

# מניעה וטיפול במרשת העורקים ובמחלות כלי דם – חלק ב'

## הטיפול בסוכרת, בהפרעות בשומני הדם, ומניעת שבץ מוחי

ערוך ע"י:

ד"ר רפי בלצור

פרופ' דרור חרץ

פרופ' ארדון רובינשטיין

2005



ההסתדרות הרפואית בישראל

המועצה המדעית • האגף למדיניות רפואית

## בשם נציגי החברות והאיגודים כדלהלן :

- החברה לחקר, מניעה וטיפול בטרשת העורקים – דר' רפי ביצור, פרופ' דרור חרץ, פרופ' ערן לייטרסדורף, פרופ' שלמה קידר, פרופ' ארדון רובינשטיין.
- החברה הישראלית לרפואה פנימית – דר' דרור דיקר, פרופ' משה מיטלמן.
- החברה הישראלית ליתר לחץ דם – פרופ' אהוד גרוסמן.
- האיגוד הקרדיולוגי בישראל – פרופ' אורי גולדבורט, דר' מיכאל גליקסון, פרופ' צבי ורד, פרופ' גד קרן, פרופ' דן צבעוני.
- אגוד רופאי המשפחה – דר' דוד זכרוביץ.
- האגודה הישראלית לסוכרת – פרופ' איתמר רז.
- החוג הנוירוסקולרי של החברה הנוירולוגית בישראל – פרופ' נתן בורנשטיין, דר' דוד טנה.
- החברה הישראלית לתזונה קלינית – פרופ' אליוט בארי.

### כתובת להתכתבות :

פרופ' ארדון רובינשטיין  
החברה לחקר מניעה וטיפול בטרשת עורקים  
המרכז הרפואי ת"א  
רחוב ויצמן 6  
תל אביב 64239  
טל : 03-6973415  
נייד : 052-4266565  
פקס : 03-6974494  
דוא"ל : vaadrof@tasmc.health.gov.il

### תוכן העניינים:

20	..... סוכרת
21	..... שומני הדם
23	..... מניעה של שבץ מוח איסכמי
24	..... התסמונת המטבולית
26	..... ספרות
29	..... תרשים 1
30	..... תרשים 2
31	..... תרשים 3
32	..... דף שחרור ממח' פנימית
33	..... טבלא מס' 1, 2
34	..... דף המלצות טיפוליות
35	..... תקציר בעברית
36	..... תקציר באנגלית

## סוכרת

סוכרת מהווה גורם סיכון עיקרי לטרשת עורקים וסיבוכיה. חולי סוכרת נוטים ללקות באירועים כליליים בשכיחות גבוהה יותר, בגיל צעיר יותר ובחומרה גדולה יותר מאשר באוכלוסיה הכללית.

במחקר ה-UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) נמצא שטיפול בגורמי הסיכון הנוספים כגון: יתר לחץ דם ודיסליפידמיה הינו בעל חשיבות ממדרגה ראשונה במניעת טרשת העורקים וסיבוכיה בחולי סוכרת (1). במחקר זה ובמחקרים נוספים נמצא שאיזון הסוכרת בחולים אלו הקטין את הסיכון למחלת כלי דם קטנים שגורמים לחלק ניכר מסיבוכי הסוכרת. ראוי לציין שאיזון רמות הסוכר הקטין באופן גבולי את מחלת כלי הדם הבינוניים והאירועים הכליליים (2).

יש לציין את תרומת הפעילות הגופנית לחולי סוכרת מטיפוס 2. פעילות גופנית מאזנת את רמת הסוכר בדם, מעלה את הרגישות לאינסולין ומקטינה את רמת ה-HbA1c. הפעילות הגופנית המומלצת לחולי סוכרת כוללת פעילות אירובית בעצימות בינונית המבוצעת במשך 30-60 דקות, 3-4 פעמים בשבוע.

כמו-כן, יש להקפיד על טיפול בגורמי הסיכון הנוספים (ראה תרשימי זרימה 1 ו-2). לאור מחקר ה-CARDS (3) וה-HPS (4) יש לטפל בסטטינים בכל חולה סוכרת מטיפוס 2 על מנת להוריד את ערכי ה-LDL ב-30-40% לפחות, יחסית לערכם טרם הטיפול, ולערך של פחות מ-100 מ"ג לד"ל (הנמוך מביניהם). בחולי סוכרת עם מחלה כלילית יש לשאוף לערכי LDL-כולסטרול של-70 מ"ג לד"ל.

למרות מיעוט הנתונים לגבי טיפול בסטטינים בחולי סוכרת מטיפוס 1, מומלץ לטפל בחולים אלה לפי אותם קווים מנחים, ולפי ערך מטרה של LDL-כולסטרול של פחות מ-100 מ"ג לד"ל.

בנוסף, בחולי סוכרת מטיפוס 1 יש לשאוף לסוכר בצום עד 120 מ"ג/ד"ל, ערכי סוכר שעה אחרי אוכל עד 160 מ"ג/ד"ל וערכי HbA1C-6.2-7.5%.

בחולי סוכרת מטיפוס 2 יש לשאוף לערכי סוכר בצום נמוכים מ-120 מ"ג/ד"ל, ערכי סוכר לאחר אוכל נמוכים מ-160 מ"ג לד"ל, ורמות HbA1C נמוכות מ-6.5%.

בחולים עם סוכרת מטיפוס 2 ועודף משקל יש עדיפות לשימוש במטפורמין (5). יש להיזהר מהיפוגליקמיה, במיוחד בחולים מבוגרים.

## שומני הדם

הטיפול בשומני הדם נגזר ממידת הערכת הסיכון כמפורט לעיל. היעד הראשוני של הטיפול בשומני הדם הוא הורדת רמת ה-LDL-כולסטרול לערך היעד. יעדים משניים הם הורדת רמת הטריגליצרידים והעלאת רמת ה-HDL-כולסטרול. יעדי הטיפול והדרכים להשגתם מפורטים בטבלא מס' 1 ובתרשימי זרימה 2 ו-3.

