

# מניעה וטיפול בטרשת העורקים ובמחלות כלי דם

2012

הילה קנובלר<sup>1</sup> רפאל ביצור<sup>2</sup>, דב גביש<sup>3</sup>, ארדון רובינשטיין<sup>4</sup>, יעקב הנקין<sup>5</sup>, טובה חצ'ק-שאול<sup>6</sup>,  
דרור חרץ<sup>2</sup>

בשם נציגי החברות והאיגודים כדלהלן :

החברה לחקר, מניעה וטיפול בטרשת העורקים- פרופ' הילה קנובלר, ד"ר רפי ביצור, ד"ר דב גביש,  
פרופ' ארדון רובינשטיין, פרופ' טובה חצ'ק-שאול, פרופ' דרור חרץ.  
החוג לאפידמיולוגיה ומניעה קרדיווסקולרית-האיגוד הקרדיוולוגי בישראל - פרופ' יעקב הנקין,  
פרופ' חיים יוספי.

החברה הישראלית ליתר לחץ דם- פרופ' מיכאל בורשטיין, ד"ר דרור דיקר, ד"ר דב גביש  
האגודה הישראלית לסכרת- ד"ר אילנה הרמן, ד"ר חוליו וינשטיין, פרופ' מ. רביד  
האיגוד הנורולוגי בישראל- פרופ' דוד טנה, ד"ר יונתן שטרייפלר, פרופ' נתן בורנשטיין  
העמותה הרפואית למניעה ולגמילה מעישון בישראל- ד"ר שני אפק, ד"ר עמית רותם, ד"ר עידו  
וינברג

החברה הישראלית לתזונה קלינית- ד"ר אירית חרמש, פרופ' ישי לוי

האיגוד הישראלי לרפואה פנימית- ד"ר דרור דיקר

האיגוד הישראלי לרפואת המשפחה : ד"ר אמנון להד, ד"ר גורדון ליטמן.

<sup>1</sup> יחידה למחלות מטבוליות וסוכרת, המרכז הרפואי "קפלן", <sup>2</sup>המכון לחקר שומנים, מרכז רפואי  
שיבא, תל-השומר, <sup>3</sup>מחלקה פנימית א', מרכז רפואי "וולפסון", <sup>4</sup>מכון מטבולי, המרכז הרפואי  
תל-אביב, <sup>5</sup>המערך הקרדיוולוגי, המרכז הרפואי "סורוקה", <sup>6</sup>מחלקה פנימית, המרכז הרפואי  
הדסה הר הצופים

מחבר מכותב- פרופ' הילה קנובלר, מנהלת היחידה למחלות מטבוליות וסוכרת, מרכז רפואי  
"קפלן", רחובות, 76100, טל' 08-9441650, טל' נייד- 052-3553325, פקס- 08-9363304, דוא"ל

Knobler@inter.net.il

## תקציר

טרשת העורקים היא מהגורמים העיקריים לתמותה ותחלואה בעולם המערבי בכלל ובישראל בפרט. ההמלצות באות לעדכן את אלו שפורסמו ע"י החברה לחקר, מניעה וטיפול בטרשת העורקים בשנת 2005.

הצורך בעידכון נובע מפרסומים מדעיים חדשים בשנים האחרונות אשר מחייבים שינוי ההמלצות בתחום המניעה והטיפול בטרשת העורקים. ההמלצות הנוכחיות נכתבו בשיתוף פעולה ועל דעתם של כל האיגודים, החברות והחוגים העוסקים בתחום המפורטים לעיל ותוכן ההמלצות אושר ע"י כל נציגי האיגודים. ההמלצות נכתבו בהתחשב בקווי הנחיה של אירגוני הרפואה המובילים בעולם ובנסיבות ובצרכים המיוחדים של מערכת הבריאות והרפואה בישראל. ההמלצות מתרכזות בעיקר:

1. בחולים עם מחלה טרשתית מוכחת (כללית, מוחית איסכמית, בעורקים ההיקפיים או/באבי העורקים).
2. בחולים עם סוכרת או שילוב גורמי סיכון המעמיד אותם ברמת סיכון גבוהה, הדומה לזו של חולים עם מחלה טרשתית מוכחת (רמת סיכון גבוהה)
3. באנשים ללא מחלת כלי דם מוכחת אך הנמצאים בסיכון לחלות במחלת לב וכלי דם – (רמת סיכון בינונית).
4. באנשים ללא מחלת כלי דם מוכחת עם מיעוט גורמי סיכון (רמת סיכון נמוכה).

## הקדמה

טרשת העורקים היא מהגורמים העיקריים לתמותה ותחלואה בעולם המערבי בכלל ובישראל בפרט. בעשורים האחרונים אותרו לא מעט גורמי סיכון להתפתחותה, ובמקביל נעשה מאמץ רב לטפל בהם. כתוצאה מכך נמצאות התחלואה התמותה ממחלות הנובעות מטרשת העורקים במגמת ירידה בארץ ובעולם.

ההמלצות באות לעדכן את אלו שפורסמו ע"י החברה לחקר, מניעה וטיפול בטרשת העורקים בשנת 2005 [1,2] בהתחשב במחקרים ובקווי הנחיה של אירגוני הרפואה המובילים בעולם ובנסיבות ובצרכים המיוחדים של מערכת הבריאות והרפואה בישראל.

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

הגישה המקובלת כיום בטיפול בטרשת העורקים מבוססת על ביצוע בשלב ראשון של הערכת סיכון למחלות לב וכלי-דם risk assessment. על-סמך הערכה זו ניתן לסווג את האנשים לארבע קבוצות סיכון: 1. חולים עם מחלה טרשתית מוכחת (כלילית, מוחית איסכמית, בעורקים ההיקפיים או/ו באבי העורקים).

2. חולים עם סוכרת או שילוב גורמי סיכון המעמיד אותם ברמת סיכון גבוהה, הדומה לזו של חולים עם מחלה טרשתית מוכחת (רמת סיכון גבוהה בהתאם להגדרות שמפורטות בהמשך).

3. אנשים ללא מחלת כלי דם מוכחת אך הנמצאים בסיכון לחלות במחלת לב וכלי דם – (רמת סיכון בינונית).

4. אנשים ללא מחלת כלי דם מוכחת עם מיעוט גורמי סיכון (רמת סיכון נמוכה).

הערכת הסיכון הגלובלי תוגדר לפי אחת משתי השיטות הבאות (טבלה מס. 1): ה- SCORE האירופאי המגדיר את הסיכון **לתמותה** ממחלות לב ואירועים ווסקולאריים בטווח של 10 השנים הקרובות, בעוד שנוסחאת פרמינגהם האמריקאית מגדירה את הסיכון **לתחלואה ו/או תמותה** מאירוע כלילי בטווח של 10 השנים הקרובות.

ניתן לסווג את דרגות הסיכון בצורה הבאה:

■ **סיכון גבוה:** < 5% לפי ה-Score או < 20% לפי פרמינגהם

■ **סיכון בינוני:** 2-5% לפי ה-Score או בין 10% ל 20% לפי פרמינגהם

■ **סיכון נמוך:** > 2% לפי ה-Score ו > 10% לפי פרמינגהם.

המצאות של עדות הדמייתית או מעבדתית לטרשת או לתהליך דלקתי החשוד כטרשתי מעלה את דרגת הסיכון המחושבת לפי הפרמינגהם או ה-Score לפחות בדרגה אחת מעבר לרמת הסיכון המחושבת. כאשר יש עדות ברורה לפלאק טרשתי (ב-CT כלילי או בדופלר קרוטידים) יש להתייחס לחולים כחולים לאחר ארוע כלילי.

עיקר השינויים בהמלצות בהשוואה לאלו שפורסמו בעבר:

1. יתר ל"ד:

- א. התאמת ערכי הסף לטיפול בחולים עם סוכרת, אי-ספיקת כליות, מחלת לב איסכמית ופגיעה אחרת באברי מטרה תוך הדגשת הצורך להיזהר מהורדת יתר של לחצי הדם אל מתחת ל110 סיסטולי או 60 דיאסטולי.
- ב. התחלת טיפול תרופתי משולב עם 2 תרופות בחולים על יתר ל"ד חמור או פגיעה באברי מטרה.

2. סכרת:

- א. קביעת ערכי מטרה שונים לאיזון רמת הגלוקוז בקבוצות חולים שונות
- ב. שימת דגש על שימוש בתרופות שיש בספרות הוכחות לגבי יכולתן להוריד תחלואה קרדיווסקולרית
- ג. שימת דגש על הטיפול במכלול גורמי הסיכון לתחלואה קרדיווסקולרית.

3. שומני הדם:

- א. קביעת ערכי מטרה נמוכים יותר של LDL בחולים הנמצאים בסיכון גבוה
- ב. המלצות להעלאת רמות HDL cholesterol ולטיפול בדיסליפידמיה משולבת
- ג. הדגשת האפשרות לשימוש בערך המחושב של NON-HDL כולסטרול לקביעת מטרות הטיפול והסף להתחלת הטיפול.

ד. הדגשת האפשרות להשתמש במדדים נוספים להדמיית טרשת (כגון: CT, IMT) של

העורקים הכליליים) או מדידת פעילות דלקתית טרשתית (כגון: HsCRP, LpPLA2)

לצורך הערכת הסיכון וקביעת מדיניות הטיפול ביחוד במקרים גבוליים.

4. עישון: הוספת פרק חדש ונרחב על הדרכים לתמיכה במטופל המעוניין בהפסקת עישון.

5. כללית: עדכון ההמלצות לגבי תזונה בריאה והתייחסות לאלטרנטיבות נוספות לדיאטה דלת שומן כגון תזונה ים-תיכונית, התייחסות לנושא צריכת שמן דגים. עדכון ההמלצות לגבי פעילות גופנית. עדכון מורחב של ההמלצות לגבי הפסקת עישון תוך שילוב אמצעי טיפול התנהגותיים ותרופתיים.

תוספת התוויות לשימוש בתרופות ולניתוחים בריאטריים כטיפול בהשמנת יתר.

### **אוכלוסיית היעד - הגדרות וקדימויות**

א. הנחיות לכלל האוכלוסייה (בכל רמות הסיכון) - המלצות לאורח חיים בריא – הפסקת עישון, תזונה נכונה ופעילות גופנית.

ב. המלצות למניעה של מחלות לב וכלי דם – התערבות פרטנית:

ההמלצות מבוססות על הערכת דרגת הסיכון הקרדיו-וסקולרי כפי שיפורט להלן.

1. חולים עם מחלה טרשתית כללית או טרשתית אחרת מוכחת (רמת סיכון גבוהה).

מחלה טרשתית מוכחת מוגדרת כ:

א מחלת לב כללית: מצב לאחר אוטם שריר הלב, מצב לאחר ניתוח מעקפים או התערבות מלעורית בעורק כלילי, עדות בצנתור למחלה טרשתית כללית, תעוקה המלווה בבדיקת הדמיה לא-פולשנית חיובית (מיפוי תליום, אקו במאמץ או ארגומטריה).

