypertension. *Circulation* 1995; 91: 1624-8.
12. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endotheliumdependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-7.
13. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
14. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765-774.
15. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H, on behalf of the European Network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27:2588-2605. GL
16. Pickering G. The nature of essential hypertension. J & A. Churchill Ltd, London 1961;1-151.
17. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287:1003-1010.
18. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291-1297.
19. 192 Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP.

- The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262–269.
20. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995–1003.
21. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906.
22. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366:1545–1553.
23. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981–2997.
24. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancina G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW, INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2805–2816.
25. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are betablockers efficacious as first-line treatment for hypertension in the elderly? *JAMA* 279: 1903-907, 1998.
26. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 362: 1527-35, 2003.
27. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 364: 1684-89, 2004.
28. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should betablockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 366: 1545-53, 2005.
29. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH, Volmink J. Betablockers for Hypertension (Review). The Cochrane Collaboration. *Cochrane Database Syst Rev*. 1: 1-39, 2007.
30. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 174: 1737-42, 2006.

1.7 Algorithm: treatment of newly diagnosed hypertension

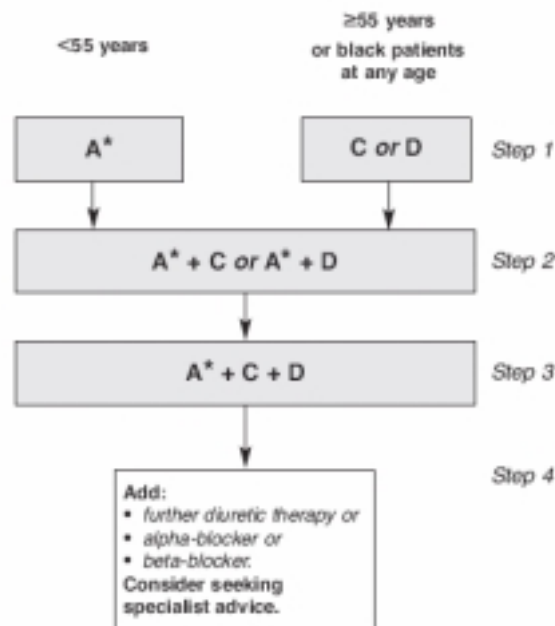


Figure 2 Algorithm. A = ACE inhibitor (or ARB if ACEI-intolerant); C = calcium-channel blocker; D = thiazide-type diuretic. Beta-blockers are not a preferred initial therapy for hypertension but are an alternative to A in patients <55 years in whom A is not tolerated, or contraindicated (includes women of child bearing potential). Black patients are only those of African or Caribbean descent. In the absence of evidence all other patients should be treated according to the algorithm as non-black.

Figure 1. Algorithm for treatment of hypertension

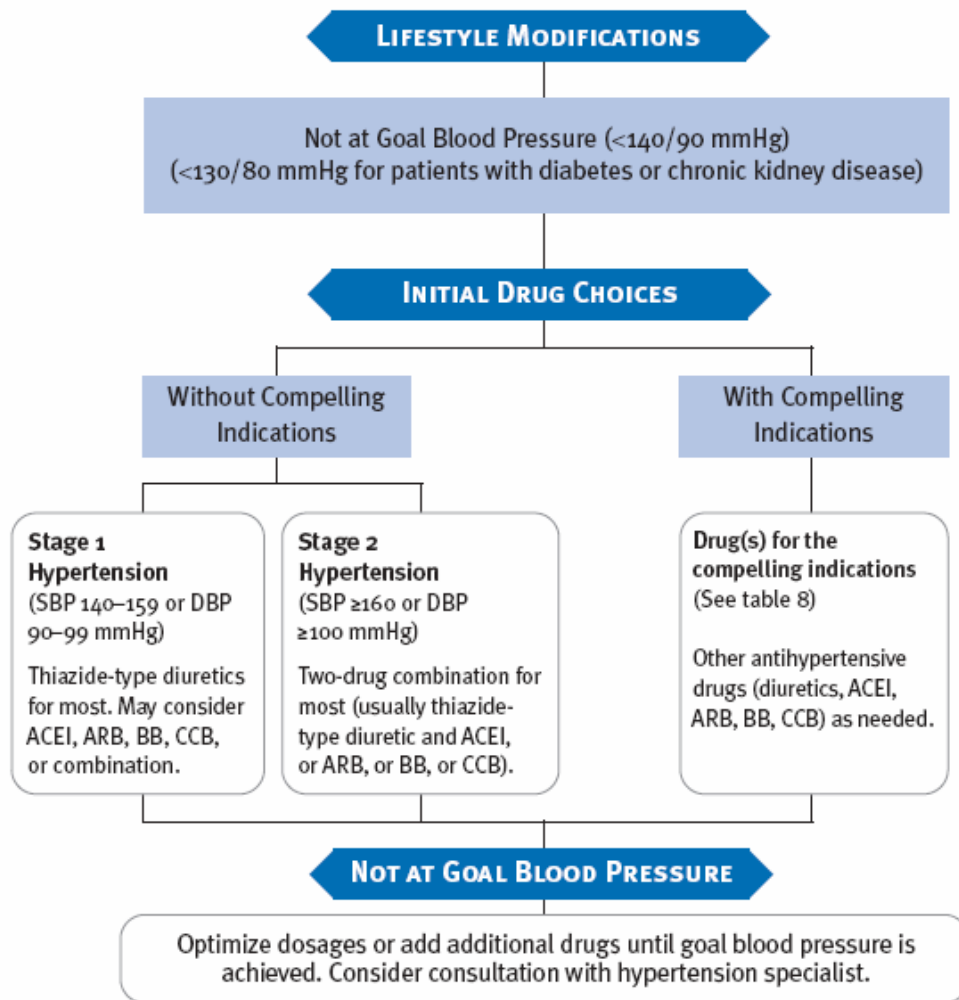


Table 3 High/Very high risk subjects

- BP ≥ 180 mmHg systolic and/or ≥ 110 mmHg diastolic
- Systolic BP > 160 mmHg with low diastolic BP (< 70 mmHg)
- Diabetes mellitus
- Metabolic syndrome
- ≥ 3 cardiovascular risk factors
- One or more of the following subclinical organ damages:
 - Electrocardiographic (particularly with strain) or echocardiographic (particularly concentric) left ventricular hypertrophy
 - Ultrasound evidence of carotid artery wall thickening or plaque
 - Increased arterial stiffness
 - Moderate increase in serum creatinine
 - Reduced estimated glomerular filtration rate or creatinine clearance
 - Microalbuminuria or proteinuria
- Established cardiovascular or renal disease