**בחירת הטיפול:** קיימות חמש קבוצות של תרופות המשמשות לטיפול בהיפרליפידמיה: סטטינים, פיבראטים, רזינים, מעכבים ספציפיים של ספיגת כולסטרול במעי, וניאצין. למרות שישנם מחקרים לגבי כל אחת מהקבוצות, ההוכחה הטובה ביותר ליעילות במניעת התקפי לב והארכת תוחלת החיים קיימת לקבוצת הסטטינים. אין הוכחות מחקריות ליעילותם של טיפולים מתחום הרפואה המשלימה.

בכל חשד להיפרליפידמיה משפחתית או סיפור משפחתי של מחלת לב וכלי דם בגיל צעיר יש לבצע בירור משפחתי מקיף.

**חולים בסיכון גבוה: חולים עם מחלה כלילית או מחלה טרשתית אחרת, סוכרת או שילוב גורמי סיכון עם סיכון לתמותה ממחלה כלילית ו/או מחלת כלי דם אחרת של מעל ל-5% ב-10 השנים הבאות, (לחליפין -מעל 20% סיכון לפתח תחלואת לב וכלי דם ב-10 שנים הקרובות לפי נוסחת פרמינגהם)**

**LDL-כולסטרול -** ככלל, בחולים עם מחלה טרשתית, או סיכון שווה ערך, המטרה היא להגיע לערכי LDL-C של מתחת ל-100 מ"ג לד"ל (6-16). **באם ניתן, רצוי להוריד את ערך ה-LDL כולסטרול אל מתחת ל-70 מ"ג לד"ל, בעיקר בחולים בסיכון גבוה במיוחד, וזאת לאור תוצאות מחקרים שפורסמו לאחרונה (8,9).** שינוי באורח החיים

(פעילות גופנית ודיאטה מתאימה) עשוי להביא לערכי המטרה, ברם, בחולים בסיכון גבוה מוצדק להתחיל בטיפול תרופתי במקביל לשינוי באורח החיים. בכל מקרה, תרופות הקו הראשון יהיו ממשפחת הסטטינים (HMG Co-A Reductase Inhibitors) שהוכחו כיעילות ביותר במניעת אירועים כליליים ווסקולריים אחרים, כולל אירועים מוחיים בחולים עם מחלת לב טרשתית.

המינונים ההתחלתיים המומלצים של הסטטינים השונים, והשיעור הממוצע של הורדת רמת ה-LDL כולסטרול מפורטים בטבלא מס' 2. חשוב לציין כי מינונים אלה גבוהים מהמינונים ההתחלתיים שאושרו לשימוש עם רישום התרופות בארץ.

יש לבדוק פרופיל שומנים מלא, ערכי טרנסאמינאזות ותפקודי כבד 6 שבועות לאחר כל שינוי במינון הסטטין, ומדי 3-6 חודשים לאחר מכן.

במידה והמטופל הגיע לערך המטרה או מתחתיו עם המינון ההתחלתי של התרופה, יש להמשיך בטיפול ללא שינוי, תוך מעקב אחר ערכי שומני הדם, אנוימי הכבד (טרנסאמינאזות) והשריר (CPK).

במידה והמטופל לא הגיע לערך המטרה עם המינון ההתחלתי של סטטין בעל יעילות פרמקודינמית פחותה (לובסטטין, פרבסטטין או סימבסטטין) ניתן לשנות התרופה לסטטין יעיל יותר (למשל אטורבסטטין או רוזובסטטין) או לחילופין, להוסיף מעכב ספיגת כולסטרול (אזטימיב) או קושר מלחי מרה (רזין).

במידה והמטופל פיתח תופעות לוואי משמעותיות לטיפול בסטטין (כאבי שרירים קשים עם או ללא עליית ערכי CPK, עלייה אסימפטומטית של ערכי CPK מעל פי-3 מהערך העליון של הנורמה למעבדה, עלייה של טרנסאמינאזות מעל פי-2 מהערך העליון של הנורמה למעבדה) – ניתן לשנות התרופה לסטטין אחר במינון שווה ערך או להוריד את מינון הסטטין ולהוסיף מעכב ספיגת כולסטרול (אזטימיב) או קושר מלחי מרה (רזין). כאשר לא ניתן להגיע לערכי המטרה שהותוו לעיל, יש להפנות את החולה למרפאה המתמחה בטיפול בשומני הדם.

**HDL-כולסטרול וטריגליצרידים (16,17)** - קיים סיכון למחלות לב וכלי דם כאשר HDL קטן מ-40 מ"ג/ד"ל בגברים או מ-50 מ"ג/ד"ל בנשים וטריגליצרידים >150 מ"ג/ד"ל. גם במקרה זה יש להמליץ תחילה על שינוי באורח החיים, ואם המטופל לא הגיע לערכים התקינים לאחר 3 חודשים, יש לטפל תרופתית ע"י פיבראט או חומצה ניקוטינית. ישנן הוכחות המצדיקות שימוש בפיבראטים במניעה שניונית במקרים בהם נמצאו ערכי טריגליצרידים גבוהים ו/או ערכי ה-HDL-C נמוכים (17). במקרים חריגים ניתן להתחיל בטיפול תרופתי במקביל לשינוי אורח החיים.

**דיסליפידמיה משולבת (18)** - כאשר רמת ה-LDL-C גבוהה מ-100 מ"ג/ד"ל ורמת ה-TG מעל 150 ו/או HDL נמוך מ-40 מ"ג/ד"ל, ולא מגיעים לערכי המטרה בתרופה אחת, ניתן לשלב שתי תרופות או יותר כגון פיבראט וסטטין. עקב דיווחים על אינטראקציה בין שתי קבוצות אלה, מתן שילוב תרופתי זה דורש הוכחה של תפקוד כלייתי סביר (קראטינין > 1.5 מ"ג/ד"ל) ומעקב אחר תפקודי כליה, תפקודי כבד ורמות CPK בדם-מומלץ במרפאת ליפידים. שילוב תרופתי אחר שאיננו דורש מעקב חריג הוא אומגה 3 וסטטין.

