

הגישה האיבחונית והטיפולית בדיסליפידמיה

כתבו:

ד"ר דב גביש

ד"ר רפאל ביצור

ד"ר רונן דורסט

בשם:

החברה לחקר, מניעה וטיפול בטרשת העורקים

2 0 1 7 י ל י

המכון לאיכות
ברפואה



מחברים:

ד"ר דב גביש*

ד"ר רפאל ביצור**

ד"ר רונן דורסט***

* מנהל מחלקה פנימית א בית חולים וולפסון, אוניברסיטת תל אביב, חבר וועד החברה הישראלית לחקר טרשת העורקים ומזכיר החוג לקרדיולוגיה בקהילה באיגוד הלב.

** רופא בכיר יחידת ליפידים תל השומר, אוניברסיטת תל אביב, מזכיר החברה הישראלית לחקר טרשת העורקים.

*** רופא בכיר, מחלקה קרדיולוגית ויחידת ליפידים הדסה עין כרם, אוניברסיטה עברית ירושלים, יו"ר החברה הישראלית לחקר טרשת העורקים.

הורדת LDL-C והפחתת תחלואה קרדיוסקולרית

מחלות לב וכלי דם הנגרמות עקב טרשת העורקים מהוות גורם נכבד לתחלואה ולתמותה באוכלוסייה בארץ ובעולם (1). בשנים האחרונות הובהר מעבר לכל ספק הקשר בין רמות הכולסטרול והחלקיקים נושאי הכולסטרול בצפיפות נמוכה, לסיכון לפתח טרשת עורקים ותחלואה או תמותה על רקע קרדיוסקולר. ההוכחות לכך מבוססות גם על היבטים פתופיסיולוגיים, גם על הוכחות אפידימיולוגיות וגנטיות וגם אושרו במחקרים התערבותיים בהם ניתן טיפול מפחית כולסטרול ושהביא להורדה בתחלואה ובתמותה (2-4).

מחקרים רבים בהם נבדק טיפול בסטטינים בעלי יעילות גבוהה ובמינון גבוה מול אינבו או מול סטטינים במינון נמוך, הראו **הפחתה משמעותית בתמותה ובתחלואה קרדיוסקולרית** בחולים בסיכון גבוה וגבוה מאד בשיעורים מרשימים של עשרות אחוזים (5-6).

ההנחיות של איגוד הלב האירופי והישראלי משנת 2016 מנחות להפחית ערכי LDL כולסטרול לערכים נמוכים מ-70 מ"ג% ולפחות ב-50% מהערך הראשוני כאשר מדובר בחולים לאחר אירוע לבבי או מוחי, כלומר: לרמות של 35 מ"ג% למי שפיתח אירוע או שנמצא בסיכון גבוה מאד וערכי הבסיס אצלו הם של 70 מ"ג% (7).

עיון במחקרים העיקריים שעסקו במניעה משנית וגם במניעה ראשונית בחולים עם סיכון גבוה הראו כי המניעה הטובה ביותר הושגה על ידי טיפול שהביא לערכי LDL נמוכים מאד (סביב 40 מ"ג%).

מאחר שבממוצע הראו המחקרים כי רמה נמוכה מ-70 מ"ג% היא הרמה המומלצת, ההנחיות הצביעו על ערך הנמוך מ-70 מ"ג% כערך מטרה לגבי חולים בסיכון גבוה מאד ועל 100 מ"ג% כערך מטרה לגבי חולים בסיכון גבוה (בינוני). לחולים ללא סיכון קרדיוסקולרי מוגבר המטרה הינה 115 מ"ג% לפי הנחיות משותפות לאיגוד הלב האירופי ולחברה האירופית לטרשת העורקים (7). הנחיות החברה הישראלית לטרשת משנת 2014 ממליצות על אותן מטרות למעט ערך נמוך מ-130 מ"ג% למניעה ראשונית לחולים ללא סיכון מוגבר.

למרות המידע הרב לגבי התועלת של טיפול בסטטינים פוטנטיים במינון גבוה אצל חולים בסיכון בינוני עד גבוה מאד קיימת תופעה של הפסקת טיפול או הפחתת מינון בטווח זמן של חצי שנה עד שנה לאחר התחלתו, התופעה קיימת בכל דרגות הסיכון כולל גם אצל חולים לאחר אוטמים לבביים או מוחיים. נתונים שהתפרסמו לאחרונה במדינות שונות הראו כי בעיית ההיענות לטיפול להורדת כולסטרול היא כללית וכי עד 60% מהמטופלים מפסיקים טיפול או מפחיתים מינון כשנה לאחר התחלת הטיפול (8-10).

כתוצאה מהאמור לעיל נוצר מצב בו רוב החולים אינם מגיעים לערכי המטרה. ההשפעה על אירועים קליניים לבביים חוזרים הינה משמעותית וחולים שהומלץ להם טיפול ושאין נטלים אותו סובלים מיותר אירועים לבביים ומוחיים בהשוואה לחולים שמתמידים בטיפול התרופתי.

אחת הסיבות להפסקת הטיפול או הפחתת המינון הינה החשש מתופעות לוואי. תופעת הלוואי השכיחה ביותר המדווחת היא: כאבי שרירים ופרקים, הועלו גם חששות מירידה בתפקוד קוגניטיבי ומירידה בכושר מיני וגם חשש מעליה בסוכר.

במאמר שהופיע בתחילת החודש הנוכחי ב-LANCET (11) נבדקו תופעות הלוואי שדווחו לגבי אלפי חולים שהשתתפו בזרוע הטיפול בליפידים של מחקר ה-ASCOT, חולים אלו קיבלו ליפוטור או אינבו למשך מספר שנים במסגרת מחקר כפול סמיות ובהמשך קיבלו את אותו הטיפול במסגרת גלויית תווית. הממצא המעניין הינו שמבחינת השפעה על אין אונות ועל בעיות קוגניטיביות ב-2 הזרועות הסמויה והגלויה, הטיפול בסטטינים לווה בפחות תופעות לוואי מאשר הטיפול באינבו. בנושא כאבי שרירים: בזמן שהמטופלים קיבלו סטטינים באופן סמוי לא היו יותר תלונות מאשר במתן אינבו.

אולם כאשר המטופלים טופלו באופן גלוי הופיעו לפתע התלונות (11). הלקח ממאמר זה הינו שחלק לא מבוטל מהתלונות על אי סבילות לסטטינים אינו משמעותי דיו ולא צריך להוביל להפסקת הטיפול. במחקרים כפולי סמיות בחולים עם אי סבילות מוכחת לסטטינים, נמצא כבר בשלב ההכנה למחקר כי אי סבילות אמיתית נמצאה רק במחצית מהמקרים וכי בחולים אלו עם אי סבילות אמיתית מתן מעכבי PCSK9 אבולוקומאב (רפתה) או אלירוקומאב (פרלואנט) נסבל היטב והביא את המטופלים לערכי המטרה (12,13).

רוב ההוכחות לגבי התועלת בהפחתת כולסטרול הושגו על ידי טיפול בסטטינים במינון מקסימלי, לכן נקבע כי טיפול בסטטינים בפוטנטיות גבוהה יהיה תמיד הקו הראשון של הטיפול.

אחת הדרכים להשגת תוצאה טובה יותר מבחינת היכולת להפחית ערכי כולסטרול היא מתן טיפול משולב בסטטין פוטנטי ובמעכב ספיגת כולסטרול כגון האזטרול. ידוע כי כל הכפלת מינון של סטטין מוסיפה כ-6% הורדה נוספת של ה-LDL, אבל מתן אזטרול מוריד כ-20% (שווה ערך ל-3 הכפלות מינון) וכן מוסיף את ההורדה בעוד עד 20% מעבר למינון המקסימלי של הסטטין הפוטנטי.

מחקר ה-IMPROVE IT (14) שפורסם לפני כשנה הראה כי בחולים עם רמות כולסטרול לא גבוהות, בעת שעברו אירוע כלילי חריף, הפחתת ערכי ה-LDL לממוצע של 52 מ"ג% על ידי מתן שילוב של סטטין ואזטרול הפחיתה אירועים חוזרים (מוחיים ולבביים) באופן משמעותי בהשוואה למתן סטטין ללא אזטרול ורמה ממוצעת של 62 מ"ג%. בבדיקת תת קבוצות נמצא שמי שהגיע לרמה של 30 מ"ג% היה בסיכון הנמוך ביותר לאירועים חוזרים בהשוואה למי שהיה עם רמת LDL של 70 מ"ג%. מבחינת בטיחות נמצא שאין עליה בתופעות לוואי מכל סוג אצל המטופלים עם רמות הכולסטרול הנמוכות בהשוואה לאלו שהיו עם רמת כולסטרול גבוהה יותר (14).

בשנה האחרונה אושרו לשימוש תרופות חדשות להורדת ערכי LDL על ידי שימוש בנוגדן לחלבון PCSK9 תרופות אלו, רפתה ופרלואנט, ניתנות על ידי הזרקה תת עורית אחת לשבועיים ומפחיתות רמות ה-LDL בכ-60% מעבר להשפעה של תרופות אחרות (15). בכנס ה-ACC שנערך בארה"ב במרץ 2017 הוצגו תוצאות מחקר ענק שנערך על חולים בסיכון גבוה שטופלו בסטטינים במינון מקסימלי נסבל וקיבלו בנוסף רפתה (אבולוקומאב) אחת לשבועיים. חולים אלו הגיעו לערכי LDL ממוצעים של 30 מ"ג% בקבוצת הטיפול לעומת 90 מ"ג% בקבוצת הביקורת. נצפתה הפחתה של 16% בתחלואה בשנה הראשונה ועד 33% בחולים שטופלו 3 שנים (16).

מחקר זה חיזק וביסס את ההכרה שבחולים בסיכון גבוה עדיפה רמת LDL נמוכה ביותר (עד 30 מ"ג%) על רמת LDL מתחת ל-100 mg/dl או מתחת ל-70 mg/dl.

האיגוד האמריקני לאנדוקרינולוגיה מיהר לאמץ את תוצאות המחקרים והגדיר כרמת סיכון מיחדת (קיצונית) חולים עם מחלת לב בגיל צעיר (פחות מ-65 לגברים ומ-55 לנשים), חולי סוכרת או מחלת כליה כרונית בכל גיל להם יש גם מחלה כלילית. כמו כן, נכללו חולים עם היפרכולסטרולמיה על רקע גנטי עם מחלה כלילית וחולים שתוך טיפול שבאמצעותו הגיעו ל-LDL נמוך מ-70 נוספת הראו התקדמות של המחלה הכלילית. לכל קבוצות החולים שלעיל הומלץ להגיע לרמת LDL נמוכה מ-55 מ"ג% או NONHDL מתחת ל-80 (17). יתרון לרמת LDL נמוכה מ-50 מ"ג% תואר גם לגבי חולים עם אוטם חריף, המטופלים בסטטינים (18).

על מנת לשפר את ההיענות ולהגיע להפחתה מיטבית של ה-LDL וה-NONHDL ניתן לתת משלב של סטטין פוטנטי כגון ליפיתור או קרסטור עם אזטרול כצעד ראשון. בשוק הישראלי ניתן להשיג משלב כזה של אטוזט הכולל ליפיתור במינונים שונים עם אזטרול ככדור אחד שיכול להילקח אחת ליום.

במידה ואין הגעה לערכי מטרה בחולים בסיכון גבוה או בסיכון קיצוני יש לתת את התרופות החדשות רפתה או פרלואנט באמצעות הביטוחים המשלימים של קופות החולים בכפוף לכך שטיפול קודם מקסימלי בסטטינים ואזטרול נכשל. גם ההנחיות לאישור התרופה מחייבות גם בדיקה ואישור במרפאת ליפידים המוכרת על ידי הקופה. מסלול נוסף המאפשר קבלת הטיפול החדש בתנאים דומים הוא על ידי ביטוחים פרטיים לתרופות שעדיין אינן מכוסות בסל.

מומלץ בכל מקרה לא להפסיק טיפול בסטטינים ובאזטרול ללא התייעצות עם מומחה לליפידים או קרדיולוג או רופא מומחה בתחום זה, הטיפולים יעילים רק במידה והם נלקחים בהתאם להתוויה ולהנחיות. הפסקת טיפול חושפת את המטופל לסיכון גבוה לאירועים לבביים או מוחיים על רקע איסכמי. טיפול יעיל והגעה לערכי המטרה המומלצים מונע תחלואה חדשה ומקטין את נזקי טרשת העורקים במידה משמעותית.

References

- Mozaffarian D, Benjamin ES et al: Heart disease and stroke statistics 2016 update. *Circulation* 2016; 133(4):e38-e360.
- CTT collaborators: Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment. *Lancet* 2005 366; 1267–1278.
- Catapano AL and Ference BA: Improve it and genetics confirm the causal role of LDL in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2015;241:498–501.
- Ference BA et al: effects of long term exposure to lower LDL-C beginning early in life on risk of coronary heart disease. *JACC* 2012;60:2631–2639.
- Ray KK, Cannon CP et al: Early and late benefits of high dose atorvastatin in patients with ACS: results from the prove it trial. *JACC* 2005; 46:1405–1410.
- Baigent C, Blackwell L et al: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL-C: CTT analysis. *Lancet* 2010; 376:1670–1681.
- 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of Dyslipidemia. *European Heart Journal* 2016; 37:2999–3058.
- Tong LS et al: Statin withdrawal beyond acute phase affected outcome of thrombolytic stroke patients. *Medicine* 2015;94:e779
- Nielsen SF, Nordestgaard BG: Negative statin related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality; a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J* 2016; 37:908–916.
- Serban MC et al: Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *JACC* 2017;1386–1395.
- Gupta A, Thompson D et al: Adverse events associated with unblinded but not with blinded statin therapy in the ASCOT-LLA trial. *Lancet* 2017 published online may 2 2017.
- Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015; 9:758–769.
- Nissen S.E., Stroes E., Dent-Acosta R.E., et al: Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS–3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: pp. 1580–1590
- Cannon CP, Blazing MA et al: Improve it trial: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372(25)2387–2397.
- Robinson JG, Farnier M et al: Odyssey long term investigators: Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16) 1489–1499.
- Sabatine MS, Giugliano RP et al: Evolocumab and clinical outcomes in patients with CVD. *N Engl J Med* 2017 ;376:1713–1722.
- Jellinger PS, Handelsman Y et al: American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocr Pract* 2017; 23 (suppl 2):1–87.
- Piao ZH, Jin L et al: Benefits of stain therapy in patients with acute myocardial infarction with serum LDL-C below 50 mg/dl. *Am J Cardiol* 2017 In Press

המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה