

הפרעה בתפקוד אנדותל

נכתב על ידי:

פרופ' רונן רובינשטיין

פרופ' מיכאל שכטר

פרופ' עמיר לרמן

פרופ' עופר אמיר

פרופ' יוסף שמש

ד"ר אלעד מאור

בשם:

האיגוד הקרדיולוגי בישראל

2 0 1 7 י נ ו א ר

המכון לאיכות
ברפואה



מתכרי המסמך:

י"ר הוועדה: פרופ' רונן רובינשטיין
חברים: פרופ' מיכאל שכטר
פרופ' עמיר לרמן
פרופ' עופר אמיר
פרופ' יוסף שמש
ד"ר אלעד מאור

הגדרת הבעיה

ניבוי אירועים לבביים הינה משימה שאינה פשוטה. מחד אנו מודעים לגורמי סיכון קלאסיים שהוכחו כבר לפני שנים ומהווים מרכיב חשוב בהערכה הקלינית מבוססת הSCORE האירופאי או מדד פרמינגהאם. ההערכה הכוללת אמנם בעלת ערך חיזוי כללי טוב אך יכולת הניבוי שלה באדם הבודד מוגבלת ביעילותה ובייחוד נכון הדבר לאוכלוסיות בהם שיעור האירועים הלבביים מפחת כגון אנשים צעירים ובנשים. הנטייה לכוון הערכת סיכון אינדיבידואלית עוברת מהפכה בשנים האחרונות ומגוון בדיקות כגון מדידת הסתיידויות בעורקים הכליליים (CALCIUM SCORE) או הערכת הטרשת בעורקי התרדמה (INTIMAL MEDIA THICKNESS) הוצעו כבדיקות סיקור מדויקות יותר להערכת סיכון בנבדקים אתסמיניים. הפרעה בתפקוד אנדותל הינה שלב מוקדם בהתפתחות של טרשת העורקים ונמצאת בקשר הדוק להיארעות של אירועים קרדיווסקולריים חמורים כולל אוטם בשריר הלב, שבץ מוחי ומוות. מטרת נייר עמדה זה הינה לסקור את המידע הקיים לגבי שיטות הערכת תפקוד אנדותל ואת היישום הקליני האפשרי שלהן.

תפקוד אנדותל - רקע מדעי

מבוא: תפקוד אנדותל – רקע מדעי

האנדותל הינו איבר המורכב מתאי אפיתל שטוח חד-גרעיניים שמצפים את דפנות כלי-הדם והלימפה מצדן הפנימי. תאים אלה מהווים את היחידה האוטו-, הפרה- והאנדוקרינית הגדולה והחשובה ביותר בכל הקשור לוויסות שיווי-המשקל (הומאוסטזיס) של כלי הדם והמרחב שסמוך אליהם (הפרי-וסקולרי), הכולל בין השאר את תהליכי קרישת-הדם והדלקת בכלי הדם וכן את השינויים במתח (ולכן בקוטר וחדירות) כלי-הדם. לשם וויסות פעילות כלי הדם מבצעת שכבת האנדותל שלוש פעולות המכוננות ביחד "תפקוד אנדותל": חציצה פיזית בין הסביבה הפלזמטית לבין הסביבה החוץ-פלזמטית, אינטראקציה ישירה עם תאים שכנים והפרשת מתווכים. בעוד שהחציצה הפיזית בין הסביבה הפלזמטית לבין הסביבה החוץ-פלזמטית מנטרלת השפעות הדדיות בין השתיים ואחראית במידה רבה למרכזיותו של האנדותל בהומאוסטזיס, האינטראקציה הישירה עם תאים שכנים מוסיפה לבקרתו של זה, והפרשת המתווכים אחראית לו הלכה למעשה. במצבי בריאות, מכוונות פעולות אלה לדיכוי תהליכי קרישת-הדם והדלקת בכלי הדם, לדיכוי שגשוג של תאי כלי דם ולהרחבת כלי הדם. בנוכחות נזק לכלי הדם, לעומת זאת, ובשל איבוד מתווכים נוגדי קרישה ואנטי-דלקתיים מחד ועלייה ברמות של מתווכים מעודדי קרישה ופרו-דלקתיים מאידך, מואצים תהליכי קרישת-הדם והדלקת, מתקיים שגשוג של תאי כלי הדם, ומתרחשת התכווצות של כלי הדם. במקרה אחרון זה מכוננות הפעולות המדוברות ביחד "תפקוד אנדותל משובש" (endothelial dysfunction). ההשפעות העיקריות של המתווכים האנדותליאליים מסוכמות בטבלה 1.

טבלה 1. השפעות עיקריות של מתווכים אנדותליאלים

המתווכים	השפעה
NO, פרוסטציקלין, vWF, protein C, TF inhibitor, PA	דיכוי קרישת-הדם
אנדותרלין, TXA2, רדיקלים חופשיים, פיברינוגן, PAI-1, TF	עידוד קרישת-הדם
NO, פרוסטציקלין, β -TGF	דיכוי תהליכי דלקת
selectins, ICAM, VCAM-P, E	עידוד תהליכי דלקת
NO, פרוסטציקלין, הפרן-סולפט, β -TGF	דיכוי פרוליפרציה של תאים ואסקולרים
אנגיוטנסיין2, אנדותלין, רדיקלים חופשיים, אינטרלויקינים, FGF	עידוד פרוליפרציה של תאים ואסקולרים
NO, פרוסטציקלין, ברדיקינין, CNP	ואזודילטציה
אנגיוטנסיין2, אנדותלין, פרוסטגלנדין, H2, TXA2, רדיקלים חופשיים	ואזוקונסטריקציה
VEGF	אנגיוגנזיס

CNP – C-natriuretic peptide, TGF- β – Transforming growth factor β , FGF – Fibroblast growth factor

PA – Plasminogen activator, PAI-1 – Plasminogen activator inhibitor 1

I/VCAM – Intercellular/Vascular cell adhesion molecule, VEGF – Vascular endothelial growth factor

זה מכבר נתגלתה חשיבותו של nitric oxide (NO) (ובשמו הקודם derived relaxation-endothelium factor [EDRF]) בתפקוד אנדותל כלי הדם. ה-NO הינו רדיקל חופשי ליפופילי הנמצא במצב צבירה של גז בטמפרטורת החדר והנוצר בגוף באחת משתי דרכים: (1) דרך לא אנזימטית, מניטראטים אנדוגנים, שמתאפשרת הודות לתנאי סביבה חומציים דוגמת אלה הנצפים באיסכמיה; (2) דרך אנזימטית, מ-arginine-L, המזורזת ע"י שלושה איזופורמים של NO synthase (NOS) מהם NOS3 מבוטא דרך-קבע בתאי אנדותל (ומכאן כינויו eNOS) ומשופעל ע"י עלייה בלחץ הגזירה

(shear stress) של כלי הדם. לאחר ייצורו נקשר ה-NO לטבעות heme במגוון חלבונים, בהם המוגלובין בזרם-הדם (לקבלת מתהמוגלובין), אנזימי CYP450 בהפטוציטים (תוך שיבוש בפעולתם) ו-guanylyl cyclase בתאי שריר חלק ובטסיות. במקרה האחרון משופעל האנזים ומייצר בעקבות כך cGMP אשר מצידו משרה, דרך התנתקות קשרי אקטין-מיוזין, הרפיה ודיכוי פרוליפרציה של תאי השריר החלק וכן דיכוי כללי של פעילות הטסיות, במיוחד בכל הקשור להצגת selectin-P ולשינוי הקונפורמציה תלוית-הסידן של GpIIb/IIIa. בנוסף לפעילותו אלה, נקשר ה-NO לרדיקלים חופשיים ותורם לנטרולם, מדכא הצגת מולקולות אדהזיה בכלי הדם וסביבתם, ואף פועל באופן אוטוקריני על תאי האנדותרל עצמם לשיפור תפקודם.

ירידה בפעילות ה-NO, או ירידה בכמותו גורם לירידה בתפקוד שכבת האנדותרל בכלי דם כליליים ובכל הגוף. כך שהערכת יכולת הרחבת כלי הדם הנובעת בעיקרה מהמצאות ושחרור של מולקולת ה-NO ואחרות מהווה מידע על תקינות, פעילות ושלמות של שכבת האנדותרל.

תהליך טרשת העורקים (Atherosclerosis) מתהווה כבר בגיל צעיר ומתקדם עם הזמן. ירידה בתפקוד האנדותרל מסייעת להתפתחות הטרשת ומקדימה את התפתחותה ואת השינויים האנטומיים הנלווים לה בכלי הדם. רבים רואים בליקוי בתפקוד האנדותרל אחד מהסמנים הראשונים, אם אפילו לא את הראשון שבהם, המעידים על התפתחות מחלת כלי דם טרשתית.

שיטות הערכה של תפקוד אנדותל

בשלושת העשורים האחרונים התפתחו שיטות שונות להעריך את תפקוד האנדותל בבני אדם, הן שיטות פולשניות (תגר פרמקולוגי תוך כדי צנתור לב) והן בלתי פולשניות (באמצעות מתמר על קולי – באולטרסאונד של העורק הברכיאלי או ע"י פלטיסמוגרפיה של כלי הדם בהיקף הגוף ע"י שימוש במכשיר ה-EndoPAT). למרות ששיטות אלה תרמו רבות להתקדמות המחקר בתחום, הרי השימוש הקליני היום יומי אינו מוטמע עדיין בהנחיות הקליניות של האיגודים הקרדיולוגים השונים.

הערכה פולשנית של תפקוד אנדותל

במעבדת הצנתורים הקלינית ניתן להעריך את הפעילות הואוזמוטורית של תאי האנדותל הכליליים באופן ישיר ופולשני. שיטה זו כוללת למעשה צנתור כלילי יחד עם הערכת זרימה כלילית באמצעות חיישן דופלר (Doppler Wire), המאפשרת למדוד ולחשב באופן ישיר את השינויים בזרימת הדם הכלילית ואת התנגדות הכלילית העורקית בתגובה למתן אצטילכולין כפי שתואר לראשונה כבר בשנת 1986. ההערכה הישירה במעבדת הצנתורים נחשבת לבדיקה המדויקת ביותר להערכת תפקוד האנדותל. היא מאפשרת להעריך באופן ישיר את תפקודו של האנדותל במיקום הקליני החשוב ביותר – העורקים הכליליים. למרות זאת, השימוש בבדיקה פולשנית זו אינו נרחב ומוגבל למספר מצומצם של מעבדות צנתורים. בין הסיבות לכך ניתן למנות את הצורך בציוד ייעודי ובצוות המיומן בביצוע הבדיקה והחשש מסיבוכים הכרוכים בבדיקה כלילית פולשנית.

פרוטוקול הבדיקה הפולשנית במעבדת הצנתורים בודק גם את שארית הזרימה (flow reserve) תלוית תפקוד האנדותל וגם את שארית הזרימה שאיננה תלויה בתפקוד האנדותל. שארית הזרימה שאיננה תלויה בתפקוד האנדותל (reactivity-Endothelial independent vaso) נבדקת על ידי השוואת הזרימה הכלילית (Coronary blood flow- CBF) המקסימלית, לאחר מתן אדנוזין תוך כלילי, לזרימה הכלילית בתחילת הבדיקה (במצב מנוחה). יחס מדידות זה המכונה CFR (coronary flow reserve) הינו בדר"כ בערך שמעל ל3 במערכת כלילית תקינה וערך קטן יותר ובייחוד זה הקטן מ-2 נחשב ללא תקין ומייצג תוצאה של שינויים מבניים בכלי הדם, פגם בתפקוד השריר החלק בדופן כלי הדם, או בייחוד הפרעה בכלי הדם הקטנים (Microcirculation) (אלו הקטנים מ200 מיקרון). שארית הזרימה שתלויה בתפקוד האנדותל (reactivity-Endothelial dependent vaso) נבדקת על ידי בדיקת אחוז השיפור בזרימה הכלילית לאחר מתן מינונים הולכים ועולים של אצטילכולין שהינו מרחיב כלי דם תלוי אנדותל. התגובה של עורקים עם תפקוד אנדותל תקין למתן אצטילכולין הינה הרחבה של כלי הדם. לעומת זאת, בכלי דם עם תפקוד אנדותל שאיננו תקין ישנה תגובה פרדוקסלית של כיווץ כלי הדם בעקבות הפעלה של קולטנים מוסקרונים על פני תאי השריר החלק שבדופן כלי הדם.

בפועל, הבדיקה מתחילה בביצוע אנגיוגרפיה כלילית כמקובל עם מדידת של קוטר של המקטע האמצעי של העורק הכלילי הקדמי היורד באמצעות אנגיוגרפיה (QCA) או אולטרה-סאונד תוך כלי (IVUS). לאחר ביצוע אנגיוגרפיה כמקובל, מועבר חוט דופלר ("0.014 FloWire doppler guide wire") על גבי צנתר תוך כלילי אל תוך חלקו האמצעי של העורק הכלילי הקדמי היורד (LAD). לאחר מכן מתבצעת הזרקה תוך כלילית של אדנוזין במינונים הולכים ועולים עד להשגת הרחבה מקסימלית של העורק הכלילי. עם השגת הרחבה מקסימלית (Hyperemia) של העורק הכלילי מחושבת שארית

הזרימה הכללית שאיננה תלויה בתפקוד האנדותרל (CFR).

לאחר מכן, אצטילכולין מוזרק ישירות לתוך העורק הכלילי במינונים הולכים ועולים של 0.182, 1.82 ו-18.2 מיקרוגרם למיליליטר (6-10, 5-10 ו-4-10 מול לליטר בהתאמה). לאחר כל הזרקה של אצטילכולין מבוצעת הערכה קלינית של המטופל כולל מדידה של דופק ולחץ דם, ולאחריה הערכת מהירות הזרימה הכללית העורקית באמצעות חייון הדופלר (average-APV) ומהירות קוטר של העורק הכלילי באמצעות אנגיוגרפיה או אולטרה-סאונד תוך כלילי. הערכת הזרימה העורקית הכללית באמצעות חייון הדופלר מתבצעת בזמן אמת על ידי מדידת מהירות הזרימה המקסימלית הממוצעת לאורך הזמן (APV). מתוך מדדים אלו מחושבת הזרימה הכללית ליחידת נפח (CBF – volumetric coronary blood flow) על פי המכפלה הבאה: $(APV/2) \times \pi(\text{coronary artery diameter}/2)^2$. שארית הזרימה הכללית תלויה האנדותרל מחושבת כאחוז השינוי ב-CBF בעקבות מתן אצטילכולין.

תפקוד אנדותרל כלילי תקין מוגדר כעלייה של 50% לפחות בזרימת הדם הכללית (CBF). ערך זה מחושב על ידי חלוקת CBF לאחר מתן אצטילכולין במינון הגבוה ביותר של 4-10 מול לליטר (18.2 מיקרוגרם לליטר) בערכו של CBF בתחילת הפעולה. הפרעה בתפקוד האנדותרל מוגדרת כבינונית עבור אחוז שינוי של 0%-50% וקשה עבור אחוז שינוי שלילי (ירידה אבסולוטית בערך ה-CBF). הערכה פולשנית של הזרימה הכללית בזמן צנתור יכולה לסייע באבחנת הגורם לכאבים בחזה בקרב מטופלים עם כאבים בחזה ומחלה כללית לא חסימתית. בקרב מטופלים אלו, הפרעה בתפקוד האנדותרל הינה שכיחה ונמצאת בקשר חלש יחסית לגורמי הסיכון הקרדיווסקולריים המקובלים.

הערכת תפקוד אנדותרל ע"י תגובה של עורק היד (Bracial reactivity)

בשיטה זו מבוצעת הערכת תפקוד אנדותרל בצורה לא פולשנית באמצעות מתמר על-קולי המודד את ההבדלים בקוטר העורק הברכיאלי שקורים משנית לשינויים מקומיים יזומים בהאצת זרימת הדם:

mediated vasodilatation (FMD) of the-dependent flow-Ultrasound assessment of endothelial brachial artery

הבדיקה מתבצעת על ידי מדידת קוטר העורק הברכיאלי לפני ולאחר העלאת shear stress במנגנון של היפרמיה תגובתית. העלאת ה-shear stress גורמת באופן תקין לשפעול endothelial NO synthase (eNOS) שמעלה את ייצור ה-NO באנדותרל ומביא באופן תקין להרחבת קוטר העורק הנבדק. לכן, FMD הינו סמן לא פולשני להערכת זמינות NO באנדותרל כלי הדם.

חסרונות הבדיקה, שעל-מנת להגיע ליכולת שיחזור טובה, יש בצורך במיומנות טכנית גבוהה הנדרשת לדיוק במיקום מדידת העורק הנבדק וכן שהיא תלויה בגורמים בסביבת הבדיקה כגון רעש או אור היכולים להטות את תוצאותיה. בתום הבדיקה, נעשה שלב בקרה ע"י מתן ניטראטים תת-לשוני, אמצעי המשמש לבקרת תפקודם של תאי השריר החלק בדופן העורק, תפקוד שהוא שונה במהותו מתפקוד תאי האנדותרל כשמתן ניטרוגליצרין תת לשוני עוקף את המנגנון להרחבת כלי הדם שתלוי באנדותרל.

הערכת תפקוד אנדותל ע"י (PAT) Peripheral arterial tonometry

מכשיר ה-EndoPAT הינו מכשיר לא פולשני המאפשר להעריך את אופי הזרימה העורקית בכלי הדם הפריפריים על ידי מדידת שינויי לחץ בקצות האצבע של הנבדק. המכשיר בודק את השינויים באמפליטודה של הגל העורקי בין פעימה לפעימה באמצעות מד לחץ פנאומטי. המכשיר מפעיל לחץ קבוע של 70 מילימטר כספית לצורך ביטול זרימת הדם הוורידית ומתמקד במדידת השינויים העורקיים בלבד. בדומה לבדיקה בעורק הברכיאלי, גם בבדיקה זו מונח מכשיר לחץ דם על גבי זרועו של הנבדק. טרם ניפוח המכשיר מבוצעת מדידה של זרימת הדם באצבעו של הנבדק במנוחה ולאחר מכן מכשיר לחץ הדם מנופח אל מעבר ללחץ הדם הסיסטולי למשך 5 דקות לצורך השגת תגובה היפרמית של הרחבת כלי הדם ביד הנבדקת. אחד היתרונות העיקריים של השיטה הוא שהיד השנייה משמשת כביקורת, כאשר היחס בין המדידות בשתי הידיים משמש לצורך הערכת תפקוד האנדותל (RHI - reactive hyperemia index). יחס זה הוא מדד מתוקף להפרעה סיסטמית בתפקוד האנדותל, למרות שהעלייה בעוצמת הדופק לאחר שחרור הלחץ מהזרוע היא תופעה מורכבת הכוללת שינויים מיקרו-וסקולריים ולא מושפעת אך ורק מתפקוד האנדותל. בניגוד לבדיקות לא פולשניות אחרות, בדיקה זו איננה תלויה במבצע הבדיקה (operator independent) והינה אוטומטית לחלוטין. מחקרי תיקוף הראו כי הפרעות בזרימת הדם העורקים כפי שנמדדות על ידי מכשיר ה-EndoPAT קשורות להפרעות בזרימת הדם הכלילית המיקרו וסקולרית בקרב מטופלים הנמצאים בשלביה המוקדמים של טרשת עורקים. מספר מחקרי חתך הראו כי הפרעות בזרימת הדם הפריפריית כפי שנמדדות על ידי מכשיר ה-EndoPAT קשורות באופן מובהק לגורמי סיכון קרדיווסקולריים ומטבולים ידועים.

משמעות קלינית של בדיקות לתפקוד האנדותל

למניעה ראשונית

קיים קשר הפוך בין גורמי סיכון למחלת לב, כגון יתר לחץ דם (יל"ד), כולסטרול מוגבר, סכרת, השמנה, מחלת לב בגיל צעיר במשפחה לתפקוד האנדותל. עם זאת טיפול בגורמי הסיכון משפר את תפקוד האנדותל.

מספר מצומצם של מחקרים בעלי גודל מדגם קטן יחסית בחנו בעבר את הקשר בין תפקוד לקוי של האנדותל לבין הסיכון לתוצאים קרדיו-וסקולריים נבדקים ללא מחלה קרדיו-וסקולרית ידועה.

Schroeder וחבריו עקבו אחר 122 חולים עם כאבי חזה שנשלחו לצנתור כלילי. טרם הצנתור הנבדקים ביצעו תפקוד אנדותל בעורק הברכיאלי FMD. לתפקוד האנדותל היה רגישות וסגוליות באיתור של מחלת לב כלילית חסימתית בצנתור של 71% ו-81% בהתאמה. לנבדקים שבהם התגלתה מחלה כלילית חסימתית נמצא טרם ביצוע הצנתור תפקוד אנדותל ירוד משמעותית לעומת אלה ללא מחלה כלילית חסימתית.

Halcox וחב, הראו שתפקוד לקוי של האנדותרל בעורקים הכליליים במדידה פולשנית מהווה גורם מנבא בלתי תלוי לאירועים קרדיו-וסקולריים בנבדקים עם וללא מחלת לב כלילית.

