

עדכון ההנחיות לטיפול בהיפרליפידמיה

2014

עיקרי ההמלצות:

- להערכת סיכון לתמותה ממחלות לב וכלי-דם מומלץ להשתמש במדד ה-Score האירופאי, עם חלוקה ל-4 קבוצות סיכון.
- קביעת ערכי מטרה לרמת LDL-כולסטרול לפי מידת הערכת הסיכון.
- שמירה על אורח חיים בריא (תזונה, פעילות גופנית והימנעות מעישון) – מומלצת לכלל האוכלוסייה.
- הצורך בטיפול תרופתי ומידת אינטנסיביות הטיפול נגזרים מהערכת הסיכון ללקות במחלות לב וכלי דם.
- במטופלים הזקוקים לטיפול תרופתי, תרופות ממשפחת הסטטינים הן הקו הראשון והעיקרי.
- במטופלים ברמת סיכון גבוהה וגבוהה מאד יש להתחיל טיפול תרופתי בסטטין בעל עוצמת פעילות גבוהה ללא דיחוי ובמקביל לאיזון שאר גורמי הסיכון ושינוי אורחות החיים.
- במטופלים אלה אין להפסיק את הטיפול התרופתי או להפחית את מינונו גם אם מגיעים לערכים נמוכים מערכי המטרה.
- במטופלים הנמצאים בסיכון גבוה או גבוה מאד, כאשר הטיפול בסטטינים בעלי עוצמת פעילות גבוהה במינון המקסימלי הנסבל אינו מביא להורדת ערך ה-LDL-כולסטרול לקרבת ערך המטרה הרצוי, ולאחר שקילת יחס בין התועלת הצפויה לסיכון האפשרי בהתאם לנתונים האישיים של המטופל ולספרות העדכנית, יש מקום לשלב תרופות אחרות להורדת כולסטרול.

הקדמה

טרשת העורקים היא מהגורמים העיקריים לתמותה ותחלואה בעולם המערבי בכלל ובישראל בפרט.

מסמך זה בא לעדכן את ההמלצות של האיגודים הרפואיים בישראל (החברה לחקר, מניעה וטיפול בטרשת העורקים, האיגוד לקרדיולוגיה בישראל, האיגוד הישראלי לרפואה פנימית, איגוד רופאי המשפחה, החברה הישראלית ליתר לחץ דם, האגודה הישראלית לסוכרת, האיגוד לנירולוגיה בישראל, העמותה הרפואית למניעה ולגמילה מעישון בישראל, החברה הישראלית לתזונה קלינית) שפורסמו בשנת 2012 (1). הצורך בעדכון נובע מפרסומים מדעיים חדשים בשנים האחרונות וכן עקב ההמלצות החדשות של האיגודים האמריקאים לקרדיולוגיה (2). בעדכון יפורטו השינויים מההמלצות הקודמות. מקום בו לא חל שינוי – יופנה הקורא להמלצות הרלבנטיות.

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

חשוב לציין שהמלצות שיפורטו להלן אינן באות להחליף את שיקול הדעת הקליני של הרופא המטפל ויש לשפוט בכל מקרה את מידת התאמתן ויכולת ישומן.

1. כיצד לבצע את הערכת הסיכון למחלות לב וכלי דם?

הגישה לטיפול בטרשת העורקים מבוססת על הערכת הסיכון למחלות לב וכלי דם כשלב ראשון בהחלטה הטיפולית.

בהמלצות הקודמות ניתנה הבחירה להשתמש הן במדד הסיכון לפי פרמינגהם, והן במדד ה-Score האירופאי. מדד ה-Score האירופאי מבוסס על מעקב ארוך-טווח על למעלה מ-200,000 נבדקים ב-12 מדינות שונות, ומחלק את המדינות לכאלה בהן הסיכון נמוך (בעיקר המדינות באגן הים התיכון) וכאלה בהן הסיכון גבוה (3). לאור זאת, מדד זה מתאים יותר לשימוש בארץ. מדד פרמינגהם סבל מחסרונות רבים וביניהם: גודל מדגם קטן (כ-5000 נבדקים), אוכלוסיית מדגם הומוגנית מבחינה אתנית (אמריקאים לבנים) וסוציו-אקונומית (בני המעמד הבינוני), וחישוב הסיכון גם לאירועים קרדיו-וסקולריים "רכים" (תעוקה) ולא רק אירועים "קשים" (אוטם שריר הלב, אירוע מוחי ותמותה קרדיו-וסקולרית). למרות זאת, כללנו בעבר את האפשרות להשתמש בו, מאחר והוא היה מוכר ומוטמע בקרב הרופאים המטפלים. כעת, משגם האיגודים האמריקאים זנחו מדד זה (4), אין כל הצדקה להשתמש בו בישראל.

