

# עדכונים לגבי טיפול באירוע כלילי חד ללא הרמות מקטע ST

ד"ר זאזא יעקבשוילי<sup>1</sup>, פרופ' דוד חסדאי<sup>2</sup>

<sup>1</sup>מנהל השירות לטיפול דחוף בחולי לב, יחידת טיפול נמרץ לב, בית חולים בילינסון, המערך הקרדיולוגי, מרכז רפואי רבין  
<sup>2</sup>מנהל יחידת טיפול נמרץ לב, בית חולים בילינסון, המערך הקרדיולוגי, מרכז רפואי רבין

lipoprotein-associated phospholipase A-2 נחקרים בצורה נרחבת על מנת לשפר את ריבוד הסיכון של חולים הסובלים מאירוע כלילי חד. בינתיים לא הוכח כי מדדים אלו מוסיפים לבדיקת הטרופונין שרגישותה גבוהה (high-sensitive troponin) (לנושא מוקדש פרק נפרד בגיליון זה).

## טיפול אנטיאגרנטים חדשניים באירוע כלילי חד

טיפול משולב באספירין וקלופידוגרל מקובל לטיפול מיידי בחולי ACS למעלה מעשור. משך הזמן הארוך יחסית עד לעיכוב הטסיות על-ידי הקולפידוגרל (לפחות שעתיים לאחר העמסה פומית של 600 מ"ג) ושיעורי עמידות לא מבוטלים לתרופה (עד 30%) הובילו לחיפוש תכשירים נוספים.

במחקר TRITON-TIMI 38 השוואו החוקרים בין פרסוגרל (prasugrel) בשילוב עם אספירין לקלופידוגרל בשילוב עם אספירין בקרב חולים הסובלים מ-ACS [3]. מתוך 10,074 חולי ACS שפיתחו אוטם ללא עליות ST (NSTEMI) 9.9% בקבוצת הפרסוגרל הגיעו לנקודת הקצה הראשונית של המחקר (primary end-point) לעומת 12.1% בקבוצת הקלופידוגרל – ירידה של 21% בסיכון. נקודת הקצה הראשונית במחקר הוגדרה כשילוב של מוות מסיבות קרדיווסקולאריות, אוטם שריר הלב לא קטלני ושכפץ מוחי לא קטלני. הקבוצה הגדולה של חולי סוכרת (3,146) נהנתה מפרסוגרל יותר מאשר מקלופידוגרל. ראיות לציון 2 נקודות חשובות:

- קלופידוגרל במחקר זה ניתן במנת העמסה של 300 מ"ג, בעוד שכיום המינון המקובל ברוב המקומות הוא 600 מ"ג, בייחוד בקרב חולים המיועדים לצנתור, והבדל זה במינון עשוי היה להשפיע על התוצאות ולהקטין את היתרון של הפרסוגרל בתוצאות מחקר זה.
  - פרסוגרל לא הפחית את שיעורי התמותה (המחקר לא היה מתוכנן לכך ולא הייתה לו עוצמה סטטיסטית מתאימה) והיה קשור ליותר דמם בהשוואה לקלופידוגרל, אף על פי שחולי הסובלים מ-ACS אשר הופנו לניתוח מעקפים לאחר צנתור כלילי הוצאו מהמחקר. (פרק נפרד בגיליון זה מוקדש לשימוש בפרסוגרל) [4].
- על-פי הנחיות אירופאיות חדשות [5] מומלץ להשתמש בפרסוגרל (60 מ"ג מנת העמסה, 10 מ"ג ליום בהמשך) לטיפול בחולים שלא טופלו בתרופות מעכבות P2Y12 עם אנטומיה כלילית ידועה ואשר עומדים לעבור פעולה אנגיופלסטית, אלא אם מדובר בסיכון מוגבר לדמם מסכן חיים או בהתוויות נגד אחרות (ההמלצה מדרגת B<sup>2</sup>, class I).
- טיקגרלור (ticagrelor) הוא תכשיר נוגד טסיות מקבוצה כימית

ריבוד סיכון מוקדם לחולי אירוע כלילי חד (Acute Coronary Syndrome, ACS) הכרחי על מנת לאפשר התאמת הטיפול. אסטרטגיה פולשנית עלולה לגרום לסיכון מוגבר לתופעות לוואי כגון דמם, התפתחות של איספיקת כליות או החמרתה, תופעות שיש להן השלכות פרוגנוסטיות כבדות משקל.

