

# 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 הצרות 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, קימת 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).

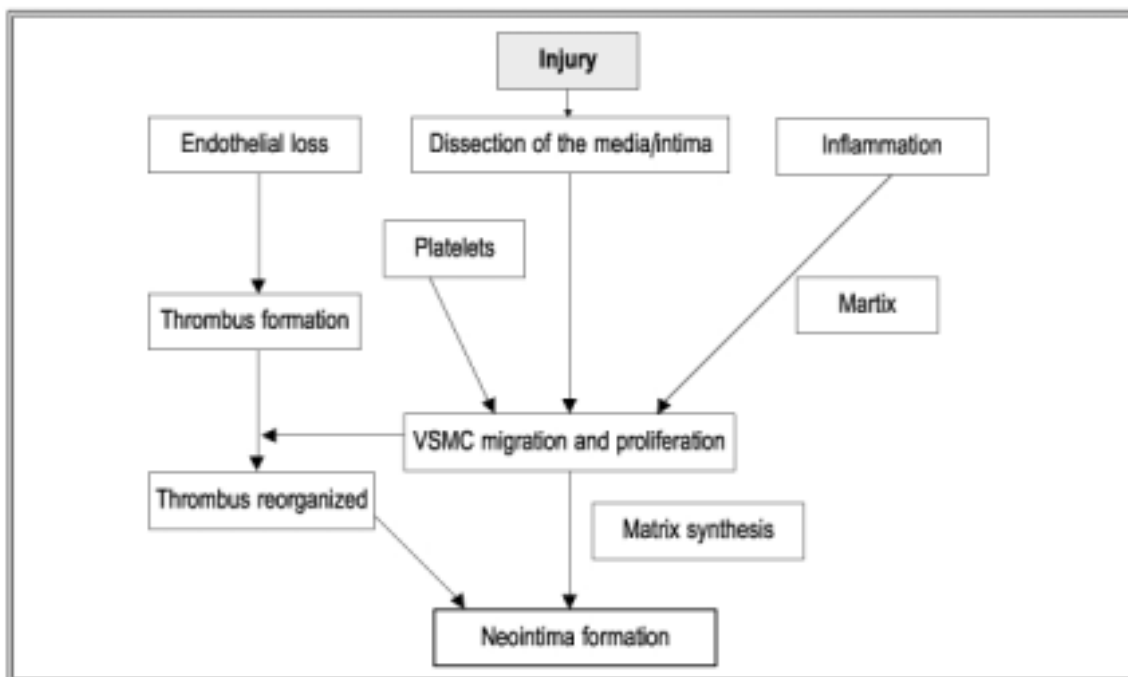


Figure 1. Cascade of biological processes leading to in-stent stenosis.  
VSMC = vascular smooth muscle cell

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 synthesis	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 פרסומם 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<sup>kip1</sup> 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  $\leq 2.0$ )
  - 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.