

עדכונים בנושא הטיפול באירוע כלילי חד מלווה בהרמות מקטע ST-STEMI באמצעות זילוח

ד"ר שאול עטר

המחלקה הקרדיולוגית, בית החולים לגליל המערבי, נהריה, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת בראילן

הקדמה

כבר שנים אחדות ידוע כי הטיפול המיטבי באוטם שריר הלב המלווה בעליית מקטע ST-STEMI הוא צנתור מיידית והתערבות מלעורית ראשונית (Primary Percutaneous coronary intervention, PPCI). יחד עם זאת, טיפול זה אינו זמין בכל בתי החולים ולכל החולים. בסקירה זו נדון בחידושים האחרונים בטיפול באירוע כלילי חד (ACS) המלווה בעליית מקטע ST – הטיפול באמצעות תרופות וטכניקת הזילוח.

ריבוד מיידית של מידת הסיכון של חולים שנראית אצלם עלייה במקטע ST

בחירת אופן הטיפול בזילוח ותזמונו תלויים בעיקר במידת הסיכון לסיבוכים מידיים ומאוחרים. ריבוד מידת הסיכון נעשה מיד עם קבלת החולה, לעתים כבר באמבולנס, עם ביצוע תרשים האקג הראשון. בעבודה שסקרה למעלה מ-1,000 חולים הסובלים מ-STEMI, נבדק הערך הפרוגנוסטי המוסף של שילוב כמה סמני מעבדה ברגע קבלת החולה, לחיזוי תמותה במעקב ממוצע של 3 שנים. נבדקו רמות טרופונין T, גלוקוז, N-Terminal pro BNP, קראטינין או קצב סינון כלייתי (GFR), ורמת CRP (C-Reactive Protein), וכן המנבאים המוכרים לתמותה (גיל, משקל, אוטם קדמי, לחץ דם סיסטולי בקבלה, זמן עד טיפול ויתר לחץ דם) [1]. בעבודה זו נמצא שהמנבאים הטובים ביותר לתמותה הם גלוקוז, BNP ו-GFR. שילוב שלושת הסמנים הללו עם הנבאים הקלאסיים שיפר באופן משמעותי את יכולת החיזוי והזיהוי של חולים הנמצאים בסיכון גבוה לתמותה מ-STEMI.

פרקי זמן קריטיים בטיפול ב-STEMI

כאשר חולי STEMI מועברים ל-PPCI מבית חולים ראשוני שבו אין חדר צנתורים לבית חולים אחר לצורך PPCI, חשוב לקצר ככל האפשר את שהיית החולים בבית החולים הראשון. פרק זמן זה מוגדר כ-Door-In to Door-Out (DIDO). בעבודה שפורסמה לאחרונה [2] נמצא כי משך ה-DIDO הממוצע בארה"ב הוא 68 דקות, בעוד שה-DIDO המומלץ הוא פחות מ-30 דקות. פרק זמן כזה הוכח כמוריד משמעותית את שיעורי התמותה בקרב חולי STEMI המועמדים ל-PPCI. יתרה מכך, נמצא כי פרק הזמן שיש למדוד ולקצר ככל האפשר הוא זמן האיסקמיה הכולל (Total Ischemic Time). זהו פרק הזמן מרגע חסימת העורק (הופעת התסמינים הקליניים) ועד להשגת זרימת דם תקינה בעורק

הכלילי שגרם לאוטם (Infarct Related Artery). זמן האיסקמיה הכולל שאליו יש לשאוף צריך להיות קצר מ-120 דקות. פרקי הזמן האחרים שנמדדו במחקרים רבים, כגון הזמן מרגע הכניסה לבית החולים עד ניפוח הבלון או הזמן מתחילת הסימפטומים עד הזילוח [3] נופלים בחשיבותם מזמן האיסקמיה הכלילי.

טיפול בחולי STEMI באמצעות נוגדי טסיות

מזה למעלה מעשור השילוב של קלופידוגרל עם אספירין הוא אבן יסוד בטיפול מיידית בחולי STEMI המטופלים באמצעות זילוח עם טרומבוליזה או PPCI. מגבלותיו של הקלופידוגרל, ובעיקר התחלת פעילות מאוחרת יחסית (לאחר כשעתיים ממתן מנת העמסה של 600 מ"ג) ועמידות חלקית או מלאה לקלופידוגרל בכ-30% מהמטופלים, הובילו לחיפוש נוגדי טסיות יעילים יותר שפרופיל הבטיחות שלהם דומה או אף טוב יותר. מחקר Triton-TIMI 38 [4] השווה בין יעילות קלופידוגרל לפרסוגרל בקרב חולי אירוע כלילי חד ובכלל זה חולי STEMI שהיום מיועדים ל-PPCI. לאחר מעקב של שנה נצפתה ירידה משמעותית של 19% בתמותה בעקבות שילוב של מחלת לב, שבץ מוחי ואוטם שריר הלב. ירידה בולטת יותר ומשמעותית יותר של 30% באירועים הקליניים נצפתה בקבוצת חולי הסוכרת. כמו כן נצפתה ירידה של 52% בשיעור הפקקת החרפה של תומכנים כליליים (stent thrombosis). ראוי לציין כי במחקר זה [4] נראתה עלייה בשיעור הדימומים המשמעותיים בקבוצת הטיפול בפרסוגרל, אולם בשקלול של שיעור הדימומים לעומת הורדת האירועים הקליניים, נמצא יתרון משמעותי לטיפול בפרסוגרל. לאור תוצאות מחקר Triton-TIMI 38 נכללת כעת התרופה פרסוגרל כהתוויה בדרגה IB לטיפול בחולי PPCI.

"מגוון התרופות לטיפול בחולי STEMI גדל והחלו להשתמש בגישה הטרנסקטריאלית ובטכנולוגיות חדשות. כל אלה מובילים להמשך השיפור בתוצאות הקליניות תוך הגברת בטיחות הטיפול בחולים במקרים מורכבים ומסובכים אלו"

מחקר PLATO [5] השווה בין הטיפול בקלופידוגרל לטיפול ב-Ticagrelor בקרב חולי אירוע כלילי חד ובכלל זה חולי STEMI (38% מאוכלוסיית המחקר). Ticagrelor הוא נוגד הטסיות הראשון שהשפעתו הפיכה וקצרת טווח באופן יחסי, והמפחית את איגור

סיכום

הטיפול בזילוח לחולים הסובלים מ־STEMI עובר לאחרונה שינוי הדרגתי, אך משמעותי – מגוון התרופות לטיפול בחולי STEMI גדל והחלו להשתמש בגישה הטרנסרדיאלית ובטכנולוגיות חדשות. כל אלה מובילים להמשך השיפור בתוצאות הקליניות תוך הגברת בטיחות הטיפול בחולים במקרים מורכבים ומסובכים אלו.

ביבליוגרפיה

1. Damman P, Beijk M.A.M, Kuijt W. J. , et al. Multiple Biomarkers at Admission Significantly Improve the Prediction of Mortality in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57: 29-36.
2. Wang TY, Nallamothu BK, Krumholz HM, et al. Association of Door-In to Door-Out Time With Reperfusion Delays and Outcomes Among Patients Transferred for Primary Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2011;305:2540-2547.
3. Denktas AE, Anderson HV, McCarthy J, et al. Total Ischemic Time: The Correct Focus of Attention for Optimal ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Care. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2011 4: 599-604.
4. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
5. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J. Med* 2009; 361:1045-1057.
6. Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010;122:2131-41.
7. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2218-2230.
8. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2193-204.
9. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009;120:2271-306.
10. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011;377:1409-1420.
11. The CURRENT-OASIS Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010; 363:930-942.
12. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): A randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376:1233-1243.

הטסיות במידה רבה – במעקב של שנה, נמצאה ירידה של 16% בהיארעות השילוב של תמותה ממחלות כלי דם, אוטם שריר הלב ושבץ מוחי בקבוצת ה-Ticagrelor לעומת קבוצת הקלופידוגרל. במחקר זה לא נמצאה עלייה בשיעור הדימומים בעלי משמעות קלינית, אך נמצאה עלייה משמעותית בשיעור הדימומים שאינם כתוצאה מניתוח מעקפים. בעקבות תוצאות המחקר, אישרו לאחרונה מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) וארגון הרפואה האירופאי (EMA) להשתמש ב־Ticagrelor לטיפול בחולי אירוע כלילי חד לא יציב ובכלל זה חולי STEMI העוברים PPCI. בניתוח נתונים נפרד של קבוצת החולים ב־STEMI שגויסו למחקר PLATO, נמצא כי התועלת שהפיקו מהתרופה דומה לזו של קבוצת החולים האחרות, ללא עלייה בשיעור הדימומים המשמעותיים [6]. יש לציין ירידה בולטת של 34% בשיעור הפקקת החריפה של תומכנים כליליים (stent thrombosis) [6].

טיפול אנטיקואגולנטי במהלך PPCI ואחרי

הטיפול בנוגדי קרישה במהלך PPCI נבדק במחקרים רבים בשני העשורים האחרונים. מחקר HORIZONS-AMI [7] אשר פורסם לראשונה בשנת 2008 השווה את השימוש ב־Bivalirudin לשילוב בין הפרין למעכבי הקולטן IIb/IIIa. מתוצאות המחקר עולה כי Bivalirudin יעיל יותר בהורדת תמותה מיידית ותוך שלושים יום. לאחרונה פורסמו תוצאות המעקב של שלוש שנים של מחקר זה [8], שהראו שהיתרון של מתן Bivalirudin נשמר במהלך תקופה זו, בדומה לתוצאות המחקר הראשוניות. במעקב של שלוש שנים נצפתה ירידה משמעותית של 25% בתמותה מסיבה כלשהי, ירידה משמעותית של 24% בשיעור האוטמים החוזרים וירידה משמעותית של 36% בדימום שאינו נובע מניתוח מעקפים. תוצאות מחקר זה מבססות את מעמדו של Bivalirudin כתכשיר הבחירה במהלך PPCI, ולפיכך ההתוויה שלו היא לשימוש בדרגה I לפי ההנחיות הקליניות האחרונות לטיפול ב־STEMI [9].

גישה טרנסרדיאלית לצנתור מידי

בטיחות ויעילות הגישה הטרנסרדיאלית לצנתור מידי בחולים הסובלים מאירוע כלילי חד לעומת הגישה הטרנספמוראלית נבדקו עד כה במחקרים קטנים ולא מבוקרים. מחקר ה-RIVAL [10], שהוא בחלקו תתימחקר של המחקר 7-CURRENT OASIS [12,11] ובחלקו מחקר העומד בפני עצמו, בדק באופן אקראי את שתי הגישות לצנתור מידי. במחקר זה נכללו 7,021 חולים, 1,958 מהם חולים הסובלים מ־STEMI (28%). נמצא כי השילוב של אוטם שריר הלב, שבץ מוחי, תמותה ודימום שאינו קשור לניתוח מעקפים היה דומה בשתי הקבוצות לאחר 30 יום. יחד עם זאת, בקרב חולי STEMI נמצאה ירידה משמעותית של 40% בשילוב של תוצאות קליניות אלו ($p=0.026$). הממצא הבולט ביותר בקרב חולי STEMI הוא ירידה של 61% בתמותה בקבוצת הגישה הטרנסרדיאלית [10]. גם שיעור הסיבוכים הקשורים בכלי דם והופעת המטומה גדולה נמצאו נמוכים משמעותית בקבוצת הגישה הטרנסרדיאלית. עבודה זו מחזקת משמעותית את הצורך בשינוי מידי בטכניקת הטיפול באמצעות PPCI, אם כי יש לזכור כי אימוץ גישה זו כרוך בעקומת למידה ממושכת עד לקבלת תוצאות העומדות בדרישות המיקטייות, בהתאם להנחיות הקליניות המקובלות.