

מסמכי עמדה

תוכן עניינים כללי

1 החולה הקרדיאלי והפעילות המינית בעידן הוויאגרה
7	המלצות לטיפול בנוגדי אגוד טסיות ונוגדי קרישה בחולים העוברים רווסקולריזציה כלילית באמצעות צנטור
13 בדיקת הטרופונין בהערכת החולה עם תסמונת כלילית חדה או חשד לה
23 בטיחות קרדיווסקולרית וההשפעה על התיפקוד הכלייתי של מעכבי (COX-2)
31 תומכונים משחררי תרופות
41 קיצוב דו חדרי כטיפול באי-ספיקת לב
53 אספירין למניעה ראשונית של מחלות קרדיו-וסקולריות
	משך הטיפול המומלץ בקלופידוגרל בחולים עם תסמונות כליליות חדות עם וללא השתלת תומכון :
63 1. בחולים עם תסמונות כליליות חדות ללא השתלת תומכון / מאי 2004
84 2. המלצות למשך שימוש בקלופידוגרל (פלביקס) לאחר השתלת תומכון רגיל ותומכון משחרר תרופה / ספטמבר 2007
69 הטיפול הראשוני בחולה עם אוטם חריף בשריר הלב (אחש"ל)
	המלצות לטיפול מגשר (Bridging Therapy) בהפרין בעל משקל מולקולרי נמוך (LMWH) בחולים עם
77 מסתמים תותבים בהם יש צורך להפסיק נוגדי קרישה לפני פרוצדורה פולשנית או ניתוחית
96 הגדרה כלל עולמית של אוטם שריר הלב
99 הנחיות למניעת דלקת זיהומית של פנים הלב (אנדוקרדיטיס)
112 טיפול בסטטינים במשולב עם תרופות המעכבות אנזימי P450 – דגש על שילוב עם אמיודרון
120 מוות פתאומי – בירור פתולוגי, קליני וגנטי
136 התוויות לביצוע טומוגרפיה ממוחשבת של הלב

מסמך עמדה

החולה הקרדיאלי והפעילות המינית בעידן הויאגרה

מסמך עמדה של:
האיגוד הקרדיולוגי



1999



ההסתדרות הרפואית בישראל
המועצה המדעית • האגף למדיניות רפואית

3	מבוא
4	ויאגרה – Sildenafil Citrate
4	רקע ומנגנון הפעולה
4	פרמקוקינטיקה ומטבוליזם
4	השפעות קרדיווסקולריות
4	נסיון קליני
4	אינטרקציה בינתרופתית
4	גישה לחולה הקרדיאלי המבקש להשתמש בויאגרה
5	הטיפול בחולה עם כאבים בחזה אשר ייתכן והשתמש בויאגרה
5	גישה לחולה עם אוטם חריף בשריר הלב שנטל ויאגרה
5	הטיפול בחולה ההיפוטנסיבי לאחר מתן ויאגרה עם או בלי ניטרטים
5	סיכום

חברי הוועדה לכתיבת מסמך העמדה

פרופ' דן צבעוני

פרופ' דוד חסדאי

דר' יעקב קליין

פרופ' אריה רוט

לאור השימוש הנרחב בוויאגרה (Sildenafil) כטיפול להפרעה בתיפקוד מיני, ובעקבות אי הבהירות השוררת כיום באשר לבטיחות השימוש בוויאגרה בחולי לב, ועדה מטעם האיגוד הקרדיולוגי סיכמה במסמך זה בקצרה את הידוע בנושא. אין מסמך זה מהווה המלצה לטיפול זה או אחר.

הפרעה בזיקפה (erectile dysfunction), כפי שהוגדרה על ידי ארגון הבריאות האמריקאי היא אי היכולת להשיג או לשמר זיקפה על מנת להגיע לסיפוק מיני. הפרעה בתיפקוד מיני שכיחה ביותר. במחקר רב משתתפים נמצא כי מבין גברים בני 40-70 שנה שיעור הירידה בתפקוד המיני הגיע עד 52%, מהם 10% דיווחו על היעדר מוחלט של זיקפה, ו-25% דיווחו על הפרעה בינונית.

זיקפה נורמלית מתרחשת כתוצאה משילוב של גירויים נוירוגניים והמודינמיים. בתגובה לגירוי מיני מופרש nitric oxide שבאמצעות cyclic GMP גורם להרפיה של השריר החלק בתוך ה-cavernosus ובעורקי הפין וכתוצאה מכך להגברת זרימת הדם העורקית לפין, התרחבות ה-cavernosus, חסימת הניקוז הוורידים והופעת זיקפה.

בעבר חשבו שהסיבה העיקרית לאין אונות היא פסיכוגנית, אך כיום ידוע שבמקרים רבים ביותר הסיבה היא אורגנית. מניחים שאצל מרבית הגברים מעל גיל 45 ההפרעה בתיפקוד המיני היא על רקע ווסקולרי. הפרעה בתיפקוד המיני קשורה בעליית מספר גורמי הסיכון למחלת לב. אצל גברים עם מחלת לב וסכרת או יתר לחץ דם קיימת שכיחות גבוהה פי ארבע של הפרעה בתיפקוד המיני בהשוואה לגברים בני אותו גיל ללא מחלות אלה. בחולי לב נמצא כי באלה עם מחלה בשלושה כלי דם כליליים היתה שכיחות יותר גבוהה של הפרעה בתיפקוד המיני בהשוואה לחולים עם מחלה בכלי דם כלילי אחד. עישון וגם רמה מוגברת של כולסטרול (מעל 240 מ"ג %) מהווים גורמי סיכון נכבדים להתפתחות הפרעה בתיפקוד המיני. קיים קשר הדוק בין סכרת ובין הפרעה בתיפקוד המיני. באחד המחקרים נמצאה הפרעה בתיפקוד המיני ב-75% מחולי הסכרת מעל גיל 60.

לאחר אוטם בשריר הלב קיימת ירידה בתיפקוד המיני בכ-40% מהחולים. דרורי וחבי' עקבו אחר 276 גברים ב-8 מרכזים רפואיים בישראל שעברו אוטם ראשון בגיל 30-65 שנים ואשר קיימו יחסי מין סדירים לפני האוטם. באוכלוסייה זו 88% מהחולים חזרו לפעילות מינית, מהם 50% תוך חודש מהאוטם, 35% דיווחו על ירידה בתפקוד המיני, בהשוואה למצב טרם האוטם. חלק מהתרופות אותן מקבלים חולי הלב וחולי יתר לחץ דם יכולים לגרום להפרעה בתיפקוד המיני.

הצרכים המטבוליים והקרדיאליים בזמן פעילות מינית הינם נמוכים יחסית ונמשכים לתקופה קצרה בלבד. בעת יחסי מין של גברים בריאים עם בנות הזוג המוכרות קצב הלב הממוצע מגיע ל-110-127 פעימות לדקה והצריכה המטבולית נעה בין 3 ל-5 METS שהיא פעילות שוות ערך למקלחת, עבודות בית קלות או עליה במדרגות לקומה שניה. בעת פעילות מינית בחולי לב הדופק המרבי הממוצע עלה ל-117 פעימות לדקה ולחץ הדם הממוצע הגיע ל-162/89 מ"מ"כ. מאחר והתצרוכת האנרגטית בעת יחסי מין אינה עולה על המאמץ בפעילות יומיומית שגרתית או זו הנדרשת בביצוע שלב II של פרוטוקול ברוס, אין סיכון בקיום יחסי מין במרבית החולים לאחר אוטם.

דרורי וחבריו בצעו בדיקות הולטר ומבחני מאמץ לחולי לב. בחולים אצלם נמצאה איסכמיה בזמן פעילות מינית הודגמה איסכמיה גם במבחן המאמץ, בחולים עם מבחן מאמץ שלילי – לא היתה איסכמיה בזמן פעילות מינית. יש לציין שרק בחלק קטן מאלה עם מבחן מאמץ חיובי נמצאה איסכמיה בעת פעילות מינית. באחת העבודות נמצא כי בחולים אשר פיתחו איסכמיה בזמן פעילות מינית, טיפול בחוסמי בתא גרם להאטת קצב הלב ולהעלמות האיסכמיה.

מוות בזמן פעילות מינית נדיר ומהווה רק 0.6% מכלל מקרי המוות הפתאומי. Muller וחבריו מצאו באנשים בריאים שהסיכון היחסי (relative risk) לאוטם שריר הלב שעתיים לאחר מגע מיני הינו נמוך מאוד (2.5). בנוסף נמצא כי רק ב-0.9% מהחולים תרמה פעילות מינית להופעת אוטם שריר הלב. הסיכון היחסי לפתח אוטם שריר הלב לא עלה בחולים להם היתה היסטוריה של מחלת לב איסכמית, לעומת קבוצת האוכלוסייה הבריאה.

ויאגרה – Sildenafil Citrate

רקע ומנגנון פעולה

ויאגרה (סילדנפיל – Sildenafil) הינו מעכב סלקטיבי ויעיל של האנזים phosphodiesterase type 5 (PDE5) איזואנזים עיקרי בקורפוס קוורנוזוס בפניס שתפקידו לפרק cGMP. האחרון, מהווה שליח שניוני של nitric oxide אשר הוא המתווך העיקרי בהשריית הרפיית שריר חלק ווודילטציה המתרחשת בעת זיקפה כתוצאה מגירוי מיני. כתוצאה מכך מתמשכת פעולת ה-cGMP ומושגת זיקפה ממושכת יותר. בהיותו סלקטיבי לאיזואנזים הפנילי השפעת הויאגרה על איזואנזימים אחרים של PDE המצויים במערכות אחרות היא זניחה.

פרמקוקינטיקה ומטבוליזם

Sildenafil נספג במהירות במתן פומי ורמות מרביות מושגות בדם תוך 30-120 דקות. הוא עובר מטבוליזם דרך ציטוכרום P 450 בכבד וזמן מחצית החיים של התרופה והמטבוליטים שלה הינו 4 שעות. הרמות בדם עלולות מעל גיל 65, בחולים עם אי ספיקה כבדית, או כלייתית מתקדמת. לכן במצבים אלו יש להתחיל טיפול בויאגרה במינון של 25 מ"ג, ולא של 50 מ"ג כמקובל.

השפעות קרדיווסקולריות

הודות לסלקטיביות של התרופה לאיזואנזים PDE5 המצוי בפין ההשפעות הסיסטמיות מוגבלות. עקב האפקט הוודילטטורי, תיתכן ירידה זמנית של לחץ דם הסיסטולי עד 10 מ"מ"כ ולי"ד הדיאסטולי עד 6 מ"מ"כ עם חזרה לערכי הבסיס לאחר כ-4 שעות ללא שינוי בקצב הלב.

נסיון קליני

במסמך מסכם של ACC/AHA שפורסם לפני מספר חודשים מצוין שבמחקרים קליניים נבדקו מעל 3700 ניבדקים שקבלו סילדנפיל 2000 שקבלו אינבו. שכיחות האירועים הלבביים היתה דומה במקבלי סילדנפיל ובמקבלי אינבו. בין מרץ לנובמבר 1998 נרשמו בארה"ב כ-6 מיליון מרשמים לויאגרה לכ-3 מיליון איש. מעקב אחרי חולים אלה לא שינה את המסקנה שהשימוש בויאגרה בטוח. מתוך 130 חולים שנפטרו בתקופה זו ודווחו ל-FDA, רק ב-77 (60%) המוות היה כנראה על רקע קרדיווסקולרי. ב-16 מקרים יתכן והמוות נגרם ע"י אינטראקציה בין ויאגרה וניטרטים. הגיל הממוצע של הנפטרים היה 64 שנה ול-70% מהם היה גורם סיכון אחד או יותר למחלת לב איסכמית, או מחלת לב מוכחת. מסתבר כי קבוצת האנשים הנוטלים ויאגרה כטיפול לאין אונות הינה בעל פרופיל סיכון לבבי גבוה יחסית לבריאים גם ללא קשר ללקיחת תרופה זו.

אינטראקציה ביתרופתית

הפעילות הוודילטורית של ניטרטים מוגברת במידה ניכרת כאשר משלבים תרופות אלה עם ויאגרה, דבר שיכול לגרום לירידת לחץ דם ממושכת ועקשנית לטיפול. על כן, שימוש קבוע בניטרטים מכל סוג ובכל צורה (טבליות, מדבקות, תת לשוני, נשאף) מהווה התווית נגד מוחלטת לטיפול בויאגרה. בנוכחות מעכבי ציטוכרום

P 450 3A4 כגון: אריטרומיצין, קלריטרומיצין, סימטידין, קטקונזול, איטרקונזול וכן מעכבי פרוטאזות כגון סקווינויר, נאפינויר, ריטונויר, אינדינויר וכו' קיים עיכוב בפינוי התרופה וההמלצה לגביה היא מתן של 25 מ"ג ולגבי מעכבי הפרוטאזות לא יותר מפעם אחת ב-48 שעות.

גישה לחולה הקרדיאלי המבקש להשתמש בויאגרה

השימוש בויאגרה מותר לחולי לב שמצבם יציב כולל חולים לאחר אוטם בשריר הלב, חולים לאחר ניתוח מעקפים וחולים עם תעוקת חזה יציבה ומאוזנת.

אין לתת ויאגרה לחולים הנוטלים ניטרטים (בכל צורה) באופן זמני או קבוע.

אין לתת ויאגרה לחולים עם ערכי לחץ דם לא יציבים וקשים לאיזון.

אין לתת ויאגרה לחולים עם תת לחץ דם גם אם החולה אסימפטומטי.

אין לתת ויאגרה לחולים עם אי ספיקת לב לא מאוזנת ו/או בעלי ל"ד נמוך המטופלים בשילובי תרופות ואזודילטטוריות ודירטיות.

בכל מקרה יש לתדרך החולה ולאסור שימוש בניטרטים במקביל לשימוש בויאגרה. יש לשאול כל חולה המגיע לחדר המיון עקב כאבים בחזה האם השתמש בויאגרה ב-24 שעות אחרונות.

הטיפול בחולה עם כאבים בחזה אשר ייתכן והשתמש בויאגרה

אם החולה השתמש בויאגרה או יש חשד שנטל ויאגרה ב-24 שעות אחרונות יש להימנע ממתן ניטרטים כטיפול נגד תעוקה ולהעדיף חוסמי רצפטור בטא, חוסמי סידן, אספירין, הפרין, ונרקוטיקה.

גישה לחולה עם אוטם חריף בשריר הלב שנטל ויאגרה

בחולה אשר נטל ויאגרה ב-24 שעות האחרונות הגישה הטיפולית תהיה כמו בחולה עם אוטם שלא נטל ויאגרה קודם לכן למעט מתן ניטרטים. אם ערכי לחץ הדם נמוכים יש לנסות להעלות את לחץ הדם בהקדם האפשרי.

הטיפול בחולה ההיפוטנסיבי לאחר מתן ויאגרה עם או בלי ניטרטים

השכבת החולה כשרגליו גבוהות מראשו (תנוחת טרנדלנבורג).

הפסקת מתן ניטרטים אם עדיין מקבל.

מתן עירוי נוזלים לוריד.

מתן תרופות מסוג אלפא אגוניסטים.

סיכום

פעילות מינית סדירה מותרת למרבית חולי הלב, כולל אלו לאחר אוטם, ניתוח מעקפים, תעוקת לב ואי ספיקת לב מאוזנת. בקרב חולי הלב קיימת שכיחות גבוהה של הפרעה בתפקוד המיני שבחלקה ממקור וסקולרי וחלקה נוירוגני. במרבית חולים אלה מותר השימוש ב-Sildenafil, בתנאי שאינם נזקקים לניטרטים. עדיין לא ברור האם השימוש בתרופה זו מותר גם לחולי אי ספיקת לב שנוזקים למספר תרופות מרחיבות כלי דם, וכן יש להתייחס בזהירות לשימוש בויאגרה ב-6 החודשים הראשונים לאחר אוטם חריף בשריר הלב.

לעיון מעמיק בנושא זה הקוראים מופנים ל:

1. מאמר עמדה של ACC/AHA (J Am Coll Cardiol 1999;33:273-82).

2. חוברת Am J Cardiol 1999;83:(5A).

מסמך עמדה

המלצות לטיפול בנוגדי אגוד טסיות ונוגדי קרישה בחולים העוברים רוסקולריזציה כלילית באמצעות צנתור

מסמך עמדה של:
האיגוד הקרדיולוגי בישראל



1999



ההסתדרות הרפואית בישראל
המועצה המדעית • האגף למדיניות רפואית

9	הקדמה
9	נוגדי אגור טסיות
9	נוגדי הקרישה
10	הכנה לקראת הפעולה
10	טיפול במהלך הפעולה
11	טיפול לאחר הפעולה

מרבית הסבוכים האיסקמיים של רווסקולריזציה בצנתור נובעים מיצירת קריש בעורק כלילי ועל כן, על מנת למנוע סבוכים אלה, מתלווה לפעולה טפול בנוגדי אגור טסיות ונוגדי קרישת הדם. מגוון התכשירים והיעילות המשופרת שלהם מאפשרים הקטנת שיעור הסבוכים הטרומבוטיים אך הם חושפים את החולה לסיכון מוגבר של תופעות לוואי (דמם ותופעות אחרות). מטרת ההמלצות, כפי שיפורטו להלן, הינה לקבוע את האיזון הנכון במתן תרופות אלה שיביא להשגת תועלת מרבית מן הפעולה תוך מזעור הנוק מן הסבוכים.

ההמלצות חוברו על ידי ועדה שהורכבה מקרדיולוגים והמטולוגים ונקבעו על סמך ספרות עדכנית שהתפרסמה בנושא*. במצבים בהם הספרות אינה נותנת מענה חד משמעי נקבעו ההמלצות לאחר דיון מעמיק של חברי הוועדה. יש להדגיש שככלל ההמלצות הינן קווים מנחים בלבד ואינן יכולות לכוון, להיות מתאימות לכלל אוכלוסיית החולים. ההמלצות אלה אינן מהוות על כן תחליף לשקול דעתו של הרופא המטפל.

ההמלצות שבהמשך תתייחסנה לטפולים הבאים:

נוגדי אגור טסיות

- א. אספירין – המינון המקובל הינו 75-325 מ"ג ליום.
- ב. נוגדי אגור טסיות המושרה על ידי ADP. כיום מצוי בשימוש בתכשיר – טיקלופידין (המינון המקובל הינו 250 מ"ג פעמיים ביום) אך לא מן הנמנע שבעתיד הקרוב יוכנס לשימוש הקלופידוגרל הפועל במנגנון דומה ומתאפיין במיעוט תופעות לוואי (בהשוואה לטיקלופידין). עכוב אגור הטסיות המושג על ידי טיקלופידין אינו מידי ודרושים כשלושה ימים עד להשגת מירב האפקט של התרופה.
- ג. חוסמי הקולטן הגליקופרוטאיני IIb/IIIa שעל ממברנת הטסיות. מירב המידע בספרות אודות השימוש בתרופות אלה בהקשר לרווסקולריזציה בצנתור קיים לגבי הנוגדן החד שבטי לקולטן – abciximab (להלן ראופרו). יש להדגיש שהטפול בריאופרו מחייב מעקב אחר רמת הטסיות בדם. ההמלצות הנוכחיות תתייחסנה לתכשיר זה אם כי לא מן הנמנע שבעתיד יכנסו לשימוש תכשירים אחרים (במתן תוך וריד ו/או במתן פומי) שיוכלו להיות תחליף לראופרו בחלק מן החולים.

נוגדי הקרישה

- א. הפרין במתן תוך ורידי
 - (1) מתן ממושך מחייב מעקב אחר מנגנון הקרישה אחת ל-24 שעות לפחות.
 - (2) יש להפחית את מנון הטפול בהפרין בחולים המקבלים בנוסף טפול בראופרו על מנת להקטין את הסכון לדמם.
- ב. הפרין בעל משקל מולקולרי נמוך (ממ"ג) – תכשירים דוגמת enoxaparin (קלקסן) ועוד. המנון המלא של קלקסן הינו 1mg/kg כל 12 שעות.
- ג. נוגדי קרישה במתן פומי (קומדין, סינטרום וכד').
- ד. תכשירים הפועלים ישירות כנגד הטרומבין (אורגרן, הירודין, הירולוג ועוד). יתרונם של תכשירים אלה בהשוואה להפרין לא הוכח סופית ועל כן הם לא נכנסו עדיין לשימוש שגרתי. יש מקום להשתמש בתכשירים אלה (במידה ויכנסו לשימוש) בחולים עם טרומבוציטופניה אימונית על רקע טפול בהפרין. יתכן שבעתיד תהיינה התוויות נוספות בהקשר לרווסקולריזציה.

בהמלצות לטיפול בתרופות אלה בהקשר לרווסקולריזציה בצנתור נתייחס בהמשך ל-3 שלבים: 1. הכנה לקראת הפעולה. 2. טפול במהלך הפעולה. 3. טפול לאחר הפעולה.

1. הכנה לקראת הפעולה

חולה בו קיים סיכוי שבהמשך מידי לצנתור האבחנתי תתאפשר פתיחת עורק כלילי יוכן לקראת הפעולה בטפול כדלקמן:

א. אספירין. במידה והחולה לא קיבל טפול זה לפני הצנתור יש לתת מנה ראשונה מוקדם ככל האפשר (רצוי לפחות שעתיים לפני הפעולה). המינון המומלץ למנה ראשונה זאת הינו כ-250 מ"ג (עדיף בלעיסה). טיקלופידין במנון מלא יכול להוות תחליף בחולים עם הוראת נגד לאספירין. בחולים שבעברם דמם ממערכת עיכול עליונה על רקע שימוש באספירין יש לצמצם למינימום את משך החשיפה לתרופה ולהוסיף תכשירים מגנים להקטין את הסכנה לדמם.

ב. חולים המצונתרים במהלך אשפוז בשל תסמונת כלילית חריפה ימשיכו בטפול נוגד קרישה כמתחייב ממצבם (לא רק כהכנה לקראת הצנתור). טפול זה יכול בדרך כלל בנוסף לאספירין גם הפרין (או הפרין ממ"נ). (רצוי לא לתת מנון הפרין ממ"נ ביום הפעולה כדי למנוע עיכוב בהוצאת המחדר מן העורק ו/או המטומה בנקודת החדירה). במצבים מיוחדים יטופלו חולים אלה בנוסף גם בנוגדי הקולטן IIb/IIIa.

ג. מומלץ להתחיל טפול בטיקלופידין כשלושה ימים לפני הצנתור המתוכנן, אך אי מתן התרופה אינו מהווה סיבה לדחיית הפעולה. בחולים המטופלים בנוגדי קרישה (בשל בעיה חריפה או כרונית) ניתן:

1. להמשיך בטפול נוגד קרישה ולוותר על מתן טיקלופידין.

2. למתן את רמת הטפול נוגד הקרישה ולהתחיל בטיקלופידין.

הבחירה בין שתי האפשרויות תהיה בהתאם לחיוניותו של הטפול נוגד הקרישה למצבו של החולה.

ד. בחולים המטופלים בתכשירים נוגדי קרישה במתן פומי יופסק הטפול כשלושה ימים לפני הפעולה. בפרק זמן זה ניתן (בהתאם לחיוניותו של הטפול שהופסק):

1. לא להוסיף טפול תחליפי.

2. לתת טפול אמבולטורי באמצעות הפרין ממ"נ.

3. לאשפז את החולה לצורך מתן הפרין תוך ורידי.

2. טפול במהלך הפעולה

א. הפרין (בדרך כלל 5000-10000 יחידות) במתן תוך ורידי. בחולים הנזקקים לפעולה מורכבת וממושכת מומלץ לנתר את רמת האנטיקואגולציה ולהתאים את מנון הפרין בהתאם לבדיקת ACT.

ב. המידע הקיים בספרות תומך במתן ראופרו למרבית החולים העוברים רווסקולריזציה בצנתור. התועלת היחסית (שעור הורדת הסבוכים האיסכמיים) דומה בקבוצות הסיכון השונות אך התועלת המוחלטת גדלה ככל שעולה דרגת הסיכון בפעולה. הועדה תומכת בהמלצות שפורסמו לאחרונה על ידי ועדה מטעם האגוד הקרדיולוגי שדנה בנושא*. בכל מקרה רואה הועדה הנוכחית צורך להדגיש שאין להתחיל בפעולה (למעט במצבי הצלת חיים מיידית) בהעדר כמות מספקת של ראופרו בחדר הצנתורים.

ג. טיפול כהזלפה תוך כלילית של תכשיר פיברינוליטי במהלך הפעולה אינו מומלץ למעט במצבים חריגים במיוחד בהם מסת הקריש גדולה במיוחד (במעקפים ורידיים בעיקר) ובפרט בחולים בהם לא ניתן להשתמש בראופרו.

3. טפול לאחר הפעולה

א. אספירין ללא הגבלת זמן. בחולים עם עבר של דמם ממערכת העכול העליונה על רקע חשיפה לתרופה יש להשתדל להתמיד במתן התרופה לפחות למשך חודש (בהגנה מתאימה על הקיבה), ובפרט בחולים שעברו השתלת תותב.

ב. טיקלופידין למשך 2-3 שבועות בחולים לאחר השתלת תותב. במירב העבודות המבוקרות בנושא ניתן הטיקלופידין למשך 4 שבועות אך לאחרונה הולכת ומתגבשת נטיה לקצר את משך החשיפה לתרופה על מנת להקטין את הסיכון לתופעות לוואי. ההצדקה לקיצור משך הטפול בטיקלופידין מצויה במאמר שהתפרסם לאחרונה בנושא**. יש לצפות שבעתיד, לכשיכנס לשימוש הטפול בקלופידוגרל, יתאפשר מתן ליברלי יותר של התכשיר.

ג. טפול נוגד קרישה

1. בחולים שאינם בסכון גבוה וכאשר הושגה תוצאה אנגיוגרפית אופטימלית אין צורך בהמשך מתן נוגדי קרישה.

2. בחולים בסכון גבוה או כאשר התוצאה האנגיוגרפית אינה אופטימלית ניתן להמשיך בהפרין (או הפרין ממ"נ). טפול זה לא יתמשך (אלא במקרים חריגים) מעבר ל-48 שעות. ערנות מיוחדת מתחייבת בחולים שטופלו בנוסף על ידי ראופרו ו/או טיקלופידין.

3. בחולים הזקוקים לטפול נוגד קרישה ממושך יש לחדש את הטפול בהדרגה לאחר שהושגה שליטה על אזור הדיקור בעורק. בחולים בקבוצה זאת שעברו השתלת תותב והזקוקים בנוסף לטפול בטיקלופידין יש לשאוף לצמצם במידת האפשר את משך המתן של הטפול המשולב – לקצר את משך מתן הטיקלופידין ולמתן במידת האפשר את רמת האנטיקואגולציה בפרק זמן זה.

מסמך עמדה

בדיקת הטרופונין בהערכת החולה עם תסמונת כלילית חדה או חשד לה

מסמך עמדה של:

האיגוד הקרדיולוגי בישראל

בהשתתפות האגודה הישראלית למדעי המעבדה הרפואית



2002



ההסתדרות הרפואית בישראל
המועצה המדעית • האגף להבטחת איכות

15	תקציר ההמלצות
16	I. מטרות
16	II. רקע
16	III. סמנים לנזק לבבי (בעריכת דניאלה הראל וזהבה חן-לוי)
17	IV. הערכת החולה עם חשד לתכ"ח
18	V. סיווג החולה עם תכ"ח לתת-קבוצות
19	VI. אבחנה של אוטם שריר הלב
19	VII. בעיות אפשריות
20	VIII. סיכום
21	ספרות

שמות חברי הוועדה

דוד חסדאי – יו"ר הוועדה

ויקטור גויטע

דורון זגר

יהונתן ליאור

אברהם כספי

השתתפו בכתיבת פרק III – סמנים לנזק לבבי

דניאלה הראל – האגודה הישראלית למדעי המעבדה הרפואית

זהבה חן-לוי – האגודה הישראלית למדעי המעבדה הרפואית

תקציר ההמלצות

- טרופונין T או I ממקור קרדיאלי נחשבים סמן הבחירה בהערכת חולה עם תסמונת כלילית חדה (תכ"ח).
- נוכחות טרופונין T או I ממקור קרדיאלי בסרום משקפת נזק לשריר הלב.
- רמות הטרופונין ממקור קרדיאלי נמצאים בקורלציה עם סיכון למוות מוקדם או אוטם שריר הלב.
- טרופונין בסרום מסייע לנבא הצלחת הטיפולים בהפרין במשקל נמוך, חוסמי הקולטנים לגליקופרוטאין IIbIIIa ואנגיופלסטיה.
- השיטות הקיימות למדידת טרופונין T או I הינן בעלות יעילות דומה והבחירה בשיטה מסויימת תלוייה במיומנות המעבדה.

למי לבצע הבדיקה:

- I. בכל חולה עם חשד לתכ"ח לצורך איבחון, הערכת סיכון ובחירת טיפול.

מתי והיכן:

- I. בחולה עם חשד לתכ"ח יש לבצע בדיקת טרופונין בקבלתו. במידה והבדיקה המוקדמת (6 שעות <) שלילית – יש לבצע בדיקה שנייה כעבור 6-12 שעות מהבדיקה הראשונה. כדי להגביר הרגישות של הבדיקה, רצוי לבצע את הבדיקה השנייה בפרק הזמן של 9-12 שעות מתחילת התסמינים, במידה והדחיה אינה מעכבת את הטיפול בחולה. אין צורך ביותר משתי בדיקות למעט מקרים חריגים.
- II. אין צורך לבצע בדיקת CK-MB כשיגרה במקביל לבדיקת הטרופונין.
- III. הבדיקה תהייה זמינה 24 שעות ביממה, בכל ימות השבוע, בכל בתי-חולים לכל החולים **בחשד לתכ"ח** כולל מחלקות לרפואה דחופה, קרדיולוגיה, טיפול נמרץ לב, טיפול נמרץ כללי ומחלקות לרפואה פנימית. התוצאות מהמעבדה המרכזית תתקבלנה בתוך שעה ממועד הגעת הדגימה למעבדה.

איך:

- I. באמצעות המעבדה המרכזית או לחילופין באמצעות ערכות לבדיקה מהירה לטרופונין T או I.

הערות:

- I. האבחנה של תכ"ח מבוססת על הערכה קלינית מקיפה הכוללת את האנמנזה, הבדיקה הגופנית, סידרת בדיקות אקג וממצאי בדיקות העזר.
- II. לטרופונין כסמן בודד רגישות מוגבלת בשעות הראשונות (6 שעות <) לאירוע.
- III. אין להסתמך על תוצאת בדיקת טרופונין בודדת לשלילת נמק תאי שריר הלב.
- IV. ערך תקין של בדיקת טרופונין לנמק תאי שריר לב אינו שולל את האבחנה של תכ"ח.
- V. במצבים קליניים מסוימים ניתן לחרוג מהמלצות אלה לפי שיקול הדעת של הרופא המטפל.

I. מטרות

בשנים האחרונות הולך וגובר השימוש בבדיקות הטרופונין. גם בישראל, בדיקת הטרופונין נמצאת בשימוש בהיקף שונה במרבית המרכזים הרפואיים.

מטרת נייר עמדה זה היא לקבוע את מקומה של בדיקת הטרופונין באבחנה והערכת החולה עם חשד לתסמונת כלילית חדה (תכ"ח).

II. רקע

- א. הערכת החולה עם חשד לתכ"ח נותרה אחד האתגרים המשמעותיים הניצבים בפני הקלינאי. למרות השיפור באמצעי האבחון של תכ"ח, מספר החולים המתאשפזים בגין **חשד לתכ"ח** הולך וגדל, כנראה משום החשש משחרור בלתי מוצדק של חולה עם תכ"ח, הכרוך בתמותה של לפחות פי שניים בהשוואה לחולים המאושפזים. האשפוזים בגין חשד לתכ"ח מהווים נטל כבד על מערכת הבריאות, ביחוד לאור העובדה שרק במיעוט הפניות לחדר מיון בחשד לתכ"ח מוכחת אבחנה זו (17% מתוך 10,689 פניות לחדר מיון בעבודה פרוספקטיבית בארה"ב).
- ב. כאשר נעשית האבחנה של תכ"ח, ניצבות בפני הקלינאי חלופות אבחנתיות וטיפוליות מגוונות. בשנים האחרונות נעשים מאמצים לסווג את קבוצת החולים עם תכ"ח לתת-קבוצות אשר עשויות ליהנות בצורה יחודית מגישות אבחנתיות וטיפוליות מוגדרות. סיווג זה נועד ליעל את הטיפול בחולה, לחסוך ממנו סיבוכים, ולהביא לחסכון מושכל בהוצאות הבריאות.
- ג. האבחנה של תכ"ח כוללת מגוון אבחנות הנעות בין איסכמיה לבבית ועד אוטם שריר הלב. אמצעי אבחון מדויקים יותר לאוטם שריר הלב, הן מבחינת הרגישות (SENSITIVITY) והן מבחינת הסגוליות (SPECIFICITY), יאפשרו סיווג וטיפול נכונים יותר של חולים עם תכ"ח.

III. סמנים לנזק לבבי

1. קומפלקס הטרופונין (TROPONIN) בנוי משלוש תת-יחידות המווסתות את כיווץ השריר המשורטט המתווך על ידי סידן:
TROPONIN C הקושר סידן,
TROPONIN I הנקשר לאקטין ומעכב את האינטראקציה בין אקטין למיוזין,
TROPONIN T הנקשר לטרופומיוזין.
למרות שמרבית ה-TROPONIN T ו-TROPONIN I נמצאים בתוך הקומפלקס הסטרוקטורלי של שלד התא, הרי ש-6% מ-TROPONIN T ו-2%-3% מ-TROPONIN I נמצאים בציטוזול. הטרופונינים המצויים בשריר הלב שונים ברצף חומצות האמינו שלהם מאלה המצויים בשריר משורטט היקפי, ועל כן ניתן ליצור נוגדנים בעלי פעילות סגולית כנגד הטרופונינים הלבביים, cTnI ו-cTnT. בדיקות למדידת רמות CTnT וה-cTnI בדם, הנעזרות בנוגדנים סגוליים, מצויות

בשימוש נרחב. **הערכה לבדיקת cTnT** בדם מיוצרת כיום על ידי **יצרן אחד בלבד**. לעומת זאת, **ערכות לבדיקת cTnI** בדם מיוצרות על ידי **חברות רבות**. הנוגדנים בכל אחת מהערכות ל-cTnI "מכירים" אפיטופ אחר של הטרופונין ומכאן השונות בתוצאות בין הערכות. מאחר ואין סטנדרד ראשוני לטרופונין I, ואין סטנדרטיזציה של השיטות, השוואת התוצאות צריכה להיעשות רק מול גבול הייחוס העליון בכל ערכה. קיימות ערכות לבדיקת רמת cTnT ו-cTnI בדם, המיועדות לשימוש ליד מיטת החולה, אך רוב הערכות מיועדות למעבדה מרכזית. במצב ה"תקיין" כאשר אין כל פגיעה בתאי שריר הלב, רמות ה-cTnT וה-cTnI בדם הינן נמוכות ביותר ולעיתים אינן ניתנות לגילוי בערכות הקיימות. לכן עבור כל ערכה, ערכי cTnT ו-cTnI מוגדרים כפתולוגיים באם הם מעל רמה של אחוזון 99 בקבוצת ביקורת בריאה. כל מעבדה חייבת לקבוע את הערך שלה לאחוזון זה, עם מקדם שונות בבדיקות חוזרות של פחות מ-10%. מאחר ובערכות הקיימות לא ניתן היום להגיע למקדם השונות המומלץ של 10% באחוזון 99 של האוכלוסייה הבריאה, המעבדה תיקבע את הערך הנמוך ביותר האפשרי שניתן להגדירו כפתולוגי.

2. בעת נזק לבבי, הכרוך בפגיעה בלתי הפיכה בתא שריר הלב, משתחררים הטרופונינים הלבביים לדם ההיקפי. כיוון שבאופן בסיסי רמת הטרופונינים הלבביים בדם הנה נמוכה, ולעיתים מתחת לסף הגילוי של הערכות הקיימות, הרי שאף מספר קטן של תאי שריר לב ניזוקים יעלו את רמת הטרופונינים הלבביים בדם ההיקפי באופן משמעותי. לכן, בדיקת הטרופונין הלבבי הנה בדיקת הדם הרגישה והסגולית ביותר לנזק לבבי, ולו קטן בהיקפו.

cTnT ו-cTnI ניתנים לגילוי בדם היקפי תוך 3-12 שעות. הרמות בדם של cTnT מוגברות עד 14 יום לעומת עד 10 ימים עם cTnI.

3. מלבד הטרופונינים, הסמנים בדם לנמק תאי שריר הלב כוללים בין השאר את האנזים CK (CREATINE KINASE), האיזואנזים MB של CK (CK-MB) והאיזופורמים (תת צורות) שלו MBI ו-MB2, ומיוגלובין.

המיוגלובין הנו חלבון ציטופלסמטי מסיס בעל משקל מולקולרי נמוך, המשתחרר ראשון לדם היקפי בעת נמק תאי שריר לב (1-4 שעות עם שיא כעבור 6-7 שעות), אך סגוליותו נמוכה מאוד, שכן הוא משתחרר מרקמות שריר אחרות מלבד שריר הלב.

פעילות **האנזים CK** בדם עולה תוך 4-8 שעות מתחילת נמק תאי שריר הלב, וחוזרת בהדרגה לערכה הבסיסי תוך 48-72 שעות (שיא הפעילות אחרי כ-24 שעות). בדיקת פעילות ה-CK לוקה בסגוליות ירודה.

ניתן למדוד גם את רמת **האיזואנזים MB של CK (CK-MB)** מדד סגולי יותר לשריר הלב מאשר CK, אך סגולי פחות מאשר cTnT ו-cTnI (1%-3% מפעילות ה-CK בשריר ההיקפי נובעת מפעילות CK-MB, מה גם שה-CK-MB מצוי בריכוזים נמוכים ברקמות אחרות כגון המעי הדק, לשון, סרעפת, רחם וערמונית. בעבר נקבעה רמת ה-CK-MB על ידי בדיקות אלקטרופורזה ואימונואינהיביציה על פי רמת פעילות האנזים. בשנים האחרונות קימת הסכמה בינלאומית לשימוש מועדף בבדיקת מסת ה-CK-MB בדם (בדיקה הנעזרת בנוגדנים סגוליים לזיהוי CK-MB). בעת נמק תאי שריר הלב, רמת ה-CK-MB עולה תוך 2-6 שעות, עם ערכים מרביים כעבור 18 שעות, וירידה הדרגתית לערכים הבסיסיים בדם תוך כ-72 שעות. בדומה לבדיקות הטרופונין הלבבי, ערכי מסת ה-CK-MB מעל לאחוזון 99 מקבוצת ביקורת בריאה מוגדרים כפתולוגיים, אך בניגוד לטרופונין, CK-MB ניתן לגילוי בדם אנשים בריאים או במצבים שאינם תכ"ח בגלל נוכחותו ברקמות שריר אחרות מלבד הלב, כפי שצוין לעיל.

האיזופורמים של CK-MB (MB1, MB2) גם הם מדד מוקדם, אך קביעתם דורשת מיכשור ייעודי והם אינם מבוצעים בארץ ומעט מאד בעולם כולו.

IV. הערכת החולה עם חשד לתכ"ח

האבחנה של תכ"ח נעשית על סמך הערכה קלינית מקיפה הכוללת אנמנזה, בדיקה גופנית, וממצאי בדיקות העזר. הביטוי הקליני הנפוץ ביותר לתכ"ח הנו תעוקת חזה "טיפוסית". יחד עם זאת, הביטוי יכול להיות אחר: תעוקת חזה

לא טיפוסית (בעיקר במנוחה, ברום הבטן, דוקרת באופיה, מתגברת בנשימה עמוקה), עילפון/קדם עילפון, אי ספיקת לב, או הפרעות קצב.

הסבירות לתכ"ח עולה כאשר ברקע היסטוריה של תכ"ח, אבחנה קודמת של מחלה כלילית (הצרויות בצנתור, אנגיופלסטיקה או ניתוח מעקפים), וגורמי סיכון מרובים למחלת לב כלילית (סוכרת, יתר לחץ דם, עישון, היפרליפידמיה וסיפור משפחתי למחלת לב כלילית בגיל צעיר).

הבדיקה הגופנית בחולה עם תכ"ח לרוב תקינה, אך בנוכחות חוסר יציבות המודינמית (דופק מהיר, תת לחץ דם או קוצר נשימה, קול לב שלישי או איוושה חדשה), עולה הסבירות לתכ"ח.

בדיקת האלקטרוקארדיוגרם (אק"ג) חיונית להערכת החולה עם חשד לתכ"ח, הן בשל יכולתה לחזק את החשד באבחנה והן בשל יכולתה להעלות אבחנות חלופיות כגון דלקת קרום הלב, קרדיומיופתיה, וכו'. סטיית קטע ST מעל ומתחת לקו האיזואלקטרי או היפוך גל T מעלים את הסבירות לאבחנה של תכ"ח. ככל שמידת סטיית קטע ST גדולה יותר, הרי שהסבירות לתכ"ח גוברת. מנגד, תרשים אק"ג ללא פתולוגיה משמעותית או אף תקין **אינו שולל** את האבחנה של תכ"ח.

בדיקות הדם לסמנים לנמק תאי שריר לב מהוות מרכיב חיוני בהערכת החולה עם חשד לתכ"ח. **הבדיקה המועדפת הנה ל-cTnI או ל-cTnT** בשל סגוליותה הגבוהה ביותר בנוכחות רגישות גבוהה. החלופה הנה בדיקת מסת CK-MB.

ככלל, אין צורך לבצע את בדיקת CK-MB אם מבצעים את בדיקת הטרופונין.

במידה ותוצאות אחת הבדיקות שליליות בפרק הזמן של 6 שעות הראשונות ממועד תחילת התסמינים, אזי יש לחזור על הבדיקה בפרק הזמן של **6-12 שעות מהבדיקה הראשונה**.

כדי להגביר הרגישות של הבדיקה, רצוי לבצע את הבדיקה השניה בפרק הזמן של **9-12 שעות מתחילת התסמינים**, במידה והדחיה אינה מעכבת את הטיפול בחולה. בכל מקרה **אין להסתמך על תוצאת בדיקת דם בודדת** לשלילת נמק תאי שריר הלב. כמו כן, ערך תקין של בדיקת סמנים לנמק תאי שריר לב **אינו שולל את האבחנה של תכ"ח**. יחד עם זאת, בנוכחות מאפיינים קליניים מסוימים (כגון יציבות המודינמית, אי הופעת שינויים איסכמיים באק"ג, תסמינים קצרי מועד וחולפים, והעדר הפרעות קצב), ערך תקין של בדיקת הסמנים הלבביים מגדיר חולה בדרגת סיכון נמוכה, שניתן לשקול ברור לתלונותיו שלא במסגרת אשפוזית.

V. סיווג החולה עם תכ"ח לתת-קבוצות

החולה המאושפז באבחנה משוערת של תכ"ח חייב לעבור הערכה לקביעת מידת הסיכון הנשקפת לו.

חולה בעל כאב גובר או ממושך (בעיקר במנוחה), שינויים משמעותיים בתרשים האק"ג, אי-יציבות המודינמית, הפרעות קצב משמעותיות, או גיל מתקדם (<75 שנים), מוגדר כחולה תכ"ח בעל סיכון גבוה יותר לסיבוכים או מוות, ולכן ראוי לקבל טיפול תרופתי ופולשני אגרסיבי.

בשנים האחרונות הצטברו עדויות רבות שלבדיקת הטרופונין ערך רב בסיווג חולה התכ"ח לתת-קבוצות הסיכון השונות.

חולה תכ"ח עם ערך טרופונין (cTnI או cTnT) מוגבר בדם מוגדר כבעל סיכון בינוני עד גבוה. יתר על כן, ככל שערך הטרופונין בדם גבוה יותר, הרי ששיעור הסיבוכים והתמותה בתכ"ח עולה באופן ישיר. ערך מוגבר של טרופונין עשוי לנבא יעילות של גישות טיפוליות שונות. למשל, חולים עם תכ"ח ללא עליית קטע ST, וערך טרופונין מוגבר עשויים "ליהנות" מטיפול במעכב צימות טסיות, Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor, או בהפרין בעל משקל מולקולרי נמוך, Low Molecular Weight Heparin, בעוד שהטיפול השגרתי בתכשירים אלה בחולי תכ"ח ללא ערכי טרופונין מוגברים אינו משפר את הפרוגנוזה. בדומה, ערך טרופונין מוגבר עשוי לסייע בזיהוי תת-קבוצה של חולי תכ"ח ללא עליית קטע ST שעשויים "ליהנות" מצנתור לבבי בהקדם.

יודגש כי ערך תקין של טרופונין **אינו שולל** את השימוש באמצעים תרופתיים או התערבותיים אלה, ביחוד בנוכחות מאפיינים אחרים לסיכון מוגבר, אלא מחייב שימוש מושכל יותר.

VI. אבחנה של אוטם שריר הלב

אוטם שריר הלב מוגדר כנמק תא שריר הלב כתוצאה מאיסכמיה ממושכת (זילוח מופחת לשריר הלב ביחס לצרכיו). לאור הרגישות הגוברת של הבדיקות החדישות לסמנים לבביים לנמק תא שריר הלב, בייחוד בדיקות הטרופונין ומסת CK-MB, גופים אמריקאים ואירופאים הגדירו מחדש כך את האבחנה של אוטם שריר הלב:

עלייה טיפוסית וירידה הדרגתית (טרופונין) או עלייה וירידה מהירות יותר (CK-MB) של סמנים לבביים לנמק תא שריר הלב יחד עם לפחות אחד המאפיינים הבאים:

1. תסמינים המחשידים לאיסכמיה.
2. היווצרות גלי Q בתרשים האק"ג.
3. שינויים איסכמיים באק"ג כגון סטית קטע ST.
4. התערבות כלילית טיפולית (אנגיופלסטיקה או ניתוח מעקפים).

הגדרה זו מרחיבה את הספקטרום הקליני של אוטם שריר הלב ממצב של **נוק מיזערי**, המלווה בעלייה קלה של סמני הלב, עם תפקוד שמור ("Infarctlet or Microinfarct") ועד למצב של **נוק נרחב** של שריר הלב המתבטא בפגיעה קשה בתפקוד הלב ועלייה משמעותית בסמנים.

ככלל, אין צורך ביותר משתי בדיקות טרופונין כדי לאבחן אוטם שריר הלב בחולה תכ"ח. אולם, במידה והחשד הקליני לאוטם הוא גבוה ושתי הבדיקות הראשוניות לטרופונין היו שליליות, ניתן לבצע **בדיקה שלישית** בפרק הזמן של **12-24 שעות מתחילת התסמינים**. במידה והבדיקות המוקדמות לאבחון נמק תאי שריר הלב היו לרמות CK-MB או מיוגלובין, רצוי להשלים את הברור בבדיקת טרופונין בשלב מאוחר יותר כדי לאשר את האבחנה של אוטם שריר הלב.

האיגוד הקרדיולוגי הישראלי מכיר בערכן המדעי של ההגדרות הבינלאומיות החדשות לאוטם שריר הלב. יחד-עם זאת, יש לציין כי המשמעות הקלינית של האוטמים המזערים אינה ברורה דיה, כל שכן המשמעות החברתית, הכלכלית והפסיכולוגית של הרחבת קבוצת החולים שיוגדרו כסובלים מאוטם שריר הלב (ההערכה היא כ-30%-40% מהחולים שאובחנו בעבר כסובלים מתכ"ח ללא אוטם, יוגדרו כעת כחולים שעברו אוטם שריר הלב).

האיגוד הקרדיולוגי הישראלי יפרסם נייר עמדה בסוגיה זו, לכשיצטברו עדויות נוספות כיצד להתייחס לחולי אוטם על-פי ההגדרה החדשה של האיגודים האמריקאים והאירופאים.

VII. בעיות אפשריות

עם הרחבת השימוש בבדיקת הטרופונין, יש להדגיש את הבעיות העלולות להתעורר בביצועה:

א. בערכים נמוכים מאד של טרופונין בדם, השונות בתוצאות בדיקת הטרופונין יכולה לנוע בין ערכים תקינים לפתולוגיים (מתחת ומעל לסף הגילוי). יש להקפיד שכל מעבדה תבטיח שונות של פחות מ-10% בתוצאות הבדיקות המדגמיות מקבוצת הביקורת.

ב. עקב פרק הזמן הממושך שערכי הטרופונין הלבבי מוגברים בדם, **יש לאבחן אוטם שריר הלב חוזר (REINFARCTION) באמצעות סמנים אחרים (עדיף CK-MB או CK),** בייחוד אם החשד מתעורר ב-10-14 ימים הראשונים אחרי האוטם הראשוני.

ג. ערכי הטרופונין הלבבי, בייחוד cTnT עלולים להיות מוגברים במצבים כגון תסחיף ריאתי חד, אי-ספיקת כליות כרונית, אלח דם, אוטם מוחי ואי ספיקת לב קשה. יתכן וערכי הטרופונין המוגברים מבטאים אלה נזק לבבי מזערי כתוצאה מפעילות מוגברת בצירים נוירוהורמונליים, שחרור ציטוקינים, השפעה מכנית על שריר הלב, וכו'. **בהעדר עדות לאיסכמיה ממושכת (כמפורט לעיל), אין לאבחן אוטם שריר הלב על פי ההגדרה החדשה גם בנוכחות ערכי טרופונין לבבי מוגברים בדם.**

ד. לאחר ביצוע ניתוח מעקפים כלילי או הרחבת "בלון" של העורקים הכליליים, ניתן לגלות רמות מוגברות של טרופונינים לבביים בדם עד 35% מההחולים. למרות שחולים עם רמה מוגברת של טרופונין בדם מהווים קבוצה בעלת סיכון מוגבר לתחלואה ותמותה כעבור חדשים ואף שנים, ולמרות שלפי ההגדרה החדשה של אוטם שריר הלב חולים אלה חוו אוטם, הרי שעדיין לא ברור האם יש לבדוק כשיגרה את רמת הסמנים הלבביים לאחר פעולות אלה. לפי ההמלצות האחרונות לביצוע אנגיופלסטיקה (הרחבה על-ידי "בלון"), יש לבצע בדיקת דם לסמנים לבביים רק במידה וחל סיבוך בעת הפעולה או שמתפתחים תסמינים קליניים המחשידים לתכ"ח לאחר הפעולה.

ה. באשר לתכ"ח המלווה בעלייה ממושכת בקטע ST, הצטבר מידע רב על הקשר שבין רמות ה-CK בדם למידת הפגיעה הלבבית ולפרוגנוזה קצרת-וארוכת-הטווח. כמו כן, הקינטיקה של רמות ה-CK בדם מאופינת היטב בתכ"ח המלווה בעליית קטע ST, עם או בלי טיפול לחידוש הזילוח. המידע אודות טרופונינים לבביים מוגבל יותר במצבים אלה. לפיכך, עד שיצטברו עדויות נוספות, רצוי לבצע בדיקה לרמת טרופונינים לבביים בדם פעם אחת בפרק הזמן של 6-12 שעות ממועד תחילת התסמינים, כדי לאשש את האבחנה של אוטם שריר הלב. במידה והבדיקה הראשונית שלילית, יש לחזור עלייה בפרק הזמן של 12-24 שעות ממועד תחילת התסמינים. במועדים אחרים, המעקב יוגבל לבדיקות CK בלבד.

VIII. סיכום

1. כסמן בודד, בדיקת הטרופונין הלבבי הנה בדיקת דם הרגישה והסגולית ביותר לנזק לבבי. ערכי cTnT וה-cTnI מעל רמה של אחוזון 99 בקבוצת ביקורת בריאה מוגדרים כפתולוגיים. כל מעבדה חייבת לקבוע את הערך שלה לאחוזון 99, עם מקדם שונות בבדיקות חוזרות של פחות מ-10%.

בעת נמק תאי שריר לב, cTnT וה-cTnI מתגלים בדם היקפי תוך 3-12 שעות.

ערכת ה-cTnT עשויה לאבחן רמות cTnT מוקדם יותר מאשר ערכות ה-cTnI, והרמות בדם של cTnT מוגברות לעד 14 יום לעומת עד 10 ימים עם cTnI.

2. האבחנה של תכ"ח מבוססת על הערכה קלינית מקיפה הכוללת את האנמנזה, הבדיקה הגופנית, וממצאי בדיקות העזר. בדיקות הדם לסמנים לנמק תאי שריר לב מהוות מרכיב חיוני בהערכת החולה עם חשד לתכ"ח. הבדיקה המועדפת הנה ל-cTnT או ל-cTnI בשל סגוליותה הגבוהה ביותר בנוכחות רגישות גבוהה. במידה ותוצאות אחת הבדיקות שליליות בפרק הזמן של 6 שעות הראשונות ממועד תחילת התסמינים, אזי יש לחזור על הבדיקה בפרק הזמן של 6-12 השעות מהבדיקה הראשונה (כדי להגביר הרגישות של הבדיקה, רצוי לבצע את הבדיקה השניה בפרק הזמן של 9-12 שעות מתחילת התסמינים, במידה והדחיה אינה מעכבת את הטיפול בחולה).

בכל מקרה **אין להסתמך על תוצאת בדיקת דם בודדת** לשלילת נמק תאי שריר הלב. כמו כן, ערך תקין של בדיקת סמנים לנמק תאי שריר לב **אינו שולל את האבחנה של תכ"ח.**

3. חולה המתאשפז עם אבחנה משוערת של תכ"ח חייב לעבור הערכה לקביעת מידת הסיכון הנשקפת לו. לבדיקת הטרופונין ערך רב בסיווג חולה התכ"ח לתת-קבוצות הסיכון השונות. חולה תכ"ח עם ערך טרופונין (cTnT או cTnI) מוגבר בדם מוגדר כבעל סיכון בינוני עד גבוה. יתר על כן, ככל שערך הטרופונין בדם גבוה יותר, הרי ששיעור הסיבוכים

והתמותה בתכ"ח עולה באופן ישיר. ערך מוגבר של טרופונין גם עשוי לנבא יעילות של גישות טיפוליות אגרסיביות יותר, אולם ערך תקין של טרופונין אינו שולל את השימוש באמצעים תרופתיים או התערבותיים אלה, בייחוד בנוכחות מאפיינים אחרים לסיכון מוגבר שנמנו לעיל, אלא מחייב שימוש מושכל יותר.

4. על-פי ההגדרה החדשה של אוטם שריר הלב, אוטם מוגדר בנוכחות עלייה טיפוסית וירידה הדרגתית ברמת הטרופונין בדם או עלייה טיפוסית ברמת CKMB יחד עם לפחות אחד המאפיינים הבאים:

א. תסמינים המחשידים לאיסכמיה.

ב. היווצרות גלי Q בתרשים האק"ג.

ג. שינויים איסכמיים באק"ג כגון סטיית קטע ST.

ד. התערבות כלילית טיפולית (אנגיופלסטיקה או ניתוח מעקפים).

הגדרה זו מרחיבה את הספקטרום הקליני של אוטם שריר הלב מנזק מיזערי ("INFARCTLET" או "MICROINFARCT") לנוזק רחב היקף של שריר הלב. המשמעות הקלינית של האוטמים המזעירים אינה ברורה דיה, כל שכן המשמעות החברתית, הכלכלית והפסיכולוגית של הרחבת קבוצת החולים, שיוגדרו כסובלים מאוטם שריר הלב.

5. עם הרחבת השימוש בבדיקת הטרופונין, יש להכיר את הבעיות העוללות להתעורר בביצוע הבדיקה כגון שונות מעבדתית רבה מהמקובל בתוצאות הבדיקה, מצבים קליניים שאינם תכ"ח הכרוכים ברמות טרופונינים לבביים מוגברים בדם, והקושי לזהות אוטם חוזר באמצעות בדיקת הטרופונין ב-14-10 יום הראשונים אחרי אוטם שריר הלב.

ספרות:

1. Bertrand ME et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000; 21: 1406-32.
2. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial Infarction Redefined – A Concensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 959-69.
3. Braunwald E. et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations. Circulation 2000; 102: 1193-1209.
4. Pope HJ et al. Missed diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department. N Engl J Med 2000; 342: 1163-70.
5. Lee TH et al. Evaluation of the patient with acute chest pain. N Engl J Med 2000; 342: 1187-95.
6. Smith SC et al. ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1993 PTCA Guidelines) – Executive Summary. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1-24.
7. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee, and Royal College of Physicians Clinical Effectiveness and Evaluation Unit. Guidelines for the management of patients with acute coronary syndrome without persistent ECG ST segment elevation. Heart 2001; 85: 133-142.
8. Balk EM, Ioannidis JP, Salem D, Chew PW, Lau J. Accuracy of biomarkers to diagnose acute cardiac ischemia in the emergency department: a meta-analysis. Ann Emerg Med. 2001; 37: 478-94.

בטיחות קרדיווסקולרית והשפעה על התיפקוד הכלייתי של מעכבי (COX-2) cyclooxygenase 2

מסמך עמדה של:

האיגוד הקרדיולוגי בישראל
האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם
האיגוד הישראלי לראומטולוגיה



2003



ההסתדרות הרפואית בישראל
המועצה המדעית • האגף להבטחת איכות

25	הבטיחות הקרדיווסקולרית והתפקוד הכלייתי של תרופות נוגדות דלקת מסוג מעכבי COX-2 (cyclooxygenase 2)
26	רקע
26	בטיחות קרדיווסקולרית
28	הטיפול במעכבי COX-2 בחולה הקרדיווסקולרי
28	מעכבי COX-2 והתיפקוד הכלייתי
30	ספרות

שמות חברי הוועדה

האיגוד הקרדיולוגי בישראל

פרופ' דוד חסדאי – יו"ר (המח' לקרדיולוגיה, מרכז רפואי רבין)

פרופ' שמואל גוטליב (ביקור חולים)

פרופ' אורי גולדבורט (מרכז רפואי שיבא)

פרופ' חנוך הוד (מרכז רפואי שיבא)

ד"ר עדו קלוסקי (אסף הרופא)

האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם

פרופ' חיימוביץ

האיגוד הישראלי לראומטולוגיה

הבטיחות הקרדיוסקולרית והתפקוד הכלייתי של תרופות נוגדות דלקת

מסוג מעכבי COX-2 (cyclooxygenase 2)

תרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידים (NSAIDs – Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs) יעילות כמשככות כאבים ונמצאות בשימוש נרחב ביותר. ההוריות לטיפול בהן כוללות – דלקות מפרקים שיגרוניות וניווניות, כאב חריף וכאב כרוני. הסיבוך העיקרי הינו פגיעה במערכת העיכול הכוללת התכייבות, דימום או פרפורציה, המלווה אף בתמותה.

לאחרונה פותח דור חדש של NSAIDs שהינן מעכבות COX-2 סגוליות, המהוות פריצת דרך בכך שיעילותן זהה לתרופות NSAIDs מהדור הישן עם פרופיל גסטרואינטסטינלי בטוח יחסית. נושא זה הוכח במחקרים רחבי היקף אשר הדגימו הפחתה של עשרות אחוזים בסיכון בהופעת סיבוכים גסטרואינטסטינליים כולל דימומים כיבים ופרפורציות בקרב מטופלים שנטלו תרופות מקבוצת ה-COX-2 בהשוואה לחולים שנטלו NSAIDs בלתי סגוליים.

בעקבות השימוש בתרופות אלה, הועלתה האפשרות שמעכבים סגוליים של האיזואנזים 2 לציקלואוקסיגנז (COX-2, cyclooxygenase), עלולים להחמיר תחלואה ו/או תמותה קרדיוסקולרית, אולי במנגנון של הטיית המאזן ההמוסטטי לכיוון המעודד קרישתיות יתר.

לנוכח זאת מצאו לנכון 3 איגודים רפואיים – האיגוד הקרדיולוגי בישראל, האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם וכן האיגוד הישראלי לראומטולוגיה, להתייחס לשאלות שהועלו.

מטרות נייר עמדה זה הן:

- לקבוע את הבטיחות הקרדיוסקולרית של מעכבי COX-2 בהסתמך על המידע הקיים.
- לקבוע את אופן השימוש באספירין או תחליפיו בחולה עם מחלה קרדיוסקולרית או בעל סיכון לסיבוכים קרדיוסקולריים הנוקק לטיפול במעכבי COX-2, בהסתמך על המידע הקיים.

עיקר המסקנות

- א. אין הוכחה שהשימוש במעכבי COX-2 מגביר את התחלואה/התמותה הקרדיוסקולרית.
- ב. אין הוכחה שהשימוש במעכבי COX-2 משרה אפקט מגן מפני תחלואה/תמותה קרדיוסקולרית.
- ג. בחולה בעל סיכון מוגבר לסיבוכים קרדיוסקולריים-תרומבוטיים או בעל מחלה קרדיוסקולרית-תרומבוטית מוכחת אשר נוטל אחת התרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידים (NSAIDs) – יש לטפל במעכבי צימות טסיות-דם.
- ד. מעכב צימות הטסיות המומלץ הנו אספירין (במינון 75-325 מ"ג, למעט מקרים חריגים). במידה והחולה מפתח השפעות-לוואי לאספירין, יש לשקול החלפתו בתרופה ממשפחת התיאנופירידין (קלופידוגרל), ובמקרים חריגים (בהיעדר חשש מדמם סמוי או גלוי) באנטיקואגולנטים כגון וורפרין (warfarin).
- ה. המלצות בסעיפים ג. ו-ד. תקפות גם לגבי חולה המטופל במעכב COX-2.
- ו. למעכבי COX-2, בדומה ל-NSAIDs הבלתי-סגוליים, השפעה על המערכת הקרדיוסקולרית והתיפקוד הכליתי, ובייחוד על יעילותן של תרופות לאיזון לחץ דם ואי-סיפיקת לב. על כן יש לעקוב בקפדנות אחר החולה הקרדיוסקולרי הנוטל מעכבי COX-2 או NSAIDs בלתי-סגוליים.
- ז. הוועדה משאירה בידי הרופא המטפל את ההחלטה באם להשתמש במעכב סגולי של COX-2, NSAID בלתי-סגולי, או תרופות אחרות כטיפול בדלקת או כמשכך כאבים, בהתחשב באמור בסעיפים לעיל.

האנזים ציקלואוקסיגנז (cyclooxygenase) מתווך את המעבר של חומצה אראכידונית (arachidonic acid) לפרוסטגלנדינים (prostaglandins) ותרומבוקסן (thromboxane). הפרוסטגלנדינים מסידרה H ו-G מהווים צורות ביניים עד ליצירת PGI₂ ו-thromboxane A₂ (TxA₂). האנדותרל והטסיות מהוות מקור ליצירת TxA₂ (מכווץ כלי דם ומעודד צימות טסיות) ו-PGI₂ (מרחיב כלי דם ומעכב צימות טסיות). ל-cyclooxygenase שני איזואנזימים: האיזואנזים 1 (COX-1) מתבטא באופן קבוע ואחראי ליצירת פרוסטגלנדינים האחראים בעיקר לשמירת רירית הקיבה וצימות טסיות, ואילו האיזואנזים 2 (COX-2) מתווך את יצירת הפרוסטגלנדינים המתווכים בעיקר את התגובה הדלקתית והכאב.

משפחת התרופות נוגדות דלקת שאינן סטירואידים ה-NSAIDs (Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs), (הכוללת אספירין, איבופרופן, דיקלופנק, נבומטון, נאפרוקסן ואינדומתאצין) נמצאת בשימוש נרחב בשל פעילותה האנטי-דלקתית ומשככת הכאבים. ההערכה היא שבארצות הברית בלבד 13 מיליון חולים צורכים את אחד מתכשירי ה-NSAIDs באופן קבוע. מרבית ה-NSAIDs מעכבים את שני האיזואנזימים, COX-1 ו-COX-2. לאחרונה נעשה שימוש גובר והולך בתרופות בעלות פעילות סגולית כנגד COX-2 כדוגמת Celecoxib (Celebra™) ו-Rofecoxib (Vioxx™) בשל השיעור הנמוך יותר של סיבוכים גסטרואינטסטינלים (ההערכה היא שלמעלה מ-100,000 חולים בארצות-הברית מפתחים סיבוכים גסטרואינטסטינלים עקב השימוש ב-NSAIDs עם תמותה המיוחסת לדמם ממערכת העיכול משימוש ב-NSAIDs של 5%-10%).

האספירין נמצא בשימוש נרחב בחולים עם מחלה קרדיווסקולרית בעיקר בשל הפעילות נוגדת COX-1 שלו. עיכוב COX-1 מפחית צימות הטסיות, תהליך מרכזי בהתהוות סיבוכים קרדיווסקולרים בחולים עם מחלה טרשתית (Atherosclerosis). השימוש באספירין מפחית בצורה משמעותית את התמותה הקרדיווסקולרית והארעות של אוטם שריר הלב או שבץ מוחי בחולים בסיכון גבוה לסיבוכים קרדיווסקולריים. אספירין מעכב את ה-COX-1 בצורה בלתי-הפיכה, ולכן אחרי מנה בודדת של אספירין, פעילות הטסיות עשויה להיפגע לפחות למשך 48 שעות. שאר ה-NSAIDs מעכבים את COX-1 בצורה הפיכה ונבדלים זה מזה במידת עיכוב COX-1, ולכן השוני בהשפעתן על צימות טסיות. תכשירי NSAIDs, המעכבים את ה-COX-1 בצורה משמעותית וממושכת, בדומה לאספירין, עשויים להשרות אפקט חיובי על התחלואה והתמותה הקרדיווסקולרית בדומה לאפקט המושרה על-ידי אספירין, למרות שיש המטילים ספק ביעילותם של תכשירי NSAIDs שאינם אספירין, כולל אלה המעכבים את ה-COX-1 באופן משמעותי (5).

בטיחות קרדיווסקולרית

- עד כה לא נערך מחקר מבוקר שנועד לבדוק את בטיחות מעכבי COX-2 בחולים עם מחלות קרדיווסקולריות.
- מרבית המידע נצטבר מניתוח רטרוספקטיבי של מחקרים שנועדו לבחון את הבטיחות הגסטרואינטסטינלית של מעכבי COX-2 בחולים עם מחלות מיפרקיות או מחלת אלצהיימר.
- באותם המחקרים, הארעות תופעות לוואי הקרדיווסקולריות היוותה יעד משני בלבד.
- בחלק מהמחקרים לא נכללו חולים עם מחלות קרדיווסקולריות הנוטלים אספירין או שנאסר עליהם ליטול אספירין למשך תקופת המחקר.
- במטה-אנליזה שנערכה (3) הושוותה הארעות תופעות לוואי קרדיווסקולריות (מוות קרדיווסקולרי או אוטם שריר הלב או שבץ מוחי לא קטלני) במחקרים של מעכבי COX-2 עם התוצאות של קבוצות אינבו במחקרים שהישו אספירין מול אינבו:
- החוקרים דיווחו על סיכון יתר בחולים שקיבלו מעכב COX-2 לעומת אינבו (הארעות של אוטם שריר הלב ב-0.52% מקבוצת האינבו לעומת 0.74% בקבוצת ה-Rofecoxib ו-0.8% בקבוצת ה-Celecoxib).

- דיווח זה לוקה כיוון:
- קבוצת האינבו נלקחה ממחקרים אחרים בהם האינבו לא הושווה עם מעכב COX-2 או NSAIDs (תרמו לקבוצת האינבו בעיקר מחקרים במניעה ראשונית ברופאים אמריקאיים ובריטיים שבאופן כללי היו בריאים).
- לעומת זאת, הארעות אוטם שריר הלב בחולים עם מחלת מפרקים צפויה להיות גבוהה מהרגיל, על-פי תוצאות של מחקרים אפידמיולוגיים.
- במטה-אנליזה של כל המחקרים המבוקרים שנערכו עד כה (שלב II עד V) בהשוואת Rofecoxib לאינבו ו/או NSAIDs (Konstam MA et al. Circulation, 2001; 104: 15-23) נמצא ש:
 - בהשוואה לאינבו, השימוש ב-Rofecoxib לא העלה את הסיכון להארעות מוות קרדיווסקולרי או אוטם שריר הלב או שבץ מוחי לא קטלניים: סיכון יחסי של 0.84 (95% confidence interval 0.51-1.38).
 - בהשוואה לתכשירי NSAIDs, פרט לנפרוקסן, השימוש ב-Rofecoxib לא העלה את הסיכון לארעות מוות קרדיווסקולרי או אוטם שריר הלב או שבץ מוחי לא קטלניים: סיכון יחסי של 0.79 (95% confidence interval 0.40-1.55).
 - בהשוואה לתכשיר נפרוקסן, אשר מעכב פעילות טסיות ביעילות הדומה לזו של אספירין, השימוש ב-Rofecoxib העלה את הסיכון לארעות מוות קרדיווסקולרי או אוטם שריר הלב או שבץ מוחי לא קטלניים: סיכון יחסי של 1.69 (95% confidence interval 1.07-2.69).
- המחקר שהכליל את המספר הרב ביותר של חולים באותה מטה-אנליזה הנו ה-VIGOR (1) אשר הדגים שב-8,076 חולי Rheumatoid Arthritis השימוש ב-Rofecoxib (50 מ"ג) הפחית את הסיבוכים הגסטרואינטסטינליים ב-54% לעומת הנפרוקסן (500 מ"גx2), אך היה כרוך בשכיחות יתר של פי 2.4 גבוהה יותר לסיבוכים קרדיווסקולריים (הארעות של אוטם שריר הלב ב-0.1% לעומת 0.4%):
- 4% אחוזים מהחולים נזקקו לטיפול מונע באספירין למניעה קרדיווסקולרית משנית אך לא טופלו. חולים אלו היוו 38% מהחולים שעברו אוטם שריר הלב. בעיבוד הנתונים ללא תת-קבוצה קטנה זו, לא נמצא הבדל בין שתי הזרועות (הארעות של אוטם שריר הלב ב-0.1% מקבוצת הנפרוקסן לעומת 0.2% מקבוצת Rofecoxib).
- בהשוואת Celecoxib (עד 800 מ"ג ליום) לתרופות אחרות ממשפחת ה-NSAIDs (דיקלופנאק 150 מ"ג ליום ואיבופרופן במינון 2,400 מ"ג ליום) במחקר CLASS לא נמצאה שכיחות-יתר משמעותית של סיבוכים קרדיווסקולריים (ארעות של אוטם שריר הלב ב-0.7% מהחולים שקיבלו Rofecoxib לעומת 0.4% שקיבלו בתכשיר NSAIDs אחר).
- בחלוקת אוכלוסיית המחקר לאלו שנזדקקו לטיפול באספירין (1,759) לאלו שלא נזדקקו לאספירין (6,229) נמצא שהראשונים פיתחו יותר endpoints קרדיווסקולריים.
- הארעות השנתית של אוטם שריר הלב בחולים הנוטלים Rofecoxib דומה לזו של חולים הנוטלים Celecoxib (0.7%-0.8% לשנה).

הטיפול במעכבי COX-2 בחולה הקרדיוסקולרי

- חולים עם מחלות קרדיוסקולריות המטופלים ב-NSAIDs עלולים לפתח החמרה ביתר לחץ דם או באי-ספיקת לב.
- תכשירים ממשפחת ה-NSAIDs יכולים להשפיע על פעילות תרופות קרדיוסקולריות כגון מעכבי ACE ומשתנים.
- מעכבי COX-2 סגוליים מפחיתים את הסיבוכים והשפעות הלוואי הגסטרואינטסטינליים לעומת ה-NSAIDs הבלתי-סגוליים, אך אינם מפחיתים את ההשפעה על המערכת הקרדיוסקולרית או על האינטראקציה עם תרופות אחרות.
- אספירין מפחית סיבוכים קרדיוסקולריים באוכלוסייה בסיכון מוגבר למחלות קרדיוסקולריות (מניעה ראשונית) ויתר על כן בחולים לאחר אירוע קרדיוסקולרי-תרומבוטי (מניעה שניונית).
- משום שפעילותם של ה-NSAIDs על צימות טסיות פחותה מזו של האספירין, הרי שיש לטפל ב-NSAIDs במקביל לאספירין בחולה הקרדיוסקולרי או חולה בעל סיכון מוגבר לפתח סיבוכי קרדיוסקולרי-תרומבוטי, הזקוק לטיפול נוגד פעילות טסיות.
- בדומה, יש לטפל במעכבי COX-2 במקביל לאספירין בחולה הקרדיוסקולרי או חולה בעל סיכון מוגבר לפתח סיבוכי קרדיוסקולרי-תרומבוטי, הזקוק לטיפול נוגד פעילות טסיות.
- השילוב בין אספירין ומעכבי COX-2 עשוי להיות כרוך בסיכון מופחת לסיבוכים גסטרואינטסטינליים לעומת השילוב בין אספירין ו-NSAID בלתי סגולי.
- בניגוד לשילוב בין אספירין ו-NSAID בלתי סגולי, אשר עלול להפחית את פעילות האספירין כנגד טסיות, השילוב בין אספירין ומעכבי COX-2 כנראה אינו משפיע על פעילות זו של האספירין.
- הקלופידוגרל מהווה תחליף אפשרי לאספירין בחולה המקבל NSAIDs או מעכבי COX-2. הצהרה זו מבוססת על מחקר CAPRI שבו הוכח שטיפול ממושך בקלופידוגרל יעיל לפחות כמו האספירין בהפחתת סיבוכים קרדיו-צרב-וסקולריים, ושיעור הסיבוכים הגסטרואינטסטינליים הכרוכים בשימוש בקלופידוגרל נמוך מזה של האספירין.
- במקרים חריגים, בהם לא ניתן לתת מעכבי צימות טסיות, ובהיעדר חשש מדמם סמוי או גלוי, יש לשקול מתן אנטי-קואגולנטים כגון וורפרין (warfarin) בשילוב עם מעכבי NSAIDs או COX-2.

מעכבי COX-2 והתיפקוד הכלייתי

על רקע ספרות ענפה המראה שהשימוש בתרופות NSAIDs עלול לגרום להשפעות לא רצויות על תפקוד הכליות, בוצעה סקירת ספרות הבודקת את ההשפעות השליליות האפשריות של מעכבי COX סלקטיביים ולא סלקטיביים על הכליות.

איקוסנואידים (Eicosanoids) הם נגזרות מחומצנות של חומצה ארכידונית, חומצה שומנית בלתי רוויה, הכוללת 20 אטומי פחמן וארבעה קשרים כפולים (C20:4), המיוצרת בכבד. חילוף החומרים של החומצה הארכידונית (AA) על ידי האנזים cyclooxygenase (COX) גורמת להיווצרות פרוסטגלנדינים ותרומבוקסנים, הידועים מזה זמן רב בתפקיד המרכזי בבקרה על תפקוד האיברים והומיאוסטזיס. בכליה, איקוסנואידים אלה מעורבים בוויסות של כלי הדם הכלייתיים (renal vascular tone) ושל תפקוד הטובולי בתנאים רגילים, והשריית שינויים בתפקוד גלומרולרי בזמן פגיעה כלייתית.

מערכת האנזים cyclooxygenase היא הנתב המרכזי של מטבוליזם של (AA) בכליות. האנזים הוא חלבון של 72 kD המצוי בתאים של המזאנגיום, בתאי אפיתל גלומרולרי, בתאי כליה אינטרסטיציאלים ולאורך רוב המקטעים של הטובולי. שני איזופורמים (isoforms) של COX המקודדים על-ידי גנים עם הומולוגיה של 60% נתגלו ברקמות שונות. האיזופורם COX1 מרוכז במערכת כלי הדם, כמו גם בתאים של הנפרון הדיסטלי. מאוחר יותר נתגלה שה-COX-2 mRNA מצוי בקורטקס של הכליות, הן בכלי-הדם והן בתאים הטובולריים. עד לאחרונה, הטענה המקובלת הייתה שייצור הפרוסטגלנדין בכליות מווסת על-ידי הפעילות של האיזופורם COX-1. יש עניין גובר בקרב החוקרים באפיון פעולת הוויסות של איזופורם COX-2.

על בסיס עדויות מחקריות רבות, ניתן לחלק באופן ברור את מוצרי COX למרפי שריר חלק (PGI_2 smooth muscle relaxants) ו- PGE_2 ולמכווצי שריר חלק (PGF_2, TxA_2 , muscle constrictors). תרומתן של התכונות הואזואקטיביות של תוצרי COX לוויסות של הטונוס של כלי-הדם בכליה היא כנראה מינימלית כאשר נפח הדם האפקטיבי הוא תקין. לעומת זאת, שחרור מרפי כלי הדם, PGE_2 ו- PGI_2 , כתגובה למכווצי כלי דם כלייתיים, כגון AII, AVP, נוראפיפרין, platelet activating factor וסרוטונין, הינו תגובה ביולוגית רלבנטית ביותר ובעלת השלכות חשובות לשימור הפרפוזיה בכליה.

מחקרים ניסיוניים וקליניים רבים הוכיחו שפעילות הרחבת כלי הדם על-ידי PGs בעורקיק המוביל (afferent artery) מסייעת לשימור תנגודת כלי הדם בכליה בערכים יחסית נמוכים בהשוואה לעיכוב של מערכת כלי הדם הסיסטמית, כאשר ישן רמות גבוהות של AII ו/או פעילות סימפטואדרנלית מוגברת. הדבר גורם לשימור זרימת הדם וקצב הסינון הגלומרולי (GFR) בעת אי ספיקת לב, והפחתת הנפח התוך כלי דם, או במהלך מתן אקסוגני של AII-AVP.

ההשפעות של תרופות NSAID על זרימת הדם בכליה מסבירות את אחד הסיכונים הגדולים ביותר של תכשירים אלו לכליות: התפתחות אי-ספיקת כליות חריפה והפיכה במנגנון ההמודינמי. אי-ספיקת כליות חריפה עקב שימוש בתרופות NSAID נצפות בשתי קבוצות עיקריות: (1) חולים עם הפחתת נפח בתוך כלי הדם ופרופוזיה כלייתית פחותה, כגון אי-ספיקת לב, שחמת הכבד, חולים שעברו ניתוח לאחרונה, או טיפול דיורטי; (2) חולים עם מחלת כליות קודמת.

עדויות מחקריות רבות הראו ש- PGE_2 מפחית את ספיגת הנתרן בזרוע העולה של לולאת הנלה, ומהווה את המנגנון האחראי על הגברת ספיגת הנתרן והנטייה לאצירת נתרן אצל חולים המטופלים בתרופות NSAID. ההשפעה האנטי נטרירטית של תרופות עשויה להיות רלבנטית מבחינה קלינית עבור חולים עם נטיה לאצירת נתרן, כגון אי-ספיקת לב או יתר לחץ דם. הפעולה של תרופות NSAID בלולאת הנלה עשויה גם להפחית את השפעת תרופות דיורטיות (loop diuretics) על הפרשת הנתרן בשתן. מספר פרסומים בחנו האם מעכבי ה- $COX-2$ הסלקטיבים משפיעים על זרימת הדם בכליה, קצב הסינון הגלומרולי ומשק הנתרן בכליות, באופן שונה מה-NSAID הלא סלקטיבים. נמצא כי בחולים על דיאטת עתירת נתרן, השימוש ב-rofecoxib לא שינה את קצב הסינון הגלומרולי באופן משמעותי, בעוד ש-indomethacin גרם לירידה קלה בתפקוד הגלומרולי. ההשפעה של שתי התרופות על הפחתת הפרשת הנתרן בשתן הייתה דומה (Catella-Lawson, et al, J Pharmacol Exp Ther 289: 735, 1999). יתרה מכך, במחקר על חולים בעלי פגיעה קלה בתפקוד הכלייתי, על דיאטת דלת נתרן, rofecoxib גרם לירידה בקצב הסינון הגלומרולי בשיעור דומה לזה של חולים שטופלו ב-indomethacin (Swan et al, Ann Int Med 133: 1, 2000).

ההשפעות על תפקוד הכליה תחת טיפול ב-celecoxib, מעכב $COX-2$ סלקטיבי נוסף היו דומות להשפעות לאחר טיפול בתכשיר לא סלקטיבי, כפי שתיאר Whelton et al (Arch Int Med 160: 1465, 2000). העובדה שהטיפול ב-celecoxib גרם לירידה בהפרשה הכלייתית של המטבוליט הפרוסטגלנדין $keto-PGF\alpha_6$, בשיעור דומה לירידה שנצפתה בעת שימוש בתרופות NSAID לא סלקטיביות מסורתיות, תומכת בכך שהאנזים $COX-2$ הכלייתי הינו גורם חשוב בוויסות תפקוד הכליה. סביר להניח, לפיכך, שהשימוש במעכבי $COX-2$ עשוי לגרום לאי-ספיקת כליה חריפה והפיכה הפועלת במנגנון המודינמי באותה שכיחות שנמצאה בעקבות טיפול בתרופות NSAID קונבנציונליות לא סלקטיביות. עם זאת, בסקירת הספרות, לא ניתן למצוא מחקר מקיף אודות נושא ספציפי זה.

בנוגע לתופעה של אצירת נתרן המובילה לבצקת (Oedema) היקפית, השכיחות של תופעת לוואי זו לאחר טיפול ב-rofecoxib הייתה דומה לזו שנמצאה תחת טיפול ב-ibuprofen (Arthrit Rheum 42: 143, 1999). עוד תופעת לוואי אפשרית לתרופות NSAID היא העלייה בלחץ הדם. מספר מחקרים שהשוו את תופעת הלוואי הזו אצל חולים שהשתמשו במעכבי $COX-2$ סלקטיבי וב-NSAID לא סלקטיבי, לא הראו שום הבדל בשכיחות של יתר-לחץ-דם סיסטולי או דיאסטולי.

השימוש בתרופות NSAID עלול לגרום לזיכוי בציר רנין אלדוסטרון, ולהוביל לעלייה בריכוז האשלגן בדם. לא ידוע על מחקרים המשווים את השכיחות של יתר אשלגן בדם אצל חולים שטופלו על-ידי מעכבי $COX-2$ סלקטיבי או NSAIDs בלתי סלקטיביים.

כיוון שפרוסטגלנדינים מעכבים פעילות של ADH (Antidiuretic hormone), פעילות NSAID המעכבת סינתזה של פרוסטגלנדינים עלולה להגביר את הפעילות התאית של הואזופרסין. למיטב ידיעתנו, לא פורסמו עד כה מחקרים המשווים את השכיחות של תת נתרן בדם בחולים שטופלו במעכבי $COX-2$ בהשוואה לתרופות NSAIDs סטנדרטיות.

בהתבסס על העדויות לעיל, ניתן להסיק שלמעכבי $COX-2$ הסלקטיבי ולתכשירי NSAID הקונבנציונלים השפעות דומות על תפקוד הכליה, ומבחינת הכליה אין לראות שום יתרון מיוחד של שיטה רפואית אחת על פני האחרת. לפיכך, יש לנקוט את אותם אמצעי זהירות בעת מתן התכשירים האלה לחולים בעלי נטייה לפתח תופעות לוואי על רקע עיכוב הסינתזה של פרוסטגלנדינים בכליה.

1. Bombardier C. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-28.
2. Konstam MA. et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104: 2280-8.
3. Mukherjee D. et al. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-9.
4. Catella-Lawson F. et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809-17.
5. Ray WA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risks of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002; 359: 118-23.
6. U.S. Prevention Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendations and rationale. *Ann Int Med* 2002; 136: 157-60.

תומכונים משחררי תרופות

Drug Eluting Stents

עדכון נייר עמדה של

האיגוד הקרדיולוגי



החוג לקרדיולוגיה התערבותית

2004



ההסתדרות הרפואית בישראל

המועצה המדעית • האגף למדיניות רפואית

תוכן העניינים:

33 תקציר
34 מבוא
36 מחלות לב כליליות במדינת ישראל
37 התוויות להחדרת תומכון משחרר תרופה
39 ספרות
40 נספח דרגות סיכון

חברי הועדה המעדכנת:

ד"ר ו. גויטע – יו"ר
פרופ' ד. הלון
פרופ' ח. לוטן
פרופ' ה. מילר

תאריך עדכון 12/2004

חברי הועדה:

ד"ר ע. איזנברג
פרופ' ר. ביאר
ד"ר ו. גויטע
פרופ' ח. לוטן – יו"ר
פרופ' י. ליאור

תאריך חיבור המסמך המקורי 5/2002

ההתפתחות שחלה בשנים האחרונות בתחום הקרדיולוגיה ההתערבותית, קשורה בין השאר, בתרומה העצומה של התומכונים הכליליים (סטנטים) ליעילות ולבטיחות של הפרוצדורות הכלליות. טכנולוגיה זו איפשרה לשפר במידה ניכרת את היעילות ויכולת ההתמודדות עם מגוון היצריות מורכב ביותר. עם זאת המגבלה העיקרית לשימוש הנרחב בתומכונים הינה ההיצרות החוזרת בתוך התותב (In-stent Restenosis) העלולה להופיע בין 10-40% מהעורקים העוברים הרחבה בהתאם לאוכלוסיית החולים ואפיוני הנגע העורקי.

מספר שיטות (כגון הקרנת העורקים -"ברכיתרפיה") ניסו לתת פתרון חלקי לחולים הסובלים מהיצרות חוזרת אך עד היום לא נמצאה שיטה יעילה לטווח ארוך לטיפול בהיצרות בתוך התומכון לאחר היווצרותה. לאחרונה, נפתח אשנב טיפולי חדש עם ההכנסה לשימוש של תומכים המצופים בתרופות (Drug Eluting Stents), היכולים לשחרר בצורה איטית ומבוקרת תרופות המונעות את תהליך השגשוג של רקמת הנאו-אינטימה בתוך הסטנט. במחקרים מבוקרים שפורסמו לאחרונה הודגם שתומכונים משחררי תרופה יעילים מאוד בהקטנה משמעותית של הופעת היצרות בתוך התומכון ובהפחתת הצורך באשפוזים והתערבויות מילעוריות וניתוחיות לזילוח מחודש בעורק שטופל במעקב של כשנה.

הנסיון המצטבר, עד כה, בתומכונים משחררי תרופות מדגים יתרון בכל קבוצות החולים המטופלים. אולם עד שיאסף מידע נוסף, ומשיקולי עלות, מומלצות השתלת תומכונים אלו במצבים הבאים:

א. חולים בסיכון קליני מוגבר:

מצבים בהם העורק העובר הרחבה הינו קריטי מבחינת הסיכון לחולה ו/או כמות שריר הלב שהוא מספק (להתפתחות אי ספיקת לב או מות).

ב. חולים עם היצריות מורכבות:

היצריות בעורקים המספקים אחוז משמעותי משריר הלב שבהם קיים סיכון גבוה של היצרות חוזרת

ג. חולים בסיכון מוגבר להיצרות חוזרת:

היצריות בתת אוכלוסיות של חולים שבהם הסיכון להתפתחות היצרות חוזרת הינו גבוה משמעותית, כמו חולים סכרתיים או חולים עם אי ספיקת כליות המטופלים בדיאליזה וחולים עם היצרות חוזרת בתומכונים לא משחררי תרופות. אין ספק שלהפחתת הצורך באשפוזים חוזרים ובפעולות פולשניות בחולים שטופלו בתומכונים משחררי תרופה יש בנוסף לשיפור איכות הטיפול בחולים, גם משמעות כלכלית למערכת הבריאות. בהערכת עלות תועלת מתברר שלטכנולוגיה זו, בנוסף ליתרונות הקליניים המוכחים, ישנם יתרונות כלכליים משמעותיים הנובעים מירידה בשיעור ההיצרות החוזרת, הצורך באשפוזים חוזרים, הרחבות עורקים חוזרות וניתוחי מעקפים. מסמך עמדה זה מהווה עידכון למסמך קודם מתאריך 5/2002 והוא נכתב על רקע הצטברות מהירה של מידע בספרות על תומכונים משחררי תרופות.

התערבות מילעורית של העורקים הכליליים הידועה בשם הרחבת העורקים בעזרת בלון הינה פרוצדורה מקובלת לרוסקולריזציה של העורקים הכליליים (1). כיום, משתמשים בכ- 70-80% פרוצדורות אלו בתומך תוך כלילי במטרה למנוע סגירת פתאומית של עורק, תמט של העורק (Recoil) והיצרות חוזרת (2,3). למרות זאת, בעת תהליך הריפוי של העורקים הכליליים לאחר השתלת התומך, נצפית היצרות חוזרת הנגרמת כתוצאה מצמיחה של רקמת אינטימה חדשה (Neo-Intima) בתוך הסטנט, דבר היכול להביא לחזרת התמונה התעוקתית ולצורך באשפוזים, צנתורים והרחבות חוזרות של העורק (4).

הסיכויים להיצרות חוזרת בתוך הסטנט תלויה במספר מרכיבים כגון קוטר העורק, אורך האזור המוצר שבו מושם התומך, נוכחות גורמי סיכון מסוימים כגון סכרת, מספר העורקים המורחבים (5), הרחבת עורק לאחר היצרות קודמת ואף פקטורים גנטיים מסוימים כגון פולימורפיזם לגן אנזים המהפך (ACE Polymorphysm) או לגן Haptoglobin. חזרת ההיצרות במספר עורקים או בעורק חשוב מצריכה לעיתים הפניית החולה לניתוח מעקפים.

מחקרים רבים בוצעו בשנים האחרונות במטרה לנסות ולהבין את התהליכים הביולוגיים המביאים לתהליך היצרות חוזרת במטרה לנסות ולהתערב כדי למנוע את התהליך (6). כפי שניתן לראות בתמונה מס' 1; תהליך זה הינו מורכב ולאחר הנזק הראשוני לשכבת האינטימה, קיימת התפתחות של תהליך דלקתי, שפעול טסיות והפרשת פקטורי צמיחה וגדילה הגורמים לתנועה והתרבות של תאי השריר החלק וכך מביאים להיווצרות הנאו-אינטימה החדשה (7). ניסיונות רבים לטיפול תרופתי במטרה למנוע את ההיצרות החוזרת לא עלו יפה, אך בשנים האחרונות הוסטה תשומת הלב לאפשרות של שימוש בתומך כאמצעי להבאה ושחרור של תרופות ספציפיות באזור הנזק (Drug Eluting Stents) (8).

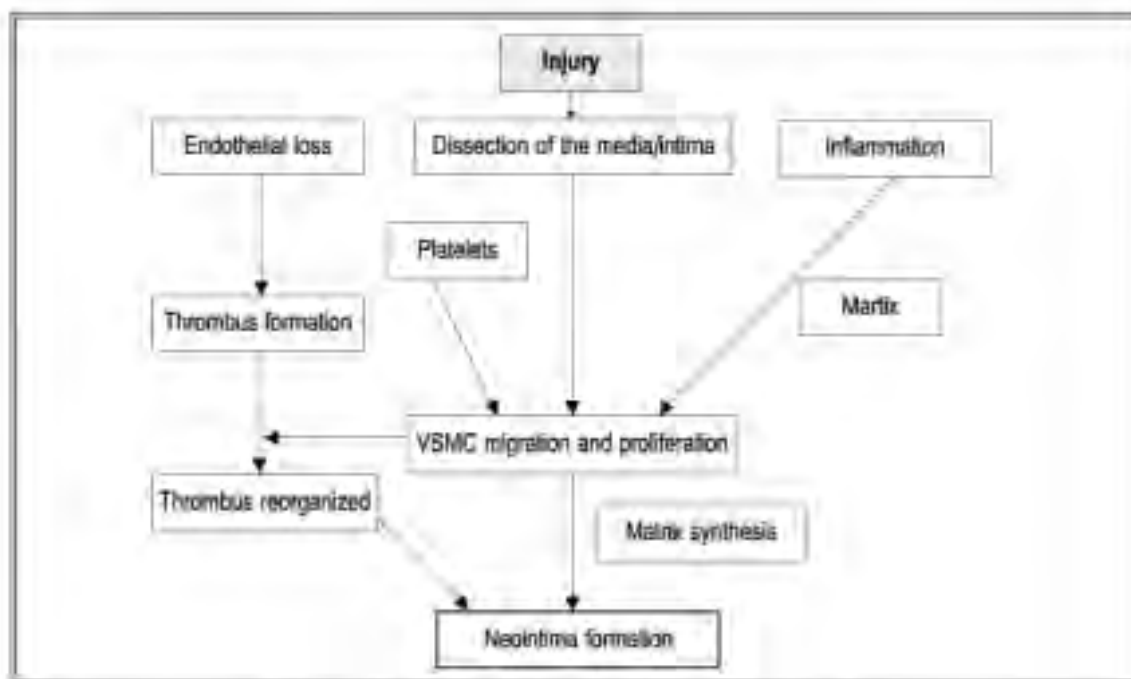


Figure 1. Cascade of biological processes leading to in-stent stenosis.
VSMC = vascular smooth muscle cell

בהתאם לכך מתבצע בשנים האחרונות מחקר ענף על תרופות העשויות לעכב את תהליך הרסטנוזיס במספר מנגנונים (טבלה 2):

- א. מניעה של התהליך הדלקתי בעקבות הנזק לדופן כלי הדם ע"י עיכוב ציטוקינים ויצירת גורמי גדילה בעזרת תרופות כגון SIROLIMUS ודקסמתזון (9).
- ב. עיכוב פרוליפרציה של תאי שריר חלק ע"י עיכוב תהליך השכפול (Cell Cycle Regulation) בעזרת תרופות כגון Actinomycin D, Paclitxel ו-Sirolimus (10).
- ג. עיכוב מיגרציה של תאי שריר חלק ע"י עיכוב פעילות MMP (עיכוב ציטוקינים ו- Cell Cycle Regulation) בעזרת תרופות כמו Batimastat, Paclitaxel, Sirolimus (11,12).
- ד. עיכוב סינתזה של מטריקס אקסטרצלולרי על הורדה יצירת הניאו-אינטימה (13).
- ה. סיוע בתהליכי הרה-אנדותרליזציה וריפוי העורק בעזרת עידוד תהליך האנדותרליזציה ע"י VEGF או תכשירים דומים).

Process	Target Mechanisms	Drugs
Inflammatory response to vessel injury	Inhibit cytokines/growth factor production Inhibit chemo-attractants Inhibit T-lymphocyte proliferation & migration	Sirolimus Dexamethasone
VSMC proliferation	Cell cycle regulation	Taxol Sirolimus
VSMC migration	Inhibit MMP activity Inhibit cytokines Cell cycle regulation	Batimastat Taxol Sirolimus
Extracellular matrix syntesis	Reduce neo-intimal matrix formation	Sirolimus
Re-endothelialisation	Stimulate or allow re-endothelialisation.	VEGF Sirolimus

Table 2: Processes involved in restenosis that are potential targets for drug eluting treatment

לסיכום: תהליך היצרות חוזרת בתוך סטנט הינו תהליך מורכב הנגרם עקב תהליכי ריפוי "מוגזמים" הגורמים להיצרות חוזרת בתוך הסטנט ובשוליו. התהליכים הביולוגיים הגורמים להיצרות זאת מהווים מטרות לטיפול תרופתי מקומי כאשר קרוב לודאי שלתרופות שלהן מנגנון המאפשר פגיעה במספר מהמנגנונים המעורבים בתהליך הרסטנוזיס ישנו יתרון על תרופות המיועדות רק לעכב את תהליך החלמת העורק.

מחלות לב כליליות במדינת ישראל:

מחלות לב כליליות מהוות את הסיבה העיקרית לתחלואה ותמותה במדינת ישראל עם תמותה של כ- 170 ל-100,000 (כ- 10,000 חולים בשנה ע"פ שנתון משרד הבריאות).

ניתוח מעקפים והרחבת עורקים מילעורית הינן פרוצדורות מקובלות במדינת ישראל כאשר מספר ניתוחי המעקפים לעומת מספר הפרוצדורות המילעוריות ירד במשך השנים האחרונות, עקב הנגישות הרבה יותר להרחבה מילעורית והשיפורים המשמעותיים שחלו בתחום זה עם הכנסת התומך הכלילי והיכולת להתמודד עם היצריות מורכבות.

מספר מחקרים שהשוו בין הרחבת עורקים ע"י בלון תוך שימוש בתותבים לבין ניתוח מעקפים הראו שיעורים דומים של תמותה ואוטמים חוזרים בשתי הקבוצות למשך שנה ושלוש שנים, אך נצפתה שכיחות גבוהה יותר של אשפוזים חוזרים בקבוצת החולים שעברו הרחבה מילעורית עקב היצרות חוזרת בתוך התותבים (14,15). במקביל, בהמלצות לשימוש בתותבים ע"י ה-NATIONAL INSTITUTE OF CLINICAL EXCELLENCE הומלץ שכאשר ניתן לבצע ניתוח מעקפים ו/או הרחבה מילעורית (בחולים לא סכרתיים), נגישות גדולה יותר של התותבים יכולה להשפיע על תהליך ההחלטות לכיוון הרחבה מילעורית (16).

בהסתמך על נתונים של משרד הבריאות בוצעו במדינת ישראל בשנת 2000 כ- 28,864 צנתורים (459/100,000) כ- 14,233 הרחבות ע"י בלון ו- 4,698 ניתוחי מעקפים (מתוך נתוני שנתון משרד הבריאות).

בהנחה שהשימוש בתותבים הינו ב- 70-80% מהמקרים, עם סבירות של היצרות חוזרת (הגורמת לתסמינים אצל המטופל) הנעה בין 10-20%, ניתן להניח שכ- 3,000 חולים סובלים מדי שנה מהיצרות חוזרת. מצב זה מצריך אשפוזים חוזרים, התערבויות חוזרות וניתוח מעקפים ומהווה גורם משמעותי בתחלואה והתמותה של חולים אלו.

לפיכך, טכניקה שתביא להורדה משמעותית בשיעור ההיצרות החוזרת תוריד את הצורך בצנתורים והרחבות חוזרות וניתוחי מעקפים.

סטנטיים מצופים:

בעבודות הראשוניות היה ניסיון להפחית את שיעור ההיצרות החוזרת על ידי ציפוי הסטנטיים בחומרים יותר "ידידותיים לסביבה", סטנטיים אלו נקראו Drug coated stents. מספר ציפויים כגון זהב, phosphoryl choline, silicon carbide וכן הפרין אף הוכנסו לשימוש קליני (17). למרות מספר עבודות שהראו ירידה אפשרית בשכיחות החסימה המיידית (Sub Acute Thrombosis) לא נצפתה ירידה משמעותית בשכיחות ההיצרות החוזרת המאוחרת. בשנים האחרונות אנו עדים לשינויים דרמטיים בתחום הקרדיולוגיה ההתערבותית עם פרסום של מחקרים רבים המשתמשים בתומכון כפלטפורמה לטיפול ומניעה של היצרות חוזרת זאת בשל היכולת של התומכון למנוע את תהליך ה-Recoil ובמקביל יכולתו לאפשר הבאת התרופה למקום הנזק בדופן העורק וללא צורך בשינויים בתהליך השתלת התומכון.

במחקר ה-RAVEL (18) הודגמה יעילותו של סטנט ה-Cypher המצופה ב-Sirolimus (Rapamycin) בהורדה של שיעור ההיצרות החוזרת מ- 26.6% בתומכון רגיל ל- 0% בקבוצת המטופלים בתומכון מצופה תרופות. גם בשיעור האירועים הלבביים (אוטם/צנתור חוזר) נצפתה ירידה מ- 28.8% ל- 5.8% בקבוצת החולים שטופלה ע"י תומכונים מצופים. עם זאת יש להדגיש שנבחרו חולים עם היצריות רגילות (לא מורכבות במיוחד).

במחקר נוסף (ה- Sirius) שבו נבדקו חולים עם היצרויות מורכבות יותר (היצרויות ארוכות), פורסמו תוצאות מוקדמות שהדגימו ירידה בשיעור ההיצרות מ- 32.3% בקבוצת הביקורת ל- 9.2% בחולים שטופלו ע"י תומכון ה-Cypher (19).

לאחרונה בכנס קרדיולוגיה פולשנית (PCR) הוצגו מספר מחקרים אשר טרם פורסמו בסיפרות אשר בחנו את השימוש בתומכון ה-Cypher במצבים יחודיים כמו שימוש במחלה רב כלית (ARTS II), עורקים חסומים כרונית (SICTO), הצרויות חוזרות בתוך תומכונים (TROPICAL) והצרויות בעורקים קטנים (SVELTE). כל המחקרים הדגימו יתרון לשימוש בתומכונים משחררי תרופה. עדיין אין מידע מבוסס על השימוש בתומכון זה בחולים עם אוטם חריף בשריר הלב (קיים מחקר רב מרכזי בשלבי ביצוע)

חשוב לציין שכיוון שעדיין לא ברור כמה זמן לוקח תהליך ריפוי העורק לאחר השתלת תומך מצופה ברפאמיצין, הומלץ במחקר זה להמשיך טיפול נוגד טסיות (קלופידוגריל) למשך 3 חודשים.

בסידרת מחקרים בהם בחנו את השימוש בתומכונים משחררי TAXOL – VI-I TAXUS, נצפה יתרון לשימוש בתומכונים משחררי תרופה לעומת תומכונים ללא תרופה בדומה למחקרי ה-Cypher (20-22). שלא כמו לאחר השתלת Cypher המלצת ה-FDA לאחר השתלת תומך מצופה בטקסול, זה להמשיך טיפול נוגד טסיות (קלופידוגריל) למשך 6 חודשים.

התוויות להחזרת תומכון משחרר תרופה

עם התפתחות שוק התומכונים המצופים והשיפור בפולימרים ובתרופות המצפים את התומכונים, אנו צופים שתהיה עליה הדרגתית בשימוש בתומכונים מצופים. בהתאם לנתונים שיתקבלו ממעקב ארוך טווח תתכן הרחבת האינדיקציות בעוד מספר שנים עד כמעט לכלל החולים העוברים השתלת תומכונים. בשלב זה, לנוכח עלויות גבוהות יחסית הכרוכות בהשתלת תומכונים משחררי תרופות, יש צורך בקביעת קריטריונים לבחירת המטופלים בהם השתלת תומכונים תהיה בעלת התועלת הגבוהה. עם זאת יש לציין שעד כה נמצא, בכל סוגי המטופלים, יתרון ברור לתומכונים מצופים על פני תומכונים רגילים, לפחות בטווח הקצר והבינוני.

המצבים בהם יש מקום להשתלת תומך מצופה:

1. חולים הנמצאים בסיכון מוגבר להיצרות חוזרת:

היצרויות בתת אוכלוסיות של חולים שבהם הסיכון להתפתחות היצרות חוזרת הינו גבוה משמעותית, כמו

א. חולים סכרתיים

ב. חולים עם אי ספיקת כליות המטופלים בדיאליזה.

ג. חולים לאחר הצרות חוזרת בתומכונים לא משחררי תרופה.

2. חולים עם היצרויות מורכבות:

היצרויות בעורקים המספקים אחוז משמעותי משריר הלב שבהם קיים סיכון גבוה של היצרות חוזרת, כמו למשל, היצרות בעורק הקדמי היורד (Proximal LAD) או היצרות בסגמנטים ארוכים (מעל 20 מ"מ).

3. חולים בסיכון קליני מוגבר:

מצבים בהם העורק העובר הרחבה הינו קריטי מבחינת הסיכון לחולה ו/או כמות שריר הלב שהוא מספק.

- א. חולה הנאלץ לעבור הרחבת העורק הכלילי השמאלי הראשי (LM) בשל העדר אופציה טיפולית אחרת.
- ב. חולה שבו קיימת אינדיקציה להרחבת עורק חיוני לחיי החולה (כמו למשל הרחבת עורק מוצר בנוכחות שני עורקים כליליים אחרים החסומים לחלוטין).

להערכתנו, השתלת תומכונים אלו באוכלוסיית החולים שתוארו לעיל המהווים כ 35% מכלל החולים המטופלים עם תומכונים עשויה להביא לירידה משמעותית בשיעור ההיצרות החוזרת עם ירידה באשפוזים חוזרים ובפרוצדורות מורכבות חוזרות (הרחבות עורקים ו/או ניתוח מעקפים).

