

הטיפול בנוגדי טסיות במטופלים עם מחלת לב כלילית

נכתב על ידי:

ד"ר רואי בייגל
פרופ' שלומי מטצקי
ד"ר ישראל מזין
פרופ' אלי לב
ד"ר זאזא יעקבישויילי

בשם:

האיגוד הקרדיולוגי בישראל

2 0 1 7 ר ב מ ב ו נ

המכון לאיכות
ברפואה



מחברי המסמך:

ד"ר רואי בייגל – המרכז הרפואי ע"ש שיבא, החוג לטיפול נמרץ לב, האיגוד הקרדיולוגי בישראל

פרופ' שלומי מטצקי – המרכז הרפואי ע"ש שיבא

ד"ר ישראל מזין – המרכז הרפואי ע"ש שיבא

פרופ' אלי לב – המרכז הרפואי ע"ש רבין, החוג לקרדיולוגיה התערבותית, האיגוד הקרדיולוגי בישראל

ד"ר זאזא יעקבישולי – המרכז הרפואי ע"ש רבין, החוג לטיפול נמרץ לב, האיגוד הקרדיולוגי בישראל

מטרתו של מסמך זה הינו לפרט את אופי ומשך הטיפול בנוגדי טסיות במטופלים עם מחלת לב כלילית.

הטיפול המקובל במחלת לב כלילית כולל טיפול מניעתי בגורמי סיכון, טיפול פולשני עם השתלת תומכנים ובמקרים בהם התפתחה מחלת לב כלילית המשך טיפול תרופתי למניעה שניונית. הטיפול נוגד הטסיות מהווה את אחד מעמודי היסוד הן בשלב החריף סביב הטיפול הפולשני והן לאחריו בהמשך הטיפול השניוני (1-3).

קיימות שתי קבוצות עיקריות של תרופות נוגדות טסיות. הראשונה – אספירין – שהיא תרופת הבחירה למניעה שניונית של אירועים איסכמיים בחולים עם מחלה טרשתית מוכחת והיעילות של מתן מוקדם של אספירין בחולים עם Acute Coronary Syndrome (ACS) הודגמה במספר רב של מחקרים (4-7). עיקר הפעולה של אספירין הינו על ידי עיכוב האנזים COX-1 הגורם לעיכוב יצירת תרומבוקסאן A2 על ידי הטסית והפחתת צימות הטסיות המתווכת על ידי אנזים זה. אפקט זה של אספירין הינו בלתי הפיך היות והטסיות הינן תא חסר גרעין ועל כן אינן מסוגלות לייצר מחדש COX-1.

קבוצה נוספת של תרופות נוגדות טסיות הינה קבוצת התרופות נוגדי הרצפטור ל-P2Y12 האחראי לשפעול טסיות במנגנון תלוי ADP. בקבוצה זו נכללות: Clopidogrel, prasugrel, and Ticagrelor. קבוצת תרופות זו משפיעה על הרצפטור ל-ADP שעל הטסיות ועל ידי כך מעכבת את שפעול הטסיות וצימותן. לקבוצה זו משתייכות תרופות ממשפחת התיאנופירידינים המעכבות את הרצפטור ל-ADP בצורה לא ישירה ובלתי הפיכה (Clopidogrel, Prasugrel) ו-Ticagrelor אשר כמו קודמותיה הינה מעכבת של הרצפטור ל-P2Y12 ומשתייכת למשפחת הציקלופנטיל-טריאזולו-פירימידינים כאשר בניגוד לתיאנופירידינים הינה מעכבת הפיכה ואינה דורשת אקטיבציה כבדית כך שפעולתה על הרצפטור ל-ADP הינה ישירה.

ההמלצות למשכו ואופיו של הטיפול התרופתי בנוגדי טסיות בחולים עם אירוע כלילי חד ומחלת לב כלילית יציבה מפורסמות לסירוגין הן ע"י האיגוד הקרדיולוגי האירופאי (8) והן ע"י האיגוד האמריקאי לקרדיולוגיה. לאחרונה הוצא מסמך ייעודי, ע"י האיגוד האמריקאי, אשר מפרט את משך ואופיו של הטיפול בנוגדי טסיות בחולים לאחר אירוע כלילי (9).

נציין, כי קיימות **התוויות נגד** לנוגדי הטסיות החדשים יותר: Prasugrel ו-Ticagrelor במקרים הבאים:

1. Prasugrel **אינו מומלץ** למטופלים מעל גיל 75, מטופלים שמשקלם מתחת ל-60 קילו ומטופלים לאחר אירוע מוחי בעבר או בהווה (בין אם איסכמי או דימומי).

2. Ticagrelor **אינו מומלץ** לחולים לאחר אירוע של דם מוחי.

3. הן Ticagrelor ו-Prasugrel **אינן מומלצות** כחלק מטיפול "משולש" במטופלים הנדרשים לטיפול קבוע בתרופות אנטיקוגולנטיות או במטופלים עם אי ספיקה כליתית סופנית ($eGFR < 30$) כולל חולי דיאליזה.

המאפיינים השונים וההבדלים העיקרים בין התרופות הנוגדות את הרצפטור ל-P2Y12 מפורטות בטבלה.

עקרונות הטיפול

אירוע כלילי חד (ACS)

חלוקת הטיפול בתרופות נוגדות טסיות מתפרסת על שלושה שלבים המפורטים לעיל: (ראה ציור)

1. השלב החריף בעת קבלתו של החולה לבית החולים ועד צינתורו.

2. שלב הביניים מצינתור המטופל ולמשך פרק זמן של 12 חודשים.

3. שלב הטיפול הכרוני (מעבר לשנה).

בשלב החריף ובשלב הביניים הטיפול מאופיין בטיפול נוגד-טסיות משולב (Dual antiplatelet therapy – DAPT) המשלב מתן אספירין ומעכבי ADP נוגדי הרצפטור P2Y12. השלב השלישי לרוב מאופיין בטיפול בנוגד טסיות בודד.

השלב החריף:

בחולים המתייצגים בתמונה של אוטם מסוג STEMI טיפול טרם הצנתור יכול לשלב של אספירין במתן מידי בלעיסה ומעכב P2Y12 כאשר העדיפות הינה למתן של Prasugrel או Ticagrelor (בהעדד התוויות נגד) **מוקדם ככל הניתן** בשלב בית החולים.

בחולים עם אירוע כלילי ללא עליות ST (NST-ACS) הטיפול הראשוני גם כאן משלב אספירין ושקילת מתן Clopidogrel או Ticagrelor בשלב הטרם צינתורי. השימוש בפראסוגרל טרם צינתור בחולה ללא עליות ST באק"ג במצב בו האנטומיה הכלילית עדיין לא ידועה הינו התווית נגד.

שלב הביניים:

משך הטיפול המומלץ ב-DAPT הינו ל-12 חודשים. במשלב ה-DAPT קיימת עדיפות לשימוש בנוגדי רצפטור P2Y12 ה"חדשים" – Prasugrel או Ticagrelor על פני השימוש ב-Clopidogrel, למעט במטופלים הנדרשים לשימוש קבוע בתרופות נוגדות קרישה ("טיפול משולש") או במטופלים עם אי ספיקה כלייתית סופנית ו/או דיאליזה. בכלל חולי ACS, במידה והוחלט על טיפול שמרני, ללא צנתור, השילוב עם Prasugrel אינו מומלץ.

שלב הטיפול הכרוני:

לאחר פרק זמן של 12 חודשים מ-ACS, לרוב יימשך טיפול קבוע בנוגד טסיות בודד, לרוב אספירין. לעיתים, בהתאם להחלטה על בסיס פרטני של הקרדיולוג המטפל, בדרך כלל בהתאם להערכת הסיכון לסיבוכים טרומבוטיים מול הסיכון לאירועי דמם, ישולב טיפול זה עם Ticagrelor (11) או Clopidogrel (12).

