

הטיפול במחלות לב בחולה הסוכרת

ד"ר יואב ארנסון, פרופ' מוריס מוסרי

למחלת הסוכרת השפעה ייחודית על הלב והעורקים הכליליים. לחולים עם סוכרת מסוג 2 יש סיכון גבוה בהרבה לפתח מחלת לב כלילית בהשוואה לאוכלוסייה הכללית. בפרק זה נדון בקשר בין סוכרת והטיפול בה ובין מחלת לב כלילית, אי ספיקת לב וקרדיומיופתיה סוכרתית.

מחלה כלילית בחולי סוכרת

איזון גורמי סיכון קרדיו-מטבוליים בחולי סוכרת הוביל לירידה בתמותה הכוללת (כ-50%) ובתמותה מסיבות לבביות (כ-60%) לעומת שיעורי התמותה לפני 30 שנה¹. למרות זאת, לחולי סוכרת יש עדיין סיכון מוגבר פי 2-4 ללקות במחלת לב כלילית.

סוכרת מסוג 2 מאופיינת בתקופה ממושכת של עמידות יחסית לאינסולין, היפראינסולינמיה תגובתית ועלייה הדרגתית ברמות סוכר בפלסמה, המובילים במקרים רבים לפגיעה וסקולרית עוד טרם אבחון הסוכרת. התפתחות מחלה טרשתית בחולי סוכרת היא תהליך פרוגרסיבי המאופיין ע"י פגיעה מוקדמת בתפקוד תאי האנדותרל, תהליך דלקתי בדפנות כלי הדם המוביל לגיוס מונוציטים וליצירת תאי קצף ובהמשך להסננה שומנית. ההסננה השומנית הופכת במשך השנים לרבדים טרשתיים. בחולי סוכרת הרובד הטרשתי מאופיין בריכוז ליפידים גבוה יותר, הסננה דלקתית מרובה יותר, ויותר קרישים בהשוואה לרובד בחולים ללא סוכרת. תהליכים אלה יכולים להתחיל שנים לפני גילוי סוכרת קלינית. בנוכחות דלקת מקומית הקליפה המכסה את הרובד הטרשתי יכולה לעבור איכול והידקות ולבסוף להיקרע ולאפשר יציאה של תוכן שומני מדופן העורק אל חלל העורק המשרה יצירת חסימה טרומבטית בכלי הדם.

בחולי סוכרת, בנוסף לתהליך הטרשתי המואץ יש גם הפרעות קרישה ופגיעה בתפקוד טסיות. רמות האינסולין המוגברות וההיפרגליקמיה גורמות להשפעה פרו-טרומבטית הנובעת מרמות מוגברות של Plasminogen Activator Inhibitor - 1 (PAI-1), פקטור VII, פקטור XII ופיברינוגן, ורמות מופחתות של tissue Plasminogen Activator (tPA)². הפגיעה בתפקוד הטסיות נובעת ממספר גורמים ובהם פגיעה במעטפת הטסית בשל היפרגליקמיה ושינויים במטבוליזם הסיידן המובילים לעלייה בהפרשת פקטורים פרו-אגרגנטים. כמו כן, היפרגליקמיה כרונית גורמת בטסיות לעלייה בצפיפות גליקופורטאנים IIb-IIIa, לרמות מוגברות של P-selectin ולעלייה ברגישות הרצפטורים P2Y₁₂². מחלת הסוכרת יכולה להוביל גם לפגיעה ניירולוגית המונעת או מקטינה את תחושת התעוקה במאמץ וגורמת לכך שחלק מהחולים עוברים אוטם "שקט" ללא תסמינים.

שיעור הסיבוכים לאחר אוטם בחולי סוכרת גבוה יותר מאשר באוכלוסייה הכללית, כולל אירועים של סגירה חוזרת של עורקים כליליים שעברו הרחבה והופעת אי ספיקת לב וכתוצאה מכך ירידה בתוחלת החיים, ובנשים אף יותר מאשר בגברים.

מטרת הטיפול במחלה כלילית בחולי סוכרת כבאחרים היא כפולה: שיפור תסמינים ושיפור תוחלת החיים.

הערכת סיכון לבבי בחולי סוכרת ללא מחלה כלילית ידועה

מאחר שאצל חולי סוכרת רבים תיתכן איסכמיה לבבית "שקטה" ללא תסמינים קליניים, יש היגיון בהצעה לבצע בדיקות סקר לגילוי מחלת לב כלילית בחולי סוכרת אי-תסמיניים הנמצאים בסיכון קרדיוסקולרי מוגבר. סיכון קרדיוסקולרי מוגבר קשור לגיל, משך הסוכרת, סיבוכים מיקרו או מאקרוסקולריים ידועים והימצאות גורמי הסיכון האחרים (עישון,

יתר לחץ דם, דיסליפידמיה מטופלת או לא מטופלת והיסטוריה משפחתית). מאידך, התועלת בטיפול בחולי סוכרת אי-תסמיניים מוטלת בספק בספרות הרפואית, אולי מפני שבחולי סוכרת המחלה כה סוערת וגם ממושטת (למרות היעדר תסמינים), שמאזן הסיכון-תועלת אינו נוטה להתערבות טיפולית. משום כך איגודי סוכרת ואיגודים קרדיולוגים ברחבי העולם מתלבטים בהגדרת המלצות לביצוע בדיקות סקר בחולי סוכרת אי-תסמיניים. ההמלצות של ה-U.S. Preventive Services Task Force מ-2018³ הן להימנע אפילו מבדיקת אק"ג במטחה כבדיקת סקר בחולים בסיכון נמוך (פחות מ-10% סיכון ל-10 שנים) עד בינוני (סיכון 10%-20% ל-10 שנים). באשר לחולים בסיכון גבוה, הם מציינים שאין מספיק מידע להמליץ או לשלול את ביצוע הבדיקה. גם ה-American diabetes association (ADA) ממליץ להימנע מבדיקות סקר, מפני שלא הוכח כי לגילוי מחלה כלילית אי-תסמינית יש יתרון מבחינת שיפור תוחלת החיים בהשוואה לטיפול האגרסיבי המקובל בכל גורמי הסיכון.

