

# טיפול בסטטינים בחולים עם תסמונת כלילית חריפה

דו"ח קבוצת עבודה של

האיגוד הקרדיולוגי בישראל



27.5.2008



ההסתדרות הרפואית בישראל

המועצה המדעית • האגף למדיניות רפואית

## תוכן העניינים:

---

135	.....	מבוא
136	.....	רקע מדעי
139	.....	רמת הסיכון ויחס עלות-תועלת בתלות בזמן לאחר האירוע החרף
140	.....	המלצה טיפולית
141	.....	Selected References

## חברי הועדה לכתיבת ההנחיה הקלינית:

---

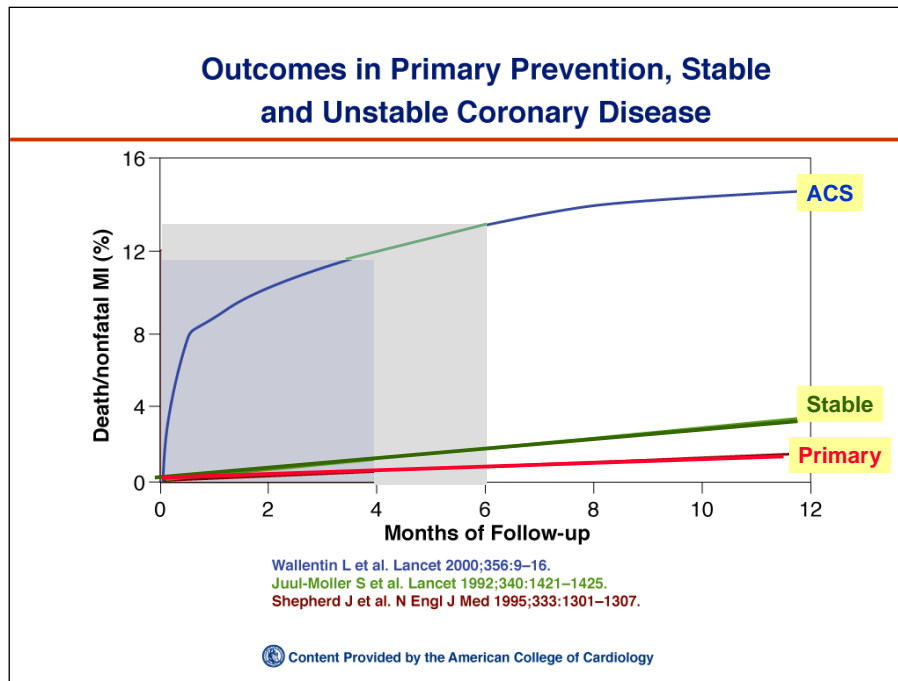
פרופ' יוסף רוזנמן  
פרופ' שמואל בנאי  
פרופ' דורון זגר

דיסליפידמיה מהווה את גורם הסיכון בר השינוי החשוב ביותר לאוטם שריר הלב, ורמת הכולסטרול בסרום קשורה באופן ישיר לתמותה ממחלות לב וכלי הדם. מחקרים מבוקרים רבים הוכיחו שהפחתה בערכי ה-LDL בסרום המושגת בטיפול בסטטינים מקטינה משמעותית את הסיכון לתמותה ולאירועים קרדיווסקולאריים. ההקטנה בסיכון היחסי איננה קשורה לרמה הבסיסית של הכולסטרול בסרום טרם התחלת הטיפול.

קווי ההנחיה המקצועיים המתייחסים לטיפול בסטטינים מבוססים רובם ככולם על מחקרים שבוצעו בחולים יציבים. ישנן עדויות רבות המצביעות על כך שחולים עם תסמונת כלילית בלתי יציבה מצויים בסיכון גבוה במיוחד לאירועים וסקולאריים חוזרים בטווח הקצר והבינוני וזקוקים לגישה שונה ולטיפול אגרסיבי יותר מזה המתאים לחולים יציבים.

מטרת מסמך זה היא לסכם את המידע הקיים כיום בספרות ולנסח המלצות מקצועיות באשר לטיפול בסטטינים בחולים עם תסמונת כלילית חריפה.