מטופלים עם מחלה כלילית יציבה – Stable CAD

קבוצת מטופלים אלו, המטופלים באופן שגרתי באנטיאגרגציה (לרוב אספירין), מופנים לצנתור כלילי באופן אלקטיבי על פי רוב ואינם נדרשים לטיפול אנטי-אגרנטני נוסף טרם הצנתור. במהלך הצנתור, במידה וקיים צורך בהשתלת תומכן, יהיה צורך בהמשך טיפול משולב באספירין ונוגד רצפטור ל-P2Y12 לחודש ימים לפחות (לרוב Clopidogrel). משך הטיפול המשולב ב-DAPT הינו לרוב ל-3-6 חודשים בהתאם לסיכון לדמם. לאחר תקופה זו נמשיך בטיפול בנוגד טסיות בודד, לרוב אספירין. לעיתים, בהתאם להחלטה על בסיס פרטני של הקרדיולוג המטפל, ישולב טיפול זה עם Clopidogrel לתקופה של מעבר לשנה.

תרשים הטיפול בנוגדי טסיות בתסריטים הקליניים השונים מפורטת באיור המצורף.

אוכלוסיות מיוחדות:

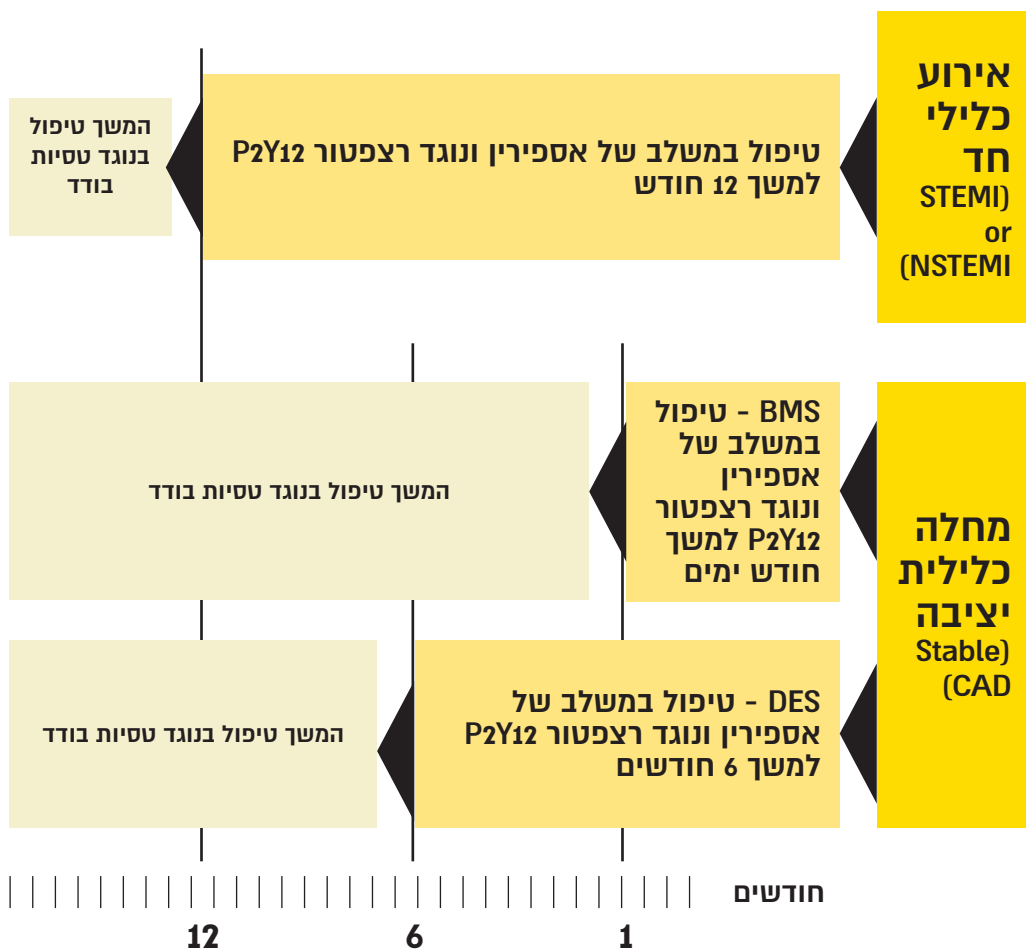
חולי דיאליזה: Prasugrel ו-Ticagrelor לא נחקרו בתת-קבוצת חולים אלו. לאור זאת תרופות אלו אינן מומלצות במטופלים עם אי ספיקה כליתית סופנית ($GFR < 30$) או דיאליזה ולכן הטיפול המשולב ב-DAPT יכול אספירין ו-Clopidogrel.

פרפור עליות: מטופלים אלו הנדרשים בנוסף לטיפול אנטיקואגולנטי – השימוש ב: Prasugrel או Ticagrelor **אינו מותווה ואינו מומלץ** כחלק מטיפול משולש הכולל אספירין, מעכב P2Y12 ונוגד קרישה פומי. במטופלים אלו הטיפול ה"משולש" (הכולל אספירין, Clopidogrel ונוגד קרישה) מוגבל בזמן. לאחר מכן מומלץ להמשיך טיפול בנוגד קרישה ונוגד טסיות בודד. בחולי ACS (STEMI and NSTEMI) – בסיכון גבוה לדימום (HAS-BLED Score של 3 ומעלה) משך הטיפול המשולש המומלץ הינו לחודש ימים לאחר מכן יש להמשיך טיפול בנוגד קרישה ונוגד טסיות בודד (אספירין או מעכב P2Y12) למשך 11 חודשים נוספים. במטופלים עם דרגת סיכון לדימום נמוכה (מתחת ל-3) יש להמשיך טיפול משולש למשך 3-6 חודשים ולאחר מכן להמשיך טיפול בנוגד קרישה ונוגד טסיות בודד (אספירין או מעכב P2Y12) להשלמת שנה של טיפול מהאירוע/צנתור. כעבור שנה מהאירוע/צנתור מומלץ על פי רוב המשך טיפול בנוגד-קרישה בלבד, למעט במקרים נבחרים בהם על פי שיקול פרטני של הקרדיולוג המטפל יוחלט על הוספת נוגד טסיות נוסף לרוב אספירין או Clopidogrel (10).

טבלה: נוגדי הרצפטור ל-P2Y12:

טיקאגורלור	פראסוגרל	קלופידוגרל	
ציקלופנטיל- טריזולופירידין	תיאופירידינים	תיאופירידינים	קבוצה
העמסה – 180 מ"ג חד פעמי החזקה – 90 מ"ג פעמיים ליום	העמסה – 60 מ"ג חד פעמי החזקה – 10 מ"ג פעם ביום	העמסה – 300-600 מ"ג חד פעמי החזקה – 75 מ"ג פעם ביום	מינון
ללא התאמה אין מידע בחולים עם eGFR קטן מ-15ml/ min/1.73m2	ללא התאמה אין מידע בחולים עם eGFR קטן מ-15ml/ min/1.73m2	ללא התאמה ניתן גם בחולי דאיליזה	התאמה כיליתית, דיאליזה
רכיב פעיל	פרו-תרופה, שפעול בכבד	פרו-תרופה, שפעול בכבד	שפעול
3-5 ימים	7-10 ימים	3-10 ימים	משך פעולה
5 ימים	7 ימים	5 ימים	הפסקה טרם ניתוח
הפיך	בלתי הפיך	בלתי הפיך	עיכוב

משך הטיפול בנוגדי טסיות בהתאם לתסריט הקליני:



References:

- (1) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
- (2) 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619.
- (3) Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016;37:267–315.
- (4) Thornton, M. A., Gruentzig, A. R., Hollman, J., King, S. B. III & Douglas, J. S. Coumadin and aspirin in prevention of recurrence after transluminal coronary angioplasty: a randomized study. *Circulation* 69, 721–727 (1984).
- (5) Bertrand, M. E. et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 98, 1597–1603 (1998).
- (6) Schömig, A. et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N. Engl. J. Med.* 334, 1084–1089 (1996).
- (7) Leon, M. B. et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 339, 1665–1671 (1998).
- (8) Authors/Task Force Members, Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012;33:2569–2619.
- (9) Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;68:1082–1115.
- (10) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962.
- (11) Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *NEJM* 2015;372:1791–800.
- (12) Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *NEJM* 2014;371:2155–66.

המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה