

עדכון ההנחיות לטיפול בהיפרליפידמיה 2014

בשם החברה לחקר, מניעה וטיפול בטרשת העורקים, האיגוד לקרדיולוגיה בישראל, איגוד רופאי המשפחה בישראל, האיגוד הישראלי לרפואה פנימית

תקציר:

טרשת העורקים היא מהגורמים העיקריים לתמותה ותחלואה במדינות המערב בכלל ובישראל בפרט.

מסמך זה נועד לעדכן את המלצות האיגודים הרפואיים בישראל (החברה לחקר, מניעה וטיפול בטרשת העורקים, האיגוד לקרדיולוגיה בישראל, האיגוד הישראלי לרפואה פנימית, איגוד רופאי המשפחה, החברה הישראלית ליתר לחץ דם, האגודה הישראלית לסוכרת, האיגוד לנירולוגיה בישראל, העמותה הרפואית למניעה ולגמילה מעישון בישראל, החברה הישראלית לתזונה קלינית) שפורסמו בשנת 2012. הצורך בעדכון נובע מפרסומים מדעיים חדשים בשנים האחרונות וכן עקב ההמלצות החדשות של האיגודים האמריקאים לקרדיולוגיה. בעדכון יפורטו השינויים מההמלצות הקודמות. מקום בו לא חל שינוי – יופנה הקורא להמלצות הרלבנטיות.

עדכון זה נכתב בהתחשב בקווי הנחיה של ארגוני הרפואה המובילים בעולם ובנסיבות ובצרכים המיוחדים של מערכת הבריאות בישראל.

את הנוסח המלא של העדכון ניתן למצוא באתרי האינטרנט של האיגודים השונים, לדוגמה: <http://www.ias.org.il/hyperlipidemia2014.pdf>.

המלצות שיפורטו להלן אינן באות להחליף את שיקול הדעת הקליני של הרופא המטפל, יש לשפוט בכל מקרה את מידת התאמתן ויכולת יישומן.

רפאל ביצור¹
יוסף רוזנמן²
שלמה וינקר³
דרור דיקר⁴
יוסף שמש⁵
אמנון להד⁶
דב גביש⁷
דרור חרץ¹
הילה קנובלר⁸

¹ מרכז שטרסבורגר לליפידים, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן
² המערך לקרדיולוגיה, מרכז רפואי וולפסון
³ החוג לרפואת המשפחה, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, והמחלקה לרפואת המשפחה, מחוז מרכז, שירותי בריאות כללית
⁴ מחלקה פנימית ד', מרכז רפואי רבין, השרון
⁵ מכון הלב, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן
⁶ החוג לרפואת המשפחה של האוניברסיטה העברית ושירותי בריאות כללית, מחוז ירושלים
⁷ מחלקה פנימית א', מרכז רפואי וולפסון
⁸ היחידה לסוכרת ומחלות מטבוליות, מרכז רפואי קפלן, רחובות

מילות מפתח:

הנחיות קליניות; טרשת העורקים; כולסטרול; מניעת מחלות לב וכלי דם; הערכת סיכון.

KEY WORDS: Clinical guidelines; Atherosclerosis; Cholesterol; Cardiovascular disease prevention; Risk assessment

הקדמה

כיצד לבצע את הערכת הסיכון למחלות לב וכלי דם?

הגישה לטיפול בטרשת העורקים מבוססת על הערכת הסיכון למחלות לב וכלי דם. מדד ה-Score האירופאי מבוסס על מעקב ארוך טווח על למעלה מ-200,000 נבדקים ב-12 מדינות שונות, ומסווג את המדינות לכאלה שבהן הסיכון נמוך וכאלה שבהן הסיכון גבוה [3]. לאור זאת, מדד זה מתאים יותר ליישום בישראל. למדד פרמינגהם, שהיה מקובל בארה"ב, היו חסרונות רבים. למרות זאת, כללנו בעבר את האפשרות להשתמש בו, מאחר שהוא היה מוכר ומוטמע בקרב הרופאים המטפלים. כעת, משגם האיגודים האמריקאים זנחו מדד זה [4], אין כל הצדקה להשתמש בו בישראל. המדד האמריקאי החדש מבוסס אומנם על נתונים עדכניים יותר ממדד פרמינגהם ועל מספר רב יותר של נבדקים, אך גם הוא זכה לביקורת [6,5]. מאחר שמדד זה אינו מתוקף לגבי ישראל, אנו ממליצים להמשיך ולהשתמש במדד ה-Score האירופאי למדינות בסיכון נמוך [3].

על סמך זאת, ניתן לסווג את המטופלים לארבע קבוצות סיכון:

מטופלים ברמת סיכון גבוהה מאוד:

- מטופלים עם מחלה קרדיוסקולרית מוכחת.
- מטופלים עם סוכרת מסוג 2 או סוכרת מסוג 1 עם גורמי סיכון נוספים (מיקרואלבומינוריה, יל"ד, עישון) או נזק לאברי מטרה.

- מטופלים שלפי מדד ה-Score הסיכון הקרדיוסקולרי שלהם הוא מעל 10%.
- **מטופלים ברמת סיכון גבוהה:**
- מטופלים עם סוכרת מסוג 2 או סוכרת מסוג 1 ללא גורמי סיכון נוספים או נזק לאברי מטרה.
- מטופלים עם גורם סיכון יחיד הנמצא בערכים קיצוניים, כדוגמת היפרכולסטרולמיה משפחתית.
- מטופלים שלפי מדד ה-Score הסיכון הקרדיוסקולרי שלהם הוא 5%–10%.
- **מטופלים ברמת סיכון בינונית:**
- מטופלים שלפי מדד ה-Score הסיכון הקרדיוסקולרי שלהם הוא 1%–5%.
- **מטופלים ברמת סיכון נמוכה:**
- מטופלים שלפי מדד ה-Score הסיכון הקרדיוסקולרי שלהם נמוך מ-1%.
- **אוכלוסיות מיוחדות:**
- מטופלים עם מחלת כליות כרונית (CKD) בדרגה 3 ומעלה ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) נמצאים בסיכון מוגבר לתחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם. בנייתוח מחקרי הסטטינים הודגם, כי מטופלים אלה הפיקו תועלת מהטיפול [7] ובמחקר ה-SHARP הודגמה ירידה בסיכון לפתח אירועים קרדיוסקולריים במטופלים עם CKD שטופלו במישלב של סימבסטטין ואזטימיב [8].
- היפרכולסטרולמיה משפחתית (Familial Hypercholesterolemia - FH) היא מחלה תורשתית, שמאפייניה העיקריים הם רמת

תיכונת. במחקרים מהעת האחרונה נמצא, כי אימוץ התזונה הים תיכונית מביא לירידה בסיכון לפתח מחלות לב וכלי דם [9]. במטופלים עם מצבים רפואיים מסוימים, כגון סוכרת, איספיקת הלב, מחלת כליות כרונית ויתר לחץ-דם קיימות הנחיות תזונתיות ספציפיות, ואנו מפנים את הקורא להנחיות של האיגודים הרפואיים השונים בנושאים אלה.

2. פעילות גופנית

לפעילות גופנית סדירה חשיבות גדולה במניעת תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם. פעילות גופנית מומלצת לכולם, בהתאמה אישית למאפיינים של כל מטופל ולאחר התייעצות עם הרופא המטפל.

3. הפסקת עישון

להפסקת עישון חשיבות גדולה במניעת תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם. מומלץ להפנות מטופלים מעשנים לסדנאות להפסקת עישון, הניתנות ללא עלות במסגרת קופות החולים.

מהו הטיפול התרופתי בשומני הדם ולמי הוא ניתן?

1. LDL-כולסטרול

אנו מסכימים עם ההמלצות האמריקאיות במספר נקודות עקרוניות:

- הצורך בטיפול ומידת אינטנסיביות הטיפול נגזרים מהערכת הסיכון ללקות במחלות לב וכלי דם.
- במטופלים הזקוקים לטיפול תרופתי, תרופות ממשפחת הסטטינים הן הקו הראשון והיעיקרי.
- במטופלים הנמצאים בסיכון גבוה וגבוה מאוד ללקות במחלות לב וכלי דם, יש צורך בטיפול בסטטין בעל עוצמת פעילות גבוהה (טבלה) במקביל לשינוי אורח החיים.

עם זאת, בדומה לעמדה המובעת בהמלצות האיגודים האירופאיים והחברה הבינלאומית לטרשת העורקים [10], ובניגוד לעמדה המובעת בהמלצות האמריקאיות, אנו סבורים כי יש חשיבות בקביעת ערכי מטרה לרמת LDL-כולסטרול לפי מידת הערכת הסיכון. עמדה זו מתבססת על מכלול העדויות המצביעות על קשר סיבתי בין רמת LDL-כולסטרול בדם לתחלואה קרדיוסקולרית וכוללים מחקרים גנטיים, שהראו קשר מובהק בין רמת ה-LDL-כולסטרול ובין הסיכון לתחלואה כללית [11] ומחקרים שבהם ניתן טיפול תרופתי, שעלה בהם ככל שמושגת ירידה גדולה יותר בערכי ה-LDL-כולסטרול, כך מושגת ירידה גדולה יותר בתחלואה ובתמותה ממחלות לב וכלי דם [12-14].

ערכי המטרה והגישה הטיפולית מבוססים על רמות הסיכון שפורטו קודם לכן:

- מטופלים ברמת סיכון גבוהה מאוד: רמת LDL-כולסטרול פחות מ-70 מ"ג/ד"ל. אם לא ניתן להגיע לקרבת יעד זה, יש לנסות ולהפחית את רמת ה-LDL-כולסטרול ב-50% לפחות.
- מטופלים ברמת סיכון גבוהה: רמת LDL-כולסטרול פחות מ-100 מ"ג/ד"ל. אם לא ניתן להגיע לקרבת יעד זה, יש לנסות והפחית את רמת ה-LDL-כולסטרול ב-50% לפחות.
- במטופלים עם CKD בדרגה 3 ומעלה (GFR < 60 ml/min/1.73m²), בעיקר אם גילם מעל 50 שנים, מומלץ לטפל בסטטין או במשלב של סטטין ואזטימיב. יש לשקול את הצורך בהתחלת טיפול נוגד ליפידים במטופלים בדיאליזה. במטופלים שהחלו בטיפול זה טרם הזדקקותם לדיאליזה, ניתן להמשיך בו [7].

טבלה 1: עוצמת הפעילות של טיפול בסטטינים (% הפחתת LDL כולסטרול)		
עוצמת פעילות גבוהה	עוצמת פעילות בינונית	עוצמת פעילות נמוכה
< 50%	30%-50%	> 30%
אטורבסטטין 80-40 מ"ג רוזובסטטין 40-20 מ"ג	אטורבסטטין 20-10 מ"ג רוזובסטטין 10-5 מ"ג סימבסטטין 40-20 מ"ג פרבסטטין 80-40 מ"ג פלובסטטין 80 מ"ג	סימבסטטין 10 מ"ג פרבסטטין 10-20 מ"ג פלובסטטין 20-40 מ"ג

LDL-כולסטרול גבוהה מהילדות המוקדמת, ונטייה להופעה מוקדמת של מחלות לב וכלי דם. במצבים של חשד קליני לקיום מחלה זו ובנוכחות אנמנזה משפחתית של מחלת לב וכלי דם בגיל צעיר, יש לבצע בדיקת פרופיל שומנים בילדים מגיל שנתיים. בהיעדר אנמנזה משפחתית כנ"ל, מקובל לבצע בדיקת פרופיל שומנים מגיל 8-10 שנים (ר' "הגישה להיפרליפידמיה בילדים ובמתבגרים - הנחיות קליניות 2011 תשע"א" של האיגוד לרפואת ילדים). במטופלים אלה, יש להתחיל טיפול בסטטינים בגיל צעיר, ולעתים יש צורך בשילוב תרופות נוספות על מנת להגיע לאיזון מיטבי.

נדגיש כי בכל מדדי הסיכון לא מובאים בחשבון גורמים נוספים העשויים להשפיע על ההחלטה הטיפולית. גורמים אלה כוללים, בין השאר, אנמנזה משפחתית של מחלת לב בגיל צעיר (קרוב בדרגה ראשונה בגיל פחות מ-55 שנים או קרובה בדרגה ראשונה בגיל פחות מ-65 שנים), תסמונת מטבולית, מטופלים עם מחלה דלקתית כרונית כגון דלקת מיפרקים שגרונתית (Rheumatoid arthritis), זאבת אדמנתית מערכתית (SLE), ספחת (פסוריאזיס) קשה, מחלת מעי דלקתית ודום נשימה חסימתי בשינה. בנוכחות אחד ממצבים אלה יש לשקול את הכללת המטופל בקבוצת סיכון גבוהה יותר.

בכל מקרה יש להפעיל שיקול קליני. כך, לדוגמה, במטופלים שגילם מעל 75 שנים, ללא גורמי סיכון משמעותיים, או כאלה עם תוחלת חיים צפויה קצרה עקב מחלות נלוות קשות, ניתן להימנע מטיפול בתרופות, גם אם הערכת הסיכון מצביעה על רמת סיכון גבוהה. לא מומלץ להפסיק טיפול שכבר ניתן לפני ההגעה לגיל זה. במטופלים צעירים מגיל 40 שנים עם גורמי סיכון (ובמיוחד כאלה עם אנמנזה משפחתית של מחלת לב וכלי דם בגיל צעיר), ניתן לבצע הערכת סיכון לאורך החיים באמצעות המודל של Pooled Cohort Equations [4], לצורך החלטה על הצורך בטיפול בתרופות. הנתונים לגבי יעילות טיפול בסטטינים בחולי סוכרת מתחת לגיל 40 שנים מועטים, אך מקובל לטפל בסטטינים, במיוחד בחולים עם גורמי סיכון נוספים.

במטופלים ברמת סיכון בינונית ניתן לשקול ביצוע בדיקות נוספות לצורך שיפור הערכת הסיכון, כגון בדיקות דימות לטרשת תת קלינית, מדדים סרולוגיים ומדדים תפקודיים, כמקובל בספרות.

מהו אורח חיים בריא?

1. תזונה

תזונה בריאה מהווה מרכיב חיוני במניעת מחלות לב וכלי דם. ההמלצות לגבי תזונה לא השתנו [1], ואנו מפנים את הקורא להנחיות המלאות לצורך קבלת מידע מלא. נדגיש את הצורך בשמירה על משקל גוף תקין. כן נדגיש את התועלת בהקפדה על תבניות תזונתיות, בדומה לתזונה הים

[10], אנו סבורים כי במטופלים הנמצאים בסיכון גבוה או גבוה מאוד, כאשר הטיפול בסטטינים במינון המרבי הנסבל אינו מביא להפחתת ערך ה-LDL-כולסטרול לערך המטרה הרצוי, ולאחר שקילת יחס בין התועלת הצפויה לסיכון האפשרי, יש מקום לשלב בטיפול תרופות אחרות כגון אזטימיב (Ezetimibe) וסופחי מלחי מרה (Bile acid resins) ובמקרים מסוימים גם ניאצין (Niacin). עמדה זו מתבססת על מחקרים שנערכו לפני עידן הסטטינים, שבהם נמצא כי הפחתת ערכי הכולסטרול באמצעים שאינם סטטינים הביאה לירידה בתחלואה הקרדיווסקולרית [15-17].

2. HDL-כולסטרול

למרות שרמה נמוכה של HDL-כולסטרול מהווה גורם סיכון למחלות לב וכלי דם, הרי שעד כה לא הוכח כי טיפול בתרופות במטרה להעלות את רמתו מביא לירידה בתחלואה ובתמותה. לכן, נכון לזמן כתיבת מסמך זה, אין הצדקה לטיפול בתרופות במטרה להעלות את רמת ה-HDL-כולסטרול.

3. תלת גליצרידים

ההמלצות לגבי הטיפול בתרופות בחולים עם רמה גבוהה של תלת גליצרידים, לא השתנו [1]. כאשר רמת התלת גליצרידים היא 200-1,000 מ"ג/ד"ל ולאחר איזון כל גורמי הסיכון, כולל רמת ה-Non-HDL-כולסטרול בהתאם להערכת הסיכון כמפורט לעיל, ניתן לשקול טיפול בפיבראט. העדויות בדבר התועלת של פיבראטים בהפחתת הסיכון הקרדיווסקולרי בחולים אלה אינן חד משמעיות, אך בחלק מהניתוחים (האנליזות) הודגמה תועלת כזו במטופלים אלה [18]. כאשר רמת התלת גליצרידים גבוהה מ-1000 מ"ג/ד"ל, יש לטפל בפיבראט להפחתת הסיכון לדלקת הלב. ●

מחבר מכותב: רפאל ביצור

מרכז שטרסבורגר לליפידים

מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן

טלפון: 03-5303486

פקס: 03-5304431

דוא"ל: Rafael.bitzur@sheba.health.gov.il

- במטופלים ברמת סיכון נמוכה ובינונית יש לאזן את כל גורמי הסיכון ולשפר את אורחות החיים. אם לאחר 3-6 חודשים לא חל שיפור משמעותי, יש לטפל בתרופות כמפורט להלן. במקרה של ספק בצורך בטיפול בתרופות, ומאחר שייתכן והכללת ישראל במדינות המשתמשות במודל ה-Score למדינות שבהן הסיכון נמוך עלולה להביא להערכת חסר של הסיכון, אנו ממליצים לנקוט גישה מחמירה ולטפל בסטטין, או להפנות את המטופל להתייעצות מומחים.
- מטופלים ברמת סיכון בינונית: בקבוצה זו יש לשאוף לרמת LDL כולסטרול לפחות מ-130 מ"ג/ד"ל. בערכי LDL כולסטרול שמעל 160 מ"ג/ד"ל יש להתחיל טיפול בתרופות ולשקול טיפול בתרופות גם בערכי LDL כולסטרול בין 130-160 מ"ג/ד"ל. אם לא ניתן להגיע לקרבת יעד זה, יש לנסות ולהפחית את רמת ה-LDL כולסטרול ב-30%-50% לפחות.
- מטופלים ברמת סיכון נמוכה: אם ערכי LDL כולסטרול מעל 190 מ"ג/ד"ל, יש לשלב טיפול בתרופות על מנת להפחית את ערכי LDL כולסטרול לפחות מ-160 מ"ג/ד"ל. יש לשקול הוספת טיפול בתרופות גם כאשר ערכי ה-LDL-כולסטרול נמוכים יותר, אם יש גורמי סיכון נוספים, כגון אנמנזה משפחתית של מחלות לב וכלי דם בגיל צעיר.
- במטופלים ברמת סיכון גבוהה וגבוהה מאוד יש להתחיל טיפול תרופתי בסטטין בעל עוצמת פעילות גבוהה במינון גבוה ללא דיחוי, ובמקביל לאזן את שאר גורמי הסיכון ולשפר את אורחות החיים. במטופלים אלה אין להפסיק את הטיפול בתרופות או להפחית את מינון, גם אם מגיעים לערכי המטרה.

סטטינים הן התרופות אשר לגביהן יש את מירב המידע בנוגע להפחתת הסיכון לתחלואה ותמותה. לכן הן מהוות את קו הטיפול הראשון והעיקרי. לפני הפסקה או של טיפול בסטטינים או הפחתת מינונם על רקע אי סבילות, יש לוודא קשר בין התלונות לטיפול. יש לשקול הפחתה במינון הסטטין כאשר רמת ה-LDL-כולסטרול נמוכה מ-40 מ"ג/ד"ל. בהיעדר סימנים קליניים מחשידים, אין צורך בניטור של אנזימי הכבד ורמת ה-CPK [1,2]. עם זאת, בדומה לעמדה המובעת בהמלצות האירופאיות

ביבליוגרפיה

1. הילה קנובלר, רפאל ביצור, דב גביש וחב', מניעת טרשת העורקים ומחלות לב וכלי דם וגישות טיפול. הרפואה, כרך 151, חוב' 5, עמ' 281-288, מאי 2012
2. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH & al, ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013 Nov 12.
3. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP & al, Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 2003; 24:987-1003.
4. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G & al, ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013 Nov 12.
5. Raymond C, Cho L, Rocco M & Hazen SL, New cholesterol guidelines: Worth the wait? *Cleve Clin J Med*, 2014;81:11-9.
6. Ridker PM & Cook NR, Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet*, 2013; 38:1762-5.
7. Tonelli M & Wanner C, for the Kidney Disease for the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*, 2013 Dec 10. doi: 10.7326/M13-2453.
8. Baigent C, Landray MJ, Reith C & al, The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011; 377: 2181-2192.
9. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J & al, Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*, 2013;368:1279-90.

10. *Catapano AL, Reiner Z, De Backer G & al, ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis, 2011; 217:3-46.*
11. *Ference BA, Yoo W, Alesh I & al, Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. J Am Coll Cardiol, 2012; 60:2631-9.*
12. *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet, 2005; 366: 1267-78.*
13. *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet, 2010; 37:1670-81.*
14. *O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH & al, Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. J Am Coll Cardiol, 2004; 43:2142-6.*
15. *Buchwald H, Rudser KD, Williams SE & al, Overall mortality, incremental life expectancy, and cause of death at 25 years in the program on the surgical control of the hyperlipidemias. Ann Surg, 2010; 251:1034-40.*
16. *The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA, 1984; 251:351-64.*
17. *Canner PL, Berge KG, Wenger NK & al, Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. J Am Coll Cardiol, 1986; 8:1245-55.*
18. *Jun M, Foote C, Lv J & al, Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 2010; 375:1875-84.*