בדיקת משקע סידן בעורקים [Coronary Artery Calcium (CAC) score] ע"י CT היא בדיקה עם רגישות וסגוליות רבה לאבחון טרשת עורקים אסימפטומטית. בנוסף לאבחון היעדרה או קיומה של טרשת עורקים, הבדיקה מספקת מידע פרוגנוסטי רב, אשר עולה אפילו על הערך הפרוגנוסטי של צנתור כלילי בחולי סוכרת אי-תסמיניים⁴. במחקר ארוך טווח אשר עקב אחרי משקעי סידן ותוצאות קרדיוסקולריות לאורך זמן, נמצא כי לכ- 37% מהנבדקים לא היו בכלל משקעי סידן (הגיל הממוצע היה 64, 52% היו גברים), וכי שיעור הסיכונים ל-10 שנים בחולה סוכרת ללא קלציום בעורקים אינו שונה מאשר אצל חולים לא סוכרתיים (3.7% אירועים ל-10 שנים)⁵. למרות יתרונות אלו, ביצוע בדיקת CAC הוגדרה כהמלצה ניטרלית (class IIb) בהמלצות ה-ASCVD מ-2013, וכמו שאין עדיין קונצנזוס או הסכמה לגבי ביצוע בדיקות סקר כלליות. גם אין קונצנזוס לגבי בדיקת CAC בחולי סוכרת⁶.

מניעת מחלת לב כלילית בחולי סוכרת

השפעת האיזון הגליקמי על המערכת הקרדיווסקולרית

בשריר הלב ושל 13% בשיעור מוות מסיבה כלשהי. במטופלי מטפורמין כבדי המשקל נשמרה ירידה של 21% בשיעור כל האירועים הקשורים לסוכרת, ירידה של 33% באוטמים בשריר הלב וירידה של 27% במוות מכל סיבה. למרות שכבר לא היה הבדל באיזון הגליקמי בין קבוצות הטיפול יחס ההבדל ל"זיכרון" ביולוגי לטווח הארוך של השפעות התרופות בעת הטיפול המוקדם וכונה Legacy effect. יש לציין כי יש להימנע מטיפול במטפורמין בחולים עם אי ספיקת לב בלתי יציבה ובחולים עם אי ספיקת כליות.

לאחר פרסום ממצאי מחקר ה-UKPDS פורסמו מאמרים שהדגימו השפעה קרדיו-טוקסית בחולים סוכרתיים המטופלים בחלק מהתרופות ממשפחת הסולפונילאוריאה. לעומת זאת, בתרופות מהדור החדש של משפחת הסולפונילאוריאה כגלימפיריד (אמריל) וגליקליזיד נמצא פרופיל קרדיוסקולרי בטוח.

במחקרי ADVANCE, ACCORD ו-VADT נבדקו חולי סוכרת מסוג 2 שלא היו מאוזנים תחת טיפול פומי או תת עורי והושוו בהם זרועות של טיפול תרופתי אינטנסיבי עם יעד הורדת רמת ה-HbA1c אל מתחת ל-6% לעומת יעד HbA1c של 7%-7.9%. בשלושת המחקרים נצפתה ירידה קלה (6%-13%) בהיארעות אירועים קרדיוסקולריים בחולים שטופלו אינטנסיבית, ללא מובהקות סטטיסטית¹⁰⁻¹² אולם מחקר ACCORD הופסק בטרם עת לאחר 3.5 שנים בשל עלייה של 22% בתמותה הכללית ושל 35% בתמותה הקרדיוסקולרית בזרוע הטיפול ההדוק. ייתכן שהסיבות לתמותה המוגברת בזרועות האינטנסיביות היו שיעורים גבוהים של אירועי היפוגליקמיה, עלייה במשקל החולים ו/או אינטראקציה בין תרופות. במחקר ADVANCE, לעומת זאת, נצפתה ירידה בשיעורי התמותה של 7%-12% בהתאמה, ללא משמעות סטטיסטית. באנליזה לתת-קבוצות במחקרים אלה נמצא שהטיפול האינטנסיבי היה יעיל יותר בחולים צעירים, עם סוכרת שהתגלתה תקופה קצרה יחסית לפני הכניסה למחקר וללא תחלואת לואי¹².

קווים מנחים בבחירת טיפול אנטי-היפרגליקמי בחולי סוכרת

במהלך 30 השנה האחרונות בוצעו מחקרים רבים לבדיקת השפעת קבוצות התרופות השונות לאיזון סוכרת מסוג 2 על אירועים קרדיוסקולריים. לאחר שמחקרים עם קבוצת ה-Thiazolidinediones (בעיקר עם רוזיגליטזון) הראו החמרה בסיכון לאי ספיקת לב במטופלים¹³ והעלו חשד לעלייה בשכיחות אירועים לבביים, הציגה ה-FDA דרישה מכל תרופה חדשה להוכיח non-inferiority בתוצאים קרדיוסקולריים לעומת פלצבו. בשנים האחרונות הוצגו 3 משפחות תרופות חדשות לטיפול בהיפרגליקמיה. מרבית המחקרים שבוצעו בתרופות אלו הוכיחו פרופיל בטיחות קרדיוסקולרי מספק אך ללא עדויות תוצאים קרדיוסקולריים בהשוואה לפלצבו.

- לתרופות ממשפחת ה-DPP-4 inhibitors (Dipeptidyl peptidase-4) כולל Alogliptin במחקר ה-EXAMINE¹⁴ ו-sitagliptin (ג'גליטיב) במחקר ה-TECOS¹⁵ לא היתה השפעה מובהקת סטטיסטית על תוצאים קרדיוסקולריים. טיפול בתרופה saxagliptin במחקר ה-SAVOR-TIMI 53¹⁶ אף נמצא קשור לעלייה בשיעורי האשפוזים לאי ספיקת לב.
- לעומת זאת, מחקרי LEADER ו-SUSTAIN-6¹⁷, אשר בחנו את השפעות התרופות ממשפחת analogs (GLP-1) Glucagon-like peptide-1 (liraglutide - ליראגלטיד - ו-semaglutide)^{18,17} הראו ירידה מובהקת בשיעור האירועים הלבביים, האירועים המוחיים והתמותה.