ב מצב לאחר אירוע מוחי איסכמי (אוטם מוחי או אירוע איסכמי חולף - TIA)

מסיבה טרשתית או הימצאות טרשת תסמינית בכלי הדם הצוואריים ו/או

המוחיים.

ג צליעה לסירוגין עם בדיקת הדמיה חיובית (צנתור, דופלר עורקי) או ערך ABI

נמוך מ-0.9

ד מפרצת הותין המוכחת בהדמיה (אולטראסאונד, CT, אנגיוגרפיה).

2. חולים עם סכרת או שילוב גורמי סיכון: עישון, יל"ד, דיסליפידמיה (LDL-C ו/או TG

מוגברים ו/או רמה נמוכה של HDL-C), סיפור משפחתי של מחלה טרשתית בגיל צעיר,

המעמיד את החולה ברמת סיכון הזהה לזו של חולים עם מחלה טרשתית מוכחת (ראה

הגדרת רמת סיכון גבוהה).

3. אנשים עם שניים או יותר מגורמי הסיכון שצוינו לעייל המעמידים אותם בדרגת סיכון

בינונית (ראה הגדרת רמת סיכון בינונית).

4. אוכלוסייה בסיכון נמוך יותר, דהיינו עם גורם סיכון אחד או פחות (ראה הגדרת רמת

סיכון נמוכה).

5. אנשים בכל דרגת סיכון שבנוסף יש להם גורמי סיכון נוספים ברמה גבולית ו/או ממצא

או אנמנזה המעידים על סיכון גבוה יותר מזה שנית להעריך בשיטות המקובלות. (ראה

הגדרת סיכון מקרים גבוליים)

הערכת מידת הסיכון הצפוי תעשה על פי מדד ה-Score, שפותח למדינות אירופה.<sup>3</sup> מדד זה

מעריך את מידת הסיכון לתמותה מסיבות קרדיו-וסקולריות. ההחלטה להשתמש ב-Score

הנמוך שפותח למדינות אירופה שנמצאות ברמת סיכון גבוהה יחסית לתחלואה כלילית (ראה

טבלה מצורפת), התקבלה על סמך נתונים אפידמיולוגיים המצביעים על אחוזי תחלואה

קרדיווסקולרית גבוהים בישראל. יחד עם זאת יש לציין שאחוזי התמותה מסיבות

קרדיווסקולריות בישראל אינם גבוהים. ולכן בישראל הוחלט להשתמש בטבלת ה-Score של

המדינות עם רמת סיכון נמוכה.

לחלופין, ניתן להשתמש בהערכת הסיכון עפ"י מדד FRAMINGHAM,<sup>4</sup> המנבא את מידת הסיכון

לתחלואה קרדיווסקולרית, כפי שבוצע במהדורה הקודמת של ההנחיות, אולם יש לשים לב שמדד

זה מוגבל לניבוי מחלת לב כלילית בלבד וקיים מדד מעודכן המנבא את הסיכון לתחלואה כוללת

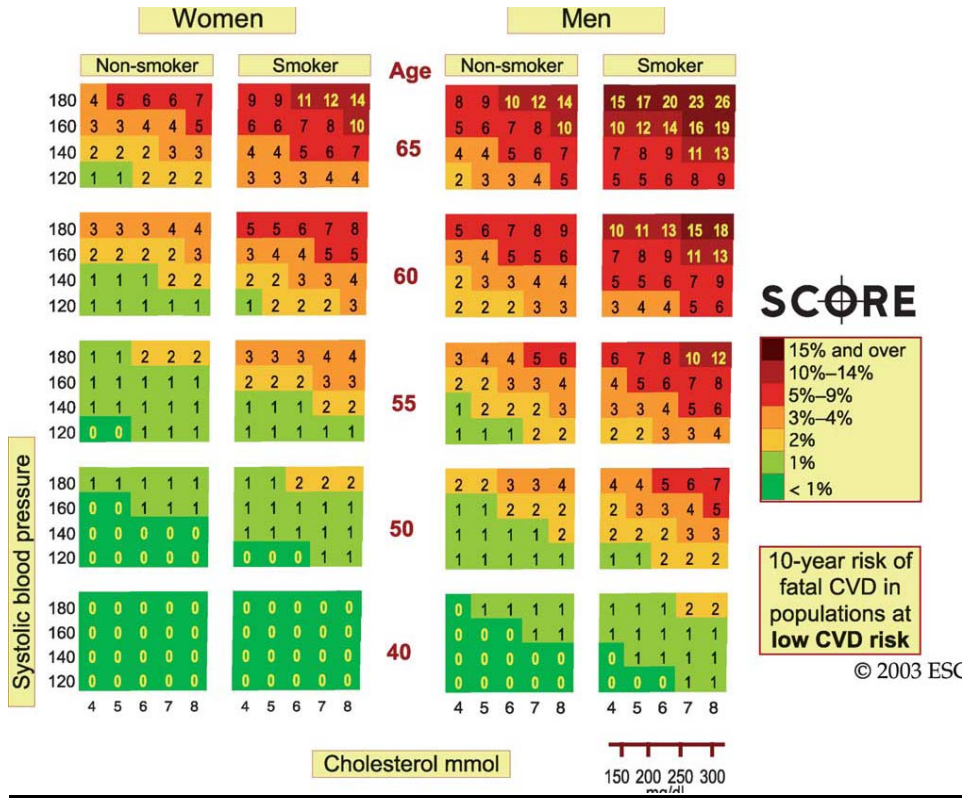
ממחלת לב, אירוע מוחי ו/או מחלת כלי דם אחרת (D'Agostino Circulation 2008;117:743-)

## טבלא מס' 1

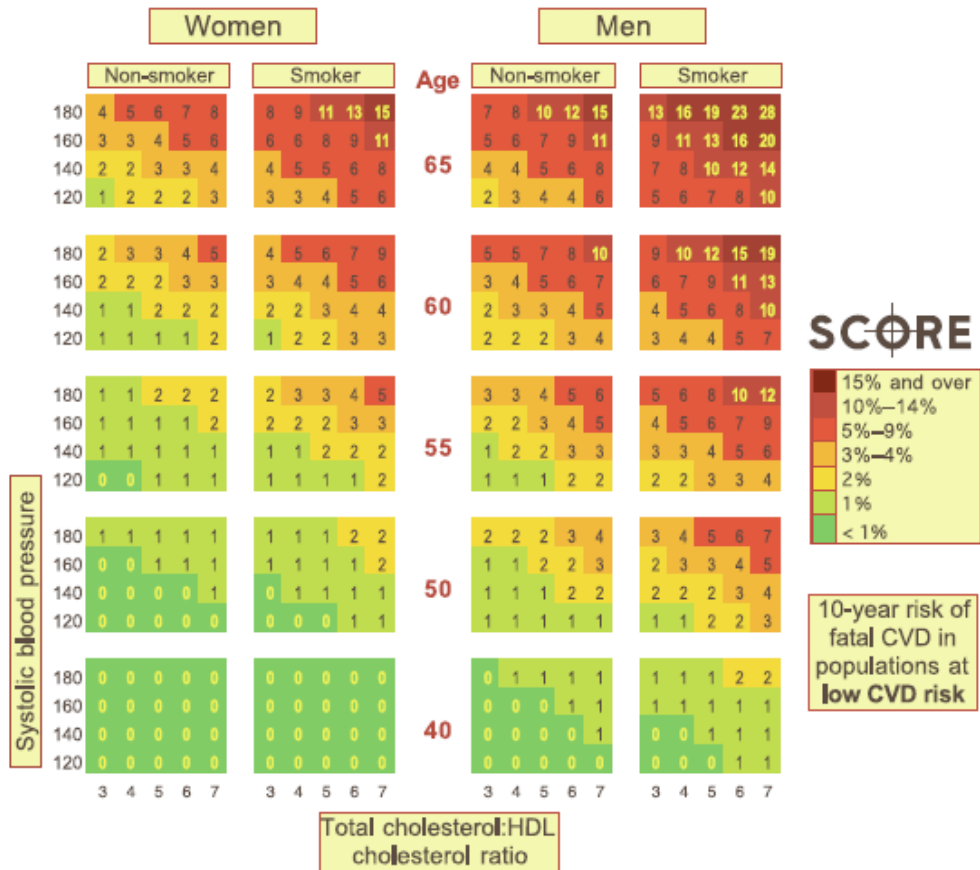
### הערכת הסיכון לתחלואה כלילית

הסיכון לתחלואה או תמותה מאירוע כלילי בעשר השנים הבאות לפי מדד FRAMINGHAM	הסיכון לתמותה ממחלה כלילית ו/או מחלת כלי דם אחרת בעשר השנים הבאות לפי מדד SCORE	
מעל 20%	מעל 5%	רמת סיכון גבוהה
10%-20%	2-5%	רמת סיכון בינונית
פחות מ- 10%	פחות מ- 2%	רמת סיכון נמוכה

לוחות הסיכון לתמותה ממחלת לב כלילית ו/או מחלת כלי דם אחרת







הנחיות לשימוש בלוחות הסיכון למחלה לב כלילית ו/או מחלת כלי דם אחרת – מניעה ראשונית  
הבאנו שני לוחות הראשון מסתמך רק על כולסטרול והשני מביא בחשבון את היחס בין כולסטרול  
ל HDL כולסטרול ולכן הוא עדיף.

הלוחות מעריכות סיכון לתמותה מאירוע כלילי ו/או מחלת כלי דם אחרת בנבדק ללא היסטוריה קודמת של מחלה טרשתית. להערכת הסיכון ל 10 השנים הבאות בנבדק/ת:  
 מצא את המין, הגיל, האם הוא/היא מעשנים ובחר את הלוח המתאים.

בתוך הלוח בחר את המשבצת המתאימה לפי ערכי הכולסטרול ולחץ הדם הסיסטולי.

באנשים צעירים יש לעקוב אחר הסיכון עד גיל 60 במידה ולא נשנה את גורמי הסיכון.

לחולים סוכרתיים יש לוחות סיכון ייחודיים.

סיכון גבוה – סיכון של כ- 5% או יותר לתמותה מאירוע כלילי ו/או מחלת כלי דם אחרת בעשר

השנים הבאות ו/ או סיכון של כ- 5% או יותר לתמותה מאירוע כלילי עד גיל 60.

סיכון בינוני - סיכון של 2-5% לתמותה מאירוע כלילי ו/או מחלת כלי דם אחרת בעשר השנים הבאות ו/או סיכון של 2-5% לתמותה מאירוע כלילי עד גיל 60.

סיכון נמוך - סיכון של פחות מ-2% לתמותה מאירוע כלילי ו/או מחלת כלי דם אחרת בעשר השנים הבאות.

## **א. הנחיות לכלל האוכלוסייה - המלצות לאורח חיים בריא**

### **המלצות אלה תקפות לכלל האוכלוסייה, בכל רמות הסיכון**

#### **תזונה נכונה**

תזונה נכונה היא מרכיב מרכזי במסגרת אורח חיים בריא. לכל אדם צרכים תזונתיים אחרים, המתבססים על מחלות הרקע שלו, משקל גופו ואורח חייו. במסמך זה יינתנו העקרונות הבסיסיים של תזונה נכונה. ניתן ורצוי להיעזר בגורמים המקצועיים ובמיוחד בתזונאים מוסמכים, לשם התאמה אישית של תכנית תזונה.

המטרה היא להשיג הפחתה בתחלואה קרדיו-וסקולרית ע"י השגת היעדים הבאים ::

1. משקל גוף תקין
  2. רמת גלוקוז תקינה
  3. לחץ דם תקין
  4. פרופיל שומני דם תקין (LDL-cholesterol, HDL-cholesterol טריגליצרידים)
- הגישה בהמלצות התזונתיות החדשות למניעת תחלואה קרדיווסקולרית שמה את הדגש על תבנית אכילה בריאה ופחות על הימנעות ממוצרי מזון מסוימים. ההמלצות כוללות: <sup>5</sup>

1. איזון קלורי להשגת משקל גוף תקין
2. ריבוי פירות וירקות
3. בחירת מזונות עתירי סיבים ודגנים מלאים
4. אכילת דגי ים עתירי שומן לפחות פעמיים בשבוע
5. הגבלת מזונות ומשקאות מכילי סוכרים פשוטים
6. הגבלת מלח- ובמיוחד בתהליך הכנת מזון ביתי
7. שתיית אלכוהול מוגבלת ומבוקרת (בתנאי שאין הוראת נגד רפואית) עד 15 גר' (כוסית) ליום לאשה או 30 גר' (שתי כוסיות) ליום לגבר – אפשרית. יש להישמר משתייה מופרזת מעל כמויות אלה, שנזקה רב על תועלתה .

8. הקפדה על עקרונות אלו באכילה בחוץ ובקניית מזונות מוכנים כדי לאמץ עקרונות אלו יש ללמוד מהי התזונה הנכונה. זאת על ידי התייחסות לתכולת מזונות מבחינת הרכב קלוריות, חלבונים, סוכרים, שומנים, מלח (נתרן) סיבים ותוספי מזון (סידן, ויטמינים ואחרים). בכל מקרה, ניתן להיעזר בגורמים המקצועיים ובמיוחד בתזונאים מוסמכים. ההמלצות לצריכת שומנים כוללות:

1. הגבלת שומן רווי לפחות מ- 7% מסך הקלוריות

2. הגבלת שומנים שעברו הידרוגנציה (שומן טרנס, "שומנים מוקשים") למינימום, ולא יותר מ-

1% מסך הקלוריות

3. הגבלת כולסטרול לפחות מ- 300 מ"ג ליום

4. בחירת מוצרי-חלב דלי שומן

5. בחירת סוגי בשר רזה, עוף ותחליפים צמחיים

נושא מרכזי בהמלצות התזונתיות הוא השגה ושמירה על משקל גוף תקין.

משקל גוף תקין מוגדר כ- BMI (Body Mass Index)  $(\text{Kg}/\text{m}^2)$  בערכים 18.5-24.9. עודף משקל

מוגדר בערכים 25-29.9 והשמנה מוגדרת כ-30 ומעלה.<sup>6</sup>

עודף משקל, בעיקר כאשר הוא מרוכז באזור הבטן (היקף מותניים מעל 102 ס"מ בגבר או 88 ס"מ

באשה), והשמנה מעלים בצורה ניכרת את הסיכון לפתח סוכרת סוג 2, יתר לחץ-דם, דיסליפידמיה

ומחלות לב וכלי-דם. הסיבות למגיפת ההשמנה הן מרובות וכוללות מזונות עתירי קלוריות, מנות

מזון מוגזמות ומזון מהיר להכנה וזול להשגה, יחד עם העדר פעילות גופנית. גורמים מסחריים

ותרבותיים מעודדים צריכת קלוריות, כל זאת בהעדר פעילות גופנית. בהתאם לכך, הגישה

למניעת השמנה מורכבת ודורשת פעולות שונות בתחומים מגוונים. קיים קושי ניכר בהשגת

משקל גוף תקין, ומניעת העלייה החוזרת במשקל במהלך השנים. נראה כי חינוך אוכלוסיות, החל

מגיל צעיר חיוני לטיפול ומניעת עודף משקל והשמנה. חינוך צריך לכלול הכרות עם הרכב המזונות

ומשמעותם הבריאותית ועידוד פעילות גופנית במסגרת אורח חיים בריא.

כל מקרה של עודף משקל (בעיקר כאשר הוא חלק מהתסמונת המטבולית כפי שיפורט בהמשך)

והשמנה מחייב המלצות על שינויים תזונתיים והגברת פעילות גופנית. כאשר ה- BMI מעל 30, או

מעל 27 בנוכחות שני גורמי סיכון או יותר ולא מושג שיפור ע"י שינויים בתזונה ובפעילות הגופנית

יש לשקול שימוש בתרופות להרזיה. כאשר ה- BMI מעל 40, או מעל 35 בנוכחות שני גורמי סיכון

או יותר ולא מושג שיפור ע"י שינויים בתזונה ובפעילות הגופנית או באמצעות תרופות, יש לשקול ניתוחים בריאטריים, במקרים אלו ניתן להיוועץ במומחים בעלי ניסיון בתחום הטיפול בהשמנה. קיימות גישות שונות לירידה במשקל שהמאחד אותן הוא פחת קלורי והקפדה על תפריט מאוזן היטב מבחינת מרכיבי המזון השונים. עד לשנים האחרונות הושם הדגש בעיקר על דיאטה דלת שומן (פחות מ- 30% מכלל הקלוריות) כדיאטה הנבחרת לסובלים מהשמנה, היפרליפידמיה ותסמונת מטבולית. מחקרים שהתפרסמו לאחרונה מראים שקיימות אלטרנטיבות יעילות לדיאטה דלת השומן כגון: דיאטה דלת פחמימות או התזונה הימית תיכונית שכוללת אחוז שומן גבוה יותר ממקור של דגים, בשר עוף, שמן זית ואגוזים (לעומת הגבלת בשר אדום ומוצרי חלב עשירי שומן) וכן צריכה מרובה של ירקות. הקפדה על תזונה ים תיכונית הוכחה כדרך יעילה להשגת ירידה במשקל ושיפור המצב המטבולי.<sup>7</sup> מטא-אנליזה שפורסמה לאחרונה מצביעה אף היא ששמירה על דיאטה ים-תיכונית קשורה בירידה משמעותית של תמותה כללית ותמותה ממחלות קרדיווסקולריות.<sup>8</sup>

לא נמצא כל יתרון בנטילת תוספים מסוג ויטמינים, יסודות קורט וחלבונים המוגדרים כנוגדי-חמצון. יש לעודד תזונה עשירה במרכיבי מזון הנמצאים בשפע במזון טבעי ובמיוחד בירקות, פירות ומזונות צבעוניים המספקים הגנה מפני תחלואה כרונית.

מס' מחקרים העלו ממצאים התומכים בהקטנת תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית באנשים הצורכים שמן דגים במיוחד בנוכחות מחלת לב איסכמית או אי-ספיקת לב. ניתן במקרים אלו לצרוך 800-1000 מ"ג של שמן דגים (EPA ו-DHA) ליום (מקביל ל- 4-5 ארוחות של דגים לשבוע). באנשים ללא מחלות לב מומלץ לצרוך 500 מ"ג ליום ע"י אכילת שתי ארוחות דגים בשבוע. המלצות אלו עומדות בקנה אחד עם ההמלצות של האיגודים האמריקניים והאירופאים.<sup>9</sup>

## פעילות גופנית

פעילות גופנית סדירה, מבוקרת ומובנית תורמת לשיפור הכושר הגופני והבריאות. הפעילות הגופנית מקטינה את התחלואה במחלות לב וכלי דם ומשפרת את איכות ותוחלת החיים. הפעילות הגופנית גם תורמת להפחתה ושמירה על משקל הגוף, למניעת התפתחות או לאיזון מחלת הסוכרת, להפחתה ואיזון של לחץ הדם ולשיפור בפרופיל שומני הדם (ירידה בסך הכולסטרול, ירידה ב-LDL-כולסטרול ועליה ב-HDL-כולסטרול).<sup>10,11</sup> לאור התועלת הרבה שבפעילות הגופנית אנו בדומה ל-American College of Sport Medicine (ACSM) ממליצים לכלל האוכלוסייה, בכל קבוצות הגיל, בריאים וחולים כאחד, לעסוק בפעילות גופנית אירובית בעצימות בינונית עד גבוהה במשך 150 דקות בשבוע לפחות (רצוי 30-60 דקות 2-3 פעמים בשבוע). דוגמאות לפעילות גופנית בעצימות גבוהה: ריצה, ג'וגינג או משחקי כדור הגורמים לעליה ניכרת בדופק ולנשימה מהירה ניתן לשלב בין שני סוגי הפעילות כגון לבצע פעמיים בשבוע 30 דקות של פעילות גופנית בעצימות בינונית ופעמיים בשבוע 20 דקות של פעילות גופנית בעצימות גבוהה. בנוסף מומלץ לבצע פעילות שמחזקת קבוצות שרירים עיקריים כגון הרמת משקולות ותרגילים נגד התנגדות לפחות פעמיים בשבוע. יש לציין שפעילות גופנית מעל למינימום שצוין יש לה יתרון בריאותי גדול יותר.<sup>12</sup>

חשוב להתחיל את הפעילות הגופנית בהדרגה ולהקפיד לשלב תרגילי חימום והרפיה בתחילת ובסוף הפעילות. כדאי לדעת שככל שרמת הכושר הגופני ההתחלתי נמוכה יותר, השיפור בכושר הגופני גבוה יותר ומהיר יותר. לגבי הצורך בהערכה רפואית מסוג מבחן מאמץ לפני פעילות גופנית מומלץ לפעול לפי ההנחיות הקליניות של האיגוד הקרדיולוגי הישראלי משנת 2005. רצוי למלא "שאלון הערכה לפני התחלת פעילות גופנית" המופיע בהנחיות הקליניות הנ"ל לפני תחילת הפעילות על-מנת להעריך את הצורך בבירור נוסף. יש לבצע מבחן מאמץ בגברים עד גיל 45 ובנשים עד גיל 55 לפני ביצוע פעילות גופנית בעצימות גבוהה בנוכחות סכרת או דרגת סיכון גבוהה לפי פרמינגהם או SCORE. בגברים ונשים עד גיל 65 יש לבצע מבחן מאמץ לפני ביצוע פעילות גופנית בעצימות גבוהה בנוכחות דרגת סיכון ומעלה לפי פרמינגהם או SCORE. מעל גיל 65 יש לבצע מבחן מאמץ לפני ביצוע פעילות גופנית בעצימות בינונית בנוכחות דרגת סיכון בינונית ומעלה לפי פרמינגהם או SCORE. אנשים עם מחלה סימפטומטית קרדיו-וסקולרית, או מצב

כרוני ידוע אחר שיכול להשפיע על היכולת לבצע פעילות גופנית העומדים להעלות באופן משמעותי את דרגת הפעילות הגופנית שלהם בעיקר לדרגת פעילות גופנית בעצימות גבוהה צריכים להתייעץ עם רופא המשפחה ולעבור הערכה בהתאם. מומלץ שחולה שעבר אירוע לב ומתחיל בפעילות גופנית במהלך השנה הראשונה מהאירוע, יבצע במידת האפשר את הפעילות הגופנית בהשגחה רפואית (מכון לשיקום חולי לב) לתקופה של 6 עד 9 חודשים. גם חולה הנמצא מעבר לשנה מהאירוע, מומלץ שיתחיל בפעילות גופנית מבוקרת במידת האפשר במסגרת מכון לשיקום חולי לב כמפורט במסמך עמדה בנושא "שיקום חולי לב בישראל" שפורסם מטעם האיגוד הקרדיולוגי וההסתדרות הרפואית בישראל (פעילות גופנית במסגרת מניעתה הראשונית של מחלת הלב הכללית. דו"ח הועדה מטעם: החוג לשיקום חולי הלב והאיגוד הקרדיולוגי בישראל 2001)

### **הפסקת עישון**

במהדורות הקודמות של ההנחיות הודגשה חשיבות הפסקת העישון כאמצעי למניעת מחלות לב, אך לא פורטו האמצעים להשגת מטרה זו. מסיבה זו בחרנו להרחיב במהדורה הנוכחית על נושא חשוב זה. ההמלצות מתבססות על פרסום כוח המשימה לרפואה מונעת של הרי"י . עישון סיגריות מזיק לבריאות ומקצר את חייו של המעשן לעומת אדם אשר אינו מעשן. 13 העישון מהווה אחד הגורמים אשר מאיצים ביותר את תהליך טרשת העורקים. למרות זאת עישון סיגריות עדיין נפוץ בישראל ובשנת 2008, שיעור העישון בקרב האוכלוסייה הישראלית היה כ- 24% [http://www.health.gov.il/Download/pages/smoke2007\_2008.pdf]. לכן כל רופא צריך לשאול את מטופליו בנוגע לעישון בכל מפגש איתם ומומלץ לפחות פעם בשנה לתעד זאת. ידוע כי שאלה בנוגע לעישון ובעיקר אם היא מלווה בעצה קצרה, רלוונטית ואמפאטית בנוגע לצורך בגמילה מעלות מאד את סיכויי של אדם להיגמל. לצערנו, במציאות רק עדיין מיעוט הרופאים מתייחסים לסטאטוס העישון של המטופלים השלב הבא בגישה למעשן, אחרי זיהויו, הוא הערכת נכונותו לגמילה. הערכת נכונות לגמילה צריכה להיעשות על ידי שתי שאלות:

1. "האם את/ה רוצה להיגמל מעישון?"

2. "מתי את/ה רוצה להיגמל מעישון?"

הגישה לאדם אשר אינו מעוניין להיגמל כוללת עצה מכוונת על פי עקרונות "R 5" אשר מפורטת במקורות אחרים (www.isramensa.com). כאשר מעשן מעוניין להיגמל (מקובל כי מעשן אשר

הביע נכונות אמיתית להפסיק לעשן בחודש הקרוב נחשב לכוזה שרוצה להיגמל) הגישה אליו משלבת טיפולים תרופתיים וטיפולים אשר אינם תרופתיים.

### **התמיכה ההתנהגותית לגמילה מעישון**

לפי החברה האמריקאית לפסיכיאטריה ההתמכרות לניקוטין מוגדרת כהפרעה התנהגותית. שיטות התנהגותיות להתמודדות עם תהליך הגמילה משלימות לפן הפיזיולוגי. שילוב התערבות התנהגותית וטיפול תרופתי עשוי לשפר את שיעורי הגמילה עד למעלה מ-40% כעבור שנה. ההמלצה להפסיק לעשן, הינה פעילות הכרחית בגמילה מעישון אך לעיתים קרובות היא אינה מספקת. היום ידוע ששילוב התערבות התנהגותית, קצרה ככל שתהיה ומתאימה למשאביו של הרופא המטפל, עשויה לשפר את ההצלחה ולהפחית את שיעור החזרה לאורך זמן. התערבות זו מורכבת מהערכה נכונה של בשלות המעשן לגמילה. מעשן אשר מעוניין להיגמל מעישון ייחנה מסיוע חיצוני לכך. קיימות בספרות מספר גישות אשר מנסחות באופן פרקטי וקל לשימוש את הגישה ההתחלתית של תהליך הגמילה מעישון. בתקציר זה בחרנו להביא בפניכם את ה ABC<sup>14</sup>:

1. Ask about smoking status – A – יש לשאול מטופלים לגבי עישון ולתעד זאת בתיק הרפואי.

2. Brief advice – B – יש ליעץ למעשנים להפסיק. העצה צריכה להיות קצרה, רלוונטית ואישית. רצוי שהעצה להיגמל מעישון תלווה בעצה לגבי סיוע התנהגותי ו/או תרופתי.

3. Cessation aid – C – יש לארגן עזרה ברת יישום לגמילה מעישון. העזרה המוכחת כיעילה ביותר הינה שילוב התערבות התנהגותית במספר מפגשים עם טיפול תרופתי (יפורט בהמשך). אם המטפל אינו חש שביכולתו לסייע בגמילה, יש לפחות להפנות לגורם מקצועי אשר יסייע למטופל בגמילה.

לשיפור התהליך מומלץ שההערכה לפני הגמילה מעישון תכלול משתנים כגון: מידת המוטיבציה, מידת האמונה ביכולת לבצע זאת, הערכת מידת התמכרות עפ"י סולם פגרסטרומ, השיטה המועדפת ועוד. כמו כן רצוי להעריך קיום גורמים מגבילים (Roadblocks) נפוצים הכוללים: חשש מעליה במשקל, חשש מתסמיני גמילה, העדר סביבה תומכת במהלך הגמילה וכן שייכות לקבוצת אוכלוסיה הדורשת התייחסות מיוחדת כגון: בני נוער או נשים בהריון.

לקראת הגמילה מעישון מומלצות הכנות שונות :

1. שבירת ההרגל - קיימים מעשים שונים אשר מטרתם המשותפת היא לשבור את ההתניה הקיימת אצל המעשן בין עישון הסיגריות לבין אפקט ההנאה מהן. בין המעשים החלפת סוג הסיגריות, דחיית כל הסיגריה ועוד (לפרטים נוספים [www.isramensa.com](http://www.isramensa.com)).
2. יש לקבוע יום הפסקה. מיום זה אין מעשנים אפילו סגריה אחת והחל ממנו מומלץ להסיר מוצרי טבק שונים מהסביבה הקרובה.
3. הכנה חברתית של המשפחה והחברים למתן עזרה ותמיכה במהלך הגמילה.
4. מומלץ להעריך היכן צפויים הקשיים ולתכנן התמודדות איתם. לדוגמא: קושי צפוי לאחר ארוחה, פתרון – גומי לעיסה ללא סוכר, שימוש בתחליפי ניקוטין שונים, קימה מהירה מהשולחן לאחר הארוחה.

הגישה לנגמל מעישון :

חשוב לזכור שגם במידה וקיימת מחויבות של המעשן לתהליך הגמילה וטיפול מיטבי על ידי הצוות המטפל, רבים מהמעשנים מועדים וחוזרים לעשן ולעיתים מעשנים נזקקים למספר ניסיונות על מנת להצליח להיגמל. ככל שהנגמל מתמיד לאורך זמן, כך הסיכון לחזרה נמוך יותר. מרבית הנגמלים שחזרו לעשן עשו זאת במהלך השבועות הראשונים לגמילה. חשוב לזכור שמעשן שנגמל הינו בחזקת "מעשן לשעבר מועד לחזרה".

עד כה אין עדויות ברורות לתוכנית מניעת חזרה לעישון, מאידך קיימות מספר סיבות לחזרה.

חשוב לאתר את הסיבות הרלוונטיות לכל נגמל ולנסות לכוון אותו להתמודדות איתן :

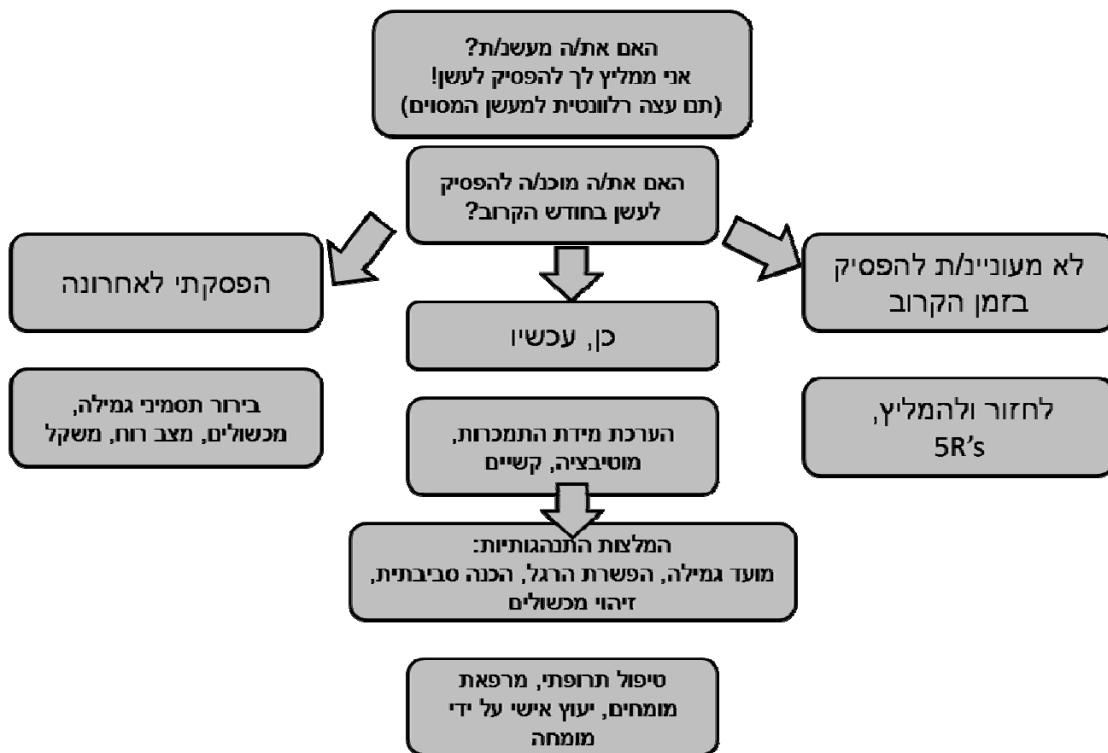
1. תסמיני גמילה – גורם מרכזי לחזרה במיוחד בשבועות הראשונים למהלך הגמילה. רצוי לאתר את אילו שסובלים מכך ולכוון אותם לטיפול תרופתי מתאים במינון מתאים.
2. חוסר תמיכה של הצוות המטפל והסביבה עלול לגרום לתחושה של בדידות בהתמודדות עם הגמילה. במידה ותחושה זו הופכת להיות משמעותית מאוד מומלצת הפניה לטיפול קבוצתי בסדנא.
3. עליה במשקל – חלק מהמעשנים עלול לעלות במשקל, העלייה הממוצעת שמדווחת נעה בין 3-6 ק"ג. על מנת להימנע מעלייה לא רצויה במשקל, מומלץ לשלב פעילות גופנית ולהמליץ להרבות באכילה של ירקות ומזונות בעלי ערך קלורי נמוך וכן שימוש בתכשירים תרופתיים המסייעים לגמילה מעישון וצמצום העלייה במשקל.



ד. ירידה במצב רוח ומוטיבציה – ירידה זו שכיחה בקרב נגמלים כחלק מתהליך הגמילה ואצל רובם היא קצרה וברת חלוף. לאילו הסובלים מכך, התמיכה של הצוות המטפל והסביבה לרוב מספיקה. אם זאת בחלק מהנגמלים, השינויים במצב הרוח קשים יותר עד כדי דיכאון קליני (במיוחד באנשים עם רקע קודם של דיכאון). במקרים אלו יש לשקול להפנותם לתמיכה התנהגותית ארוכה יותר (כגון סדנא) וטיפול תרופתי מתאים.

ה. עודף ביטחון – חלק מהנגמלים חווים את הגמילה כקלה משחשבו. אצל חלק עלולה להיווצר תחושה מוטעית של יכולת לשלוט בעישון. רבים מהם עלולים למעוד ולעשן סיגריה בודדת העלולה לגרום לחזרה להרגל העישון. לכן יש להטמיע בקרב הנגמלים את הסכנה שבעישון כמות כלשהי ועליהם להבין ש"פעם מעשן אז תמיד מועד".

אלגוריתם טיפולי מוצע:



### טיפול בגמילה מעישון במסגרות ייעודיות

יעוץ טלפוני: הנגמל מקבל תמיכה טלפונית, לרוב בצורה אנונימית, בהתאם לזמנים ולמיקום המתאימים לו. ממספר מחקרים נראה שיעוץ טלפוני יזום וממושך יעיל יותר מיעוץ קצר מועד, חלוקת חומר הסברה, או טיפול תרופתי בלבד. מאחר וטיפול זה יעיל כאשר מספר ההתקשרויות עם הנגמל גבוה (מעל 3 שיחות), יש צורך בהשקעת משאבים. "קו חם" טלפוני יעיל לתמיכה בנגמלים ושיפור סיכויי ההצלחה בליווי שיטות אחרות.

יעוץ אישי : התערבות התנהגותית – קוגניטיבית, ע"י מטפל מוסמך, המשלבת לרוב גם טיפול פרמקולוגי. לאחר הכרות וחווה עם המטפל, המטופל קובע את לוח הזמנים וקצב הגמילה והמטפל מושקע בעיקר בו. מדובר ב-4-7 מפגשים של 30-60 דקות כ"א. ייעוץ אישי מומלץ כשיטה להפסקת עישון ע"י "סקירת Cochrane" העדכנית.<sup>15</sup>

טיפול קבוצתי : קבוצות להפסקת עישון מבוססות על תהליך קבוצתי אינטנסיבי, בו מקבלים המשתתפים כלים מעשיים להתמודדות עם שלבי הגמילה השונים. הקבוצות נעזרות במודל קוגניטיבי-התנהגותי בשילוב אמצעי עזר פרמקולוגיים לגמילה מעישון. עיקר הצלחת הקבוצה תלוי בניסיון המנחה והרכב משתתפיה. טיפול קבוצתי נערך אחת לשבוע, למשך 8-10 מפגשים, 12-15 משתתפים בכל קבוצה. "סקירת ה-Cochrane"<sup>16</sup> העדכנית ממליצה על טיפול קבוצתי להפסקת עישון ורואה בו יעיל באופן דומה לייעוץ אישי.

גמילה מעישון דרך רשת האינטרנט : לאחרונה דווחו מספר ניסיונות של מודלים להתערבות לגמילה מעישון דרך הרשת וכן הקמת אתרים המייעצים לגמילה מעישון. קיימות שיטות נוספות כמו דיקור סיני, היפנוזה, טיפול בלייזר או אלקטרוסטמולציה ואף תמריצים כספיים. בשלב זה דרושים מחקרים נוספים להערכת יעילות שיטות אלו. לאחרונה משווקת בישראל סיגריה אלקטרונית אשר מבטיחה סיוע בגמילה מעישון. ביולי 2009 יצאו נציגי ה-FDA האמריקני במסיבת עיתונאים בה הזהירו מפני פרסום מוטעה, חומרים בעלי פוטנציאל ממאיר ותכולת ניקוטין משתנה, לפחות בחלק מהמוצרים מסוג זה.

### **טיפול תרופתי בגמילה מעישון**

מטרתו העיקרית של הטיפול התרופתי לצמצם את תסמיני הגמילה עקב הפסקת ספיגת הניקוטין במוח. במקביל, מתרחשת הפחתה בצורך בעישון. הנחיות הטיפול במעשנים כוללות טיפול תרופתי תומך לטיפול ההתנהגותי. האפשרויות העקרוניות העומדות בפני המטפל כוללות תחליפי ניקוטין (כגון מסטיק, מדבקה, סוכריית מציצה), תרופות המרשם Bupropion (משווק בארץ כ-Bupropion) ו-Zyban (Varenicline) (Champix).<sup>17-19</sup> יש לעיתים יתרון בשילובי תרופות (ראה בהמשך). בכל ניסיון לגמילה מעישון יש מקום לטיפול תרופתי מסוג כזה או אחר אלא אם קיימות התוויות נגד או בחלק מהמקרים בהם המעשן משתמש בפחות מ-10 סיגריות ליום. שימוש בטיפול תרופתי מעלה את הסיכוי לגמילה מעישון לאחר שנה בערך פי שניים בהשוואה לחוסר שימוש בטיפול תרופתי. חשוב לציין שטיפול תרופתי יעיל כאשר הוא ניתן עם טיפול התנהגותי. הנחיות לבחירת התרופה להפסקת עישון :

1. אם המעשן מוטרד מעליה במשקל אזי לגומי לעיסה המכיל ניקוטין ול- BUPROPION SR יש יתרון בצמצום עלייה זו בזמן השימוש.
2. יש להזכיר את אזהרת ה FDA אשר פורסמה בסוף יוני 2009 ולפיה גם עם Bupropion וגם עם Varenicline קיימת סכנה אפשרית למחשבות ולאירועים אובדניים. חשוב לציין שכמו בכל טיפול תרופתי יש להקפיד לרשום תרופות אלה בהתוויה הנכונה ולשים לב לתופעות הלוואי המוכרות ובעיקר לשינויים במצב הרוח ובהתנהגות, דיכאון, מחשבות אובדניות ותוקפנות. במקרה ומופיעים אחד או יותר מהתסמינים הללו, יש להפסיק את מתן התרופה ולהפנות להתייעצות עם גורם מוסמך, על פי שיקול דעתו של הרופא המטפל. למידע נוסף: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm110235.htm>
3. בחולים עם מחלת רקע קרדיו-וסקולרית (לאחר CVA, אירוע כלילי חריף) אין מניעה בשימוש בתכשירי ניקוטין והטיפול הוכח כיעיל בגמילה מעישון. עפ"י הנחיות שפורסמו בארה"ב ניתן לטפל בתכשירי ניקוטין כשבועיים לאחר אירוע כלילי כאשר החולה יציב. ישנם מחקרים המראים יעילות בגמילה מעישון בקרב חולים קרדיו-וסקולרים יציבים ע"י שימוש ב- Bupropion ו-Varenicline.
4. בשלב זה לא מאושר שימוש בטיפול תרופתי שהוזכר בבני נוער ונשים הרות.

טבלה 2: הטיפול התרופתי לגמילה מעישון- מינון ומשך טיפול

Nicotine Inhaler	Nicotine Lozenge	Nicotine Gum	Nicotine patch	Varenicline	Bupropion SR
מינון מומלץ:					
כל קפסולה מכילה 80 שאיפות כ 4 מ"ג ניקוטין. שימוש של 6-16 קפסולות ליום. השימוש המומלץ הוא מס' שאיפות קצרות עד לתחושה של הקלה בצורך.	שני מינונים : 1 או 2 מ"ג. 2 מ"ג מומלץ למי שמעשן יותר מ 25 סיגריות ליום. לא יותר מ 15 ליממה (מינון גבוה).	שני מינונים : 2 או 4 מ"ג. 4 מ"ג מומלץ למי שמעשן יותר מ 25 סיגריות ליום. לא יותר מ 24 מסטיקים ליממה.	שתי שיטות: א. מינון יורד: 21 מ"ג - 4 שבועות 14 מ"ג - 2 שבועות 7 מ"ג - 2 שבועות. ב. מינון קבוע: 15 מ"ג לשמונה שבועות.	יום 1-3: טבליה של 0.5 מ"ג בבוקר. יום 4-7 שתי טבליות של 0.5 מ"ג בוקר וערב. יום 8 עד תום הטיפול שתי טבליות של 1 מ"ג בוקר וערב.	יום 1-3: 150 מ"ג (טבליה יחידה), בבוקר. בהמשך 150 מ"ג פעמיים ביום (בוקר וערב), לפחות 8 שעות (בין כל מנה).
משך טיפול מומלץ:					
מומלץ עד 6 חודשים.	מומלץ כ 3 חודשים. ניתן במידת הצורך לטפל לתקופה ארוכה יותר.	מומלץ כ 3 חודשים. ניתן במידת הצורך לטפל לתקופה ארוכה יותר.		12 שבועות. ניתן לטפל עד חצי שנה למניעת חזרה.	8-12 שבועות. ניתן לטפל עד חצי שנה למניעת חזרה.

טבלה 3: הטיפול התרופתי לגמילה מעישון- דגשים

Nicotine Inhaler	Nicotine Lozenge	Nicotine Gum	Nicotine patch	Varenicline	Bupropion SR
שימוש מיום הפסקת העישון. דרך השימוש: שאיפה קצרה, החומר נספג בחלל הפה.	שימוש מיום הפסקת העישון. השימוש בעת הצורך, בייחוד כאשר יש תסמיני גמילה.	שימוש מיום הפסקת העישון. השימוש בעת הצורך, בייחוד כאשר יש תסמיני גמילה.	שימוש מיום הפסקת העישון. הדבקה על עור ללא שיער למשך 24 שעות.	לאחר 7-14 ימים של נטילת התרופה נקבע יום הפסקת עישון.	לאחר 7-14 ימים של נטילת התרופה נקבע יום הפסקת עישון.
תופעות לוואי:					
צריבה בגרון, נזלת, שיעול במיוחד בשאיפה עמוקה.	מכיל אספרטיים כממתיק – מעט שילשולים	צריבה בלוע ובחניכיים, כאב במפרק הלסת.	הפרעות שינה, פריחות, עקצוץ עורי	בחילות	הפרעות שינה, יובש בפה
התוויות נגד:					
	לא מומלץ לחולי פנילקטנוריה או חוסר בפרוקטוז.	לא מומלץ שימוש במחלות חניכיים או בעיות במשנן.	מומלץ לא להשתמש בזמן פריחות ממושטות או פסוריאזיס		לא לשימוש בהפרעה פירכוסית, הפרעת אכילה, מחלה דו קוטבית שימוש עם MAOI.

## שומני הדם

הרמה הרצויה האידיאלית של הכולסטרול הכללי באוכלוסייה היא פחות מ- 180 מ"ג לד"ל, ושל LDL כולסטרול פחות מ- 100 מ"ג לד"ל, אך למרות זאת הצורך לטיפול בשומני הדם נגזר ממידת הערכת הסיכון הכולל הפרטני כפי שפורט קודם לכן. היעד הראשוני של הטיפול בשומני הדם הוא מניעת או האטת התהליך של התפתחות טרשת העורקים על ידי הורדת רמת ה-LDL כולסטרול אל יעדי מטרה מוגדרים מראש. יעדים משניים הם הורדת רמת הטריגליצרידים ו- non-HDL כולסטרול והעלאת רמת ה-HDL כולסטרול. יעדי הטיפול והדרכים להשגתם מפורטים בטבלא מס' 2 ובתרישים זרימה 1. במקרים בהם יש ערכי טריגליצרידים גבוהים מ-500 מיליגרם לד"ל בצום הורדת הטריגליצרידים הופכת למטרה ראשונית (למניעת סכנה של דלקת הלב).

**ביצוע בדיקת ליפידים:** בכלל האוכלוסייה מומלץ לבדוק את רמות שומני הדם לפחות פעם אחת בגיל 20 לכל המאוחר. במידה והרמות נמצאות ביעד, יש לבדוק את הרמות אחת לחמש שנים, או בעת הופעת גורם סיכון חדש (יתר לחץ דם, סוכרת, עישון). עם ההגעה לערך המטרה יש לחזור על הבדיקה לפחות פעם אחת בשנה. בילדים עם רקע משפחתי של דיסליפידמיה או מחלות לב בגיל צעיר מומלץ לבצע גם פרופיל שומנים ביחד עם ביצוע בדיקה אחרת לפחות פעם אחת. גם בנוכחות גורמי סיכון כמו יתר לחץ דם, השמנה, סוכרת, עדות לקיום טרשת לפי הדמיה, מחלות דלקתיות כרוניות כמו ראומטואיד ארטריטיס לופוס, פסואריאטיס, או חולים עם כבד שומני או מחלת כבד כרונית (בעיקר זיהום בנגיף הפטיטיס C) וחולי HIV ביחוד אלו המטופלים תרופתית, יש חשיבות לפרופיל השומנים בכל גיל. בחשד לדיסליפידמיה משפחתית או סיפור משפחתי של מחלת לב וכלי דם בגיל צעיר יש לבצע בירור משפחתי מקיף.

**בחירת הטיפול:** קיימות חמש קבוצות של תרופות המשמשות לטיפול בדיסליפידמיה: סטטינים, פיבראטים, רזינים, מעכבים ספציפיים של ספיגת כולסטרול במעי, וניאצין. למרות שישנם מחקרים לגבי כל אחת מהקבוצות, ההוכחות הטובות ביותר ליעילות במניעת אירועים קרדיווסקולריים והארכת תוחלת החיים קיימות לגבי קבוצת הסטטינים על סמך מחקרי ענק התערבותיים מבוקרים. מחקרים אלו הראו שככל שדרגת הסיכון הכללית ההתחלתית גבוהה יותר התועלת בטיפול להורדת כולסטרול גדולה יותר (מתבטא במספר קטן של אנשים שיש לטפל על מנת למנוע אירוע קרדיו-וסקולרי אחד (number need to treat)).

**ערכי מטרה של LDL כולסטרול בקבוצות סיכון שונות:**

**חולים בקבוצת סיכון גבוהה:** בכל החולים בדרגת הסיכון הגבוהה יש צורך להפחית את רמות ה-LDL-כולסטרול לערכים נמוכים מ-100 מ"ג לד"ל לפחות. לאור מס' רב של עבודות התערבותיות פרוספקטיביות מבוקרות שהראו יתרון מוכח להורדת LDL כולסטרול לערכים נמוכים יותר ולאור קווי ההנחיה של ארגוני הבריאות הגדולים (European Society of Cardiology, American Heart Association, American College of Cardiology, American Diabetes Association) שיצאו החל מ-2006 אנו ממליצים לשאוף בחולים בקבוצת הסיכון הגבוה להשגת ערכי מטרה של LDL כולסטרול לפחות מ-70 מ"ג/ד"ל [20,21]. ישנה חשיבות מיוחדת להשגת ערכי מטרה אלו בעיקר בחולים עם המצבים הבאים: אנשים עם עדות למחלה קרדיוסקולרית בנוכחות סוכרת או גורמי סיכון נוספים, חולים לאחר אירוע כלילי חד או לאחר אירוע מוחי איסכמי על רקע טרשתי וחולים עם מחלת לב איסכמית פעילה. בחולים עם ארוע כלילי חד ישנה חשיבות להתחלה מיידיית כבר באשפוז של טיפול במינון גבוה של סטטין פוטנטי לאור נתונים שהראו השפעה משמעותית של טיפול זה על הורדת אירועים חוזרים כבר בטווח של 30 יום מהאירוע הכלילי [22]. במקרים בהם לא ניתן להשיג את ערכי המטרה ע"י טיפול בסטטינים פוטנטיים בלבד יש מקום לשילוב סטטינים עם תרופות שפועלות במנגנון משלים ושונה כגון ניאצין ezetimibe או bile acid resins. לאחרונה הוכח שמתן מינון גבוה של סטטין פוטנטי סביב פרוצדורה של percutaneous coronary intervention (PCI) מקטין את האיסכמיה המיוקרדיאלית הקשורה לפרוצדורה [23]. שינוי באורח החיים (פעילות גופנית ותזונה מתאימה) עשוי להביא לערכי המטרה, ברם, בחולים בסיכון גבוה מומלץ להתחיל בטיפול תרופתי במקביל לשינוי באורח החיים. בכל מקרה, תרופות הקו הראשון יהיו ממשפחת הסטטינים שהוכחו כיעילות ביותר במניעת אירועים כליליים ווסקולריים אחרים, כולל אירועים מוחיים איסכמיים בחולים עם מחלת לב טרשתית [24]. המינונים ההתחלתיים המומלצים של הסטטינים השונים, והשיעור הממוצע של הורדת רמת ה-LDL כולסטרול מפורטים בטבלא מס' 2. חשוב לציין כי המינונים ההתחלתיים המומלצים בקבוצה זו גבוהים מהמינונים ההתחלתיים שאושרו לשימוש עם רישום התרופות בארץ על-מנת להשיג ירידת LDL כולסטרול של לפחות 40%-30% ורצוי מעל 50%. יש לבדוק פרופיל שומנים מלא 6 שבועות לאחר כל שינוי במינון הסטטין. במידה והמטופל הגיע לערך המטרה עם המינון ההתחלתי של התרופה, יש להמשיך בטיפול ללא שינוי תוך מעקב

אחר ערכי שומני הדם. במידה והמטופל לא הגיע לערך המטרה עם מינון מכסימלי של סטטין בעל יעילות פרמקולוגית פחותה יש לשנות התרופה לסטטינים פוטנטיים יותר.

**בטיחות סטטינים:** סטטינים במינונים גבוהים יכולים לגרום לעליה קלה של אנזימי כבד ובפחות מ-1% מהחולים לעליה שמעל פי 3 מהגבול העליון של הנורמה. חשוב לציין שהמשמעות הקלינית של חריגות אלו מוטלת בספק. בנוסף קיימים דיווחים מועטים ביותר ולא חד-משמעיים של אי-ספיקת כבד בחולים שנטלו סטטינים. לכן חוקרים רבים וועדת מומחים שדנה בנושא מטילים ספק הן בנחיצות של מעקב שגרתי של תפקודי הכבד בחולים הנוטלים סטטינים והן בצורך בהפסקת הטיפול בסטטינים בחולים עם הפרעה מעל פי 3 מהגבול העליון של הנורמה [25,26]. בכל מקרה כזה מומלץ לחזור על הבדיקה ולחפש סיבות אחרות להפרעה בתפקודי כבד. ההחלטה על הפסקת הטיפול או הפחתת מינון צריכה להתבסס על שיקול קליני הלקוח בחשבון את נחיצות הטיפול. חשוב לציין שבאנשים עם כבד שומני, לאור הסיכון המוגבר שלהם לפתח מחלות קרדיווסקולריות ולאור עבודות שהראו את בטיחות הטיפול בהם, אין כל מניעה לטיפול בסטטינים. סימפטומים שריריים של כאבים, חולשה והתכווצות עלולים להופיע עם טיפול בסטטינים ויכולים להיות עם או ללא עליית creatinine phosphokinase (CPK). מיופטיה שמלווה בעליית CPK מעל פי 10

מהנורמה נדירה ורבדומיאלזיס נדיר אף יותר וקורה לרוב בחולים מבוגרים עם גורמי סיכון כגון: פגיעה כלליתית קודמת, סכרת, שילוב עם תרופות אחרות כגון: פיברטים, ציקלוספורין, אלכוהול או מקרולידים. אין כיום הסכמה בדבר הצורך לעקוב אחרי CPK באופן רוטיני וועדת מומחים המליצה לבדוק רק במידה ויש סימפטומים שריריים משמעותיים שאין להם סיבה אחרת. במידה והוחלט לעקוב אחר רמת CPK, מומלץ לבדוק את רמתו לפני תחילת הטיפול, מאחר וקיימים מטופלים עם רמה גבוהה באופן בסיסי על מנת להימנע מהפסקת הטיפול שלא לצורך. במידה ויש סימפטומים שריריים בלתי נסבלים יש להפסיק את הסטטין ולאחר חלוף הסימנים לחדש את הטיפול במינון נמוך יותר או סטטין אחר או שילוב של סטטינים במינון נמוך הנסבל ע"י החולה עם תרופות הפועלות במנגנון אחר: מעכב ספיגת כולסטרול (ezetimibe) או רסינים [20,21]. כאשר לא ניתן להגיע לערכי המטרה שהותוו לעיל, מומלץ להפנות את החולה למרפאה המתמחה בטיפול בשומני הדם.

