

# הטיפול במישלב כפול של נוגדי איגור טסיות דם למניעה שניונית של אירוע מוח איסכמי - בעד ונגד

תקציר:

מקומו של מישלב תרופות כפול הנוגד איגור טסיות דם, אספירין יחד עם קלופידוגרל, הוא מוקד לדיון שטרם הוכרע. הטיפול במישלב תרופות שכזה אפשרי בשני תרחישים עיקריים: (1) מטופלים לאחר אירוע איסכמי ראשון עם סיכון מוגבר להישנות; (2) מטופלים החווים הישנות של אירוע איסכמי בעודם מטופלים בתרופה בודדת, אספירין או קלופידוגרל. בעבודה זו נסקרה הספרות המדעית הקיימת בנושא מניעה שניונית במטופלים לאחר אירוע מוח איסכמי, בדגש על הטיפול במישלב כפול של תרופות הנוגדות איגור טסיות דם. כמו כן, נסקרו ההנחיות המקבולות על פי האיגודים המקצועיים הבין לאומיים, וכן מוצג יישום המידע בפרשת מקרה של מטופל בודד, תוך הצגת מכלול השיקולים הנדרשים טרם התחלת טיפול במישלב תרופות זה.

עדי שרבן<sup>1</sup>  
כרמל ערמון<sup>2</sup>  
מיכה רפופורט<sup>1</sup>

<sup>1</sup>מחלקה פנימית ג' ומחלקה נירולוגית, מרכז רפואי אסף הרופא על שם יצחק שמיר, צריפין, מסונף לבית הספר לרפואה סאקלר, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת תל אביב

מילות מפתח: טיפול נוגד טסיות דם משולב; אספירין; קלופידוגרל; אירוע מוח נשנה.  
:KEY WORDS DAPT; Dual anti-platelet therapy; Aspirin; Clopidogrel; Recurrent stroke.

## הקדמה

המניעים להעלאת שאלה זו מתבססים על: (א) עדויות כי שתי התרופות יעילות יותר יחד מכל אחת בנפרד במניעת אירועי מוח איסכמיים, אך במחיר עלייה באירועי דם במוח ובאירועי מוח מערכתיים [6,5]; (ב) ניסיון עם מישלב אחר, אגרונוקס, הראה עדיפות על פני כל תרופה בנפרד [7]; ו-ג) חולים העמידים לטיפולים הקיימים. יחד עם זאת קיים חוסר בהירות מה מקומו של טיפול המשולב (אספירין וקלופידוגרל) והאם יש לאמצו, ובאילו מטופלים הטיפול ראוי. הספרות וכך גם האיגודים המקצועיים אינם תמימי דעים בגישתם לטיפול במישלב זה. מטרת עבודה זו, לסקור את המידע הקיים בספרות, להציג את ההנחיות המקובלות באיגודים המקצועיים הבין לאומיים ולהעלות שאלות בנוגע לטיפול במישלב תרופתי כפול נוגד איגור טסיות דם כטיפול מונע בכלל ולמטופל בודד בפרט. הנושא הוא ליבת העשייה במחלקות הפנימיות והנירולוגיות ומהווה אתגר טיפולי באופן יום יומי בפרט, וחשוב בגיבוש הגישה והטיפול במטופלים רבים בכלל.

## מפרשת החולה

מטופל בן 81 שנים פנה בשנת 2017 לחדר מיון במוסדנו בשל אירוע חולף של שתקת (אפזיה) מוטורית. מעברו ידוע על יתר לחץ דם, סוכרת סוג שתיים, עישון ומחלת לב איסכמית בגינה צונתר בשנת 2004. כמו כן בשנת 2016 לקה באירוע דומה לזה שחווה כעת, שתקת מוטורית שחלפה בתוך כ-10 דקות. התרופות שניתנו לחולה כטיפול היו קלופידוגרל, סטטינים, תרופות במתן פומי לאיזון סוכרת ובונדורמין, תוך התמדה בנטילתן. בחדר המיון היה המטופל יציב

הטיפול המונע במטופלים לאחר אירוע מוח איסכמי ראשון שמקורו בלב ואינו תסחיפי, כולל טיפול בתרופה נוגדת איגור טסיות דם. ההנחיות של (American Heart Association) AHA/ASA מאפשרות לבחור בין אספירין במינון 50-325 מ"ג ביום, קלופידוגרל 75 מ"ג ביום, או מישלב של אספירין 25 מ"ג ודיפירידאמול 200 מ"ג (אגרונוקס) פעמיים ביום [1].

ההנחיות המקצועיות אינן נותנות מענה ברור למטופל שכבר מקבל תרופה נוגדת איגור טסיות דם אחת וחווה אירוע מוח נוסף, עקב היעדר בסיס עובדתי מוצדק לגיבוש הנחיה במצבים אלו [1]. באירוע מוח איסכמי נשנה חרף טיפול באספירין, מקובל להחליף את האספירין בתרופה אחרת נוגדת איגור טסיות דם, דוגמת קלופידוגרל או אגרונוקס, אם כי אין נתונים בדוקים המאפשרים להצדיק גישה זאת [1,2].

השאלה העולה היא, האם יש קבוצת חולים הלוקים באירוע מוח איסכמי שטיפול בהם במישלב של אספירין וקלופידוגרל מעניק להם יתרון בריאותי כלשהו, עם או ללא מנת טעינה, והתשובות לכך פורסמו ממש לאחרונה [3]. שאלה זו נבדקה בעיקר בחולים עם אירוע מוח איסכמי ראשון, אך לא בחולים עם אירועים איסכמיים נשנים. נכון להיום, טיפול במישלב תרופות נוגדות איגור טסיות דם לטווח קצר של 90 יום, מקובל בטיפול בחולים עם טרשת עורקים תוך גולגלתית תסמינית או עם היצרות משמעותית של 60%-99% מחלל כלי הדם. מחקרים רבים תומכים בגישה זו כדוגמת מחקר גדול בשם CARESS שלפיו טיפול במישלב כזה מפחית את הסיכון להישנות אירוע מוח [4].

יעיל יותר בהפחתת הסיכון המשולב למקבץ אירועים (RRR=8.7%), ונמצא כי פרופיל הבטיחות של קלופידוגרל זהה לזה של אספירין במינון בינוני [11].

בסקירה שיטתית שפורסמה בשנת 2014 נערכה השוואה בין אגרנוקס לבין הטיפול באספירין, ונכללו בה 7,648 מטופלים. נמצאה ירידה ביחס הסיכונים לטובת אגרנוקס של 0.77 (רווח בר-סמך 0.67–0.89) למניעת אירוע מוח איסכמי וסיכון יחסי של 0.85 לתוצא משולב [אירוע מוח איסכמי, אירוע לב איסכמי או תמותה (רווח בר-סמך 0.76–0.94)] [7]. במחקר PROFESS נבדק הטיפול באגרנוקס בהשוואה לטיפול בקלופידוגרל ב-20,332 מטופלים. התוצא הראשוני, הישנות של אירוע מוח איסכמי, התרחש ב-9% מהמטופלים באגרנוקס וב-8.8% מהמטופלים בקלופידוגרל – ממצא שלא היה מובהק סטטיסטית. אירוע דם משמעותי התרחש ב-4.1% במטופלים באגרנוקס לעומת 3.6% במטופלים בקלופידוגרל (יחס סיכון 1.15, 95%, רווח בר סמך 1.00–1.32). כלומר, לא זו בלבד שהמחקר לא הדגים עליונות בתוצאים בטיפול באגרנוקס, המחקר גם לא הצליח להוכיח בטיחות גדולה יותר בטיפול באגרנוקס לעומת קלופידוגרל [12]. מחקר בשם SOCRATES השווה בין הטיפול באספירין לטיקג'רלור (Ticagrelor). הטיפול הוחל תוך 24 שעות מתחילת התסמינים והמעקב נמשך 90 יום. במחקר נבדקו מעל 13,000 מטופלים, ולא נמצא כי טיקג'רלור יעיל יותר מאספירין בתוצא המשולב של אירוע מוח איסכמי, אירוע לב איסכמי או תמותה (יחס סיכון 0.89, 95%,  $P=0.07$ ) [13].

בבואנו לבחור את הטיפול המתאים לחולה מסויים אל לנו לשכוח כי חלק מאוכלוסיית היעד עלולה להציג עמידות או להגיב בצורה תת-מיטבית לתרופה נוגדות איגור טסיות דם מסויימות. בהתייחס לקלופידוגרל, עמידות מוגדרת פרמקודינאמית כשינוי הקטן מ-10% בתפקוד טסיות הדם לאחר מתן התרופה בהשוואה לתפקוד הבסיס. מצב נוסף שיש להתייחס אליו הוא פעילות מוגברת של טסיות דם תחת הטיפול בקלופידוגרל (50%–16% מהמטופלים). מצב זה מקושר לסיכון יתר להישנות אירוע מוח. כישלון טיפולי מוגדר כהישנות אירוע מוח איסכמי בזמן טיפול בתרופות בחולים עם פעילות טסיות דם מוגברת, היעדר היענות לטיפול, תגובה בין תרופתית או שינוי תת מיטבי בתפקוד טסיות הדם בתגובה לתרופה [14]. נכון להיום, אין המלצה לבצע בדיקות סקר לתגובת טסיות הדם לקלופידוגרל – לא בדיקות מעבדה תפקודיות ולא בדיקות גנטיות ל-CYP2C19 – הידוע במטבוליזם האיטי שלו המעכב את הפיכת התרופה למצבה הפעיל [15].

### האם הטיפול במישלב תרופות נוגדות איגור טסיות דם יעיל יותר מתרופה בודדת והאם הוא בטוח באותה מידה?

המחקר הראשון שנערך בנושא קרוי MATCH, בהתבסס על מחקר CAPRIE שהדגים עליונות מסויימת של קלופידוגרל על פני אספירין, יחד עם רמת בטיחות זהה. במסגרת מחקר MATCH הושווה הטיפול בקלופידוגרל במישלב עם אספירין. נבדקו במחקר 7,599 מטופלים שנטלו קלופידוגרל כטיפול למחלת רקע (אירוע לב, אירוע מוח, תעוקת לב או מחלת כלי

המודינאמית ונשימתית, בדיקות דם שגרתיות ללא ממצא חריג, ובדיקת אק"ג קצב סינוס, ללא שינויים איסכמיים חריפים. בדיקת טומוגרפיה מחשבית של המוח הייתה ללא חומר ניגוד, שללה דםם והראתה שינויים איסכמיים כרוניים. בדופלקס עורקי צוואר לא הודגמו שינויים בזרימת הדם או טרשת עורקים, ובניטור קצב הלב למשך 24 שעות הודגם קצב סינוס של 50–68 פעימות לדקה.

יועץ מומחה בנירולוגיה המליץ על טיפול במישלב כפול של תרופות נוגדות איגור טסיות דם, קלופידוגרל במישלב עם אספירין. לנוכח המלצה זו, התנהל בחטיבה הפנימית דיון מקיף בהשתתפות רופאים פנימאים ונירולוגים שכלל גם סקירת ספרות עדכנית. הועלו שתי גישות טיפוליות: מתן טיפול עם המישלב הכפול שהוצע לפרק זמן מוגבל של 21 יום, או לחלופין המשך טיפול בקלופידוגרל בלבד. בסופו של דבר, הוחלט בדיון שהסיכון לדמם לפי מדד HAS-BLED (יתר לחץ דם, גיל 81 שנים, אירוע מוח חולף ותרופה החושפת לסיכון לדימום) מוגבר, בדרגת סיכון 4 עם 8.9% סיכון לדימום בשנה אחת [8] ומכאן שהסיכון עולה על התועלת האפשרית. לכן המטופל שוחרר עם טיפול בקלופידוגרל בלבד.

## דיון

אספירין הוא נוגד האיגור הראשון שנבדק והוכח כמפחית סיכון להישנות מוקדמת של אירוע מוח איסכמי. בשני מחקרים International Chinese Acute Stroke Trial (CAST) ו-Stroke Trial (IST) שפורסמו בירחון Lancet בשנת 1997, נבדק הטיפול באספירין כשזה ניתן החל מ-48 שעות מתחילת התסמינים. CAST בדק 21,000 מטופלים והשווה את הטיפול באספירין (160 מ"ג ליום) בהשוואה לאינבו (פלסבו), ונמצא כי אספירין מפית בכ-14% את הסיכוי להישנות אירוע מוח איסכמי בארבעת השבועות הראשונים [9]. במחקר IST נבדקו 19,435 מטופלים, ונערכה השוואה בין הטיפול באספירין (300 מ"ג ליום) לבין אינבו. הודגמה ירידה משמעותית בהישנות אירוע מוח ב-14 הימים שלאחר האירוע הראשון (2.8% לעומת 3.9%, בהתאמה). בנוסף, הודגמה ירידה בתוצא משולב של הישנות אירוע מוח שאיננו ממת ובשיעור התמותה [10].

## מה מקומן של תרופות נוגדות איגור אחרות בטיפול באירוע מוח?

במחקר גדול בשם CAPRIE נמצא כי קלופידוגרל יעיל מאספירין. נערכה במחקר השוואה בין שתי התרופות ונבדקו לשם כך 19,185 מטופלים לאחר אירוע מוח איסכמי, אירוע לב איסכמי או מחלת כלי דם היקפית תסמינית. במסגרת המחקר נערך מעקב של שנה עד שלוש שנים אחר חולים אלה. נמצא כי בקבוצת הקלופידוגרל קיימת היארעות שנתית של 5.32% של מקבץ אירועים (אירוע מוח איסכמי, אירוע לב איסכמי ותמותה) לעומת 5.82% בקבוצת האספירין ( $p=0.043$ ). כמו כן, הטיפול בקלופידוגרל הדגים יעילות גדולה יותר במניעת אירוע מוח איסכמי בהשוואה לאספירין (RRR=7.3%). בנוסף, טיפול ארוך טווח בקלופידוגרל נמצא

כי מישלב כפול לא הפחית את היארעות התוצא הראשוני בהשוואה לטיפול באספירין (6.8% לעומת 7.3%,  $p=0.22$ ). יעילות הטיפול הכפול בקבוצת המניעה השניונית הייתה קטנה (6.9%, 7.9%,  $p=0.046$ ,  $NNT=100$ ). המישלב הכפול כרוך היה כצפוי בעלייה קטנה בסיכון לדמם בינוני (2.1% לעומת 1.3%,  $NNH=125$ ). מסקנות המחקר העלו, כי לנוכח האוכלוסיה הנרחבת שנדגמה, תוצאותיו אינן תומכות בטיפול בשתי תרופות נוגדות איגור טסיות דם [17]. המחקר הציף את השאלה: האם קבוצת חולים המאופיינת ככזו שחוותה אירוע מוח איסכמי בחמש השנים האחרונות מצויה בסיכון גבוה דיו להישנות, כך שהטיפול המשולב יוכל להפחית סיכון זה במידה כזו שתצדיק את הסיכון לדמם. המחקר הראשון שהודגם בו שינוי גישה לטיפול במישלב כפול הוא CHANCE. מחקר פרוספקטיבי, רב מרכזים וכפול סמיות זה נערך ב-114 מרכזים ברחבי סין. נבדקו במחקר 5,170 מטופלים שגילם מעל 40 שנים, חוו אירוע מוח איסכמי מוגבל או חולף ומצויים בסיכון גבוה להישנות. המטופלים הוגדרו בהתאם לסולמות הערכה בין לאומיים מקובלים<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>אירוע איסכמי מוגבל הוגדר לפי NIHSS, המאפיין את המטופל קלינית בהתאם למצב הכרה, תפקוד מוטורי, תחושי ועוד; אירוע מוגבל מוגדר עד שלוש נקודות. אירוע מוח חולף בסיכון גבוה להישנות בטווח זמן קצר הוגדר לפי סולם ABCD2 המתייחס לגיל, לחץ דם, הסתמנות קלינית, משך תסמינים וסוכרת. סיכון גבוה הוא ציון של ארבע ומעלה.

דם היקפית תסמינית), ולחלקם הוסף אספירין. במחקר נמצא כי ב-18 החודשים למעקב, הטיפול הכפול אינו מציע יתרון במניעת אירוע מוח לעומת טיפול בתרופה בודדת ( $p=0.244$ ). כמו כן, השילוב קשור ביותר אירועי דמם מסכן חיים כגון ירידת 5 גרם/ד"ל המוגלובין, הלם דימומי וצורך בתרופות לתמיכה המודינאמית, דימום תוך מוחי תסמיני ומתן מעל ארבע מנות כדוריות אדומות דחוסות. השילוב יכול היה למנוע עשרה אירועי מוח מתוך 13 אירועי דמם מסכן חיים ל-1,000 מטופלים, והאתגר הוא להפחית אירועים איסכמיים מבלי להעלות אירועי דמם. במחקר זה, 54% מהמטופלים הסתמנות עם אירוע איסכמי לקונרי; סוג זה נוטה להישנות בצורה פחותה ביחס למצבים אחרים ולא צויין כיצד התפלגו המטופלים בין הקבוצות [16]. נקודה זו הציפה את קיום תת-הקבוצות בחולים עם אירוע מוח מבחינת האטיולוגיה והסיכוי להישנות אירוע מוח לעומת הסיכון לדמם.

מחקר גדול אחר בשם CHARISMA, בדק 15,603 מטופלים שלהם מחלת לב וכלי דם מתועדת או גורמי סיכון מרובים למחלה טרשתית (סוכרת, עישון, יתר לחץ דם, היפרליפידמיה וצריכת אלכוהול). מתוך קבוצת המניעה השניונית, 4,320 מטופלים חוו מאורע מוח איסכמי בחמש השנים האחרונות. במחקר נבדק המישלב של אספירין וקלופידוגרל בהשוואה לאספירין בלבד לתקופת מעקב של 28 חודשים (ערך חציון). התוצא הראשוני הוא מישלב האירועים: אירוע לב, אירוע מוח או תמותה מגורם וסקולרי. תוצאות המחקר העלו,

**טבלה 1:**

יעילות ובטיחות של מישלב כפול של תרופות נוגדות איגור במניעה שניונית של אירוע מוח שאיננו תסחיפי

שם המחקר/מקור	מספר מטופלים	מטרת המחקר	תוצאות
MATCH, Lancet 2004	7599 מטופלים	יעילות השילוב של קלופידוגרל ואספירין במניעה שניונית של אירוע מוח לעומת קלופידוגרל בלבד <sup>1</sup>	הטיפול במישלב תרופתי לא מציע יתרון במניעה של אירוע מוח לעומת טיפול בתרופה בודדת ( $p=0.244$ )
CHARISMA, NEJM 2006	15,603 מטופלים	יעילות השילוב של קלופידוגרל ואספירין במניעת מישלב האירועים: אירוע לב, אירוע מוח או תמותה מגורם וסקולרי, לעומת הטיפול באספירין בלבד <sup>2</sup>	שילוב התרופות לא הוריד את האירעות התוצא הראשוני לעומת הטיפול באספירין בלבד (6.8% למישלב התרופתי לעומת 7.3% לטיפול באספירין בלבד, $p=0.22$ )
CHANCE, NEJM 2013	5170 מטופלים	יעילות השילוב של קלופידוגרל יחד עם אספירין לזו יום ראשונים במניעת מאורע מוחי איסכמי או דימום מוחי ב-90 ימים הראשונים למעקב לעומת אספירין יחד עם אינבו <sup>3</sup>	אירוע מוח התרחש ב-275 (19.6%) מהמטופלים בקבוצת הטיפול המשולב לעומת 362 (14%) מהמטופלים בקבוצת האספירין בלבד (סיכון יחסי 0.78, 95% $CI$ 0.68-0.90)
סקירה שיטתית 2014	22 מחקרים, מעל ל-173,300 מטופלים	יעילות הטיפול במישלב כפול של תרופות נוגדות איגור טסיות באשר הוא במניעת אירוע מוח איסכמי חוזר לעומת טיפול בתרופה בודדת	הטיפול במישלב תרופתי כפול מפחית סיכון להישנות אירוע מוח וסיכון יחסי 0.76, 95% $CI$ 0.68-0.86, וגורם לירידה באירועים ווסקולרים ומוות (סיכון יחסי 0.71, 95% $CI$ 0.63-0.81)
יעילות הטיפול במישלב תרופתי כפול בחולים עם טרשת תוך וחוץ מוחית מוכחת, Wolter Kluwer Health 2017	200 מטופלים	יעילות הטיפול במישלב תרופתי של קלופידוגרל ואספירין במינונים שונים במניעת אירוע מוח חוזר למול אספירין בלבד <sup>4</sup>	הישנות אירוע מוח איסכמי התרחש ב-9.1% בכל אחת המקבוצות שנטלו טיפול במישלב תרופתי, לעומת 27.9% בקבוצה שנטלה אספירין בלבד ( $p<0.05$ בשני המקרים)

<sup>1</sup>המטופלים חולקו לשתי קבוצות, האחת נטלה קלופידוגרל (75 מ"ג ליום) ואספירין (75 מ"ג ליום) במהלך 21 ימים ראשונים, השניה נטלה קלופידוגרל (75 מ"ג ליום) יחד עם אינבו.  
<sup>2</sup>המטופלים חולקו לשתי קבוצות, האחת נטלה אספירין במינון נמוך (75-162 מ"ג ליום) וקלופידוגרל (75 מ"ג) ליום לעומת אספירין במינון נמוך בלבד.  
<sup>3</sup>המטופלים חולקו לשתי קבוצות, האחת נטלה קלופידוגרל (תחילה במנת העמסקה 300 מ"ג ליום ולאחריה 75 מ"ג ליום) יחד עם אספירין (75 מ"ג ליום) אשר הוסף ל 21 ימים הראשונים לעומת אספירין (75 מ"ג ליום) ואינבו.  
<sup>4</sup>המטופלים חולקו לשלוש קבוצות, האחת נטלה קלופידוגרל 50 מ"ג ליום יחד עם אספירין 100 מ"ג ליום, השניה קלופידוגרל במינון 75 מ"ג ואספירין במינון זהה למול אספירין 100 מ"ג בלבד.

מוח (סיכון יחסי 0.76, 95%, רווח בר סמך 0.68–0.86), וגורם לירידה באירועים וסקולריים ותמותה (סיכון יחסי 0.71, 95%, רווח בר סמך 0.63–0.81). כמו כן, הודגמה עלייה חסרת משמעות סטטיסטית בסיכון לדמם חמור (סיכון יחסי 1.35, 95%, רווח בר סמך 0.7–2.95). לסקירה זו גם מוגבלויות, רובן נובעות משונות גדולה בין המחקרים; קבוצות מטופלים שונות, משטרי טיפול שונים ומינונים שונים של תרופות. בנוסף, תרופות שבחלקן הטיפול מחייב מנת העמסה (כגון קלופידוגרל) לא ניתנו ברובם המכריע של המחקרים. לכך מתווספים נתונים כמו היעדר התייחסות לעמידות לתרופות, משך מעקב שונה, שבעה מחקרים שאינם כפולי סמיות וגישת ניתוח סטטיסטי שאינה לפי הכוונה הראשונית לטיפול. יחד עם זאת, הודגם בעבודה זו שהטיפול המשולב (אספירין וקלופידוגרל) מביא לירידה של 20% בהיארעות אירוע מוח איסכמי, ללא עלייה משמעותית בדימום במוח [18].

בימים אלו פורסם מחקר רב מרכזי, אקראי, פרוספקטיבי וכפול סמיות בשם POINT, אשר נערך בארה"ב ונבחנו בו 4,882 מטופלים. מסך המטופלים 2,432 טופלו במישלב כפול (אספירין במינון של 50 עד 325 מ"ג ליום וקלופידוגרל – מנת העמסה של 600 מ"ג ולאחר מכן 75 מ"ג ליום) היתר טופלו באספירין באותם טווחי מינון ואינבו. נבדקו במחקר מטופלים מעל גיל 18 שנים, לאחר אירוע מוח חולף, אשר הוגדרו בסיכון מוגבר להישנות ( $4 \leq ABCD^2$ ), או מטופלים עם אירוע מוח מוגבל ( $3 \geq NIHSS$ ), שהחלו טיפול תוך 12 שעות מתחילת התסמינים. המחקר הופסק לאחר איתור 84% מיעד המטופלים שהוצב בתחילת המחקר, מאחר שנצפתה עלייה בדימום משמעותי במטופלים במישלב הכפול (סיכון יחסי 2.32, רווח בר סמך 1.1–4.87,  $p=0.02$ ) ובמקביל אותרה מובהקות סטטיסטית שהדגימה ירידה

המטופלים סווגו לשתי קבוצות: אחת נטלה קלופידוגרל (תחילה במנת העמסה של 300 מ"ג ולאחריה 75 מ"ג ליום) ואספירין (75 מ"ג ליום) שהוסף ל-21 ימים ראשונים לעומת טיפול באספירין (75 מ"ג ליום) ואינבו. הטיפול ניתן תוך 24 שעות מתחילת התסמינים. קריטריוני אי הכללה כללו דמם מוחי, עווית כלי הדם המוחיים, שאת (tumor) או מורסה במוח. מטופלים עם הפרעה תחושתית בלבד, הפרעות ראייה, שחרחורת או ורטיגו הוצאו גם כן. התוצא הראשוני היה אירוע מוח איסכמי או דמם מוחי ב-90 ימים למעקב.

הניתוח הסטטיסטי בוצע לפי כוונה ראשונית לטיפול. אירוע מוח התרחש ב-212 (8.2%) מטופלים בטיפול הכפול לעומת 303 (11.7%) בקבוצת האספירין (סיכון יחסי CI, 0.68–0.81,  $p=0.001$ ). שכיחות אירועי דמם במוח הייתה נמוכה בשתי הקבוצות (0.3%). לא ניתן להקיש מתוצאות המחקר על כלל האוכלוסייה. הסיבות לכך הן שהמחקר התייחס לקבוצת מטופלים מצומצמת, דהיינו אנשים שעברו אירוע מוח מוגבל או אירוע מוח חולף ומצויים בסיכון מוגבר להישנות. נוסף על כך, נתוני אי הכללה הם מרובים, והאוכלוסייה הסינית שונה מהאוכלוסייה המערבית, מאחר שאלה האחרונים לוקים בשיעור גבוה יותר בטרשת בכלי דם גדולים במוח [5].

במחקר סקירה שיטתי שפורסם בשנת 2014 וכלל מחקרים שנסקרו (CHANCE, MATCH, CAPRIE ועוד), תמכו ממצאי המחקר בתוצאי המחקר הסיני. הסקירה כללה 22 מחקרים ובהם מעל 173,300 מטופלים שחוו אירוע מוח איסכמי או אירוע מוח חולף. נבדקו משטרי טיפול שונים, החל מטיפול בתרופה בודדת שונה וכלה במישלבים שונים של תרופות נוגדות איגור טסיות דם. בניתוח סטטיסטי של הטיפול במישלב כפול בהשוואה לתרופה בודדת הודגם, כי הטיפול במישלב כפול מפחית סיכון להישנות של אירוע

**טבלה 2:**

המלצות של האיגודים מקצועיים בין לאומיים באשר לטיפול במישלב תרופות כפול לנוגד איגור טסיות

שם האיגוד וחוזק ההמלצה	המלצה
CSBPR <sup>1</sup> level A AHA-ASA <sup>2</sup> class IIb, level B	<ul style="list-style-type: none"> <li>העובדות הקיימות עד כה אינן מספקות לבחירת תרופה נוגדת איגור טסיות באירוע מוח איסכמי חוזר במטופל הנוטל תרופה נוגדת איגור טסיות</li> <li>ניתן לעשות שימוש במישלב תרופתי כפול (אספירין וקלופידוגרל) למניעת הישנות אירוע מוח במידה ואכן מתבצע שימוש במישלב זה, יש להתחיל את השימוש תוך 24 שעות מהופעת הסימפטומים ולהגבילו ל-21 יום</li> </ul>
level C CSBPR	אין לעשות שימוש קבוע בהוספת קלופידוגרל על הטיפול באספירין בכל המטופלים, היות ולא ניתן להחיל את תוצאות המחקר CHANCE שבוצע באוכלוסייה הסינית, על כלל האוכלוסייה
CSBPR: level A AHA-ASA: class III, level A	שימוש ארוך טווח במישלב תרופתי כפול (מעל 90 יום) איננו מומלץ לאור הסיכון המוגבר לדימום ותמותה מכל גורם, למעט מקרים בהם יש סיבה רפואית אחרת לטיפול במישלב זה (לדוגמה תומכן חדש בעורקים כלייליים)
CHEST <sup>3</sup> Grade 1A	ברוב המטופלים עם אירוע מוח מוגבל או חולף, מומלץ טיפול ארוך טווח באספירין, קלופידוגרל או אגרנוקוס לעומת העדר טיפול נוגד איגור טסיות
CHEST Grade 1B	השילוב של אספירין וקלופידוגרל אפשרי
ESO <sup>4</sup> Class I, Level A	במטופלים הלוקים באירוע מוח איסכמי יש להתחיל טיפול באספירין (325-160 מ"ג במנת העמסה) תוך 48 מעת תחילת הסימפטומים
ESO Class III, Level C	השימוש בתרופות נוגדות איגור טסיות אחרות כתרופה בודדת או כמישלב תרופתי איננו מומלץ כמניעה שניונית בחולים לאחר אירוע מוח איסכמי חריף

CSBPR - Canadian Stroke Best Practice Recommendations, 2014  
 AHA-ASA - American Heart Association-American Stroke, 2014  
 CHEST - American College of Chest Physician, 2012  
 ESO - European Stroke Organization, 2008

נוגדת איגור טסיות דם כאשר מטופל חווה אירוע מוח חוזר תחת טיפול בתרופה נוגדת איגור טסיות דם. שני האיגודים מציינים כי ניתן לעשות שימוש במישלב כפול (אספירין וקלופידוגרל), אך אם אכן הוא מתבצע, יש להתחיל במתן טיפול זה תוך 24 שעות מהופעת התסמינים ולהגבילו ל-21 יום. בהנחיות הקנדיות נאמר, כי אין לעשות שימוש קבוע בהוספת קלופידוגרל על אספירין בכל המטופלים (level C). איגוד CHEST (American College of Chest Physician) פרסם קווים מנחים בשנת 2012, ומדגיש כי ברוב המטופלים עם אירוע מוח מוגבל או חולף שאיננו תסחיפי ממקור לב, מומלץ טיפול ארוך טווח באחת מהתרופות הבאות: אספירין, קלופידוגרל או אגרנוקוס בהשוואה להיעדר טיפול בתרופה נוגדת איגור טסיות דם. עוד צויין כי ניתן להורות על מישלב של אספירין וקלופידוגרל.

בתוצא הראשוני (אירוע וסקולרי: אירוע לב, אירוע מוח או תמותה מגורם וסקולרי, ב-90 ימים הראשונים למעקב, סיכון יחסי 0.75, רווח בר סמך 0.59-0.95, p=0.02). [3]. במחקר גדול זה, שנבדקה בו אוכלוסייה מערבית, החוקרים אומנם לא הצליחו להוכיח עדיפות ברורה לטיפול במישלב כפול, אך כן הוכחה תועלת במניעת אירוע מוח חוזר יחד עם עלייה באירועי דםם שאינם מיתים ואינם תוך מוחיים. יתרה מכך, עיקר התועלת התרחשה בשבוע הראשון, בעוד העליה בסיכון לדמם נצפתה בשלבים מאוחרים יותר של הטיפול. עבודה זו, ביחד עם מחקר CHANCE שנערך בו מעקב אחר החולים במשך 21 יום ונמצאה ירידה בהישנות אירוע מוח ללא עלייה באירועי דםם, מעלות אפשרות של טיפול במישלב כפול למשך כשלושה שבועות בלבד, ובסיומם המשך טיפול בתרופה בודדת כפי שהוצע במאמר מערכת שפורסם אך לאחרונה [19].

### לסיכום

סקירת הספרות העדכנית ועמדת חלק מהאיגודים המקצועיים תומכות באפשרות לטיפול במישלב כפול של תרופות נוגדות איגור טסיות דם (אספירין וקלופידוגרל), בחלק מהמטופלים או בכאלה שעברו אירוע מוח איסכמי מוגבל או חולף ולזמן קצוב. התמיכה בספרות הרפואית ובהנחיות האיגודים המקצועיים בטיפול במישלב תרופתי שכזה מנוסחת בלשון זהירה. מסקנתנו, שיש לשקול כל מקרה לגופו, ולאזן בין הסיכון לאירוע מוח חוזר לבין הסיכון לדימום בזמן נטילת מישלב תרופות זה.

מחבר מכותב: עדי שרban

פקס: 08-9779285

דוא"ל: a.sherban@gmail.com

### מהי עמדת הגופים המקצועיים בעולם?

לנוכח המידע שפורסם בספרות, נבחנו את הקווים המנחים הבין לאומיים המתייחסים לטיפול במישלב כפול של תרופות נוגדות איגור טסיות דם (טבלה 2). במטופל שחווה אירוע מוח איסכמי ראשון, שאיננו תסחיפי ומקורו בלב, מקובל לטפל תרופה בודדת הנוגדת איגור טסיות דם. בחירת התרופה נתונה לשיקולי עלות, רגישויות, אינטראקציה בין תרופתית וגורמים קליניים נוספים [1]. במטופלים החווים אירועי מוח נשנים, הקווים המנחים מציינים גישות שונות. איגוד ה-Canadian Stroke (CSBPR) איגוד ה-AHA-ASA (Best Practice Recommendations) ציינו בקווים מנחים שפורסמו בשנת 2014, כי העובדות הקיימות עד כה אינן מאפשרות המלצה חד משמעית באשר לבחירת תרופה

### ביבליוגרפיה

1. Jauch EC, Saver JL, Chaturvedi S, et al. AHA/ASA Guideline Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Am Hear Assoc Stroke Council* [Internet]. [cited 2017 Jun 16]; Available from: <http://stroke.ahajournals.org/content/strokeaha/44/3/870.full.pdf>.
2. Coutts SB, Wein TH, Lindsay MP, Buck B, Cote R, Ellis P, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Secondary Prevention of Stroke Guidelines, Update 2014. *Int J Stroke* [Internet]. 2015 Apr [cited 2017 Jun 16];10(3):282-91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25535808>
3. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2018 May 16 [cited 2018 Jun 10];NEJMoa1800410. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1800410>.
4. Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* [Internet]. 2005 May 3 [cited 2018 Jun 6];111(17):2233-40. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000163561.90680.1C>.
5. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2013 Jul 4 [cited 2017 Jun 15];369(1):11-9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1215340>.
6. Gouya G, Arrich J, Wolzt M, Huber K, Verheugt FWA, Gurbel PA, et al. Antiplatelet Treatment for Prevention of Cerebrovascular Events in Patients With Vascular Diseases: A Systematic Review



- and Meta-Analysis. *Stroke* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2017 Jun 15];45(2):492-503. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24368560>
7. Verro P, Gorelick PB & Nguyen D, Aspirin Plus Dipyridamole Versus Aspirin for Prevention of Vascular Events After Stroke or TIA: A Meta-Analysis. *Stroke* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2017 Jun 10];39(4):1358-63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18323511>.
  8. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R & al, A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest* [Internet]. 2010 Nov [cited 2017 Jun 16];138(5):1093-100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299623>.
  9. Born G, Collins R, Forbes C & al, CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* (London, England) [Internet]. Oxford University Press, Oxford; 1997 Jun 7 [cited 2017 Jun 10];349(9066):1641-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186381>.
  10. Davenport R, Dennis M, Wellwood I & al, The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* (London, England) [Internet]. Cambridge University Press, Cambridge; 1997 May 31 [cited 2017 Jun 10];349(9065):1569-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9174558>.
  11. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1996 Nov 16 [cited 2017 Jun 10];348(9038):1329-39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8918275>.
  12. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S & al, Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society ; 2008 Sep 18 [cited 2017 Jun 10];359(12):1238-51. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0805002>.
  13. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW & al, Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2016 Jul 7 [cited 2017 Jun 10];375(1):35-43. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1603060>.
  14. Mallouk N, Labruyère C, Reny J-L & al, Prevalence of poor biological response to clopidogrel: a systematic review. *Thromb Haemost* [Internet]. 2012 Mar 22 [cited 2018 Jun 6];107(3):494-506. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH11-03-0202>.
  15. Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW & al, Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2011 Aug 4 [cited 2018 Jun 6];343(aug04 1):d4588-d4588. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d4588>.
  16. Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM & al, Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2004 Jul [cited 2017 Jun 15];364(9431):331-7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673604167214>.
  17. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W & al, Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society ; 2006 Apr 20 [cited 2017 Jun 15];354(16):1706-17. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa060989>.
  18. Rothwell PM, Algra A, Chen Z & al, Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2016 Jul [cited 2017 Jun 10];388(10042):365-75. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616304688>
  19. Grotta JC, Antiplatelet Therapy after Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Jul 19 [cited 2018 Aug 4];379(3):291-2. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe1806043>