



הרפואה update

כתב העת של האיגוד הישראלי לקרדיולוגיה
נובמבר 2011 | מבית ההסתדרות הרפואית בישראל

קרדיולוגיה



אבחנה של אוטם שריר הלב
בעידן בדיקת הטרופונין הרגשה

עדכונים בטיפול
באי־ספיקת לב חריפה

נוגדי טסיות ומה שביניהם -
תפיסה עכשווית ועדכונים

תסמונת שלאחר דום לב



קרדיולוגיה

חברי מערכת

עורכים:

ד"ר זאזא יעקבישוילי
פרופ' דורון זגר
ד"ר שלומי מטצקי

חברי מערכת:

ד"ר רוני אלקלעי
פרופ' שמואל גוטליב
פרופ' חנוך הוד
פרופ' דוד חסדאי
ד"ר שאול עטר
ד"ר גיא עמית

עורכים יועצים:

פרופ' יהודה שינפלד
פרופ' יהושע (שוקי) שמר
פרופ' גד קרן

עריכה לשונית: הדס קינמון

מח' פרסום ושייווק: מדיה פארם
אמיר דורון: 050-5569003
גולן פרץ: 03-3003304

כתובת המערכת:

רח' ז'בוטינסקי 35, בניין התאומים 2,
ת"ד 3566, רמת גן, מיקוד 52136
טל': 03-7519673, פקס: 03-6100430
דוא"ל: hafefuah@ima.org.il

כל המודעות המתפרסמות בעיתון הן על
אחריות המפרסמים בלבד. כמו כן גם תוכן
המאמרים הוא על אחריות הכותבים בלבד.
לעורכי העיתון ולהסתדרות הרפואית בישראל
אין כל אחריות לתוכן המודעות והמאמרים.



צילום השער: istockphoto.com

04	סקר ACSIS – סיכום עשור בישראל	פרופ' שמואל גוטליב, ד"ר שלומי מטצקי
14	אבחנה של אוטם שריר הלב בעידן בדיקת הטרופונין הרגישה	ד"ר זאזא יעקבישוילי, פרופ' דורון זגר
18	טיפול בהפרעות קצב של חולים בטיפול נמרץ לב	ד"ר יובל קונסטנטינו, ד"ר גיא עמית
22	עדכונים לגבי טיפול בתסמונת כלילית חדה ללא הרמות מקטע ST	ד"ר זאזא יעקבישוילי, פרופ' דוד חסדאי
25	עדכונים בנושא הטיפול בתסמונת כלילית חדה מלווה בהרמות מקטע ST-STEMI באמצעות זילוח	ד"ר שאול עטר
27	עדכונים בטיפול בא-סטפיקת לב חריפה	ד"ר ישראל גוטסמן, ד"ר רוני אלקלעי
31	נוגדי טסיות ומה שביניהם – תפיסה עכשווית ועדכונים	ד"ר רואי בייגל, ד"ר שלומי מטצקי
34	תסמונת שלאחר דום לב	פרופ' חנוך הוד, ד"ר שלומי מטצקי

קוראים נכבדים,

טיפול בחולים הסובלים ממחלה כלילית. נושא נוסף הזוכה לעדכון במסגרת החוברת הוא הטיפול בחולים הסובלים מאיספיקת לב חדה ולא מהפרעות קצב. אין ספק כי נפח העבודה הקלינית בשני תחומים אלו ביחידות לטיפול נמרץ לב ובמחלקות הלב הולך וגדל, במידה רבה בזכות תרופות וטכנולוגיות חדשניות לטיפול החולים אלו, המובילות לשיפור במצב החולים ולירידה בשיעור התמותה במקרים אלו. החוברת כוללת מגוון רחב של סקירות עדכניות בטווח רחב של נושאים, הנוגעים לחולים המאושפזים ביחידות הלב השונות, אך עשויים להשליך על הטיפול בחולים גם לאחר שחרורם. אנו מקווים כי קשת רחבה של קוראים העוסקים בקרדיולוגיה דחופה או התערבותית וגם אלו המטפלים בחולי הלב בקהילה יוכלו להפיק תועלת מקריאת החוברת.

בכבוד רב

ד"ר שלומי מטצקי

יו"ר החוג לטיפול נמרץ לב
היחידה לטיפול נמרץ לב
מנהל שירות כאבי חזה
המרכז הרפואי תל השומר

חוברת "הרפואה update – קרדיולוגיה" זו מוקדשת לסקירות ועדכונים בתחום טיפול נמרץ לב וקרדיולוגיה דחופה בכלל. רפואת טיפול נמרץ לב היא ליבת הקרדיולוגיה המודרנית. בשנים האחרונות חלו תמורות רבות בתחום, בעקבות חשיפה לטכנולוגיות ולהתערבויות חדשות, שימוש בתרופות חדשות ושינוי באופי החולים המאושפזים ביחידות לטיפול נמרץ ובמחלקות הקרדיולוגיות. בחוברת זו כללנו כמה סקירות בנושאים שונים בתחום הקרדיולוגיה הקלינית הדחופה, שעברו ועוברים בשנים האחרונות תמורות משמעותיות שעשויות להיות רלוונטיות לקהל קוראינו. בין הסקירות תוכלו למצוא סקירה העוסקת בגישה העדכנית לתסמונת שלאחר החיאה מוחץ לכותלי בית החולים. מדובר בתסמונת שעמדנו על חשיבותה בשנים האחרונות. הטיפול בה, ובכלל זה השריית היפותרמיה מתונה, הוא נושא למחקר עכשווי הממשיך לעורר שאלות רבות. כמו כן כוללת החוברת סקירות עדכון לגבי הגישה והטיפול התרופתיים וההתערבותיים לחולה הסובל מאירוע כלילי חד, הממשיכים להתחדש חדשות לבקרים. ראוי לציון בהקשר זה סקירה העוסקת במחקרים האחרונים בתחום הטיפולים החדשניים בנוגדי-טסיות שאושרו לאחרונה בארץ

סקר ACSIS – סיכום עשור בישראל

פרופ' שמואל גוטליב^{1,2}, ד"ר שלומי מטצקי^{3,2}

¹מחלקה קרדיולוגית, ביקור חולים, ירושלים

²מכון הלב ע"ש לבייב, תל-השומר

³העמותה הישראלית למנע התקפי לב, המכון לחקר הלב ע"ש נויפלד, תל-השומר, הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל-אביב,

בשם החוג לטיפול נמרץ-לב של האיגוד הקרדיולוגי בישראל

הקדמה

מחקרים קליניים מבוקרים (Randomized Clinical Trials) הם הבסיס לרפואה מבוססת ראיות (Evidence Based Medicine = EBM) ולכתיבת הנחיות טיפול (Guidelines). היצמדות להנחיות לטיפול הובילה לשינויים בטיפולים ולירידה בתחלואה ובתמותה של חולים הסובלים מאירוע כלילי חד - Acute Coronary Syndrome – בשנים האחרונות [1,2].

מאחר שההנחיות לטיפול מתבססות לרוב על תוצאות מחקרים קליניים מבוקרים, המייצגות קבוצה מובחרת של חולים ממרכזים רפואיים נבחרים, במציאות היומיומית הטיפול בחולי אירוע כלילי חד שונה לעתים. שימוש בסקרים (survey) או ברישום-רצוף (registry) מאפשר מעקב אחרי יישום ההנחיות לטיפול במציאות היומיומית [3,4].

מזה כשני עשורים מקיים מדי שנתיים "החוג לטיפול נמרץ לב של האיגוד הקרדיולוגי בישראל", בשיתוף עם "העמותה הישראלית למנע התקפי לב" ועם "המרכז הישראלי לבקרת מחלות" (ICDC) של משרד הבריאות סקר דו-חודשי על חולי אירוע כלילי חד המאושפזים בכל המחלקות הקרדיולוגיות בישראל. הסקר מכונה ACSIS – Acute Coronary Syndrome Israeli Survey ונאסף בו מידע על מאפייני החולים, הטיפולים, מהלך האשפוז, התחלואה והתמותה באשפוז וכעבור שנה [5]. סקרים אלו גם מספקים מידע על מגמות הטיפול בחולי אירוע כלילי חד ומשמשים ככלי עזר לבקרת איכות הטיפול בחולים אלו.

מטרות

מטרת עבודה זו לסקור את השינויים שחלו בעשור האחרון במאפיינים הבסיסיים, בטיפולים, בתחלואה ובתמותה של חולים הסובלים מאירוע כלילי חד שאושפזו בכל היחידות לטיפול נמרץ-לב ובמחלקות הקרדיולוגיות הפועלות בישראל.

שיטות ואוכלוסיית מחקר

בעבודה נכללו כל החולים העוקבים שאושפזו במהלך 6 סקרי ACSIS בין השנים 2000 ל-2010 בכל 26 היחידות לטיפול נמרץ לב ויחידות הביניים במחלקות הקרדיולוגיות בכל בתי החולים הציבוריים בישראל. הסקרים נערכו במשך חודשיים, בחודשי החורף פברואר-מרץ-אפריל.

נתונים על כל החולים שאושפזו בעקבות אירוע כלילי חד נאספו

והחולים סווגו לשלוש קבוצות: חולי אוטם-חד בשריר הלב עם עליות במקטע ST; חולי אוטם-חד בשריר הלב ללא עליות ST; וחולים עם תעוקת חזה בלתי יציבה (Unstable angina).

הנתונים נאספו באופן פרוספקטיבי בטופס מובנה. האבחנה בקבלה ובשחרור נקבעה על-ידי הרופאים המטפלים והתבססה על מדדים קליניים, אלקטרוקרדיוגרפיים ומעבדתיים. כעבור 30 יום בוצע מעקב בטלפון על פי שאלון מובנה, אשר התייחס לאשפוז חוזר ולסיבתו ולצורך בצנתור או בניתוח לב. נתוני תמותה התקבלו כעבור 7 ימים, 30 יום ושנה מגיליונות החולים, מראיונות טלפוניים וממרשם התושבים במשרד הפנים. הנתונים שהתקבלו עובדו במטה העמותה הישראלית למנע התקפי לב במכון לחקר הלב ע"ש-נויפלד, במרכז הרפואי שיבא.

נתוני כל סקר ותוצאותיו הושוו לנתוני הסקרים הקודמים לצורך בדיקת מגמות בטיפול ובתוצאות (תמותה ותחלואה). כמו-כן, נתוני הסקר מועברים לעיונו של כל מרכז רפואי לצורך בקרת איכות.

שיטות סטטיסטיות:

העיבודים בוצעו בעזרת תוכנת SAS גרסה 8.2. נתונים רציפים מוצגים כממוצע ± סטיית תקן, או במקרה של התפלגות לא סימטרית כחציון ורבעונים. נבחנה מגמה ליניארית (p for trend) בשיעורים לא מתוקננים של מאפייני החולים לאורך השנים.

תוצאות

א. מאפיינים דמוגרפיים, אנמנטיים וקליניים (טבלה 1)

בשנים 2000-2010 בוצעו 6 סקרים שכללו 11,538 חולי אירוע כלילי חד. מספר חולי אירוע כלילי חד שאושפזו ביחידות לטיפול נמרץ לב/ ביניים בישראל במהלך שני חודשי הסקר, ירד לקראת סוף העשור בשיעור של 15%. בהתחשב בגידול האוכלוסין בארץ בשנים אלו, שיעור הירידה גדול יותר ועומד על 23%, בהשוואה לשנים 2000-2006. ירידה זו בלטה אצל חולים עם עליות במקטע ST (-38%) יותר מאשר אצל חולים ללא עליות ST (-14%).

עם השנים הגיל הממוצע של החולים לא השתנה, אך בהתפלגות

טבלה מס' 1. מאפיינים דמוגרפיים וקליניים

שנת הסקר	2010	2008	2006	2004	2002	2000	
מס' החולים	1,781	1,746	2,075	2,094	2,048	1,794	
הסתברות למגמה							
גברים	77%	79%	77%	74%	76%	75%	0.002
גיל (ממוצע שנים)	64	63	64	64	64	64	NS
גיל מעל 75	20%	19%	21%	23%	22%	23%	0.06
גורמי סיכון							
סוכרת	38%	37%	33%	32%	32%	32%	<0.0001
יתר לחץ דם	66%	59%	60%	57%	50%	48%	<0.0001
יתר שומנים	45%	50%	46%	32%	29%	24%	<0.0001
עישון	38%	39%	38%	34%	33%	35%	<0.0001
סיפור משפחתי	31%	27%	27%	10%	19%	21%	<0.0001
אנמנזה קרדיוסקולארית							
אוטם בעבר	32%	31%	30%	28%	27%	30%	0.004
הרחבת עורקים כליליים בעבר	34%	34%	28%	21%	19%	19%	<0.0001
ניתוח מעקפים בעבר	10%	10%	11%	11%	10%	9%	NS
אירוע מוחי בעבר	8%	7%	8%	8%	9%	7%	NS
מחלת כליות כרונית	12%	12%	13%	10%	8%	8%	<0.0001
ממצאים באשפוז							
אשפוז ישיר בקרדיולוגיה	89%	89%	80%	84%	81%	83%	<0.0001
דרגת קיליפ בקבלה <1	13%	12%	18%	22%	21%	18%	<0.0001
עליית מקטע ST באק"ג	44%	44%	43%	49%	49%	56%	<0.0001
שימוש בטרופונין בחולים ללא עליית מקטע ST	72%	70%	62%	62%	45%	21%	<0.0001
מקטע פליטה >40%	25%	22%	26%	31%	35%	38%	<0.0001
רמת LDL (חציון, מ"ג/דצ"ל)	100	102	109	115	118	-	<0.0001
אבחנה בשחרור							
אחש"ל עם עלייה במקטע ST	44	44	43	43	44	50	0.016
אחש"ל ללא עלייה במקטע ST	38	36	36	31	29	21	
תעוקת חזה בלתי יציבה	20	20	21	27	27	28	
משך האשפוז (חציון, ימים)	4	5	5	5	6	7	<0.0001

אחש"ל – אוטם חד בשריר הלב; NS – Not significant

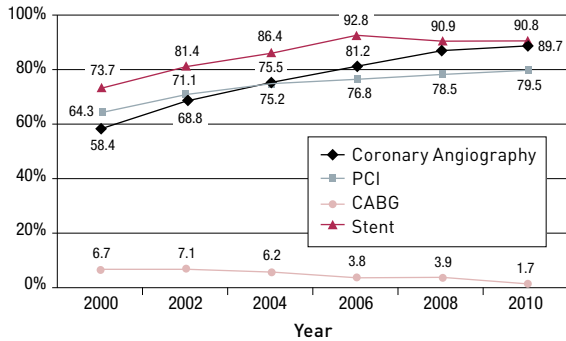
ב. טיפולים תרופתיים באשפוז ובשחרור (תרשים וא')

עם השנים חלה עלייה מתמדת ומשמעותית ($p < 0.0001$) בשימוש במהלך האשפוז בתרופות שיעילותן הוכחה במחקרים רפואיים בחולי אירוע כלילי חד והמומלצות בהנחיות המקצועיות: אספירין, קלופידוגרל, סטטינים, חוסמי-בטא, ו-ACEI/ARB. שימוש בשילוב של לפחות 4 מהתרופות האלו עלה מ-20% בשנת 2000 ל-92% בשנת 2010. השימוש בקלופידוגרל עלה משמעותית הן לטיפול בחולים עם עליות במקטע ST (מ-18% בשנת 2000 ל-97% בשנת 2010) והן לטיפול בחולים ללא עליות ST (מ-33% בשנת 2000 ל-86% בשנת 2010). כמו-כן, נצפתה עלייה משמעותית בשיעור החולים שקיבלו מנת העמסה של 600 מ"ג לפני התערבות כללית. בין השנים 2000 ל-2010 נצפתה עלייה משמעותית בשימוש בתרופות חוסמות קולטני IIb/IIIa (מ-19%

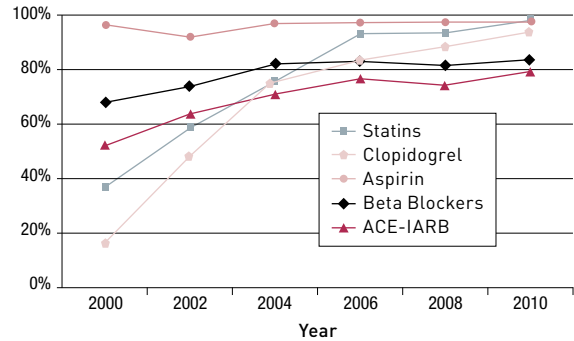
לתת-קבוצות חלה ירידה בשיעור הקשישים החולים ועלייה בגיל הביניים. חלה עלייה מתונה ביחס גברים: נשים ובשיעור החולים הסובלים גם מגורמי סיכון למחלת לב או כאלה שיש להם אנמנזה קרדיוסקולארית. חלה עלייה משמעותית בשיעור החולים שטופלו טרם אשפוזם באספירין, קלופידוגרל, חוסמי-בטא, סטטינים, או ACEI / Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) / Angiotensin Receptor Blocker (ARB). פרופיל השומנים של החולים השתפר. לאורך השנים, שיעור האשפוז הישיר בקרדיולוגיה עלה. החולים התקבלו במצב המודינמי טוב יותר. השימוש בטרופונין הוכנס עם השנים כבדיקת שגרה, ובמקביל חלה עלייה בשיעור החולים שאובחנו כסובלים מאוטם-חד בשריר הלב ללא עלייה במקטע ST בשחרור וירידה באבחנה של תעוקת-חזה בלתי יציבה.

תרשים 1: מגמות בטיפולים ACSIS 2000-2010

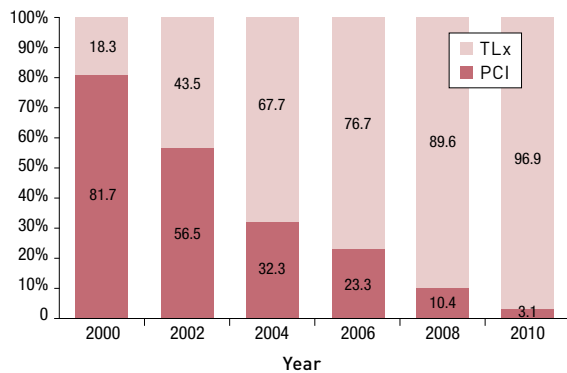
ב' - התערבויות טיפוליות



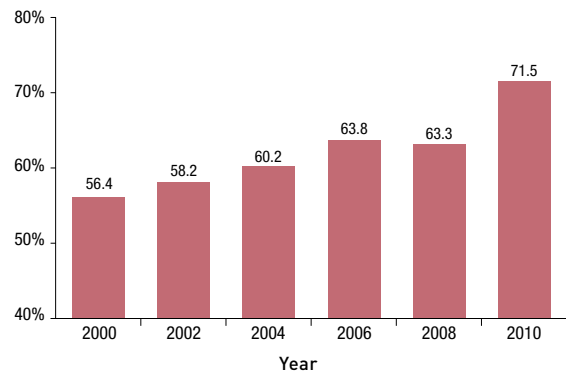
א' - טיפולים בתרופות באשפוז



ד' - טיפולי זילוח: ממש קריש והרחבה מלעורית ראשונית



ג' - שיעורי זילוח מחדש



עליות במקטע ST, ובשני המינים. שיעור הצנתורים שבוצעו תוך פחות מ-24 שעות מההגעה לבית החולים בקרב חולים ללא עליות במקטע ST עלה בהדרגה מ-16% בשנת 2000 ל-39% בשנת 2010.

ד. טיפול בזילוח מחדש (רפרפוזיה) בחולים הסובלים מאוטם-חד בשריר הלב ועליות מקטע ST

במהלך העשור האחרון נצפתה עלייה משמעותית בשיעור של 28% בזילוח ראשוני (עלידי תרופות ממיסות קרישים או הרחבה מלעורית ראשונית [Primary PCI]) וטיפול בחולי אוטם-חד בשריר הלב המלווה בעליות ST (תרשים 1ג'). בקרב חולים שלא עברו זילוח ראשוני, הסיבות העיקריות לכך היו זילוח עצמוני או הגעה מאוחרת. שיטת הזילוח הראשוני השתנתה לחלוטין במהלך העשור האחרון, מתרופות ממסות קריש להרחבה מלעורית ראשונית ב-97% מהמקרים ב-2010 (תרשים 1ד').

בשנת 2010, ב-37% מהמקרים נשאב הקריש בעורק האוטם. ב-25% מהמקרים טופלו גם לקויות שאינן בעורק האוטם, ורק ב-7% מהמקרים נעשתה הפעולה בזמן הצנתור הראשוני הדחוף. 27% מהתומכנים היו מצופים בתרופה. ב-27% מהחולים הצנתור הראשוני בוצע בגישה רדיאלית.

ל-25% (LMWH - נמוך-מולקולתי - מ-25% ל-48%). לעומת זאת, השימוש בהפרין רגיל - Unfractionated heparin ירד (מ-75% ל-55%), וכך גם השימוש בניטרטים (מ-77% ל-24%).

כמוכך, חלה עלייה מתמדת ומשמעותית ($p < 0.0001$) בשנים אלו בשימוש בתרופות המומלצות בהנחיות הטיפול לחולי אירוע כלילי חד בעת השחרור מבית החולים: אספירין (מ-94% ל-97%), קלופידוגרל (מ-33% ל-86%), סטטינים (מ-54% ל-96%), חוסמי-בטא (מ-75% ל-82%), ו-ACEI/ARB (מ-59% ל-81%). שימוש בשילוב של לפחות 4 מהתרופות האלו עלה מ-37% בשנת 2000 ל-86% בשנת 2010. בסקרים האחרונים החולים שוחררו וקיבלו מינון גבוה של סטטינים.

ג. התערבויות כליליות (תרשים 1ב')

נצפתה עלייה משמעותית בשיעור החולים שעברו במהלך האשפוז צנתור כלילי, התערבות כלילית מלעורית (percutaneous coronary intervention - PCI) והשתלת תומכן (stent). לעומת זאת, שיעור הפנייה לניתוח מעקפים במהלך האשפוז ירד משמעותית. השימוש בתומכן מצופה תרופה עלה מ-15% בשנת 2004 ל-34% בשנת 2010. בממוצע השתמשו ב- 1.4 ± 0.7 תומכנים לחולה. מגמות אלו נצפו הן בקרב חולים עם עליות במקטע ST והן בקרב חולים ללא

טבלה מס' 2. תחלואה

שנת הסקר	2010	2008	2006	2004	2002	2000	מס' החולים
הסתברות למגמה	1,781	1,746	2,075	2,094	2,048	1,794	
תחלואה ב-%							
אי־ספיקת לב	13%	14%	22%	14%	19%	29%	0.0001 >
הלם לב	3.1%	2.7%	4.2%	3.2%	3.8%	5.3%	< 0.001
איסכמיה	2.0%	3.6%	6.2%	5.5%	6.7%	13.8%	< 0.0001
אוטם חוזר	1.1%	1.5%	1.8%	1.0%	1.9%	2.5%	0.003
פקקת תתי־חריפה בתומכן	0.8%	1.0%	0.7%	-	-	-	NS
פרפור פרזודורים	5.1%	5.4%	6.4%	5.8%	6.5%	7.5%	0.02
פרפור חדרים/ מהירות חדרית	4.6%	4.4%	6.0%	3.8%	4.7%	7.3%	0.002
חסם הולכה דרגה 2 ^o -3 ^o	2.1%	2.2%	2.5%	2.1%	3.0%	4.2%	< 0.001
אי־ספיקה מיטרלית בינונית־קשה	1.7%	1.6%	3.2%	0.7%	2.3%	3.8%	0.001
אירוע מוחי	0.6%	0.8%	1.0%	0.7%	0.9%	1.1%	NS
דמם משמעותי*	2.4%	1.5%	1.1%	0.5%	1.0%	1.2%	< 0.0001

NS – Not significant

(כפי שממומלץ בהנחיות) הושג בשנת 2010 ב־66% מהחולים לעומת 62% בשנת 2000, $p=0.08$. הזמן הכולל מתחילת הסימפטומים ועד לרפרופזיה לא התקצר עם השנים, ובשנת 2010 עמד על 195 דקות (טווח 128–329). רק ב־43% מהמקרים, מרווח זמן זה היה קצר מ־3 שעות (כפי שמומלץ בהנחיות).

אופן הפינוי לבית־החולים לא השתנה בשנים האחרונות. כ־40% מהחולים עם עליות ST עדיין מתפנים באופן עצמוני לבית החולים, ורק 56% מהחולים פונו על־ידי ניידת טיפול נמרץ. בשנת 2010, פינוי לבית־החולים באמצעות ניידת טיפול־נמרץ קיצר את הזמן לפתיחת העורק (D2B) ב־25 דקות בהשוואה לחולים שפונו בדרך אחרת (85 לעומת 60 דקות). גם עקיפת חדר המיון והגעה ישירה לחדר הצנתורים או ליחידה לטיפול נמרץ קיצרה משמעותית זמן זה בהשוואה לחולים שעברו דרך חדר המיון (29, 48, ו־85 דקות, בהתאמה). גורמים נוספים שהשפיעו על הארכת זמן D2B היו הגעה לבית־החולים שלא בשעות העבודה, הגעה בסופי שבוע, גיל מבוגר מ־65, נשים וסיפור של תעוקת־חזה בעבר.

1. תחלואה ותמותה (טבלה 2, תרשים 2)

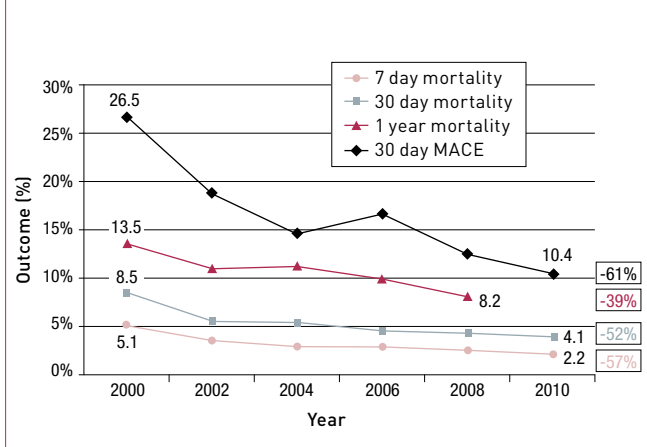
במהלך העשור האחרון חלה ירידה מתמשכת בשיעור הסיבוכים בלב במהלך אשפוז: איסכמיה נשנית או אוטם נשנה, אי־ספיקת לב, הפרעות קצב או הפרעות הולכה. לעומת זאת, חלה עלייה משמעותית בשיעורי הדמם המשמעותי, כתוצאה מעלייה מתמדת בשימוש בתרופות המשפיעות על מנגנון הקרישה.

חלה ירידה מתמשכת ומרשימה בשיעורי התמותה בטווח הקצר והארוך. חלה ירידה בתמותה בשיעור של 57% תוך 7 ימים, של 52% תוך 30 יום ושל 39% תוך שנה. כמו־כן חלה ירידה בשיעור של 61% בשילוב של תמותה ואירועי לב קשים (Major Adverse – MACE Cardiac Events). הירידה בתחלואה ובתמותה נצפתה הן בקרב חולים עם עליות ST והן בקרב חולים ללא עליית ST, הן בגברים והן בנשים,

ה. מרווחי זמן לטיפול ואופן פינוי חולים הסובלים מאש"ל ועליות מקטע ST

בשנת 2010, בקרב חולים שעברו זילוח ראשוני, חציון מרווח הזמן מתחילת הסימפטומים ועד קריאה לעזרה היה 60 דקות (טווח 26–152), ומקריאה לעזרה ועד הגעה לבית־החולים 42 דקות (טווח 15–65), עם שונות ניכרת בין המרכזים. חציון מרווח הזמן הכולל מתחילת הסימפטומים ועד הגעה לבית־החולים היה 111 דקות (טווח 70–197) בשנת 2010, והיה ממושך יותר מאשר בשנת 2000 – 103 דקות (טווח 60–173), $p<0.001$. חציון מרווח הזמן מרגע ההגעה לבית־החולים ועד לפתיחת העורק (door to balloon – D2B) התקצר מעט במהלך העשור האחרון מ־75 דקות (טווח 37–120) בשנת 2000, ל־68 דקות (טווח 40–110) בשנת 2010, $p=0.06$. מרווח הזמן D2B קצר מ־90 דקות

תרשים 2: תמותה וסיבוכים קשים: ACSIS 2010–2000



מרווח זמן D2B קצר מ־90 דקות (כפי שממומלץ בהנחיות) השתפר במקצת במהלך העשור האחרון, אך הושג רק ב־66% מהחולים (על פי ההנחיות, זמן D2B קצר מ־90 דקות צריך להיות מושג ב־75% מהמקרים [1]). אחוז זה נמוך מהמדוח באירופה (80%) [13] ובארה"ב (90%) [21,12]. הזמן הכולל מתחילת הסימפטומים ועד לזילוח לא התקצר עם השנים ובסקר האחרון עמד על 195 דקות. רק ב־43% מהמקרים מרווח זמן זה היה קצר מ־3 שעות (כפי שמומלץ בהנחיות), וכך עולה גם מעבודות אחרות [19]. יש להגביר את מודעות הציבור לחשיבותם של הגעה מוקדמת ושל טיפול מוקדם בבית החולים במקרה של חשד לאירוע כלילי חד, וזאת במטרה למזער את הנזק לשריר הלב ולהקטין תחלואה ותמותה.

אופן פינוי החולים לבית החולים לא השתנה בשנים האחרונות. כ־40% מהחולים עם STE עדיין מתפנים באופן עצמוני לבית החולים. חולים אלו מגיעים לחדר המיון ומתעכבים שם, וכתוצאה מכך הזמן מהגעה לזילוח (D2B) מתארך. רק 56% מחולי STE מפונים לבית החולים על־ידי נידת טיפול נמרץ. חולים אלו עוקפים את חדר המיון ומגיעים ישירות ליחידת הלב או לחדר הצנתורים, ולכן הזמן D2B מתקצר. גורמים נוספים שהשפיעו על הארכת זמן D2B היו הגעה לבית־החולים שלא בשעות העבודה, הגעה בסופי שבוע, גיל מעל 65, נשים וסיפור של תעוקת־חזה בעבר.

תחלואה ותמותה:

במהלך העשור האחרון נצפתה ירידה מתמשכת ומרשימה בשיעורי התחלואה והתמותה המיידית והמאוחרת של חולי אירוע כלילי חד בישראל – שיעורי התמותה תוך 7 ימים (2.2%) ותוך 30 יום (4.1%) נמוכים מאלו שהתקבלו מסקרים במדינות מתועשות [22,13,10,4]. מגמה זו של ירידה בתחלואה ובתמותה נצפתה הן בקרב חולים עם עליית מקטע ST והן בקרב חולים ללא עליית מקטע ST. השינוי בטיפול גם קיצר את משך האשפוז ל־4 ימים ב־2010, והחולים השתחררו כשהתפקוד השיורי של חדר שמאל שלהם טוב יותר.

לסיכום

עבודה זו מבוססת על שישה סקרים שבוצעו בעשור האחרון בישראל (סקרי ACSIS). מתואר השינוי שחל במאפיינים הקליניים, בגישה הטיפולית, בתחלואה ובתמותה של חולי אירוע כלילי חד בישראל. הממצאים משקפים דבקות בגישה הטיפולית המבוססת על היצמדות לטיפולים שיעילותם הוכחה ואשר מומלצים בהנחיות, דבר שהביא לירידה בתחלואה ובתמותה המוקדמת והמאוחרת של חולים אלו, המאושפזים בכל המחלקות הקרדיולוגיות בישראל. למרות שיעורי תמותה נמוכים, יש עדיין צורך להגביר את מודעות הציבור לחשיבותה של הגעה מוקדמת לבית החולים, הממזערת את הנזק בעקבות אירוע כלילי חריף.

ביבליוגרפיה

1. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J

אך בלטה במיוחד בחולים עם עליות ST. כמו־כן התקצר משך האשפוז מ־7 ימים ב־2000 ל־4 ימים ב־2010, והחולים השתחררו כשהתפקוד השיורי של חדר שמאל שלהם טוב יותר.

דיון

סקר ACSIS על תסמונת כלילית חדה בישראל, הוא ייחודי בכך שהוא מתבצע משנת 1992 בכל המחלקות הקרדיולוגיות בישראל. סקרי ACSIS שבוצעו בעשור האחרון בכל 26 המחלקות הקרדיולוגיות בארץ מעידים על עלייה מתמדת בשימוש בתרופות ובפעולות התערבותיות ועל היצמדות להנחיות הטיפול, ובמקביל על ירידה מרשימה ומתמשכת בתחלואה ובתמותה הן בטווח הקצר והן בטווח הארוך.

מספר החולים:

במחצית השנייה של העשור האחרון חלה ירידה במספר חולי אירוע כלילי חד שאושפזו ביחידות לטיפול נמרץ לב/ביניים בישראל. ירידה זו בלטה בקרב חולים עם עליות במקטע ST יותר מאשר בקרב חולים ללא עליות ST. גם היחס בין חולים עם עליות במקטע ST לחולים בלי עליות במקטע ST השתנה במהלך העשור, ובשנים האחרונות יותר חולים מתאשפזים בשל אירוע כלילי חד ללא עליות ST. ממצא זה עולה גם בעבודות אחרות [3,4,9–11]. קרוב לוודאי שירידה זו קשורה להקפדה רבה יותר על הנחיות הטיפול למניעה ראשונית ושינונית.

תרופות:

עם השנים חלה עלייה מתמדת בשימוש בתרופות שיעילותן הוכחה במחקרים רפואיים והמומלצות בהנחיות הטיפול: אספירין, קלופידוגרל, סטטינים, חוסמי־בטא, ו־ACEI/ARB. גם השימוש בשילוב של תרופות אלו עלה.

התערבויות כליליות:

במהלך העשור האחרון חלה עלייה משמעותית בשיעור החולים שעברו במהלך האשפוז צנתור כלילי והתערבות כלילית מלעורית. כמו־כן חלה עלייה בשימוש בגישה רדיאלית בצנתור ובטכנולוגיות חדישות.

זילוח ראשוני:

השימוש בטיפול בזילוח הראשוני שהחל לפני כשני עשורים, גדל בשנים האחרונות. ב־2010, 72% מחולי אוטם עם עליות מקטע ST בארץ טופלו בזילוח ראשוני, עלייה בשיעור של 28% בהשוואה לתחילת העשור. שיעורי הזילוח בישראל נמוכים מעט מהמדוח באירופה (בסביבות 80%) [4,13]. בהתאם למסקנות ממחקרים מבוקרים [16], וכפי שנצפה במקומות אחרים בעולם [13,17,18,19], גם שיטת הזילוח הראשוני בארץ השתנתה וחל מעבר משימוש בתרופות ממסות קריש להרחבה ראשונית מלעורית כמעט בכל החולים.

זמני הגעה לבית החולים, אופן ההגעה:

קיים קשר בין הזמן עד הזילוח לבין תחלואה ותמותה [20]. בקרב חולים עם עליות ST שעברו זילוח מחדש, מרווח הזמן מתחילת הסימפטומים ועד הגעה לבית־החולים לא התקצר בעשור האחרון, ואף התארך, ומשכו כשעתיים. גם מרווח הזמן מרגע ההגעה לבית החולים ועד לפתיחת העורק (D2B) התקצר רק מעט בשנים אלו ל־68 דקות בשנת 2010, והשונות בין המרכזים השונים עדיין גדולה.

- and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:254-63.
13. Schiele F, Hochadel M, Tubaro M, et al. Reperfusion strategy in Europe: temporal trends in performance measures for reperfusion therapy in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2010;31:2614-24.
 14. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:438-45.
 15. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, et al. ALBION Trial Investigators A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:931-8.
 16. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet.* 2006;367:579-88.
 17. Eagle KA, Nallamothu BK, Mehta RH, et al. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Investigators. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go. *Eur Heart J.* 2008;29:609-17.
 18. Gibson CM, Pride YB, Frederick PD, et al. Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J.* 2008;156:1035-44.
 19. West RM, Cattle BA, Bouyssie M, et al. Impact of hospital proportion and volume on primary percutaneous coronary intervention performance in England and Wales. *Eur Heart J.* 2011;32:706-11.
 20. Lambert L, Brown K, Segal E, Brophy J, Rodes-Caban J, Bogaty P. Association between timelines of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2010;303:2148-55.
 21. Krumholz HM, Herrin J, Miller LE, et al. Improvements in Door-to-Balloon Time in the United States, 2005 to 2010. *Circulation.* 2011;124:1038-45.
 22. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, et al. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J.* 2010;31:943-57.
 23. Arzamendi D, Ly HQ, Tanguay JF, et al. Effect on bleeding, time to revascularization, and one-year clinical outcomes of the radial approach during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010;106:148-54.
 - Am Coll Cardiol. 2009;54:2205-41.
 2. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons.. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1920-59.
 3. Peterson ED, Shah BR, Parsons L, et al. Trends in quality of care for patients with acute myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J.* 2008;156:1045-55.
 4. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindbäck J, Wallentin L. SWEDHEART/RIKS-HIA. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2011;305:1677-84.
 5. Behar S, Battler A, Porath A, et al. Israel Heart and Internal Medicine Societies. A prospective national survey of management and clinical outcome of acute myocardial infarction in Israel. *IMAJ.* 2003;5:249-54.
 6. Fox KA, Clayton TC, Damman P, et al. FIR Collaboration. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2435-45.
 7. Hod H, Gottlieb S, Green MS, et al. On behalf of the Working Group on Intensive Cardiac Care and the Israel Heart Society (2006). Trends in management, morbidity and mortality of patients with acute myocardial infarction hospitalized in the last decade. *Harefuah.* 2006;145:326-31.
 8. Gottlieb S, Behar S, Hod H, et al. on behalf of the Intensive Cardiac Care Working Group of the Israel Heart Society (2007). Trends in the management, hospital, and long-term outcomes of elderly patients with acute myocardial infarction. *Am J Med.* 2007;120:90-7.
 9. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby J, Go AS. Population trends in the incidence and outcome of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;362:2155-65.
 10. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J.* 2008;156:1026-34.
 11. Kostis WJ, Demissie K, Marcella SW, Shao YH, Wilson AC, Moreyra AE. Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS 10) Study Group. Weekend versus weekday admission and mortality from myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007;356:1099-109.
 12. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, et al. Treatments, trends,

אבחנה של אוטם שריר הלב בעידן בדיקת הטרופונין הרגישה

ד"ר זאזא יעקבשוילי¹, פרופ' דורון זגר²

¹מנהל השירות לטיפול דחוף בחולי לב, יחידת טיפול נמרץ לב, המערך הקרדיולוגי, בי"ח בילינסון, מרכז רפואי רבין, אוניברסיטת תל-אביב
²מנהל יחידת טיפול נמרץ/ביניים לב, מרכז רפואי סורוקה, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב

המתאים, לגביהם נקבעת אבחנה של אוטם שריר הלב; וקבוצה שלישית של חולים שערכי הטרופונין אצלם גבוהים אך מעט מהאחוזון ה-99. בקרב חולים אלה, שרבים מהם סובלים מתעוקת חזה כרונית, איספיקת הלב ומצבים רבים נוספים, ישנה חשיבות מכרעת לבדיקות חוזרות, שעשויות להדגים עלייה של ממש ברמת הטרופונין עם הזמן, עלייה שרק היא תוכיח שלפנינו אוטם שריר הלב. הערך אשר מעליו הבדיקה החוזרת הופכת למיותרת וכן שיעור העלייה בבדיקות עוקבות הנחשב משמעותי, משתנים על-פי התבחין שבו נעשה שימוש בכל מעבדה ומעבדה ועל-פי גיל החולה, ואין עדיין הסכמה בספרות באשר לערכים הנכונים ביותר לאבחנה של אוטם שריר הלב במצבים גבוליים אלה. עדיין לא ברור גם אם באבחנת אוטם שריר הלב יש להעדיף את השינוי המוחלט או את השינוי היחסי ברמת ה-cTn. בעבודות אשר השוו שינויים של 10%, 20%, ו-30% ברמת cTn לאחר הקבלה, נמצא שלעלייה של 30% נודעת רגישות גבוהה יותר [5].

בקרב 1,818 חולים שנבדקו בחדר המיון בחשד לאוטם שריר הלב, נמצא שלערך הראשון של hs-cTn שנמדד, הייתה רגישות של 90.7% וסגוליות של 90.2% לאבחון אוטם שריר הלב ודיוק הבדיקה לא היה תלוי בזמן שעבר מהופעת הכאב בחזה [6].

Reichlin ו'חב' [7] השוו לאחרונה בין השינויים המוחלטים והשינויים היחסיים ברמות hs-cTn שהתקבלו שעה ושעתיים לאחר הפניה לחדר מיון בקרב 1,197 חולים שפנו עקב כאב בחזה והיה חשד כי מדובר באוטם שריר הלב. החוקרים בדקו את רמת הטרופונין בעזרת 2 ערכות מסחריות שרגישותן גבוהה ונערכו גם בבדיקות סטנדרטיות לרמת הטרופונין בקבלה וכעבור 6-9 שעות. האבחנה של אוטם שריר הלב נקבעה על-ידי 2 קרדיולוגים שלא היו מודעים לערכים שהתקבלו בבדיקת הטרופונין שרגישותה גבוהה,

והתבססה על ההגדרה האוניברסלית הקיימת ועל בדיקת הטרופונין הסטנדרטית. אוטם שריר הלב אובחן ב-108 מהחולים (13%). החוקרים מצאו כי השינויים המוחלטים והיחסיים ברמת ה-cTn שעה ושעתיים לאחר הקבלה במיון היו גדולים יותר במידה מובהקת בקרב חולים שאובחנו כסובלים מאוטם שריר הלב לעומת שאר המטופלים. הממצא העיקרי של העבודה הוא שלשינוי המוחלט ברמת ה-cTn

בדיקת הטרופונין שרגישותה גבוהה (high sensitivity troponin)

טרופונין T ו-TnI (cTnI, cTnT) הם הסמנים הביוכימיים החשובים ביותר לאבחון נזק חד בשריר הלב והם משמשים בעיקר לאבחון אוטם חריף בשריר הלב, שהוא הסיבה העיקרית לנזק כזה. ההגדרה האוניברסלית של אוטם שריר הלב אומצה על-ידי כל האיגודים הקרדיולוגיים המובילים בעולם, וביניהם האיגוד הקרדיולוגי בישראל [1]. ההגדרה מתבססת על עלייה ו/או ירידה אופיינית של cTn בעת תרחיש קליני מתאים. עלייה משמעותית של טרופונין מוגדרת כערך הגבוה מהאחוזון ה-99 באוכלוסייה הבריאה, ובלבד שדיוק הבדיקה בנקודה זו יהיה מספק (ערך משתנה, $\text{Coefficient of variation} < 10\%$). מומלץ לבדוק רמת cTn בדם בעת קבלת המטופל, ואם הבדיקה שלילית יש לחזור עליה כעבור 6-9 שעות על מנת להשיג רגישות מיטבית. עד כה הגישה לאבחון אוטם שריר הלב הייתה בינארית – מוגדר ערך סף לכל סוג של בדיקת טרופונין באוכלוסייה הבריאה וכל תוצאה מעל ערך זה נחשבת בלתי תקינה.

לאחרונה נכנסו לשימוש בתחנין טרופונין שרגישותם גבוהה (high-sensitive hs-cTn) והם מאפשרים גילוי רמות נמוכות מאוד של cTn כמעט בכל נבדק בריא [2]. לפיכך, בניגוד לתבחין הטרופונין הקיימים שאין אפשרות לגלות בעזרתם טרופונין בדמם של נבדקים בריאים, הרי שבתבחנים החדשים, הרגישים יותר, ימצא ערך תקין באוכלוסייה הבריאה. יתרה מזו, בחולים הסובלים משורה ארוכה של מחלות חריפות שונות או מחלות לב כרוניות ניתן למצוא ערכים מוגברים מעט של טרופונין. כך למשל, באוכלוסיית החולים הסובלים מתעוקת חזה יציבה ותפקוד שמור של חדר שמאל נמצאו ערכי hs-cTn מעל סף הגילוי אצל 97.7% מהנבדקים וערכים מעל האחוזון ה-99 באוכלוסייה בריאה נמצאו אצל 11.1% מהנבדקים. ערכים נמוכים מהאחוזון ה-99 היו קשורים לתמותה קרדיווסקולארית ולאיספיקת לב, אך לא לארועים של אוטם שריר הלב בעתיד [3]. מכאן שהרגישות המוגברת של התבחנים החדשים לגילוי אוטם שריר הלב מלווה בירידה של ממש בסגוליותם. הרגישות הגבוהה של התבחנים החדשים מאפשרת אבחנה של אוטמים קטנים יותר ואף אבחנה מוקדמת יותר שימוש בתבחנין הטרופונין שרגישותם גבוהה מאפשר לשלול אוטם שריר הלב בתוך 2-3 שעות בלבד מעת פנייתו של המטופל לחדר מיון, לעומת 6-9 שעות בתבחנים הקיימים [4]. בעת השימוש בתבחנין הטרופונין החדשים ניתן להבחין בין שלוש קבוצות עיקריות: חולים שהבדיקה שלהם נותרת תקינה (מתחת לאחוזון ה-99) 2-3 שעות לאחר קבלת החולה ואצלם הסבירות לאוטם שריר הלב נמוכה ביותר; חולים שנמצאו אצלם ערכים גבוהים בבירור, בהקשר הקליני

"בדיקות טרופונין בעלות רגישות גבוהה מזהות מקרים רבים יותר של אוטם שריר הלב ומאפשרות אבחנה מוקדמת יותר מבדיקות הטרופונין הסטנדרטיות. סגוליותן של בדיקות אלה לאוטם שריר הלב נמוכה יותר, אך יש להן משמעות פרוגנוסטית רבה"

מהם אובחנו כסובלים מאוטם שריר הלב. hs-cTnT חיובי בקבלה נמצא אצל 795 מהם (96%) בהשוואה ל-674 (82%) בלבד שנמצאו אצלם תוצאות חיוביות ל-cTnT באותה עת ($P < 0.001$). כושר הדיוק של hs-cTnT היה גבוה יותר מזה של cTnT ($AUC 0.949$) ($P < 0.016$). היתרון של hs-cTnT על פני בדיקת הטרופונין הסטנדרטית היה בולט במיוחד בקרב חולים אשר נבדקו מוקדם (עד 4 שעות לאחר הופעת התסמינים). במודל רב משתני לחיזוי תמותה כעבור 6 חודשים נמצא כי בדיקת הטרופונין שרגישותה גבוהה היא מנבא בלתי תלוי לתמותה, בעוד שהבדיקה הסטנדרטית, cTnT, איבדה ממשמעותה הפרוגנוסטית.

אבחון אוטם שריר הלב בקשישים בעזרת בדיקות hs-cTnT

הדיוק האבחנתי של בדיקות הטרופונין הרגישות בקרב קשישים טרם הובהר די צרכו. עלייה ברמת הטרופונין בגיל מתקדם נמצאה בקרב כ-22% מהקשישים האסימפטומטיים [9]. אבחון מוקדם ומדויק של אוטם שריר הלב בקרב קשישים הוא אתגר מיוחד, לאור ההופעה הקלינית הפחות טיפוסית בקבוצת חולים זו, השכיחות הגבוהה יחסית של תרשימי א.ק.ג. פתולוגיים והשכיחות הגבוהה של מצבים אחרים הגורמים לעלייה ברמות הטרופונין (איספיקת כליות ואיספיקת לב). יחד עם זאת, אבחון מדויק של קבוצת חולים זו הוא חשוב במיוחד לאור הסיכון הגבוה של הקשישים לסבול מסיבוכים איסכמיים ומסיבוכים הקשורים לטיפול התרופתי והפולשני.

Reiter וחב' [10] בחנו את היכולת של בדיקות הטרופונין שרגישותן גבוהה לאבחן מוקדם חולים מעל או מתחת לגיל 70 שפנו לחדר המיון עקב כאב חד בחזה. אבחנת האוטם בוצעה ללא תלות בבדיקות הטרופונין החדשות. בעבודה נבדקו 4 ערכות לבדיקת טרופונין (3 עם רגישות גבוהה – Roche hs-cTn, Siemens cTnI – ultra והבדיקה הסטנדרטית Roche cTnT Architect). מתוך 1,098 חולים (37%) היו בני יותר מ-70. אוטם שריר הלב אובחן אצל 24% מהחולים מעל גיל 70 ורק אצל 9% מאלו שגילם היה נמוך מ-70 ($P < 0.001$). בחולים שאצלם נשללה בסופו של דבר אבחנת האוטם, הערך הראשון של cTnT בכל הבדיקות החדשות היה גבוה לעתים קרובות הרבה יותר בבדיקות מעל גיל 70 בהשוואה לצעירים יותר. עם זאת, לפי עקומות ROC, הדיוק של שלושת בדיקות הטרופונין הרגישות באבחון אוטם שריר הלב היה דומה מעל ומתחת לגיל 70 ($AUC 0.94-0.95$) ועלה בכל מקרה על ערכה של הבדיקה הסטנדרטית cTnT – $AUC 0.90$ ($P < 0.001$). הדיוק של בדיקות הטרופונין החדשות היה גבוה גם בקרב חולים שהסתמנו מוקדם יחסית (עד 4 שעות מתחילת התסמינים). גם בעבודה זו חושבו ערכי cutoff מיטבי בדומה לאמור לעיל [7]. לבדיקת hs-cTnT הערך המיטבי של cutoff היה $0.054 \mu\text{g/L}$ – כמעט פי 4 יותר מהאחוזון ה-99. לעומת זאת, ב-2 ערכות שבדקו hs-cTnI הייתה נקודת ה-cutoff קרובה לאחוזון ה-99 – $0.032 \mu\text{g/L}$ (Roche cTnI Architect) ו- $0.045 \mu\text{g/L}$ – Siemens cTnI ultra. בקבוצת הצעירים ערך ה-cutoff היה קרוב לאחוזון ה-99 בכל הערכות שנבדקו. ממצאים אלה מדגישים את חשיבות ההיכרות עם הערכה הספציפית שבה נעשה שימוש בכל מרכז ואת חשיבות גיל הנבדק בפענוח ערכי טרופונין גבוליים. כל הבדיקות החדשות היו רגישות יותר לאבחון אוטם שריר הלב בקשישים לעומת צעירים יותר, אך בקרב מבוגרים, עלייה זו ברגישות לוותה בירידה משמעותית בסגוליות, שבלטה במיוחד בבדיקת



כעבור שעה יש ערך אבחנתי משמעותי מאוד באבחנה של אוטם שריר הלב בשני התבחינים שנבדקו – $AUC 0.93$; 95% CI 0.90–0.96 ו- $AUC 0.94$, 95% CI 0.91–0.97 ל-cTnI ultra. גם בדיקות שנערכו לאחר שעתיים העלו ממצאים דומים. שינויים מוחלטים אלה היו בעלי יכולת טובה יותר לאבחן אוטם שריר הלב מאשר השינוי היחסי, וזאת בשני התבחינים ובשתי נקודות הזמן שנבדקו. לפי עקומת ROC (receiver-operated curve) נקודת ה-cutoff המיטבית לשינוי מוחלט ברמת הטרופונין כעבור שעתיים הייתה $0.007 \mu\text{g/L}$ עבור hs-cTnT ו- $0.020 \mu\text{g/L}$ עבור cTnI ultra. שימוש בערכי cutoff אלו הוביל לערכים הבאים עבור hs-cTnT: רגישות 89%, סגוליות 93, ניבוי חיובי 64% וניבוי שלילי 98% ועבור cTnI ultra: רגישות 93%, סגוליות 91%, ניבוי חיובי 58% וניבוי שלילי 99%. היתרון של השינוי המוחלט ברמת ה-cTnT נשמר ללא קשר למין החולים, לגילם או לקיום איספיקת כליות או איספיקת לב.

החוקרים סבורים כי ערך ה-cutoff המיטבי לשינוי המוחלט ברמת הטרופונין בבדיקה שרגישותה גבוהה, שעתיים לאחר קבלת החולה, הוא כמחצית מהערך של האחוזון ה-99 של אותה בדיקה. כך למשל עלייה של $0.007 \mu\text{g/L}$ ברמת ה-cTnT, שערך האחוזון ה-99 שלו הוא $0.014 \mu\text{g/L}$, מעידה על אוטם שריר הלב.

לבדיקת הטרופונין נודע ערך פרוגנוסטי נוסף, מעבר לערכה באבחנה של אוטם שריר הלב. Weber וחב' [8] השוו את הערך האבחנתי והפרוגנוסטי של תבחין טרופונין T סטנדרטי לתבחין hs-cTnT בקרב קבוצה של חולים בארועים כליליים חדים ובקרב קבוצה אחרת של חולים הסובלים מכאב בחזה. כל החולים עברו בדיקות עוקבות בשתי השיטות ונתרו במעקב קליני במשך 6 חודשים. בקבוצת החולים הסובלים מאירוע כלילי חד נכללו 1,023 חולים, 826 (81%)

שבדיקות הטרופונין הסטנדרטיות שלהם היו חיוביות, טיפול תרופתי אגרסיבי ורהיזוסקולאריזציה מוקדמת הם בעלי ערך רב. ישנם מסקנות אלה בקרב חולים הסובלים מאוטמים קטנים עוד יותר אינו מובן מאליו.

סיכום

בדיקות הטרופונין שרגישותן גבוהה נכנסות במהירות לשגר הקלינית. בדיקות אלה מזהות מקרים רבים יותר של אוטם שריר הלב ומאפשרות אבחנה מוקדמת יותר מבדיקות הטרופונין הסטנדרטיות. סגוליותן של בדיקות אלה לאוטם שריר הלב נמוכה יותר, בעיקר בקשישים, אך יש להן משמעות פרוגנוסטית רבה. אחד היתרונות הגדולים של התבחינים החדשים הוא הערך המנבא השלילי הגבוה מאוד שלהם, המאפשר שלילה של אוטם שריר הלב בסבירות גבוהה ביותר כבר 2-3 שעות לאחר קבלת החולה. שימוש מושכל ב-hs-cTn מחייב היכרות עם הערכה שבה נעשה שימוש וכן שילוב נכון של כלל הממצאים הקליניים, האלקטרוקרדיוגרפיים והמעבדתיים של החולה. השימוש בבדיקות אלה ישפיע ככל הנראה באופן מהותי על ההגדרה המעודכנת של אוטם שריר הלב.

ביבליוגרפיה

- Hod H, Halon D, Hammerman H, et al. The new universal definition of myocardial infarction. Harefuah. 2009;148: 60-64
- Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, Swaanenburg J, Wodzig W, van Dieijen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. Clin Chem. 2009;55:101-108.
- Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. N Engl J Med. 2009;361:2538-47.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. N Engl J Med. 2009;161:858-67
- Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MM. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. Clin Chem. 2009;55: 930 - 937.
- Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2009;363:868-77.
- Reichlin T, Irfan A, Twerenbold Ret al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. Circulation. 2011;124:136 -145.
- Weber M, Bazzino O, Estrada J, Net al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. Am Heart J. 2011;162:81-8.
- Apple FS. Edging closer to early optimal patient management with high sensitivity cardiac troponin assay. Circulation. 2011;124:127-129.
- Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. Eur Heart J. 2011;32:1379-1389.
- Mills NL, Churchhouse AMD, Lee KK, et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. JAMA. 2011;305:1210-16.

hs-cTnT – 49% במבוגרים לעומת 86% בחולים צעירים, $P < 0.001$. דיוק הבדיקה (ערך AUC) של כל התבחינים החדשים השתפר בעזרת בדיקות עוקבות אחרי שעה ושעתיים.

מבחינת פרוגנוסטית, רמת טרופונין בבדיקות hs-cTnT Ultra¹ מעל האחזון ה-99, אצל חולים שנשללה לגביהם האבחנה של אוטם שריר הלב, ניבאה תמותה מוגברת, אך לא אוטם שריר הלב, במהלך המעקב. מתברר אם כך, שבקרב חולים הפונים לחדר המיון בשל כאב בחזה, ובעיקר בקרב קשישים, שכיח למצוא ערכים מוגברים של טרופונין בבדיקות שרגישותן גבוהה גם בקרב חולים שנשללת לבסוף האבחנה של אוטם שריר הלב לגביהם, ושיעור המקרים הללו נע בין 13% ל-51%. המשמעות העיקרית של תצפית זו היא שבקרב נבדקים שנמצאים אצלם ערכי טרופונין מוגברים במידה קלה יש חשיבות רבה הן לבדיקות חוזרות והן לתשומת לב רבה לתמונה הקלינית ולא.ק.ג. על מנת לבסס את האבחנה של אוטם שריר הלב. עם זאת, חשוב לחזור ולהדגיש כי השימוש בבדיקות טרופונין שרגישותן גבוהה מעלה את הדיוק באבחנה של אוטם שריר הלב ומאפשר אבחנה מוקדמת יותר ברוב המכריע של המקרים.

כיצד משפיעה בדיקת הטרופונין שרגישותה גבוהה על התוצאה הקלינית?

Mills וחב' [11] בחנו כיצד השפיעה הכנסת בדיקה הטרופונין החדשה על התוצאות הקליניות של חולים שפנו לחדר המיון עקב כאב בחזה. החוקרים בדקו תחילה את הטרופונין באמצעות הבדיקה הרגילה מבלי לדווח על ממצאיהם לרופאים המטפלים. מאוחר יותר הוכנסה הבדיקה החדשה לשימוש קליני והחוקרים השוּוּ בין שתי התקופות. התברר כי השימוש בבדיקת הטרופונין הרגילה העלה את שיעור גילוי האוטם שריר הלב ב-29%.

החוקרים מצאו כי חולים שלקו באוטם שריר הלב בתקופת המחקר הראשונה, כפי שהתברר מבדיקת הטרופונין הרגילה, אך ערכי הטרופונין שלהם בבדיקה הסטנדרטית לא היו מוגברים ולכן הם לא אובחנו כחולי אוטם שריר הלב על-ידי הרופא המטפל, סבלו משיעורי תמותה גבוהים יותר ומשכיחות רבה יותר של אוטם שריר הלב חוזר בהשוואה לחולים שאובחנו אצלם אוטם שריר הלב על-ידי הרופאים המטפלים. זאת עקב שימוש מופחת בטיפולים אנטי-תרומבוטיים משולבים, באשפוז ביחידות לטיפול נמרץ, ביעוצים קרדיולוגיים ובריהיזוסקולאריזציה. תופעה זו נעלמה בחלקו השני של המחקר. מכאן שהשימוש בבדיקות הטרופונין החדשות עשוי לשפר את התחזית לגבי חולים שהאוטם שלהם ניתן לאבחון רק על פי הבדיקות החדשות.

שאלות שאינן פתורות

מחקר רב דרוש עדיין על מנת ללמוד על מקומן הנכון של בדיקות ערכי הטרופונין החדשות בתהליך האבחון של אוטם שריר הלב והטיפול בו. הערכים שבהם ניתן לאבחן אוטם שריר הלב, בין אם על סמך ערך בודד ובין אם על סמך שינוי עם הזמן, אינם מוסכמים עדיין ודורשים הגדרה שונה לכל ערכה שבה נעשה שימוש. האבחנה בין מצבים אחרים הכרוכים ברמות טרופונין מוגברות לבין אוטם שריר הלב, בעיקר בקשישים, מהווה אתגר אבחנתי. המשמעות הטיפולית של מציאת אוטמים קטנים מאוד בעזרת בדיקות הטרופונין החדשות דורשת אף היא מחקר נוסף. מחקרים קודמים הראו כי בקרב חולים

הטיפול בהפרעות קצב של חולים בטיפול נמרץ לב

ד"ר יובל קונסטנטינו, ד"ר גיא עמית

היחידה לטיפול בהפרעות קצב הלב (אלקטרופיזיולוגיה), המערך הקרדיולוגי, המרכז הרפואי האוניברסיטאי סורוקה והפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן-גוריון, באר שבע

פרוגנוזה רעה יותר תוך 30 יום גם אחרי תקנון לתחלואה נלווית. יש לקרוא את המסקנות הללו של המחקר בזהירות רבה לאור טבעו הרפטרוספקטיבי ונראה כי דרוש מחקר רנדומלי פרוספקטיבי בנושא.

2. פרפור עליות המוביל לסיכון במקרי אוטם חד. שכיחות הופעת

פרפור עליות (פ"ע) בשלבים הראשונים של אוטם חד נעה בין 5% ל-23% [6]. פ"ע מתרחש בקרב חולים קשים יותר ומעלה את שיעורי התמותה ארוכת הטווח וקצרת הטווח, באופן בלתי תלוי בחומרת האוטם [7]. בעוד שאת חלק ממקרי פ"ע ניתן לשייך לאי-ספיקת לב חדה, פריקדיטיס או הפרעות אחרות, הרי שייטכן שאי-סכמיה חדה של עליות הלב מהווה אף היא גורם משמעותי בהופעת פ"ע. במחקר מעניין שהשווה מקרי אוטם חד עם ובלי פ"ע, בקרב מטופלים שצונתרו במהלך האוטם, נמצא כי מחלה כלילית משמעותית בעורקים הכליליים המספקים דם לעליות הלב הייתה סמן בלתי תלוי להופעת פ"ע [8]. האם מהבחינה הטיפולית, יש להתייחס לאירוע ראשון של פ"ע בזמן אוטם חד כאירוע שיוני ובר חלוף (בדומה לפ"ע המופיע אחרי ניתוח לב פתוח) או שמא עלינו להתייחס אליו במלוא החומרה כאירוע העומד בפני עצמו? רוב המחקרים שעסקו בפ"ע בזמן אוטם חד לא הבחינו בין פ"ע ישן לזה המופיע לראשונה, ולפיכך גם הקווים המנחים דלים בהנחיות בהקשר זה. במחקר אשר פרסמנו לאחרונה בדקנו הן את המשמעות הפרוגנוסטית של פ"ע חדש המוביל לסיכון במקרי אוטם חד [9] והן את השלכות הטיפול. מתוך כ-2,000 חולים, פ"ע חדש התגלה ב-100 (4%). בכשליש מהחולים הפרפור חזר על עצמו יותר מפעם אחת במהלך האשפוז. בהשוואה לקבוצת ביקורת שהותאמה מבחינת גיל ומין, ובמשך מעקב ממוצע של יותר מ-3 שנים, בקבוצה שחוותה פ"ע לראשונה במהלך האוטם חזרת הפרפור הייתה שכיחה פי 5 ואירועי שבץ היו שכיחים פי 13. טיפול כרוני באנטיקוגולציה ניתן רק ברבע מהמקרים של פ"ע בזמן אוטם חד, אולם טיפול זה הגן באופן מובהק מפני שבץ מוחי במהלך המעקב. ממצאים אלו תומכים לדעתנו בהשערה שמופע ראשון של פ"ע בזמן אוטם חד טומן בחובו סכנה גבוהה למופעים חוזרים ולשבץ מוחי. לכן חשוב לתת טיפול אנטיקוגולנטי במקרים כאלו על פי הקווים המנחים לטיפול בפ"ע [10].

3. סערה חשמלית – ventricular tachycardia/fibrillation storm.

סערה חשמלית מופיעה לרוב אצל חולים שעברו השתלת IC (Implantable Cardioverter Defibrillator), אולם לעתים גם אחרי אוטם חד, ניתוח מעקפים או אם יש הפרעה חשמלית ראשונית בלב כגון תסמונת ברוגדה. סערה חשמלית מוגדרת כ-3 או יותר אירועים מתמשכים של VT או VF בתוך 24 שעות. שכיחות נעה בסדרות שונות בין 10% ל-28% מכלל מושטלי ה-IC כתלות

חולים רבים המאושפזים ביחידה לטיפול נמרץ לב, חווים הפרעות קצב מסוגים שונים, בין אם זו הסיבה הראשונית לאשפוזם ובין אם הפרעת הקצב משנית לאירוע כלילי חד. בסקירה זו נציג את הסיטואציות השכיחות של הפרעות קצב אלו ואת הגישה העכשווית לטיפול בהן.

1. הפרעות קצב חדריות המובילות לסיכון במצבי אוטם חד בשריר

הלב. הפרעות קצב חדריות מתמשכות (VT – ventricular tachycardia / VF – ventricular fibrillation) עלולות לגרום לסיבוכים בעד 20% ממקרי האוטם המגיעים לטיפול בבית החולים וקרוב לוודאי ששכיחותן גבוהה יותר בקרב חולים אשר אינם מספיקים להגיע לטיפול רפואי. אם בעבר נראה היה ש-VF בשלבי הראשונים של אוטם חד ללא אי-ספיקת לב משמעותית (primary VF) אינו טומן בתוכו משמעות פרוגנוסטית [1], הרי שבשנים האחרונות פרסמו כמה מחקרים המראים אחרת. מממצאי מחקר ה-GUSTO אשר כלל יותר מ-41,000 חולים, עולה כי הפרעות קצב חדריות מתמשכות היו סמן לתמותה גבוהה יותר בזמן האשפוז ולאחר שנה אחת [2]. במחקר עדכני שבו טופלו החולים באוטם

"חולים רבים המאושפזים ביחידה לטיפול נמרץ לב, חווים הפרעות קצב מסוגים שונים, בין אם זו הסיבה הראשונית לאשפוזם ובין אם הפרעת הקצב משנית לאירוע כלילי חד"

חד באמצעות PCI ראשוני, נמצא כי כ-6% מהחולים לקו ב-VT או ב-VF. רוב הפרעות הקצב הופיעו לקראת סוף הצנתור וכ-90% מההפרעות הופיעו בתוך 48 מהגעת החולה לטיפול. התמותה תוך 90 יום הייתה גדולה פי 2.3 בקרב חולים הסובלים מהפרעות קצב מוקדמות ופי 5.6 בקרב חולים הסובלים מהפרעות קצב מאוחרות לעומת אלו שלא חוו הפרעות קצב מתמשכות כלל [3]. הטיפול ב-VF/VT הגורם לסיכון במצבי אוטם חד הוא אמפירי, ומסתמך על דעות מומחים ועל השלכות הטיפול בהפרעות קצב אלו בקרב חולים שאינם חווים אוטם חד. מעבר למכת חשמל מיידית לסיום אריטמיה מתמשכת, הטיפול כולל חוסמי בטא, אמיודרון ולידוקאין [4], ובהיעדר מחקרים מבוקרים, המלצות הטיפול נתמכות במעט נתונים. באנליזה מעניינת אשר פרסמה השנה מתוך קוהורט של חולי אוטם חד בשני מחקרים גדולים, נמצא כי רוב החולים אשר סבלו אירוע של VT/VF טופלו בלידוקאין ומיעוטם באמיודרון [5]. בתוך 3 שעות החולים אשר טופלו באמצעות תרופות שרדו יותר. אולם מתוך החולים הנ"ל, לאלו אשר שרדו 3 שעות וטופלו באמיודרון הייתה

תרופתי [16] או עליידי אבלציה נבדקה לאחרונה בכמה מחקרים ונמצאה מבטיחה לטווח בינוני [17].

4. קיצוב דוחדרי מסנכרן (Cardiac Resynchronization Therapy)

בחולים המאושפזים בטיפול נמרץ לב. טיפול דוחדרי מסנכרן לחולים הסובלים מאי־ספיקת לב סיסטולית (אס"ל) וכן מדסינכרוניזציה חשמלית (חסם בצרור ההולכה השמאלי עם או בלי הפרעת הולכה עלייתית־חדרית), משפר את שיעורי התחלואה והתמותה של חולים אלה [18–21], אולם טיפול זה נבדק בקרב חולים הסובלים מאס"ל כרונית ויציבה, ולמעשה חולים הסובלים מאי־ספיקת לב אקוטית, המאפיינת את אוכלוסיית האשפוז במחלקות טיפול נמרץ לב, לא גוייסו למחקרים הפרוספקטיביים. לכן הם אינם נכללים בהתוויות של האיגודים הקרדיולוגיים לקיצוב דוחדרי [22]. אם כן, אילו חולים מקרב החולים המאושפזים ביחידות לטיפול נמרץ לב עשויים ליהנות מקיצוב דוחדרי? עבודות רבות הדגימו שיפור המודינמי המופיע תוך דקות ספורות מהתחלת קיצוב דוחדרי, הכולל בין היתר שיפור בתפקוד הסיסטולי של שריר הלב, שיפור באי־ספיקה מיטרלית, ירידה בתצרוכת החמצן של שריר הלב וירידה בנפח חדר שמאל [23]. ממצאים אלו מרמזים כי קיצוב דוחדרי עשוי להוביל לשיפור המודינמי מיידי בקרב חולים הסובלים מאס"ל קשה, שאינה מגיבה לטיפול תרופתי. ואכן, במשך השנים הצטברו כמה סדרות רטרוספקטיביות קטנות הכוללות כ־10 עד 38 חולי אי־ספיקת לב עמידה לטיפול שהיו תלויים בטיפול אינטרופי, ועברו השתלת קוצב דוחדרי כ"טיפול הצלה" [24]. התברר כי מרבית החולים

במאפייני קבוצת החולים ומשך המעקב [11]. הסיבות לסערה חשמלית שונות, וניתן לאבחן סיבה ברורה רק אצל שליש מהחולים. סיבות אפשריות לסערה חשמלית הן הפסקת טיפול תרופתי, החמרת אי־ספיקת הלב, היפוקלמיה, מחלת חום חמורה או סטרס נפשי. האריטמיה הדומיננטית, קרי VT או VF, תלויה במחלת הלב הראשונית (איסכמית או לאו) ובסיבה הראשונית להשתלה. לחולים אשר עברו השתלת ICD בשל VF יש סיכוי גבוה יותר לסערה חשמלית של אירועי VF מאשר לסערה של אירועי VT [12]. אם מצליחים לאפיין את הגורם הראשוני, אפשר כמובן להתאים את הטיפול, אולם, כאמור, במרבית המקרים קשה לאבחן גורם הפיך שכזה. האופציות לטיפול במקרים של סערה חשמלית כוללות אחד או יותר מבין הבאים: מתן חוסמי בטא, אמיודרון, ו/או סדציה. לעתים קיצוב מהיר יכול גם הוא להיות פתרון. במקרים של QT מוארך, אפשר להשתמש במגנזיום, כאשר יש חשד גבוה לאיסכמיה אפשר להיעזר ברה־יוסקולריזציה ואיזופרטנול (או קינידין) יכול לעזור לטיפול בחולי ברוגדה [13]. אפשרות נוספת לטיפול בסערה חשמלית היא אבלציה. במסגרת אבלציה אפשר לבצע מיפוי של VT מונומורפי, שהוא יציב מבחינה המודינמית, או לבצע מודיפיקציה לאזורים שיש חשד כי הם מעורבים במעגל ה־VT [14]. יתרה מכך, בחלק גדול מהאירועים של VT פולימורפי או של VF, אפשר לזהות פעימות מוקדמות (PVCs) אשר גורמות לאינדוקציה של הפרעות הקצב המתמשכות. אבלציה של פעימות מוקדמות אלו עשויה לסיים סערה חשמלית [15]. חשוב להזכיר כי מניעה של סערות חשמליות עליידי טיפול



על-ידי בדיקה אלקטרופיזיולוגית (EPS) של 156 חולים הסובלים מ- $LVEF \leq 40\%$, ימים ספורים לאחר אוטם חד שטופל באנגיופלסטיה ראשונית. הם מצאו כי התמותה בקבוצת החולים עם EPS חיובי (שבמהלכו הופק VT) שעברו השתלת ICD הייתה דומה לתמותה בקבוצת החולים עם EPS שלילי שלא עברו השתלת AICD.

בתקופת מעקב של כשנתיים, קרוב ל-20% מהחולים שעברו השתלת ICD טופלו בהצלחה על-ידי המכשיר. הממצאים עשויים לרמז כי ICD תרם לירידה בתמותה של חולים עם EPS חיובי, אך מאחר שכל החולים עם EPS חיובי עברו השתלת ICD ללא רנדומיזציה, היכולת להסיק מסקנות ממחקר זה מוגבלת.

לפיכך, בטרם ייערכו מחקרים פרוספקטיביים אקראיים, לא ניתן להמליץ על ביצוע EPS באופן שגרתי כהערכה לפני השתלת ICD לחולים הסובלים מתפוקת לב ירודה בסמוך לאוטם חד בשריר הלב, ויש להיצמד להתוויות העיקריות המקובלות לגבי חולים במחלה כללית:

- $LVEF \leq 35\%$ כתוצאה מאוטם קודם, אס"ל (NYHA II-III), יותר מ-40 ימים אחרי האוטם החד.
- $LVEF \leq 30\%$ כתוצאה מאוטם קודם, ללא אס"ל (NYHA I), יותר מ-40 ימים אחרי האוטם החד.
- $LVEF \leq 40\%$ Non-sustained VT, ואינדוקציה של VF או של VT בבדיקה אלקטרופיזיולוגית.

ביבליוגרפיה

6. Tofler GH, Stone PH, Muller JE, et al. Prognosis after cardiac arrest due to ventricular tachycardia or ventricular fibrillation associated with acute myocardial infarction (the MILIS study). *Am J Cardiol.* 1987;60:755-761
7. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A, The GUSTO Investigators. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. *Circulation.* 1998;98:2567-2573, pmid:9843464
8. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, et al APEX AMI Investigators. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2009;301:1779-89.
9. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008;29:2909-45
10. Piccini JP, Schulte PJ, Pieper KS, et al. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 2011;39:78-83
11. Lopes RD, Elliott LE, White HD, et al. Antithrombotic therapy and outcomes of patients with atrial fibrillation following primary percutaneous coronary intervention: results from the APEX-AMI trial. *Eur heart J.* 2009;30:2019-2028.
12. Lau DH, Huynh LT, Chew DP, Astley CM, Soman A, Sanders P. Prognostic impact of types of atrial fibrillation in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2009;104:1317-23.
13. Alasady M, Abhayaratna WP, Leong DP, et al. Coronary artery disease affecting the atrial branches is an independent determinant of atrial fibrillation after myocardial infarction. *Heart Rhythm.* 2011;8:955-60.
14. Zusman O, Amit G, Gilutz H, Zahger D. The significance of new

השתפרו קלינית ונגמלו מהתמיכה האינטרופית, אך שיעור התמותה נותר גבוה, בדומה לשיעור התמותה המדווח בספרות בקרב קבוצת חולים קשה זו [25]. אם כך, נראה כי יש מקום לשקול את הטיפול בקיצוב דו-חדרי מסנכרן בחולים מסוימים, אך בטרם ניתן להמליץ על טיפול זה כטיפול גורף לאוכלוסיית חולי אס"ל אקוטית, יש לשקול היטב גם את הסיכון המוגבר הכרוך בפעולה, וכן שיקולי עלות-תועלת לנוכח אחוז התמותה הגבוה באוכלוסייה זו. לסיכום, על סמך הנתונים הקיימים כיום בספרות, נראה כי מקומו של הקוצב הדו-חדרי במסגרת היחידות לטיפול נמרץ לב עדיין מוגבל, ויש צורך במחקרים פרוספקטיביים נוספים שיכללו גם חולי אס"ל בלתי יציבים, המאפיינים טוב יותר את חתך המאושפזים ביחידות לטיפול נמרץ לב.

5. התוויות להשתלת דפברילטור אוטומטי (ICD) לחולים הסובלים מאוטם חד בשריר הלב.

מניעה שניונית:

בהתבסס על 3 מחקרים פרוספקטיביים שכללו כ-1,900 חולים, יש התוויה ברורה (Class I) להשתלת ICD לחולים ששרדו דום לב כתוצאה מ-VF או מ-Sustained VT (מניעה שניונית) לאחר שנשללה סיבה הפיכה לאירוע [26]. מטבע הדברים, את ההשתלות הללו עוברים בעיקר חולים המאושפזים ביחידות לטיפול נמרץ לב.

מניעה ראשונית:

השאלה הקשה יותר היא מתי להשתל ICD לחולים המחלימים מאוטם חד. למעשה, חולים הסובלים מאוטם חד בשריר הלב לא נכללו במחקרים שהדגימו ירידה בתמותה בעקבות השתלת ICD: מחקר ה-MADIT [27], מראשוני המחקרים הפרוספקטיביים שעסקו במניעה ראשונית בחולי קרדיומיופתיה איסכמית, כלל חולים 3 שבועות ויותר אחרי השתלת ICD. מחקר ה-MUSTT [28] אף הוא מוותיקי המחקרים בתחום כלל רק 34% חולים שלקו באוטם בטווח של יותר מחודש לאחר גיוסם למחקר. כך גם במחקר ה-MADIT [29]. יתרה מכך, במחקר ה-DINAMIT [30] שכלל 674 חולים הסובלים מ- $LVEF \leq 35\%$ (left ventricular ejection fraction) ומדדים של הפרעה אוטונומית שעברו רנדומיזציה להשתלת AICD בטווח של 4-40 ימים מהאוטם החד, לא נמצאה ירידה בתמותה הכוללת בקבוצת מושגת ה-ICD. אמנם נמצאה ירידה בתמותה כתוצאה ממוות על רקע הפרעות קצב, אך זו אוזנה בשל עלייה בתמותה כתוצאה ממוות שאינו נובע מהפרעות קצב. גם במחקר ה-IRIS [31] שכלל קרוב ל-900 חולים הסובלים מ- $LVEF \leq 40\%$, שגויסו למחקר בטווח של פחות מחודש לאחר האוטם החד, נצפתה תוצאה דומה – ירידה בתמותה על רקע הפרעות קצב ועלייה בתמותה כתוצאה ממוות שאינו נובע מהפרעות קצב.

יחד עם זאת, היכולת להעריך את הסיכון למוות פתאומי בקרב חולים זמן קצר אחרי אוטם חד נותרה משימה מאתגרת. למרות טיפול תרופתי אופטימלי, הסיכון למוות פתאומי של חולים הסובלים מירידה משמעותית בתפקוד הלב לאחר אוטם חד, גבוה במיוחד בחודש הראשון שלאחר האוטם. על כן חשוב לאתר את החולים המצויים בסיכון הרב ביותר, שעשויים ליהנות מהשתלת ICD סמוך להתרחשות האוטם. השימוש בחליפת דפברילטור חיצונית (Wearable Defibrillator) עשוי להקטין תמותה בטווח הקצר לאחר אוטם, אולם טרם פורסמו מחקרים פרוספקטיביים בנושא.

Zaman ועמיתיו [32] ביצעו הערכת סיכון לפני השתלת ICD

26. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A et al. 2010 focused update of esc guidelines on device therapy in heart failure: An update of the 2008 esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 esc guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the heart failure association and the european heart rhythm association. *European heart journal*. 2010;31:2677-2687.
27. Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, et al. Acc/aha/hrs 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2008;5:e1-62.
28. Nelson GS, Curry CW, Wyman BT, et al. Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation*. 2000;101:2703-2709.
29. Konstantino Y, Iakobishvili Z, Arad O, et al. Urgent cardiac resynchronization therapy in patients with decompensated chronic heart failure receiving inotropic therapy. A case series. *Cardiology*. 2006;106:59-62.
30. Cowburn PJ, Patel H, Jolliffe RE, Wald RW, Parker JD. Cardiac resynchronization therapy: An option for inotrope-supported patients with end-stage heart failure? *European journal of heart failure*. 2005;7:215-217
31. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. Acc/aha/hrs 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the acc/aha/naspe 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices): Developed in collaboration with the american association for thoracic surgery and society of thoracic surgeons. *Circulation*. 2008;117:e350-408.
32. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter automatic defibrillator implantation trial investigators. *The New England journal of medicine*. 1996;335:1933-1940.
33. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter unsustained tachycardia trial investigators. *The New England journal of medicine*. 1999;341:1882-1890.
34. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *The New England journal of medicine*. 2002;346:877-883.
35. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2004;351:2481-2488.
36. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2009;361:1427-1436.
37. Zaman S, Sivagangabalan G, Narayan A, Thiagalingam A, Ross DL, Kovoor P. Outcomes of early risk stratification and targeted implantable cardioverter-defibrillator implantation after st-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2009;120:194-200.
- onset atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2011 Sep 11. [Epub ahead of print]
15. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 ;31:2369-429.
16. Israel CW, Barold SS. Electrical storm in patients with an implanted defibrillator: a matter of definition. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2007;12:375-82.
17. Verma A, Kilicaslan F, Marrouche NF, et al Prevalence, predictors, and mortality significance of the causative arrhythmia in patients with electrical storm. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:1265-70.
18. European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society, Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*. 2006 ;48:e247-346.
19. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation*. 2008 ;117:462-9.
20. Szumowski L, Sanders P, Walczak F, et al. Mapping and ablation of polymorphic ventricular tachycardia after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1700-6.
21. Hohnloser SH, Al-Khalidi HR, Pratt CM, Brum JM, Tatla DS, Tchou P, Dorian P; SHock Inhibition Evaluation with AzimiLiDe (SHIELD) Investigators. Electrical storm in patients with an implantable defibrillator: incidence, features, and preventive therapy: insights from a randomized trial. *Eur Heart J*. 2006;27:3027-32.
22. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med*. 2007 ;357:2657-65.
23. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2005;352:1539-1549.
24. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *The New England journal of medicine*. 2004;350:2140-2150.
25. Abraham WT, Fisher WG, Smith A et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *The New England journal of medicine*. 2002;346:1845-1853.

עדכונים לגבי טיפול באירוע כלילי חד ללא הרמות מקטע ST

ד"ר זאזא יעקבשוילי¹, פרופ' דוד חסדאי²

¹מנהל השירות לטיפול דחוף בחולי לב, יחידת טיפול נמרץ לב, בית חולים בילינסון, המערך הקרדיולוגי, מרכז רפואי רבין
²מנהל יחידת טיפול נמרץ לב, בית חולים בילינסון, המערך הקרדיולוגי, מרכז רפואי רבין

lipoprotein-associated phospholipase A-2 נחקרים בצורה נרחבת על מנת לשפר את ריבוד הסיכון של חולים הסובלים מאירוע כלילי חד. בינתיים לא הוכח כי מדדים אלו מוסיפים לבדיקת הטרופונין שרגישותה גבוהה (high-sensitive troponin) (לנושא מוקדש פרק נפרד בגיליון זה).

טיפול אנטיאגרנטים חדשניים באירוע כלילי חד

טיפול משולב באספירין וקלופידוגרל מקובל לטיפול מיידי בחולי ACS למעלה מעשור. משך הזמן הארוך יחסית עד לעיכוב הטסיות על-ידי הקולפידוגרל (לפחות שעתיים לאחר העמסה פומית של 600 מ"ג) ושיעורי עמידות לא מבוטלים לתרופה (עד 30%) הובילו לחיפוש תכשירים נוספים.

במחקר TRITON-TIMI 38 השוואו החוקרים בין פרסוגרל (prasugrel) בשילוב עם אספירין לקלופידוגרל בשילוב עם אספירין בקרב חולים הסובלים מ-ACS [3]. מתוך 10,074 חולי ACS שפיתחו אוטם ללא עליות ST (NSTEMI) 9.9% בקבוצת הפרסוגרל הגיעו לנקודת הקצה הראשונית של המחקר (primary end-point) לעומת 12.1% בקבוצת הקלופידוגרל – ירידה של 21% בסיכון. נקודת הקצה הראשונית במחקר הוגדרה כשילוב של מוות מסיבות קרדיווסקולאריות, אוטם שריר הלב לא קטלני ושכפץ מוחי לא קטלני. הקבוצה הגדולה של חולי סוכרת (3,146) נהנתה מפרסוגרל יותר מאשר מקלופידוגרל. ראיות לציון 2 נקודות חשובות:

- קלופידוגרל במחקר זה ניתן במנת העמסה של 300 מ"ג, בעוד שכיום המינון המקובל ברוב המקומות הוא 600 מ"ג, בייחוד בקרב חולים המיועדים לצנתור, והבדל זה במינון עשוי היה להשפיע על התוצאות ולהקטין את היתרון של הפרסוגרל בתוצאות מחקר זה.
 - פרסוגרל לא הפחית את שיעורי התמותה (המחקר לא היה מתוכנן לכך ולא הייתה לו עוצמה סטטיסטית מתאימה) והיה קשור ליותר דמם בהשוואה לקלופידוגרל, אף על פי שחולי הסובלים מ-ACS אשר הופנו לניתוח מעקפים לאחר צנתור כלילי הוצאו מהמחקר. (פרק נפרד בגיליון זה מוקדש לשימוש בפרסוגרל) [4].
- על-פי הנחיות אירופאיות חדשות [5] מומלץ להשתמש בפרסוגרל (60 מ"ג מנת העמסה, 10 מ"ג ליום בהמשך) לטיפול בחולים שלא טופלו בתרופות מעכבות P2Y12 עם אנטומיה כלילית ידועה ואשר עומדים לעבור פעולה אנגיופלסטית, אלא אם מדובר בסיכון מוגבר לדמם מסכן חיים או בהתוויות נגד אחרות (ההמלצה מדרגת class I, level of evidence B⁺). טיקגרלור (ticagrelor) הוא תכשיר נוגד טסיות מקבוצה כימית

ריבוד סיכון מוקדם לחולי אירוע כלילי חד (Acute Coronary Syndrome, ACS) הכרחי על מנת לאפשר התאמת הטיפול. אסטרטגיה פולשנית עלולה לגרום לסיכון מוגבר לתופעות לוואי כגון דמם, התפתחות של איספיקת כליות או החמרתה, תופעות שיש להן השלכות פרוגנוסטיות כבדות משקל.

נוסף לגורמים שמגדירים את אוכלוסיית הסיכון המוגבר בקרב חולי ACS (גיל, רמות גבוהות של סוכר בעת האשפוז או במהלכו, איספיקת כליות ברקע, אנמיה ברקע וכו') נעשה שימוש במחשבוני סיכון שפותח ממרשם GRACE Events (Global Registry of Acute Coronary) [1] והוא מומלץ

"ניקוד GRACE שומר על כושר ניבוי טוב גם באוכלוסיית החולים המודרנית, אם כי יש לחקור את ביצועיו לטווח של חצי שנה בקרב מטופלים העוברים רהוסקולאריזציה באשפוז באמצעות צנתור"

גם בהנחיות אירופאיות ואמריקאיות. במאמר של ואמריקאיות. במאמר של Abu-Assi ועמיתיו [2] נבדק אם ניקוד GRACE שפוחת לפני כמעט עשור עדיין שמיש באוכלוסייה המודרנית של חולי ACS, המטופלים באופן די שונה (תרופות חדשות, שיעור נרחב יותר של רה-

וסקולאריזציה וכו'). ניקוד GRACE נבדק במרשם הלאומי של ספרד MASCARA. יכולת הבידול והכיול של מחשבון GRACE נבדקו על-ידי C-statistic ומבחן על שם Hosmer-Lemeshow. נוסף לכך בדקו החוקרים אם הוספת מקטע פליטה מעלה את ערך הניבוי של ניקוד GRACE ואם ביצוע אנגיופלסטיה כלילית בעת האשפוז משפיע על הכושר של GRACE לניבוי תמותה בטווח של 6 חודשים.

5,985 חולים היו בקבוצת הביקורת לניקוד סיכון (risk score) לתמותה בתוך בית החולים ו-5,635 חולים היו בקבוצת הביקורת לניקוד הסיכון לתמותה תוך 6 חודשים. יכולות בידול ($C > 0.8$) וכיול ($P > 0.1$) במבחן Hosmer-Lemeshow) מצוינות של ניקוד GRACE גם לתמותה בתוך בית החולים וגם לטווח של חצי שנה. יחד עם זאת, ניקוד GRACE הודגמו היה פחות מדויק משמעותית ($P < 0.004$) בתת-קבוצה של מטופלים אשר עברו התערבות מלעורית כלילית באשפוז ($C = 0.73$), בהשוואה לאלו שלא קיבלו טיפול זה ($C = 0.76$). שילוב של מקטע פליטה לא שיפר את הדיוק של ניקוד GRACE.

לסיכום, ניקוד GRACE שומר על כושר ניבוי טוב גם באוכלוסיית החולים המודרנית, אם כי יש לחקור את ביצועיו לטווח של חצי שנה בקרב מטופלים העוברים רהוסקולאריזציה באשפוז באמצעות צנתור. סמנים חדשניים שמתייחסים לתהליכי דלקת או סטרס חמצוני כגון: growth-differentiation-factor, myeloperoxidase

[9] הם מנסים לענות על השאלה. לאחר סיקור נרחב של הספרות בנושא מתייחסים המחקרים ל-4 עבודות עיקריות שעסקו בשאלה של תזמון צנתור כלילי לחולי ACS [10-13].

בארבעת המחקרים נכללו 4,013 מטופלים, 2,080 מהם בזרוע של צנתור מוקדם (חציון זמן מרנדומיזציה או קבלה עד לביצוע צנתור 1.2-14.0 שעות) ו-1,933 בזרוע של צנתור מאוחר (20.8-86.0 שעות). המסר החשוב ביותר של עבודה זו הוא שהתערבות מוקדמת היא בטוחה ואינה מעלה סיכון לדמם או לאוטם חוזר. במטה-אנליזה נמצאה ירידה בשיעורי האיסכמיה החוזרת בזרוע הצנתור המוקדם (RR 0.59, CI 0.38-0.92%). יש לציין כי 24% מזרוע הצנתור המוקדם ו-29% מהזרוע השנייה טופלו באופן שמרני לאחר צנתור כלילי, מה שמחזק עוד יותר את החשיבות של אבחון מוקדם אשר מוביל לקיצור זמני אשפוז ופרק הזמן שבו החולים מטופלים בתרופות שמעלות סיכון לדמם, וכן

”בשנים האחרונות חלו תמורות בגישה לאבחון חולי ACS ללא עליות מקטע ST ולטיפול בהם. הושם דגש על פילוח קבוצות סיכון מוגבר, על שימוש בתרופות מעכבות טסיות שיהיו עצמתיות יותר אך בלי להגדיל את הסיכון לסיבוכי דמם, ועל הפניה לצנתור מוקדם יותר”

מקטין את משך האיסכמיה ועל-ידי התערבות מוקדמת משפיע על תהליכים חשמליים פרו-אריטמיים ועל עיצוב מחדש (remodeling). על-פי ההנחיות האירופאיות לטיפול בחולים הסובלים מאירוע כלילי חד [5] התערבות מוקדמת (עד 24 שעות) מומלצת למטופלים שניקוד GRACE שלהם גבוה מ-140 או שנמצאו אצלם קריטריונים רבים אחרים לסיכון מוגבר.

לסיכון

בשנים האחרונות חלו תמורות בגישה לאבחון חולי ACS ללא עליות מקטע ST ולטיפול בהם. הושם דגש על פילוח קבוצות סיכון מוגבר, על שימוש בתרופות מעכבות טסיות שיהיו עצמתיות יותר אך בלי להגדיל את הסיכון לסיבוכי דמם, ועל הפניה לצנתור מוקדם יותר. צעדים אלה אמורים לשפר את הפרוגנוזה קצרת-הטווח וארוכת-הטווח של מטופלים הסובלים מאירוע כלילי חד ללא עליות מקטע ST.

ביבליוגרפיה

1. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *J Am Med Assoc.* 2004;291:2727-33.
2. Abu-Assi E, Ferreira-Gonzalez I, Ribera A, et al. Do GRACE (Global Registry of Acute Coronary events) risk scores still maintain their performance for predicting mortality in the era of contemporary management of acute coronary syndromes? *Am heart J.* 2010;160:826-834.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001-15.
4. ר. ביגל, ש. מטצקי. נוגדי טסיות ומה שביניהם - תפיסה עכשווית.

שונה מזו של קלופיידוגרל ופרסוגרל. התכשיר נבדק במחקר PLATO [6], ובו השוו 180 מ"ג מנת העמסה של טיקרגרלור והמשך טיפול במינון של 90 מ"ג פעמיים ביום לקלופיידוגרל 300-600 מ"ג מנת העמסה למניעת אירועים קרדיווסקולאריים בקרב 18,624 חולי ACS, מתוכם 7,955 מטופלים שסבלו מ-STEMI. המשתתפים במחקר חולקו לשתי קבוצות שוות - קבוצת טיקרגרלור וקבוצת קלופיידוגרל. נקודת קצה ראשונית משולבת באוכלוסיית המחקר (תמותה מסיבות וסקולאריות, אוטם שריר הלב, או שבץ מוחי) הושגה ב-9.8% בקבוצת הטיקרגרלור לעומת 11.7% בקבוצת הקלופיידוגרל (ירידת של 16% בסיכון, $P < 0.001$). מבין המרכיבים של נקודת הקצה הראשונית, רק בשבץ מוחי לא נמצא הבדל משמעותי בין הקבוצות. יש לציין כי בקבוצת הטיקרגרלור תמותה מכל הסיבות הייתה נמוכה משמעותית (5.9% לעומת 4.5%, $P < 0.001$).

על סמך נתונים משכנעים אלו טיקרגרלור אושר לטיפול אנטיאגרנטים ב-ACS בשורת מדינות באירופה ולאחרונה גם בארה"ב. לפי הקווים המנחים החדשים האירופאיים [5] טיקרגרלור מומלץ לטיפול בכל חולי ACS ללא קשר לאסטרטגיית הטיפול שנבחרה - שמרנית או פולשנית, כולל גם מטופלים אשר טופלו בקלופיידוגרל לפני כן (כמובן שיש להפסיק את מתן הקלופיידוגרל עם התחלת הטיפול בטיקרגרלור). דירוג ההמלצה הוא IB.

Atopaxar (E-5555) היא תרופה בשלבי פיתוח. תרומבין משפעל טסיות דרך קולטן PAR-1 (protease - activated receptor) בממברנות. Atopaxar (E-5555) נקשר סלקטיבית ל-PAR-1 ומעכב שפעול טסיות, בלי להפריע לתהליך היווצרות פיברין מתרומבין. לכן, תיאורטית, התרופה אמורה להיות יעילה מבחינת עיכוב טסיות ובטוחה (פחות דמם). במחקר Phase II Lessons from Antagonizing the Cellular Effects of Thrombin-ACS (LANCLOT) [7] נבדקו 4 מינונים של התרופה E-5555 הפחית באופן משמעותי הופעה של איסכמיה ברישום הולטר ממושך ללא עלייה משמעותית בשיעורי הדמם לפי הקריטריונים של CURE. בקבוצות שקיבלו מינונים גבוהים של התרופה נראתה הארכה של מקטע QTc והפרעה בתפקודי הכבד.

ווראפאקס (Vorapaxar) הוא תכשיר נוסף בקבוצה שנבדק במחקר Phase III (TRA2P-TIMI 50), אך המחקר הופסק בשל ריבוי דמם מוחי בקבוצת החולים שסבלו ממחלה טרשתית ושבץ מוחי קודם. מאוחר יותר השנה גם המחקר השני (TRA-CER) שבחן את התרופה ובדק את השפעתה עלחולים הסובלים מאירוע כלילי חד הופסק טרם זמנו, עם השגת המספר הרצוי של נקודות קצה ראשוניות [8]. המאמרים המסכמים טרם פורסמו.

ההבדלים בין E-5555 לווראפאקס הם בעיקר זמן מחצית החיים. זמן מחצית החיים של E-5555 קצר יותר, מה שיכול להיות יתרון במקרים שבהם נדרשת הפסקה מהירה של השפעת התרופה, למשל במקרים שבהם נדרש ניתוח דחוף או שמתגלה דמם פעיל. בינתיים התכשירים הללו נמצאים בשלבי פיתוח ואינם זמינים לשימוש קליני.

תזמון אופטימלי של צנתור כלילי

גישה פולשנית לטיפול בחולי אירוע כלילי חד נחשבת עדיפה על פני טיפול שמרני, במיוחד במקרים של סיכון מוגבר לתמותה ואוטם חוזר. עדיין לא ברור מה התזמון האופטימלי לביצוע צנתור כלילי ורה-יוסקולאריזציה. עד כה נערכו כמה מחקרים פרוספקטיביים, אך תוצאותיהם אינן אחידות. במטה-אנליזה עדכנית של Katritsis ועמיתיו

coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2011;32:32-40.

10. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, et al. ABOARD Investigators. Immediate vs. delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2009;302:947-954.
11. van 't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, et al. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2003;24:1401-1405.
12. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ('cooling-off' strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2003;290:1593-1599.
13. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al.; TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360:2165-2175.
- ועדכונים מתפרסם בגיליון זה
5. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-57.
7. O'Donoghue M, Bhatt DL, Wiviott SD, et al. Safety and tolerability of atopaxar in the treatment of patients with acute coronary syndromes: The lessons of Antagonizing the Cellular effects of Thrombin-Acute Coronary Syndromes Trial. *Circulation.* 2011;123:1843-1853.
8. Merck. Merck says additional information provided to investigators in clinical study of voropaxar [press release]. January 19, 2011. http://www.merck.com/newsroom/news-release-archive/research-and-development/2011_0119.html. Accessed March 30, 2011.
9. Kastritsis DG, Siontis GCM, Kastrati A, et al. Optimal timing of

כנס

טיפול נמרץ לחולי לב

ותמיכה בלב הכושל במכשירי עזר מתקדמים, תרופות חדשות לטיפול במצבים אקוטיים בקרדיולוגיה, פעולות והתערבויות במצבי חירום מסתמיים, ניטור המודינמי וטיפול בחולה הלוקה בתסחיף ריאות. כמו כן עסק הכנס בטיפול בחולים הסובלים מיתר לחץ ריאתי חמור בטיפול נמרץ.

בכנס השתתפו גם מומחים לטיפול נמרץ כללי אשר דנו בפתולוגיות משותפות ובדרכי התמודדות. באופן מסורתי הכנס משותף גם לעוסקים בתחום הסיעוד - מעל 200 אחים ואחיות מטיפול נמרץ לב מהארץ ומחו"ל הציגו תוכנית עמוסה ומעניינת מאוד, שנגעה בכל תחומי הפעילות.

חומרים נבחרים מהכנס יפורסמו באתר הכנס:
www.isas.co.il/cardio2011

בין 30.10.2011 ל-1.11.2011 נערך בתל אביב במלון דויד אינטרקונטיננטל כנס בינלאומי שהתמקד בטיפול נמרץ בחולי לב. הכנס נערך החל משנת 1998 כל שנתיים, בהשתתפות רופאים מכל העולם. בכנס האחרון השתתפו מעל 20 קרדיולוגים מהשורה הראשונה מכל העולם, המתמחים בכל תחומי הקרדיולוגיה האקוטית. הכנס קיבל חסויות מהחוג לטיפול נמרץ לב של האיגוד האירופי לקרדיולוגיה וכמובן מהאיגוד הקרדיולוגי הישראלי ונערך בשיתוף עם European resuscitation council. בכנס השתתפו מעל 100 קרדיולוגים מחו"ל וכ-450 קרדיולוגים ואחיות טיפול נמרץ מישראל. בכנס נדונו נושאים בוערים בקרדיולוגיה מודרנית - טיפול אנטי-תרומבוטי, ריבוד סיכונים במצבים חריפים שונים (אי-ספיקת לב, אירוע כלילי חד, הפרעות קצב לב ודימום), טיפול בהלם קרדיוגני

עדכונים בנושא הטיפול באירוע כלילי חד מלווה בהרמות מקטע ST-STEMI באמצעות זילוח

ד"ר שאול עטר

המחלקה הקרדיולוגית, בית החולים לגליל המערבי, נהריה, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת בראילן

הקדמה

כבר שנים אחדות ידוע כי הטיפול המיטבי באוטם שריר הלב המלווה בעליית מקטע ST-STEMI הוא צנתור מיידית והתערבות מלעורית ראשונית (Primary Percutaneous coronary intervention, PPCI). יחד עם זאת, טיפול זה אינו זמין בכל בתי החולים ולכל החולים. בסקירה זו נדון בחידושים האחרונים בטיפול באירוע כלילי חד (ACS) המלווה בעליית מקטע ST – הטיפול באמצעות תרופות וטכניקת הזילוח.

ריבוד מיידית של מידת הסיכון של חולים שנראית אצלם עלייה במקטע ST

בחירת אופן הטיפול בזילוח ותזמונו תלויים בעיקר במידת הסיכון לסיבוכים מידיים ומאוחרים. ריבוד מידת הסיכון נעשה מיד עם קבלת החולה, לעתים כבר באמבולנס, עם ביצוע תרשים האקג הראשון. בעבודה שסקרה למעלה מ-1,000 חולים הסובלים מ-STEMI, נבדק הערך הפרוגנוסטי המוסף של שילוב כמה סמני מעבדה ברגע קבלת החולה, לחיזוי תמותה במעקב ממוצע של 3 שנים. נבדקו רמות טרופונין T, גלוקוז, N-Terminal pro BNP, קראטינין או קצב סינון כלייתי (GFR), ורמת CRP (C-Reactive Protein), וכן המנבאים המוכרים לתמותה (גיל, משקל, אוטם קדמי, לחץ דם סיסטולי בקבלה, זמן עד טיפול ויתר לחץ דם) [1]. בעבודה זו נמצא שהמנבאים הטובים ביותר לתמותה הם גלוקוז, BNP ו-GFR. שילוב שלושת הסמנים הללו עם הנבאים הקלאסיים שיפר באופן משמעותי את יכולת החיזוי והזיהוי של חולים הנמצאים בסיכון גבוה לתמותה מ-STEMI.

פרקי זמן קריטיים בטיפול ב-STEMI

כאשר חולי STEMI מועברים ל-PPCI מבית חולים ראשוני שבו אין חדר צנתורים לבית חולים אחר לצורך PPCI, חשוב לקצר ככל האפשר את שהיית החולים בבית החולים הראשון. פרק זמן זה מוגדר כ-Door-In to Door-Out (DIDO). בעבודה שפורסמה לאחרונה [2] נמצא כי משך ה-DIDO הממוצע בארה"ב הוא 68 דקות, בעוד שה-DIDO המומלץ הוא פחות מ-30 דקות. פרק זמן כזה הוכח כמוריד משמעותית את שיעורי התמותה בקרב חולי STEMI המועמדים ל-PPCI. יתרה מכך, נמצא כי פרק הזמן שיש למדוד ולקצר ככל האפשר הוא זמן האיסקמיה הכולל (Total Ischemic Time). זהו פרק הזמן מרגע חסימת העורק (הופעת התסמינים הקליניים) ועד להשגת זרימת דם תקינה בעורק

הכלילי שגרם לאוטם (Infarct Related Artery). זמן האיסקמיה הכולל שאליו יש לשאוף צריך להיות קצר מ-120 דקות. פרקי הזמן האחרים שנמדדו במחקרים רבים, כגון הזמן מרגע הכניסה לבית החולים עד ניפוח הבלון או הזמן מתחילת הסימפטומים עד הזילוח [3] נופלים בחשיבותם מזמן האיסקמיה הכלילי.

טיפול בחולי STEMI באמצעות נוגדי טסיות

מזה למעלה מעשור השילוב של קלופידוגרל עם אספירין הוא אבן יסוד בטיפול מיידית בחולי STEMI המטופלים באמצעות זילוח עם טרומבוליזה או PPCI. מגבלותיו של הקלופידוגרל, ובעיקר התחלת פעילות מאוחרת יחסית (לאחר כשעתיים ממתן מנת העמסה של 600 מ"ג) ועמידות חלקית או מלאה לקלופידוגרל בכ-30% מהמטופלים, הובילו לחיפוש נוגדי טסיות יעילים יותר שפרופיל הבטיחות שלהם דומה או אף טוב יותר. מחקר Triton-TIMI 38 [4] השווה בין יעילות קלופידוגרל לפרסוגרל בקרב חולי אירוע כלילי חד ובכלל זה חולי STEMI שהיום מיועדים ל-PPCI. לאחר מעקב של שנה נצפתה ירידה משמעותית של 19% בתמותה בעקבות שילוב של מחלת לב, שבץ מוחי ואוטם שריר הלב. ירידה בולטת יותר ומשמעותית יותר של 30% באירועים הקליניים נצפתה בקבוצת חולי הסוכרת. כמו כן נצפתה ירידה של 52% בשיעור הפקקת החרפה של תומכנים כליליים (stent thrombosis). ראוי לציין כי במחקר זה [4] נראתה עלייה בשיעור הדימומים המשמעותיים בקבוצת הטיפול בפרסוגרל, אולם בשקלול של שיעור הדימומים לעומת הורדת האירועים הקליניים, נמצא יתרון משמעותי לטיפול בפרסוגרל. לאור תוצאות מחקר Triton-TIMI 38 נכללת כעת התרופה פרסוגרל כהתוויה בדרגה IB לטיפול בחולי PPCI.

"מגוון התרופות לטיפול בחולי STEMI גדל והחלו להשתמש בגישה הטרנסקטריאלית ובטכנולוגיות חדשות. כל אלה מובילים להמשך השיפור בתוצאות הקליניות תוך הגברת בטיחות הטיפול בחולים במקרים מורכבים ומסובכים אלו"

מחקר PLATO [5] השווה בין הטיפול בקלופידוגרל לטיפול ב-Ticagrelor בקרב חולי אירוע כלילי חד ובכלל זה חולי STEMI (38% מאוכלוסיית המחקר). Ticagrelor הוא נוגד הטסיות הראשון שהשפעתו הפיכה וקצרת טווח באופן יחסי, והמפחית את איגור

סיכום

הטיפול בזילוח לחולים הסובלים מ־STEMI עובר לאחרונה שינוי הדרגתי, אך משמעותי – מגוון התרופות לטיפול בחולי STEMI גדל והחלו להשתמש בגישה הטרנסרדיאלית ובטכנולוגיות חדשות. כל אלה מובילים להמשך השיפור בתוצאות הקליניות תוך הגברת בטיחות הטיפול בחולים במקרים מורכבים ומסובכים אלו.

ביבליוגרפיה

1. Damman P, Beijk M.A.M, Kuijt W. J. , et al. Multiple Biomarkers at Admission Significantly Improve the Prediction of Mortality in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57: 29-36.
2. Wang TY, Nallamothu BK, Krumholz HM, et al. Association of Door-In to Door-Out Time With Reperfusion Delays and Outcomes Among Patients Transferred for Primary Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2011;305:2540-2547.
3. Denktas AE, Anderson HV, McCarthy J, et al. Total Ischemic Time: The Correct Focus of Attention for Optimal ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Care. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2011 4: 599-604.
4. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
5. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J. Med* 2009; 361:1045-1057.
6. Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010;122:2131-41.
7. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2218-2230.
8. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2193-204.
9. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009;120:2271-306.
10. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011;377:1409-1420.
11. The CURRENT-OASIS Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010; 363:930-942.
12. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): A randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376:1233-1243.

הטסיות במידה רבה – במעקב של שנה, נמצאה ירידה של 16% בהיארעות השילוב של תמותה ממחלות כלי דם, אוטם שריר הלב ושבץ מוחי בקבוצת ה-Ticagrelor לעומת קבוצת הקלופידוגרל. במחקר זה לא נמצאה עלייה בשיעור הדימומים בעלי משמעות קלינית, אך נמצאה עלייה משמעותית בשיעור הדימומים שאינם כתוצאה מניתוח מעקפים. בעקבות תוצאות המחקר, אישרו לאחרונה מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) וארגון הרפואה האירופאי (EMA) להשתמש ב־Ticagrelor לטיפול בחולי אירוע כלילי חד לא יציב ובכלל זה חולי STEMI העוברים PPCI. בניתוח נתונים נפרד של קבוצת החולים ב־STEMI שגויסו למחקר PLATO, נמצא כי התועלת שהפיקו מהתרופה דומה לזו של קבוצות החולים האחרות, ללא עלייה בשיעור הדימומים המשמעותיים [6]. יש לציין ירידה בולטת של 34% בשיעור הפקקת החריפה של תומכנים כליליים (stent thrombosis) [6].

טיפול אנטיקואגולנטי במהלך PPCI ואחרי

הטיפול בנוגדי קרישה במהלך PPCI נבדק במחקרים רבים בשני העשורים האחרונים. מחקר HORIZONS-AMI [7] אשר פורסם לראשונה בשנת 2008 השווה את השימוש ב־Bivalirudin לשילוב בין הפרין למעכבי הקולטן IIb/IIIa. מתוצאות המחקר עולה כי Bivalirudin יעיל יותר בהורדת תמותה מיידית ותוך שלושים יום. לאחרונה פורסמו תוצאות המעקב של שלוש שנים של מחקר זה [8], שהראו שהיתרון של מתן Bivalirudin נשמר במהלך תקופה זו, בדומה לתוצאות המחקר הראשוניות. במעקב של שלוש שנים נצפתה ירידה משמעותית של 25% בתמותה מסיבה כלשהי, ירידה משמעותית של 24% בשיעור האוטמים החוזרים וירידה משמעותית של 36% בדימום שאינו נובע מניתוח מעקפים. תוצאות מחקר זה מבססות את מעמדו של Bivalirudin כתכשיר הבחירה במהלך PPCI, ולפיכך ההתוויה שלו היא לשימוש בדרגה I לפי ההנחיות הקליניות האחרונות לטיפול ב־STEMI [9].

גישה טרנסרדיאלית לצנתור מיידית

בטיחות ויעילות הגישה הטרנסרדיאלית לצנתור מיידית בחולים הסובלים מאירוע כלילי חד לעומת הגישה הטרנספמוראלית נבדקו עד כה במחקרים קטנים ולא מבוקרים. מחקר ה-RIVAL [10], שהוא בחלקו תתימחקר של המחקר 7-CURRENT OASIS [12,11] ובחלקו מחקר העומד בפני עצמו, בדק באופן אקראי את שתי הגישות לצנתור מיידית. במחקר זה נכללו 7,021 חולים, 1,958 מהם חולים הסובלים מ־STEMI (28%). נמצא כי השילוב של אוטם שריר הלב, שבץ מוחי, תמותה ודימום שאינו קשור לניתוח מעקפים היה דומה בשתי הקבוצות לאחר 30 יום. יחד עם זאת, בקרב חולי STEMI נמצאה ירידה משמעותית של 40% בשילוב של תוצאות קליניות אלו ($p=0.026$). הממצא הבולט ביותר בקרב חולי STEMI הוא ירידה של 61% בתמותה בקבוצת הגישה הטרנסרדיאלית [10]. גם שיעור הסיבוכים הקשורים בכלי דם והופעת המטומה גדולה נמצאו נמוכים משמעותית בקבוצת הגישה הטרנסרדיאלית. עבודה זו מחזקת משמעותית את הצורך בשינוי מיידית בטכניקת הטיפול באמצעות PPCI, אם כי יש לזכור כי אימוץ גישה זו כרוך בעקומת למידה ממושכת עד לקבלת תוצאות העומדות בדרישות המיקטיביות, בהתאם להנחיות הקליניות המקובלות.

עדכונים בטיפול באיספיקת לב חריפה

ד"ר ישראל גוטסמן, ד"ר רוני אלקלעי

המרכז לאיספיקת לב והיחידה לטיפול נמרץ, מרכז רפואי הדסה, ירושלים.

איספיקת לב חריפה

הקדמה

איספיקת לב חריפה (אסל"ח) היא אחת הבעיות הבריאותיות המרכזיות ברפואה המערבית והיא גורם מרכזי לאשפוזים בבתי החולים. בארה"ב לדוגמה, יותר ממיליון חולים מתאשפזים מדי שנה באבחנה עיקרית של אסל"ח ומספר זה גדל בהתמדה בעשורים האחרונים. התופעה צפויה להחמיר בשנים הקרובות בשל הזדקנות האוכלוסייה, שיפור בשיעורי ההישרדות לאחר אוטם שריר הלב ושיפור במניעת מוות לבבי פתאומי [1].

אסל"ח מוגדרת כהופעה חדשה או החמרה מהירה בסימנים ובתסמינים של איספיקת לב המחייבים התערבות וטיפול מידי. הגורמים להופעת אסל"ח והזרזים של תופעה זו הם רבים ומגוונים, אך הפתוגנזה המאפיינת את כולם היא גודש (ריאתי ו/או סיסטמי) כתוצאה מעלייה בלחצים במדורי הלב [2]. תפוקת הלב יכולה להיות תקינה, נמוכה ולעתים רחוקות אף גבוהה (High output failure) מהנורמה, אך בכל מקרה תהיה עלייה בלחצי המילוי של הלב.

הטיפול בחולים הסובלים מאסל"ח הוא קשה ומאתגר לאור השונות הרבה בין החולים, הבנה מוגבלת של הפתופיזיולוגיה והיעדר מחקרים גדולים ואיכותיים המנחים לגבי אופן הטיפול באסל"ח (בשונה ממקרי איספיקת לב כרונית או אירועים כליליים, שלגביהם יש ספרות ענפה) [3]. למרות שכיחות הבעיה ההולכת וגדלה, הטיפול בחולים אלו מבוסס במקרים רבים על ניסיון אישי. הטיפול התרופתי העיקרי לא השתנה מהותית זה עשרות שנים, ותוצאות של מחקרים שניסו לבדוק תכשירים חדישים יותר היו לרוב מאכזבות. בסקירה זו ננסה להציג את העדכונים ואת החידושים מהשנים האחרונות בנושא הטיפול בחולי אסל"ח.

עקרונות הטיפול באסל"ח

- הטיפול בחולה הסובל מאיספיקת לב חריפה כולל 4 מרכיבים:
- הוצאת נוזלים
 - הרחבת כלי דם והקטנת העומס על הלב (preload and afterload reduction)
 - תמיכה בהתכווצות הלב על-ידי תכשירים אינוטרופיים
 - סיוע מכאני באמצעות מכשירים
- לא כל החולים נזקקים לכל המרכיבים הנ"ל ובחירת הטיפול נגזרת ממצבו ההמודינמי של החולה, המאטיוולוגיה ומהפרוגנוזה הצפויה.

הוצאת נוזלים

משתנים

המטרה הראשונה בטיפול בחולים הסובלים מאסל"ח היא הוצאת

נוזלים, הקטנת הגודש בריאות והגודש הפריפרי, דבר שמביא לרוב לשיפור מהיר בתסמינים. הטיפול המומלץ והמקובל הוא טיפול במשתנים דרך הווריד, והתכשיר העיקרי נותר עדיין הפוסיד. אין הסכמה בין הרופאים לגבי אופן נטילת התרופה והמינונים של פוסיד ויש שוני רב בין המרכזים ובין הרופאים. עד לאחרונה לא נבדק לעומק האם רצוי לתת משתנים באופן רציף (iv drip) או בבולוס (iv push). במחקר שהתפרסם השנה ב-NEJM נבדק טיפול בפוסיד דרך הווריד בחולי אסל"ח בהזלפה לעומת בולוס כל 12 שעות וכן במינונים נמוכים לעומת מינונים גבוהים (פי 2.5 מהמינון הקבוע דרך הפה) [4]. לא נמצא הבדל בשיפור במדד הקליני הכללי כפי שדווח על-ידי החולים בין הזלפה לבולוס ולא נמצא הבדל בתפקוד הכליות. עם זאת, נמצא שמינון גבוה יותר של פוסיד גרם לשיפור מהיר יותר בקוצר הנשימה, בכמות הנוזלים שהוצאו ב-72 שעות ובירידה במשקל, תוך הרעה זמנית בלבד בתפקוד הכליות. לא היה שינוי בפרוגנוזה לטווח רחוק. לאור זאת נראה שטיפול בבולוס יעיל כמו טיפול בהזלפה וניתן להשתמש בכל אחת מהשיטות לפי

"הטיפול בחולים הסובלים מאסל"ח הוא קשה ומאתגר לאור השונות הרבה בין החולים, הבנה מוגבלת של פתופיזיולוגיה והיעדר מחקרים גדולים ואיכותיים המנחים לגבי אופן הטיפול באסל"ח (בשונה ממקרי איספיקת לב כרונית או אירועים כליליים, שלגביהם יש ספרות ענפה)"

נוחות החולה והצוות המטפל. כמו כן, טיפול במינונים גבוהים אינו כרוך בנזק לטווח ארוך ומביא לשיפור מהיר יותר במצב החולה.

אולטראפילטרציה

אולטראפילטרציה חוץ גופית היא שיטה יעילה מאוד להוצאת נוזלים בקרב חולים הסובלים מאיספיקת לב חריפה. הטיפול עוזר במקרים חריפים של בצקת ריאות, ומשפר יכולת חמצון. באולטראפילטרציה אפשר לשלוט באופן מדויק על קצב הוצאת המים והטיפול אינו גורם לשינויים במלחי הגוף. הוא יכול לעזור בהגברת היענות הכליה למשתנים ומקטין רמות ציטוקינים פרו-דלקתיים. טיפול זה הוא אמנם פולשני ומצריך מכשור ייעודי, אך אינו מחייב גישה לווריד מרכזי, צוות מיומן או ניטור במסגרת טיפול נמרץ. במחקר RAPID-CHF נבדקו 40 חולים הלוקים באסל"ח וסובלים גם מבעיה בתפקוד הכליה או עמידים לטיפול דיורטיטי [5]. נמצא שטיפול זה יעיל יותר בהוצאת מים ובהפחתת משקל גוף לעומת טיפול במשתנים לאחר 24 שעות, ללא פגיעה בתפקוד הכליות. במחקר UNLOAD נבדק טיפול זה בקרב 200 חולים הסובלים מאסל"ח ללא קריטריונים מגבילים [6]. נמצא שטיפול זה יעיל יותר בהוצאת מים במשך 48 שעות לעומת

האנרגיה של הלב, דבר שיוצר בעיה במיוחד לחולים במחלת לב איסכמית. תכשירים אלה גם מגבירים את הסיכון להפרעות קצב חדריות. מעולם לא הוכח כי התכשירים הללו משפרים את הפרוגנוזה לטווח הרחוק ואף יש עדויות לכך שהם מגבירים את התמותה [9,10]. למרות זאת יש מקום לטיפולם אלו, אך הם צריכים להינתן תוך שיקול דעת ורק לחולים עם פרפוזיה רקמתית ירודה על רקע כשל לבבי חריף שלא מגיבים לטיפול ואזודילטאטורי.

האכזה מהאמינים וממילרינון הובילה לניסיונות למצוא תכשיר אינטרופי בעל מנגנון אחר, ואכן בשנים האחרונות נכנס לשימוש הלווסיםדן (Levosimedan). זוהי תרופה מקבוצת התכשירים המגבירים את רגישות תאי שריר הלב לסידין, ומגבירים כך את התכווצות שריר הלב ללא הגברה משמעותית בצריכת החמצן. נוסף לכך, הלווסיםדן פותח תעלות אשלגן התלויות ב-ATP וכך מגביר את התכווצות שריר הלב וגורם להרחבה של העורקים הפריפריים והעורקים הכליליים.

במחקרים ראשוניים שבדקו תכשיר זה התקבלו תוצאות מבטיחות. כך במחקר Lido-ה נמצא שללווסיםדן יותר יעיל מדובוטמין בשיפור מדדים המודינמיים אצל חולים הסובלים מאסל"ח, ושיעורי התמותה אף היו נמוכים יותר לעומת דובוטמין [11]. תוצאות מחקרים גדולים ומאוחרים יותר היו שונות. לדוגמה במחקר ה-SURVIVE, מחקר אקראי רב-מרכזי שבו השתתפו מעל 1,300 חולים, נמצא שללווסיםדן אינו יותר יעיל מדובוטמין הן מבחינת שיפור

במדדים הקליניים והן מבחינת שיפור הפרוגנוזה [12], דבר שצין מאוד את ההתלהבות מתכשיר זה. יחד עם זאת, הניסיון הקליני שהצטבר לגבי תרופה זו הראה שיש חולים המגיבים באופן מצוין לטיפול זה אף על פי שלא הגיבו כראוי לטיפולים הסטנדרטיים. נראה שיש בהחלט מקום לשקול טיפול בלווסיםדן לחולים הסובלים מאיסופיקת לב מתקדמת עם ירידה חריפה בתפוקת הלב ובעיקר לאלו שסובלים מהפרעות קצב, שאצלם השימוש באמינים מוגבל מאוד.

ככלל, לא רצוי להשתמש בתכשירים מכווצי כלי דם במקרים של אסל"ח, אך קיימים לעתים מצבים שבהם החולים סובלים מהלם משולב, למשל לבבי וספטי, דבר שמביא לפרפוזיה רקמתית ירודה ותנגודת פריפרית לא גבוהה. במקרים אלו ייתכן שיהיה צורך בשלב הראשון להוסיף טיפול בתכשיר מכווץ כלי דם נוסף לטיפול אינטרופי. התכשיר הנפוץ למטרה זו הוא הדופמין שיש לו אפקט משולב משתן, אינטרופי ומכווץ כלי דם. לאחרונה נבדק טיפול זה בהשוואה לנוראדרנלין במחקר רב-מרכזי בקרב חולים בהלם. נמצא שטיפול בדופמין שניתן ל-280 חולים שסבלו מהלם קרדיוגני לווה ביותר סיבוכים, הגדיל את הסיכוי להפרעות קצב והעלה באופן משמעותי את שיעור התמותה [13]. יש לציין שהנתונים לגבי הלם לבבי התקבלו מניתוח מאוחר של תתיקבוצה מתוך כלל החולים בהלם שהוכללו במחקר וזה אינו הממצא העיקרי שלו, ולכן יש להתייחס אליהם בהירות. עדיין אין הסכמה היום לגבי התכשיר

משתנים. במשך 90 יום נמצא שטיפול באולטראפילטרציה הקטין באופן משמעותי את כמות האשפוזים והביקורים במרפאה. לא היה הבדל בין טיפול זה לטיפול במשתנים מבחינת מספר הסיבוכים או תפקוד הכליות. לאור מחקרים אלו נראה שאולטראפילטרציה היא שיטה יעילה מאוד להוצאת נוזלים בקרב חולים הסובלים מאסל"ח, אך השימוש בה מוגבל בעיקר בשל זמינות ירודה ומורכבות המכשור. כיוון שרוב החולים מגיבים טוב למשתנים, נראה שטיפול זה יכול להתאים לחולים אשר עמידים לטיפול משתן אגרסיבי ראשוני. יש להגביר את המודעות לטיפול זה ואת הזמינות שלו.

הרחבת כלי דם (ואזודילטאטורים)

תכשירים ואזודילטאטורים מפחיתים את ההחזר הוורידי ומקטינים את התנגודת הפריפרית וכך מפחיתים את העומס על הלב הכושל. התכשיר המקובל והנפוץ ביותר הוא ניטרולגיצרין תוך ורידי (בבולוסים ו/או בהזלפה ממושכת) וניתן לבצע בו טיטרציה לפי מצבו ההמודינמי של החולה. לחילופין יש אפשרות לתת ניטרופרוסיד. לתכשיר זה אפקט עורקי וורידי שקול והוא מתאים במיוחד לחולים עם תנגודת פריפרית גבוהה. ניטרופרוסיד היא תרופה ותיקה ויעילה, אך יש לעתים רתיעה מטיפול זה עקב הצורך בניטור המודינמי קפדני וחשש מהרעילות של טיאוציאניד (תוצר פירוק של הניטרופרוסיד). לאחרונה נמצא במחקר תצפיתי שתרופה זאת יעילה בשיפור מדדים המודינמיים ואף נמצאה ירידה בתמותה ובאשפוזים חוזרים בקרב חולים שקיבלו טיפול זה [7]. נראה שיש מקום לשימוש נרחב יותר בטיפול זה, בעיקר בקרב חולים הסובלים מלחץ דם גבוה ו/או תנגודת פריפרית גבוהה.

תכשיר נוסף שנכנס לשימוש בעשור האחרון הוא הנסיריטייד (nesiritide), אנלוג של B-type natriuretic peptide בעל אפקט המרחיב כלי דם. במחקרים ראשוניים נראה היה שיש לו אפקט מיטיב ושהוא יעיל מאוד בשיפור קוצר נשימה של חולי אסל"ח, אך בהמשך התעוררו ספקות לגבי הבטיחות שלו. ממטה-אנליזות שונות עולה שיתכן שנסיריטייד מגביר תמותה ופוגע בתפקוד הכליות. מחקר גדול שהתפרסם השנה ב-NEJM (ASCEND-HF) נועד לתת תשובות חותכות לגבי השימוש בתרופה זאת לטיפול באסל"ח [8]. במחקר זה השתתפו מעל 7,000 חולים ונמצא שנסיריטייד אינו מעלה את התמותה ב-30 יום או פוגע בתפקוד הכליות, אך גם לא נמצא שהוא יעיל יותר באופן משמעותי מהטיפול הסטנדרטי. לאור ממצאים אלו אין מניעה להשתמש בנסיריטייד במקרים של אסל"ח, אך נראה שטיפול כזה יהיה מוגבל למדי כיוון שאינו מוסיף הרבה על התכשירים הוותיקים והזולים יותר.

תכשירים אינטרופיים

טיפול בתכשירים אינטרופיים ניתן בעיקר לחולים הסובלים מאי-ספיקת לב סיסטולית קשה ופרפוזיה ירודה לרקמות השונות או מלחצי דם נמוכים. המנגנון העיקרי של התכשירים האינטרופיים הוא העלאת רמות cyclic AMP בתוך תאי שריר הלב, דבר שמביא לשיפור בהתכווצות הלב. הדבר נעשה באמצעות מתן בטא-אגוניסטים כדוגמת דובוטאמין (dobutamine), דופמין או במקרים קיצוניים יותר אדרנלין, או על-ידי מתן חוסם פוספודיאסטראז המפרק cAMP כדוגמת מילרינון (milrinone). תכשירים אלו יכולים לעזור מאוד בייצוב של החולה הסובל מאי-ספיקת לב חריפה, אך הם מגבירים את צריכת

לבריאה, מאפשר חמצון החולה ללא תלות בתפקוד לבריאה של החולה. הוא מתאים לחולים הקשים ביותר הסובלים מקריסה רב-מערכתית על רקע אי-ספיקת לב קשה ביותר והוא יכול לשמש כפתרון זמני עד להשתלת מכשיר עזר לטווח ארוך יותר (ventricular assist device, ראה להלן) או עד להשתלת לב. יתרונו של ה-ECMO לעומת מכשיר לב ריאה הוא שניתן למקמו ליד מיטת החולה, אך הוא מוגבל לימים אחדים בלבד עקב סיבוכים בטיפול מעל 7 ימים הכוללים דימומים, קרישים וזיהומים [18].

סיוע מכאני ארוך טווח

בחולים הסובלים מאסלי"ח על רקע כשל לבבי סיסטולי חמור שסיכויי ההחלמה שלהם נמוכים, יש מקום לשקול, אחרי ייצוב המודינאמי ראשוני, השתלה בביתוח של מכשיר מכאני ארוך טווח (Left ventricular Assist device – LVAD). מטרת המכשיר לתת סיוע או לשמש כפתרון זמני עד להשתלה או כטיפול מטרה (LVAD destination therapy). מאז שפורסמו התוצאות הראשונות של הטיפול ב-LVAD [19] התפתח במהלך השנים מגוון רחב של מכשירים להשתלה בטכנולוגיות שונות שנמצאו יעילים ובטוחים.

במהלך השנים התפתח מגוון רחב של מכשירים להשתלה בטכנולוגיות שונות שנמצאו יעילים ובטוחים. מכשיר מהדור המתקדם המשתמש בזרימה רציפה לעומת זרימה פולסטילית ונמצא בשימוש בארץ הוא HeartMate II. מכשיר מהדור המתקדם המשתמש בזרימה רציפה לעומת זרימה פולסטילית ונמצא בשימוש בארץ הוא ההרטמיט II (HeartMate II). המכשיר מבוסס על ספק כוח חיצוני המחובר למשאבה מוקטנת שיש לה זרימה רציפה המושתלת בחוד הלב. מכשיר זה נמצא בשימוש נרחב בארה"ב ובאירופה, ונמצא כי שיעורי השרידות עם המכשיר במהלך המתנה של יותר משנה להשתלת לב עומדים על 70%-80% [20-22]. מכשיר נוסף העובד במנגנון דומה, אך קטן יותר, המאפשר השתלה בפריקרד במקום מתחת לסרעפת הוא ההרטוור (HeartWare). מכשיר זה אושר לשימוש לאחרונה לאחר מחקר שהראה שרידות של 84% בשנה [23]. מכשירים אלו דורשים אמנם היערכות וצוות מנוסה בהשתלתם, אך הם יעילים ויכולים להאריך חיים. נראה בהחלט שיש מקום להגביר את המודעות ולהגדיל את השימוש במכשירים אלו ביותר מרכזים בארץ, וכמובן שעם הניסיון שיצטבר צפוי שגם היעילות של מכשירים אלו תגדל.

סיכום

אי-ספיקת לב חריפה היא בעיה שכיחה וקשה ברפואה המודרנית והיא צפויה להחמיר בשנים הבאות. אף על פי שהטיפול התרופתי לחולים אלו לא השתנה מהותית במשך השנים, יש כמה עדכונים וחדושים שהועלו בסקירה זו. תכשירים נוספים נמצאים בפיתוח וייתכן שייכנסו לשימוש בעתיד. במיוחד חשוב להגביר את המודעות לאפשרות של טיפול מכאני קצר או ארוך טווח באמצעות מכשירים לחולים שנכנסים להלם ואינם מגיבים לטיפול הקונבנציונלי.

ביבליוגרפיה

1. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. J Am Coll Cardiol. 2008;52:428-434

הרצוי לטיפול בחולים הסובלים מהלם משולב ומלחצי דם נמוכים, אך לאור הממצאים של מחקר זה נראה שיש מקום לטיפול ראשוני דווקא בנובמבר 2011, שיעיל יותר בשיפור לחץ הדם וגורם פחות להפרעות קצב לעומת דופמין.

עוד נקודה ראויה להתייחסות היא הנושא של הפסקת טיפול בחוסמי בטא בזמן אסלי"ח. העובדה שחוסמי בטא משפרים את התסמינים והפרוגנוזה של חולים הסובלים מאי-ספיקת לב כרונית יציבה אינה שנויה במחלוקת, אך השאלה אם להפסיק טיפול זה בזמן יציאה מאיזון והופעה של אסלי"ח אינה פתורה ואין הסכמה בנושא זה. לאחרונה פורסם מחקר שהראה כי המשך מתן חוסמי בטא בזמן אסלי"ח אינו משנה או מעכב את השיפור הקליני ואת היציאה מהמצב החריף, והוא קשור לשכיחות גבוהה יותר של מתן חוסמי בטא בטווח הארוך [14], דבר שהוא רצוי מאוד. לאור זאת נראה שאין מקום להפסיק אוטומטית טיפול בחוסמי בטא בזמן דקומפנסציה של אי-ספיקת לב כרונית ויש לשקול כל מקרה לגופו. כמובן שיש להפסיק טיפול זה לחולים שמתדרדרים ונכנסים להלם, ואף לשקול כאמור אינטרופים.

סיוע מכאני באמצעות מכשירים

סיוע מכאני קצר טווח

כאשר חולה אסלי"ח נכנס למצב של הלם קרדיוגני ישנה הוריה לסיוע מכאני באמצעות מכשירים. בלון תוך-ריתיני הוא הטיפול הנפוץ והמועדף לחולים במצב חמור הלוקים גם בהלם על רקע אוטם חריף וכן לחולים שצפוי שיפור מהיר בתפקוד הלב שלהם, כגון חולים הסובלים ממיוקרדיטיס חריפה. טיפול זה מוגבל לכמה ימים עקב הסיבוכים הכרוכים בטיפול ממושך (זיהום, תסחיפים).

בשנים האחרונות נכנסו לשימוש מכשירים חדישים יותר המיועדים בעיקר לחולים שתפקוד הלב שלהם ירוד בצורה משמעותית ושלא צפוי שיפור מיידי במצבם. מדובר במשאבות המוחדרות באופן מלעורי ומסייעות ללב הכושל: percutaneous ventricular assist device. כיום ישנם בשוק 2 מכשירים לשימוש קליני – אימפלה (Impella) [15] וטנדהרט (Tandem-Heart) [16]. את האימפלה אפשר להכניס מלעורית או דרך העורק הפמוראלי בחתך שנעשה בביתוח, והיא מועברת רטרוגרדית דרך המסתם האורטאלי. המכשיר בנוי ממשאבה מסתובבת אשר שואבת דם מחדר שמאל לאאורטה. הטנדהרט מבוסס על הכנסת צינור דרך הווריד הפמוראלי והעברתו דרך הספטום העלייתי לעלייה שמאלית, שממנה נשאב דם מחומצן ומוחזר דרך צינור המוכנס לעורק הפמוראלי. במטה-אנליזה שהתפרסמה לאחרונה, הוכח כי שני מכשירים אלו יעילים יותר מבחינה המודינמית מבלון תוך-ריתיני, אך עם פרוגנוזה דומה ל-30 יום וללא הבדל משמעותי בסיבוכים [17]. אפשר להשתמש בשני המכשירים האלו לטווח מעט יותר ארוך מבלון תוך-ריתיני (עד כמה שבועות) ויש מקום לשקול שימוש בהם לטיפול בחולים שאינם מצליחים להיגמל מבלון או שלא ניתן להכניס להם בלון. ככלל, מכשירים אלו לא מומלצים כטיפול מועדף בכל החולים הלוקים בהלם קרדיוגני לאור היעדר הוכחה קלינית לפרוגנוזה יותר טובה מבלון תוך-ריתיני. אין ספק שהעלות הגבוהה של מכשירים אלו והיעדר כמות גדולה של חולים מתאימים מגבילים מאוד את השימוש במכשירים אלו למרכזים בודדים.

מכשיר נוסף שראוי להזכיר הוא המכשיר Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). מכשיר זה, בדומה למכשיר

14. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, et al. B-convinced: Beta-blocker continuation vs. Interruption in patients with congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J.* 2009;30:2186-2192
15. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2008;52:1584-1588
16. Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C, O'Neill WW. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the tandemheart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *American Heart Journal.* 2006;152:469.e461-469.e468
17. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. Intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: A meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J.* 2009;30:2102-2108
18. Combes A, Leprince P, Luyt CE, et al. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2008;36:1404-1411
19. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1435-1443
20. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, et al. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:312-321
21. Lahpor J, Khaghani A, Hetzer R, et al. European results with a continuous-flow ventricular assist device for advanced heart-failure patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:357-361
22. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, et al. Results of the post-u.S. Food and drug administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: A prospective study using the intermacs (interagency registry for mechanically assisted circulatory support). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1890-1898
23. Strueber M, O'Driscoll G, Jansz P, Khaghani A, Levy WC, Wieselthaler GM. Multicenter evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1375-1382
2. Gheorghiade M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:557-573
3. Weintraub NL, Collins SP, Pang PS, et al. Acute heart failure syndromes: Emergency department presentation, treatment, and disposition: Current approaches and future aims: A scientific statement from the american heart association. *Circulation.* 2010;122:1975-1996
4. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364:797-805
5. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: The relief for acutely fluid-overloaded patients with decompensated congestive heart failure (rapid-chf) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2043-2046
6. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:675-683
7. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:200-207
8. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;365:32-43
9. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Jr, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287:1541-1547
10. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: The global alarm-hf registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Medicine.* 2011;37:290-301
11. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the lido study): A randomised double-blind trial. *Lancet.* 2002;360:196-202
12. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: The survive randomized trial. *JAMA.* 2007;297:1883-1891
13. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362:779-789

נוגדי טסיות ומה שביניהם – תפיסה עכשווית ועדכונים

ד"ר רואי בייגל, ד"ר שלומי מטצקי

היחידה לטיפול נמרץ לב, מרכז הלב ע"ש לביב, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

ת

חלה כלילית וסיבוכיה התרומבוטיים הינם מהסיבות העיקריות לתחלואה ותמותה בעולם המערבי. לטסיות תפקיד חשוב בהתפתחות התהליך הטררשי וסיבוכיו התרומבוטיים, ובראשם אירוע כלילי חד (ACS). בהתאם לכך, טיפולים בנוגדי טסיות הם מעמודי התווך של הטיפול באירועי לב חדים ושל מניעת אירועים שניוניים לאחר מכן. נכון להיום יש 2 קבוצות של תרופות נוגדות טסיות פומיות המאפשרות לטיפול בחולים הסובלים מ-ACS ו/או למניעה של אירועים כליליים חוזרים בחולים אלו:

אספירין:

אספירין היא התרופה הוותיקה מבין כל התרופות המעכבות את צימות הטסיות. היא פועלת על-ידי עיכוב האנזים COX-1, הגורם לעיכוב ביצירת תרומבוקסאן A2 על-ידי הטסיות ולהפחתת צימות הטסיות המתווכת על-ידי אנזים זה. אפקט זה של אספירין הוא בלתי הפיך היות שהטסיות הן תא חסר גרעין ועל כן אינן מסוגלות לייצר מחדש COX-1. נכון להיום, אספירין היא עדיין תרופת הבחירה למניעה שניונית של אירועים איסכמיים בקרב חולים הסובלים ממחלה טררשתית מוכחת. היעילות של נטילה מוקדמת של אספירין בקרב חולים הסובלים מ-ACS הודגמה במחקרים רבים.

נוגדי הקולטן ל-ADP:

קבוצת תרופות זו משפיעה על הקולטן ל-ADP שעל הטסיות וכך מעכבת את שפעול הטסיות ואת צימותן. לקבוצה זו משתייכות תרופות ממשפחת התיאנופירידינים, המעכבות את הקולטן ל-ADP בצורה לא ישירה ובלתי הפיכה. קלופידוגרל היא תרופה ותיקה, הנפוצה ביותר מבין התיאנופירידינים. קלופידוגרל הינה PRODRUG הדורשת מטבוליזם כבדי על-ידי ציטוכרום P-450 על מנת לעבור שפעול למטבוליט הפעיל שלה, המעכב בצורה בלתי הפיכה את הקולטן ל-ADP. מחקר ה-CURE [1] שפורסם בשנת 2001 וכלל 12,562 חולים שסבלו אירוע כלילי חד הדגים לראשונה כי מתן קלופידוגרל (מנת העמסה של 300 מ"ג ואחריה מנת אחזקה של 75 מ"ג באופן קבוע למשך עד שנה) בשילוב עם אספירין גורם להפחתה יחסית של 20% בשילוב של אוטם לב, שבץ מוחי ומוות לבבי בהשוואה למתן אספירין בלבד (11.4% לעומת 9.3%, $P < 0.001$). תוצאותיו החיוביות של מחקר זה, וכן של תתי-אנליזות שלו ושל מחקרים נוספים שבחנו את השימוש בקלופידוגרל בקרב מגוון חולי ACS ו/או חולים העוברים התערבות מלעורית הובילו את האיגוד הקרדיולוגי האירופאי (ESC) להעניק התוויה מדרגה IA למתן קלופידוגרל לחולי ACS ולכאלו העוברים התערבויות מלעוריות. למרות השימוש ההולך וגדל בקלופידוגרל, עדיין מתרחשים לא מעט אירועים קרדיווסקולאריים חוזרים ובמקביל הצטברו הוכחות

"פרסוגרל וטיקג'רלור ניצבות כיום בקו הטיפול הראשון לחולי ACS, בעוד שקלופידוגרל משמשת כחלופה לחולים אשר אינם יכולים ליטול תרופות אלו. נוסף לכך, תרופות יעילות יותר נמצאות עדיין בשלבי פיתוח מתקדמים וייתכן כי בעתיד יהיו אפשרויות נוספות לטיפול"

המצביעות על כמה מגבלות של השימוש בתרופה. בראש ובראשונה נצפתה שונות גבוהה בתגובתם של מטופלים שונים לטיפול – בקרב עד 30% נראתה תגובה תת-מיטבית (עמידות) לאפקט שלה בבדיקות מעבדה שונות. בקרב חולי סוכרת, המאופיינים בשפעול טסיות בולט, שיעור זה אף האמיר ל-40%. מחקרים רבים שפורסמו במהלך העשור האחרון הראו כי עמידות לקלופידוגרל קשורה בפרוגנוזה רעה יותר ובסיכון מוגבר לפיתוח אירועים איסכמיים חוזרים [2,3]. נוסף לכך, לקלופידוגרל התחלת אפקט נוגד טסיות מושהית יחסית, והשפעתו מגיעה לשיאה רק לאחר כ-8 שעות ממתן מנת העמסה פומית של 300 מ"ג, ולאחר שעתיים ויותר ממתן מנת העמסה של 600 מ"ג. כתוצאה מכך, בשנת 2010 הוספה לתרופה הערת אזהרה ולפיה ייתכן שמטופלים שנראית אצלם תגובה מופחתת לקלופידוגרל (Poor Metabolizers) אינם מוגנים היטב מפני אירועים איסכמיים תרומבוטיים. לפיכך על הרופאים לשקול שינוי של המינון או חלופות לטיפול זה. מחקרים

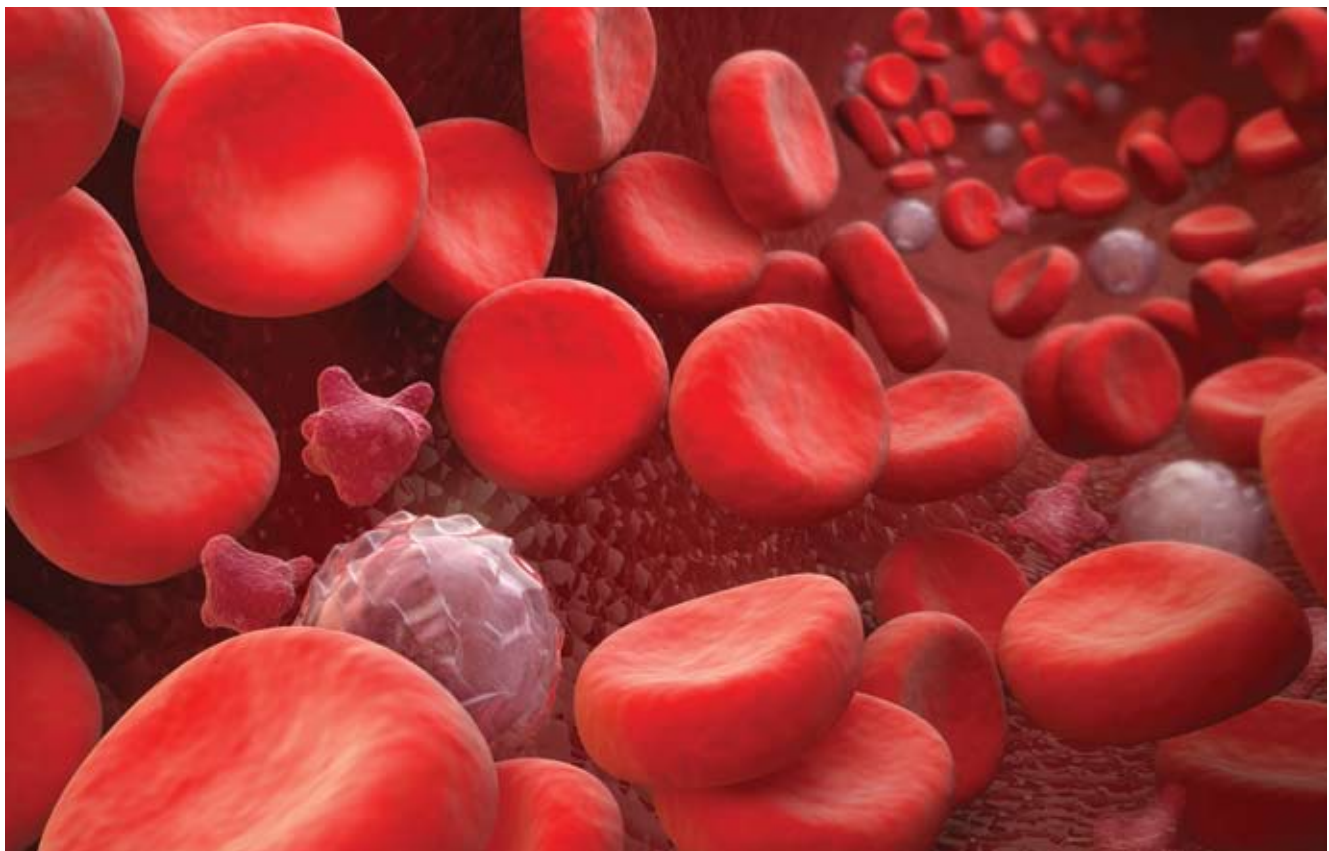
אחדים בחנו דרכים להתגבר על תופעת העמידות לקלופידוגרל על-ידי העלאת מינון התרופה. הגדול מביניהם היה מחקר ה-CURRENT/OASIS-7 [4] שכלל כ-25,000 חולים שלקו באירוע כלילי חד והיו מועמדים לטיפול פולשני מוקדם. במחקר נבדק שימוש במינון כפול של קלופידוגרל (מנת העמסה של 600 מ"ג ומנת אחזקה של 150 מ"ג) למשך שבוע בהשוואה לטיפול סטנדרטי (מנת העמסה של 300 מ"ג ומנת אחזקה של 75 מ"ג). הטיפול במינון המוגבר בהשוואה למינון הסטנדרטי לא גרם להפחתה משמעותית בתוצאות העיקריות – תמותה קרדיווסקולארית, אוטם שריר הלב או אירוע מוחי. יש לציין כי בתתי-קבוצה של חולים אשר הופנו להתערבות מלעורית, המינון המוגבר של קלופידוגרל גרם לירידה משמעותית סטטיסטית בשיעורי הפקקת בתומכן, אולם הוביל לעלייה באירועי דמם [5]. מחקר ה-GRAVITAS [6] בדק את ההשפעה שיש להכפלת המינון של קלופידוגרל על חולים לאחר התערבות מלעורית אשר נמצאו עמידים לתרופה. בקרב 2,214 מטופלים עם "עמידות" מעבדתית שנכללו במחקר 12-24 שעות אחר התערבות מלעורית, נמצא כי למרות ירידה יחסית של 22% בעמידות המעבדתית בקרב קבוצת המינון המוגבר, לא היה שיפור בתוצאות הקליניות בקבוצה זו במעקב של

וכי בקרב מטופלים לאחר אירוע של TIA או שבץ מוחי אף היה יתרון לקלופידוגרל. היתרון של פרסוגרל על פני קלופידוגרל הודגם בשורה ארוכה של תת־קבוצות, ללא תלות משמעותית בגיל, במין, בטיפול או אי־טיפול במעכבי GpIIb/IIIa, בסוג האוטם ובסוכרת. בכמה תת־אוכלוסיות היה לפרסוגרל יתרון בולט: קבוצת החולים הסובלים מאוטם מסוג STEMI וחולי סוכרת. בקבוצת חולי ה־STEMI טיפול בפרסוגרל הפחית את שיעור התוצאות המשולבות בכ־20% בהשוואה לקלופידוגרל, בדומה לכלל אוכלוסיית המחקר, אך ללא עלייה בשיעור הדימומים החמורים. בקרב חולי סוכרת נראתה הפחתה בהיארעות של סיבוכים איסכמיים בשיעור של כ־30% וגם בקבוצה זאת ללא עלייה בשיעור הדימומים. מחקר ה־OPTIMUS [8] הראה כי מתן פרסוגרל (במנת העמסה של 60 מ"ג ומנת אחזקה של 10 מ"ג) לחולי סוכרת הביא לדיכוי טסיות משמעותי יותר מאשר מתן קלופידוגרל (במנת העמסה של 600 מ"ג לעומת מנת אחזקה של 150 מ"ג). פרסוגרל אושרה לאחרונה לשימוש בארה"ב ובאירופה בקרב חולים העוברים PCI במהלך ACS, ובעקבות מחקר זה קיבלה התרופה התוויה מסוג IB בהנחיית ה־AHA למתן מוקדם ככל האפשר בחולי STEMI המופנים לצנתור ראשוני. בישראל פרסוגרל אושר לשימוש בחולי אוטם שריר הלב מסוג STEMI.

תרופה חדשה נוספת היא טיקגלור. כמו קודמותיה, גם תרופה זו היא מעכבת של קולטן P2Y12. טיקגלור משתייכת למשפחת הציקלופנטיל־טריאזולופירימידינים ובניגוד לקודמותיה היא מעכבת הפיכה ואינה דורשת שפעול כבדי, כך שפעולתה על הקולטן ל־ADP היא ישירה. בשונה מהתיאנופירידינים, טיקגלור אינה מונעת קישור של ADP לקולטן אלא מונעת את הפעלתו. מחקר ה־ONSET OFFSET [9] הדגים כי מתן מנת העמסה של 180 מ"ג טיקגלור גורם

כחצי שנה. תוצאות אלו, אשר הראו כי שינוי במינון מביא לדיכוי יעיל יותר של הטסיות, אולם לא מתורגם לתוצאות קליניות טובות יותר, הצריך מציאת חלופות טובות יותר לטיפול.

תרופה נוספת וחדשה יותר ממשפחת התיאנופירידינים היא פרסוגרל, אשר כמו קלופידוגרל ניתנת פומית במנת העמסה (60 מ"ג) ומנת אחזקה חד יומית קבועה (10 מ"ג). גם פרסוגרל היא PRODRUG ומצריכה מטבוליזם כבדי על־ידי ציטוכרום P-450 על מנת להופכה למטבוליט פעיל המעכב בצורה בלתי הפיכה את הקולטן ל־ADP. תהליך השפעול של פרסוגרל יעיל יותר מזה של קלופידוגרל, ומתחיל למעשה כבר במעי באמצעות אנזים (אסטרזאה) הגורם להרס של עד 85% מהקלופידוגרל. כתוצאה מכך כמות המטבוליט הפעיל הנוצרת בעקבות מתן פרסוגרל גדולה במידה ניכרת מזו הנוצרת במתן קלופידוגרל. מבחינה פרמקודינמית פרסוגרל מתחילה לפעול מהר יותר מקלופידוגרל וגורמת לעיכוב טסיות בולט יותר ואחיד יותר מקלופידוגרל. מחקר ה־TRITON TIMI 38 [7] אשר כלל 13,608 חולי ACS שהופנו להתערבות מלעורית, השווה בין מתן קלופידוגרל (מנת העמסה של 300 מ"ג ומנת אחזקה של 75 מ"ג) לבין פרסוגרל (מנת העמסה של 60 מ"ג ומנת אחזקה של 10 מ"ג). במחקר זה נצפתה ירידה משמעותית בשילוב של מוות קרדיוסקולארי, אוטם לב או שבץ בקרב החולים שטופלו בפרסוגרל (12.1% לעומת 9.9%, $P=0.0004$). כמו כן נצפתה ירידה של כ־50% בהיארעות של פקקת בתומכן במהלך תקופת מעקב של 15 חודשים. במקביל נראתה עלייה בשכיחותם של אירועי דמם חמורים בקבוצת הפרסוגרל (2.4% לעומת 1.8%, $P=0.03$). יש לציין כי בכמה תת־אוכלוסיות (מטופלים מעל גיל 75 ומטופלים במשקל גוף נמוך מ־60 ק"ג) לא נמצא יתרון לפרסוגרל לעומת קלופידוגרל



שעל הטסיות הולך וגדל, ויעילותן של התרופות החדשות האלו רבה יותר ויציבה יותר מזו של קלופידוגרל. השימוש בתרופות החדשות כרוך במספר קטן יותר של סיבוכים איסכמיים בקרב חולי ACS, אולם לעתים כרוך גם בשכיחות רבה יותר של אירועי דמם. פרסוגרל וטיקגרלור ניצבות כיום בקו הטיפול הראשון לחולי ACS, בעוד שקלופידוגרל משמשת כחלופה לחולים אשר אינם יכולים ליטול תרופות אלו. נוסף לכך, תרופות יעילות יותר נמצאות עדיין בשלבי פיתוח מתקדמים וייתכן כי בעתיד יהיו אפשרויות נוספות לטיפול.

ביבליוגרפיה

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109:3171-5.
3. Angiolillo DJ, Costa MA, Shoemaker SB, et al. Functional effect of high clopidogrel maintenance dosing in patients with inadequate platelet inhibition on standard dose treatment. *Am J Cardiol.* 2008;101:440-5.
4. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Eng J Med.* 2010;363:930-942.
5. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-Dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomized factorial trial. *Lancet.* 2010;376:1233-43.
6. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard-vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA.* 2011;305:1097-105.
7. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med.* 2007;357:2001-15.
8. Angiolillo DJ, Badimon JJ, Saucedo JF, et al. A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS)-3 Trial. *Eur Heart J.* 2011; 32:838-846.
9. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation.* 2009;120:2577-85.
10. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med.* 2009;361:1045-57.
11. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2011;124:544-554.
12. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) TRIAL. *BMJ.* 2011;342: d3527.

לדיכוי מהיר יותר ויעיל יותר של הטסיות לעומת מנת העמסה של קלופידוגרל 600 מ"ג. בהשוואה לקלופידוגרל, טיקגרלור (לפחות בבדיקות מעבדה) מדגימה OFFSET טיפולי (חזרה של תפקוד טסיות לנורמה לאחר הפסקת טיפול) מהיר יותר, דבר אשר תיאורטית עשוי להיות יתרון עבור חולים המופנים לניתוחים או כאלה שיש להם סיכון גבוה יותר לאירוע דמם. מחקר ה-PLATO [10] אשר כלל 18,624 חולי ACS, השווה בין מתן טיקגרלור (מנת העמסה של 180 מ"ג ומנת אחזקה של 90 מ"ג פעמיים ביממה) למתן קלופידוגרל (מנת העמסה של 300 עד 600 מ"ג ומנת אחזקה של 75 מ"ג). בשונה ממחקר ה-TRITON/TIMI 38, ב-PLATO נכללו חולים הסובלים מאירוע כלילי חד, ולא משנה אם הללו עברו התערבות כלילית או לא ו/או אם הם טופלו במעבכי P2Y12 טרם ההכללה במחקר. במחקר זה נצפתה ירידה משמעותית בתוצאה הכללית המשולבת של מוות קרדיווסקולארי, אוטם לב או שבץ מוחי בקבוצת הטיקגרלור, עם ירידה יחסית של 17% (10.2% לעומת 12.3% P=0.0001). כמו כן נצפתה ירידה בהיארעות אירועי פקקת בתומכן בתת-הקבוצה של החולים שעברו התערבות מלעורית במהלך תקופת מעקב של 6-12 חודשים. אחד הממצאים הבולטים בעבודה היה הפחתה משמעותית בתמותה הקרדיווסקולארית וכן ירידה בתמותה הכללית בקבוצת הטיקגרלור. לא נצפתה עלייה בשכיחות הכוללת של דימומים חמורים, אך נמצאה עלייה משמעותית בשכיחות הדימומים החמורים שאינם קשורים לניתוחי מעקפים (4.5% לעומת 3.8% P=0.03). תופעות לוואי אשר היו שכיחות יותר בקרב המטופלים בטיקגרלור היו תלונות על קשיים בנשימה, הפסקות חדריות של יותר מ-3 שניות בבדיקת הולטר מוקדמת אחרי תחילת הטיפול ועלייה בערכי קראטינין וחומצה אורית בבדיקת מעבדה. בעקבות תוצאות מחקר זה אושרה התרופה לשימוש באירופה ולאחרונה גם בארה"ב. במחקר שפורסם לאחרונה נמצא הבדל משמעותי סטטיסטית בתועלת בהתאם לפיזור הגיאוגרפי של המטופלים בטיקגרלור. בקרב החולים בצפון אמריקה לא ניתן היה להצביע על יתרון לטיקגרלור לעומת קלופידוגרל. תת-אנליזה של מחקר ה-PLATO [11] שבחנה את הסיבה להבדלים אלו, מצאה כי אלו שנהנו פחות מהטיפול בטיקגרלור טופלו במינוני אספירין גבוהים יותר. חשוב לציין כי עד לאחרונה הקווים המנחים האמריקאיים צידדו במתן אספירין במינון של 325 מ"ג למשך חודש לפחות לאחר אירוע כלילי חד (הנחיה שלאחרונה עודכנה למינון של 75-162 מ"ג) וזאת בניגוד לעמדה האירופאית שמצדדת במתן מינון של 75-100 מ"ג אספירין באופן קבוע. נתון זה מסביר את ההבדלים במינוני האספירין לפי חלוקה גיאוגרפית בתת-אוקלוסיות המחקר, וייתכן כי הבדלים אלו קשורים לכך שטיקגרלור לא היה יעיל יותר מקלופידוגרל בצפון אמריקה. עוד תת-אנליזה של מחקר ה-PLATO בחנה את היעילות של טיקגרלור לעומת קלופידוגרל בחולים שלא הופנו להתערבות מלעורית [12]. בעבודה זו השתתפו 3,143 מטופלים שלא עברו התערבות פולשנית כלשהיא, ונמצא כי אלו שטופלו בטיקגרלור סבלו פחות מהתוצאות המשולבות (מוות קרדיווסקולארי, אוטם לב או שבץ מוחי) לעומת אלו שטופלו בקלופידוגרל (12% לעומת 14.3% P=0.04), וכן נמצאו אצלם שיעורי תמותה נמוכים יותר (6.1% לעומת 8.2% P=0.01) ללא עלייה משמעותית באירועי דמם.

סיכום

האפשרויות העומדות בפנינו כיום לטיפול בחולים הסובלים מ-ACS הולכות ומתרבות. מגוון התרופות המעכבות את הקולטן P2Y12

תסמונת שלאחר דום לב

פרופ' חנוך הוד, ד"ר שלומי מטצקי

היחידה לטיפול נמרץ לב, מרכז הלב ע"ש לבייב, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל-השומר
הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל-אביב

ל

מרות ההתקדמות שחלה ב"החייאת לב-ריאה" שיעורי התמותה של חולים לאחר דום לב עדיין גבוהים מאוד. מתוך 4,247 חולים, שעברו החייאה מתקדמת במחקר OPALS, חזרה של דופק נצפתה אצל 766 (18%) מהחולים. 72% מהם נפטרו ומתוך 217 חולים ששוחזרו מבית החולים, נמצא נזק מוחי משמעותי אצל 33% [1].

במטה-אנליזה של 79 מחקרים, שכללו 142,740 חולים שעברו החייאה מחוץ לכותלי בית החולים, 23.8% שרדו עד האשפוז ורק 7.6% שוחזרו מבית החולים [2]. תוצאות דומות התקבלו בסקר, שנערך בישראל בשנת 2000: מתוך 539 חולים שעברו החייאה מחוץ לכותלי בית החולים על-ידי צוות מד"א, רק 199 (36.9%) חולים נותרו בחיים עד לאשפוז בבית חולים, מהם רק 53 (9.8%) חולים שוחזרו לבסוף מבית החולים (חלקם עם נזק מוחי משמעותי) [3]. עד לשנים האחרונות מטרת הטיפול בחולים לאחר דום לב הייתה להחזיר דופק ולחץ דם בעיקר בשיטות להחייאת לב-ריאה (CPR). אולם יש לזכור שהחזרת דופק ולחץ דם אינה סוף ההחייאה. גם בקרב חולים שהושגה אצלם חזרה של דופק ולחץ דם שיעור התחלואה והתמותה גבוה מאוד על רקע איסכמיה ורפרפוזיה כללית, ובעיקר בגלל נזק מוחי ופגיעה לבבית לאחר החייאה. בשנות ה-70 היה זה Vladimir Negosky שהצביע על המנגנון הפתופיזיולוגי של איסכמיה כלל גופנית. לאחר החייאה ועל הצורך בטיפול שלאחר החייאה. הוא כינה מצב זה כ"מחלה לאחר החייאה" – Post Resuscitation Disease [4]. בשנת 2008 ניתן לתסמונת שלאחר החייאה השם: Post Cardiac Arrest Syndrome – "התסמונת שלאחר דום לב" [5].

איסכמיה מוחית גורמת להתרוקנות מאגרי ה-ATP ואי לכך למעבר לגליקוליזה אנארובית עם שחרור הנאורטרסמיטר גלוטמט (Glutamate) ולעלייה ב- Ca^{2+} תוך תאי וכן לשחרור Protease ו-Lipases שונים, וכל אלה גורמים נזק לרקמת המוח: excitotoxic cell death [7,8]. כאמור, גם לאחר החזרת זרימת הדם למוח נוצר נזק מוחי, Reperfusion injury, נוצרת היפרמיה, בצקת מוחית, יש פגיעה באוטורגולציה המוחית וכן נוצרים קרישי דם קטנים ובצקת של תאי אנדותל. כל אלו גורמים לתסמונת ה"No reflow". נוסף לכך, יש יצירה של רדיקלים חופשיים, שחרור Glutamate, כניסת Ca^{2+} לתוך התא ויצירת חמצת תוך תאית ואפופטוזיס [9,10]. מבין הגורמים הנוספים העלולים להוביל לנזק

"הטיפול בחולה מחוסר הכרה לאחר דום לב מצריך שיתוף פעולה של צוות רב-מקצועי: רופאי טיפול נמרץ, פיזיותרפיסטים, פסיכולוגים, נוירולוגים וצוות שיקומי. הטיפול בחולים אלו כולל הנשמה, ניטור ואיזון המודינמי, היפותרמיה מתונה מבוקרת ולעתים צנתור כלילי, ומצריך ידע וניסיון רב"

מוחי יש להזכיר גם חום [11], היפרגליקמיה [12] והתכווצויות [13].

2. פגיעה לבבית לאחר דום לב:

פגיעה לבבית תוך ירידה בתפקוד הלב תורמת אף היא לתמותה הגבוהה לאחר החייאה על רקע דום לב [6], אולם במקרים רבים תופעה זו של ירידה בתפקוד הלב היא הפיכה [14,15]. הביטוי הקליני של התופעה הוא אי-יציבות המודינמית, אי-סיפיקת לב והפרעות בקצב הלב.

3. תגובה כללית לאיסכמיה ורפרפוזיה:

בזמן דום לב יש ירידה באספקת החמצן לרקמות הגוף השונות ואין ניקוז של מטבוליטים. גם לאחר החזרת הדופק, אספקת הדם לרקמות עדיין ירודה בשל ירידה בתפקוד הלב, אי-יציבות המודינמית והופעת "חוב חמצן" (oxygen debt) הגורם לתגובה דלקתית כללית ולבסוף לאי-סיפיקה רב מערכתית [16]. קיימת גם נטייה מוגברת לזיהומים [17] והפעלה של מערכת קרישה תוך ירידה ברמה של פקטורים נוגדי קרישה כמו חלבון S, חלבון C ואנטי-תורמבין. כל אלו גורמים להופעת קרישים במיקרוצקולציה [18]. מופיעה גם הפרעה בתפקוד האדרנל עם אי-סיפיקה אדרנלית יחסית [19].

4. גורמים פתולוגיים נלווים:

מצבים פתולוגיים קיימים גורמים או מסייעים לעתים להופעת דום לב. עצם נוכחותם יכולה להשפיע על חומרת התסמונת שלאחר דום

כתופיזיולוגיה של "תסמונת שלאחר דום לב"

ישנם ארבעה מרכיבים עיקריים לתסמונת זו וההשפעה של כל אחד מהם שונה מחולה לחולה:

1. נזק מוחי לאחר דום לב:

שיעורי התחלואה והתמותה הגבוהים בקרב חולים שעברו החייאה לאחר דום לב הם במידה רבה תוצאה של נזק מוחי. נזק מוחי היה סיבת המוות של 68% מהחולים שעברו החייאה לאחר דום לב מחוץ לכותלי בית החולים, ושל 23% מאלו שעברו החייאה לאחר דום לב בבית החולים [6].

שתי סיבות עיקריות גורמות לנזק מוחי לאחר דום לב: האחת היא חוסר חמצן ואיסכמיה מוחית והשנייה היא הרפרפוזיה המוחית הגורמת לנזק ולאפופטוזיס (Apoptosis). תהליכים אלו אמנם מתחילים מייד לאחר החייאה, אך הם נמשכים כ-24–72 שעות, ולכן נוצר "חלון טיפולי" לאחר דום לב.

ד. תמיכה המודינמית:

איריציבות המודינמית היא שכיחה לאחר דום לב והיא באה לידי ביטוי בהפרעות בקצב הלב, בירידת לחץ דם ובתפוקת לב נמוכה. טיפול בהפרעות קצב נעשה על-ידי איזון הפרעות אלקטרוליטיות, טיפול במאזן חומצי-בסיסי וטיפול אנטיאריטמי (אף על פי שאין כל הוכחה ליעילות השימוש בטיפול אנטיאריטמי מונע לאחר דום לב). בקרב חולים שדום הלב שלהם נגרם מהפרעת קצב, יש לשקול בהמשך הכנסת קוצב לב קבוע או AICD [5].

הטיפול הראשוני בירידת לחץ דם נעשה על-ידי מתן נוזלים, והמטרה היא להגיע ללחץ דם ממוצע של 65–70 מ"מ"כ [21]. לעתים יש צורך לתת תכשירים אינוטרופיים וזופרסורים, אם כי יש לזכור ששימוש בתכשירים אלו עלול להחמיר איסכמיה לבבית. אין עדיפות לתכשיר מסוים והמדד להצלחת הטיפול הוא עליית לחץ הדם, שיפור בחמצון, ירידת לקטט ומתן שתן. ניתן אמנם להשתמש בקטטר ע"ש סוואן גנץ לשם ניטור המודינמי בעת מתן הטיפולים האלו, אך אין כל הוכחה לכך ששימוש בניטור זה משפר את התוצאות [5]. אם החולה אינו מגיב למתן נוזלים ולתרופות אינוטרופיות וזופרסורים יש לשקול תמיכה מכאנית, על-ידי בלון תוך ויתני (IABP ECMO, Ventricular Assist Device) [21, 27–29].

בקרב חולים לאחר דום לב, שפגיעת הלב שלהם משנית לאיסכמיה לבבית, יש מקום לשקול רה"ס קולאריציה מיוקרדיאלית [30–32]. גישה זו מיועדת בעיקר לחולים עם עליית מקטע ST באקג (STEMI), אך יש לשקול גישה זו גם לטיפול בחולים ללא עליית מקטע ST (Non STEMI) [5].

ה. איזון רמת הסוכר:

היפרגליקמיה לאחר דום לב היא תופעה שכיחה. נמצא שבקרב חולים לא סוכרתיים יש עלייה בשיעורי התמותה הן במקרים שבהם רמות הסוכר היו גבוהות והן במקרים שבהם רמות הסוכר היו נמוכות (עקומה דמוית U). לעומת זאת, בקרב חולים סוכרתיים רמות סוכר לאחר דום לב לא היו קשורות להישארות בחיים [33]. במחקר שבוצע ביחידה לטיפול נמרץ כירורגית נמצאה ירידה בתמותה בקרב חולים שרמת הסוכר שלהם אוזנה בצורה הדוקה באמצעות אינסולין בערכים של 80–110 מ"ג/ק"ג [34]. אולם כאשר אותה קבוצת חוקרים חזרה על המחקר בקרב חולים לא כירורגיים, שאושפזו ביחידות לטיפול נמרץ כללי, לא נמצא הבדל בתמותה בין החולים שרמת הסוכר שלהם אוזנה בצורה הדוקה לבין קבוצת הביקורת [35].

מחקר שפורסם לאחרונה [36], כלל מעל 6,000 חולים (אך לא חולים לאחר דום לב), שאושפזו ביחידות לטיפול נמרץ כללי. במחקר זה נמצאה עלייה בתמותה של חולים שרמת הסוכר שלהם אוזנה בהדיקות (81–108 mg/dl) לעומת חולים שאצלם מטרת האיזון הייתה 180 mg/dl או פחות. במחקר זה היפוגליקמיה קשה (<40 mg/dl) נצפתה ב-6.8% מהחולים בקבוצת האיזון ההדוקה וב-0.3% מהחולים בקבוצת הביקורת (P<0.001).

במחקר מבוקר שבדק איזון רמת סוכר בצורה הדוקה בקרב חולים לאחר דום לב מחוץ לבית החולים, לא נמצא הבדל בתמותה לאחר 30 יום בין הקבוצה שאוזנה בצורה הדוקה (10–144 mg/dl) לקבוצה שאוזנה בצורה לא הדוקה (72–108 mg/dl) [37]. נוסף לכך, בקבוצת האיזון ההדוק חלה עלייה ב-Serum Neuron Septic Enolase (NSE) המרמזת על נזק מוחי נרחב יותר.

לסיכום, איזון הסוכר של חולים לאחר דום לב מצריך אמנם מעקב הדוק, אך קרוב לוודאי שאינו מצריך איזון הדוק, במיוחד בקרב חולים

לב, על הפרוגנוזה ועל הגישה הטיפולית. מבין גורמים אלו נציין:

- אירוע כלילי חד כולל אוטם חד בשריר הלב
- קרדיומיופטיות שונות
- מחלות ריאה כגון אסטמה ו-COPD
- תסחיף ריאתי ודלקת ריאות
- הרעלות שונות – כולל מתרופות
- היפולמיה על רקע התייבשות או דימום
- מחלות נוירולוגיות במיוחד לאחר אירוע מוחי
- זיהום

כל הגורמים הללו דורשים התייחסות מיוחדת בשלב הטיפול לאחר דום לב.

הטיפול בחולים אלו דורש שיתוף פעולה של צוות רב-תחומי מיומן הפועל לפי פרוטוקולים מובנים. יש הממליצים על הקמת מרכזים ייעודיים כדוגמת מרכזי טראומה, מרכזי Stroke, או מרכזי קרדיולוגיה התערבותית לחולי STEMI [20, 5]. במחקר שנערך באוסלו נמצאה ירידה בתמותה וחל שיפור בתוצאות הנוירולוגיות בקרב חולים לאחר דום לב, כשהטיפול ניתן על-ידי צוות מיומן ייעודי על בסיס פרוטוקולים מובנים [21].

טיפול בחולה לאחר דום לב

א. ניטור כללי

חולים לאחר דום לב זקוקים לניטור ביחידות לטיפול נמרץ הכולל: א.ק.ג, רציף, לחץ דם פולשני, Pulse oximetry, חום גוף, CVP– Swan Ganz Catheter (לחלק מהחולים על-פי שיקול דעתו של הרופא המטפל) ומעקב הפרשת שתן.

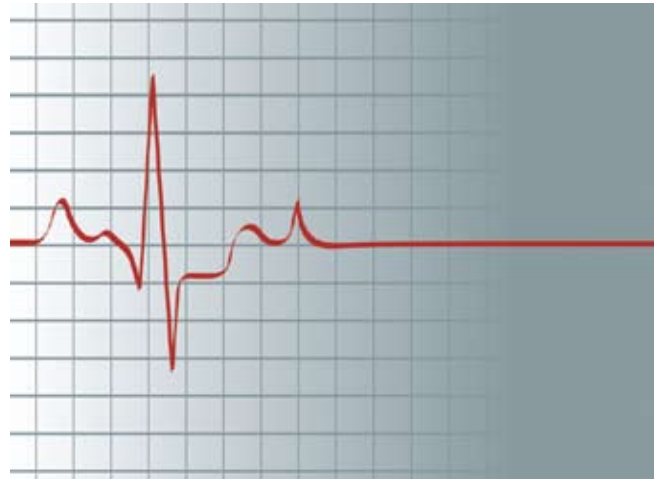
- בדיקות דם: רמת גזים בדם עורקי, לקטט, ספירת דם, תפקודי קרישה, תפקודי כבד, תפקודי כליות, Na ו-K.
- בדיקות הדמיה: צילום חזה, אקו לב, CT מוח, EEG ו-MRI
- הערכה נוירולוגית

ב. חמצון

כפי שיש להימנע מ-hypoxia לאחר ROSC כך יש להימנע מ-hyperoxia, ולכן אין להזרים חמצן בריכוז גבוה. במחקר רב מרכזי שכלל 6,326 חולים שאושפזו לאחר דום לב, hyperoxia (Pa O₂>300mmHg) הייתה קשורה לשיעורי תמותה גבוהים יותר בהשוואה לחולים עם normoxia [22].

ג. הנשמה:

היפונטילציה לאחר דום לב עלולה לגרום ל-hypoxia ול-hypercarbia ועל-ידי כך לגרום לעליית לחץ תוך גולגולתי. מנגד, היפונטילציה עלולה להעלות לחץ בבית החזה וכתוצאה מכך להוביל לירידה בתפוקת הלב [24, 23]. נוסף לכך, נפחים גדולים עלולים לגרום ל-barotrauma. לפי המלצות ה-Surviving Sepsis Campaign יש להשתמש ב-Tidal Volume (TV) של 6 מ"ל/ק"ג בקרב חולי אלח דם הסובלים גם מפגיעה בריאות [25], אולם אין מידע לגבי נפח הנשמה רצוי לחולים לאחר דום לב, ושימוש בנפח המומלץ של 6 מ"ל/ק"ג עלול לגרום ל-hypercapnia, שעלולה להיות מסוכנת לחולים לאחר דום לב. קרוב לוודאי שחולים אלו זקוקים לנפח הנשמה גדול מ-6 מ"ל/ק"ג [5]. יש לעקוב גם אחרי רמות ה-PCO₂ בדם של חולים אלו היות שגם hypocrabia עלולה להיות מסוכנת ולגרום להתכווצות כלי דם במוח. יש לזכור גם ש-PEEP גבוה מ-10cmH₂O גורם לעליית הלחץ התוך גולגולתי [26].



VF או VT ללא דופק. 136 חולים קוררו לטמפרטורה של 32°C–34°C למשך 24 שעות בעזרת אוויר קר. אצל 75 מתוך 136 חולים (55%) שעברו קירור מתון נצפה שיפור ניירולוגי במעקב של 6 חודשים. זאת לעומת 54 מתוך 137 חולים (39%) שלא עברו קירור. שני מחקרים אלו עומדים בבסיס ההנחיות ב־ILCOR 2003 [52]. במסמך זה יש המלצה להשתמש בהיפותרמיה מתונה לטיפול בחולים מחוסרי הכרה לאחר דום לב מחוץ לכותלי בית החולים, הסובלים מ־VF. מחברי המסמך מוסיפים שייטכן שהקירור המתון יהיה יעיל גם לחולים לאחר דום לב שלא נגרם כתוצאה מ־VF/VT. גם בהנחיות האחרונות, שפורסמו ב־2010 על־ידי האיגוד האירופאי [53] מחברי המסמך עושים אקסטרפולציה מהנתונים לגבי חולים עם VF/VT לחולים עם דום לב שלא על רקע VF/VT (PEA, Asystole) זאת בציון העובדה, שיש לכך פחות ראיות. אולם מהספרות העדכנית לא ברורה יעילות השימוש בהיפותרמיה מתונה מבוקרת בחולים מבוגרים מחוסרי הכרה על רקע דום לב, שהפרעת הקצב הראשונה שלהם לא הייתה VF/VT.

שמטופלים בהיפותרמיה, שהתגובה שלהם לאינסולין משתנה תוך כדי שינויי הטמפרטורה. לחולים אלו מומלץ איזון נמוך מ־180mg/dl [38].

1. טיפול בהתכווציות:

התכווציות ו/או מיוקלונוס (myoclonus) נצפו ב־5%–15% מהחולים לאחר החייאה שנשארו מחוסרי הכרה, והם אחד המנבאים של פרוגנוזה גרועה [39,13]. התכווציות מגבירות את המטבוליזם במוח ועלולות להחמיר את הנזק המוחי לאחר דום לב [40]. הצורך לתת טיפול מונע להתכווציות לאחר דום לב [41] אינו ברור. אמנם במחקר על כלבים נמצא שטיפול ב־Thiopental מגן מפני נזק מוחי, אך טיפול זה לא נמצא יעיל עבור חולים לאחר דום לב [42]. על־פי ההנחיות של ILCOR [5] מומלץ לתת Benzodiazepins, Phenytoin, Barbiturat או Propofol, Sodium Valorate לחולים הסובלים מהתכווציות שלאחר דום לב, וזאת על מנת למנוע נזק מוחי נוסף. לחולים הסובלים מ־myoclonus מומלץ טיפול ב־Clonazepam. מומלץ להתחיל את הטיפול מייד לאחר האירוע הראשון של התכווצות.

2. טיפול באמצעות היפותרמיה מתונה מבוקרת:

מחקרים בבעלי חיים ובבני אדם הראו ששימוש בהיפותרמיה מתונה מגן מפני נזק מוחי לאחר היפוקסיה ואיסקמיה [43]. אפשר להסביר זאת על־ידי כמה מנגנונים: ירידה במטבוליזם מוחי (8% ירידה לכל מעלה מתחת ל־37°C), הפחתה ב־apoptosis, ירידה ביצירת רדיקלים חופשיים, דיכוי ציטוקינים דלקתיים, חסימת excitatory cascade על־ידי הפחתת השחרור של neuro-excitatory aminocid, הפחתה בהיצרות כלי דם לאחר איסכמיה ורפרפוזיה וכן שיפור במטבוליזם המוחי [44]. השימוש בהיפותרמיה לאחר דום לב תואר כבר בשנות החמישים [46,45] אולם בשל בעיות המודינמיות ובעיות בנשימה טיפול זה מנח עד לסוף שנות ה־90. בסוף שנות ה־90 נערכו כמה מחקרים שהראו ששימוש בהיפותרמיה מתונה משפר את תפקוד המוח של חולים לאחר דום לב [47–49]. הדחיפה הגדולה לשימוש נרחב בהיפותרמיה מתונה מבוקרת באה בעקבות שני מחקרים מבוקרים אקראיים, שפורסמו בזמנית. הראשון, מחקר אוסטרלי [50], כלל 77 חולים מחוסרי הכרה לאחר דום לב על רקע VF. בקרב 43 חולים הוחל קירור מתון (33°C) למשך 12 שעות על־ידי קרח חימום. 21 חולים בקבוצה זו (49%) נשארו בחיים ונמצא אצלם שיפור ניירולוגי, בהשוואה ל־9 מתוך 43 (26%) חולים שלא טופלו על־ידי קירור (P=0.05). השני הוא מחקר אירופאי [51] שכלל 275 חולים מחוסרי הכרה לאחר דום לב על רקע

לאחרונה פורסמו שני מחקרים, שבהם נמצא שיפור בשיעורי התחלואה הניירולוגית והתמותה בקרב חולים מחוסרי הכרה לאחר דום לב מחוץ לכותלי בית החולים, שהפרעת קצב הלב הראשונה שלהם הייתה VF/VT. שיפור כזה לא נצפה כאשר הפרעת הקצב הראשונה הייתה Asystole או PEA. המחקר הראשון, שנערך בצרפת [54] כלל 1,145 חולים לאחר דום לב. VF/VT נמצא בקרב 708 (64%) מהחולים. 457 מהם טופלו על־ידי קירור מתון, ושיפור ניירולוגי נמצא אצל 201 (44%) מהם, זאת בהשוואה לשיפור בקרב 29% מ־251 חולים שלא עברו קירור. בקבוצת החולים שהפרעת הקצב הראשונה שלהם הייתה Asystole או PEA היו 438 חולים (31%). 261 מהם עברו קירור מתון ו־176 לא. לא נמצא הבדל בחיות ובמצב הניירולוגי בין שתי הקבוצות. במחקר השני, שנערך בישראל ופורסם לאחרונה [13] נכללו 110 חולים מבוגרים מחוסרי הכרה לאחר דום לב מחוץ לכותלי בית החולים. אצל 86 מהם הפרעת קצב הלב הראשונה שנצפתה הייתה VF/VT ואצל 24 Asystole או PEA. כל החולים עברו קירור מתון מבוקר למשך 24 שעות עד לטמפרטורה של 32°C–34°C. התמותה בקבוצת חולי VF/VT הייתה 30% בהשוואה ל־61% בתמותה בקבוצת חולי Asystole/PEA. 66% מהחולים בקבוצת VF/VT השתחררו עם נזק ניירולוגי קל לעומת 11% מהחולים בקבוצת Asystole/PEA. בניגוד למחקרים אלו ישנם גם מחקרים (לא מבוקרים) שבהם נמצא שיפור בפרוגנוזה של חולים שעברו קירור מתון בעקבות דום לב על רקע (Asystole/PEA) Non shockable rhythm [56,55]. יש שלושה שלבים בקירור מתון של חולה מחוסר הכרה לאחר דום לב:

- 1. שלב התחלתי:** אפשר להשתמש בנוזלים במתן תוך ורידי – 30 מ"ל/ק"ג של 0.9% NaCl בשילוב קירור חימום [13, 50–51]. קיימות היום גם שיטות קירור פולשניות Endovascular Cooling [57]. לאחרונה נעשה גם ניסיון לקירור דרך האף [58].
- 2. שלב האחזקה:** יש לשמור על טמפרטורת גוף יציבה של 32°C–34°C למשך 24 שעות. החולים מורדמים ויש לטפל בהתכווציות, למנוע רעד גוף, לתמוך נשימתית והמודינמית ולעקוב אחר פרמטרים של רמת סוכר ואלקטרוליטים. כמו כן יש לעקוב אחר הפרעות בקצב הלב.
- 3. שלב החימום:** בשלב זה, שהוא חשוב ביותר, יש להימנע מעלייה מהירה בטמפרטורת הגוף ולכן החימום הוא בקצב של 0.25°C–0.5°C לשעה. יש לזכור שהיפותרמיה מתונה ומבוקרת

ביבליוגרפיה

4. Stiell IG, Wells GA, Field B et al. Ontario Pre-hospital Advance Life Support Group. Advanced cardiac life support in-out of hospital cardiac arrest. N Engl J Med. 2004;351:647-656.
5. Sasson C, Rogers MA, Dahl J et al. Predictors of survival from out-hospital cardiac arrest: a systemic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010;3:63-81.
6. Canetti M, Feigenberg Z, Caspi A et al. Out-of-hospital resuscitation in Israel 2000. Harefuah. 2004;Nov 143 (11):785-9, 839.
7. Negovsky VA. The second step in resuscitation: the treatment of "post-resuscitation disease". Resuscitation. 1972;1:1-7.
8. ICOR Consensus Statement: Post cardiac arrest syndrome. Circulation. 2008;118:2452-2483.
9. Lavers S, Farrow C, Turner D et al. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. Intensive Care Med. 2004;30:483-506.
10. White BC, Sullivan JM, De Gracia DJ et al. Brain ischemia and reperfusion molecular mechanisms of neuronal injury. J NeuroSci. 2000;179:1-33.
11. Neumar RW. Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury. Ann Emerg Med. 2000;36:483-506.
12. Bano D, Nicotera P. Ca²⁺ signals and neuronal death in brain ischemia. Stroke. 2007;38:674-676.
13. Vereczki V, Martin E, Rosenthal RE et al. Normoxic resuscitation after cardiac arrest protects against hippocampal oxidative stress, metabolic dysfunction, and neuronal death. J Cereb Blood Flow Metab. 2006;26:821-835.
14. Zeiner A, Holzer M, Sterz F et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. Arch Intern Med. 2001;161:2007-2012.
15. Longstreth WT Jr, Inui TS. High blood glucose level on hospital admission and poor neurological recovery after cardiac arrest. Ann Neurol. 1984;15:59-63.
16. Laish-Farkash A, Matetzky S, Oieru D et al. Usefulness of mild therapeutic hypothermia for hospitalized comatose patients having out-of-hospital cardiac arrest. Am J Cardiol. 2011;108:173-178.
17. Laurent I, Monchi M, Chich ID et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-hospital cardiac arrest. J Am Coll Cardiol. 2002;40:2110-2116.
18. Ruiz-Bailén M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S et al. Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation. 2005;66:171-181.
19. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB et al. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. Chest. 1992;102:208-2215.
20. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. Circulation. 2002;106:562-568.
21. Adrie C, Monchi M, Laurent I et al. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of protein C anticoagulant pathway. J Am Coll Cardiol. 2005;46:21-28.
22. Hekimian G, Bagnon T, Thuong M et al. Cortisol levels and adrenal reserve after successful cardiac arrest resuscitation. Shock. 2004;22:116-119.
23. Spaite DW, Bobrow BJ, Vadeboncoeur TF et al. The impact of pre-hospital transport interval on survival in-out-of hospital cardiac arrest. Implication for regionalization of post-resuscitation care. Resuscitation. 2008;79:61-66.

תופעות לוואי רבות כמו שינוי נפח תוך וסקולארי, הפרעות קצב, הפרעות אלקטרוליטים והפרעות קרישה.

ח. אי-ספיקת יותרת הכליה:

תוארה בחולים לאחר דום לב מחוץ לכותלי בית החולים [19, 59], אך אין מידע מבוסס בספרות על הצורך במתן סטרואידים לחולים שעברו החייאה לאחר דום לב.

ט. אי-ספיקת כליות:

שכיחה מאוד בקבוצת חולים זו וחלקם יזדקקו להמודיאליזה. האינדיקציה לטיפול תומך זה לזו שבחולים קריטיים אחרים [60].

י. זיהומים:

זיהומים שכיחים בקרב חולים שעברו החייאה, ובעיקר דלקת ריאות הקשורה לאספירציה ו/או הנשמה [21, 51]. הועלתה גם השערה, שלא הוכחה, שהיפותרמיה מגבירה את הסיכוי לזיהומים.

פרוגנוזה [53]

הערכה פרוגנוסטית של חולים לאחר דום לב היא בעייתית. עד היום לא נמצאה בדיקת מעבדה שיכולה לנבא בצורה ברורה פרוגנוזה. כמו כן, בדיקות הדמיה כמו CT או MRI לא תרמו עד היום מידע שיכול לנבא הבדלי פרוגנוזה בחולים אלו.

בבדיקה פיזיקאלית נמצא שרפלקס קורנאלי ותגובת אישוניים לאחר 72 שעות מנבאים שיפור ניורולוגי. לעומת זאת התכווצויות או <2 Glasgow Coma Scale מנבאים פרוגנוזה גרועה. הערכה פרוגנוסטית לגבי מצבו הניורולוגי של חולה שעבר טיפול בהיפותרמיה, צריכה להתבצע לפחות 3 ימים לאחר שטמפרטורת הגוף חזרה לנורמה. בשלבי ההחלמה יש להעריך גם את הצורך במניעת דום לב חוזר על-ידי טיפול באיסכמיה באמצעות הריסוקולאריזציה או השתלת AICD/קוצב לב.

שאלות פתוחות

שאלות רבות נשאר עדיין פתוחות בעניין השימוש בהיפותרמיה מתונה לאחר דום לב:

- האם טיפול זה יעיל לכל החולים המבוגרים לאחר דום לב, Shockable and non shockable rhythm?
- מהי שיטת הקירור הטובה ביותר?
- מהי שיטת ההרדמה הטובה ביותר?
- מהו משך הקירור האופטימלי?
- מהי טמפרטורת הקירור האופטימלית?
- מהו הזמן האופטימלי להתחלת היפותרמיה?

סיכום

הטיפול בחולה מחוסר הכרה לאחר דום לב מצריך שיתוף פעולה של צוות רב-מקצועי: רופאי טיפול נמרץ, אחיות טיפול נמרץ, פיזיותרפיסטים, פסיכולוגים, ניורולוגים וצוות שיקומי. הטיפול בחולים אלו כולל הנשמה, ניטור ואיזון המודינמי, היפותרמיה מתונה מבוקרת ולעתים צנתור כלילי, ומצריך ידע וניסיון רב. כיום יש הממליצים על הקמת מרכזי "Cardiac Arrest Centers" המתמחים בטיפול בחולים אלו במטרה לרכז ידע, ניסיון ומחקרים.

- Neurology. 1988;38:401-405.
43. Ingvar M. Cerebral blood flow and metabolic rate during seizures: relationship to epileptic brain damage. *Ann NY Acad Sci.* 1986;462:194-206.
 44. Ebmeyer U, Safar P, Radovsky A et al. Thiopental combination treatments for cerebral resuscitation after prolonged cardiac arrest in dogs: Exploratory outcome study. *Resuscitation.* 2000;45:119-131.
 45. Brain Resuscitation Clinical I Study Group. Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1986;314:397-403.
 46. Froehler MT, Geocadin RG. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: mechanisms, clinical trials and patient care. *J NeuroSci.* 2007;261:118-126.
 47. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med.* 2009;37:S186-S202.
 48. Williams GR, Spencer FC. Clinical use of hypothermia after cardiac arrest. *Ann Surg.* 1958;148:462-468.
 49. Benson DW, Williams GR, Spencer FC et al. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg.* 1959;38:423-428.
 50. Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med.* 1997;90:146-153.
 51. Yanagawa Y, Ishihara S, Norio H et al. Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Resuscitation.* 1998;39:61-66.
 52. Zeiner A, Muellner M, Frossard M et al. Mild therapeutic hypothermia to improve neurologic outcome after cardiac arrest. *Circulation.* 1996;1799-1804.
 53. Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346:557-563.
 54. The Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346:549-556.
 55. An advisory statement by the Advanced Life Support Task Force of International Liaison Committee on Resuscitation. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2003;57:231-235.
 56. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. *Resuscitation.* 2010;81:1219-1276.
 57. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and non-shockable patients? *Circulation.* 2011;123:877-886.
 58. Arrich J. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2007;35:1041-1047.
 59. Holzer M, Mullner M, Sterz F et al. Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: cohort study and Bayesian approach. *Stroke.* 2006;37:1792-1797.
 60. Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW et al. Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;40:1928-1934.
 61. Castren M, Nordberg P, Svensson L et al. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, pre-hospital multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC Intra nasal cooling effectiveness). *Circulation.* 2010;122:729-736.
 62. Meyer NJ, Hall JB. Relative adrenal insufficiency in ICU: can we at least make the diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1282-1284.
 63. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet.* 2005;365:417-430.
 24. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D et al. Implementation of a standardized treatment protocol for post-resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2007;73:29-39.
 25. Kilgannon JH, Jones AS, Shapiro NI et al. Emergency Medicine Shock Research Network Investigators. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA.* 2010;303:2165-2171.
 26. Aufderheide TP, Sigurdsson G, Pirralo RG et al. Hyperventilation-induced hypotension during cardiopulmonary resuscitation. *Circulation.* 2004;109:1960-1965.
 27. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;324:1301-1308.
 28. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2008;36:1394-1396.
 29. Videtta W, Villarejo F, Cohen M et al. Effect of positive and expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion. *Acta Neurochir Suppl.* 2003;81:93-97.
 30. Nichol G, Karmy-Jones R, Salerno C et al. Systemic review of percutaneous cardiopulmonary bypass for cardiac arrest or cardiogenic shock states. *Resuscitation.* 2006;70:381-394.
 31. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1584-1588.
 32. Gupta A, Allaqaband S, Bajwa T. Combined use of Impella device and intra-aortic balloon pump to improve survival in a patient in profound cardiogenic shock post cardiac arrest. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74:975-976.
 33. Knafelj R, Radsel P, Ploj T et al. Primary percutaneous intervention and mild induced hypothermia in comatose survivors of ventricular fibrillation with ST elevation myocardial infarction. *Resuscitation.* 2007;74:227-234.
 34. Hosman VR, Mustafa NG, Reddy UK et al. Survival and neurologic recovery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction resuscitated from cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:409-448.
 35. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1997;336:1629-1633.
 36. Beiser DG, Carr GE, Edelson DP et al. Derangement in blood glucose following initial resuscitation from in-hospital cardiac arrest: a report from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation.* 2009;80:624-630.
 37. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359-1367.
 38. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive medical insulin therapy in medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354:449-461.
 39. Finter S, Chittock DR, Su SY et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283-1297.
 40. Oksanen T, Skrifvars MB, Varpula T et al. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med.* 2007;33:2093-2100.
 41. Padkin A. Glucose control after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2009;80:611-612.
 42. Krumholz A, Stern BJ, Weiss HD. Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: relation to seizure and myoclonus.