Perticon וחב, הראו שתפקוד לקוי של האנדותרל כפי שמוערך בצורה פולשנית על ידי זרימת הדם האמה מהווה סמן לאירועים קרדיו-וסקולריים עתידיים בנבדקים בעלי יתר לחץ דם. Neuteufl וחב, הראו שתפקוד לקוי של האנדותרל כפי שנמדד ע"י FMD בעורק הזרוע מתקשר לאירועים לבביים ב-75 נבדקים עם כאבי חזה ללא היסטוריה של אירועים כליליים אשר עברו צנתור כלילי. לבדיקת האנדותרל בעורק הזרוע הייתה רגישות וסגוליות לנוכחות של מחלת לב כלילית חסימתית בצנתור של 89%-79% בהתאמה. במעקב של 5 שנים אחר הנבדקים, בחולים עם תפקוד אנדותרל מתחת לחציון היו באופן משמעותי יותר אירועים קרדיווסקולריים (צורך בצנתור התערבותי, ניתוח מעקפים ואוטם בשריר הלב) מאשר בחולים עם תפקוד אנדותרל מעל לחציון. יתרה מכך, Yeboah וחבריו הדגימו במחקר פרוספקטיבי גדול שכלל 2,792 נבדקים בגילאים מבוגרים, 72-98 שנים, מתוך מחקר the Cardiovascular Health Study, כי ה-FMD הינו מנבא לאירועים קרדיו-וסקולריים במעקב של 5 שנים, אך הוסיף רק במעט ליכולת הניבוי מעבר לגורמים הסיכון המסורתיים בנבדקים מבוגרים. לעומתם, במחקר Ethnic Study of Atherosclerosis-Multi שכלל מעל 3,000 נבדקים מדד ה-FMD היווה גורם מנבא עצמאי לאירועים קרדיו-וסקולריים עתידיים לאחר תקנון למדד ע"ש פרמינגהאם. כמו כן, השילוב של מדדי פרמינגהאם וה-FMD עזר לסווג את הסיכון הקרדיו-וסקולרי בצורה מיטבית בהשוואה לכל אחד מהמדדים בנפרד.

שכטר וחבריו עקבו אחר 618 נבדקים בריאים ללא מחלת לב ידועה אשר ביצעו בדיקת תפקוד אנדותרל בבסיס ע"י FMD. במעקב ממוצע של 4.6 שנים, 48/618 נבדקים (7.7%) סבלו מ-51 תוצאים קרדיו-וסקולריים גרועים. שבץ היה נפוץ יותר (למרות העדר הבדל סטטיסטי) בקבוצה של מתחת או שווה לעומת מעל חציון ה-FMD. שכלול כל התוצאים הגרועים היו משמעותית נפוצים יותר בקבוצה של מתחת או שווה לעומת מעל חציון ה-FMD [47/309] (15.2%) לעומת 4/309 (1.2%), $P < 0.0001$, בהתאמה]. בניתוח רב-משתני בעזרת מודל רגרסיה לוגיסטית נמצא שממד ה-FMD היה גורם הסיכון המשמעותי ביותר לתוצאים קרדיווסקולריים גרועים מכל גורמי הסיכון המסורתיים (OR של 2.93, $P < 0.001$). עקומת השרידות על שם קפלן מאייר מדגימה כי לאחר תקנון עבור גורמי סיכון קרדיו-וסקולריים שנבדקים עם FMD קטן מהחציון של 11.3% היו בסיכון מוגבר לתוצאים קרדיו-וסקולריים גרועים לעומת אלה עם FMD מעל החציון ($P < 0.001$). מסקנת החוקרים הייתה שתפקוד האנדותרל כפי שנבדק ע"י FMD בעורק התת-בריחי הינו גורם מנבא עצמאי ובלתי תלוי לתוצאים קרדיו-וסקולריים ארוכי טווח בנבדקים בריאים ללא מחלת לב ידועה.

Rosi וחבריו עקבו אחר 2,264 נשים לפחות 6 חודשים לאחר המנופאזה, גיל ממוצע 54 ± 6 שנים, ללא מחלת לב ידועה. כל הנשים עברו בדיקת אנדותרל בעורק הזרוע בבסיס ובמעקב ממוצע של 45 ± 13 חודשים נמצא שלנשים עם תפקוד אנדותרל בשליש התחתון של תפקוד האנדותרל היו באופן משמעותי יותר אירועים קרדיווסקולריים משמעותיים (לאחר תקנון לגורמי סיכון קלאסיים) לעומת אלה עם תפקוד אנדותרל בשליש העליון, $p < 0.001$, 95% CI 2.97-8.01, OR 4.42.

מטה-אנליזה שפורסמה לאחרונה [22] וכללה 35 עבודות פרוספקטיביות עם תפקוד אנדותרל (32 עבודות עם FMD ו-3 עבודות עם EndoPAT), נכללו 11,516 נבדקים (76%) ללא מחלת לב כלילית קודמת ידועה ו-3,635 חולים עם אוטם לב קודם (24%). ב-3 המחקרים עם EndoPAT, שכללו 865 נבדקים, נמצא שכל עליה של 0.1 יחידות ב-Reactive hyperemia index (RHI) כמדד לתפקוד

האנדוּתל, מלווה בירידה משמעותית של 15% באירועים קליניים ובתמותה כוללת עם 95% OR 0.5, $p < 0.001$, CI 0.78–0.93.

ואילו במחקרים עם תפקוד האנדוּתל שנמדד בעורק הזרוע בשיטת FMD, עם 15,544 נבדקים, נמצא שכל עליה של 1% ב FMD, הייתה מלווה בירידה משמעותית של 10% באירועים קליניים ותמותה כוללת עם 95% OR 0.90, CI 0.88–0.92, $p < 0.001$, כך שתפקוד האנדוּתל הן בשיטת FMD בעורק הזרוע והן בשיטת EndoPAT הם מנבאים עצמאיים לאירועים קרדיווסקולריים עתידיים ולתמותה כוללת.

למניעה שניונית

באופן בסיסי אוכלוסיית החולים עם מחלה טרשתית חשופים להיארעות גבוהה יותר של אירועים קרדיווסקולריים חוזרים והחשיבות של מניעה שניונית בחולים אלו רבה ביותר.

חולים אלו עם טרשת ידועה נוטים להמצאות גבוהה יותר של הפרעות בתפקוד אנדוּתל ומגוון מחקרים הצביע על הקשר בין הפרעה בתפקוד האנדוּתל לחוסר היעילות של טיפול מונע בחולים אלו ולהיארעות גבוהה יותר של אירועים לבביים כולל אוטם, שבץ או מוות באותם אלו שתפקוד האנדוּתל לא התגרמל לאחר האירוע הראשוני.

Frick וחבריו, הראו כי בקרב 398 חולים עם כאב בחזה של 79% מהם הייתה מחלה כלילית ידועה FMD מופרע הייתה כרוכה בהיארעות גבוהה משמעותית של אירועים לבביים חמורים ואפילו התקדמות רבה יותר של רבדים טרשתיים בעורקים כליליים.

רובינשטיין וחבריו עקבו 7 שנים אחר 270 נבדקים בגיל ממוצע 54 ± 12 שנים (14% עם סיפור של אוטם קודם בשריר הלב) ועם מדד פרמינגהאם נמוך (ממוצע 7.2 ± 6.6). תפקוד אנדוּתל בבסיס בוצע בשיטת EndoPAT. לנבדקים עם תפקוד אנדוּתל מתחת לחציון היו באופן משמעותי יותר אירועים קרדיווסקולריים מאשר לאלה מעל לחציון.

Matsuzawa וחבריו, עקבו למשך 34 חודשים אחר 528 חולים עם כאב בחזה (ל-84% מהם הייתה מחלה כלילית ידועה) בסיוע PAT וזיהו כי PAT ניבא אירועים לבביים משמעותיים (כגון מוות לבבי, אוטם, תעוקה, רה וסקולריזציה, אס"ק לב) ושיעור האירועים במהלך תקופת המעקב היה עצום (105 אירועים).

Nakamura וחבריו, שעקבו אחר 547 חולים עם מחלה כלילית ידועה במשך למעלה מ-4 שנים הראו ש-FMD ניבא היטב היארעות של מוות לבבי/אוטם/תעוקה ושבץ מוחי (69 אירועים לאורך תקופת מעקב).

מחקרים רבים נוספים הראו את הקשר החזק בין תפקוד אנדוּתל מופרע בחולים עם מחלה טרשתית מוכחת והיארעות תכופה יותר של אירועים נוספים בהמשך. לאור ההשפעה של מגוון תרופות כגון סטטינים ומעכבי ACE על תפקוד האנדוּתל, הרי ממצאים אלו מחזקים את השימושיות הפוטנציאלית של הערכת סיכון אינדיבידואלית תוך שימוש בייחוד בשיטות לא פולשניות להערכת תפקוד אנדוּתל ושימוש בבדיקה זו כמדד לבדיקת יעילות הטיפול המונע בחולים עם מחלה טרשתית ידועה.

בחולי אי ספיקת הלב

שפעול הציר הניירו-הורמונאלי יחד עם פעילות של מרכיבי דלקת וייצור חומרים מחמצנים גורמים לשינוי גנטי, ביולוגי ותפקודי המוביל להפרעה מבנית לבבית במקביל לפגיעה בתפקוד כלי הדם היקפיים ועליה בקשיחותם. כל זה מוביל להתפתחות של תסמונת קלינית של אי ספיקת לב (אס"ל) עם או בלי תפקוד סיסטולי שמור.

למרות שעקה חימצונית הינה גורם חשוב באס"ל על שתי צורותיה הקליניות המוכרות, המנגנון שונה: באס"ל עם תפקוד סיסטולי מופחת, מקורם של הרדיקלים החופשיים הוא מתאי הלב עצמם בעוד שבאס"ל עם תפקוד סיסטולי שמור, מחלות הרקע הנלוות יוצרות מצע דלקתי עם עקה חימצונית מוגברת.

מספר עבודות קליניות הראו קשר בין עליית תרכובות כימיות המבטאות עקה חימצונית מוגברת ופרוגנוזה ירודה באס"ל. כך למשל מוסבר הקשר שהודגם בין רמה גבוהה של חומצה אורית הנחשבת כחומר מחמצן שמחמיר עקה והיא גורם סיכון עצמאי לתמותה באס"ל, זאת למרות שיעילות הטיפול בהורדתה של חומצה אורית שנוי במחלוקת. יתרה מכך, חילוקי דעות קיימים גם לגבי מידת יעילותם של "נוגדי חמצון" בכללם ויטמינים, כשמנגד הוצע שחלק מהיעילות של "הטיפול הקונבנציונאלי" באס"ל בין תרופתי ובין פעילות גופנית נובע לפחות בחלקו ממרכיב אנטי חמצוני. באופן לא מפתיע, הירידה בתגובתיות של כלי הדם ההיקפיים בקרב חולי אס"ל בכללה FMD מופחת, נקשרה לתחלואה מוגברת כולל אשפוזים חוזרים, תסמונת קרדיו-רנאלית, כמו גם לשיעורי תמותה מוגברים.