**חולים המאושפזים עקב אירוע כלילי חד (8,19)**: בחולים אלה יש להתחיל טיפול בסטטין תוך 10 ימים מאשפוזם במטרה להגיע לערך של ה-LDL-C של 100 מ"ג/ד"ל, ובמידת האפשר 70 מ"ג/ד"ל (8). במידה ולא מגיעים לערך המטרה עם סטטין ניתן לשלב סטטינים עם מעכב ספיגת כולסטרול (אזטימיב) או קושר מלחי מרה (רזין).

**חולים בסיכון בינוני: חולים עם סיכון לתמותה ממחלה כלילית ו/או מחלת כלי דם אחרת של 2-5% ב-10 השנים הבאות**, (לחליפין – 10-20% סיכון לפתח תחלואת לב וכלי דם ב-10 שנים הקרובות לפי נוסחת פרמינגהם)

נבדקים בסיכון בינוני מוגדרים כנבדקים עם סיכון של 2-5% לתמותה ממחלת לב כלילית ו/או מחלת כלי דם אחרת בעשור הבא לחייהם או לפני גיל 60 לפי לוחות חישוב הסיכון המצורפים. **גורמים המגבירים את הסיכון מעבר לסיכון המתקבל על פי הלוח:**

1. היפרליפידמיה משפחתית
2. סיפור משפחתי של מחלת כלי דם בגיל צעיר
3. HDL-C נמוך מ-40 מ"ג/ד"ל
4. טריגליצרידים מעל 150 מ"ג/ד"ל
5. כאשר הנבדק/נבדקת מתקרבים לקטגורית הגיל הבא.
6. גורם סיכון אחד בערכים קיצוניים.

מטרת הטיפול הנה להגיע לרמת ה-LDL-כולסטרול נמוכה מ-130 מ"ג/ד"ל. יש להתחיל בשינוי אורח החיים למשך 6 חודשים. במידה וערכי ה-LDL-כולסטרול נותרים מעל ערך המטרה, יש להוסיף טיפול תרופתי, בהתאם לעקרונות שפורטו לגבי חולים בסיכון גבוה.

**חולים בסיכון נמוך: חולים עם סיכון לתמותה ממחלה כללית ו/או מחלת כלי דם אחרת של פחות מ- 2% ב- 10 השנים הבאות, (לחליפין – פחות מ- 10% סיכון לפתח תחלואות לב וכלי דם ב-10 שנים הקרובות לפי נוסחת פרמינגהם)**

מטרת הטיפול הנה להגיע לרמת LDL-כולסטרול נמוכה מ- 160 מ"ג לד"ל. יש להתחיל בשינוי אורח החיים למשך 6 חודשים. במידה וערכי ה-LDL-כולסטרול נותרים מעל ערך המטרה, יש להוסיף טיפול תרופתי, בהתאם לעקרונות שפורטו לגבי חולים בסיכון גבוה.

### **המלצות כלליות:**

מעבר לטיפול התרופתי בגורמי הסיכון במידת הצורך מומלץ לטפל ב:

אספירין – בכל החולים במניעה שניונית או שווה ערך למניעה שניונית (150-75 מ"ג אספירין ליום) (20,21).

קלופידוגרל – במינון 75 מ"ג לחולים עם אי-סבילות לאספירין.

חוסמי  $\beta$  - בכל החולים לאחר אוטם שריר הלב, שאין להם התווית-נגד (21).

מעכבי ACE – בחולי אוטם שריר הלב עם אי ספיקת לב או הפרעת התכווצות אזורית נרחבת או עם מקטע פליטה נמוך מ-40%, או אוטם קדמי נרחב או אוטם חוזר או סוכרת עם יתר לחץ דם ו/או עדות לנפרופתיה (מיקרואלבומוניוריה) (21).

חוסמי הקולטן לאנגיוטנזין – בחולי סוכרת מטיפוס 2 עם פרואינווריה ו/או יל"ד והוכחה אקורדיוגרפית להיפרטרופיה של חדר שמאל, ובחולים עם התוויה למתן מעכבי ACE שאינם יכולים לקבלו בשל תופעת לוואי של שיעול או אנגיואדמה, הקבוצה המועדפת היא חוסמי הרצפטור לאנגיוטנזין (22). יודגש כי היפרקלמיה והחמרה בתפקודי הכליה הן תופעות לוואי משותפות למעכבי ACE ולחוסמי הקולטן לאנגיוטנזין.

נוגדי קרישה – בחולים עם סיכון מוגבר לאירוע טרומבואמבולי: מסתם תותב, לאחר אוטם קדמי נרחב, מפרצת או קריש דם בחדר שמאל, פרפור פרוזדורים התקפי או קבוע, אי ספיקת לב משמעותית וטרומבופיליה ידועה הקשורה בנטייה טרומבואמבולית, יש לתת וורפרין (קומדין) מתוך מגמה לשמור על תחום מטרה של INR 2-3.

מומלץ לתת בידי החולה המשתחרר מהמחלקה הפנימית דף המפרט את גורמי הסיכון הקיימים אצלו ואת ההמלצות הטיפוליות. דוגמא לדף כזה מצורפת.

למרות שמניעת אוטמים מוחיים נכללה במסמך זה, ייחדנו פרק נפרד לנושא בשל ההיבטים המיוחדים למחלה זו. ההמלצות המובאות דנות במניעת אוטמים מוחיים בחולים שעברו שבץ מוח איסכמי או TIA או עם עדות לאוטמים מוחיים בבדיקות דימות, או בחולים שלא עברו אירוע מוחי אך עם היצרות טרשתית מוכחת בעורקי הצוואר ו/או המוח או עם מקור תסחיפי בסיכון גבוה.

שבץ מוח הנו גורם המוות השלישי בשכיחותו בישראל וגורם הנכות הנירולוגית העיקרי במבוגר. מדי שנה מתרחשים בישראל כ-15 אלף אירועים מוחיים. אוטמים מוחיים מאותרים בבדיקות דימות של המוח בשיעור גבוה פי-10 ויותר, והימצאותם קשורה לסיכון מוגבר להופעת הפרעה קוגניטיבית קלה ( mild cognitive impairment) ועד הופעת שיטיון (דמנציה). מכלל האירועים המוחיים כ-85% הנם על רקע איסכמי. אירוע איסכמי חולף (TIA) נמשך לרוב פחות מ-30 דקות. על-פי ההגדרה החדשה, אירוע איסכמי הנמשך מעל שעה ו/או המוגדם בעקבותיו אוטם מוחי טרי בבדיקת דימות, מהווה למעשה שבץ מוח איסכמי.

הסיבות לסיכון מוגבר לאוטמים מוחיים הן רב-גונית וכוללת מחלה טרשתית של כלי דם גדולים (כגון היצרות טרשתית בעורקי התרדמה, בעורקים התוך גולגולתיים, או טרשת בקשת הותין), מחלה חסימתית של כלי דם מוחיים קטנים (כגורם לאוטם לקונרין), מקור לבבי לתסחיף (כגון פרפור פרוזדורים) וסיבות ייחודיות אחרות (כגון דיסקציה של כלי דם, טרומבופיליה ועוד).

### עקרונות הטיפול המניעתי:

- א. יש לטפל בגורמי הסיכון ולהמליץ על שינוי באורח החיים כמקובל במניעה של חולים בסיכון גבוה כמפורט לעיל. תשומת לב מיוחדת יש לתת לאיזון מיטבי של יתר לחץ דם (23) ושומני הדם (4).
- ב. מיד לאחר TIA או שבץ מוח איסכמי קיים סיכון גבוה במיוחד לאירוע מוחי חוזר. על-כן יש לברר באופן דחוף את סיבת האירוע ולהתאים את הטיפול המניעתי בהתאם לסיבתו.
- ג. טיפול תרופתי מניעתי המקובל לטווח הארוך הנו ע"י תכשירים נוגדי איגור טסיות (24). התרופה הנפוצה ביותר בשימוש הנה אספירין. מינון בין 325-50 מ"ג ליממה מומלץ במרבית המקרים להפחתת הסיכון להישנות שבץ מוח איסכמי. יש לציין כי הורדת הסיכון היחסי להישנות שבץ מוח על ידי אספירין הוא בשיעור של כ-20% בלבד. תרופות אחרות שהוכחו כיעילות למניעת שבץ חוזר הן קלופידוגרל במינון 75 מ"ג פעם ביום או תרופה המכילה שילוב בשחרור איטי של דיפירידאמול במינון 200 מ"ג ואספירין 25 מ"ג פעמיים ביום. יש להתאים את הטיפול התרופתי לכל חולה לפי הנתונים הרפואיים.

### היצרות טרשתית בעורקי התרדמה (קרטיס)

1. טיפול התערבותי לפתיחת היצרות בעורקי התרדמה הפנימיים (קרטיס) יעיל במקרים מסוימים לשם מניעה של שבץ מוח איסכמי. הסיכון להתפתחות שבץ מוח נקבע על-פי חומרת ההיצרות, על-פי הגיל, המין, ונתונים רפואיים נוספים, אך שונה מאוד בין היצרות תסמינית (דהיינו כאשר התרחש אירוע מוחי איסכמי כלשהו בפזור של העורק המוצר) לבין היצרות א-תסמינית: הסיכון השנתי להתפתחות שבץ מוח בהיצרות קשה שהייתה תסמינית לאחרונה הנו כ-15-13%, לעומת כ-3-2% בהיצרות קשה א-תסמינית.
2. ניתוח אנדארטרקטומיה הנו ההתערבות אשר בה הניסיון הרב ביותר (25). ניתוח מומלץ במרכזים בהם ידוע כי שיעור הסיבוכים הסב-ניתוחיים בהיצרות תסמינית קטן מ-6%, ובהיצרות א-תסמינית מ-3%. במקרים מסוימים קיימת אפשרות התערבות ע"י טכנולוגיה חדשה של פתיחה מלעורית של ההיצרות ע"י תומכון, אך יעילות טכנולוגיה זו לעומת ניתוח טרם נבדקה במחקרים מבוקרים גדולים.
3. יש חשיבות רבה לזמן החולף מהתרחשות האירוע התסמיני ועד להתערבות טיפולית. התועלת מהתערבות גבוהה במיוחד כאשר זו מבוצעת תוך שבועיים מהתרחשות האירוע האיסכמי התסמיני.
4. בהיצרות תסמינית קשה של עורק תרדמה (בדרגה של 70-99%), קיימת הוריה ברורה להתערבות. כאשר ההיצרות הנה בינונית (בדרגה של 50-70%), ההוריה לניתוח הנה רק במקרים מסוימים, ויש להתייעץ באופן פרטני עם רופא מומחה. בהיצרות קריטית הגורמת לתמט של העורק מעבר להיצרות ( near occlusion) התועלת מהתערבות הנה גבולית, אם בכלל. במידה וקיימת היצרות קטנה מ-50%, אין הצדקה להתערבות ניתוחית.

5. בהיצרות א-תסמינית קשה, ההוראה להתערבות הנה רק במקרים מסוימים. במקרים אלו התועלת מההתערבות נצפית רק בטווח הארוך ועל-כן מתאימה רק לחולים בהם תוחלת החיים הצפויה הנה למעלה מ-5 שנים. יש לדון לגבי כל מטופל באופן פרטני ולהתייעץ עם רופא מומחה.

### פרפור פרוזדורים או מקור לתסחיפים בסיכון גבוה

1. בחולים עם פרפור פרוזדורים התקפי או קבוע לאחר אירוע מוחי איסכמי, או הנמצאים בסיכון גבוה לתסחיפים, הטיפול המניעתי המומלץ, במידה ואין הורית נגד ברורה, הנו בנוגדי קרישה במטרה להגיע לערכי INR של 2-3 (26). גם במצבים קרדיאליים אחרים קיימת חשיבות בטיפול בנוגדי קרישה במניעת שבץ מוח (כגון מסתם תותב או קריש דם בחדר שמאל).
2. בחולים עם מקור לבבי אחר לתסחיפים בסיכון גבוה, נטייה מוכחת לקרישיות יתר ובהמלצות ייחודיות נוספות, יש מקום לשקול טיפול בנוגדי קרישה בהתייעצות עם רופא מומחה.

### התסמונת המטבולית

בשנים האחרונות התבררה חשיבותה של התסמונת המטבולית כגורם סיכון להתפתחות טרשת העורקים (10). התסמונת המטבולית מורכבת משילוב של מצבים הקשורים בנטייה להתפתחות טרשת: תנגודת לאינסולין (עם או ללא אבחנת סוכרת), דיסליפידמיה (רמה נמוכה של HDL-כולסטרול, רמה גבוהה של טריגליצרידים, Small Dense LDL), נטייה ליתר ל"ד, ומצבי דלקת וקרישיות יתר.

#### ההגדרה המקובלת של התסמונת המטבולית כולל הימצאות שלושה מבין המאפיינים הבאים (27):

1. השמנה מרכזית (היקף מותניים מעל 102 ס"מ בגבר או 88 ס"מ באשה).
2. רמת טריגליצרידים מעל 150 מ"ג לד"ל.
3. רמה נמוכה של HDL-C (מתחת ל- 40 מ"ג לד"ל בגברים או 50 מ"ג לד"ל בנשים).
4. ל"ד מעל 130/85 מ"מ"כ.
5. רמת גלוקוזה בצום מעל 110 מ"ג לד"ל.

מאפיינים נוספים של התסמונת המטבולית הם רמה גבוהה של CRP ופיברינוגן, רמה גבוהה של Apo-B, וחלקיקי LDL קטנים וצפופים.

ככל שקיימים יותר מרכיבים של התסמונת המטבולית, כך עולה הסיכון להתפתחות טרשת העורקים וביטוייה הקליניים (28).

#### טיפול בתסמונת המטבולית שני מרכיבים:

1. שינוי באורח החיים  
א. עודף משקל הנו גורם סיכון חשוב להתפתחות מחלה כלילית ומהווה מטרה חשובה לטיפול. ירידה במשקל מסייעת להורדת רמת ה-LDL ומשפרת את מרכיביה השונים של התסמונת המטבולית. הנחיות מפורטות בנושא פורסמו בנייר העמדה: "מניעה וטיפול בהשמנת יתר" מטעם איגודים רפואיים רבים (29). יש להפחית במשקל 5% ויותר ולהפחית את הצריכה האנרגטית ב-500 קילו קלוריות ביום לפחות, תוך שימוש בדיאטה דלת שומן מסוג טרנס, דלת כולסטרול, דלת פחמימות פשוטות ותוך שימוש בפחמימות מורכבות.  
ב. פעילות גופנית מסייעת גם היא, ללא תלות בהפחתת המשקל, בשיפור המרכיבים השונים של התסמונת המטבולית. והנחיות מפורטות פורסמו בנייר עמדה מטעם החוג לשיקום חולי לב והאיגוד הקרדיולוגי בישראל (30).
2. טיפול תרופתי בגורמי הסיכון השונים (דיסליפידמיה, יל"ד, סוכרת) עפ"י ההנחיות שפורטו. בנוסף, בחולים עם סיכון של 2-5% לפי SCORE, או מעל 10% פרמינגהם, יש לשקול טיפול באספירין במינון נמוך, במידה ואין התווית נגד.

## גורמי סיכון נוספים

בשנים האחרונות נחקרו גורמי סיכון נוספים לטרשת העורקים. גורמים אלה הקשורים בנוכחות דלקת וקרישיות יתר מנבאים סיכון מוגבר למחלה וזאת בנוסף לגורמי הסיכון שפורטו לעיל. טרם הוכח ששינוי ברמתם של גורמים אלה (באמצעים תרופתיים או אחרים) מביא לשינוי תואם בתחלואה או בתמותה מטרשת העורקים. לאור זאת, בשלב זה, טרם מוצדק שימוש קליני בהערכת גורמים אלה לצורך הכוונת הטיפול המניעתית. מודגש כי אין מקום לשימוש בבדיקת גורמי סיכון אלה בחולים עם מחלה טרשתית מוכחת, שכן חולים אלה זקוקים לטיפול אגרסיבי בכל גורמי הסיכון ללא תלות בגורמי הסיכון הנוספים (31).

1. *UK Prospective Diabetes Study Group*. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998; 317: 703-713
2. *UK Prospective Diabetes Study Group*. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. *Lancet*. 1998; 352: 837-53
3. *Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al*, Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 685-96
4. *Heart Protection Study Collaborative Group*. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22
5. *UK Prospective Diabetes Study Group*. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes: UKPDS 34. *Lancet*. 1998; 352: 854-65
6. *Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, et al*, Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-239
7. *De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al*, European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2003; 24, 1601-1610
8. *Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al*, Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes *N Engl J Med* 2004; 350:1495-1504
9. *Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al*, Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis: A Randomized Controlled Trial *JAMA*, 2004; 291: 1071 – 1080.
10. *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
11. *Scandinavian Simvastatin Survival Study Group*. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994; 344: 1383-89.
12. *Shepherd J, Cobbe S M, Ford I, et al*, Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*, 1995; 333:1301-1307.
13. *Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, et al*, The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1996; 335: 1001-1009.
14. *The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group*. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1998; 339: 1349-1357.

15. *Post coronary artery bypass graft trial investigators*. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol level and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med*, 1997; 336: 153-162.
16. *Fruchart JC, Brewer HB, Leitersdorf E*. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 1998; 81: 912-917.
17. *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. *N Engl J Med* 1999; 341:410-418.
18. *Xydakis AM, Ballantyne CM*. Combination Therapy for Combined Dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2002;90(suppl):21K–29K
19. *Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al*, Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285:1711-1718.
20. *U.S. Preventive Services Task Force Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: Recommendation and Rationale*. *Ann Intern Med*. 2002; 136:157-160.
21. *Smith SC, Blair SN, Bonow RO, et al*, AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 Update. *Circulation*. 2001;104:1577-1579.
22. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al*, Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851–860.
23. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2000; 342:1385-1391.
24. *Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, et al*, Anticoagulants and Antiplatelet Agents in Acute Ischemic Stroke Report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a Division of the American Heart Association). *Stroke*. 2002;33:1934 –1942.
25. *Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, et al*, Benefit of Carotid Endarterectomy in Patients with Symptomatic Moderate or Severe Stenosis. *N Engl J Med* 1998; 339:1415-1425.
26. *Elaine M. Hylek EM, Go AS, et al*, Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349:1019-1026.
27. *Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M*. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336:1269-1275.
28. *Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N*. C-Reactive Protein, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Events An 8-Year Follow-Up of 14 719 Initially Healthy American Women. *Circulation*. 2003;107:391-397.

29. מניעה וטיפול בהשמנת יתר. דו"ח הוועדה המקצועית מטעם:

האיגוד הישראלי לרפואת משפחה, האיגוד הישראלי לרפואה פנימית, האיגוד הישראלי לאנדוקרינולוגיה, החברה לחקר, מניעה וטיפול בהשמנת יתר, החברה לתזונה קלינית, המחלקה למטבוליזם ותזונה האדם, ביה"ס לרפואה, האוניברסיטה העברית,

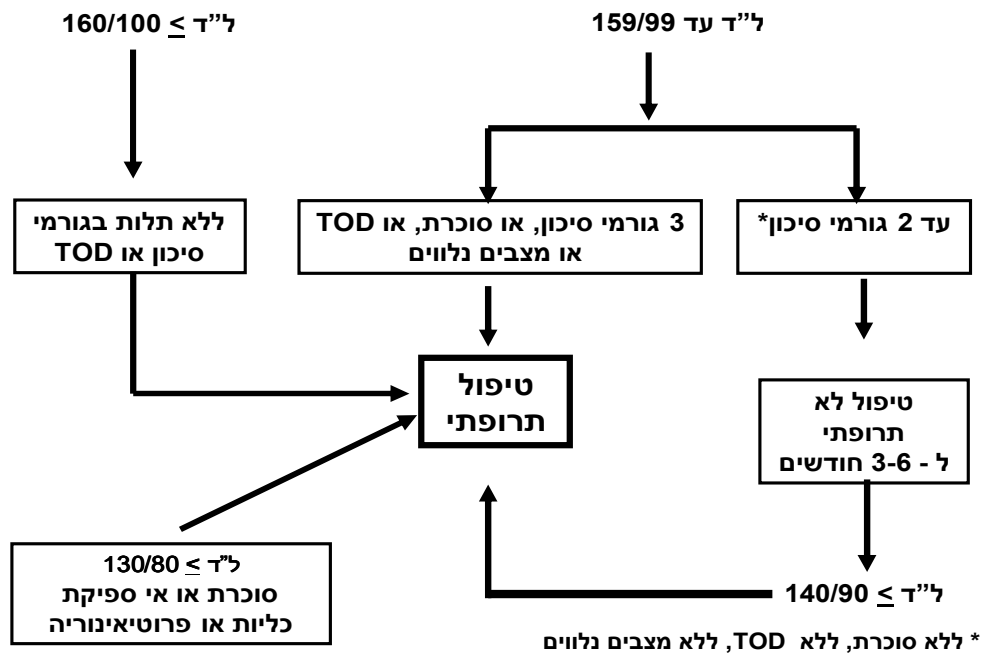
ירושלים, המרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות, שירות המזון והתזונה, משרד הבריאות. 2003

30. פעילות גופנית במסגרת מניעתה הראשונית של מחלת הלב הכלילית. דו"ח הוועדה מטעם: החוג לשיקום חולי הלב והאיגוד הקרדיולוגי בישראל. 2001.

31. *Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al*, Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease Application to Clinical and Public Health Practice A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association *Circulation*. 2003; 107:499-511.

תרשים זרימה 1 .

אלגוריתם לסיכום הגישה הטיפולית ליתר לחץ דם



## תרשים זרימה 2 .

### מניעה של מחלות לב וכלי דם בחולים בסיכון גבוה

חולים עם מחלה כלילית או מחלה טרשתית אחרת, סוכרת או שילוב גורמי סיכון עם סיכון לתמותה ממחלה כלילית של מעל ל- 5% ב- 10 השנים הבאות

#### שינוי באורח חיים

הפסקת עישון, תזונה נכונה, פעילות גופנית, שמירה על משקל גוף תקין

#### טיפול בגורמי סיכון.

יתר לחץ דם – במטרה להגיע ללחץ דם  $< 140/90$  ממ"מ לפחות (ראה תרשים זרימה מס' 2).  
LDL- cholesterol – במטרה להגיע לפחות מ- 100 מ"ג/ד"ל וזאת בעזרת שינוי אורח חיים בשילוב עם טיפול תרופתי במטרה להגיע לערכי LDL של פחות מ- 100 מ"ג/ד"ל, ורצוי 70 מ"ג/ד"ל.  
סוכרת מטיפוס 1 – רמת סוכר בצום עד 120 מ"ג/ד"ל, רמת סוכר שעה אחרי האוכל עד 160 מ"ג/ד"ל, רמת המוגלובין מסוכרר 6.2-7.5%.  
סוכרת מטיפוס 2 – ערכי סוכר תקינים (עד 100 מ"ג/ד"ל) ורמת המוגלובין מסוכרר פחות מ- 7%.

