

# הנחיות ישראליות לטיפול בדיסליפידמיה

## נכתב על-ידי:

ד"ר אופיר אביזוהר  
פרופ' אבישי אליס  
פרופ' ירון ארבל  
פרופ' נתן בורנשטיין  
מר מוטי בירנבוים  
ד"ר רקפת בכרך  
ד"ר רונן ברקת  
ד"ר דב גביש  
ד"ר רונן דורסט  
פרופ' יעקב הנקין  
פרופ' דוד טנה  
ד"ר חופית כהן  
ד"ר איתן לבון  
ד"ר ברק צפירי  
ד"ר יהודה קמרי  
פרופ' מיכאל שכטר

## בשם:

החברה לחקר, מניעה וטיפול בטרשת העורקים בישראל  
האיגוד הקרדיולוגי בישראל  
האיגוד הישראלי לרפואה פנימית  
האיגוד הנירולוגי בישראל  
איגוד רופאי המשפחה בישראל  
העמותה למאבק ביתר כולסטרול משפחתי

אוגוסט 2020

המכון לאיכות  
ברפואה



הנחיות קליניות מתפרסמות ככלי עזר לרופא/ה ואינן באות במקום שיקול דעתו/ה בכל מצב נתון

<b>חברי הועדה לפי סדר א"ב</b>	<b>מייצגים את:</b>
ד"ר אופיר אביזוהר	האיגוד הקרדיולוגי בישראל
פרופ' אבישי אליס	האיגוד הישראלי לרפואה פנימית
פרופ' ירון ארבל	האיגוד הקרדיולוגי בישראל
פרופ' נתן בורנשטיין	האיגוד הניירולוגי בישראל
מר מוטי בירנבוים	העמותה למאבק ביתר כולסטרול משפחתי (נציג החולים)
ד"ר רקפת בכרך	איגוד רופאי המשפחה בישראל
ד"ר רונן ברקת	איגוד רופאי המשפחה בישראל
ד"ר דב גביש	האיגוד הישראלי לרפואה פנימית
ד"ר רונן דורסט	החברה לחקר, מניעה וטיפול בטרשת העורקים בישראל
פרופ' יעקב הנקין	יו"ר הועדה
פרופ' דוד טנה	האיגוד הניירולוגי בישראל
ד"ר חופית כהן	החברה לחקר, מניעה וטיפול בטרשת העורקים בישראל
ד"ר איתן לבון	איגוד רופאי המשפחה בישראל
ד"ר ברק צפריר	האיגוד הקרדיולוגי בישראל
ד"ר יהודה קמרי	החברה לחקר, מניעה וטיפול בטרשת העורקים בישראל
פרופ' מיכאל שכטר	האיגוד הקרדיולוגי בישראל
<b>מזכירת הועדה</b>	<b>גב. עינת הוכנר דושי</b>

### **תודתנו נתונה לסוקרים החיצוניים שהעירו הערות חשובות וסייעו להעשיר את המסמך:**

#### **החברה לחקר, מניעה וטיפול בטרשת העורקים והאגודה הישראלית לסוכרת:**

פרופ' דרור חרץ, פרופ' הילה קנובלר, ד"ר אילנה הרמן, ד"ר אלנה יצחקוב, ד"ר דני שור

**האיגוד הקרדיולוגי:** פרופ' יוסי רוזנמן, פרופ' דורון זגר

**החוג לשיקום לב-האיגוד הקרדיולוגי:** ד"ר צחי גביזון

#### **האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם:**

ד"ר ויקטור פרחויקי, ד"ר חפציבה גרין, ד"ר גיל צרנין, ד"ר גבריאל מורדכוביץ

**האיגוד הגריאטרי בישראל:** פרופ' יאן פרס, ד"ר שלי שטרנברג, ד"ר ורד חרמוש, ד"ר אלעד רובין

**האיגוד הישראלי למדעי המעבדות הרפואיות:** ד"ר מריאל קפלן

#### **איגוד רופאי המשפחה בישראל:**

ד"ר מיכל שני, ד"ר לילך מלצקי, פרופ' אמנון להד, פרופ' חוה טבנקין, ד"ר יוחאי שינמן, ד"ר שני אפק, פרופ' שלמה וינקר

**האיגוד הישראלי לרפואת ילדים:** פרופ' שי אשכנזי

**משרד הבריאות (המחלקה לבריאות העובד וממונה ארצי ליוזמה עתיד בריא 2020):** ד"ר אלי רוזנברג

**משרד הבריאות (המרכז הארצי ליעוץ טרטולוגי):** ד"ר יהודית ארנון

## תוכן העניינים

1	<b>הקדמה</b>
3	<b>פרק 1 - הערכת דרגת הסיכון של הנבדק</b>
3	1.1 מחשבוני סיכון
5	1.2 גורמי סיכון נוספים
6	1.3 הערכה מעבדתית
8	1.4 אמצעי הדמיה
10	<b>פרק 2 - אסטרטגיות התערבות על בסיס הערכת סך הסיכון הקרדיווסקולרי ורמת LDLc</b>
12	<b>פרק 3 - יעדי הטיפול בדיסליפידמיה</b>
12	3.1 LDL כולסטרול
14	3.2 טריגליצרידים ו non HDLc
15	<b>פרק 4 - השפעת אורחות החיים על שומני הדם</b>
15	4.1 הטיפול התזונתי
16	4.2 פעילות גופנית
16	4.3 משקל
16	4.4 עישון
17	4.5 אלכוהול
17	4.6 תוספים ומזונות מיוחדים
18	<b>פרק 5 - הטיפול התרופתי בדיסליפידמיה</b>
18	5.1 הטיפול התרופתי להפחתת רמות LDL כולסטרול
18	א. סטטינים (statins)
21	ב. מעכבי ספיגת כולסטרול - ezetimibe
21	ג. מעכבי PCSK9
23	ד. טיפולים תרופתיים נוספים להפחתת כולסטרול
25	5.2 הטיפול התרופתי בהיפרטריגליצרידמיה
28	<b>פרק 6 - דיסליפידמיות גנטיות</b>

28	6.1 היפרכולסטרולמיה משפחתית (Familial Hypercholesterolemia - FH)
31	6.2 דיסליפידמיות תורשתיות אחרות
32	<b>פרק 7 - התייחסות למגדר, גיל ואוכלוסיות מיוחדות</b>
32	7.1 נשים
33	7.2 מבוגרים
34	7.3 תעוקת חזה חדה (Acute coronary syndrome - ACS)
36	7.4 אי-ספיקת לב והיצרות המסתם האאורטלי
36	7.5 מחלת כליות כרונית
39	7.6 מחלות דלקתיות כרוניות
40	7.7 שבץ מוחי ומחלות כלי דם היקפיים
41	7.8 סוכרת
43	<b>פרק 8 - הטיפול בדיסליפידמיה בילדים</b>
46	<b>פרק 9 - הגישה לכאבי שרירים במטופלים בתרופות לדיסליפידמיה</b>
48	<b>פרק 10 - מעקב קליני ומעבדתי בנבדקים עם דיסליפידמיה</b>
50	<b>פרק 11 - עמדת הציבור בנוגע לדיסליפידמיה - גורמים משפיעים ומשמעויות</b>
51	<b>References</b>

## הקדמה

למרות ההתקדמות הרבה שחלה בשנים האחרונות במניעה וטיפול במחלות כלי הדם הטרשתיות (cardiovascular diseases - CVD) קבוצת מחלות זו הכוללת מחלות בכלי הדם בלב, מוח, גפיים ובאיברים אחרים שנגרמות על-ידי טרשת העורקים, עדיין מהווה את סיבת המוות השנייה בשכיחותה במדינת ישראל והראשונה בעולם כולו. ובכל זאת צריך לציין, את הדרך החשובה שנעשתה בעולם המערבי בהפחתת התחלואה ממחלות כלי דם טרשתיות: אם באמצע המאה הקודמת כחצי מהאוכלוסייה הבוגרת במדינת ישראל נפטרה ממחלות לב וכלי דם, הרי שבשנת 2017 מחלות אילו היוו "רק" כ-16% מסיבות התמותה בגברים ו-15% בנשים. בעשר השנים האחרונות חלה ירידה של כ-35% בתמותה ממחלות כלי דם טרשתיות. למרות שלא ניתן להתעלם מהתרומה המרשימה שניתן לייחס לאמצעי הטיפול החדשניים באוטם שריר הלב, אי-ספיקת לב, הפרעות קצב ושכך מוחי, מחקרים אפידמיולוגיים בארצות שונות מצביעים על כך, שיותר ממחצית השיפור בהפחתת התחלואה והתמותה ניתן לייחס למניעת מחלות אילו, הן לפני האירוע הקליני הראשון (מניעה ראשונית) והן לאחר הופעת הביטוי הקליני של המחלה (מניעה שניונית).

הגורם האטיולוגי החשוב ביותר למחלות לב וכלי דם הינו טרשת העורקים: מחלה הנגרמת על-ידי הצטברות בדפנות העורקים של רבדים טרשתיים המורכבים מכולסטרול, תאי שריר חלק, תאי דלקת ורקמה פיברוטית. היצרות הדרגתית של חלל העורק על-ידי הרבד הטרשתי יכולה להוביל להפרעה בזרימת הדם לאיבר הפגוע, בעיקר במצבים בהם ישנה דרישה מוגברת לתצרוכת חמצן, בעוד שקרע או סדק פתאומי של הקופסית העוטפת את הרבד עלול לגרום להיווצרות קריש דם ולאטם באיבר. שנים של מחקר הבהירו את הפתופיזיולוגיה של היווצרות טרשת העורקים. התהליך מתחיל בפגיעה בתקינות תאי האנדותרל המצפים את הדופן הפנימי של העורק, המאפשרת לחלקיקי הליפופרוטאינים האטרופוגניים בדם (בעיקר low-density lipoprotein) לחדור דרך שכבת האנדותרל ולהיבלע על-ידי תאי מקרופאג'ים תוך יצירת תאי קצף המצטברים בשכבת התת-אנדותרל. תרומתו הנחרצת של הכולסטרול ושל הליפופרוטאינים בתוכם הוא נישא ובעיקר LDL כולסטרול, כגורם ליצירת טרשת עורקים, הודגמה במחקרי מעבדה, מחקרי חיות, תצפיות אפידמיולוגיות, מחקרים גנטיים ומחקרי התערבות מבוקרים. בעוד שהפחתת רמת הכולסטרול בדם על-ידי מגוון רב של תרופות ואמצעים לא-תרופתיים הוכחה כמפחיתת תחלואה ותמותה מטרשת העורקים, עיקר המחקר ב-30 השנים האחרונות התמקד בתרופות המעכבות את האנזים HMGCoA reductase, להלן סטטינים. מטהאנליזות של מחקרי הסטטינים הדגימו ירידה של כ-25%-30% בתחלואה ותמותה ממגוון רב של מחלות כלי דם טרשתיות הן כמניעה ראשונית והן כמניעה שניונית. אולם, מכיוון שבנוסף להפחתת רמת ה-LDLc בדם מייצרים הסטטינים מגוון רחב של השפעות מיטיבות נוספות על כלי הדם והרבד הטרשתי (השפעות המכונות פלאוטרופיות - pleiotropic) התעורר ויכוח האם עצם הורדת רמת ה-LDLc בדם מספיקה בפני עצמה, כטיפול מניעתי. מחלוקת זו באה לידי ביטוי גם בקווי ההנחייה לטיפול בדיסליפידמיה, ובעיקר בקווי ההנחייה האמריקאיים שפורסמו בשנת 2016 ושמו את הדגש על מינון הסטטין ולא על יעדי טיפול מוגדרים ל-LDLc (כולסטרול LDLc). בשנים האחרונות, פורסמה שורה של מחקרי התערבות גדולים שהשתמשו בתרופות המפחיתות את רמת ה-LDLc בדם באופן בלעדי (בעיקר אזטימיב ומעכבי PCSK9), ללא השפעות פליוטרופיות. השימוש בתרופות אילו איפשר הפחתת ה-LDLc בדם לרמות נמוכות יותר מאשר בעבר, וסיפק הוכחה נחרצת שהפחתת ה-LDLc בדם מפחיתה תחלואה ממחלות כלי דם טרשתיות גם ללא השפעות פליוטרופיות וללא סף תחתון בו נפסקת ההשפעה של הפחתת רמת ה-LDLc בדם. בעקבות מחקרים אילו פורסמו קווי הנחייה חדשים על-ידי האיגודים הקרדיולוגים האמריקאיים<sup>1</sup> והאירופאיים<sup>2</sup> אשר הגדירו יעדי טיפול חדשים ל-LDLc תוך שימוש במגוון רחב יותר של תרופות. כמו-כן, ממליצים קווי ההנחייה החדשים על שימוש באמצעים אבחנתיים מגוונים יותר להגדרת הסיכון לתחלואה ממחלות כלי דם טרשתיות עתידיות.

## מדוע צריך קווי הנחייה ישראליים לטיפול בדיסליפידמיה?

למרות שקיים דמיון בין קווי הנחייה האירופאיים והאמריקאיים בעקרונות הטיפול, קיימים הבדלים באסטרטגיה הטיפולית ובהדגשים. כמו-כן, יש צורך לקחת בחשבון את ההשפעה של גורמים מקומיים על יישום קווי הנחייה בשטח, כגון מבנה ושיטות העבודה הייחודיות של מערכת הבריאות בכל מדינה.

קווי הנחייה ממליצים על אסטרטגיה טיפולית המבוססת על ממצאים מחקרניים, אך לא תמיד מתחשבים באותם גורמים העשויים להשפיע על יכולת מערכת הבריאות המקומית ליישם. בכתיבת קווי הנחייה הישראליים, ניסינו לקחת את המיטב משני קווי הנחייה החדשים (האמריקאי והאירופאי) ולהתאימם למציאות מערכת הבריאות הישראלית בעזרת צוות רב-מקצועי שכלל נציגים מהחברה הישראלית לחקר, מניעה וטיפול בטרשת העורקים, האיגוד הקרדיולוגי בישראל, האיגוד הישראלי לרפואה פנימית, איגוד רופאי המשפחה בישראל והאיגוד הנירולוגי בישראל. כמו-כן, שיתפנו נציג ציבור אשר ניסה לייצג את נקודת מבטם של החולים.

## שיטת העבודה של צוות כתיבת קווי הנחייה

בתחילת התהליך, חולקה האחריות לכתיבת פרקי המסמך בין חברי הצוות: על כל פרק הופקד זוג רופאים שסקר את הקיים בשני קווי הנחייה וניסח את המלצותיו. לקראת סוף התהליך נפגש כל הצוות, עבר ביסודיות על כלל ההמלצות וגיבש נייר עמדה ראשוני. המסמך המעובד נשלח להערכה והערות של סוקרים חיצוניים נוספים מהאיגודים הנ"ל, בנוסף לנציגים של איגודי הסוכרת, יתר לחץ דם ונפרולוגיה, גריאטריה ומדעי המעבדות הרפואיות. המסמך הסופי כולל המלצות בשיטה הנהוגה בקווי הנחייה הבינלאומיים, כמפורט בטבלה מס' 1

### טבלה מס' 1 - דירוג ההמלצות

משמעות יישומית	הגדרה	
מומלץ	קיימות עדויות ו/או הסכמה כללית שטיפול או בדיקה מסויים/ת הינו מועיל ויעיל	Class I
	קיימות עדויות סותרות ו/או דעות שונות לגבי התועלת והיעילות של הטיפול או הבדיקה	Class II
מומלץ לשקול	רוב העדויות והדעות תומכות ביעילות הטיפול/בדיקה	Class IIa
ניתן לשקול	העדויות/ההסכמה לגבי יעילות הטיפול/בדיקה פחות מבוססות	Class IIb
מומלץ לא לעשות	קיימות עדויות ו/או הסכמה שהטיפול או הבדיקה אינו יעיל ואולי אפילו מזיק/ה	Class III

### חוזק הוכחות

הנתונים הושגו ממחקרים קליניים מבוקרים-אקראיים או ממטה-אנאליזות	דרגת הוכחה A
הנתונים הושגו ממחקר קליני מבוקר-אקראי בודד או ממחקרים לא מבוקרים-אקראיים גדולים	דרגת הוכחה B
קיימת הסכמה של מומחים בתחום ו/או מחקרים קטנים, מחקרים רטרוספקטיביים או מסדי נתונים	דרגת הוכחה C

## פרק 1 - הערכת דרגת הסיכון של הנבדק

### 1.1 מחשבוני סיכון

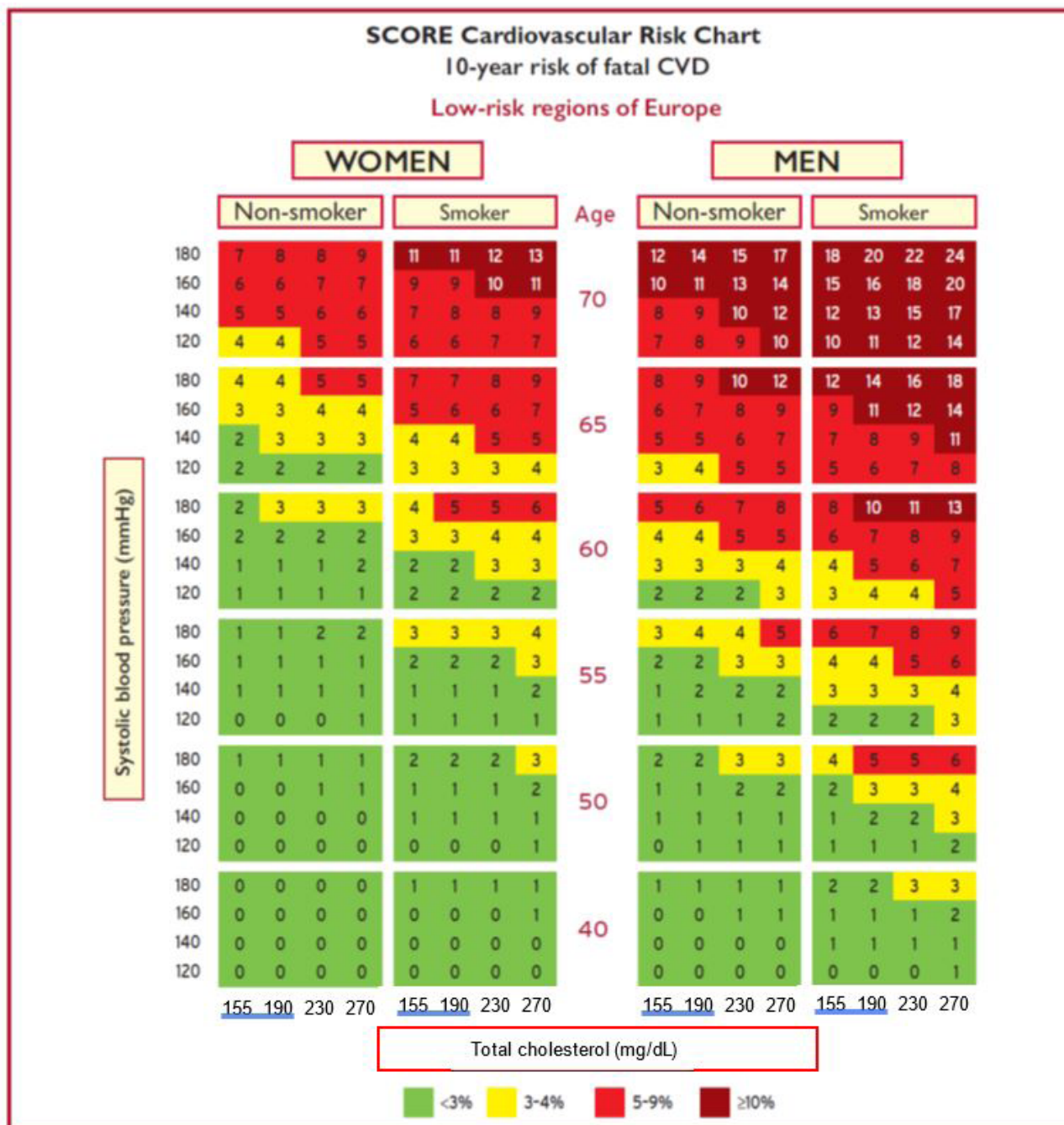
שימוש במחשבוני סיכון מיועד לניבוי הסיכון באוכלוסייה הכללית לצורך מניעה ראשונית של מחלות כלי דם טרשתיות נקבעות לפי העדויות הקליניות של המטופל (קיום מחלה כלילית, מחלת כלי דם במוח, מחלת עורקים היקפית, סוכרת ו/או אי-ספיקת כליות) והעדויות על-פי דימות לקיום טרשת בעורקים. מבחינה היסטורית הערכת הסיכון נעשתה בעבר לפי נוסחת פרמינגהם, המחשבת את הסיכון לתחלואה למחלה כלילית ומבוססת על תצפיות לאורך זמן אחר אוכלוסייה קטנה יחסית וסלקטיבית בעיירה פרמינגהם בארצות הברית. האיגוד האירופאי והאיגוד הישראלי בחרו להסתמך על נתוני ה-HEARTSCORE האירופאי, המבוסס על ניבוי התמותה ממחלות כלי דם טרשתיות ומבוססת על נתונים תצפיתיים על אוכלוסיית נבדקים גדולה יותר ומגוונת יותר מבחינה אתנית וסוציאקונומית ([https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3)).

היחס בין תחלואה לתמותה מוערך סביב 1:3 (קצת גבוה יותר בנשים ונמוך יותר בזקנים). קיימות נוסחאות וטבלאות נפרדות לארצות עם שיעורי תמותה ממחלות כלי דם טרשתיות גבוהים יחסית (בעיקר, ארצות ממזרח אירופה וארצות מוסלמיות) וארצות עם שיעורי תמותה ממחלות כלי דם טרשתיות נמוכים יחסית, בהן כלולה מדינת ישראל. ניתן לתקן את הנוסחה לנתוני התמותה הספציפיים של כל מדינה, אך בישראל טרם נעשה תקנון זה.

ציור מס' 1 מתאר את טבלת ה-SCORE עבור הארצות שהוגדרו על-ידי האיגוד האירופאי כבעלות סיכון נמוך (כולל מדינת ישראל). בטבלה יש התייחסות ללחץ הדם הסיסטולי במ"מ כספית, ערכי כולסטרול כללי במ"ג/ד"ל, גיל, מין ועישון. הסימון המוצג באופן צבעוני בטבלאות משקף סיכון לתמותה ממחלות כלי דם טרשתיות תוך 10 שנים. דרגות הסיכון המוצגות הינן פחות מ-3%, 3%-4%, 5%-9% או מעל או שווה ל-10%. ניתן להשתמש בנוסחה באופן ישיר על גבי האינטרנט, ולהשתמש בערכי LDLc ו-HDLc במקום בערכי הכולסטרול הכללי ([http://www.heartscore.org/en\\_GB/access](http://www.heartscore.org/en_GB/access)).

שימוש בטבלאות ה-SCORE להערכת סיכון מומלץ במבוגרים ללא תסמינים. באנשים עם מחלת כלי דם טרשתית ידועה, היפרכולסטרולמיה משפחתית, סוכרת, מחלת כליות כרונית בדרגה 3 ומעלה, טרשת בדימות עורקי הצוואר או עורקים פמורליים (מעל 50% היצרות), מדד סידן ב-CT מעל 100 יחידות אגסטון ו/או רמת ליפופרוטאין a מאוד גבוהה (מעל 180 מ"ג/ד"ל או 500 מ"מול/ליטר) אין צורך להשתמש בטבלאות ה-SCORE, אלא להגדיר כסיכון גבוה או גבוה מאוד בהתאם להיקף מחלתם (ראה טבלה מס' 2).

ציור מס' 1 - טבלת הסיכון לארצות עם סיכון נמוך לפי SCORE התואמת את הנתונים מישראל





## 1.2 גורמי סיכון נוספים

ההנחיות מצביעות על מספר גורמי סיכון שלא נכללים במחשבוני הסיכון (**risk modifiers**) אשר מהווים גורם מחמיר וצריכים להילקח בחשבון בהערכת הסיכון ממחלות כלי דם טרשתיות:

1. סיפור משפחתי של מחלת כלי דם טרשתית (בגבר מתחת לגיל 55 ו/או אישה מתחת לגיל 60).
2. מצב סוציאוקונומי ירוד הגורם למספר רב של גורמי סיכון טרשתיים.
3. השמנה בכלל והשמנה מרכזית בפרט הנמדדים על-ידי BMI והיקף מותניים.
4. אורח חיים ישבני ומיעוט פעילות גופנית.
5. מחלה דלקתית כרונית.
6. הפרעה פסיכיאטרית מז'ורית.
7. טיפול ב-HIV.
8. פרפור עליות.
9. היפרטרופיה של חדר שמאל (LVH).
10. מחלת כליות כרונית בחומרה פחות מדרגה 3 ( $eGFR > 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ )\*.
11. תסמונת דום נשימה חסימתית בשינה.
12. מחלת כבד שומני לא-אלכוהולית (NAFLD).
13. רמת ליפופרוטאין a גבוהה במידה קלה-בינונית (180-50 מ"ג/ד"ל)\*.
14. אנשים לאחר טיפולים כימוטרפיים ו/או הקרנות לבית החזה או סרטן של בלוטת התריס.

\*בנוכחות מחלת כליות בדרגה 3 ומעלה ו/או רמת ליפופרוטאין a מעל 180 מ"ג/ד"ל דרגת הסיכון מוגדרת אוטומטית כגבוהה או גבוהה מאוד, ואין צורך לחשב את הסיכון.

במידה, וקיימים אחד או יותר מגורמי סיכון אילו יש צורך להעלות את הערכת הסיכון. אמנם אין הסכמה לגבי כמות העלייה בסיכון לגבי כל גורם, אך במידה והנבדק נמצא בגבול העליון של דרגת סיכון מסויימת ניתן להעלותו לדרגת הסיכון הבאה.

### טבלה מס' 2 - הערכת הסיכון

חוזק ההנחיות	חוזק ההמלצה	המלצה
C	I	חולים עם מחלת כלי דם טרשתית מוכחת (קלינית או בהדמייה), סוכרת, מחלת כליות כרונית דרגה 3 ומעלה, היפרכולסטרולמיה משפחתית, יתר ל"ד לא מאוזן ( $< 180/110$ ) או רמת ליפופרוטאין a מעל 180 מ"ג/ד"ל מוגדרים כבעלי סיכון גבוה ומעלה ולא זקוקים לחישוב הסיכון על-ידי מחשבוני סיכון
C	I	בכל יתר הנבדקים מומלץ לחשב את דרגת הסיכון על-ידי מחשבוני הסיכון האירופאי (SCORE)
C	I	בנוכחות גורמי סיכון שלא נכללים במחשבוני (risk modifiers) הנבדקים הנמצאים בתחום העליון של דרגת הסיכון המחושבת מומלץ להעלות לדרגת הסיכון הבאה

### 1.3 הערכה מעבדתית

בטבלה מס' 3 מופיעים הרכבי הליפופרוטאינים המכילים ריכוזים שונים של כולסטרול, פוספוליפידים, כולסטרול אסתר ואפופרוטאינים. פרופיל שומנים מלא כולל מדידת הכולסטרול הכללי, טריגליצרידים ו-HDL כולסטרול (HDLc). ריכוז ה-LDLc בדרך כלל מחושב על-ידי נוסחאת פרידוולד.<sup>3</sup> הנוסחה נחשבת כאמינה כל עוד רמת הטריליגליצרידים בדם נמוכה מ-400 מ"ג/ד"ל, אך כאשר רמת הטריליגליצרידים גבוהה מערך זה (בחלק מהמעבדות אפילו מעל 300 מ"ג/ד"ל) הנוסחה מאבדת את אמינותה ויש צורך, להשתמש במדדים אחרים, כגון non-HDL cholesterol (המחושב על-ידי סך הכולסטרול פחות ה-HDLc), רמת ה-apoprotein B100 בדם (apo B - החלבון העיקרי הנמצא בחלקיקים האטרוגנים בדם) או מדידה ישירה של רמת ה-LDLc בדם. בעוד ששתי המדידות הראשונות זמינות ברוב המעבדות של שרותי הבריאות הציבוריים בארץ, המדידה הישירה של LDLc קיימת רק במעבדות בודדות ולכן פחות זמינה לרוב הרופאים בארץ. מחקרים רבים הוכיחו שרמת ה-non-HDL cholesterol ורמת ה-apoB מנבאות את הסיכון לאירוע כלי דם טרשתי עתידי לפחות טוב כמו LDLc, וייתכן שאפילו טוב יותר.<sup>4</sup>

למרות, שבדרך כלל מקובל לבדוק את פרופיל השומנים לאחר צום של 12 שעות (על מנת לאפשר פירוק מלא של הכילומיקרונים, שמקורם במעיים), מחקרים הראו לאחרונה, שההבדלים ברמת הליפופרוטאינים בדם בין בדיקה בצום ובדיקה ללא צום אינם גדולים, עם עלייה ברמת הטריליגליצרידים בממוצע 20-30 מ"ג/ד"ל.<sup>5,6</sup> לדעתנו עדיף בכל זאת לבדוק את פרופיל השומנים בצום, אך במידה, והנבדק אינו בצום ולא ידוע אצלו על היפרטריגליצרידמיה בעבר אין סיבה להימנע מביצוע הבדיקה. במידה ורמת הטריליגליצרידים בבדיקה ללא צום גבוהה, רצוי לחזור על הבדיקה לאחר צום של 12 שעות.