המדד האמריקאי החדש מבוסס אמנם על נתונים עדכניים יותר ממדד פרמינגהם ועל מס' רב יותר של נבדקים ב-4 קבוצות אוכלוסייה שונות, אך גם הוא זכה לביקורת בתוך ארה"ב עצמה (5). יש הטוענים כי בחלק מהאוכלוסיות בהן נבדק מדד זה, נמצא כי הוא נוטה להערכת-יתר של הסיכון (6). יהיו תוצאות הדיון האמריקאי הפנימי אשר יהיו, מאחר ומדד זה אינו מתוקף לגבי ישראל, אנו ממליצים להמשיך ולהשתמש במדד ה-Score האירופאי למדינות בסיכון נמוך (3).

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

1. מטופלים ברמת סיכון גבוהה מאד:
 - a. מטופלים עם מחלה קרדיו-וסקולרית מוכחת.
 - b. מטופלים עם סוכרת מסוג 2 או סוכרת מסוג 1 עם גורמי סיכון נוספים (מיקרואלבומינוריה, יל"ד, עישון או נזק לאברי מטרה).
 - c. מטופלים שלפי מדד ה-Score הסיכון הקרדיו-וסקולרי שלהם הנו מעל 10%.
2. מטופלים ברמת סיכון גבוהה:
 - a. מטופלים עם סוכרת מסוג 2 או סוכרת מסוג 1 ללא גורמי סיכון נוספים או נזק לאברי מטרה
 - b. מטופלים עם גורם סיכון יחיד הנמצא בערכים קיצוניים, כדוגמת היפרכולסטרולמיה משפחתית מאובחנת גנטית או על סמך אחד מהקריטריונים הקליניים המקובלים (Simon Broome criteria או Dutch Lipid Clinic Network criteria).
 - c. מטופלים שלפי מדד ה-Score הסיכון הקרדיו-וסקולרי שלהם הנו 5-10%.
3. מטופלים ברמת סיכון בינונית:
 - a. מטופלים שלפי מדד ה-Score הסיכון הקרדיו-וסקולרי שלהם הנו 1-5%.
4. מטופלים ברמת סיכון נמוכה:
 - a. מטופלים שלפי מדד ה-Score הסיכון הקרדיו-וסקולרי שלהם הנו קטן מ-1%.

מטופלים עם מחלת כליות כרונית (CKD) דורשים התייחסות מיוחדת. מטופלים עם CKD בדרגה 3 ומעלה ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) נמצאים בסיכון מוגבר לתחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם. אנליזה של מחקרי הסטטינים הראתה כי מטופלים עם CKD הפיקו תועלת מהטיפול (7) ומחקר ה-SHARP (8) הראה ירידה בסיכון לפתח אירועים קרדיו-וסקולריים במטופלים עם CKD שטופלו במשלב של סימבסטטין ואזטימיב, בהשוואה לפלצבו. אי לכך אנו מאמצים את המלצות ה-KDIGO, כמפורט בפרק הטיפול.

היפרכולסטרולמיה משפחתית (Familial Hypercholesterolemia - FH) היא מחלה תורשתית, ששכיחותה באוכלוסיה במצב ההטרוזיגוטי הנה לפחות 1:500, שמאפייניה העיקריים הם רמת LDL-כולסטרול גבוהה מהילדות המוקדמת (בד"כ מעל 190 מ"ג לד"ל) ונטייה להופעה מוקדמת של מחלות לב וכלי דם. במקרים של חשד קליני לקיום מחלה זו ובנוכחות סיפור משפחתי של מחלת לב וכלי דם בגיל צעיר, יש לבצע בדיקת פרופיל שומנים בילדים מגיל שנתיים. בהיעדר סיפור משפחתי כנ"ל, מקובל לבצע בדיקת פרופיל שומנים מגיל 8-10 שנים (ראו "הגישה להיפריליפידמיה בילדים ובמתבגרים – הנחיות קליניות 2011 תשע"א" של האיגוד לרפואת ילדים). במטופלים הטרוזיגוטיים ל-FH יש להתחיל טיפול בסטטינים בגיל צעיר, ולעתים יש צורך בשילוב תרופות נוספות ע"מ להגיע לאיזון מיטבי. היפרכולסטרולמיה משפחתית הומוזיגוטית הנה מחלה נדירה בהרבה (שכיחות של 1:1,000,000) והטיפול בה לא יידון במסמך זה.

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

בכל מקרה יש להפעיל שיקול קליני. כך, למשל, במטופלים מבוגרים מאד (מעל גיל 75) ללא גורמי סיכון משמעותיים, או כאלה עם תוחלת חיים צפויה קצרה עקב מחלות נלוות קשות, ניתן להימנע מטיפול תרופתי גם אם הערכת הסיכון הפורמלית מצביעה על רמת סיכון גבוהה. לא מומלץ להפסיק טיפול שכבר ניתן לפני הגעה לגיל זה.

במטופלים צעירים מגיל 40 עם גורמי סיכון (ובמיוחד כאלה עם סיפור משפחתי של מחלת לב וכלי דם בגיל צעיר), ניתן לבצע הערכת סיכון לאורך החיים (Lifetime risk assessment), בעזרת המודל של Pooled Cohort Equations (4), לצורך תמיכה בהחלטה על האפשרות להתחיל בטיפול תרופתי בנוסף לשינוי אורח החיים. הנתונים לגבי יעילות טיפול בסטטינים בחולי סכרת סוג 1 וסוג 2 מתחת לגיל 40 מועטים יחסית אך הגישה המקובלת כיום ע"פ האיגודים הקרדיולוגיים האמריקאיים וה-American Diabetes Association היא שמומלץ טיפול בסטטינים במיוחד באנשים שיש להם גורמי סיכון נוספים.

במטופלים ברמת סיכון בינונית ניתן לשקול ביצוע בדיקות נוספות לצורך שיפור הערכת הסיכון, אם קיים חשד קליני לסיכון גבוה יותר, כגון בדיקות דימות לטרשת תת-קלינית, בדיקות דם של מדדים סרולוגיים ומדדים תפקודיים, כמקובל בספרות. נציין כי מרבית בדיקות אלו אינן כלולות בשלב זה בסל הבריאות.

2. מהו אורח חיים בריא?

a. תזונה

תזונה בריאה הנה מרכיב חיוני במניעת מחלות לב וכלי דם. ההמלצות לגבי תזונה לא השתנו (1) ואנו מפנים את הקורא להנחיות המלאות לצורך קבלת מידע מלא.

נדגיש את הצורך בשמירה על משקל גוף תקין. כאשר מדד ה-BMI הנו מעל 40 ק"ג למ² או מעל 35 ק"ג למ² עם יותר משני גורמי סיכון, מומלץ להפנות את המטופל למרפאת השמנת-יתר לשקילת הצורך בניתוח בריאטרי.

כמו-כן נדגיש את התועלת בהקפדה על תבניות תזונתיות, בדומה למשל לתזונה הים-תיכונית, השמות דגש על מכלול המרכיבים של תזונה בריאה (עשירה בירקות ופרות טריים, דגנים מלאים, קטניות, זרעים ואגוזים). המקור העיקרי לשומן בתזונה הים תיכונית הוא שמן זית - העשיר בחומצות שומן חד בלתי רוויות ומקורות החלבון הם דגים, גבינה דלת שומן, יוגורט, עוף וביצים. במחקרים מהעת האחרונה נמצא כי אימוץ התזונה הים-תיכונית מביא לירידה בסיכון לפתח מחלות לב וכלי דם (9).

