

תיאור מקרה – הטיפול בחולה בסיכון

דר' רפי ביצור

מרכז שטרסבורגר לליפידים

המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל-השומר



תיאור מקרה

● שומני הדם:

– TC 220 mg/dL
– LDL-C 140mg/dL
– HDL-C 36 mg/dL
– TG 220 mg/dL

● גבר בן 45

● לאביו – אוטם שריר הלב
בגיל 54

● BMI 29, היקף מותניים
103 ס"מ

● אינו מעשן

● ל"ד 135/85

● גלוקוז 99 מ"ג לד"ל

תיאור מקרה - המשך

● קיבל יעוץ לתזונה נכונה ופעילות גופנית.

● לאחר 3 חודשים:

— ירד 2 ק"ג במשקל

— שומני הדם:

— TC 200 mg/dL

— LDL-C 130 mg/dL

— HDL-C 40 mg/dL

— TG 150 mg/dL

האם יש צורך
בטיפול
תרופתי?

Framingham Risk Score: Men

Age

Years	Pts
20-34	-9
35-39	-4
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	11
70-74	12
75-79	13

HDL-C

(mg/dL)	Pts
> 60	-1
50-59	0
40-49	1
< 40	2

Systolic Blood Pressure

	Untreated	Treated
<120	0	0
120-129	0	1
130-139	1	2
140-159	1	2
≥ 160	2	3

Total Cholesterol

(mg/dL)	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
280	11	8	5	3	1

Cigarette Smoking

	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Nonsmoker	0	0	0	0	0
Smoker	8	5	3	1	1

45 yo male

BP 135/85

TC 220

HDL-C 40

LDL-C 130

Non-smoker

No DM

Family Hx

CHD Risk

Pts	10-Yr CHD Risk
< 0	< 1%
0	1%
1	1%
2	1%
3	1%
4	1%
5	2%
6	2%
7	3%
8	4%
9	5%
10	6%
11	8%
12	10%
13	12%
14	16%
15	20%
16	25%
≥ 17	≥ 30%

ATP III LDL-C Cutoffs for Therapy in Different Risk Categories

Risk category	LDL-C goal	Initiate therapeutic lifestyle changes	Consider drug therapy
High risk: CHD or CHD risk equivalents (10-year risk >20%)	<100 mg/dL (with an optional goal of <70 mg/dL)	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL (consider drug options if LDL-C <100 mg/dL)
Moderately high risk: two or more risk factors (10-year risk 10%-20%)	<130 mg/dL (with an optional goal of <100 mg/dL)	≥ 130 mg/dL	≥ 130 mg/dL (consider drug options if LDL-C 100-129 mg/dL)
Moderate risk: two or more risk factors (10-year risk <10%)	<130 mg/dL	≥ 130 mg/dL	>160 mg/dL
Low risk: ≤ 1 risk factor	<160 mg/dL	≥ 160 mg/dL	≥ 190 mg/dL (consider drug options if LDL-C 160-189 mg/dL)

Grundy SM et al. *Circulation*; available at <http://circ.ahajournals.org>

**הדילמה: האם יש לטפל תרופתית
במטופל בסיכון בינוני עם ערך LDL-
כולסטרול גבולי?**

האפשרויות

● לעקוב ולטפל תרופתית רק אם יתפתח גורם סיכון

נוסף

● להתחיל טיפול תרופתי

● לשפר את הערכת סיכון

האפשרויות

● לעקוב ולטפל תרופתית רק אם יתפתח גורם סיכון

נוסף

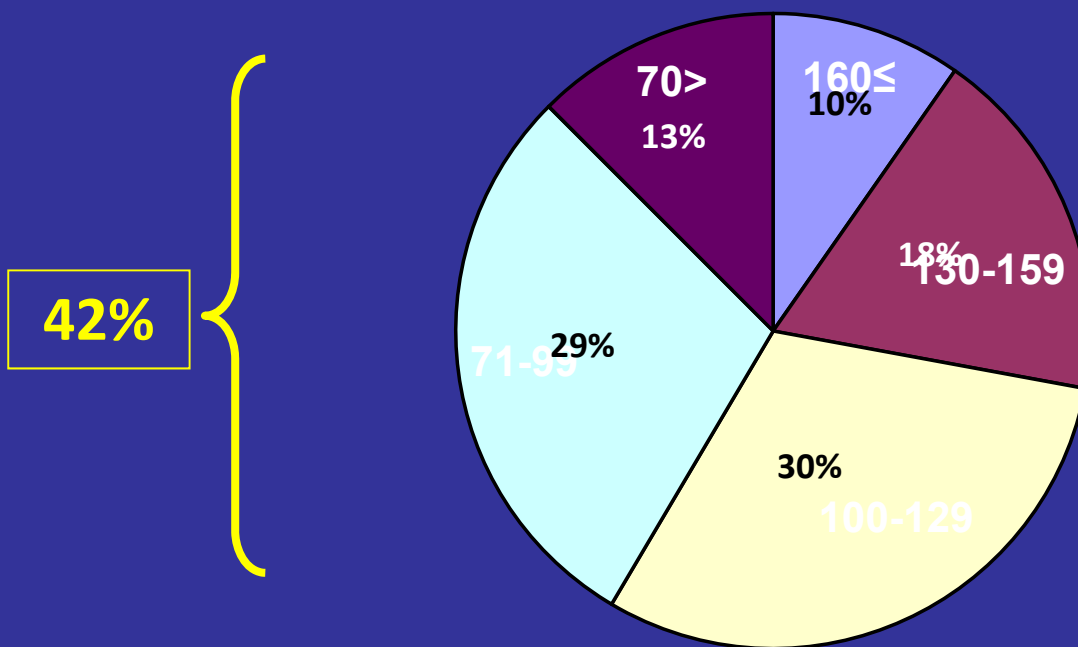
● להתחיל טיפול תרופתי

● לשפר את הערכת סיכון

האם הערכת הסיכון עפ"י פרמינגהם מספקת?

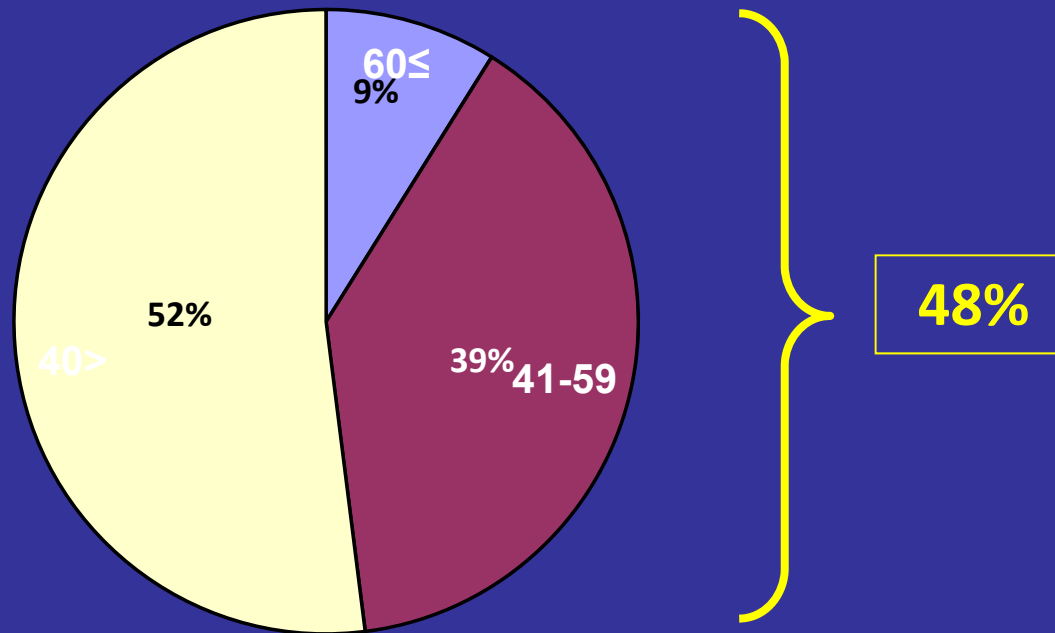
LDL-C levels in patients hospitalized with CAD: 48,093 patients without history of CAD

