

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. בחודשים האחרונים ראו 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 בחודשים 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 חודשים 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 חודשים 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/—angina and non 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 1840—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.