#### טבלה מס' 3 - הליפופרוטאינים והרכבם

	density (g/mL)	diameter (nm)	% triglyceride	% cholesterol esters	% free cholesterol	Apolipoproteins	
						major	others
<b>chylomicrons</b>	0.95>	80-100	90-95	2-4	1	B48	A1,A2,A4,A5
<b>VLDLc</b>	0.95-1.006	30-80	50-65	8-14	4-7	B100	A1,C2,C3,E,A4
<b>IDL</b>	1.007-1.019	25-30	25-40	20-35	7-11	B100	C2, C3, E
<b>LDLc</b>	1.02-1.063	20-25	4-6	34-35	6-15	B100	
<b>HDL</b>	1.064-1.210	8-13	7	10-20	5	A1	A2, C3, E
<b>Lp(a)</b>	1.007-1.125	25-30	4-8	35-46	6-9	(a)	B100

אין הסכמה כללית לגבי הגיל בו צריך לבדוק לראשונה את פרופיל השומנים. קווי ההנחיה האירופאיים לא מגדירים גיל זה בבירור.

קווי ההנחיה של ה-U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) משנת 2009 ממליצים לבצע בדיקת פרופיל שומנים מלא בכל גבר מגיל 35 ובאשה מגיל 45, אך בגילים 20-35 בגברים ו-20-45 בנשים מומלץ לבדוק פרופיל שומנים רק כאשר הסיכון למחלת כלי דם טרשתית גבוה.<sup>7</sup> גם כוח המשימה הישראלי בנושא קידום בריאות ורפואה מונעת משנת 2013 ממליץ על גישה דומה ([https://www.ima.org.il/userfiles/image/clinical\\_09\\_preventive.pdf](https://www.ima.org.il/userfiles/image/clinical_09_preventive.pdf)) יחד עם זאת, במסמך שפורסם על-ידי ה-USPSTF בשנת 2016 מציינים חברי הוועדה שלא נמצאו מחקרים שבדקו את היעילות של בדיקת ליפידוגרם בגילים 21-39 ולכן, הם מחליטים לא להמליץ בעד או נגד בדיקה בגילאים אילו, ולהשאיר את ההחלטה לשיקולו של הרופא המטפל.<sup>8</sup> לעומת זאת ה-American Heart Association וה-American Association of Clinical Endocrinologists ממליצים לבדוק פרופיל שומנים החל מגיל 20.<sup>9,10</sup>

ה-CDC (Center for Disease Control) האמריקאי וה-American Academy of Pediatrics ממליצים לבדוק פרופיל שומנים לראשונה בגיל 9-11 ופעם נוספת בגיל 17-21.<sup>12,11</sup>

למרות, שאין מחקרים ארוכי טווח המדגימים את התועלת שבדבר, היעדר הוכחות אינו משול להוכחות נגד.<sup>13</sup> לדעתנו, ניתן לשקול בדיקת פרופיל שומנים מלא לפחות פעם אחת מגיל 21 בכל אדם, אך אינדיקציה אבסולוטית קיימת מגיל 35. בילדים עם סיפור משפחתי של דיסליפידמיה, מחלת כלי דם טרשתית בגיל צעיר ו/או גורמי סיכון לטרשת העורקים מומלץ לשקול בדיקת ליפידוגרם מגיל 5 על מנת לזהות דיסליפידמיות תורשתיות וצעירים העשויים להרוויח מדגש מוגבר על שיפור אורח החיים והתזונה. פרטים נוספים לגבי הבדיקות והטיפול בדיסליפידמיה בילדים ניתן למצוא בפרק 7 במסמך זה.

ליפופרוטאין a הוא ליפופרוטאין דמוי LDLc מבחינת הרכבו השומני והחלבוני, אולם הוא מכיל חלבון נוסף הנקרא אפוליפופרוטאין a הקשור אליו בקשר דיסולפיד. רמת הליפופרוטאין a בדם נקבעת בעיקר על-ידי תורשה, עם השפעה מועטה בלבד של תזונה ותרופות. בנוכחות רמת ליפופרוטאין a גבוהה (מעל 50 מ"ג/ד"ל או 140 ממול/ליטר) קיימת שכיחות מוגברת של טרשת עורקים וגם נטייה מוגברת לקרישיות הדם, המובילים לעלייה בסיכון לתחלואה ממחלות כלי דם טרשתיות<sup>14,15</sup>. באנשים עם רמה קיצונית גבוהה של ליפופרוטאין a, מעל 180 מ"ג/ד"ל, הסיכון לתחלואה ממחלות כלי דם טרשתיות דומה לזה של אנשים עם היפרכולסטרולמיה משפחתית הטרוזיגוטית.<sup>16</sup> בדומה לקווי ההנחייה האירופאיים, אנו ממליצים לבדוק ליפופרוטאין a לכל אדם בוגר פעם בחיים (אין צורך לבצע בדיקות חוזרות מכיוון שהרמה לא משתנית באופן מהותי במהלך הזמן), ובעיקר באנשים עם רקע משפחתי של CVD או במקרים בהם קיימת התלבטות לגבי טיפול תרופתי בדיסליפידמיה.

#### טבלה מס' 4 - המלצות לבדיקות מעבדה לצורך ריבוד הסיכון לאירועים ממחלות כלי דם טרשתיות עתידיים

המלצה	חוזק ההמלצה	חוזק ההוכחות
מומלץ לבדוק פרופיל שומנים מלא בכל אדם מעל גיל 35.	I	C
ניתן לשקול בדיקת פרופיל שומנים לכל אדם מעל גיל 21, אך בגילים 21-34 ההחלטה הסופית לגבי בדיקת פרופיל שומנים נתונה לשיקולו של הרופא המטפל.	IIb	C
בילדים, מומלץ לבדוק פרופיל שומנים מלא לפחות פעם אחת מגיל 5 בנוכחות סיפור משפחתי של היפרכולסטרולמיה ו/או מחלת כלי דם טרשתית בגיל צעיר ו/או בנוכחות גורמי סיכון לטרשת עורקים.	IIa	C
רצוי לבדוק את פרופיל השומנים לאחר צום של 12 שעות. ניתן לבדוק את פרופיל השומנים גם ללא צום, אך במידה ורמת הטריגליצרידים בבדיקה גבוהה, רצוי לחזור על הבדיקה לאחר צום של 12 שעות.*	IIa	C
בנבדקים עם היפרטריגליצרידמיה (רמת טריגליצרידים בצום < 300 מ"ג/ד"ל) מומלץ להשתמש ב-LDLc non HDLc כתחליף ל-LDLc לחישוב הסיכון וכיעד טיפולי. מומלץ לכלול ערך זה בדיווח של פרופיל השומנים בכל הנבדקים.	I	C
בנבדקים עם היפרטריגליצרידמיה (רמת טריגליצרידים בצום < 300 מ"ג/ד"ל) ניתן לשקול שימוש ב-LDLc apo B כתחליף ל-LDLc לחישוב הסיכון וכיעד טיפולי.	IIb	C
מומלץ לבדוק lipoprotein (a) לכל אדם פעם אחת בחיים החל מגיל 35 (או מוקדם יותר בנוכחות גורמי סיכון), ובעיקר, לנבדקים עם סיפור משפחתי של מחלת כלי דם טרשתית בגיל צעיר, היפרכולסטרולמיה משפחתית או נבדקים בהם קיימת התלבטות לגבי הצורך בטיפול תרופתי.	IIa	C

\* ניתן לשתות לפני הבדיקה מים או קפה/תה ללא סוכר או חלב, ולקחת את כל התרופות כרגיל.

## 1.4 אמצעי הדמיה

בהנחיות האירופאיות החדשות מוקדש לראשונה פרק על השימוש באמצעי הדמיה לאיתור טרשת עורקים סמוייה וכימות שלה, ככלי לאבחון מדויק יותר של הסיכון ולקביעת מדיניות טיפול להפחתת רמת LDLc. שימוש מושכל בבדיקות הדמיה עשוי לשפר את הדיוק בהערכת הסיכון ממחלות כלי דם טרשתיות ולמנוע תת-הערכה או יתר-הערכה של הסיכון. חשוב להדגיש, שבהנחיות האירופאיות נכללים בדרגת **סיכון גבוהה-מאוד**, גם מטופלים עם עדות לטרשת עורקים תת-קלינית משמעותית בבדיקות הדמיה, כגון CT לב (עם חומר ניגוד) או אולטרסאונד של עורקי הצוואר. מציאת הסיידיות בעורקים הכליליים על-פי CT ללא חומר ניגוד (CAC score), מהווה מדד הערכה טוב לעומס הטרשת ונמצא בקשר הדוק עם שכיחות אירועים ממחלות כלי דם טרשתיות.<sup>18,17</sup> קיימת קורלציה בין ה-CAC score ותמותה גם בצעירים מתחת לגיל 45 וגם במבוגרים מעל גיל 75.<sup>19</sup> מטה-אנליזה מה-US Preventive Services Task Force שבדקה את העדויות לתועלת בשימוש באמצעי עזר לא מסורתיים לניבוי הסיכון למחלות כלי דם טרשתיות סיכמה שלמרות שאין עדויות ממחקרים מבוקרים שהשימוש ב-CAC score מקטין תוצאים קליניים, השיטה מאפשרת הבחנה והגדרה מחודשת של קטגוריית הסיכון.<sup>20</sup>

בדומה ל-CAC score, הדמיית טרשת בעורקי הצוואר או בעורקים הפמוראליים על-ידי אולטרה-סאונד דופלר (היצרות העורק  $\leq 50\%$ ) מהווה מדד ניבוי טוב לאירועי כלי דם טרשתיים.<sup>21</sup> חשוב לציין, שמדידת Intima - Media Thickness (IMT) של עורקי הצוואר נחשבת פחות טובה ככלי ניבוי לאירועי כלי דם טרשתיים עתידיים.<sup>22</sup>

במטופלים א-תסמיניים בסיכון נמוך ובינוני המועמדים לטיפול בסטטינים, בדיקות הדמיה לאבחון טרשת תת-קלינית יכולות לסייע להחלטה לגבי התחלת הטיפול הן לרופא והן למטופל. נתונים ממחקר ה-Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) הראו שבאחוז גבוה מהמטופלים שהיו מיועדים לטיפול בסטטינים על סמך מחשבוני סיכון היה CAC score אפס עם שיעור אירועים נמוך במעקב של עשר שנים (1.5-4.2 אירועים ל-1000 שנות-אדם). לעומת זאת, שיעור סך אירועי כלי הדם הטרשתיים במטופלים עם  $CAC\ score > 100$  יחידות אגסטון, היה 12.7-18.9 לכל 1000 שנות-אדם. כמו-כן, הודגם שהשימוש ב-CAC score ככלי עזר בהחלטה על טיפול ארוך טווח בסטטינים כדאי כלכלית (Cost effective).<sup>24,23</sup> חשוב להדגיש, שלא קיימת המלצה לתחילת טיפול באספירין בנבדקים רק על סמך רמת - CAC score גבוהה.

אי לכך, במטופלים א-תסמיניים בסיכון נמוך או בינוני, נוכחות  $CAC\ score > 100$  יחידות אגסטון או הדמיית היצרות  $\leq 50\%$  בעורקי הצוואר או בעורקים הפמוראליים על-ידי אולטרה-סאונד יכולים להעבירם לקטגוריית סיכון גבוהה יותר. ישנן גם עדויות שניתן להיעזר ב-CAC score לצורך הגברת היענות המטופלים לטיפול בסטטינים.<sup>25</sup> ניתן להשתמש במחשבון של מחקר ה-MESA לצורך הערכת הסיכון על סמך ה-CAC score.

<https://www.mesa-nhlbi.org/MESACHDRisk/MesaRiskScore/RiskScore.aspx>

**כמו-כן כדאי להתעמק בקווי ההנחיה של האיגוד הקרדיולוגי הישראלי לגבי השימוש ב-CAC score:**

<http://his-files.com/lifkoPDF/pdf/הקרדיולוגי.20%הנחיות20%הסתיידויות20%כליליות20%20%20%האיגוד20%הקרדיולוגי.pdf>

## טבלה מס' 5 - המלצות לשימוש בבדיקות הדמייה לצורך ריבוד הסיכון לאירועי כלי דם טרשתיים עתידיים

המלצה	חוזק ההמלצה	חוזק ההוכחות
בנבדקים, הנמצאים בדרגת סיכון נמוכה או בינונית בהם קיימת התלבטות לגבי הצורך בטיפול תרופתי לדיסליפידמיה ניתן לשקול בדיקת אולטראסאונד של עורקי הצוואר ו/או גפיים תחתונות, או בבדיקת CT ללא חומר ניגוד (עם כימות ה-coronary calcium score) לצורך ריבוד סיכון נוסף.*	IIb	B
ניתן לשקול שימוש באמצעי הדמייה לצורך הערכה נוספת של דרגת הסיכון במטופלים עם הוריית-נגד או תופעות לוואי משמעותיות לטיפול בתרופות לדיסליפידמיה.	IIb	C
ניתן לשקול שימוש באמצעי הדמייה בנבדקים הנמצאים בסיכון גבוה אך חוששים לקבל טיפול בתרופות.	IIb	B

\* בעיקר בנוכחות risk modifiers ו/או סיפור משפחתי של טרשת עורקים בגיל צעיר

## פרק 2 - אסטרטגיות התערבות על בסיס הערכת סך הסיכון הקרדיווסקולרי ורמת LDLc

הוועדה מאמצת את המלצות האיגודים האירופאיים לגבי הגדרות דרגות הסיכון בהתאם לפרמטרים קליניים ומעבדתיים:

**סיכון-גבוה מאוד:** (א) אנשים עם מחלת לב כלילית ו/או מחלת כלי דם היקפית ידועה, אשר הינה משנית לטרשת עורקים (כגון שבץ מוחי איסכמי או מחלת כלי דם עורקית היקפית); עדות לטרשת עורקים תת-קלינית משמעותית בבדיקות הדמייה (כדוגמת טרשת עורקים ב-CT קורונרי ו/או רבדים טרשתיים בעורקי הצוואר, העורק הפמוראלי, עורקי הכלייה באולטרה-סאונד מעל 50%); אנאוריזמה של האאורטה הבטנית (ב) חולי סוכרת עם פגיעה באיברי מטרה (מיקרואלבומינוריה, נירופטיה, רטינופטיה) ו/או 3 גורמי סיכון לטרשת עורקים, או סוכרת סוג 1 אשר משכה מעל 20 שנה; (ג) מטופלים עם מחלת כליות כרונית דרגה 4 ( $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ); (ד) מטופלים עם היפרכולסטרולמיה משפחתית בנוכחות גורם סיכון משמעותי נוסף; (ה) חישוב סיכון לתמותה מאירועי כלי דם טרשתיים ב-10 שנים:  $SCORE \geq 10\%$ .

**סיכון-גבוה:** (א) חולי סוכרת ללא פגיעה באיברי מטרה, אך עם לפחות גורם סיכון אחד נוסף, או עם משך סוכרת של 10 שנים ומעלה; (ב) אנשים עם גורם סיכון אחד בערכים קיצוניים (כדוגמת יתר לחץ דם דרגה 3 או LDLc מעל 190 מ"ג/ד"ל); (ג) מטופלים עם מחלת כליות כרונית דרגה 3 ( $eGFR 30-59 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ); (ד) מטופלים עם היפרכולסטרולמיה משפחתית ללא גורמי סיכון נוספים; (ה) חישוב סיכון לתמותה מאירועי כלי דם טרשתיים ב-10 שנים 5%-10% SCORE.

**סיכון-בינוני:** (א) חולי סוכרת צעירים - Type 1 מתחת לגיל 35 ו-Type 2 מתחת לגיל 50, אשר משך הסוכרת שלהם פחות מ-10 שנים ואין להם גורמי סיכון נוספים; (ב) חישוב סיכון לתמותה מאירועי כלי דם טרשתיים ב-10 שנים: 1%-5% SCORE.

**סיכון-נמוך:** חישוב סיכון לתמותה מאירועי כלי דם טרשתיים ב-10 שנים: SCORE פחות מ-1%.

בכל מטופל עם דיסליפידמיה ו/או גורמי סיכון למחלות כלי דם טרשתיות, יש צורך לנסות ולשפר את גורמי הסיכון הנוספים (יתר ל"ד, סוכרת, השמנת יתר, עישון וכד'), להמליץ, על פעילות גופנית סדירה ולהדריך לגבי תזונה בריאה. ההחלטה על הוספת טיפול תרופתי הינה תמיד פרטנית וצריכה לקחת בחשבון את כלל מאפייני המטופל כגון גיל, היסטוריה משפחתית ותחלואה נלווית. מומלץ לבצע דיון משותף בין הרופא למטופל באשר לדרך הטובה ביותר להפחתת גורמי הסיכון להתפתחות מחלות לב וכלי דם.

הוועדה מאמצת את הגישה האירופאית לשלב בין רמת ה-LDLc ודרגת הסיכון המחושבת של המטופל לצורך החלטה לגבי טיפול תרופתי, כפי שמוצגת בטבלה מס' 6. בקבוצות הסיכון הנמוכה והבינונית מומלץ להתחיל טיפול תרופתי מידי (בתוספת להתערבות לאורח חיים בריא) רק כאשר רמת ה-LDLc הינה מעל 190 מ"ג/ד"ל. בערכי LDLc בתחום הביניים (100-190 מ"ג/ד"ל) מומלץ לנסות לשפר את פרופיל השומנים על-ידי התערבות באורח החיים למשך 3-6 חודשים, ורק לאחר מיצוי התערבות זו ללא הצלחה מומלץ לדון עם המטופל/ת לגבי ההחלטה על תוספת טיפול תרופתי. ההחלטה לגבי טיפול תרופתי צריכה לקחת בחשבון את רצון המטופל, קיום גורמי סיכון מסייעים (risk modifiers) ובמקרים סלקטיביים, קיום טרשת סמוייה בבדיקות הדמייה. בדרגת הסיכון הגבוהה מומלץ להתחיל טיפול תרופתי מידי (בתוספת להתערבות באורח החיים) כבר בערכי LDLc מעל 100 מ"ג/ד"ל. בדרגת הסיכון הגבוהה-מאוד ישנה הפרדה בין מניעה ראשונית למניעה שניונית: כאשר הסיכון הגבוה-מאוד נגרם על-ידי אוסף של גורמי סיכון חזקים אך אין עדות למחלת עורקים טרשתית (מניעה ראשונית) הטיפול התרופתי המידי ניתן כאשר רמת ה-LDLc הינו מעל 70 מ"ג/ד"ל, בעוד כאשר קיימת עדות למחלת עורקים טרשתית (מניעה שניונית) מומלץ להתחיל טיפול תרופתי מידי כבר בערכי LDLc מעל 55 מ"ג/ד"ל.

## טבלה מס' 6 - הגישה לטיפול על בסיס שילוב בין רמת ה-LDLc ודרגת הסיכון המחושבת של הנבדק

רמת LDLc בדם ללא טיפול תרופתי

מניעה ראשונית	דרגת הסיכון	55 >	55-70	71-100	101-140	141-190	190 <
	נמוכה SCORE <1%	1	1	1	1	1	2
חוזק המלצה	1	1	1	1	1	IIb	1
בינונית SCORE 1%-4%	1	1	1	1	2	2	3
חוזק המלצה	1	1	1	1	IIb	IIa	1
גבוהה SCORE 5%-10%	1	1	2	3	3	3	3
חוזק המלצה	1	1	IIa	1	1	1	1
גבוהה מאוד SCORE >10%	1	2	3	3	3	3	3
מניעה שניונית	חוזק המלצה	1	IIb	1	1	1	1
	גבוהה מאוד	2	3	3	3	3	3
	חוזק המלצה	IIa	1	1	1	1	1

1 = יעוץ לגבי אורח חיים בריא בלבד

2 = התערבות באורח החיים, ודיון עם המטופל/ת על טיפול תרופתי אם לא משתפר

3 = התערבות באורח החיים + טיפול תרופתי

## פרק 3 - יעדי הטיפול בדיסליפידמיה

### 3.1 LDL כולסטרול

לאור מרכזיותו של ה-LDLc בפתוגנזה של טרשת העורקים, קיימת הסכמה בכל קווי ההנחייה שחלקיק זה הינו היעד הראשוני לטיפול בדיסליפידמיה. קיימת גם הסכמה שצריכה להיות קורלציה בין דרגת הסיכון הגלובלי לתחלואה ותמותה ממחלות כלי דם טרשתיים לבין עוצמת הטיפול בהפחתת רמת ה-LDLc בדם. גישה זו מודגמת על-ידי טבלה מס' 6: בעוד שהטיפול באנשים הנמצאים בדרגת סיכון נמוכה (ללא טרשת עורקים וללא גורמי סיכון ידועים משמעותיים) מתבסס בעיקר בשיפור אורחות החיים וטיפול תרופתי רק כאשר ערכי ה-LDLc גבוהים במיוחד, הרי שבחולים עם טרשת עורקים מוכחת ו/או גורמי סיכון חזקים במיוחד הטיפול התרופתי ניתן כבר בתחילת הדרך ובעוצמה גבוהה. יעדי הטיפול עצמם השתנו לאורך השנים, ככל שאמצעי הטיפול התרופתיים השתפרו והתווספו עוד ועוד מחקרים שהראו שככל שרמת ה-LDLc המושגת על-ידי הטיפול נמוכה יותר כך גם נפח הרבדים הטרשתיים קטן יותר והירידה בתחלואה ובתמותה גדולה יותר.<sup>30,29,28,27,26</sup> בשנים האחרונות, פורסמו מספר מחקרים גדולים ששילבו טיפול על-ידי סטטינים עם אזטימיב ו/או מעכבי PCSK9, אשר הראו שלא קיים גבול תחתון של LDLc בו נעצרת הירידה בתחלואה גם כאשר ערכי ה-LDLc יורדים לסביבות 20-50 מ"ג/ד"ל.<sup>33,32,31</sup>

ההבדל הגדול בין קווי ההנחייה האירופאיים לאמריקאיים נעוץ בתפיסה האסטרטגית להשגת יעדי המטרה. האירופאיים דוגלים בקביעת יעדי טיפול מוגדרים ל-LDLc בהתאם לדרגת הסיכון של המטופל, ומאפשרים כל שילוב תרופתי להשגת יעדי המטרה. עד לפני כ-7 שנים דגלו גם האמריקאים באסטרטגיה דומה, אולם בשנת 2013 הכריזו האמריקאיים על מהפך בתפיסה ופרסמו קווי הנחייה חדשים בהם הוגדרו 4 קבוצות בהן הוכחה יעילות הטיפול בסטטינים במחקרים מבוקרים, והדגש עבר לעוצמת הסטטין המומלץ ואחוז הירידה ברמת ה-LDLc ולא ליעד LDLc מוגדר. צריך לציין, שבעקבות המחקרים האחרונים התגמשו גם האמריקאים והתקרבו במקצת לגישה האירופאית. כך, בקווי ההנחייה החדשים שפורסמו בשנת 2018 הכניסו האמריקאים יעדי טיפול מוגדרים לקבוצות הסיכון הגבוהות, ומאפשרים תוספת של אזטימיב ו/או מעכבי PCSK9 להשגת יעדי טיפול אילו במידה ורמת ה-LDLc לא יורדת לערכים אילו (ו/או 50% ירידה ברמת ה-LDLc) לאחר 4-8 שבועות טיפול בסטטין לבד.

הוועדה לקביעת קווי הנחייה ישראלים לטיפול בדיסליפידמיה ממליצה, לאמץ את גישת קווי ההנחייה האירופאיים עם מספר שינויים קלים בקבוצות הסיכון הנמוך והסיכון הגבוה מאוד. כך, באנשים עם סיכון נמוך ובינוני מומלץ לשקול הפחתת רמת ה-LDLc לפחות מ-140 ו-100 מ"ג/ד"ל בהתאמה. כפי שצויין קודם, ההחלטה האם להשתמש בתרופה לצורך השגת היעד הטיפול צריכה להיעשות לאחר דיון עם המטופל/ת על היתרונות והחסרונות האפשריים של טיפול זה. בחולים הנמצאים בסיכון גבוה מומלץ להפחית את רמת ה-LDLc ב-50% לפחות מהערך הבסיסי ולפחות מ-70 מ"ג/ד"ל. בחולים עם סיכון גבוה מאוד יש צורך גם להפחית את רמת ה-LDLc ב-50% לפחות, אך לגבי ערך ה-LDLc אליו מומלץ להגיע, החליטה הוועדה להפריד בין מניעה ראשונית ומניעה שניונית: בחולים עם סוכרת, אי-ספיקת כליות או היפרכולסטרולמיה משפחתית ללא עדות לקיום טרשת עורקים ממליצה הוועדה להפחית את רמת ה-LDLc לפחות מ-70 מ"ג/ד"ל עם אופציה לשקול (IIb) הפחתה נוספת מתחת ל-55 מ"ג/ד"ל, בעוד שבחולים עם עדות לקיום טרשת עורקים (קלינית ו/או בהדמיה) מומלץ (חוזק המלצה I) להפחית את רמת ה-LDLc לפחות מ-55 מ"ג/ד"ל. בחולים אשר עברו אירוע ווסקולרי נוסף תוך שנתיים (לא כתוצאה מחסימה של התומכון) למרות טיפול תרופתי אופטימלי וערכי LDLc פחות מ-70 מ"ג/ד"ל ניתן לשקול הפחתת רמת ה-LDLc לפחות מ-40 מ"ג/ד"ל.



## טבלה מס' 7 - יעדי הטיפול של LDLc

דרגת הסיכון לתמותה ב-10 שנים	% ירידה	יעדי טיפול (מ"ג/ד"ל)			חוזק המלצה	חוזק הוכחה
		LDLc	non-HDLc	apoB		
<b>נמוכה</b> <sup>1</sup> • SCORE < 1%		≤ 140	≤ 170	≤ 130	<b>IIb</b>	<b>B</b>
<b>בינונית</b> <sup>1</sup> • SCORE 1%-5% • חולי סוכרת צעירים עם משך סוכרת יחסית קצר וללא גורמי סיכון נוספים		≤ 100	≤ 130	≤ 100	<b>IIb</b>	<b>A</b>
<b>גבוהה</b> • SCORE 5%-10% • נוכחות גורם סיכון ברמה גבוהה במיוחד • היפרכולסטרולמיה משפחתית ללא גורם סיכון נוסף • סוכרת מעל 10 שנים ו/או עם גורם סיכון נוסף אך ללא פגיעה באיבר מטרה • מחלת כליות כרונית דרגה 3	> 50%	≤ 70	≤ 100	≤ 80	<b>I</b>	<b>A</b>
<b>גבוהה מאוד</b> - מניעה ראשונית • SCORE > 10% • סוכרת עם פגיעה באיבר מטרה ו/או 3 גורמי סיכון • סוכרת מסוג I מגיל צעיר עם משך < 20 שנה • מחלת כליות כרונית דרגה 4 • היפרכולסטרולמיה משפחתית עם גורמי סיכון נוספים	> 50%	≤ 70 ≤ 55	≤ 100 ≤ 85	≤ 80 ≤ 65	<b>I</b> <b>IIb</b>	<b>A</b> <b>B</b>
<b>גבוהה מאוד</b> - מניעה שניונית • עדות ל-ASCVD (קליני או לפי אמצעי הדמייה)	> 50%	≤ 55	≤ 85	≤ 65	<b>I</b>	<b>A</b>
<b>גבוהה במיוחד</b> • חולים עם ASCVD שעברו אירוע ווסקולרי נוסף תוך שנתיים למרות טיפול במינון מקסימלי נסבל של סטטין	> 50%	≤ 40	≤ 70	≤ 50	<b>IIb</b>	<b>B</b>

עד גיל 75<sup>1</sup>

### 3.2 טריגליצרידים ו-LDLc non

לאחר השגת יעד הטיפול של LDLc, רצוי להתייחס גם לנוכחות של היפרטריגליצרידמיה, בעיקר, בחולים הנמצאים בדרגת סיכון גבוהה או גבוהה מאוד. מכיוון שחלקיקי ה-VLDLc (הנושאים את רוב הטריגליצרידים בדם בצום) יכולים להיות בגדלים ומבנה שונה אשר משפיע על יכולתם להשרות טרשת עורקים, רמת הטריגליצרידים כשלעצמה לא תמיד משקפת במדויק את פוטנציאל האטרוגניות. לכן, עדיף להתייחס אל רמת ה-LDLc non ו/או רמת ה-apo B בדם כמדד לצורך ההחלטה האם להוסיף טיפול תרופתי. רמת ה-LDLc non המומלצת הינה 30 מ"ג/ד"ל מעל יעד ה-LDLc של אותו מטופל. רמת ה-apo B המומלצת הינה  $100 >$ ,  $80 >$  ו- $65 >$  מ"ג/ד"ל למטופלים בדרגות הסיכון בינונית, גבוהה וגבוהה-מאוד בהתאמה.

#### טבלה מס' 8 - המלצות לטיפול בהיפרטריגליצרידמיה

המלצה	חוזק ההמלצה	חוזק ההוכחות
במטופלים הנמצאים בסיכון גבוה או גבוה-מאוד, לאחר השגת יעד הטיפול ב-LDLc וכאשר רמת הטריגליצרידים עדיין מעל 200 מ"ג/ד"ל למרות טיפול מירבי באורחות החיים, מומלץ לשקול הוספת טיפול תרופתי להפחתת רמת ה-LDLc non ו/או apo B לערכי המטרה כפי שמפורט בטבלה לעיל.	IIa	B

## פרק 4 - השפעת אורחות החיים על שומני הדם

מטופלים רבים מתעניינים כיצד ניתן להשפיע על בריאותם בדרכים הנתפסות כטבעיות ובריאות יותר, בעיקר בתחום אורחות החיים, התזונה והתכשירים שאינם מוגדרים כתרופות. בפרק זה, נתאר בקצרה את הטיפולים השכיחים ואת הראיות ליעילותם.

ככלל, הטיפול בדיסליפידמיה צריך להיעשות בצורה מדורגת. בנבדקים עם סיכון לתחלואת כלי דם טרשתית נמוך עד בינוני ניתן לעיתים להסתפק בטיפול לא תרופתי הכולל דגש על אורח חיים בריא, ביצוע פעילות גופנית סדירה, הפחתת משקל והמלצות לטיפול תזונתי (רצוי בליווי של תזונאי/ת מוסמכת/ת). כמו-כן, חשוב לבדוק קיומם של גורמים לדיסליפידמיה משנית (כגון היפוטירוידיזם, מחלות כלייה או כבד, פרהפרטינמיה, תסמונת מטבולית, שתיית אלכוהול בכמות מוגזמת ושימוש בתרופות מסויימות) ולטפל בגורמים אילו במידה וקיימים.<sup>34,35</sup> במידה, ויעדי הטיפול לא הושגו בגישה זו ניתן לשקול תוספת טיפול תרופתי, בהתאם לטבלה מס' 6 חשוב להדגיש, שגם לאחר תחילת טיפול תרופתי חשוב להמשיך עם אורח חיים בריא והקפדה על תזונה בריאה.

### 4.1 הטיפול התזונתי

במסמך זה אין באפשרותנו לפרט לעומק את סוגי התזונה המומלצים בכל סוג של מצב רפואי, ואנו ממליצים למתעניינים לקרוא את קווי ההמלצה לתזונה למניעת מחלות כלי דם טרשתיות של האיגוד הקרדיולוגי ועמותת עתיד, שעודכנו לאחרונה בשנת 2015 (עדכון חדש אמור להתפרסם במהלך שנת 2020):

<http://his-files.com/pdf/%D7%94%D7%9E%D7%9C%D7%A6%D7%95%D7%AA%20%D7%AA%D7%96%D7%95%D7%A0%D7%AA%D7%99%D7%95%D7%AA%20%D7%9E%D7%A1%D7%9E%D7%9A%20%D7%A1%D7%95%D7%A4%D7%99.pdf>

### להלן עיקרי ההמלצות בקיצור:

#### א. כללי

- \* יש לשאוף להשגה ושמירה על משקל בריא ויציב.
  - \* יש לעשות פעילות גופנית באופן סדיר כמומלץ במסמך האיגוד הקרדיולוגי:
- <https://www.ima.org.il/MainSiteNew/EditClinicalInstruction.aspx?ClinicalInstructionId=201>
- \* התזונה צריכה להיות מגוונת. מומלץ להעדיף מזון טרי או קפוא, ללא תוספת של סוכר, מלח או רטבים עתירי קלוריות.
  - \* מומלץ להשתמש בשיטות בישול (אידיוי, הקפצה וכד') שמשמרות את רכיבי התזונה הטבעיים המצויים במזונות.
  - \* התזונה הים תיכונית, ובעיקר כזו המועשרת על-ידי תוספת שמן זית ומגוון אגוזים, שהוכחה במחקרים תצפיתיים והתערבותיים כמפחיתה תחלואה ממחלות כלי דם טרשתיות.<sup>37,36</sup>

#### ב. רצוי שהתזונה תכלול את המרכיבים הבאים:

- \* ירקות ופירות מסוגים שונים, רצוי במגוון צבעים, לפחות 5 מנות ביממה. במידת האפשר, רצוי להימנע מהסרת הקליפה.
- \* קטניות, דגנים מלאים (עתירי סיבים תזונתיים ודלים במלח), לחם מקמחים מלאים.
- \* שומן מהצומח, עם עדיפות לשמן זית ושמן קנולה, אבוקדו, אגוזים ושקדים, טחינה.<sup>39,38</sup>
- \* דגים שומנים (2-3 מנות בשבוע) וחלקים רזים של עוף, הודו ובשר בקר.
- \* מזונות עשירים בסידן (להגיע לכמות היומית המומלצת).

**ג. מומלץ להמעיט ככל האפשר בצריכת:**

- \* בשרים עתירי שומן, בעיקר בשרים מעובדים עתירי שומן ונתרן.
- \* מרגרינות מוקשות ודברי מאפה המכילים שומן צמחי מוקשה (עתירי שומן טרנס).
- \* מאכלים עתירי מלח, בעיקר מוצרי מזון מעובדים, משומרים ו/או מומלחים.
- \* מאכלים עם תוספת סוכר.
- \* הקפדה על היעדים הנ"ל מובילה באופן טבעי להפחתת רמות השומן הרווי והכולסטרול בתזונה.

**4.2 פעילות גופנית**

לפעילות גופנית השפעות מיטביות רבות על הבריאות ועל הסיכון הכולל לתמותה. ההתערבות האידאלית, המשלבת שינוי תזונתי ופעילות גופנית (30 דקות ליום בעצימות בינונית), משפרת את איכות החיים, משפרת את פרופיל השומנים ושומרת על מסת שריר ועצם, בעיקר באוכלוסייה המבוגרת.<sup>41,40</sup>

**4.3 משקל**

ירידה במשקל, גם אם במידה קלה (5%-10% ממשקל הגוף) משפרת את פרופיל השומנים במטופלים עם דיסליפידמיה ובעיקר, את רמת הטריגליצרידים וה-HDLc בדם. אך ההשפעה על רמת ה-LDLc בולטת פחות.<sup>45,44,43,42</sup>

**4.4 עישון**

לחשיפה לעישון טבק קשר הדוק להאצת התפתחות טרשת עורקים כבר בשלב גיל ההתבגרות. חשיפה לעשן טבק מעלה סיכון לאירועים קרדיאליים חדים, אירועי כלי דם מוחיים, מחלת כלי דם היקפית, מפרצת אבי העורקים ומוות פתאומי מוקדם. הסיכון עולה באופן משמעותי כבר עם עישון מספר סיגריות בודד ביום וכן, בחשיפה לעישון כפוי. נמצא, כי הסיכון למחלה קרדיו-ווסקולרית הינו משמעותי כבר מהסיגריה הראשונה, כמחצית מהסיכון למעשנים 20 סיגריות ביום.

המנגנון בו העישון משפיע על טרשת עורקים, מורכב, בין השאר, מפגיעה בתפקוד האנדותרל, השראת תהליכי דלקת, עידוד אגרציית טסיות וחמצון LDLc.<sup>46</sup> בנוסף, עישון משפיע באופן סינרגטי על גורמי סיכון אחרים לטרשת עורקים, כגון יתר לחץ דם וכן, מהווה גורם סיכון בפני עצמו למחלת הסוכרת. חשוב לציין, כי במקומות בהם נמנעה החשיפה של עישון כפוי, נצפתה ירידה באירועים קרדיאליים במיוחד באוכלוסייה צעירה מתחת לגיל 65.

להפסקת עישון יתרון מובהק בהורדת הסיכון למחלות לב וכלי דם, ולהעלאת רמות HDLc בדם.<sup>47</sup> להפסקת עישון כמובן גם יתרונות נוספים רבים, בהפחתת תחלואות מגוונות ובשיפור איכות החיים.<sup>48</sup> יחד עם זאת, הפסקת עישון טומנת בחובה בחלק מהנגמלים עלייה במשקל. העלייה הממוצעת נעה בטווח של 3-6 ק"ג מספר שנים מהפסקת עישון. הסיכון לפתח סכרת מסוג 2 עולה עם עליית המשקל. עם זאת, הסיכון לתמותה בכלל, ותמותה קרדיו-ווסקולרית בפרט יורד באופן משמעותי גם בקבוצות שנצפתה בהן עלייה במשקל והתפתחות סוכרת.

## 4.5 אלכוהול

למרות ששתיית אלכוהול בכמות מתונה מלווה בעליית רמת ה-HDL בדם ובשיפור האיזון הגליקמי בחולי סוכרת,<sup>50,49</sup> צריכה ש/ל כמויות גבוהות יותר של אלכוהול מלווה בעלייה ברמת הטריגליצרידים בדם והפחתת השתייה עשויה להוביל לשיפור בפרופיל השומנים בדם.<sup>52,51</sup>

## 4.6 תוספים ומזונות מיוחדים

לאור התדמית הבעייתית שנוצרה לסטטינים באמצעי התקשורת (ראה פרק 11), קיים עניין גובר בשאלת השפעתם של תוספים ומזונות מיוחדים על רמות השומנים ועל התחלואה והתמותה. במסמך זה נציין רק את החשובים שבהם. למעוניינים מומלץ לקרוא את הסקירות המפורטות בנושא.<sup>54,53</sup>

**פיטוסטרולים** - צמחים לא מייצרים כולסטרול אך מכילים רכיבים טבעיים הדומים במבנה הכימי שלהם לכולסטרול ומשמשים לייצוב הרובד השומני במעטפת התא הצמחי, בדומה לכולסטרול בתאים מן החי. הפיטוסטרולים נמצאים במזון בעיקר, בשמנים צמחיים ובמידה מופחתת בירקות, פירות, אגוזים וגרעינים. לאור המבנה הדומה מתחרים הפיטוסטרולים עם כולסטרול על הספיגה במעי ועל-ידי כך מפחיתים את רמת הכולסטרול בדם. ריכוזי הפיטוסטרולים בתזונה אינם מספיק גבוהים על מנת להפחית משמעותית את רמת הכולסטרול בדם, אך כאשר הם ניתנים כתוספים במינון 2.0-2.5 גרם ליממה רמת הכולסטרול יכולה לרדת בכ-10%-7% (עם שונות רבה בין המטופלים).<sup>56,55</sup> הפיטוסטרולים לא נספגים בדרך כלל לדם (למעט באנשים עם המחלה התורשתית פיטוסטרולמיה) ולא תוארו תופעות לוואי משמעותיות בצריכתם, אך גם לא פורסמו מחקרים מבוקרים ארוכי טווח אשר בחנו את יכולתם להפחית את ההתפתחות של מחלות כלי דם טרשתיות. ניתן לשקול תוספת פיטוסטרולים באנשים בסיכון נמוך או בינוני למחלות כלי דם טרשתיות אשר אינם מעוניינים ו/או אינם יכולים לקבל טיפול בסטטינים או אזטימיב, ובמקרים מסויימים לצורך הגברת ההשפעה של סטטינים.

**אצות אדומות (red yeast rice - RYR)** - הוא פיגמנט ותבלין סיני עתיק. הוא מכיל מונקולין אשר גם הוא, כמו סטטין, מעכב HMG-CoA Reducase, ואף נמצא שמוריד תמותה ותחלואה שניוניים.<sup>57</sup> תכשירים המכילים מיצוי מונקולין מהווים למעשה סטטין מבחינת התייחסות לתופעות לוואי ואינטראקציות. אין די מידע על הבטיחות של תוצרים אילו לטווח הארוך, והועלו חששות לגבי תופעות לוואי דמויות-סטטינים וקיומם של מזהמים בחלק מהתוצרים המסחריים.<sup>58</sup> למיטב ידיעתנו, תכשירים המכילים RYR אינם מאושרים לשיווק בארץ.

**איזופלבון (isoflavone) ופיטואסטרוגן** - אחראיים לאפקט הורדת הכולסטרול שבסויה. כמותם פוחתת ככל שהסויה מעובדת יותר. ישנן ראיות סותרות לגבי התועלת שבסויה מבחינת הורדת כולסטרול, אך עדיין ישנה המלצה לצרוך סויה כמקור לחלבון מן הצומח.<sup>59</sup>

**Policosanol** - הינה תערובת טבעית של אלכוהולים אליפטיים, הממוצה משעוות קני סוכר ונמצאה כבטוחה. אין הוכחות לגבי יעילותה לשיפור פרופיל השומנים או בהפחתת תחלואה ותמותה ממחלות כלי דם טרשתיים.<sup>61,60</sup>

**Berberine** - מרכיב מצמח הקופטיס. למרות ממצאים מחקרניים המראים יעילות וביטוחות בשיפור פרופיל השומנים בדם, אין עדיין הוכחות לגבי יעילותו בהפחתת תחלואה ותמותה.<sup>62</sup>

## פרק 5 - הטיפול התרופתי בדיסליפידמיה

בנבדקים עם דרגת סיכון גבוהה או גבוהה-ביותר מומלץ בדרך כלל, להתחיל טיפול תרופתי במקביל לטיפול לא-תרופתי. גם הטיפול התרופתי נעשה באופן מסורתי בצורה מדורגת: בשלב הראשון, הדגש הינו על הפחתת רמת ה-LDL, ורק לאחר השגת היעד הטיפולי בליפופרוטאין זה ניתן לשקול טיפול להפחתת רמת הטריגליצרידים בדם (יוצאים מהכלל הינם חולים עם רמת טריגליצרידים מעל 500 מ"ג/ד"ל למרות טיפול לא-תרופתי, בהם קיים חשש להתפתחות דלקת לבלב חריפה, לכן צריך לשקול תחילת טיפול להפחתת טריגליצרידים באופן מיידי). מכיוון שלא הוכח שהעלאת רמת ה-HDL בדם על-ידי התרופות הקיימות כיום בחולים המטופלים בסטטין מפחיתה תחלואה ותמותה, אין כיום המלצה להוסיף טיפול תרופתי לצורך העלאת רמת ה-HDL בדם.

### 5.1 הטיפול התרופתי להפחתת רמות LDL כולסטרול

הסטטינים מהווים אבן יסוד בטיפול בהפרעות בשומני הדם, בשילוב עם התערבויות להקניית אורחות חיים בריאים. ניתן להעריך את שיעור ההפחתה ברמת הכולסטרול והיתרון הקליני הצפוי ממנה, על סמך ערכי ה-LDL הבסיסיים ועצימות הטיפול (סוג ומינון התרופה). חלק ניכר מהמטופלים יכול להגיע ליעדי הטיפול בהיפרכולסטרולמיה עם טיפול בסטטין בעל עצימות גבוהה בלבד. אולם, במטופלים המוגדרים כבעלי סיכון גבוה או גבוה-מאוד, אשר אינם מגיעים ליעד הטיפולי על אף טיפול בסטטין במינון מקסימלי נסבל, יש צורך לשלב טיפול באזטימיב אשר לו השפעה פחותה אך מתווספת. במידה ועדיין לא הושג היעד הטיפולי, מומלץ להוסיף טיפול במעכבי PCSK9 בזריקה, בייחוד במטופלים המוגדרים כבעלי סיכון גבוה-מאוד, בהם יחס העלות-תועלת מטיפול בנוגדנים אילו הינו משמעותי יותר, ובהתאם לקריטריונים שנקבעו בסל הבריאות, בביטוחים המשלימים של קופות החולים וביטוחים פרטיים. ההנחיות החדשות תומכות בהגעה ליעדי טיפול נמוכים מבעבר בכל קבוצות הסיכון, וצפויים להגביר את הצורך בשילוב תרופתי בכדי להגיע ליעדי הטיפול של LDL.

### סיכום תמציתי של מאפייני טיפולים תרופתיים להפחתת רמות LDL, מובא להלן:

#### א. סטטינים (statins)

##### מנגנון פעולה והשפעה על ערכי הליפופרוטאינים בדם

הסטטינים מפחיתים את הייצור של כולסטרול בכבד על-ידי עיכוב תחרותי של האנזים HMG-CoA reductase המהווה שלב מגביל הקצב בסינתזה של כולסטרול. ההפחתה התוך תאית של כולסטרול מעודדת עלייה בביטוי קולטני LDL על פני תאי הכבד. כתוצאה מכך, מתרחשת עלייה בקליטה של חלקיקי LDL מהדם לצורך תהליך קטבולי בכבד, ומשנית לכך הפחתה בריכוז ה-LDL בדם.<sup>63</sup> מידת הפחתת ה-LDL תלויה בסוג הסטטין והינה תלויה מינון. סטטין בעצימות גבוהה (high-intensity) מוגדר כסטטין במינון היכול להפחית במוצע 50% ויותר מרמות ה-LDL, ובעצימות בינונית-הפחתה ממוצעת של כ-30%-50% (טבלה מס' 9).<sup>12</sup> יש לציין כי עשויה להיות שונות בתגובה לטיפול בסטטינים אשר נצפית גם במחקרים הקליניים. חלקה מוסבר על-ידי היענות לקוייה, אך ישנו גם מרכיב גנטי, ולכן, מומלץ לעקוב אחר רמות הכולסטרול לאחר התחלת טיפול. באנשים אשר לא יכולים לסבול סטטין בעצימות גבוהה עקב תופעות לוואי, או אשר לא מגיעים ליעד הטיפולי שנקבע להם, נדרשת הוספת טיפול שאינו סטטין להפחתת רמות הכולסטרול בדם.

## טבלה מס' 9 - עצימות הפעילות של סטטינים (% הפחתת LDLc)

עצימות גבוהה	עצימות בינונית	עצימות נמוכה	עצימות הטיפול
50% ומעלה	30%-49%	מתחת ל 30%	שיעור הפחתת LDLc
Atorvastatin 40-80 mg Rosuvastatin 20-40 mg	Atorvastatin 10-20 mg Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20-40 mg Pravastatin 40 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg	סוג/מינון סטטין

ההשפעה של סטטינים על הפחתת רמות טריגליצרידים הינה נמוכה יחסית, כ-20%-10%, ותלויה בעצימות הסטטין ובחומרת ההיפרטריגליצרידמיה - בעיקר, כתלות ברמות ה-VLDLc טרם הטיפול. ההשפעה על עליית רמות HDLc הינה מועטה, פחות מ-10%. יש לציין בנוסף, כי לסטטינים אין השפעה משמעותית על רמות lipoprotein (a) בדם (במס' דיווחים אפילו נצפתה עלייה קלה). לטיפול בסטטינים מיוחסות השפעות נוספות כולל השפעות נוגדות-דלקת (והפחתת רמות CRP בדם) ונוגדות-חמצון. השפעות אלו נצפו בעיקר בעבודות מעבדה והרלוונטיות הקלינית שלהם אינה מוכחת דיה.

**השפעה על תחלואה ותמותה**

מטה-אנליזות בהיקף נרחב ניתחו את ההשפעות של סטטינים בקבוצות אוכלוסייה שונות. במחקר ה-Cholesterol Treatment Trialists (CTT) meta-analysis, נבחן טיפול בסטטין לעומת קבוצת ביקורת או לעומת סטטין בעל עצימות נמוכה יותר ב-26 מחקרים רנדומליים מבוקרים. נמצא כי על כל הפחתה של 1 mmol/L (~39 mg/dL) ב-LDLc נצפתה הפחתה יחסית של 22% באירועי כלי דם טרשתיים (התקפי לב, שבץ מוחי או תמותה ממחלת לב כלילית) ב-5 שנות מעקב ממוצע<sup>66</sup>. היתרון האבסולוטי מטיפול בסטטינים דומה בנשים ובגברים<sup>64</sup> ואף נצפה במטה-אנליזה של מטופלים המוגדרים בסיכון נמוך למחלה וסקולרית.<sup>29</sup> הסטטינים הוכחו כיעילים במניעת תחלואת כלי דם טרשתיים גם באנשים עם מחלת כלי דם עורקית היקפית או שבץ מוחי איסכמי. יש לציין בנוסף, כי במחקר מבוקר לא הוכחה יעילות סטטינים בהפחתת תחלואה קרדיווסקולרית באנשים עם אי-ספיקת כליות סופנית תחת טיפול בהמודיאליזה<sup>65</sup>. כמו-כן, לא הוכח כי יש יתרון בהתחלת טיפול בסטטינים במטופלים עם אי-ספיקת לב בהיעדר התוויות נוספות, או במטופלים עם היצרות המסתם האאורטלי ללא מחלת לב כלילית בכדי לעכב התפתחות ההיצרות המסתמית<sup>2</sup>. התועלת הקלינית בטיפול בסטטינים הינו class effect, ומונעת בעיקר ממידת ההפחתה האבסולוטית ברמות ה-LDLc, כמו גם ערכי הבסיס טרם טיפול, משך הטיפול ודרגת הסיכון של המטופל. לפיכך, בחירת סוג ועצימות הסטטין צריכה לשקף את יעדי הטיפול - ערך אבסולוטי ואחוז הפחתה של LDLc, על סמך דרגת הסיכון של המטופל. על המשטר הטיפולי הנבחר לענות על יעדי הטיפול, ובמידת הצורך, נדרשת העלאת מינון הסטטין טרם הוספת טיפולים נוספים להפחתת כולסטרול. כמובן, שלגורמים נוספים כדוגמת טיפול תרופתי מקביל, תגובתיות בין תרופות וסבילות לטיפול, ישנה גם השפעה על בחירת סוג ומינון הסטטין. במטופלים בסיכון גבוה וגבוה-מאוד יש להתחיל ישירות טיפול בסטטין בעצימות גבוהה במינון מקסימלי נסבל (high intensity statin) המוגדר כאמור, כסטטין המפחית רמות LDLc ב-50% לפחות (Atorvastatin 40-80 mg ; Rosuvastatin 20-40 mg).

**תופעות לוואי ותגובות בין תרופתיות**

לרוב, הסטטינים נסבלים בצורה טובה. אולם, תופעות לוואי קיימות, ובעיקרן סימפטומים הקשורים לשרירים - (SAMS) statin associated muscle symptoms אשר ידונו בפרק 8 במסמך זה. השפעות נוספות אפשריות הינן על תפקודי הכבד, הומאוסטזיס של סוכר בדם ושבץ מדמם. חשוב לציין, כי ישנה דיסאינפורמציה רבה לגבי פוטנציאל תופעות לוואי משימוש בסטטינים, וכי לא הוכח שלסטטינים השפעה שלילית על מחלות הסרטן, התפתחות קטרקט, דמנציה ומחלת האלצהיימר.

הקוראים מופנים לסקירות נרחבות שבוצעו לאחרונה בנושא תופעות לוואי ובטיחות בטיפול בסטטינים<sup>66,67</sup>.

**השפעה על תפקודי כבד:** עלייה קלה בתפקודי כבד הפאטוצולורים מתרחשת ב-2%-0.5% מאנשים המטופלים בסטטינים, בעיקר בסטטינים פוטנטים או במינונים גבוהים.<sup>69,68</sup> ההגדרה השכיחה לעלייה משמעותית קלינית בתפקודי כבד תחת טיפול בסטטינים הינה עלייה ברמות ALT מעל-פי 3 מהגבול העליון של הנורמה (ULN x3) בשתי בדיקות דם עוקבות. הפרעה קלה בתפקודי כבד לא הראתה קשר לשינויים רעילים לכבד, והתקדמות לכישלון כבדי משנית לטיפול בסטטינים הינה נדירה ביותר, גם במטופלים עם הפרעה בתפקודי הכבד לפני הטיפול.<sup>70</sup> מסיבות אילו, אין הצדקה למעקב שיגרותי אחר תפקודי כבד בדם באנשים עם תפקוד כבדי תקין. חולים עם כבד שומני שלא על רקע אלכוהול נמצאים בסיכון גבוה לתחלואה ותמותה ממחלות כלי דם טרשתיות, וקיימות עדויות שטיפול בסטטינים בחולים עם כבד שומני עשוי לשפר את הסמנים הרדיולוגיים והביוכימיים של סטטוזיס ולהפחית את התחלואה ממחלות כלי דם טרשתיות.<sup>72,71</sup>

**עלייה בסיכון להתפתחות סוכרת:** תחת טיפול בסטטינים יכולה להתפתח הפרעה במאזן הסוכר בדם ועלייה קלה בסיכון להופעת סוכרת.<sup>74,73</sup> השפעה זאת, הינה תלוית מינון ועצימות הסטטין, ומתרחשת בעיקר בגיל המבוגר ובמטופלים אשר להם יש מראש גורמי סיכון של התסמונת המטבולית עוד טרם התחלת הטיפול בסטטין, כגון עודף משקל, הפרעה במאזן סוכר בצום ותנגודת לאינסולין. חשוב לציין, כי במטופלים בסיכון גבוה היתרון בהפחתת הסיכון להתפתחות תחלואה ממחלות לב וכלי דם טרשתית גובר בבירור על הסיכון לעלייה קלה בהסתברות להתפתחות סוכרת.

**עלייה בסיכון לשבץ מוחי מדמם:** במחקרים תצפיתיים בעיקר נצפה קשר הפוך בין מידת הפחתת רמת הכולסטרול בדם על-ידי סטטינים לבין עלייה בסיכון לשבץ מוחי מדמם, אשר התרחש בעיקר במטופלים אשר סבלו משבץ מוחי קודם. מטה-אנליזות בתחום זה הניבו ממצאים סותרים.<sup>77,76,75</sup> יש לזכור בהקשר זה כי היתרון בהפחתת סיכון לשבץ מוחי איסכמי בטיפול בסטטינים הוא גדול (כ-15%-35% הפחתה בסיכון לשבץ איסכמי על כל 38 מ"ג/ד"ל הפחתה ברמת LDLc), וכי ההיארעות של דם מוחי הינה נמוכה מאוד. כמו-כן, יש לציין גם כי במחקרי מעבדי ה-PCSK9 לא נצפתה עד כה עלייה בשיעור דם מוחי באנשים אשר הגיעו לערכי LDLc נמוכים מאוד.

למרות דיווחים על מקרים בודדים של ירידה בתפקוד הקוגניטיבי בחולים אשר טופלו בסטטינים, ואפילו הודעת אזהרה בנושא מטעם ה-FDA שהייתה מבוססת על דיווחים אנקדוטליים, התופעה לא הוכחה במחקרי התערבות מבוקרים או במחקרים תצפיתיים גדולים.<sup>79,78</sup>

**תגובתיות בין תרופתית:** תרופות העוברות מטבוליזם על-ידי מערכות אנזימטיות משותפות לסטטינים יכולות להשפיע על רמת הסטטינים בדם.<sup>81,80</sup> הסטטינים שונים זה מזה במאפיינים הביולוגיים כולל ספיגה, הפרשה, קישור לחלבונים בפלזמה, זמינות ביולוגית ומידת הליפופיליות. תכונות אלו יכולות להשפיע על האינטראקציה שלהם עם תרופות נוספות והסיכוי להתפתחות תופעות לוואי עקב כך. הסטטינים עוברים מטבוליזם כבדי עיקרי דרך ציטוכרומים מקבוצה P450, אך ההשפעה על תתי היחידות של ציטוכרום זה שונה כתלות בסוג הסטטין. גם שתיית כמות גדולה של מיץ אשכוליות עלולה להגביר את ריכוז הסטטינים בדם עקב עיכוב בדופן המעי ובתאי הכבד של האנזים CYP3A4 על-ידי furanocoumarins הנמצאים במיץ אשכוליות.<sup>82</sup> למרות, שבדרך כלל מומלץ להימנע משתיית מיץ אשכוליות באנשים הנוטלים מינון גבוה של סטטין, ישנם החולקים על המלצה זו.<sup>83</sup>



## ב. מעכבי ספיגת כולסטרול-ezetimibe

### מנגנון פעולה והשפעה על שומני הדם

אזטימיב מעכב ספיגה במעי של כולסטרול שמקורו בתזונה ובמערכת הבייליארית,<sup>84</sup> זאת, על-ידי אינטראקציה עם החלבון Niemann-Pick C1-like protein 1 (NPC1L1) על פני המעי הדק.<sup>85</sup> עיכוב נשא זה מוביל להפחתת כמות הכולסטרול שמועברת לכבד, ומשנית לכך, ישנה עלייה בביטוי של קולטני LDLc על פני הכבד ופינוי חלקיקי ה-LDLc מהדם גובר. טיפול באזטימיב 10 מ"ג ליום מפחית רמות LDLc בכ-20%-15% בממוצע, אך התגובה האינדיבידואלית שונה מאדם לאדם.<sup>86</sup> ההשפעה על רמות טריגליצרידים ו-HDLc הינה נמוכה יותר. יש לציין, כי לאזטימיב השפעה מתווספת לסטטינים, והוספת אזטימיב לטיפול בסטטינים מביאה להפחתה משמעותית יותר ברמות ה-LDLc מאשר הכפלת מינון הסטטין בלבד.<sup>87</sup>

### השפעה על תחלואה ותמותה

מחקר ה-IMPROVE-IT היה מחקר רב מרכזי אקראי ומבוקר אשר בחן השפעה של מתן אזטימיב אל מול פלצבו בנוסף לסטטין בעל עצימות בינונית (סימבאסטטין) בכ-18 אלף מטופלים לאחר אירוע כלילי חריף.<sup>88,89</sup> לאחר 7 שנים נצפתה הפחתה קטנה באופן יחסי אך מובהקת סטטיסטית בשיעור המאורעות ממחלות כלי דם טרשתיים בשיעור סיכון יחסי של כ-7%, ומבחניה אבסולוטית כ-2% (32.7% vs. 34.7%), כפי שהיה צפוי מראש בהתאם למידת ההפחתה ברמות הכולסטרול (ממוצע LDLc ירד מ-70 ל-55 מ"ג/ד"ל בלבד עם תוספת האזטימיב). היתרון בהוספת האזטימיב היה גדול יותר בקבוצות מטופלים שהיו בסיכון ווסקולרי גבוה יותר (לדוגמה סוכרתיים, לאחר ניתוח מעקפים ומבוגרים). יש לציין בנוסף, כי מחקרים גנטיים הראו כי מוטציות בטבע הגורמות לחסר פעילות של החלבון NPC1L1 קשורות להפחתה ברמות ה-LDLc בפלזמה ולשיעור נמוך יותר של מחלת לב כלילית.<sup>90</sup> נתונים אלו תומכים בשימוש באזטימיב כטיפול תרופתי קו-שני לאחר מיצוי טיפול מקסימלי נסבל בסטטינים, בהיעדר הגעה ליעדי הטיפול.

### מטבוליזם ותופעות לוואי

אזטימיב נספג מהר ועובר מטבוליזם לחומר הפעיל. המינון הינו אחיד (10 מ"ג) וניתן לקחת אותו בכל שעה ביממה ללא קשר לארוחות. אין צורך לשנות המינון במחלות כבד או כלייה. הטיפול באזטימיב נסבל לרוב היטב, ובמחקרים המבוקרים לא נצפו הבדלים משמעותיים בתופעות לוואי לעומת פלצבו. כמו-כן, נצפה כי הוספת אזטימיב אינה מגבירה רמות CPK מעבר לטיפול בסטטינים.

## ג. מעכבי PCSK9

### מנגנון פעולה והשפעה על שומני הדם

החלבון PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) מעורב בבקרה של קולטני LDLc בתאי הכבד. עלייה בריכוז PCSK9 בפלזמה גוררת פרוק (קטבוליזם) מוגבר של קולטני LDLc בליזוזומים בתוך התאים. כתוצאה מכך, ישנה ירידה בביטוי של קולטני LDLc על פני תאי הכבד, והפחתה בכמות חלקיקי ה-LDLc הנלקחים מהפלזמה לפרוק בכבד. משנית לכך, מתרחשת עלייה ברמות ה-LDLc בדם. בניגוד לכך, ירידה בתפקוד של PCSK9 תגרום לתמונה הפוכה - עלייה בביטוי של קולטני LDLc על פני התאים ולפיכך, פינוי רב יותר של LDLc מהפלזמה לכבד וכתוצאה מכך ירידה ברמות ה-LDLc בדם. מוטציות גנטיות הגורמות לעלייה או ירידה בתפקוד PCSK9 קשורות בקשר ישיר לעלייה או ירידה בסיכון להתפתחות מחלות לב. עיכוב תרופתי של PCSK9 מחקה מנגנון זה וגורם להפחתה ברמות הכולסטרול בדם.<sup>91</sup> משנת 2016 מאושרים לשימוש קליני 2 נוגדנים מונוקלונאליים אנושיים כנגד PCSK9 הניתנים בהזרקה: Alirocumab (Praluent) במינונים 75 מ"ג או 150 מ"ג אחת לשבועיים, ו-Evolocumab (Repatha) במינון 140 מ"ג אחת לשבועיים (את שתי התרופות ניתן לתת גם במינון גבוה יותר אחת לחודש). הנוגדנים המונוקלונאליים מעכבי PCSK9 מפחיתים בממוצע כ-60% מרמות ה-LDLc בדם, כתלות במינון. היעילות

הינה ללא קשר לטיפול הבסיס הניתן להפחתת הכולסטרול.<sup>93,92</sup> בשילוב עם סטטין בעצימות גבוהה הראו מעכבי ה-PCSK9 במחקרים הקליניים יכולת להפחית רמות LDLc בשיעור נוסף של 45%-75% לעומת פלצבו, וכ-30% לעומת אזטימיב. טיפולים אלו הוכחו כיעילים גם במטופלים עם היפרכולסטרולמיה משפחתית, ואפילו בהומוזיגוטיים מביניהם אשר להם תפקוד שארי חלקי של קולטני LDLc בכבד. ההשפעה על רמות טריגליצרידים הינה נמוכה יותר, עד כ-25%-30%, ועל עלייה ברמות HDLc עד 9%. בניגוד לסטטינים, למעכבי PCSK9 יכולת להפחית בכ-25%-20% את רמות Lipoprotein(a) בדם, אולם התרומה היחסית של השפעה זאת על הפחתת הסיכון הקרדיווסקולרי אינה ברורה.

### השפעה על תחלואה ותמותה

שני מחקרים גדולים, מבוקרים עם הקצאה אקראית [(randomized controlled trials (RCTs)], בחנו את השפעת מעכבי ה-PCSK9 על תחלואה ותמותה ממחלות כלי דם טרשתיות במניעה שניונית תחת טיפול בסטטינים. מחקר ה-FOURIER כלל 27,564 מטופלים עם טרשת עורקים, רובם, לאחר אוטם שריר הלב, וחלקם הקטן עם מחלת כלי דם עורקית היקפית או שבץ מוחי איסכמי בעבר.<sup>33</sup> מטופלים אלו אשר היו עם ערכי LDLc מעל 70 מ"ג/ד"ל תחת טיפול בסטטין בעוצמה גבוהה, עברו הקצאה אקראית להוספת זריקות evolocumab או פלצבו. בזרוע שטופלה בנוגדן פחת ה-LDLc בממוצע מ-92 מ"ג/ד"ל ל-30 מ"ג/ד"ל. לאחר מעקב חציוני של 2.2 שנים הטיפול בנוגדן הביא להפחתה יחסית של 15% במדד התוצא הראשי (תמותה ממחלות כלי דם טרשתיות, אוטם שריר הלב, שבץ מוחי, אשפוזים עקב תעוקת חזה לא יציבה וצנתורים התערבותיים). התועלת הקלינית גדלה לאחר שנת הטיפול הראשונה, בדומה למה שנצפה במחקרי הסטטינים בעבר. מחקר ה-ODYSSEY Outcomes<sup>34</sup> כלל 18,924 מטופלים לאחר אשפוז בשנה האחרונה עקב אירוע כלילי חריף (זמן חציון 2.6 חודשים מהאירוע החריף), אשר טופלו בסטטינים ורמת LDLc שלהם הייתה מעל 70 מ"ג/ד"ל. מטופלים אלו עברו הקצאה אקראית לטיפול בזריקות alirocumab או פלצבו, עם עדות להפחתת רמת LDLc בממוצע מ-92 מ"ג/ד"ל ל-48 מ"ג/ד"ל לאחר שנה בזרוע הטיפולית (המחקר תוכנן להגעה ליעד LDLc בטווח 25-50 מ"ג/ד"ל). לאחר מעקב חציוני של 2.8 שנים נצפתה הפחתה יחסית של 15% במדד התוצאה הראשוני (תמותה ממחלת לב כלילית, התקפי לב, שבץ מוחי איסכמי, או תעוקת חזה לא יציבה הדורשת אשפוז). אולם הפחתה בתמותה ממחלות כלי דם טרשתיות נצפתה רק במטופלים אשר רמת ה-LDLc הבסיסית שלהם (תחת סטטין בעוצמה גבוהה) הייתה מעל 100 מ"ג/ד"ל. תתי אנליזות של שני המחקרים הראו כי במטופלים הנמצאים בסיכון גבוה יותר, היתרון הטיפולי בנוגדן הינו גבוה יותר. מטופלים אלו כוללים אנשים עם אירוע לב בתקופה האחרונה, מחלת לב כלילית רב כילית, אירועים ווסקולריים חוזרים, טרשת עורקים משולבת במספר אתרים ווסקולריים, במיוחד עם מחלת כלי דם עורקית היקפית, וככל שערכי הבסיס של LDLc תחת טיפול בסטטינים הינם גבוהים יותר.

### תופעות לוואי ותגובתיות בין תרופתית

הסבילות לטיפול בנוגדנים מעכבי PCSK9 הינה טובה. במחקרים המבוקרים ההבדל המובהק היחיד בתופעות הלוואי לעומת זרוע הפלצבו היה ברגישות מקומית באזור ההזרקה. תיתכנה גם תופעות של שפעת קלה בתחילת טיפול (flu-like symptoms). מחקר ה-EBBINGHAUS לא מצא השפעה על תפקודים נירו-קוגניטיביים, גם בהגעה לערכי LDLc נמוכים מאוד.<sup>94</sup> במחקרים גנטיים הועלה חשד כי עיכוב PCSK9 יכול להגביר סיכון להתפתחות סוכרת, כתלות בהפחתת LDLc, בדומה לסטטינים, אולם עד כה במחקרים הקליניים המבוקרים לא נצפו סימנים של עלייה בסיכון לסוכרת עם מעכבי PCSK9. יש לציין, בהקשר תופעות הלוואי כי הנתונים מהמחקרים הקליניים הינם לגבי תקופת מעקב לטווח בינוני של מס' שנים בלבד, ויהיה צורך לבחון בהמשך את פרופיל הבטיחות לטווח ארוך. לאור העלות הגבוהה באופן יחסי של טיפול בנוגדנים, ישנה משמעות רבה ליחס עלות-תועלת (cost-effectiveness) בשימוש בתרופות אלו. בשלב זה התרופות הוכללו בסל התרופות באינדיקציות מצומצמות בלבד, ורוב החולים הזקוקים לתרופות נאלצים לרכוש באמצעות ביטוחי השב"ן או ביטוחים פרטיים.

## ד. טיפולים תרופתיים נוספים להפחתת כולסטרול

**רזינים סופחי חומצות מרה:** תכשירים אלו אשר אינם נספגים סיסטמית, נקשרים לחומצות מרה במעי ומונעים ספיגה מחדש של חומצות המרה והכולסטרול. כתוצאה מהירידה בכמות חומצות המרה, הכבד משתמש ביותר כולסטרול כבדי לצורך סינטזה של חומצות מרה, וכתוצאה מכך, יורדים ריכוזי הכולסטרול בכבד שמובילים לעלייה בביטוי קולטני LDLc על פני תאי הכבד. הרזינים מפחיתים רמת LDLc במינון טיפולי בשיעור של 18%-25%. אין השפעה משמעותית על ריכוזי ה-HDLc - בדם, בעוד שרמת הטריגליצרידים עלולה לעלות משמעותית באנשים עם היפרטריגליצרידמיה.<sup>95</sup> טרם עידן הסטטינים, מחקרים קליניים הראו, כי לרזינים סופחי חומצות מרה ישנה יכולת להפחית תחלואה ממחלות כלי דם טרשתיות במטופלים עם היפרכולסטרולמיה, כתלות בשיעור הפחתת הכולסטרול.<sup>96</sup> לרזינים תופעות לוואי גסטרואינטסטינליות משמעותיות, כמו גם אינטראקציה עם תרופות רבות (לכן ניתנים 4 שעות לפני או כשעה לאחר תרופות אלו). לאור זאת והאפקט הנמוך יחסית של הפחתת כולסטרול, השימוש בהם אינו נפוץ כיום.

**חומצה ניקוטינית (ניאצין):** לניאצין השפעה משולבת מיטיבה על פרופיל השומנים בדם, הכוללת הפחתה ברמות LDLc וטריגליצרידים, ועלייה משמעותית ברמות HDLc. שני מחקרים מבוקרים גדולים (אחד עם ER Niacin והשני עם שילוב Niacin/Laropiprant) לא הראו יתרון קליני בהפחתת תחלואה ממחלות כלי דם טרשתיות, כאשר ניאצין ניתן כתוספת לטיפול בסטטינים.<sup>97,98</sup> לאור זאת, ועקב שיעור גבוה של תופעות לוואי המגבילות סבילות (בייחוד flushing), הטיפול בניאצין אינו שכיח כיום.

### טיפולים נוספים למטופלים עם היפרכולסטרולמיה משפחתית:

השימוש בטיפולים אלו אינו נפוץ עקב עלותם הרבה והשיעור הגבוה של תופעות לוואי.

**Lomitapide:** מעכב את החלבון MTP (microsomal triglyceride transfer protein) - וכתוצאה מכך, מעכב יצירת VLDLc בכבד וכלומיקרונים במעי.<sup>99</sup> משמש כטיפול במטופלים הומוזיגוטיים במרפאות ליפידים. תופעות לוואי עיקריות הינן גסטרואינטסטינליות, והפרעה בתפקודי כבד הפאטוצולולרים עקב התפתחות כבד שומני.

**Mipomersen:** מעכב אינטגרציה של ApoB100 לליפופרוטאינים בכבד על-ידי קישור ל-mRNA בשיטה של antisense oligonucleotide (ASO).<sup>100</sup> התרופה משמשת גם כעזר להפחתת LDLc בדם במטופלים עם היפרכולסטרולמיה משפחתית קשה, ומאושר על-ידי ה-FDA אך לא על-ידי ה-EMA באירופה. ניתן בזריקה תת-עורית, ויכול גם לגרום להתפתחות הסננה שומנית בכבד.

**Bempedoic acid:** מעכב סינתזת כולסטרול בכבד על-ידי עיכוב פעילות ATP citrate lyase, אנזים המעורב בביוסינתזה של כולסטרול (2 שלבים טרם אתר הפעילות של הסטטינים המעכבים HMG-CoA reductase). טיפול זה מפחית עד 30% מרמות LDLc כטיפול בודד, כ-15%-20% בתוספת לסטטינים, ועד 50% בשילוב עם אזטימיב.<sup>101</sup> לאחרונה, קיבלה התרופה אישור FDA לשימוש קליני, אך בעת כתיבת המסמך עדיין לא משווקת בארץ.

**פלזמה-פרזיס:** היפרכולסטרולמיה משפחתית הומוזיגוטית הינה מחלה נדירה (כ-1:250,000) ומסכנת חיים. רוב המטופלים מפתחים טרשת עורקים כלילית והיצרות המסתם האאורטלי בעשור השני לחייהם במידה ואינם מטופלים. בחולים אלו נדרש טיפול קבוע בפלזמהפרזיס (אפרזיס של ליפופרוטאינים), המבוצע אחת לשבוע-שבועיים.<sup>102</sup> ישנן שיטות שונות לביצוע ליפידפרזיס (lipid apheresis) עם הרחקה סלקטיבית ויעילה יותר של ליפופרוטאינים מסוגים שונים. בישראל הטיפול מאושר לחולים הומוזיגוטיים עם LDLc מעל 500 מ"ג/ד"ל, ובמקרים מסוימים להטרזיגוטיים קשים אשר לא מגיבים לטיפול תרופתי מקסימלי. כדאי לציין, שבחלק מהחולים עם היפרכולסטרולמיה משפחתית הומוזיגוטית בהם הפגם הגנטי נובע מקיום קולטנים פגומים (ולא חסר מוחלט של קולטנים) קיימת פעילות חלקית של הרצפטורים והם יכולים להגיב באופן חלקי לטיפול על-ידי מעכבי PCSK9.

### טיפולים להפחתת כולסטרול בשלבי מחקר מתקדמים:

שיטות נוספות לעיכוב PCSK9 נמצאות בשלבי פיתוח, המתקדמת ביותר הינה התרופה **Inclisiran** אשר מעכבת את יצירת החלבון בשיטה של small interfering RNA (siRNA) molecule ונמצאת בשלבי מחקר פאזה-3. השפעת טיפול זה על רמות LDLc הינה מעט פחותה מאשר של הנוגדנים (כ-40%-50%) אך תדירות הטיפול הינה אחת ל 3-6 חודשים בלבד<sup>103</sup>.

### טבלה מס' 10 - המלצות לטיפולים פרמקולוגיים להפחתת LDLc

המלצה	חוזק ההמלצה	חוזק ההוכחה המדעית
הטיפול הראשוני כולל מתן סטטין בעצימות בינונית-גבוהה ו/או במינון המקסימלי הנסבל בכדי להגיע ליעד הטיפול שנקבע בהתאם לדרגת הסיכון של המטופל.	I	A
במידה, ואין הגעה ליעד הטיפול עם מינון מקסימלי נסבל של סטטין, מומלץ לשלב טיפול עם אזטימיב-ezetimibe.	I	B
במניעה שניונית, במטופלים בסיכון גבוה-מאוד, אשר לא מגיעים ליעד הטיפול עם טיפול מקסימלי נסבל בסטטין יחד עם אזטימיב, מומלץ לשלב טיפול במעכבי PCSK9.	I	A
במטופלים עם היפרכולסטרולמיה משפחתית בסיכון גבוה-מאוד (עם טרשת עורקים ידועה או גורם סיכון עיקרי נוסף), אשר לא מגיעים ליעד הטיפול עם טיפול מקסימלי נסבל בסטטין יחד עם אזטימיב, מומלץ לשלב טיפול במעכבי PCSK9.	I	C
במניעה שניונית מומלץ לשקול להתחיל סטטין בעצימות גבוהה יחד עם אזטימיב, כטיפול ראשוני משולב, בכדי להגיע ליעדי הטיפול.	IIa	C
כאשר טיפול בסטטינים אינו נסבל בכל מינון, מומלץ לשקול טיפול באזטימיב לבד.	IIa	C
כאשר טיפול בסטטינים אינו נסבל בכל מינון, בחולים בסיכון גבוה מאוד מומלץ לשקול הוספת מעכבי PCSK9 לטיפול באזטימיב.	IIa	C
במניעה ראשונית, במטופלים בדרגת סיכון גבוה-מאוד (אך ללא היפרכולסטרולמיה משפחתית), במידה ואין הגעה ליעדי LDLc עם טיפול מקסימלי נסבל בסטטין ואזטימיב, ניתן לשקול שילוב טיפול במעכבי PCSK9.	IIb	C

## 5.2 הטיפול התרופתי בהיפרטריגליצרידמיה

### הקדמה

כילומיקרונונים ו-VLDLc מכילים את רוב הטריגליצרידים בדם.<sup>104</sup> יש קשר ישיר בין רמות הטריגליצרידים בדם למחלת לב וכלי דם טרשתיים אך קשר זה נעלם לאחר תקנון לרמות non-HDLc.<sup>105</sup> כמו-כן, במחקרים קודמים פיברטים הורידו את הסיכון לאירועים ממחלות כלי דם טרשתיות בהתאם ליכולת שלהם להוריד רמות non-HDLc אשר מרמז שיייתכן וההשפעה של פיברטים על מניעת מחלות היא דרך ההשפעה על רמות הליפופרוטאינים עתירי הטריגליצרידים ולא דרך הורדת הטריגליצרידים באופן ישיר. למרות שמטה-אנליזה של 10 מחקרים של טיפול בתרופות שונות שמפחיתות את רמת הטריגליצרידים בדם (פיברטים, ניאצין ואומגה 3) הדגימה ירידה של 12% באירועי כלי דם טרשתיים,<sup>106</sup> אין הנחייה ברורה ליעד טיפולי לטריגליצרידים.

רמת טריגליצרידים גבוהה בדם קשורה לאורח חיים לא בריא (תזונה, חוסר פעילות גופנית, השמנה), או משנית למחלות אחרות (סוכרת, אי-ספיקת כליות) ותרופות מסוימות כגון אסטרוגנים, טמוקסיפן, מדכאי חיסון (ציקלוספורין), חוסמי ביטא, תרופות אנטי-פסיכוטיות מדור שני, סטרואידים, ומשתנים.

הורדת משקל משפרת רגישות לאינסולין ותורמת לירידת רמות הטריגליצרידים בדם. גם הפחתה בצריכת האלכוהול תורמת לירידת הטריגליצרידים. גורמים נוספים שתורמים מפורטים בטבלה מס' 11

### טבלה מס' 11 - טיפולים לא תרופתיים להפחתת הטריגליצרידים בדם.

המלצה	Level of evidence
הורדת עודף משקל	A
הפחתת צריכת אלכוהול	A
הגדלת פעילות גופנית	A
הפחתת תצרוכת פחמימות בתזונה	A
הוספת תוספי אומגה 3 לתזונה	A
הפחתת כמות סוכרים פשוטים בתזונה	B
החלפת שומנים רוויים בשומנים לא רוויים	B

למרות שהסיכון לאירועי כלי דם טרשתיים עולה כשרמת הטריגליצרידים בצום מעל 150 מ"ג/ד"ל, מומלץ לשקול שימוש בתרופות להורדת הטריגליצרידים כאשר רמתם מעל 200 מ"ג/ד"ל וכאשר לא ניתן להפחיתם על-ידי שיפור באורחות החיים.

## תרופות להפחתת רמת הטריגליצרידים בדם

### סטטינים

הסטטינים מהווים את תרופת הבחירה להורדת הטריגליצרידים בדם כאשר רמתם עד 500 מ"ג/ד"ל (בד"כ ביטוי לעלייה ברמת ה-VLDLc בדם), בעיקר כאשר מדובר בדיסליפידמיה מעורבת, ולרוב מורידים את הרמה ב-20%-10% מהערך הבסיסי.<sup>107</sup> צריך להדגיש, שהסטטינים אינם יעילים במצבים של היפרכילומיקרונומיה עם ערכי טריגליצרידים מעל 1000 מ"ג/ד"ל.

### אזטימיב

כטיפול בודד במינון של 10 מ"ג ליום, אזטימיב מפחית את רמת הטריגליצרידים בדם בכ-8% בלבד ולכן, לא מהווה תרופה יעילה לטיפול בהיפרטריגליצרידמיה.

### פיברטים

קבוצת תרופות זו גורמת לשפעול של הרצפטורים התוך-תאיים PPAR אלפא ועל-ידי כך מובילה לירידה של כ-30%-50% בממוצע ברמות הטריגליצרידים בדם במטופלים עם היפרטריגליצרידמיה.<sup>108</sup> במטופלים עם רמת HDLc נמוכה יכולה להיות עלייה ברמת ה-HDLc בכ-20% בממוצע. ההשפעה על רמת ה-LDLc בדם משתנה - בעוד שברוב המטופלים נצפית ירידה, במטופלים מסויימים (בעיקר היפרטריגליצרידמיים) יכולה להיות עלייה קלה ברמת ה-LDLc. יותר חשובה הינה העובדה שהפיברטים גורמים לעלייה בריכוז חלקיקי ה-LDLc הגדולים, הנחשבים לפחות אטרוננים.<sup>109</sup>

מחקרים קליניים אשר בדקו את ההשפעה של פיברטים שונים על תחלואה ותמותה ממחלות כלי דם טרשתיות היו ברוב המקרים מאכזבים ולא הצליחו להדגים ירידה משמעותית בתוצאים הקליניים. ייתכן, שחלק מהסיבה קשורה לבחירת הנבדקים במחקרים, שלא בהכרח היו כולם עם היפרטריגליצרידמיה. בחלק מהמחקרים ניצפתה ירידה בתחלואה ב-post-hoc subanalysis של נבדקים עם היפרטריגליצרידמיה ורמת HDLc נמוכה,<sup>110,111</sup> וכן, בחולים עם התסמונת המטבולית.<sup>112</sup> במספר מטה-אנליזות של מחקרי הפיברטים ניצפתה ירידה משמעותית בתחלואה, אך לא בתמותה ממחלות כלי דם טרשתיות.<sup>113,114,115,116</sup> מכיוון שיעילות הפיברטים בהפחתת תחלואה ממחלות כלי דם טרשתיות פחותה בהרבה מזו של סטטינים, השימוש בתרופות אילו למטרה זו מוגדר כמישני.

### תופעות לוואי

תופעות הלוואי האפשריות של פיברטים הינן כאבי שרירים, הפרעה בתפקודי כבד והפרעה בדרכי המרה. תופעות לוואי של מערכת העיכול מופיעות בפחות מ-5% ופריחה בעור בכ-2% מהמקרים. פיברטים יכולים להעלות את רמות קריאטנין בדם, אך העלייה הינה הפיכה ואין הוכחה לפגיעה אמיתית בתפקוד הכלייתי. ייתכן, וישנה גם עלייה קלה בשכיחות של דלקת הבלב.

### אומגה 3

השילוב של eicosapentanoic acid (EPA) ו-docosahexaenoic acid (DHA) במינונים גבוהים יכול להוריד רמות טריגליצרידים בדם.<sup>117,118</sup> בניגוד למינון הנמוך בו משתמשים בתכשירי אומגה 3 למניעת תחלואה קרדיוסקולרית, המינון המומלץ להפחתת רמת הטריגליצרידים בדם הוא 2-4 גרם ליום. ההשפעה העיקרית הינה על רמות VLDLc, אם כי המנגנון אינו ברור. ההשפעה של תכשירי אומגה 3 על התחלואה הקרדיוסקולרית אינה ברורה, כשמחקרים שונים מראים תוצאות שונות, ייתכן עקב שימוש במינונים שונים, נבדקים שונים וטיפול נלווה בסטטינים בחלק מהמחקרים. לאחרונה, מספר מטה-אנליזות לא הדגמו יעילות של אומגה 3 במניעת אירועים ממחלות כלי דם טרשתיות.<sup>119,120</sup>

לאחרונה, פורסם המחקר REDUCE-IT אשר הדגים שטיפול על-ידי EPA מזוקק (icosapent ethyl) במינון גבוה (4 גרם ליממה) הפחית את התחלואה והתמותה ממחלות כלי דם טרשתיות בכ-25% בחולים בסיכון גבוה אשר טופלו בסטטינים.<sup>121, 122</sup> תכשיר זה, אשר קיבל אינדיקציה IIa לטיפול בהיפרטריגליצרידמיה בקווי ההנחייה האירופאיים ולאחרונה, אושר על-ידי ה-FDA למטרה זו, עדיין לא נמצא בארץ בעת פרסום מסמך זה.

תופעות הלוואי של תכשירי אומגה 3 כוללות הפרעה במערכת העיכול, הפרעות קרישה קלות ואולי עלייה בשכיחות של סרטן ערמונית, אך שכיחותן נמוכה.

### מניעת דלקת הלב

הסיכון לדלקת בלב הופך משמעותי כאשר רמות הטריגליצרידים עולות מעל 900 מ"ג/ד"ל (בד"כ עקב שילוב של VLDLc וכילומיקרונים), אם כי המחלה יכולה להופיע כבר ברמות טריגליצרידים נמוכות יותר (החל מ-440 מ"ג/ד"ל), בעיקר, כאשר מלווה בשתיית אלכוהול. היפרטריגליצרידמיה מהווה כ-10% מהסיבות לדלקת בלב. הטיפול בהיפרטריגליצרידמיה קשה כולל בעיקר פיברטים ואומגה 3 במינון של 2-4 גרם ליום, בנוסף לדיאטה דלת שומן. בחולי סוכרת מומלץ לשקול טיפול באינסולין.

### טבלה מס' 12 - המלצות להפחתת רמת הטריגליצרידים בדם

המלצה	חוזק ההמלצה	חוזק ההוכחה המדעית
בחולים עם רמת טריגליצרידים גבוהה בדם, יש לנסות לברר את הגורם להפרעה ולטפל בו ישירות, וכן לשוחח עם המטופל על שיפור אורח החיים. בחולי סוכרת חשוב לדאוג לאיזון הגליקמי.	I	A
בחולים בסיכון גבוה למחלות לב וכלי דם טרשתיים עם רמת טריגליצרידים מעל 200 מ"ג/ד"ל מומלץ להתחיל טיפול בסטטינים כטיפול הבחירה הראשון.	I	B
במטופלים עם רמות טריגליצרידים מעל 500 מ"ג/ד"ל למרות טיפול מירבי באורחות החיים, מומלץ על טיפול בפיברטים ו/או אומגה 3 במינון גבוה במטרה להוריד את הסיכון לדלקת הלב.	I	B
במטופלים בסיכון גבוה עם רמת טריגליצרידים 135-499 מ"ג/ד"ל למרות טיפול בסטטינים מומלץ לשקול הוספת אומגה 3 מסוג EPA Icosapent ethyl.	IIa	B
במטופלים עם רמת טריגליצרידים מעל 200 מ"ג/ד"ל למרות טיפול בסטטינים, ניתן לשקול הוספת פיברט.	IIb	B
במטופלים עם רמת טריגליצרידים גבוהה מאוד הסובלים מאירועים חוזרים של דלקת הלב למרות טיפול מירבי מקובל, ניתן לשקול טיפול מניעתי על-ידי apheresis.	IIb	C

## פרק 6 - דיסליפידמיות גנטיות

רמות השומנים בדם מושפעות במידה רבה מתורשה. במרבית המקרים, ההורשה אינה מונוגנית ונגזרת מהורשה פוליגנית עם מרכיבים חיצוניים כגון דיאטה והשמנה. ברם, במקרים קיצוניים, הדבר מתבטא בהיפרליפידמיות תורשתיות מונוגניות, בהן רמות השומנים בדם גבוהות בצורה קיצונית. על הצורות השונות של המחלות התורשתיות ניתן ללמוד בטבלה מס' 13<sup>123</sup>.

### טבלה מס' 13 - סוגי הדיסליפידמיות הגנטיות ומאפייניהן

המחלה	שכיחות באוכלוסייה	הגנים המעורבים	ההשפעה על שומני הדם	סימנים קליניים
היפרכולסטרולמיה משפחתית הטרוזיגוטית Heterozygous Familial Hypercholesterolemia	1:250-300	LDLcr ApoB PCSK9	LDLc↑	Tendon xanthoma Arcus cornea Xanthelesma
היפרכולסטרולמיה משפחתית הומוזיגוטית Homozygous Familial Hypercholesterolemia	1:250,000	LDLcr ApoB PCSK9	LDLc↑↑	Tendon xanthoma Arcus cornea Xanthelesma
הפרעת ליפידים תורשתית משולבת Familial Combined Hyperlipidemia	1:250	USF1 + modifying genes	↑LDLc ↑VLDLc ↑ApoB	
דיסבטליפופרוטאינמיה Dysbetalipoproteinemia	1:5,000	APOE	IDL↑↑	Palmar xanthoma Tuberous xanthoma
תסמונת כילומיקרונומיה תורשתית Familial Chylomicronemia Syndrome	1:500,000	* LPL * APO C2 * GPIHBP1 * LMF1	↑↑ כילומיקרונום	Eruptive xanthoma
מחלת טאנג'יר Tangier Disease	1:1,000,000	ABCA1	HDLc ↓↓	Orange tonsils Hepatosplenomegaly
חסר LCAT LCAT Deficiency	1:1,000,000	LCAT	HDLc ↓	

### 6.1 היפרכולסטרולמיה משפחתית (Familial Hypercholesterolemia - FH)

היפרכולסטרולמיה משפחתית היא מחלה מונוגנית הנגרמת כתוצאה מפגם בחלבונים הגורמים לכניסת ליפופרוטאין מסוג LDLc לתאי הגוף ובעיקר הכבד. חלבונים אלו הם הקולטן ל-LDLc (LDLcr - LDLc receptor) הליגנד לקולטן apo B והחלבון הרגולטורי PCSK9.<sup>126,125,124</sup> פגמים אלו גורמים לעלייה משמעותית ברמות LDLc לאורך כל החיים, החל מהלידה, ולעלייה בנטייה למחלות כלי דם טרשתיות החל בגיל צעיר. הסיכון לטרשת עורקים קלינית בחולים אלו הוא פי 4-6 מאוכלוסייה הכללית ולעיתים קרובות, הופעת המחלה היא בגילאים צעירים יחסית, בשנות ה-20 וה-30 לחיים.<sup>127</sup>

האבחנה הדפיניטיבית של FH נעשית באמצעות בדיקות גנטיות, אך מתאפשרת גם על-פי קריטריונים קליניים. החשד הקליני צריך לעלות באנשים עם LDLc מעל 190 מג"ד/ד"ל במספר בדיקות ללא סיבה משנית לכך, בעיקר, אם יש סיפור משפחתי של מחלת כלי דם טרשתית בגיל צעיר. אנו ממליצים, להשתמש בקריטריונים ההולנדיים ו/או בקריטריונים ע"ש Simon Broome<sup>128</sup> לאבחון FH (ראה טבלה).



אנו ממליצים, במקרים אלו להפנות את החולים למומחה במרפאת ליפידים ולשקול בדיקה גנטית. בכל מקרה, אין צורך באבחנה גנטית על מנת לאשר בסבירות גבוהה את קיום המחלה על-פי הקריטריונים בטבלה.

במקרים של חשד קליני גבוה, יש להמליץ לקרובי משפחה מדרגה ראשונה, החל מגיל 5 לבדוק רמות כולסטרול ולהתחיל טיפול בהתאם. מאחר והסיכון להתפתחות טרשת ומחלה כלילית בחולים עם FH הוא גבוה במיוחד, אנו ממליצים להתייחס אליהם כקבוצה נפרדת ולטפל בהם כקבוצה בסיכון גבוה.

### טבלה מס' 14 - הקריטריונים ההולנדים לאבחון קליני של היפרכולסטרולמיה משפחתית

<https://www.mdcalc.com/dutch-criteria-familial-hypercholesterolemia-fh#next-steps>

Criteria	Points
<b>1) Family history</b>	
First-degree relative with known premature (men aged <55 years; women <60 years) coronary or vascular disease, or first-degree relative with known LDLc above the 95th percentile	1
First-degree relative with tendinous xanthomata and/or arcus cornealis, or children aged <18 years with LDLc above the 95th percentile	2
<b>2) Clinical history</b>	
Patient with premature (men aged <55 years; women <60 years) CAD	2
Patient with premature (men aged <55 years; women <60 years) cerebral or peripheral vascular disease	1
<b>3) Physical examination<sup>a</sup></b>	
Tendinous xanthomata	6
Arcus cornealis before age 45 years	4
<b>4) LDLc levels (without treatment)</b>	
LDLc $\geq 8.5$ mmol/L ( $\geq 325$ mg/dL)	8
LDLc 6.5-8.4 mmol/L (251-325 mg/dL)	5
LDLc 5.0-6.4 mmol/L (191-250 mg/dL)	3
LDLc 4.0-4.9 mmol/L (155-190 mg/dL)	1
<b>5) DNA analysis</b>	
Functional mutation in the LDLcR, apoB, or PCSK9 genes	8
Choose only one score per group, the highest applicable; diagnosis is based on the total number of points obtained	
A 'definite' FH diagnosis requires >8 points	
A 'probable' FH diagnosis requires 6-8 points	
A 'possible' FH diagnosis requires 3-5 points	

## טבלה מס' 15 - הקריטריונים ע"ש Simon Broome לאבחון קליני של היפרכולסטרולמיה משפחתית

<https://www.mdcalc.com/simon-broome-diagnostic-criteria-familial-hypercholesterolemia-fh>

**Table 3: Simon Broome diagnostic criteria for Familial Hypercholesterolemia<sup>1</sup>**

**Definite Familial Hypercholesterolemia:**

Required laboratory = high cholesterol levels:

- Adult = Total cholesterol levels > 290 mg/dL (7.5 mmol/L) or LDL-C > 190 mg/dL (4.9 mmol/L)
- Child less than 16 years of age = Total cholesterol levels > 260 mg/dL (6.7 mmol/L) or LDL-C > 155 mg/dL (4.0 mmol/L)

*Plus at least one of the two:*

1. Plus physical finding = tendon xanthomas, or tendon xanthomas in first or second degree relative

**OR**

2. DNA-based evidence of an LDL-receptor mutation, familial defective apo B-100, or a PCSK9 mutation.

**Possible Familial Hypercholesterolemia**

Laboratory = high cholesterol levels:

- Adult = Total cholesterol levels > 290 mg/dL (7.5 mmol/L) or LDL-C > 190 mg/dL (4.9 mmol/L)
- Child less than 16 years of age = Total cholesterol levels > 260 mg/dL (6.7 mmol/L) or LDL-C > 155 mg/dL (4.0 mmol/L)

*Plus at least one of the two:*

1. Family history of at least one of the following.
  - Family history of myocardial infarction at:
    - Age 60 years or younger in first degree relative
    - Age 50 years or younger in second-degree relative

**OR**

2. Family history of elevated total cholesterol
  - Greater than 290 mg/dL (7.5 mmol/L) in adult first- or second-degree relative
  - Greater than 260 mg/dL (6.7 mmol/L) in child, brother or sister aged younger than 16 years.

הסיכון לאירוע קרדיווסקולרי באנשים עם היפרכולסטרולמיה משפחתית גבוה יותר מאשר לאנשים עם אותן רמות LDLc שאינן FH<sup>129</sup>, כנראה עקב משך החשיפה הארוך (מלידה) לרמות ה-LDLc הגבוהות ב-FH. לאור זאת, יש צורך לעשות מאמץ מיוחד לאתר אנשים אילו (ובני משפחתם), להתחיל טיפול בגיל צעיר מהרגיל ולהפחית את רמת ה-LDLc לערכים נמוכים מהמקובל בהיפרכולסטרולמיה שאינה משפחתית.

## טבלה מס' 16 - המלצות לאבחון וטיפול בהיפרכולסטרולמיה משפחתית

המלצה	חוזק ההמלצה	חוזק ההוכחה המדעית
מומלץ לאבחן חולים עם FH בעזרת הקריטריונים של סימון-ברום או הקריטריונים ההולנדיים. חשוב לכתוב אבחנה זו בגיליון הרפואי של המטופל.	I	A
חשוב לבצע סקר משפחתי של פרופיל השומנים בכל בני המשפחה דרגה ראשונה של אדם המאובחן עם FH ולבדוק פעם אחת בחיים את רמת ה-ליפופרוטאין a.	I	B
בילדים ממשפחות שאובחנו עם FH מומלץ לבדוק את פרופיל השומנים מגיל 5. במידה ואובחן FH, מומלץ להתחיל טיפול תזונתי כבר מגיל 5 ולשקול טיפול תרופתי מגיל 8-10 עם יעד טיפול של LDLc פחות מ-135 מ"ג/ד"ל.	IIa	C
חולי FH ללא מחלה טרשתית או גורמי סיכון נוספים מוגדרים בקבוצת הסיכון הגבוהה עם יעד טיפולי של LDLc פחות מ-70 מ"ג/ד"ל והפחתת ה-LDLc ב-50% לפחות.	I	C
חולי FH עם מחלה טרשתית ו/או עם לפחות גורם סיכון אחר לטרשת עורקים מוגדרים בקבוצת הסיכון הגבוה-מאוד ואצלם היעד הטיפולי המומלץ הינו LDLc פחות מ-55 מ"ג/ד"ל והפחתת ה-LDLc ב-50% לפחות.	IIa	C
במטופלים עם FH בסיכון גבוה-מאוד אשר לא מגיעים ליעד הטיפולי עם טיפול מקסימלי נסבל בסטטין יחד עם אזטימיב, מומלץ לשלב טיפול במעכבי PCSK9.	I	C

## 6.2 דיסליפידמיות תורשתיות אחרות

קיימות צורות רבות של הפרעות תורשתיות בשומני הדם מעבר ל-FH. כולן מחלות נדירות יחסית ואין הכוונה לפרטן. למתעניין מומלץ לפנות להנחיות האירופאיות לטיפול בטרשת לקריאה נוספת<sup>2</sup>. בכל מקרה, עקב נדירותן חשוב להפנות חולים במחלות אלו ליעוץ של מרפאת ליפידים.

## מקרי חסר במבוגרים

- א. LDLc מתחת ל-70 מ"ג/ד"ל ללא טיפול תרופתי וללא מחלות רקע היכולות להסביר ירידה זו  
 ב. HDLc מתחת ל-20 מ"ג/ד"ל

## מקרי עודף במבוגרים

- א. LDLc מעל 190 מ"ג/ד"ל  
 ב. טריגליצרידים מעל 500 מ"ג/ד"ל  
 ג. HDLc גבוה בדרך כלל אינו מהווה בעייה קלינית ואינו מחייב המשך בירור, למעט בחולים עם טרשת עורקים אצלם או בבני משפחתם.

## טבלה מס' 17 - המלצה לגבי דיסליפידמיות גנטיות

המלצה	חוזק ההמלצה	חוזק ההוכחה המדעית
מומלץ להפנות נבדקים עם חשד לדיסליפידמיה גנטית לבירור וטיפול במרפאת ליפידים.	IIa	C

## פרק 7 - התייחסות למגדר, גיל ואוכלוסיות מיוחדות

### 7.1 נשים

מחקרים מבוקרים היטב הראו יעילות של סטטינים בשיפור התוצאים ממחלות כלי דם טרשתיות בנשים, למרות שנשים היו במיעוט במחקרים אלה.

#### השפעה של סטטינים במניעה ראשונית ושניונית:

מחקרים אקראיים, כמו גם סקירת מחקרים על-ידי Cochrane בשנת 2013 מראים שסטטינים במניעה ראשונית, מורידים משלב של תוצאים קליניים בנשים כולל תמותה מכל סיבה, אירועים ווסקולריים, וצורך ברוסקולריזציה התוצאות בנשים היו דומות לגברים.<sup>130</sup> ה-CTT Collaboration ביצעו אנליזה של 22 מחקרים מבוקרים של סטטינים לעומת פלצבו ו-5 מחקרים של סטטין במינון מוגבר לעומת סטטין במינון מופחת. 27% מתוך 174,149 המשתתפים היו נשים, ולאחר תקנון שיעור ההפחתה באירועים הקליניים (משלב של אירועים ווסקולריים, אוטמים, צורך ברוסקולריזציה ושבץ מוחי) לכל הורדה של 1 mmol/L (38.6 מ"ג/ד"ל) היה דומה בנשים ובגברים.<sup>131</sup>

#### תרופות שאינן סטטינים

גם בתרופות שאינן סטטינים, נמצא שיעור הפחתה באירועים קליניים דומה בנשים ובגברים. ניתן לראות זאת, במחקרי ה-IMPROVE IT (אזטימיב בתוספת לסימבסטטין או פלצבו בתוספת לסימבסטטין), FIELD (פנופיבראט בתוספת לסטטינים בחולי סוכרת), וכן, במחקרים עם מעכבי האנזים PCSK9 (FOURIER, ODYSSEY).

#### תחליפי הורמונים

גלולות למניעת היריון מדור שלישי, המכילות מינון נמוך של אסטרוגן ופרוגסטרון, לא הוכחו עדיין כמעלות סיכון למחלות כלי דם טרשתיות וניתן לתת (לאחר בדיקת רמת פרופיל השומנים בדם) לנבדקות עם רמת כולסטרול מקובלת.<sup>132</sup> לעומת זאת, בנבדקות עם היפרכולסטרולמיה (שהוגדרה בעבודה זו כ-LDLc > 160 mg/dL), או עם מספר גורמי סיכון למחלת לב כלילית או עם סכנה גבוהה לאירועים טרומבוטיים מומלץ לבחור באמצעי מניעה אלטרנטיביים.<sup>133</sup> לא ניתן להמליץ על תחליפי אסטרוגן למניעה ראשונית בנשים פוסטמנופאוזליות משום שלא הוכחו כמפחיתים אירועי כלי דם טרשתיים.<sup>134</sup> לא ניתן לתת תכשירים להורדת שומני הדם במשך ההיריון ובמשך זמן ההנקה, בשל היעדר מידע קליני לגבי השפעתם על העובר והתינוק, אולם ניתן לשקול תכשירים מעכבי חומצות מרה (כגון: כולסטיראמין, כולסטיפול) אשר אינם נספגים ממערכת העיכול.

## טבלה מס' 18 - המלצות לטיפול בדיסליפידמיה בנשים

המלצה	Class	Level
מומלץ מתן תרופות לטיפול בדיסליפידמיה למניעה ראשונית בנשים עם סיכון לתחלואת כלי דם טרשתית גבוהה באותן התוויות ולאותם יעדי מטרה כמו בגברים.	I	B
מומלץ על מתן תרופות לטיפול בדיסליפידמיה למניעה שניונית בנשים, באותן התוויות ולאותם יעדי מטרה כמו בגברים	I	A
מומלץ לשקול מצבים ספציפיים בנשים, כגון מנופאווזה מוקדמת (מתחת לגיל 40 שנה) ומצבים תלויי היריון (כגון יתר לחץ דם, מצב טרום רעלת היריונית [pre-eclampsia], סוכרת היריונית, small-for-gestational-age infants, ולידות מוקדמות מהצפוי) כמגבירי סיכון לתחלואה עתידית ממחלות כלי דם טרשתיות.	I	B
לנשים בגיל הפריורן המקבלות טיפול עם סטטינים מומלץ על שימוש באמצעי מניעה יעילים.	I	C
מומלץ לנשים עם היפרכולסטרולמיה להפסיק טיפול בסטטינים 1-2 חודשים לפני הניסיון להיכנס להיריון או מייד כשמתגלה ההיריון, ובתקופת ההנקה*.	I	C

\* המלצה זו מקובלת בכל קווי ההנחיה, למרות עדות בבני-אדם שהסטטינים אינם מגבירים את שכיחות המומים המולדים (BMJ 2015; 350).  
 (doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h1035>). בכל מקרה, במידה והטיפול בסטטין מופסק במהלך השבועיים הראשונים של ההריון, למיטב ידיעתנו, אין תוספת סיכון למומים (<https://doi.org/10.1002/bdra.23029>).

## 7.2 מבוגרים

שכיחותה באוכלוסייה הכללית של האוכלוסייה המבוגרת (המוגדרת במסמך זה כגיל מעל 65 שנים) הולכת ועולה, וכ-80% מאלה שנפטרים ממחלת לב כלילית הם מעל לגיל 65 שנה. מטה-אנליזה של מחקרי תצפית מצביעה, שעלייה ברמת הכולסטרול בדם מלווה בעלייה בתמותה ממחלות לב בכל גיל. מכיוון שהסיכון האבסולוטי במבוגרים גבוה יותר, העלייה האבסולוטית בסיכון בכל רמת כולסטרול גבוהה יותר מאשר בצעירים.

השימוש בסטטינים בגיל המבוגר נמוך מהרצוי, בעיקר, במניעה ראשונית, בין היתר, בגלל מיעוט יחסי של משתתפים מבוגרים במחקרים קליניים ולכן חוסר וודאות לגבי השפעתם בגילאים אילו.<sup>135</sup> במחקר של ה-CTT collaboration עם 186,854 משתתפים ב-28 מחקרים, רק 8% מהנבדקים היו מעל לגיל 75 שנה.<sup>136</sup> שיעור ההפחתה של אירועים קליניים עם סטטינים דומה בכל גיל בנבדקים עם מחלה ווסקולרית קודמת (מניעה שניונית), אולם, מעט נמוך יותר במבוגרים ללא מחלה ווסקולרית קודמת (מניעה ראשונית). קיים פחות מידע לגבי ההשפעה הישירה של סטטינים בנבדקים מעל 75 שנה ללא מחלה ווסקולרית חסימתית, אך בתת-אנליזה של שני מחקרים גדולים במניעה ראשונית (HOPE-3 ו-JUPITER) נמצאה ירידה של 26% בתחלואה ובתמותה ממחלות כלי דם חסימתיות בקרב מטופלים מעל גיל 70.<sup>137</sup> בניתוח רטרוספקטיבי של נתונים מה-Catalan primary care system בספרד על 46,864 נבדקים מעל גיל 75 ללא מחלת כלי דם טרשתית ידועה, נמצא שטיפול בסטטינים לווה בשיעור נמוך יותר של אירועי כלי דם טרשתיים בקרב חולי סוכרת בגילים 75-84 אך לא מעל גיל 85. בנבדקים ללא סוכרת, לא נמצאה ירידה בשיעור התחלואה או התמותה במטופלים עם סטטינים בכל גיל מעל 75.<sup>138</sup> לעומת זאת, במחקר תצפיתי על מעל 120,000 אנשים ללא מחלה ווסקולרית חסימתית שטופלו על-ידי סטטינים נמצאה עלייה של 33% באירועי כלי דם טרשתיים בקרב אילו שהפסיקו הטיפול בסטטין בגיל 75 לעומת אילו שהמשיכו הטיפול בסטטין.<sup>139</sup> לאור זאת, אנו ממליצים לא להפסיק הטיפול בסטטין בגיל המבוגר, כל עוד אין ירידה בתפקוד (פיזית או קוגניטיבית), תחלואה רב-מערכתית או שבריריות (frailty) הצפויה להפחית את תוחלת ואיכות החיים הצפויה יחסית לפוטנציאל המטיב של הסטטינים.<sup>140</sup>

במבוגרים תיתכנה יותר תופעות לוואי מסטטינים לאור העובדה, שתיתכן אינטראקציה עם ריבוי תרופות שמבוגרים נוטלים, ועם פרמקוקינטיקה ופרמקודינמיקה שונה. לכן מומלץ במבוגרים להתחיל סטטינים במינון מופחת, בעיקר, כאשר ישנה פגיעה כלייתית משמעותית או פוטנציאל לאינטראקציה עם תרופות אחרות, ולהעלות את המינון בהדרגה עד השגת ה-LDLc הרצוי.

## טבלה מס' 19 - המלצות למניעה ראשונית במבוגרים

המלצה	Class	Level
במבוגרים בגיל 75 שנה ומטה מומלץ מתן סטטינים למניעה ראשונית בהתאם לדרגת הסיכון, בדומה לצעירים יותר.	I	A
כאשר קיימת הפרעה כלייתית משמעותית ו/או פוטנציאל לאינטראקציה עם תרופות אחרות מומלץ להתחיל סטטינים במינון נמוך ולהעלות את מינון הסטטינים בהדרגה עד השגת היעד של LDLc.	I	C
במבוגרים מעל גיל 75 שנה ניתן לשקול התחלת טיפול עם סטטינים בעצימות נמוכה עד בינונית, למניעה ראשונית במטופלים הנמצאים בסיכון גבוה ומעליו ובהתחשב במצבם התפקודי.	IIb	B
בנבדקים מגיל 75 שנה ומעלה המטופלים בסטטינים רצוי לא להפסיק הטיפול התרופתי, למעט כאשר ישנה ירידה בתפקוד (פיזית או קוגניטיבית), תחלואה רב-מערכתית או שביריות (frailty), או ירידה בתוחלת החיים הצפויה יחסית לפוטנציאל המטיב של הסטטינים.	IIb	B
בנבדקים בגיל 76-80 שנה עם ערכי LDLc 70-189 מ"ג/ד"ל ניתן לשקול בדיקה של ה-coronary artery calcium (CAC), ובמידה והערך הוא "אפס" ניתן לשקול הימנעות מטיפול בסטטינים.	IIb	B

## טבלה מס' 20 - המלצות למניעה שניונית במבוגרים

המלצה	Class	Level
מומלץ על טיפול עם סטטינים במבוגרים עם מחלת לב כלילית כמו בצעירים.	I	A
כאשר קיימת הפרעה כלייתית משמעותית ו/או פוטנציאל לאינטראקציה עם תרופות אחרות מומלץ להתחיל סטטינים במינון נמוך ולהעלות את מינון הסטטינים בהדרגה עד השגת היעד של LDLc.	I	C
בחולים מעל גיל 75 שנה עם מחלת כלי דם טרשתית מומלץ לשקול להתחיל טיפול עם סטטינים בעצימות בינונית לאחר הערכת הפוטנציאל לתופעות לוואי ותגובה בין תרופות, בנוסף להעדפת החולה ולמצב השביריות (frailty) שלו.	IIa	B
בחולים מעל גיל 75 שנה בדרגת סיכון גבוהה ומעלה הסובלים היטב סטטינים בעצימות גבוהה, מומלץ לשקול להמשיך באותו מינון של סטטינים.	IIa	C

## 7.3 תעוקת חזה חדה (Acute coronary syndrome - ACS)

בימים הראשונים לאחר ACS קיימת נטייה לירידה ברמת ה-LDLc כמו גם ברמת ה-HDLc, ולכן מומלץ לבדוק פרופיל שומנים כמה שיותר מוקדם באשפוז (לא בהכרח בצום, שכן, הצום אינו משפיע משמעותית על רמת ה-LDLc).<sup>141</sup> יש להתחיל בתרופות להורדת רמת ה-LDLc מוקדם ככל שניתן כדי להגביר את המוטיבציה של החולה ליטול תרופות אלה ולחזור על פרופיל שומני הדם 4-6 שבועות לאחר האירוע כדי לבדוק האם הושג יעד הטיפול וכן בטיחות הטיפול.

בחולים עם ACS הסיכון לאירוע ווסקולרי טרשתי חוזר, בעיקר, בשנה הראשונה לאחר האירוע הינו גבוה במיוחד, ולכן הטיפול המניעתי צריך להיות מהיר ובעצימות גבוהה.<sup>142,143</sup> בחולים שלא נטלו בעבר סטטינים מומלץ להתחיל תוך 1-4 ימים בסטטין בעצימות גבוהה, ללא קשר לרמת ה-LDLc ההתחלתית. מטרת הטיפול הינה להוריד את רמת ה-LDLc ב-50% לפחות מהערך ההתחלתי עם רמת מטרה של LDLc מתחת ל-55 מ"ג/ד"ל. בחולים עם אירועים ווסקולריים קודמים בשנתיים האחרונות, במידה והחולה היה על מינון מקסימלי נסבל של סטטינים, יעד המטרה יורד ל-LDLc < 40 mg/dL.

בחולים שנטלו סטטינים במינון נמוך מהמינון המקסימלי טרם האשפוז מומלץ להעלות את מינון הסטטינים למקסימלי ו/או להוסיף תרופה נוספת (אזטימיב ו/או מעכב PCSK9), אלא אם קיימת הוראת נגד ברורה לכך כגון בקשישים, בחולים עם פוטנציאל לאינטראקציה בין תרופות ובחולים עם אי-ספיקת כליות או כבד.

מספר מחקרים שפורסמו בשנים האחרות, הדגימו את היעילות של הגישה "the lower the better" בנוגע להפחתת רמת ה-LDLc לאחר ACS. במחקר IMPROVE IT<sup>90</sup> הוספה של אזטימיב לסימבסטטין תוך 10 ימים מהאשפוז עקב ACS הפחיתה את רמת ה-LDLc מ-70 מ"ג/ד"ל ל-54 מ"ג/ד"ל ואת משלב התוצאים של אירועים ממחלות כלי דם טרשתיות, שבץ מוחי ואשפוזים חוזרים ב-6.4% בהשוואה לטיפול על-ידי סימבסטטין לבד, ובעיקר, בחולים עם סיכון אטרורומבוטי גבוה (בעלי TIMI SCORE גבוה),<sup>144</sup> ובמבוגרים. במחקר ODYSSEY OUTCOMES<sup>34</sup> שכלל 18,924 חולים 1-12 חודשים לאחר ACS שלמרות טיפול מועצם בסטטינים רמת ה-LDLc נשארה מעל 70 מ"ג/ד"ל, מתן זריקה של אלירוקומאב אחת לשבועיים גרם לירידה יחסית של משלב אירועים קליניים ב-15% וכן, ירידה של 15% בתמותה הכוללת במעקב חציוני של 2.8 שנים.

### טיפול בדיסליפידמיה בחולים העוברים PCI דחוף או אלקטיבי

במטה-אנליזה של 13 מחקרים אקראיים (12 עם חולים אלקטיביים) עם 3,341 חולים שעברו PCI אלקטיבי, מתן מינון גבוה של סטטינים טרם הפרוצדורה הפחית MACE (מוות, אוטם שריר הלב או רה-ווסקולריזציה) ב-44% סביב הפרוצדורה וכעבור 30 יום מהפרוצדורה. במחקר אחד (שבו בוצע PCI במהלך STEMI) נצפה שיפור בזרימה הכלילית. בנוסף, מתן סטטינים לפני צינתור הראה ירידה בנזק כלייתי כתוצאה מחומר הניגוד.<sup>145</sup> לכן, מומלץ לתת העמסה של סטטינים במינון גבוה או העלאת מינון הסטטינים אצל מי שנטל סטטינים לפני PCI אלקטיבי או במסגרת ACS.<sup>147,146</sup>

#### טבלה מס' 21 - המלצות להורדת שומני הדם בחולים עם ACS

המלצה	Class	Level
בכל חולה ACS ללא התוויות נגד ידועות, מומלץ להתחיל או להמשיך במינון מקסימלי נסבל של סטטינים מוקדם ככל שניתן, וללא כל קשר לרמת ה-LDLc התחלתית.	I	A
מומלץ לחזור על פרופיל שומני הדם 4-6 שבועות לאחר ACS כדי לוודא ירידה של LDLc לפחות ב-50% מהערך ההתחלתי וכן ירידת LDLc מתחת ל-55 מ"ג/ד"ל. זה הזמן שיש לבחון נושא בטיחות התרופה והתוויות המשך הטיפול.	IIa	C
אם יעד הטיפול של LDLc אינו מושג כעבור 4-6 שבועות עם מינון מקסימלי נסבל של סטטינים, מומלץ להוסיף אזטימיב.	I	B
אם יעד הטיפול של LDLc אינו מושג כעבור 4-6 שבועות עם טיפול מקסימלי נסבל עם סטטינים ואזטימיב, מומלץ להוסיף לטיפול מעכבי PCSK9.	I	B
בחולים עם אי סבילות מוכחת לסטטינים, או שסטטינים מהווים התויית נגד, מומלץ לשקול טיפול עם אזטימיב לבד.	IIa	B
בחולים שטופלו על-ידי מינון מקסימלי נסבל של סטטינים ואזטימיב לפני אשפוז בשל ACS, מומלץ לשקול הוספת מעכבי PCSK9 כמה שיותר מוקדם לאחר התחלת האירוע, ובזמן האשפוז.	IIa	A

#### טיפול להורדת שומני הדם בחולים העומדים לעבור PCI

המלצה	Class	Level
מומלץ לשקול העמסה של סטטינים במינון מקסימלי נסבל לפני PCI בחולים עם ACS או לפני PCI אלקטיבי.	IIa	B

## 7.4 אי-ספיקת לב והיצרות המסתם האורטלי

שני מחקרים מבוקרים אקראיים (בעיקר עם חולים באי-ספיקת לב סיסטולית)<sup>148,149</sup> ומטה-אנליזה עם 24 מחקרים אקראיים<sup>150</sup> לא הראו ירידה בתמותה לבבית או שבץ מוחי כאשר נותנים סטטינים לחולים באי-ספיקת לב. לאור זאת, לא מומלץ להתחיל טיפול בסטטינים בחולים עם אי-ספיקת לב בהיעדר אינדיקציה ספציפית כגון קיום מחלת כלי דם טרשתית, אם כי אין סיבה להפסיק טיפול זה בחולה עם אי-ספיקת לב המטופל על-ידי סטטין באופן קבוע.

למרות שהשכיחות של הסתיידות והיצרות של המסתם האורטלי עולה בנוכחות היפרכולסטרולמיה קשה, מחקרים מבוקרים לא הוכיחו תועלת במניעת ההתקדמות של היצרות המסתם על-ידי טיפול בסטטינים,<sup>151,152</sup> ולכן, הקיום של היצרות המסתם האורטלי לבדו לא מהווה התוויה לטיפול בסטטין.

### טבלה מס' 22 - המלצות לטיפול בדיסליפידמיה בחולים באי-ספיקת לב כרונית או מחלה מסתמית של הלב

המלצה	Class	Level
לא מומלץ להתחיל תרופות להורדת שומני הדם בחולי אי-ספיקת לב בהיעדר התוויה אחרת לטיפול.	III	A
בחולים באי-ספיקת לב עם ירידה במקטע הפליטה על רקע איסכמי ועם תוחלת חיים "סבירה" (3-5 שנים), שטרם מקבלים סטטינים, ניתן לשקול התחלת טיפול עם סטטינים בעצימות בינונית כדי למנוע אירועים קרדיווסקולריים.	IIb	B
לא מומלץ להתחיל טיפול בתכשירים להורדת שומני הדם בהיצרות אורטלית מסתמית, או בכל מחלה מסתמית אחרת, כדי להאט התקדמות של המחלה המסתמית בהיעדר התוויה אחרת לטיפול.	III	A

## 7.5 מחלת כליות כרונית

מקובל להעריך את התפקוד הכלייתי על-ידי נוסחאות כגון mdrd או ckd-epi (<http://www.mdrd.com>) המחשבות את קצב הסינון הגלומרולרי (estimated glomerular filtration rate - eGFR). חומרת הירידה בתפקוד הכלייתי מוגדרת כדלקמן:<sup>153</sup>

שלבים	eGFR ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	תפקוד כליות
שלב 1	90 ≤	תקין
שלב 2	60-89	ירוד במידה קלה
שלב 3	30-59	ירוד במידה בינונית
שלב 4	15-29	ירוד במידה קשה
שלב 5	15 >	אי-ספיקה סופנית

eGFR ירוד הינו מדד פרוגנוסטי עצמאי לתחלואה ממחלות כלי דם טרשתיות. בחולים עם מחלת כלי דם טרשתית ואי-ספיקת כליות כרונית, הסיכון לתמותה גדול מאשר ללא אי-ספיקת כליות. כבר בשלבים הראשונים של אי-ספיקת כליות כרונית ישנה עלייה ברמת הטריגליצרידים וירידה ברמת ה-HDLc. למרות שרמת ה-LDLc הכללית לא תמיד גבוהה, ישנה עלייה בריכוז חלקיקי LDLc קטנים וצפופים (small dense LDLc particles) אשר נחשבים כיותר אטרורגנים.<sup>154</sup> בנוסף, קיימת עלייה ברמת ה-ליפופרוטאין a באסוציאציה עם חומרת המחלה. אי-ספיקת כליות מלווה בד"כ גם בגורמי סיכון נוספים, כגון יתר לחץ דם וסוכרת. לאור זאת, החולים באי-ספיקת כליות כרונית מוגדרים כבעלי סיכון גבוה או גבוה מאוד למחלת כלי דם טרשתית בהתאם ל-GFR.<sup>155</sup>



## השפעת סטטינים ופיברטים על הסיכון למחלות כלי דם טרשתיות

במחקר Diet Deutche Diabetes Dialyse Studie (4D) עם 1,200 חולים סוכרתיים בהמודיאליזה, לאטורבסטין 20 מ"ג לא הייתה השפעה על הסכנה לתחלואת כלי דם טרשתית.<sup>156</sup> תוצאות דומות נצפו במחקר AURORA ב-2,776 חולים בהמודיאליזה שטופלו על-ידי רוזובסטין 10 מ"ג.<sup>157</sup> במחקר SHARP, אזטימיב בשילוב עם סימבסטין הפחית באופן משמעותי משלב תוצאים קליניים שכלל תמותה כללית, אוטם שריר הלב, שבץ איסכמי או רוסקולריזציה בהשוואה לפלצבו בחולים באי-ספיקת כליות כרונית, חלקם בדיאליזה.<sup>158</sup> למחקר לא הייתה עוצמה מספקת על מנת לקבוע אם תועלת זו קיימת גם בחולי הדיאליזה, שהיוו כשליש מהנבדקים. נתונים תצפיתיים פרוספקטיביים מה-Taiwan National Health Insurance Research Database רומזים שבחולים סוכרתיים בדיאליזה שטופלו על-ידי סטטינים הייתה ירידה משמעותית בשיעורי השבץ המוחי והתמותה הכללית, אך לא באוטם שריר הלב או תמותה ממחלות כלי דם טרשתיים.<sup>159</sup> יש צורך, לאמת את יעילות הטיפול בסטטינים בקבוצת חולים זו במחקר מבוקר. כאשר חוקרי ה-CTT ניתחו את כל המחקרים הגדולים עם סטטינים ומחלת כליות כרונית, נמצא שהקשר בין הורדת LDLc לבין ירידה במחלות כלי דם טרשתיות פוחת ככל שה-eGFR יורד, ללא הוכחה לתועלת בחולי דיאליזה.<sup>160</sup> לאור זאת, ממליצים החוקרים להשתמש במינון גבוה יותר של סטטינים בחולים עם GFR נמוך על מנת להוריד את רמת ה-LDLc לערכים נמוכים יותר.

הטיפול בפיברטים בחולים עם אי-ספיקת כליות נחקר פחות מאשר הטיפול בסטטינים, אך מטהאנליזה של 10 מחקרים שכללה 16,869 מטופלים עם אי-ספיקת כליות בדרגות שונות הדגימה הפחתה ברמת הטריגליצרידים ועלייה ברמת ה-HDLc ללא השפעה על רמת ה-LDLc.<sup>161</sup> בחולים עם eGFR 30-60 מ"ל/דקה/1.73 מ<sup>2</sup> נמצאה הפחתה של 30%-40% בתחלואה ותמותה ממחלות כלי דם טרשתיות אך לא בתמותה הכללית.

## בטיחות הטיפול בתרופות להורדת שומני הדם באי-ספיקת כליות כרונית

מטה-אנליזה של המחקרים המבוקרים עם סטטינים על-ידי חוקרי ה-CTT מראה שהורדת LDLc למטרה הינה בטוחה בכלל GFR. אמנם מחקרים כמו SHARP, AURORA, 4D לא הראו בעיות בטיחות בטיפול בסטטינים, אך יש לזכור, שלמרות שרוב הפינוי של סטטינים מהגוף נעשה בכבד, לרובם ישנה גם מידה מסויימת של פינוי כלייתי, עובדה שצריך לקחת בחשבון באי-ספיקת כליות. במיוחד, צריך להימנע ממינונים גבוהים של רוזובסטין בחולים עם GFR נמוך. מבחינה זו, יש יתרון לאטורבסטין, אשר עובר מטבוליזם כמעט רק בכבד עם פחות מ-5% הפרשה כלייתית.<sup>162</sup> פיברטים יכולים לגרום לעלייה ברמת הקראטינין בדם עקב ירידה בהפרשה הטובולרית של קראטינין, אך אין הוכחה שהשפעה זו משפיעה על הסיכון להתפתחות אי-ספיקת כליות קשה. מכיוון שהפיברטים מופרשים דרך הכליות, צריך להימנע משימוש בפיברטים בחולים עם אי-ספיקת כליות קשה, בעיקר בשילוב עם סטטינים.<sup>163</sup>

### טבלה מס' 23 - מינוני סטטינים מומלצים באי-ספיקת כליות\*\*

תרופה	מינון מקסימלי (מ"ג)	מינון מקסימלי (מ"ג)	מינון מקסימלי (מ"ג)
	eGFR* $\geq$ 30	eGFR* $<$ 30	עם ציקלוספורין
פרבסטין	80	20	20
סימבסטין	40	40	להימנע
אטורבסטין	80	80	להימנע
רוזובסטין	40	10	5

\* ml/min/1.73 m<sup>2</sup> \*\* adapted from

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305899/>

## מושגלי כליות ואיברים אחרים

הפרעות בשומני הדם שכיחות מאוד במושגלי כליות ואיברים אחרים ומגבירות את הסיכון למחלות כלי דם טרשתיות כמו גם, לזוסקולופטיה עורקית השכיחה לאחר השתלות.<sup>164</sup> חלק מההפרעות המטבוליות נובעות מהשפעה של התרופות הניתנות למניעת דחיית האיבר המושגל, שעלולות לגרום לעלייה בכולסטרול וטריגליצרידים והגברת ריכוז חלקיקי LDLc קטנים וצפופים.<sup>165</sup> למרות היעדר מחקרים מבוקרים בנושא, עושה רושם שטיפול בסטטינים עשוי להפחית את הסיכון המוגבר בחולים אילו,<sup>166,167</sup> אך צריך לקחת בחשבון שחלק מהתרופות למניעת דחיית איברים, ובעיקר ציקלוספורין, עוברות מטבוליזם על-ידי האנזים CYP3A4 ולכן, מעלות את ריכוז הסטטינים בדם עם סיכון מוגבר לתופעות לוואי, בעיקר בשרירים. מסיבה זו, ייתכן, וישנה עדיפות לטיפול על-ידי פרבסטטין או רוסובסטטין, אשר עוברים מטבוליזם על-ידי אנזימים אחרים.<sup>168</sup> במצבים בהם לא ניתן להגיע ליעד המטרה על-ידי סטטינים לבד ניתן להוסיף אזטימיב, כפי שמומלץ במצבים אחרים. נתונים ראשוניים מרמזים שגם מעכבי PCSK9 יעילים ובטוחים (לפחות בטווח הקצר) בהפחתת רמת ה-LDLc במושגלי איברים.<sup>169</sup>

### טבלה מס' 24 - המלצות לטיפול בהורדת שומני הדם בחולים עם מחלת כליות כרונית עם eGFR מתחת ל-60 מ"ל לדקה (CKD3-5)

המלצה	Class	Level
חולים באי-ספיקת כליות כרונית עם eGFR < 60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> נמצאים בסיכון גבוה או גבוה מאוד לתחלואת כלי דם טרשתית.	I	A
מומלץ לטפל בסטטינים או שילוב של סטטינים ואזטימיב בחולים באי-ספיקת כליות כרונית ללא דיאליזה.	I	A
בחולים המקבלים טיפול בסטטינים או אזטימיב, או שילוב של שניהם ומגיעים לדיאליזה, מומלץ לשקול המשך הטיפול, ביחוד בחולים עם מחלת כלי דם טרשתית ו/או המועמדים להשתלת כלייה.	IIa	C
בחולים עם אי-ספיקת כליות ישנה עדיפות לטיפול על-ידי אטורבסטטין. במידה ומשתמשים ברוסובסטטין רצוי להימנע ממינון גבוה.	IIa	C
במושגלי כליות (ואיברים אחרים) תרופת הבחירה לטיפול בדיסליפידמיה הינה סטטין. רצוי להתחיל במינון קטן ולהיזהר מאינטראקציה עם תרופות לדחיית איברים (בעיקר ציקלוספורין). במידת הצורך ניתן להוסיף אזטימיב להפחתת LDLc נוספת.	IIa	B
בחולי דיאליזה ללא מחלת כלי דם טרשתית לא מומלץ להתחיל טיפול עם סטטינים.	III	A

## 7.6 מחלות דלקתיות כרוניות

חלק מהפתוגנזה של התפתחות טרשת העורקים כולל הסננה דלקתית כרונית של דופן האנדותרל על-ידי תאי דלקת ועלייה בדם של מתווכי דלקת שונים, כולל החלבון (C-reactive protein CRP). קיים קשר בין העלייה בדם ברמת ה-CRP לבין עלייה באירועי כלי דם טרשתיים, ומספר מחקרים (אך לא כולם) הראו שרמת ה-CRP בדם מאפשרת ניבוי של אירועי כלי דם טרשתיים עתידיים, אם כי, מחקרים גנטיים לא הצליחו להראות קשר דומה.<sup>173,172,171,170</sup> פיתוח שיטות לבדיקת high-sensitivity CRP שמאפשרות זיהוי של רמות CRP נמוכות ביותר איפשרה שימוש בסמן זה לזיהוי דלקת קלה, ולמרות חילוקי הדעות מספר הנחיות קליניות ממליצות על שימוש בבדיקה זו לצורך ריבוד הסיכון, בעיקר בחולים בסיכון בינוני.

בנוסף להפחתת רמת הכולסטרול בדם, לסטטינים יש גם תכונות נוגדות-דלקת ולכן, הם מפחיתים את רמת ה-CRP בדם. במחקר ה-JUPITER במניעה ראשונית באנשים עם רמת  $CRP > 2$  מ"ג/ד"ל, מתן רוזובסטטין במינון 20 מ"ג ליום הצליח להפחית באופן משמעותי אירועי כלי דם טרשתיים, כשהתועלת הקלינית יוחסה גם להפחתת רמת ה-LDLc בדם וגם להפחתת רמת ה-hs-CRP בדם.<sup>174</sup> צריך לציין, שתכשירים אחרים להפחתת LDLc, כגון אזטימיב ונוגדנים לחלבון PCSK9, מפחיתים אירועי כלי דם טרשתיים, למרות שאין להם השפעה על רמת ה-hs-CRP בדם.

לאחרונה, פורסם המחקר CANTOS שבדק טיפול ספציפי במינונים שונים של הנוגדן לחלבון IL-1 $\beta$ , canakinumab בחולים עם אוטם קודם ורמת hs-CRP גבוהה שטופלו על-ידי סטטינים כמקובל. הטיפול בתרופה הוביל להפחתה ברמת ה-hs-CRP ללא השפעה על שומני הדם, וכן, לירידה משמעותית באירועי כלי דם טרשתיים בהשוואה לפלצבו, במחיר של יותר זיהומים קשים שהובילו למוות.<sup>175</sup> לא היה הבדל משמעותי בתמותה הכללית בין הקבוצות. מדובר במחקר ראשון מסוגו שהצליח להוכיח את הקשר החיובי שבין CRP לבין אירועי כלי דם טרשתיים ושהורדת ה-CRP מפחיתה אירועים אילו. למרות זאת ה-FDA לא אישר את התרופה להורדת סיכון מאירועי כלי דם טרשתיים. חשוב לציין, שבמחקר זה הנבדקים לא טופלו על-ידי מעכבי PCSK9 או אזטימיב בתוספת לסטטינים ורמת ה-LDLc הממוצעת בשתי הקבוצות הייתה סביב 82 מ"ג/ד"ל, ולא ברור אם התוספת של canakinumab או תכשיר נוגד דלקת אחר יהיה יעיל גם בנוכחות רמת LDLc מאוד נמוכה כפי שמומלץ בקווי ההנחייה החדשים. יתר על כן, סטטינים ומעכבי PCSK9 הוכחו כיעילים בהפחתת מרכיבי הפלאק הטרשתי בנוסף להפחתת נפח הפלאק הטרשתי, דבר שטרם הוכח בתכשירים נוגדי הדלקת.

### טבלה מס' 25 - המלצות לטיפול בהורדת שומני הדם בחולים עם מחלה דלקתית כרונית או HIV

המלצה	Class	Level
בנבדקים בגיל 40-75 שנה שיש להם דרגת סיכון לאירועי כלי דם טרשתיים גבוהה, מחלה דלקתית כרונית ו-HIV מהווים גורמים מאיצים (risk-enhancing factors) למחלת כלי דם טרשתית ומומלץ לשקול טיפול עם סטטינים בעצימות בינונית או גבוהה.	IIa	B
בהתבסס על העדויות המחקריות עד כה, אין המלצה על שימוש שיגרתי בתכשירים נוגדי דלקת למניעת אירועי כלי דם טרשתיים.	III	B

## 7.7 שבץ מוחי ומחלות כלי דם היקפיים

שבץ מוחי כולל את שבץ המוח האיסכמי, שהינו שבץ המוח העיקרי, ואת סוגי הדימום התוך-גולגלתי השונים שכוללים דימום מוחי ודימום תת-עכבישי. הפתוגנזה והאתיולוגיה של שבץ מוח איסכמי הטרוגנית יותר מאשר זו של אירוע כלילי חד ולעיתים אינה חד משמעית או אינה ידועה. שבץ מוח איסכמי נגרם על-פי רוב מטרשת בכלי דם גדולים (קשת האאורטה, עורקי הצוואר והמוח), תסחיפים ממקור לבבי או מחלת כלי דם מוחיים קטנים (אוטמים לקונארים). ממצאים מהמחקר SPARCL<sup>176</sup> מעידים על כך, שטיפול אינטנסיבי בסטטין יעיל במניעה שניונית של שבץ מוחי איסכמי ותחלואה ממחלת לב טרשתית, וכי יעילותה אינה שונה בין סוגי השבץ העיקריים. במחקר Treat Stroke to Target טיפול בשבץ מוחי איסכמי על רקע טרשתי ליעד נמוך יותר, היה יעיל יותר במניעת אירועי כלי דם טרשתיים מאשר טיפול ליעד מתון.<sup>177</sup> יחד עם זאת, ישנן אתיולוגיות ספציפיות שאינן טרשתיות, כגון דיסקציה עורקית (ווסקולופתיה שאינה טרשתית), תסחיף פרדוקסלי משני לנקב בין עלייתי (PFO) ומצבי קרישיות יתר כגון תסמונת APLA אשר נפוצים יותר בצעירים.

חולים לאחר שבץ מוח איסכמי או אירוע איסכמי חולף (TIA), נמצאים בסיכון מוגבר לא רק לשבץ מוח חוזר כי אם גם לאירועי כלי דם טרשתיים אחרים. מניעה שניונית על-ידי סטטינים מפחיתה סכנה לאירוע חוזר של שבץ מוחי, אוטם שריר הלב ומוות וסקולארי ב-12% בכל הורדה של 1 מילימול/ליטר (38 מ"ג/ד"ל) של LDLc.<sup>178</sup> מתן מוקדם של סטטינים ב-TIA מפחית שיעור של שבץ מוחי בחולים עם היצרות טרשתית בעורקי התרדמה.<sup>179</sup> במחקרים אשר בחנו תוספת אזטימיב ומעכבי PCSK-9 לטיפול בסטטינים, נצפו גם שיעורים מופחתים של אירועים מוחיים איסכמיים. ישנן עדויות שטיפול בסטטינים עלול להעלות במעט את הסיכון לדימום תוך מוחי, אך נושא זה נמצא עדיין בויכוח.<sup>180</sup>

### טבלה מס' 26 - טיפול להורדת שומני הדם למניעה של מחלת כלי דם טרשתית בחולים לאחר שבץ מוח איסכמי

המלצה	Class	Level
חולים עם היסטוריה של שבץ מוח איסכמי* או TIA** נמצאים בסיכון גבוה ביותר לאירועי כלי דם טרשתיים, ובעיקר לשבץ מוחי איסכמי, ולכן מומלץ על הורדת רמת LDLc בדם לפחות מ-55 מ"ג/ד"ל ולפחות ב-50%.	I	B

\* הפתוגנזה של שבץ מוחי איסכמי הטרוגנית ואף כי המלצה זו מתאימה למרבית המקרים לאחר שבץ מוחי איסכמי או TIA ישנם יוצאים מן הכלל, בעיקר, בצעירים בהם אותרה אתיולוגיה, שהיא בבירור אינה טרשתית ובמקרים אילו ההחלטה הינה על בסיס שיקול קליני.

\*\* יש לקחת בחשבון שלא כל תסמין נירולוגי חולף הינו על רקע איסכמיה מוחית.

### מחלת כלי דם היקפית (PAD) וכלי דם גדולים חוץ גולגלתיים ותוך-גולגלתיים

מחלת כלי דם היקפית, הינה ביטוי שכיח למחלה טרשתית וחולים במחלה זו בעלי סיכון מוגבר ועצמאי לאוטם שריר הלב ולתמותה ממחלות כלי דם טרשתיות. כך גם חולים עם מחלה טרשתית בכלי הדם הגדולים החוץ-גולגלתיים (קרוטיס ועורק ורטברלי) ותוך-גולגלתיים (כגון עורק ורטברלי, בזילארי, הקרוטיס הפנימי והעורק המוחי התיכון). לכן מומלץ להוריד את רמת ה-LDLc ב-50% לפחות מהערך ההתחלתי וכן, יעד הורדה של LDLc מתחת ל-55 מ"ג/ד"ל.

בסקירה סיסטמטית של 18 מחקרים אקראיים עם 10,000 חולים נמצא שטיפול עם תכשירים להורדת שומני הדם בחולים עם מחלה טרשתית של הרגליים, היה קשור בירידה של 20% (מובהקת סטטיסטית) באירועי כלי דם טרשתיים בנוסף, לירידה של 14% (לא מובהקת) בתמותה הכללית. במחקר Heart Protection Study טיפול בסטטינים היה קשור בירידה של 16% ברוסקולריזציה לא כלילית.<sup>181</sup> גם טיפול בנוגדנים לחלבון PCSK9 בתוספת לסטטינים הראה ירידה באירועי כלי דם טרשתיים בחולים עם מחלת כלי דם היקפית בנוסף למחלת לב כלילית. במחקר FOURIER הוספת אבולוקומאב לטיפול בסטטינים גרם לירידה אבסולוטית משמעותית יותר בתוצאי המחקר בחולים עם מחלת

כלי דם היקפית מאשר ללא מחלת כלי דם היקפית (3.5% לעומת 1.6%).<sup>182</sup> הוספת אבולוקומאב לסטטינים גרמה גם לירידה משמעותית של 42% ב- major adverse limb event (MALE). גם בתת מחקר של אודיסיאה נמצא שמתן פרלואנט היה יעיל יותר כאשר הייתה טרשת במספר אתרים (לדוגמה: מחלת כלי דם היקפית, היצרות בעורקים הכליליים ושבץ מוח איסכמי) מאשר באתר אחד (לדוגמה: רק אוטם שריר הלב או רק שבץ מוח איסכמי או רק מחלת כלי דם היקפית).<sup>183</sup>

### טבלה מס' 27 - המלצות לטיפול בדיסליפידמיה בחולים עם מחלה טרשתית בכלי הדם ההיקפיים (PAD) ובכלי דם גדולים חוץ גולגולתיים ותוך גולגולתיים.

המלצה	Class	Level
בחולים עם מחלה טרשתית בכלי הדם ההיקפיים (PAD) ובכלי דם גדולים חוץ גולגולתיים ותוך גולגולתיים מומלץ על טיפול בסטטינים במינון גבוה להורדת רמת ה-LDLc בלפחות 50% ולערוך פחות מ-55 מ"ג/ד"ל. במידה, ולא משיגים את יעד המטרה על-ידי סטטינים מומלץ לשלב עם אזטימיב ו/או מעכבי PCSK9.	I	A

## 7.8 סוכרת

בדומה למצב באי-ספיקת כליות, גם בסוכרת (ובחולים עם התסמונת המטבולית) השינויים בליפופרוטאינים מתבטאים בעיקר על-ידי עלייה ברמת הטריגליצרידים, ירידה ברמת ה-HDLc ושינויים במבנה ותפקוד של HDLc ו-LDLc (כולל ריבוי חלקיקי LDLc קטנים בצפיפות גבוהה).<sup>184</sup> גם רמת ה-non-HDL cholesterol ורמת apo B100 בדם גבוהות, ומהוות מדד פרוגנוסטי טוב יותר מאשר רמת ה-LDLc בדם שלעיתים, אינה מוגברת. מסיבות אילו ואחרות, בעיקר, בנוכחות מרכיבים נוספים של התסמונת המטבולית ו/או פגיעה באיברי מטרה, השכיחות של תחלואה ממחלות כלי דם טרשתיות בסוכרת גבוהה מאוד כמו גם הסיכון לתמותה במהלך ACS.<sup>185,186</sup> מחקרים רבים הדגימו את היעילות הרבה של טיפול בסטטינים, אזטימיב ומעכבי PCSK9 בהפחתת תחלואה בחולי סוכרת.<sup>187,188,189</sup> תוצאות הטיפול בפייברטים בחולי סוכרת היו פחות עקביים, אך מטה-אנליזה של מחקרים שכללה 11,590 חולי סוכרת הראתה 21% ירידה בשיעורי אוטם שריר הלב ללא השפעה על תמותה מאירועי כלי דם טרשתיים או תמותה כללית.<sup>190</sup>

### ניתן לסווג את דרגות הסיכון של חולי סוכרת לפי החלוקה הבאה:

סיכון נמוך	אין חולי סוכרת בעלי סיכון נמוך
סיכון בינוני	חולים צעירים (סוג 1 מתחת לגיל 35, סוג 2 מתחת לגיל 50) + משך סוכרת נמוך מ-10 שנים, ללא גורמי סיכון נוספים
סיכון גבוה	* חולים עם סוכרת מעל 10 שנים, ללא פגיעה באיברי מטרה * חולים עם סוכרת + 1-2 גורמי סיכון נוספים
סיכון גבוה מאוד	* בנוכחות נזק לאיברי מטרה * בנוכחות לפחות 3 גורמי סיכון משמעותיים * חולי סוכרת מסוג 1 מגיל צעיר ומשך מעל ל-20 שנה

## טבלה מס' 28 - המלצות לטיפול בדיסליפידמיה בחולים עם סוכרת

המלצה	Class	Level
בחולים עם סוכרת מסוג 2 המוגדרים כבעלי סיכון גבוה מאוד, מומלץ להוריד רמות LDLc לפחות ב-50% מרמתו הבסיסית ולהגיע ליעד מטרה של פחות מ-55 מ"ג/ד"ל.	I	A
בחולים עם סוכרת מסוג 2 המוגדרים כבעלי סיכון גבוה, מומלץ להוריד רמת LDLc ב-50% מרמתו הבסיסית ולהגיע ליעד מטרה של פחות מ-70 מ"ג/ד"ל.	I	A
בחולי סוכרת מסוג 1 המוגדרים כבעלי סיכון גבוה או גבוה מאוד מומלץ טיפול בסטטינים.	I	A
מומלץ להתחיל טיפול על-ידי סטטין במינון גבוה. לאחר מיצוי הטיפול בסטטינים במינון המירבי הנסבל, במידה והמטופל לא הגיע ליעד מומלץ להוסיף טיפול על-ידי אזטימיב.	I	A
ניתן לשקול התחלת טיפול ישירות בשילוב של סטטין ואזטימיב לצורך הפחתה טובה יותר של ה-LDLc בדם.	IIa	B
בחולי סוכרת מסוג 1 ובחולי סוכרת מסוג 2 בגיל 30 (או אפילו צעיר מכך) עם עדות לפגיעה באיברי מטרה ורמות LDLc מעל 100 מ"ג/ד"ל, ניתן לשקול טיפול בסטטינים כל עוד אין תיכנון לכניסה להיריון.	IIb	C
לחולים הנמצאים בסיכון גבוה מאוד לתחלואת כלי דם טרשתיות ואשר לא הצליחו להגיע ליעדי המטרה במינון הגבוה ביותר הנסבל של סטטין + אזטימיב מומלץ להוסיף טיפול במעכבי PCSK9.	I	C
טיפול בסטטינים אינו מומלץ בנשים עם סוכרת בגיל הפוריות, ששוקלות היריון, או שאינן תחת אמצעי מניעה.	III	C

## פרק 8 - הטיפול בדיסליפידמיה בילדים

### הקדמה

הפרעות במשק השומנים בדם מתחילות לעיתים קרובות בגיל צעיר. איתור, זיהוי והתערבות לאיזון ההפרעות עשוי להיות בעל משמעות ניכרת למניעה של תהליכי טרשת עורקים ומחלות לב וכלי דם. ערכי הליפופרוטאינים בדם משתנים במהלך גדילה והתבגרות תקינים. הערכים נמוכים יחסית בדם חבל הטבור (כולסטרול כללי סביב 70 מ"ג/ד"ל) אך עולים בשנתיים הראשונות לחיים. מגיל שנתיים ועד גיל ההתבגרות הערכים יציבים, ואז חלה ירידה עצמונית בערכי LDLc. בסוף שנות העשרה חלה שוב עלייה ברמת ה-LDLc בעוד שרמות ה-HDLc יורדות בבנים בגיל ההתבגרות אך לא משתנות בנערות.

### הגדרה

מקובל לחלק את ערכי הליפידים בילדים לערכים בטווח התקין, גבולי ומוגבר. הערכים הרצויים הם כולסטרול כללי מתחת ל-170 מ"ג/ד"ל וערכי LDLc מתחת ל-110 מ"ג/ד"ל.

### איתור וסיקור של רמת הכולסטרול בילדים ובבני נוער

- מחקרים מראים כי לילדים שלהם רמות גבוהות של כולסטרול כבר בילדות, סיכון גבוה לרמה מוגברת של כולסטרול גם בבגרותם.<sup>191</sup> רמות גבוהות של כולסטרול בילדות נמצאות מלוות הגברה של עובי הדופן של העורקים בגיל מבוגר יותר.
  - התפתחות הטרשת בכלי הדם מתחילה כבר בילדות וקשורה לרמות כולסטרול ולשאר גורמי הסיכון הידועים במבוגרים.
  - בסדרה של מחקרי תצפית וניתוחים לאחר המוות, הודגם כי קיימת קורלציה ישירה בין הפרעות במשק הליפידים לבין תזמון וחומרה של טרשת עורקים בקרב ילדים, מתבגרים ומבוגרים.<sup>192</sup> ההתמקדות באיתור של הפרעות ליפידים בקרב ילדים ומתבגרים היא באוכלוסייה של אלו עם הפרעות גנטיות ומשפחתיות ובאלו הלוקים בעודף משקל.
  - ניטש ויכוח לגבי הגישה היעילה ביותר לביצוע בדיקות סקר לאיתור ילדים הסובלים מדיסליפידמיה. גישה אחת דוגלת בביצוע סקר ממוקד באוכלוסייה בסיכון, בעוד שהגישה השנייה דוגלת בביצוע סקר בכלל האוכלוסייה.<sup>193,194</sup> בהנחיות הישראליות משנת 2013 מטעם האיגוד הישראלי לרפואת ילדים, החברה לחקר מניעה וטיפול בטרשת עורקים, החברה הישראלית לפדיאטריה קלינית (חיפ"ק) והחברה הישראלית לרפואת ילדים בקהילה (חיפ"א)<sup>194</sup> סוכם כי מומלץ לבצע בדיקות סקר לדיסליפידמיה במקרים הבאים:
  - ילדים אשר במשפחתם היסטוריה של אירוע קרדיוסקולארי (מחלה כלילית, שבץ מוח, מחלת כלי דם היקפית או מוות פתאומי) בגיל מוקדם להורים ו/או סבים - לפני גיל 55 בגברים או לפני גיל 65 בנשים.
  - ילדים אשר להוריהם ערכי כולסטרול כללי הגבוהים מ-240 מ"ג/ד"ל, או כל דיסליפידמיה אחרת.
  - בנוכחות שניים או יותר מגורמי הסיכון הבאים: עודף משקל (BMI באחוזון בין 85-95), סוכרת, יתר לחץ דם, תסמונת מטבולית, עישון, חוסר פעילות גופנית.
- יתרון מסויים בביצוע בדיקות לכלל האוכלוסייה הינו שאיתור ילדים עם היפרכולסטרולמיה יביא גם לאיתור בני משפחה בוגרים שטרם אובחנו. בנוסף לכך, בשל השכיחות העולה של השמנה וסיבוכיה גם בקרב ילדים, הרי ששיעור דיסליפידמיה בקרב האוכלוסייה נמצא במגמת עלייה ויש לאתרו מוקדם ככל האפשר. יש להדגיש כי מדובר בשני מגננים שונים להפרעה במשק הליפידים, האחד נובע מיתר כולסטרול על רקע תורשתי / גנטי (ראה הפרק על הפרעות תורשתיות) והשני על רקע תזונתי / סביבתי וקשור בעיקר במגפת השמנה.

בשנת 2019 פורסמה מטעם האיגוד הקרדיולוגי האמריקאי הצהרה בנושא של הפחתת סיכון לתחלואת כלי דם טרשתית באוכלוסיית ילדים בסיכון מוגבר.<sup>195</sup> הצהרה זו מהווה עדכון של פרסום קודם משנת 2006. ומגדירה קבוצות של ילדים הנמצאים בסיכון מוגבר למחלות לב וכלי דם:

- **קבוצת סיכון מוגבר:** נכללו הומוזיגוטיים של FH, ילדים עם סוכרת מסוג 2, איספיקת כליות סופנית, מחלת קווסאקי עם אנוריצמות לא הפיכות, מושטלי איברים ומח עצם.
- **קבוצת סיכון בינוני:** נכללו ילדים בעודף משקל ניכר, נשאים הטרוזיגוטים של FH וילדים עם יתר לחץ דם, איספיקת כליות טרום דיאליזה, רמת ליפופרוטאין a מוגברת ושוורדי ממאירויות לאחר הקרנה לבית החזה.
- כמו-כן הוגדרו מצבים הקשורים לסיכון לתחלואת כלי דם טרשתית מוגברת: עודף משקל, עמידות לאינסולין, דיסליפדימיה, כבד שומני, תסמונת החלוק הלבן, יתר לחץ דם, קרדיומיופתיות, יל"ד ריאתי, מחלות דלקתיות כרוניות ועוד.

### טבלה מס. 29 - המלצות לאיתור דיסליפידמיה בילדים ובני נוער

המלצה	Class	Level
מומלץ לאמץ גישה המשלבת סיקור אוניברסלי וסיקור סלקטיבי - על-פי גיל הילד וגורמי הסיכון למחלות לב וכלי דם.	I	C
לילדים עם גורמי סיכון, מומלץ לבצע סיקור קבוע לדיסליפידמיה החל מהגיל שבו אותרו גורמי סיכון אלו.	I	C
בנוכחות של סיפור משפחתי למחלות לב וכלי דם בגיל צעיר, או היפרכולסטרולמיה משפחתית, מומלץ להתחיל סיקור ואיתור החל מגיל 5.	I	C
בילדים ללא גורמי סיכון, ההחלטה באיזה גיל להתחיל סיקור לשומני הדם ניתנת לשיקולו של הרופא המטפל. ניתן לשקול בדיקה ראשונה בגילאים 9 עד 11, וגל סיקור שני בין הגילאים 17 עד 21.	IIb	C
לא מומלץ סיקור בגיל ההתבגרות בין הגילאים 12-16 עקב שינויים במשק הליפידים החלים בגיל זה.	III	A

בדומה למבוגרים, הטיפול בדיסליפידמיה בילדים תלוי בסיכון הקרדיווסקולרי העתידי וברמת ה-LDLc. מכיוון שהסיכון לתחלואה ותמותה תוך 10 שנים יהיה כמעט תמיד נמוך, לא ניתן להשתמש במחשבוני הסיכון הרגילים וצריך לחשב את הסיכון לטווח הארוך (life-long risk) ו/או את הסיכון היחסי של הילד בהשוואה לבני גילו ללא גורמי סיכון בעוד שברוב הילדים ניתן להסתפק בהתערבות באורחות החיים ושיפור התזונה. ישנן מספר קבוצות של ילדים הנמצאים בסיכון גבוה במיוחד, ובהן מוצדק להתחיל טיפול תרופתי בסטטין כבר בגיל צעיר (ראה פרק הפרעות גנטיות). בעבר הטיפול התרופתי בילדים התבסס על סופחי מלחי מרה (כולסטירמין וכולסטיפול) אך בשנים האחרונות פורסמו מחקרים שהוכיחו את היעילות והבטיחות של סטטינים בקבוצת גיל זו.<sup>198,197</sup>

מחקר שפורסם לאחרונה,<sup>199</sup> הראה שבמעקב של עשרים שנה אחר ילדים עם FH, אשר החלו טיפול בסטטין בגיל צעיר (בממוצע בגיל 14 שנים), במסגרת מחקר של שנתיים טיפול בפרבסטטין, בדיקת ה-IMT הייתה דומה לזו אצל אחיהם ללא FH. כמו-כן, נצפתה ירידה משמעותית בתחלואה ותמותה ממחלות כלי דם טרשתיות מאשר אצל הוריהם שלא טופלו על-ידי סטטין. זאת, למרות שרמת ה-LDLc פחתה בממוצע רק ב-32% לממוצע של 160 מ"ג/ד"ל, והיעד הטיפולי של LDLc פחות מ-100 מ"ג/ד"ל הושג רק ב-20% מהמטופלים.



## טבלה מס' 30 - המלצות לטיפול בדיסליפידמיה בילדים ובני נוער

המלצה	Class	Level
מומלץ להפנות ילדים עם סיכון מוגבר לתחלואה קרדיווסקולרית וילדים עם רמת LDLc > 190 מ"ג/ד"ל לטיפול ומעקב במרפאת ליפידים	I	C
ילדים מעל לגיל 10 בסיכון בינוני: בערכי LDLc מעל 160 מ"ג/ד"ל מומלץ על TLC למשך 3 חודשים. במידה והערכים לא יורדים מתחת ל- 160 מ"ג/ד"ל, מומלץ לשקול טיפול בסטטין	IIa	C
בסיכון גבוה: בערכי LDLc מעל 130 מ"ג/ד"ל מומלץ על TLC בשילוב עם טיפול בסטטין במטרה להפחית את רמת ה-LDLc לפחות מ- 100 מ"ג/ד"ל	IIa	B

- TLC = therapeutic lifestyle changes = שינויי אורח חיים הכולל שינויים תזונתיים, פעילות גופנית, ירידת משקל בילדים הלוקים בעודף משקל והימנעות מחשיפה לניקוטין.

## פרק 9 - הגישה לכאבי שרירים במטופלים בתרופות לדיסליפידמיה

הטיפול בסטטין לדיסליפידמיה נחשב כבטוח ובדרך כלל נסבל היטב, אולם, בחלק מהמטופלים יכולים להופיע כאבי שרירים (מיאלגיה - myalgia) או נזק שרירי (מיופטיה - myopathy) היכולים להתבטא באחת מ-3 צורות:

1. כאבי שרירים ללא עלייה ברמת ה-CPK בדם - למרות שהשכיחות של כאבי שרירים במחקרים מבוקרים עם שימוש בפלצבו נמוכה מאוד, בסדרות תצפיתיות לא מבוקרות שכיחות התלונות גבוהה בהרבה ונעה בין 29%-<sup>191</sup>7.7%. למרות, שבחלק מהמטופלים מדובר בתופעת לוואי אמיתית לסטטינים, בחלקם האחר מדובר בכאב מסיבות אחרות. קרוב לוודאי, שתופעת ה-nocebo הנובעת מהחשש לטיפול בסטטינים (ראה פירוט בפרק הבא) מגבירה את שכיחות התלונות. התסמינים האופייניים מסטטינים מתבטאים בדרך כלל ככאב, התכווצות ו/או חולשת שרירים, בדרך כלל, באופן סימטרי בחלקם הפרוקסימלי של השרירים הגדולים. התסמינים לרוב מופיעים זמן קצר לאחר תחילת הטיפול, אך יכולים להופיע גם שנים לאחר תחילתו ולעיתים, לאחר הגברת מינון הסטטין או תחילת טיפול בתרופות הגורמות לאינטראקציה עם הסטטין.
  2. עלייה ברמת ה-CPK ללא כאבי שרירים. למרות שאין המלצה לבדוק CPK באופן שיגרתי במטופלים בסטטינים, בדיקה זו מבוצעת לעיתים קרובות על-ידי הרופא המטפל ללא סיבה ברורה. צריך לזכור, שרמת ה-CPK בדם יכולה לעלות מסיבות רבות, כגון פעילות פיזית מוגברת, חבלה בשריר וכד'. ולכן, אין צורך לשנות הטיפול בסטטין כאשר מדובר בעלייה קלה ברמת ה-CPK ללא תסמינים שריריים. יחד עם זאת, כאשר רמת ה-CPK עולה מעל-פי 4 מהערך העליון של הנורמה (ULN), ובעיקר, כאשר העלייה הינה מעל-פי 10 מה-ULN, יש צורך לשלול פגיעה שרירית מסטטין.
  3. תמס שריר (rhabdomyolysis) היא תופעת הלוואי הקשה ביותר הקשורה בשריר ועלולה להתבטא בכאב ו/או חולשת שרירים, נמק שריר, הפרשת מיוגלובין בשתן עד אי-ספיקת-כליות ומוות. רמת CPK בדם עולה במקרה כזה מעל-פי עשרה מהנורמה, ולעיתים, מעל-פי ארבעים. תמס שריר נדיר ביותר ומוערך ב-1/100,000 שנות מטופל. התופעה מושפעת מסוג הסטטין ומינונו, אך גם מגורמים נוספים המגבירים את ריכוז הסטטין בדם (כגון ספיגה מוגברת, פינוי איטי או נפח גוף קטן) וגורמים המגבירים את רגישות השרירים לסטטין (בעיקר גנטים או מחלות שריר).
- בכל מקרה של עליית CPK יש לשקול סיבות אחרות מלבד הסטטין כמו גם גורמים המגבירים את הרגישות לתופעות הלוואי מסטטינים, הסיבות האפשריות רבות כמו - גיל מבוגר מעל 80 שנה, מסת גוף נמוכה, תת פעילות בלוטת התריס, אי-ספיקת כליות או כבד, חוסר ויטמין D, CPK מוגבר בעבר, מחלת שרירים קודמת, פעילות גופנית נמרצת ותרופות נלוות כמו אנטיביוטיקה מסוג המקרולידיים, נוגדי פטרת, ציקלוספורין ועוד.
- לצורך פירוט יתר של גורמי הסיכון לפגיעה שרירית מסטטינים (statin-associated muscle symptoms - SAM) ודרכי ההתמודדות עם הבעייה, מומלץ לקרוא את המאמר המצויין של ועדת הקונצנזוס האירופאית בנושא.

### המלצות לבירור וטיפול בכאבי שרירים מסטטינים

1. לפני התחלת טיפול בסטטין מומלץ לבדוק רמת CPK בדם, ואם מעל-פי 4 מה-ULN לא מומלץ להתחיל טיפול ויש לחזור על הבדיקה לאחר מספר שבועות.
2. לפני התחלת טיפול בסטטין מומלץ ליידע את המטופל על תופעות הלוואי האפשריות, כולל הפגיעה בשרירים. אין צורך בבדיקה שיגרנית של רמת CPK בדם בעת נטילת הסטטין.
3. בכל מקרה של תלונת שרירים מומלץ לבדוק את המטופל ולבדוק רמת CPK בדם.
4. במידה ורמת ה-CPK תקינה, או גבוהה עד פי 4 מה-ULN, מומלץ לבדוק האם קיימים גורמי-סיכון המגבירים את הרגישות לסטטינים ואשר ניתנים לטיפול. במקביל, ניתן לשקול, הפסקת הסטטין לתקופה קצובה של 2-4

שבועות על מנת לבדוק אם התסמינים חולפים ו/או ה-CPK יורד.

5. במידה, והתסמינים חולפים לאחר הפסקת הסטטין, ניתן לעשות re-challenge באותו מינון על מנת לבדוק האם התסמינים חוזרים. במידה והתסמינים לא חולפים לאחר הפסקת הטיפול, או שלא נישנים לאחר החזרתו, ניתן להמשיך הטיפול באותו סטטין באותו מינון תוך כדי מעקב.
6. במידה, והתסמינים חולפים לאחר הפסקת הסטטין ונישנים לאחר חידושו, ניתן לנסות טיפול על-ידי אותו הסטטין במינון מופחת, אפילו פעם ביומיים (במידת הצורך בשילוב עם אזטימיב) או על-ידי סטטין אחר.
7. בכל שלב צריך לעשות הערכה מחודשת של נחיצות הטיפול בסטטין במטופל זה (בהתאם לדרגת הסיכון הקרדיווסרולרית) ולשקול את התועלת מול המחיר והסיכון שבטיפול.
8. בכל מקרה שרמת CPK גבוהה פי 4-9 מה-ULN יש לעצור טיפול ולוודא שרמת CPK חוזרת לנורמה. אז ניתן לחדש טיפול בסטטין אחר, או במינון נמוך יותר של אותו סטטין, תוך מעקב קליני ו-CPK.
9. בכל מקרה, שיש חולשת שרירים חדשה או שרמת CPK בדם מעל-פי 10 ULN יש לעצור את הטיפול ולשקול תמס שריר (רבדומיוליזיס).
10. בכל מקרה, בו לא ניתן להגיע לערך מטרה של רמת LDLc בדם בטיפול בסטטין עקב בעיית שרירים מומלץ לשקול הוספת טיפול ב-ezetemibe ו/או מעכב PCSK9.

## פרק 10 - מעקב קליני ומעבדתי בנבדקים עם דיסליפידמיה

קיים מעט מאוד מידע מדעי מחקרי מבוסס לגבי הגישה המועדפת למעקב קליני ומעבדתי במטופלים עם דיסליפידמיה, ורוב ההמלצות בקווי ההנחייה הבינלאומיים מבוססים על דעת מומחים בנושא. היתרונות המוצהרים של מעקב סדיר הינם הגברת היענות המטופל לטיפול, וידוא השגת יעדי הטיפול ואיתור תופעות לוואי לתרופות. מנגד, צריך לקחת בחשבון את העומס ועלות המעקב המוטלת על מערכת הבריאות, והשפעת ממצאים מעבדתיים מקריים (כדוגמת עלייה קלה באנזימי הכבד או רמת CPK בדם) שאינם תמיד נובעים מהשפעת התרופות ולא בהכרח מובילים לנזק רפואי בטווח הארוך.

### בדיקת פרופיל השומנים

כפי שצויין בפרקים קודמים, מומלץ לבדוק פרופיל שומנים מלא לפחות פעם אחת בכל אדם מעל גיל 35, ובילדים עם סיפור משפחתי של דיסליפידמיה ו/או מחלות כלי דם טרשתיות. עקב ההשתנות הפיזיולוגית והמעבדתית בבדיקה זו, רצוי לבדוק פעם נוספת לאחר צום של 12 שעות כל אדם עם בדיקה ראשונה לא תקינה. רוב קווי ההנחייה לא מגדירים באיזו תדירות יש לחזור על פרופיל השומנים בנבדקים בסיכון נמוך שאינם דורשים התערבות, אך לדעתנו מומלץ לחזור על הבדיקה לפחות כל 3-5 שנים ובתדירות גבוהה יותר בנוכחות שינוי לרעה בגורמי הסיכון. מכיוון שתוצאות ההשפעה של שינויים באורח החיים אינן מהירות, במטופלים בסיכון נמוך עד בינוני המטופלים על-ידי שינויי אורח חיים בלבד מומלץ לחזור על בדיקת פרופיל השומנים כעבור 3-6 חודשים. במטופלים בתרופות לדיסליפידמיה מומלץ לחזור על פרופיל השומנים 4-6 שבועות לאחר כל שינוי בסוג או מינון התרופה, וכל 6-12 חודשים לאחר השגת היעד הטיפולי. במידה ונצפית עלייה בלתי מוסברת ברמת הכולסטרול ו/או טריגליצרידים במהלך מעקב שיגרתי, מומלץ לתשאל את המטופל לגבי הקפדתו על אורח החיים ונטילת התרופות. למרות שבמקרים רבים יתברר שהמטופל הפסיק את הטיפול לפחות שבוע-שבועיים לפני הבדיקה, צריך להיזהר מהסקת מסקנות חפוזה בנושא זה. בנוסף, יש לשלול סיבות שניוניות להתפתחות ההפרעה בשומני הדם, כגון תת-פעילות של בלוטת התריס, תסמונת נפרוטית, פראפרוטינמיה, סוכרת לא מאוזנת ונטילת תרופות חדשות.

### CPK

פגיעה בשרירי השלד מהווה את תופעת הלוואי השכיחה ביותר של סטטינים ופיברטים, ולעיתים, פגיעה זו מלווה בעלייה ברמת ה-CPK בדם. מאידך, עלייה מתונה ברמת ה-CPK בדם במטופל אתסמיני לא בהכרח מסמלת נזק תרופתי לשרירים, ויכולה לנבוע מפעילות גופנית נמרצת, חבלה לשריר וסיבות מטבוליות. מכיוון שכושר הניבוי של עלייה א-תסמינית ברמת ה-CPK בדם לתמס שריר עתידי אינו גבוה, אין המלצה לבדוק רמות CPK באופן שיגרתי במהלך טיפול תרופתי במטופל א-תסמיני<sup>1,2</sup>. לעומת זאת מומלץ לבדוק בהקדם את רמת ה-CPK בכל מטופל המתלונן על כאבים או חולשה בשרירים, ובעיקר, בחולים בעלי סיכון מוגבר למיופטיה כגון מבוגרים, נשים עם נפח גוף קטן, חולים עם אי-ספיקת כליות ומטופלים בתרופות העלולות להעלות את ריכוז הסטטין בדם עקב אינטראקציה פרמקוקינטית (ראה פרק 8).

### תפקודי כבד

עלייה קלה וזמנית ברמת הטרנסאמינזות נצפית בכ-2% מהמטופלים בסטטינים או פיברטים, בעיקר במינון גבוה, ובדרך כלל נעלמת במהלך המשך הטיפול. בעבר המליצו קווי ההנחייה לבצע מעקב שיגרתי אחר תפקודי הכבד במטופלים עם סטטינים, אך לאור עדויות שהסיכון לפגיעה כבדית משמעותית ובלתי הפיכה נמוך ביותר<sup>42-44</sup>, שונו קווי ההנחייה בשנים האחרונות. ההמלצה כיום הינה לבדוק את תפקודי הכבד לפני תחילת טיפול תרופתי, ובהמשך לפי הצורך הקליני. לעומת זאת, במהלך טיפול בפיברטים עדיין מומלץ לבצע מעקב שיגרתי אחר תפקודי הכבד<sup>1,2</sup>. במידה ונצפית עלייה בטרנסאמינזות מעל-פי 3 מהגבול העליון של הנורמה מומלץ לחפש סיבה אחרת לעליית האנזימים, כגון כבד שומני או

שתיית אלכוהול, ולחזור על בדיקת הדם. במידה ורמת הטרנסאמינזות נשארת גבוהה מומלץ להפסיק הטיפול בתרופה ולמצוא טיפול תחליפי לאחר נורמליזציה של תפקודי הכבד (אותו סטטין במינון נמוך יותר, או סטטין אחר).

## גלוקוז והמוגלובין מסוכר

הפרעה במטבוליזם של גלוקוז עד התפתחות סוכרת על רקע שימוש בסטטינים (Statin-Associated New-Onset Diabetes Mellitus) תוארה בספרות, במיוחד במטופלים בעלי גורמי סיכון כגון סינדרום מטבולי. שיעור המטופלים המפתחים סוכרת נמוך והיתרון המושג בטיפול עולה על הסיכון שבסוכרת. עם זאת, יש ליידע את המטופל על הסיכון הפוטנציאלי, הגם שנמוך, לפתח סוכרת. סיכון זה כשלעצמו אינו מהווה התווית נגד לטיפול בסטטינים. מומלץ לבדוק גלוקוז בצום טרם תחילת הטיפול ולשקול את תדירות המעקב בהתאם למידת הסיכון של המטופל הפרטני לפתח סוכרת ובהתאם לתוצאות בדיקות הבסיס ובדיקות העבר של המטופל. במטופל יציב, ניתן להסתפק במעקב אחת לשנה. במטופל עם רמות גבוהות של גלוקוז בצום, רמת המוגלובין A1c מעל 6%, יש לנהוג על-פי המלצות מקובלות לטיפול ומעקב בסוכרת.

## לסיכום:

טרם תחילת הטיפול אנו ממליצים לבדוק פרופיל שומנים, רמת גלוקוז בצום, רמת טראנסאמינזות ותפקודי כליה (במידה ואין תוצאות תפקודי כליה מחצי השנה האחרונה). מומלץ לתשאל את המטופל על כאבי שרירים ואין צורך לבדוק רמת CK בתחילת הטיפול. בהיעדר תמונה קלינית מתאימה ומחלות רקע רלוונטיות, אין צורך לבצע מעקב שגרתי אחר רמות טראנסאמינזות (למעט במטופלים בפיברטים) ותפקודי כליה. ניתן לבדוק גלוקוז בצום אחת לשנה במטופל יציב ולא סוכרתי ובהתאם להערכת הסיכון לפתח סוכרת.

### תכנית מעקב אפשרית במטופל המגיב היטב לטיפול ויציב קלינית ומעבדתית, מוצגת להלן :

	לפני תחילת טיפול	4-6 שבועות לאחר תחילת הטיפול	4-6 שבועות לאחר כל שינוי סוג או מינון התרופות	לאחר התייצבות הטיפול, כל 6-12 חודשים
פרופיל שומנים	+	+	+	+
סוכר בצום HbA1c ו/או	+	+	-	+
תפקודי כבד	בסטטינים, אזטימיב ומעכבי PCSK9 אין צורך במעקב שיגרתי. בפיברטים מומלץ לבדוק כל פעם שנבדק פרופיל השומנים			
CK	רק במטופלים המתלוננים על כאבים או חולשה בשרירים			
תפקודי כלייה	+	לפי הצורך הקליני בלבד		
	(אם אין עדכני)			

## פרק 11 - עמדת הציבור בנוגע לדיסליפידמיה - גורמים משפיעים ומשמעויות

כולסטרול מהווה גורם סיכון חשוב בהגברת התחלואה והתמותה ממחלות כלי דם טרשתיות. קווי ההנחיה המובאים כאן מפרטים בהרחבה את הרקע המדעי ואת הרציונל לסיקור, להערכת הסיכון הפרטני ולטיפול באמצעים שונים, משינוי אורחות חיים ועד לטיפול תרופתי. עם זאת, הכותבים מודעים לפולמוס הציבורי בארץ ובעולם בסוגיית הטיפול התרופתי בדיסליפידמיה בכלל ועל-ידי סטטינים בפרט.

הציבור חשוף כיום למידע רב במדיה הדיגיטלית, ברמות מהימנות שונות. כתבות וסרטונים העוסקים בנושא הטיפול התרופתי בדיסליפידמיה נפוצים בארץ ובעולם, חלקם מטילים ספק ביעילות התרופות ובטיחותן, מעלים תהיות בנוגע למניעי המערכת הרפואית וחברות התרופות, וחלקם אף מטילים ספק בקשר שבין תחלואה לרמות כולסטרול. התקשורת הבינלאומית ואף המקומית בישראל עוסקת תכופות בנושא ונותנת במה למידע מגמתי ומטעה המשרה חוסר אמון כלפי רופאים וחשש מטיפול תרופתי.<sup>211</sup>

החשש מפני סטטינים מהווה את אחד מההסברים לעובדה שהטיפול בדיסליפידמיה נתקל במכשולים רבים, ושהשגת יעדי הטיפול בדיסליפידמיה בתכנית מדדי האיכות של משרד הבריאות, רחוקה מלהיות משביעת רצון. לדוגמה, אחוז המטופלים הנחשבים כבעלי סיכון גבוה לתחלואה ממחלות כלי דם טרשתיות ושללהם רמת LDL כולסטרול נמוכה מ-100 מ"ג/ד"ל עמדה בשנת 2018 על 34.4%<sup>212</sup>. הקושי בטיפול נאות בדיסליפידמיה נובע בין השאר מחשש המטופלים מהתרופות וגם מחשש הרופאים להעלות את מינון הסטטין. אפילו בחולים אשר עברו אירוע לב חד ונאלצו לעבור צינתור טיפולי או ניתוח מעקפים, אחוז המטופלים שממשיך לקחת סטטין בעצימות גבוהה כשנה לאחר האירוע הינו סביב 68%. לתקשורת יש ככל הנראה השפעה משמעותית על היענות המטופלים לטיפול ודבקותם בו. למשל, מחקרים בדנמרק ובבריטניה הראו שקיים קשר ברור בין כתבות שליליות על סטטינים להפסקה מוקדמת של הטיפול בתרופות אלו, כמו גם קשר בין הפסקת הטיפול בסטטינים לעלייה בתחלואה ותמותה מאירועי כלי דם טרשתיים.<sup>213,214,215,216,217</sup>

האיגודים המקצועיים כותבי קווי ההנחיה, סבורים כי יש לנקוט גישה פראקטיבית כדי לשפר היענות לשינוי אורחות חיים ולטיפולים תרופתיים מבוססי ראיות, המפחיתים תחלואה ותמותה:

1. על משרד הבריאות, קופות החולים והאיגודים המקצועיים להנגיש לציבור מידע העוסק במניעת מחלות לב וכלי דם טרשתיות, ומתמקד באמצעים שיעילותם ובטיחותם הוכחה מדעית: הימנעות מעישון, תזונה נכונה, פעילות גופנית וטיפול תרופתי על פי המלצות קווי ההנחיה. יש לעודד פרסום תגובות לידיעות וכתבות בתקשורת הממוסדת המציגות מידע כוזב ועלולות לגרום למטופלים להימנע מטיפול תרופתי הדרוש להם.
2. קידום מחקר העוסק בבירור הסיבות לחשש מטיפול בדיסליפידמיה ובהשפעותיו על בריאות הציבור, ומציע דרכים להתמודד עם התופעה.
3. ביסוס ידע של מטפלים אודות בטיחות ויעילות הטיפול בדיסליפידמיה וגיבוש חומרי עזר - תומכי החלטה, אשר יסייעו למטופל לקבל החלטה מושכלת בתהליך של קבלת החלטות משותפת.<sup>218</sup>

## Referencess

- 1 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3168-209.
- 2 Mach F, C Baigentb, A Catapano et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduc cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140-205 and *European Heart Journal*, <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353>.
- 3 BG Nordestgaard, MR Langlois, A Langsted et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis* 2020;294:46-61.
- 4 V Ramjee, LS Sperling, TA Jacobson. Non-high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B in cardiovascular risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:457-63.
- 5 V Sathiyakumar, J Park, A Golozar, et.al. Fasting versus nonfasting and low-density lipoprotein cholesterol accuracy. *Circulation* 2018;137:10-19.
- 6 GD Kolovou, DP Mikhailidis, J Kovar.et. al. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:258-70.
- 7 U.S. Preventive Services Task Force: U.S. Preventive Services Task Force Screening for Lipid Disorders in Adults: Recommendation Statement. *Am Fam Physician*. 2009 1;80:1273-4.
- 8 US Preventive Services Task Force Recommendation Statement: Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *JAMA*. 2016;316:1997-2007.
- 9 DK Arnett, RS Blumenthal, MA Albert et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:e177-232.
- 10 American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocrine practice* 2017;23 (Supplement 2);1-84.
- 11 [https://www.cdc.gov/cholesterol/cholesterol\\_screening.htm](https://www.cdc.gov/cholesterol/cholesterol_screening.htm)
- 12 Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl 5:S213-56.
- 13 PM Ridker, NR. Cook. Cholesterol Evaluation in Young Adults: Absence of Clinical Trial Evidence Is Not a Reason to Delay Screening. *Ann Intern Med*. 2017;166:901-902.
- 14 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et.al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844-53.
- 15 S Erqou, S Kaptoge, PL Perry et.al for the Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412\_23.
- 16 S Burgess, BA Ference, JR Staley. European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition - Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol* 2018;3:619-27.
- 17 HS. Hecht. Coronary Artery Calcium Scanning: Past, Present, and Future. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:579-96.
- 18 P Perrone-Filardi, S Achenbach, S Mohlenkamp et.al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32:1986-93.
- 19 R Tota-Maharaj, MJ Blaha, JW McEvoy et.al. Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults <45 years old and elderly adults >75 years old. *European Heart Journal* 2012;33:2955-62.
- 20 Lin JS, Evans CV, Johnson E, et.al. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment:

- updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;320:281-97.
- 21 L.Davidsson, B.Fagerberg, et al. Ultrasound-assessed plaque occurrence in the carotid and femoral arteries are independent predictors of cardiovascular events in middle-aged men during 10 years of follow-up. *Atherosclerosis* 2010;209:469-73.
  - 22 Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, et al. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010;31:2041-8.
  - 23 K Nasir, MS Bittencourt, MJ. Blaha et al. Implications of Coronary Artery Calcium Testing Among Statin Candidates According to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1657-68.
  - 24 JC Hong, R Blankstein, LJ Shaw, et. al. Implications of coronary artery calcium testing for treatment decisions among statin candidates according to the ACC/AHA cholesterol management guidelines: a cost-effectiveness analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:938-52.
  - 25 NK Kalia, LG Miller, KNasir et al. Visualizing coronary calcium is associated with improvements in adherence to statin therapy. *Atherosclerosis* 2006;185: 394-9.
  - 26 Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey et.al. Efficacy and safety of LDLc-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-405.
  - 27 Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, B Mihaylova, J Emberson, L Blackwell, et.al. The effects of lowering LDLc cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
  - 28 BA Ference, W Yoo, I Alesh, et.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.
  - 29 MG Silverman, BA Ference, K Im et.al. Association between lowering LDLc and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-97.
  - 30 B G Brown, XQ Zhao, D E Sacco, J J Albers. Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation*. 1993;87:1781-91.
  - 31 MS. Sabatine, RP Giugliano, AC. Keech et al. for the FOURIER Steering Committee and Investigators, Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-22.
  - 32 GG Schwartz, PG Steg, M Szarek, et.al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.
  - 33 RP Giugliano, TR Pedersen, JG Park, et.al; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDLc cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017;390:1962-71.
  - 34 D Vodnala, M Rubenfire, RD.Brook. Secondary Causes of Dyslipidemia *Am J Med* 2012;110: 823-5.
  - 35 Y Henkin, JA Como, A Oberman . Secondary dyslipidemia: inadvertent effects of drugs in clinical practice. *JAMA*. 1992;267:961-8.
  - 36 R. Estruch, E. Ros, J. Salas-Salvado et al. for the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
  - 37 F Sofi, C Macchi, R Abbate, et al. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr* 2014;17:2769-82.
  - 38 DD Wang, Y Li, SE Chiuve, et al. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1134-45.



- 39 L Schwingshackl, B Bogensberger, A Bencicet al. Effects of oils and solid fats on blood lipids: a systematic review and network meta-analysis. *J Lipid Res* 2018;59:1771-82.
- 40 KM Huffman, VH Hawk, ST Henes, et al. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns- does diet matter if they exercise? Responses in studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise I. *Am Heart J* 2012;164:117-24.
- 41 WE Kraus, JA Houmar, BD Duscha, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347:1483-92.
- 42 M Chenhan, A Avenell, M Bolland et al. Effects Of Weight Loss Interventions For Adults Who Are Obese On Mortality, Cardiovascular Disease, And Cancer: Systematic Review And Meta-Analysis. *BMJ* 2017;359:j4849.
- 43 JA Batsis, LE Gill, RK Masutani, et al. Weight loss interventions in older adults with obesity: a systematic review of randomized controlled trials since 2005. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:257-68.
- 44 E Zomer, K Gurusamy, R Leach, et al. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2016;17:1001-11.
- 45 Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 2008;359:229-41.
- 46 B Messner, D Bernhard. Smoking and Cardiovascular Disease: Mechanisms of Endothelial Dysfunction and Early Atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34:509-15.
- 47 K Maeda, Y Noguchi, T Fukui. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003;37:283-90.
- 48 JA Critchley, S Capewell. Mortality Risk Reduction Associated With Smoking Cessation in Patients With Coronary Heart Disease: A Systematic Review. *JAMA*. 2003;290:86-97.
- 49 Y Gepner, R Golan, I Harman-Boehm et al. Effects of Initiating Moderate Alcohol Intake on Cardiometabolic Risk in Adults With Type 2 Diabetes - A 2-Year Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2015;163:569-79.
- 50 SE Brien, PE Ronksley, BJ Turner et al. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011;342:d636.
- 51 AM Wood, S Kaptoge, AS Butterworth et al. Risk Thresholds For Alcohol Consumption: Combined Analysis Of Individual-Participant Data For 599 912 Current Drinkers In 83 Prospective Studies". *The Lancet* 2018;391:1513-23.
- 52 A Van de Wiel. The Effect of Alcohol on Postprandial and Fasting Triglycerides. *Int J Vasc Med* 2012 doi: 10.1155/2012/862504.
- 53 A Poli, CM Barbagallo, AFG Cicero, et al. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. *Pharmacol Res* 2018;134:51-60.
- 54 M Banach, AM Patti, RV Giglio et al. The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:96-118.
- 55 H Gylling, J Plat, S Turley, et al for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014;232:346-60.
- 56 K Musa-Veloso, TH Poon, JA Elliot, et al. A comparison of the LDLc cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;85:9-28.
- 57 Y Ping, ZL Lu, BM Duet al. Effect Of Xuezhikang On Cardiovascular Events And Mortality In Elderly Patients With A History Of Myocardial Infarction: A Subgroup Analysis Of Elderly Subjects From The China Coronary Secondary Prevention Study. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1015-22.
- 58 GG De Backer. Food supplements with red yeast rice: more regulations are needed. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1429-1430.

- 59 RM Weggemans, EA Trautwein. Relation between soy-associated isoflavones and LDLc and HDL cholesterol concentrations in humans: a meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003; 57: 940-6.
- 60 J Gong, X Qin, F Yuan, et al. Efficacy and safety of sugarcane policosanol on dyslipidemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Nutr Food Res*. DOI: 10.1002/mnfr.201700280.
- 61 Z Reiner, E Tedeschi-Reiner, Z Romic. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Investig* 2005;25:701-7.
- 62 J Lan, Y Zhao, F Dong, et al. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol* 2015;161:69-81.
- 63 V Tiwari, Mj Khokhar. Mechanism of action of anti-hypercholesterolemia drugs and their resistance. *European J Pharm* 2014;741, 15:156-70.
- 64 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, J Fulcher, R O'Connell, M Voysey, et al. Efficacy and safety of LDLc-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397-405.
- 65 BC Fellström, AG Jardine, RE Schmieder, et al.; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1395-407.
- 66 F Mach, KK Ray, O Wiklund, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*. 2018;39:2526-39.
- 67 R Collins, C Reith, J Emberson, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016; 388:2532-2561.
- 68 DE Cohen, FA Anania, N Chalasani et al. An Assessment of Statin Safety by Hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97 Supplement 1: S77-S81.
- 69 L Meurer, SM Cohen. Drug-Induced Liver Injury from Statins. *Clin Liver Dis* 2020;24:107-19.
- 70 N Chalasani, H Aljadhey, J Kesterson, et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287-92.
- 71 VG Athyros, K Tziomalos, TD Gossios et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916-22.
- 72 G Musso, M Cassader, R Gambino. Cholesterol lowering therapy for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease - an update. *Curr Opin Lipidol* 2011;22:489-92.
- 73 SG. Chrysant. New onset diabetes mellitus induced by statins: current evidence. *Postgraduate Medicine* 2017;129:430-5.
- 74 N Sattar, D Preiss, HM Murray, et al. I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
- 75 JS McKinney, WJ Kostis. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:2149-56.
- 76 DG Hackam, M Woodward, LK Newby, et al. Statins and intra cerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;124:2233-42.
- 77 MD Vergouwen, RJ de Haan, M Vermeulen, et al. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke*. 2008;39:497-502.
- 78 K Richardson, M Schoen, B French et al. Statins and Cognitive Function: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2013;159:688-97.
- 79 CH Rojas-Fernandez, LB Goldstein, AI Levey et al. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8 Supplement;: S5-S16.

- 80 MB Bottorff. Statin Safety and Drug Interactions: Clinical Implications. *Am J Cardiol* 2006;97, Supplement 1: S27-S31.
- 81 S Bellosta, PR Paoletti, A Corsini. Safety of Statins: Focus on Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Circulation*. 2004;109[suppl III]:III-50 -III-57.
- 82 DG Bailey, G Dresser, JMO. Arnold. Grapefruit-medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ* 2013;185:309-16.
- 83 JW. Lee, JK Morris, NJ Wald. Grapefruit Juice and Statins *Am J Med* 2016;129:26-9.
- 84 A.L. Catapano Ezetimibe: a selective inhibitor of cholesterol absorption. *European Heart Journal Supplements* 2001;3 Supplement E, E6-E10.
- 85 M Garcia-Calvo, J Marie Lisnock, HG Bull et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *PNAS* ; 2005;102: 8132-7.
- 86 A Pandor, RM Ara, I Tumor, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009;265:568-80.
- 87 D Morrone, WS Weintraub, PP Toth, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis* 2012;223:251-61.
- 88 CP Cannon, MA Blazing, RP Giugliano, et al. for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
- 89 EA Bohula, SD Wiviott, RP Giugliano et al. Prevention of Stroke with the Addition of Ezetimibe to Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2017;136:2440-50.
- 90 Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;371:2072-82.
- 91 GD Norata, G Tibolla, AL Catapano. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:273-93.
- 92 JA Tice, DS Kazi, SD Pearson. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors for Treatment of High Cholesterol Levels:: Effectiveness and Value. *JAMA Intern Med*. 2016;176:107-8.
- 93 EP Navarese, MK Ołodziejczak, V Schulze et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:40-51.
- 94 RP Giugliano, F Mach, K Zavitz, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377:633-43.
- 95 M Mazidi, P Rezaie, E Karimi, et al. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2017;227:850-7.
- 96 The Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:35-64.
- 97 Aim-High Investigators, WE Boden, JL Probstfield, T Anderson, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255-67.
- 98 HTC Group, MJ Landray, R Haynes, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203-12.
- 99 M Cuchel, EA Meagher, H du Toit Theron, et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381:40-6.
- 100 A Agarwala, P Jones, V Nambi. The role of antisense oligonucleotide therapy in patients with familial hypercholesterolemia: risks, benefits, and management recommendations. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17:467.

- 101 KK Ray, HE Bays, AL Catapano et al. CLEAR Harmony Trial. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDLc cholesterol. *N Engl J Med* 2019;380:1022-32.
- 102 GR Thompson for the HEART-UK LDLc Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDLc apheresis. *Atherosclerosis* 2008;198:247-55.
- 103 KK Ray, U Landmesser, LA Leiter, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDLc cholesterol. *N Engl J Med* 2017;376:1430-40.
- 104 Ul Laufs, KG Parhofer, HN Ginsberg et al. Clinical review on triglycerides. *European Heart Journal* 2020;41: 99-109.
- 105 M Miller; NJ. Stone, C Ballantyne et al. Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:2292-333.
- 106 KC Maki, JR Guyton, CE Orringer, et al.. Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 2016;10:905-14.
- 107 HN Ginsberg. Effects of Statins on Triglyceride Metabolism. *Am J Cardiol* 1998;81:32B-35B.
- 108 B Staels, J Dallongeville, J Auwerx et al. Mechanism of Action of Fibrates on Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Circulation*. 1998;98:2088-93.
- 109 M Rizzo, K Berneis. The clinical significance of the size of low-density-lipoproteins and the modulation of subclasses by fibrates, *Current Medical Research and Opinion*, 2007;23:1103-11.
- 110 The BIP Study Group: Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2000;102:21-7.
- 111 E Bruckert, J Labreuche, D Deplanque, et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:267-72.
- 112 A Tenenbaum, M Motro, EZ Fisman et al. Bezafibrate for the Secondary Prevention of Myocardial Infarction in Patients With Metabolic Syndrome. *Arch Intern Med*. 2005;165:1154-60.
- 113 O Faergeman. Hypertriglyceridemia and the fibrate trials. *Current Opinion in Lipidology*: 2000;11: 609-14.
- 114 E Bruckert, J Labreuche, D Deplanque. Fibrates Effect on Cardiovascular Risk Is Greater in Patients With High Triglyceride Levels or Atherogenic Dyslipidemia Profile: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*: 2011;57:267-72.
- 115 J Min, F Celine, L Jicheng et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-84.
- 116 KC Maki, JR Guyton, CE Orringer et al. Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 2016;10:905-14.
- 117 C von Schacky. A review of omega-3 ethyl esters for cardiovascular prevention and treatment of increased blood triglyceride levels. *Vascular Health and Risk Management* 2006;2: 251-62.
- 118 JJ Kastelein, KC Maki, A Susekov, et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:94-106.
- 119 T Aung, J Halsey, D Kromhout et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. *JAMA Cardiol*. 2018;3:225-33.
- 120 AS Abdelhamid, TJ Brown, JS Brainard, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD003177.
- 121 DL Bhatt, PG Steg, M Miller, et al for the REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
- 122 CJ Packard. Triglyceride lowering 2.0: back to the future? *European Heart Journal* 2020;41:95-8.
- 123 RA Hegele, J Borén, HN Ginsberg et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;8:50-67.

- 124 AK Soutar, RP Naoumova. Mechanisms of Disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2007;4:214-25.
- 125 MA Austin, CM Hutter, RL Zimmern et al. Genetic Causes of Monogenic Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A HuGE Prevalence Review. *American Journal of Epidemiology*, 2004;160:407–20.
- 126 R Durst, U Kenlbe, S Shpitzen et al. Molecular genetics of familial hypercholesterolemia in Israel-revisited. *Atherosclerosis* 2017;257:55-63.
- 127 SS Gidding, MA Champagne, SD de Ferranti et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:2167-92.
- 128 Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991;303:893-6.
- 129 M Trinder, GA Francis, LR Brunham. Association of Monogenic vs Polygenic Hypercholesterolemia With Risk of Atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. doi:10.1001/jamacardio.2019.5954.
- 130 F Taylor, MD Huffman, AF Macedo, et. al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
- 131 Cholesterol Treatment Trialists Collaboration: J Fulcher, R O'Connell, M Voysey et.al.. Efficacy and safety of LDLc-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-405.
- 132 WO Spitzer, JM Faith, KD MacRae. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. *Hum Reprod* 2002;17:2307-14.
- 133 CL Shufelt, CN Bairey Merz. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:221-31.
- 134 JE Manson, J,Hsia, KC Johnson, et.al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-34.
- 135 C Koopman, I Vaartjes, EM Heintjes, et al. Persisting gender differences and attenuating age differences in cardiovascular drug use for prevention and treatment of coronary heart disease, 1998-2010. *Eur Heart J* 2013;34: 3198-205.
- 136 Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;393:407-15.
- 137 PM Ridker, E Lonn, NP Paynteret al. Primary prevention with statin therapy in the elderly: new meta-analyses from the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized trials. *Circulation* 2017;135:1979-81.
- 138 R Ramos, M Comas-Cufi, R Marti-Lluch et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ* 2018;362:k3359.
- 139 P Giral, A Neumann, A Weill et al. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *European Heart Journal* 2019;40, 3516-25.
- 140 CP Cannon. Don't stop the statin! *European Heart Journal* 2019;40:3526-8.
- 141 Y Henkin, E Crystal, Y Goldberg et.al. Usefulness of Lipoprotein Changes During Acute Coronary Syndromes for Predicting Postdischarge Lipoprotein Levels. *Am J Cardiol* 2002;89:7-11.
- 142 K Szummer, L Wallentin, L Lindhagen, et.al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J* 2017;38:3056-65.
- 143 EP Navarese, M Kowalewski, F Andreotti, et.al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014;113:1753-64.
- 144 EA Bohula, DA Morrow, RP Giugliano, et.al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:911-21.

- 145 EP Navarese, PA Gurbel, F Andreotti, et.al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiovascular procedures-a systematic review and network metaanalysis. *PLoS One* 2017;12:e0168726.
- 146 O Berwanger, EV Santucci, ESPGM de Barros, et.al for the SECURE-PCI Investigators. Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: the SECURE-PCI randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1331-40.
- 147 JS Kim, J Kim, D Choi, et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:332-9.
- 148 J Kjekshus, E Apetrei, V Barrios, et al. for the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.
- 149 L Tavazzi, AP Maggioni, R Marchioli, et al. for the GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-9.
- 150 M Al-Gobari, HH Le, M Fall, et al. No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017;12:e0171168.
- 151 L Thiago, SR Tsuji, J Nyong, et al. Statins for aortic valve stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD009571.
- 152 Y, Zhao, R Nicoll, YH He et al. The effect of statins on valve function and calcification in aortic stenosis: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016;246:318-24.
- 153 AS Levey, KU Eckardt, Y Tsukamoto et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 2005;67:2089-100.
- 154 T Quaschnig, V Krane, T Metzger et al. Abnormalities in uremic lipoprotein metabolism and its impact on cardiovascular disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2001;38, Supplement S14-S19.
- 155 M Tonelli, C Wanner. 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* 2014;160:182.
- 156 C Wanner, V Krane, W Marz, et al. German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
- 157 BC Fellstroöm, AG Jardine, RE Schmieder, et al. for the AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-407.
- 158 C Baigent, MJ Landray, C Reith, et al. for the SHARP Investigators. The effects of lowering LDLc cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
- 159 YR Li, SS Tsai, YS Lin et al. Moderate- to high-intensity statins for secondary prevention in patients with type 2 diabetes mellitus on dialysis after acute myocardial infarction. *Diabetol Metab Syndr* 2017;9:71. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0272-7>.
- 160 Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, WG Herrington, J Emberson, B Mihaylova, et al. Impact of renal function on the effects of LDLc cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:829-39.
- 161 M Jun, B Zhu, M Tonelli et al. Effects of Fibrates in Kidney Disease A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: 2061-71.
- 162 M Schachter. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundamentals and Clinical Pharmacology*. 2004;19:117-25.
- 163 J Wu, Y Song, H Li et al. Rhabdomyolysis associated with fibrate therapy: review of 76 published cases and a new case report. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65: 1169-74.

- 164 A Agarwal, GV Prasad. Post-transplant dyslipidemia: mechanisms, diagnosis and management. *World J Transplant* 2016;6:125-34.
- 165 K Claes, HU Meier-Kriesche, JD Schold et al. Effect of different immunosuppressive regimens on the evolution of distinct metabolic parameters: evidence from the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:850-7.
- 166 SC Palmer, SD Navaneethan, JC Craig, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD005019.
- 167 C Wanner, M Tonelli and the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient *Kidney International* 2014;85:1303-9.
- 168 RL Page, GG Miller, J Lindenfeld. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation* 2005;111:230-9.
- 169 PB Sandesara, D Dhindsa, B Hirsh et al. PCSK9 inhibition in patients with heart transplantation: A case series. *J Clin Lipidol* 2019;13: 721-4.
- 170 MS Sabatine, DA Morrow, KA Jablonski, et al. for the PEACE Investigators. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/ American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2007;115:1528-36.
- 171 PM Ridker, M Cushman, MJ Stampfer, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
- 172 P Elliott, JC Chambers, W Zhang, et al. Genetic loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2009;302:37-48.
- 173 J Danesh, JG Wheeler, GM Hirschfield, et al.. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
- 174 PM Ridker, E Danielson, FA Fonseca, et al for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
- 175 PM Ridker, BM Everett, T Thuren, et al. for the CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
- 176 P Amarenco, J Bogousslavsky, A Callahan, et al. for the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
- 177 P Amarenco, JS Kim, Julien Labreuche et al for the Treat Stroke to Target Investigators. A Comparison of Two LDLc Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2020; 382:9-19.
- 178 P Amarenco, J Labreuche. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453-63.
- 179 A Merwick, GW Albers, EM Arsava, et al. Reduction in early stroke risk in carotid stenosis with transient ischemic attack associated with statin treatment. *Stroke* 2013;44:2814-20.
- 180 AK Pandit, P Kumar, A Kumar et.al. High-dose statin therapy and risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Acta Neur Scand* 2016;134; 22-8.
- 181 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*, 2002;360:7-22.
- 182 MP Bonaca, P Nault, RP Giugliano et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2018;137:338-50.
- 183 JW Jukema, M Szarek, LE. Zijlstra et al. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1167-76.
- 184 MR Taskinen, J Boren. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2015;239:483-95.

- 185 N Sattar. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013;56:686-95.
- 186 JP Despres. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012;126:1301-13.
- 187 Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, PM Kearney, L Blackwell, R Collins et al. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
- 188 RP Giugliano, CP Cannon, MA Blazing, et al for the IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571-82.
- 189 KK Ray, HM Colhoun, M Szarek, et al for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7: 618-28.
- 190 SA Saha, RR Arora. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus-a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2010;141:157-66.
- 191 S Larry, SR Webber, WA Srinivasan et al. Tracking of Serum Lipids and Lipoproteins from Childhood to Adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol*, 1991;133:884-99.
- 192 GS Berenson, SR Srinivasan, W Bao. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998;338:1650-6.
- 193 Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary report. *Pediatrics* 2011; 128 Suppl 5:S213-256.
- 194 הגישה להיפרליפידמיה בילדים ומתבגרים: מטעם האיגוד הישראלי לרפואת ילדים, החברה לחקר מניעה וטיפול בטרשת העורקים, החברה הישראלית לפדיאטריה קלינית (חיפ"ק), החברה הישראלית לרפואת ילדים. בקהילה (חיפ"א). ההסתדרות הרפואית בישראל 2013
- 195 SD de Ferranti, J Steinberger, R Ameduri et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients- A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e603-e634.
- 196 SM Grundy, NJ Stone, AL Bailey, et al AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guidelines on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:e285-e350. 2018.
- 197 A Wiegman, BA Hutten, E deGroot et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:331-7.
- 198 BW McCrindle, L Ose, AD Marais. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebocontrolled trial. *J Pediatr*. 2003;143:74-80.
- 199 IK Luirink, A Wiegman, DM Kusters et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2019; 381:1547-56.
- 200 E Bruckert, G Hayem, S Dejager et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients-the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403- 14.
- 201 H Zhang, J Plutzky, S Skentzos, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Int Med* 2013;158:526-34. 202 ES Stroes, PD Thompson, A Corsini et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal* 2015;36:1012-22.
- 202 ES Stroes, PD Thompson, A Corsini et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and



- Management. *European Heart Journal* 2015;36:1012-22.
- 203 JS. Benner, JC Tierce, CM Ballantyne et al. Follow up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy. *Pharmacoeconomic* 2004;22:13-23.
- 204 DJ Nazir, RS Roberts, SA Hill et al. Monthly intra-individual variation in lipids over a 1-year period in 22 normal subjects. *Clin Biochem.* 1999;32:381-9.
- 205 IS Ockene, DE Chiriboga, EJ Stanek III, et al. Seasonal variation in serum cholesterol levels: treatment implications and possible mechanisms. *Arch Intern Med.* 2004;164:863-70.
- 206 KJ L Bell, A Kirby, A Hayen, et al. Monitoring adherence to drug treatment by using change in cholesterol concentration: secondary analysis of trial data. *BMJ* 2011;342:d12.
- 207 H Naci, J Brugts, T Ades. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:390-99.
- 208 JM McKenney, MH Davidson, TA Jacobson, et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol.* 2006;97:89C-94C.
- 209 MS Hedrington, SN Davis. Peroxisome-proliferator-activated receptor alpha-mediated drug toxicity in the liver. *Expt Opin Drug Metabol Toxicol* 2018;14:671-77.
- 210 O Wiklund, C Pirazzi, S Romeo. Monitoring of lipids, enzymes, and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:397.
- 211 J Chisnell, T Marshall, C Hyde, et al. A content analysis of the representation of statins in the British newsprint media. *BMJ Open.* 2017;21;7:e012613.
- 212 <https://www.israelhealthindicators.org/TableOfMeasures/%D7%9C%D7%91-%D7%95%D7%9B%D7%9C%D7%99-%D7%93%D7%9D>
- 213 SF Nielsen, BG Nordestgaard. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *European Heart Journal* 2016; 37:908-16.
- 214 A Matthews, E Herrett, A Gasparrini et al. Impact of statin related media coverage on use of statins: interrupted time series analysis with UK primary care data. *BMJ* 2016;353:i3283.
- 215 M Kriegbaum, KB Liisberg, H Wallach-Kildemoes. Pattern of statin use changes following media coverage of its side effects. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:1151-7.
- 216 J Bezin, F Francis, NV Nguyen et al. Impact of a public media event on the use of statins in the French population. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110:91-8.
- 217 M Galliver. Media coverage of statins may have led to 2000 cardiovascular events. *BMJ.* 2016;30;353:i3630.
- 218 K Krüger, N Leppkes, S Gehrke-Beck et al. Improving long-term adherence to statin therapy: a qualitative study of GPs' experiences in primary care. *Br J Gen Pract.* 2018;68:e401-e407.



המכון לאיכות  
ברפואה



**ההסתדרות הרפואית בישראל**  
**המכון לאיכות ברפואה**