1. King III SB. Angioplasty From Bench to Bedside to Bench. *Circulation* 1996 ;93 :1621-1629
2. Serruys PW, de Jaeger P, Kiemeneij F *et al.* A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 1994;**331**:489-495.
3. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, *et al.* A Randomized Comparison of Coronary Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease. *N Eng J Med* 1994;**331**:496-501.
4. Kornowski R, Mehran R, Satler LF *et al.* Procedural results and late clinical outcomes following multivessel coronary stenting. *JACC* 1999;**33**:420-426.
5. Kastrati A, Schömig A, Elezei S *et al.* Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**(6):1428-1436.
6. Altman JD, Bayes-Genis A, Schwartz RS. Pathophysiology of restenosis *in Restenosis: a Guide to Therapy*. Ed. Faxon DP, Martin Dunitz Ltd, London, 2001.
7. Edelman ER, Rogers C. Pathobiologic responses to stenting. *Am J Cardiol* 1998;**81**(7A):p4E-6E.
8. Suzuki T, Kopia GA, Hayashi S *et al.* Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in porcine coronary model. *Circulation* 2001; **104**:1188-1193.
9. Abraham RT. Mammalian target of rapamycin: immunosuppressive drugs uncover a novel pathway of cytokine receptor signalling. *Curr Opin Immunol.* 1998;**10**:330-6.
10. Poon M, Marx SO, Gallo R, Badimon JJ, Taubman MB, Marks AR. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J. Clin. Invest.* 1996;98(10):2277-2283.
11. Sun J, Marx SO, Chen HJ *et al.* Role for P27^{kip1} in smooth muscle cell migration. *Circulation* 2001;**103**:2967-2972.
12. Boehm M, Nabel EG. Cell cycle and cell migration. *Circulation* 2001: **103**:2879-2881.
13. Buerke M, Guckenbiehl M, Veit K *et al.* Different effects of the translation inhibitors puromycin and rapamycin on neointimal formation and extracellular matrix synthesis after iliac balloon injury in rabbits. *Eur Heart J* 2001; **22** (Suppl.):280 (abstr.P1566).
14. CABRI Trial Participants. First year results of CABRI (coronary angioplasty versus bypass revascularisation investigation). *Lancet* 1995;**346**:1179-1184.
15. Serruys PW, Unger F, Sousa JE *et al.* Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Eng J Med* 2001; **344**(15):1117-1124.
16. Technology Appraisal Guidance No 4. Guidance on Coronary Artery Stents in the treatment of Ischaemic Heart Disease. National Institute for Clinical Excellence, May 2000.
17. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H *et al.* Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT II). *Lancet* 1998;**352**:673-681.
18. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, *et al.* A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent With a Standard Stent for Coronary Revascularization. *N Engl J Med* 2002;**346**(23):1773-1780.
19. Preliminary Results of SIRIUS 400. *CYPHER Clinical Newsletter* May 2002;5.
20. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, *et al* Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. TAXUS II StudyGroup. *Circulation.* 2003 Aug 19;108(7):788-94
21. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, *et al* TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation.* 2003 Feb 4;107(4):559-64
22. Stone GW, Ellis SG, Cox DA *et al* One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation.* 2004 Apr 27;109(16):1942-7.

נספח למסמך עמדה של האיגוד הקרדיולוגי בישראל בנושא תומכונים משחררי תרופה

מטרת מסמך זה לשמש כלי עזר בהחלטה על השתלת תמ"ת בתנאי סל הבריאות הנוכחיים.

חברי הוועדה המעכנת מטעם החוג לקרדיולוגיה התערבותית – האיגוד הקרדיולוגי בישראל:

ד"ר ו. גויטע – יו"ר
פרופ' ישעיהו בנחורין
דר' דורון זגר
פרופ' מוריס מוסרי

דרגות סיכון להיצרות חוזרת בחולים העוברים השתלת תומכונים כליליים

1. חולים בסיכון גבוה ביותר:

- א. חולים עם היצרות משמעותית הנמצאת במיקום האחראי לטריטוריה מיוקרדיאלית גדולה ואשר בנוסף לכך מדובר גם באחד מאלה:
 - היצרות בתוך תומכון קודם
 - חולים עם אי ספיקת כליות (קראטינין ≤ 2.0)
 - חולי סכרת
 - היצרות ארוכה (< 20 מ"מ)
- ב. חולים העוברים טיפול להיצרות בעורק חיוני לחיי החולה, או חולים אצלם הרחבת העורק כרוכה בסיכון גבוה, עקב קשיים אנטומיים או טכניים (למשל: unprotected LM, הצרות בחלקו הראשון של העורק בחולה עם עורק ראשי אחר החסום לחלוטין, וכו').

2. חולים בסיכון גבוה:

- א. חולים העוברים טיפול להיצרות כלילית באחד מהמיקומים האנטומיים הבאים:
 - Proximal LAD
 - Proximal Cx (or mid dominant Cx)
 - Proximal RCA (up to RV branch)
- ב. חולים עם היצרות במעקף לא דגנרטיבי המספק טריטוריה גדולה של שריר הלב.
- ג. חולים לאחר השתלת לב.
- ד. חולים במצב פיזי ירוד כגון אי ספיקת לב, מחלה מסתמית שאינה ניתנת לניתוח, חולים מבוגרים מאוד הסובלים ממחלת כלי דם היקפיים מתקדמת, או מחלה נוספת במצב מתקדם, אצלם ביצוע הצינתור כרוך בסיכון מוגבר.

3. חולים בדרגת סיכון בינונית:

- אחוז גבוה של חולים לא עונה על הקריטריונים המצויינים לעיל, אך יש להם היצרות בעורק בעל קוטר < 3.0 מ"מ, סכרת קלה, ירידה קלה בתיפקוד כליה, ירידה בינונית בתיפקוד חדר שמאל, קיים קושי טכני/אנטומי בביצוע הצינתור, או שילוב של מספר גורמי סיכון.

השתלת תמ"ת בחולים עם אוטם חריף בשריר הלב טרם נבחנה במחקרים קליניים מבוקרים, ולכן ההחלטה אם להשתמש בתמ"ת במקרים אלה נשארת לשיקול הרופא המטפל.

סל הבריאות הנוכחי המאפשר השתלת תומכונים משחררי תרופה ב – 40%, כולל את כל החולים בסיכון גבוה ביותר, וכמחצית החולים בסיכון גבוה.

מסמך עמדה

קיצוב דו חדרי כטיפול באיי־ספיקת לב

מסמך עמדה של:
האיגוד הקרדיולוגי בישראל



2003



ההסתדרות הרפואית בישראל
המועצה המדעית • האגף למדיניות רפואית

43	תקציר והמלצות
43	רקע
44	תוצאות קליניות
47	מקרים גבוליים
47	המצב בעולם ובארץ
48	המלצות
49	נספח 1: הערכת עלויות של קיצוב דו חדרי
50	ספרות

שמות חברי הוועדה

ד"ר מיכאל גליקסון
ד"ר נחום פרידברג
פרופ' עמוס כץ

בשם החוג הישראלי לקיצוב ואלקטרופיזיולוגיה – אפריל 2003.

תקציר והמלצות

אי־ספיקת לב מהווה בעיה רפואית משמעותית בבריאות הציבור. רבים מהחולים הסובלים מאי־ספיקת לב קשה מראים הפרעות הולכה חשמליות של הלב, הגורמות להפרעה מכנית לפעולת הלב בשל התכווצות לא מתואמת של החדרים. קיצוב סינכרוני בחדר הימני והשמאלי (Cardiac Resynchronization Therapy – CRT) מביא לשיפור המודינאמי המתבטא בשיפור התיפקוד הסיסטולי ללא עליה ב־wall stress, בעלייה ביעילות האנרגטית של הלב, בהאטה ואף בהיפוך של תהליכי הרחבת החדר (Remodeling) ושיפור היציבות החשמלית של הלב.

במחקרים רב־מרכזיים מבוקרים הוכח שקיצוב דו־חדרי הביא לשיפור משמעותי בדרגה התיפקודית, יכולת מאמץ ואיכות החיים, של החולים, והביא להפחתה של כ־2/3 באישפוזים עקב אי־ספיקת לב.

הטכנולוגיה אושרה על־ידי ה־FDA ונמצאת בשימוש בעולם מזה 6 שנים. עד היום הושטלו בעולם למעלה מ־30,000 קוצבים דו־חדריים.

בהנחיות לקיצוב (Guidelines) שפורסמו לאחרונה על־ידי AHA/ACC/NASPE מופיעה השתלת קוצב דו־חדרי כהוריייה בדרגה IIA בחולים מתאימים.

לאחרונה, פורסם מחקר Companion שהופסק על־ידי ועדת הבטיחות שלו עקב הפחתה של 40% בתמותה של חולים שטופלו בדפיברילטור דו־חדרי לעומת חולים שטופלו בטיפול תרופתי מיטבי.

אנו ממליצים על טיפול בקיצוב דו־חדרי בחולים העומדים בכל הקריטריונים המפורטים לעיל:

- חולה בדרגה תיפקודית IV-III עקב אי־ספיקת לב סיסטולית למרות טיפול קונבנציונלי מיטבי.
- LVEF נמוך מ־35%.
- חדר שמאלי מוגדל.
- הפרעת הולכה חשמלית המתבטאת ברוחב QRS < 130 מילי/שניות.

מחקרים בינלאומיים, מבוקרים ורחבי היקף הוכיחו, שקיצוב דו־חדרי, בחולים הסובלים מאי־ספיקת לב קשה, מביא להפחתה ניכרת בתמותה ובתחלואה.

עובדות אלו מחייבות הכללת טיפול זה כטיפול מקובל בסל השירותים במדינת ישראל.

רקע

אי־ספיקת לב היא מחלה נפוצה המהווה בעייה רפואית משמעותית, ששכיחותה 1%-2% מהאוכלוסייה. ניתן להעריך על סמך אקסטרפולציה מנתונים מארה"ב שיש בארץ בין 50,000 ל־100,000 איש הסובלים מאי־ספיקת לב בדרגות שונות, בעיקר בקרב הגילאים המבוגרים. חולים באי־ספיקת לב בדרגות הקשות נוטים לאישפוזים תכופים. בארה"ב זוהי הסיבה השכיחה ביותר לאישפוזים מעל גיל 65, המהווה 5% – 10% מכלל האישפוזים דרך חדרי המיון. קרוב לוודאי שבארץ הנתונים דומים. כמרכן אחראית המחלה לכ־250,000 מקרי מוות בשנה בארה"ב (כ־5,000 מקרים באקסטרפולציה לארץ) ולקיצור משמעותי מאוד באורך החיים של החולים [1].

העלות השנתית הישירה של המחלה בארה"ב מוערכת כ־20-40 מיליארד דולר. כ־8-15 מיליארד דולר מוצאים על אישפוזים עקב אי־ספיקת לב. הוצאה זו גדולה פי שניים או יותר מעלות האישפוזים של כל החולים במחלות ממאירות גם יחד. רבים מחולי אי־ספיקת לב קשה מראים הפרעות הולכה חשמליות של הלב, הגורמות כשלעצמן להפרעה מכנית לפעולת הלב בשל איבוד הסינכרוניזציה בין שני החדרים, ובין החלקים השונים של הלב השמאלי.

התוצאות של אובדן הסינכרון כוללות ירידה בעוצמת ההתכווצות, קיצור זמני מילוי הלב בדיאסטולה, והחמרת אי-ספיקה מיטרלית. ככלל, קיים קשר ברור בין הפרעות הולכה והרחבת קומפלקס ה-QRS באק"ג לבין פרוגנוזה רעה [2].

בהתבסס על עובדות אלה נעשים מזה מספר שנים ניסיונות לשפר את תפקוד הלב ואת מצבם הקליני של חולי איס"ק לב עם הפרעות הולכה תוך-חדריות על-ידי שיטות קיצוב המיועדות לסנכרן את התכווצות שני החדרים ואת ההתכווצות של חלקיו השונים של חדר שמאל. השיטה היעילה ביותר שנמצאה עד כה, ואיתה נצבר עד כה הניסיון המירבי, היא של קיצוב בו זמני של שני החדרים (CRT – Cardiac Resynchronization Therapy). בשיטה זאת החדר הימני מקוצב בשיטה המקובלת ואילו החדר השמאלי מקוצב אפיקרדיאלית באמצעות אלקטרודה בעלת מבנה מיוחד, המוחדרת דרך אחד מורידי הגפיים העליונים דרך חלל העליה הימנית אל תוך הסינוס הקורונרי ודרכו אל אחד מורידי החדר השמאלי. לחילופין ניתן לבצע את הקיצוב של חדר שמאל באמצעות אלקטרודה אפיקרדיאלית סטנדרטית המושתלת בניתוח קטן.

תוצאות קליניות

מחקרים לא מעטים הוכיחו את ההשפעה המיידית של קיצוב דו חדרי על מדדים המודינאמיים כגון נפח הפעימה, dp/dt , לחץ דם סיסטולי, Pulse Pressure, נפחי החדר ועוד [3-9]. בניגוד לתרופות אינוטרופיות, השיפור בתיפקוד הסיסטולי של הלב אינו מלווה בעליה ב-wall stress אלא דווקא בעליה ביעילות האנרגטית של הלב [5], ובהאטה ואף בהיפוך של תהליכי הרחבת החדר (Remodeling) [10]. יש עדויות שקיצוב דו חדרי משפר גם את היציבות החשמלית של הלב, ובמחקרים מבוקרים נמצא שקיצוב דו חדרי מפחית את שיעור הפרעות הקצב החדריות ולהפחתת כמות הטיפולים שמקבל החולה מה-ICD, ובכך תורם להפחתת תחלואה והארכת אורך חיי הסוללה [11,12].

עם זאת, אין ספק שהמדד העיקרי ליעילות הקיצוב הדו חדרי הם מחקרים קליניים מבוקרים, רב מרכזים אשר הוכיחו תועלת קלינית ממשית לטווח ארוך בשימוש בטכניקה זו.

להלן סיכום המחקרים העיקריים אשר הסתיימו כבר וראו אור בספרות במאמרים בעיתונות רפואית עם סקירת עמיתים (Peer Review):

1. **במחקר IN SYNC** השתתפו 117 חולים באירופה וקנדה, בעלי מאפיינים שצינו קודם לכן. במעקב של שלושה חודשים אחרי ההשתלת הקוצב נמצא שיפור משמעותי באיכות החיים וב-NYHA CLASS, שהוא הממד המקובל לאי ספיקת לב. לא היו מקרי מוות או סיבוכים חמורים של ההשתלה עצמה. התמותה היתה גבוהה במידה הצפויה בחולים בדרגות איס"ק לב 3 ו-4 [13]. תוצאות עקביות דווחו על-ידי המחברים כעבור ששה חודשי מעקב וכעבור שנה ומעלה [14].

2. **במחקר PATH CHF** נכללו 42 חולים בהם שיטת ההשתלה של האלקטרודה השמאלית היתה מורכבת יותר (הושתלה במיני טורקוטומיה). המחקר התנהל בשיטת Cross Over עם תקופה של חוסר קיצוב. נצפה שיפור ניכר ביכולת התפקודית (מדידת מרחק הליכה בזמן קבוע) בתום ארבעה שבועות טיפול. לא דווחו סיבוכים קשים. המעקב אחרי חולים אלה נמשך [15].

3. **במחקר MUSTIC** שהתפרסם ב-New England Journal of Medicine נכללו 67 חולים בהם הושתלו מערכות קיצוב דו חדריות. 58 עברו רנדומיזציה בין הפעלת הקיצוב לאי הפעלת הקיצוב לתקופות של 3 חודשים בכל פעם לחלופין בין שתי קבוצות (בשיטת Crossover). נצפה שיפור משמעותי ביכולת המאמץ ובמדדי איכות חיים וירידה משמעותית באישפוזים בשל CHF. תוצאות אלה התמידו במשך שנתיים לפחות. יש לציין שבמחקר זה נכללו גם חולים עם פרפור פרוזודורים קבוע, אף כי מספרם היה קטן [16,17].

4. **במחקר MIRACLE** שפורסם לאחרונה עברו, 453 חולים עם אי ספיקת לב והפרעת הולכה תוך חדרית רנדומיזציה לקיצוב דו חדרי מול השתלת קוצב דו חדרי שלא הופעל. לאורך ששה חודשי מעקב נצפה יתרון מובהק לקבוצת הטיפול מבחינת מדדי איכות חיים, יכולת מאמץ, ירידה בימי אישפוז ובצורך בטיפול בהזלפת אמינים תוך-ורידיים [18].
5. **במחקר IN SYNC ICD** וב**מחקר CONTAK CD** הושתלו דפיברילטורים אוטומטים מושתלים (ICDS) דו חדריים בחולים עם התוויה מקובלת להשתלת ICD ועם נתונים המתאימים לקיצוב דו חדרי. בשני המחקרים נכללו לא מעט חולים בדרגה תפקודית 2 בהם לא נצפה שיפור משמעותי, אך באנליזה של התוצאות בחולים בדרגה תפקודית 3-4 כלומר, בחולים הקשים להם נועדה הטכנולוגיה כיום, נצפה גם במחקרים אלה שיפור משמעותי באיכות החיים ובמאמץ [19,20].

פרסומים נוספים מאותם מחקרים כמו גם ממחקרים אחרים הוכיחו ירידה עד לשליש במספר ימי האישפוז לאחר התחלת הקיצוב הדו חדרי [18, 21-23].

טבלה 1 מסכמת את תוצאות המחקרים שכבר הושלמו בנושא קיצוב דו חדרי ב־1,100 חולים בקירוב. לגבי מדדי תחלואה; כל המחקרים מצביעים בכיוון אחד – שיפור איכות חיים, יכולת מאמץ והפחתה בימי אישפוז בחולים המטופלים בקיצוב דו חדרי.

טבלה 1: מחקרי CRT שהושלמו

Study (ref).	No. of Patients	Inclusion Criteria	Endpoints	Results with BV Pacing
PATH-CHF [24, 25]	42	NYHA II-IV, QRS > 120ms, sinus rate > 55bpm	NYHA class, QOL, 6 min walk, peak VO ₂ , AT, hospitalization	Improvement of NYHA functional class, QOL
INSYNC [13]	103	NYHA III-IV, LVEF < 0.35, LVEDD > 60mm, QRS > 150ms	NYHA class, QOL, 6 min walk, QRS width	Improvement of NYHA functional class, 6 min walk, QOL
MUSTIC SR [17, 21]	67	NYHA III, LVEF < 0.35, LVEDD > 60mm, QRS > 150ms, 6min walk < 450m	QOL, 6 min walk, peak VO ₂ , hospitalization	Improvement of 6 min walk, QOL, and peak VO ₂ , Reduction in hospitalization rate. Persistent effect over one year
MUSTIC AF [21, 26]	43	NYHA III, LVEF < 0.35, LVEDD > 60mm, QRS > 200ms if paced, 6 min walk < 450m	QOL, 6 min walk, peak VO ₂ , hospitalization	Clinical improvement that became significant at one year
MIRACLE [18]	266	NYHA III-IV, LVEF < 0.35, LVEDD > 55mm, QRS > 130ms, stable HF medication regimen for > 3mo. No pacing indication	NYHA class, QOL, 6 min walk, peak VO ₂ , hospitalization, neurohormone levels, echo indices, mortality	Improvement of NYHA functional class, 6 min walk QOL, LVEF, LV volumes, and MR
INSYNC ICD [19]	81	NYHA II-IV, LVEF < 0.35, LVEDD > 55 mm, QRS > 130ms, and ICD indication	Safety and effectiveness of combining ICD with BV pacing, NYHA class, QOL, 6 min walk	Safe to combine ICD + BV pacing. Improvement in NYHA functional class only in patients with baseling NYHA III or IV
CONTAK CD [20]	490	NYHA II-IV, LVEF 0.35, QRS > 120ms, normal sinus node, ICD indication	Safety and effectiveness of combining ICD + CRT, NYHA class, QOL, peak VO ₂ , 6 min walk	Safe to combine ICD + BV pacing. Improvement in peak VO ₂ , improvement in QOL in patients with baseline NYHA III-IV without RBBB

לאחרונה פורסם בכנס ה-ACC American College of Cardiology מחקר Companion. מחקר זה הופסק על-ידי ועדת הבטיחות שלו עקב יתרון משמעותי של טיפול ב-CRT לעומת טיפול תרופתי מיטבי באנליזה של תוצאות הביניים. לדעת ועדת הבטיחות, המשך מניעת טיפול ב-CRT בקבוצת הביקורת לאור התוצאות המאוד מובהקות, היה לא מוצדק מבחינה אתית.

המחקר כלל 1,634 חולים עם אי-ספיקת לב דרגה תפקודית 3-4, מקטע פליטה נמוך מ-35% ורוחב QRS גדול מ-120 מילי/שניות ומרווח PR גדול מ-150 מילי/שניות. החולים עברו רנדומיזציה לשלוש קבוצות: טיפול תרופתי מיטבי, טיפול תרופתי מיטבי עם קוצב דו חדרי וטיפול תרופתי מיטבי עם דפיברילטור דו חדרי. המחקר הופסק לאחר שנמצא שהתמותה הכוללת בחולים שטופלו בדפיברילטור דו חדרי הייתה נמוכה ב-43.4% לעומת הקבוצה שטופלה בתרופות. וב-23.9% לעומת החולים שטופלו בקיצוב דו חדרי. תמותה כוללת בצירוף אישפוז מכל סיבה במשך שנה, ירדה ב-19% עם קיצוב דו חדרי לעומת קבוצת הביקורת. לא היה הבדל בתוצאות בין חולים עם מחלת לב איסכמית או קרדיומיופתיה לא איסכמית.

החלופה הכלולה היום בסל הבריאות הישראלי לחולים עם אי ספיקת לב כרונית קשה (NYHA 3-4) למרות טיפול קונבנציונלי מיטבי (הכולל טיפול תרופתי, ריווסקולריזציה, ותיקון בעיות מסתמיות) היא **השתלת לב** או Assist Devices שעלותם גבוהה בהרבה וזמינותם נמוכה.

בנוסף יש לציין:

- חולים רבים הסובלים מאי ספיקת לב קשה למרות טיפול תרופתי מיטבי אינם מתאימים להשתלת לב עקב גורמים שונים כגון: גיל מעל 60, סוכרת תלויה באינסולין, מחלה ריאתית, אי ספיקת כליות ועוד.
 - היצע לבבות מתאימים להשתלה קטן בהרבה מהצרכים. טיפול בדפיברילטור דו חדרי יכול לדחות את הצורך בהשתלת לב.
 - בחלק מן החולים השיפור המושג מבחינה קלינית והמודינאמית עם קיצוב דו חדרי מאפשר להימנע מהשתלת לב.
 - השתלת לב כרוכה בתחלואה ותמותה ניכרת והיא גם יקרה יותר.
- הצלחת הטכניקה יכולה גם לאפשר הורדת חולים שהשתפרו מרשימת הממתנים לקרדיומיופלסטיה, Assist Devices, כל אלה פעולות סבוכות ויקרות בהרבה מהטכנולוגייה המוצעת.
- בכל המחקרים שלעיל לא דווחו סיבוכים קשים של הטכנולוגייה החדשה, והאפקט הטיפולי נשמר לאורך שלוש שנים לפחות.

בחירת החולים

מרבית החולים שנכללו במחקרים שתוארו לעיל היו חולים עם איס"ק לב סימפטומטית (דרגה III ו-IV), תרשים אק"ג עם רוחב QRS מעל 130 מילי/שניות (רובם בתבנית LBBB או IVCD), ומקטע פליטה של חדר שמאל נמוך מ-35%.

בחולים עם כל המאפיינים הללו, אין ספק שיש התוויה לקיצוב דו חדרי.

מאידך למיעוט החולים שנחקרו היה אק"ג בתבנית RBBB, QRS ברוחב שבין 120 ל-130 או דרגה תפקודית II ובחולים אלו ההתוויה לקיצוב דו חדרי עדיין לא מוסכמת. לחולים בדרגה תפקודית 2 קיימות עדויות (בעיקר ממחקר CONTAK CD) שהקיצוב הדו חדרי אינו גורם לשיפור קליני משמעותי.

בחולים עם רוחב QRS של 120-130 מילי/שניות עדיין אין הוכחה ברורה לתועלת, אך נראה שגם הם נהנים מההשתלה. רק חולים מעטים עם RBBB נכללו במחקרים הנ"ל. למרות שבחלק מהחולים נצפה שיפור קליני בקיצוב הדו חדרי אין עדיין הסכמה לגבי המאפיינים המנבאים תגובה חיובית לקיצוב דו חדרי [27]. יש לציין שבהמלצות האמריקאיות לקיצוב דו חדרי ובמחקר Companion נכללו חולים אך ורק על פי רוחב QRS ללא ציון מורפולוגיה. לבסוף, המחקרים השונים כללו מספר קטן יחסית של חולים עם אי ספיקת לב שהיו מקוצבים מלכתחילה בקיצוב רגיל (חדר ימני) והשתפרו לאחר שדרוג לקיצוב דו חדרי [21, 22].

מדדים שונים נבחנו ונבחנים בימים אלה במטרה לאפשר לזהות מראש את אותם חולים עם QRS גבולי שעשויים ליהנות יותר מהפעולה. מדדים שונים, כמו חומרת MR, זמן מילוי דיאסטולי, EF וממדי חדר היוו רק בחלק מן העבודות גורמים מנבאים להצלחת קיצוב זו חדרי [28]. נמצאו גם טכניקות מבטיחות שונות של אקוקרדיוגרפיה ומדידות דופלר הבודקות את חומרת האסינכרוניה החדרית לניבוי הצלחה בקיצוב זו חדרי. למרות שאף לא אחת מהשיטות הללו איננה מקובלת עדיין כסטנדרד לבחירת חולים מתאימים [29, 30], סביר להניח שהן יובילו בעתיד לסינון טוב יותר של החולים כולל בחירת חולים מתאימים למרות מאפייני QRS גבוליים, ולעומתם הימנעות מהשתלה של חולים שלמרות LBBB מלא לא צפויים ליהנות מהפעולה.

מקרים גבוליים

באוכלוסיות הבאות אין עדיין הוכחות ברורות לתועלת בקיצוב זו חדרי ויש להמתין לתוצאות נוספות:

1. חולים עם קוצב לב קיים בחדר הימני והסובלים מאי־ספיקת הלב.
2. חולים עם אי־ספיקת לב דרגה I או II, ודיספונקציה חדרית סיסטולית, שזקוקים להשתלת קוצב (מסיבות אחרות), ועשויים להידרדר עקב אפקט הקיצוב בחדר הימני.
3. חולים עם אי ספיקת לב דרגה I או II ודיספונקציה חדרית הזקוקים להשתלת ICD מסיבות אחרות, כולל אינדיקציות פרופילקטיות ועשויים להידרדר עקב אפקט הקיצוב הימני.

המצב בעולם ובארץ

עד מועד כתיבת מסמך זה הושתלו למעלה מ-30,000 מכשירי קיצוב זו חדריים (קוצבים ICDS I) ברחבי העולם (מידע מחברות MEDTRONIC ו-GUIDANT). ברוב מדינות העולם המערבי טיפול זה כלול בסל השירותים הרפואיים של מרבית האזרחים, וקיים גם אישור FDA הן לקוצבים והן ל-ICDS זו חדריים.

במדינת ישראל, הטכנולוגיה של השתלת קוצבים ו-ICDS זו חדריים אינה כלולה בסל הבריאות ולכן אינה ממומנת נכון למועד כתיבת מסמך זה על ידי ספקי הבריאות. עקב כך נוצר מצב שבו טיפול בעל השפעה משמעותית על איכות ומשך חיים זמין רק לבעלי אמצעים. בניגוד לטכנולוגיות רפואיות רבות אחרות בהן נחשבת ישראל כאחת המובילות, הרי שבנושא זה נותרנו הרחק מאחור, עם שיעור השתלות מצטבר נמוך ממרבית מדינות העולם המערבי (כ-120 מכשירים נכון לאמצע שנת 2002).

בחישוב כלכלי מסתבר שעלות החדרת הטכנולוגיה נמוכה. התשתית הנחוצה להשתלות קיימת ואינה דורשת השקעות או שידרוג. העלות הנוספת לחולים הזקוקים לקוצב או דפיברילטור שולית, כ-10%-20% ממחיר המערכת. כיוון שהוכח שהשימוש בטכנולוגיה מפחית את ימי האישפוז למחצית או שליש, נראה שהשימוש בטכנולוגיה לא יעלה את ההוצאה הלאומית לבריאות (ראה נספח 1).

א. המלצות לבחירת המושגתלים

- יש להמליץ חדר משמעותי על השתלת קוצב זו חדרי בחולים בעלי כל המאפיינים הבאים:
 - חולה בדרגה תפקודית IV-III עקב אי-ספיקת לב סיסטולית למרות טיפול קונבנציונלי (הכולל טיפול תרופתי, ריווסקולריזציה, ותיקון בעיות מסתמיות) מיטבי.
 - LVEF נמוך מ-35%.
 - חדר שמאלי מוגדל $LVEDD > 55\text{mm}$ באקו.
 - הפרעות הולכה חשמלית המתבטאות ברוחב QRS מעל 130 מילישניות
- בכל חולה הזקוק להשתלת קוצב או ICD עקב התוויה של הפרעת קצב או הולכה מומלץ לרופא המשתיל לבדוק אם יש גם התוויה להשתלת מכשיר זו חדרי (קוצב או ICD) על-פי סעיף 1 ואם כן – יש להמליץ על השתלת מערכת זו חדרי.
- ניתן לשקול השתלת קוצב/ICD זו חדרי במקרים הבאים:
 - הקריטריונים המפורטים ב-1 בחולה עם קוצב רגיל התלוי בקיצוב, רוחב קומפלקס מקוצב < 200 מילישניות – לשקול שידרוג לקיצוב זו חדרי.
 - חולה עם דיספונקציה חדרית ($LVEF < 35\%$), חדר שמאל מורחב, אי-ספיקת לב קלה (דרגה I או II) המיועד להשתלת קוצב או ICD מסיבות אחרות, וקיים לכן חשש שידרדר לאי-ספיקת הלב לאחר ההשתלה עקב אפקט הקיצוב מחדר ימין. יש להביא בחשבון שגישה זו נתמכת בתצפיות קליניות ובהגיון קליני בלבד אך לא במחקרים מבוקרים!

ב. המלצות למוסדות הבריאות וקופות החולים

- יש לאשר השתלת מכשירים זו חדריים כטיפול לאי-ספיקת הלב:
1. בחולים בעלי הקריטריונים המפורטים ב-1א וב-2 לעיל. תוספת העלות הראשונית למערכות הבריאות אינה גדולה, ובטווח הבינוני והארוך היא צפויה להביא לחיסכון בימי אישפוז.
 2. בחולים להם יש התוויה להשתלת קוצב או ICD מסיבות אחרות, החיסכון גדול ומהיר עוד יותר ומומלץ לאשר להם השתלת מכשיר זו חדרי ללא עיכוב או דיון נוסף.
 3. לגבי חולים הרשומים תחת סעיף א3 לעיל (כאלה שאין בהם עדיין הוכחה לתועלת של קיצוב זו חדרי) מומלץ להכלילם ככל שניתן בפרוטוקולים מחקריים. אין בשלב זה הוכחות מספיקות המצדיקות את כיסוי ההוצאה הכרוכה בהשתלתם.

נספח 1: הערכת עלויות של קיצוב דו חדרי

מספר ההשתלות הצפוי

מספר החולים ב־CHF המתאשפזים כל שנה בבתי־חולים בישראל – כ־15,000 עד 20,000 (ע"ס אקסטרפולציה מנתוני ארה"ב).

מושגלי ICD בישראל – כ־350 בשנה (נתוני החוג לקיצוב ואלקטרופיזיולוגיה).

כ־10% מכלל מאושפזי אי־ספיקת לב (סה"כ 1,500-2,000 בשנה בארץ) מתאימים לקיצוב דו חדרי [31].

בקרוב אוכסייט מושגלי ICD כ־10%-20% מתאימים לקיצוב דו חדרי לפי מדדים שמרניים [32] 35-70 חולים.

על כן, כ־1,500 חולים בארץ מתאימים לטכנולוגיה בשנה הראשונה ליישומה, ואחר־כך מספר היורד בהדרגה מדי שנה עד למינימום של כ־500 עד 700 בכל שנה כעבור מספר שנים.

באופן מעשי יש להניח עד 500 השתלות בשנה משום שלא כל החולים יופנו על־ידי הרופאים המטפלים, חלקם לא ירצו בטיפול פולשני, והשאר סובלים ממחלות נלוות קשות שימנעו את השימוש בטכנולוגיה.

הערכת עלות וחיסכון בחולה הבודד – מחיר קוצב דו חדרי כיום כ־\$4,000, אך הוא צפוי לרדת עם התגברות התחרות בשטח. לכך יש להוסיף הוצאות האישפוז וניתוח ההשתלה כ־\$2,000. סה"כ העלות הגסה כ־\$6,000. כמובן, שירידה משמעותית יותר בעלות המכשיר, שלדעתנו היא סבירה מאוד, תשנה באופן משמעותי את כל החישוב.

מאידך יש להביא בחשבון גם חיסכון מהשימוש בטכנולוגיה. גם ללא החיסכון הצפוי בהוצאות על תרופות ועל טיפולים במסגרת טיפול יום וטיפול בית, שהיקפם אינו ידוע לנו, הרי שיש לצפות על סמך הספרות לחיסכון ממוצע של כחמישה ימי אישפוז בשנה לכל מושגל, [18, 23]. בהנחה מחמירה מאוד של אורך חיי מכשיר + חולה של כשלוש שנים המדובר בחיסכון של 15 ימי אישפוז שעלותם כ־\$4,500.

מכאן שתוספת העלות נטו לכל חולה שאין לו אינדיקציה אחרת להשתלת קוצב או ICD היא כ־\$1,500 בלבד.

מדובר בפחות מ־10% מההוצאה השנתית של המבטח בגין חולה עם אי־ספיקת לב מתקדמת.

כ־20% מכלל המושגלים יהיו בעלי אינדיקציה להשתלת קוצב או ICD מסיבות אחרות (שאינן אי־ספיקת לב). מספר זה מחושב בהנחה המחמירה שהתוויות MADIT II עדיין אינן מקובלות. בחולים אלה העלות הנוספת של מכשיר דו חדרי היא של כ־\$2,000 בלבד, והיא צפויה להחזיר את עצמה תוך פחות משנתיים על ידי חיסכון בימי אישפוז.

אילו הנחנו קבלה של המלצות MADIT II והמלצות הקווים המנחים האמריקאיים לקבלת אינדיקצית MADIT II הרי שכ־70% מהמועמדים לקיצב דו חדרי יהיו ממילא מועמדים להשתלת ICD על פי MADIT מה שיביא לחיסכון ניכר מיישום הטכנולוגיה על־פי חישוב חיסכון ימי אישפוז המפורט לעיל.

תודות

תודתנו נתונה לד"ר **אסנת גורביץ** על עזרתה באיסוף חומר הרקע.

1. 1998 heart and stroke statistical update. 1998, American Heart Association: Dallas, TX.
2. Daubert, J.C., et al., *Pacing therapy in congestive heart failure: present status and new perspectives*, in *Recent advances in cardiac pacing-goals for the 21st century*, S.S. Barold and J. Mugica, Editors. 1998, Futura Publishing Co., Armonk, NY.
3. Kim, W.Y., et al., *Three dimensional echocardiography documents haemodynamic improvement by biventricular pacing in patients with severe heart failure*. *Heart*, 2001. **85**(5): p. 514-20.
4. Kass, D.A., et al., *Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay*. *Circulation*, 1999. **99**(12): p. 1567-73.
5. Nelson, G.S., et al., *Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block [In Process Citation]*. *Circulation (Online)*, 2000. **102**(25): p. 3053-9.
6. Cazeau, S., et al., *Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1996. **19**(11 Pt 2): p. 1748-57.
7. Leclercq, C., et al., *Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 1998. **32**(7): p. 1825-31.
8. Blanc, J.J., et al., *Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure. Results of an acute hemodynamic study*. *Circulation*, 1997. **96**: p. 3273-3277.
9. Auricchio, A., et al., *Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure*. *Circulation*, 1999. **99**: p. 2993-3001.
10. Lau, C.P., et al., *Reversal of left ventricular remodeling by synchronous biventricular pacing in heart failure*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2000. **23**(11 Pt 2): p. 1722-5.
11. Zagrodzky, J.D., et al., *Biventricular pacing decreases the inducibility of ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy*. *Am J Cardiol*, 2001. **87**(10): p. 1208-10; A7.
12. Higgins, S.L., et al., *Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy. Ventak CHF Investigators [see comments]*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **36**(3): p. 824-7.
13. Gras, D., et al., *Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. In Sync study*. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 1998. **21**: p. 2249-55.
14. Gras, D., et al., *Long term effects of permanent cardiac resynchronization in heart failure patients: results of the In Sync trial (abst)*. *European J of Heart Failure*, 1999. **1**(suppl): p. 20.
15. Sack, S., et al., *Optimized atrioventricular pacing on right, left or biventricular site impressively improves quality of life (abst)*. *European J of Heart Failure*, 1999. **1**(Suppl): p. 60.
16. Leclercq, C., et al., *Sustained clinical efficacy of biventricular pacing in patients with advanced heart failure and stable sinus rhythm. 2 years follow-up from the MUSTIC study (abst)*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2002. **24**: p. 601.
17. Cazeau, S., et al., *Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay*. *N Engl J Med*, 2001. **344**(12): p. 873-80.
18. Abraham, W.T., et al., *Cardiac resynchronization in chronic heart failure*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(24): p. 1845-53.
19. Kuhlkamp, V., *Initial experience with an implantable cardioverterdefibrillator incorporating cardiac resynchronization therapy*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **39**(5): p. 790-7.
20. Thackray, S., et al., *Clinical trials update: Highlights of the scientific sessions of heart failure 2001, a meeting of the Working Group on Heart Failure of the ESC*. *Eur J Heart Fail*, 2001. **3**: p. 491-494.
21. Linde, C., et al., *Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **40**(1): p. 111-8.
22. Leon, A.R., et al., *Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **39**(8): p. 1258-63.
23. Braunschweig, F., et al., *Reduction of hospital days by biventricular pacing*. *Eur J Heart Fail*, 2000. **2**(4): p. 399-406.
24. Huth, C., et al., *[Pacing therapies for congestive heart failure considering the results of the PATH-CHF study]*. *Z Kardiol*, 2001. **90** Suppl 1: p. 10-5.

25. Auricchio, A., et al., *The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study*. Am J Cardiol, 1999. **83**(5B): p. 130D-135D.
26. Leclercq, C., et al., *Comparative effects of permanent biventricular pacing for refractory heart failure in patients with stable sinus rhythm or chronic atrial fibrillation*. Am J Cardiol, 2000. **85**(9): p. 1154-6, A9.
27. Garrigue, S., et al., *Usefulness of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and right bundle branch block*. Am J Cardiol, 2001. **88**(12): p. 1436-41, A8.
28. Oguz, E., et al., *Echocardiographic prediction of long-term response to biventricular pacemaker in severe heart failure*. Eur J Heart Fail, 2002. **4**(1): p. 83-90.
29. Sogaard, P., et al., *Impact of acute biventricular pacing of left ventricular performance and volumes in patients with severe heart failure. A tissue Doppler and three-dimensional echocardiographic study*. Cardiology, 2001. **95**(4): p. 173-82.
30. Breithardt, O.A., et al., *Acute effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular Doppler indices in patients with congestive heart failure*. Am Heart J, 2002. **143**(1): p. 34-44.
31. Farwell, D., et al., *How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization?* Eur Heart J, 2000. **21**(15): p. 1246-50.
32. Werling, C., et al., *Biventricular pacing in patients with ICD: how many patients are possible candidates?* Thorac Cardiovasc Surg, 2002. **50**(2): p. 67-70.

מסמך עמדה

אספירין למניעה ראשונית של מחלות קרדיו-וסקולאריות

מסמך עמדה של:
האיגוד הקרדיולוגי בישראל



2004



ההסתדרות הרפואית בישראל
האגף למדיניות רפואית

55	תמצית
56	רקע
56	שיטה
57	תוצאות
58	בטיחות אספירין
59	שיקולי יעילות ובטיחות
60	מגבלות הסקירה
61	מסקנות
61	ספרות

אספירין עבור מניעה ראשונית של מחלות קרדיו-וסקולאריות

תמצית

רקע: המחלות הקרדיו-וסקולריות (מחלת לב כלילית, שבץ מוחי, ומחלה עורקית פריפרית) מהוות את הסיבה הנפוצה ביותר לתחלואה ותמותה בעולם המערבי. הטפול באספירין למניעה שניונית אינו שנוי במחלוקת. מאידך, אין הסכמה מלאה לגבי ההתוויות לשימוש באספירין או תרופות מעכבות טסיות אחרות כמניעה ראשונית.

מטרת הוועדה: לבחון את התועלת לעומת הנוק הכרוך בטיפול באספירין למניעה ראשונית, מתוך מגמה לגבש המלצות לגבי התוויות ומינון אספירין במניעה ראשונית של טרשת העורקים ומחלות קרדיו-וסקולריות.

שיטה: סקירת ספרות העוסקת במחקרים קליניים אקראיים בתחום הני"ל שנמשכו למעלה מ-12 חודש. בנוסף נסקרו מחקרים שעסקו בטיפול באספירין לפרק זמן כני"ל, ובחנו את בטיחות השימוש באספירין תוך דגש על סיבוכי דמם (במיוחד דמם תוך מוחי, ודימום למערכת העיכול).

תוצאות: אספירין **כמניעה ראשונית** מפחית באופן יחסי את שכיחות האירועים כדלהלן:

- אירועים קרדיו-וסקולריים ב-15% (רווח בר-סמך 95% הנו 6% עד 22%)
- אוטם שריר הלב ב-30% (רווח בר סמך 95% 21% עד 38%), אספירין איננו מפחית באופן משמעותי תמותה (6% רווח בר-סמך 95% הנו 9%-) עד 24%.
- אספירין הגדיל יחסית את שעור סיבוכי הדמם ב-69% (רווח בר סמך 95% 38% עד 107%) ובעיקר דימום למערכת העיכול ולמוח.
- ההגדלה המוחלטת של שכיחות הדימום התוך-מוחי, כמעט זהה במחקרים למניעה ראשונית ושניונית ועומדת על כ-0.01% לשנה.
- התועלת המוחלטת במניעת התקפי לב במניעה שניונית כפולה מזו של מניעה ראשונית. (1.37% מול 0.67% לשנה).

מסקנות:

- הטיפול באספירין למניעה ראשונית מומלץ כאשר הסיכון לאירוע כלילי $< 1.5\%$ לשנה ואין התוויות נגד לשימוש באספירין.
- כאשר הסיכון הכלילי הנו בין 0.5 ל-1.5% לשנה התועלת מועטה אך ניתן לשקול מתן אספירין.
- הטיפול איננו מומלץ בסיכון לאירוע כלילי $> 0.5\%$ לשנה.
- המינון המומלץ של אספירין עם צפוי להגנה על מערכת העיכול 75-100 מ"ג ליום.

במקביל להתקדמות הניכרת שנצפתה בעשורים האחרונים בטיפול במחלת לב כלילית ואוטם שריר הלב, חל שיפור ניכר בהבנה של התהליכים הגורמים לטרשת העורקים, וליכולתנו להשפיע על קצב התפתחות המחלה וסיבוכיה. באופן מסורתי המניעה הראשונית מוגדרת כפעולות הנעשות לצורך מניעת מחלה או סיבוכיה לפני שהמחלה התפתחה (עפ"ר בטרם יהיה למחלה ביטוי קליני כלשהוא), בעוד שהמניעה השניונית מוגדרת כגילוי וטיפול במחלה בשלביה המוקדמים מתוך מגמה להפחית את התקדמותה ולמזער את סיבוכיה, או למזער את שיעור האירועים החוזרים לאחר ההופעה הקלינית של המחלה. לאור שיפור ביכולת לגלות מחלה טרשתית בשלביה התת-קליניים באופן לא פולשני, מטשטשים הגבולות שבין מניעה ראשונית לשניונית. בעבודתנו השגרתית אנו נתקלים באוכלוסייה הולכת וגדלה של חולים עם טרשת קשה, נטולת כל ביטוי קליני. חולים אלו "נופלים בין ההגדרות" של מניעה שניונית וראשונית. לכן מסמך זה הודן במניעה ראשונית, עוסק בהגדרות "הסטוריות", על סמך מחקרים "היסטוריים" של הניסיון למנוע סיבוכי הטרשת בכלל, והטרשת הכלילית בפרט.

בסקירה נרחבת של מחקרים אשר בדקו את השימוש באספירין במניעה שניונית¹ נמצא שאספירין מפחית את הסיכון היחסי לאוטם ב-34%, לשבץ מוחי ב-31%, לאירוע קרדיו-וסקולרי ב-27%, ולמוות קרדיו-וסקולרי ב-18%. עד כה פורסמו 5 מחקרים אשר בדקו את יעילות האספירין במניעה ראשונית.^{2,3,4,5,6} ההפחתה היחסית בתחלואה קרדיו-וסקולרית המיוחסת לאספירין נראית קבועה ללא קשר למידת הסיכון הקרדיו-וסקולרי. לכן הפחתת הסיכון המוחלט תלויה כמובן בסיכון האישי של כל מטופל. סיכון זה⁷ ניתן לחישוב בעזרת טבלאות סיכון שפורסמו בספרות המקצועית ובאתרי האינטרנט של הארגונים הקרדיולוגיים האמריקאים,⁸ אך צריך לקחת בחשבון שדיוק הנוסחאות לגבי חישוב הסיכון באוכלוסיית ארצנו טרם הוכחה. השימוש באספירין כרוך בשכיחות יתר של דימומים, שחלקם מסכני חיים. הסיכון לדימום משמעותי (דמום מסכן חיים, כרוך בעירו מוצרי דם או ניתוח, או דמם תוך-מוחי)⁹ אינו קשור כלל לסיכון הקרדיו-וסקולרי. לכן האיזון שבין תועלת לנזק במתן אספירין קשור למידת הסיכון הקרדיו-וסקולרי.

מטרת הועדה הינה לסקור את הספרות העוסקת במתן אספירין לצורכי מניעה ראשונית של מחלות קרדיווסקולריות ולגבש עמדה לגבי האינדיקציות לטיפול באספירין במסגרת מניעה ראשונית, באמצעות הגדרת סף הסיכון הקרדיו-וסקולרי שמעליו יש הצדקה למניעה ראשונית ע"י שימוש באספירין.

בנוסף שמה לה הועדה למטרה להגדיר את המינון המומלץ של אספירין למניעה ראשונית. לבסוף תתיחס הועדה להגדרת הסיכון הפרטני בנטילה כרונית של אספירין.

שיטה:

יעילות האספירין נקבעה באמצעות סקירה של 5 המחקרים הגדולים שבדקו טיפול באספירין במניעה ראשונית, בעוד **שבטיחות** הטיפול באספירין נקבעה ע"י סקירת כלל המחקרים שעסקו בנטילה כרונית של אספירין.

מאפייני המחקרים העוסקים במניעה ראשונית בעזרת אספירין ואיכותם (טבלה 1):

טבלה 1 מציגה את מאפייני המחקרים השונים העוסקים במניעה ראשונית ע"י אספירין. יש חוסר ייצוג לנשים. רוב המטופלים נמצאים עם לחצי-דם מתונים בלבד ומטופלים היטב. המחקרים נמשכו בממוצע בין 3.6 ל-6.8 שנים. הן כללו ככלל אוכלוסייה בסיכון נמוך-מתון (סיכון שנתי לאירוע כלילי בין 0.43-1.24%). כמו כן בלט אחוז נמוך של חולי סכרת. שעמד על 2% בשלושת המחקרים היותר גדולים.

טבלה 1: איכות ואיפיוני המחקרים של מניעה ראשונית עם אספירין.

Variable	BMD ⁵	PHS ²	TPT ³	HOT ⁴	PPP ⁶
Year/country	88-UK	89-USA	98-UK	98-world	01-Italy
Duration (years)	5.8	5	6.8	3.8	3.6
Patients (% men)	5139(100)	22071(100)	2540(100)	18790(53)	4495(43)
Aspirin dose (mg/day)	500	162.6	75	75	100
Other randomized therapy	None	β-carotene	Warfarin**	Hypertension drugs	Vitamin E
Patients	physicians	physicians	High risk	DBP 100-115	> 1 risk factor
Quality	Fair*	Good	Good	Good	Fair*
Mean age (range)	NA(50-78)	53 (40-84)	57 (45-69)	61.5 (50-80)	NA
Lost to follow up (%)	< 1%	< 1%	< 1%	2.6%	7.7%
Crossover (A/P)	39/11	14	NA [#]	NA	19/7
Diabetes mellitus	2%	2%	2%	8%	17%
Odds ratio (95%CI)	0.96	0.61	.76	0.64	0.75
Cardiac death or infarct	(.73-1.24)	(.50-.74)	(.57-.85)	(.49-.85)	(.45-1.26)
Absolute Risk reduction	0.04	0.19	0.27	0.13	0.10

* ללא פלאצבו או הסמיה.

** מטופלי וארפארין לא נכללו באנליזה

50% מהחולים הפסיקו את השתתפותם במחקר ללא כל הבהרה (בשתי זרועות הטיפול).

תועלת מאספירין (טבלה 2)

התוצאות המדווחות בטבלה משקפות מטה-אנליזה שבוצעה ע"י היידן.¹⁰

השפעת אספירין על מחלות לב כליליות: רוב המחקרים מצביעים על מגמה להפחתת אירועים כליליים שהוגדרו כאוטם שריר הלב או "מוות כלילי" (הכולל אוטם שריר הלב ממית או מוות לבבי פתאומי) בחולים שטופלו באספירין. חריג הנו מחקר הרופאים הבריטי שלא הראה תועלת כלשהי מטיפול באספירין.

הירידה היחסית הממוצעת באירועים לבביים עומדת על 28% (נעה בין 4% לבין 36% במחקרים השונים).

הירידה המוחלטת במספר האירועים הכלילים נעה בין 0.04 ל-0.27 בתקופת הטיפול (3.6 עד 6.8 שנים). בשני מחקרים^{2,3} נצפתה מגמה לעליה במוות לבבי פתאומי בקבוצת האספירין, שלא הגיעה לכדי מובהקות סטטיסטית. מכיוון שמדובר במניעה ראשונית, התמותה ממחלת לב כלילית היתה נמוכה למדי בקבוצות הביקורת (0.15-2.7% במחקרים השונים) למרות נטייה להפחתת התמותה הכלילית (סיכון יחסי 0.87) מגמה זאת לא הגיעה לכדי מובהקות סטטיסטית. (רבי"ס 95% 0.7-1.09).

השפעת אספירין על שבץ מוחי: מידע ממחקרים של מניעה שניונית מצביעים על כך שאספירין מפחית את שיעור השבץ המוחי על רקע איסכמי, אך מעלה את שכיחותו של שבץ מוחי על רקע דימום תוך-מוחי. לכן השפעת אספירין על הסיכון

לשבץ מוחי תלויה בסיכון האישי לפתח כל אחד מסוגי השבץ המוחי. שעורי השבץ המוחי היו יחסית נמוכים (> 2% לחמש שנים) בכל חמשת המחקרים, והטיפול באספירין לא הביא לתועלת המגיעה לכדי מובהקות סטטיסטית בנפרד, או בסיכום כלל המחקרים (סיכון יחסי 1.02).

השפעות אספירין על תמותה כללית: שיעור התמותה ב-5 שנים נע בין 10%-2% במחקרים השונים. מסתמנת מגמה להפחתת תמותה (סיכון יחסי 0.93 עם רב"ס 0.84-1.02) שאיננה מגיעה לכדי מובהקות סטטיסטית בפרק זמן של 3-7 שנים.

תת קבוצות: מכיוון שרוב המטופלים במחקרים הני"ל היו גברים בגיל העמידה עם סיכון קרדיו-וסקולרי מתון, יש צורך לנהוג בזהירות כאשר אנו עורכים אנליזות משנה שלא הוגדרו מראש ביעדי המחקר. אנליזות משנה מראות¹¹ שונות רבה בתועלת מאספירין ע"פ לחץ דם סיסטולי, גיל, כולסטרול; אך גורמי סיכון אלו אינם משפיעים באופן אחיד בכל המחקרים. גיל: ברוב המחקרים נראתה תועלת בכל קשת הגילים שטופלו. רק במחקר אחד³, נראתה פחות תועלת באוכלוסייה הקשישה.