במטופלים עם מצבים רפואיים מסוימים, כגון סוכרת, אי-ספיקת הלב, מחלת כליות כרונית ויתר לחץ-דם קיימות הנחיות תזונתיות ספציפיות, ואנו מפנים את הקורא להנחיות של האיגודים הרפואיים השונים בנושאים אלה.

b. פעילות גופנית

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

c. הפסקת עישון

הפסקת עישון חשיבות גדולה במניעת תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם. סל הבריאות מאפשר השתתפות בסדנאות להפסקת עישון ללא עלות במסגרת כל קופות החולים, ומומלץ להפנות מטופלים מעשנים לסדנאות אלה.

3. מהו הטיפול התרופתי בשומני הדם ולמי הוא ניתן?

a. LDL-כולסטרול

הצורך בטיפול בשומני הדם נגזר ממידת הערכת הסיכון הכולל הפרטני כפי שפורט קודם לכן.

אנו מסכימים עם ההמלצות האמריקאיות במספר נקודות עקרוניות:

- i. הצורך בטיפול ומידת אינטנסיביות הטיפול נגזרים מהערכת הסיכון ללקות במחלות לב וכלי דם.
- ii. במטופלים הזקוקים לטיפול תרופתי, תרופות ממשפחת הסטטינים הן הקו הראשון והעיקרי שהוכח במספר גדול של מחקרי randomized controlled trials.
- iii. במטופלים הנמצאים בסיכון גבוה וגבוה מאד ללקות במחלות לב וכלי דם (כפי שנקבע בהערכת הסיכון כמפורט לעיל), יש צורך בטיפול בסטטין בעל עוצמת פעילות גבוהה (ראה טבלה) במקביל לשינוי אורח החיים.

עם זאת, בדומה לעמדה המובעת בהמלצות האיגודים האירופאיים והחברה הבינלאומית לטרשת העורקים (10), ובניגוד לעמדה המובעת בהמלצות האמריקאיות, אנו סבורים כי יש חשיבות בקביעת ערכי מטרה לרמת LDL-כולסטרול לפי מידת הערכת הסיכון. **עמדה זו מתבססת על מכלול העדויות המצביעות על קשר סיבתי בין רמת LDL-כולסטרול בדם לתחלואה קרדיווסקולרית וכוללים: מחקרים גנטיים:** מחקרים גנטיים הראו קשר מובהק בין רמת ה-LDL-כולסטרול ובין הסיכון לתחלואה כלילית (11). **מחקרי התערבות:** מחקרים בהם ניתן טיפול תרופתי (בעיקר בסטטינים, אך גם באמצעים אחרים) הראו כי ככל שמושגת ירידה גדולה יותר בערכי ה-LDL-כולסטרול, כך מושגת ירידה גדולה יותר בתחלואה ובתמותה ממחלות לב וכלי דם (12-14).

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

- מטופלים ברמת סיכון גבוהה מאד: רמת LDL-כולסטרול פחות מ- 70 מ"ג לד"ל, במידת האפשר. אם לא ניתן להגיע לקרבת יעד זה, יש לנסות ולהוריד את רמת ה-LDL-כולסטרול ב- 50% לפחות. השגת ערכים אלה מצריכה בד"כ שימוש בסטטינים בעלי עוצמת פעילות גבוהה במינון גבוה.
- מטופלים ברמת סיכון גבוהה: רמת LDL-כולסטרול פחות מ- 100 מ"ג לד"ל, במידת האפשר. אם לא ניתן להגיע לקרבת יעד זה, יש לנסות ולהוריד את רמת ה-LDL-כולסטרול ב- 50% לפחות. השגת ערכים אלה מצריכה בד"כ שימוש בסטטינים בעלי עוצמת פעילות גבוהה במינון גבוה.
- במטופלים עם CKD בדרגה 3 ומעלה ($GFR < 60 \text{ ml/min/} 1.73 \text{ m}^2$), בעיקר אם גילם מעל 50, מומלץ לטפל בסטטין או במשלב של סטטין ואזטימיב. יש לשקול את הצורך בהתחלת טיפול אנטי-ליפידמי במטופלים בדיאליזה. במטופלים שהחלו בטיפול זה טרם הזדקקותם לדיאליזה, ניתן להמשיך בו. נדגיש כי בחלק מהתרופות (למשל רוזובסטטין) יש מגבלת מינון בחולים אלה (7).
- במטופלים ברמת סיכון נמוכה ובינונית יש לאזן את כל גורמי הסיכון ולשפר את אורחות החיים (תזונה, פעילות גופנית, עישון). אם לאחר 3-6 חודשים לא חל שיפור משמעותי, יש לטפל תרופתית כמפורט להלן. במקרה של ספק בצורך בטיפול תרופתי, ומאחר ויתכן והכללת ישראל במדינות המשתמשות במודל ה-Score למדינות בהן הסיכון נמוך עלולה להביא להערכת-חסר של הסיכון, אנו ממליצים לנקוט גישה מחמירה ולטפל בסטטין, או להפנות את המטופל להתייעצות מומחים.
- מטופלים ברמת סיכון בינונית: מטופלים ברמת סיכון בינונית: בקבוצה זו יש לשאוף לרמת LDL כולסטרול לפחות מ- 130 מ"ג לד"ל. בערכי LDL כולסטרול שמעל 160 מ"ג יש להתחיל טיפול תרופתי ולשקול טיפול תרופתי גם בערכי LDL כולסטרול בין 130-160 מ"ג לד"ל. אם לא ניתן להגיע לקרבת יעד זה יש לנסות להוריד את רמת ה-LDL כולסטרול ב- 30-50% לפחות.
- מטופלים ברמת סיכון נמוכה: במידה וערכי LDL כולסטרול מעל 190 מ"ג לד"ל יש לשלב עם טיפול תרופתי על מנת להוריד את ערכי LDL כולסטרול לפחות מ- 160 מ"ג לד"ל. יש

לשקול הוספת טיפול תרופתי גם במקרים שיש להם ערכי LDL כולסטרול נמוכים יותר כאשר יש גורמי סיכון נוספים כגון סיפור משפחתי של מחלות לב וכלי-דם בגיל צעיר.

- **במטופלים ברמת סיכון גבוהה וגבוהה מאד יש להתחיל טיפול תרופתי בסטטין בעל עוצמת פעילות גבוהה במינון גבוה ללא דיחוי ובמקביל לאיזון שאר גורמי הסיכון ושיפור אורחות החיים. במטופלים אלה אין להפסיק את הטיפול התרופתי או להפחית את מינונו גם אם מגיעים לערכי המטרה.**

התרופות לגביהן יש את מירב המידע בנוגע להפחתת הסיכון לתחלואה ותמותה הן הסטטינים, ולכן הן מהוות את הקו הטיפולי הראשון והעיקרי. הורדת רמת LDL- כולסטרול באמצעות טיפול בסטטינים קשורה בהורדה של תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית ותמותה כוללת. טיפול אינטנסיבי קשור בהורדה גדולה יותר של התחלואה בהשוואה לטיפול מתון יותר ועל כן הינו מומלץ בדרך כלל. לפני הפסקה / הורדת מינון של טיפול בסטטינים על רקע אי סבילות יש לוודא קשר בין התלונות לטיפול. יש לשקול הורדה של מינון הסטטין כאשר רמת LDL-כולסטרול נמוכה מ- 40 מ"ג לד"ל. בהיעדר סימנים קליניים מחשידים אין צורך בניטור של אנזימי הכבד ורמת ה-CPK (1,2).

עם זאת, בדומה לעמדה המובעת בהמלצות האירופאיות (10), אנו סבורים כי במטופלים הנמצאים בסיכון גבוה או גבוה מאד, כאשר הטיפול בסטטינים במינון המקסימלי הנסבל אינו מביא להורדת ערך ה-LDL-כולסטרול לערך המטרה הרצוי, ולאחר שקילת יחס בין התועלת הצפויה לסיכון האפשרי בהתאם לנתונים האישיים של המטופל, יש מקום לשלב בטיפול תרופות אחרות כגון אזטימבי (ezetimibe) וסופחי מלחי מרה (bile acid resins) ובמקרים מסוימים גם ניאצין (niacin). עמדה זו מתבססת על מחקרים שנערכו לפני עידן הסטטינים, בהם נמצא כי הורדת ערכי הכולסטרול באמצעים שאינם סטטינים הביאה לירידה בתחלואה הקרדיו-וסקולרית (15-17).

b. HDL-כולסטרול

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

c. טריגליצרידים

ההמלצות לגבי הטיפול התרופתי ברמה גבוהה של טריגליצרידים לא השתנו (1).

כאשר רמת הטריגליצרידים גבוהה מ- 500 מ"ג לד"ל למרות תזונה מתאימה, פעילות גופנית ואיזון סוכרת, יש לשקול טיפול בפיבראט. כאשר רמת הטריגליצרידים גבוהה מ- 1000 מ"ג לד"ל יש לטפל בפיבראט לצורך הפחתת הסיכון לדלקת הלב.

היעד הראשון לטיפול בחולים עם רמת טריגליצרידים של 200-1000 מ"ג לד"ל הוא איזון ערכי הכולסטרול. מאחר וחישוב LDL איננו מדויק במקרים אלו, יעד הטיפול הנו Non-HDL- כולסטרול. רמת המטרה של Non-HDL- כולסטרול הנה 30 מ"ג לד"ל מעל רמת המטרה של LDL-כולסטרול כמפורט לעיל.

כאשר רמת הטריגליצרידים הנה 200-1000 מ"ג לד"ל, ולאחר איזון כל גורמי הסיכון, כולל רמת ה-Non-HDL-כולסטרול בהתאם להערכת הסיכון כמפורט למעלה, ניתן לשקול טיפול בפיבראט. העדויות בדבר התועלת בהפחתת הסיכון הקרדיו-וסקולרי במקרים אלה אינן חד-משמעיות, אך בחלק מהאנליזות נראתה תועלת כזו במטופלים אלה (18).

רשימת מקורות

1. מניעת טרשת העורקים ומחלות לב וכלי דם וגישות טיפול. הילה קנובלר, רפאל ביצור, דב גביש, ארדון רובינשטיין, יעקב הנקין, טובה חצ'ק-שאול, דרור חרץ. הרפואה, כרך 151, חוב' 5, עמ' 281-288, מאי 2012
2. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Nov 12. [Epub ahead of print].
3. Conroy RM, Pyörälä 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.
4. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Nov 12. [Epub ahead of print].
5. New cholesterol guidelines: Worth the wait? Raymond C, Cho L, Rocco M, Hazen SL. *Cleve Clin J Med*. 2014 Jan;81(1):11-9
6. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet*. 2013; 38:1762-5.
7. Tonelli M, Wanner C; for the Kidney Disease for the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2013 Dec 10. doi: 10.7326/M13-2453. (Epub ahead of print)
8. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–2192.
9. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-90
10. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011; 217:3-46.
11. Ference BA, Yoo W, Alesh I, 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.
12. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 37:1670-81.

14. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:2142-6.
15. Buchwald H, Rudser KD, Williams SE, et al. Overall mortality, incremental life expectancy, and cause of death at 25 years in the program on the surgical control of the hyperlipidemias. *Ann Surg.* 2010; 251:1034-40.
16. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA.* 1984 Jan 20; 251(3):351-64.
17. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 8:1245-55.
18. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375:1875-84.

טבלה – עוצמת הפעילות של טיפול בסטטינים (% הורדת LDL כולסטרול)

עוצמת פעילות גבוהה 50% <	עוצמת פעילות בינונית 30%-50%	עוצמת פעילות נמוכה 30% >
אטורבסטטין 40-80 מ"ג רוזובסטטין 20-40 מ"ג	אטורבסטטין 10-20 מ"ג רוזובסטטין 5-10 מ"ג סימבסטטין 20-40 מ"ג פרבסטטין 40-80 מ"ג פלובסטטין 80 מ"ג	סימבסטטין 10 מ"ג פרבסטטין 10-20 מ"ג פלובסטטין 20-40 מ"ג