

קוווי הנקה הישראלית לטיפול בדיסליפידמיה 2020

חופית כהן ¹	רונן דורסטט ²
אופיר אביזור ³	אביishi אליס ⁴
ירון ארבל ⁵	נתן ברונשטיין ⁶
דקפת בכרך ⁷	רונן ברקחט ⁸
דב גביש ⁹	דוד טנה ¹⁰
איתן לבון ¹¹	ברוך צפרור ¹²
יהודה קמרי ¹³	micahal שטרן ¹⁴
יעקב הנקי ¹⁵	מרכז הליפידים על שם שטרסברג'ז'ל, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן
קרדיולוגיה, בית חולים בילינסון, המרכז הרפואי רמב"ם, חיפה פנימית ג', מרכז קרדיו-איסකולי, מרכז רפואי סורaskyi, בית החולים איכילוב, והפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב	מכון לדיקות תקופתיות המרכז הרפואי רמב"ם, חיפה מרכז למחקר קרדיו-איסקולי, מרכז רפואי סורaskyi, בית החולים איכילוב, והפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב מערך המומ', המרכז הרפואי שערי צדק שירותי בריאות כללית, מחוז שרון שומרון חוג לרפואת משפחה, הפקולטה לרפואה אוניברסיטת תל אביב. עד איגוד רופאי המשפחה. מרפאה קרדיו מטבולית בית חולים שערי צדק, ירושלים, היחידה למחקר קרדיו-איסקולי מכון הלב, בית חולים וולפסון, חולון מכון שבח מוח וקוגניציה, הקרייה הרפואית רמב"ם, חיפה והאיגוד הנירולוגי בישראל המרכז הרפואי קפלן מקבוצת כלית, רחובות, איגוד רופאי המשפחה ישראל מחלקה קרדיאולוגית בית חולים הכרמל, חיפה היחידה לחקר טרשת העורקים במרכז הליפידים ע"ש ברוך שטרסברג'ז'ל, המרכז הרפואי שיבא, תל השומר אחדידה למחקרים קליניים המערך הקראדיולוגי והשירותות לקראדיולוגיה דם, מרכז הרפואי שיבא, תל השומר והפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב. המערך האமבולוטורי של המערך הקראדיולוגי והשירותות לקראדיולוגיה מניעתית וטיפול בכולסטרול וושומני הדם, המרכז הרפואי סורוקה.

תקציר
שנתיים האחרונות חלה התקדמות משמעותית במניעה וטיפול במקרים רבים של הטרשתיות. אף על פי כן, קבוצת מחלות זו היא עדין גורם התמותה השכיח בישראל ובעולם. מידע רב ממחקרים בעגלי חיים, תכניות אפידי-מולוגיות, מחקרים גנטיים ומחקרי התערבותות מבוקרים, הוכיחו את תרומתו של כולסטרול ושל הליפופroteinאים בתוכם הוא נישא (בעיקר LDL-c – low-density lipoprotein) ביצירת התהיליך של טרשת עורקים. מטה-אנגליזות על מחקרי הסטטינים הדגימו בעבר ירידת של 25%-30% בתחום ותמותה מגוון רב של מחלות כלי דם טרשתיות, הן כמניעה ראשונית והן כמנעה שניונית. בשנים האחרונות פורסמה שורה של מחקרים התערבותות גדולים, בעיקר על שימושים של סטטינים, ותרופות נוספות – אצטימיב ומעכבי PCSK9, והגעה לرمאות יזרודיות יותר של כולסטרול מאשר בעבר. תוכאות מחקרים אלו סיפקו הוכחה מוחלטת שהפחחתת רמות ה-LDL-c בدم מפחיתה תחלואה ממל"כ גם ללא השפעות פליוטרופיות ולא סר תח桐ן שבבו נפסקת ההשפעה של הפחתת רמת ה-LDL-c בדם. בעקבות מחקרים אלו, פורסמו קוווי הנקה חדשים מטעם האיגודים הקראדיולוגיים בעולם, אשר הגדרו ידי טיפול חדשני ל-LDL-c תוך שימוש במגוון רחב יותר של תרופות. כמו כן, ממליצים קוווי הנקה החדשניים על שימוש באצטימים אבחנוניים מגוונים יותר להגדלת הסיכון לתחלואה מחלות כלי דם טרשתיות בעתיד. קוווי הנקה הישראלית הותאמו למערכת הבריאות הישראלית בעזרת צוות רפואיים, האיגוד הישראלי לרפאות המשפחה, האיגוד הנירולוגי בישראל ואיגודים נוספים. בהמלצות הסיכון של המטופלים, ערכי המטרה החדשניים ל-LDL-c ולפידים נוספים LDL-c, והשימוש בטיפולים מוכחים מחקרים עבור אוכלוסיות מטופלים מגוונות.

מילות מפתח: טרשת עורקים; כולסטרול; מחלות לב וכלי דם.

key words: Atherosclerosis; cholesterol; Coronary heart disease.

קייטרים¹
גilio נאות לגבי המחברים: ד' טנה-הרצאה חברת סאנופי; ר' דורסטט-הרצאה וייעוץ חברות: סאנופי, מדיסון, MSD; י' הנקי-הרצאה וייעוץ חברות: סאנופי, מדיסון, MSD

קווים הנקהיה האירופאים והאמריקאים בעקרונות הטיפול, אך מצוים הבדלים באסטרטגייה הטיפולית ובהדגשים. יש להתחשב בהשפעת גורמים מוקמיים על יישום קווים הנקהיה בשיטה ומבנה ושיטות העבודה הייחודיות של מערכת הבריאות בכל מדינה. עקב לכך, בכתיבת קווים הנקהיה הישראליים, אמצענו את המיטב משני קווים הנקהיה החדשניים הללו והתאמנו אותם למציאות של מערכת הבריאות הישראלית בעוזרת צוות רב-מקצועי شامل נציגים מהחברה הישראלית למחקר, מניעה וטיפול בטרשת העורקים, האיגוד הקרדיולוגי בישראל, האיגוד הישראלי לרפואת המשפחה ולפואה פנימית, האיגוד הישראלי לבריאות המעובד ושל תרاثם וורקים. הוכחה את תרומתו הנחרצת שלコレוסטרול ושל הליפופרוטטנים בתוכם הוא נישא (בעיקר LDLc - low-density lipoprotein) ביצירת התהיליך PCSK9, מטה-Anilozites על מחקרים הסטטינים הציגו ירידת של 20%-30% בתחלואה ותמותה מגוון רב של מחלות כלי דם טרשתיות, הן מניעה וראשונית והן מנעה שניונית. בשנים האחרונות, פורסמה שורה של מחקרים התעדות גזולים, בעיקר על שלילובים של סטטינים, אוטימיב ומעכבי LDLc, לרמות נמוכות שלコレוסטרול יותר מאשר בעבר. תוצאות מחקרים אלו סייקו הוכח מוחלטת שהפחחת רמות LDLc בדם, מפחיתה תחלואה ממל"כ גם ללא השפעות פליטתורפיות ולא סף תחתון בו נפסקת ההשפעה של הפחתת רמות LDLc בדם [1].

בקווי הנקהיה הבינלאומיים:
המלצה דרגה 1: קיימות עדויות ו/או הסכמה כללית

טיפול או בדקה מסויימת והוא מועיל ויעיל
המלצה דרגה 2: קיימות עדויות סותרות ו/או דעות

שונות לגבי התועלת והיעילות של הטיפול או הבדיקה
IIa: רוב העדויות והדעתות תומכות ביעילות הטיפול/
III: העדויות/ההסכמה לגבי יעילות הטיפול/בדיקה

פחות מבודדות
המלצה דרגה 3: קיימות עדויות ו/או הסכמה שהטיפול

או הבדיקה אין יעיל ואולי אפילו מזיק/
מסמן קווי הנקהיה הישראלים המלא כולל 11 פרקים,

הקדמה

בשנים האחרונות חלה התקדמות משמעותית במוניה וטיפול במקרים רבים כליה הדם הטרשתית (מל"כ), אף על פי כן, קבוצת מחלות זו, עדין מהווה את סיבת המות השנייה בשתייה במדינת ישראל והראשו בעולם כולו. מידע רב מחקרים בבעלי חיים, תכיפות אפידמיולוגיות, מחקרים גנטיים ומחקרים התייעבות מובקרים, הוכיח את תרומתו הנחרצת שלコレוסטרול ושל הליפופרוטטנים בתוכם הוא נישא (בעיקר LDLc - low-density lipoprotein) ביצירת התהיליך PCSK9, מטה-Anilozites על מחקרים הסטטינים הציגו ירידת של 20%-30% בתחלואה ותמותה מגוון רב של מחלות כלי דם טרשתיות, הן מניעה וראשונית והן מנעה שניונית. בשנים האחרונות, פורסמה שורה של מחקרים התעדות גזולים, בעיקר על שלילובים של סטטינים, אוטימיב ומעכבי LDLc, לרמות נמוכות שלコレוסטרול יותר מאשר בעבר. תוצאות מחקרים אלו סייקו הוכח מוחלטת שהפחחת רמות LDLc בדם, מפחיתה תחלואה ממל"כ גם ללא השפעות פליטתורפיות ולא סף תחתון בו נפסקת ההשפעה של הפחתת רמות LDLc בדם [1].

בעקבות מחקרים אלו, פורסמו קווי הנקהיה החדשניים ע"י האיגודים הרקדיולוגיים האמריקאי [2] והאירופאי [3] אשר הגדרו ייעודי טיפול חדשים ל-LDLc תוך שימוש במגוון רחב יותר של תרופות. כמו כן, ממליצים קווי הנקהיה החדשניים על שימוש באמצעות אבחוניים מגוונים יותר להגדרת הסיכון לתலואה ממל"כ עתידי. קיים דמיון בין

1 מל"כ – מחלות כלי דם טרשתיות.

טבלה 1: גורמי סיכון אשר אינם נכללים במחצובני הסיכון (risk modifiers) ומהווים גורם מחייב שיש להביא בחשבון בהערכת הסיכון מחלות כליה דם טresetheit.

1. אנמזה משפחתית של מחלת כלי דם טresetheit (בגבר מתחת לגיל 55/או אישה מתחת לגיל 60).
2. מצב סוציאקונומי ירוד, הכרוך במספר רב של גורמי סיכון טresetheitים.
3. השמנה בכלל, והשמנה מרכזית בפרט, הנמצדים על ידי BMI והיקף מותניים.
4. אורח חיים ישבני ומיועט פעילות גופנית.
5. מחלת דלקתית כרונית.
6. הפרעה פסיכיאטרית מז'ורית.
7. טיפול ב-CHIN.
8. פרפור פרוזדורים.
9. היפרטרופיה של חדר שמאל (LVH).
10. מחלת כליות כרונית בחומרה גבוהה מדרגה 3 (eGFR < 60 ml/min/1.73 m ²).*
11. תסמנות דום נשימה חסימתית בשינה.
12. מחלת כבד שומני לא-אלכוהולית (NAFLD).
13. רמת ליופופרטאין גבוה בGRADE קלהייביג'יט (180–50 מ"ג/ד"ל).*
14. לאחר טיפולים כימותרפיים ו/או הקנות לבית החזה.

* בנסיבות מחלת כליות בדרגה 3 ומעלה / או רמת ליופופרטאין ≥ מעל 180 מ"ג/ד"ל דרגת הסיכון מוגדרת אוטומטית כגובהה או גובהה מ-אך, ואין צורך להשא את הסיכון.

טבלה 2: הגישה לטיפול על בסיס שילוב בין רמת ה-LDLc ודרגת הסיכון המוחשבת של הנבדק.

רמת LDLc בדם ללא טיפול רפואי

דרגת הסיכון	מןעה ראשונית							מןעה שניונית
190 <	141–190	101–140	71–100	55–70	55 >			
3	2	2	1	1	1	נמוכה SCORE <1 %		
I	IIb	I	I	I	I	חזק המלצה		
3	2	2	1	1	1	בינונית SCORE 1–4 %		
I	IIa	IIb	IIa	I	I	חזק המלצה		
3	3	3	2	1	1	גבוהה SCORE 5–10 %		
I	I	I	IIa	IIa	IIa	חזק המלצה		
3	3	3	3	2	1	גבוהה מאד SCORE >10 %		
I	I	I	I	IIb	IIa	חזק המלצה		
3	3	3	3	3	2	גבוהה מאד		
I	I	I	I	I	IIa	חזק המלצה		

1 = המלצות לאורח חיים בלבד

2 = התערבות באורח החיים, וכן עם המטופל/ת על טיפול רפואי אם לא משתפר

3 = התערבות באורח החיים + טיפול רפואי

רופאים אחרים המגבירים את הסיכון אך לא נכללים בנוסחה, הוספנו רשימה של "גורמי סיכון מסוימים" (טבלה 1). נוכחות של אחד או יותר מגורמי סיכון אלו עשויה להעלות את הנבדק לזרמת סיכון גבוהה יותר, בעיקר בהתאם לנבדקים הנמצאים על הגבול בין שתי דרגות סיכון.

השימוש בטבלאות SCORE להערכת סיכון ממולץ במבוגרים ללא תסמנים. באנשים עם מחלת כלי דם טרשתית ידועה, היפרcolesterolמיה משפחתייה, סוכרת, מחלת כליות קרונית בדרגה 3 ומעלה, טרשת בדימות, עורקי הצוואר או עורקים פמורליים (מעל 50% הצירות), מדד סיוזן ב-CT מעל 100 יחידות אנטسطון ו/או רמת LDLc סיוזן ב-CT מעל 180 מ"ג/ד'ל או 500 מילימול/ליטר) אין צורך להשתמש בטבלאות ה-SCORE, אלא להגדירם כסיכון גבוה או גבוה מאד בהתאם להיקף מחלתם.

במקרים שבהם הרופא /או הנבדק מתלבטים לגבי הצורך הטיפול רפואי להפחחת הסיכון למ"כ, ניתן להיעזר באמצעות הדמיה לאיתור וכימיות ערשת עורקים סמיינית בכלי לריבוד סיכון מדויק יותר (דרגת המלצה III). שימוש מושכל בבדיקות הדמיה עשוי לשפר את הדיקוק בהערכת הסיכון ממל"כ ולמנוע תית-הערכה או יתר-הערכה של הסיכון. נמצא של הסטיידיות בעורקים הכליליים על פי CT ללא חומר ניגוד (coronary calcium score) או רבדים טרשתיים בעורקים התורדיניים או בעורקים הפמורליים נמצא בקשר חזק עם שכיחות אירופאים ממל"כ [5], עשוי לעебיר את המטופל לקטגוריות סיכון גבוהה יותר. ניתן להשתמש במחשבון של מחקר MESAs לצורך הערכת הסיכון על סמך CAC Score [6].

מעל 30 טבלאות ומעלה 170 פרנסים. במאמר זה נסכם או בקצרה את עיקרי המלצות, עם דגש על השינויים לעומת קווי הניהיה קודמים.

פרק 1 – הערכת דרגת הסיכון של הנבדק

הוועדה ממליצה לבדוק פרופיל שומנים מלא לכל אדם החל מגיל 35 (דרגת המלצה I), או בגילים צעירים יותר לפי שיקולו של הרופא המטפל (דרגת המלצה IIb). ילדים עם סיוף משפחתי של מל"כ בגיל צעיר ו/או היפרcolesterolמיה משפחתייה ממולץ לבדוק ליפויוגרם החל מגיל 5 (דרגת המלצה I). ניתן לבצע את הבדיקה גם ללא צום, אך במידה ורמת הטריגlycerידים היא גבוהה יש צורך לחזור על הבדיקה לאחר צום של 12 שעות לפחות. בנבדקים עם רמת טריגlycerידים מעל 300 מ"ג/ד'ל ניתן להשתמש ברמת ה-HDL cholesterol non-apoprotein B100 כתחליף ל-LDLc לחישובי דרגת הסיכון ויעדי הטיפול.

בשלב הבא, יש צורך לחשב את ההסתברות הסטטיסטית של המטופל ללקות באירוע מל"כ בעתיד. קיימים מספר מחשובים המאפשרים ניבוי מסוג זה, והוועדה בחרה להסתמך על נתוני ה-HEARTSCORE האירופאי, המאפשר ניבוי התמותה מל"כ ב-10 השנים הקרובות וمبוססת על נתונים תצפיתיים על אוכלסיתית נבדקים גדולה ומוגנות מבחינה אטנית וסוציאקונומית (http://www.heartscore.org) [4]. היחס בין תחלואה לתמותה מוערך סביר 1:3 (קצת גבוהה יותר בנשים ונמוך יותר בזקנים). חישוב הסיכון מבוסס על 6 גורמי סיכון: גיל, מגדר, עישון, לחץ דם סיסטולי, רמתコレסטרול כלילי ורמת HDLコレסטרול (HDLc). מכיוון שקיימים מצבים

■ קווים מנהיים ■

העורקים, קיימת הסכמה בכל קווי הנחהיה שחלוקת זו הוא היעד הראשוני לטיפול בדיסליפידמיה. קיימת גם הסכמה על הצורך במתאם בין דרגת הסיכון הכללי לתחלוואה ותמותה ממל"כ, לבין עצימות הטיפול בהפחחת רמת ה- LDLc دم, כפי שמודגם בטבלה 2. עדי הטיפול עצם השתו לאורך השנים, במקביל לשיפור באמצעות הטיפול התרופתיים, והצטברות של מחקרים רבים אשר הודגמו בהם כי ככל שרמת ה- LDLc המושגת מהטיפול נמוכה יותר, כך גם נפח רבדי הטוישת קטן יותר והירידה בתחלוואה ותמותה גדולה יותר. זאת ללא גבול תחתון או עיקומת U בקשר בין רמת ה- LDLc לתחלוואה ממל"כ [7-10]. הועודה ממליצה לאמץ את גישת קוווי הנחהיה האירופאים עם מספר שינויים קלים בקבוצות הסיכון הנמוך והסיכון הגבוה מאוד (טבלה 3).

היפרטיגליקידמייה

לאחר השגת יעדי הטיפול של LDLc רצוי להתייחס גם לנוכחות של היפרטיגליקידמייה, בעיקר בחולים הנמצאים בדרגות סיכון גבוה או גבוה-מאוד. מכיוון שרמת הטריגליקידים כשלעצמה אינה תמיד משקפת במידוקיק את פוטנציאל האטרוגניות, עדיף להתייחס אל רמת ה- HDLc non apo ו/או רמת ה- B-apo الدم כדי לצורך ההחלטה האם להוסיף טיפול תרופתי. רמת ה- HDLc non apo המומלצת היא 30 מ"ג/ד"ל מעיל יעדי ה- LDLc של אותו מטופל. רמת ה- B-apo המומלצת היא

פרק 2 – אסטרטגיות התערבות על בסיס הערכת סך הסיכון הקרדיוסקולרי ורמת LDLc

הועודה מאמצת את המלצת האיגוד האירופאי לגבי הדרות דרגות הסיכון בהתאם לפרמטרים קליניים ומטופדים ואת הגישה לשלב בין רמת ה- LDLc ודרגת הסיכון המוחשبة של המטופל לצורך החלטה לגבי טיפול רפואי תרופתי מיידי (בנסיבות תרופה מוגבלת לאורח חיים בריא) ורק כאשר רמת ה- LDLc היא מעל 190 מ"ג/ד"ל (המלצה דרגה I). בערכיו LDLc בתחום הביניים (100-190 מ"ג/ד"ל) מומלץ לסתות לשפר את פרופיל השומנים על ידי התערבות באורח החיים לפחות 6-3 חודשים, ורק לאחר מיצוי התערבות זו ולא גבולה, מומלץ לדון עם המטופל לגבי ההחלטה על הטיפול והגבואה-מאוד קיימת המלצה בדרגה II). בדרגות הסיכון טיפול תרופתי מיידי (בנסיבות החלטה בנסיבות החיים) כבר בערכיו LDLc מעל: 100 מ"ג/ד"ל (בדרגת סיכון גבוה 70 מ"ג/ד"ל (בדרגת סיכון גבוה מאד – מניעה ראשונית) או 55 מ"ג/ד"ל (במניעה שניונית)).

פרק 3 – עדי הטיפול בדיסליפידמיה

לנוכח מרכיביתו של ה- LDLc בתגובהו של טרשת

טבלה 3: הדרות דרגות הסיכון ועדי הטיפול לפי סך LDLc

דרגת הסיכון לתמזהה ב-10 שנים		יעדי טיפול (מ"ג/ד"ל)				% ירידה	חווץ הוכחות	חווץ המלצה
		apoB	non-HDLc	LDLc				
B	IIb	< 130	< 170	< 140			גבוהה • SCORE < 1%	
A	IIb	<100	< 130	< 100			בינונית • SCORE 2-5% • חולין סוכרת צעירים עם משך סוכרת יחסית קצר ולא גורמי סיכון נוספים	
A	I	<80	< 100	< 70	> 50%		גבוהה • SCORE 5-10% • נוכחות גורם סיכון ברמה גבוהה במיוחד • היפרקולסטורולמיה משפחתית ללא גורם סיכון נוסף • סוכרת מעל 10 שנים ללא גורם סיכון נוסף או פגעה באבר מטרה • מחלת כליות כרונית דרגה 3	
A	I	<80	<100	<70	> 50%		גבוהה – מניעה ראשונית • SCORE > 10% • סוכרת עם פגעה באיבר מטרה ו/או 3 גורמי סיכון	
B	IIb	<65	<85	<55	> 50%		• סוכרת מסוג I מגיל צעריר עם משך > 20 שנה • מחלת כליות כרונית דרגה 4 • היפרקולסטורולמיה משפחתית עם גורמי סיכון נוספים	
A	I	-----	-----	-----	-----		גבוהה מאוד – מניעה שניונית • עדות ל-ASCVD (קליני או לפחות הדמייה)	
B	IIb	<50	<70	<40	> 50%		גבוהה במיוחד • חולום עם ASCVD שעברו אירעוס וסקולרי נוספת תוך שנתיים למורות טיפול במיון מksamלי נסבל של סטפין	

טבלה 4: עצימות הפעילות של סטטינים

עצימות נבואה	עצימות ביונית	עצימות נמוכה	עצימות הטיפול
50% ומעלה	30%-49%	מתחת ל 30%	שעור הפחיתה LDLc
Atorvastatin 40-80 mg Rosuvastatin 20-40 mg	Atorvastatin 10-20 mg Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20-40 mg Pravastatin 40mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg	סוג/מיןון סטטין

RNA interfering molecule (SiRNA). השפעת טיפול זה על רמות LDLc פחותה מאשר של הנוגדים (50%-40%), אך תזרות הטיפול היא אחת לחצי שנה בלבד [15].

היפרטריגlycerידמיה

יש להתייחס לרמות הטריגlycerידים בדם, במיוחד במטופלים בדרגות סיון גבואה למ"כ. רמות טריגlycerידים גבואה בדם קשורה לאורח חיים כגון (תזונה, חוסר פעילות גופנית, השמנה), או מושנית למחלות אחרות (סוכרת, איספיקת כליות) ולתרופות מסוימות. ירידת משקל משפרת וגישה לאינסולין ותורמת לירידת רמות הטריגlycerידים בדם. קיימות חשיבות ניכרת בחולי סוכרת לאיזון גליקמי מיטבי. מומלץ לשקל טיפול בתרופות, בעיקר פיברגטים ומינונים גבוהים של חומצות שומן מסווג אומגה 3, להורדת ערכיו הטריגlycerידים כאשר רמתם מעל 200 מ"ג/ד"ל וכאשר לא ניתן להפחיתם ע"י שיפור באורחות החימם וسطיענים (דרגת המלצה III). בחולים עם רמת טריגlycerידים מעל 500 מ"ג/ד"ל אשר אינם מגיבים לטיפול לא-תרופתי, מומלץ לתת תרופות אלו לפני טיפול בסטטינים על מנת למנוע דלקת לבלב (דרגת המלצה I).

> 100, > 80 ו-> 65 מ"ג/ד"ל למטופלים בדרגות הסיון ביונית, גבואה וגבואה-מאוד, בהתאם.

פרק 4 – השפעת אורחות החיים על שומני הדם

ככל, הטיפול בדיסליפידמיה צריך להעשות בצורה מדורגת. בבדיקות עם סיון למ"כ נמוך עד ביוני ניתן לעיתים להסתפק בטיפול המציג אורה חיים בריא. כמו כן, חשוב לבדוק קיומים של גורמים לדיסליפידמיה משנה (כגון תת פעילות בלוטות התannis, מחלות כליה או כבד, פריאפרוטינימה, תסמנות מטבולית, צריכת אלכוהול מופרצת וטיפול בתרופות מסוימות) ולטפל בגורםים אילו אם קיימים [12,11]. חשוב להציג שם לאחר תחילת טיפול תרופתי חשוב להמשיך עם אורה חיים בריא והקפדה על תזונה בריאה. במסמך זה, אין באפשרותנו לפרט לעומק את סוג התזונה המומליצים בכל סוג של מצב רפואי, ואנו ממליצים לקוראים להרחיב את ידיעותיהם ולקרא אקט קווי ההמלצה לתזונה למניעת מחלות כלי דם טרשתיות של האיגוד הקרדיולוגי ועמותת עתיד [13] ואת נייר העמדה של האיגוד הקרדיולוגי בנושא פעילות גופנית [14].

פרק 6 : דיסליפידמיות גנטיות – עם דגש על היפרcolesterolמיה משפחתית

मבין המוטציות הגנטיות הנורמות לדיסליפידמיה, השכיחה והחשובה ביותר הינה היפרcolesterolמיה (Familial Hypercholesterolemia - FH) הנגרמת כתוצאה מפגם בחלבוניים הקשורים בклיטה של החליק ה-LDL לתאי הגוף ובעיר הכבד [16-18]. פגמים אלו גורמים לעלייה משמעותית ברמות LDL בדם לאורך כל החיים, החל מהילדות, ולעילה ניכרת בנסיבות של מחלות כליה, עורקים עם ביטוי קליני בণאים של FH אלו הוא פי 3-4 בעורקים עם ביטוי קליני בणאים של FH והוא פי 3-4 בעורקים מהאוכולוסיה הכלכלית ולעיתים קרובות הופעת המחלת היא בגילאים צעירים יחסית, בעשור השני או השלישי לחיים [19]. אבחנה סופית של FH נעשית באמצעות בדיקות גנטיות, אך מתאפשרת גם על סמך קריטריונים קליניים-בוכניים. חשד קליני לנשאות של FH צריך לעלות בדיקות עבורם שליהם LDLc מעל 190 מ"ג/ד"ל במספר בדיקות ללא סיבה משנה לכך, בנסיבות של סיפור משפחתי של היפרcolesterolמיה או מל"כ בגיל

פרק 5 – הטיפול התרופתי בדיסליפידמיה

בבדיקות עם דרגת סיון גבואה או גבואה-מאוד, מומלץ להתחיל טיפול תרופתי במקביל לטיפול לא-תרופתי. גם הטיפול התרופתי, יבוצע ב佗זה מדורגת: בשלב הראשון – הדגש הוא על הפחיתה רמת ה-LDLc על ידי סטטין בעצימות ביונית או גבואה (טבלה 3). במטופלים אשר אינם מגיעים ליעד הטיפולי למותם בטיטין במינון מksamילי נסבל, יש לשלב טיפול באוטימיב, שהוא בעל השפעה מתונה להורדת רמות LDLc. אם עדין לא השג היעד הטיפולי, מומלץ להוסף טיפול במעכבי PCSK9 בהזרקה, במיוחד במטופלים המוגדרים כבעלי סיון גבוה מאוד, שבהם ייחס הצלות-תועלת טיפול בונגדים אליו מאוד, שבhem ייחס הצלות-תועלת טיפול בונגדים אליו הוא שימושתי יותר, בהתאם לקריטריונים שנקבעו בסל הבריאות, בביטויים המשלימים של קופות החולים ובבietenות פרטימיים. במרקם ייחודיים ניתן להשתמש בתרופות נוספות כגון רזינים (סופחי חומצות מרחה), Bempedoic acid, Lomitapide, Mipomersen, Inclisiran, אשר מעכבת את יצירת החלבון small PCSK9 בשיטתה של PCSK9

(חולמים לאחר אירוע כלילי חד, מחלת כליות כרונית, שבץ מוחי ומחלות כלי דם היקפיים).

פרק 8 - הטיפול בדיסליפידמיה בילדים.
פרק 9 - הגישה לכאבי שרירים במטופלים בתרופות לדיסליפידמיה.

פרק 10 - מעקב קליני ומעבדתי בנבדקים עם דיסליפידמיה.
פרק 11 - עמדת הציבור בונגע לדיסליפידמיה - גורמים

משפיעים ומשמעותו.

מחברת מכותבת: חופית כהן
מרכז הליפידים על שם ברוך טרטסבורגר ז"ל
מרכז רפואי שיבא, תל השומר
טלפון: 03-5304582
fax: 03-5304431
דוא"ל: Hofit.Cohen@sheba.health.gov.il

צעיר. אנו ממליצים להשתמש בקריטריונים ההולנדים [/או בקריטריונים על שם Simon Broome [20] לאבחן FH. במקרים של חשד קליני גבוה, יש להמליץ לקורבי משפחה מדורה ראשונה החל מגיל חמיש לבודק את רמות הcolesterol ולהתחלף לטיפול בהתאם. לאחר שהsicnon להתקפות מלי"כ בחולים עם FH הוא גבוה במיוחד, מומלץ להתחיל טיפול רפואי בגין צער מהרגייל, ולהפחית את רמת LDL לערכים נמוכים מהמקובל LDLc \leq 70 מ"ג/ד"ל בהעדר גורמי Sicnon נוספים ופחות מ-55 מ"ג/ד"ל בנסיבות גורמי Sicnon נוספים). בנוסף ל-FH, קיימות צורות נוספות של הפרעות תורשתיות בשומני הדם. למתעניין מומלץ לפנות להנחיות האירופאיות לטיפול בטרשת לביראה נוספת [2]. עקב נדיירון, חשוב להפנות חולמים במחלות אלו ליעוץ של מרפאת ליפידים.

פרק 7 נספחים הנכללים במסמך:
פרק 7 - התיאחות לפי מגדר, גיל ואוכלוסיות מיוחדות

ביבליוגרפיה

- 1 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al, for the FOURIER Steering Committee and Investigators, Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1722.
- 2 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al, 2018,AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guidelines 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;73:3168-3209.
- 3 Mach F, C Baigentb, A Catapano et al, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140-205 and *European Heart Journal*, ehz455, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- 4 Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al, Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 2003; 24:987-1003.
- 5 Hecht HS. Coronary Artery Calcium Scanning: Past, Present, and Future. *J Am Coll Cardiol Img*, 2015;8:579-596
- 6 <https://www.mesa-nhlbi.org/MESACHDRisk/MesaRiskScore/RiskScore.aspx>
- 7 Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey et.al, Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*, 2015; 385:1397-1405.
- 8 Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et.al, The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 2012; 380:581-590.
- 9 Silverman MG, Ference BA, Im K et.al, Association between lowering LDLC and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2016; 316:1289-1297.
- 10 Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et.al, FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*, 2017;390:1962-1971.
- 11 Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD, Secondary Causes of Dyslipidemia. *Am J Med*, 2012;110: 823-825
- 12 Henkin Y, Como JA, Oberman A, Secondary dyslipidemia: inadvertent effects of drugs in clinical practice. *JAMA*, 1992;267:961-968
- 13 <http://his-files.com/pdf/%D7%94%D7%9E%D7%9C%D7%A6%D7%95%D7%AA%D20%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

14 <https://www.ima.org.il/MainSiteNew/EditClinicalInstruction.aspx?ClinicalInstructionId=201>

15 Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al, Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*, 2017; 376:1430-1440.

16 Soutar AK, Naoumova RP, Mechanisms of Disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 2007; 4:214–225.

17 Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL et al, *Genetic Causes of Monogenic Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A HuGE Prevalence Review*. *American Journal of Epidemiology*, 2004;160:407–420

18 Durst R, Kenibe U, Shpitzen S et al, Molecular genetics of familial hypercholesterolemia in Israel—revisited. *Atherosclerosis*, 2017; 257:55-63

19 Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD et al, The Agenda for Familial Hypercholesterolemia A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2015; 132:2167-2192.

20 Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*, 1991; 303:893-896.

יעילות ובטיחות תרכיב רנ"א שליח של מודרנה

שנות אדים). ממצאים אלה מאשרים עילות של 94.1% במניעת הדבקה. ייעילות החיסון הייתה גם בנייחות שנתיו, שככל הערכה לאחר 14 ימים מהזרקה הראשונה, וכן נתונים מנכליים שהלכו במהלך הזמן האפס, וגם בנכליים מעל גיל 65 שנים. מחלת קורונה קשה אובחנה בי-30 נכללים ואחד נפטר, כולל מקרים קבוצת הבקרה. השבעות לוואית מתונות היינו נפוצות יותר בקרב קבוצת המחוונים בהשוואה לקבוצת הבקרה, שחלפו תוך יומיים. השבעות לוואיות חמורות היו נדירות ושיעורן היה דומה בקרב שתי הקבוצות (DOI: 10.1056/NEJMoa2035389).

איתן ישראלי

יעילות תרכיב ר'א שליח של חברת מודרנה כבר פורסמה באמציע התקשרות, אך עתה מפורסם המחבר בכתב עת יוקרטני. **באדו** וקבוצת המחבר של נגיף הקורונה פרסמו את הממצאים של נסויו בשלב 3 בתרכיב החיסון על בסיס ר'א שליח הנקרא 1273-mRNA. התרכיב ניתן בשתי מנות של 100 מ'ק"ג בהפרש של 28 ימים, ל-15,210 איש, וכמספר זה של מתנדבים קיבל ציריקט אינובו. 96% קיבלו את שתי האזיקות, ו-2.2% מהם הגיעו עדות (סוטוניות או וירולוגית) להדקה בגיןheit הניסוי. מחלת תסמניות מאומנת אובחנה ב-185 נכללים בקבוצת הבקרה (56.6 ל-1,000 שנות אדם), בעוד שבקבוצת המחוסנים רק 11 איש לעומת 3.3 ל-1,000.

מחקר אפידמיולוגי וגנטטי בנגיף הוויריאנט הבריטי

כמו כן, החוקרים בדקו וריאנטים אחרים וממצאו כי ההוריאנט לעיל הוא בעל כושר הדבקה גבוה מהאחרים המוזכרים לעיל ידי PCR. בעוד שיחסן הערך R של הזנים האחרים הוא 1.28, הערך של גלבי החדש הוא 1.80. זאת למרות של פולויריאנט החדש יש זמן גירה שונה וזמן הקפלת דור שונה. עובדה חשובה שמנצאה חכיבעה על הסחה של הדבקות קבוצות גיל באוכלוסייה, בשווה ההוריאנט הבריטי נוטה לדבדיק יותר אנשים מתחילה לגיל 20 ואילך.

(<https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-42-sars-cov-2-variant/>).

איתן ישראלי

הווריאנט הבריטי, שנקרואת תחיליה קן B, ועתה מכונה (variant of concern VOC 2020/12/01), הופיע באנגליה בקייז עד תחילת הסתיו 2020. **ולץ** וח'ב' מהקוולג' האימפריאל בלונדון, חקרו את תכונות ההפצה המוגברת של הווריאנט במספר הביטים. תחילתה בצעיריך של החומר הגנו של הנגיף מציגות של חולמים בקיהיל, והמידע צבע על שינוי בנסיבות הווריאנטים השונים עם הזמן. ניתוח פילודינמי לפי מודלים הציע על גידול מערכיו של שנותן הווריאנטים באוכלוסייה. בנסוף נמצא, כי שינויים בתדריות VOC שהתקבלו מהניתו הגני, היו בהתאם טוביה עם שינויים בגן S (חלבון הספייק) SGTF (S-gene target failure).