מין: רק שני מחקרים הכלילו נשים. במחקר אחד⁸ נצפתה בנשים תועלת דומה לזו של גברים, ואילו במחקר שני⁴ לא נצפתה התועלת הני"ל.

סכרת: מתקבל הרושם ממחקרים אלו וגם מעבודות אחרות¹² שהחולים הסכרתיים נהנים במיוחד ממניעה ראשונית, קרוב לוודאי עקב הסיכון היחסי המוגבר של קבוצה זו לתחלואה ותמותה ממחלות קרדיווסקולריות.

יתר לחץ דם: חולים עם יתר לחץ דם מאוזן נהנים מהטיפול באספירין⁴, אך יתכן שההשפעה המיטיבה ממותנת כאשר לחץ הדם אינו מאוזן (לחץ דם סיסטולי < 150)² עקב הסיכון המוגבר לדמם תוך-מוחי.

תועלת נוספת: תועלת בהפחתת סימפטומים של תסמונות כליליות יציבות וחריפות, אירועים איסכמיים מוחיים חולפים, או שכיחות אשפוזים, ושימוש באמצעים רפואיים לא נבחנו במחקרים הני"ל.

בטיחות אספירין

דימום תוך מוחי: נתגלתה מגמה מעורבת במחקרים השונים, כאשר בחלקם נצפתה שכיחות יתר של דמם תוך-מוחי (שנעה בין 0.05-0.2 דימומים עבור 1000 שנות חולה) ובחלקם נצפו פחות דימומים. שלוש אנליזות שבדקו את השכיחות של דימומים מוחיים בחולים המקבלים אספירין כמניעה ראשונית מצאו^{15, 14, 13} שהסיכון היחסי הנגרם ע"י נטילת אספירין הנו 1.36 (רב"ס 0.88-2.1).

באנליזה של הידן¹⁰ הארעות יתר מוחלטת של דימום תוך מוחי בנטילת אספירין עומדת על אירוע 1 לכל 10,000 שנות משתמש. למסקנות דומות מגיעה גם הרברט¹⁶ שטוענת שדימום תוך מוחי איננו משתנה בשכיחותו במניעה שניונית וראשונית ועומד על 0.01%. ה⁹ וחבריו ביצעו מתה-אנליזה של 16 מחקרים שבהם השתמשו באספירין למניעה ראשונית (2 מחקרים) ומניעה שניונית (14 מחקרים). סה"כ 55,000 חולים, שטופלו במינון יומי ממוצע של 273 מ"ג ליום אספירין, למשך תקופה ממוצעת של 37 חודשים. הגיל הממוצע 59 שנים, 86% גברים. **שכיחות יתר של דמם תוך מוחי נצפתה בשעור של 0.012%, הסיכון היחסי היה 1.84 (רב"ס 1.24-2.74).** הקשר בין סיכון היתר לדימום תוך מוחי למינון האספירין שנוי במחלוקת.

דימום למערכת העיכול: העליה המוחלטת של כל סוגי הדימום המשמעותי הייתה 0.09% לשנה (עם סיכון יחסי של 1.69 ורב"ס 1.38-2.07). אספירין היה כרוך בשכיחות יתר של דימום ממערכת העיכול בכל חמשת המחקרים של מניעה ראשונית. אנליזה קודמת²⁰ מצאה שהעליה הממוצעת המוחלטת בשכיחות דמומים משמעותיים לא תוך מוחיים היתה 0.04% לשנה. הסיכון היחסי 1.73 (עם רב"ס 95% של 1.14 עד 2.63) בוילז⁷ הראה סיכון יחסי של 1.69. סאדלו¹³ טען ששכיחות יתר יחסית של דימום משמעותי חוץ-מוחי היתה 1.7 (רב"ס 1.4-2.1) המתורגם לשכיחות יתר מוחלטת של דימום משמעותי של 0.7 מקרים לאלף שנות טיפול. רודריק¹⁷ וחבריו ביצעו סקירה סיסטמטית של 21 מחקרים של מניעה שניונית עם נוגדי טסיות. הם העריכו שהסיכון היחסי לדימום מדרכי העיכול נע בין 1.5-2, והיה גבוה יותר (אך לא הגיע למובהקות סטטיסטית) עבור מינונים העולים על 300 מ"ג אספירין ליום.

לסיכום מתקבל הרושם שהסיכון היחסי לדימום ממערכת העיכול נע בין 1.5-2, והסיכון המוחלט עומד על 0.6 מקרים ל-1000 שנות טיפול עבור גברים בגיל העמידה המקבלים מינון אספירין שאינו עולה על 100 מ"ג ליום. שכיחות זו צפויה לעלות עם הגיל והמינון.

טבלה 2 : התולדות העיקריות של טיפול באספירין. [סיכון היחסי (בסוגריים רווח בר-סמך % 95)]

Variable	BMD ⁵	PHS ²	TPT ³	HOT ⁴	PPP ⁸	Average
CAD events	0.96 (0.73-1.24)	0.61 (0.50-0.74)	0.76 (0.57-1.03)	0.64 (0.49-0.85)	0.75 (0.60-0.87)	0.72 (0.60-0.87)
CAD death	0.94 (0.66-1.35)	0.64 (0.42-0.99)	1.06 (0.66-1.71)	1.00 (0.48-2.1)	0.86 (0.39-1.93)	0.87 (0.7-1.09)
Any stroke	1.17 (0.80-1.71)	1.22 (0.93-1.59)	0.69 (0.38-1.27)	0.99 (0.78-1.24)	0.68 (0.36-1.28)	1.02 (1.23-0.85)
All mortality	0.88 (0.72-1.09)	0.95 (0.79-1.15)	1.03 (0.79-1.09)	0.93 (0.79-1.09)	0.80 (0.57-1.13)	0.93 (1.02-0.84)
Intra cerebral bleed	1.08 (0.41-2.85)	1.92 (0.95-3.86)	1.51 (0.25-9.03)	0.93 (0.45-1.93)	0.67 (NA)	1.4 (0.9-2.0)
Excess GI -bleed/1000py	1.7	0.4	1.3	1.1	1.5	1/7 (1/4-2/1)

שיקולי יעילות ובטיחות

טבלה 3 מסכמת את התולדות העיקריות של טיפול באספירין עד 162 מ"ג ליממה ע"פ המידע הקיים ברשותנו. בו בזמן שהתועלת מהטיפול (מניעת התקפי לב בעיקר) תלויה מאד בסיכון הכלילי ההתחלתי, הרי שהנוקים מהטיפול אינם קשורים למידת הסיכון הכלילי. טיפול באספירין באלף חולים עם סיכון חמש-שנתי של 5% ימנע כ-14 התקפי לב (טווח שבין 6-20). מאידך טיפול באלף חולים עם סיכון חמש-שנתי של 1% יפחית רק 3 אירועים של אוטם שריר הלב (טווח 1-4). מאידך הנוק מהטיפול (שאיננו קשור בסיכון הכלילי) עומד על דימום תוך מוחי אחד וכ-3 דימומים למערכת העיכול ל-5 שנות טיפול של 1000 מטופלים.

אנליזה דומה נעשית גם על-ידי סנמוגנתן²⁰, חוקרים אלו מצאו שתוספת הסיכון של דמום, אוזנה על ידי התועלת בהפחתת תחלואה קרדיו-ואסקולרית כאשר הצפי לתחלואה קרדיו-ואסקולרית היה < 0.22% לשנה (כאשר מינון יומי של אספירין 165 מ"ג) בהסתמך על רווח בר סמך של 95% לאומדן זה הרי שבמקרה הפרטי קלושים הסיכויים שהנוק יהיה גדול מהתועלת אם מידת הסיכון לאירוע קרדיו-ואסקולרי < 0.8% לשנה, השווה לסיכון לאוטם שריר הלב < 0.6% לשנה.

בדרגת סיכון של 1.5% אירועים כליליים לשנה, מספר המטופלים לצורך הפחתת אירוע בודד בחמש שנים היה 44. המספר עולה ל-77 כאשר מפחיתים את שכיחות הדימומים המשמעותיים. כאשר הסיכון לאירוע כלילי הנו 1% מספר החולים הנדרשים לטיפול למניעת אירוע כלילי בודד ב-5 שנים עולה ל-67 ו-182 בהתאמה.

חוקרים אלו ממליצים על מניעה ראשונית עם אספירין כאשר הסיכון הלבבי לשנה < 1.5%. התועלת מזערית כאשר הסיכון השנתי > 1%, והטיפול הופך בלתי כדאי כאשר הסיכון הכלילי > 0.5% לשנה.

טבלה 3: תמצית ההשפעות של אספירין במניעה ראשונית (גברים בגיל עמידה, מינון 162 מ"ג ליום)

סיכון תועלת מוחלטים עבור 5000 שנות טיפול	סיכון יחסי (רב"ס 95%)	
סיכון נאמד ל-5 שנים		
1% 3% 5%		
*3 (1-4)	*8 (4-12)	*14 (6-20)
	0.72 (0.60-0.87)	אוטם שריר הלב
—	0.87 (0.70-1.09)	מוות לבבי
—	1.02 (0.85-1.23)	שבץ מוחי איסכמי
—	0.93 (0.84-1.02)	תמותה כללית
1 (0-2)	1.4 (0.9-2.0)	דימום מוחי
(2-4) 3	1.7 (1.4-2.1)	דימום למערכת העיכול

* הפחתת מספר מקרי אוטם שריר הלב באופן מוחלט (עם רב"ס 95%) עבור 5000 שנות טיפול מונע ראשוני באספירין בהתאם לרמת הסיכון ל-5 שנים.

מגבלות הסקירה:

- (א) בשנים האחרונות הולכים ומטשטשים הגבולות שבין "מניעה ראשונית" לבין "מניעה שניונית". זאת בזכות יכולתנו לזהות מוקדם יותר את נוכחות המחלה (גם בהיותה אסימפטומטית) באופן עקיף ע"י אמצעי הדמיה שונים. חסרים מחקרים אשר בדקו את התועלת בטיפול באספירין באנשים עם טרשת עורקים אסימפטומטית או תת-קלינית, בעיקר לנוכח התובנה שהקשר בין פרוגנוזה לנוכחות מחלה קלינית סימפטומטית הוא רופף למדי.
- (ב) זמינותם ויעילותם של הכלים הקליניים העומדים לרשותנו לטיפול בטרשת עורקים עולים כיום לאין ערוך על האמצעים שעמדו לרשות החוקרים בעבר. יתכן מאד שאותה תועלת מזערית שנצפתה מהשימוש באספירין בעבר תתגמד עוד יותר לנוכח השימוש הנרחב בתרופות כגון סטאטינים, מעכבי אנזים הופך אנגיוטנסין, חוסמי קולטן לאנגיוטנסין-2, גלוי וטיפול מוקדם בטרשת מסובכת או בלתי יציבה, וטיפול יעיל יותר במחלה כללית פעילה.
- (ג) חישוב הסיכון האישי לפתח אירוע עתידי ע"פ נוסחאות פרמינגהאם, טבלאות שפילד, או מסמכי הארגונים הקרדיולוגיים באמריקה, הינו מכשיר בעל ערך סטטיסטי, אך ערכו הקליני מוגבל במידה מסויימת. עיקר הבעיה הנה העדר המיתאם בין האוכלוסייה המקומית לבין האוכלוסיות המקוריות שנבדקו (מבחינת המרקם הגנטי, התנאים הסביבתיים, ואפילו רמת שירותי הרפואה). יש צורך להתאים את הנוסחאות לשכיחות וחשיבות גורמי הסיכון בכל אוכלוסייה בנפרד, לזהות גורמי סיכון גנטיים, ולהכניס לשימוש סמני סיכון מהותיים, (כגון סי-ראקטיב פרוטאין) על מנת להגדיל את הערך המנבא החיובי של לוחות אלו.
- (ד) למרבה הצער ננקטה במחקרים העמדה של מינון אחיד לכל מטופל, ללא ניסיון להתאים באופן אישי את הטיפול. ללא ספק יש מטופלים שהטסיות שלהן עמידות ל-75 מ"ג אספירין. אם מנגנון עיכוב הטסיות אחראי לתועלת הנצפית, אפשר והתאמה אישית תגדיל את התועלת.
- (ה) במחקרים הני"ל לא נבדקה בקפדנות ההיענות החולים לנטילת אספירין. בנוסף לכך לא נבדקו התולדות הפרמקוקינטיות והפרמקודינמיות של נטילת אספירין... מכיוון שזהו חלק בלתי מבוטל מכל מחקר איכותי אנו תקווה שבעתיד תבחן ההיענות וההשפעות הפארמקודינמיות של הטיפול באופן יותר אוביאקטיבי.
- (ו) למרות שמספר מחקרים תיעדו שיעילות ובריאות קלופידוגרל (75 מ"ג ליום) טובה לפחות כמו של אספירין במניעה שניונית, אין מידע מספק על התועלת משימוש בקלופידוגרל במניעה ראשונית. העלות של קלופידוגרל מהווה מגבלה משמעותית לשימוש נרחב בתרופה זאת במניעה ראשונית. מאידך, יש לשקול טיפול זה בחולים עם סיכון גבוה במיוחד שאינם סובלים אספירין.

1. ההמלצה לטיפול באספירין למניעה ראשונית הינה ברת תוקף ככל שדרגת הסיכון לאירוע קרדיו-וסקולרי יותר גבוה. התועלת צפויה להיות משמעותית כאשר הסיכון המוחלט לאירוע קרדיו-וסקולרי $< 0.8\%$ לשנה, או כאשר הסיכון לאוטם שריר הלב $< 0.6\%$ לשנה. המלצתנו היא שמטופלים שהסיכון הכלילי שלהם $< 1.5\%$ לשנה יטופלו באספירין כל עוד אין התוויות נגד לטיפול. מטופלים עם סיכון כלילי $> 0.5\%$ לשנה לא יטופלו באספירין. שטח הביניים (סיכון כלילי שנתי של 0.5-1.5%) יהיו נתונים לשיקול אינדיבידואלי.
2. חישוב מידת הסיכון הכלילי תוך שימוש בטבלאות סיכון של האיגודים האמריקאים⁸, בנוסחת פראמינגהאם¹⁸ או טבלת שפילד¹⁹, הנו שלב חיוני בטרם מתקבלת המלצה לטיפולם למניעה ראשונית של טרשת העורקים. הערכת הסיכון באופן חצי כמותי ע"י ספירת מספר גורמי הסיכון אינה מדויקת מספיק, ועלולה להטעות. הועדה מודעת למגבלות כושר הניבוי של הסיכון הכלילי ברמה הפרטנית, וקוראת לעדכון ושיפור לוחות הסיכון הקרדיו-ואסקולרי מחד, והתאמתם לנתוני קרדיולוגיה בת זמננו.
3. מינון אספירין המומלץ הנו 75-100 מ"ג ליום. יש לשאוף להשתמש באספירין עם ציפוי המגן על הקיבה. רק במקרים בהם הסיכון הלבבי גבוה במיוחד, או אם מוכחת תנגודת לאספירין, יש מקום לשקול מינון גבוה יותר.
4. יש צורך להדגיש את החשיבות של שיתוף המטופל בהחלטה לגבי הטיפול המניעתי באספירין. המטופל חייב לקבל מהרופא את הנתונים המירביים לגבי התועלת והסיכון הכרוכים בטיפול בהתאם לנתוניו האישיים, ע"מ שיוכל להחליט באופן מושכל האם ברצונו לקחת התרופה באופן קבוע.
5. הטיפול באספירין אינו יכול להוות תחליף לטיפול ואיזון אופטימלי של גורמי הסיכון לטרשת עורקים ככלל, ואיזון לחץ הדם בפרט. השימוש באספירין בא להשלים טיפולים אילו, באוכלוסיות שבהם נותר הסיכון לאירוע כלילי גבוה.

ספרות

- 1 Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I prevention of death myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81-106
- 2 The Steering Committee of the "Physician Health Study" research group, Final report on the aspirin component of the ongoing "Physician Health Study". *N Eng J Med* 1989;321: 129-35
- 3 Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial of low intensity oral anti-coagulation with warfarin and low dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351: 233-241.
- 4 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood pressure control and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
- 5 Peto R, Gray R, Collins R, Whealey K, Hennekens C, Jamrozik K et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J*. 1988;296:313-6
- 6 Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;357:89-95
- 7 Boissel J, Individualizing aspirin therapy for prevention of cardiovascular events. *JAMA* 1998; 280: 1949-50
- 8 Grundy SM, Pasternak R, Greenland p, smith S, Fuster V. AHA/ACC Scientific Statement: Assessment of Cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equation *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34:1348-1359 or www.acc.org or www.americanheart.org.
- 9 He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke : a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 1998; 280: 1930-5.
- 10 Hayden M, Pignone M, Philips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 161-172
- 11 Meade TW, Brennan PJ, on behalf of MRC General Practice Research Framework. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomised controlled trial. *Br Med J*. 2000; 321: 13-17.
- 12 EDTRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus treatment diabetic retinopathy study report. *JAMA* 1992; 268: 1292-300.

- ¹³ Sudlow C. Antithrombotic treatment. In: Clinical Evidence. American College of Physicians- American Society of Internal Medicine. 5th ed. London: BMJ Publishing Group; 2001.
- ¹⁴ Hart RG, Halperin JL, McBride R, Benavente O, Man-Son Hing M, Aspirin for primary prevention of stroke and other major vascular events: meta-analysis and hypothesis. *Arch Neurol*. 2000; 57: 326-32.
- ¹⁵ Eidelman RS, Herbert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An update on aspirin in the prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 2006-2010
- ¹⁶ Herbert PR, Hennekens CH. An overview of 4 randomized trials of aspirin in the primary prevention of vascular disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3123-3127.
- ¹⁷ Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin : an overview of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 1993;35:219-26.
- ¹⁸ Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF et al. Cardiovascular risk profiles. *Am Heart J*. 1991;121: 293-298.
- ¹⁹ Wallis EJ, Ramsay LE, Haq IU et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention :population validation of a new Sheffield table. *Br Med J* 2000; 320: 671-676.
- ²⁰ Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsey LE. Aspirin for primary prevention of coronary artery disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials. *Heart* 2001; 85: 265-271.
- ²¹ Lauer MS. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Eng J Med*. 2002;346:1468-1474

מסמך עמדה

משך הטיפול המומלץ בקלופידוגרל בחולים עם תיסמונות כליליות חדות עם וללא השתלת תומכון

מסמך עמדה של:
האיגוד הקרדיולוגי בישראל



2004



ההסתדרות הרפואית בישראל
האגף למדיניות רפואית

65	רקע
65	1. קלופידוגרל בתיסמונות כליליות חדות ובחולים שעברו השתלת תומכון
66	2. טיפול בקלופידוגרל לאחר התערבות כלילית, עם או בלי השתלת תומכון
66	3. מסקנות והמלצות
67	ספרות

חברי הוועדה לכתיבת נייר עמדה מטעם החוג לטיפול נמרץ לב
והחוג לקרדיולוגיה התערבותית

יושבי ראש { ד"ר דורון זגר
ד"ר ויקטור גויטע
פרופ' חנוך הוד
פרופ' דוד הלון
פרופ' חיים המרמן
פרופ' חיים לוטן
ד"ר עידו קלוסקי

משך הטיפול המומלץ בקלופידוגרל בחולים עם תיסמונות כליליות חדות עם וללא השתלת תומכון

רקע

קלופידוגרל (clopidogrel) הוא תכשיר המעכב באופן בלתי הפיך את איגור טסיות הדם, ע"י עיכוב קשירת ADP לקולטן שלו על פני טסיות הדם. כמו תכשירים אחרים המעכבים את איגור הטסיות מביאה תרופה זו להפחתת הסיכון לארועים בלתי רצויים בחולים עם מחלות לב וכלי דם.

בשנים האחרונות הצטבר מידע חשוב באשר לדרך השימוש בתרופה, מידע אשר מצא את ביטוי בהמלצות של האיגודים הקרדיולוגיים בארה"ב ובאירופה. בישראל נוצר פער בין המלצות אלה לבין השימוש בתרופה ובעיקר בין ההמלצות המקצועיות לבין הרכב סל הבריאות.

מטרת ניר עמדה זה היא לקבוע את עמדת האיגוד הקרדיולוגי בישראל אודות השימוש הנכון בקלופידוגרל. מודגש כי מדובר בשימוש בקלופידוגרל בחולים המקבלים גם טיפול באספירין.

בכל הנוגע לשימוש בתרופה בישראל יש להבדיל בין **רישום** ע"י משרד הבריאות (אינדיקציה מאושרת), **סטטוס** בסל הבריאות, ו**שימוש** מעשי בשטח.

רישום ע"י משרד הבריאות פירושו שהתרופה אושרה מקצועית לשימוש בהתווייה הרשומה. **הכללה** בסל הבריאות פירושה שהמבטחים (קופות החולים) חייבים לספק את התרופה למבוטחים בהתאם לאינדיקציה הרשומה. להלן המצב העדכני לגבי קלופידוגרל:

א. רישום

קלופידוגרל רשום כיום בישראל לשימוש בשתי התווייות:

1. להפחתת אירועים ווסקולריים חוזרים בחולים לאחר אירועים ווסקולריים מוחיים, לבביים או בחולים עם מחלת כלי דם פריפרית.

2. בחולים עם תסמונות כליליות חדות עם או בלי התערבות מילעורית.

יש לשים לב לכך שהתרופה איננה רשומה בארץ ואף לא במדינות רבות אחרות לשימוש בהתערבות כלילית מילעורית (percutaneous coronary intervention, PCI) אלקטיבית.

ב. סל הבריאות

התרופה מאושרת כיום בסל הבריאות רק עבור חולים הזקוקים למניעת אירועים איסכמיים (מצב לאחר אוטם, אירוע מוחי או מחלה ווסקולרית פריפרית) אך אינם יכולים לקבל אספירין עקב רגישות יתר או כל הורייט נגד אחרת, או שפתחו תופעות לוואי לטיפול באספירין.

ג. שימוש מעשי

הטיפול בקלופידוגרל מקובל על הקופות למרות שאיננו כלול בסל ומכוסה על ידן למשך חודש עד שלושה (בתלות בקופה) בחולים שעברו השתלת תומכון (סטנט) כלילי, ובחולים העומדים לפני פעולה כלילית מילעורית (PCI). לגבי האחרונים דרוש כיום אישור חריג פרטני (ג29) בכל מקרה.

1. קלופידוגרל בתיסמונות כליליות חדות ובחולים שעברו השתלת תומכון.

זה מכבר מקובל לטפל בחולים שעברו השתלת תומכון כלילי בשתי תרופות נוגדות טסיות במהלך החודש הראשון לאחר הפעולה. בשנים האחרונות הפך הקלופידוגרל לתכשיר המקובל ביותר לצורך זה. בשנתיים האחרונות הצטבר עם זאת מידע

המצביע על כך שטיפול בקלופידוגרל למשך חודש בלבד לאחר השתלת תומכון כלילי אינו מספיק. זאת ועוד, מתברר כי יש מקום לטיפול ממושך בקלופידוגרל גם בחולים שלקו בתסמונת כלילית חדה (Acute coronary syndrome) עם או בלי השתלת תומכון כלילי.

1. טיפול בקלופידוגרל לאחר תסמונת כלילית חדה.

א. מחקר ה-CURE בדק למעלה מ-12,000 חולים עם תסמונת כלילית חריפה שאינה מלווה הרמת ST שטופלו כולם באספירין. החולים חולקו באקראי לקבל קלופידוגרל או פלצבו למשך זמן ממוצע של 9 חודשים. המחקר הראה ירידה מוחלטת של 2.1% וירידה יחסית של 20% בסיכון המשולב למוות לבבי, אוטם שריר הלב ושבץ מוחי בקרב החולים שקבלו קלופידוגרל (1). ירידה זו בסיכון הקרדיו-וסקולרי היתה מובהקת מבחינה סטטיסטית ובאה במחיר של עליה מוחלטת בשיעור של 1% בסיכון לדימומים קשים. התועלת שבטיפול נצפתה בין אם החולים עברו התערבות כלילית ובין אם לאו.

ב. בעקבות מחקר זה יצאו ההנחיות הקליניות האמריקאיות לטיפול בתעוקת חזה בלתי יציבה ואוטם ללא הרמת ST בהמלצה ב Class I (המלצה חד משמעית) על פיה כל חולה עם תסמונת זו צריך לקבל קלופידוגרל למשך 9 חודשים (וזאת ללא קשר להשתלת תומכון) (2).

ההנחיות הקליניות האירופאיות שפורסמו אף הם לאחרונה (3) ממליצים על מתן קלופידוגרל לכל חולה עם תסמונת כלילית בלתי יציבה למשך 9-12 חודשים לפחות.

2. טיפול בקלופידוגרל לאחר התערבות כלילית, עם או בלי השתלת תומכון.

א. מחקר ה-PCI-CURE (4) היה תת מחקר של ה-CURE שבחן את השפעת מתן קלופידוגרל לפני התערבות כלילית ולאחריה על מוות קרדיו-וסקולרי או אוטם שריר הלב. יש לציין שלמעלה מ-80% מהחולים קבלו תומכונים ובעקבות זאת קבלו קלופידוגרל או טיקלופידין באופן גלוי למשך 30 יום, כך שהמחקר הישווה בעיקר טיפול בקלופידוגרל לפני ההתערבות ולמשך 9-12 חודשים לאחריה, לטיפול סטנדרטי למשך חודש לאחר ההתערבות.

המחקר הראה תועלת משמעותית במתן קלופידוגרל למטופלים העוברים PCI בנוכחות תסמונת כלילית בלתי יציבה (ירידה מוחלטת של 3.8% וירידה יחסית של 31% במוות לבבי או אוטם). באנליזת משנה התברר כי נהנו במיוחד מקלופידוגרל חולים שלא הושג אצלם תומכון.

ב. לאחר פירסום הנחיות הקליניות האמריקאיות שהוזכרו לעיל יצא לאור מחקר ה-CREDO (5), בו נכללו 2116 חולים אלקטיביים אשר עמדו לעבור התערבות כלילית מילעורית. החולים חולקו באקראי לקבל קלופידוגרל למשך חודש או למשך שנה. 77% מהחולים עברו השתלת תומכון. החוקרים מצאו כי הטיפול הממושך יותר הביא לירידה מובהקת (ירידה מוחלטת של 1.7% וירידה יחסית של 27%) בשיעור החולים שסבלו ממוות, אוטם, או stroke. מסקנתם היתה על כן כי בחולים העוברים PCI אלקטיבי יש יתרון ברור למתן קלופידוגרל למשך שנה על פני מתן לחודש בלבד.

שני המחקרים שלעיל הדגימו גם את התועלת שבמתן קלופידוגרל עוד לפני ההתערבות הכלילית.

ג. בחדשים האחרונים ראו אור 2 עבודות המשוות חולים שטופלו למשך חודש בקלופידוגרל לעומת טיקלופידין (הטיפול הקודם, שהוחלף כזכור ע"י קלופידוגרל), לאחר השתלת תומכון. שתי העבודות מגיעות למסקנה המדאיגה כי למרות ששתי התרופות שוות ביעילותן למניעת טרומבוזיס תת – חריפה של התומכון במהלך החודש בו הן ניתנות בפועל, הרי שחולים שטופלו בקלופידוגרל למשך חודש לוקים בשיעור גבוה יותר של חסימת הסטנט בחדשים שלאחר מכן ואף סובלים מתמותה גבוהה יותר (5-6).

3. מסקנות והמלצות.

להלן המלצותינו לשימוש בקלופידוגרל (כולן נוגעות לחולים המקבלים גם טיפול באספירין) :

1. בחולים לאחר תיסמונת כלילית חריפה ללא הרמת מקטע ST אשר אינם מצויים בסיכון גבוה לדימום, יש יתרון למתן קלופידוגרל למשך 9-12 חודשים לאחר הארוע.

2. בחולים לאחר התערבות כלילית, עם או בלי השתלת תומכון, יש מקום לטיפול בקלופידוגרל. משך הטיפול האופטימלי אינו ידוע אך נראה כעת שיש להתחיל את הטיפול יומיים – שלושה לפני ההתערבות ולהמשיכו לערך זמן של 9-12

- חודשים לאחר הפעולה, אם החולה אינו מצוי בסיכון גבוה לדימום. משך הטיפול המקובל כעת לאחר השתלת תומכון (30 יום) אינו מספק.
3. בחולים עם הצרות חוזרת בתומך שעברו הרחבה חוזרת ולאחריה טיפול בקרינה יש לטפל בקלופידוגרל למשך שנה (7).
 4. באשר לחולים שעברו פקקת תת חריפה בתוך תומכון אין ברשותנו נתונים מבוקרים אך נראה כעת שבחולים אלה יש לטפל בקלופידוגרל משך 6 חדשים לפחות.
 5. באשר לחולים שעברו השתלה של תומכון משחרר תרופה (drug eluting stent) אין ברשותנו נתונים מבוקרים באשר למשך הטיפול הרצוי בקלופידוגרל. בשלב זה אנו מציעים לטפל בחולים אלה בקלופידוגרל משך 3 חדשים לפחות.
 6. בחולים המועמדים לניתוח מעקפים עדיף להימנע מטיפול בקלופידוגרל למשך 5 ימים לפחות, אם מצבו של החולה מאפשר המתנה כזו.
 7. קיימת הוראה חד משמעית למתן קלופידוגרל בחודש הראשון לאחר השתלת תומכון, שאז הסיכון לפקקת תת חריפה של התומכון הוא הגבוה ביותר. מאחר וישנם דיווחים בספרות על עליה בשעור פקקת תת חריפה בעקבות הפסקת קלופידוגרל לאחר חודש, אנו ממליצים על טיפול ממושך יותר, כמפורט לעיל.

ספרות

1. The 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;345:494-502
2. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable ST-segment elevation myocardial infarction: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>.
3. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology: Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart J* 2002;23:1809
4. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long term therapy in patients undergoing PCI- PCI-CURE Study. *Lancet* 2001;358:527-33
5. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ET, Delago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20
6. Mueller C, Roskamm H, Neumann FJ, Hunziker P, Marsch S, Perruchoud A, Buettner HJ. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary artery stents. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:969-73
7. Wenaweser P, Rotter M, Windecker S, et. Al. The phenomenon of late stent thrombosis: differential effect of ticlopidine and clopidogrel. Abstract. Presented at the Scientific Sessions of the American Heart Association, Chicago, November 2002.
8. Waksman R, Ajani AE, Pinnow E, Cheneau E, Leborgne L, Dieble R, Bui AB, Satler LF, Pichard AD, Kent KK, Lindsay J. Twelve versus six months of clopidogrel to reduce major cardiac events in patients undergoing gamma-radiation therapy for in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent restenosis Trial (WRIST) 12 versus WRIST PLUS. *Circulation*. 2002;106:776-8.

מסמך עמדה

הטיפול הראשוני בחולה עם אוטם חריף בשריר הלב (אחש"ל)

עם הרמת מקטע ST

ST elevation myocardial infarction

מסמך עמדה של:
האיגוד הקרדיולוגי בישראל



2004



ההסתדרות הרפואית בישראל
המועצה המדעית • האגף למדיניות רפואית

71	מבוא
71	טיפול ראשוני בחולי אחש"ל עם הרמת מקטע ST
71	טיפול תרומבוליטי
72	אנגיופלסטיה כלילית דחופה
72	אנגיופלסטיה ראשונית באחש"ל
73	תנאים נדרשים לביצוע אנגיופלסטיה כלילית ראשונית
73	המצב במדינת ישראל
74	סיכום
74	ספרות

מחברי המסמך:

פרופ' דן צבעוני, יו"ר
ד"ר ויקטור גואטה, יו"ר החוג לקרדיולוגיה התערבותית
פרופ' חנוך הוד, יו"ר החוג לטיפול נמרץ לב
פרופ' דוד חסדאי
פרופ' אריה רוט

מטרת מסמך זה הינה לסכם בקצרה את הגישות הטיפוליות בשלב הראשוני של בחולי אוטם חריף בשריר הלב (אחשל) המלווה בהרמת מקטע ST. הגישות הטיפוליות המתוארות אינן באות להחליף את שיקול הדעת של הרופא המטפל, שעליו להחליט על סוג הטיפול בהתחשב במשתנים המאפיינים כל חולה וכל מוסד רפואי.

בחדש ינואר שנת 2003 פירסם האיגוד האירופאי לקרדיולוגיה (European Society of Cardiology), ארגון אליו משתייך האיגוד הקרדיולוגי הישראלי, מסמך רחב היקף המתאר את הטיפול בשלבים השונים של אחשל המלווה בהרמת מקטע ST¹. האיגוד הקרדיולוגי בישראל אימץ מסמך זה, ולכן אין מקום לכתיבת מסמך נוסף מטעמו.

אבחנה מהירה וטיפול יעיל הינם בעלי השפעה מכרעת על שיעור ההישרדות והתחלואה בחולים עם אוטם חריף בשריר הלב (אחש"ל). טיפול בחולי אחש"ל עם הרמת מקטע ST עבר במשך השנים שינויים רבים אשר תרמו לירידה ניכרת בתמותה. בעוד שבשנות החמישים והשישים תמותת חולי אחשל הייתה כ-25%, הרי לאחר הכנסת היחידות לטיפול נמרץ לב, שכלל מעקב א.ק.ג. רציף וניטור המודינמי, ירדה התמותה לכ-15%. עם הכנסת השימוש בתכשירים תרומבוליטיים להמסת הקריש, ובעיקר עם התרחבות השימוש בטיפול הפולשני בחולים עם אחשל, ירדה התמותה לסביבות 5%-8%.

מטרת הטיפול בחולה עם אחשל היא להקטין את היקף הנוק לשריר הלב ולהקל על הסימפטומים של החולה.

הטיפול בחולה עם אחשל עם הרמת מקטע ST ניתן לחלוקה לשלושה שלבים:

1. טיפול מיידי –

שמטרתו אבחון מהיר של האוטם, ההערכת דרגת הסיכון, הקלת על הכאב, ניטור א.ק.ג. של החולה במטרה לזהות ולטפל בהפרעות קצב מסכנות חיים, ולהעביר את החולה במהירות לבית חולים.

2. טיפול ראשוני –

שמטרתו חידוש זרימת הדם הכלילית מוקדם ככל האפשר, על מנת להקטין את גודל האוטם, וכן לטפל בסיבוכים המודינמיים כגון ירידת לחץ דם, סימני אי ספיקה או הפרעות קצב מסכנות חיים.

3. טיפול במסגרת האשפוז –

שמטרתו לייצב את מצב החולה. טרום שחרור יש להעריך את דרגת הסיכון של החולה ולהנחותו באשר לדרכי השיקום וכן מניעת אירועים קרדיאליים חוזרים.

טיפול ראשוני בחולי אחש"ל עם הרמת מקטע ST

במסגרת מסמך זה ישנה התייחסות לשני הטיפולים העיקריים בשלב הראשוני של האוטם, דהיינו השימוש בתרופות תרומבוליטיות והשימוש באנגיופלסטיה כלילית ראשונית.

מאחר והטיפול באנגיופלסטיה ראשונית נכנס לשימוש ביתר שאת במדינת ישראל בשלוש השנים האחרונות, ברצוננו לסכם את הנאמר במסמך האירופאי ולהמליץ על האופן בו ניתן ליישם אותו במדינת ישראל. מסמך זה יבהיר את ההוראות לכל אחד משני הטיפולים.

ההמלצות הכלולות במסמך מתאימות לחלק גדול אך לא לכל החולים ולא לכל המוסדות הרפואיים. על כן, החלטה באשר לסוג הטיפול נתונה לשיקול דעתו של הרופא המטפל ובהתאם לאפשרויות הקיימות במוסד הרפואי.

כל חולה עם אחשל המגיע לבית החולים תוך פחות מ-12 שעות מתחילת האירוע ואין הוראת נגד, צריך לקבל טיפול לחידוש הזרימה הכלילית. חשוב להדגיש שהתועלת בטיפולים אלה פחותה במידה משמעותית אם חלפו מעל 6 שעות מתחילת הכאבים. שני הטיפולים המקובלים לחידוש הזרימה הכלילית הם **טיפול תרומבוליטי**, שנועד להמיס את הקריש הגורם לאחש"ל המלווה בהרמת ST (שנכנס לשימוש בתחילת שנות ה-80) ופתיחה מכנית על ידי **אנגיופלסטיה כלילית דחופה**, (שיטה שנכנסה לשימוש בשנות ה-90), שהשימוש בה בשנים האחרונות התרחב במידה ניכרת.

טיפול תרומבוליטי

בעבודותיהם של Henrick משנת 1912 ושל De Wood משנת 1980 הוכח שחסימת עורק על ידי קריש דם היא הגורם לאוטם חד בשריר הלב. השימוש בתכשירים תרומבוליטיים-פיברינוליטיים בתחילת שנות ה-80, בחולי אחשל עם עלית מקטע ST גרמה למהפכה בגישה הטיפולית בחולים אלו. טיפולים אלה הביאו לירידה בתמותה של חולי אחש"ל מ-15% בשנות ה-80 לכ-8% "בעידן הרפרפוזה".

ככל שהטיפול התרומבוליטי ניתן מוקדם יותר, יעילותו גבוהה יותר. טיפול תרומבוליטי הניתן תוך 6 שעות מביא להצלת 30 חולים מתוך 1000 מקבלי טיפול. טיפול הניתן תוך 7-12 שעות מציל 20 מתוך 1000 חולים.

אם משלבים מתן של אספירין + טיפול תרומבוליטי תוך פחות מ-6 שעות, ניתן להציל 50 מסך 1000 מטופלים. ככל שהטיפול התרומבוליטי ניתן מוקדם יותר ובאוטם גדול יותר, כך התועלת בטיפול גדול יותר. עבור כל שעה איחור בתחילת טיפול מרגע הופעת הכאבים בחזה, יש הגדלת תמותה של 1.6 מקרים ל-1000 מטופלים.

בחולים מעל גיל 75 אין הוכחה שטיפול תרומבוליטי משפר שיעור ההישרדות.

הוראות לטיפול:

מתן טיפול תרומבוליטי מומלץ לכל חולי אחשל עם עליות מקטע ST או חסם חדש מלא בצרור ההובלה השמאלי, הפונים לטיפול תוך 6 שעות מתחילת הסימפטומים. במקרים מיוחדים ובפרט באלה שהאוטם נרחב, ניתן לתת טיפול זה עד 12 שעות מתחילת הסימפטומים.

סיכוני הטיפול:

טיפול תרומבוליטי מגדיל אירועי דמם מוחי בשיעור של 0.6-1%, והוא אחראי ל-1.9 מקרי תמותה ל-1000 מטופלים. בנוסף לכך ישנם סיבוכי דמם קלים יותר ב-4% עד 13% מהמטופלים. חולים אצלם קיימת **התוויית נגד לטיפול**. אלה חולים שעברו דמם מוחי בעבר, אירוע מוחי איסכמי ב-6 חודשים האחרונים, ניתוח גדול או טראומה ב-6 שבועות אחרונים, דמם ממערכת העיכול בחודש האחרון.

הוראת נגד יחסית לטיפול תרומבוליטי קיימת בחולים עם יתר לחץ דם לא מאוזן (סיסטולי < 180 מ"מ"כ ו/או דיאסטולי < 110 מ"מ"כ).

התכשירים המצויים במדינת ישראל הם: סטרפטוקינוז, אורוקינוז ו-tPA.

אנגיופלסטיה כלילית דחופה

אנגיופלסטיה כלילית (percutaneous coronary intervention-PCI) בשלב החריף

של אוטם שריר הלב תיתכן בשלושה מצבים:

1. אנגיופלסטיה ראשונית – Primary PCI
2. אנגיופלסטיה מתוגברת – Facilitated PCI
3. אנגיופלסטיה הצלתית – Rescue PCI

אנגיופלסטיה ראשונית באחש"ל

בעשור האחרון התפרסמו עבודות רבות אשר בדקו את יעילות ובטיחות האנגיופלסטיה כלילית כטיפול ראשוני בחולי אחש"ל. במחקרים שונים נמצא כי שיעור ההצלחה בפתיחת העורק החסום הוא כ-80-90%, וכי ניתן להשיג זרימת דם תקינה (TIMI III) בכ-80-90% מהחולים. בסקירה של 23 עבודות מחקר מבוקרות שהשוו אנגיופלסטיה ראשונית לטיפול תרומבוליטי שהתפרסם ב-Lancet בינואר 2003² נמצא כי התמותה לטווח קצר הייתה נמוכה יותר במטופלים באנגיופלסטיה לעומת הטיפול התרומבוליטי (7% לעומת 9%, $p = 0.0002$). שיעור האוטמים החוזרים שאינם גורמים למוות היה נמוך יותר (3% לעומת 7%, $p = 0.0001$) וכן איסכמיה חוזרת (5.3% לעומת 22%, $p < 0.0001$). כמו-כן נמצא כי שיעור התמותה במעקב של חמש שנים היה נמוך יותר בחולים שעברו הרחבת העורקים על ידי אנגיופלסטיה לעומת טיפול תרומבוליטי עם סטרפטוקינוז (13% לעומת 24%) עם יחס סיכון של 0.54. הייתה גם הקטנה של שיעור האוטמים החוזרים שלא לוו בתמותה (6% לעומת 22% יחס סיכון 0.27) ופחות חולים אושפזו עקב אי ספיקת לב או שינויים איסכמיים. נמצא גם כי טיפול זה כרוך באשפוז קצר יותר בהשוואה לטיפול תרומבוליטי. החדרת תומך במרבית החולים עם אחשל הקטינה במידה משמעותית את שיעור חסימת העורק ואת הצורך בהתערבות חוזרת. בעקבות ממצאים אלה ממליץ הארגון האירופאי לקרדיולוגיה, בנייר העמדה שכתב בנושא זה, שהטיפול המומלץ בחולי אחשל המלווה בהרמת מקטע ST הוא צינתור ראשוני בפרט אם ניתן לבצעו תוך 90 דקות מהמפגש הראשון עם צוות רפואי. התועלת המרבית בגישה זו היא בעיקר בחולים עם אוטם נרחב.

אנגיופלסטיה בחולים עם אחשל והרמת מקטע ST

- טיפול מועדף בחולי אוטם חריף בשריר הלב.
- טיפול הבחירה בחולים עם הלם קרדיוגני.
- טיפול הבחירה בחולים עם הוראת נגד לטיפול תרומבוליטי.

למרות ההעדפה שיש לאנגיופלסטיה כלילית דחופה בחולי אחשל לעומת טיפול תרומבוליטי קיימות עבודות שלא הצביעו על יתרון טיפול זה, למשל מחקר CAPTIM שהתפרסם ב-Lancet בשנת 2002³ לא מצא יתרון לגישה הפולשנית.

תנאים נדרשים לביצוע אנגיופלסטיה כלילית ראשונית

לצורך ביצוע אנגיופלסטיה כלילית ראשונית באוטם שריר הלב יש צורך בצוות מיומן שיכלול לא רק רופאים בעלי נסיון, אלא גם אחיות, וטכנאים, ואפשרות להפעיל חדר צינתור בכל שעות היממה.

אנגיופלסטיה מתוגברת:

אנגיופלסטיה משולב במתן תכשירים תרומבוליטיים מוקדמת. המטרה של מתן תכשירים להמסת הקריש מיד עם המפגש הראשון עם החולה עם אחשל היא לגרום לפתיחה חלקית מוקדמת של העורק עוד טרם הגעתו של החולה לחדר הצינתור. צפוי שהרפרפוזיה חלקית תקטין את גודל האוטם ותקל על ביצוע האנגיופלסטיה. למרות שעבודות שונות הראו שטיפול במעכבי הרצפטור IIb/IIIa גורמים לכך שאצל אחוז גבוה יותר של החולים קיימת זרימה TIMI II-III באנגיוגרפיה הראשונית, הרי לפי מרבית העבודות טיפול זה לא תרם באופן משמעותי להקטנת גודל האוטם ולהישרדות בהשוואה לאנגיופלסטיה ראשונית. יתכן ובחולים בהם צפוי עיכוב של $< 90\%$ בהכנסת חולה לחדר צינתור, יש מקום לתת טיפול זה.

אנגיופלסטיה הצלתית:

אנגיופלסטיה כלילית בחולים בהם נכשל טיפול תרומבוליטי (תוך 90 דקות ממתן הטיפול). חשוב לציין שלמרות ששיעור ההצלחה בפתיחה העורק בחולים אלה הוא גבוה הרי מידת ההצלחה של שריר הלב היא מוגבלת היות ופתיחת העורק מבוצעת כאשר מרבית הנוק לשריר הלב התרחש. בהגדרה זו נכללים גם חולים בהם הופיעה חסימה חוזרת של העורק שנפתח תחילה על ידי טיפול תרומבוליטי. חשוב לזכור שהתערבות בעורקים הכליליים בחולים אשר קיבלו טיפול תרומבוליטי כרוכה באחוז גבוה יותר של דימומים. על כן מומלץ בשלב זה לבצע אנגיופלסטיה הצלתית רק לחולים עם אוטם נרחב.

המצב במדינת ישראל

במרבית בתי החולים במדינת ישראל קיימים חדרי צינתורים, המופעלים על ידי צוות מיומן. יתר על כן, למעט מקרים חריגים, בעיקר בחלקה הדרומי של מדינת ישראל, מרבית תושבי המדינה גרים בקרבת מקום למרכז רפואי (> 1 שעה ברכב). השימוש בתומכים (stents) ותרופות נוגדות טסיות כגון מעכבי הגליקופרוטאין IIb/IIIa הביא לאחוזי הצלחה גבוהים ביותר בחידוש הזרימה המתקרבים ל-90%.

ביצוע אנגיופלסטיה יקר באופן משמעותי מאשר מתן סטרפטוקינז (צורך בצוות מיומן שיהיה זמין כל שעות היממה), דבר זה גורם לכך שהן בעולם המערבי והן בארץ מרבית החולים מטופלים על ידי תכשירים תרומבוליטיים. אך אם לוקחים בחשבון את השיעור הנמוך יותר של אוטמים חוזרים והצורך בהתערבויות בהמשך, יתכן והגישה הפולשנית תימצא זולה יותר מהגישה השמרנית.

מגבלות הטיפול:

למרות אחוזי הצלחה הגבוהים בפתיחת העורקים באנגיופלסטיה המתקרב ל-90%, לא כל החולים נהנים מטיפול זה. בחלק מן החולים עם פתיחת העורק נשלחים תסחיפים לחלקו המרוחק של העורק הגורמים לתופעת ה-no reflow, כלומר, למרות שהעורק פתוח אין פרפוזיה של שריר הלב עקב סגירת כלי הדם הקטנים. תופעה זו קיימת בכ-10% מהחולים, והיא מלווה באוטמים גדולים ובנוק נרחב לשריר הלב. תופעה זו תיתכן גם בחולים המגיעים לבית החולים תוך זמן קצר מהאוטם. טיפול התערבותי כרוך באחוז יותר גבוה של שטפי דם באיזור דקירת העורק עקב השימוש הנרחב של מעכבי הגליקופרוטאין IIb/IIIa בחולים עם אוטם חריף.

מיקום האשפוז:

כל חולה החשוד לאחשל חייב להיבדק במהירות מירבית. מקום הטיפול המועדף לחולה עם אחשל הוא היחידה לטיפול נמרץ לב, או מקום אחר בו קיים צוות מיומן השולט בכל הטכניקות החדשות כולל טיפול תרומבוליטי וצינתור דחוף במידת הצורך. לאחר הטיפול הראשוני, על החולים לשהות 1-2 ימים ביחידה לטיפול נמרץ לב, ולאחר מכן עליהם להיות מועברים להמשך טיפול קרדיולוגי למספר ימים בהתאם למצבם. משך האשפוז של חולה שעבר אנגיופלסטיה ראשונית ללא סימנים של אי ספיקת לב הוא 4-5 ימים. טרם שחרור מבית החולים יש לבצע הערכת דרגת הסיכון של החולה ולקבוע את הטיפול לטווח ארוך במטרה להקטין את הסיכון לאירועים קרדיאלים חוזרים.

סיכום

קיימים כיום שני טיפולים באוטם חריף בשריר הלב: טיפול תרומבוליטי ואנגיופלסטיה כלילית. הטיפול המועדף הוא אנגיופלסטיה כלילית דחופה. שיטה זו עדיפה בעיקר בחולים עם אוטם נרחב. הטיפול התרומבוליטי, שהוא הטיפול השכיח במדינת ישראל ובמרבית מדינות העולם, גם הוא טיפול יעיל ומקובל. ככל שמועד הטיפול מאוחר יותר יעילותו פוחתת, אך היתרון היחסי של טיפול אנגיופלסטי על גבי טיפול תרומבוליטי נשמר.

ביצוע אנגיופלסטיה דחופה תיתכן בשלב החריף של אוטם אך ורק אם תנתן אפשרות לצוותים לפעול 24 שעות ביממה, על כל מה שמשתמע מכך. עד לקיום מצב זה לא ניתן להפעיל את השירות בכל בתי החולים וכל שעות היממה.

חשוב לזכור שההחלטה הקובעת לסוג הטיפול היא בידי הרופא המטפל ליד מיטת החולה, אשר צריך לשקול את היתרונות והחסרונות, הסיכויים והסיכונים, והתנאים הנלווים ולהחליט מהו הטיפול שיש לתת לחולה המסוים.

ספרות

References

1. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KAA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugy FWA, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2003;24:28-66.
2. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet 2003; 361:13-20.
3. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PV, Cattan S, Boullenger E, Machecourt J, Lacroute JM, Cassagnes J, Dissait F, Touboul P, for the CAPTIM study group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomized study. Lancet 2002;360:825-829.

המלצות לטיפול מגשר (Bridging Therapy) בהפרין בעל משקל מולקולרי נמוך (LMWH) בחולים עם מסתמים תותבים בהם יש צורך להפסיק נוגדי קרישה לפני פרוצדורה פולשנית או ניתוחית

מסמך עמדה של:
האיגוד הקרדיולוגי בישראל



2004



ההסתדרות הרפואית בישראל
המועצה המדעית • האגף למדיניות רפואית

77	1. רקע
78	2. מטרת מסמך העמדה
78	3. השיטה
78	4. תוצאות
79	5. משמעויות מהתוצאות
79	6. היערכות הקהילה הרפואית לאחר מכתב האזהרה של Aventis
80	7. תכשירי LMWH שאינם Enoxparin
80	8. סיכום ומסקנות
80	ספרות

מחברי המסמך:

חברי הוועדה:
ד"ר ירון שפירא
ד"ר מיכה פיינברג
פרופ' אליק שגיא

א. הצורך בטיפול המגשר (Bridging therapy) בחולים המטופלים בנוגדי קרישה פומיים

חולים עם מסתמי לב מיכאניים נמצאים בסיכון שנתי של כ-8.6% לפתח אירועים תרומבואמבוליים אם אינם מטופלים בנוגדי קרישה (1). סיכון זה מופחת לכ-1.8% תוך טיפול בנוגדי קרישה. השיעור השנתי של אירועים תרומבואמבוליים משמעותיים בחולים אלה הינו 4% ללא נוגדי קרישה, והוא מופחת ל-1% עם נוגדי קרישה. השיעור השנתי של אירועי היתקעות מסתם הינו 1.8% ו-0.2% בלי ועם נוגדי קרישה, בהתאמה (1). לפיכך, קיימת הנחייה ברורה לשימוש לכל החיים בנוגדי קרישה בחולים עם מסתמי לב תותבים מיכאניים.

ישנם מצבים המצריכים הפסקה זמנית של טיפול פומי בנוגדי קרישה. מצבים אלה כוללים בעיקר ניתוחים או פעולות חודרניות הנושאות עמן סכנת דמם בינונית או ניכרת, והריון – במיוחד בשבועות ה-6-12, מחמת סיכון להטלת מומים בעובר, שכן קומדין חוצה את השליה. קיימים גם מצבים נדירים מאד בהם לא ניתן לטפל בחולה בנוגדי קרישה פומיים מחמת תופעות לוואי קשות או כישלונות חוזרים להשגת רמה טיפולית ויציבה.

