

# הערכה המודינמית פולשנית של היצריות כליליות בעקבות מחקר FAME: פיזיולוגיה לעומת אנטומיה בהנחיית רהיזולריזציה כלילית

ד"ר רונן יפה

מחלקה קרדיולוגית, מרכז רפואי כרמל, חיפה

## רקע

מחלת לב איסכמית הינה גורם מרכזי לתחלואה ותמותה בחברה המערבית ובעולם כולו. היצריות בעורקים הכליליים עלולות להגביל את זרימת הדם ולגרום לאיסכמיה מיוקרדיאלית. רהיזולריזציה כלילית על ידי הרחבה מילעורית או ניתוח מעקפים נועדה לשפר את הפרפוזיה המיוקרדיאלית. הצנתור הכלילי משמש לאבחון מחלת לב איסכמית. במהלך פעולה זו מוזרק חומר ניגוד אל תוך חלל העורק תוך כדי שיקוף רנטגן, ומתקבל היטל דו-ממדי של הנהור. במקרה שיש בעורק היצרות ממוקמת, מודגמת ירידה בקוטר הנהור. על הרפוא המצנתר להעריך את התפקוד ההמודינמי של העורק הכלילי ככלי להזרמת דם אל שריר הלב על סמך הממצאים הוויזואליים המתקבלים בצנתור. מקובל להגדיר היצרות כלילית עם ירידה של לפחות 50%-70% בקוטר הנהור כ"משמעותית". על סמך ממצאי הצנתור מתקבלות החלטות טיפוליות רבות משמעות, כולל הפניה לפעולות רהיזולריזציה כלילית. בשנים האחרונות התברר שלצנתור הכלילי רגישות וסגוליות נמוכים לאפיון המשמעות ההמודינמית של היצריות המודגמות. בהשוואה לבדיקות פיזיולוגיות לא פולשניות כגון מיפוי לב, התברר שחלק ניכר מן היצריות המודגמות בצנתור אינן כרוכות באיסכמיה מיוקרדיאלית. מאידך גיסא התברר שבחלק מהמצונתרים בשל ממצאים המחשידים לאיסכמיה מיוקרדיאלית, לא מודגמות בצנתור היצריות כליליות משמעותיות.

נתונים אלו מעידים על כך שהצנתור הכלילי אינו כלי אמין דיו לאבחון הפרעה בזרימת הדם הכלילית. ישנם כמה נימוקים תיאורטיים היכולים להסביר זאת. מפל הלחצים על פני היצרות בצינור מתואר על פי נוסחת Poiseuille ונמצא ביחס ישר לאורך היצרות וביחס הפוך לרדיוס הנהור בחזקה הרביעית. מכאן נובע שלירידה בקוטר הנהור בעורק הכלילי יש תרומה משמעותית להיווצרות מפל לחצים, אולם גם לאורך היצרות יש חשיבות. חלק מההיצריות אינן יוצרות מפל לחצים מכיוון שהן מאוד ממוקמות. מאידך גיסא, בעורק שיש בו פיזור הומוגני של הטרשת בדופן עלולה להתקבל הפרעה בזרימה, למרות היעדר היצרות ממוקמת בולטת. מגבלות אלו הביאו לפיתוח טכנולוגיה אמינה להערכה ישירה של מפל הלחצים במורד העורק, ללא צורך להסתמך אך ורק על ממצאי הצנתור הוויזואליים. טכנולוגיית FFR (FRACTIONAL FLOW RESERVE) מבוססת על מתמר לחץ דם אלקטרוני המוחדר במורד העורק הכלילי על גבי תיל מוליך בקוטר "0.014 (כ"ס 0.3 מ"מ). בזמן אינדוקציה פרמקולוגית של היפרמיה מיקרו-וסקולרית מקסימלית נמדדים בזמנית לחצי הדם הממוצעים

במקטע הרחיקני של העורק הכלילי ובאבי העורקים. במידה שאין הפרעה בזרימה, הלחצים אמורים להיות שווים. במחקרים שהשוו את ממצאי ה-FFR לבדיקות פיזיולוגיות לא פולשניות כגון מיפוי לב, נמצא שיחס FFR הנמוך מ-0.75 משקף איסכמיה מיוקרדיאלית בטריטוריה המסופקת על ידי העורק הנבדק, ויחס מעל 0.8 שולל איסכמיה לבבית (דוגמה למדידת FFR בעורק בתמונה 1).

## מחקר FAME

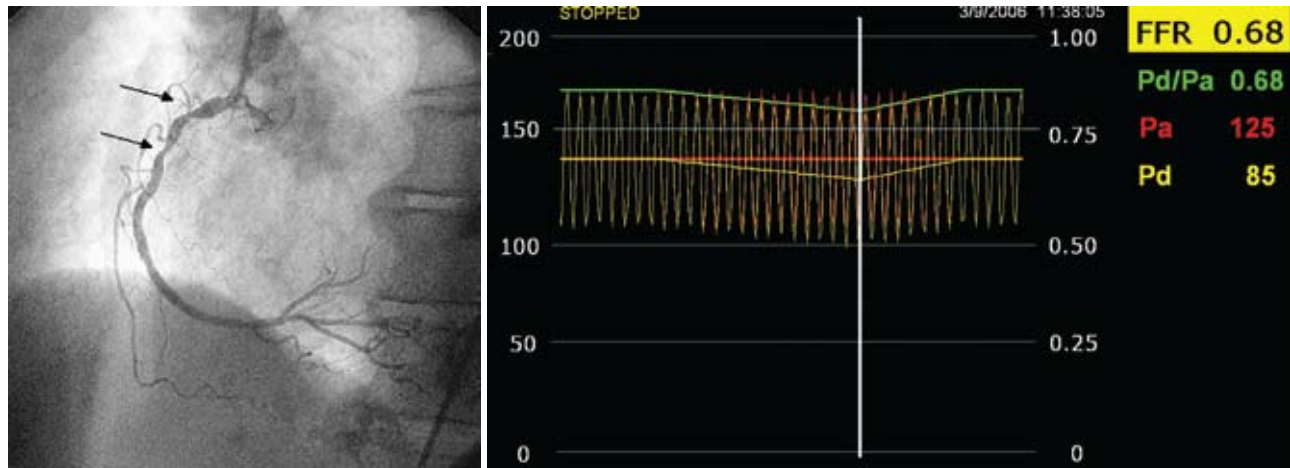
מחקר FAME [1] בדק אם ניתן לבסס החלטה לגבי הרחבה מילעורית של היצריות כליליות עם תומכנים מפרשי תרופה על סמך ממצאי FFR. במחקר נכללו 1,005 חולים עם מחלה כלילית רבי-כלית עם היצריות מעל 50%. חולים אלו חולקו לשתי קבוצות באופן אקראי. בקבוצת הביקורת הורחבו כל ההיצריות הכליליות ללא בדיקה פיזיולוגית כלשהי. בקבוצת המחקר בוצעה בדיקת FFR והורחבו רק היצריות שבהן נמדד יחס FFR מתחת ל-0.8. בדיקת ה-FFR אפשרה הפחתה במספר התומכנים שהושתלו בקבוצת המחקר לעומת קבוצת הביקורת (1.3±1.9 לעומת 1.2±2.7,  $p < 0.001$ ) והפחתה בעלויות הטיפול (\$5,332 לעומת \$6,007,  $p < 0.001$ ). חרף ההפחתה במספר התומכנים המושטלים, נצפתה בקבוצת המחקר הפחתה בהיארעות של התוצאה המשולבת (מוות, אוטם או רהיזולריזציה חוזרת) מ-18.3% ל-13.2% ( $p=0.02$ ) ונטייה לא משמעותית סטטיסטית להפחתה בדרגת תעוקת החזה

במעקב של שנה. במילים אחרות, בחולים שנבדקו פיזיולוגית באמצעות FFR הושגו תוצאות קליניות טובות יותר על אף שנזקקו לטיפול בפחות היצריות. ממצאי המחקר מעידים על כך ששימוש שגרתי בבדיקת FFR

## נתונים אלו מעידים על כך שהצנתור הכלילי אינו כלי אמין דיו לאבחון הפרעה בזרימת הדם הכלילית

עשוי למנוע ביצוע פעולות רהיזולריזציה בלתי נחוצות. הרחבה של היצריות כליליות חסרות משמעות המודינמית אינה מועילה למטופל, ואף כרוכה בסיכון מוגבר לסיבוכים קרדיאליים. בעידן של התייעלות כלכלית בבדיקת FFR מאפשרת שילוב מוצלח של הוזלת הטיפול תוך כדי שיפור התוצאים הקליניים. תוצאות מחקר FAME במעקב עד שנתיים דווחו לאחרונה בכינוס TCT, והללו העצימו את הממצאים הראשונים של המחקר לטובת החולים שבהם בוצעה בדיקת FFR [2].

**תמונה 1: דוגמת בדיקה פיזיולוגית פתולוגית (FFR=0.68) מבוססת מתמר לחץ דם ממוזער בעורק הימני**



פולשנית על פני טיפול תרופתי בלבד בהפחתת מוות או אוטם שריר הלב במשך תקופת מעקב ממוצעת של 4.6 שנים. אולם באנליזה של קבוצת נחקרים שעברו מיפוי לב לפני ואחרי הרנדומיזציה נמצא שהתערבות כלילית פולשנית הייתה יעילה יותר בהפחתת חומרת האיסכמיה מאשר טיפול תרופתי בלבד, אצל משתתפים שבהם הודגמה הפרעה קשה בפרפוזיה המיוקרדיאלית טרם הטיפול [4]. מחקרים אלו מעידים על כך שהתועלת ברהוסקולריזציה כלילית בתסמונת כלילית יציבה מוגבלת לאותם חולים שבהם מודגמת איסכמיה מיוקרדיאלית משמעותית מלכתחילה. על סמך ממצאים אלו יש לשקול לעבור מרהוסקולריזציה "אנטומית", המבוססת על ממצאים ויזואליים בצנתור, לרהוסקולריזציה "פיזיולוגית", המבוססת על הערכת חומרת האיסכמיה המיוקרדיאלית טרם ההתערבות הפולשנית.

**בחולים שנבדקו פיזיולוגית באמצעות FFR הושגו תוצאות קליניות טובות יותר על אף שנזקקו לטיפול בפחות היצרויות**

ומה בנוגע ליישום השיטה במרכז הרפואי שבו אני עובד? במרכז הרפואי "כרמל" השתמשנו במהלך השנה האחרונה בטכנולוגיית FFR להערכת המשמעות ההמודינמית של 76 היצרויות כליליות (63 חולים) שבהן שקלנו לבצע הרחבה מילעורית עם השתלת תומכנים. רק ב-24 מן ההיצרויות (32%) נמדד ערך FFR פתולוגי מתחת ל-0.8, וכך נמנעה התערבות בלתי־נחוצה ברוב הנבדקים. למרות הממצאים המעודדים של מחקר FAME, יש לציין שקיימות כמה מגבלות הנוגעות לטכנולוגיה עצמה וכן למבנה המחקר. בדיקת FFR איננה מהווה כלי אמין להערכה של היצרויות בחולים עם תסמונות כליליות חריפות. היצרויות דינאמיות אלו עשירות בטרומבוס ובעלות נטייה לכיווץ שריר דופן העורק. במקרים אלו תיתכן חסימה עתידית של העורק אפילו אם אין הפרעה לזרימת הדם בזמן הבדיקה, ולעתים קיימת התוויה להתערבות ללא קשר לממצאי ה־FFR. הפרעה בתפקוד כלי הדם הקטנים שקוטרם מתחת ל־200 מיקרון עלולה להביא לתוצאה שלילית כזוהי בבדיקת FFR. מכיוון שהפרעה כזו שכיחה אצל חולים הלוקים באוטם חריף בשריר הלב, היא מפחיתה מתועלת הבדיקה במצב זה. במחקר FAME לא נכללו נבדקים עם היצרויות בעורק הכלילי השמאלי הראשי או במעקפים, ולפיכך אין להסיק מממצאי המחקר לגבי משמעות הבדיקה במיקומים אנטומיים אלו. חשוב לציין שגורמליזציה של בדיקת FFR לאחר הרחבה מילעורית איננה מהווה מדד מהימן לקבלת תוצאה פרוצדוראלית מיטבית, ולעתים יש לשקול שימוש בטכנולוגיות נוספות כגון אולטראסאונד תוך־עורקי על מנת לוודא שהעורק מורחב היטב ושהתומכן מוצמד לדופן העורק.

**ביבליוגרפיה**

1. Tonino PAL, et al. N Engl J Med 2009;360:213-24.
2. Pijls NHJ, et al. TCT meeting, October 24, 2009.
3. Boden WE, et al. N Engl J Med. 2007;356:1503-16.
4. Shaw LJ, et al. Circulation 2008;117:1283-91.

**הקשר ומשמעות קלינית**

חשוב לציין שמחקר FAME הראה שהשתלה לא נחוצה של תומכנים כליליים עלולה להביא לתוצאים קליניים בלתי רצויים. מעניין לסקור מחקר זה בהקשר למחקר COURAGE [3] שבו השתתפו 2,287 חולים עם תסמונת כלילית יציבה, עדות לאיסכמיה מיוקרדיאלית ומחלת לב כלילית מוכחת בצנתור. בקבוצת המחקר טופלו החולים בטיפול תרופתי מיטבי בלבד, בעוד בקבוצת הביקורת הם גם עברו הרחבה כלילית מילעורית עם השתלת תומכנים שאינם מפרשי תרופה. בקרב כלל המשתתפים במחקר לא הודגם יתרון בהתערבות כלילית