14% on lipid lowering therapy



42% had LDL-C <100 mg/dl

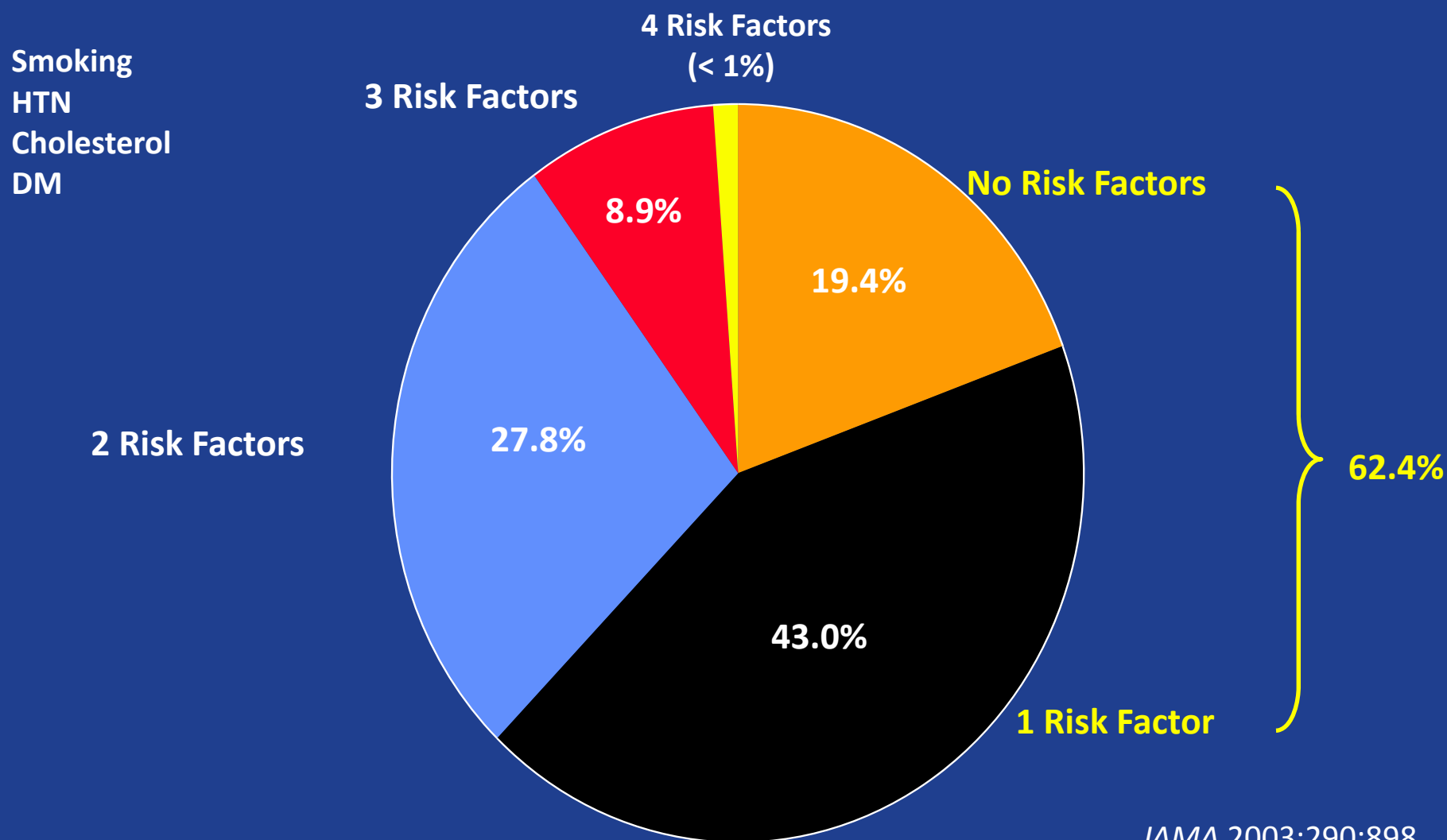
HDL-C levels in patients hospitalized with CAD: 48,093 patients without history of CAD



48% had HDL-C >40 mg/dl

Prevalence of Conventional Risk Factors in Men with Coronary Heart Disease

(14 trials, N = 87,869, mean age 60)

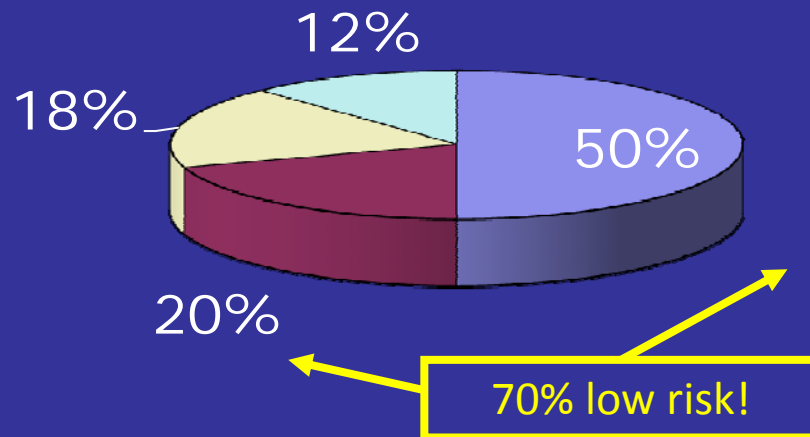


JAMA 2003;290:898

How Good Is NCEP ATP III At Predicting MI in Young People?

222 patients with 1st acute MI, no prior CAD
men <55 y/o (75%), women <65 (25%), no DM

10-Year CHD Risk Profile



■ 0-1 risk factors	■ 10-year risk <10%
■ 10-year risk 10-20%	■ 10-year risk >20%

75% of men and
82% of women
did not qualify
for statin
therapy

JACC 2003;41:1475

האפשרויות

● לעקוב ולטפל תרופתית רק אם יתפתח גורם סיכון

נוסף

● להתחיל טיפול תרופתי

● לשפר את הערכת סיכון

הערכת הסיכון עפ"י פרמינגהם נוטה להערכת חסר של הסיכון ארוך הטווח בצעירים עם סיפור משפחתי וגורמי סיכון "גבוליים"

האפשרויות

● לעקוב ולטפל תרופתית רק אם יתפתח גורם סיכון

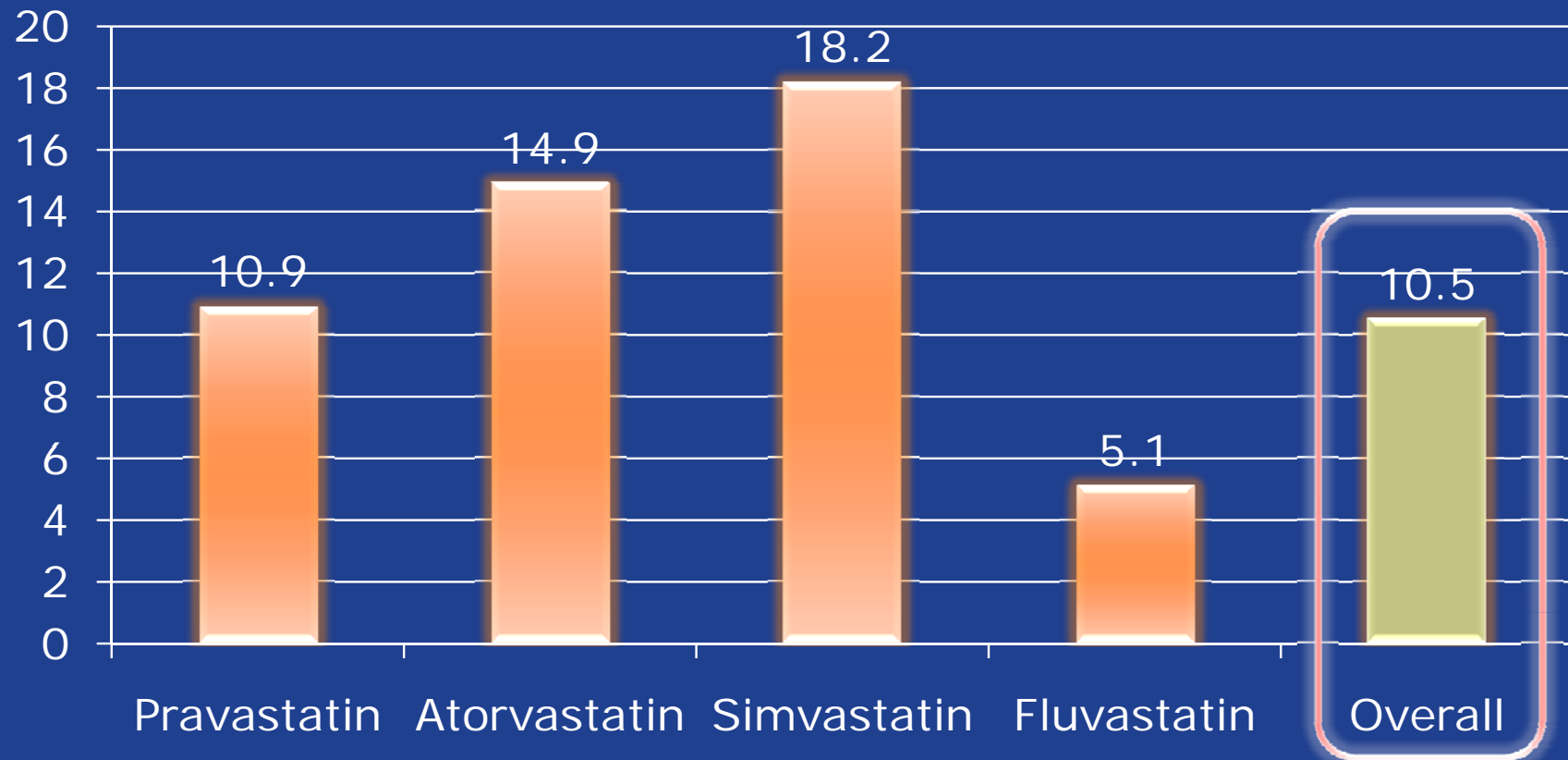
נוסף

● להתחיל טיפול תרופתי

● לשפר את הערכת סיכון

Rate of Myalgia With High-Dose Statins PRIMO Study

7924 Outpatients receiving high-dosage statins



האפשרויות

● לעקוב ולטפל תרופתית רק אם יתפתח גורם סיכון

נוסף

● להתחיל טיפול תרופתי

● לשפר את הערכת סיכון

טיפול תרופתי שלא לצורך חושף את המטופל
לתופעות לוואי ועלויות כספיות בלא שיביא תועלת

האפשרויות

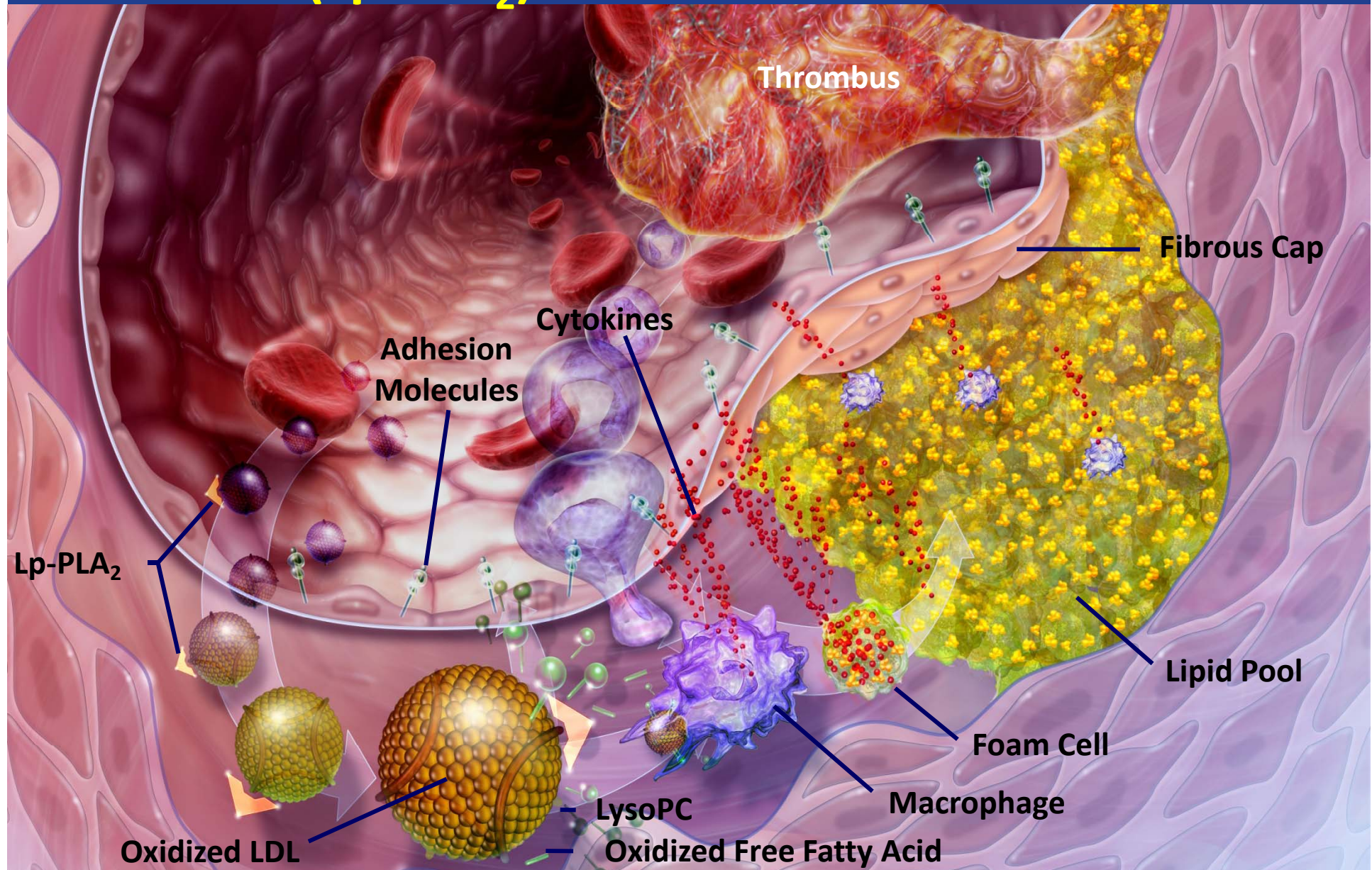
● לעקוב ולטפל תרופתית רק אם יתפתח גורם סיכון

נוסף

● להתחיל טיפול תרופתי

● לשפר את הערכת סיכון

Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) Mechanism of Action



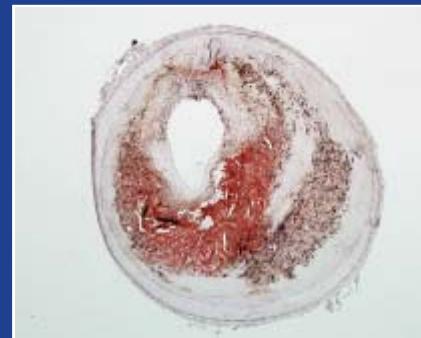
Lp-PLA₂ at the “Scene of the Crime”: As Lesions Progress so Does Staining Intensity



Early plaque
with lipid pool



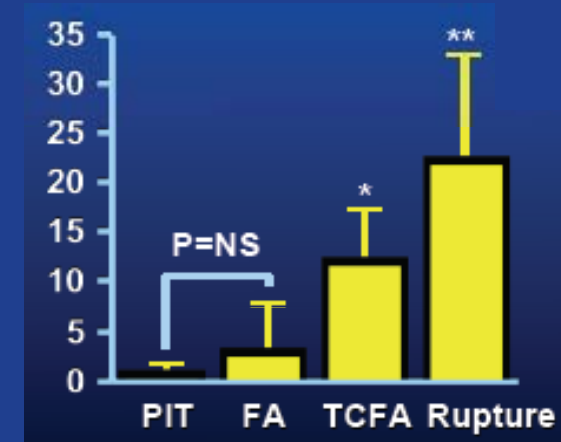
Thick cap with
small necrotic
lipid core
“stable plaque”



Thin cap
“rupture prone”
plaque



Ruptured plaque
with thrombus



Lp-PLA2 Multivariate-Adjusted Hazard Ratios for CHD

Rotterdam Study

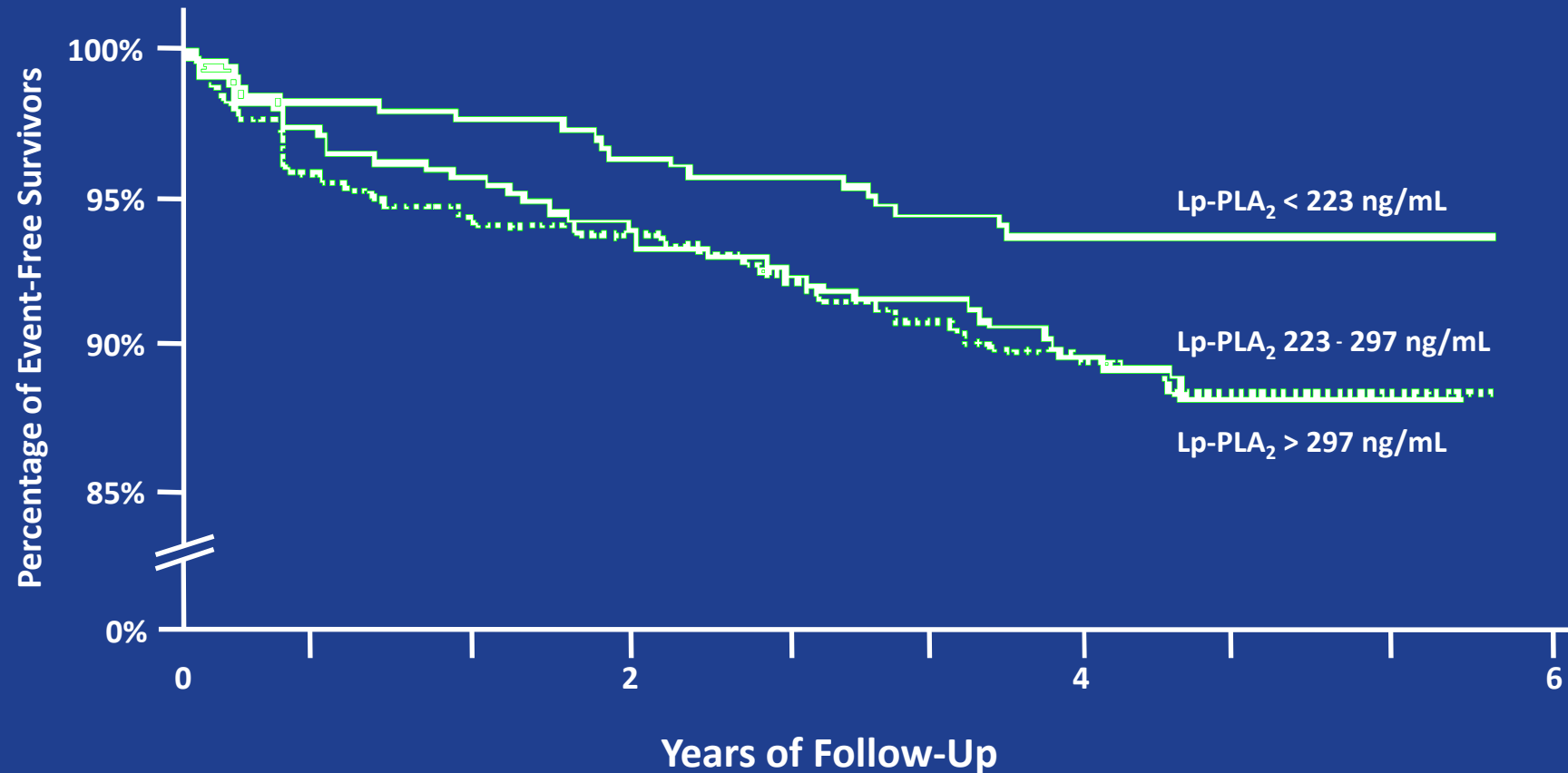
P for trend = 0.01



Lp-PLA₂ has High Negative Predictive Value

KAROLA:

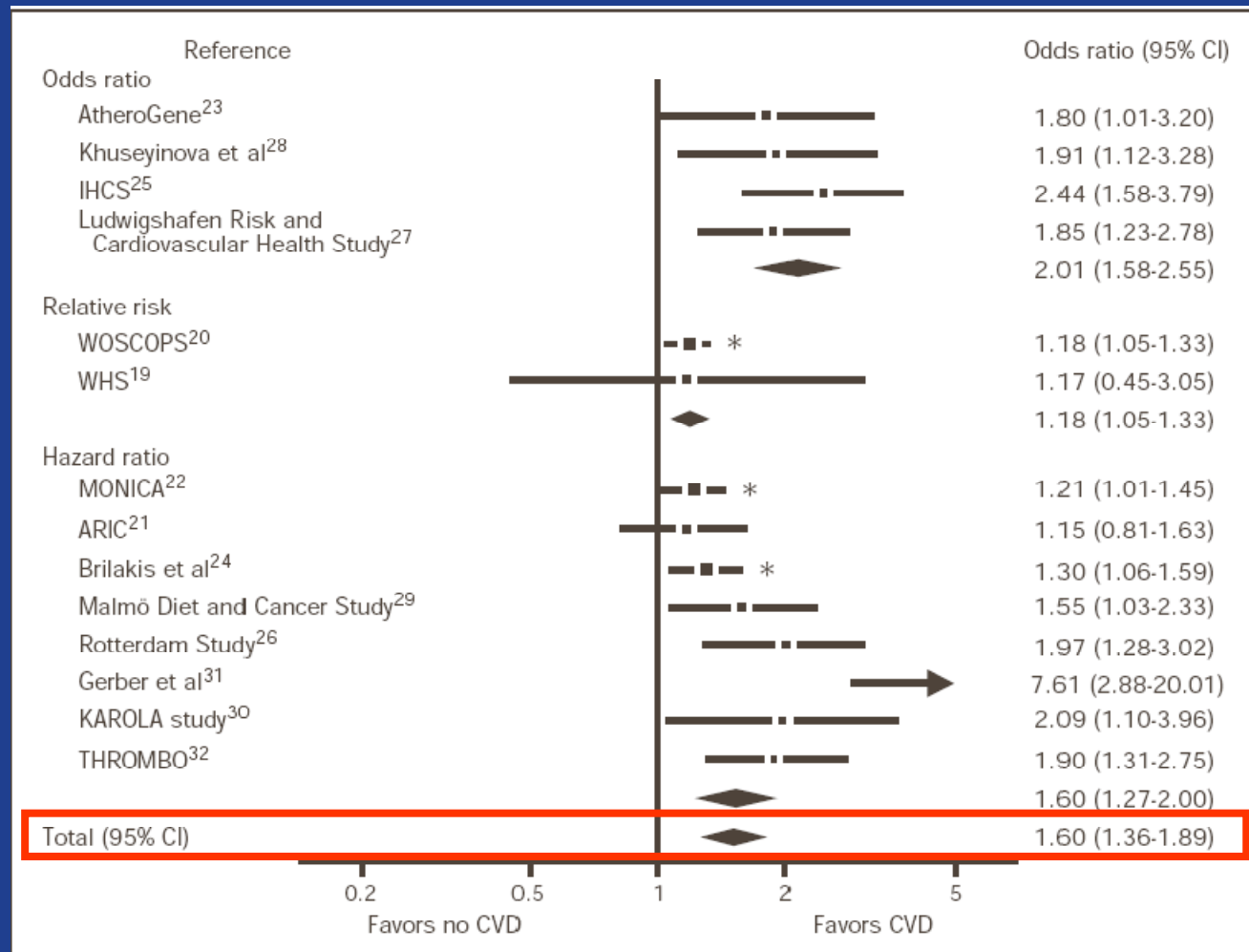
1,051 Patients S/P ACS or Revascularization, Baseline LDL-C 100 mg/dL



Koenig W, et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂ Predicts Future Cardiovascular Events in Patients with Coronary Heart Disease Independently of Traditional Risk Factors, Markers of Inflammation, Renal Function and Hemodynamic Stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1586-1593. Figure A.

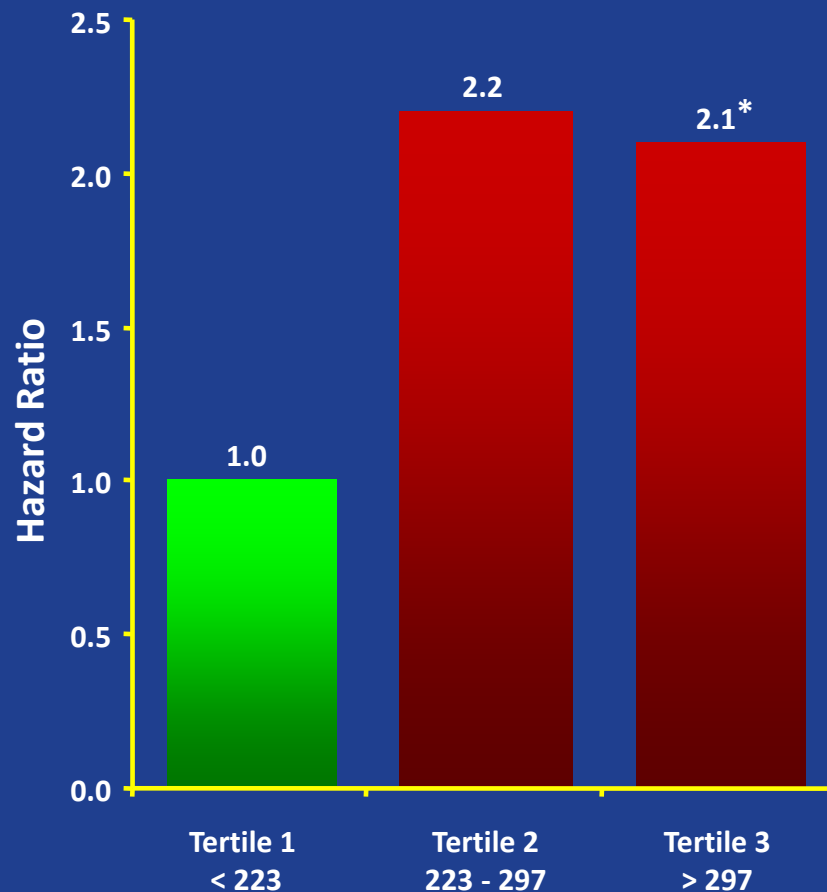
Association Between Lp-PLA₂ and CVD: A Systematic Review

Adjusted for potential confounders

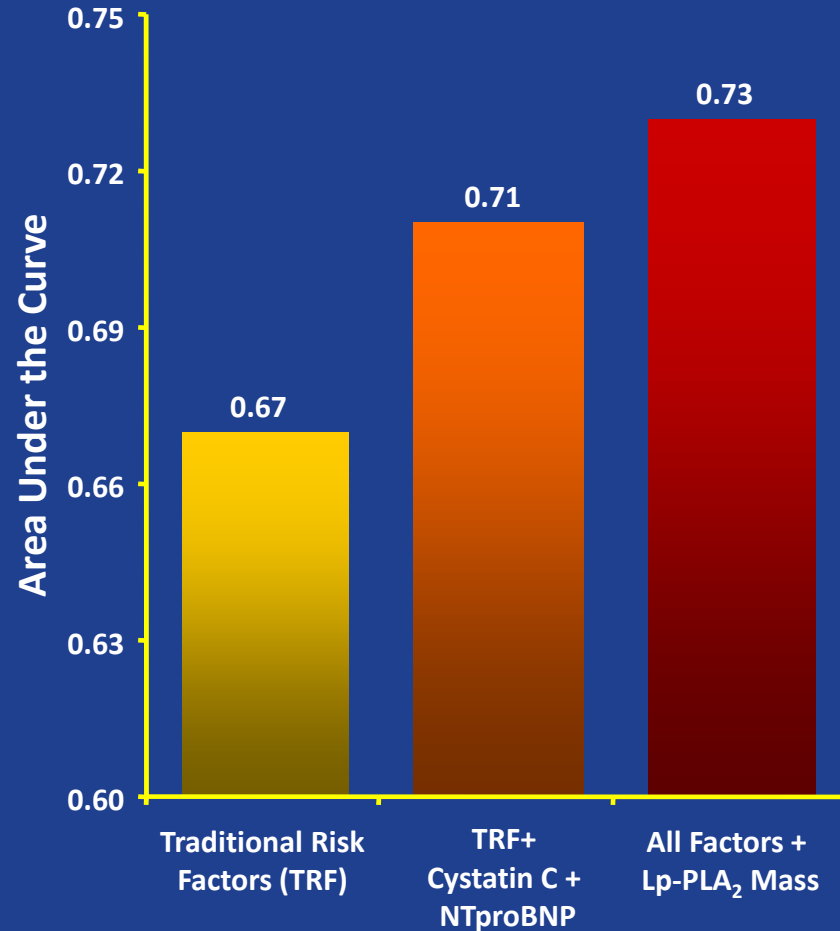


Lp-PLA₂ Adds to AUC Over Traditional and Other Risk Factors

KAROLA



*p=0.04 Fully adjusted for traditional risk factors, LDL and HDL, statin Rx, CRP, age, BMI, etc.

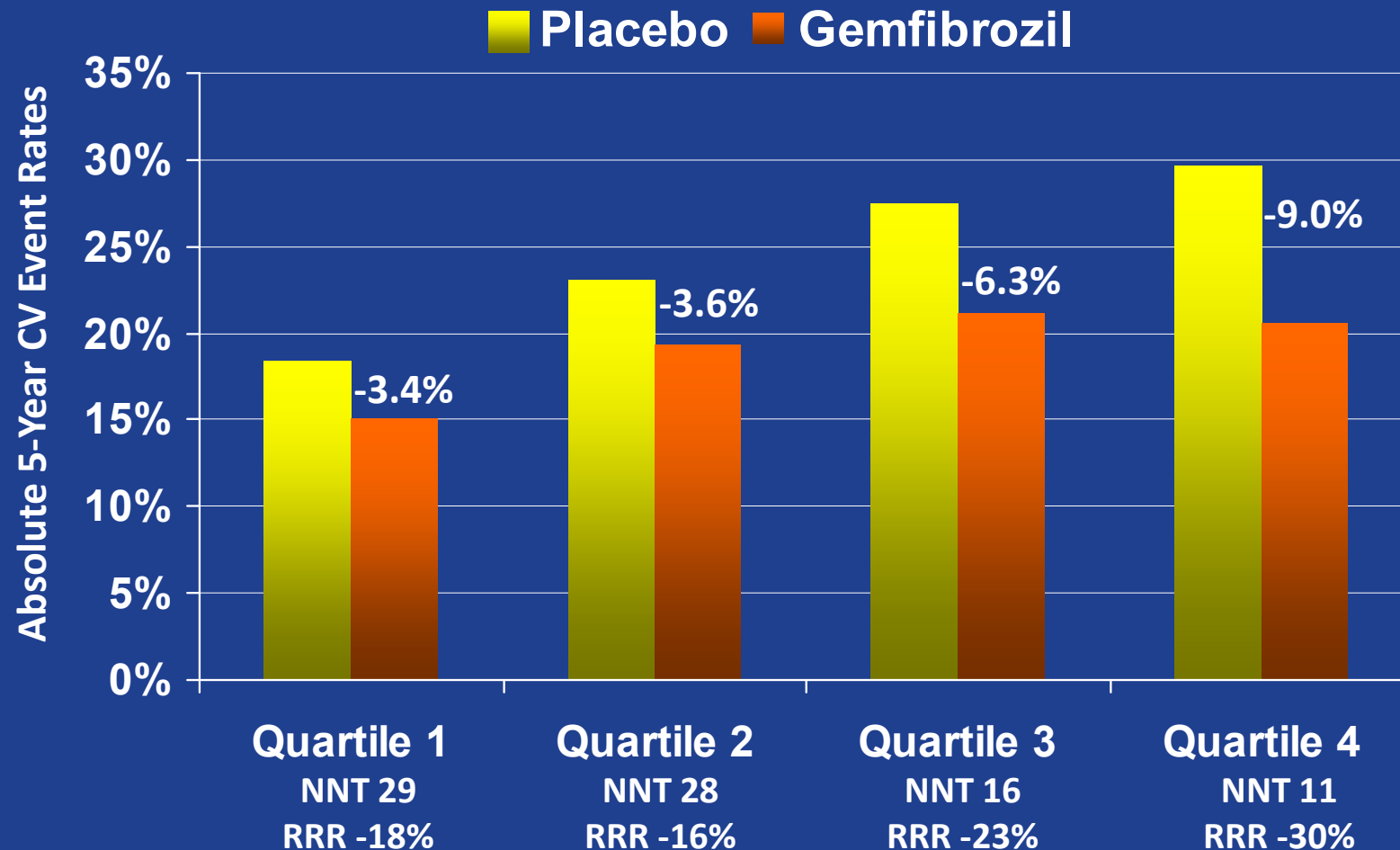


TRF = Age, gender, smoking status, history of MI, diabetes, rehabilitation, lipid lowering drugs, ACE inhibitor intake

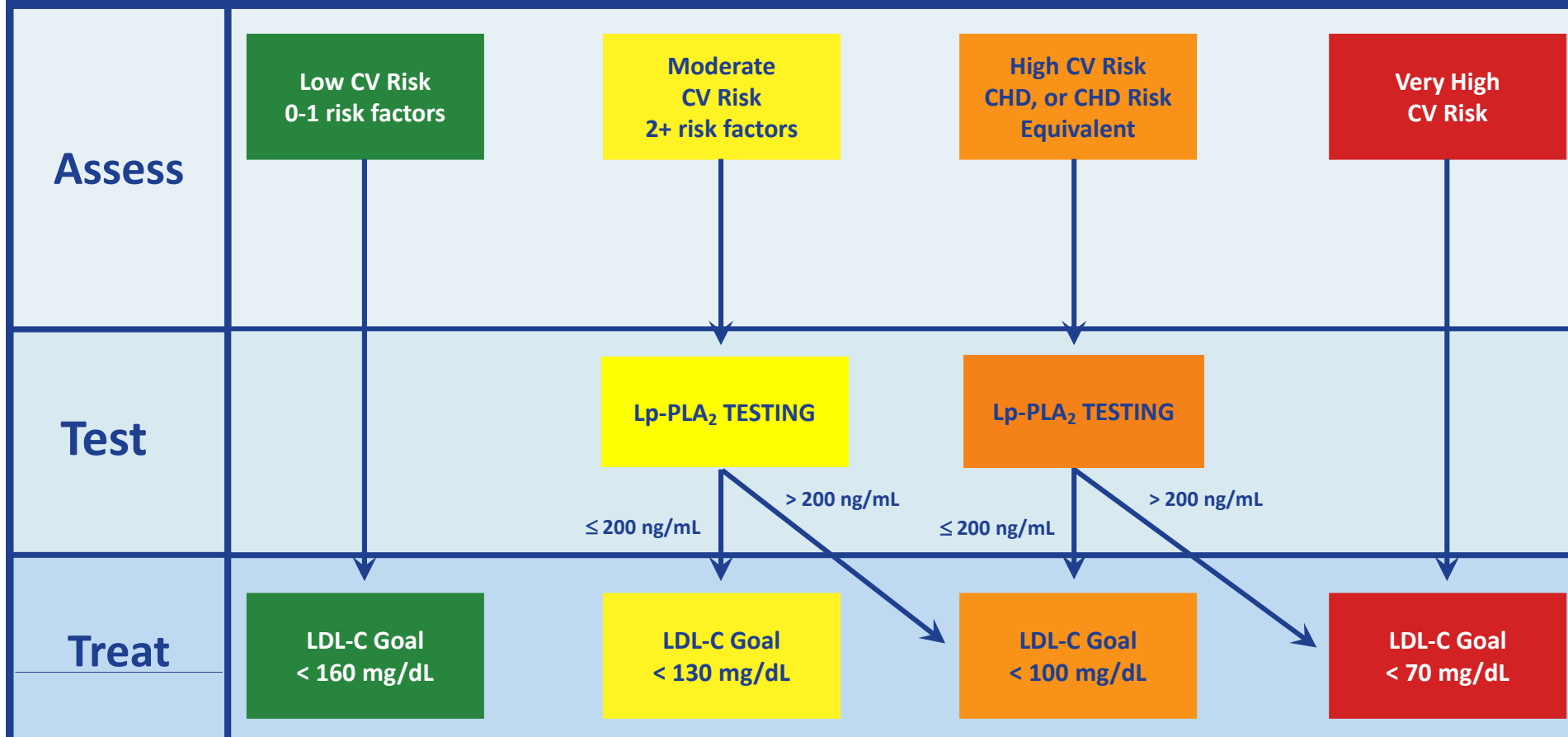
Treating High Lp-PLA2 Activity Associated with CV Event Reduction

VA-HIT:

CV event reductions only significant when baseline Lp-PLA₂ above median



Expert Consensus Panel Recommendation for Use of Lp-PLA₂ Testing



- The PLAC Test identifies which moderate and high risk individuals, as initially assessed by traditional risk factors, may actually be at increased risk of heart attack or stroke.
- These individuals should be treated to a lower LDL-C goal, which has been proven to further reduce cardiovascular events in higher risk persons.

האפשרויות

● לעקוב ולטפל תרופתית רק אם יתפתח גורם סיכון

נוסף

● להתחיל טיפול תרופתי

● לשפר את הערכת סיכון

בדיקת PLAC TEST עשויה לשפר את הערכת
הסיכון ולסייע בהחלטה לגבי הצורך בטיפול במטופלים
בסיכון בינוני

תיאור מקרה - המשך

● מבוצע PLAC TEST:

— 268 ng/ml ← מעיד על סיכון מוגבר

● מטופל בסימבסטטין 20 מ"ג

— רמת LDL-C יורדת ל- 110 מ"ג לד"ל

תיאור מקרה - המשך

- 7 שנים לאחר מכן מאושפז עם תעוקה בלתי יציבה
- מצונתר ועובר PCI לעורק הכלילי הימני
- משוחרר עם טיפול באטורבסטטין 80 מ"ג

תיאור מקרה - המשך

● שומני הדם עם אטורבסטטין 80 מ"ג:

TC 160 mg/dL –

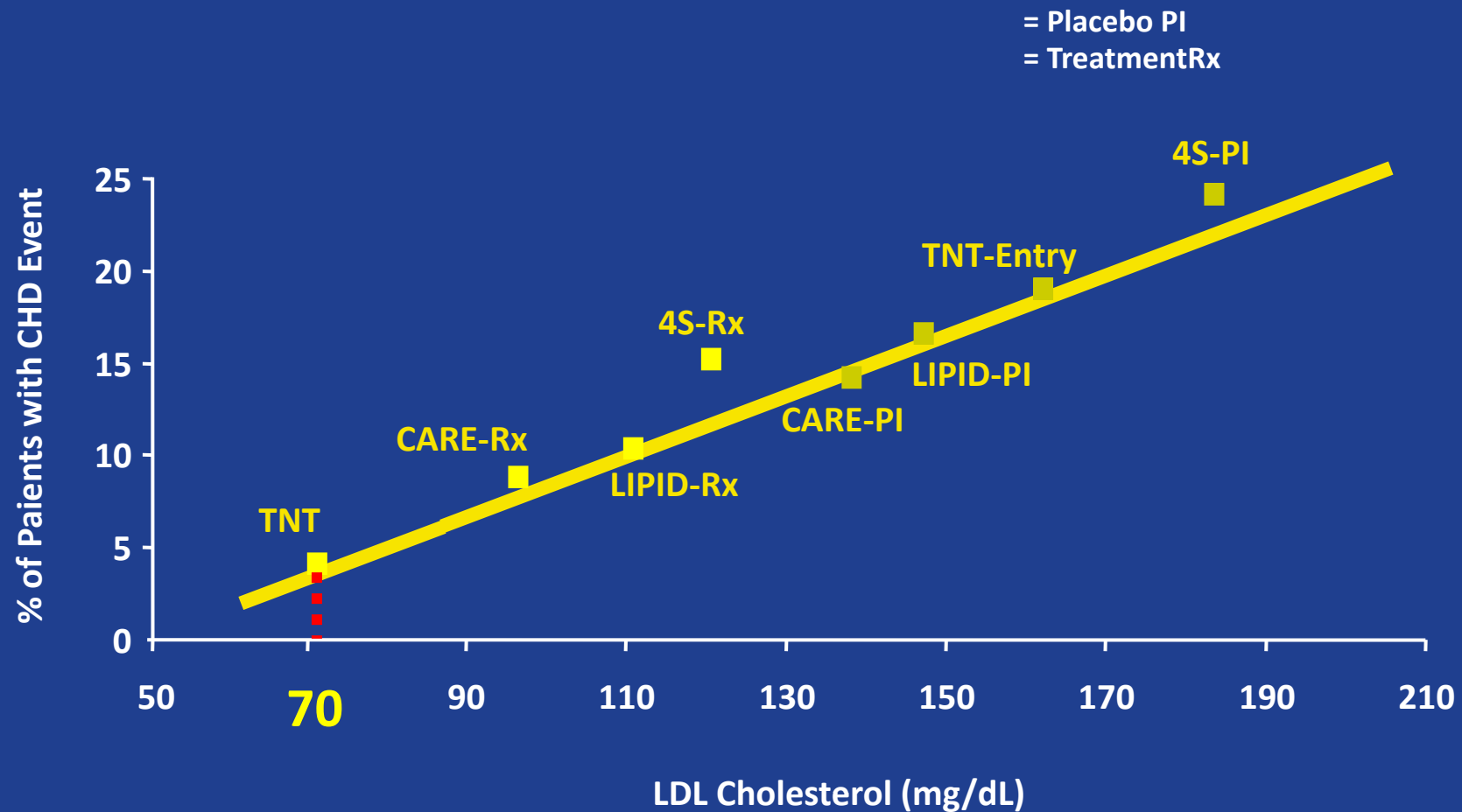
LDL-C 90 mg/dL –

HDL-C 40 mg/dL –

TG 150 mg/dL –

האם יש צורך
בטיפול
תרופתי
נוסף?

Relation Between CHD Events and LDL Cholesterol in Secondary Prevention Trials



AFCAPS: Lovastatin; 4S: Simvastatin
WOS, LIPID, CARE: Pravastatin

Atherosclerosis 1999;143:S17-S21

Guidelines: LDL-C Goals in High-Risk Patients

Guideline	LDL-C goal	LDL-C level to initiate TLC	LDL-C level to consider therapy
NCEP ATP III 2004	<100 mg/dL Optional <70 mg/dL especially in very high-risk patients	≥ 100 mg/dL	≥ 130 mg/dL (100 to 129 mg/dL: drug optional)
AHA/ACC 2006	<100 mg/dL Reasonable <70 mg/dL	≥ 100 mg/dL	$>50\%$ reduction in LDL-C
ESC 2007	<100 mg/dL <80 mg/dl if feasible	≥ 100 mg/dL	

תיאור מקרה - המשך

● שומני הדם עם אטורבסטטין 80 מ"ג:

בחולים בסיכון
גבוה יש חשיבות
גדולה להגיע
לערך המטרה
של $\text{LDL-C} < 70 \text{ mg/dL}$

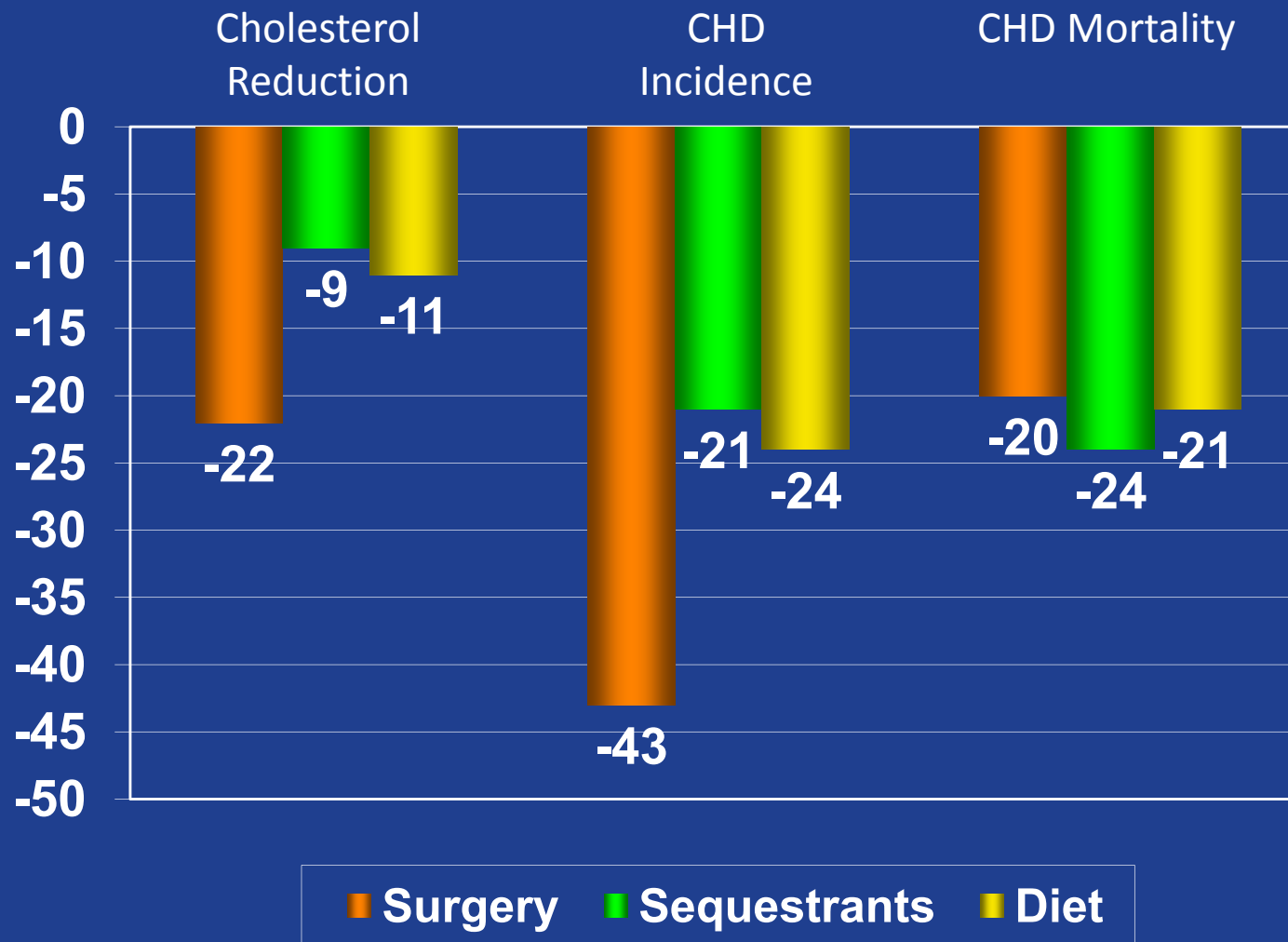
TC 160 mg/dL –

LDL-C 90 mg/dL –

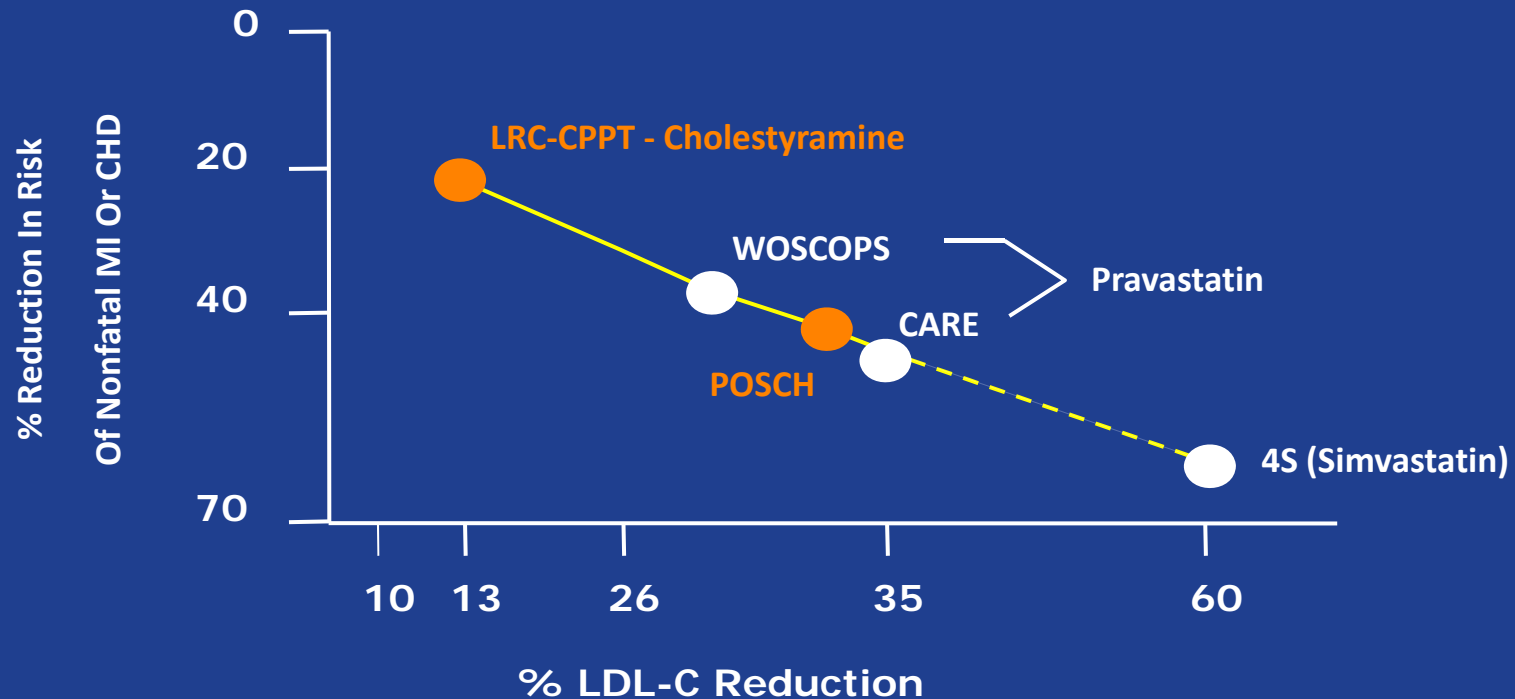
HDL-C 40 mg/dL –

TG 150 mg/dL –

Cholesterol Absorption Reduction and CHD

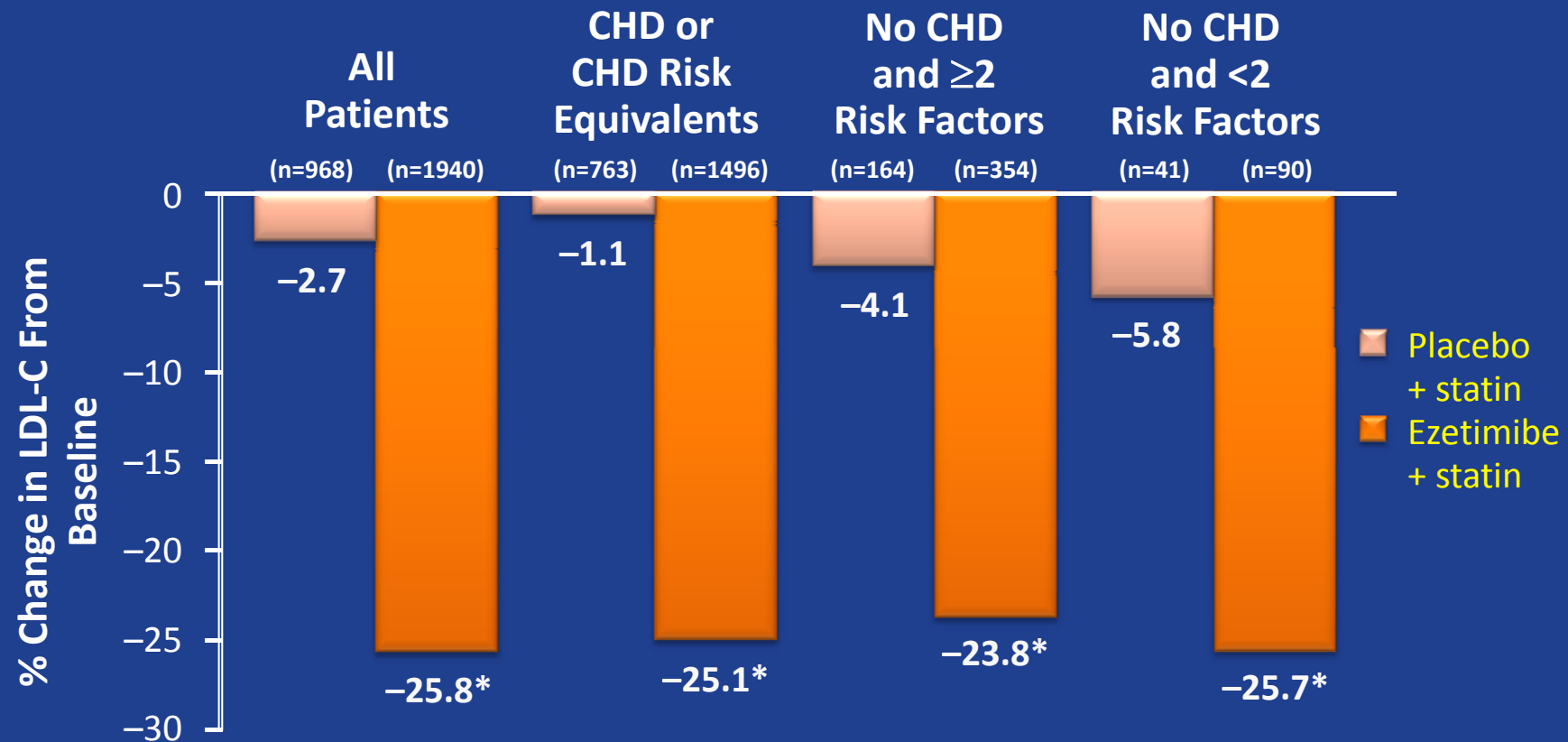


Relation Between LDL-C Reduction And Risk Of CV Events



When both nonstatin (LRC-CPPT and POSCH) and statin (WOSCOPS, CARE, 4S) trials are considered together, greatest benefit was observed with greatest LDL-C reduction

Ezetimibe With a Statin reduced LDL-C by an Additional 25.8% vs. Previous Statin Therapy



* $P < 0.001$ for all between-treatment differences

Mayo Clin Proc. 2005;80:587–595.

תיאור מקרה - המשך

● עם טיפול משולב באטורבסטטין ואזטימיב:

TC 135mg/dL –

LDL-C 65 mg/dL –

HDL-C 40 mg/dL –

TG 150 mg/dL –

סיכום

- הערכת הסיכון עפ"י פרמינגהם יכולה להחמיץ חלק מהחולים הנמצאים בסיכון גבוה לפתח מחלה כלילית.
- בדיקת PLAC TEST עשויה לסייע בהחלטה טיפולית במקרים בהם הסיכון למחלה כלילית בינוני וערכי הכולסטרול גבוליים.
- סטטינים הנם הקו הטיפולי הראשון.
- בחולים בסיכון גבוה יש חשיבות גדולה להגיע לערך המטרה של $LDL-C < 70 \text{ mg/dL}$
- בחלק מהחולים יש צורך בטיפול משולב על מנת להגיע לערך המטרה.