

# חולי סוכרת מסוג 2 ומחלת לב כלילית: לקחים בעקבות מחקר BARI 2D

ד"ר דורון מנחמי, פרופ' יוסף רוזמן

מכון הלב, ביה"ח הממשלתי ע"ש א' וולפסון, מסונף לביה"ס לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

## רקע

חולי הסוכרת נמצאים בסיכון מוגבר להתפתחות מוצצת של מחלה טרשתית ונטייה מוגברת לתחלואה ותמותה מסיבוכים וסקולריים, ובכללם מחלת לב כלילית. בעשורים האחרונים נערכו מחקרים רבים במטרה למצוא את הטיפול הנכון והיעיל בקבוצת חולים זו, תוך ניסיון למנוע ולצמצם את תחלואי מחלת הסוכרת וסיבוכיה. במאמר זה ננסה להתמקד בגישות השונות של טיפול ברהיזוסקולריזציה בחולים סוכרתיים, ולתת סקירה המבוססת על מחקרים שפורסמו לאחרונה, ושופכים אור נוסף על הגישה הטיפולית בחולי סוכרת הסובלים ממחלה כלילית טרשתית.

מחקר שמהווה אבן דרך בטיפול בחולי סוכרת היה UKPDS, אשר הדגים תחילה כי איזון הסוכר תורם להפחתה משמעותית בסיבוכים מיקרוסקולריים, ואילו איזון לחץ הדם בקבוצת חולים זו מפחית משמעותית סטטיסטית את הסיבוכים המקרוסקולריים (P=0.006) [1]. מעקב ממושך יותר מראה שיש חשיבות רבה לאיזון רמת הסוכר גם בכל הקשור לסיבוכים מקרוסקולריים (כולל תמותה) [2].

קבוצת חולי סוכרת ללא אוטם בעבר, נמצאה בסיכון דומה ללקות באוטם במעקב למשך 7 שנים בהשוואה לחולים לא סוכרתיים שכבר לקו באוטם בעבר [3]. במחקר OASIS הראו מלמברג וחב' בצורה דומה כי במעקב של שנתיים, קבוצת הסוכרתיים שעברו אוטם ללא גלי Q או תסמונת כלילית חדה נמצאו בסיכון מוגבר לתמותה מכל סיבה, וכן הופעת תחלואה קרדיוסקולרית חדשה כגון אוטם שריר הלב, שבץ מוחי או התפתחות איספיקת לב [4].

## מחקר BARI הראשון

מחקר BARI [5] ניסה להשוות בין שיטות הרהיזוסקולריזציה בחולים עם מחלה רבי-כלילית, והיה לנקודת מפנה בחשיבה הקרדיולוגית לפני יותר מעשור. תוצאותיו היו למרכז פולמוס בקהילה הקרדיולוגית: לא נמצא הבדל מובהק סטטיסטי בתמותה לאורך זמן (מעקב של מעל 5 שנים) בין קבוצת החולים שעברו הרחבה מילעורית כלילית עם בלון (n=915) לעומת חולים שעברו ניתוח מעקפים (n=914), אך בקבוצת חולי הסוכרת, שהיו כ-25% מכלל החולים, היה יתרון מובהק לניתוח מעקפים בהורדת התמותה (p=0.0011) – ההישרדות ל-5 שנים הייתה 80.6% ו-65.5% בהתאמה. היות שמחקר זה נערך טרם עידן השתלת התומכנים והתומכנים מפרשי התרופה, ומכלול תרופות חדשניות כגון מעכבי איגור טסיות, מעכבי טרומבין ישירים ומעכבי הקולטן IIb/IIIa מחד גיסא, ולפני עידן הרהיזוסקולריזציה העורקית ושיפורים נוספים בטכניקה הניתוחית מאידך גיסא, נשאלת השאלה באיזו מידה תוצאות ההשוואה בנות תוקף בימינו? אלה? עם זאת,

במטא-אנליזה שפורסמה זה מכבר על ידי Hlatky וחב' [6], שכללה עשרה מחקרים אקראיים (כולל חולים שטופלו באמצעות תומכן כלילי), שוחזרו תוצאות מחקר BARI בכל הקשור ליתרון בהישרדות לסוכרתיים העוברים ניתוח מעקפים (גם כאשר לא נכללו באנליזה החולים ממחקר BARI).

## מחקר BARI 2D

מחקר BARI 2D שפורסם לאחרונה [7], ניסה לבדוק מהי הגישה המתאימה ביותר לטיפול בחולים סוכרתיים עם מחלה כלילית, תוך השוואה בין טיפול תרופתי אינטנסיבי מחד גיסא וטיפול תרופתי אינטנסיבי בתוספת רהיזוסקולריזציה מאידך גיסא. בנוסף נבדק אם קיים קשר פרוגנוסטי בהתאם לאופי הטיפול ברמות הסוכר לכשעצמו (אך בכך לא נדון במאמר זה).

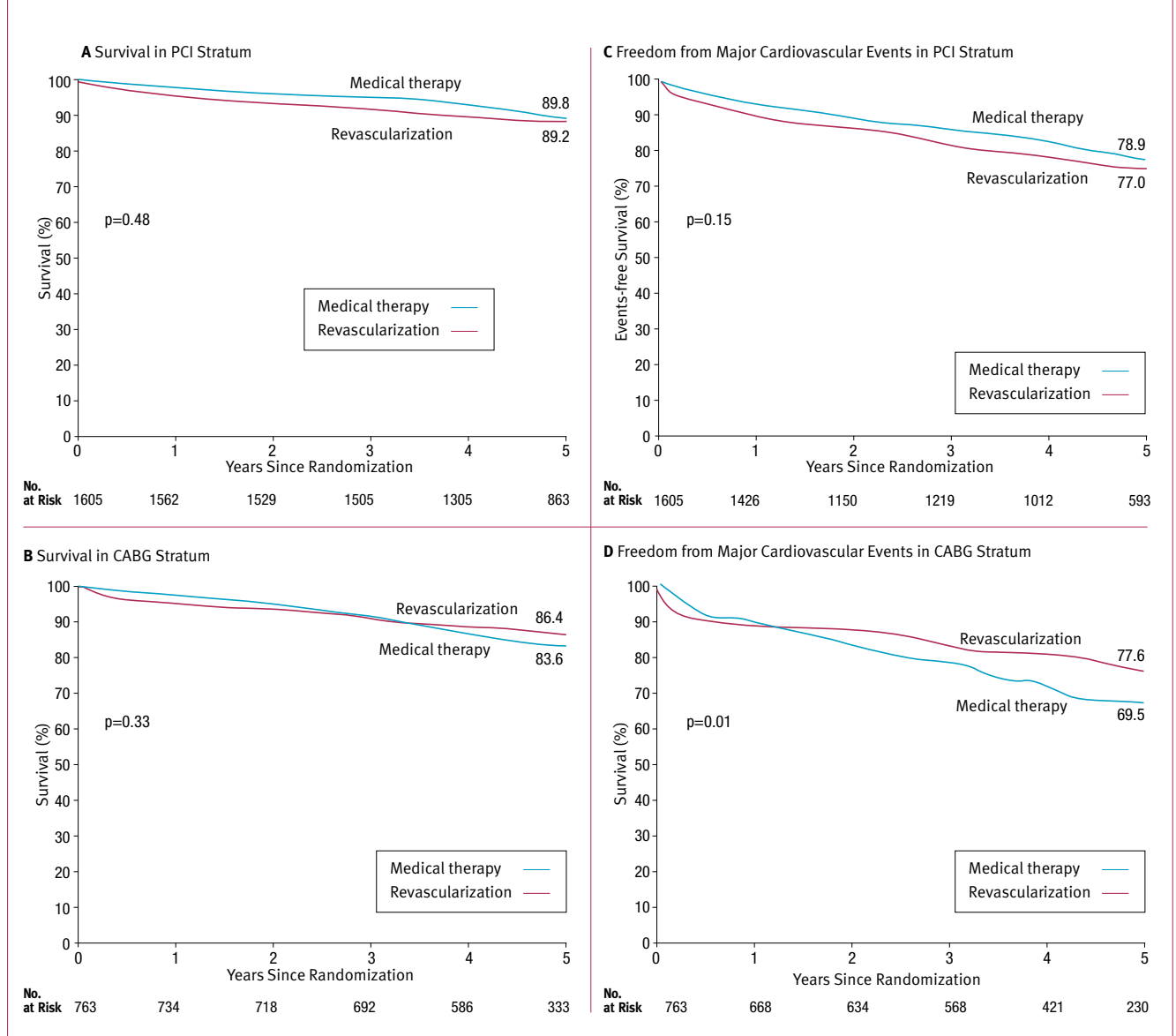
המחקר כלל 2,368 חולים סוכרתיים שעברו צנתור כלילי אבחנתי, והתאימו לרהיזוסקולריזציה שנקבעה על ידי הרופא המטפל ולפי שיקול דעתו המקצועי (בצנתר או בניתוח לעומת טיפול שמרני-תרופתי). בקבוצת החולים שהופנו לזרוע של ניתוח

מעקפים (n=763), מחצית נבחרו אקראית לטיפול תרופתי, והמחצית השנייה הופנתה לניתוח. הזרוע השנייה של ההתערבות המילעורית (PCI) כללה 1,605 חולים, שחולקו אקראית לטיפול תרופתי (n=807) ולאנגיופלסטיקה – PCI (n=798). במחקר נמצא כי התמותה לאחר 5 שנים

**קבוצת חולי סוכרת  
ללא אוטם בעבר,  
נמצאה בסיכון  
דומה ללקות באוטם  
במעקב למשך 7 שנים  
בהשוואה לחולים לא  
סוכרתיים שכבר לקו  
באוטם בעבר**

במקבלי הטיפול התרופתי (n=161) הייתה דומה לזו שנצפתה בחולים שעברו רהיזוסקולריזציה (n=155) מכל סוג (13.5% ו-13.2% בהתאמה, p=0.97). מספר האירועים הקרדיוסקולריים היה נמוך סטטיסטית באופן משמעותי בקבוצה שעברה ניתוח מעקפים (אך לא בקבוצת ההתערבות הכלילית המילעורית) לעומת טיפול תרופתי בלבד (22.4% לעומת 30.5% בהתאמה, p=0.01). נתונים אלה ממחישים את הצורך במתן טיפול אינטנסיבי לחולים הסוכרתיים עם מחלה כלילית, שכן בנוכחות טיפול תרופתי כזה ביצוע רהיזוסקולריזציה מכל סוג לא הפחית את אחוז התמותה באוכלוסיית חולי המחקר. ראוי לציין שגם במחקר זה הודגם, אם כי באופן עקיף, יתרון מסוים לניתוח מעקפים בהשוואה ל-PCI, שכן רהיזוסקולריזציה (בהשוואה לאלה שטופלו תרופתית בלבד) הורידה באופן משמעותי את הסיכון ללקות באירועים קרדיוסקולריים בקבוצת החולים שנבחרה לעבור ניתוח מעקפים, אך לא באלה

**תרשים 1: תוצאות מחקר BARI 2D במדדי התמותה לאורך זמן (מקור N Engl J Med. 2009; 360(24):2503–2515)**



“סתפק” בטיפול תרופתי אינטנסיבי. על פי נתוני המחקר הופנו רק כשליש מן החולים לביצוע ניתוח מעקפים, ומסתמן כי קבוצה זו הייתה עם ממצאים אנגיוגרפיים מורכבים יותר – היצריות רבות יותר בעורקים הכליליים, חומרת היצרות רבה יותר ונגעים מורכבים, כולל היצריות קריבניות בעורק הקדמי היורד. המסקנה המתבקשת היא כי קבוצת החולים שעברו טיפול פולשני מילעורי היו חולים “קלים” יותר, שעברו בחירה מושכלת לאופי הרהיסקולריזציה על פי השיקולים הקליניים של הרופא המטפל [9]. התמותה בקבוצת הטיפול התרופתי הייתה

**במחקר זה הודגם יתרון מסוים לניתוח מעקפים בהשוואה ל-PCI שכן הרהיסקולריזציה הורידה באופן משמעותי את הסיכון ללקות באירועים קרדיו-וסקולריים בחולים שעברו ניתוח מעקפים**

שנבחרו ל-PCI (תרשים 1). השאלה הראשונה העולה לדיון בהקשר לתכנון המחקר היא כיצד התירו מתכנני המחקר לחוקרים לבחור את דרך הרהיסקולריזציה (ניתוחית או צינתורית), על אף שההמלצה המקובלת בעקבות ה-BARI היא להעדיף ניתוח מעקפים? התשובה קשורה בהבדל בין תוצאות מחקרים אקראיים בנושא (דוגמת BARI) בהשוואה למחקרי תצפית (Registry): במחקרי התצפית (ובכלל זה BARI Registry) לא נמצא יתרון להתערבות ניתוחית בהשוואה ל-PCI גם באוכלוסיית הסוכרתיים. המסקנה היא ששיקול הדעת של הרופא מנכתיב, בדרך כלל, דרך הרהיסקולריזציה לגיטימית עבור המטופל – בין שבחר בניתוח או ב-PCI [8].

השאלה השנייה היא מיהם החולים שנבחרו למחקר – בין לניתוח מעקפים ובין להתערבות מילעורית? המחקר, כאמור לעיל, הותיר לרופא המטפל להחליט לאיזה זרוע טיפולית יופנה החולה, ורק אז נקבע אקראית אם יקבל טיפול ברהיסקולריזציה או שמא

הניתוח, על פי התיאוריה האחרונה, קשור בכך שרה־וסקולריזציה על ידי מעקף מאפשרת הגנה מפני התקדמות הטרשת בחלק ארוך יותר של העורק הכלילי בהשוואה להשתלת תומכן, הנותנת טיפול ממוקד בלבד לבעיה (גם אם הוא מאוד יעיל כאשר נעשה שימוש בתותב מצופה תרופה). ייתכן שהשילוב של תומכנים מצופי תרופה וטיפול תרופתי מיטבי, המייצב את התהליך הטרשתי, ימתן את ההבדלים הקיימים כיום בין התוצאות ארוכות הטווח של רה־וסקולריזציה מילעורית לבין זו המושגת בניתוח.

מחקר FREEDOM, שהחל זה כבר וטרם נשלם, משווה רה־וסקולריזציה ב־PCI תוך שימוש בתומכנים מצופים לבין ניתוחי מעקפים בחולים סוכרתיים. המחקר, שנערך ברחבי העולם וגם בארץ, עושה שימוש בטכניקות הרה־וסקולריזציה המודרניות, ולפיכך תוצאותיו ילמדו אותנו בכל הקשור לגישה הטיפולית העדכנית לרה־וסקולריזציה בחולי סוכרת עם מחלה כלילית.

10.2% בזרוע ה־PCI בהשוואה ל־16.1% בזרוע הניתוחית ( $p < 0.01$ ) – ללמדנו שאכן לזרוע הניתוחית נבחרו חולים קשים יותר. בנוסף, יש להדגיש את העובדה שחלק משמעותי (כ־40%) מהחולים שטופלו "שמרנית" במחקר BARI 2D הופנו במהלך תקופת המעקב לביצוע רה־וסקולריזציה (בעיקר בצנתור), עובדה שלא נלקחה בחשבון במסגרת חישוב "נקודות קצה" קרדיאליות שליליות ופועלת לרעת הטיפול השמרני. ככלל, החולים שנבחרו למחקר זה היו קלים יותר ממכלול החולים הסוכרתיים העוברים רה־וסקולריזציה, שכן תנאי להכללה במחקר היה חייב להיות שהרופא יהיה מוכן לקבל את האפשרות של טיפול תרופתי בלבד – אפשרות שקשה לקבלה בנוכחות מחלה ממושטת בחולה תסמיני. ואכן, בעוד בדרך כלל רוב הרה־וסקולריזציות בחולים סוכרתיים הינן באמצעות ניתוח (2/3 בסקר מניו יורק), במחקר BARI 2D התמונה היא הפוכה [10].

## נתוני BARI 2D בפרספקטיבה

ניתן להתייחס לנתוני BARI 2D בפרספקטיבה של מחקרים נוספים. לדוגמה, בנוגע לשימוש בתומכנים מפרישי תרופה, מחקר SYNTAX שפורסם לאחרונה [11] כלל 3,076 חולים, מתוכם כ־28% היו סוכרתיים. יתרון מובהק נצפה בחולים שעברו ניתוח מעקפים במניעת אירועים קרדיולוגיים עיקריים, בהשוואה להשתלת תומכנים מפרישי תרופה מסוג פאקליטקסל (13.8% בניתוח מעקפים לעומת 29.5% בקבוצת ה־TAXUS בהתאמה). ככל שנצפתה חומרה מטבולית רבה יותר של הסוכרת ב־SYNTAX, כך היטיב ניתוח המעקפים להשפיע על חולים אלה. לחולים הסוכרתיים יש פרופיל סיכון גבוה יותר, הם נוטים להיות מורכבים יותר, מחלתם הכלילית ממושטת יותר, ויש להם תפקוד ירוד של החדר השמאלי בהשוואה לחולים לא סוכרתיים. התמותה לאורך זמן תלויה כמובן בגורמים אלה, אך נובעת גם מהאצת התהליכים הטרשתיים בעורקים הכליליים בחולים סוכרתיים – תהליך שניתן לדכא, ולו באופן חלקי, על ידי טיפול תרופתי אינטנסיבי [12, 13].

היתרון של רה־וסקולריזציה ניתוחית על פני PCI יכול להיות קשור בתופעת הרסטנוזיס השכיחה יותר בסוכרתיים – ובפרט רסטנוזיס הגורם לחסימה מלאה ולירידה בתפקוד חדר שמאל [14] או על רקע האצת התהליך הטרשתי בסוכרתיים העוברים PCI [15]. היתרון של

## ביבליוגרפיה:

1. Adler AI, et al. BMJ 321:412, 2000.
2. Holman RR, et al. N Engl J Med.; 359:1565-1576, 2008.
3. Haffner SM, et al. N Engl J Med.; 339:229-234, 1998.
4. Malmberg K, et al. Circulation 102:1014, 2000.
5. BARI Investigators. N Engl J Med.; 335: 217-225, 1996.
6. Hlatky et al. Lancet 2009; 373: 1190-97.
7. The BARI 2D Study Group. N Engl J Med. 2009; 360(24):2503-2515.
8. Hillegass W. Cathet Cardiovasc Interv 73:59-60, 2009.
9. Kim LJ, et al. J. Am. Coll. Cardiol. Intv; 2:384-392, 2009.
10. Hannan EL, et al. N Engl J Med. 2005; 352:2174-2183.
11. Serruys PW, et al. N Engl J Med.; 360:961-972, 2009.
12. Detre KM, et al. N Engl J Med 342:989, 2000.
13. Gæde P, et al. N Engl J Med; 358(6):580-591, 2008.
14. Van Belle E et al. J Am Coll Cardiol; 34:476-485, 1999.
15. Rozenman Y, JACC, 1997; 30:1420-1425.