

## "עיקוב הספיגה והייצור של כולסטרול"-פריצת דרך בטיפול להפחתת רמות שומני הדם"

דר' אבישי אליס, מנהל מרפאת ליפידים, בי"ח מאיר, כ"ס

מחלות לב וכלי דם (לרבות שבץ מוחי) הן גורם תמותה ותחלואה מרכזי במדינות המפותחות, ובישראל. נקודת המפתח בטיפול ובמניעת מחלות אלה הוא הטיפול בגורמי הסיכון: איזון יתר לחץ דם וסוכרת, הפסקת עישון, הפחתת משקל, הקפדה על דיאטה ופעילות גופנית ובעיקר הפחתת רמות הכולסטרול מסוג LDL (הכולסטרול "הרע") בדם.

### **רמת הכולסטרול "הרע" (LDL-C) הרצויה נקבעת בהתאם לרמת הסיכון.**

בחולים בסיכון נמוך - אלה שיש להם גורם סיכון אחד או ללא גורמי סיכון כלל, רמת ה LDL-C המומלצת היא מתחת ל- 160 מ"ג/דצ"ל

בחולים בסיכון בינוני - אלה שיש להם שני גורמי סיכון ויותר, רמת ה - LDL-C המומלצת היא מתחת ל- 130 מ"ג/דצ"ל, ולעיתים אף מתחת ל - 100 מ"ג/דצ"ל באלה עם גורמי סיכון מרובים.

בחולים בסיכון גבוה - חולי מחלות לב וכלי דם וביניהם חולים עם מחלת לב כלילית, **אירועים מוחיים**, מחלת כלי דם בגפיים, חולי סוכרת וחולים עם מספר גורמי סיכון שאינם מאוזנים, ערך המטרה של ה- LDL-C חייב להיות **מתחת ל - 100 מ"ג/דצ"ל**. (הערך עודכן לאחרונה **למתחת ל - 80 מ"ג/דצ"ל** ע"פ ההנחיות האירופאיות החדשות שפורסמו בספטמבר 2007 בווינה).

רצוי להגיע לערכי המטרה בתוך זמן קצר, מכיוון שלהורדת ערכי הכולסטרול השפעה מיטיבה כבר לאחר ימים ושבעות ספורים. לאחרונה, דווח גם שהורדת ערכי ה-LDL-C במעל 50% מביאה לנסיגה בגודל הרובד הטרשתי.

למרות ההמלצות המבוססות, קיים פער משמעותי בין ההנחיות לבין ערכי הכולסטרול ומדיניות הטיפול המתבצעת בפועל. במחקרים שנעשו בארץ ובאירופה בשנים האחרונות, נמצא כש- 50% מהחולים הסובלים מסוכרת ו/או שעברו אירוע כלילי אינם מגיעים לערכי המטרה הרצויים עבורם.

ההסבר העיקרי לתופעה נעוץ במגבלות הטיפולים הקיימים:

התרופות ממשפחת הסטטינים, המעכבים את יצור הכולסטרול בכבד, הם אמצעי הטיפול העיקרי להורדת רמות הכולסטרול בדם. בכדי להשיג את ערכי המטרה שנקבעו יש צורך בד"כ במינוני סטטינים גבוהים. מינונים התחלתיים -נמוכים אינם יעילים לעיתים קרובות, וכשמכפילים את המינון מתקבלת ירידה נוספת

של כ-6% בלבד ברמת הכולסטרול. מכאן שגם הכפלת מינוני הסטטינים אינה ערובה להשגת ערכי המטרה.

במקביל, גם תופעות הלוואי של הסטטינים (כשהעיקריות הן כאבי בטן, כאבי שרירים והפרעות בתפקודי כבד) הן תלויות מינון, כשעליה במינון גורמת לעיתים עלייה בשכיחות תופעות הלוואי הנ"ל.

לאחרונה, ולראשונה מזה 17 שנים, נעשתה פריצת דרך בטיפול בחולים הסובלים מרמות כולסטרול גבוהות: תרופה חדשה - **איזיטרול (Ezetimibe)** – תרופה ראשונה במשפחה החדשה – מעכבי ספיגת

הכולסטרול. האיזיטרול מעכב באופן סלקטיבי את ספיגת הכולסטרול מהמע.

מקור הכולסטרול בגוף הוא משני מקורות. הראשון ייצור עצמי בכבד והשני ספיגה מהמע. הכולסטרול מגיע למעי מהמזון, אך בעיקר (2\3) מהמרה המופרשת מהכבד. הכולסטרול נספג לתאי המעי הדק בעזרת מערכת קולטנים ספציפית, שם הוא נארז עם טריגליצרידים ומופרש לזרם הדם.

שליטה על שני מקורות הכולסטרול, הכבד והמע, תביא לשליטה טובה יותר על רמות הכולסטרול בדם. הסטטינים מעכבים את הייצור בכבד והאיזיטרול מעכב את הספיגה במעי, כשהשילוב של איזיטרול וסטטינים מאפשר עיכוב כפול, בזמני יעיל של שני מקורות הכולסטרול, הספיגה והייצור.

הוספת איזיטרול לכל מינון של סטטין מתבטאת בירידה נוספת של 25% ברמות ה-LDL-C, מעבר לזו המתקבלת עם הסטטין. הדבר משמעותי במיוחד לאור העובדה כי הכפלת מינונו של סטטין כלשהו, מספקת בממוצע ירידה נוספת של כ-6% בלבד ברמת ה-LDL-C. במקביל נמצא ששילוב איזיטרול עם מינון נמוך של סטטין יעיל בהורדת רמות ה-LDL-C כמו מתן מינון מקסימאלי של אותו סטטין. עוד נמצא שהוספת איזיטרול לחולים המטופלים בסטטינים מביאה אחוז רב יותר מהחולים לערכי המטרה בהשוואה למטופלים בסטטין בלבד.

האיזיטרול פועל במנגנון המשלים את פעולת הסטטינים ללא תוספת תופעות לוואי.

גם בחולים הרבים הנמצאים ברמת סיכון בינונית (2 גורמי סיכון) לא ניתן לעיתים קרובות להגיע לערכי המטרה, רמת ה-LDL-C הקטנה מ-130 מ"ג/דצ"ל, באמצעות טיפול במינון סטנדרטי של סטטינים בלבד (בד"כ סימבסטטין 20-40 מ"ג). גם במקרים אלה מומלץ לשקול טיפול משולב של איזיטרול וסטטין.

מחקרים רבים שפורסמו בנושא מחזקים את היעילות והבטיחות שבעיכוב הכפול ע"י שילוב סטטינים ואיזיטרול. במחקר VYVA שפורסם ב-AMERICAN HEART JOURNAL ב-2005, הושווה הטיפול במינונים עולים של סימבסטטין 80-10 מ"ג בשילוב איזיטרול לטיפול במינונים עולים של הסטטין ליפיטור

במינונים מקבילים 10-80 מ"ג. תוצאות המעקב הוכיחו שהשילוב איזטרול וסטטין יעיל יותר בהורדת רמות LDL-C מאשר מינון ליפיטור מקביל. (לדוגמא ליפיטור 40 מ"ג הוריד את רמות ה- LDL ב- 48% לעומת השילוב איזטרול + סימבסטטין 40 מ"ג שהוריד ב- 57%) יתרון זה תורגם גם להבדל משמעותי באחוזי החולים שהשיגו את ערכי המטרה (לדוגמא: עם ליפיטור 40 מ"ג 78% מהחולים הגיעו למטרה של פחות מ-100 מ"ג/דצ"ל, בעוד שעם השילוב איזטרול וסימבסטטין 40 מ"ג 90% מהחולים הגיעו למטרה של 100 מ"ג%) תוצאות דומות התקבלו בהשוואת הסטטין הפוטנטי ביותר הקיים כיום, קרסטור, לשלובי סימבסטטין ואיזטרול מקבילים.

לסיכום, כיום יש בידנו אמצעי יעיל להורדה משמעותית של רמות LDL-C ולהשיג את ערכי המטרה מבלי להרע את פרופיל תופעות הלוואי. אמצעי זה הוא עיכוב הספיגה והייצור של כולסטרול ע"י טיפול באיזטרול בשילוב עם סטטין.

למידע נוסף : [www.cholesterol.co.il](http://www.cholesterol.co.il)