

# ניתוח מעקפים או השתלת תומכנים בעקבות מחקר SYNTAX על רפואה מבוססת עובדות ועל המציאות

כרופ' יעקב לביא

המחלקה לניתוחי לב, מרכז הלב ע"ש לבייב, המרכז הרפואי שיבא, תל השומר והפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

## רקע

(תרשים 1), בעיקר עקב שיעור יתר של צורך ברהיזוסקולריזציה חוזרת (13.5% לעומת 5.9%,  $p < 0.001$ ), ומכאן שעקרונ הוכחת האינחיתות לא הושג. בתום 12 החודשים שיעורי התמותה והיארעות אוטם בשריר הלב היו זהים בשתי הקבוצות; שיעור האירועים המוחיים היה גבוה משמעותית בקבוצת החולים שנותחו (2.2% לעומת 0.6% בחולים שבהם הושטלו תומכנים,  $p=0.003$ ). מסקנת החוקרים הייתה, כאמור, כי לאור השיעורים הנמוכים יותר של הופעת כל תופעות הנגד הראשיות, הלבביות או המוחיות, שהוגדרו כיעד הראשוני למחקר, בקבוצת החולים שנותחו, נשאר ניתוח המעקפים שיטת הטיפול הסטנדרטית העדיפה בחולים עם מחלה טרשתית תלת-כלית או עם מחלה בעורק הכלילי השמאלי הראשי.

## בקבוצת החולים שנותחו, נשאר ניתוח המעקפים שיטת הטיפול הסטנדרטית עם מחלה בחולים עם תלת-כלית או עם מחלה בעורק הכלילי השמאלי הראשי

יש לציין בנוסף שנתוני מחקר ה-SYNTAX שדווחו לאחרונה בכינוס ESC בברצלונה, במעקב לאחר שנתיים, מעצימים אף יותר את היתרון של כירורגיית המעקפים בטווח הארוך ובהקשר הנדון.

עד כאן סיכום התוצאות הראשיות של מחקר SYNTAX שהינו ברור וחדמשמעי. אלא שכמו במקרים רבים אחרים

שבהם "אלוהים נמצא בפרטים הקטנים", ניתוחי התוצאות בתת-הקבוצות של המחקר הפכו על פיה את קערת המסקנה הראשית החדמשמעית של המחקר ואפשרו לכל אחד ליטול מן המחקר את מסקנתו האישית, וזאת על אף שחוקרי SYNTAX שבים ומדגישים כמה וכמה פעמים כי כל מסקנה באשר לתת-קבוצה מתוך המחקר איננה יותר מאשר השערת מחקר המחייבת הוכחה בנפרד.

## SYNTAX SCORE

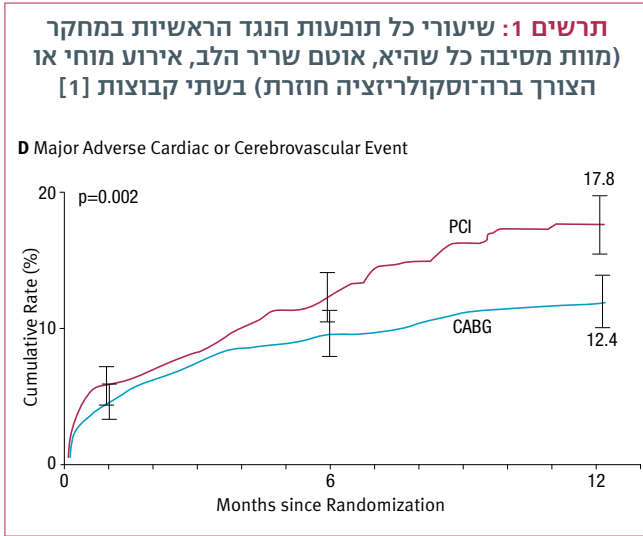
חוקרי SYNTAX פיתחו לצורך המחקר שיטת דירוג חדשנית לחומרת המחלה הכלילית, המכונה SYNTAX SCORE [2], ולפיה דורגו ממצאי הצנתורים הכליליים של כל החולים במחקר. שיטת דירוג מורכבת זו מעניקה ניקוד לכל אחד מהפרמטרים הרבים הבאים בצנתור: עליונות אנטומית שמאלית או ימנית, חומרת ההיצרות ומיקומה, צורת החסימה המוחלטת ומיקומה, מיקום וצורת ההיצרות בפיפורקציה או טריפורקציה, נוכחות היצרות אוסטיאלית במוצא העורק מהאאורטה, חומרת פיתול העורק, אורך ההיצרות, דרגת ההסתיידות בהיצרות, נוכחות טרומבוס בהיצרות ומידת

בעידן הרפואי המודרני, אנו מצופים לקבוע את דפוסי התנהגותנו הרפואית לאור הרפואה מבוססת העובדות. לאור זאת, פרסום ב-New England Journal Of Medicine של מסקנתו של מחקר פרוספקטיבי בינלאומי שבו חולקו 1,800 חולים באקראי לשתי קבוצות טיפול ולפיו אחד משני הטיפולים הוכח כטיפול הסטנדרטי והמקובל למחלה, היה אמור לסיים באופן סופי את הוויכוח בתחום וכל העולם הרפואי היה אמור ליישר קו על פיו ולנהוג בהתאם. והנה באחרונה התפרסמו תוצאות מחקר שכזה, ה-SYNTAX TRIAL [1], שבוצע בחולים עם מחלת לב טרשתית תלת-כלית או עם היצרות בעורק הכלילי השמאלי הראשי, ובו הושוו תוצאות הטיפול באמצעות ניתוח מעקפים כליליים לטיפול באמצעות השתלת תומכנים מצופי תרופה. על אף שמסקנתו של המחקר הייתה חדמשמעית כי "ניתוח המעקפים נשאר שיטת הטיפול הסטנדרטית העדיפה" בחולים אלה, העולם הרפואי ממשיך כמנהגו מימים ימימה ורבים עדיין החולים עם מחלה כלילית תלת-כלית שאינם מופנים לניתוח ומטופלים באמצעות השתלת תומכנים (סטנטים) מרובים.

מה היו תוצאותיו המדויקות של מחקר ה-SYNTAX, ומדוע, על אף מסקנתו הנחרצת, הוא עדיין לא הביא למהפך בתחום הטיפול בחולים עם מחלת הלב הטרשתית?

## מחקר SYNTAX

מחקר SYNTAX היה מחקר פרוספקטיבי שבו השתתפו 85 מרכזים רפואיים ב-17 ארצות באירופה ובארצות הברית, ובו חולקו 1,800 חולים עם מחלה טרשתית תלת-כלית או עם היצרות בעורק הכלילי השמאלי הראשי באקראי ובאופן שווה לאחת משתי צורות הטיפול: ניתוח מעקפים או השתלת תומכנים מצופי התרופה Paclitaxel מסוג Express Taxus. כל חולה במחקר הוערך תחילה על ידי צוות רב-מקצועי, שבו השתתפו קרדיולוגי מצנתר ומנתח לב, שקבעו כי מבחינה אנטומית היה ניתן להשיג בחולה רהיזוסקולריזציה מלאה בכל אחת משתי צורות הטיפול. שיטת המחקר שנבחרה הייתה הוכחת אינחיתות של אחת משתי הקבוצות בתחום היעד הראשוני למחקר שהוגדר כהופעת אחת מתופעות הנגד הראשיות הלבביות או המוחיות – מוות מסיבה כל שהיא, אוטם שריר הלב, אירוע מוחי או הצורך ברהיזוסקולריזציה חוזרת (בצנתור או בניתוח מעקפים). בתום 12 חודשי מעקב היה שיעור הופעת תופעות הנגד הראשיות הלבביות והמוחיות גבוה יותר משמעותית בקבוצת החולים שבהם הושטלו התומכנים (17.8% לעומת 12.4% בחולי המעקפים,  $p=0.002$ )



זו צריכה להיעשות לאחר דיון משותף של החולה עם הקרדיולוג המצנתר ועם מנתח הלב, באווירה נינוחה ורגועה ולא בהיותו שכוב על שולחן הצנתורים, כשצנתר נעוץ במפשעתו או בעורק הרדיאלי שלו [4]. רק דיון משותף שכזה יוכל להבטיח כי ההחלטה הסופית באשר לטיפול שייבחר תשקף נאמנה הן את הרפואה מבוססת העובדות והן את רצון החולה.

**ביבליוגרפיה**

1. Serruys PW, et al. N Engl J Med. 2009;360(10):961-72.
2. Sianos G, et al. EuroInterv.2005;1:219-227
3. <http://www.syntaxscore.com>
4. Lange RA, et al. N Engl J Med 2009;360(10):1024-1026
5. Booth J, et al. Circulation 2008;118:381-8.

**ככל שחולף הזמן מאז פרסומן של תוצאות מחקר ה־SYNTAX, הולכים וגוברים הקולות הקוראים לאפשר לחולה במחלה התלת־כלית להיות שותף אמיתי ומלא להחלטה באיזו משתי דרכי הטיפול לבחור**

היות המחלה הטרשתית מחלה דיפוזית של כלי דם קטנים. הציון הכולל שהענק לכל חולה לפי שיטה זו נע בין 0 ל־70, וכיום אף ניתן לחשבו באמצעות כלי עבודה אינטרנטי מיוחד שהעלה לרשת האתר [www.syntaxscore.com](http://www.syntaxscore.com) [3]. בהסתמך על ציון ה־SYNTAX שלהם, חולקו חולי המחקר לשלוש תתי־קבוצות: ציון נמוך (22–0), ציון ביניים (23–32) וציון גבוה (33 ומעלה). כשהשוו תוצאות המחקר בשלוש תתי־הקבוצות התברר כי שכחות הופעת כל תופעות הנגד הראשיות, הלבביות או המוחיות, שהוגדרו כיעד הראשוני למחקר, הייתה זהה בשתי קבוצות הטיפול בחולים עם ציוני SYNTAX נמוכים או עם ציוני ביניים, ורק בחולים עם הציונים הגבוהים (33 ומעלה) הייתה שכחות זו נמוכה באופן משמעותי יותר בקבוצת החולים שנחתו לעומת החולים שבהם הושלתו תומכנים מפרישי תרופה.

**דיון ומשמעות קלינית**

ממצאים אחרונים אלה של תתי־הקבוצות נפלו כפרי בשל לידיהם של קרדיולוגים־מצנתרים רבים ברחבי העולם, שהתעלמו ממסקנתו הראשית של המחקר ומאזהרת מחברי המחקר ולפיה אין לראות בתוצאות תתי־הקבוצות יותר מאשר השערות מחקר חדשות המחייבות הוכחה בנפרד, וראו בהן הצדקה מלאה להמשיך ולטפל בחולים עם מחלה תלת־כלית באמצעות השלתת תומכנים. יתרה מזאת, מאחר שחישוב מדויק של ציון ה־SYNTAX הינו הליך מורכב ומייגע הדורש זמן לא מבוטל, החלטתם של רבים מהקרדיולוגים המצנתרים להמשיך ולטפל בחולים מורכבים אלה באמצעות השלתת תומכנים לא מתבססת על חישוב אמיתי ומדויק של ציון ה־SYNTAX, אלא על הערכה כללית, מהירה וסובייקטיבית של תוצאות הצנתור, עוד בהיות החולה שכוב על שולחן הצנתורים. מנגד ניצבו מנתחי הלב ברחבי העולם, שלכאורה היו אמורים ליהנות מפרות מסקנתו הראשית החד־משמעית של המחקר, וצפו בעיניים כלות בעיקור משמעות המסקנות.

נוסף על יתרונותיו הברורים של מחקר ה־SYNTAX כמחקר הפרוספקטיבי הגדול ביותר שבוצע עד כה להשוואת תוצאות הטיפול בניתוח מעקפים לאלו של השלתת תומכנים מפרישי תרופה, יש למחקר גם כמה חסרונות [4]. ראשית, משך זמן המעקב במחקר הינו של שנה אחת בלבד, אם כי לאחרונה דווחו נתוני מעקב של עד שנתיים, אך הללו עדיין לא מצאו את דרכם לספרות. מחקרים קודמים שבהם הושוו תוצאות ארוכות טווח של ניתוח המעקפים להשתלת תומכנים שאינם מפרישי תרופה, כמו מחקר SOS (Stent or Surgery) [5], הראו יתרון הישרדותי ברור לטובת החולים שנותחו. שנית, 78% מחולי המחקר היו גברים, כך שאין לדעת אם נתן לייחס את תוצאותיו גם לנשים. שלישית, החולים שנותחו במחקר לא זכו לקבלת טיפול תרופתי אופטימלי (בתחום הסטטינים, האספירין, ה־angiotensin-converting enzyme inhibitors וה־angiotensin II-receptor antagonists), נתון שהיה עלול לתרום לשכחות הגבוהה יותר של אירועים מוחיים בקבוצה זו [4].

למרות האמור לעיל, ככל שחולף הזמן מאז פרסומן הראשון של תוצאות מחקר ה־SYNTAX, הולכים וגוברים הקולות בדיונים פומביים המתקיימים בפורומים שונים בקרב חברי הקהילה הקרדיולוגית הבינלאומית, הקוראים להסיק את המסקנה הנכונה ממחקר ה־SYNTAX ולאפשר לחולה במחלה התלת־כלית להיות שותף אמיתי ומלא להחלטה באיזו משתי דרכי הטיפול לבחור. החלטה חשובה