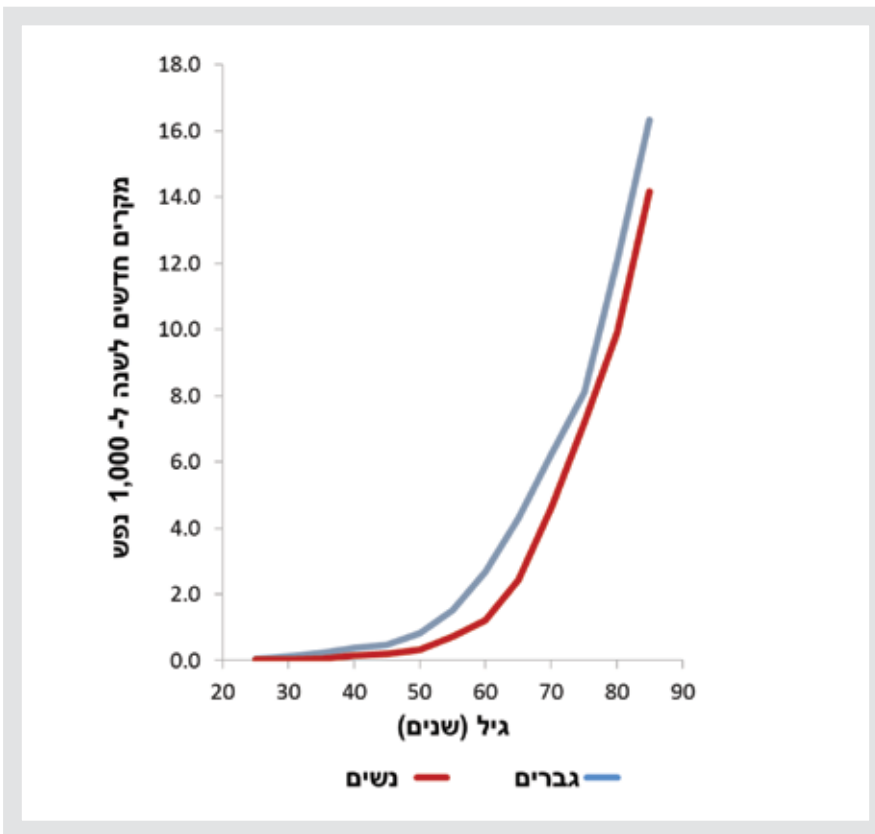


# נוגדי הקרישה הפומיים החדשים, NOACs, מפחיתים את התמותה לעומת קומדין במטופלים עם פרפור פרוזדורים ממקור שאינו מסתמי

ד"ר דליה ויצמן, המכון למחקר וחדשנות של "מכבי" פרופ' אלכס בטלר, מנהל המערך הקרדיולוגי, המרכז רפואי רבין

תמונה 1. ההיארעות של NVAF לפי גיל ומין



באופן כללי, נשים מאובחנות עם NVAF בגיל קצת יותר מבוגר בהשוואה לגברים, אך מגמת העלייה במספר המקרים החדשים, ככל שעולה הגיל, דומה בשני המינים. מאחר שהאוכלוסיה הולכת ומזדקנת, העשיחות של NVAF עולה עם הזמן (מקור: ד"ר דליה ויצמן)

עולים שעלו לישראל אחרי (1990) שהיו במצב סוציאקונומי טוב יותר ועם ציון ממוצע גבוה יותר בסולם CHA2DS2-VASc (3.67 לעומת 3.27). שיעור המטופלים שרכשו מרשם אחד לפחות של VKA בשנים 2012-2016 ירד מ-88.7% בשנת 2012 ל-26.4% בשנת 2016, בעוד ששיעור המטופלים שהחליפו טיפול מ-VKA ל-NOACs עלה מ-8.7% בשנת 2012 ל-34.5% בשנת 2016. עלייה בציון בסולם CHADS2 נקשרה לעלייה בסיכוי להחליף מטיפול ב-VKA ל-NOACs.

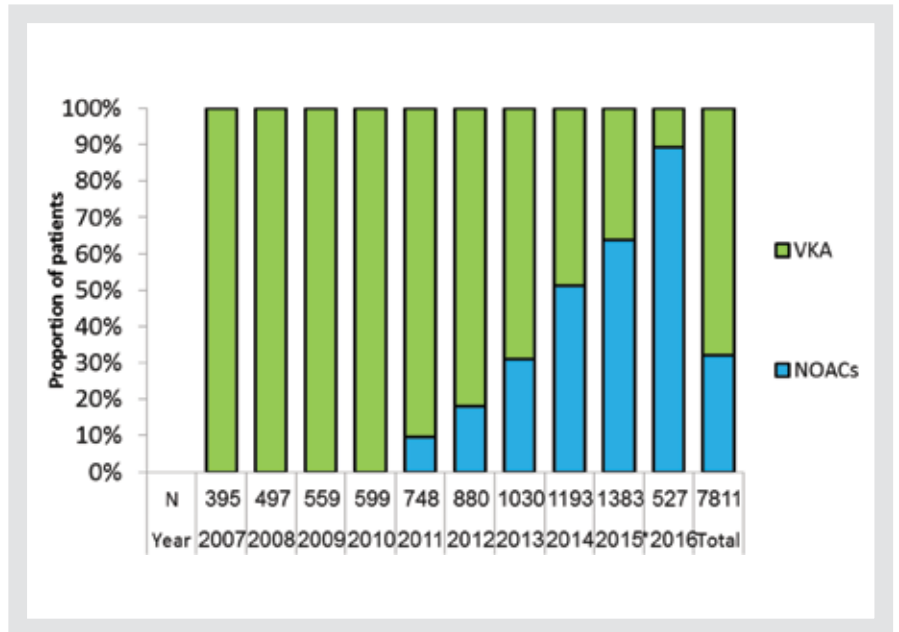


פרפור פרוזדורים היא הפרעת הקצב השכיחה ביותר. חלק מהטיפול התרופתי בפרפור פרוזדורים כולל נוגדי קרישה, אשר הוכיחו את יעילותם במניעת שבץ ואירועים תסחיפיים אחרים שמקורם בקרישי דם שעלולים להיווצר בלב במהלך הפרפור. נוגדי קרישה פומיים חדשים מקטינים את הסיכון לתמותת מטופלים עם פרפור פרוזדורים ממקור שאינו מסתמי. בסקירה שלפניכם ממצאים מנתונים מבוססי אוכלוסיה.

ד"ר דליה ויצמן מהמכון למחקר וחדשנות של "מכבי" ופרופ' אלכס בטלר ערכו מחקר רטרוספקטיבי בשיתוף חברת התרופות פיזור, אשר התבסס על בסיס הנתונים של קופת החולים ובחן את ההיענות לטיפול בקרב 32,136 מטופלים עם פרפור פרוזדורים ממקור שאינו מסתמי (non-valvular atrial fibrillation - NVAF), מתוכם 15,409 מקרים חדשים, בין השנים 2007-2015. הגיל הממוצע של המטופלים אשר אוכחנו לראשונה עם NVAF היה 69.5 שנים ומחלות הרקע השכיחות ביותר של מטופלים אלה היו יתר לחץ דם (70.8%), סוכרת (28.7%) ומחלת לב איסכמית (24.9%).

## עלייה במגמת החלפת הטיפול מ-VKA ל-NOACs

המחקר הישראלי בחן מגמות בזמן של התחלת טיפול במטופלים עם NVAF ב-אנטגוניסטים לויטמין K (vitamin K antagonists - VKAs, בפרט וורפריין (Warfarin - Coumadin), לעומת NOACs (Novel oral anticoagulants), ומגמות של החלפת טיפול מ-VKA ל-NOACs. המטופלים שהחלו טיפול ב-NOACs היו מבוגרים יותר מאלה שהחלו טיפול ב-VKA (גיל ממוצע: 72.8 לעומת 70.8), רובם היו ילידי הארץ (28% לעומת 40.5%



7,811 מטופלים שאובחנו לראשונה עם NVAF בשנים 2007-2015 ללא חשיפה קודמת ל-VKA או NOACs אשר רכשו את התרופות לפחות פעם אחת והיו במעקב במשך שלושה חודשים לפחות. לאחר הכנסת NOACs לסל הבריאות חלה עלייה הדרגתית בשימוש ב-NOACs במקביל לירידה משמעותית בשימוש ב-VKA. \*2016 - חודשים ינואר-אוקטובר (מקור: ד"ר דליה ויצמן)

עם וורפרין ומחציתם עם אפיקסבן, מצא כי התחלת הטיפול באפיקסבן נקשרה לירידה של 33% בסיכון לשבץ או תסחיף מערכתי ושל 40% בסיכון לדימום כבד, בהשוואה להתחלת טיפול בוורפרין.

מחקר אחר שהקיף כ-15,000 מטופלים עם פרפור פרוודורים שהחלו טיפול בוורפרין או NOACs, מצא כי יעילות הטיפול במניעת שבץ, אירועים תסחיפיים אחרים ומוות היתה גדולה יותר עם NOACs באופן עקבי, אך ירדה בהדרגתיות ככל שהציון במדרד CHA2DS2-VASc עלה.

### סיכום

השימוש ב-NOACs נמצא במגמת עלייה באופן מוצדק, כפי שעולה מתוצאות מבטחות וחוזרות של מחקרים רבים מרחבי העולם שבחנו את השימוש בתרופות אלו במטופלים בעולם האמיתי. ההיענות לטיפול טובה יותר וקלה יותר עבור המטופלים, ללא צורך בניטור קבוע בבדיקות דם; משך הזמן תחת הטווח הטיפולי גבוה יותר והיעילות במניעת שבץ, אירועים תסחיפיים אחרים ואף מוות גבוהה הרבה יותר עם NOACs בהשוואה ל-VKAs, ללא עלייה בסיכון לדימומים. מאחר ואוכלוסיית ישראל מודקנת, יש לאפשר לה לקבל טיפול מניעתי יעיל יותר, בטוח יותר ופשוט יותר לניהול.

### הסיכון לתמותה עם VKA ו-NOACs

המחקר הישראלי השווה את שיעורי התמותה הכללית בשנים 2012-2015 בין 1,805 מטופלים שהשתמשו ב-VKAs לבין 1,563 מטופלים שהשתמשו ב-NOACs. שיעורי התמותה מכל גורם עבור 1,000 שנות אדם היו 3.5 עם VKAs ו-2.3 עם NOACs.

NOACs הפחיתו את הסיכון למוות ב-46% בהשוואה ל-VKAs בנטרול הברדלי גיל, מצב סוציאוקונומי ודרגת סיכון בסולם CHA2DS2-VASc. גם באוכלוסייה עם CHA2DS2 VASc=2/3, נמצאה הפחתה של מעל 50% בקבוצה שטופלה ב-NOACs לעומת הקבוצה שטופלה בקומדין.

שני שלישי מהמטופלים שטופלו ב-NOACs דבקו בטיפול במשך 80% או יותר מהזמן ומטופלים אלה היו בסיכון נמוך ב-64% למוות בהשוואה למטופלים שנטלו NOACs אך לא דבקו בטיפול.

### הבדלים ניכרים ביעילות ובטוחות בין VKA ל-NOACs

מחקר אמריקאי שהקיף כ-77,000 מטופלים עם NVAF, מחציתם החלו טיפול בשנים 2013-2015

תוצאות דומות נמצאו במחקר גדול שנערך בדנמרק, אשר הראה כי בשנים 2011-2015 חלה מגמת עלייה בהחלפת הטיפול מ-VKA ל-NOACs. מבין כ-62,000 מטופלים עם NVAF, כ-20,000 החליפו טיפול והחלפת הטיפול נקשרה בדרך כלל למחלות נלוות כגון שבץ, דימום או אי ספיקת לב.

### קשיים באיזון הטיפול בוורפרין

המחקר הישראלי של ד"ר ויצמן ופרופ' בטרל בתן את משך הזמן בטווח הטיפולי בקרב 4,487 מטופלים שנטלו VKA באופן רציף ומצא כי משך הזמן הממוצע בו המטופלים נמצאו בטווח הטיפולי היה 59.6%, כאשר 11.7% בלבד מהמטופלים היו בטווח הטיפולי במשך רוב הזמן (80% מזמן הטיפול או יותר). מספר בדיקות ה-INR הממוצע בשנה שעשה המטופל הישראלי עמד על 22.5, כלומר כמעט כל שבועיים.

מכאן עולה כי מטופלים הנוטלים VKA נדרשים לעבור בבדיקות דם חוזרות רבות רק כדי לנטר את יעילות התרופה, כאשר במשך זמן רב במהלך השימוש ב-VKA הם אינם בטווח הטיפולי וחשופים לאירועים תסחיפיים כמו גם לאירועי דימום.

#### ספרות

- Fosbøl EL, Vinding NE, Lamberts M, Staerk L, Gundlund A, Gadsbøll K, Køber L, Gislason GH, Olesen JB. Shifting to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agent from vitamin K antagonist in atrial fibrillation. *Europace*. 2018 Jun 1;20(6):e78-e86.
- Hernandez I, Zhang Y, Saba S. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants and Warfarin, Stratified by Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2018 Jul 1;122(1):69-75.
- Jessica A. Hellyer, Farnaz Azarbal, Claire T. Than, Jun Fan, Susan K. Schmitt, Felix Yang, Susan M. Frayne, Ciaran S. Phibbs, Celina Yong, Pau-I A. Heidenreich, Mintu P. Turakhia. Impact of Baseline Stroke Risk and Bleeding Risk on Warfarin International Normalized Ratio Control in Atrial Fibrillation (From the TREAT-AF Study). *Am J Cardiol*. 2017 Jan 15;119(2):268-274.
- Kohsaka S, Katada J, Saito K, Terayama Y. Safety and effectiveness of apixaban in comparison to warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a propensity-matched analysis from Japanese administrative claims data. *Curr Med Res Opin*. 2018 May 30:1-8.
- Li X, Deitelzweig S, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, Luo X, Mardekian J, Friend K, Nadkarni A, Pan X, Lip GY. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in "real-world" clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost*. 2017 Mar 16.
- Lip GYH, Pan X, Kamble S, Kawabata H, Mardekian J, Masseria C, Phatak H. Discontinuation risk comparison among 'real-world' newly anticoagulated atrial fibrillation patients: Apixaban, warfarin, dabigatran, or rivaroxaban. *PLoS One*. 2018 Apr 30;13(4):e0195950.