#### דרכים נוספות למניעת הישנות אירועים חוזרים של מחלת לב וכלי דם

אספירין 75 מ"ג לפחות – לכל החולים  
חוסמי  $\beta$  – לחולים לאחר אוטם  
חוסמי ACE – לחולים עם אי ספיקת לב או  
מקטע פליטה  $> 40\%$  לאחר אוטם  
טיפול בנוגדי קרישה – באוכלוסייה נבחרת של  
חולים טרשתיים

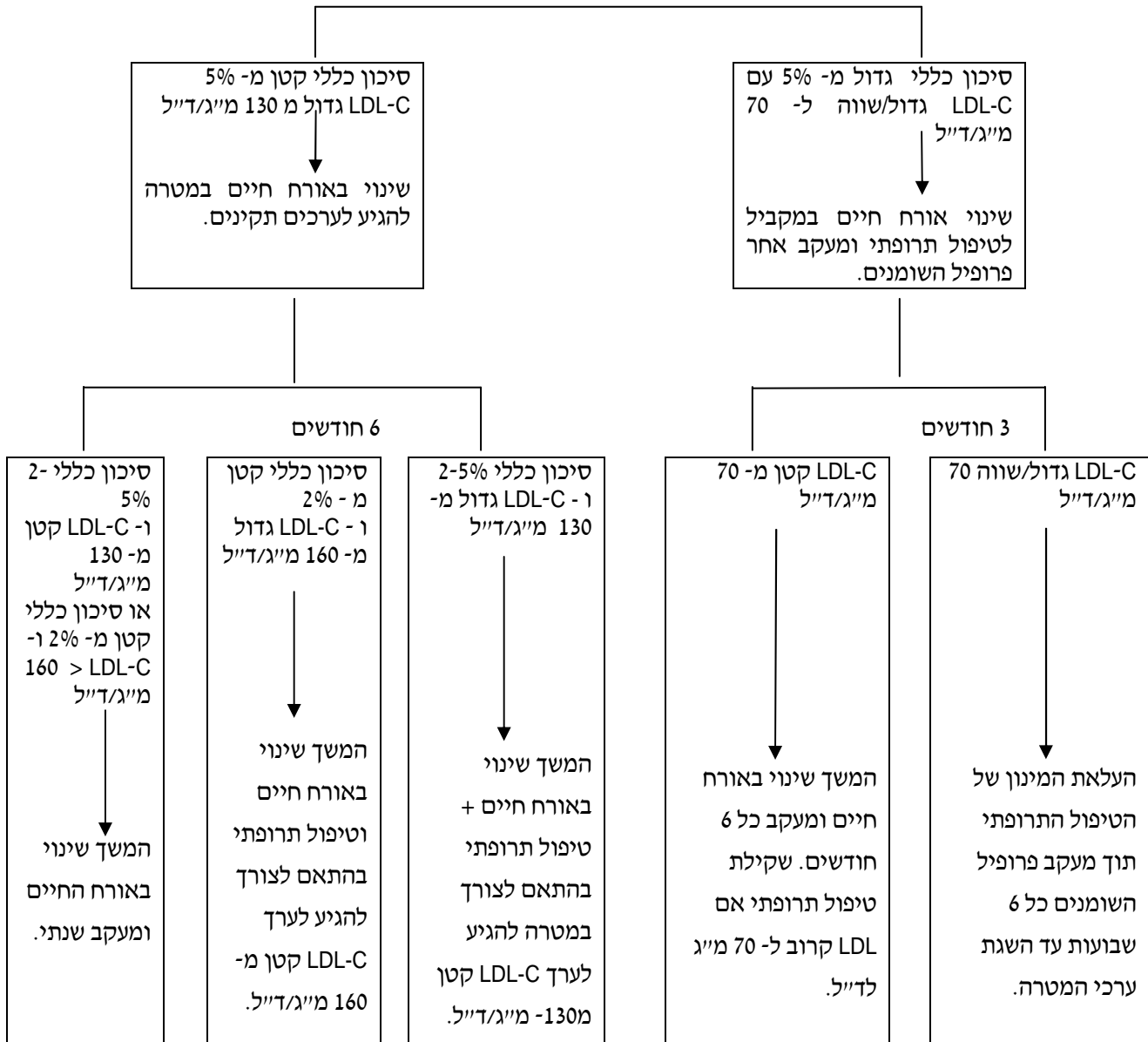
#### בדיקה של משפחת הנבדק

במקרה של אירוע קרדיווסקולרי לפני גיל 55 בגברים ו- 65 בנשים.  
חשד לדיסליפידמיה תורשתית/משפחתית.

### תרשים זרימה 3.

#### 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/ד"ל, טריגליצרידים < 200 מ"ג/ד"ל ודיסליפידמיה משפחתית.



המלצות טיפוליות ל - LDL כולסטרול ברמות סיכון שונות (לכל החולים יש לתת המלצות לשינוי באורח חיים)				
ערכי LDL לתחילת טיפול תרופתי <sup>3</sup>	גבול עליון של רמת LDL-C במג/דל	סיכון למחלת לב כלילית לפי פרמינגהם	סיכון לתמותה ממחלת לב לפי ה-Score אירופאי	
<b>רמת סיכון גבוהה</b>				
מעל 100 (70-100 – לשקול) <sup>4,5</sup>	פחות מ- 100 (רצוי פחות מ- 70) <sup>5</sup>	20% ומעלה	5% ומעלה	מלי"כ או שווה ערך למלי"כ <sup>1</sup>
<b>רמת סיכון בינונית</b>				
מעל 130 (100-129 – לשקול) <sup>4</sup>	פחות מ- 130	10-20%	2-5%	שני גורמי סיכון <sup>2</sup>
<b>רמת סיכון נמוכה</b>				
מעל 160	פחות מ- 160	פחות מ- 10%	פחות מ- 2%	גורם סיכון אחד או פחות

מלי"כ = מחלת לב כלילית כוללת : אוטם, תסמונת תעוקתית, ניתוח מעקפים או אנגיופלסטיקה, עדות לאיסכמיה מיוקרדיאלית. שווה ערך למלי"כ = מחלת כלי דם פריפרית, מפרצת בותין הבטני, רבדים טרשתיים 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 מלי"כ בגברים מתחת לגיל 55 ובנשים מתחת לגיל 65. בטיפול תרופתי רצוי להפחית רמת LDL-כולסטרול ב - 30-40% בגיל גבוה מ- 45 בגברים ו- 55 בנשים. בחולים עם רמות גבוהות של טריגליצרידים ורמות נמוכות של HDL ניתן לשלב פיבראטים, חומצות אומגה 3 וחומצה ניקוטינית.

מחקרים מראים שברמות אלו הפחתת רמת LDL-כולסטרול אל מתחת ל - 100 מ"ג לד"ל היא אופציה טיפולית טובה.

בחולי סוכרת עם מחלת לב כלילית ובחולים עם אירוע כלילי חד יש להגיע לערך LDL-כולסטרול של 70 מ"ג/ד"ל. בחולי סוכרת יש להפחית רמת LDL-כולסטרול ב - 30-40% לפחות, כאשר ערך המטרה נמוך מ- 100 מ"ג לד"ל. בחולים עם אירוע כלילי חד יש להתחיל טיפול תוך 10 ימים בסימבסטין 20-40 מ"ג או שווה ערך לו.

## טבלא מס' 2

המינונים ההתחלתיים המומלצים של הסטטינים השונים בחולים במניעה שניונית או בסיכון גבוה, והשיעור הממוצע הצפוי של הורדת רמת ה-LDL-כולסטרול

Drug	Dose, mg/d	LDL Reduction, %
Atorvastatin	10-20	39
Lovastatin	40	31
Pravastatin	40	34
Simvastatin	20-40	35-41
Fluvastatin	40-80	25-35
Rosuvastatin	5-10	39-45

**דף שחרור ממח' פנימית**

שם \_\_\_\_\_ גיל \_\_\_\_\_ מין ז / נ

**מחלת לב איסכמית מתועדת:**

אוטם שריר הלב כ / ל  
מבחן מאמץ או מיפוי לב פתולוגיים כ / ל  
צנתור כלילי עם היצרות משמעותית באחד העורקים כ / ל

**מחלה צרברו-וסקולרית מתועדת:**

שבץ מוחי כ / ל  
TIA כ / ל

**מחלת כלי-דם פריפריים מתועדת: כ / ל**

יתר ל"ד: כ / ל  
ל"ד \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ עם / ללא טיפול תרופתי

סוכרת: כ / ל  
ערך סוכר בצום \_\_\_\_\_ ערך המוגלובין מסוכרר \_\_\_\_\_ עם / ללא טיפול תרופתי

סיפור משפחתי של מחלת לב בגיל צעיר: כן / לא

עישון: כן / לא

**שומני הדם:**

כולסטרול  
LDL כולסטרול \_\_\_\_\_  
HDL כולסטרול \_\_\_\_\_  
טריגליצרידים \_\_\_\_\_

פעיל גופנית כן / לא  
משקל \_\_\_\_\_ גובה \_\_\_\_\_ BMI \_\_\_\_\_

סה"כ הערכת הסיכון: גבוה / בינוני / נמוך

ערך LDL כולסטרול רצוי: \_\_\_\_\_

## המלצות טיפוליות:

1. הפסקת עישון
2. משקל רצוי: ירידה במשקל: \_\_\_\_\_ ק"ג
3. פעילות גופנית
4. תזונה:
5. סטטין: שם התרופה \_\_\_\_\_ מינון: \_\_\_\_\_
6. פיבראט: שם התרופה \_\_\_\_\_ מינון: \_\_\_\_\_
7. משתן: שם התרופה \_\_\_\_\_ מינון: \_\_\_\_\_
8. חוסם  $\beta$ : שם התרופה \_\_\_\_\_ מינון: \_\_\_\_\_
9. חוסם תעלות סידן: שם התרופה \_\_\_\_\_ מינון: \_\_\_\_\_
10. מעכב ACE: שם התרופה \_\_\_\_\_ מינון: \_\_\_\_\_
11. ARB: שם התרופה \_\_\_\_\_ מינון: \_\_\_\_\_
12. אספירין: מינון: \_\_\_\_\_
13. קלופידוגרל: מינון: \_\_\_\_\_
14. תרופות אחרות:
- א. שם התרופה: \_\_\_\_\_ מינון: \_\_\_\_\_
- ב. שם התרופה: \_\_\_\_\_ מינון: \_\_\_\_\_
- ג. שם התרופה: \_\_\_\_\_ מינון: \_\_\_\_\_
- ד. שם התרופה: \_\_\_\_\_ מינון: \_\_\_\_\_
- ה. שם התרופה: \_\_\_\_\_ מינון: \_\_\_\_\_

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.

הצורך בעדכון ההמלצות נובע מסדרת פרסומים מדעיים חדשים, אשר הובילו לשינויים מהותיים בהמלצות ארגון הבריאות הלאומי האמריקאי, החברה האמריקאית לקרדיולוגיה, והחברות האירופאיות לקרדיולוגיה, טרשת עורקים, יתר לחץ דם ושבץ מח שפורסמו לאחרונה. ההמלצות באות לעדכן את אלו שפורסמו ע"י החברה לחקר, מניעה וטיפול בטרשת העורקים בעבר, ובהתחשב בנסיבות ובצרכים המיוחדים של מערכת הבריאות והרפואה בישראל.

החלק השני מפרט המלצות לטיפול בסוכרת, בהפרעות בשומני הדם ולמניעת שבץ מוחי.

## **GUIDELINES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS AND CARDIOVASCULAR DISEASES. PART 2: TREATMENT OF DIABETES MELLITUS, DYSLIPIDEMIA AND THE PREVENTION OF STROKE**

Atherosclerosis is one of the principal causes of morbidity and mortality worldwide. The recent decades have witnessed great advances both in the identification of risk factors for the development of atherosclerosis and the treatment of its complications. This effort was rewarded with the reduction of mortality rates from cardiovascular diseases.

The need for an update of the recommendations for the prevention of atherosclerosis and cardiovascular diseases stems from a large body of recently published trials, leading to fundamental changes in the way we treat patients with various levels of risk.

The second part of the guidelines deals with the treatment of diabetes mellitus, dyslipidemia and the prevention of stroke.