באותם המצבים בהם מתבקשת הפסקה זמנית של נוגדי קרישה פומיים, ייתכן צורך במתן טיפול תחליפי על ידי נוגדי קרישה במתן תת-עורי או תוך-וורידי (להלן – טיפול מגשר – Bridging Therapy). הצורך בטיפול המגשר מושפע מרמת הסיכון לאירוע תרומבואמבולי בחולה נתון. גורמי סיכון נבחרים לאירוע תרומבואמבולי מפורטים בטבלה 1, והם כוללים סוג ומיקום מסתם, מספר המסתמים התותבים, קיומו של פרפור פרוזדורים, תפקוד ירוד של החדר השמאלי, גיל מתקדם, ארוע אמבולי לאחרונה ועוד. איגודים קרדיולוגים שונים התחשבו בגורמי הסיכון הנ"ל בגיבוש המלצות לגבי מתן טיפול מגשר (2-5).

ב. החלופות לטיפול מגשר בחולים המטופלים בנוגדי קרישה פומיים ומקומו של LMWH

עד לאחרונה התחליף היחיד לנוגדי קרישה פומיים בחולים עם מסתמים תותבים מיכאניים היתה הפריין בלתי מקוטע (Unfractionated heparin - UFH). הפריין בעל משקל מולקולרי נמוך (Low-molecular-weight-heparin, LMWH) הולך ותופס בשנים האחרונות מקום חשוב בטיפול ובמניעה של תסמונות קרישה שונות. לדוגמה, enoxaparin הוכח כעדיף על UFH בחולים עם תעוקת חזה בלתי יציבה ובאוטם שריר לב ללא התפתחות גלי Q (6); תכשירים אלה הוכחו כיעילים גם בטיפול בהפרעות קרישה וורידיות (7).

מדוע יש עניין להחליף את הטיפול ב-UFH ל-LMWH בחולים עם מסתמי לב תותבים? יש מספר יתרונות כלליים ל-LMWH על UFH (8-10). ראשית, מתן LMWH מביא לתגובה צפויה למתן מינון קבוע (בניגוד ל-UFH, שהטיפול בו מביא לתנודתיות בערכי aPTT). שנית, זמינותו הביולוגית גבוהה פי 2-4 מזו של UFH. שלישית, LMWH ניתן בזריקות תת-עוריות, דבר הניתן לביצוע על בסיס אמבולטורי, ואין צורך לעקור את החולה מסביבתו הטבעית (אומנם, גם UFH יכול להינתן תת-עורית, אך דורש מעקב aPTT בין המנות). רביעית, אין צורך בניטור תפקודי הקרישה בדם (לפחות בהינתן LMWH לטווח הקצר). לבסוף, תרומבוציטופניה פחות שכיחה במתן LMWH. טיפול לטווח קצר ב-LMWH כרוך בהוזלה משמעותית של עלויות (11-13), והמטופלים מעדיפים טיפול זה על UFH (11). טיעון נוסף בעד מתן LMWH הוא ההימנעות מהסיבוכים הזיהומיים הכרוכים בעירוי ממושך תוך-וורידי במחלקות בית החולים, במיוחד בחולים עם מסתמי לב תותבים.

ג. עמדת ה-Guidelines לגבי LMWH כטיפול מגשר

ההנחיות של קבוצת העבודה האירופאית מ-1995 (2) ושל ACC/AHA מ-1998 (3) מתייחסות ל-UFH בתחליף אפשרי יחיד לנוגדי קרישה פומיים. בקווים המנחים של ACC/AHA מוזכר LMWH כחלופה אפשרית להפריין בלתי מקוטע בהוריה זו, אך בהסתייגות כי לא ניתן להמליץ עליה בהיעדר נסיון קליני. המלצות הוועידה ה-6 של הקולג' האמריקאי של רופאי בית החזה, שהתקיימה ב-2000, ואשר סוכמה בגליון מיוחד של Chest, כוללות אפשרות למתן LMWH כתחליף זמני לנוגדי קרישה פומיים בחולים עם מסתמי לב תותבים (4). יש להבהיר כי עוצמת ההמלצה הינה 2C, כלומר: היחס תועלת/סיכון אינו ברור, ההמלצה מבוססת על עבודות תצפיתיות, והיא המלצה "חלשה", כלומר חלופות אחרות אף הן באות בחשבון. עם זאת יש לציין כי גם מתן UFH במינון גבוה זכה לדירוג 2C בהוריות הנ"ל באותן הנחיות קליניות! (4)

ד. אזהרת ה-FDA לגבי שימוש ב-Enoxaparin בחולים עם מסתמים תותבים והשלכותיה

ב-28/2/2002 שלחה חברת Aventis, יצרנית Lovenox (Enoxaparin) מכתב אזהרה ל-FDA (14). במכתב זה נמסרה אזהרה בעניין שימוש בתכשיר הנ"ל בנשים הרות עם מסתמי לב תותבים. נמסר במכתב על סדרה אחת של 7 נשים בהן ניתן

Lovenox 1mg/kg פעמיים ביום, ומהן ב-2 נחסם המסתם, מה שגרם למות הנשים ועובריהן. Aventis מסרה כי יש דיווחים נוספים כאלה לגבי נשים הרות. יתר על כן, החברה קובעת כי Lovenox אינו מומלץ כלל בחולים עם מסתמי לב תותבים. לא ברור האם קיים בסיס להמלצה לגבי מי שאינם בקבוצת הסיכון של נשים הרות. ה-FDA מסר אזהרה זו כלשונה.

אזהרת ה-FDA חוללה מבוכה בקרב רופאים המתבקשים להחליט או לחוות דעה בעניין הטיפול נוגד הקרישה בחולים עם מסתמים תותבים, בהם יש להפסיק זמנית את הטיפול הפומי. האם מכתבה של Aventis, בגיבוי ה-FDA חל גם לגבי חולים אלה? האם ניתן להסיק גזירה שווה על כל תכשירי LMWH?

2. מטרת מסמך העמדה

לגבש המלצות לגבי השימוש ב-LMWH בחולים עם מסתמי לב תותבים (לא כולל נשים הרות) בהם נדרשת הפסקה זמנית של נוגדי קרישה פומיים, בהתבסס על הנסיון שהצטבר עד כה בהוריה האמורה, תוך דגש על יעילות מחד גיסא ובטיחות מאידך גיסא.

3. השיטה

סקירה (overview) של העבודות שהתפרסמו בכתבי עת רפואיים ובדיווחים מהכנסים הקרדיולוגיים העיקריים (AHA, ACC, והאיגוד האירופאי)

4. תוצאות

התוצאות מרוכזות בטבלה 2, ומתבססות על References 11, 13, 15-22. להלן ריכוז הממצאים:

- א. בסה"כ טופלו 576 חולים, מהם 256 מיד לאחר התקנת המסתם, ועוד 340 בשל צורך בהפסקה זמנית של קומדין לפני ניתוח / פעולה פולשנית.
- ב. הסיבוכים המשמעותיים שדווחו עם LMWH – 2 מקרים של אירוע נוירולוגי חולף TIA (0.3%), ו-14 אירועי דם מגיורי (2.6%).
- ג. התכשיר השכיח בדיווחים היה Enoxaparin (242 מטופלים, 42%), ולאחריו בסדר שכיחות יורד – Dalteparin (177, 30.7%) ו-Nadroparin (91, 15.8%). ב-66 מקרים (11.5%) לא דווח על התכשיר.
- ד. כל התכשירים ניתנו תת-עורית פעמיים ביום. המינון השכיח למנה בודדת של Enoxaparin היה 1 מ"ג/ק"ג (למעט עבודתם של Galla וחב' בה היה המינון 30 מ"ג (17)). Dalteparin ניתן במינון 100-120 יח"ק"ג. Nadroparin ניתן במינון 100 יח"ק"ג.
- ה. עמדת המסתמים התותבים שנבדקו פורטה רק בכמחצית המקרים: אורטליים – 136 (24.3%), מיטראליים – 119 (20.7%), ושניהם יחד – 49 (8.5%). ב-272 מקרים (47.2%) לא דווחה עמדת המסתם. לא דווח על מסתמים טריקוספידליים.
- ו. רמת Anti-Xa לא נבדקה בדרך כלל. Montalescot וחב' דווחו על שאיפה לערכים של 0.5 יח' למ"ל.
- ז. דגמי המסתם לא דווחו עפ"ר, למעט עבודתם של Berdague וחב' שעסקה במסתמי St Jude בלבד, ועבודתם של Montalescot וחב' בה דווח על תערובת דגמים.
- ח. אף עבודה לא השוותה ראש בראש LMWH מול UFH באופן פרוספקטיבי ורנדומלי. Montalescot וחב' השוו סדרה עוקבת של מטופלי UFH לסדרה עוקבת של מטופלי LMWH כטיפול מגשר אחרי החלפת המסתם. הקבוצות היו דומות לפי המחברים, אך מעיון בעבודה מסתבר כי שיעור החולים שהותקן אצלם תותב מיטראלי (לבד או עם מסתם אאורטלי) היה גבוה באופן מובהק בקבוצת UFH מבקבוצת LMWH (32% מול 17%, P=0.01). שיעור הסיבוכים התרומבוטיים והדימומיים היה נמוך ב-2 הקבוצות, ללא הבדל ביניהן.

5. משמעויות מהתוצאות

לאור ממצאי רמת הבטיחות הגבוהה של LMWH כטיפול מגשר בחולים עם מסתמי לב תותבים, נשאלת השאלה: מה עורך את הדאגה מהשימוש בתכשירים הללו? ראשית, המידע שהצטבר היה מוגבל יחסית בהיקפו (אם כי ראוי לזכור כי המידע שעליו מושתתות ההמלצות ל-UFH באותן ההוריות דל בהרבה (23)). שנית, הופיעו, כאמור, מספר הודעות על סיבוכים בנשים הרות עם מסתמי לב תותבים שקיבלו LMWH כתחליף לקומדין.

6. היערכות הקהילה הרפואית לאחר מכתב האזהרה של Aventis

א. הוועדה הרב-תחומית בראשות Eric Topol.

לאחר פרסום מכתב האזהרה של Aventis התכנסה בראשות Eric Topol וועדה רב תחומית הכוללת קרדיולוגים, המטולוגים, גינקולוגים, מומחים לפרמקולוגיה ולטיפול נמרץ לגבש המלצות חדשות בתחום השימוש ב-Enoxaparin במסתמים תותבים ו/או בהריון (24). בפני הוועדה היו מרבית העבודות המצוטטות בנייר עבודה זה. כמו כן היא הביאה עדויות של 2 בעלי שם בתחום:

1) Alexander Turpie מ-Hamilton, Ontario, דיווח על הנסיון האישי של קבוצתו עם 1082 חולים עם שקיבלו LMWH כטיפול מגשר, 70% מהן עם Dalteparin ו-30% עם Enoxaparin. בין החולים הללו – 401 עם מסתמים תותבים (325 עם תותבים מיכאניים). לא היה אף מאורע תרומבואמבולי. דווח על דם מגורי ב-0.27% בלבד, ודמם מינורי ב-7.6%. ניתנו סה"כ 5.6 מנות LMWH לפני הניתוח / פרוצדורה ו-5.38 מנות אחריו. חלק מהממצאים דווחו בספרות (20).

2) John H Heit ממרכז התרומבופיליה של ה-Mayo Clinic, אשר דיווח על 532 חולים שקיבלו טיפול מגשר בנוגדי קרישה, מהם 185 עם מסתמים תותבים. 80% מהמטופלים קיבלו Dalteparin ו-20% Enoxaparin. אחרי 3 חודשים דווח על אירוע מוות אחד מתרומבוזיס, ואף לא אירוע אחד של תרומבוזיס על המסתם.

סיכום המלצת הפנל בראשות Topol היה כי השימוש ב-Enoxaprin בחולים עם מסתמי לב תותבים (שלא בנשים הרות) הינו בטיחותי ויעיל, במיוחד כטיפול מגשר, ותוך הפגנת יתרונות כלכליים. באשר לנשים הרות – הפנל סבר כי כל החלופות (המשך קומדין פומי, מעבר לפרקי זמן אלו או אחרים ל-UFH או ל-LMWH) בעייתיות, ולא ניתן הצביע על יתרון מובהק לאף אחת מהן. עם זאת, סברו חברי הפנל, שהספרות הקיימת איננה מצדיקה שימוש סלקטיבי ואסימטרי בשפה של "אזהרה" כלפי השימוש ב-Enoxaparin בהוריה הנ"ל. יש להסתייג ולציין כי הפנל מתייחס באופן בלעדי ל-Enoxaprin בהמלצותיו, ולמרות שהמידע הקיים מצביע על אפקט דומה גם לתכשירי LMWH הפרין – לא נכתב הדבר במפורש.

ב. נייר העמדה של AHA/ACC

ב-אפריל 2003 פורסם נייר עמדה עדכני של AHA/ACC באשר לטיפול בקומדין (25). נייר זה מזכיר את אזהרת ה-FDA, וקובע כי אין די מידע לגבי השימוש ב-LMWH בחולים עם מסתמים תותבים. עם זאת, במסמך מופיע LMWH (במינון 100U/Kg פעמיים ביום תת-עורית) כאחת החלפות לטיפול מגשר בחולים בסיכון גבוה, כאשר ידוע כי חולים עם מסתמי לב תותבים כלולים בקבוצת הסיכון הגבוה. הוא הדין בנשים הרות, בהן הטיפול החלופי ב-LMWH מוזכר כחלופה לגיטימית ב-3 אפשרויות: 1) במהלך כל ההריון; 2) או כטיפול תחליפי משבוע 38 ואילך; 3) בטרימסטר הראשון להריון וכן משבוע 38 עד 40. המינון המומלץ הינו 100U/Kg פעמיים ביום תת-עורית תוך מדידת Anti-Xa 4-6 שעות לאחר ההזרקה, והתאמת המינון להשגת Anti-Xa של 0.5-1 U/ml.

ג. ההנחיות החדשות של Aventis – יולי 2003

ב-7/7/2003 הוציאה חברת Aventis הודעה לעיתונות, בה היא מדווחת על אישור ה-FDA ל-Supplemental new drug application (sNDA) עבור Lovenox, הכולל התייחסות לשימוש ב-Enoxaparin בחולים עם מסתמים תותבים, לרבות נשים הרות (26). ביולי 2003 פורסמו הוראות השימוש המעודכנות ב-Lovenox ע"י Aventis (27). מסתמים תותבים עדיין אינם כלולים בהתוויות לשימוש ב-Lovenox. עם זאת, רוככה במידה משמעותית ההסתייגות מהשימוש בתכשיר בחולים עם מסתמים תותבים. בסעיף ה-precautions, נרשם כי Lovenox בזריקות לא נבחן במידה מספקת בחולים עם מסתמים תותבים כטיפול מונע וכטיפול לטווח ארוך (בניגוד לאמירה כי Lovenox אינו מומלץ בחולים עם מסתמים תותבים במכתב האזהרה מפברואר 2002) (14). באשר לנשים הרות, מוזכר כי היו מספר אירועים של קרישה על מסתמים. אולם היעדר מידע מספיק, מחלות הרקע, והאפשרות של טיפול נוגד קרישה שאינו הולם מסבכים את

ההערכה של מקרים אלה. בסעיף ה-warnings נכתב כי השימוש ב-Lovenox בנשים הרות עם מסתמים תותבים לא נלמד מספיק. החברה ממליצה על ניטור anti-factor Xa בנשים אלה, והתאמת מינון לפי הצורך. כלומר: המסמך מיולי 2003 משקף מעבר משלילה גורפת של השימוש ב-Enoxaparin בחולים עם מסתמים תותבים לאמירה מרוככת על מיעוט מידע, והנחיות כיצד להימנע מסיבוכים על ידי התאמת המינון.

7. תכשירי LMWH שאינם Enoxaparin

הוראות השימוש ב-Dalteparin (Fragmin, תוצרת Pfizer), כפי שעודכנו במאי 2003, אינן מתייחסות כלל לחולים עם מסתמים תותבים (28). גם הוראות השימוש ב-Nadroparin (Fraxiparine) אינן מתייחסות לחולים עם מסתמים תותבים.

8. סיכום ומסקנות

א. יש כיום מידע רב בספרות המתבסס על פרסומים מדעיים בעיתונות הרפואית הכוללת בקרת עמיתים (Peer-reviewed) וכן וחוות דעת מומחים, בדבר בטיחות השימוש בתכשירי LMWH במינונים הטיפוליים שנסקרו (ר' סעיף 4.ד). כטיפול מגשר בחולים עם מסתמים מכאניים – למעט בנשים הרות. טיפול זה מקצר את משך האשפוז ועלותו.

ב. אנו ממליצים כי ההחלטה בדבר עצם הצורך בטיפול מגשר ובחירת התכשיר המועדף תהיה בסמכותו של הקרדיולוג המטפל בחולה, בהתאם להיכרותו עם החולה, ותוך התחשבות ברמת הסיכון לאירוע תרומבואמבולי.

ג. למרות שקיים מידע רב לגבי הבטיחות בשימוש LMWH כטיפול מונע לאירועים אמבולים ורידיים בחולות בהריון בסיכון גבוה ללא מסתם תותב הרי שאין מספיק מידע לאשר שימוש ב-LMWH בנשים הרות עם מסתמים תותבים. עם זאת, יש להדגיש כי אין לנו למעשה מידע מוצק לגבי היעילות והבטיחות של אף טיפול נוגד קרישה בהריון בחולות עם מסתם תותב, כולל LMWH, UFH ונוגדי קרישה במתן פומי. השימוש בכל התכשירים הללו כרוך ברמת סיכון מסוימת הן לאירועים תרומבואמבולים והן לדימומים לאם ולעובר. הטיפול בחולים מורכבים אלו צריך להיות מותאם לחולה עצמו ולהיעשות במרכזים עם התמחות ונסיון בחולים מסוג זה.

ספרות

1. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994; 89: 635-641.
2. Gohlke-Bärwolf C, Krozingen B, Acar J, Oakley C, Butchart E, Burckhardt D, Bodnar E, Hall R, Delahaye J.-P, Horstkotte D, Krémer R, Krayenbühl HP, Krzeminska-Paula M, Samama M. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. *Eur Heart J* 1995; 16: 1320-1330.
3. Bonow RO, Arabello B, de Leon AC Jr, Edmunds LH Jr, Fredderly BJ, Freed MD, Gaash WH, McKay CR, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Rahimtoola SH. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1486-1588.
4. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, Jacobson A, Deykin D, Matchar D. Managing Oral Anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119:22S-38S.
5. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336: 1506-1511.
6. Pineo GF, Hull RD. Unfractionated and low-molecular-weight heparin. Comparison and current recommendations. *Med Clin North Am* 1998; 82: 587-599.
7. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmereur J, Braunwald E. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100: 1602-1608.

8. Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 601-607.
9. Hirsh J, Bates SM. The emerging role of low-molecular-weight heparin in cardiovascular medicine. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 42: 235-246.
10. Aguilar D, Goldhaber SZ. Clinical uses of low-molecular-weight heparins. *Chest* 1999; 115: 1418-1423.
11. Spandorfer JM, Lynch S, Weitz HH, Fertel S, Merli GJ. Use of enoxaparin for the chronically anticoagulated patient before and after procedures. *Am J Cardiol* 1999; 84: 478-480.
12. Maharaj S, Bayliff CD, Covacs MJ. Successful anticoagulation with dalteparin in a patient with mechanical heart valves. *Ann Pharmacother* 1999; 33 (11): 1188-1191.
13. Tsilimingras KV, Grasso-Correnti N, Fanikos J, Goldhaber SZ. Initiation of anticoagulation after cardiac surgery: a prospective cohort study of efficacy, safety, and cost with low molecular weight heparin bridging in lieu of continuous intravenous unfractionated heparin. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39, Supplement 2: 428..
14. <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/lovenox.htm>
15. Montalescot G, Polle V, Collet JP, et al. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2000;101:1083-1086.
16. Berdague PH, Boneu B, Soula PH, et al. Usefulness of low-molecular weight heparins during post-operative period in mitral mechanical valve replacement: clinical ischaemic and haemorrhagic complications in 110 cases [abstract]. *Eur Heart J* 1999;19 (Abstract Suppl):534. Abstract P2965.
17. Galla JM, Fughes BE. Outpatient anticoagulation protocol for mechanical valve recipients undergoing non-cardiac surgery [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2000;135(2 Suppl A):531A. Abstract 1114-64.
18. Carrel TP, Klingemann W, Mohacsi PJ, Berdat P, Althaus U. Perioperative bleeding and thromboembolic risk during non-cardiac surgery in patients with mechanical prosthetic heart valves: an institutional review. *J Heart Valve Dis.* 1999; 8: 392-8.
19. Wilson SJ, Morgan J, Gray L, Newman V, Anderson DR. A model for perioperative outpatient management of anticoagulation in high-risk patients: an evaluation of effectiveness and safety. *Can J Hosp Pharm* 2001;54:269-77.
20. Johnson J, Turpie AGG. Temporary discontinuation of oral anticoagulants: Role of low molecular weight heparin (dalteparin). *Thrombosis & Hemostasis* 1999; Supplement (Aug 1999): 62-63.
21. Ferreira I, Dos L, Tornos P, Nicolau I, Permanyer-Miralda G, and Soler-Soler J: Experience with enoxaparin in patients with mechanical heart valves who must withhold acenocumarol. *Heart* 2003; 89: 527-530.
22. Shapira Y, Sagie A, Battler A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves *Clin Cardiol* 2002; 25: 323-7
23. Shapira Y, Vaturi M, Sagie A. Replacement parenteral therapy for interruption of oral anticoagulants (OAC) in patients with mechanical prosthetic heart valves undergoing a non-cardiac surgery: indications and unresolved issues. A review article. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 380-7.
24. Topol EJ, Casele H, Elkayam U, Goldhaber SZ et al. Anticoagulation and Enoxaparin Use in Patients with Prosthetic Heart Valves and/or Pregnancy. Report and Recommendations of the Anticoagulation in Prosthetic Valves and Pregnancy Consensus Report (APPCR) Panel and Scientific Roundtable. *Clinical Cardiology Consensus Reports* 2002; 3: 1-20.
25. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692-1711.
26. <http://www.aventis-us.com/main/0,1003,EN-US-28449-54316-,FF.html>
27. Lovenox[®] (enoxaparin) product information. Aventis Pharmaceuticals. July 2003. http://www.aventis-us.com/PIs/lovenox_TXT.html
28. Fragmin (Dalteparin Sodium) product information. May 2003. http://www.fizer.com/download/uspi_fragmin.pdf

הערות	גורם הסיכון
טריקוספידי < מיטראלי < אאורטלי	עמדת המסתם
סיכון מוגבר במסתמי דור ראשון וב-Bjork Shiley	דגם המסתם
סיכון מוגבר ככל שהמספר עולה	מספר המסתמים התותבים
	פרפור פרוזדורים
במיוחד תסחיף בחודש האחרון	תסחיף בעבר
במיוחד אם מלווה בתסמיני אי ספיקת לב	הפרעה בתפקוד החדר השמאלי
לרבות מחלות גידוליות מסויימות ורמת פיברינוגן גבוהה בנסיוב	מצבי קרישיות יתר
	הגדלת פרוזדור שמאל
	גיל מתקדם

טבלה 2: טיפול ב-LMWH בחולים עם מסתמי לב תותבים – סדרות מקרים

דמום מגורי	תסחיפים	משך הטיפול LMWH-ב	נסיבות הטיפול ב-LMWH	עמדת המסתם	LMWH תכשיר	סך מטופלים	מחבר	Ref
0	0	לא פורט	לקראת ניתוח לא לבני / פעולה חודרנית	AVR (10) MVR (2)	E	12	Spandorfer	11
2	1	לא פורט	תקופה מיידית לאחר התקנת המסתם	לא פורט	לא פורט	44	Tsilimigras	13
2	0	14.1 + 0.6 ימים	תקופה מיידית לאחר התקנת המסתם	83%AVR (MVR (10%) DVR (7%)	E (73) N (29)	102	Montalescot	15
6	1	10.7 + 6 ימים	תקופה מיידית לאחר התקנת המסתם	MVR (83) DVR (27) כולם St. Jude	N (62) D (33) E (15)	110	Berdague	16
3	0	לא פורט	לקראת ניתוח לא לבני / פעולה חודרנית	לא פורט	E	60	Galla	17
0	0	לא פורט	לקראת ניתוח לא לבני / פעולה חודרנית	לא פורט	לא פורט	22	Carrel	18
0	0	לא פורט	לקראת ניתוח לא לבני / פעולה חודרנית	לא פורט	D	7	Wilson	19
0	0	9.2 ימים	לקראת ניתוח לא לבני / פעולה חודרנית	לא פורט	D	137	Johnson	20
1	0	11.2 + 6.8 ימים	לקראת ניתוח לא לבני / פעולה חודרנית	AVR (43) MVR (24) DVR (15)	E	82	Ferreira	21

AVR - aortic valve replacement; D-deltaprine; DVR - Double valve replacement; E-enoxaparin; MVR - mitral valve replacement; N-nadroparine; T-tedeiparin; UFH-unfractionated heparin;

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 הושגה 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 שכית. 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.

הגדרה כלל עולמית של אומם שריר הלב

Expert Consensus Document
2007

האיגוד הקרדיולוגי בישראל



ההסתדרות הרפואית בישראל

המועצה המדעית • האגף למדיניות רפואית

על החתום:
פרופ' חנוך הוד, מרכז הועדה
פרופ' חיים המרמן
פרופ' דורון זגר, מזכ"ל האיגוד הקרדיולוגי
פרופ' דוד חסדאי
פרופ' בזיל לואיס, נשיא האיגוד הקרדיולוגי
פרופ' מוריס מוסרי, יו"ר החוג לקרדיולוגיה התערבותית
דר' שאול עטר, מזכיר החוג לטיפול נמרץ לב

רקע

לאחרונה פורסם בו זמנית מסמך הסכמה של מומחים (Expert Consensus Document) בנושא הגדרה כלל עולמית של אוטם חריף בשריר הלב - Universal Definition of Myocardial Infarction (1-3). הגדרה חדשה זו אומצה על ידי האירגונים הקרדיולוגיים האמריקאיים (AHA, ACC), הארגון הקרדיולוגי האירופאי (ESC) ופדרציית הלב העולמית (WHF).

האיגוד הקרדיולוגי בישראל הקים ועדה אשר דנה בהגדרה הכלל עולמית החדשה של אוטם שריר הלב. חברי הועדה ממליצים בזאת לאמץ בישראל את ההגדרה החדשה. עיקרי ההגדרה הכלל עולמית של אוטם חריף בשריר הלב מובאים להלן:

אוטם חד בשריר הלב

אוטם חד בשריר הלב יוגדר כאשר קיימת עדות לנמק שריר הלב בנסיבות קליניות המתאימות לאיסכמיה לבבית. במצב זה ניתן לאבחן אוטם חריף בהתקיים אחד מהתנאים הבאים:

- עליה ו/או ירידה של סמנים ביוכימיים לבביים (עדיף של טרופונין) עם לפחות ערך אחד מעל "הנורמה" (כאשר "ערך הנורמה" הינו האחוזון ה-99 של קבוצת בקורת (בתנאי שה-coefficient of variation איננו עולה על 10%) ביחד עם לפחות אחד מהמאפיינים הבאים:
 - תסמינים איסכמיים.
 - שנויים באק"ג המעידים על איסכמיה (שינויי ST-T) או הופעת חסם מלא חדש בצרור ההולכה השמאלי.
 - התפתחות גלי Q פתולוגיים באק"ג.
 - עדות בבדיקות הדמיה לאובדן חדש של שריר לב או הפרעה אזורית חדשה בתנועתיות שריר הלב.
- מוות פתאומי לא צפוי על רקע לבבי (דום לב) לעיתים מלווה בתסמינים המחשידים לאיסכמיה ומלווה בעליות מקטע ST באק"ג או הופעת חסם חדש בצרור ההולכה השמאלי עם/ללא עדות לקריש דם טרי בעורקים הכליליים בצינתור כלילי או בנתיחה שלאחר המוות, אך ללא עליות סמנים לבביים (כי לא נלקחו או - נלקחו מוקדם, לפני הופעתם בדם).
- עליות סמנים ביוכימיים לבביים פי 3 או יותר מערך הנורמה אצל חולים שעברו התערבות כלילית Percutaneous Coronary Intervention – (PCI), (כאשר רמת הטרופונין הבסיסית שלהם היתה תקינה) תחשב כעדות לאוטם שריר הלב כתוצאה מהתערבות.

3. א' בקבוצה זו קיימת תת קבוצה של חולים אצלם נגרם הארוע עקב חסימה מוכחת בתוך תומכן כלילי.

עליות הסמנים הביוכימיים הלבביים בפחות מפי 3 מערך הנורמה לאחר התערבות כלילית תיקרא מעתה: "נמק מיוקרדיאלי פרי-פרוצדורלי".

4. עלית סמנים ביוכימיים לבביים פי 5 או יותר מערך הנורמה בחולים שעברו ניתוח מעקפים (כאשר רמת הטרופונין הבסיסית שלהם היתה תקינה) תחשב לאוטם כתוצאה מההתערבות כאשר מתלווים לכך גם גלי Q חדשים או חסם חדש בצרור ההולכה השמאלי או עדות בצינתור לב של חסימת המעקפים או של העורקים הכליליים או עדות בבדיקות הדמיה לאובדן חדש של חלק משריר הלב. עלית הסמנים הלבביים בפחות מפי 5 מערך הנורמה לאחר התערבות כלילית תיקרא מעתה: "נמק מיוקרדיאלי סביב-ניתוח".

5. עדות בנתיחה שלאחר המוות לאוטם חד בשריר הלב.

אוטם ישן בשריר הלב

אוטם ישן בשריר הלב יוגדר כאשר יתקיימו אחד מהתנאים הבאים:

1. התפתחות גלי Q חדשים באק"ג עם/בלי תסמינים.
2. עדות בבדיקות הדמיה לאובדן אזורי של שריר הלב שביטויו שריר לב דק שאינו מתכווץ, ללא המצאות סיבה לא איסכמית לממצאים אלו.
3. עדות פתולוגית לשריר לב שעבר ריפוי או נמצא בשלבי ריפוי.

כפועל יוצא מההגדרה החדשה של אוטם שריר הלב יוגדרו 5 סוגים של אוטם בשריר הלב:

- סוג 1 : אוטם עצמוני – כתוצאה מאיסכמיה על רקע ארוע כלילי ראשוני (קרע ו/או שחיקה ו/או סדק ו/או בתירה של הרובד הטרשת).
- סוג 2 : אוטם חד משני – לאיסכמיה על רקע צריכת חמצן מוגברת או ירידה באספקת חמצן כגון: אנמיה, הפרעות קצב, יתר לחץ דם, התכווצות עורקים כליליים.
- סוג 3 : מוות פתאומי לא צפוי על רקע לבבי (דום לב) לעיתים מלווה בתסמינים המחשידים לאיסכמיה ומלווה בעליות מקטע ST באק"ג או הופעת חסם חדש בצרור ההולכה השמאלי עם/ללא עדות לקריש דם טרי בעורקים הכליליים בצינתור כלילי או בנתיחה שלאחר המוות, אך ללא עלית סמנים ביוכימיים לבביים (כי לא נלקחו או - נלקחו מוקדם, לפני הופעתם בדם).
- סוג 4 : א. אוטם שריר הלב בעקבות התערבות כלילית.
ב. אוטם שריר הלב על רקע הופעת קריש בתומכן כלילי כפי שהוכח בצינתור כלילי או בנתיחה לאחר המוות.
- סוג 5 : אוטם שריר הלב בעקבות ניתוח מעקפים.

ספרות:

Universal Definition of Myocardial Infarction:

1. 1. European Heart Journal (2007) 28, 2525-2538
2. 2. J Am Coll. Cardiol (2007) 50, 2173-2195
3. 3. Circulation (2007) 116 (22) 2634-2653

הנחיות למניעת דלקת זיהומית של פנים הלב (אנדוקרדיטיס)

Guidelines for Prevention of Infective Endocarditis

מסמך עמדה של:

האיגוד הקרדיולוגי והאיגוד למחלות זיהומיות בישראל
בהשתתפות ההסתדרות לרפואת שיניים בישראל

2007



ההסתדרות הרפואית בישראל

המועצה המדעית • האגף לאבטחת איכות

תוכן העניינים:

101	תמצית ההנחיות
102	I. מטרה
102	II. רקע
102	III. המחלה דלקת זיהומית של פנים הלב
103	IV. מניעת דלקת זיהומית של פנים הלב
104	V. התובנות שהובילו לגישה החדשה
105	VI. ההנחיות האמריקאיות החדשות לעומת הקודמות ועמדת הוועדה הישראלית
106	VII. הנחיות למניעת דלקת זיהומית של פנים הלב בישראל
111	רשימת הספרות

שמות חברי הוועדה

פרופ' ירדנה זיגמן-איגרא - מחלות זיהומיות - יו"ר
ד"ר ג'יהאד בשארה - מחלות זיהומיות
ד"ר נתן קלר - מחלות זיהומיות ילדים
פרופ' מרק ליטנר - רפואת שיניים

פרופ' דן גילון - קרדיולוגיה - יו"ר
ד"ר שלומי מטצקי - קרדיולוגיה
ד"ר אבינועם שירן - קרדיולוגיה
ד"ר אלכס לוי - קרדיולוגיה ילדים

תמצית ההנחיות

ההנחיות החדשות למניעת דלקת זיהומית של פנים הלב (דפלי"ז) מהוות מהפך בתפיסת העולם שהיתה מקובלת עד כה. קהל היעד למתן טפול אנטיביוטי למניעת דפלי"ז צומצם במידה משמעותית (רק חולים בסכון גבוה ולא חולים בסכון בינוני), סוג הפעולות המצריכות טפול מונע צומצם במידה חלקית, בחירת האנטיביוטיקה ושיטות המתן לא השתנו.

המצבים בהם מומלץ טפול מונע

- * חולים עם מסתמים תותבים מכל סוג
- * חולים שחלו בעבר בדלקת פנים לב זיהומית
- * חולים עם מומי לב מולדים מסוגים המפורטים בהמשך

הפעולות בהן מומלץ טפול מונע

- * **טפולי שיניים**: בכל הפעולות הכוללות פגיעה בשלמות רירית הפה, פעולות חודרניות בחניכיים, ופעולות באיזור סב החוד של שורשי השן (periapical region).
- * **דרכי הנשימה**: בנתוחים בהם חותכים את הרירית של דרכי הנשימה העליונות.
- * **מערכת העכול**: בנתוחים ובפעולות חודרניות בהם פוגעים ברירית מערכת העכול ובאלה המערבים את דרכי המרה.
- * **מערכת השתן**: בפעולות חודרניות ונתוחים דרך השפכה.

הטפול האנטיביוטי המונע המומלץ

- * בטפולי שיניים ובמתן פומי – אמוקסיצילין
 - (באלרגים לפניצילין - צפלוספורינים, מקרולידיים או קלינדמיצין).
- * בטפולי שיניים ובמתן תוך ווריד – אמפיצילין
 - (באלרגים לפניצילין - צפלוספורינים, או קלינדמיצין).
- * בפעולות שאינן בחלל הפה ובמתן תוך ווריד – אמפיצילין ביחד עם גנטמיצין
 - (באלרגים לפניצילין - וונקומיצין במקום אמפיצילין).

I. מטרה

מטרת מסמך זה לנסח הנחיות חדשות ומעודכנות למניעת דלקת פנים לב זיהומית (דפליז, Infective endocarditis) שתשמנה בסיס ידע נגיש, פשוט, מובן ושימושי לקהילה הרפואית בישראל.

II. רקע

באפריל 2007 יצא לאור מסמך של האיגוד האמריקאי למחלות לב American Heart Association (AHA) המביא הנחיות חדשות למניעת דפליז [1]. הנחיות אלה שונות באופן מהותי מן ההנחיות הקודמות משנת 1997 [2], ומהוות מהפך בתפישת העולם שהיתה מקובלת עד כה. ההנחיות האמריקאיות החדשות מצמצמות באופן קיצוני הן את קהל היעד למתן טפול מונע והן את סוגי הפעולות הרפואיות בהן יש לתת טפול מונע.

III. המחלה: דלקת זיהומית של פנים הלב

דפליז הינה מחלה זיהומית מערכתית קשה המלווה סבוכים וסכנת מוות. לפני עידן האנטיביוטיקה שיעור התמותה מהמחלה היה 100%.

1. פתוגנה

שני הגורמים ההכרחיים להיווצרות דפליז הם:

1. פגם באנדוטל הפנימי (אנדוקרדיום) של הלב.
2. המצאות מיקרואורגניזם בזרם הדם (בקטרמיה).

ההשערה המקובלת היא שבמקום שיש פגם באנדוטל נוצר "פקק" של פיברין וטסיות המכונה Non bacterial thrombotic endocarditis (NBTE). כאשר מזדמן למקום פתוגן מזרם הדם בעל תכונות המאפשרות לו להצמד ל NBTE, חלה הצמדות של הפתוגן לתרומבוס הסטרילי ונוצרת וגטציה. הוגטציה היא הבסיס הפתולוגי של המחלה. הוגטציה מכילה מליוני מיקרואורגניזמים, פיברין וטסיות. המחלה מתאפיינת ע"י נוכחות בקטרמיה מתמדת, תגובה דלקתית סיסטמית, תגובה חיסונית מסוג Immune-complex disease, אמבוליות, עוות המסתם, ואי ספיקת לב.

2. בקטריולוגיה

המחלה יכולה להגרם ע"י מגוון גדול של מיקרואורגניזמים, אך סטרפטוקוקים, סטפילוקוקים ואנטרוקוקים הם הגורמים העיקרים בכשלושה רבעים מן המקרים.

3. אבחנה

אבחנת דפליז מתבססת כיום על הקריטריונים של אוניברסיטת Duke, עם התקונים של Li וחבריו, וכוללת אבחנה ודאית ואבחנה אפשרית [3,4]. שני הקריטריונים העיקריים הם נוכחות בקטרמיה מתמדת ע"י חידק

מתאים והדגמת וגטציה באקורדיוגרפיה. קריטריונים משניים הם: נוכחות גורמי סכון, חום, תופעות וסקולריות, ותופעות אימונולוגיות אופייניות.

4. אפידמיולוגיה ותמותה

הארעות המחלה בעולם המערבי נעה בין 9-3 מקרים ל 100,000 איש לשנה באוכלוסייה כללית [5]. ליותר ממחצית החולים יש פגם קודם בלב או גוף זר כגון מסתם תותב או התקן אחר [5]. התמותה באשפוז הינה כ- 20%, וסה"כ כ- 40% מהחולים אינם שורדים את השנה הראשונה לאחר האשפוז. למרות שנויים משמעותיים בפרופיל המחלה במשך עשרות השנים האחרונות (עליה בגיל החולים, פחות מחלת לב ראומטית ויותר מחלת לב נוונית, צניחת המסתם המיטרלי, נוכחות גופים זרים ושמוש בסמים, יותר סטפילוקוקים ואנטרוקוקים ופחות סטרפטוקוקים, יותר מקרים שנרכשים באשפוז או בהקשר לפעולות רפואיות ויותר עמידות לאנטיביוטיקה) לא חלה ירידה בשכיחות המחלה (יתכן שאפילו מסתמנת עליה) והתמותה נשארה בעינה.

IV. מניעת דלקת זיהומית של פנים הלב

1. היסטוריה

הנחיות למניעת דפלי"ז הונהגו החל מתחילת שנות ה 50 של המאה הקודמת, והסתמכו על הנמוקים הבאים שהיו בחלקם מבוססים על עובדות ובחלקם על דעת מומחים או השערות: 1) דפלי"ז הינה מחלה נדירה יחסית אך מסכנת חיים, עם שיעור תמותה גבוה. 2) המחלה נגרמת בעקבות בקטרמיה. 3) סטרפטוקוקים מקבוצת וירידנס (viridans streptococci) הם הגורם החיידקי השכיח ביותר בדפלי"ז, ואותם חיידקים (viridans streptococci) היו גם השכיחים ביותר בתרביות דם שניטלו ממטופלים בריאים בסמוך אחרי טפולי שיניים. 4) הקשר בין טפולי שיניים (או פעולות פולשניות אחרות) ודפלי"ז היה נראה ברור, והסתמך על פרשות חולים, ובמקרים רבים על תעוד של פרק זמן קצר בין טפולי שיניים פולשניים והתחלת התסמינים של דפלי"ז. 5) מרבית החולים שלקו בדפלי"ז היו בעלי מומי לב מסוגים שונים. 6) מחקרים בבעלי חיים הראו את יכולת המניעה של דפלי"ז ע"י טפול אנטיביוטי. 7) מכאן היתה המסקנה שמתן אנטיביוטיקה לפני פעולה פולשנית כגון עקירת שן יכול למנוע את הבקטרמיה החולפת הנגרמת ע"י הפעולה הכירורגית ובכך למנוע את התישבות החידק על המסתם הפגום ואת הוצרות דפלי"ז.

השיטה המקובלת למניעה היא מתן אנטיביוטיקה בסמוך לפני הפעולה הפולשנית כך שבזמן הבקטרמיה הצפויה יהיה רכוז מספיק של אנטיביוטיקה בדם על מנת למנוע את התישבות החידקים על הפגם במסתם.

ההנחיות למניעת דפלי"ז שונו ועודכנו מידי מספר שנים ע"י האיגוד האמריקאי למחלות לב, וע"י גופים מקבילים בארצות אחרות. בארץ לא יצאו עד כה הנחיות מקומיות, והשתמשו בדרך כלל בהנחיות האמריקאיות או הבריטיות, כאשר ההבדלים ביניהם לא היו מהותיים.

2. המהפך בגישה לטיפול המונע

במקביל למפנה שחל בכל ענפי הרפואה עם הדרישה ל"רפואה המבוססת על עדויות" evidence based medicine, גם בנושא מניעת דפלי"ז החלו להתעורר ספקות שהלכו וגברו בשנים האחרונות. הסתבר, שלפחות מאחורי חלק

מההנחות ששמשו בסיס לטיפול המונע אין הוכחות מוצקות ושמעולם לא הוכח באופן מלא שטיפול אנטיביוטי מונע אכן מקטין את שכיחות דפלי"ז באוכלוסייה. יש לצין שגם אין הוכחות שטיפול כזה אינו מונע דפלי"ז.

3. מדוע יש צורך בהנחיות מקומיות?

התפיסה שחובה לתת טפול אנטיביוטי מונע לחולים עם מומי לב בכל פעולה חודרנית העשויה לגרום לבקטרמיה נטועה עמוק בתודעה הרפואית. ההנחיות החדשות קוראות תיגר על תפיסה זו ומצמצמות באופן משמעותי את ההתוויות לטיפול מונע דפלי"ז. האמריקאים נקטו גישה קיצונית יותר מן הבריטים, כאשר הבריטים הותירו חלק גדול יותר מן ההנחיות הקודמות על כנן (British Society for Antimicrobial Chemotherapy) [6]. מצב זה מעורר בלבול ואי שקט גם מפני שלא קל לשנות עמדה קודמת ומקובלת מאד בבת אחת, וגם מפני שלא ברור אם לנהוג לפי ההוראות הבריטיות או האמריקאיות שכעת יש ביניהן הבדלים מהותיים. לפיכך נוצר צורך בסמכות מקומית שתדון בנושא, תקבע ותנסח את הכללים לשמוש מקומי.

V. התובנות שהובילו לגישה החדשה

1. אין הוכחות לצורך בטיפול מונע ולתועלת ממנו

כיוון שלא נערכו מחקרים רבי משתתפים, אקראיים, כפולי סמיות על שמוש ואי שמוש באנטיביוטיקה למניעת דפלי"ז בפעולות פולשניות, אין עדויות מוצקות בעד או נגד שמוש בטיפול מונע. מחקרים כאלה גם לא יכלו להתבצע הן בגלל שהיה זה בלתי מוסרי לא לתת טפול מונע, כאשר האמינו ביכולת המניעה שלו, והן מפני שהיה צורך במחקר רב-מרכזי ענק ממדים כדי שאפשר יהיה להגיע למסקנות מבוססות.

2. מספר מקרי דפלי"ז הנגרמים כתוצאה מטיפול שיניים הוא זעום

שיעור המקרים בהם ניתן להצביע על טיפול שיניים כגורם לדפלי"ז הוא נמוך ביותר, בסדר גודל של אחוזים בודדים [7,8,9]. ההערכה המקובלת השגויה לפיה 10-20% ממקרי דפלי"ז קשורים לטיפול שיניים נובעת בין היתר מהכללת כל טפולי השיניים בטווח של 3 חודשים (ואף יותר) לפני המחלה בעוד שתקופת האינקובציה של דפלי"ז קצרה הרבה יותר; 85% ממקרי דפלי"ז ע"י סטרפטוקוקים מקבוצת וירידנס מופיעים בתוך שבועיים מהבקטרמיה החולפת [10].

3. בקטרמיות הנובעות מפעולות יומיומיות הן הגורם העיקרי לדפלי"ז

בקטרמיה כתוצאה מפעולות יומיומיות כדוגמת צחצוח שיניים, שימוש בחוט דנטאלי ולעיסה אינה שונה משמעותית באופייה, במשכה ובריכוז החיידקים מבקטרמיה בעקבות טיפולי שיניים. לעומת זאת, שכיחותה המצטברת של בקטרמיה כתוצאה מפעולות יומיומיות עולה עשרות מונים על זו הנובעת מטיפול שיניים [1]. ההערכה היא כי הסיכון לפתח דפלי"ז במשך שנה כתוצאה מצחצוח שיניים פעמיים ביום גבוה פי 154000 מהסיכון בעקירת שן [11].

4. שמירה על בריאות הפה והשיניים היא אמצעי המניעה החשוב ביותר למניעת דפלי"ז

בנוכחות מחלות שיניים או הגיינה ירודה של הפה עולה הסכנה לבקטרמיה הן כתוצאה מפעולות יומיומיות והן בעקבות פעולות פולשניות, ולכן השמירה על בריאות השיניים, החניכיים והגיינה טובה של הפה היא האמצעי החשוב ביותר למניעת דפליז.

5. יעילות הטיפול האנטיביוטי במניעת בקטרמיה הנובעת מטיפולי שיניים היא חלקית

אין הוכחות מובהקות באשר ליכולת הטיפול האנטיביוטי המונע להפחית רכוז חיידקים או לקצר את משך הבקטרמיה וקיימים בנושא זה מחקרים עם ממצאים סותרים.

6. יכולת הטיפול האנטיביוטי למנוע דפליז כתוצאה מטיפולי שיניים מוטלת בספק

יעילות הטיפול האנטיביוטי למניעת דפליז לא נבדקה מעולם במחקרים רבי משתתפים, אקראים, כפולי סמיות מול אינבו. המחקרים המעטים הקיימים הם קטנים והראו תוצאות סותרות, כולל תאורי מקרה של אנשים שקבלו טפול מונע וחלו בדפליז [12]. גם אילו הטיפול המונע היה יעיל במאה אחוז, הוא היה מונע רק חלק קטן ממקרי הדפליז [7], מכיוון שהחולים עם פגם לבבי הלוקים במחלה כסובך לטפול שיניים מהווים רק חלק קטן מכלל מקרי הדפליז.

7. המידע על פעולות בדרכי השתן ובמערכת העכול מצומצם יותר מאשר על טפולי שיניים

יש מעט מחקרים על שכיחות ואופי הבקטרמיה המלווה פעולות בדרכי השתן ובמערכת העכול ואין מידע על יכולת הטיפול המונע להקטין או למנוע בקטרמיה כזו או את הדפליז שיופיע כתוצאה מכך.

8. השמוש באנטיביוטיקה כרוך בתופעות לוואי והתפתחות עמידויות

בהנתן שמספר קטן של מקרי דפליז נגרמים ע"י טפול שיניים ומספר הפעולות המצריכות מתן טפול מונע (לפי הפרוטוקול הקיים) הוא גדול, יש צורך לתת מספר גדול מאד של מנות אנטיביוטיקה כדי למנוע מקרים מעטים, כלומר יחס עלות - תועלת נמוך. מתן אנטיביוטיקה כרוך כידוע בתופעות לוואי, ובמיוחד האפשרות הנדירה והחמורה של תגובה אנאפילקטית. בנוסף, העליה בעמידויות לאנטיביוטיקה, שלא פסחה גם על הפתוגנים של דפליז (כלומר סטרפטוקוקים עמידים לפניצילין ואנטרוקוקים עמידים לאמפיצילין) מהווה אף היא הוראה לצמצום השמוש באנטיביוטיקה בכל מצב בו ההתוויה למתן אינה מוחלטת.

VI. ההנחיות האמריקאיות החדשות לעומת הקודמות ועמדת הוועדה הישראלית

ההמלצות לטפול מונע כוללות שלושה סעיפים עיקריים המגדירים את:

1. החולים שצריכים לקבל טפול מונע (כלומר באילו מצבים לבנים מומלץ טפול מונע).
2. הפעולות הרפואיות בהן יש לתת טפול מונע (כלומר סוגי טיפולים, ניתוחים, אנדוסקופיות וכו' בהם מומלץ טפול מונע).
3. הטיפול המונע הנכון וכיצד יש לתת אותו (כלומר, סוגי התכשירים האנטיביוטים ובאיזה לוח זמנים).

1. המצבים הלבבים בסכון לרכישת דפ"ז

המצבים הלבבים המהווים סכון לרכישת דפ"ז מחולקים בדרך כלל לשלוש דרגות סכון לפי הסכוי הסטטיסטי לרכוש דפ"ז: גבוה, בינוני, ונמוך (או זניח). עד כה היה מקובל לתת טפול מונע בשתי הקבוצות של סכון גבוה וסכון בינוני. בהנחיות החדשות מומלץ לצמצם את ההוריה לטפול מונע רק לחולים בהם, אם יחלו, הסכויים למחלה קשה, סבוכים ומוות גבוהים במיוחד. קבוצה זו מקבילה בערך לקבוצה שהוגדרה בעבר כבעלת סכון גבוה. הוצאת החולים בעלי סכון בינוני ללקות בדפ"ז מרשימת מקבלי טפול מונע, תפחית במידה גדולה ביותר את מספר החולים שיקבלו טפול מונע, ובהתאם גם את כמות האנטיביוטיקה שתנתן למטרה זו. אולם אם יש תועלת, ולו מזערית, ממתן טפול מונע, הרי שאלה הנמצאים בסכון גבוה לסבוכים ומוות, ימשיכו להנות מן ההפחתה האפשרית של התחלואה ע"י הטפול המונע.

הוועדה הישראלית מקבלת גישה זו.

2. הפעולות הפולשניות העלולות לגרום לבקטרמיה

עד כה נכללו בהנחיות לטפול מונע פעולות ברפואת שיניים, במערכת הנשימה, במערכת העכול ובדרכי השתן והמין. בהנחיות האמריקאיות החדשות הוחלט לצמצם את ההוריה לטפול מונע רק לפעולות פולשניות ברפואת שיניים. פעולות פולשניות ביתר המערכות הוצאו מן ההתוויות, אולם צורפו לכך הסתיגויות שאינן די ברורות.

הוועדה הישראלית ממליצה בנייר עמדה זה, להמשיך ולהורות על מתן טפול מונע גם בפעולות בדרכי הנשימה, העכול, השתן והמין (לקבוצת הסכון הגבוה) בדומה להנחיות הבריטיות, כפי שיפורט להלן.

3. מהו הטפול המונע

לא חל שנוי בסוגי האנטיביוטיקה, המינונים ודרך המתן בהשוואה להנחיות הקודמות, והוועדה הישראלית מקבלת את ההמלצות האמריקאיות למניעה בטפולי שיניים ואת ההמלצות הבריטיות למניעה בפעולות בדרכי הנשימה, העכול, השתן והמין.

VII. הנחיות למניעת דלקת זיהומית של פנים הלב בישראל

יש לדאוג לשמירה קפדנית של בריאות השיניים וההגינה של הפה כאמצעי החשוב ביותר למניעת דפ"ז בכל החולים בכל דרגות הסכון לדפ"ז, עם או בלי קשר לפעולות פולשניות.

