

התערבות מילעורית מול ניתוח מעקפים אצל חולים עם מחלה תלת-כלית ומחלת עורק הכלילי השמאלי הראשי: לקחים ממחקר SYNTAX

ד"ר אלה לובוביץ', פרופ' אורי רוזנשין

מכון הלב, מרכז רפואי בני ציון, חיפה

רקע

שלושים ושתיים שנה לאחר ביצוע ההרחבה המילעורית הראשונה של עורק כלילי על ידי ד"ר אנדריאס גרונציג, ועשרים שנה לאחר כניסה של תומכנים מתכתיים לשימוש על ידי הקרדיולוג ההתערבותי, כמות החולים עם מחלה תלת-כלית או מחלה בעורק הכלילי השמאלי הראשי העוברים טיפול התערבותי מילעורי (PCI) הולכת ועולה. לאורך השנים נמשך הדיון המקצועי לגבי הגישה הטיפולית העדיפה לרה־וסקולריזציה בחולים עם מחלה תלת-כלית או מחלה בעורק הכלילי השמאלי הראשי: PCI או ניתוח מעקפים.

בשנות ה־90 פורסמו שישה מחקרים קליניים אקראיים גדולים: RITA, ERACI, GABI, CABRI, EAST, BARI [1, 2, 3, 4, 5, 6], אשר השוו תוצאות של הרחבה מילעורית בעיקר באמצעות בלון (PTCA) מול ניתוח מעקפים אצל חולים עם מחלה כלילית רב־כלית. כל ששת המחקרים הדגימו שכיחות זהה של מוות ושל אוטם שריר הלב אצל חולים שטופלו על ידי PCI בהשוואה לחולים שעברו ניתוח מעקפים. לעומת זאת, חולים שטופלו על ידי PCI סבלו משכיחות גבוהה בהרבה של היצרות חוזרת.

בשנות ה־90 המוקדמות הוכנסו לשימוש תומכנים מתכתיים שמטרתם הייתה להוריד שכיחות של היצרות חוזרת. בתחילת שנות האלפיים פורסמו חמישה מחקרים קליניים אקראיים גדולים – ERACI – ARTS-1, SOS, MASS-II, AWESOME [7, 8, 9, 10, 11] אשר בדקו PCI בשילוב הכנסת תומכן מתכתי מול ניתוח מעקפים אצל חולים עם מחלה רב־כלית. כל המחקרים פרט ל־SOS הדגימו תמותה זהה בשתי הקבוצות, אך בקבוצת החולים שטופלה על ידי PCI הייתה עדיין שכיחות גבוהה הרבה יותר של היצרות חוזרת, וחולים אלו נזקקו למספר רב יותר של פעולות חוזרות.

אנליזה של 11 המחקרים הנ"ל, אשר כללו סך של 8,258 חולים עם מעקב עד 10 שנים, מעלה שאין הבדל בשכיחות משולבת של מוות ואוטם בחולים עם מחלה רב־כלית המטופלת על ידי PCI לעומת ניתוח מעקפים. בנוסף, שכיחות הפעולות החוזרות ירדה באופן משמעותי בעידן התומכנים המתכתיים לכ־15% לעומת מעל ל־50% בעידן של PTCA עם בלון בלבד.

למחקרים הנ"ל כמה נקודות תורפה:

1. אחוז גיוס נמוך מאוד: פחות מ־10% מחולים שעברו סקירה ראשונית עברו רנדומיזציה סופית, עובדה שמקשה על קבלת החלטות קליניות בחולה הבודד.

2. רוב החולים סבלו מחלה דו־כלית ומועטים ממחלה תלת-כלית.

3. אף אחד ממחקרים אלו לא גייס חולים עם מחלה בעורק הכלילי השמאלי הראשי.

כך שלמרות נתונים מעודדים אלו של שכיחות זהה של תמותה ואוטמים אצל חולים שעברו טיפול על ידי PCI וחולים שעברו ניתוח מעקפים, יש לקחת בחשבון שתוצאות אלו מתייחסות לאוכלוסייה מאוד מסוימת של חולים, כאשר רוב החולים עם מחלה תלת-כלית וכל החולים עם מחלה של העורק הכלילי השמאלי הראשי נשארו מחוץ למחקרים אלו. כתוצאה, איגוד קרדיולוגי אמריקאי ואירופי עדיין ממליצים על טיפול ניתוחי כטיפול בחירה בחולים עם מחלה תלת-כלית או חולים עם מחלה של עורק הכלילי השמאלי הראשי [12].

בתחילת שנות האלפיים נכנסו לשימוש קליני ברחבי ארצות הברית ואירופה תומכנים משחררי תרופה (תמ"ת או DES), אשר הוכחו במחקרים קליניים אקראיים כבעלי יכולת להוריד אחוז של היצרות חוזרת בהשוואה לתומכנים מתכתיים [13]. מאז השימוש בתמ"תים הלך וגבר, כך שבשנת 2006 בוצעו בארצות הברית פי 4 יותר פעולות PCI מאשר ניתוח מעקפים, ובכ־90% מהפעולות הללו השתמשו בתמ"תים. למרות השימוש ההולך וגובר בתמ"תים, עד לאחרונה לא היה אף מחקר קליני משמעותי שהשווה טיפול ניתוחי מול טיפול ב־PCI עם תמ"ת אצל חולים עם מחלה תלת-כלית וחולים עם מחלה של העורק הכלילי השמאלי הראשי.

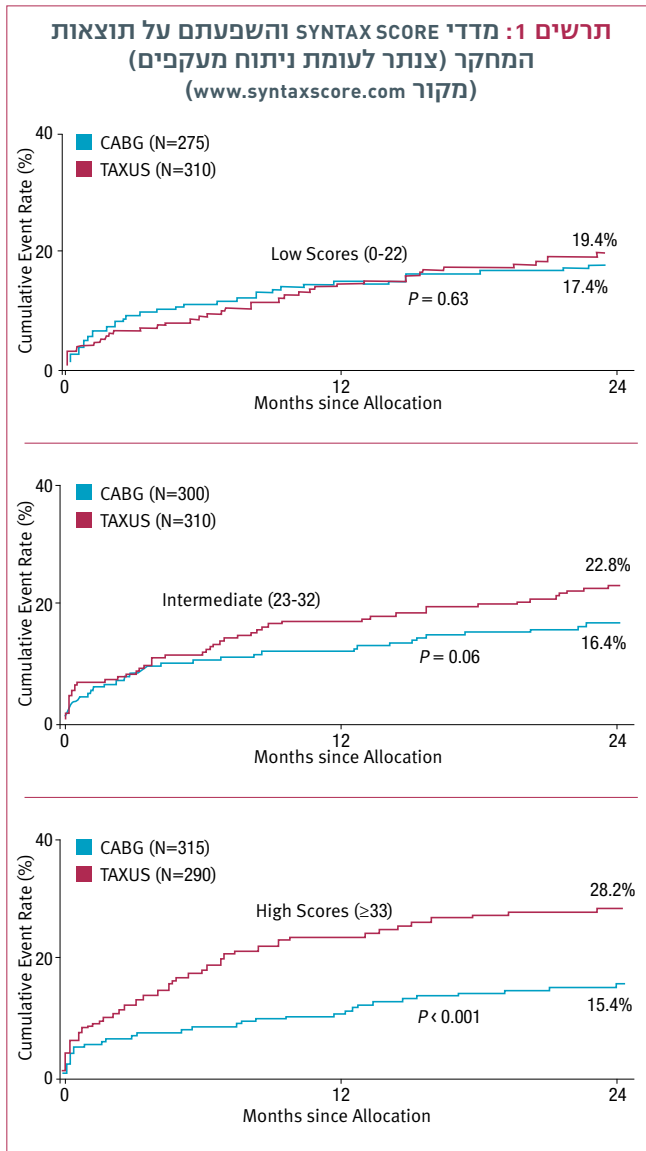
מחקר ה־SYNTAX

מחקר SYNTAX [14] אשר התפרסם בחודש מרץ השנה ב־NEJM היה המחקר הקליני הגדול הראשון שהשווה יעילות ובטיחות של PCI עם תמ"תים מסוג TAXUS בהשוואה לניתוח מעקפים אצל חולים עם מחלה כלילית תלת-כלית או מחלה בעורק הכלילי השמאלי הראשי.

ה־SYNTAX SCORE עולה עם מורכבות של המחלה הכלילית, והוא כולל בתוכו מאפיינים שונים של מחלה טרשתית

המחקר התנהל ב־85 מרכזים ברחבי ארצות הברית ואירופה. 1,800 חולים עם מחלה כלילית תלת-כלית או מחלה בעורק הכלילי השמאלי הראשי עברו רנדומיזציה לאחר שקרדיולוג התערבותי וכירורג לב הסכימו שהם מתאימים

לשתי האופציות הטיפוליות (PCI או ניתוח מעקפים). המחקר בדק שכיחות משולבת של מוות, אוטם, שבץ מוחי ורה־וסקולריזציה חוזרת (MACE = Major Adverse Cardiovascular Events) שנה



ראשונית עברו רנדומיזציה או גיוסו ל־Registry (במחקרים קודמים של PCI לעומת ניתוח מעקפים גיוסו פחות מ־10% מהחולים שעברו סקירה).
 • זהו המחקר הקליני האקראי הגדול הראשון שגייס רק חולים עם מחלה תלת־כלית או מחלה בעורק הכלילי השמאלי הראשי (במחקרים מהסוג הזה שבוצעו בעבר היו רוב החולים עם מחלה דו־כלית, ולא היו חולים עם מחלת עורק הכלילי השמאלי הראשי).

למחקר כמה מגבלות:

- המעקב היה לשנה בלבד, כך שאין עדיין פרסום בספרות לגבי התנהגות עקומות ה־MACE בשתי הקבוצות לאחר שנה. עם זאת, לאחרונה הוצגו בכינוסים קרדיולוגיים נתוני המחקר לאחר שנתיים של מעקב, והמגמה דומה לזו שנצפתה לאחר שנה (תרשים 1).
- שימוש באספירין ובסטטינים היה נמוך יותר בקבוצת ניתוח המעקפים, והדבר יכול להסביר שכיחות גבוהה יותר של שבץ מוחי אצל חולים אלו.
- המחקר מתבסס על שימוש בסטנט המצופה TAXUS, כאשר כיום מצויים בשימוש קליני סטנטים משחררי תרופה שהדגימו נתונים טובים בהרבה מהסטנט הנדון [15].

לאחר הפעולה. במחקר נמצא כי שכיחות ה־MACE גבוהה יותר בקבוצת ה־PCI בהשוואה לקבוצת ניתוח המעקפים (17.8% מול 12.4% בהתאם, $p=0.002$). ההבדל הזה ב־MACE נבע, רובו ככולו, משכיחות גבוהה יותר של פעולות חוזרת בקבוצת ה־PCI בהשוואה לקבוצת ניתוח המעקפים (13.5% מול 5.9% בהתאם, $p < 0.001$). לעומת זאת, מדדי הבטיחות, קרי שכיחות של תמותה ואוטם ושכיחות משולבת של אוטם, תמותה ושבץ מוחי, היו שוות בין שתי הקבוצות. שכיחות השבץ המוחי הייתה נמוכה יותר בקבוצת ה־PCI (0.6% מול 2.2% בהתאם, $p=0.003$).

נוסף על האנליזה העיקרית, בוצעה גם אנליזה משנית של תתי־קבוצות אשר הוגדרו מראש בהתאם ל־SYNTAX SCORE – כלי חישובי חדשני שפותח במסגרת מחקר SYNTAX (מידע באתר www.syntaxscore.com). ה־SYNTAX SCORE מבטא כמותית את המורכבות של המחלה הכלילית, ומעריך את דרגת הסיכון של PCI בחולים עם מחלה תלת־כלית או מחלת העורק הכלילי השמאלי הראשי.

ה־SYNTAX SCORE עולה עם מורכבות של המחלה הכלילית, והוא כולל בתוכו מאפיינים שונים של מחלה טרשתית כמו מידת הסתיידות, מעורבות של ביפורקציה, מעורבות של מוצא העורק, אורך של היצרות ומידת מעורבותם של כלי דם קטנים. על סמך ה־SYNTAX

על סמך ממצאים העולים ממחקר ה־SYNTAX, תוצאות של PCI במחלה תלת־כלית או במחלת העורק הכלילי השמאלי הראשי תלויות במורכבות של אנטומיה כלילית אשר באה לידי ביטוי כמותי ואובייקטיבי ב־SYNTAX SCORE

SCORE חולקו החולים חולקו לשלוש תתי־קבוצות: חולים עם SYNTAX SCORE נמוך (מתחת ל־22), חולים עם SYNTAX SCORE בינוני (מעל 22 אך מתחת ל־33) וחולים עם SYNTAX SCORE גבוה (שווה או מעל 33). אנליזה משנית של

שלוש תתי־הקבוצות הללו הראתה שבקבוצת ה־SYNTAX SCORE הנמוך ובקבוצת ה־SYNTAX SCORE הבינוני, שכיחות ה־MACE הייתה שווה בין קבוצת ה־PCI לבין קבוצת ניתוח המעקפים. רק בקבוצת ה־SYNTAX SCORE הגבוה, עקומות ה־MACE נפרדו בשלב מוקדם של המעקב, ונמצא כי החולים שטופלו על ידי PCI סבלו מאחוז MACE גבוה יותר לעומת החולים שטופלו על ידי ניתוח מעקפים (23.4% מול 10.9%, $p < 0.001$). ראוי לציין ששכיחות ה־MACE אצל חולים בקבוצת ניתוח המעקפים הייתה קבועה, ולא הייתה תלויה ב־SYNTAX SCORE (תרשים 1).

בהמשך בוצעה אנליזה משנית של חולים עם מחלה בעורק הכלילי השמאלי הראשי. כ־39% מהחולים במחקר SYNTAX סבלו ממחלה של העורק הכלילי השמאלי הראשי. אחוז ה־MACE אצל חולים עם מחלה של העורק הכלילי השמאלי הראשי היה זהה בין שתי הקבוצות (קבוצת ה־PCI וקבוצת ניתוח המעקפים). כצפוי, לחולים שטופלו על ידי PCI הייתה שכיחות גבוהה יותר של פעולות חוזרות. לעומת זאת, לחולים שטופלו על ידי ניתוח מעקפים הייתה שכיחות גבוהה יותר של שבץ מוחי סביב הפעולה.

למחקר כמה נקודות חוזק בולטות:

- הוא כלל מספר גדול של חולים ב־85 מרכזים ברחבי ארצות הברית ואירופה.
- אחוז הגיוס במחקר היה גבוה מאוד: 70% מהחולים שעברו סקירה

מסקנות

על סמך ממצאים העולים ממחקר ה־SYNTAX, תוצאות של PCI במחלה תלת־כלית או במחלת העורק הכלילי השמאלי הראשי תלויות במורכבות של אנטומיה כלילית אשר באה לידי ביטוי כמותי ואובייקטיבי ב־SYNTAX SCORE. אחוז ה־MACE אצל חולים עם SYNTAX SCORE נמוך או בינוני דומה לזה של חולים אשר טופלו על ידי ניתוח מעקפים, ואילו אצל חולים עם SYNTAX SCORE גבוה (33 ומעלה) אחוז ה־MACE גבוה יותר בטיפול ב־PCI מאשר בניתוח מעקפים. במחקר ה־SYNTAX הודגם לראשונה ש־PCI אצל חולים עם מחלה בעורק הכלילי השמאלי הראשי עשוי להיות חלופה טיפולית שוות ערך לניתוח מעקפים. נתון זה טעון בדיקה במחקרים נוספים שנערכים בימים אלה. בנוסף, אחת הסיבות שעדיין חוששים להשתיל תמ"ת היא סכנת הפקקת המאוחרת של תמ"ת. במחקר ה־SYNTAX נמצא שבשנה הראשונה לאחר הכנסת תמ"ת, שכיחות הפקקת של תמ"ת הייתה זהה לשכיחות של כישלון מוקדם של מעקפים. והחשוב מכל: ההחלטה בנוגע לר־ה־סקולריזציה אופטימלית בחולה עם מחלה כלילית תלת־כלית ומחלה של עורק הכלילי השמאלי הראשי צריכה להתבסס על הערכת סיכון אובייקטיבית של PCI לעומת ניתוח מעקפים תוך שימוש רוטיני ב־SYNTAX SCORE ובמדדים קליניים נוספים, וכן תוך הערכת יכולת ונכונות החולה לקחת טיפול נוגד טסיות כפול לטווח ארוך והתחשבות בהעדפותיו האישיות של כל חולה וחולה. לאחר שקיבל הסבר הולם בנוגע למחלתו ודרכי הטיפול המוצעות לו.

ביבליוגרפיה

1. RITA Trial Participants. Lancet 1993; 341:573-580.
2. Rodriguez A, et al. J Am Coll Cardiol 1993; 1060-1067.
3. Hamm CW, et al. N Engl J Med 1994; 331:1037-1043.
4. CABRI trial participants. Lancet 1995; 346:1179-1184.
5. King SB 3rd, et al. N Engl J Med 1994; 331:1044-1050.
6. BARI Investigators, et al. N Engl J Med 1996; 335:217-225.
7. Rodriguez A, et al. J Am Coll Cardiol 2001; 37:51-58.
8. Serruys PW, et al. N Engl J Med 2001; 344:1117-1124.
9. SoS Investigators. Lancet 2002; 360:965-970.
10. Hueb W, et al. J Am Coll Cardiol 2004; 43:1743-1751.
11. Morrison DA, et al. J Am Coll Cardiol 2001; 38:143-149.
12. Guidelines on stable angina pectoris: Eur Heart J 2006; 27:1341-1381
13. Moses JW, et al. N Engl J Med 2003; 39:1315-1323.
14. Patrick W. et al. N Engl J Med. 2009;360:961-72
15. Stone GW, et al. JAMA. 2008;299:1903-1913.