**רמה נמוכה של HDL כולסטרול:** מחקרים שבהם הושגה הורדה של ערכי LDL לתחום ערך מטרה בעזרת סטטינים הראו שרמה נמוכה של HDL כולסטרול היוותה עדיין מנבא חזק של סיכון לאירועים קרדיאליים [27]. HDL כולסטרול נמוך מוגדר כפחות מ-40 מ"ג לד"ל בגברים או מ-50



מ"ג לד"ל בנשים. האמצעים הטיפוליים להעלאת רמות HDL כוללים אמצעים לא תרופתיים (תזונה עשירה בחומצות שומן חד בלתי רוויות כמו שמן זית וקנולה, אלכוהול, פעילות גופנית, הפחתת משקל והפסקת עישון) וטיפול תרופתי. התרופה היעילה ביותר להעלאת HDL כולסטרול הינה ניאצין הגורמת לעליה תלויה מינון של 15%-35%. פיבראטים מעלים את רמות ה-HDL ב-20%-15% בעיקר באנשים עם רמות גבוהות של טריגליצרידים. לעומת המספר הרב של מחקרים שהוכיחו את יעילות סטטינים בהורדת אירועים קרדיוסקולריים, בוצע מספר קטן יחסית של מחקרים שבהן נבדקה יעילות פיבראטים או ניאצין. חלק מהעבודות הללו הראו יעילות של הטיפולים הללו בהורדת אירועים קרדיוסקולריים [28-31]. לכן בחולים בקבוצת הסיכון הגבוה שבהם הושגו ערכי המטרה של LDL כולסטרול אבל יש עדיין ערכי HDL כולסטרול נמוכים, למרות שיפור בתזונה והגברת פעילות גופנית, יש מקום לשקול הוספת אחת מהתרופות הללו. השימוש בניאצין עם או ללא סטטינים מתאים גם לחולים בסיכון בינוני או לא גבוה שאצלם בולט ערך נמוך במיוחד של HDL כולסטרול. מתן הניאצין לסוגיו בארץ היה מוגבל עד כה בין היתר בגלל תופעות לוואי בעיקר הופעת הרגשת חום וסומק (flush). פיתוח תכשירים שגורמים פחות לתופעת לוואי זו (Niaspan, Tredaptive) ומחקרים גדולים נוספים שנערכים כעת שמטרתם לקבוע בצורה ברורה את יעילות הניאצין בהורדת תחלואה קרדיוסקולרית, עשויים לגרום להגברת השימוש בתכשיר זה.

**דיסליפידמיה משולבת:** במקרים של דיסליפידמיה משולבת רמות גבוהות של כולסטרול וטריגליצרידים (עד 500 מ"ג לד"ל), המטרה הראשונית היא להפחית את כלל החלקיקים האטרונגיים (LDL, VLDL, IDL). הטיפול הראשוני במצב זה הוא בתרופות ממשפחת הסטטינים שיש להם השפעה על הפחתת רמות חלקיקים אלו ועל הורדת רמות הטריגליצרידים. בחולים בקבוצת הסיכון הגבוהה והבינונית המטופלים בסטטינים, אם רמת LDL-C כולסטרול נמצאת בטווח ערכי מטרה אבל רמת הטריגליצרידים עדיין גבוהה, יש מקום לשקול שילוב של סטטינים עם פיברטים או עם ניאצין ו/או עם כמות מתאימה של תכשירי אומגה 3. עקב דיווחים על אינטראקציה בין סטטינים לפיבראטים, מתן שילוב תרופתי זה דורש תפקוד כלייתי סביר קריאטינין מתחת ל-1.5 מ"ג לד"ל יש צורך במעקב אחר תפקודי כליה, תפקודי כבד ורמות CPK בדם בכל המטופלים ובמיוחד באנשים עם תפקודי כליה גבוליים (בין 1.1 ל-1.5 מ"ג לד"ל קריאטינין) - רצוי במרפאת ליפידים. שילוב תרופתי אחר אשר יכול להוריד את רמות

הטריגליצרידים ואיננו דורש מעקב חריג הוא מתן אומגה 3 [עד 3-4 גרם ליום מנה כוללת של Eicosapentaenoic Acid (DHA) Docosahexaenoic Acid (EPA)] ביחד עם סטטין. את האומגה 3 ניתן לתת בשילוב גם עם תרופות אחרות לדיסליפידמיה. בחולים עם דיסליפידמיה משולבת שיש להם רמת טריגליצרידים מעל 200 מ"ג לד"ל חישוב ה-LDL כולסטרול איננו מדויק. במקרים אלו יש לחשב את ה- Non-HDL כולסטרול (כולסטרול כללי פחות HDL כולסטרול). מדד זה נמצא כמנבא טוב יותר של הסיכון הקרדיווסקולרי מאשר LDL כולסטרול. ערכי המטרה של פרמטר זה גבוהים ב- 30 מ"ג לד"ל לעומת LDL כולסטרול. שימוש בערך זה - Non-HDL כולסטרול לקביעת יעדי הטיפול מאפשר להשתמש גם בבדיקות ללא צום ונותן תוצאה מדויקת ונוחה בכל ערכי השומנים עד לרמת טריגליצרידים של 500 מיליגרם לד"ל. קיים ויכוח בספרות האם רמות גבוהות של טריגליצרידים בלבד מהוות גורם סיכון בלתי תלוי להתפתחות מחלת לב כלילית. בשנים האחרונות הופיעו עדויות התומכות בכך ולכן בחולים בקבוצת הסיכון הגבוהה שיש להם היפרטריגליצרידמיה בלבד לאחר 3-6 חודשים של שינוי אורחות חיים יש מקום לטיפול בפיברטים, ניאצין או מינונים גבוהים של אומגה 3. במצבים של היפרטריגליצרידמיה ניכרת מעל 500 מ"ג לד"ל יש הכרח לטפל על מנת למנוע את הסיבוך של אירועי דלקת חדה של הלב [32,33].

**חולים בקבוצת סיכון בינונית:** בחולים אלו מומלץ להוריד את ערכי LDL כולסטרול לערכים הנמוכים מ- 130 מ"ג לד"ל (ואת ערכי ה- non HDL כולסטרול לפחות מ- 160 מ"ג לד"ל). יש לשקול השגת ערכי מטרה נמוכים עוד יותר (100 מ"ג לד"ל ו-130 מ"ג לד"ל בהתאמה) בקבוצה זו במידת האפשר. בחולים אלו יש להתחיל בשינוי אורח החיים למשך 3-6 חודשים. במידה וערכי ה-LDL-כולסטרול נותרים מעל ערך המטרה, יש להוסיף טיפול תרופתי, בהתאם לעקרונות שפורטו לגבי חולים בסיכון גבוה. **חולים בקבוצת סיכון נמוך:** בחולים אלו יעד הטיפול עד כה הוגדר כרמת LDL כולסטרול פחות מ- 160 מ"ג לד"ל (non HDL כולסטרול פחות מ- 190 מ"ג לד"ל). יש להתחיל בשינוי אורח החיים למשך 3-6 חודשים. במידה וערכי ה-LDL כולסטרול נותרים מעל ערך המטרה, יש לשקול הוספת טיפול תרופתי, בהתאם לסיכון הכולל המעורר לגבי החולה הפרטני.

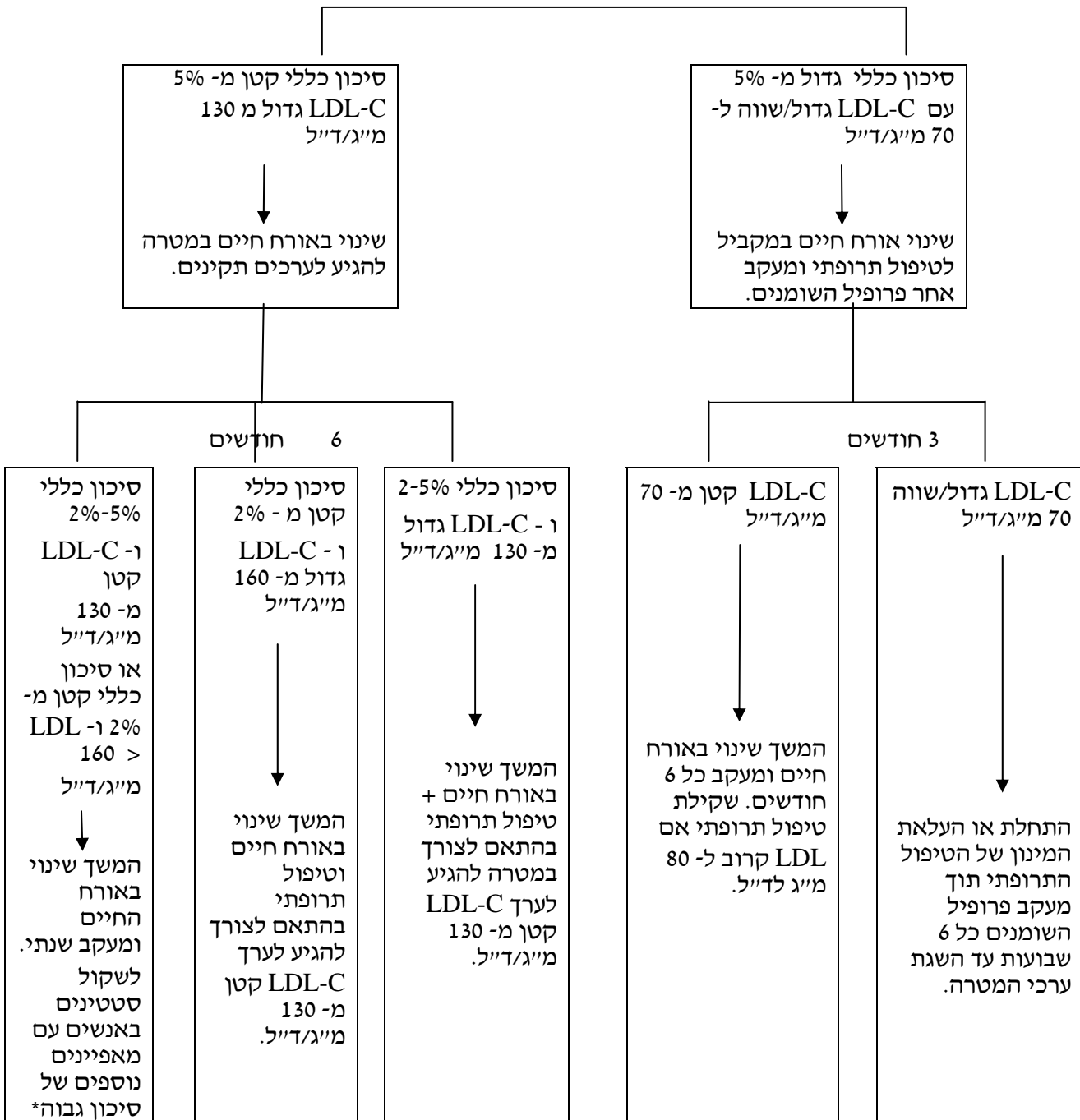
**מצבים מיוחדים (בהם נוסחאות חישוב הסיכון אינן מספיקות):** התקדמות יכולות ההדמיה של טרשת העורקים בעזרת כלים אבחוניים מתקדמים כמו: דופלר של עורקי הצוואר והירך, צנתור

וירטואלי, טומוגרפיות של כלי הדם והערכת כמויות הסידן בעורקים הכליליים והאחרים ביחד (CRP) C reactive protein- עם הופעת תבחינים נוספים בבדיקות הדם לאיבחון דלקת כגון ( יוצרים מצב בו אנו נדרשים להעלות את דרגת LP-PLA2 ברגישות גבוהה או פלאק טסט ) או הפרמינגהם ולטפל בהתאם. דוגמא טיפוסית למצב כזה הוא SCORE הסיכון המחושבת לפי ה שפורסם לאחרונה [33] והראה ירידה בתחלואה ובתמותה קרדיווסקולרית JUPITER מחקר ה- ע"י מתן מינון גבוה של סטטינים גם באנשים ללא עדות למחלה קרדיווסקולרית עם דרגת סיכון נמוכה או בינונית ע"פ נוסחת פרמינגהם. יחד עם חשוב לציין שבמחקר זה נכללו רק אנשים high-sensitive (HS)- CRP מבוגרים (נשים מעל גיל 60 וגברים מעל גיל 50 ) עם רמה גבוהה של שידוע כסמן של מחלה טרשתית ודלקתית ואחוז גבוה מהמשתתפים במחקר היו בעלי עודף משקל ותסמונת מטבולית או סיפור משפחתי של מחלות קרדיווסקולריות. לאחרונה החליט לאמץ את תוצאות המחקר ולאשר את ההתוויה לטיפול בסטטין לאנשים עם נתונים FDA-ה הדומים לאלו שנכללו בו. ההמלצות של האיגוד הקנדי לטרשת כללו אף הם המלצה לטפל בחולים עם פרופיל דומה לזה שמתואר במחקר היופיטר. לאור זאת יש לדעתנו להכניס את בדיקת ה- כבדיקה להערכת הסיכון במיוחד באנשים מבוגרים ובמקרים בהם יש התלבטות לגבי CRP ברגישות גבוהה השווים או גבוהים מ- 2 מיליגרם CRP קביעת דרגת הסיכון. באנשים עם ערכי לליטר יש לשקול התחלת טיפול בסטטינים מוקדם יותר גם באנשים ללא מחלה טרשתית ידועה, ביחוד אם יש להם תסמונת מטבולית או סיפור משפחתי של מחלות קרדיווסקולריות בגיל צעיר, ופרמינגהם מוערך כנמוך-בינוני. במקרים אלו יש לשקול SCORE זאת גם אם הסיכון שלהם ע"פ כולסטרול לפחות מ- 100 מ"ג לד"ל או לפחות LDL טיפול בסטטינים על מנת להוריד את ערכי ה- המקובל CRP שונה מבדיקת ה- HS-CRP ב- 30-40% מהערך ההתחלתי. יודגש כי בדיקת ה- כיום בקופות החולים, שאינה רגישה מספיק לצורך זה. גם לבדיקות דומות נוספות כגון הפלאק טסט או בדיקות הדמיה המראות על הימצאות טרשת בעורקים יש להתייחס כאל מדד המסייע להגדיר את דרגת הסיכון במקרים גבוליים או במקרים בהם השיטות המקובלות אינן נותנות מענה מספק.

## תרשים זרימה 1

### המלצות לטיפול בשומני הדם

- יש להעריך את הסיכון הכללי למחלות לב וכלי דם לפי לוחיות הסיכון.
- יש לשלול היפרליפידמיה משנית כגון: השמנת יתר, סוכרת, היפותירואידיזם, מחלות כבד וכליה.
- בחישוב הסיכון הכללי יש לקחת בחשבון גם סוכרת,  $HDL > 40$  מ"ג לד"ל בגברים ו- $> 50$  מ"ג לד"ל בנשים, טריגליצרידים  $< 150$  מ"ג לד"ל ודיסליפידמיה משפחתית.



\* כגון: תסמונת מטבולית, סיפור משפחתי של מחלת לב בגיל צעיר

המלצות טיפוליות ל - LDL כולסטרול ברמות סיכון שונות (לכל החולים יש לתת המלצות לשינוי באורח חיים)				
ערכי LDL לתחילת טיפול תרופתי	גבול עליון של רמת LDL-C במג/דל	סיכון למחלת לב כלילית לפי פרמינגהם	סיכון לתמותה ממחלת לב ו/או כלי דם לפי ה-Score האירופאי	
<b>רמת סיכון גבוהה</b>				
מעל 100 – 80-100 (לשקול)	פחות מ- 70 ובאנשים ללא עדות למחלה טרשתית מומלץ פחות מ- 100	20% ומעלה	5% ומעלה	מלייב או שווה ערך למלייב <sup>1</sup>
<b>רמת סיכון בינונית</b>				
מעל 130 – 100-129 (לשקול)	פחות מ- 130	10-20%	2-5%	שני גורמי סיכון <sup>2</sup>
<b>רמת סיכון נמוכה</b>				
מעל 160	פחות מ- 130	פחות מ- 10%	פחות מ- 2%	גורם סיכון אחד או פחות <sup>3</sup>

- מלייב = מחלת לב כלילית כוללת : אוטם, תסמונת תעוקתית, ניתוח מעקפים או טיפול מלעורי בהצרות כלילית, עדות לאיסכמיה מיוקרדיאלית. שווה ערך למלייב = מחלת כלי דם פריפרית (ABI קטן מ-0.9), מפרצת בותין הבטני, אירוע מוחי איסכמי על רקע טרשתי, רבדים טרשתיים תסמיניים בעורק התרדמה, סוכרת, או 2 גורמי סיכון שמביאים לסיכון של יותר מ- 5% לפי SCORE או יותר מ- 20% לפי פרמינגהם.
- גורמי סיכון : עישון, לחץ דם גבוה מ- 90-140 או בטיפול, HDL כולסטרול נמוך מ- 40, סיפור משפחתי של מלייב בגברים מתחת לגיל 55 ובנשים מתחת לגיל 65. השמנת יתר.
- בטיפול תרופתי רצוי להפחית רמת LDL-כולסטרול לפחות ב- 30-40% בגיל גבוה מ- 45 בגברים ו- 55 בנשים ואם אפשרי אזי ביותר מ- 50%. בחולים עם רמות גבוהות של טריגליצרידים ורמות נמוכות של HDL ניתן לשלב פיבראטים, חומצות אומגה 3 או ניאצין.
- מחקרים מראים שברמות אלו הפחתת רמת LDL-כולסטרול אל מתחת ל- 100 מ"ג לד"ל היא אופציה טיפולית טובה. הורדה אל רמות הנוכות מ- 70

מיליגרם לד"ל היא אפשרות ראויה אף יותר ואם החולה מגיע לערכים אלו על המנונים שקיבל אין להפחית את המינון.

בחולי סוכרת יש להפחית רמת LDL-כולסטרול ב - 30-40% לפחות ועדיף במעל 50%, כאשר ערך המטרה נמוך מ- 100 מ"ג לד"ל . בחולים עם אירוע כלילי חד יש להתחיל טיפול מידי בסטטין על מנת להגיע לערך מטרה של פחות מ- 70 מ"ג לד"ל או שווה ערך לו.

## טבלא מס' 5

המינונים המומלצים של הסטטינים השונים בחולים במניעה שניונית או בסיכון גבוה, והשיעור

הממוצע הצפוי של הורדת רמת ה-LDL-כולסטרול

תרופה	מינון מ"ג ליום	% הורדה משוער של LDL-כולסטרול
Atorvastatin	20	40
*Atorvastatin	80	52
# Pravastatin	40	30
*Simvastatin	40	41
Rosuvastatin	40	55
Rosuvastatin	20	50

\* המינונים סביב פרוצורה חודרנית צנתורית בנסיבות של ACS או אוטם חריף.

# פרבסטטין אינו מומלץ למניעה משנית פרט למקרים מיוחדים.

חשוב לציין שלאחר התחלת הטיפול בסטטינים בכל מינון, הכפלת המינון מביאה לתוספת קטנה

יחסית באפקט של הורדת LDL כולסטרול (~6%). לכן במקרים ובהם יש צורך בהורדה נוספת

ניכרת יש לשקול מעבר לסטטין פוטנטי יותר או שילוב סטטין עם תרופות מסוג ניאצין, אזטימיב

או רסינים.

## References

- .1 Bitzur R, Harats D, Rubinstein A. Guidelines for the prevention and treatment of atherosclerosis and cardiovascular diseases: treatment of diabetes mellitus, dyslipidemia and the prevention of stroke. *Harefuah* 2005 **144** 647-654, 675.
- .2 Bitzur R, Harats D, Rubinstein A. Guidelines for the prevention and treatment of atherosclerosis and cardiovascular diseases: general recommendations--hypertension. *Harefuah* 2005 **144** 506-512, 525.
- .3 Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003 **24** 987-1003.
- .4 Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998 **97** 1837-1847.
- .5 Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006 **114** 82-96.
- .6 Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006 **113** 898-918.
- .7 Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008 **359** 229-241.
- .8 Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF & Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008 **337** a1344.
- .9 Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR, Ventura HO. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2009 **54** 585-594.
- .10 Kahn EB, Ramsey LT, Brownson RC, Heath GW, Howze EH, Powell KE, et al. The effectiveness of interventions to increase physical activity. A systematic review. *Am J Prev Med* 2002 **22** 73-107.
- .11 Katzmarzyk PT, Craig CL. Musculoskeletal fitness and risk of mortality. *Med Sci Sports Exerc* 2002 **34** 740-744.
- .12 Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007 **116** 1081-1093.
13. Jiang J., Liu B., Sitas F., Zeng X., Chen J., Han W., et al. *Tobacco Control*. 2009 Sep10[Epub ahead of print]
14. Schroeder SA. What to do with a patient who smokes. *JAMA* 2005; **294**:482 – 487
15. Stead LF, Lancaster T. Individual behavioral counseling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; **18**:CD001292.
16. Stead LF, Lancaster T. Group interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; **18**:CD001007.
17. Stead LF. et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Systemic Reviews*. 2008; CD000146.
18. Hurt R. D. et al. A comparison of sustained release Bupropion and placebo for smoking cessation. *New Engl J Med*. 1997; **337**: 1195 – 1202.
19. Cantrell MA, Geraets D. Varenicline for tobacco dependence. *New Engl J Med* 2009; **360**: 730-731.
20. Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*, 2006; **113**: 2363-2372.
21. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*, 2007; **28**: 2375-2414.
22. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*, 2005; **46**:1405-1410.



23. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 558-565.
24. Gaspardone A, Arca M. Atorvastatin: its clinical role in cerebrovascular prevention. *Drugs*, 2007; 67 Suppl 1: 55-62.
25. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006; 97 (suppl): 89c-94c.
26. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. 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: 1267-1278.
27. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*, 1975; 231:360-381.
28. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1583-1592.
29. Fruchart JC, Brewer HB, Jr., Leitersdorf E. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. Fibrate Consensus Group. *Am J Cardiol*, 1998; 81: 912-917.
30. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1999; 341: 410-418.
31. Viljoen A, Wierzbicki AS. Potential options to treat hypertriglyceridemia. *Curr Drug Targets*, 2009; 10: 356-362
32. Goldberg IJ. Hypertriglyceridemia; impact and treatment. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2009; 38:137-49.
33. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2195-2207
34. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. *Circulation*, 2003; 107: 499-511