הערה: היות והתחלואה של עששת ומחלות חניכיים בישראל היא גבוהה ביותר, יש לעודד במיוחד את האוכלוסיה המצויה בסיכון ללקות בדפ"ז לשמירה על בריאות הפה והשיניים על ידי טיפול יזום, בקורת ומעקב על בסיס קבוע.

טבלה 1. המצבים הלבביים בהם יש לתת טפול מונע [1,6]

א.	חולים עם מסתמים תותבים מכל סוג (מכניים, ביולוגים והומוגרפטים)
ב.	חולים שחלו בעבר בדלקת פנים לב זיהומית
ג.	חולים עם מומי לב מולדים כדלקמן- * מומי לב כחלוניים שלא עברו תיקון (גם אם עברו טיפול פליאטיבי כגון shunt או conduit) * בששת החודשים הראשונים לאחר תיקון מלא של מום לב מולד ע"י גוף זר שאיננו מסתם (עד להופעת אפיתליזציה מלאה) * במקרים בהם נותר פגם בסמוך לגוף זר שהושתל לצורך תיקון מום לב מולד (שאז נמנעת אפיתליזציה תקינה)
ד.	מושתלי לב שיש להם פגיעה מסתמית בלב המושתל

לתשומת לב: במצבים הבאים, הנחשבים בדרגת סיכון בינונית (ואשר נכללו בעבר בהתוויות לטפול מונע), **אין** נותנים יותר טפול מונע בכל סוג של פעולה חודרנית:

- * מומי לב מולדים שלא נכללו בטבלה 1, (למשל: ventricular septal defect, atrial septal defect).
- * מומים נרכשים, כגון מחלת לב ראומטית או מחלת קולגן, (למשל, calcified aortic stenosis, bicuspid aortic valve, mitral stenosis).
- * צניחת המסתם המיטרלי (mitral valve prolapse) עם אי ספיקת המסתם או עלים מעובים.
- * קרדיומיופתי היפרטרופית (hypertrophic cardiomyopathy)

אולם, במומים הנחשבים בדרגת סיכון בינונית אך הפגיעה במסתם חמורה במיוחד (הצרות קשה של המסתם האאורטלי או אי ספיקה משמעותית של המסתם המיטרלי) ובפעולות בסיכון גבוה לבקטרמיה, רשאי הקלינאי להחליט באופן פרטני על מתן טפול מונע.

טבלה 2. הפעולות הפולשניות בהן יש לתת טפול מונע [1,6]

א.	טפולי שיניים: בכל הפעולות הכוללות פגיעה בשלמות רירית הפה, פעולות חודרניות בחניכיים, ופעולות באיזור סב החוד של שורשי השן (periapical region), (כולל עקירת שיניים, הסרת אבנית וטיפולי חניכיים, ביופסיה, הסרת תפרים והרכבה ראשונית של טבעות אורטודונטיות).
ב.	דרכי הנשימה: בנתוחים בהם חותכים את הרירית של דרכי הנשימה העליונות (כולל כריתת שקדים ואדנואידים, וחירור (piercing) הלשון או רירית הפה למטרות קוסמטיות).
ג.	מערכת העכול: בנתוחים ובפעולות חודרניות בהם פוגעים ברירית מערכת העכול (כולל סקלרותרפיה לדליות בוושט, הרחבת הצרות בוושט, טפול בלייזר בוושט), ובנתוחים ופעולות בדרכי המרה (כולל ERCP, ריסוק (lithotripsy) אבני מרה).
ד.	מערכת השתן: בפעולות חודרניות ובנתוחים דרך השפכה (כולל נתוח ערמונית, ביופסיה של הערמונית, ציסטוסקופיה, והרחבת אורתרה).

ERCP – endoscopic retrograde cholangiopancreatography

הערות:

אין צורך בטפול אנטיביוטי מונע ברפואת שיניים בפעולות הבאות: הזרקה דרך רקמה בלתי מזוהמת, ביצוע צילומי רנטגן, הרכבה או פירוק של מכשירים פרוטטיים ואורטודונטיים הרכבה של סמכים (brackets) אורטודונטיים, התאמת מכשירים אורטודונטיים, נשירת שיניים חלביות, ודמום בגלל טראומה לריריות הפה או שפתיים.

אין צורך בטפול אנטיביוטי מונע באנדוסקופיות בדרכי הנשימה והעכול.

אין צורך בטפול אנטיביוטי מונע בלידה ובפעולות במערכת המין הנשית.

בפעולות נתוחיות דרך רקמה מזוהמת כגון בזיהומי עור ורקמה רכה או בנתוחים בדרכי הנשימה, העכול והשתן המערבים רקמה מזוהמת, כאשר החולה מקבל אנטיביוטיקה לצורך טפול בזיהום ולא בהתוויה של מניעה, יש לשים לב שחולים הנמצאים בקבוצה של סכון גבוה לדפלי"ז (טבלה 1), יקבלו אנטיביוטיקה (טפולית) הפעילה כנגד גורמי דפלי"ז. הכוונה היא לטפול נגד סטפילוקוקים בזיהומי עור, נגד סטרפטוקוקים בזיהומי מערכת הנשימה, ונגד אנטרוקוקים בזיהומים שמתחת לשרעפת.

טבלה 3. ההנחיות לטיפול אנטיביוטי מונע בטפולי שיניים [1]

מינון ילד	מינון מבוגר	התרופה	מצב
50 מ"ג לק"יג	2 גרם	Amoxicillin	מתן פומי, בהעדר אלרגיה לפניצילין
50 מ"ג לק"יג	2 גרם	Cefalexin	מתן פומי, בנוכחות אלרגיה לפניצילין
		או	
20 מ"ג לק"יג	600 מ"ג	Clindamycin	
		או	
15 מ"ג לק"יג	500 מ"ג	Azithromycin, Clarithromycin	
50 מ"ג לק"יג	2 גרם	Ampicillin	מתן בזריקה, בהעדר אלרגיה לפניצילין
IM or IV	IM or IV	או	
50 מ"ג לק"יג	1 גרם	Cefazolin, Ceftriaxone	
50 מ"ג לק"יג	1 גרם	Cefazolin, Ceftriaxone	מתן בזריקה, בנוכחות אלרגיה לפניצילין
IM or IV	IM or IV	או	
20 מ"ג לק"יג	600 מ"ג	Clindamycin	

IM – intramuscular, IV – intravenous

עתוי המתן: במתן פומי כשעה לפני הפעולה, במתן לשריר כחצי שעה לפני הפעולה, במתן לווריד מיד לפני הפעולה.

הערות:

מייד לפני כל טיפול שיניים בכל החולים המצויים בסיכון ללקות בדפלי"ז יש לבצע שטיפות עם כלורקסידין גלוקונט 0.2% להפחתת כמות המיקרואורגניזמים בחלל הפה.

אין לתת צפלוספורינים לחולים עם ספור של אלרגיה חמורה לפניצילין (anaphylaxis, angioedema,) urticaria).

חולה הזקוק לטיפול מונע דפלי"ז תוך שהוא מקבל (או קבל עד לפני 2-3 ימים) תרופה מקבוצת הפניצילינים, יקבל לצורך המניעה אחת מהתרופות המופיעות בטבלאות 3 ו 4 כתחליף לפניצילין.

טבלה 4. ההנחיות לטיפול אנטיביוטי מונע בפעולות ונתוחים שאינם טפולי שיניים [6]

מציב	התרופה	מינון מבוגר	מינון ילד
בהעדר אלרגיה לפניצילין	Ampicillin ביחד עם	2 גרם לווריד	50 מ"ג לק"ג לווריד
	Gentamicin	1.5 מ"ג לק"ג לווריד	1.5 מ"ג לק"ג לווריד
בנוכחות אלרגיה לפניצילין	Vancomycin ביחד עם	1 גרם לווריד	40 מ"ג לק"ג לווריד
	Gentamicin	1.5 מ"ג לק"ג לווריד	1.5 מ"ג לק"ג לווריד

עתי המתן: ונקומיציין יש להזליף באיטיות לווריד במשך 60 דקות לפחות, כך שגמר ההזלפה יהיה 30 דקות לפני הפעולה. אמפיצילין וגנטמיציין יש לתת לווריד מיד לפני הפעולה.

הערות כלליות

הנחיות אלו, המבוססות על דעת מומחים ולא על עדויות מחקריות, מיועדות לשמש כעזר לרופא בהחלטה על טפול אנטיביוטי למניעת דפלי"ז, ואינן באות במקום שקול דעת מקצועי פרטני של הרופא לטובת המטופל שבאחריותו.

ולבסוף, הנושא של מניעת דפלי"ז נמצא כעת **בתהליך של התחדשות ולמידה** מחדש ע"י הקבוצות המובילות בעולם ונראה שטרם נאמרה המילה האחרונה. לפיכך, צפויים שינויים נוספים ויש לעקוב אחר הפרסומים.

1. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*, 2007; Apr 19, [Epub ahead of print].
2. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997;277:1794-1801.
3. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96(3):200-9.
4. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed Modification to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633-8.
5. Bashore, TM, Cabell Ch, Fowler V, Jr. Update on Infective Endocarditis. *Curr Probl Cardiol* 2006;31:274-352.
6. Gould FK, Elliott TSJ, Foweraker J & al, Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*, 2006; 57: 1035–42.
7. van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA & Michel MF, Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands, II: antecedent procedures and use of prophylaxis. *Arch Intern Med*, 1992; 152: 1869–73.
8. Duval X, Alla F, Hoen B & al, Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis*, 2006; 42: e102–7.
9. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA & al, Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med*, 1998; 129: 761–9.
10. Starkebaum M, Durack D, Beeson P, The “incubation period” of subacute bacterial endocarditis. *Yale J Biol Med*, 1977; 50: 49–58.
11. Roberts GJ, Dentists are innocent! “everyday” bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol*, 1999; 20: 317–25.
12. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J & al, Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet*, 1992; 339: 135–9.

טיפול בסטטינים במשולב עם תרופות המעכבות אנזימי P450 – דגש על שילוב עם אמיודרון

מסמך עמדה של:
האיגוד הקרדיולוגי בישראל

2009



ההסתדרות הרפואית בישראל
המועצה המדעית • האגף לאבטחת איכות

תוכן העניינים:

114	רקע כללי
114	תופעות לוואי של הסטטינים
114	אינטראקציה עם תרופות מעכבות P450
115	אינטראקציה בין סטטינים לאמיודרון
115	עמדת האיגוד הקרדיולוגי בישראל
117	רשימת הספרות

שמות חברי הועדה

פרופ' יעקב הנקין-יו"ר
פרופ' ערן לייטרסדורף

הטיפול בתרופות המעכבות את האנזים HMGCoA reductase (להלן סטטינים) מהווה את אחד מאבני היסוד החשובים בטיפול המניעתי במחלות קרדיווסקולריות. עשרות מחקרים מבוקרים ארוכי טווח הדגימו ירידה של כ-30% בהארעות אוטם שריר הלב, שבץ מוחי, תמותה לבבית ותמותה כוללת בקרב אנשים המטופלים ע"י סטטינים. עיקר התועלת מטיפול בסטטינים מיוחסת לירידה ברמת הליפופרוטאינים משרי הטרשת בדם (LDL ו-VLDL), אך קיימת סברה שחלק מההשפעות המיטיבות של התרופה נובעות מעיכוב ביצירה של חומרים המשרים דלקת וקרישיות-יתר (pleiotropic effects). למרות שקיים קשר בין מינון הסטטין ליעילותו בהפחתת רמות ה-LDL בדם (dose-effect relationship), קשר זה אינו ליניארי ועיקר ההשפעה מושגת כבר במינונים הנמוכים של התרופה, כאשר כל הכפלת מינון מפחיתה את רמת ה-LDL cholesterol בכ-6% נוספים במוצע. הקשר בין מינון התרופה להשפעות האחרות אינו ברור דיו. (1)

תופעות לוואי של הסטטינים

באופן כללי נחשבים הסטטינים כיעילים ובטוחים לטיפול ארוך-טווח, אך הם אינם נטולים תופעות לוואי. (2,3) התופעה השכיחה והחשובה ביותר הינה פגיעה בשרירי השלד. כאבים ו/או חולשת שרירים ללא עליה ברמת ה-CPK בדם מופיעים בשיעור של 3-10% מהאוכלוסייה המטופלת, ומצדיקים הפסקת התרופה כאשר איכות החיים נפגעת באופן משמעותי. עלייה אתסמינית ברמת ה-CPK בדם כתוצאה מטיפול בסטטין מופיעה בשכיחות נמוכה יותר ובד"כ אינה מעידה על נזק שרירי משמעותי. מקובל להמליץ על הפחתת מינון (או הפסקת) התרופה רק כאשר העלייה ברמת ה-CPK הינה פי 5 או יותר מעל גבול הנורמה העליון של המעבדה. השכיחות של כאבי שרירים מלווה בעליית רמת ה-CK פי 5 או יותר מהנורמה מוערכת בפחות מ-0.1% מהמרשמים לתרופה. תופעת הלוואי החמורה ביותר, אשר עלולה לגרום לנזק כלייתי בלתי הפיך ואף למוות, הינה פירוק מסיבי של שרירי השלד (rhabdomyolysis) העלולה לגרום לאי-ספיקת כליות חדה וסיבוכים נלווים. השכיחות של סיבוך זה מוערכת בפחות ממקרה אחד לכל מיליון מרשמים של התרופה. (2) התרופה cerivastatin (Lipogis) הייתה יוצאת דופן בנושא זה בכך שגרמה לרבדומיוליזה בשכיחות פי 16-80 מיתר הסטטינים, ועקב כך הוצאה משימוש בשנת 2001. סיכון מוגבר במיוחד קיים אצל מבוגרים (מעל גיל 80) ובעיקר נשים, אנשים עם מבנה גוף קטן, אי-ספיקת כליות (בעיקר בחולי סוכרת), תת-פעילות של בלוטת התריס, מספר רב של מחלות רקע, תקופות החלמה מניתוח או טראומה, וטיפול במספר רב של תרופות. (2,3)

אינטראקציה עם תרופות מעכבות P450

בדומה לכל התרופות אשר עוברות פירוק אנזימתי בכבד, גם הסטטינים מושפעים מאינטראקציה עם תרופות אחרות הניתנות בו זמנית. (4,5) טבלה מספר 1 מסכמת את התכונות ומנגנוני הפירוק של הסטטינים הנמצאים בשימוש קליני בארץ. (6) הסטטינים מסיסי-השומן (לובסטטין, סימבסטטין, ואטורבסטטין) עוברים מטבוליזם כבדי בעיקר ע"י המערכת P 450. תרופות המעכבות את המערכת האנזימתית הזו, ובעיקר את האיזואנזים 3A4 CYP (טבלה 2) עלולות לגרום לעליה בריכוז התרופה בדם ולהגברת הסיכון לתופעות לוואי, כגון מיוזיטיס. (7, 8) באותה מידה יש צורך לקחת בחשבון את השפעת הסטטינים על פעילותן של תרופות מסוימות הניתנות בו זמנית,

ובעיקר warfarin ציקלוספורין ודיגוקסין. (9) המטבוליזם של סטטינים מסיסי מים (פרבסטטין ורוסובסטטין) מבוצע ברובו ע"י אנזימים שאינם מהמערכת P 450, ולכן משפיעים פחות על המטבוליזם של warfarin.

אינטראקציה בין סטטינים לאמיודרון

אמיודרון ידוע כמעכב של האנזים הכבדי CYP 3A4, (10) ולכן משפיע על קצב הפירוק של מספר סטטינים. ההשפעה החזקה ביותר הינה על סימבסטטין ולובסטטין, השפעה בינונית קיימת על פירוק אטורבסטטין, והשפעה יחסית מועטת על פרבסטטין, פלובסטטין ורוסובסטטין (11-14). בשנים האחרונות פורסמו מספר תאורי-מקרה של רבדומיוליזה בחולים אשר נטלו אמיודרון בשילוב עם סטטינים, ובעיקר סימבסטטין במינון 80 מ"ג ליממה (15-20) שיעור נמוך יותר של תופעות לוואי תואר בשילוב של אמיודרון עם אטורבסטטין ופרבסטטין. (21) לאור נתונים אילו פירסם ה-FDA אזהרה לגבי השילוב של סימבסטטין עם אמיודרון, והמליץ להמנע משימוש במינון סימבסטטין מעל 20 מ"ג ליום ביחד עם אמיודרון. מנשר זה לא התייחס לשילוב של אמיודרון עם סטטינים אחרים.

עמדת האיגוד הקרדיולוגי בישראל

הועדה תומכת בצורך לנקוט באמצעי זהירות כאשר יש צורך בשילוב של סטטינים עם אמיודרון, בעיקר לגבי התחלה של טיפול משולב. מאידך, ישנם חולים רבים המאוזנים על טיפול משולב של סטטין עם אמיודרון במשך תקופה ארוכה ללא כל בעיות, ונראה לנו שהתועלת בהחלפת הטיפול באופן יזום אינה מצדיקה את הנוק האפשרי הכרוך במהלך מסוג זה (יציאה מאיזון מטבולי, עיכובים אדמינסטרטיביים בהשגת אישורים לתרופה תחליפית וגרימת חרדה למטופל). להלן המלצותינו בנושא:

1. צריך ליידע כל מטופל באמיודרון עם סטטין (מכל סוג ובכל מינון) לגבי האינטראקציה האפשרית בין התרופות, ולעודדו לדווח על כל תסמין העלול לרמז על נזק שרירי כגון כאב או חולשת שריר, שתן אדום וכד. במקרים בהם קיים חשש לפגיעה שרירית חשוב לבדוק את רמת ה-CPK בדם, ולשקול הצורך בהפסקת הטיפול בהתאם לממצאים.

2. חולים הנמצאים תחת טיפול בסימבסטטין במינון עד 40 מ"ג ליממה בשילוב עם אמיודרון, ללא עדות למיופטיה, יכולים להמשיך בטיפול זה תוך מעקב כני"ל. אין לעלות במינון הסימבסטטין מעבר ל-40 מ"ג.

3. במטופלים אשר אינם משיגים את היעד הטיפולי עם מינון של 40 מ"ג סימבסטטין רצוי להחליף הטיפול לסטטין חזק יותר כגון אטורבסטטין (ליפיטור) עד 40 מ"ג או רוסובסטטין (קרסטור) במינון עד 20 מ"ג ליממה.

4. במטופלים חדשים הזקוקים לשילוב בין סטטין לאמיודרון רצוי גם להעדיף שימוש בפרבסטטין (עד 40 מ"ג), אטורבסטטין (עד 40 מ"ג) או רוסובסטטין (עד 20 מ"ג).

5. בכל מקרה בו קיים חשד לתופעות לוואי או שהיעד הטיפולי אינו מושג באמצעים הני"ל, מומלץ להפנות את המטופל ליעוץ ומעקב של מומחה לשומני הדם.

טבלה 1. תכונות הסטטינים הנמצאים בשימוש בישראל

זמן מחצית חיים (שעות) בדם	ציטוכרום עיקרי המעורב בפירוק	מסיסות	מקור	תרופה
15-30	3A4	שומן	סינטטי	Atorvastatin
0.5-2.3	2C9	שומן	סינטטי	Fluvastatin
2-3	3A4	שומן	פטרייתי	Lovastatin
1.3-2.8	-----	מים	פטרייתי	Pravastatin
20	2C9/2C19	מים	סינטטי	Rosuvastatin
2-3	3A4	שומן	סינטטי למחצה	Simvastatin

מעובד מ- de Angelia (6)

טבלה מס. 2 תרופות המגבירות את הסיכון למיופטיה בשילוב עם סטטינים

Fibrates

Nicotinic acid (rarely)

Cyclosporine

Azole antifungals

-Itraconazole and ketoconazole

Macrolide antibiotics

_ Erythromycin and clarithromycin

HIV protease inhibitors

Nefazodone (antidepressant)

Verapamil, diltiazem

Amiodarone

Large quantities of grapefruit juice (usually more than 1 litre per day)

1. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2004;19:117-25.
2. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins James I. Cleeman, Claude Lenfant and Writing Committee Members: Richard C. Pasternak, Sidney C. Smith, Jr, C. Noel Bairey-Merz, Scott M. Grundy, *Circulation* 2002;106:1024-1028.
3. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *JACC* 2002;40:567-72.
4. Bottorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical safety. *AM J Cardiol* 2006;97 (suppl): 27C-31C.
5. Bellosta S, Paoletti S, Corsini A. Safety of Statins. Focus on Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Circulation*. 2004;109[suppl III]:III-50 –III-57.
6. De Angelis G. The influence of statin characteristics on their safety and tolerability. *Int J Clin Pract* 2004;58:945-55.
7. Jacobson T. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors . *Am J Cardiol* , 2004; 94 :1140 – 1146.
8. Neuvonen PJ, Kantola T, Kivisto KT . Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* . 1998;63:332-341.
9. Andrus MR . Oral anticoagulant drug interactions with statins: case report of fluvastatin and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2004;24:285-290.
10. Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998;18:84-112.
11. Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Adverse Events With Concomitant Amiodarone and Statin Therapy. *Preventive Cardiology* 2007;8:95 – 97.
12. Schmidt GA et al. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to concomitant use of simvastatin, amiodarone, and atazanavir. *J Am Board Fam Med* 2007;20:411-416.
13. Becquemont L et.al. Amiodarone Interacts with Simvastatin but not with Pravastatin Disposition Kinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (2007) 81, 679–684.

-
14. Jacobson TA. Interaction profiles of pravastatin, simvastatin and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol* 2004;94:1140-6.
 15. Schmidt GA, Hoehns JD, Purcell JL, Friedman RL, Elhawi Y. Severe Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure. Secondary to Concomitant Use of Simvastatin, Amiodarone, and Atazanavir. *J Am Board Fam Med* 2007;20:411– 41.
 16. Siddique H, Mushkbar M, Walker A, Scarpello J. Rhabdomyolysis and acute renal failure due to simvastatin and amiodarone. *Br J Cardiol* 2007;14:242-4.
 17. Saliba WR, Elias M. Myopathy from the combination of simvastatin and amiodarone. *Eur J Int Med* 2006;17:148.
 18. Simon de Denus et al. Amiodarone's role in simvastatin-associated rhabdomyolysis. *Am J Health-Syst Pharm* 2003;60:1791-2.
 19. Roten et al. Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone. *The Annals of Pharmacother* 2004;38:978-981.
 20. Ricourte et al. Simvastatin-Amiodarone interaction resulting in rhabdomyolysis, azotemia, and possible hepatotoxicity. *The Annals of Pharmacother* 2006;40:753-7.
 21. Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Adverse events with concomitant amiodarone and statin therapy. *Prev Cardiol* 2005;8:95-97.

מסמך עמדה

מוות פתאומי – בירור פתולוגי, קליני וגנטי

מסמך עמדה של:
האיגוד הקרדיולוגי בישראל

2010



ההסתדרות הרפואית בישראל
המועצה המדעית • האגף לאבחנת איכות

121	מבוא
122	הגדרות
122	קיצורים
123	הסיבות למוות פתאומי באנשים צעירים
124	עקרונות ביצוע הנתחה לאחר מוות פתאומי בלתי צפוי
125	אינטרפרטציית ממצאי הנתחה
127	סקר קליני לאבחון סיבת המוות
128	בירור גנטי
130	בעיות הקשורות בפירוש ויישום המידע גנטי
133	סיכום ההמלצות להקמת מערך לביצוע בדיקות גנטיות בתסמונות של SCD ואינדיקציות לביצוען
135	רשימת הספרות

הועדה לבדיקות גנטיות במחלות לב

דר' מיכאל ארז – יו"ר הועדה, ראש החוג למחלות שריר הלב והפריקרד, האיגוד הקרדיולוגי בישראל

חברי הועדה:

פרופ' אנדרי קרן – החוג למחלות שריר הלב והפריקרד, האיגוד הקרדיולוגי בישראל
פרופ' סמי ויסקין – מזכיר החוג לקיצוב ואלקטרופיזיולוגיה, האיגוד הקרדיולוגי בישראל
פרופ' לאונרד בלידן – האגוד לקרדיולוגית ילדים
דר' אביבה לויטס – האגוד לקרדיולוגית ילדים
פרופ' אפרת להד – אגוד הגנטיקאים הרפואיים
פרופ' אילון פרס – אגוד הגנטיקאים הרפואיים

השתתפו בכתיבת המסמך:

פרופ' מיכאל גליקסון – יו"ר החוג לקיצוב ואלקטרופיזיולוגיה, האיגוד הקרדיולוגי בישראל
פרופ' עמוס כץ – החוג לקיצוב ואלקטרופיזיולוגיה, האיגוד הקרדיולוגי בישראל
פרופ' יהודה היס – מנהל המכון לרפואה משפטית
דר' גאונה אלטרסקו – אגוד הגנטיקאים הרפואיים

הועדה נתבקשה להמליץ לאגוד הקרדיולוגי על יישומן של בדיקות גנטיות בקרדיולוגיה. נושא התורשה במחלות לב סבוך וטעון מלהכיל את כל סוגי המחלות והבדיקות במסמך אחד. בחרנו להתחיל בתחום בו קיימת הסכמה רחבה בקרב המומחים העוסקים בנושא – מחלות הגורמות למוות פתאומי. לכן נקודת המוצא של המסמך הייתה בירור גנטי/משפחתי של דם לב או מוות פתאומי. בשלב הבא ניתן יהיה להרחיב את היריעה ולהכיל את ההמלצות על אותן המחלות עצמן בשל היותן גורם סיכון למוות פתאומי ו/או לאי ספיקת לב.

כאשר עוסקים במשפחה בה קרה מוות פתאומי בלתי צפוי באדם צעיר ובריא, או לאחר שאירעו הפרעות קצב מסכנת חיים באחד או יותר מבני המשפחה, המטרה היא לאבחן את הסיבה ולהעריך את הסיכון להתפתחות מחלת לב או הפרעות קצב מסכנות חיים ביתר בני המשפחה. פועל יוצא של האבחנה הוא התאמת הטיפול והמעקב הנדרשים בכל אחד מבני המשפחה. בכ- 50% מהמקרים, המוות הפתאומי בצעירים מיוחס למחלות לב תורשתיות ולעיתים הוא גם הביטוי ראשון למחלה במשפחה. מדובר במחלות גנטיות הנגרמות ע"י מוטציה נקודתית המועברת בד"כ בתורשה אוטוזומלית דומיננטית. לפי כך 50% מהקרובים בדרגה ראשונה צפויים להיות נשאים של המוטציה ורובם יבטאו את המחלה עם חדירות משתנה ותלות גיל.

ניצולים של החיאה לדם לב בלתי צפוי עוברים בדיקות רפואיות מקיפות המצביעות לרב על האטיולוגיה. כאשר עולה חשד לתסמונת לבבית תורשתית, נדרשים גם קרובי המשפחה לבצע בדיקות קליניות לאישור/שלילת האבחנה. בנוסף, ניתן לערוך בירור גנטי ב-DNA המופק מהחולים. אבחון מוטציה בגן הידוע כמחולל המחלה מאשר את האבחנה ומאפשר אבחון פרוספקטיבי של הקרובים הנשאים. כאשר הנפגע אינו בחיים הבעיה האבחונית כמו גם החרדה בקרב בני המשפחה קשים פי כמה. במצב זה, על מנת להגיע לאבחנה חייבים למצות את המרב מן הנתונים הזמינים: רמזים מהתיק הרפואי של הנפטר, הנתיחה שלאחר המוות ובדיקות בני המשפחה. המסמך מציג את עקרונות הבירור הקליני והפתולוגי במשפחות בהן אירע מוות פתאומי ודן באפשרויות ויישומים של הבירור הגנטי (1,2).

יש להדגיש שבמצב הקיים היום בארץ מרבית המשפחות הזקוקות לביצוע בדיקות גנטיות של תסמונות מוות פתאומי מופנות לביצוע הבירור במעבדות שירות בחו"ל, תהליך הגוזל זמן רב וממון רב, ולרוב מכוסה על ידי המשפחות עצמן.

מטרתנו לבסס מערך של בדיקות גנטיות בישראל אשר יאפשר בירור גנטי של מוות פתאומי.

הגדרות

אדם צעיר – שגילו מתחת ל 40 שנה

קרוב משפחה דרגה ראשונה – הורה, אח, אחות או ילד

קרוב משפחה דרגה שנייה - דוד/ה, אחיך/ית, נכד/ה, סבתה

תסמונת תורשתית – מחלה גנטית הנגרמת ע"י מוטציה נקודתית באחד מן הגנים הידועים כגורמים לתסמונת זו

סקר קליני – בדיקות רפואיות המתבצעות בבני המשפחה

פנוטיפ – הביטויים הקליניים של המחלה אצל הנבדק

מוטציה – שינוי גנטי האחראי לשינוי משמעותי במבנה, ביטוי או תפקוד החלבון המקודד, אשר גורם למחלה ושאינו מצוי באוכלוסיה בריאה

פולימורפיזם – שינוי גנטי נפוץ או נדיר הקיים באוכלוסיה בריאה ושאינו גורם במישרין למחלה

בדיקת סקר גנטית - בדיקת DNA של חולה ע"י ריצוף של מספר מצומצם של גנים מועמדים; דהינו גנים בהם תוארו בעבר מוטציות הגורמות למחלה שאובחנה אצל החולה

אבחון גנטי – בדיקת DNA למוטציה שנמצאה במשפחה ונחשבת כגורם למחלה

גנוטיפ – תוצאת האבחון הגנטי אצל הנבדק

קיצורים

LQT – תסמונת ה QT הארוך

Catecholamine dependent polymorphic ventricular tachycardia – CPVT

ARVC – קרדיומיופתיה אריתמוגנית של חדר ימין

HCM – קרדיומיופתיה היפרטרופית

DCM – קרדיומיופתיה מורחבת

LVH – היפרטרופיה של החדר השמאלי

VF – פרפור חדרים

SCD – מוות פתאומי sudden cardiac death

CSD – מחלת מערכת הולכה

הסיבות למוות פתאומי באנשים צעירים

שכיחותו של מוות פתאומי בלתי צפוי מוערכת כ- 1:100000 לשנה בצעירים עד גיל 30, ועולה באופן חד אל 1:1000 ויותר לשנה בבני 40 ומעלה. ההסבר לכך היא העלייה התלולה בשכיחות המחלה הכלילית בעשור הרביעי לחיים, אשר הופכת לגורם הדומיננטי למוות פתאומי מעבר לגיל 40-35.

הסיבות העיקריות למוות פתאומי בגילאים הצעירים הן (3):

1. מחלה ראשונית של המיוקרד : DCM , ARVC, HCM
2. מיוקרדיטיס
3. אנומליות מולדות של העורקים הכליליים
4. מחלה כלילית מוקדמת (היפרכולסטרולמיה משפחתית וכו')
5. מחלות רקמת חיבור : מרפן, צניחת המסתם המיטרלי
6. תסמונות אריתמיות ראשוניות : תסמונת ה QT הארוך, CPVT, תסמונת ברוגדה, תסמונת ה- QT הקצר, VF אידיופטי, WPW

ככלל, המוות הפתאומי נגרם ע"י הפרעת קצב מהירה ושכיח יותר בזמן פעילות גופנית/ספורטיבית או התרגשות, אבל אינו מוגבל לנסיבות אלה (1). סיפור קליני קודם של syncope והנסיבות בהן אירעה ההתמוטטות יכולות לכוון לאטיולוגיה של הפרעת הקצב ובכך להכניס סדר קדימויות למהלכי הבירור המתקיים.

אריתמיה במצב דחק פיזי או נפשי טיפוסיות לטכיקרדיה חדרית תלוית קטכולאמינים, אנומליה של עורק כלילי ושכיחות יותר בקרדיומיפתיות, מחלה כלילית ותסמונת ה QT ארוך מסוג LQT1. לאחרון נודעה נטייה מיוחדת לגרום אריתמיה בעת שחיה ושהיה במים.

גירוי קול או התרגשות ידועים כמעוררי אריתמיה ב LQT2, כמו גם האסוציאציה לנטילת תרופות מאריכות QT. הפרעות קצב בעת שינה טיפוסיות ל- LQT3 ולתסמונת ברוגדה כשבאחרונה האריתמיה יכולה להופיע בעת מחלת חם.

אנמנזה אישית של עישון/סכרת/היפרליפידמיה לצד סיפור משפחתי עשיר של מחלה כלילית/צרברוסקולרית מוקדמת ממקמים את האטיולוגיה האיסכמית בראש סולם הסיבות להפרעת הקצב.

נתיחה לאחר המוות הינה אמצעי מוכח לאבחון של חלק גדול מהמצבים הגורמים למוות פתאומי. בדיקת מקרוסקופית ובדיקה מיקרוסקופית משלימה אמורים לזהות את המחלות הכלולות בסעיפים 5-1 וכן סיבות לא-לבביות למוות פתאומי כגון תסחיף ריאתי, דמם תת עכבישי ואפילו התקף קטלני של אסטמה (4,5). כאשר האוטופסיה מצביעה על מחלה המועברת בתורשה – משתמע מכך שיש לחפש את המחלה בקרב בני המשפחה מדרגה I ולהרחיב את הסקר הקליני לקרובי משפחה מדרגה I אצל כל קרוב בו אובחנה המחלה (cascade testing). בכ- 20% מהמקרים המוות הפתאומי נגרם ע"י אריתמיה בנוכחות לב הנראה תקין באוטופסיה. מתוך אלה, ניתן בכ- 40-50% מהמקרים להגיע לאבחנה ע"י סקר קליני בקרב קרובי המשפחה. ברב המקרים מדובר בתסמונת אריתמית אבל מקצתם מאובחנים בסוף כקרדיומיפתיה שלא אובחנה בנתיחה. היות ורבות מהמחלות שבנדון מתאפיינות בחדירות תלויות גיל, פורסמו הנחיות למעקב קליני תקופתי אחר קרובי משפחה צעירים שנמצאו "בריאים" בסקר הראשון (6). האבחנה הפתולוגית ו/או האבחנה הקלינית בקרב קרובי משפחה מאפשרת לרכז את הבירור הגנטי לגנים המועמדים הרלוונטיים. המתווה הכולל של בירור משפחתי לאחר אירוע דם לב או מוות פתאומי מוצג בתרשים 1.

עקרונות ביצוע הניתחה לאחר מוות פתאומי בלתי צפוי

נתיחה אחר המוות הינה הפרוצדורה המשמעותית ביותר לבירור סיבת המוות הפתאומי. הניתחה נחוצה בכל מקרה בו המידע הרפואי הקודם אינו מסביר את אשר אירע מעבר לספק סביר. לאחרונה פורסמו הנחיות בריטיות ואירופיות לנוהל ביצע הניתחה בקורבנות מוות פתאומי (7,8). מטרת האוטופסיה תהינה:

1. לקבוע אם המוות נבע מסיבה לבבית או אחרת
2. לקבוע את סוג מחלת הלב ואם המוות נבע מאריתמיה או סיבה מכאנית
3. לקבוע אם מדובר במצב תורשתי המחייב בדיקות בקרב קרובי משפחה
4. לשלול מוות לא טבעי, ז"א מאלימות פיזית, הרעלה או שימוש בסמים.

אין בכוונת המסמך לפרט את ההיבטים הטכניים של הניתחה אלא לדון בעקרונות הביצוע, שימור דגימות ובאינטרפרטציה קלינית לצורך אבחון מחלות לב תורשתיות.

הבדיקה הבסיסית כוללת פתיחת פריקד, בדיקת האנטומיה של האורטה, עורקי הריאה, העורקים הגדולים, הורידים, העליות והמסתמים. לאחר בחינת האנטומיה של מוצא העורקים הכליליים יש לבצע חתכים המאונכים לציר האורך של עורקים כליליים עיקריים וענפיהם האלכסוניים והשוליים כל 3 מ.מ. יש להכין בלוקים מנגעים החשודים למחלה כללית טרשתית.

משווים את משקל הלב הריק ועובי הדפנות לנורמוגרמות מקובלות בהתחשב בגיל, מין ומשקל גוף. מגובה אמצע החדר השמאלי מבצעים חתכים טרנסוורסליים עוקבים כל 1 ס"מ עד החד, לבחינת מורפולוגיית הדופן והחללים. מכינים בלוקים מסומנים משריר הדופן החופשית (קדמי, לטרלי ואחורי) הספטום (קדמי ואחורי) וחדר ימין (קדמי, לטרלי ואחורי) בכל אחת מהרמות וכן ממוצא חדר ימין, כל אחת מהעליות וכל מקום בו נצפו שינויים מורפולוגיים. איזור הקשרית הפרוזדורית-חדרית נבחן בעין. בדיקה היסטולוגית של מערכת ההולכה ע"י חתכים עוקבים אינה מומלצת כשגרה. למרות ש חסם פרוזדורי-חדרי ו WPW יכולים לגרום למוות פתאומי, לרב יקדם לכך סיפור קודם של אובדן הכרה, דפיקות לב/הפרעות קצב או גלי דלתה באקג.

הצביעות השגרתיות הן המוטוקסילין ואאוזין (H&E) וכן צביעה לרקמת חיבור (Masson, van Gielson or Sirius red). צביעות נוספות ואימונוהיסטוכימיות נעשות לפי הצורך. במידה ועולה חשד לקרדיومیופתיה מטבולית, מחלה מיטוכונדראלית או מחלת אגירה, שומרים 1 מ"מ רקמה בגלוטראלדהיד 2.5% לבדיקה אלקטרוני-מיקרוסקופית.

שימור דגימות

דרושה הערכות מיוחדת לשימור דגימות רקמה מקורבנות מוות פתאומי.

1. המצב המיטבי הוא לשמר בפורמלין את הלב כולו או לפחות חתך טרנסוורסלי בגובה אמצע החדר לצורך בחינה חוזרת בעתיד או הפניה למרכז המתמחה בפתולוגיה של מחלות לב ואבחון הסיבות למוות פתאומי. במידה ואין הדבר אפשרי, חשוב לתעד בתמונות מהיכן נלקחו הבלוקים השונים.

2. יש לשמר דגימות רקמה מהנפטר להפקת DNA שיאפשר אבחון גנטי של סיבת המוות. אין לסמוך על דם, אלא אם זה נלקח לפני המוות ונשמר ב-EDTA. במרבית המקרים הדם באוטופסיה עבר המוליזה ואינו מהווה מקור טוב ל DNA. DNA המתקבל מטיפת דם או רקמה שנשמרה בפורמלין יכול לשמש לריאקציות מוגדרות כגון זיהוי פלילי או אבחון מוטציה ידועה אבל אינו מומלץ לריצוף גנים ולאבחון מוטציות חדשות. ההמלצה היא לשמור בהקפאה (-80°C) - כ- 5 גרם רקמת שריר לב או רקמת טחול מהם ניתן להפיק DNA באיכות טובה ובכמות מספקת.

3. שמירה בהקפאה של רקמת שריר לב מאפשרת לזהות גנום ויראלי בחומר הגנטי, במקרים החשודים למיוקרדיטיס.

בנתיחה ייתכנו ממצאים המצביעים באופן חד משמעי על סיבת המוות. לעיתים מאבחנים מחלה ומעלים חשד גבוה לקשר סיבה-תוצאה בין המחלה למוות החולה. ממצאים אחרים נמצאים בתחום האפור בין מצב חולי לתופעה הנצפית באנשים בריאים. יש להיות ער לבעייתיות זו משום המשמעויות החלות על בני המשפחה כאשר הנתיחה הינה אבחנתית, או אינה ודאית (8,9). טבלה 1 מציגה את הממצאים הפתולוגיים לפי דרגת הסבירות להיותן הגורם למוות פתאומי.

טבלה 2 מציגה ממצאים שכיחים, המדווחים לעיתים קרובות בנתיחה אחר המוות, אשר עלולים להטות את המשך הברור הקליני והגנטי בקרובי המשפחה (8).

היפרטרופיה של החדר השמאלי

קיימת בעיה באינטרפרטציה של מימד עובי השריר בנתיחה לאחר המוות בגלל הבצקת ו *rigor mortis* המדמה סיסטולה. בפועל עובי השריר המדווח בפתולוגיה קרוב יותר למה שנמדד באקו בסיסטולה. נהוג לאבחן קרדיומיופתיה היפרטרופית כאשר משקל הלב חורג מ 95% נורמה באוכלוסיה (דהיינו מעל 500-450 גרם בדם ממוצע – מומלץ להשתמש בנורמוגרמות המופיעות בספרי פתולוגיה). במקרים הקלאסיים הדופן עוברת את ה 20 מ מ, החלל קטן וייתכן עיבוי נקודתי של האנדוקרד וליפת באזור המגע של העלה המיטרלי בספטום (בתוצאה מתנועה סיסטולית קדמית - SAM).

הממצא ההיסטולוגי הקלאסי ב קרדיומיופתיה היפרטרופית הנגרמת ע"י מוטציות בחלבוני השרקומר הוא *disarray* של המיוציטים. ממצא מוקדי של *disarray* המוגבל לצמתים האנטרו-ספטלי והפוסטרו-ספטלי יכול להימצא גם באנשים בריאים ולהיחשב כתקין. על מנת להיות אבחנתי ל HCM, *disarray* אמור להיות נוכח בלפחות 5-10% מדגימות השריר. כיוון ש *disarray* יכול להיות מוגבל לאזורים מסוימים, מומלץ לבדוק 8-10 בלוקים של שריר לב מן המחיצה ומחוצה לה כדי לשלול את האבחנה. בדיקה זו רלוונטית במיוחד כאשר ההיפרטרופיה מינימלית או בהעדר היפרטרופיה משמעותית (כפי שתואר במוטציות בטרופונין T). במקרים אלה קיומם של *disarray* וליפת (*fibrosis*) ושינויי בכלי דם אינטרהמיוקרדיאליים יכולים לבסס את האבחנה של קרדיומיופתיה היפרטרופית.

בלב ספורטאים שכיח עיבוי דופן בלווי הרחבת חדר והיסטולוגיה תקינה של השריר. ישנם מקרים בהם קיימת היפרטרופיה משמעותית עם כמות מסוימת של לייפת אבל ללא *disarray*. ממצא כזה תואר בסובלים מיתר לחץ דם ובאתלטים המשתמשים בסטרואידים אנאבוליים. היפרטרופיה "לא סגולית" שכזו אומנם מעלה את הסיכון למוות פתאומי אבל הימצאותה בנתיחה אינה מספקת לצורך קביעת סיבת המוות (טבלה 1).

הסננה שומנית

האבחנה של ARVC בנתיחה מחייבת ניסיון רב. אזורים דקים בדופן חדר ימין עד כדי התבלטות אנאוריזמתית הנובעים מהחלפת רקמת שריר בשומן ורקמת חיבור אבחנתיים לקרדיומיופתיה אריתמוגנית ARVC. לפעמים מתלווה לכך תהליך דלקתי מונונוקלארי. ב- 30% מהמקרים המחלה מערבת גם את החדר השמאלי ובמקרים נדירים היא מוגבלת לחדר השמאלי. האזורים בהם מתרכזת הפתולוגיה לפעמים קטנים עד כדי 1-2 סמ' מה שמחייב בדיקה מדוקדקת של חדר ימין. בגלל שינויים מוקדניים שקשה לגלות, העדר ממצא טיפוסי בנתיחה אינו שולל ARVC כסיבה למוות פתאומי.

בלבבות נורמאליים, להבדיל, תיתכן הסננה שומנית של חדר ימין ללא פיברוזיס, השכיחה יותר בנשים, מבוגרים או אנשים עם עודף משקל, אשר אינה נחשבת פתולוגית.

תסנין דלקתי

תסנין דלקתי המערב אזורים נרחבים של השריר והעונה על קריטריונים של Dallas, דהינו, בנוכחות נמק של קרדיומיוציטים, הינו סיבה מוכרת למוות פתאומי. ברם, קבוצות בודדות של תאים דלקתיים (מיוקרדיטיס פוקאלית) נצפו בלבבות אנשים שמתו מסיבה לא לבבית בעליל. אי לכך קיים חשש מאבחון יתר של מיוקרדיטיס היות וקביעה זו עלולה לגרום להימנעות מהמשך בירור לזיהוי מחלת לב תורשתית. קבוצות קטנות ופזורות של תאי דלקת, גם בנוכחות אימונו היסטוכימיה חיובית, אינן קבילות כסיבה למוות פתאומי. בדומה, לא ניתן להחשיב פיברויסי ממושטת/לא מוסברת כעדות למיוקרדיטיס בעבר. זיהוי זיהום ויראלי ברקמת הלב בשיטות אימונוהיסטוכימיות או RT-PCR גם הוא אינו מקובל כאמצעי לקביעת סיבת המוות אבל, במקרים מסוימים, יכול לסייע לאבחנה.

טבלה 1. סיווג ממצאי נתיחה כהסבר אפשרי למוות פתאומי

<p>אבחנות פתולוגיות ודאיות תסחיף ריאתי מאסיבי המופריקרידיום מקרע שריר לב או אורטה קרע כורדה או שריר פאפילרי של מסתם מיטרלי עם בצקת ריאות חסימה של עורק כלילי ע"י קריש, תסחיף או דיסקציה מוצא אנומלי של עורק כלילי מעורק ריאה חסימה של מסתם/מסתם תותב ע"י קריש או גידול הפרדות של תותב עם דלף חד מיוקרדיטיס חדה מאסיבית</p>
<p>אבחנות פתולוגיות המהוות בסבירות גבוהה הסבר למוות פתאומי נגע טרשתי עם היצרות מעל 75% בעורק כלילי אחד או יותר עם או ללא צלקת של אוטם מוצא עורק כלילי שמאלי מהסינוס הקורונרי הימני עם מהלך בין הכלים הגדולים HCM, ARVC או DCM צניחת מסתם מיטרלי בנוכחות myxoid degeneration והגדלת פרוזדור שמאל או חדר שמאל היצרות של המסתם האורטלי בנוכחות LVH מחלת לב מולדת לאחר ניתוח</p>
<p>אבחנות פתולוגיות שהקשר בינן למוות פתאומי אינו וודאי אנומליות מינוריות בעורקים הכליליים וללא מעבר עורק כלילי בין הכלים הגדולים היצרות כלילית של פחות מ 75% מהלך תוך-מיוקרדיאלי של עורק כלילי (bridging) מחלת לב היפרטנסיבית, LVH אידיופתי שאינו ממלא אחר הקריטריונים ל HCM מיוקרדיטיס פוקאלית צניחת מסתם מיטרלי ללא הגדלת פרוזדור שמאל או חדר שמאל וללא קרע בכורדה ליפומה של הספטום הבין עלייתי גידול ציסטי של ה AV node או מחלת מערכת הולכה ללא הוכחה אלקטרוקרדיוגרפית מחלת לב מולדת (כולל איזנמנגר) שלא נותחה</p>

טבלה 2. התחום האפור בין פתולוגי לפיזיולוגי בממצאי הנתחה

ממצא פתולוגי	מחלה הגורמת SCD	מצב נורמאלי
הסננה שומנית של חדר ימין	ARVC	יכול להימצא בבריאים בהעדר דגנרציית מיוציטים ולייפת
היפרטרופיה של חדר שמאל	HCM	יכול להימצא בספורטאים
Myofiber disarray	HCM	ממצא מוקדי בהעדר LVH
תסנין דלקתי	מיוקרדיטיס	מוקדים קטנים של תאי דלקת ללא נמק מיוציטים

סקר קליני לאבחון סיבת המוות

מוות או כמעט-מוות פתאומי באדם צעיר הינו סיבה לפעול לאבחון מחלה תורשתית בקרב קרובי משפחה. הגישה המועדפת שואפת להגיע ראשית לאבחנה הקלינית ולכוון את הבירור הגנטי בהתאם (10-12). הגישה האלטרנטיבית מבוססת על בירור גנטי ראשוני תוך שימוש ב-DNA מהקורבן/ניצול. גישה זו ישימה במיוחד כשהמידע הקליני אינו אבחנתי או אינו זמין (13,14).

הבירור הקליני בבני המשפחה מבוסס על מידע קליני קודם. רצוי לרכז את הסיפור משפחתי בצורת עץ משפחה (לפחות 3 דורות) שיכלול שמות, גילאים, אבחנות עיקריות, אירועים של SYNCOPE או תמותה בלתי מוסברת וממצאי נתיחה אחר המוות. עץ משפחה מאפשר מבט רחב יותר על התסמונת הנחקרת, עוזר להבין את סוג התורשה ולכוון את המשך הבירור בקרב בני המשפחה.

בהעדר ממצאים מכוונים או כאשר הנתיחה שלילית, יבוצע בירור קליני משפחתי במתכונת מדורגת (cascade testing). בשלב ראשון יש לבדוק קרובים מדרגה ראשונה. בודקים קרובים דרגה II אם אין אבחנה לאחר סקר קרובים מדרגה I או כשמדובר בהסתמנות קלינית רלוונטית. בשלב הבא הבדיקות יורחבו לקרובים דרגה I של כל מי שנמצאו אצלן סימני מחלה.

הבדיקות המומלצות מרוכזות בטבלה 3. הבירור הבסיסי יעשה בכל אחד מהקרובים ויכלול אקג, מבחן מאמץ מרבי (מוגבל סימפטומים ולא מוגבל דופק שלעתים קרובות אינו מספיק בצעירים ספורטיביים), בדיקת אקו-דופלר, ניטור קצב לב 24 שעות ובדיקת רמות שומנים בדם. חשוב לציין בהפניה לבדיקת האקו שהסיבה להפניה היא מוות פתאומי במשפחה כדי לחפש קרדיומיופתיה ולהדגים כצורה יסודית גם את החדר הימני. בדיקות נוספות כגון ניטור קצב לב ממושך (loop recorder); מבחני פרובוקציה – מבחן פלקיניד לאבחון תסמונת ברוגדה ומבחן אפינפרין לאבחון CPVT ו LQT1; MRI לב עם גדוליניום, SAECG signal-averaged ECG ומבחן אלקטרופיזיולוגי יעשו על פי התוויות ספציפיות ובמסגרת מרפאה ייעודית. אבחון קרדיומיופתיה או תסמונת אריתמית ראשונית באחד או יותר מהקרובים מצביע בסבירות גבוהה שזו הייתה סיבת המוות הפתאומי ומכוון את המשך הבדיקות, המעקב והטיפול בחולים.

בהימצא תסמינים/ממצאים לא ברורים או כאשר הבדיקות מעלות חשד למחלה, יש להמשיך במעקב אחר הפרטים שבנדון. אם אירעו במשפחה 2 או יותר מקרי מוות בלתי צפוי באנשים צעירים, מצביע הדבר כמעט בבירור על קיום תסמונת תורשתית קטלנית. במשפחות אלה יש לשקול מעקב תקופתי אחר קרובי משפחה דרגה I, בפרט אלה הנמצאים בסיכון מוגבר: צעירים לפני גיוס, אלה העוסקים בספורט וכו'. הערכה תקופתית תתבצע מידי שנה עד גיל 18 וכל 3-5 בהמשך, עד גיל 40 לפחות תכלול כל פעם אקג, מבחן מאמץ מרבי, בדיקת אקו-דופלר וניטור קצב לב 24 שעות.

טבלה 3. סקר ובירור במשפחות עם מוות פתאומי בלתי צפוי

סוג הסקר	אוכלוסייה נבדקת	בדיקות
בירור בסיסי	קרובים דרגה I	תיעוד רפואי, עץ משפחה 3 דורות אקג, אקו-דופלר, מבחן מאמץ, הולטר, שומנים בדם
בירור בנוכחות מחלה או ממצא מחשיד (יעשה במסגרת מרפאה ייעודית)	סינקופה חוזר חשד ל- ARVC ספק HCM חשד ל- CPVT חשד ל- LQT1 חשד לברוגדה	Tilt, Loop recorder MRI עם גדוליניום, SAECG MRI עם גדוליניום מבחן מאמץ מרבי, מבחן אפינפרין מבחן אפינפרין מבחן פלקייניד/אז'מלין
מעקב	ממצאים לא ברורים ≥2 מקרי SCD במשפחה	על פי סוג הממצא אקג, אקו-דופלר, מבחן מאמץ, הולטר

בירור גנטי

במשפחה עם היסטוריה של SCD, אבחון המוטציה האחראית למחלה מאפשר זיהוי הנשאים ויעוץ גנטי משפחתי. טבלה 4 מציגה את התסמונות הלבביות התורשתיות שמהוות סיבות שכיחות למוות פתאומי ואת הגנים העיקריים המוכרים כיום כגורמים לתסמונות אלה (2). התורשה במרבית המקרים היא אוטוזומלית דומיננטית עם חדירות משתנה ותלוית גיל. בשל הטרוגניות גנטית, קיימים מספר גנים אחראיים לכל אחת מהתסמונות שבאות בחשבון באבחנה המבדלת. ברב המשפחות קיימת "מוטציה פרטית" שנוצרה de novo באחד הדורות הקודמים. ככל שהמחלה "ממארת" יותר, כך קטן מספר הנשאים שבחיים. זיהוי המוטציה בגן הגורם לאחת המחלות המצוינות מטה קובע אבחנה מולקולארית ובאופן מיידי יוצר אמצעי פשוט, זמין ואמין לאבחון יתר בני המשפחה (15-16). השיקולים הרלוונטיים להחלטה על ביצוע בדיקות גנטיות כוללים:

1. נוכחות DNA מפרט שלקה בדם לב וקיומם של בני משפחה החשודים כסובלים מאותה המחלה.
2. התועלת הקלינית הצפויה כתוצאה מן האבחנה הגנטית ובפרט אבחנה מוקדמת של מצב הנשאות כמו גם התועלת של שלילה וודאית של המחלה בחלק מבני המשפחה (חסכון בבדיקות תקופתיות, הפחתת הגבלות, אפקט פסיכולוגי).
3. קיומה של הצדקה להתערבות מילדותית.
4. קיומו של טיפול יעיל למניעת התפתחות המחלה, בכלל זה התערבות למניעת המצב בו הביטוי הראשון למחלה הינו מוות פתאומי.
5. קיומם של גנים מועמדים שבדיקתם צפויה לאבחן מוטציות באחוז משמעותי מן החולים במחלה הספציפית.
6. שיקולי עלות המתבססים על גודל הגנים שיש לבדוק, התרומה הסגולית של גן (באחוזים) לאבחון המחלה, והיכולות הטכניות שתלויות בשיטת הבדיקה ובסוג המוטציות (2,15).
7. זמינות השרות הגנטי המולקולארי לריצוף הגנים שמפורטים בטבלה 4.

האסטרטגיה המקובלת ביותר היא לבצע ריצוף לגנים מועמדים (candidate genes) שהוכחו בעבר כגורמים ודאיים ונפוצים לתסמונות המסוימות (טבלה 4). אפשר לצמצם את מספר הגנים לריצוף ע"י ניתוח תאחיזה, זאת במידה ויש דם/DNA מכמה חולים ודאיים. שיטה זאת טובה במיוחד לשלילת מעורבות גנים גדולים ויקרים לריצוף כגון תעלת הנתרן SCN5a, הגן לרצפטור לריאנודין RyR2, והגן לחלבון C קושר המיוזין MyBPC3. תהליך האבחון הגנטי פשוט וזול בהרבה כאשר מוטציה נמצאה בעבר בבן משפחה (קרוב או רחוק) של החולה או כאשר קיימות מוטציות אנדמית בעדה. במצב זה יש להתחיל את הבירור ע"י בדיקה למוטציה נקודתית.

בהסתמך על שיקולים אלה מוצעים הקווים המנחים הבאים:

- בדיקות גנטיות תעשנה ב DNA של בן משפחה חולה, נפטר מהמחלה או נשא ודאי (obligatory carrier). בהמצא מוטציה, מומלץ לבצע איבחון גנטי משפחתי למוטציה נקודתית, תחילה בקרובים מדרגה I, והלאה לפי התוצאות.
- אבחנה גנטית מומלצת וכדאית (COST EFFECTIVE) בתסמונות ה- CPVT ו- QT הארוך. ניתן להגיע לאבחנה גנטית בעד 70% מהמקרים בהם קיימת אבחנה קלינית ודאית ובעלות של \$5000-10000 לכל מוטציה.
- אפשר להיעזר במציאת מוטציה בגן אופייני למחלה לצורך אבחנה דפניטיבית בנוכחות ממצאים קליניים מכוונים. דוגמה לכך הן מוטציות בגנים של Long QT1 ו CPVT שמומלץ לחפש בנוכחות ביטויים קליניים טיפוסיים, כגון אובדן הכרה או מוות פתאומי שאירעו בעת מאמץ או שחיה (13-15).
- בתסמונת ברוגדה וב VF אידיופטי סיכויי האבחון נמוכים והעלות גבוהה.
- יש הצדקה להגיע לאבחנה גנטית בקרדיומיופתיות על מנת לבצע איבחון מוקדם של נשאות בקרב בני המשפחה (6,16). יישום זה משמעותי במיוחד בנוכחות פנוטיפ קליני מינורי ו/או התבטאות אריתמית קטלנית כשלב ראשוני של המחלה (לדוגמה מוטציות טרופונין T ב HCM, מוטציות ב lamin A/C ב DCM עם מחלת מערכת הולכה או פלקופילין-2 בקרדיומיופתיה של חדר ימין). הערכת עלות-תועלת נעשה לאחרונה בנוגע לאיבחון גנטי של קרדיומיופתיה היפרטרופית ומצביעה (בהתבסס על הטכנולוגיה הקיימת) על עלות של כ- \$20000 לשנת חיים שניתן לחסוך (17).
- במרבית המקרים האבחנה הראשונית של קרדיומיופתיה נעשית באמצעים הקליניים המקובלים ולא מומלץ להשתמש בכלים גנטיים כתחליף לאבחון קליני ראשוני של מחלות אלה.

רשימת הגנים בטבלה 4 מציגה רק את הגנים העיקריים המוכרים כיום כגורם לתסמונות הקליניות שבנדון. רשימה זו צפויה להתעדכן ולהתאריך עם הזמן. נמנענו מלהכליל תסמונות נדירות ורב מערכתיות, תסמונות שהגנטיקה שלהן לא מוגדרת דייה, תסמונות פוליגניות (שנגרמות ע"י שילוב של שינויים גנטיים מרובים עם שינויים סביבתיים) ואבחנות גנטיות שהתועלת בהן נמוכה בשל נדירותן או העדר תרומה משמעותית של המידע הגנטי להתנהלות הקלינית.

טבלה 4 : תסמונות קליניות הגורמות SCD והגנים שבדיקתם מומלצת במסגרת בירור גנטי

Syndrome	Principle genes	Diagnostic yield	Other genes	Comments
CPVT	RyR2	50-70%	CASQ2, KCNJ2	CASQ2-recessive
LQT	KCNQ1, KCNH2, SCN5a	50%-60%	KCNE1, KCNE2	KCNQ1 and KCNE1 in JLN
HCM	MYH7, MyPBC3, TNNT2	50%	TNNI3, TPM1, MYL2, MYL3, ACTC	PRKAG2 and LAMP2 in HCM+WPW
DCM + CSD	LMNA	30%	SCN5a	
ARVC	PKP2, DSP, DSG3, DSC2	40-50%	JUP	
Brugada	SCN5a	25%		
No diagnosis, negative autopsy	RyR2, KCNQ, KCNH2	30%	SCN5a if SCD during sleep, CASQ2 if recessive	More effective in ≥ 2 familial cases of SCD

הערות לטבלה 4:

ריצוף הגנים למיוזין ו MyBPC3 יאבחן 80% מהמוטציות שניתן לזהות כיום בקרדיומיופתיה היפרטרופית. סקר טרופונין T יאבחן 5% נוספים, הוספנו גן זה בגלל הקשר שלו למוות פתאומי בנוכחות היפרטרופיה מינימלית. אין כיום הצדקה לבדיקות גנטיות שגרתיות בקרדיומיופתיה מורחבת משפחתית: ידועים כ 20 גנים שגורמים למחלה זו אולם כולם יחד יתנו אבחנה גנטית בלא יותר מ 30% מהמשפחות. למרות האמור לעיל, הגן ל Lamin A/C אחראי לכ- 5% מסה"כ DCM ועד- 30% מ DCM עם מחלת מערכת הולכה והפרעות קצב חדריות. הוא מזהה מחלה עם פרוגנוזה גרועה, בה תואר מוות פתאומי לפני הרחבה או ירידה משמעותית בתפקוד חדר שמאל. לא הכללנו תסמונות ה- QT הקצר בשל היותה נדירה מאוד. תסמונת זו נגרמת ע"י מוטציות אחרות בגנים של LQT, בעיקר KCNQ1, KCNH2. תסמונות טימוטי ואנדרסון (תסמונות ה QT הארוך LQT7, LQT8) הינן תסמונות נדירות מאוד ובעלות ביטויים רב מערכתיים.

ניתן לאבחן למעלה מ 95% מהמוטציות בגן הענק לריאנודין (RyR2) ע"י בדיקת "איזורים חמים" שגודלם פחות מ 1/3 מגודל הגן. בדיקה ל CASQ2 מוצדקת כאשר התורשה היא רצסיבית או באוכלוסיה אנדמית.

בדיקה גנטית כאמצעי איבחון ראשוני במוות פתאומי

הכוונה לסקר המתבצע ב DNA של החולה שלקה בדם לב בהעדר אבחנה קלינית ברורה. בעוד השיטה תקפה בנוכחות פנוטיפ קליני מובהק, היא בעייתית מאוד כאשר סיבת המוות לא ידועה ובפרט כאשר לא ניתן לתקף את האבחנה המולקולרית (מוטציה) ביחס לפנוטיפ אצל קרובי המשפחה. לפיכך, בהעדר אבחנה קלינית מכוונת, יש לשקול ביצוע בדיקות גנטיות ב DNA מנפטר עם אוטופסיה שלילית רק לאחר סקר קליני שלילי בקרב בני משפחה. הסיכוי להגיע לאבחנה עולה משמעותית אם יש יותר ממקרה אחד של SCD באותה המשפחה (10,14,15). מציאת מוטציה שכבר ידועה (ממשפחות אחרות עם SCD) תקדם את האבחנה במשפחה. שינוי גנטי חדש שיוגדר בתנאים אלה כמוטציה חדשה עלול להוות בעיה. התוצאה תהיה קבילה רק אם יהיה צפוי שינוי מובהק במבנה החלבון וכאשר הבדיקה הוגבלה מראש למספר קטן של גורמים מוכרים וחזקים ל SCD, שהרצף הגנטי שלהם נלמד במאות אנשים. נכון להיום קיימת הצדקה לסקר מצומצם של RyR2 ושל KCNQ1. בהעדר ממצא ניתן להרחיב את הסקר ל- KCNH2 ול- SCN5a, בפרט אם המוות הפתאומי אירע בזמן שינה, ול CASQ2 אם קיים חשד מבוסס לתורשה רצסיבית.

בעיות הקשורות בפירוש ויישום המידע גנטי

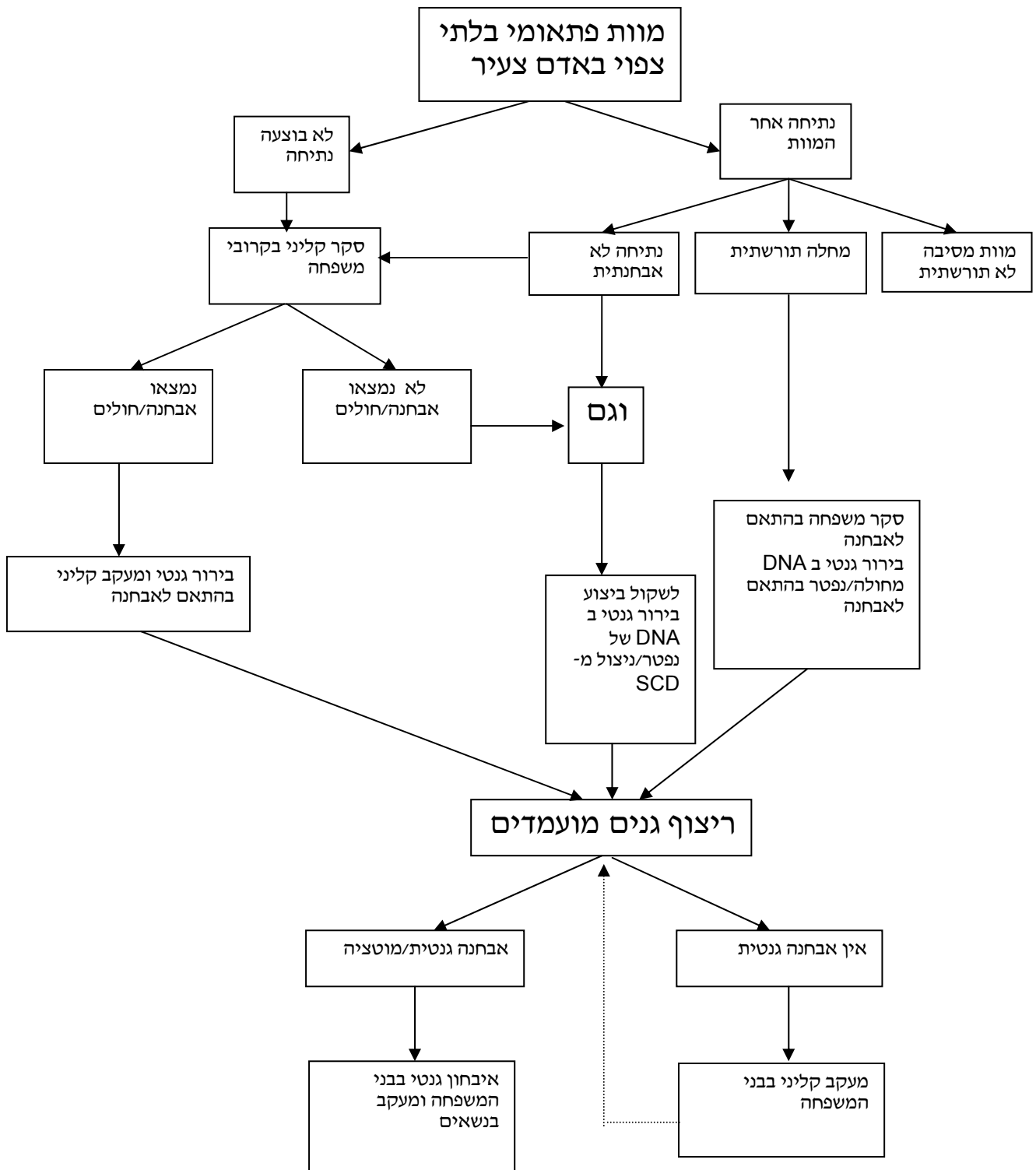
מחברי המסמך רואים חשיבות רבה בהגדרת רשימת בדיקות גנטיות שיש לבצען במסגרת בירור מוות פתאומי, אשר תהיינה זמינות במעבדות בארץ כשירות קליני. ברם בדיקות כאלה יבוצעו רק כאשר יש להן השלכה מעשית על מניעת אירועי מוות פתאומי בבני משפחה ומבלי לפגוע בזכויות הפרט לסודיות רפואית. מידע גנטי הינו מידע פרטי רגיש המוגן ע"י חוק הגנטיקה. רגישותו המיוחדת נובעת ממשמעויות פרוגנוזיות של המידע ומן ההשלכות החברתיות, תעסוקתיות וביטוחיות, בפרט כש מדובר באנשים בריאים. חולים ונשאים זכאים לבקש שלא להכליל מידע גנטי אודותיהם ברשומה הרפואית הרגילה שאמורה להכיל את המידע הקליני הרלוונטי. ההפניה לבירור גנטי תעשה לאחר שיקול דעת מעמיק, זאת בשל הרגישות המיוחדת של מידע גנטי וההשלכות הפסיכולוגיות, האתיות והחוקיות שעלולות להתעורר נוכח הממצאים. הייעוץ יינתן רק ע"י מי שמומחיותו בכך ולאחר שבוצע בירור קליני ופתולוגי יסודי בנפטר ובבני המשפחה. ייעוץ גנטי ויעוץ קרדילולוגי לחולה ולבני משפחתו יקדם לביצוע הבדיקות הגנטיות תוך הדגשת הפוטנציאל הגלום באבחנה לצד הבעיות הקשורות לחשיפה למידע הגנטי ופערי המידע הקיימים בתחום. בהתקבל התוצאה יש להזמין את המשפחה לייעוץ נוסף לפרש את הממצאים ולדיין את המשמעות על המשך הבירור הגנטי במשפחה, הטיפול והמעקב הקליני ועל תכנון המשפחה (16). הגישה לאבחון קדם לידתי משתנה במערכות חוק ותרבויות שונות וכפופה במידה רבה להעדפות האישיות ותפיסת מצב החולי. זוגות רבים יהססו להביא לעולם ילד עם תסמונת לבבית הכרוכה בסיכון מוגבר למוות פתאומי בגיל צעיר. ברם, מלבד כמה מוטציות קטלניות, מדובר במחלות המאפשרות הישרדות עד גיל מבוגר. היעוץ צריך להיות

מוכן להציג בפני ההורים לעתיד באופן שקול את מגוון האופציות ואת המשמעויות הפוטנציאליות של סלקציה קדם-לידתית כמו גם של הבאת ילד נשא לעולם.

אידיאלית, כדי להיחשב מוטציה גורמת מחלה, פולימורפיזם גנטי צריך לגרום לשינוי משמעותי במבנה החלבון, להיות נוכח בכל החולים באותה המשפחה, ולא להימצא באנשים בריאים, כולל 100 איש מאותו המוצא האתני אליו משתייך החולה. במקרים רבים מוצאים "מוטציה חדשה" בחולה יחיד. הדבר נהיה יותר ויותר שכיח כאשר בודקים בטריות של גנים מועמדים בסדרות של דגימות DNA מחולים. בהעדר יכולת להוכיח סגרגציה בין הממצא הגנטי למצב החולי בקרב קרובי משפחה, לא קל להבחין בין פולימורפיזם נדיר למוטציה גורמת מחלה. לאחרונה רבו גם התיאורים של חולים עם "מוטציות מרובות" – 2 או יותר מוטציות בשני גנים או שני אללים שונים באותו הגן. תופעה זו תוארה בעד 5% בסדרות של קרדיומיופתיה היפרטרופית או אריתמוגנית ודווחה גם בקרדיומיופתיה מורחבת ותסמונות אריתמיות. בחלק מהמקרים אכן מדובר בשילוב של 2 מוטציות מזדמנות ומקרים אלה מתאפיינים לרב במחלה קשה. מקרים אחרים הם שילוב של מוטציה אמיתית עם פולימורפיזם נדיר הקיים באוכלוסיה שמשפיע כביכול על חומרת המחלה. סיטואציה זו צפויה להיפך יותר ויותר שכיחה ככל שיקטנו המחירים ויגדלו היקפי ריצוף הגנום. בכל אופן, בהעדר ודאות מהי המוטציה האחראית למחלה נוצרת בעיה כבירה בנוגע לאבחון ויעוץ גנטי משפחתי. לכל טעות משמעות כבדה במיוחד כאשר מדובר באבחון מוקדם של קרובי משפחה או איבחון קדם-לידתי.

כדי להימנע ממצבים אלה, מוטב לתכנן את הבירור הגנטי לכל משפחה בנפרד תוך התחשבות במספר הפרטים החולים וחומרת ההסתמנות. להבדיל מבדיקות גנים למטרות מחקר, בבירור גנטי קליני במשפחות קטנות עדיף להימנע מבדיקת גנים שהקשר שלהם למחלה לא הוכח חד משמעית במחקרים קודמים. מאותה הסיבה עדיף להימנע מביצוע בדיקות גנטיות בבן משפחה שמצבו הקליני אינו ודאי.

לסיום נדגיש שהאבחון הגנטי מועיל רק כאשר הוא מצביע על המוטציה הגורמת למחלה. בדיקה גנטית שלילית אינה שוללת את קיומה של מחלה ולא של תסמונת תורשתית. לכן יש חשיבות לשמור דגימות ה DNA מכמה שיותר פרטים נגועים (affected) במשפחה על מנת לאפשר בדיקות נוספות בעתיד לאור ההתפתחות המתמדת המתרחשת בתחום.



סיכום ההמלצות להקמת מערך לביצוע בדיקות גנטיות בתסמונות של

SCD ואינדיקציות לביצוען

נכון להיום אין בארץ גורם המבצע בדיקות גנטיות למחלות לב כשירות קליני אלא לצרכי מחקר בלבד. מחברי המסמך סבורים שיש מקום להגדיר רשימת בדיקות גנטיות שיש לבצע למטרת בירור מוות פתאומי, אשר תהיינה זמינות כשירות קליני ואשר ייכללו בסל הבריאות.

בדיקות כאלה יבוצעו רק כאשר יש להן השלכה מעשית על מניעת אירועי מוות פתאומי בבני משפחה ויאושרו רק בהמלצת מי שמומחיותו בכך לאחר שבוצע בירור קליני ופתולוגי יסודי של כל הממצאים בנפטר ובבני משפחתו.

בדיקות גנטיות יאושרו רק לאחר ייעוץ גנטי ויעוץ קרדילוגי לחולה או לבני משפחתו, במצבים הבאים:

1. במחלות לב תורשתיות העלולות לגרום למוות פתאומי או במחלות לב (קרדיומיופתיות, הפרעות הולכה) הכרוכות בתחלואה משמעותית, ובהן אותרה המוטציה האחראית למחלה אצל החולה – **יש התוויה למתן יעוץ גנטי וביצוע בדיקת איבחון גנטית-נקודתית בקרובי משפחה מדרגה ראשונה**. ניתן להרחיב את הסקר לקרובים מדרגה II בהתאם לתוצאות.

2. במקרה של ניצול ממוות לבבי פתאומי ללא סיבה ידועה לפני גיל 40 יבוצעו אצלו הבדיקות הבאות: אקג, אקו לב, צינטור כלילי, הולטר, מבחן מאמץ, MRI לב ומבחני פרובוקציה אפינפרין ופלקיניד או אגמלין. קרובי משפחה דרגה I יעשו בירור קליני כמשתמע מן האבחנה או את מלוא הבדיקות כמפורט בסעיף 2, כאשר האבחנה אינה ברורה. **ניתן להמשיך לבירור גנטי רק בהסתמך על האבחנה הקלינית המשוערת על פי רמזים קליניים או רמזים בבדיקות הנוספות בהתאם לסדר קדימויות הבא:**

קדימות גבוהה: (מומלץ לבצע)

תסמונת ה QT הארוך: הגנים KCNQ1, KCNH2, SCN5a

תסמונת CPVT: האיזורים שבסיכון של הגן RYR2 המקדד לרצפטור לריאנודין. הגן CASQ2 יבדק כאשר יש חשד לקרבת משפחה בין הורים.

קדימות בינונית: (רצוי לבצע)

קרדיומיופתיה היפרטרופית: MyBPC3 MYH7 TNNT2

קרדיומיופתיה מורחבת: LMNA

קרדיומיופתיה אריתמוגנית ARVD: DSP, PKP2 ובהמשך DSG3, DSC2

קדימות נמוכה (אפשר לבצע אך התועלת שנויה במחלוקת):

תסמונת ברוגדה: הגן SCN5a

3. במקרה של נפטר מוות פתאומי ללא סיבה ידועה לפני גיל 35 (גיל 40 בנוכחות סיפור משפחתי קודם של מוות פתאומי לפני גיל 35) וללא כל ממצא מכוון באוטופסיה או בעברו הרפואי יעברו קרובי משפחה דרגה I בירור קליני כולל בדיקה גופנית, אקג, אקו, ומבחן מאמץ, ופרופיל שומנים בדם. בהיעדר ממצא קליני בבירור אצל בני המשפחה **מומלץ לבצע בדיקה גנטית על DNA שיופק מדמו או רקמותיו של הנפטר**. הבדיקה תושפע מ מהנסיבות הקליניות של האירוע, לדוגמא:

כאשר מוות פתאומי אירע בעת מאמץ, שחיה או התרגשות יבדקו הגנים RYR2 KCNQ1 ובשלב הבא KCNH2. מכיוון ש CPVT הנגרם ממוטציות בגן CASQ2 הוא מצב אוטוזומלי רצסיבי, יש לשקול את בדיקתו כאשר עולה חשד למצב קרבת משפחה בין הורי הנפטר.

כאשר המוות הפתאומי אירע במצב מנוחה/שינה יש לבדוק את הגנים KCNH2 ו SCN5a.

במקרה של מוות פתאומי עם ממצאי נתיחה או היסטוריה קודמת המחשידים לקרדיומיופתיה היפרטרופית, יש לשקול ביצוע בדיקה גנטית על DNA של הנפטר הכוללת ריצוף לטרופונין T - TNNT2, מיוזין MYH7 וחלבון קושר המיוזין MyBPC3. בהימצא עדות פאתולוגית לקרדיומיופתיה אריתמוגנית (ARVD) יש לשקול בדיקת הגנים PKP2, DSP ובהמשך DSG3, DSC2 ב-DNA של הנפטר. במקרה של מוות פתאומי על רקע קרדיומיופתיה מורחבת מתחת לגיל 40, בפרט כאשר יש סיפור של מחלת מערכת הולכה, ובהעדר מחלה כלילית או מיוקרדיטיס באוטופסיה יש לשקול בדיקה ב-DNA של הנפטר לגן LMNA.

4. במקרה של נפטר מוות פתאומי ללא סיבה ידועה לפני גיל 30, אם לא ידוע דבר על נסיבות הפטירה, ובהעדר ממצא מכוון באוטופסיה ובבירור המשפחתי, קיימת אפשרות לבצע בדיקות גנטיות בדם או ברקמות הנפטר בסדר הבא:

- CPVT1 - הגן RYR2 - האיזורים שבסיכון
- LQT - הגנים KCNQ1, KCNH2 ורק בסוף SCN5a,

במצב המתואר מעלה אך בהעדר DNA מהנפטר – יבוצעו הבדיקות הקליניות המפורטות לעיל בבני המשפחה. יש לשקול ביצוע ובדיקות גנטיות ספציפיות רק במי שיהיו להם ממצאים המצביעים בכיוון של אחת התסמונות הגנטיות המפורטות בסעיף 2.

1. Noseworthy PA, Newton-Chen C. Genetic Determinants of Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2008;118:1854-1863.
2. Priori SG, Napolitano C. Role of molecular analyses in cardiology: Part I: Mendelian diseases, Cardiac Channelopathies. *Circulation* 2006;113:1130-1135
3. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS et al. Sudden death in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation* 2009;119:1085-1092.
4. Amital H, Glikson M, Burstein M et al. Clinical characteristics of unexpected death among young enlisted military personnel: results of a three decade retrospective surveillance. *Chest* 2004; 126: 528-533.
5. diGioia CRT, Autore C, Romeo DM et al. Sudden cardiac death in young adults: autopsy diagnosis as a tool for preventive medicine, *Human Pathology* 2006;37:794-901.
6. Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman SE, Taylor MRG, Towbin JA. Genetic evaluation of cardiomyopathy – a heart failure society of America practice guideline. *J Cardiac Fail* 2009;15:83-97.
7. The Royal College of pathologists. Guidelines on autopsy practice. Scenario 1: Sudden death with likely cardiac pathology.
8. Basso C, Burke M, Fornes P, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Arch* 2008;452:11-18
9. Davies MJ. The investigation of sudden death. *Histopathology* 1999, 34:93-98
10. Tan HL Hofman N, van Langen IM, et al. Sudden unexpected death. Heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation* 2005;112: 207-213.
11. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J* 2008; 29:1670-1690.
12. Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, et al. Systematic Assessment of Patients With Unexplained Cardiac Arrest. Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Circulation* 2009;120:278-285.
13. Tester DJ SD, Valdivia HH, Makielski JC, Ackerman MJ. Targeted mutational analysis of the RyR2-encoded cardiac ryanodine receptor in sudden unexplained death: a molecular autopsy of 49 medical examiner/coroner's cases. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1380-4.
14. Tester DJ, Ackerman MJ. Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:240-6.
15. Bai R, Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Yield of genetic screening in inherited cardiac channelopathies: How to prioritize access to genetic testing. *Circulation* 2009.
16. Garratt CJ, Elliott P, Behr E et al. The heart rhythm UK familial sudden death syndromes statement development group. Clinical indications for genetic testing in familial sudden death syndromes: an HRUK position statement. *Heart* 2008;94:502-507.
17. Wordsworth S, Leal J, Blair E, et al. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *Eur Heart J* 2010 doi:10.1093/eurheartj/ehq067

מסמך עמדה

התוויות לביצוע טומוגרפיה ממוחשבת של הלב

מסמך עמדה משותף מטעם:
האיגוד הקרדיולוגי ואיגוד הרדיולוגים בישראל

אפריל 2010



ההסתדרות הרפואית בישראל

המועצה המדעית • האגף לאבטחת איכות

138	מבוא
138	היבטים טכנולוגיים של טמ"ל טכניקת הבדיקה בטמ"ל :
138	חידושים טכנולוגיים להפחתת הקרינה :
139	מגבלות טכניות בסורקי 64 פרוסות :
140	סורקים רב פרוסתיים חדשים :
140	שימוש בחומר ניגוד תוך ורידי.....
141	התוויות קליניות אפשריות לביצוע טומוגרפיה ממוחשבת של הלב.....
147	סיכום ההמלצות.....
148	טבלה 1 : התוויות מומלצות כמתאימות לביצוע טומוגרפיה ממוחשבת של הלב.....
149	רשימת הספרות.....

הוועדה להתוויות לביצוע טומוגרפיה ממוחשבת של הלב

פרופ' יוסי שמש - יו"ר הוועדה , האיגוד הקרדיולוגי בישראל
ד"ר אלי קונן - יו"ר הוועדה, מזכיר איגוד הרדיולוגים בישראל

חברי הוועדה (לפי סדר א-ב):

ד"ר אריק וולק - החוג לקרדיולוגיה גרעינית ו-CT של הלב, האיגוד הקרדיולוגי בישראל
פרופ' רן קורנובסקי - יו"ר החוג לקרדיולוגיה התערבותית, האיגוד הקרדיולוגי בישראל
ד"ר רונן רובינשטיין - החוג לקרדיולוגיה גרעינית ו-CT של הלב, האיגוד הקרדיולוגי בישראל
ד"ר אריאל רוגין - החוג לקרדיולוגיה התערבותית, האיגוד הקרדיולוגי בישראל
ד"ר גלית אבירם - איגוד הרדיולוגים בישראל
ד"ר ג'ורג' בלינדר - איגוד הרדיולוגים בישראל
ד"ר אורלי גויטיין - איגוד הרדיולוגים בישראל
ד"ר תמר גספר - איגוד הרדיולוגים בישראל

טומוגרפיה ממוחשבת (ט"מ) של הלב (טמ"ל), עם ובלי שימוש בחומר ניגוד תוך ורידי, התפתחה בעשור האחרון מיישום מחקרי לכלי אבחנתי בעל יישומים קליניים חשובים¹. למרות הירידה המשמעותית בתמותה ממחלות לב וכלי דם בשלושת העשורים האחרונים, בעיקר עקב שיפור במניעה ראשונית ושניונית של טרשת העורקים, עדיין מחלות לב וכלי דם מהוות גורם תחלואה ותמותה ראשון במעלה בעולם בכלל, ובעולם המערבי בפרט¹. עם ההתפתחות הטכנולוגית של הסורקים הממוחשבים השתפר גם דיוקם באבחנת מחלת לב כלילית², ובמקביל חלה ירידה משמעותית בחשיפה של הנבדק לקרינה מייננת¹. בשנים האחרונות גבר הצורך לבסס את השימוש בטמ"ל על עובדות מחקריות³, ובמקביל התאסף חומר מחקרי וקליני רב לגבי יישומים קליניים של טמ"ל שהביא להערכה מחדשת של השימוש המיטבי בטמ"ל⁴⁻⁶. מטרת סיכום זה היא לעדכן את ההמלצות לביצוע טמ"ל מטעם האיגודים הישראלים לקרדיולוגיה ורדיולוגיה משנת 2005⁷.

ההמלצות המופיעות בהמשך מסמך זה סוכמו לאחר דיון על ידי ועדת מומחים מייצגת (חמישה חברים מכל איגוד), לאחר סקירת ספרות רחבה, וסקירת ההמלצות מאיגודים בינלאומיים מוכרים, כולל הסיכום העדכני משנת 2010^{4-6, 8-10}.

היבטים טכנולוגיים של טמ"ל

טכניקת הבדיקה בטמ"ל :

השימוש בבדיקת טמ"ל עם הזרקת חומר ניגוד עלה משמעותית עם כניסת הסורקים הרב פרוסתיים בעלי 64 פרוסות לשימוש מסחרי בשנת 2005. מאז, עבודות רבות הדגימו את השימושים האפשריים לבדיקה זו במגוון מצבים^{1,4,8,9,11,12}. טמ"ל עם חומר ניגוד תוך ורידי שונה מבדיקת ט"מ אנגיורפיה רגילה של החזה בכך שהבדיקה מסונכרנת לתרשים האק"ג של הנבדק, כלומר לכל פרט מידע המתקבל בסריקה ניתן ליחס את העיתוי במחזור הלב בו נרכש. שיטה זו של סריקה ספיראלית (helical) בתיאום לתרשים האק"ג, ולאחר מכן עיבוד הנתונים עפ"י מחזור הלב, נקראת Retrospective ECG gating. בשיטה זו שפופרת הרנטגן מקרינה לכל אורך מחזור ההתכווצות של הלב בזמן הסריקה. לאחר רכישת הנתונים, המפענח יכול לבחור את השלב המתאים ביותר במחזור הלב לפענוח הבדיקה ובהתאמה לשחזר את התמונות בשלב זה (למשל ב 75% מה R-R interval, המיצג פרק זמן דיאסטולי). החיסרון המרכזי של שיטה זו נובע מכך שהיא חושפת את הנבדק לרמות קרינה גבוהות יותר בשל החשיפה לקרינה לכל משך מחזור הלב¹³.

חידושים טכנולוגיים להפחתת הקרינה :

המודעות לחשיפה לקרינה הכרוכה בבדיקות טמ"ל עם חומר ניגוד, והשאיפה להוריד את החשיפה של הנבדק לקרינה למינימום ההכרחי, הביאה להתפתחויות חדשות בנושא והכנסת טכנולוגיות חדשות כגון ECG-based tube current modulation ובעיקר Prospective ECG gating.

החידוש הטכנולוגי בשיטת ECG-based tube current modulation שגם בה הנתונים נרכשים בסריקה ספיראלית מתבסס על שינוי מתח השפופרת במשך הבדיקה, שיטה זו יכולה להוריד את הקרינה הכרוכה בבדיקה בכ- 40%-50¹⁴. שיטה חדישה יותר שהוכנסה לשימוש בשנתיים האחרונות הינה ה- Prospective ECG gating שהיא שיטת סריקה אקסיאלית המתאפשרת בסורקים בעלי מהירות סיבוב של לפחות 400 מילי-שניות לסיבוב (סורקים עם 64

פרוסות ומעלה). שיטה זו מביאה לחיסכון בקרינה של עד 70-80% בהשוואה לבדיקות שבוצעו בטכניקה של Retrospective ECG gating¹⁵⁻¹⁷.

כאמור, מידת החשיפה לקרינה בהדמיית לב הינה נושא שנבדק באופן נרחב. מחקר רב מרכזי (50 אתרים ברחבי העולם) שבוצע בראשית שנת 2007 ופורסם לאחרונה מצא מנת קרינה אפקטיבית ממוצעת של 12 mSv לשם ביצוע טמ"ל עם חומר ניגוד. הממצא המשמעותי ביותר בעבודה זאת היה שונות רבה ברמת הקרינה בין המרכזים שהשתתפו שנבעה קרוב לודאי מהרכב החולים, מידת השימוש בטכניקות סריקה מתקדמות, הבדלים בין הסורקים, והניסיון של המרכז הרפואי בבדיקות טמ"ל¹⁸. עבודות עדכניות יותר מדווחות על מנות קרינה אפקטיבית משוערות של כ- 1-4 mSv¹ ואף פחות מ 1 mSv בחולים נבחרים¹⁹. לשם השוואה, מינוני הקרינה בבדיקות מיפוי לב (SPECT MPI) מקובלות נעים בין 11mSv לבדיקות Tc ל 22 mSv בבדיקות TI. טווח מנות הקרינה האפקטיבית בצנתורים אבחנתיים נע בטווח רחב שבין 2.3 mSv ל 22 mSv כשהממוצע כ 7 mSv²⁰.

אנו סבורים שבעת ביצוע טמ"ל יש לנסות להוריד את מינון הקרינה ככל שניתן, ובתנאי שתאפשר איכות הדמיה מספקת. בדיקות טמ"ל הינן בדיקות המותאמות בצורה מדויקת לנבדק ולשאלה הקלינית שיטת הבדיקה משתנה בהתאם לשאלה הקלינית, מבנה גוף הנבדק, וקצב לבו בזמן הסריקה. איכות הדמיה בטמ"ל תלויה גם בסוג הסורק ורצוי שטמ"ל תתבצע באמצעות מכשיר ט"מ חדיש יחסית (64 פרוסות ומעלה). יחד עם זאת יש להביא בחשבון מגבלות טכניות אפשריות גם בסורקים אלו:

מגבלות טכניות בסורקי 64 פרוסות:

- **האטת קצב לב הנבדק:** הרזולוציה הטמפורלית בבדיקת טמ"ל נמוכה מזו המושגת בצנתור כלילי פולשני ובשל כך קיים צורך בדופק איטי יחסית בזמן הבדיקה. בסורקי ט"מ רב פרוסתיים תמונה אחת נוצרת על ידי קבלת המידע מכל הזוויות מסביב לנבדק, לשם כך דרוש סיבוב של 180 מעלות של מערכת השיקוף הסובבת (gantry). היות שמהירות הסיבוב סביב החולה הינה 400 מילישניות לרוב, איכות התמונה אינה מיטבית בקצבי לב גבוהים (מעל 70 לדקה). האטת הדופק משפרת את איכות התמונה (ומאפשרת גם הורדה של רמת החשיפה לקרינה בפרוטוקולי סריקה מסוימים, כמפורט).
- **הפרעות קצב:** על מנת לקבל סריקה איכותית בטמ"ל, מומלץ לסרוק את החולה בזמן שהלב פועם במקצב סינוס סדיר. בדיקה ספיראלית אורכת בדרך כלל כ 8-12 שניות וכוללת בממוצע כ 6-8 פעימות לב (בהתאמה לדופק הנבדק). נוכחות הפרעות קצב עלולה לפגום באיכות הבדיקה באופן משמעותי ולעיתים אף מגבילה או לא מאפשרת את ביצוע הבדיקה. עם זאת, בחלק מהמכשירים קיימות היום תוכנות היכולות לזהות ו"לתקן" הפרעות קצב ממוקמות (ECG editing), וכמו כן ניתן לנסות לשחזר את המידע הממוחשב שנרכש בפאזות שונות של מחזור הלב כדי לשפר את איכות ההדמיה במקטע זה.
- בדיקות בשיטת ה "Step and Shoot" עם Prospective ECG gating אף יותר רגישות להפרעות בקצב הלב היות והקרינה מופעלת בחלונות זמן צרים בלבד ובמקרה של הפרעת קצב הרכישה עלולה להיות בפאזה שגויה של מחזור ה R-R עם תנועת לב מרובה.
- **הסתיידויות העורקים כליליים:** בעיה טכנית נוספת קשורה לארטיפקטים הנובעים מנוכחות הסתיידויות כליליות. בנוכחות רבדים עתירי סיד עלול להיווצר עיוות בתמונה ("blooming"), והשחרה של התמונה בסמוך לרובד טרשתי עתיר הסיד. ארטיפקט זה מגביל את יכולת ההדמיה של רבדים כאלה, את היכולת להעריך את מידת ההיצרות האמיתית הנגרמת על ידם, ועלול להיות כרוך באבחנת יתר של הצרויות.

שלב חשוב בביצוע טמ"ל הינו הכנת הנבדק. הכנה טובה של הנבדק ושיתוף פעולה מצידו מגדילים את הסיכוי לקבלת איכות הדמיה טובה.

ככלל מומלץ:

- לוודא כי תפקודי הכליות של הנבדק תקינים, ובאם לאו לשקול את ביצוע הבדיקה עם הכנה מתאימה.
- לוודא שהנבדק במקצב סינוס סדיר. ויש לשקול היטב את ביצוע הבדיקה באם קיימות הפרעות קצב קבועות.
- במקרה של הפרעות קצב יש עדיפות לסריקה ספיראלית עם Retrospective ECG gating על פני Prospective ECG gating.
- לשאוף לדופק מטרה של כ 60 פעימות לדקה ומטה (בהתחשב במצבו הקליני של הנבדק). ניתן להוריד את הדופק על ידי מתן חוסמי בטא באופן פומי טרם הבדיקה או במתן חוסמי בטא תוך ורידי תוך כדי הבדיקה.
- להסביר לנבדק את אשר צפוי לו במהלך הבדיקה (לדוגמא, תחושת חום עקב הזרקת חומר הניגוד).
- לבצע עם הנבדק תרגול של עצירת הנשימה, הדרושה במהלך הבדיקה (עצירת נשימה של 8-12 שניות).
- לשקול הזלפת תרסיס ניטרוגליצרין תת לשונית, סמוך טרם לסריקה על לקבלת הדגמה מיטבית של העורקים הכליליים. המלצה זו מותנית בהעדר התוויות נגד ובכך שלחץ דמו של הנבדק הינו לפחות 110/70 מ"מ כ טרם ההדמיה.

נבדק היודע ומבין את אשר צפוי לו בבדיקה ישתף פעולה טוב יותר מנבדק שלא יודע על מהלך הבדיקה.

סורקים רב פרוסתיים חדשים:

מכשירי הט"מ הרב פרוסתיים עוברים שינויים ופיתוחים מתמידים ולאחרונה הוכנסו לשוק סורקים חדשים. סורקים אלה הינם בעלי טכנולוגיית גלאים (detectors) איכותית, מספר פרוסות רב (128, 256, 320 פרוסות), ומהירות סיבוב גבוהה של המערכת הסובבת סביב החולה (gantry), הנמוכה משמעותית מ- 400 מילי-שניות (מהירות סיבוב שפופרת הטיפוסית בסורקי ה 64 פרוסות). מאפיינים טכניים אלה מאפשרים שיפור ברזולוציה הטמפורלית עד ערכים של 135 מילישניות (בהשוואה לערכים של 165 ו- 210 מילישניות בסורקי 64 פרוסות קודמים), קיצור משך הסריקה והורדה במינון הקרינה²¹⁻²³. עבודות ראשוניות בסורקים אלה, מדווחות על איכות הדמיה טובה יחסית גם בתנאים לא מיטביים (קרי בקצבי לב גבוהים) ואף הורדה נוספת בחשיפה לקרינה מייננת²¹.²³ קיימות מספר עבודות המתייחסות לשימוש ב Prospective ECG gating גם בסורקי 256 פרוסות ללא ירידה באיכות התמונה^{21,24}. סורקי 256 פרוסות מכסים עד 80 מ"מ אורך גוף בסיבוב אחד וסורק ה 320 פרוסות מכסה עד 160 מ"מ בסיבוב, זאת בהשוואה ל 40-19 מ"מ בסורקי ה 64 פרוסות. לפיכך, סורק ה 256 פרוסות יכול לכסות את כל הלב בשתי סריקות אקסיליות (בשתי פעימות לב) וסורק ה-320 פרוסות יכול לסרוק את כל הלב תוך פעימת לב בודדת.

סורקי ט"מ חדשים מסוג dual source הינם בעלי שני מערכים של שפופרות קרינה וגלאים רב פרוסתיים המסודרים בניצב והמידע נאסף בו זמנית משני מקורות הקרינה. לפיכך דרוש רק כרבע סיבוב של מערכת ה gantry על מנת לקבל אינפורמציה מלאה. לפיכך הרזולוציה הטמפורלית בסורק dual source עם מהירות סיבוב של 330 מילישניות הינה של כ 83 מילישניות. מספר עבודות ראשוניות מדווחות על הדמיה טובה גם בכלי דם קטנים, תלות נמוכה יותר בדופק הנבדק, דהיינו יכולת טובה יותר לסרוק נבדקים בדופק גבוה או לא סדיר, וחשיפה נמוכה

לקרינה מייננת²⁵⁻²⁷. בנוסף, דגם מתקדם של סורק ה dual source מאפשר סריקה ספיראלית תוך התקדמות מיטה מהירה במיוחד, מה שמאפשר דימות של כל הלב במהלך פעימת לב אחת. שיטת סריקה זו מתאימה לחולים עם קצב לב סדיר.

שימוש בחומר ניגוד תוך ורידי

פרוטוקול הזרקת חומר הניגוד אינו קבוע ומשתנה בהתאם לשאלה הקלינית, כגון: הדמיית העורקים הכליליים בלבד, בדיקה לאחר ניתוח מעקפים (CABG), בדיקה המכוונת גם להדגמת אבי העורקים וואו עורקי הריאה, בדיקה המכוונת להדגים גם את החדר הימני וכו'. השיפורים הטכנולוגיים הרבים הביאו בין היתר גם לירידה משמעותית בכמות חומר הניגוד הדרוש לבצוע הבדיקה. אם בתחילת עידן הטמ"ל נפח החומר הניגוד שהוזרק בבדיקה המכוונת להדמיית העורקים הכליליים עמד על כ-200 מ"ל לערך, הרי שכעת הכמות בד"כ נמוכה מ-100 מ"ל ותלויה גם במהירות הסריקה²⁸.

לסיכום המבוא, נראה כי חידושי חומרה ותוכנה מתמידים מאפשרים שימוש יעיל ומיטבי בסורקים הרב פרוסתיים המשוכללים. השימוש בטכניקות הסריקה המתקדמות בד בבד עם השימוש בתחנות עבודה הכוללות תוכנות פענוח חדשות, צוות טכני מקצועי ומנוסה, ופענוח הבדיקה על ידי קורא מיומן, מניבים תוצאות מיטביות בפענוח בדיקות אלה. בהסתמך על כך, וכן על סמך ניסיון קליני ומידע מחקרי רב שנצבר, אנו מסכמים בפרק הבא (ומציגים בטבלה מספר 1) את המלצותינו לשימוש מושכל בטמ"ל.

התוויות קליניות אפשריות לביצוע טומוגרפיה ממוחשבת של הלב

ברור אמבולטורי של כאבי חזה

- בנבדק בסבירות נמוכה עד בינונית למחלה כללית חסימתית ובפרט אם אינו מסוגל לבצע מאמץ אבחנתי ו/או בנוכחות תרשים א.ק.ג שמקשה על פענוח (כגון CLBBB, שינויי רה-פולריזציה).
- בנבדק עם מבחן מאמץ, מיפוי, או אקו לב במאמץ בלתי החלטיים או שאינם ניתנים לפענוח, אך נדרש המשך בירור.

חולה עם תסמונת כאב בחזה הנמצא בסיכון גבוה למחלה כללית חסימתית יופנה להערכה פיזיולוגית של חומרת המחלה או לצנתור כלילי. מאידך, בחולים תסמיניים עם סיכון נמוך או בינוני²⁹ לקיום מחלה כללית חסימתית תהא מטרת הבדיקה לוודא העדר חסימות משמעותיות. חולים אלו ניתן להפנות לטמ"ל גם אם טרם ביצעו בדיקה לא פולשנית כלשהי, ובפרט באם אינם מסוגלים לבצע מבחן מאמץ רגיל (הבדיקה הלא פולשנית השכיחה בישראל), או שהאק"ג שלהם מקשה על פענוח. חולים אלו ניתן להפנות לטמ"ל גם אם עברו כבר בדיקת מאמץ כלשהי שתוצאותיה לא היו מובהקות או שהן חשודות ככזובות (חיובי כזוב או שלילי כזוב). באוכלוסיה זו של חולים בסיכון נמוך-בינוני וואו עם תוצאות בדיקות אחרות שאינן אבחנתיות, טמ"ל הוכח כבעל דיוק רב ויעילות קלינית²

30-35, 9, 8, 6, 4

כאבי חזה חדים (Acute chest pain)

- כאבים בחזה נבדק בסבירות נמוכה עד בינונית למחלה כללית חסימתית, ללא שינויים איסכמיים בתרשים הא.ק.ג וללא עליה בסמני הלב בדם בבדיקות עוקבות.
- לשלילת מחלה כללית, תסחיף ריאתי ודיסקציה אאורטלית בהסתמנות חדה (Triple rule out) כשקיימת אבחנה מבדלת עם חשד קליני סביר לבעיות הנ"ל.

טמ"ל מהווה בדיקה יעילה ומהירה לשלילת מחלה כללית טרשתית בכלל ומחלה כללית חסימתית בפרט. הערך המנבא השלילי של הבדיקה מתקרב כמעט ל-100%^{1,2,5,8,9}, ומאפשר שחרור מהיר ובטוח יחסית מחדר המיון של חולים שהגיעו עם תסמונת כאב בחזה שאינה ברורה וללא סמני סיכון גבוה כגון כאב מתמשך, רמת טרופונין מוגברת בבדיקות הדם, או שינויי מקטע ST החשודים לאיסכמיה³⁶. גישה אבחונית זו נמצאה יעילה במיוחד באוכלוסיה בעלת סיכון לא גבוה למחלה כללית חסימתית³⁷. ייתכן והבדיקה גם כרוכה בעלות נמוכה יותר וביעילות זהה לפרוטוקול ברור סטנדרטי (למשל ע"י מיפוי לב) לחולה בחדר המיון³⁸. הבדיקה הוכחה גם כמשפיעה על ההחלטה לשחרר או לאשפז מחדר המיון כשהאבחנה אינה ברורה³⁹, ומאפשרת לרופא המאבחן גם יכולת לשלול סיבות אחרות לכאב בחזה (כאשר קיימת אחת או שתי אבחנות נוספות באבחנה המבדלת). בשל האמור לעיל, קיימת הסכמה רחבה בקרב האיגודים הבינלאומיים של השימוש בטמ"ל להתוויה זו⁴⁻⁶. לאחרונה אף הוצגה עבודה רב-מרכזית (CT-STAT) המאשרת כי טמ"ל הינה בדיקה בטוחה, מהירה יותר, וכרוכה בעלות נמוכה יותר לביצוע מאשר פרוטוקול אבחון סטנדרטי בחולים בחדר המיון⁴⁰.

אבחון תהליכים פתולוגיים לבניים

- בירור משלים של גוש בלב (גידול או קריש דם) כשההדמיה באקו לב (TTE או TEE) ותהודה מגנטית של הלב (CMR) מוגבלת טכנית או אינה אבחנתית.
- הערכת קרום הלב (מסה פריקרדיאלית, constrictive pericarditis, או סיבוכים לאחר ניתוחי לב) כשההדמיה באקו לב (TTE או TEE) ו CMR מוגבלת טכנית או אינה אבחנתית.

טמ"ל יכולה לסייע באבחנה המבדלת של מסה בלב או בסביבתו. והיא יעילה גם לאבחון פתולוגיה בקרום הפריקרד (למשל עיבוי או הסתיידות), ולעתים גם בהערכת תפקוד הלב ותצורת התכווצות הלב, ובפרט כאשר אקו-לב טרנס-טורקלי (TTE) או דרך הושט (TEE), או תהודה מגנטית של הלב (CMR) אינם אבחנתיים⁴¹⁻⁴³. אמנם אין מדובר במקרים נפוצים, ולכן לעת עתה, אין למיטב ידיעתנו בנמצא מחקרים מבוקרים השוואתיים. למרות זאת, עקב העדר זמינות ונגישות מספקת של ה- CMR מחד, ותרומת הטמ"ל באבחנה במקרים הנ"ל מאידך, הוכללו התוויות אלו גם בהנחיות האיגודים הבינלאומיים הראשיים^{4-6,8,9}.

אבחון תחלואה לבבית מבנית או בכלי הדם הגדולים

- הערכת ורידי הריאה בחולים עם פרפור פרוזדורים לפני בצוע צריבה של ורידים אלה (RF ablation), או חשד קליני לסיבוך לאחר הפעולה.
- מיפוי ורידי הלב, טרם השתלת קוצב דו-חדרי.
- חשד למעורבות מוצא העורקים הכליליים במסגרת הערכה של מפרצת ו/או דיסקציה של אבי העורקים החזי.
- הערכת מבנה ותפקוד חדר ימין כאשר ההדמיה באקו לב (TTE או TEE) מוגבלת, ו CMR אינו זמין.

טמ"ל יכולה לסייע בהכנה מיטבית של חולים לפני טיפול פולשני בפרפור פרוזדורים, לצורך מיפוי ורידי הריאה בטרם הפעולה המתבצעת לעתים קרובות תוך שילוב הדמיה אנטומית ומיפוי חשמלי של העלייה שמאלית.^{44,45} בנוסף טמ"ל מהווה אמצעי הדמיה עיקרי לאבחון ומעקב אחר התפתחות הצרויות בורידי הריאה לאחר הפעולה עקב הקושי הקיים באבחון קליני, וההכרח לטפל בו ללא דיחוי.^{46,47} יש לזכור שלצורך מעקב ניתן להסתפק לעתים קרובות בטמ"ל עם חומר ניגוד ללא ECG gating, דבר המקטין את רמת החשיפה לקרינה. בנוסף יש לציין כי ניתן להיעזר בטמ"ל לשם שלילת נוכחות קריש דם באזנית העלייה השמאלית טרם הפעולה ובכך להגביר את בטיחותה,⁴⁸ אך בהקשר זה חשוב להדגיש שבשלב זה טמ"ל אינה מהווה תחליף לאקו-לב (TEE).

בחולים עם אי ספיקת לב מתקדמת הזקוקים לקיצוב דו-חדרי (Cardiac resynchronization therapy), טמ"ל יכולה לסייע בהדמיה מדויקת של הורידים הכליליים בפרוטוקול מתאים ובכך לסייע בתכנון הפעולה ואיתור המיקום המיטבי להחדרת האלקטרודה המיועדת לקיצוב החדר השמאלי.^{49,50}

טומוגרפיה ממוחשבת (ט"מ) עם חומר ניגוד ובתזמון מתאים הינה בדיקת הבחירה הנפוצה בעולם לאבחון מפרצת או דיסקציה באבי העורקים.⁵¹ בעוד שבעבר אנגיוגרפיה פולשנית היוותה את בדיקת הייחוס, השיפור בדיוק האבחנתי ומהירות הבדיקה (גם ביחס לתהודה מגנטית המהווה חלופה טובה במקרים אלו) הביא לכך שט"מ הינה בדיקה מועדפת (בהעדר התוויות נגד) לאבחנת מצבים מסכני חיים אלו וניתן בעזרתה גם להדגים את מוצא העורקים הכליליים.^{6,8,9}

טמ"ל הינה גם בדיקה מועילה להערכת מבנה ותפקוד חדר ימין (שלעתים קשה להעריכו ב TTE ו TEE), ויכולה לסייע באבחון והערכה פרוגנוסטית במגוון מצבי מחלה התלויים במבנה ובתפקוד החדר הימני, ובייחוד באם CMR אינו זמין.⁵¹⁻⁵³

ניתוח מעקפים

- אבחון חסימות של מעקפים כליליים בחולים לאחר ניתוח מעקפים (CABG) הסובלים מכאבי חזה לא טיפוסיים.
- לצורך אבחון משלים של המהלך האנטומי של עורק השד הפנימי (IMA) ומעקפים כליליים לפני ניתוח חוזר REDO, או ניתוח מסתמים בחולה לאחר CABG וזאת על מנת להעריך את מרחק המעקפים מן הסטרנום וכן את מידת קרבת חדר ימין לסטרנום.

לבדיקת טמ"ל יכולת אבחנתית טובה בהערכת הצרויות במעקפים בחולה לאחר ניתוח מעקפים (CABG). רמת הדיוק של טמ"ל באבחון הצרויות במעקפים ונקודת ההשקה הולכת ומשתפרת אך תלויה עם זאת בכלי הדם הכלילי הנבדק (מעקף, איזור ההשקה, וכדומה). רמת הדיוק בעורקים הכליליים שלא קבלו מעקף דומה לזאת המתוארת בספרות בחולים ללא CABG. אך חשוב לזכור שחלקים קריבניים למעקף נוטים להתנוון ולהסתייד, דבר המקשה לעתים קרובות בהערכה של מידת ההיצרות. כמו כן לבדיקת טמ"ל מגבלה מסוימת להעריך את ה distal runoff בעורקים הכליליים, רחיקנית להשקה. בדומה לבדיקת צנתור פולשני, בחולים לאחר CABG נדרשת בבדיקת הטמ"ל חשיפה רבה יותר לקרינה (עקב שדה סריקה גדול יותר) וכמות גדולה יותר של חומר ניגודי. בהתחשב במגבלות אלו, ניתן לסכם כי בדיקת הטמ"ל עשויה לסייע לחולים לאחר CABG המציגים שאלה אבחנתית ספציפית (בעיקר לשאלה האם מעקף מסוים עדיין פתוח), או כאשר ההסתמנות הקלינית אינה חד משמעית או שיש העדפה להימנע מפעולה פולשנית.⁵⁴⁻⁵⁸ לטמ"ל חשיבות גם בהערכת המהלך האנטומי של עורק השד הפנימי (IMA) ומעקפים ורידיים לפני ניתוח מעקפים חוזר או ניתוח מסתמים בחולה לאחר CABG. מטרת הבדיקה היא גם להעריך את מרחק השתלים מן הסטרנום וכן את מידת קרבת חדר ימין לסטרנום (ממצאי הטמ"ל עשויים לשנות את מהלך

הניתוח החוזר, למשל בחירה בחתך מסוג Para median sternotomy כדי להימנע מפגיעה בשתלים או פגיעה בחדר ימין)^{59, 60}.

הערכת הצרויות נשנות בתומכנים

- כאלטרנטיבה לא פולשנית לביצוע מעקב לאחר הכנסת תומכן בעורק שמאלי ראשי (Left main coronary artery).

הערכת מידת היצרות חוזרת בתומכנים בעזרת טמ"ל בהשוואה למדידה אובייקטיבית כמותית (QCA) ואף לאולטרא סאונד תוך כלי (IVUS) נבדקה במספר עבודות ולאחרונה גם במכשירי 64 פרוסות. בפרסומים עדכניים נמצא שניתן היה להעריך חלק יחסי גדול מהתומכנים (לעומת עד כשני שלישי לכל היותר בעבר)⁶¹. במחקרים השונים נמצא כי הגורם המשפיע ביותר על דיוק האבחון בטמ"ל הוא קוטר התומכן (< 3 מ"מ). גורמים נוספים המשפיעים במידת מסוימת על דיוק האבחון הם: מאפייני הפעולה (התפצלות, תומכן בחפיפה לתומכן וכדומה), מבנה התומכן (עובי ה struts > 100 מיקרון), הרכב התומכן (תומכנים מפלדה בהשוואה לקובלט כרומיים) ומיקום התומכן (השתלה בחלקו הרחיקני של העורק). ניתן על כן לסכם כי בשלב הנוכחי של טכנולוגיית הט"מ, בדיקת טמ"ל בחולים לאחר השתלת תומכן מוגבלת ואינה מומלצת לשימוש שגרתי למטרה זו. יחד עם זאת מסתמן שטמ"ל עשויה להועיל לחולים עם תסמינים שאינם מחשידים בסבירות גבוהה להצרות נשנית ושבהם הושתל תומכן גדול יחסית (שקוטרו < 3 מ"מ)⁶²⁻⁶⁸.

לאור מגבלות הטמ"ל בהתוויה זו, אנו סבורים שההצדקה הקלינית לעת עתה מתאימה בעיקר למעקב שגרתי בחולים שעברו השתלת תומכן בעורק השמאלי הראשי (left main stem), ובעיקר באם הם אינם תסמיניים⁶⁹, וזאת בשל החשיבות הקלינית של מעקב בחולים אלו והשימוש בתומכנים בעלי קוטר גדול יותר בעורק זה. כמובן שיש טעם לשקול לבצע בדיקה זו כשהסיכוי הקליני להצרות מחדש אינה גבוה. נדגיש, כי אם מתבצעת טמ"ל בהתוויה זו, ולא הושגה הדגמה אופטימאלית של תומכן הפתוח לרווחה, יש לציין זאת בהירות ולשקול את אופן המשך הבריור.

הערכת אנומליות כליליות ומומי לב מולדים

- חשד לאנומליות של העורקים הכליליים.
- הערכה של מומי לב מולדים כולל אנומליות של מהלך עורקים כליליים, כלי דם גדולים, חדרי לב ומסתמים, כאשר ההדמיה באקו לב וב- CMR מוגבלת.

עד לאחרונה, היה צנתור פולשני תקן הזהב לאיתור חריגות של העורקים הכליליים (anomalies coronary) עם זאת, התקדמות טכנולוגיית הט"מ סייעה להפוך את הטמ"ל לחלופה טובה יותר.

בשני מחקרים שפורסמו לאחרונה והשוו טמ"ל וצנתור פולשני נמצא שצנתור פולשני הצליח לזהות מוצא חריג של עורק כלילי רק ב 80%, מהלך חריג רק ב 53% ואבחנה אנטומית מדויקת רק ב 55% מהמקרים וזאת בהשוואה לטמ"ל. יתרה מזאת, בהתבסס על מחקר (registry) רב מרכזי, טמ"ל הצליח להוכיח חד משמעית את מקורו ואת מהלכו של העורק החריג בכל המטופלים שהופנו להליך בעקבות ממצא שאינו חד משמעית בצנתור פולשני. בכמחצית מהחולים במחקר זה המידע שהתקבל מממצאי הטמ"ל סיפק מידע חיוני שהיווה בסיס לקביעת טיפול מתאים. על כן כיום טמ"ל נחשבת שיטת ההדמיה המועדפת בחולים עם חשד לחריגות העורקים הכליליים⁷⁰⁻⁷².

בדיקת הטמ"ל אפשרה גם להרחיב את המידע שיש לנו על השכיחות והמאפיינים של מגוון מומי לב מולדים אחרים כגון מהלך עורקים כליליים בתוך השריר (myocardial bridging). למידע בנוגע למהלך עורקים כליליים בתוך השריר

משמעות בעיקר בכל הקשור לאבחנת הסיבה לכאב בחזה או למיפוי לב עם פגמי מילוי קלים, אך גם לתכנון CABG או לעיתים כשמתוכנן ניתוח לטיפול בבעיה.⁷³⁻⁷⁵ לטמ"ל כמו ל-CMR תפקיד חשוב בהערכת מומים מולדים במגוון מצבים נוספים, ובייחוד כש-CMR אינו זמין.⁷⁶

הערכה טרום ניתוחית

- לשלילת מחלה כללית חסימתית בחולים עם סיכון נמוך עד בינוני לקיום מחלה כללית חסימתית, לפני ניתוח במסתמי הלב או לתיקון בעיות מבניות קרדיאליות.

הסיכון של חולים לאירוע כלילי סביב ניתוחי נקבע בין היתר עפ"י הערכת היקף מחלה כללית כפי שהודגמה בצנתור פולשני או בהדמיה לא פולשנית (עד כה ע"י אקו במאמץ / מיפוי). הערך המנבא הגבוה השלילי של טמ"ל מאפשר לזהות באופן ישיר חולים בהם אין מחלה כללית כלל או שהיקפה מזערי ואינו דורש התערבות. יתרון נוסף של בדיקת הטמ"ל הוא ביכולת להעריך את מבנה הלב ואת תפקודו. על כן ניתן לומר שטמ"ל יכול לשמש להערכה כללית לפני ניתוח (שאינו ניתוח מעקפים)^{77,78}. עובדה זו הודגמה בעיקר בחולים עם מחלה מסתמית המועמדים לניתוח לתיקון / החלפת מסתם. בחולים אלה יש להעריך את היקף וחומרת המחלה הכללית על מנת להחליט על הצורך בהשתלת מעקפים. בנסיבות שתוארו לעיל ניתן לשקול בחיוב טמ"ל כחלופה לצנתור פולשני בעיקר כשמדובר בחולים צעירים יחסית (גיל נמוך מ-65 שנים) עם מחלה של המסתם האאורטלי. מגבלת הגיל נובעת מנטייה לפתח הסתיידויות מרובות בכלי הדם הכליליים עם העלייה בגיל ובייחוד בחולים מבוגרים הסובלים בנוסף מהסתיידויות משמעותיות במסתם האאורטלי או בטבעת המסתם המיטרלי. בחולים אלו הצנתור הכלילי "הפולשני" ממשיך להוות את בדיקת הבחירה ולא טמ"ל. לאחרונה נוסף עניין מיוחד בטי"מ לשם תכנון והערכת חולים לפני ואחרי התקנה מלעורית של מסתם אאורטלי מלאכותי (TAVI). טי"מ ככלל נועדה לסייע בדימות והערכה של אבי העורקים על כל חלקיו והעורקים המובילים דם לגפיים (התחתונות או העליונות) באזור כניסת הצנתר עליו מובל המסתם בדרכו לאתר ההשתלה. בהקשר זה טמ"ל יכולה גם לסייע בהדגמה מפורטת של המסתם האאורטלי, מרכיבי שורש אבי העורקים, והעורקים הכליליים.⁷⁹⁻⁸⁸

בחולים עם קרדיומיופתיה מסיבה לא ברורה

- הדגמה של עורקים כליליים בחולים עם חשד קליני לקרדיומיופתיה לא איסכמית חדשה New onset non-ischemic cardiomyopathy.

אי ספיקת לב חדשה / קרדיומיופתיה אידיופטית – מאחר ומחלת לב כללית היא אחת הסיבות השכיחות לפגיעה בתפקוד שריר הלב, צנתור פולשני אבחנתי מהווה חלק מהליך האבחון. תודות ליכולת זיהוי טובה של היקף וחומרת המחלה הכללית ולערך ניבוי שלילי מצוין ניתן להיעזר בטמ"ל כחלופה טובה לצנתור פולשני בקבוצת חולים עם חשד לקרדיומיופטיה לא-איסכמית לשלילת מחלה כללית משמעותית כגורם לקרדיומיופתיה.^{89,90}

שונות

- כאשר לא ניתן לבצע בדיקת דימות מיטבית של העורקים הכליליים באמצעות בדיקת צנתור לב מסיבות טכניות או בטיחותיות או בשל היעדר מידע אבחנתי מלא בצנתור כלי דם כליליים (סעיף א' בהמלצת משרד הבריאות משנת 2005).

התוויה זו אומצה גם בנייר העמדה הנוכחי כדי לאפשר לקלינאי או למצנתר לבחור בטמ"ל במקרים יוצאי דופן בהם צנתור כלילי קונבנציונאלי אינו רצוי בחולים מסוימים או אינו מספק מידע מיטבי על האנטומיה של העורקים הכליליים.

אבחון וכימות טרשת עורקים מסוידת – Calcium Score (ללא חומר ניגוד ובמינון קרינה נמוכה)

- בדיקת Coronary calcium score, בנבדקים אסימפטומטיים עם סיכון בינוני (10-20% למוות לבבי או אוטם שריר הלב בעשר שנים עפ"י מדד פרמינגהם), לצורך אופטימיזציה של Risk Stratification והתווית טיפול מניעתי ראשוני.

ככלל, הסתיידות העורקים הכליליים הינה פתוגנומונית לנוכחות טרשת. כמות הנגעים המסוידים עולה עם הגיל והיווצרותם מואצת בגברים מעל גיל 50 ובנשים מעל גיל 60. בדיקת טמ"ל ללא הזרקת חומר ניגודי מאפשרת כימות מהיר של ההסתיידויות בכל נגע טרשתי. ניתן לסכם את מספר הנגעים וכמותם בכל כלי ולקבל סיכום אוטומטי של סך הכמות במדד הנקרא Total calcium score. מדד זה מקובל על כל גורמי הבריאות המכתיבים המלצות רפואיות כמדד המשקף נוכחות וכמות טרשת בעורקים הכליליים⁹¹.

להלן סיכום של יתרונות השיטה על פני מדדי הערכת הסיכון הנוכחיים המבוססים על גורמי סיכון :

1. הסתיידות העורקים הכליליים הינו המדד האבחנתי היחיד לטרשת כלילית שניתן לכימות בלתי פולשני באמצעים פשוטים.
2. קיימת הסכמה המבוססת על 20 שנות מחקר ולמעלה מ 1000 פרסומים, כי הבדיקה מאפשרת אבחנה של המחלה הטרשתית הכלילית בשלביה התת-קליניים המהווים את היעד העיקרי לטיפול במניעה ראשונית.
3. הידע האמין שהצטבר בעשור האחרון⁹¹⁻¹⁰⁶ הביאו את קובעי המדיניות הרפואית בארה"ב ובאירופה להסכמה שהבדיקה מועילה להערכת סיכון בנבדקים רבים המוגדרים כסיכון בינוני עפ"י מדד פרמינגהם. כך ניתן לסווג חולים אלו לקבוצת סיכון נמוך (כשני שלישים מהקבוצה), או לקבוצת סיכון גבוה יותר (15% מהקבוצה) ולשנות בכך החלטות טיפוליות של מתן סטטינים ויעדי טיפול.
4. העדר הסתיידות כלילית בנבדקים אתסמיניים מצביע על פרוגנוזה מצוינת עם תמותה שנתית הן מכל הסיבות והן מסיבות לבביות של % 0.05-0.6¹⁰³.
5. הבדיקה נגישה וקלה לביצוע ושיטת הכימות אמינה ורפרודיוסיבילית.

הסתמך על הידע הקיים הוצע ע"י קבוצת חוקרים מארה"ב להשתמש בבדיקת ה טמ"ל להסתיידות העורקים הכליליים כבדיקה מרכזית לריבוד הסיכון בכלל האוכלוסייה ולהסתמך על תוצאותיה בקביעת יעדי טיפול של LDL¹⁰⁴. למרות יתרונות השיטה המאפשרת להתגבר על מגבלות גורמי הסיכון המקובלים בחיזוי מציאות טרשת עורקים וכמותה, אין עדיין מידע המתקף גישה זו.

יש לזכור שרבידים טרשתיים בעורקים הכליליים מסוידים ובלתי מסוידים שכיחים מאד באוכלוסייה הבוגרת וכי עדיין אין שיטה בלתי פולשנית טובה לאפיון הרבידים הטרשתיים המועדים להוות רקע לאירוע כלילי חד (Vulnerable plaque). מסיבה זו איננו ממליצים ליישמה כבדיקת סקר לכלל האוכלוסייה אלא לאמץ את ההנחיות הקיימות ולצמצמה לנבדקים בסיכון בינוני בהם קיימת התלבטות לשאלת הצורך בהתחלת טיפול בסטטינים וקביעת יעדי הטיפול.

לסיכום, הידע שהצטבר מהעבודות המחקריות בשנים האחרונות מאפשר בחירה מושכלת יותר של התוויות לטמ"ל. אנו מקווים שמסמך עמדה זה יסייע לרופא המפנה והמפענח כמו גם לקובעי מדיניות בתחום הרפואה. למען הסר ספק, עלינו להבהיר כי כל 19 הקריטריונים הנ"ל אינם הנחיות קליניות קשיחות, אלא המלצות מושכלות של חברי הוועדה (appropriateness criteria). המלצות אלו מבוססות על הספרות הרפואית הקיימת בזמן כתיבת מסמך זה, ועל הניסיון הקליני שהצטבר עפ"י מיטב הבנתם של חברי הוועדה. המלצות אלה אינן מחייבות או שוללות בצוע בדיקת טמ"ל, מאחר וניסיון השנים האחרונות הראה שהמלצות מסוג זה לשימוש בטמ"ל אמנם מסייעות לרופא, אך נדרש שיקול דעת רפואי בהחלטה על ביצוע הבדיקה בחיי היום יום¹⁰⁶.

טבלה 1: התוויות מומלצות כמתאימות לביצוע טומוגרפיה ממוחשבת של הלב

ברור אמבולטורי של כאבי חזה	
1	בנבדק בסבירות נמוכה עד בינונית למחלה כלילית חסימתית ובפרט אם אינו מסוגל לבצע מאמץ אבחנתי ו/או בנוכחות תרשים א.ק.ג שמקשה על פענוח (כגון CLBBB, שינויי רפולריזציה).
2	בנבדק עם מבחן מאמץ, מיפוי או אקו לב במאמץ בלתי החלטיים או שאינם ניתנים לפענוח, אך נדרש המשך בירור.
3	אבחון חסימות של מעקפים כליליים בחולים לאחר ניתוח מעקפים (CABG) הסובלים מכאבי חזה לא טיפוסיים.
כאבי חזה חדים (Acute chest pain)	
4	כאבים בחזה בנבדק בסבירות נמוכה עד בינונית למחלה כלילית חסימתית, ללא שינויים איסכמיים בתרשים הא.ק.ג וללא עליה בסמני הלב בדם בבדיקות עוקבות.
5	לשליטת מחלה כלילית, תסחיף ריאתי ודיסקציה אאורטלית בהסתמנות חדה (Triple rule-out) כשקיימת אבחנה מבלת עם חשד קליני סביר לבעיות הני"ל.
צורך בהערכה קרדיאלית במצבים קליניים שונים	
6	הדגמה של עורקים כליליים בחולים עם חשד קליני לקרדיומיופטיה לא איסכמית חדשה New-onset non-ischemic cardiomyopathy
7	לצורך אבחון משלים של המהלך האנטומי של עורק השד הפנימי (IMA) ומעקפים כליליים לפני ניתוח חוזר REDO, או ניתוח מסתמים בחולה לאחר CABG, על מנת להעריך את מרחק המעקפים מן הסטרנום וכן מידת קרבת חדר ימין לסטרנום.
8	לשליטת מחלה כלילית חסימתית בחולים עם סיכון נמוך עד בינוני לקיום מחלה כלילית חסימתית, לפני ניתוח במסתמי הלב או לתיקון בעיות מבניות קרדיאליות.
9	כאשר לא ניתן לבצע בדיקת דימות מיטבית של העורקים הכליליים באמצעות בדיקת צנתור לב מסיבות טכניות או בטיחותיות או בשל היעדר מידע אבחנתי מלא בצנתור כלי דם כליליים (סעיף א' בהמלצת משרד הבריאות משנת 2005).
10	כאלטרנטיבה לא פולשנית לביצוע מעקב לאחר הכנסת תומכן בעורק שמאלי ראשי (Left main coronary artery).
אבחון תחלואה לבבית מבנית או בכלי הדם הגדולים	
11	חשד לאנומליות של העורקים הכליליים.
12	הערכה של מומי לב מולדים כולל אנומליות של מהלך עורקים כליליים, כלי דם גדולים, חדרי לב ומסתמים, כאשר ההדמיה באקו לב וב CMR מוגבלת.
13	בירור משלים של גוש בלב (גידול או קריש דם) כשההדמיה באקו לב (TTE או TEE) ותהודה מגנטית של הלב (CMR) מוגבלת טכנית או אינה אבחנתית.
14	הערכת קרום הלב (מסה פריקרדיאלית, constrictive pericarditis, או סיבוכים לאחר ניתוחי לב) כשההדמיה באקו לב (TTE או TEE) ובדיקת תהודה מגנטית של הלב (CMR) מוגבלת טכנית או אינה אבחנתית.
15	הערכת ורידי הריאה בחולים עם פרפור פרוזדורים לפני בצוע צריבה של ורידים אלה (RF ablation), או בחשד קליני לסיבוך לאחר הפעולה.
16	מיפוי הורידים הכליליים טרם השתלת קוצב דו חדרי.
17	חשד למעורבות מוצא העורקים הכליליים במסגרת הערכה של מפרצת אאורטלית ו/או דיסקציה של האאורטה חזית.
18	הערכת מורפולגיית ותפקוד חדר ימין כאשר ההדמיה באקו לב (TTE או TEE) מוגבלת ו CMR אינו זמין.
אבחון וכימות טרשת עורקים מסוידת – Calcium Score (ללא חומר ניגוד ובמינון קרינה נמוכה)	
19	בדיקת coronary calcium score בנבדקים אסימפטומים עם סיכון בינוני (10-20% למוות לבבי או אוטם שריר הלב בעשר שנים עפ"י מדד פרמינגהם) לצורך אופטימיזציה של risk stratification והתווית טיפול מניעתית ראשוני.

1. Bastarrika G, Lee YS, Huda W, Ruzsics B, Costello P, Schoepf UJ. CT of coronary artery disease. *Radiology*. Nov 2009;253(2):317-338.
2. Gibbons RJ, Araoz PA, Williamson EE. The year in cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol*. Feb 2;55(5):483-495.
3. Schoenhagen P, Stillman AE, Garcia MJ, Halliburton SS, Tuzcu EM, Nissen SE, Modic MT, Lytle BW, Topol EJ, White RD. Coronary artery imaging with multidetector computed tomography: a call for an evidence-based, multidisciplinary approach. *Am Heart J*. May 2006;151(5):945-948.
4. Carbonaro S, Villines TC, Hausleiter J, Devine PJ, Gerber TC, Taylor AJ. International, multidisciplinary update of the 2006 Appropriateness Criteria for cardiac computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. Jul-Aug 2009;3(4):224-232.
5. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, Burgstahler C, Cademartiri F, de Feyter P, George R, Kaufmann P, Kopp AF, Knuuti J, Ropers D, Schuijf J, Tops LF, Bax JJ. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J*. Feb 2008;29(4):531-556.
6. Tsai IC, Choi BW, Chan C, Jinzaki M, Kitagawa K, Yong HS, Yu W. ASCI 2010 appropriateness criteria for cardiac computed tomography: a report of the Asian Society of Cardiovascular Imaging cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging guideline Working Group. *Int J Cardiovasc Imaging*. Feb;26 Suppl 1:1-15.
7. *Israel Heart Society and Israel Society of Radiology consensus document* October 2005.
8. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Carr JC, Gerstad NA, Gillam LD, Hodgson JM, Kim RJ, Lesser JR, Martin ET, Messer JV, Redberg RF, Rubin GD, Rumsfeld JS, Taylor AJ, Weigold WG, Woodard PK, Brindis RG, Douglas PS, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol*. Oct 3 2006;48(7):1475-1497.
9. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, Guerci AD, Lima JA, Rader DJ, Rubin GD, Shaw LJ, Wiegers SE. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. Oct 17 2006;114(16):1761-1791.

10. Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, Carr JJ, Gerber TC, Hecht HS, Hlatky MA, Hodgson JM, Lauer MS, Miller JM, Morin RL, Mukherjee D, Poon M, Rubin GD, Schwartz RS. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 Expert Consensus Document on Coronary Computed Tomographic Angiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. May 17.
11. Boxt LM, Lipton MJ, Kwong RY, Rybicki F, Clouse ME. Computed tomography for assessment of cardiac chambers, valves, myocardium and pericardium. *Cardiol Clin*. Nov 2003;21(4):561-585.
12. Schwartzman D, Lacomis J, Wigginton WG. Characterization of left atrium and distal pulmonary vein morphology using multidimensional computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. Apr 16 2003;41(8):1349-1357.
13. Coles DR, Smail MA, Negus IS, Wilde P, Oberhoff M, Karsch KR, Baumbach A. Comparison of radiation doses from multislice computed tomography coronary angiography and conventional diagnostic angiography. *J Am Coll Cardiol*. May 2 2006;47(9):1840-1845.
14. Earls JP. How to use a prospective gated technique for cardiac CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. Jan-Feb 2009;3(1):45-51.
15. Earls JP, Berman EL, Urban BA, Curry CA, Lane JL, Jennings RS, McCulloch CC, Hsieh J, Londt JH. Prospectively gated transverse coronary CT angiography versus retrospectively gated helical technique: improved image quality and reduced radiation dose. *Radiology*. Mar 2008;246(3):742-753.
16. Gutstein A, Dey D, Cheng V, Wolak A, Gransar H, Suzuki Y, Friedman J, Thomson LE, Hayes S, Pimentel R, Paz W, Slomka P, Le Meunier L, Germano G, Berman DS. Algorithm for radiation dose reduction with helical dual source coronary computed tomography angiography in clinical practice. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. Sep-Oct 2008;2(5):311-322.
17. Gutstein A, Wolak A, Lee C, Dey D, Ohba M, Suzuki Y, Cheng V, Gransar H, Suzuki S, Friedman J, Thomson LE, Hayes S, Pimentel R, Paz W, Slomka P, Berman DS. Predicting success of prospective and retrospective gating with dual-source coronary computed tomography angiography: development of selection criteria and initial experience. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. Mar-Apr 2008;2(2):81-90.
18. Hausleiter J, Meyer T, Hermann F, Hadamitzky M, Krebs M, Gerber TC, McCollough C, Martinoff S, Kastrati A, Schomig A, Achenbach S. Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *Jama*. Feb 4 2009;301(5):500-507.
19. Achenbach S, Marwan M, Ropers D, Schepis T, Pflederer T, Anders K, Kuettner A, Daniel WG, Uder M, Leil MM. Coronary computed tomography angiography with a consistent dose below 1 mSv using prospectively electrocardiogram-triggered high-pitch spiral acquisition
10.1093/eurheartj/ehp470. *European Heart Journal*. February 2010 2010;31(3):340-346.
20. Einstein AJ, Moser KW, Thompson RC, Cerqueira MD, Henzlova MJ. Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. *Circulation*. Sep 11 2007;116(11):1290-1305.

21. Klass O, Walker M, Siebach A, Stuber T, Feuerlein S, Juchems M, Hoffmann MH. Prospectively gated axial CT coronary angiography: comparison of image quality and effective radiation dose between 64- and 256-slice CT. *Eur Radiol*. Nov 14 2009.
22. Mori S, Nishizawa K, Kondo C, Ohno M, Akahane K, Endo M. Effective doses in subjects undergoing computed tomography cardiac imaging with the 256-multislice CT scanner. *Eur J Radiol*. Mar 2008;65(3):442-448.
23. Rybicki FJ, Otero HJ, Steigner ML, Vorobiof G, Nallamshetty L, Mitsouras D, Ersoy H, Mather RT, Judy PF, Cai T, Coyner K, Schultz K, Whitmore AG, Di Carli MF. Initial evaluation of coronary images from 320-detector row computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*. Jun 2008;24(5):535-546.
24. Efsthopoulos EP, Kelekis NL, Pantos I, Broutzos E, Argentos S, Grebac J, Ziaka D, Katriotis DG, Seimenis I. Reduction of the estimated radiation dose and associated patient risk with prospective ECG-gated 256-slice CT coronary angiography. *Phys Med Biol*. Sep 7 2009;54(17):5209-5222.
25. Johnson TR, Nikolaou K, Busch S, Leber AW, Becker A, Wintersperger BJ, Rist C, Knez A, Reiser MF, Becker CR. Diagnostic accuracy of dual-source computed tomography in the diagnosis of coronary artery disease. *Invest Radiol*. Oct 2007;42(10):684-691.
26. Lin CJ, Hsu JC, Lai YJ, Wang KL, Lee JY, Li AH, Chu SH. Diagnostic accuracy of dual-source CT coronary angiography in a population unselected for degree of coronary artery calcification and without heart rate modification. *Clin Radiol*. Feb;65(2):109-117.
27. Tsiflikas I, Brodoefel H, Reimann AJ, Thomas C, Ketelsen D, Schroeder S, Kopp AF, Claussen CD, Burgstahler C, Heuschmid M. Coronary CT angiography with dual source computed tomography in 170 patients. *Eur J Radiol*. Mar 2 2009.
28. Lin EC. Coronary computed tomography angiography: principles of contrast material administration. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. Dec 2007;1(3):162-165.
29. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE, Jr., Muhlbaier LH, Califf RM. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med*. Jan 15 1993;118(2):81-90.
30. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. Jun 2006;27(11):1341-1381.
31. Mowatt G, Cook JA, Hillis GS, Walker S, Fraser C, Jia X, Waugh N. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart*. Nov 2008;94(11):1386-1393.
32. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Schliamser JE, Yaniv N, Ammar R, Flugelman MY, Peled N, Lewis BS. Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography in diagnostic triage of patients with chest pain and negative or nondiagnostic exercise treadmill test result. *Am J Cardiol*. Apr 1 2007;99(7):925-929.

33. Menon M, Lesser JR, Hara H, Birkett R, Knickelbine T, Longe T, Flygenring B, Henry J, Schwartz R. Multidetector CT coronary angiography for patient triage to invasive coronary angiography: Performance and cost in ambulatory patients with equivocal or suspected inaccurate noninvasive stress tests. *Catheter Cardiovasc Interv.* Mar 1 2009;73(4):497-502.
34. Nieman K, Galema T, Weustink A, Neefjes L, Moelker A, Musters P, de Visser R, Mollet N, Boersma H, de Feijter PJ. Computed tomography versus exercise electrocardiography in patients with stable chest complaints: real-world experiences from a fast-track chest pain clinic. *Heart.* Oct 2009;95(20):1669-1675.
35. Mollet NR, Cademartiri F, Van Mieghem C, Meijboom B, Pugliese F, Runza G, Baks T, Dikkeboer J, McFadden EP, Freericks MP, Kerker JP, Zoet SK, Boersma E, Krestin GP, de Feyter PJ. Adjunctive value of CT coronary angiography in the diagnostic work-up of patients with typical angina pectoris. *Eur Heart J.* Aug 2007;28(15):1872-1878.
36. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Karkabi B, Flugelman MY, Kogan A, Shapira R, Peled N, Lewis BS. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation.* Apr 3 2007;115(13):1762-1768.
37. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, Truong QA, Cury RC, Abbara S, Shapiro MD, Moloo J, Butler J, Ferencik M, Lee H, Jang IK, Parry BA, Brown DF, Udelson JE, Achenbach S, Brady TJ, Nagurney JT. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol.* May 5 2009;53(18):1642-1650.
38. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol.* Feb 27 2007;49(8):863-871.
39. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Goldstein J, Karkabi B, Flugelman MY, Kogan A, Shapira R, Peled N, Lewis BS. Impact of 64-slice cardiac computed tomographic angiography on clinical decision-making in emergency department patients with chest pain of possible myocardial ischemic origin. *Am J Cardiol.* Nov 15 2007;100(10):1522-1526.
40. Raff G, Chinnaiyan K, Berman D, Hoffmann U, Achenbach S, Shaw L, Abidov A, O'Neil B, Lesser J, Mikati I, Valeti U, Shen M, Goldstein J. Coronary Computed Tomography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment - The CT-STAT Trial. Paper presented at: AHA scientific sessions; November 2009, 2009; Orlando, FL.
41. Restrepo CS, Largoza A, Lemos DF, Diethelm L, Koshy P, Castillo P, Gomez R, Moncada R, Pandit M. CT and MR imaging findings of benign cardiac tumors. *Curr Probl Diagn Radiol.* Jan-Feb 2005;34(1):12-21.
42. Oyama N, Komuro K, Nambu T, Manning WJ, Miyasaka K. Computed tomography and magnetic resonance imaging of the pericardium: anatomy and pathology. *Magn Reson Med Sci.* Dec 15 2004;3(3):145-152.

43. van Beek EJ, Stolpen AH, Khanna G, Thompson BH. CT and MRI of pericardial and cardiac neoplastic disease. *Cancer Imaging*. 2007;7:19-26.
44. Jongbloed MR, Dirksen MS, Bax JJ, Boersma E, Geleijns K, Lamb HJ, van der Wall EE, de Roos A, Schalij MJ. Atrial fibrillation: multi-detector row CT of pulmonary vein anatomy prior to radiofrequency catheter ablation--initial experience. *Radiology*. Mar 2005;234(3):702-709.
45. Kistler PM, Rajappan K, Jahngir M, Earley MJ, Harris S, Abrams D, Gupta D, Liew R, Ellis S, Sporton SC, Schilling RJ. The impact of CT image integration into an electroanatomic mapping system on clinical outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Oct 2006;17(10):1093-1101.
46. Packer DL, Keelan P, Munger TM, Breen JF, Asirvatham S, Peterson LA, Monahan KH, Hauser MF, Chandrasekaran K, Sinak LJ, Holmes DR, Jr. Clinical presentation, investigation, and management of pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation. *Circulation*. Feb 8 2005;111(5):546-554.
47. Holmes DR, Jr., Monahan KH, Packer D. Pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation: clinical spectrum and interventional considerations. *JACC Cardiovasc Interv*. Apr 2009;2(4):267-276.
48. Martinez MW, Kirsch J, Williamson EE, Syed IS, Feng D, Ommen S, Packer DL, Brady PA. Utility of nongated multidetector computed tomography for detection of left atrial thrombus in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *JACC Cardiovasc Imaging*. Jan 2009;2(1):69-76.
49. Van de Veire NR, Schuijf JD, De Sutter J, Devos D, Bleeker GB, de Roos A, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Non-invasive visualization of the cardiac venous system in coronary artery disease patients using 64-slice computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. Nov 7 2006;48(9):1832-1838.
50. Mlynarski R, Sosnowski M, Wlodyka A, Kargul W, Tendera M. A user-friendly method of cardiac venous system visualization in 64-slice computed tomography. *Pacing Clin Electrophysiol*. Mar 2009;32(3):323-329.
51. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, Dirsch O, Eber B, Haverich A, Rakowski H, Struyven J, Radegran K, Sechtem U, Taylor J, Zollikofer C, Klein WW, Mulder B, Providencia LA. Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J*. Sep 2001;22(18):1642-1681.
52. Guo YK, Gao HL, Zhang XC, Wang QL, Yang ZG, Ma ES. Accuracy and reproducibility of assessing right ventricular function with 64-section multi-detector row CT: Comparison with magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol*. Nov 22 2008.
53. Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L, Niel J, Ebner C, Steringer-Mascherbauer R, Bartolles R, Baumann R, Schummers G, Lang RM, Nesser HJ. Multimodality comparison of quantitative volumetric analysis of the right ventricle. *JACC Cardiovasc Imaging*. Jan;3(1):10-18.
54. Anand DV, Lim E, Lipkin D, Lahiri A. Evaluation of graft patency by computed tomographic angiography in symptom-free post-coronary artery bypass surgery patients. *J Nucl Cardiol*. Mar-Apr 2008;15(2):201-208.

55. Meyer TS, Martinoff S, Hadamitzky M, Will A, Kastrati A, Schomig A, Hausleiter J. Improved noninvasive assessment of coronary artery bypass grafts with 64-slice computed tomographic angiography in an unselected patient population. *J Am Coll Cardiol*. Mar 6 2007;49(9):946-950.
56. Pache G, Saueressig U, Frydrychowicz A, Foell D, Ghanem N, Kotter E, Geibel-Zehender A, Bode C, Langer M, Bley T. Initial experience with 64-slice cardiac CT: non-invasive visualization of coronary artery bypass grafts. *Eur Heart J*. Apr 2006;27(8):976-980.
57. Ropers D, Pohle FK, Kuettner A, Pflederer T, Anders K, Daniel WG, Bautz W, Baum U, Achenbach S. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography in patients after bypass surgery using 64-slice spiral computed tomography with 330-ms gantry rotation. *Circulation*. Nov 28 2006;114(22):2334-2341; quiz 2334.
58. Weustink AC, Nieman K, Pugliese F, Mollet NR, Meijboom BW, van Mieghem C, ten Kate GJ, Cademartiri F, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of computed tomography angiography in patients after bypass grafting: comparison with invasive coronary angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. Jul 2009;2(7):816-824.
59. Aviram G, Sharony R, Kramer A, Neshet N, Loberman D, Ben-Gal Y, Graif M, Uretzky G, Mohr R. Modification of surgical planning based on cardiac multidetector computed tomography in reoperative heart surgery. *Ann Thorac Surg*. Feb 2005;79(2):589-595.
60. Akhtar NJ, Markowitz AH, Gilkeson RC. Multidetector computed tomography in the preoperative assessment of cardiac surgery patients. *Radiol Clin North Am*. Jan;48(1):117-139.
61. Rixe J, Achenbach S, Ropers D, Baum U, Kuettner A, Ropers U, Bautz W, Daniel WG, Anders K. Assessment of coronary artery stent restenosis by 64-slice multi-detector computed tomography. *Eur Heart J*. Nov 2006;27(21):2567-2572.
62. Andreini D, Pontone G, Bartorelli AL, Trabattoni D, Mushtaq S, Bertella E, Annoni A, Formenti A, Cortinovis S, Montorsi P, Veglia F, Ballerini G, Pepi M. Comparison of feasibility and diagnostic accuracy of 64-slice multidetector computed tomographic coronary angiography versus invasive coronary angiography versus intravascular ultrasound for evaluation of in-stent restenosis. *Am J Cardiol*. May 15 2009;103(10):1349-1358.
63. Halon DA, Gaspar T, Adawi S, Peled N, Lewis BS. Coronary stent assessment on multidetector computed tomography: source and predictors of image distortion. *Int J Cardiol*. Aug 1 2008;128(1):62-68.
64. Hecht HS, Polena S, Jelmin V, Jimenez M, Bhatti T, Parikh M, Panagopoulos G, Roubin G. Stent gap by 64-detector computed tomographic angiography relationship to in-stent restenosis, fracture, and overlap failure. *J Am Coll Cardiol*. Nov 17 2009;54(21):1949-1959.
65. Pflederer T, Marwan M, Renz A, Bachmann S, Ropers D, Kuettner A, Anders K, Bamberg F, Daniel WG, Achenbach S. Noninvasive assessment of coronary in-stent restenosis by dual-source computed tomography. *Am J Cardiol*. Mar 15 2009;103(6):812-817.
66. Wykrzykowska JJ, Arbab-Zadeh A, Godoy G, Miller JM, Lin S, Vavere A, Paul N, Niinuma H, Hoe J, Brinker J, Khosa F, Sarwar S, Lima J, Clouse ME. Assessment of in-stent

- restenosis using 64-MDCT: analysis of the CORE-64 Multicenter International Trial. *AJR Am J Roentgenol.* Jan;194(1):85-92.
67. Zhao L, Zhang Z, Fan Z, Yang L, Du J. Prospective versus retrospective ECG gating for dual source CT of the coronary stent: Comparison of image quality, accuracy, and radiation dose. *Eur J Radiol.* Sep 22 2009.
 68. Gaspar T, Halon DA, Lewis BS, Adawi S, Schliamser JE, Rubinshtein R, Flugelman MY, Peled N. Diagnosis of coronary in-stent restenosis with multidetector row spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* Oct 18 2005;46(8):1573-1579.
 69. Van Mieghem CA, Cademartiri F, Mollet NR, Malagutti P, Valgimigli M, Meijboom WB, Pugliese F, McFadden EP, Ligthart J, Runza G, Bruining N, Smits PC, Regar E, van der Giessen WJ, Sianos G, van Domburg R, de Jaegere P, Krestin GP, Serruys PW, de Feyter PJ. Multislice spiral computed tomography for the evaluation of stent patency after left main coronary artery stenting: a comparison with conventional coronary angiography and intravascular ultrasound. *Circulation.* Aug 15 2006;114(7):645-653.
 70. Datta J, White CS, Gilkeson RC, Meyer CA, Kansal S, Jani ML, Arildsen RC, Read K. Anomalous coronary arteries in adults: depiction at multi-detector row CT angiography. *Radiology.* Jun 2005;235(3):812-818.
 71. Schmitt R, Froehner S, Brunn J, Wagner M, Brunner H, Cherevatyy O, Gietzen F, Christopoulos G, Kerber S, Fellner F. Congenital anomalies of the coronary arteries: imaging with contrast-enhanced, multidetector computed tomography. *Eur Radiol.* Jun 2005;15(6):1110-1121.
 72. Shi H, Aschoff AJ, Brambs HJ, Hoffmann MH. Multislice CT imaging of anomalous coronary arteries. *Eur Radiol.* Dec 2004;14(12):2172-2181.
 73. Atar E, Kornowski R, Fuchs S, Naftali N, Belenky A, Bachar GN. Prevalence of myocardial bridging detected with 64-slice multidetector coronary computed tomography angiography in asymptomatic adults. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* Oct 2007;1(2):78-83.
 74. Konen E, Goitein O, Sternik L, Eshet Y, Shemesh J, Di Segni E. The prevalence and anatomical patterns of intramuscular coronary arteries: a coronary computed tomography angiographic study. *J Am Coll Cardiol.* Feb 6 2007;49(5):587-593.
 75. Martin M, Romero Tarin E, Luyando LH, Rondan J, Morales C. Myocardial bridging: light in the tunnel. *Int J Cardiovasc Imaging.* Aug 2009;25(6):555-557.
 76. Sparrow P, Merchant N, Provost Y, Doyle D, Nguyen E, Paul N. Cardiac MRI and CT features of inheritable and congenital conditions associated with sudden cardiac death. *Eur Radiol.* Feb 2009;19(2):259-270.
 77. Russo V, Gostoli V, Lovato L, Montalti M, Marzocchi A, Gavelli G, Branzi A, Di Bartolomeo R, Fattori R. Clinical value of multidetector CT coronary angiography as a preoperative screening test before non-coronary cardiac surgery. *Heart.* Dec 2007;93(12):1591-1598.
 78. Weinberg L, Spanger MC, Harley I, Story DA, Hall A. Multislice computed tomography coronary angiography: risk stratification of patients in the perioperative period. *Anaesth Intensive Care.* May 2008;36(3):308-323.
 79. Bettencourt N, Rocha J, Carvalho M, Leite D, Toschke AM, Melica B, Santos L, Rodrigues A, Goncalves M, Braga P, Teixeira M, Simoes L, Rajagopalan S, Gama V. Multislice

- computed tomography in the exclusion of coronary artery disease in patients with presurgical valve disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. Jul 2009;2(4):306-313.
80. Gilard M, Cornily JC, Pennec PY, Joret C, Le Gal G, Mansourati J, Blanc JJ, Bosch J. Accuracy of multislice computed tomography in the preoperative assessment of coronary disease in patients with aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*. May 16 2006;47(10):2020-2024.
 81. Laissy JP, Messika-Zeitoun D, Serfaty JM, Sebban V, Schouman-Claeys E, Lung B, Vahanian A. Comprehensive evaluation of preoperative patients with aortic valve stenosis: usefulness of cardiac multidetector computed tomography. *Heart*. Sep 2007;93(9):1121-1125.
 82. Leipsic J, Wood D, Manders D, Nietlispach F, Masson JB, Mayo J, Al-Bugami S, Webb JG. The evolving role of MDCT in transcatheter aortic valve replacement: a radiologists' perspective. *AJR Am J Roentgenol*. Sep 2009;193(3):W214-219.
 83. Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, Kluin J, Weustink AC, Pugliese F, Vourvouri E, Cademartiri F, Bogers AJ, Krestin GP, de Feyter PJ. Pre-operative computed tomography coronary angiography to detect significant coronary artery disease in patients referred for cardiac valve surgery. *J Am Coll Cardiol*. Oct 17 2006;48(8):1658-1665.
 84. O'Gara PT. One more step for computed tomography coronary angiography before heart valve surgery. *Circ Cardiovasc Imaging*. Jul 2009;2(4):279-281.
 85. Plass A, Scheffel H, Alkadhi H, Kaufmann P, Genoni M, Falk V, Grunenfelder J. Aortic valve replacement through a minimally invasive approach: preoperative planning, surgical technique, and outcome. *Ann Thorac Surg*. Dec 2009;88(6):1851-1856.
 86. Scheffel H, Leschka S, Plass A, Vachenaue R, Gaemperli O, Garzoli E, Genoni M, Marincek B, Kaufmann P, Alkadhi H. Accuracy of 64-slice computed tomography for the preoperative detection of coronary artery disease in patients with chronic aortic regurgitation. *Am J Cardiol*. Aug 15 2007;100(4):701-706.
 87. Schoenhagen P, Tuzcu EM, Kapadia SR, Desai MY, Svensson LG. Three-dimensional imaging of the aortic valve and aortic root with computed tomography: new standards in an era of transcatheter valve repair/implantation. *Eur Heart J*. Sep 2009;30(17):2079-2086.
 88. Tops LF, Wood DA, Delgado V, Schuijff JD, Mayo JR, Pasupati S, Lamers FP, van der Wall EE, Schalij MJ, Webb JG, Bax JJ. Noninvasive evaluation of the aortic root with multislice computed tomography implications for transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. May 2008;1(3):321-330.
 89. Andreini D, Pontone G, Pepi M, Ballerini G, Bartorelli AL, Magini A, Quaglia C, Nobili E, Agostoni P. Diagnostic accuracy of multidetector computed tomography coronary angiography in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. May 22 2007;49(20):2044-2050.
 90. Ghostine S, Caussin C, Habis M, Habib Y, Clement C, Sigal-Cinquabre A, Angel CY, Lancelin B, Capderou A, Paul JF. Non-invasive diagnosis of ischaemic heart failure using 64-slice computed tomography. *Eur Heart J*. Apr 1 2008.
 91. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, Lauer MS, Post WS, Raggi P, Redberg RF, Rodgers GP, Shaw LJ, Taylor AJ, Weintraub WS.

ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. Jan 23 2007;49(3):378-402.

92. Oudkerk M, Stillman AE, Halliburton SS, Kalender WA, Mohlenkamp S, McCollough CH, Vliegenthart R, Shaw LJ, Stanford W, Taylor AJ, van Ooijen PM, Wexler L, Raggi P. Coronary artery calcium screening: current status and recommendations from the European Society of Cardiac Radiology and North American Society for Cardiovascular Imaging. *Eur Radiol*. Dec 2008;18(12):2785-2807.
93. Shemesh J. Detection and Quantification of Coronary Calcium with Dual Slice CT. In: UJ S, ed. *CT of the Heart: Principles and Applications*. Totowa, NJ, USA: Contemporary Cardiology, Humana Press Inc; 2004.
94. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, Daviglius ML, Garside DB, Devries SS, Chomka EV, Liu K. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation*. May 27 2003;107(20):2571-2576.
95. LaMonte MJ, FitzGerald SJ, Church TS, Barlow CE, Radford NB, Levine BD, Pippin JJ, Gibbons LW, Blair SN, Nichaman MZ. Coronary artery calcium score and coronary heart disease events in a large cohort of asymptomatic men and women. *Am J Epidemiol*. Sep 1 2005;162(5):421-429.
96. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol*. Sep 6 2005;46(5):807-814.
97. Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, Oei HH, van Dijck W, van Rooij FJ, Witteman JC. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation*. Jul 26 2005;112(4):572-577.
98. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. Mar 27 2008;358(13):1336-1345.
99. Lakoski SG, Greenland P, Wong ND, Schreiner PJ, Herrington DM, Kronmal RA, Liu K, Blumenthal RS. Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as "low risk" based on Framingham risk score: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med*. Dec 10 2007;167(22):2437-2442.
100. Budoff MJ, Nasir K, McClelland RL, Detrano R, Wong N, Blumenthal RS, Kondos G, Kronmal RA. Coronary calcium predicts events better with absolute calcium scores than age-sex-race/ethnicity percentiles: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. Jan 27 2009;53(4):345-352.

101. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, Flores FR, Callister TQ, Raggi P, Berman DS. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol.* May 8 2007;49(18):1860-1870.
102. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA.* Jan 14 2004;291(2):210-215.
103. Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, Khosa F, Rumberger JA, Berman D, Callister T, Raggi P, Blumenthal RS, Nasir K. Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. *JACC Cardiovasc Imaging.* Jun 2009;2(6):692-700.
104. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, Fayad Z, Budoff MJ, Rumberger J, Naqvi TZ, Shaw LJ, Faergeman O, Cohn J, Bahr R, Koenig W, Demirovic J, Arking D, Herrera VL, Badimon J, Goldstein JA, Rudy Y, Airaksinen J, Schwartz RS, Riley WA, Mendes RA, Douglas P, Shah PK. From vulnerable plaque to vulnerable patient--Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol.* Jul 17 2006;98(2A):2H-15H.
105. See R, Lindsey JB, Patel MJ, Ayers CR, Khera A, McGuire DK, Grundy SM, de Lemos JA. Application of the screening for Heart Attack Prevention and Education Task Force recommendations to an urban population: observations from the Dallas Heart Study. *Arch Intern Med.* May 26 2008;168(10):1055-1062.
106. Miller JA, Raichlin E, Williamson EE, McCully RB, Pellikka PA, Hodge DO, Miller TD, Gibbons RJ, Araoz PA. Evaluation of coronary CTA Appropriateness Criteria in an academic medical center. *J Am Coll Radiol.* 2010; 7(2):125-131.