- גם המחקרים אשר בחנו את השפעות התרופות ממשפחת SGLT2 inhibitors (Sodium-glucose co-transporter-2) הציגו תוצאים חיוביים: מחקר EMPA-REG (Empagliflozin - ג'ארדיאנס)¹⁹ ו-CANVAS (Canagliflozin)²⁰ הראו ירידה בתוצאים וסקולריים, בעוד שמחקר DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin - פורסיגה)²¹ הראה השפעה נייטרלית. מאידך, כל שלוש התרופות ממשפחה זו הובילו לירידה משמעותית באשפוזים בעקבות אי ספיקת לב.

ההשפעה הספציפית של כל תרופה וכל קבוצת תרופות תידון בנפרד בספר זה. יש להדגיש כי בזמן קביעת הטיפול התרופתי לסוכרת חשוב מאוד להכיר את גורמי הסיכון הקרדיוסקולריים של המטופל ואת התחלואה הלבבית שלו, כמו טרשת כלילית, מחלת לב איסכמית או אי ספיקת לב ולבחור בהתאמה טיפול המתאים לחולה.

אספירין: אין ספק בחשיבות העצומה של אספירין לטיפול למניעה משנית בכל האוכלוסייה כולל בסוכרתיים. לעומת זאת, יעילות האספירין למניעה ראשונית של אירועים וסקולריים בבריאים ובחולי סוכרת אינה ברורה²². ה-ADA, ACC ו-AHA המליצו ב-2016 לשקול מתן אספירין בחולי סוכרת עם סיכון גבוה מ-10% ל-10 שנים לאירוע קרדיוסקולרי. בקבוצה זו נכללים רוב הגברים בגיל מעל 50 ונשים בגיל מעל 60 עם גורם סיכון אחד נוסף. בשנת 2018 פורסמו תוצאות מספר מחקרים פרוספקטיביים אשר בחנו את יעילות האספירין למניעה ראשונית בחולים לא סוכרתיים אך עם גורמי סיכון²³ בחולים מבוגרים מעל גיל 65²⁴ ובחולים עם סוכרת²⁵. במחקר ASCEND אשר עקב אחרי חולים סוכרתיים, בוצע

מעקב לאורך כ-7 שנים אחר 15,000 חולים מבוגרים אשר חולקו באופן אקראי לטיפול באספירין כמניעה ראשונית לעומת פלצבו. לאורך תקופת המעקב שיעור האירועים הוסקולריים המשמעותיים היה נמוך ב-1% בקבוצת המטופלים באספירין (8.5% לעומת 9.6%), אך שיעור הדימומים המג'וריים היה גבוה באחוז אחד (4.1% לעומת 3.2%). טרם פורסמו המלצות רשמיות, אך הנטייה בספרות כעת היא להימנע מלהמליץ על אספירין למניעה ראשונית בחולים ללא מחלה כלילית טרשתית מוכחת (ללא קשר למצב הסוכרת).

טיפול בגורמי הסיכון האחרים בחולי סוכרת

הגדרת ערכי היעד בטיפול בגורמי סיכון למחלה קרדיוסקולרית השתנתה בשנים האחרונות באופן דינמי ויש סיכוי שבשנים הקרובות יחול בהגדרות שינוי נוסף. פרקים אחרים במדריך דנים בערכי היעד של לחץ הדם ופרופיל השומנים בחולי סוכרת ובתת קבוצות ספציפיות. בפרק זה סיכמנו את ערכי היעד מנקודת המבט הקרדיוסקולרית: טבלה 1 מגדירה את דרגות הסיכון לאירועים קרדיוסקולריים ע"פ נתונים קליניים כולל סוכרת בדרגות חומרה שונות. טבלה 2 מסכמת את היעדים לטיפול בגורמי הסיכון למחלה קרדיוסקולרית באוכלוסיה הכללית כפי שסוכמו בהנחיות האיגוד הקרדילוגי האירופאי משנת 2016 בנושא מניעת מחלות לב וכלי דם²⁶. הטבלה כוללת ערכי יעד לפרופיל השומנים אשר הוגדרו לקבוצות הסיכון המפורטות בטבלה 1 (כולל לחולי סוכרת בדרגות חומרה שונות). לטבלה זו הוספנו יעדים ספציפיים של תזונה ולחץ דם לחולי סוכרת כפי שנוסחו בהנחיות של האיגוד הקרדילוגי האירופאי משנת 2013 בנושא טיפול בסוכרת, קדם-סוכרת ומחלות קרדיוסקולריות²⁷.

יודגש כי תוצאותיהם המשוקללות של המחקרים מראות שהטיפול האופטימלי למניעת תחלואה לבבית בחולי סוכרת הוא טיפול בכלל גורמי הסיכון. מחקר STENO-2 הדגים כי לטיפול משולב בתכשירים להורדת סוכר, לחץ דם וליפידים השפעה של הורדת אירועים קרדיוסקולריים בשיעור של 59%, תמותה קרדיוסקולרית ב-57% ותמותה כוללת ב-46%²⁸.

טבלה 1. הגדרת דרגות סיכון למחלה קרדיוסקולרית

מצבים קליניים	דרגת הסיכון למחלה כלילית
- מחלה קרדיוסקולרית מתועדת קלינית או מתועדת ע"י בדיקת דימות חד משמעית - סוכרת עם פגיעה באיבר מטרם כגון פרוטאינוריה, או עם גורם סיכון גדול נוסף כגון עישון, יתר ל"ד - ניכר או היפרכולסטרולמיה ניכרת - אי ספיקת כליות קשה: $GFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ - SCORE מחושב של $\leq 10\%$	Very High Risk
חולים עם: - עלייה ניכרת בגורם סיכון אחד ובעיקר כולסטרול $> 310 \text{ mg/dL}$ או $> 180/110$ - רוב חולי הסוכרת שאינם מוגדרים בסיכון גבוה מאד (להוציא סוכרת מסוג 1 וחולי מסוג 2 שאין להם גורמי סיכון נוספים, ובהם הסיכון מוגדר כבינוני או נמוך) - אי ספיקת כליות בינונית: $GFR 30-59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ - SCORE מחושב $\leq 5\%$ ו-$> 10\%$	High Risk
SCORE מחושב $\leq 1\%$ ו-$> 5\%$	Moderate Risk
SCORE מחושב $> 1\%$	Low Risk

הטיפול במחלת לב כלילית בחולי סוכרת

טיפול תרופתי

1. נוגדי צימום סיסית

אספירין: ניתן כטיפול קבוע למניעה משנית בכל החולים עם מחלה כלילית כולל חולי סוכרת. **קלופידוגרל:** במחקר CURE שבוצע בחולים עם תסמונת כלילית חריפה שטופלו באספירין²⁹ נמצאה הפחתה של כ-21% בשיעור אירועים קרדיאליים בחולים שטופלו בקלופידוגרל לעומת פלצבו. בתת הקבוצות של חולים בסיכון גבוה ושל חולי סוכרת נמצאה נטייה להטבה בעזרת קלופידוגרל אך ללא משמעות סטטיסטית, ככל הנראה בשל עמידות

לתרופה זו הנפוצה בחולי סוכרת בעת האירוע החריף. קלופידוגרל פינה את מקומו לתרופות יעילות יותר כמו פרסוגרל וטיקגדורל, והוא משמש עתה כתחליף רק במקרים בהם לא ניתן להשתמש בשתי התרופות האחרות.

פרסוגרל (אפיינט): תרופה החוסמת באופן בלתי הפיך את הרצפטור ל-P2Y₁₂ ביתר יעילות ואחידות מאשר קלופידוגרל. מחקר TRITON TIMI-38 אשר נערך בקרב חולים עם אירוע לבבי חריף הראה ירידה של 18% באירועים לבביים בכלל מטופלי פרסוגרל בהשוואה לקלופידוגרל. בקרב האוכלוסייה הכללית נצפתה עלייה בשיעור הדימומים המאג'וריים, למעט אצל תת קבוצת חולי הסוכרת. בקרב חולי סוכרת נצפתה ירידה של 40% באירועים לבביים חוזרים³⁰. הטיפול בתרופה זו אינו מומלץ בחולים עם סיכון מוגבר לדמם (גיל > 75, משקל מתחת ל-60 ק"ג או אירוע מוחי בעבר).

טיקגדורל (ברילינטה): תרופה החוסמת באופן תחרותי את הרצפטור ל-P2Y₁₂. במחקר PLATO נמצא כי שילוב תרופה זו בתוספת לאספירין לאחר אירועים לבביים יעיל יותר מקלופידוגרל בהפחתת אירועים לבביים, אירועים מוחיים ותמותה, וללא עודף דימומים. בתת אנליזה של המחקר בודדו 4,662 חולי סוכרת ויעילות התרופה נמצאה דומה כמו אצל חולים ללא סוכרת (HR לתמותה מכל סיבה 0.82, HR לטרומבוזיס של הסטנט של 0.65 בהשוואה לטיפול בקלופידוגרל), ללא עלייה בשיעור הדימומים³¹. מחקר PEGASUS-TIMI 54 בחן טיפול ארוך טווח (עד 3 שנים) עם טיקגדורל במינון של 60 מ"ג פעמיים ביום אצל חולים עם מחלת לב איסכמית ידועה אשר סיימו שנה של טיפול כפול בנוגדי טסיות³². תת-אנליזה של קבוצת הסוכרתיים אשר נכללו במחקר (6,806 חולים) מצאה כי הטיפול ארוך הטווח היה כרוך בירידה באירועים חוזרים (HR 0.84; p=0.035), בדומה לירידה באוכלוסייה הכללית, אך בשל השיעור הגבוה של אירועים בתת-קבוצה זו, הירידה המוחלטת בסיכון הייתה משמעותית גבוהה יותר (ירידה של 1.5% ל-3 שנים לעומת 1.1% ירידה בחולים ללא סוכרת). יש להדגיש כי טיקגדורל ופרסוגרל אינן כלולות בסל הבריאות בישראל לחולים עם תעוקת חזה יציבה או לחולים שעברו אוטם אך לא עברו צנתור.

2. חוסמי בטא יעילים בטיפול בתעוקת חזה יציבה ע"י הורדת תצרוכת החמצן בשריר הלב דרך הורדת קצב הלב, הורדת לחץ הדם הסיסטמי והפחתת התכווצות שריר הלב. חוסמי בטא יעילים בהפחתת שיעור אירועים לבביים ומוות כתוצאה מהפרעות קצב חדריות בחולי סוכרת עם מחלת לב איסכמית.

3. חוסמי ACE או ARB מומלצים לכל חולה סוכרת עם פגיעה בתפקוד הלבבי, יתר לחץ דם או מחלת כליות כרונית ולכל חולה סוכרת לאחר אוטם לבבי או עם תעוקת חזה יציבה. מחקר HOPE³³ הראה ירידה של 25% בשיעור אירועים לבביים, שבץ או מוות בעזרת טיפול ברימיפריל לעומת פלצבו. מחקר ONTARGET השווה טיפול עם חוסם ה-ACE רמיפריל לעומת ה-ARB טלמיסרטאן בחולים עם סיכון גבוה. המחקר לא מצא הבדל ביעילות בין התרופות, אך הדגים עלייה בשיעור הסיבוכים ללא תוספת יעילות תחת טיפול משולב בשיניהם.

ניטרים משפרים תעוקה ע"י הרחבת עורקים כליליים והקטנת העומס על הלב ע"י הרחבת כלי דם פריפריים. אין לניטרים השפעה על תוחלת החיים.

4. חוסמי סידן יעילים גם הם בהקלה על תסמינים תעוקתיים. תרופות אלו יכולות להחליף חוסמי בטא בחולים ללא אי ספיקת לב ובחולים בהם חוסמי בטא אינם מומלצים (כגון חולים מחלת ריאות חסימתית קשה). בחולים עם אי ספיקת לב יש להימנע מחוסמי סידן Non-dihydropyridine (וורפמיל ודילתיאזם) הפועלים גם על קולטני סידן לבביים ויש לטפל בחוסמי סידן ממשפחת הדיהידרופירידינים (כאמלודיפין).

Ivabradine – תרופה זו מאטה את קצב הלב ע"י השפעה ישירה על ה-SA Node דרך תעלות If. התרופה יעילה בהקלה על תעוקת חזה יציבה בחולים עם קצב סינט ודופק מנוחה מעל 70 לדקה, בעיקר אם יש לחולים אלו גם אי ספיקת לב.

רה-ווסקולריזציה

כרבע מהצנתורים בעולם מבוצעים בחולי סוכרת. לחולי סוכרת מהלך צנתורי מסובך יותר בשל טרשת יותר ממושטת, נטייה להצרות חוזרת בעורקים כליליים ומעקפים וירדיים שהורחבו מילעורית, ונטייה מואצת ליצור היצרות חדשות במקטעים שלא הורחבו³⁴.

1. חולי סוכרת עם אוטם חריף מסוג STEMI: אנגיופלסטיה (PCI – Percutaneous Coronary Intervention) ראשונית במהלך אוטם חריף מסייעת בשימור שריר הלב והיא טיפול הבחירה ועדיפה על פני טיפול תרומבוליטי בכל החולים. טיפול תרומבוליטי ניתן רק במקומות בהם אנגיופלסטיה ראשונית אינה זמינה. מעניין לציין שבחולי סוכרת היתרון של אנגיופלסטיה ראשונית נמצא גבוה מטיפול תרומבוליטי אף יותר מחולים לא סוכרתיים והפחית תמותה כמעט פי שניים

טבלה 2. היעדים לטיפול בגורמי סיכון למחלה קרדיוסקולרית באוכלוסייה הכללית

גורמי סיכון	יעדים
עישון	הימנעות מחשיפה לטבק בכל צורה
תזונה	באוכלוסייה הכללית: תכולת שומן רווי בכמות קטנה עם דגש על מוצרים המכילים חיטה מלאה ועל ירקות, פירות ודגים בחולי סוכרת: חלבונים 10%-20% מתצרוכת האנרגיה היומית פחמימות 45%-60% מהתצרוכת היומית שומן כללי < 35% מהתצרוכת היומית, מתוכו: Saturated and trans-unsaturated fatty acids < 10% Polyunsaturated fatty acids < 10% Oils rich in monounsaturated fatty acids 10-20%
פעילות גופנית	לפחות 150 דקות לשבוע פעילות גופנית אארובית בעצימות בינונית, או 75 דקות פעילות גופנית אינטנסיבית או שילובים של ה"ל"
משקל גוף	BMI 25-20 ק"ג/מ ² : היקף מותניים פחות מ-94 ס"מ לגברים ופחות מ-80 ס"מ לנשים
ל"ד	- באוכלוסייה הכללית <140/90 - בסוכרת מסוג 2 <140/85 - בחולי סוכרת עם נפרופתיה לחץ דם סיסטולי <130
שומנים LDL הוא המטרה הראשונית:	בחולים בסיכון גבוה מאד: <70 מ"ג%, או ירידה בלפחות 50% אם ערכי הבסיס הם 70-135 מ"ג% בחולים בסיכון גבוה: <100 מ"ג%, או ירידה בלפחות 50% אם ערכי הבסיס הם 100-200 מ"ג% בחולים בסיכון נמוך או בינוני: <115 מ"ג%
HDL	אין ערכי יעד, אולם ערכים מעל 40 מ"ג% בגברים ומעל 45 מ"ג% בנשים מבטאים סיכון נמוך יותר
TG	אין ערכי יעד. ערכים מתחת ל-150 מ"ג% מבטאים סיכון נמוך יותר, וערכים גבוהים מ-150 מ"ג% מצריכים התייחסות לגורמי הסיכון האחרים.
סוכרת	HbA1c <7%

ביחס לטיפול תרומבוליטי, ולכן מומלץ להתייחס לחולי סוכרת כאל אוכלוסייה מיוחדת בה האגניופלסטיה הראשונית מומלצת כטיפול ב-STEMI אף יותר מאשר באוכלוסייה הכללית.³⁵

2. חולי סוכרת עם תסמונת כלילית חריפה ללא הרמת (NSTE-ACS): במחקר TACTICS חולים עם תסמונת כלילית חריפה (תעוקת חזה בלתי יציבה או אוטם מסוג NSTEMI) עברו רנדומיזציה ל-PCI או לטיפול שמרני. בקרב חולי הסוכרת, ה-PCI הפחית את שיעור האירועים במידה רבה: 20.1% אירועים במטופלים ב-PCI לעומת 27.7% במטופלים שמרניים (הפחתה יחסית של 27%). למרות העובדה שמהלך המחלה הכלילית בחולי סוכרת עם אירוע כלילי חריף כרוך ביותר סיבוכים, ה-PCI בחולים אלה מפחית תמותה באותה מידה ואפילו יותר מאשר חולים ללא סוכרת.³⁶

3. חולי סוכרת עם תעוקה יציבה: מחקרים וביניים מחקר BARI הובילו למסקנה כי בחולי סוכרת עם מחלה יציבה, צנתור אינו משפר תוחלת חיים בהשוואה לטיפול תרופתי. ניתוח מעקפים, לעומת זאת, משפר תוחלת חיים בסוכרתיים עם מחלה כלילית רב כלית ועדיף על פני צנתור טיפולי.³⁷ במעקב של 10 שנים אחר קבוצת החולים ממחקר BARI שיעור ההישרדות בחולי סוכרת שעברו CABG היה 57.8% לעומת 45.5% באלה שעברו אנגיופלסטיה. מחקר BARI-2D עקב אחרי 2,368 חולים עם סוכרת מסוג 2 ותעוקת חזה אשר חולקו באופן אקראי לטיפול שמרני לעומת פולשני (מילעורי או ניתוחי ע"פ בחירת הצוות המטפל).³⁸ לאחר 5 שנות מעקב, לא נמצא הבדל בתמותה בין צנתור לטיפול תרופתי (88.3% לעומת 87.8%, P=0.97), אם כי חשוב לציין כי שיעור גבוה יחסית של חולים (42%) מהזרוע השמרנית עברו

בסופו של דבר רה-וסקולריזציה מאוחרת. החולים הקשים יותר עברו רנדומיזציה בין ניתוח מעקפים לטיפול שמרני, ובזרוע זו הודגמו תוצאות עדיפות בקרב המנתחים, 77.6% לעומת 69.5% הישרדות ללא מוות, אוטם או אירוע מוחי. עיקר ההבדל נבע משיעור מופחת של אירועי אוטם בשריר הלב. מחקר זה דומה בתוצאותיו למחקר ה-COURAGE אשר השווה צנתור טיפולי לטיפול תרופתי ללא הברל משמעותי בתוצאות לטווח ארוך.³⁹ במחקר COURAGE כשליש מהחולים היו חולי סוכרת. מחקר ה-FREEDOM השווה 1,900 חולים עם סוכרת ומחלת לב כלילית יציבה שעברו רנדומיזציה לניתוח מעקפים או לצנתור עם תומכנים מפרישי תרופה. כל החולים קיבלו טיפול אופטימלי לגורמי הסיכון. לאחר מעקב ממוצע של 3.8 שנים, חולים שעברו ניתוח מעקפים הציגו שיעור מופחת של שילוב תמותה, אוטם או שבץ מוחי, 18.7% לעומת 26.6%.⁴⁰

צנתור טיפולי בחולי סוכרת עם תעוקה יציבה שמור לחולים עם הצרות בעורק כלילי אחד ולחולים שאינם יכולים לעבור ניתוח מעקפים. תומכנים מפרישי תרופה מקטינים את שיעור ההצרות החוזרות ומקובלים היום כטיפול השגרה, והדברים תקפים גם בחולי סוכרת.⁴¹

הטיפול באי ספיקת לב בחולי סוכרת

הסיכון לאי ספיקת לב בגברים חולי סוכרת גבוה פי שניים מאשר בגברים בריאים בני גילם, ובנשים חולות סוכרת פי 5 לעומת בנות גילן הבריאות.⁴² שיעור התפתחות אי ספיקת לב חדשה בחולי סוכרת הוא כ-3.3% לשנה.⁴³ בקווים המנחים של איגוד הקרדיולוגים האמריקאי, עצם קיום סוכרת בחולה אי-תסמיני וללא מחלת לב סטרקטורלית מגדיר אותו כשרוי בסיכון גבוה להתפתחות אי ספיקת לב.⁴⁴ אי ספיקת הלב בחולי סוכרת נובעת לרוב משילוב מחלה כלילית (שהיא הגורם העיקרי והשכיח יותר), מחלת עורקים כליליים קטנים, יתר ל"ד והיפרטרופיה של החדר השמאלי. במחקר תצפיתי גדול אשר עקב אחרי 650 חולים עם אי ספיקת לב (מקטע פליטה ממוצע 47%) למשך 20 שנים, ההישרדות ל-5 שנים הייתה 37% בחולי סוכרת ו-46% בחולים ללא סוכרת⁴⁵ ($P=0.017$).

הטיפול באי ספיקת לב בחולי סוכרת דומה לטיפול המומלץ לחולים ללא סוכרת והתגובה הקלינית לטיפול דומה אף היא. חוסם ה-ACE (Angiotensin Converting Enzyme) רמיפריל הפחית במחקר ה-micro-HOPE סיכון לאוטם בשריר הלב, מוות, אירועים מוחיים והיארעות אי ספיקת לב חדשה.⁴⁶ חוסמי הקולטנים לאנגיוטנסין Angiotensin Receptor Blocker (ARB) בחולי סוכרת נמצאו יעילים לא פחות להפחתת אשפוזים מאי ספיקת לב. חוסמי ACE ותרופות ממשפחת ה-ARB אשר ניתנו לחולים עם יתר ל"ד ומחלות לב הוכחו כמעכבים הופעת סוכרת חדשה ובה בעת מדכאים פרוטאינוריה והתפתחות מחלת כליות כרונית ואירועים קרדיוסקולריים.

התרופות ממשפחת ה-Mineralocorticoid Receptor Antagonists (MRA) מפחיתות שיעורי אשפוז ותמותה ומומלצות בכל חולה עם אי ספיקת לב סימפטומטית, ללא קשר לסוכרת. טיפול בספירנוולקטון כנגד פלצבו במחקר RALES ב-1,663 חולים עם אי ספיקת לב ו-LVEF קטן מ-35% וכתוספת לחוסמי ACE וחוסמי ביטא הקטין את שיעור התמותה ב-30% לאחר 24 חודשים.⁴⁷ טיפול באפירנזון כנגד פלצבו במחקר EMPHASIS-HF ב-2,737 חולים עם אי ספיקת לב ו-LVEF <30% (או 30%-35% LVEF ורוחב QRS >130 מילישניות) שאושפזו ב-6 החודשים האחרונים בשל אי ספיקת לב או שערכי ה-BNP שלהם מוגברים, הפחית שילוב שיעור תמותה קרדיוסקולרית עם אשפוזים מאי ספיקת לב ב-37% (18% כנגד 26%, $p<0.001$) במעקב ל-8 שנים, וכן הפחית באופן משמעותי סטטיסטית שיעור מוות מכל הסיבות, מוות קרדיוסקולרי ואשפוזים מאי ספיקת לב.⁴⁸

טיפול באיזאברדין חוסם תעלות If בקשרית הסינוס המאט את קצב הלב במחקר ה-SHIFT (Systolic Heart Failure) Treatment with the If inhibitor Ivabradine Trial בחולים עם אי ספיקת לב סימפטומטית, $LVEF \leq 35\%$ וקצב סינוס מעל 70, כתוספת לטיפול סטנדרטי (כולל חוסמי ביטא) הפחית באופן משמעותי שיעור תמותה ושיעור אשפוזים לאי ספיקת לב בהשוואה לפלצבו.⁴⁹

אנטרסטו - תרופה המשלבת וולטרטן (ARB) וסקוביטריל - מעכב קולטנים לניפריליזין. במחקר ה-HF-PARADIGM (Prospective comparison of ARNI with ACE inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure) התרופה נבדקה בהשוואה לאנלפריל ב-8,442 חולים עם אי ספיקת לב סיסטולית, והפחיתה ב-20% שילוב מוות מכל הסיבות ואשפוזים לאי ספיקת לב.⁵⁰

קרדיומיופתייה סוכרתית

קרדיומיופתייה סוכרתית היא מונח המתאר שינויים מבניים במבנה ובתפקוד שריר הלב המתרחשים בחולי סוכרת ללא קשר למחלה כללית או ליתר לחץ דם. קרדיומיופתייה סוכרתית מתבטאת תחילה באי ספיקה דיאסטולית. בכ-40%-75% מהחולים מופיעה הפרעה דיאסטולית טרם הופעת הסתמנות קלינית⁴⁹. אי ספיקה סיסטולית מופיעה בשלב מתקדם יותר; באקו קרדיוגרפיה נמצאה אי ספיקה סיסטולית תת קלינית בכ-24% מחולי סוכרת ללא מחלת לב כללית או היפרטרופיה של הלב השמאלי. יחד עם זאת יש לציין כי הפגיעות הדיאסטולית והסיסטולית הם ממצאים לא ספציפיים, ואין כיום קריטריונים דימותיים מקובלים להגדרת קרדיומיופתייה סוכרתית. לרבים מחולי הסוכרת יש פקטורים נוספים הפוגעים בתפקוד הלב כמו פגיעה מיקרו-אנגיופתית, מחלה כללית, יתר לחץ דם ונירופתיה אוטונומית התורמים לפגיעה נוספת בתפקוד הלב ומהופעת מרכיב נוסף של אי ספיקת לב סיסטולית. איוון סוכרת הדוק עם הורדת רמת ה-HbA1c יכול להקטין את מסת שריר הלב בקרדיומיופתייה סוכרתית ללא קשר לערכי לחץ הדם⁵¹. כמו כן, יש עדויות כי טיפול במעכבי SGLT2 משפר תפקוד דיאסטולי של החדר השמאלי⁵². כיום לא קיימים טיפולים ספציפיים לקרדיומיופתייה סוכרתית. למרות היעדר טיפולים ספציפיים הוכח כי דיכוי הציירינין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון יעיל בדיכוי התקדמות המחלה. ניסיונות טיפוליים ראשוניים מכונים לעיכוב או מניעה ספציפיים של התפתחות קרדיומיופתייה סוכרתית ע"י תרופות לדיכוי חלבונים מסוכרים (Glycation end product inhibitors), תרופות המכוונות לשבירת הקשר המסוכר (Glycation end product cross-link breakers) ומודולטורים של חומצות שומן חופשיות.

הפרעות קצב ומוות לבבי פתאומי בחולי סוכרת

לחולים עם פרפור פרוזודורים סיכון מוגבר פי 5 לשבץ מוחי וסיכון כפול למוות ממחלה קרדיוסקולרית בהשוואה לחולים בני גילם בקצב סינוס. שיעור החולים עם פרפור פרוזודורים בקרב חולי הסוכרת גבוה משיעורם היחסי באוכלוסייה. ההמלצות המקובלות לטיפול נוגד קרישה בחולי סוכרת עם פרפור פרוזודורים דומות לאלה באוכלוסייה הכללית. החלטה על טיפול נוגד קרישה מתבצעת בעזרת שיטת ניקוד C:CHA2DS2-VASc מסמל CHF, נקודה לחולים עם אי ספיקת לב; H מסמל Hypertension, נקודה ליתר ל"ד; A2 מסמל Age - שתי נקודות לגיל 75 ומעלה; D מסמל DM - נקודה לחולי סוכרת; S2 מסמל Stroke - שתי נקודות לחולים עם היסטוריה של אירוע מוחי או תרומבואמבוליס; A מסמל Age - נקודה אחת לגיל 65-74; V מסמל Vascular - נקודה עבור מחלת כלי דם כמחלה כללית, מחלת כלי דם פריפריים וטרשת באבי העורקים; Sc מסמל Sex category - נקודה למגדר נשי ו-0 נקודות לגברים. מאחר שסוכרת כלולה בסכימה זו ברור שהסיכון לאירוע תסחיפי כולל אירוע מוחי תסחיפי, גדול בחולי סוכרת בהשוואה לאוכלוסייה הכללית. חולים עם נקודה אחת הם בסיכון בינוני לאוטם מוחי, וחולים עם שתי נקודות ומעלה הם בסיכון גבוה. ההמלצה היא לטפל בנוגדי קרישה בחולים עם ניקוד 2 ומעלה ולשקול טיפול נוגד קרישה בגברים עם ניקוד 1 ולהתחשב בסיכון החולה הספציפי לדימום מאג'ורי כתוצאה מהטיפול נוגד הקרישה⁵³.

מוות לבבי פתאומי מתרחש בכ-50% מאירועי המוות מסיבות קרדיוסקולריות. במחקר האפידמיולוגי פרמינגהם דווח כי בחולי סוכרת הסיכון למוות פתאומי גדול פי 4 בהשוואה לבני גילם, ויותר בנשים⁵⁴. השכיחות המוגברת של הפרעות קצב חדריות בחולי סוכרת מוסברת ע"י שילוב מחלה כללית אפיקרדיאלית, מחלת כליליים קטנים, נירופתיה אוטונומית, פירוריס לבבי מוגבר ואירועי היפר והיפוגליקמיה המשפיעים גם הם על התכוונות החשמלית של תאי שריר הלב. אין כעת המלצות לטיפול או למעקב ספציפיים לחולי סוכרת וההמלצה המקובלת היא טיפול משולב בכל גורמי הסיכון.

מסקנות

תהליך טרשת העורקים בחולי סוכרת מתחיל עוד טרם הופעת הסוכרת. משום כך, הקטנת סיכון קרדיוסקולרי ושיפור תוחלת החיים בחולי סוכרת מושגים ע"י מניעת סוכרת, איוון קדנני של גורמי הסיכון האחרים ושינוי באורח החיים עם דגש על פעילות גופנית סדירה וירידה במשקל. מבין התרופות הניתנות לאיוון גליקמי הוכח שמטפורמין, לירהגלוטייד ואמפהגליפלחין משפרים תוצאים קרדיוסקולריים כולל תמותה קרדיוסקולרית.

שיפור תסמיני תעוקה בחולי סוכרת מושג ע"י טיפול תרופתי אנטי-אנגיוטני וטיפול ברה-וסקולריזציה מילעורית או ניתוחית. ההוריה לרה-וסקולריזציה בחולי סוכרת שונה במצבים הקליניים השונים: בחולים עם אוטם מסוג STEMI הטיפול הוא הרחבה מילעורית מיידית של העורק החסום. גם בחולים עם תסמונת כללית חריפה מסוג NSTEMI

רה-וסקולריזציה מילעורית תורמת לשימור שריר הלב ותפקודו ושיפור תוחלת החיים. הטיפול נוגד הטסיות הפומי בחולים עם תסמונת כלילית חריפה כולל אספירין בשילוב עם פרסוגרל או טיקגרגרל. טיפול זה משמש גם בחולים עם תעוקה יציבה העוברים השתלת תומכן מפריש תרופה בעורק כלילי. חולים עם תעוקה יציבה העוברים השתלת תומכן ללא תרופה מטופלים באספירין וקלופידוגרל. בחולי סוכרת יציבים עם מחלה כלילית רב-כלית, ניתוח מעקפים הוכח כיעיל יותר מטיפול מילעורי לשיפור תוחלת החיים ולהקטנת הצורך בפעולות חוזרות. הטיפול באי ספיקת לב בחולי סוכרת דומה לטיפול בחולים ללא סוכרת. הטיפול באמפהגילפלוזין שהוזכר כמשפר תוחלת חיים, גם מקטין שיעור אשפוזים מאי ספיקת לב. בקרדיומיפתיה סוכרתית מופיעים שינויים במבנה ובתפקוד שריר הלב ללא קשר למחלה כלילית או ליתר לחץ דם, וגורמים להפרעה בתפקוד הדיאסטולי ובהמשך לסיסטולי. אין כיום טיפול ספציפי במצב זה.

ד"ר יואב ארנסון ופרופ' מוריס מוסרי, מערך הלב, מרכז רפואי מאיר, כפר סבא

.....[רשימה ביבליוגרפית].....

1. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Savage PJ, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation*. 2009;119(13):1728-35.
2. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*. 2007;262(2):157-72.
3. Screening for Cardiovascular Disease Risk with Electrocardiography: Recommendation Statement. *Am Fam Physician*. 2018;98(6):Online.
4. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(1):126-33.
5. Malik S, Zhao Y, Budoff M, Nasir K, Blumenthal RS, Bertoni AG, et al. Coronary Artery Calcium Score for Long-term Risk Classification in Individuals With Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA Cardiol*. 2017;2(12):1332-40.
6. Hecht HS, Narula J. Coronary artery calcium scanning in asymptomatic patients with diabetes mellitus: a paradigm shift. *J Diabetes*. 2012;4(4):342-50.
7. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643-53.
8. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89.
10. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
11. Group AC, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
12. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, Franciosi M, De Berardis G, Nicolucci A, et al. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2009;151(12):854-60.
13. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-71.
14. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35.
15. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42.
16. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26.
17. Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J*. 2013;166(5):823-30 e5.
18. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
19. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34.
20. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
21. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.

22. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b4531.
23. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1036-46.
24. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1509-18.
25. Group ASC, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1529-39.
26. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
27. Authors/Task Force M, Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035-87.
28. Cholesterol Treatment Trialists C, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117-25.
29. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494-502.
30. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008;118(16):1626-36.
31. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010;31(24):3006-16.
32. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, et al. Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2732-40.
33. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study I, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53.
34. Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL, Bashore T, Fortin D, Bourassa MG, et al. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(4):766-74.
35. Bonnefoy E, Steg PG, Chabaud S, Dubien PY, Lapostolle F, Boudet F, et al. Is primary angioplasty more effective than pre-hospital fibrinolysis in diabetics with acute myocardial infarction? Data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2005;26(17):1712-8.
36. Roffi M, Eberli FR. Diabetes and acute coronary syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(3):305-16.
37. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation I. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med*. 1996;335(4):217-25.
38. Goldfine AB, Fonseca V. Management of diabetes mellitus in patients with cardiovascular disease in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation*. 2010;121(22):2447-9.
39. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.
40. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84.
41. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ*. 2012;345:e5170.
42. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes*. 1974;23(2):105-11.
43. Aronow WS, Ahn C. Incidence of heart failure in 2,737 older persons with and without diabetes mellitus. *Chest*. 1999;115(3):867-8.
44. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):e391-e479.
45. From AM, Leibson CL, Bursi F, Redfield MM, Weston SA, Jacobsen SJ, et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med*. 2006;119(7):591-9.
46. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355(9200):253-9.
47. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17.

48. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21.
49. Brooks BA, Franjic B, Ban CR, Swaraj K, Yue DK, Celermajer DS, et al. Diastolic dysfunction and abnormalities of the microcirculation in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(9):739-46.
50. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
51. Aepfelbacher FC, Yeon SB, Weinrauch LA, D'Elia J, Burger AJ. Improved glycemic control induces regression of left ventricular mass in patients with type 1 diabetes mellitus. *Int J Cardiol.* 2004;94(1):47-51.
52. Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, Takeda N, Horiuchi R, Utsunomiya K. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):73.
53. Camm AJ, Lip GY, De CR, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719-47.
54. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J.* 1998;136(2):205-12.

חשוב לזכור - הטיפול במחלות לב בחולה הסוכרת

1. הקטנת סיכון קרדיוסקולרי ושיפור תוחלת חיים בחולי סוכרת מושגים ע"י איזון סוכרת, איזון קפדני של גורמי הסיכון האחרים ושינוי באורח החיים.
2. מבין התרופות לאיזון גליקמי, מטפורמין ותרופות ממשפחת ה-GLP-1 analogs ומשפחת ה-SGLT2 inhibitors משפרות תוצאים קרדיוסקולריים כולל תמותה קרדיוסקולרית.
3. שיפור תסמיני תעוקה בחולי סוכרת מושג ע"י טיפול תרופתי אנטי-אנגיוטי וטיפול ברה-וסקולריזציה מילעורית או ניתוחית; בחולים עם אוטם חריף הרחבה מילעורית של העורק החסום תורמת לשימור שריר הלב ותפקודו ושיפור תוחלת החיים. בחולי סוכרת יציבים עם מחלה כלילית רב-כלית, ניתוח מעקפים הוכח כיעיל יותר מטיפול מילעורי לשיפור תוחלת החיים ולהקטנת הצורך בפעולות חוזרות.
5. בקרדיומיופטיה סוכרתית מופיעים שינויים במבנה ובתפקוד שריר הלב ללא קשר למחלה כלילית או ליתר לחץ דם, וגורמים להפרעה בתפקוד הדיאסטולי ובהמשך לסיסטולי. אין כיום טיפול ספציפי במצב זה, אולם יש עדויות כי טיפול במעכבי SGLT2 משפר תפקוד דיאסטולי של החדר השמאלי.
6. הטיפול באי ספיקת לב בחולי סוכרת דומה לטיפול בחולים ללא סוכרת. יש לזכור כי הטיפול במעכבי SGLT2 מקטין שיעור אשפוזים מאי ספיקת לב ותמותה קרדיוסקולרית.