טרשת העורקים הינה מחלה המתפתחת באופן איטי במשך שנים רבות לפני שהיא נותנת את הביטוי הקליני. המחלה מתפתחת במרבית האוכלוסייה בתלות בגורמי הסיכון ובכללם רמת הכולסטרול. הקשר בין רמת הכולסטרול הבסיסית לבין התחלואה והתמותה ממחלות לב וכלי דם הוכח במחקרים אפידמיולוגיים שונים ונמצא גם קשר ברור בין הורדת רמות הכולסטרול (בצורות שונות) לבין הפחתת התחלואה והתמותה. קשר זה הינו הבסיס לגישה הטיפולית המסתמכת על רמות בסיס ורמות מטרה של כולסטרול (עם דגש על LDL). רמות היעד נקבעות בהתאם לדרגת הסיכון הבסיסית של המטופל (מניעה ראשונית, מניעה משנית וכד'). מאחר והההליך האטרסקלרוטי הוא איטי וההשפעה של הטיפולים השונים (בהורדת רמת הכולסטרול) היא אינדיבידואלית הרי שבחולים יציבים יש הגיון בגישה טיפולית המסתמכת על טיטרציה הדרגתית של הטיפול על פי הרמה המושגת של LDL.



ציור 1: תמותה או אוטם שריר הלב בשלוש אוכלוסיות: ללא היסטוריה של מחלת לב (מניעה ראשונית), חולים עם מחלה כלילית יציבה וחולים עם תסמונת כלילית חריפה. בשתי הקבוצות הראשונית הסיכון לאירוע קבוע בתלות בזמן. בחולים עם תסמונת כלילית חריפה הסיכון ההתחלתי הוא גבוה ומתייצב לאחר 4-6 חודשים.

שונה המצב כאשר מדובר בתסמונת כלילית חריפה – תהליך חריף החושף את החולה לסיכון מיידי מוגבר לתחלואה ותמותה ומחייב טיפול אינטנסיבי מיידי. מספר מחקרים שפורסמו לאחרונה בדקו את יעילות הטיפול בסטטין בשלב חריף זה.

מחקרים מבוקרים בחולים לאחר אירועים כליליים חריפים.

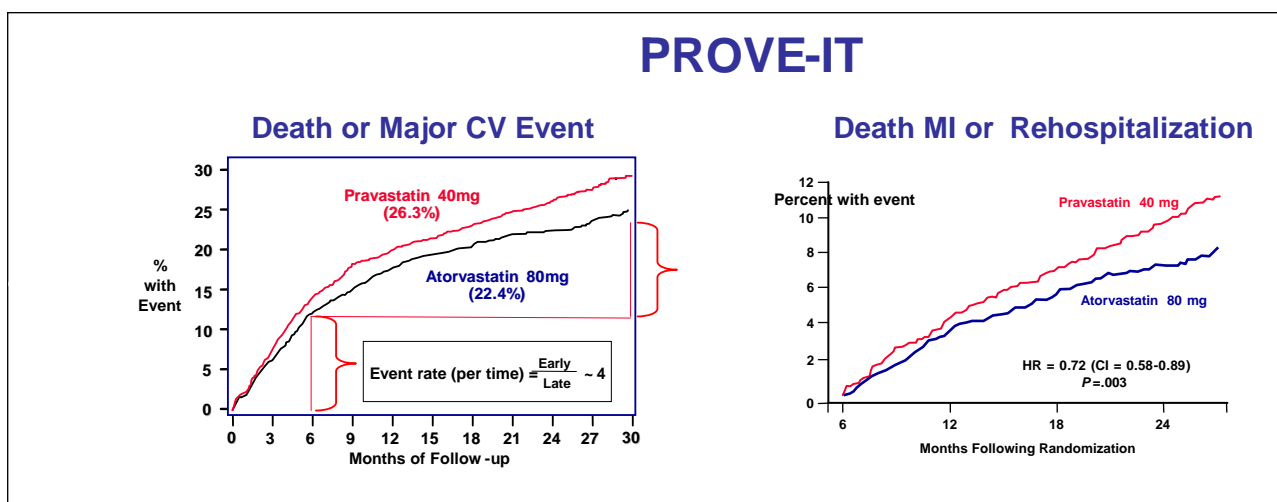
1. מחקר ה MIRACL השווה בין אטורבסטטין 80 מ"ג/יום לאינבו למשך 4 חודשי מעקב. נצפתה ירידה משמעותית של 16% בתוצר המשולב של תחלואה קרדיוסקולארית ותמותה.
2. מחקר ה A to Z השווה טיפול אגרסיבי בסימבסטטין (40 מ"ג/יום למשך חודש ולאחר מכן 80 מ"ג/יום) לטיפול מתון באותה תרופה (אינבו למשך 4 חדשים ולאחר מכן סימבסטטין, 20 מ"ג/יום). עם מעקב למשך כשנתיים. בתום תקופת המעקב לא נמצא שוני מובהק בתחלואה קרדיוסקולארית ותמותה בין הקבוצות. גם בתום 4 חודשי טיפול לא היה הבדל בין הקבוצות בתוצאה הקלינית.
3. מחקר ה PROVE-IT השווה בין אטורבסטטין 80 מ"ג/יום לפרבסטטין 40 מ"ג/יום. המעקב נמשך עד שנתיים וחצי. נצפתה ירידה משמעותית של 16% בתוצר המשולב של תחלואה קרדיוסקולארית ותמותה. ההבדל בין הקבוצות ("תוצר משולש" של תמותה אוטם או אשפוז נוסף) הפך משמעותי כבר בתום חודש טיפול (33% ירידה בסיכון).

ממצאי מחקרים אלה מעידים על כך כי למרות שמדובר באוכלוסיות חולים דומות הרי שסימבסטטין לא נמצא יעיל בהשוואה לאינבו בעוד שאטורבסטטין במינון הגבוה נמצא יעיל יותר הן מאינבו והן מפרבסטטין (במינון סטנדרטי). מידת ההפחתה של רמות ה LDL שהושגה במחקרים השונים אינה מסבירה את ההבדלים בתוצאה הקלינית. רמות ה LDL המוקדמות שהושגו בקבוצת בטיפול היו 62 ו 72 ו 62 מ"ג/דל ב MIRACL ו PROVE-IT ו A to Z בהתאמה, וההפחתה ברמת ה LDL שהושגה במחקרים הללו הייתה 33 ו 63 ו 62 מ"ג/דל בהתאמה. מכאן, שלמרות שהטיפול בסימבסטטין היה מאד יעיל בהפחתת ה LDL הרי שהוא לא נמצא יעיל במניעת תחלואה קרדיוסקולארית בחודשים הראשונים לאחר האירוע הכלילי החריף. התברר כי רמת ה CRP (מדד לפעילות התהליך הדלקתי) הייתה במתאם גבוה יותר להשפעה הקלינית שהושגה במחקרים הנ"ל. רמת ה CRP חודש לאחר טיפול בסימבסטטין 40 מ"ג/יום לא הייתה שונה מן הרמה בקבוצת האינבו (A to Z), בעוד שהרמה שהושגה עם טיפול באטורבסטטין 80 מ"ג/יום הייתה נמוכה משמעותית מהרמה שהתקבלה בקבוצת האינבו / קבוצת הפרבסטטין (PROVE-IT, MIRACL). נתונים אלה מרמזים לכך שיש מתאם בין דיכוי מוקדם של התהליך הדלקתי, כפי שהוא משתקף ברמות ה CRP, לבין ההשפעה הקלינית. המסקנה המתבקשת מן הנתונים שלעיל היא שמצבם החריף (והסיכון הגבוה) של החולים עם תסמונת כלילית חריפה מחייב טיפול אינטנסיבי מיידי על מנת להשיג את האפקט הטיפולי. העיקרון של טיטרציה העומד בבסיס קביעת מנון הטיפול בשלב הכרוני אינו יכול להיות ישים למצב זה.

## רמת הסיכון יחס עלות-תועלת בתלות בזמן לאחר האירוע החריף.

ציור 1 מתאר את סך התמותה והתקפי הלב כתלות בזמן בשלוש אוכלוסיות: חולים הנכללים בקטגוריה של מניעה ראשונית, כאלה עם מחלה כלילית יציבה ואלה עם תסמונת כלילית חריפה. שיפוע העקום בכל נקודה מתאר את רמת הסיכון בזמן הנתון. בעוד שהשיפוע (סיכון) הינו קבוע לאורך הזמן בשני המצבים היציבים, הרי שבחולים עם אירוע כלילי חריף הסיכון לאירוע קרדיוסקולארי נוסף הוא גדול (שיפוע תלול) במהלך החודשים הראשונים שלאחר האירוע החריף. בחלוף 4-6 חודשים חוזרת רמת הסיכון של חולים עם תסמונת כלילית חריפה לזו של חולים עם מחלה כלילית כרונית.

ציור 2 א' מראה כי העקומות (המתארות את מספר החולים אשר לקו באירוע קרדיוסקולארי באחת מקבוצות הטיפול, פרבסטטין 40 מג' או אטורבסטטין 80 מג'), נפרדות בסמוך מאד לתחילת הטיפול וההבדל בין המטופלים באטורבסטטין למטופלים בפרבסטטין הופך משמעותי ("תוצר משולש" של תמותה אוטם או אשפוז נוסף) כבר חודש לאחר תחילת הטיפול. ניתן בנוסף להיווכח שהעקומות ממשיכות להיפרד גם בשלב הכרוני (landmark analysis ציור 2 ב') והתוצאות בשלב זה דומות מאד לאלה שדווחו ממחקרים אחרים בהם הושווה טיפול אינטנסיבי בסטטין לטיפול במינון סטנדרטי בחולים עם מחלה כלילית יציבה. ההשפעה היחסית של הטיפול האינטנסיבי על התחלואה דומה בשלב החריף ובשלב הכרוני ועל כן התועלת המוחלטת המושגת מטיפול גבוה יותר בשלב החריף בגלל הסיכון הגבוה יותר בשלב זה. נמצא שמספר החולים בהם נמנע אירוע קרדיוסקולארי כתוצאה מהטיפול במשך ששה חודשי טיפול אינטנסיבי בשלב החריף דומה למספר המושג במשך שתי שנות טיפול בשלב הכרוני היציב. המשמעות היא שיחס עלות-תועלת בטיפול אינטנסיבי בסטטין גבוה פי 4 בשלב החריף בהשוואה למצב הכרוני (ציור 2).



ציור 2: א) (שמאל): ההפרדה בין קבוצת הטיפול לקבוצת הביקורת מתחילה בשלב מוקדם ונמשכת בכל תקופת המעקב. סך האירועים בחצי השנה הראשונה (סיכון גבוה) דומה לשיעורם במשך השנתיים שלאחר מכן. מאחר והורדת הסיכון היחסי בטיפול אינטנסיבי דומה יחס עלות תועלת בששת חודשי הטיפול הראשונים גבוה בערך פי 4.

ב) (ימין) אנליזת "תוצר משולש" מחצי שנה לאחר רנדומיזציה עד סוף תקופת המעקב. העקומות דומות לידוע בספרות בהשוואת טיפול אינטנסיבי לטיפול סטנדרטי.

מחקר מבוקר שהתפרסם לאחרונה (ARMYDA ACS) בדק את השפעת אטורבסטטין בהשוואה לאינבו בחולים עם אוטם ללא הרמת מקטע ST שעמדו לעבור התערבות כלילית מילעורית. אטורבסטטין ניתן במינון של 80 מג' 12 שעות לפני הצינתור המתוכנן, ותוספת של 40 מג' שעתיים לפני הצנתור. נמצא כי הטיפול הפעיל הפחית את הסיכון היחסי לתחלואה קרדיוסקולארית (תמותה, אוטם חוזר וצורך ברה-וסקולריזציה) ב- 88% במהלך 30 הימים שלאחר ההתערבות. אף כי מדובר במחקר קטן (86 חולים בלבד בקבוצת הטיפול) שלא זכה לאישור במחקרים נוספים נראה סביר שמאחר וממילא מומלץ להתחיל טיפול באשפוז ראוי לעשות זאת מוקדם ככל האפשר בחולים המיועדים לצנתור.

**לסיכום:** טיפול אינטנסיבי בסטטין מפחית את התחלואה והתמותה ממחלות לב וכלי דם הן בשלב החריף של המחלה הכלילית והן בשלב הכרוני. בעת כתיבת מסמך זה הטיפול ה"אינטנסיבי" היחיד שיעילותו הוכחה גם בטווח הקצר לאחר הארוע (6 חדשים) הוא אטורבסטטין 80 מ"ג/יום אך לא מן הנמנע שמחקרים עתידיים יוכיחו שטיפול אינטנסיבי בסטטין אחר הוא בעל יעילות דומה.

## **המלצה טיפולית.**

---

בחולים לאחר אירוע כלילי חריף, ובהיעדר הוראת נגד, יש לתת טיפול אינטנסיבי בסטטין למשך 6 חודשים לפחות. בחולים לאחר אירוע כלילי חריף מתאפיין טיפול זה ביחס עלות תועלת גבוה ומומלץ להתחיל אותו באשפוז, מוקדם ככל האפשר. בהמשך יקבע סוג הסטטין ומינונו בהתאם לרמות המטרה של LDL (כפי שנקבעו בסל שירותי הבריאות הנוכחי).

## Selected References

---

1. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
2. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
3. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes (phase Z of the A to Z trial). *JAMA* 2004;292:1307-16.
4. Wiviott SD, de Lemos JA, Cannon CP, et al. A tale of two trials: a comparison of the post-acute coronary syndrome lipid-lowering trials A to Z and PROVE IT-TIMI 22. *Circulation*. 2006;113:1406 –1414.
5. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;109:III-39-43.
6. Mason RP, Walter MF, Day CA, Jacob RF. Intermolecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions. *Am J Cardiol* 2005;96:11F-23F.
7. Schwartz GG, Olsson AG. The case for intensive statin therapy after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:45F-53F.
8. Stenestrand U, Wallentin L, Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430-6.
9. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes (an observational study). *Lancet* 2001;357:1063-8.
10. Newby LK, Kristinsson A, Bhapkar MV, et al. Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;287:3087-95.
11. Ray KK, Cannon CP. Early time to benefit with intensive statin treatment: could it be the pleiotropic effects? *Am J Cardiol* 2005;96:54F-60F.
12. Nissen SE. High-dose statins in acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1365-7.
13. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA; National Registry of Myocardial Infarction 4 Investigators. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol* 2005;96:611-6.
14. Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1272-8.