

# מחקר HORIZONS AMI: אופקים חדשים בטיפול באוטם שריר הלב. האומנם?

ד"ר אמיר הלקין

יחידת הצנתורים, המערך הקרדיולוגי, מרכז רפואי תל אביב

## רקע

הנושא שבכוונתי לסקור מתבסס על המחקר HORIZONS AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction). מדובר במחקר שנערך בחולי אוטם חריף בשריר הלב והינו הגדול בסדרת מחקרים מבוקרים [2-6] שפורסמו לאחרונה, ובהם השווה שימוש בתומכן מפריש תרופה (DES or drug eluting stent) עם תומכן מתכת חשופה (BMS or bare metal stent) במהלך צנתור טיפולי דחוף. על מנת לעמוד על השלכותיהן של תוצאות מחקר HORIZONS AMI לטיפול באוטם שריר הלב, חשובה הבנת מקומו של הצנתור הכלילי בטיפול במחלה זו, וכן הכרת יתרונותיהם וחסרונותיהם של התומכנים העומדים היום לרשות המצנתר במהלך צנתור כלילי.

התערבות כלילית מילעורית ראשונית (primary percutaneous coronary intervention (PPCI or coronary intervention) כשזמינותה גבוהה ומתבצעת על ידי צוות מיומן, הוכחה כטיפול הזילוח המחודש (reperfusion therapy) הנבחר להורדת שיעורי התמותה מאוטם שריר הלב המאופיין בעליות מקטע ה-ST באק"ג (ST-segment elevation myocardial infarction or STEMI) [7]. נתונים ממחקרים מבוקרים [8, 9] וניסיון קליני נרחב הובילו לשימוש נרחב בתומכנים (stents) במהלך פעולות PPCI במקומה של אנגיופלסטיית הבלון הפשוטה שהייתה בשימוש קודם לכן. בהקשר זה ראויים לציון שתי נקודות: ראשית, המחקר הקליני המקורי שהדגים את בטיחותה ויעילותה של השתלת תומכנים בפעולת ה-PPCI נקט שימוש בסטנטים מתכתיים "עירומים" [8, 9]. שנית, תועלתה המוכחת של השתלת סטנטים בפעולת ה-PPCI (על פני אנגיופלסטיית בלון) הינה בהורדת שיעורי ההיצרות החוזרת באתר ההתערבות, ללא השפעה משמעותית על שיעורי התמותה או היארעות אוטמים חוזרים. במקביל להנהגת השתלה שגרתית של סטנטים בפעולות PPCI, דווחו המחקרים הקליניים הראשונים שהוכיחו את יתרונם הדרמטי של תומכנים מפרישי תרופה (drug eluting stents or DES) על פני סטנטים מתכתיים "עירומים" בצמצום תופעת ההיצרות החוזרת [10, 11]. בעוד השימוש בתומכנים מפרישי תרופה נבחן תחילה באוכלוסיות חולים ספציפיות, מוגדרות בקפדנות מבחינת הפרופיל הקליני והאנטומיה הכלילית, נצפה בארץ (כמו בעולם כולו) שימוש נרחב ב-DES במגוון מצבים קליניים (למשל תסמונות כליליות חדות והתערבות כלילית רבי-כלית) או בנגעים כליליים עם מאפיינים אנטומיים/מורפולוגיים (דוגמת נגעי פיצול [bifurcation lesions] או נגעי חסימה מוחלטת כרונית [chronic total occlusions]) שלא נכללו בהתוויות המקוריות להתקנים אלו. בעוד יתרונם של הסטנטים המצופים (על פני אלו ללא ציפוי) במניעת היצרות חוזרת איננו שנוי במחלוקת במגוון רחב של סטואציות קליניות, קיים ספק לגבי בטיחותה של השמה לא סלקטיבית של

השתלת התומכנים מפרישי התרופה [12]. זאת בעיקר בשל היארעות מוגברת (בהשוואה לסטנטים "רגילים") של אירועי קרישה מאוחרים בתוך התומכן late stent thrombosis (LST) [13]. על אף שמדובר בתופעה נדירה, חסימה תרומבוטית מאוחרת של תומכן עלולה להתרחש גם שנים אחרי השתלתו וכרוכה בשיעורים גבוהים של אוטם שריר הלב ותמותה. נראה כי בבסיס תופעה זו מצוי עיכוב ציפוי ההתקן המתכתי באנדוהל פונקציונאלי וקיום תהליך דלקתי מקומי, המהווים יחד לאורך זמן מצע תרומבווגני בעורק הכלילי [14]. נוכח נתונים פתולוגיים המדגימים אנדוהלזיה מופחתת של סטנטים מפרישי תרופה שהושתלו בנגעים כליליים שגרמו לאוטם שריר הלב בהשוואה לתומכנים מסוג זה שהושתלו בנגעים יציבים [15]. ובהתחשב בתצפיות קליניות לא מבוקרות ולפיהן אירעות ST מאוחרת גבוהה יותר בחולי אוטם שריר הלב שטופלו עם DES מאשר עם BMS [16]. ישנה חשיבות רבה למחקר מבוקר בהגדרת התומכן הנבחר לטיפול באוטם שריר הלב.

## מחקר HORIZONS

מחקר HORIZONS AMI נערך בין מרץ 2005 למאי 2007 ב-123 מרכזים רפואיים ב-11 מדינות בצפון ובדרום אמריקה ובאירופה (לרבות בישראל). למחקר גויסו 3,602 חולים עם STEMI שהסתמן 12 שעות או פחות לפני הגעתם לבית החולים. מטרתו הכפולה של המחקר, שמבנהו קרוי 2x2 factorial, הייתה לבחון את יעילותם היחסית שני טיפולים אנטי-תרומבוטיים הניתנים בזמן צנתור ולהשוות את תוצאות השתלת DES עם BMS. על רקע טיפול תרופתי סטנדרטי, החולים חולקו תחילה באופן אקראי לאחד משני טיפולים אנטי-תרומבוטיים (heparin עם חסם גליקופורוטאין IIb/IIIa מול bivalirudin), והופנו לצנתור אבחנתי. חולים שבהם בוצעה פעולה אנגיופלסטית דחופה והוחלט על ידי המצנתר כי הפעולה תשלב השתלת תומכן (n=3,002) עברו חלוקה אקראית שנייה ועל פיה טופלו בהשתלת BMS או DES ביחס של 1:3, בהתאמה. ה-DES (הסטנט המתכתי העירום) במחקר היה תומכן ה-Express העשוי פלדת אל-חלד, וה-DES (הסטנט

**בקרב כלל אוכלוסיית HORIZONS AMI, מניעת אירוע יחיד של היצרות חוזרת משמעותית קלינית הצריכה טיפול ב-DES חולים באמצעות DES על פני BMS. ל-DES לא נמצא יתרון במניעת תמותה או אוטם חוזר**

המצופה בתרופה) היה תומכן זהה של אותו היצרן (Taxus Express) המצופה בפולימר המפריש תרופת paclitaxel בעלת תכונות המונעות שגשוג שריר חלק בתוך התומכן. קריטריוני אי-ההכללה

נשאלת כמובן השאלה כיצד יש ליישם את מסקנות מחקר HORIZONS AMI בטיפול היומיומי בחולי אוטם שריר הלב העוברים טיפול באמצעות צנתור דחוף. התשובה לשאלה זו מצריכה תחילה התייחסות לכמה נקודות.

- למרות שהפרוטוקול המחקרי הכתיב טיפול ב־clopidogrel (פלביקס) בכל משתתפי המחקר לחצי שנה לפחות, עם המלצה

## מחקר HORIZONS מעיד על כך שטיפול בנוגד הקרישה Bivalirudin נמצא יעיל במניעת דימומים סיסטמיים, ממצא שכרוך בירידה במדדי התמותה והתחלואה לאחר אוטם חריף בשריר הלב

להמשיך את הטיפול עד שנה לאחר האוטם, בתום 12 חודשי מעקב התברר כי שיעור השימוש בקלופידוגרל היה גבוה באופן מובהק בחולי קבוצת ה־DES לעומת קבוצת ה־BMS (73% מול 64%, בהתאמה,  $p < 0.001$ ). מכיוון שטיפול בקלופידוגרל למשך שנה מקובל היום אחרי אוטם שריר הלב ללא קשר לסוג התומכן שבו החולים מטופלים [18], ייתכן שהבדלים

בטיפול תרופתי זה בין שתי קבוצות המחקר מיסכו נטייה מוגברת לאירועים כליליים חוזרים הקשורים בהשתלת DES.

- ידוע כי בקרב חולים המטופלים עם DES הסיכון ל־ST ממשיך לעלות בהדרגה אחרי תום השנה הראשונה מהשתלת התומכן (בשיעור של 0.6% /שנה) [13] לכן המעקב ב־HORIZONS AMI (בן שנה בלבד בעת הפרסום הנדון כאן) אין בו די לאמת בטיחות ארוכת טווח של DES בהשוואה ל־BMS.

- ב־HORIZONS AMI נעשה שימוש בתומכנים של יצרן אחד. גם במחקרים המבוקרים המוקדמים יותר שבהם השווה השימוש ב־DES מול BMS במהלך צנתור דחוף נעשה שימוש ב־DES בני "הדור הראשון" (התומכן של מחקר HORIZONS2 או בתומכן ה־Cypher המפריש את תרופת ה־sirolimus באמצעות פולימר) [3, 4, 6]. מאז פרסומם של מחקרים אלו, שמסקנותיהם תואמות בדרך כלל את ממצאי HORIZONS AMI, החל שימוש קליני בכמה תומכני DES אחרים (שונים במבנם, במתכת שממנה הם עשויים, ובמערכת הפולימר והתרופה המופרשת מהם). השימוש בתומכנים אלו המתבסס על מחקרים השוואתיים מול תומכני הדור הראשון שנערכו בקרב חולים עם מחלת לב כלילית יציבה. יעילותם ובטיחותם של תומכנים אלו בחולים עם אוטם שריר הלב עדיין לא הוכחו.

- בקרב כלל אוכלוסיית HORIZONS AMI, מניעת אירוע יחיד של היצרות חוזרת משמעותית קלינית הצריכה טיפול ב־33 חולים באמצעות DES על פני BMS. ל־DES לא נמצא יתרון במניעת תמותה או אוטם חוזר. בהתחשב במחירים הגבוה של DES ובעובדה שהיצרות חוזרת בדרך כלל איננה בעיה מסכנת חיים [19], נחוצים מחקרי עלות־יעילות (cost-effectiveness) לבחון אם מערכת בריאות שלה משאבים מוגבלים ערוכה להתמודדות עם ההוצאה הכרוכה בשינוי דפוסי השתלת תומכנים ב־PPCI. יש לצפות לפרסום אנליזת תת־קבוצות (subgroup analysis) מ־HORIZONS AMI, שתתרום לאפיון קבוצות חולים ספציפיות שבהם שימוש ב־DES מקנה יתרון גדול יותר על פני השתלת BMS.

- מחקר HORIZONS מעיד על כך שטיפול בנוגד הקרישה Bivalirudin נמצא יעיל במניעת דימומים סיסטמיים, ממצא שכרוך בירידה במדדי התמותה והתחלואה לאחר אוטם חריף בשריר הלב.

במחקר היו מעטים, וכך הורשה גיוס נרחב של חולי STEMI, לרבות חולים שלא נכללו בחלק ממחקרי צנתורי האוטם בעבר, דוגמת חולים עם אנטומיה כלילית שהצריכה התערבות רבי־כלית. להשוואת תומכני ה־DES מול ה־BMS הוגדרו בתום מעקב בן 12 חודשים שני מדדי סיום קליניים ראשוניים (primary clinical endpoints): הראשון היה צורך קליני בהתערבות חוזרת (אנגיופלסטיה או ניתוח מעקפים) בנגע הכלילי שטופל בעת הגיוס למחקר, ואילו השני היה מדד סיום בטיחותי כללי שכלל היארעות סך מקרי התמותה, אוטם חוזר, שבץ מוח או ST. להערכת שיעורי הייצרות החוזרת שלא הסתמנו קלינית, נבחרה באופן אקראי קבוצת חולים של 1,800 מטופלים אשר יועדה למעקב אנגיוגרפי 13 חודשים אחרי הגיוס.

בתום שנת מעקב, לא נמצאו הבדלים משמעותיים בין קבוצות המחקר מבחינת בטיחות הטיפול בתומכנים השונים. בקרב החולים שטופלו ב־DES לעומת המטופלים ב־BMS שיעורי התמותה היו זהים (3.5% בכל אחת מהקבוצות), וגם שיעורי האוטמים החוזרים (3.7% מול 4.5%, בהתאמה). שבץ מוח (1.0% מול 0.7%, בהתאמה), ST (3.4% מול 3.5%, בהתאמה), וכן שיעורם הכולל של אירועים אלו (8.1% מול 8.0%, בהתאמה) היו דומים בשתי הקבוצות. מאידך גיסא, בהשוואת יעילותם של שני סוגי התומכים, נמצא יתרון ברור לטובת ההתקן מפריש התרופה: במהלך שנת המעקב הראשונה אחרי האוטם, היו שיעורי ההתערבות החוזרת בנגעים שטופלו בעת הגיוס למחקר נמוכים באופן מובהק בקרב חולים שטופלו ב־DES בהשוואה לחולי קבוצת ה־BMS. צורך בהתערבות חוזרת כלשהיא אירע ב־7.5% מהמטופלים ב־BMS מול 4.5% במטופלי ה־DES (צנתור טיפולי חוזר ב־6.6% מול 4.0%, בהתאמה.  $p=0.004$ ). ניתוח מעקפים ב־1.0% מול 0.5%, בהתאמה.  $p=0.12$ ). בקבוצת החולים שנבחרה למעקב צנתורי 13 חודשים לאחר גיוסם, זוהתה הייצרות חוזרת אנגיוגרפית בתומכן המושתל ב־8.2% ממטופלי ה־DES לעומת 21.0% ממטופלי ה־BMS ( $p < 0.001$ ).

## סיכום ומשמעויות

ניתן לסכם את ממצאי מחקר HORIZONS AMI באופן הבא: בחולים עם STEMI, שימוש בלעדי ב־DES על פני ה־BMS שבהם נעשה שימוש במחקר הקטין ב־3% את הצורך בהתערבות כלילית חוזרת במהלך השנה הראשונה אחרי פעולת ה־PPCI. השימוש הרוטיני ב־DES לא גבה מחיר בטיחותי מבחינת היארעות מקרי ST. במילים אחרות, טיפול ב־33 חולי STEMI ב־DES במקום ב־BMS ימנע צורך בהתערבות כלילית חוזרת בחולה אחד במהלך שנת מעקב, אם כי אין לצפות כי השתלת DES תניב השפעה מיטיבה על שיעורי התמותה או על אוטם חוזר.

פן נוסף ומשמעותי של המחקר קשור בטיפול בנוגדי הקרישה במהלך הצנתור [17]. על פי נתוני HORIZONS לאחר שנת מעקב אחת אחר חולים שטופלו במעקב הספיציפי של תרומבין Bivalirudin (אנג'יומקס) לעומת חולים שטופלו בהפרין בתוספת מעקבי הרצפטור 2B/3A בטטיות, נצפה שיעור נמוך יותר של דימום משמעותי בקבוצת המטופלים ב־Bivalirudin (5.8% לעומת 9.2%,  $p < 0.0001$ ). נתון נוסף ומפתיע במחקר נצפה לאחר שנת מעקב, ולפיו שיעורי התמותה הלבבית לאחר שנה (2.1% לעומת 3.8%,  $p=0.005$ ) ושיעורי התמותה מכלל הסיבות (3.5% לעומת 4.8%,  $p=0.037$ ) היו נמוכים יותר בקבוצת המטופלים ב־Bivalirudin, בהשוואה לקבוצת הביקורת שטופלה בהפרין ונוגדי טטיות.

## ביבליוגרפיה

1. Stone GW, et al. *New Eng J Med.* 2009;360:1946-1959.
2. Laarman GJ, et al. *New Eng J Med.* 2006;355:1105-1113.
3. Menichelli M, et al. *Journal Am Coll Cardiol.* 2007;49:1924-1930.
4. Spaulding C, et al. *New Eng J Med.* 2006;355:1093-1104.
5. Valgimigli M, et al. *JAMA.* 2008;299:1788-1799.
6. van der Hoeven BL, et al. *Journal Am Coll Cardiol.* 2008;51:618-626.
7. Keeley EC, et al. *Lancet.* 2003;361:13-20.
8. Grines CL, et al. *New Eng J Med.* 1999;341:1949-1956.
9. Stone GW, et al. *New Eng J Med.* 2002;346:957-966.
10. Morice MC, et al. *New Eng J Med.* 2002;346:1773-1780.
11. Moses JW, et al. *New Eng J Med.* 2003;349:1315-1323.
12. Farb A, et al. *New Eng J Med.* 2007;356:984-987.
13. Daemen J, et al. *Lancet.* 2007;369:667-678.
14. Joner M, et al. *Journal Am Coll Cardiol.* 2006;48:193-202.
15. Nakazawa G, et al. *Circulation.* 2008;118:1138-1145.
16. Steg PG, et al. *Europ Heart J.* 2009;30:321-329.
17. Mehran R, et al. *Lancet.* 2009 Aug 28. [e-version; ahead of print]
18. Van de Werf F, et al. *Europ Heart J.* 2008;29:2909-2945.
19. Lemos PA, et al. *Circulation.* 2003;107:3003-3007.

**לסיכום,** מחקר HORIZONS AMI מהווה נדבך נוסף בבסיס מידע הולך ומתרחב המעיד כי בחולי אוטם שריר הלב המטופלים ב־PPCI חוזרת באזור הטיפול הראשוני, ללא עלייה בשיעורי ST עד שנה אחרי האוטם. בהתחשב בעובדה ש־DES אינם מקנים הורדה בשיעורי התמותה או האוטמים החוזרים ובצורך במעקב של כמה שנים כדי לוודא את בטיחותם של תומכנים אלו בחולי אוטם שריר הלב, דעתו של המחבר היא כי כיום אין מקום לנקוט שימוש לא סלקטיבי ב־DES במהלך PPCI. בדומה לשיקולים בבחירת תומכן בעת צנתור של חולים במחלת לב כלילית יציבה, בחירת DES על פני BMS צריכה להיעשות במצבים קליניים שבהם הסיכון להיצרות חוזרת גבוה (דוגמת הטיפול בחולי סוכרת, טיפול בנגעים ארוכים, טיפול בעורקים קטנים בקוטרם), בטיפול בעורק כלילי המספק טריטוריה מיוקרדיאלית נרחבת, ובמצבים שבהם להערכתו של המצנתר הטיפול בהיצרות חוזרת, אם יתעורר הצורך בכך, עלול להיות מורכב טכנית או לא בטוח קלינית. בכל מקרה שבו נשקל שימוש ב־DES, ב־PPCI כמו בכל צנתור טיפולי אחר, יש צורך לברר בקפידה אם למטופלים התוויית נגד מוחלטת או יחסית לטיפול ממושך בשילוב של אספירין וקלופידוגרל (למשל רגישות יתר לאחת התרופות, נטייה לדמם, טיפול כרוני ב־warfarin, צורך בכירורגיה), או בעיה כלשהיא בהיענות לטיפול התרופתי בנוגדי תסיות.