נוסף לגורמים שמגדירים את אוכלוסיית הסיכון המוגבר בקרב חולי ACS (גיל, רמות גבוהות של סוכר בעת האשפוז או במהלכו, איספיקת כליות ברקע, אנמיה ברקע וכו') נעשה שימוש במחשבון סיכון שפותח ממרשם GRACE Events (Global Registry of Acute Coronary) [1] והוא מומלץ

## "ניקוד GRACE שומר על כושר ניבוי טוב גם באוכלוסיית החולים המודרנית, אם כי יש לחקור את ביצועיו לטווח של חצי שנה בקרב מטופלים העוברים רהוסקולאריזציה באשפוז באמצעות צנתור"

גם בהנחיות אירופאיות ואמריקאיות. במאמר של Abu-Assi ועמיתיו [2] נבדק אם ניקוד GRACE שפותח לפני כמעט עשור עדיין שמיש באוכלוסייה המודרנית של חולי ACS, המטופלים באופן די שונה (תרופות חדשות, שיעור נרחב יותר של רה-

וסקולאריזציה וכו'). ניקוד GRACE נבדק במרשם הלאומי של ספרד MASCARA. יכולת הבידול והכיול של מחשבון GRACE נבדקו על-ידי C-statistic ומבחן על שם Hosmer-Lemeshow. נוסף לכך בדקו החוקרים אם הוספת מקטע פליטה מעלה את ערך הניבוי של ניקוד GRACE ואם ביצוע אנגיופלסטיה כלילית בעת האשפוז משפיע על הכושר של GRACE לניבוי תמותה בטווח של 6 חודשים.

5,985 חולים היו בקבוצת הביקורת לניקוד סיכון (risk score) לתמותה בתוך בית החולים ו-5,635 חולים היו בקבוצת הביקורת לניקוד הסיכון לתמותה תוך 6 חודשים. יכולות בידול ( $C > 0.8$ ) וכיול ( $P > 0.1$ ) במבחן Hosmer-Lemeshow) מצוינות של ניקוד GRACE גם לתמותה בתוך בית החולים וגם לטווח של חצי שנה. יחד עם זאת, ניקוד GRACE הודגמו היה פחות מדויק משמעותית ( $P < 0.004$ ) בתת-קבוצה של מטופלים אשר עברו התערבות מלעורית כלילית באשפוז ( $C = 0.73$ ), בהשוואה לאלו שלא קיבלו טיפול זה ( $C = 0.76$ ). שילוב של מקטע פליטה לא שיפר את הדיוק של ניקוד GRACE.

לסיכום, ניקוד GRACE שומר על כושר ניבוי טוב גם באוכלוסיית החולים המודרנית, אם כי יש לחקור את ביצועיו לטווח של חצי שנה בקרב מטופלים העוברים רהוסקולאריזציה באשפוז באמצעות צנתור. סמנים חדשניים שמתייחסים לתהליכי דלקת או סטרס חמצוני כגון: growth-differentiation-factor, myeloperoxidase

[9] הם מנסים לענות על השאלה. לאחר סיקור נרחב של הספרות בנושא מתייחסים המחקרים ל-4 עבודות עיקריות שעסקו בשאלה של תזמון צנתור כלילי לחולי ACS [10-13].

בארבעת המחקרים נכללו 4,013 מטופלים, 2,080 מהם בזרוע של צנתור מוקדם (חציון זמן מרנדומיזציה או קבלה עד לביצוע צנתור 1.2-14.0 שעות) ו-1,933 בזרוע של צנתור מאוחר (20.8-86.0 שעות). המסר החשוב ביותר של עבודה זו הוא שהתערבות מוקדמת היא בטוחה ואינה מעלה סיכון לדמם או לאוטם חוזר. במטה-אנליזה נמצאה ירידה בשיעורי האיסכמיה החוזרת בזרוע הצנתור המוקדם (RR 0.59, CI 0.38-0.92%). יש לציין כי 24% מזרוע הצנתור המוקדם ו-29% מהזרוע השנייה טופלו באופן שמרני לאחר צנתור כלילי, מה שמחזק עוד יותר את החשיבות של אבחון מוקדם אשר מוביל לקיצור זמני אשפוז ופרק הזמן שבו החולים מטופלים בתרופות שמעלות סיכון לדמם, וכן מקטין את משך האיסכמיה ועלידי התערבות מוקדמת משפיע על תהליכים חשמליים פרו-אריטמיים ועל עיצוב מחדש (remodeling).

על-פי ההנחיות האירופאיות לטיפול בחולים הסובלים מאירוע כלילי חד [5] התערבות מוקדמת (עד 24 שעות) מומלצת למטופלים שניקוד GRACE שלהם גבוה מ-140 או שנמצאו אצלם קריטריונים רבים אחרים לסיכון מוגבר.

**"בשנים האחרונות חלו תמורות בגישה לאבחון חולי ACS ללא עליות מקטע ST ולטיפול בהם. הושם דגש על פילוח קבוצות סיכון מוגבר, על שימוש בתרופות מעכבות טסיות שיהיו עצמתיות יותר אך בלי להגדיל את הסיכון לסיבוכי דמם, ועל הפניה לצנתור מוקדם יותר"**

**לסיכון**

בשנים האחרונות חלו תמורות בגישה לאבחון חולי ACS ללא עליות מקטע ST ולטיפול בהם. הושם דגש על פילוח קבוצות סיכון מוגבר, על שימוש בתרופות מעכבות טסיות שיהיו עצמתיות יותר אך בלי להגדיל את הסיכון לסיבוכי דמם, ועל הפניה לצנתור מוקדם יותר. צעדים אלה אמורים לשפר את הפרוגנוזה קצרת-הטווח וארוכת-הטווח של מטופלים הסובלים מאירוע כלילי חד ללא עליות מקטע ST.

**ביבליוגרפיה**

1. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. J Am Med Assoc. 2004;291:2727-33.
2. Abu-Assi E, Ferreira-Gonzalez I, Ribera A, et al. Do GRACE (Global Registry of Acute Coronary events) risk scores still maintain their performance for predicting mortality in the era of contemporary management of acute coronary syndromes? Am heart J. 2010;160:826-834.
3. 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.
4. ר. ביגל, ש. מטצקי. נוגדי טסיות ומה שביניהם - תפיסה עכשווית.

שונה מזו של קלופידיגרל ופרסוגרל. התכשיר נבדק במחקר PLATO [6], ובו השוו 180 מ"ג מנת העמסה של טיקרגרלור והמשך טיפול במינון של 90 מ"ג פעמיים ביום לקלופידיגרל 300-600 מ"ג מנת העמסה למניעת אירועים קרדיווסקולאריים בקרב 18,624 חולי ACS, מתוכם 7,955 מטופלים שסבלו מ-STEMI. המשתתפים במחקר חולקו לשתי קבוצות שוות - קבוצת טיקרגרלור וקבוצת קלופידיגרל. נקודת קצה ראשונית משולבת באוכלוסיית המחקר (תמותה מסיבות וסקולאריות, אוטם שריר הלב, או שבץ מוחי) הושגה ב-9.8% בקבוצת הטיקרגרלור לעומת 11.7% בקבוצת הקלופידיגרל (ירידת של 16% בסיכון, P<0.001). מבין המרכיבים של נקודת הקצה הראשונית, רק בשבץ מוחי לא נמצא הבדל משמעותי בין הקבוצות. יש לציין כי בקבוצת הטיקרגרלור תמותה מכל הסיבות הייתה נמוכה משמעותית (5.9% לעומת 4.5%, P<0.001).

על סמך נתונים משכנעים אלו טיקרגרלור אושר לטיפול אנטיאגרנטים ב-ACS בשורת מדינות באירופה ולאחרונה גם בארה"ב. לפי הקווים המנחים החדשים האירופאיים [5] טיקרגרלור מומלץ לטיפול בכל חולי ACS ללא קשר לאסטרטגיית הטיפול שנבחרה - שמרנית או פולשנית, כולל גם מטופלים אשר טופלו בקלופידיגרל לפני כן (כמובן שיש להפסיק את מתן הקלופידיגרל עם התחלת הטיפול בטיקרגרלור). דירוג ההמלצה הוא IB.

Atopaxar (E-5555) היא תרופה בשלבי פיתוח. תרומבין משפעל טסיות דרך קולטן PAR-1 (protease - activated receptor) בממברנות. Atopaxar (E-5555) נקשר סלקטיבית ל-PAR-1 ומעכב שפעול טסיות, בלי להפריע לתהליך היווצרות פיברין מתרומבין. לכן, תיאורטית, התרופה אמורה להיות יעילה מבחינת עיכוב טסיות ובטוחה (פחות דמם). במחקר Phase II Lessons from Antagonizing the Cellular Effects of Thrombin-ACS (LANCLOT) [7] נבדקו 4 מינונים של התרופה E-5555 הפחית באופן משמעותי הופעה של איסכמיה ברישום הולטר ממושך ללא עלייה משמעותית בשיעורי הדמם לפי הקריטריונים של CURE. בקבוצות שקיבלו מינונים גבוהים של התרופה נראתה הארכה של מקטע QTc והפרעה בתפקודי הכבד.

ווראפאקס (Vorapaxar) הוא תכשיר נוסף בקבוצה שנבדק במחקר Phase III (TRA2P-TIMI 50), אך המחקר הופסק בשל ריבוי דמם מוחי בקבוצת החולים שסבלו ממחלה טרשתית ושבץ מוחי קודם. מאוחר יותר השנה גם המחקר השני (TRA-CER) שבחן את התרופה ובדק את השפעתה עלחולים הסובלים מאירוע כלילי חד הופסק טרם זמנו, עם השגת המספר הרצוי של נקודות קצה ראשוניות [8]. המאמרים המסכמים טרם פורסמו.

ההבדלים בין E-5555 לווראפאקס הם בעיקר זמן מחצית החיים. זמן מחצית החיים של E-5555 קצר יותר, מה שיכול להיות יתרון במקרים שבהם נדרשת הפסקה מהירה של השפעת התרופה, למשל במקרים שבהם נדרש ניתוח דחוף או שמתגלה דמם פעיל. בינתיים התכשירים הללו נמצאים בשלבי פיתוח ואינם זמינים לשימוש קליני.

**תזמון אופטימלי של צנתור כלילי**

גישה פולשנית לטיפול בחולי אירוע כלילי חד נחשבת עדיפה על פני טיפול שמרני, במיוחד במקרים של סיכון מוגבר לתמותה ואוטם חוזר. עדיין לא ברור מה התזמון האופטימלי לביצוע צנתור כלילי ורה-וסקולאריזציה. עד כה נערכו כמה מחקרים פרוספקטיביים, אך תוצאותיהם אינן אחידות. במטה-אנליזה עדכנית של Katritsis ועמיתיו

coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2011;32:32-40.

10. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, et al. ABOARD Investigators. Immediate vs. delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2009;302:947-954.
11. van 't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, et al. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2003;24:1401-1405.
12. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ('cooling-off' strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2003;290:1593-1599.
13. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al.; TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360:2165-2175.

ועדכונים מתפרסם בגיליון זה

5. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-57.
7. O'Donoghue M, Bhatt DL, Wiviott SD, et al. Safety and tolerability of atopaxar in the treatment of patients with acute coronary syndromes: The lessons of Antagonizing the Cellular effects of Thrombin-Acute Coronary Syndromes Trial. *Circulation.* 2011;123:1843-1853.
8. Merck. Merck says additional information provided to investigators in clinical study of voropaxar [press release]. January 19, 2011. [http://www.merck.com/newsroom/news-release-archive/research-and-development/2011\\_0119.html](http://www.merck.com/newsroom/news-release-archive/research-and-development/2011_0119.html). Accessed March 30, 2011.
9. Kastritsis DG, Siontis GCM, Kastrati A, et al. Optimal timing of

כנס

## טיפול נמרץ לחולי לב

ותמיכה בלב הכושל במכשירי עזר מתקדמים, תרופות חדשות לטיפול במצבים אקוטיים בקרדיולוגיה, פעולות והתערבויות במצבי חירום מסתמיים, ניטור המודינמי וטיפול בחולה הלוקה בתסחיף ריאות. כמו כן עסק הכנס בטיפול בחולים הסובלים מיתר לחץ ריאתי חמור בטיפול נמרץ.

בכנס השתתפו גם מומחים לטיפול נמרץ כללי אשר דנו בפתולוגיות משותפות ובדרכי התמודדות. באופן מסורתי הכנס משותף גם לעוסקים בתחום הסיעוד - מעל 200 אחים ואחיות מטיפול נמרץ לב מהארץ ומחול"ל הציגו תוכנית עמוסה ומעניינת מאוד, שנגעה בכל תחומי הפעילות.

חומרים נבחרים מהכנס יפורסמו באתר הכנס:  
[www.isas.co.il/cardio2011](http://www.isas.co.il/cardio2011)

בין 30.10.2011 ל-1.11.2011 נערך בתל אביב במלון דויד אינטרקונטיננטל כנס בינלאומי שהתמקד בטיפול נמרץ בחולי לב. הכנס נערך החל משנת 1998 כל שנתיים, בהשתתפות רופאים מכל העולם. בכנס האחרון השתתפו מעל 20 קרדיולוגים מהשורה הראשונה מכל העולם, המתמחים בכל תחומי הקרדיולוגיה האקוטית.

הכנס קיבל חסויות מהחוג לטיפול נמרץ לב של האיגוד האירופי לקרדיולוגיה וכמובן מהאיגוד הקרדיולוגי הישראלי ונערך בשיתוף עם European resuscitation council. בכנס השתתפו מעל 100 קרדיולוגים מחו"ל וכ-450 קרדיולוגים ואחיות טיפול נמרץ מישראל.

בכנס נדונו נושאים בוערים בקרדיולוגיה מודרנית - טיפול אנטי-תרומבוטי, ריבוד סיכונים במצבים חריפים שונים (אי-ספיקת לב, אירוע כלילי חד, הפרעות קצב לב ודימום), טיפול בהלם קרדיוגני