בחולי אס"ל סיסטולית מתקדמת אחד הפתרונות הקיימים הוא השתלת משאבת עזר ללב. השימוש במשאבות הלב מהדורות המתקדמים מאופיין בפרופיל זרימה רציף (ששונה באופיו מהבלעדיות של פרופיל הזרימה הטבעי בגוף שהוא פולסטילי) ולכן מצופה היה שהשינוי באופי זרימת הדם בעורקי הגוף ישפיע גם על מידת התגובתיות של כלי הדם ההיקפיים. תופעה זו אכן קורית, אך מוקדם בשלב זה להעריך את עוצמה ומשמעותה הקלינית.

סכום רלבנטי של סקירת הספרות:

הפרעה בתפקוד האנדוטל של כלי הדם כפי שמודגם בבדיקות פולשניות ולא פולשניות מהווה סמן מוקדם של טרשת עורקים.

הפרעה בתפקוד האנדוטל מהווה סמן ומנבאת סיכון מוגבר לאירועים קרדיווסקולריים הן בנבדקים ללא מחלה טרשתית ידועה ואף יותר באלו שכבר חוו אירוע קרדיווסקולרי בעבר כולל בחולים עם אי ספיקת הלב.

בדיקות לא פולשניות להערכת תפקוד האנדוטל הינן בעלות ערך ניבוי גבוה לאירועים קרדיווסקולריים וקיימת עדיפות לשימוש בשיטת ה-PAT עקב הביטול היחסי של הפרעות סביבתיות וארטיפקטים שיכולים לפגוע בדיוק הבדיקה ע"י FMD.

המלצות ויישום קליני

1. הערכה פולשנית של תפקוד האנדותרל (ע"י צנתור כלילי ותגר פרמקולוגי) הינה מדויקת אך בשל אופייה הפולשני השימוש בה הינו סביר רק במרכזי על בעלי ניסיון בתחום.
2. הערכה לא פולשנית לתפקוד האנדותרל יכולה להיות שימושית להערכת סיכון אינדיבידואלית בשלב של מניעה ראשונית בנבדקים ללא מחלה טרשתית ידועה ובייחוד באותם נבדקים שהערכת הסיכון הסטנדרטית בהם אינה חד משמעית.
3. הערכה לא פולשנית לתפקוד האנדותרל לצורך מניעה שניונית בחולים עם מחלה טרשתית ידועה יכולה להיות שימושית להערכת סיכון לאירועים חוזרים, ובייחוד עלול להיות לה שימוש בהערכת התגובה לטיפול תרופתי או אחר שנועד להוריד סיכון זה.

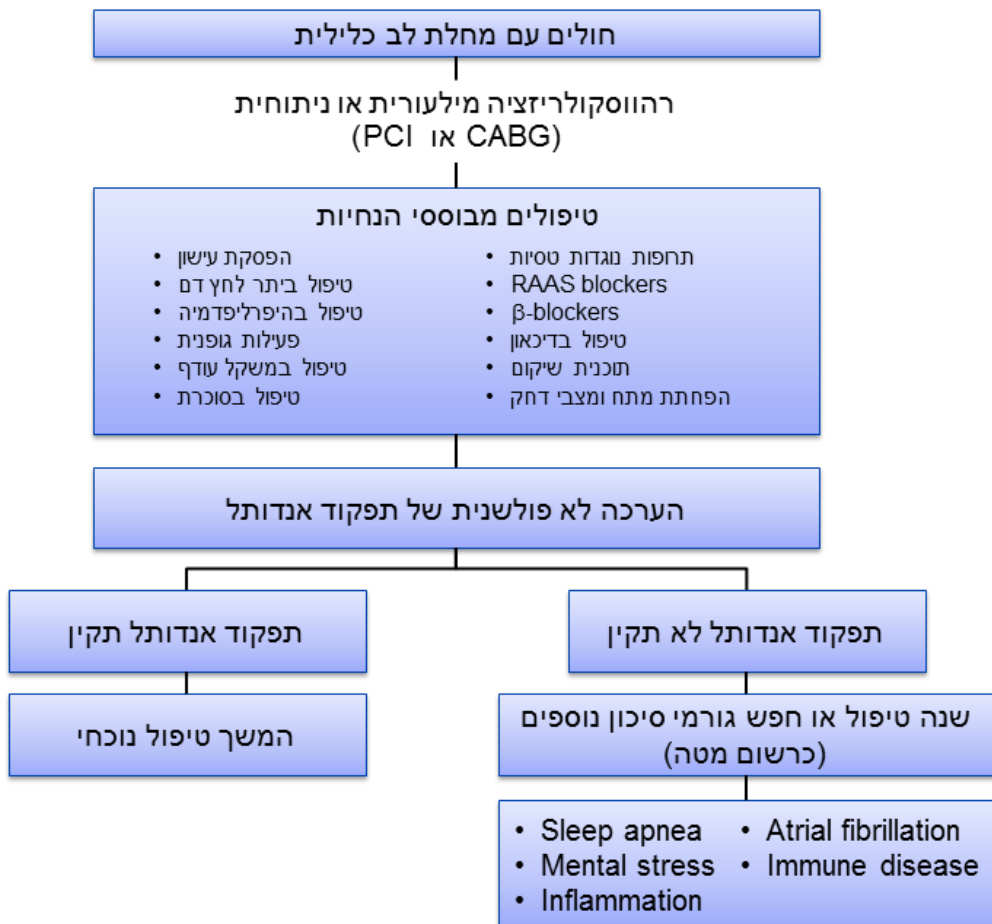
References:

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315–2381.
2. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995;75:71B–74B.
3. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-Term Follow-Up of Patients With Mild Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction. *Circulation* 2000;101:948–954.
4. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, Hamburg NM, Lüscher TF, Shechter M, Taddei S, Vita JA, Lerman A. The Assessment of Endothelial Function. *Circulation* 2012;126:753–767.
5. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical Vasoconstriction Induced by Acetylcholine in Atherosclerotic Coronary Arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046–1051.
6. Camici PG, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. *N Engl J Med* 2007;356:830–840.
7. Doucette JW, Corl PD, Payne HM, Flynn AE, Goto M, Nassi M, Segal J. Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation*. 1992;85:1899–1911.
8. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8:1445–1453.
9. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, Karas RH, Udelson JE. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J* 2003;146:168–174.
10. Lavie P, Schnall RP, Sheffy J, Shlitzer A. Peripheral vasoconstriction during REM sleep detected by a new plethysmographic method. *Nat Med* 2000;6:606.
11. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, Hurley S, Mitra D, Ganz P. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J of Appl Physiol* 2006;101:545–548.
12. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes Jr DR, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2137–2141.
13. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasan RS, Schnabel R, Pryde MM, Mitchell GF, Sheffy J, Vita JA, Benjamin EJ. Cross-Sectional Relations of Digital Vascular Function to Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:2467–2474.
14. Hamburg NM, Palmisano J, Larson MG, Sullivan LM, Lehman BT, Vasan RS, Levy D, Mitchell GF, Vita JA, Benjamin EJ. Relation of Brachial and Digital Measures of Vascular Function in the Community The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2011;57:390–396.
15. Schnabel RB, Schulz A, Wild PS, Sinning CR, Wilde S, Eleftheriadis M, Herkenhoff S, Zeller T, Lubos E, Lackner KJ, Warnholtz A, Gori T, Blankenberg S, Münzel T. Noninvasive Vascular Function Measurement in the Community Cross-Sectional Relations and Comparison of Methods. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4:371–380.
16. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, Pumper GM, Lerman LO, Lerman A. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *European Heart Journal*. 2010;31:1142–1148.

17. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction – a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 168–175.
18. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function. *Circulation.* 2005; 111: 363–368.
19. Widlansky ME, Gokce N, Keaney J, Vita JA. The clinical implication of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1149–1160.
20. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002; 105: 546–549.
21. Naseem KM. The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *Mol Asp Med.* 2005;26: 33–65.
22. Michelson AD, Benoit SE, Furman MI, et al. Effects of endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide on platelet surface glycoproteins. *Am J Physiol* 1996; 270: 1640–1648.
23. Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, Marniemi J, Helenius H, Ronnema T, Raitakari OT. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation.* 2004;110:2918–2923.
24. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology.* 2002;39:257–265.
25. Flammer AJ, Andreas T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, Hamburg NM, Luscher TF, Shechter M, Taddei S, Vita JA, Lerman A. The assessment of endothelial function. From research into clinical practice. *Circulation* 2012;126:753–767.
26. Matsuzawa Y, Guddeti RR, Kwon T-G, Lerman LO, Lerman A. Treating coronary disease and the impact of endothelial function. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57:431–442.
27. Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Pfohl M, Herdeg C, Oberhoff M, Haering HU, Karsch KR. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 1999;138:731–739.
28. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation,* 2002;106:653–658.
29. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation,* 2001;104:191–196.
30. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol,* 2000;86:207–210.
31. Yeboah J, Crouse J, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults. *The Cardiovascular Health Study.* *Circulation* 2007;115:2390–2397.
32. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, Lima JA, Crouse JR, Herrington DM. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 2009;120:502–509.
33. Shechter M, Shechter A, Koren-Morag N, Feinberg MS, Hiersch L. Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2014;113:162–7.
34. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:997–1002.

35. Xu Y, Arora RC, Hiebert BM, Lerner B, Szwajcer A, McDonald K, Rigatto C, Komenda P, Sood MM, Tangri N. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:736–746.
36. Frick M, Suessenbacher A, Alber HF, Dichtl W, Ulmer H, Pachinger O, et al. Prognostic value of brachial artery endothelial function and wall thickness. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1006 – 1010.
37. Nakamura T, Kitta Y, Uematsu M, Sugamata W, Hirano M, Fujioka D, et al. Ultrasound assessment of brachial endothelial vasomotor function in addition to carotid plaque echolucency for predicting cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2013; 167: 555 – 560.
38. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S, et al; Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005;23:7–17.
39. Takeda M, Yamashita T, Shinohara M, Sasaki N, Takaya T, Nakajima K, et al. Plasma tetrahydrobiopterin/dihydrobiopterin ratio: A possible marker of endothelial dysfunction. *Circ J* 2009;73:955962 – .
40. Tagawa T, Imaizumi T, Endo T, Shiramoto M, Harasawa Y, Takeshita A. Role of nitric oxide in reactive hyperemia in human forearm vessels. *Circulation* 1994;90:2285–2290.
41. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelium-independent brachial arterial vasodilatation (NMD), Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115:1285–1295.
42. Maack C, Bohm M. Targeting mitochondrial oxidative stress in heart failure throttling the afterburner. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:83–86.
43. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, Harrison DG, Hornig B, Drexler H. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 2002;106:3073–3078.
44. Münzel T, Gori T, Keaney JF Jr, Maack C, Daiber A. Pathophysiological role of oxidative stress 2015;36:2555–2564.

תרשים: שימוש אפשרי בהערכת תפקוד האנדוטל בחולה עם מחלת לב כלילית



המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה