

# הגישה הטיפולית להתערבות כלילית מלעורית במטופלים הסובלים ממחלה כלילית רב כלית (Multivessel STEMI) המסתמנים עם אוטם לבבי חריף המלווה בעליות מקטע ST

## כתבו:

ד"ר גיא ויטברג, פרופ' דורון זגר, פרופ' רונן רובינשטיין,  
פרופ' מיכאל גליקסון, פרופ' יוסף רוזנמן, פרופ' חיים דננברג,  
פרופ' עבד עסלי, ד"ר זאזא יעקובישווילי, ד"ר רואי בייגל, פרופ' רן קורנובסקי

## בשם:

האיגוד הקרדיולוגי הישראלי

2 0 1 8 פ ב ר ו א ר

המכון לאיכות  
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל  
המכון לאיכות ברפואה

## אושר ע"י האיגוד הקרדיולוגי בתאריך 5.1.18

### כתבו:

ד"ר גיא ויטברג<sup>1</sup>  
פרופ' דורון זגר<sup>2</sup>  
פרופ' רונן רובינשטיין<sup>3</sup>  
פרופ' מיכאל גליקסון<sup>4</sup>  
פרופ' יוסף רוזנמן<sup>5</sup>  
פרופ' חיים דננברג<sup>6</sup>  
פרופ' עבד עסלי<sup>1</sup>  
דר' זאזא יעקובישווילי<sup>1</sup>  
דר' רואי בייגל<sup>7</sup>  
פר' רן קורנובסקי<sup>1</sup>

1. מרכז רפואי רבין, בה"ח בילינסון, פתח תקוה, 2. מרכז רפואי סורוקה, באר שבע,
3. מרכז רפואי כרמל, חיפה, 4. מרכז רפואי שערי צדק, ירושלים
5. מרכז רפואי וולפסון, חולון, 6. מרכז רפואי הדסה, ירושלים, 7. מרכז רפואי שיבא, תל השומר.

אוטם חריף המלווה בעליות מקטע ST (STEMI), הינו ההסתמנות הקלינית החריפה ביותר של מחלה כלילית, וזו המלווה בסיכון הגבוה ביותר לתחלואה ותמותה עתידיים. בלפחות ממחצית ממקרי ה-STEMI, נמצא כי המטופל סובל ממחלה כלילית רב כלית [1]. מטופלים אלו נמצאים בסיכון גבוה יותר לתמותה במעקב ארוך טווח [2,3]. הגישה המיטבית לטיפול בהתערבות מלעורית במטופלים אלו הינו אחד הנושאים מעוררי המחלוקת ביותר בספרות הקרדיולוגית. השימוש הנרחב בהתערבות כלילית ראשונית לטיפול בהיצרות המטרה ב STEMI (ראה למטה להגדרות מפורטות), הוביל לירידה משמעותית בתחלואה ותמותה במקרי STEMI, ואין מחלוקת על כך שטיפול זה הינו בעדיפות הראשונה במסגרת התערבות כלילית מלעורית ל-STEMI בעורק המטרה שגרם להתקף הלב. לעומת זאת, קיימת מחלוקת משמעותית על הגישה הטיפולית למחלה רב כלית במסגרת STEMI. מספר מחקרים רנדומליים מבוקרים שפורסמו בשנים האחרונות קראו תיגר על הגישה הטיפולית אשר הייתה מועדפת מזה שנים, ובעקבותיהם נעשו שינויים מסוימים בהנחיות הקליניות של האיגודים הקרדיולוגיים באירופה וארצות הברית. יחד עם זאת, עדיין אין הסכמה רחבה ולא הנחייה ברורה לגבי נושא זה, ומספר שאלות משמעותיות נותרו ללא מענה חד משמעי.

**מטרת סקירה זו הינה לסכם את העדויות העדכניות בנושא, להדגיש את הנקודות השנויות במחלוקת, ולהציע גישה מומלצת על ידי האיגוד הקרדיולוגי הישראלי.**

## הגדרות

⊙ **היצרות מטרה (Culprit lesion)** – היצרות בעורק כלילי שחומרתה קשה דיו על מנת לגרום לאוטם חריף של שריר הלב. לרוב, היצרויות המטרה במסגרת STEMI ניתנות לזיהוי בקלות בצנתור.

⊙ **אוטם STEMI המלווה במחלה כלילית רב כלית (Multivessel STEMI)** – מטופל STEMI, אשר בצנתור נמצא כי ישנה היצרות של לפחות 50% בעורק כלילי אפיקרדיאלי נוסף, מעבר לזה בו נמצאת היצרות המטרה.

⊙ **התערבות כלילית מלעורית ראשונית (PPCI)** – התערבות כלילית במסגרת STEMI (תוך פחות מ-12 שעות מתחילת התסמינים). התערבות זו יכולה להיעשות באחת ממספר גישות, כאשר נמצא כי המטופל סובל ממחלה כלילית רב כלית:

- **התערבות כלילית בהיצרות המטרה בלבד**
- **התערבות כלילית שלמה** – טיפול מלעורי בכל ההיצרויות הכליליות המאובחנות בצנתור. אשר לדעת המצנתר מוצדק וניתן להתערב בהן (ראה בהמשך לגבי הגדרת היצרות המצריכה התערבות).

## ניתן לסווג פעולות של התערבות שלמה על פי העיתוי בו הן מבוצעות:

- ⊙ **התערבות שלמה מידית** – טיפול בכל ההיצרויות הכליליות הדורשות טיפול במהלך ההתערבות הכלילית הראשונית (כלומר במהלך הצנתור שמבוצע בזמן האוטם החריף).
- ⊙ **התערבות מדורגת** – טיפול בהיצרות המטרה בלבד במסגרת ה-PPCI, והשלמת ההתערבות בשאר ההיצרויות בפעולה נפרדת, אשר מבוצעת באחת משתי האפשרויות הבאות:
  - **התערבות מדורגת מוקדמת (Early staged PCI)** – התערבות אנגיופלסטית כלילית המתבצעת טרם שחרור המטופל מאשפוז.
  - **התערבות מדורגת מאוחרת (Late staged PCI)** – שחרור המטופל לאחר טיפול בהיצרות המטרה בלבד במסגרת ה-PPCI, והזמנתו אלקטיבית לאשפוז חוזר לצורך השלמת ההתערבות בשאר ההיצרויות הכליליות (לרוב תוך חודש ימים ממועד השחרור ביחס לאשפוז המקורי).

## מידע קליני

### מחקרים תצפיתיים ואנליזות רטרוספקטיביות

עד לשנים האחרונות, המקור העיקרי לנתונים קליניים לגבי השוואה בין גישות שונות ל PPCI במהלך Multivessel STEMI היה מחקרים תצפיתיים. שתי מטא-אנליזות הראו כי התערבות שלמה מידית מעלה תמותה הן בטווח הקצר [4] והן בטווח הארוך [5], בהשוואה להתערבות בהיצרות המטרה בלבד. בעקבות ממצאים אלו ההנחיות הקליניות האירופאיות [6] והאמריקאיות [7] עד לאחרונה המליצו על התערבות בהיצרות המטרה בלבד כגישה הטיפולית המועדפת ב-Multivessel STEMI ונתנו המלצת נגד (Class III) לביצוע התערבות שלמה מידית. נתונים ממחקר ה-AMI-HORIZONS [8] הראו כי להתערבות שלמה מדורגת יש יתרון מבחינת תוצאים קליניים הן על פני התערבות שלמה מידית, והן על פני התערבות בהיצרות המטרה בלבד. נתונים אלו הדגישו את הצורך במחקרים רנדומליים עדכניים לבדיקת סוגיה קלינית חשובה זאת.

### מחקרים רנדומליים פרוספקטיביים

במהלך 5 השנים האחרונות, פורסמו 4 מחקרים רנדומליים רלוונטיים [9-12] אשר מייצגים את היכולות המלעוריות העדכניות בתחום הקרדיולוגיה הפולשנית ואשר השוו בין התערבות בהיצרות המטרה בלבד לבין גישות שונות של התערבות שלמה ב-Multivessel STEMI – ראה סיכום מאפייניהם והממצאים העיקריים בטבלה 1.

## ניתן לחלק את 4 המחקרים הללו לשני רבדים, על פי שני מאפיינים עיקריים:

⊙ עיתוי ההתערבות השלמה (מידית לעומת מדורגת)

⊙ הגדרה של היצרות משמעותית פרט להיצרות המטרה (הגדרה אנגיוגרפית לעומת פיזיולוגית).

### טבלה 1 – מחקרים רנדומליים עדכניים המשווים גישות לטיפול מלעורי ראשוני במטופלי Multivessel STEMI

ממצאים עיקריים	תוצא ראשי	זרוע ההתערבות	זרוע הביקורת	גודל מדגם	תקופת גיוס המטופלים	שנת הפרסום
HR=0.35 (p<0.001) לתוצא הראשי לטובת זרוע ההתערבות	תמותה לבבית/ אוטם לבבי/ תעוקה עמידה לטיפול	התערבות שלמה מיידית	התערבות בהיצרות המטרה בלבד	465	2008-2013	2013 PRAMI
HR=0.45 (p=0.009) לתוצא הראשי לטובת זרוע ההתערבות	תמותה כללית/ אוטם לבבי/ אי ספיקת לב/ מלעורית חוזרת	התערבות שלמה (מיידית/מדורגת)	התערבות בהיצרות המטרה בלבד	296	2011-2013	2015 CvLPRIT
HR=0.56 (p=0.004) לתוצא הראשי לטובת זרוע ההתערבות	תמותה כללית/ אוטם לבבי/ התערבות מלעורית חוזרת	התערבות שלמה מדורגת מוקדמת (על פי הערכת FFR)	התערבות בהיצרות המטרה בלבד	627	2011-2014	2015 -DANAMI-3 PRIMULTI
HR=0.35 (p<0.001) לתוצא הראשי לטובת זרוע	תמותה כללית/ אוטם לבבי/ שבץ/התערבות מלעורית חוזרת	התערבות שלמה מיידית (על פי הערכת FFR)	התערבות בהיצרות המטרה בלבד	885	2011-2015	2017 - Compare Acute

## מחקר ה-PRAMI

מחקר ה-PRAMI [9] ומחקר ה-CvLPRIT [10], שני המחקרים הרנדומליים הראשונים שפורסמו בתחום זה, דומים בכך שבשניהם הגישה הטיפולית בזרוע ההתערבות הייתה התערבות שלמה מיידית, והגדרת היצרות משמעותית שאינה בעורק מטרה הייתה על פי הערכה אנגיוגרפית בלבד.

ה-PRAMI כלל 465 מטופלים, מחקר זה הופסק טרם סיום גיוס גודל המדגם המתוכנן (600 מטופלים) בשל יתרון משמעותי ומובהק סטטיסטית ( $HR=0.35, P<0.001$ ) לזרוע המחקר (התערבות שלמה מיידית) על פני זרוע הביקורת (התערבות בהיצרות המטרה בלבד) לגבי התוצא הראשי ששילב תמותה לבבית/אוטם לבבי/שבץ מוחי/תעוקת חזה עמידה לטיפול לאחר מעקב חציוני של 23 חודשים. בנוסף לכך המחקר הראה יתרון לגישה זאת לגבי הצורך בהתערבות מלעורית חוזרת. הביקורת העיקרית על מחקר זה הייתה כי בשל ההפסקה המוקדמת של המחקר, התוצאות התבססו על מספר קטן מאד של תוצאים (74 אירועים סה"כ), וכי עיקר ההבדל בין שתי הזרועות נבע ממרכיב התעוקה העמידה לטיפול – תוצא "רך" יחסית.

## מחקר ה-CvLPRIT

מחקר ה-CvLPRIT כלל 296 מטופלים. גם כאן הגישה הטיפולית המועדפת בזרוע המחקר הייתה התערבות שלמה מיידית, אך ניתנה אפשרות לרופא המטפל להחליט על התערבות שלמה מדורגת על פי שיקול דעתו הקליני. גם במחקר זה הודגם יתרון מובהק סטטיסטית ( $HR=0.45, P=0.009$ ) לטובת התערבות שלמה, לגבי תוצא משולב שכלל – תמותה כללית/אוטם לבבי/אי ספיקת לב/ צורך בהתערבות מלעורית חוזרת. בדומה ל-PRAMI, גם במחקר זה המספר המוחלט של תוצאים קליניים היה נמוך (46 אירועים סה"כ).

## מחקרי 3-PRIMULTI-DANAMI-1 ו-Acute-Compare

ברובד השני של מחקרים רנדומליים נמצאים מחקר ה-3-PRIMULTI-DANAMI [11] ומחקר ה-Acute-Compare [12]. בשני מחקרים אלו, בשונה לחלוטין מהמתואר למעלה, ההערכה של חשיבות ההיצריות הכליליות מעבר להיצרות המטרה נעשתה על ידי הערכה פיזיולוגית פולשנית (FFR) ולא באמצעות הערכה אנגיוגרפית בלבד. במחקר ה-3-PRIMULTI-DANAMI נכללו 627 מטופלים, כאשר בזרוע המחקר הגישה הטיפולית הייתה התערבות מדורגת מוקדמת (הפרש מינימלי של יומיים מה-PPCI ובכל מקרה טרם השחרור מאשפוז) בלבד (אשר כאמור הונחתה על ידי הערכת FFR של ההיצריות). גישה זאת הראתה יתרון מובהק סטטיסטית על פני התערבות בהיצרות המטרה בלבד ( $HR=0.56, P=0.004$ ) לגבי תוצא משולב של תמותה כללית/אוטם לבבי/ התערבות מלעורית חוזרת. היתרון בתוצא המשולב נבע אך ורק מיתרון מובהק בצורך בהתערבות מלעורית חוזרת, אשר הינו גם כן תוצא "רך".

מחקר ה-Acute Compare כלל 885 מטופלים, בניגוד ל-3-PRIMULTI-DANAMI, הגישה הטיפולית בזרוע המחקר הייתה התערבות מלאה מיידית (אשר בדומה ל-3-PRIMULTI-DANAMI הונחתה על ידי FFR). גם מחקר זה דיווח על יתרון מובהק על פני קבוצת הביקורת ( $HR=0.35, P<0.001$ ) לגבי

תוצא משולב של תמותה כללית/אוטם לבבי/שבץ מוחי/התערבות מלעורית חוזרת וגם במחקר זה היתרון נבע מיירידה בצורך בהתערבות מלעורית חוזרת בלבד.

## סיכום מחקרים רנדומליים פרוספקטיביים

אם נסכם את ממצאי 4 המחקרים הרנדומליים שתוארו למעלה (ראה תרשים 1), נגלה כי בהשוואה להתערבות בהיצרות המטרה בלבד, גישה של התערבות מלאה (מידית או מדורגת) מביאה ליתרון משמעותי מבחינת תוצא איסכמי משולב (תרשים 1א'), אך יתרון זה נובע בעיקר מיירידה בצורך בהתערבויות מלעוריות נוספת (תרשים 1ד'), ובמידה משנית מיירידה בסיכון לאוטם לבבי (תרשים 1ג'), וכי אין לגישה ההתערבות כל השפעה על הסיכון לתמותה לטווח ארוך (תרשים 1ב').

ממצא חשוב נוסף שעלה הן מה 3-PRIMULTI-DANAMI והן ממחקר ה Acute-Compare, הינו שעל פי ההערכה הפונקציונאלית של ההיצריות שאינן בעורק המטרה במטופלי Multivessel STEMI – נמצא שבין 33% ל-50% מההיצריות הללו היו חסרות משמעות פיזיולוגית כאשר הוערכו על ידי FFR (תוצאה של <0.80) ולכן לא דרשו התערבות. לאור העובדה כי התערבות מלעורית בהיצרות אשר אינה משמעותית מבחינה פיזיולוגית [13,14] רק מעלה את הסיכון ארוך הטווח לאירועים קרדיווסקולריים, נתונים אלו מדגישים את החשיבות של ביצוע הערכה פיזיולוגית (או פונקציונלית) קפדנית טרם החלטה על התערבות בהיצריות שאינן היצרות המטרה ב-Multivessel STEMI. במידה ולא נבצע הערכה כזאת, הדבר יוביל בסבירות גבוה לאחוז משמעותי של התערבויות מלעוריות בהיצריות חסרות משמעות פונקציונליות – מעשה אשר עשוי שלא להיטיב עם הפרוגנוזה של מטופלים אלו לטווח הרחוק. לפיכך, השיקול בנוגע להתערבות בעורק שלא גרם להתקף הלב (בחולה עם STEMI) צריך להיות מבוסס על הערכה של חומרת ההיצרות ומשמעותה הפונקציונלית.

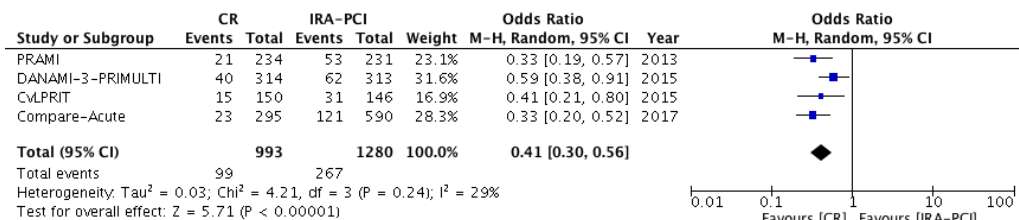
## סיכום המידע הקליני

הנתונים העדכניים ביותר העומדים לרשותנו מצביעים על כך שהתערבות שלמה (מידית או מדורגת) במטופלי Multivessel STEMI הינה בטוחה, ומפחיתה אירועים איסכמיים חוזרים. יחד עם זאת, יש לזכור כי יתרונות אלו מוגבלים במידה רבה להפחתת הצורך בהתערבויות מלעוריות חוזרות (כאמור תוצא "רך"), וכי במידה והתערבות זו מבוצעת ללא הערכה פיזיולוגית (תרחיש נפוץ וסביר במציאות היומיומית של מערכת הבריאות הישראלית), קיימת סבירות משמעותית שהדבר יוביל להתערבות "מיותרת" בהיצריות חסרות משמעות פיזיולוגית.

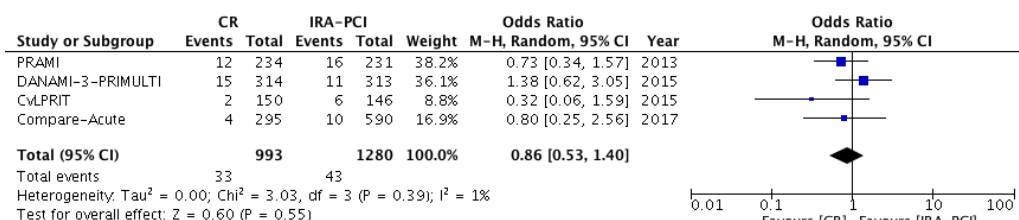
סקירת ספרות המקיפה ביותר בנושא, שבוצעה עבור ה-Cochrane Collaboration [15] סיכמה כי למרות המתואר מעלה לגבי יתרון גישה ההתערבות השלמה על פני גישה ההתערבות בהיצרות המטרה בלבד, יש לזכור כי הנתונים מבוססים על עדויות קליניות מאיכות נמוכה וכי יש צורך במידע ממחקרים רנדומליים גדולים נוספים על מנת להגיע למסקנות חד משמעיות לגבי גישה הטיפול המועדפת בהתערבות מלעורית ב-Multivessel STEMI.

## תרשים 1 – סיכום מטא-אנליזה שערכנו של הנתונים הקליניים המחקרים הרנדומליים העדכניים המשווים גישות לטיפול Multivessel STEMI במטופלי

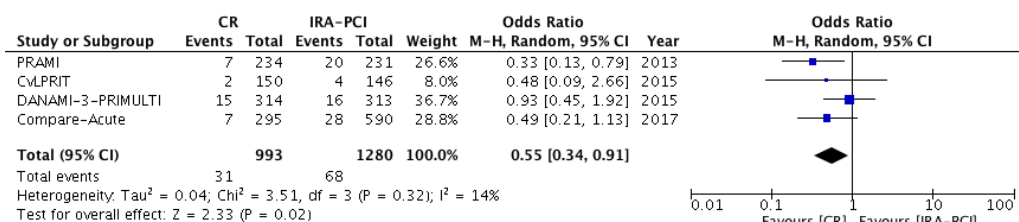
### א' – תוצא איסכמי משולב



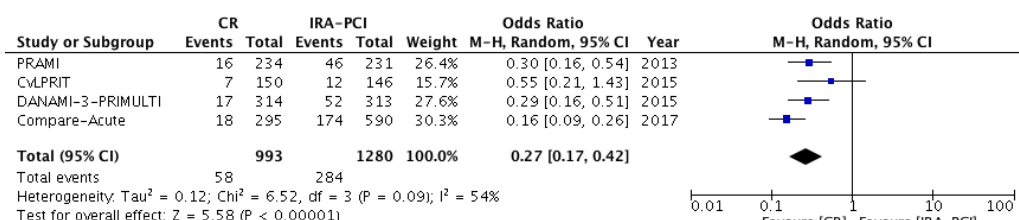
### ב' תמותה כללית



### ג' – אוטם לבני



### ד' – התערבות מלעורית חוזרת



CR = Complete revascularization

IRA-PCI = Infarct related artery- percutaneous coronary intervention



## נקודות במחלוקת ופערי ידע בספרות הקרדיולוגית

התזמון המדויק של ההתערבות הנוספת אינו ברור דיו היות והוגדר באופן אמפירי במחקרים שהוזכרו לעיל ונקודה זו עדיין נשארה פתוחה ונתונה במחלוקת כאשר האפשרויות הן:

⊙ ביצוע אנגיופלסטיה נוספת במהלך הצנתור הראשוני (עם או ללא הנחיית FFR)

⊙ ביצוע צנתור נוסף במהלך האשפוז (עם או ללא הנחיית FFR)

⊙ זימון החולה לצנתור נוסף לאחר האשפוז הראשוני, לרוב תוך כחודש ימים (עם או ללא ביצוע בדיקה פונקציונלית לא פולשניות ו/או בהנחיית FFR).

בעת כתיבת המסמך הנוכחי, האופציות הללו כולן רלוונטיות וצריכות להישקל לגופו של עניין ועל פי מצבו של המטופל. גם אם נקבל כפשוטה את ההערכה כי גישת ההתערבות השלמה מביאה ליתרון קליני משמעותי על פני גישת ההתערבות בהיצרות המטרה בלבד, אין כיום כלל נתונים לגבי העיתוי המועדף של התערבות שלמה – מיידית או מדורגת ואין גם כלל מידע לגבי היתרונות/חסרונות של עיתוי ההתערבות המדורגת (מוקדמת/מאוחרת).

## השפעת המידע הקליני העדכני על ההנחיות הקליניות

בגרסה האחרונה של ההנחיות הקליניות של האיגוד הקרדיולוגי האירופאי לטיפול ב-STEMI [16] גישת ההתערבות השלמה קיבלה המלצה בדרגה IIa (שמשמעותה הינה – יש לשקול לבצע), הנתמכת בעדויות חזקות (LOE A). במסמך מפורט כי הכוונה היא בעיקר להתערבות שלמה מדורגת מוקדמת. המלצה זו מחליפה המלצה דומה שנתמכה בעדויות מוגבלות (LOE B) וגישה זו אשר הוגבלה למקרים בהם ישנם תסמינים של תעוקה נמשכת לאחר ה-PPCI, נכללה בגרסאות קודמות של ההנחיות הקליניות [17]. נציין כי אין התייחסות בהנחיות העדכניות לגישת ההתערבות השלמה המיידית, ובגרסאות קודמות גישה זו מקבלת המלצה של IIb (שמשמעותה הינה – ניתן לשקול לבצע) הנתמכת בעדויות מוגבלות (LOE B) ומיועדת ל"מקרים נבחרים בלבד".

המלצות אלו מראות, כי גם בעיני הגופים המקצועיים המובילים בעולם [16-18], השעה אינה בשלה להמלצה גורפת בנוגע למעבר לגישה של התערבות שלמה מיידית לעומת מדורגת מוקדמת במטופלי Multivessel STEMI. ראה טבלה 2 לסיכום של ההנחיות הקליניות הרלוונטיות של האיגודים הקרדיולוגי באירופה וארה"ב.

## סבלה 2 – סיכום הנחיות הקליניות הרלוונטיות לגישה להתערבות כלילית מלעורית במטופלי multivessel STEMI של האיגודים הקרדיולוגיים המרכזיים

	Guideline edition	Recommendation	Class	LOE
Europe	2012 ESC STEMI Guidelines	*Primary PCI should be limited to the culprit vessel with the exception of cardiogenic shock and persistent ischaemia after PCI of the supposed culprit lesion.	IIa	B
		* In STEMI patients with multivessel disease initially treated with primary or post-thrombolysis culprit-artery PCI and confirmed presence of ischaemia in non-infarcted territories, staged revascularization may be performed before discharge or in the days to weeks after initial PCI	IIb	B
	2014 ESC revascularization Guidelines	*Primary PCI should be limited to the culprit vessel with the exception of cardiogenic shock and persistent ischaemia after PCI of the supposed culprit lesion.	IIa	B
		*Staged revascularization of non-culprit lesions should be considered in STEMI patients with multivessel disease in case of symptoms or ischaemia within days to weeks after primary PCI.	IIa	B
		*Immediate revascularization of significant non-culprit lesions during the same procedure as primary PCI of the culprit vessel may be considered in selected patients	IIb	B
	2017 ESC STEMI Guidelines	Routine revascularization of non-IRA lesions should be considered in STEMI patients with mul- tivessel disease before hospital discharge.	IIa	A
United states	2011 ACCF/AHA/SCAI PCI Guidelines	*PCI should not be performed in a noninfarct artery at the time of primary PCI in patients with STEMI without hemodynamic compromise	III	B
	2013 ACCF/AHA STEMI Guidelines	*PCI is indicated in a noninfarct artery at a time separate from primary PCI in patients who have spontaneous symptoms of myocardial ischemia.	I	C
		*PCI is reasonable in a noninfarct artery at a time separate from primary PCI in patients with intermediate- or high-risk findings on noninvasive testing	IIa	B
	2015 ACC/AHA/SCAI STEMI PCI Focused update	*PCI of a noninfarct artery may be considered in selected patients with STEMI and multivessel disease who are hemodynamically stable, either at the time of primary PCI or as a planned staged procedure	IIb	C

## חולים הסובלים מאוטם STEMI עם הלם לבבי ומחלה רב כלילית (Multivessel)

עד לאחרונה, ההמלצה במסמכי העמדה האירופים והאמריקאים הייתה להשלים את הרוסקולריזציה הכלילית במעמד ה-STEMI בחולים עם שוק קרדיוגני (Cardiogenic Shock) ומחלה רב כלילית. גישה אינטואיטיבית זו לא הייתה אסמכתא מבוססת והיא נשענה על מחקרי STEMI ישנים שלא ממש נועדו לבדוק את הנקודה הנדונה. לאחרונה התפרסם מחקר ה CULPRIT SHOCK שהשווה לראשונה בין אסטרטגיית טיפול רב כלילית לעומת חד כלילית ב-706 חולים עם STEMI, מחלה רב כלילית והלם לבבי (שוק קרדיוגני) [19]. במחקר זה נמצא תמותה קצרת טווח נמוכה יותר בקרב החולים שעברו אנגיופלסטיקה בעורק המטרה בלב ( $HR=0.84, P=0.03$ ) וכן צורך נמוך יותר בטיפול דיאליזה במהלך האשפוז ( $HR=0.71, P=0.07$ ) ללא כל יתרון בגישת הטיפול הרב כלילית במהלך האוטם. יש לזכור כי במחקר זה, חלק משמעותי מהתערבויות בהצרויות שאינן היצריות מטרה היו בחסימות מלאות כרוניות (CTO), מה שיכול להסביר חלקית את היעדר התועלת מהתערבות רב כלית.

## שיקולים מערכתיים רלוונטיים ליישום המידע הקליני העדכני במערכת הבריאות הישראלית

ישנן מספר נקודות אותן עלינו לזכור כאשר אנו שוקלים אם ליישם את גישת ההתערבות השלמה במקרים של Multivessel STEMI:

- ביצוע התערבות שלמה מידית הינה פעולה מורכבת טכנית, אשר מאתגרת את הצוות המטפל במתאר של פעולת STEMI דחופה. פעולות מסוג זה מצריכות ניסיון רב ואימון ובמיוחד אם נזכור (כי כפי שתואר מעלה) שעל מנת להבטיח תוצאה מיטבית יש לבצע במקרים רבים במסגרת פעולת אלו הערכה פיזיולוגית פולשנית על מנת להימנע מהתערבות בהצרויות חסרות משמעות פיזיולוגית או פונקציונלית.
- לאור זאת, מסמך זה קורא להיזהר מיישום גורף של רוסקולריזציה כלילית מלאה במהלך STEMI, היות ותוצאותיה עלולות להיות נחותות משמעותית מהמדווח במחקרים. בנוסף, התוקף החיצוני (External Validity) של המחקרים שהוזכרו לעיל מוטל בספק לנוכח סלקטיביות רבה בהכללת החולים שהשתתפו במחקרים שנדונו ולפיכך נדרש תיקוף בתנאי העולם האמיתי (Real World) או במחקרים פרוספקטיביים רנדומליים נוספים רחבי היקף.
- ביצוע גורף/שגרתי של התערבות שלמה מדורגת במהלך האשפוז הראשוני, עלולה לגרום לטיפול יתר באוכלוסיית חולים המצויה בסיכון יתר לצנתור נרחב יותר או צנתור נוסף בטווח קצר, לדוגמא: 1) חולים הסובלים מאי ספיקת כליות או החמרה בתפקוד הכליות לאחר הצנתור הראשוני, או חולים בהם ההערכה היא כי לצורך השלמת התערבות מלאה יעשה שימוש בכמות חומר ניגוד אשר תשים אותם בסיכון גבוה לפגיעה כלייתית חריפה, 2) חולים הסובלים מאי ספיקה לבבית המצויים בסיכון להעמסת יתר של חומר ניגוד, 3) חולים שהסתבכו בצנתור הראשון או שהצנתור הסתיים עם תוצאה תת אופטימלית, 4) חולים שפתחו חום, זיהום, דלקת קרום הלב לאחר האוטם או סיבוכן אחר לאחר הצנתור הראשון ועבורם נדרשת הפוגה ממושכת עד לצנתור

נוסף, 5) חולים הסובלים מרגישות ליוז, 6) חולים המצויים בטראומה נפשית מהתקף הלב ולפיכך נמצאים בחשש יתר מצנתור נוסף בטווח הקצר ומעדיפים להמתין על מנת להחלים ולהתכונן נפשית ופיזית טוב יותר לצנתור הנוסף וכו'.

**עבור חולים אלו כמו גם כלל החולים, השיקול בנוגע לצנתור נוסף חייב להיות אינדיבידואלי ובהתאם למצבם הקליני ובהתאם להמלצות הצוות המטפל.**

## **סיכום והמלצות לגישה טיפולית מועדפת של האיגוד הקרדיולוגי הישראלי**

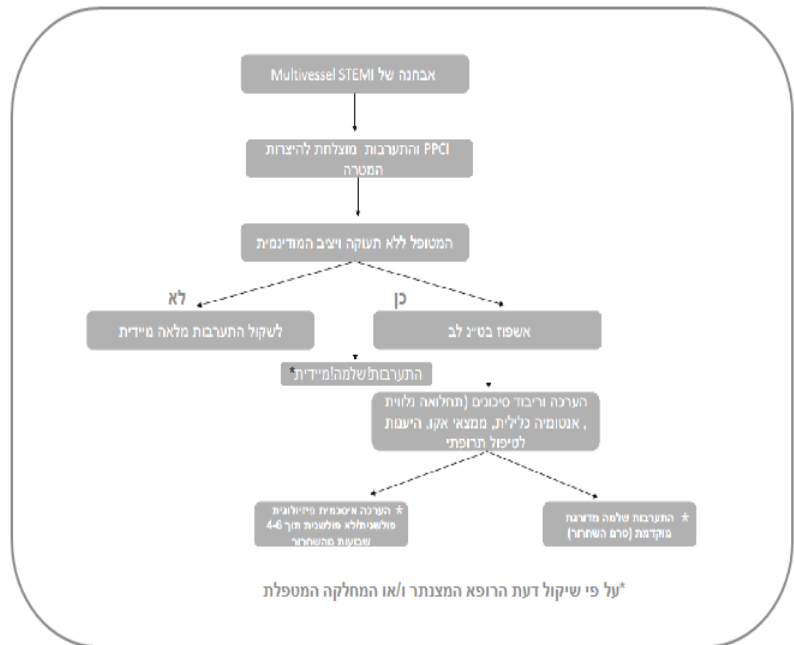
- ⊙ היעד ראשוני בטיפול באוטם מסוג STEMI (אף ללא קשר לנוכחות מחלה כלילית רב כלית), הינו התערבות מהירה בהיצרות המטרה, על מנת להשיג זילוח כלילי מהיר והפוגה בתעוקת החזה וייצוב לבבי המודינמי, פונקציונלי וחשמלי כאחד.
- ⊙ במידה ויעדים אלו הושגו לאחר ההתערבות בהיצרות המטרה, ולמטופל ישנה מחלה כלילית רב כלילית, המלצתנו היא לשאוף להשגת התערבות כלילית שלמה, כאשר המחלוקת העיקרית בספרות הרפואית הינה בנוגע לעיתוי בו יש להשיג מטרה זו (ראה תרשים 2).
- ⊙ במידה וההתערבות להיצרות המטרה בוצעה ללא סיבוכים, ישנן היצרויות נוספות עם מאפיינים אנגיוגרפיים של היצרות קריטית או אשר הערכה פיזיולוגית על ידי FFR הראתה כי יש להן משמעות פיזיולוגית, במצב זה במידה והמצנתור האחראי מעריך כי בסבירות גבוה ניתן לטפל בהיצרויות אלו באופן מיידי ולהשיג תוצאה אופטימלית ללא סיבוכים – ניתן לבצע התערבות שלמה מיידי (Multivessel PCI). נסייג ונאמר כי לדעתנו גישה זו צריכה להיות מיושמת באופן סלקטיבי ובמיעוט מהמטופלים. במילים אחרות, יש לבחור בקפידה את המטופלים בהם תיושם גישה זו במקרי Multivessel STEMI (ראה למטה).
- ⊙ העדויות הקליניות הנוכחיות לא מראות כל יתרון פרוגנוסטי (מבחינת שיעור התמותה) לגישת ההתערבות השלמה המידית על פני המדורגת. לכן, בהתחשב בשיקולים שפורטו מעלה, המלצתנו היא כי מטופלים אשר עברו התערבות מוצלחת להיצרות המטרה צריכים לעבור הערכת קלינית אינדיבידואלית כוללנית במהלך אשפוזם לאחר האנגיופלסטיקה הראשונית (PPCI) שתכלול התייחסות לתחלואה הנלווית, האנטומיה הכלילית כפי שהודגמה במהלך ה-PPCI, הסבירות להיענות טובה לטיפול תרופתי, וממצאי בדיקת האקוקרדיוגרפיה שתבוצע באשפוז (הן מבחינת תפקוד החדר השמאלי והן מבחינת מחלה מסתמית נלווית). לאחר הערכה זו, מטופלים, אשר ההערכה מצביעה על כך כי סביר שיפיקו תועלת מהתערבות מדורגת מוקדמת – צריכים לעבור התערבות זו באשפוז (כולל המלצה לבצע הערכה פיזיולוגית פולשנית ב FFR בהיצרויות שאינן קריטיות בחומרן קרי >70% מקוטר העורק) טרם ההחלטה הסופית על התערבות נוספת.
- ⊙ לעומת זאת, מטופלים עם היצרויות אשר דרגת הסיכון שלהם נמוכה יותר (מבחינת החומרה שלהן ו/או מבחינת הטריטוריה המיוקרדיאלית המסופקת מעבר להיצרות), יוכלו להשתחרר

להמשך מעקב קרדיולוגי תחת טיפול תרופתי מיטבי. על מעקב זה לכלול הערכה פיזיולוגית בטווח זמן רצוי של 4 עד 6 שבועות מהשחרור, כאשר הערכה זו יכולה להיות פולשנית (כלומר אנגיוגרפיה נוספת שתכלול הערכת FFR) או לא פולשנית (ביצוע מיפוי לב או אקו מאמץ) וההחלטה הסופית על הצורך בהתערבות כלילית נוספת תיעשה על פי תוצאות הערכה פונקציונלית זאת.

⊙ בחולים שמפתחים תעוקה או סימנים קליניים בלתי יציבים לאחר האוטם גישה הטיפול מן הראוי שתבסס על ההסתמנות הקלינית ולפיכך בחולים אלו יש לשקול את הקדמת הרוסקולריזציה הכלילית הנוספת ללא צורך בהערכה פונקציונלית נוספת.

⊙ במקרים של מטופלים Multivessel STEMI עם התייצגות קלינית של הלם לבבי, לאור ממצאי מחקר ה SHOCK-CULPRIT שתוארו לעיל, עמדתנו היא כי אין לבצע התערבות רב כלית כשגרה במקרים אלו, וכי התערבות כזאת צריכה להיעשות רק במקרים בהם התערבות מוצלחת להיצרות המטרה לא שיפרה דיו את מצבו של המטופל וכאשר פי שיקול דעתו של המצנתר האחראי ישנה סבירות גבוהה כי התערבות רב כלילית מיידית תשפיע לטובה על מצבו של המטופל וכי הסבירות לסיבוכים במהלך התערבות זו נמוכה.

## תרשים 2 – גישה טיפולית מומלצת למטופלי STEMI עם Multivessel Coronary Artery Disease



1. Park DW, Clare RM, Schulte PJ, Pieper KS, Shaw LK, Califf RM, et al. Extent, location, and clinical significance of non-infarct-related coronary artery disease among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2014; 312:2019-2027.
2. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tcheng JE, Garcia E, et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1397-1405.
3. Jensen LO, Terkelsen CJ, Horváth-Puhó E, Tilsted HH, Maeng M, Junker A, et al. Influence of multivessel disease with or without additional revascularization on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2015; 170:70-78.
4. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR Jr, van Valkenhoef G, Hillege HL, van der Horst IC, et al. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:692-703.
5. Bainey KR, Mehta SR, Lai T, Welsh RC. Complete vs culprit-only revascularization for patients with multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2014; 167:e2.
6. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33:2569-2619.
7. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:e44-e122.
8. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, Nikolsky E, Assali A, Claessen BE, et al. HORIZONS-AMI Trial Investigators. Prognostic impact of staged versus "one-time" multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:704-711.
9. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, et al. PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 369:1115-1123.
10. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:963-972.
11. Engström T, Kelbæk H, Helqvist S, Høfsten DE, Kløvgaard L, Holmvang L, et al. DANAMI-3 – PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3 – PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386:665-671.
12. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, Piroth Z, Horak D, Włodarczak A, Ong PJ, Hambrecht R, Angerås O, Richardt G, Omerovic E; Compare-Acute Investigators. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;376:1234-1244.
13. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al. FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360:213-224.
14. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367:991-1001.

15. Bravo CA, Hirji SA, Bhatt DL, Kataria R, Faxon DP, Ohman EM et al. Complete versus culprit-only revascularisation in ST elevation myocardial infarction with multi-vessel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5:CD011986.
16. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39:119-177.
17. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35:2541-2619.
18. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:1235-1250.
19. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber K, Windecker S, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Desch S, Zeymer U; CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 2017;377:2419-2432.



המכון לאיכות  
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל  
המכון לאיכות ברפואה