

הכנה לבדיקות פולשניות בחולים הנוטלים תרופות אנטי-תרומבוטיות

נכתב על ידי:

פרופ' אלי לב
פרופ' אלון ברששת
ד"ר גליה ספקטר
פרופ' שמואל פוקס
פרופ' רן קורנובסקי
פרופ' דורון זגר

בשם:

האיגוד הקרדיולוגי בישראל

א פ ר י ל 2 0 1 8

המכון לאיכות
ברפואה



כתבו:

- פר' אלי לב,** מערך לקרדיולוגיה, מרכז רפואי אסותא, אשדוד
- פר' אלון ברששת,** מערך לקרדיולוגיה, מרכז רפואי רבין, בית החולים בילינסון, פתח תקוה
- ד"ר גליה ספקטר,** מערך להמטולוגיה, יחידת הקרישה, מרכז רפואי רבין, בית החולים בילינסון, פתח תקוה
- פר' שמואל פוקס,** מערך לקרדיולוגיה, מרכז רפואי שמיר - אסף הרופא, צריפין
- פר' רן קורנובסקי,** מערך לקרדיולוגיה, מרכז רפואי רבין, בית החולים בילינסון, פתח תקוה
- פר' דורון זגר,** מערך לקרדיולוגיה, מרכז רפואי סורוקה, באר שבע

מבוא:

מספר הולך וגובר של חולים מטופלים כיום לתקופות ארוכות בתרופות מעכבות טסיות ו/או נוגדות קרישה (אנטיקואגולנטיות) ממגוון סיבות - בעקבות תסמונת כלילית חריפה, צנתור כלילי, אירוע מוחי, פרפור פרוזדורים, מסתמים תותבים, תסחיף ריאתי, פקקת ורידי רגליים ועוד. מתוכם, חולים רבים הינם מבוגרים ועם מחלות נלוות נוספות, ועל כן הם נזקקים לעתים קרובות לעבור פעולה התערבותית / ניתוחית תוך כדי הטיפול האנטי-תרומבוטי. המצב בו חולה המטופל בתרופות מעכבות טסיות או נוגדות קרישה נזקק לפעולה התערבותית מהווה דילמה קלינית משמעותית. מחד הפסקת הטיפול בתרופות אלו עלול לגרום לסיבוכים תרומבוטיים משמעותיים, מנגד המשך הטיפול תוך כדי וסביב הפעולה ההתערבותית / ניתוחית מעלה את הסיכון לדימומים בעת הפעולה ולאחריה.

השיקולים המנחים את הגישה הקלינית לחולה המטופל בתרופות אנטי-תרומבוטיות ונזקק לפעולה התערבותית / ניתוחית הם:

1. מהי האינדיקציה הראשונית לטיפול בתרופות מעכבות טסיות או נוגדות קרישה? לכמה זמן יש להמשיך את הטיפול? באילו תרופות מומלץ לטפל בהתאם לאינדיקציה הראשונית?
2. באיזה ניתוח / פעולה התערבותית מדובר? מהי דרגת הדחיפות של הניתוח ומהי דרגת הסיכון לדמם במהלך ולאחר הפעולה הניתוחית? כמו כן, מהי המשמעות הקלינית של דחיית הפעולה ההתערבותית או הניתוח?
3. במידה ומחליטים להפסיק את הטיפול בתרופות אנטי-תרומבוטיות, לכמה זמן יש להפסיק את התרופה הספציפית עד להפסקת פעילותה ודעיכת השפעתה על המערכת ההמוסטטית? האם יש לתת טיפול "מגשר" בעת הפסקת התרופה? כמו כן, מתי יש לחדש את מתן התרופה לאחר הניתוח?

נייר עמדה זה ידון בהכנה לבדיקות התערבותיות בחולים הנוטלים תרופות אנטי-תרומבוטיות. השימוש במונח הכללי והרחב תרופות אנטי-תרומבוטיות מתייחס הן לתרופות מעכבות טסיות (כגון אספירין, קלופידוגרל, פרזוגרל וטיקגלור) והן לתרופות נוגדות קרישה - אנטיקואגולנטיות המעכבות את פעילות או יצור חלבוני מערכת הקרישה (כגון קומדין, דביגטרן, ריברוקסבן ואפיקסבן). במסמך זה הביטוי "הכנה לבדיקות בחולים הנוטלים תרופות אנטי-תרומבוטיות" מתייחס להכנה מבחינת הטיפול האנטי-תרומבוטי - האם ומתי יש להפסיק את הטיפול לפני הפעולה? מתי לחדש? האם יש צורך ב"גישור" בזמן ההפסקה עם תרופות אחרות? נייר העמדה לא יעסוק לעומק במשך הטיפול המומלץ בתרופות אנטי-תרומבוטיות לאחר צנתור כלילי, תסמונת כלילית חריפה, תסחיף ריאתי או פקקת ורידי רגליים (נושא משך הטיפול הוא מחוץ להיקף המסמך). המסמך מחולק לארבעה חלקים המתייחסים לצורך בפעולה התערבותית / ניתוחית תוך כדי:

- א. טיפול מעכב טסיות בעקבות תסמונת כלילית חריפה ו/או צנתור כלילי
- ב. טיפול נוגד קרישה בחולים עם פרפור פרוזדורים
- ג. טיפול נוגד קרישה בחולים עם מסתמים מלאכותיים
- ד. טיפול נוגד קרישה לאחר תסחיף ריאתי ו/או פקקת ורידי רגליים

עקרון מרכזי בגישה לחולה המקבל טיפול אנטי-תרומבוטי והזקוק לפעולה התערבותית/ניתוח הוא קיום דיון רב מקצועי הכולל בדר"כ קרדיולוג, הרופא העומד לבצע את הפעולה/ניתוח ולפי הצורך מרדים והמטולוג מומחה לקרישה. דיון זה צריך לעסוק בהוראה לפעולה, בדחיפותה, בחלופות הטיפוליות (למשל - גישות כירורגיות שונות, חלופות פרמקולוגיות, דחיית ההתערבות), בסיכון האיסכמי ובסיכון לדימום. מסקנות דיון זה צריכות להיות מוצגות בפני החולה כך שיוכל לקבל החלטה מושכלת באשר לביצוע הפעולה תוך מודעות לסיכוני הקרישה והדמם. מבחינת סוג הפעולה ההתערבותית / ניתוחית והסיכון לדמם הכרוך בה המסמך מאמץ את החלוקה הפשוטה שהוצעה לאחרונה ע"י ה - European Heart Rhythm Association , עם מספר תוספות, ומוצגת להלן:

התערבויות הכרוכות בסיכון דמם מזערי (minor risk):

פעולות דנטליות (כולל עקירות שיניים, השתלות, ניתוחים פארהדנטליים וניקוז אבצסים), ניתוחי קטרקט או גלאוקומה, אנדוסקופיות ללא ביצוע ביופסיות או כריתת גושים, ניתוחים עוריים שטחיים (כגון ניקוז מורסה, כריתת נגעי עור).

התערבויות הכרוכות בסיכון דמם נמוך - בינוני

(דמם לעתים רחוקות או בעל משמעות קלינית מוגבלת):

אנדוסקופיות עם ביופסיות, ביופסיות של פרוסטטה או שלפוחית השתן, הרניופלסטיה, אפנדקטומיה, כוליסטקטומיה פשוטה, קרוטיד אנדארטרקטומיה, ארטרוסקופיה, ניתוחי כף יד, ציסטוסקופיה, פעולות אלקטרופיזיולוגיות כולל בדיקה אלקטרופיזיולוגית (EP Study) ואבלציות של הפרעות קצב (למעט אבלציות מורכבות של החללים השמאליים בלב), השתלות קוצב או דהפיברילטור (למעט באנטומיה מורכבת), צנתורים "פריפריים" - לא כליליים, ומרבית הצנתורים הכליליים.

התערבויות הכרוכות בסיכון דמם גבוה

(דמם לעתים קרובות או בעל משמעות קלינית ניכרת):

אנדוסקופיות מורכבות (כגון פוליפקטומי, ERCP), הרדמה ספינלית או אפידורלית, ניקור לומברי וכמובן ניתוחים נוירוכירורגים, ניתוחים של בית חזה כולל CABG, ניתוחים בטניים גדולים, ניתוחים וסקולריים (למעט אנדארטרקטומיה), ניתוחים אורטופדיים גדולים (major orthopedic surgery), ביופסיית כבד, ביפסיית כלייה, ניתוחים אורולוגיים כולל TURP (trans urethral prostate resection), ריסוק אבני כליה ESWL, אבלציות מורכבות של הפרעות קצב

ניתן לעיין ברשימה מפורטת של פעולות התערבותיות והסיכון לדימום בנספח המצורף; גבוה בנספח הוגדרו כסיכון גבוה במסמך הנוכחי] http://jaccjacc.acc.org/Clinical_Document/PMAC_Online_Appendix.pdf [סיכון בינוני או

2. את מרבית הניתוחים והפעולות ההתערבותיות בחולים הנוטלים מעכבי טסיות אפשר ומומלץ לבצע תוך כדי טיפול רציף באספירין (ללא כל הפסקה של התרופה), וכך למזער את הסיכון לסיבוכים תרומבוטיים סביב הפעולה. יוצאי דופן הם ניתוחים נוירוכירורגיים, ניתוחים תוך עיניים - INTRA OCULAR, TRANS URETHRAL PROSTATECTOMY (TURP) וניתוחים בסיכון גבוה מאוד לדמם. בניתוחים אלו יש להפסיק את הטיפול באספירין 5 ימים לפני הפעולה, ולחדש את הטיפול מוקדם ככל הניתן - בדר"כ תוך יום עד יומיים לאחר הניתוח (במידה והושגה המוסטזה והחולה איננו מדמם). עקרון זה של ביצוע מרבית הניתוחים / פעולות התערבותיות תוך כדי טיפול רציף באספירין חל הן כאשר הפעולה מבוצעת תוך כדי תקופת ה - DAPT, והן בתקופה לאחר מכן כאשר החולה מטופל באספירין בלבד ולא DAPT.

3. במידה ומבוצע ניתוח / פעולה התערבותית תוך כדי תקופת הטיפול ב-DAPT והפעולה כרוכה בסיכון לדמם נמוך-בינוני או גבוה (כלומר לא התערבות הכרוכה בסיכון מזערי) יש להפסיק את הטיפול במעכב ה-P2Y12 (ובמרבית המקרים להמשיך את הטיפול באספירין כפי שמצוין בסעיף 2), על פי ההנחייה הבאה: **הפסקת טיקגורלור 3 ימים לפני ההתערבות, הפסקת קלופידוגרל 5 ימים לפני ההתערבות, הפסקת פרזוגרל 7 ימים לפני ההתערבות.** חידוש הטיפול בתרופות אלו יעשה מוקדם ככל הניתן - בדר"כ תוך יום עד יומיים לאחר הניתוח / התערבות (במידה והושגה המוסטזה והחולה איננו מדמם). בפעולות הכרוכות בסיכון דמם מזערי בדר"כ אין צורך להפסיק את הטיפול ב-DAPT. כאמור הפסקת הטיפול במעכב ה - P2Y12 מומלצת רק לאחר תקופה מינימלית של חודש טיפול ב-DAPT ללא הפסקות (אלא אם כן הניתוח דחוף - EMERGENT).

4. במידה ויש צורך להפסיק את שתי התרופות הכלולות ב-DAPT לפני פעולה ניתוחית (עקב סיכון מאוד גבוה לדמם, ניתוחים נוירוכירורגיים וכו'), ישנם בספרות דיווחים לגבי מתן טיפול מגשר (BRIDGING) ע"י מעכבי טסיות הניתנים במתן תוך ורידי, כגון Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors (למשל אינטגרילין או אגרסטט), או קנגרלור (מעכב P2Y12 הניתן תוך ורידית). לגבי Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors כטיפול מגשר יש מעט מאוד נתונים בספרות ולכן לדעת כותבי נייר עמדה זה מומלץ להימנע מכך, ובוודאי שאין לבצע זאת באופן שגרת. הטיפול בקנגרלור למטרה זו נראה מבטיח (ואף נבדק במחקר ה BRIDGE) אך יש להמתין למחקרים גדולים נוספים לפני שימוש שיגרת בתרופה למטרה זו. בנוסף לכך, בעת כתיבת המסמך, התרופה קנגרלור איננה זמינה לשימוש במדינת ישראל.

בכל המצבים המפורטים לעיל, חשובה התקשורת המקצועית בין הרופא המבצע את הפעולה הכירורגית או הפולשנית לבין הקרדיולוג המטפל על מנת לקיים דיון בנוגע למצב החולה ומתן הנחיות בנוגע להפסקת הטיפול נוגד הטסיות טרם הפעולה הכירורגית וחידושה לאחר מכן.

במקרה של ניתוח דחוף (EMERGENT) תחת טיפול בנוגדי טסיות מומלץ להיועץ במומחה קרישה ולשקול מתן טסיות או הקסקפרון לפני או במהלך הניתוח

ב. הכנת חולים עם פרפור פרוזדורים המטופלים באנטיקואגולנטים לבדיקות או פעולות התערבותיות

ההנחיות להלן מותאמות עבור חולים עם פרפור פרוזדורים שאינו מסתמי שיש להם הוראה למתן נוגדי קרישה. יש לציין שרוב המידע הקיים על הסיכון לדימום במהלך ולאחר פעולות התערבותיות מקורו במחקרים תצפיתיים קטנים הכוללים פעולות סלקטיביות, לכן ההנחיות להלן מבוססות ברובן על הסכמה של מומחים בתחום וכפי שמפורט להלן.

לפני שמחליטים אם יש צורך בהפסקה זמנית של נוגדי הקרישה ומה משך ההפסקה המומלצת יש להעריך את הסיכונים הבאים:

1. הסיכון לדימום בהתאם לסוג הפעולה המתוכננת ומשמעותו הקלינית

2. הסיכון לדימום בהתאם למאפייני החולה והמחלה ממנה הוא סובל

3. הסיכון לארוע טרומבואמבולי בהתאם למדד CHA₂DS₂-VASC SCORE

כמצויין במבוא, ניתן להעריך את הסיכון לדימום והשפעתו הקלינית ולחלק את הפעולות ל 3 קבוצות: פעולות בסיכון מזערי, פעולות בסיכון נמוך-בינוני, פעולות בסיכון גבוה (ראה פירוט הפעולות במבוא).

הסיכון לדימום בהתאם למאפייני החולה

בנוסף לסוג הפעולה שהמטופל עובר חשוב להעריך גורמים יחודיים לחולה העלולים להעלות את הסיכון לדימום. ניתן להעריך זאת תוך שימוש בסולמות סיכון מתוקפים, דוגמת מדד ה HASBLED (מורכב מ י"ד, הפרעה משמעותית בתפקודי כליות או כבד, ארוע מוחי קודם, דימום משמעותי בעבר, INR לאבילי למטופלים בנוגדי ויטמין K, גיל < 65). ציון ≥ 3 HASBLED קשור בעליה משמעותית בסיכון לדימום. גורמים נוספים המעלים את הסיכון לדימום הם: דימום ב 3 החודשים האחרונים, דימום שארע בפרוצדורה דומה בעבר או במהלך מתן גישור של נוגדי קרישה, טרומבוציטופניה או הפרעה בתפקוד הטסיות, חסר מולד בפקטורי קרישה, או שימוש במעכבי טסיות.

התוויות ועיתוי הפסקה זמנית של נוגדי קרישה ישירים

שאינם נוגדי ויטמין K NOACS (DOACS)

בפעולות בסיכון דימום מזערי וללא מאפייני חולה המעלים את הסיכון לדימום לרוב אין צורך בהפסקת הטיפול. גישה מעשית היא לתכנן את הפעולה 18-24 שעות לאחר מנה אחרונה של NOAC (דילוג על מנה אחת של אפיקסבן/דביגטרן, ללא שינוי במתן ריברוקסבן).

ככלל, בחולים הזקוקים לצינתור כלילי אלקטיבי והמטופלים ב NOAC יש להפסיק את התרופה 24 שעות לפני הצינתור ולהעדיף את הגישה הרדיאלית. (יוצא דופן חולה המטופל בדביגטרן עם CREATININE CLEARANCE מתחת ל - 50 מ"ל/דקה, במקרה זה יש להפסיק את התרופה 48 שעות לפני הצנתור).

בחולים המצויים בסיכון נמוך או גבוה לדימום מומלץ להפסיק את הטיפול ב NOAC על פי המפורט בטבלה מס' 1 (לקוחה מהנחיות ה-1 [European Heart Rhythm Association]):

	Dabigatran		Apixaban –Edoxaban-Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. 12h or 24h after last intake)			
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥80 mL/min	≥ 24h	≥ 48h	≥ 24h	≥ 48h
CrCl 50-79 mL/min	≥ 36h	≥ 72h	≥ 24h	≥ 48h
CrCl 39-49 mL/min	≥ 48h	≥ 96h	≥ 24h	≥ 48h
CrCl 15-29 mL/min	Not indicated	Not indicated	≥ 36h	≥ 48h
CrCl <15 mL/min	No official indication for use			
No bridging with LMWH/UFH				
Resume full dose of NOAC ≥ 24h post-low bleeding risk interventions and 48 (-72)h post-high-bleeding risk interventions (see also Figure 8)				
Patients undergoing a planned intervention should receive a written note indicating the anticipated date and time of their intervention, and the date and time of the last intake of their NOAC (and any other medication).				

האם יש צורך בגישור במהלך הפסקה זמנית של NOACs?

במהלך הפסקה זמנית של NOACs לא מומלץ גישור בעזרת נוגד קרישה פארנטרלי (בהזרקה תוך ורידית או תת עורית) מאחר ול-NOACs יש זמן מחצית חיים קצר (17-5 שעות), ומאחר ושילוב נוגדי קרישה מסוגים שונים קשור בעלייה בסיכון לדימום ללא הפחתה באירועי תרומבואמבוליזם, כפי שהודגם במחקר ה-BRIDGE (שבדק טיפול בנוגד ויטמין K וגישור בעזרת נוגד קרישה פארנטרלי בהשוואה ל טיפול בנוגד ויטמין K בלבד ללא גישור).

מועד חידוש טיפול ב-NOACs לאחר פעולה התערבותית

לאחר פעולות בהן יש המוסטזה טובה ניתן להחזיר טיפול ב-6-8 NOACs שעות לאחר סיום הפעולה, או בהקדם האפשרי בהעדר סימני דמם ועל פי הנחיות הרופא שביצע את הפעולה הכירורגית \ פולשנית.

ישנן פעולות ניתוחיות בהן אפילו דימום קל עלול להוביל לנזק משמעותי לכן במקרים אלו יש צורך לדחות את התחלת הטיפול ב-48-72 NOACs שעות לאחר סיום הפעולה על פי הנחיות הרופא המטפל (ניתן לשקול מתן טיפול נוגד קרישה מניעתי אחר בתקופה זו).

במקרה של צורך בניתוח דחוף תחת טיפול NOACs, מומלץ להיועץ במומחה קרישה ולשקול מתן אנטיידוט PRAXBIND למטופלים בפרדקסה, ADNEXANET ALFA (או PCC) למטופלים באפיקסבן או ריברוקסבן.

התוויות להפסקה זמנית של נוגדי ויטמין K

א. אין צורך בהפסקה זמנית של נוגדי ויטמין K ברוב הפעולות שבסיכון דימום מזערי במטופלים ללא מאפיינים המעלים את הסיכון לדימום. מומלץ לרדת בעצימות ה- INR לתחום הטיפולי המומלץ על פי האינדקציה (על פי רוב 2.5-2).

ב. ניתן לשקול הפסקה זמנית של נוגדי ויטמין K במצבים הבאים:

- בפעולות עם סיכון נמוך

- בפעולות עם סיכון מזערי לדימום ומאפייני חולה המעלים את הסיכון לדימום.

ג. יש להפסיק זמנית נוגדי ויטמין K בפעולות עם סיכון גבוה לדימום.

בחולים הזקוקים לצינתור כלילי אלקטיבי ומטופלים בנוגד ויטמין K, יש לשקול ביצוע הפעולה תחת הטיפול האנטיקואגולנטי, בערכי INR שסביב 2.0-2.5, או הפסקת התרופה עד לירידת INR מתחת ל- 2.0, וזאת בהתחשב בסיכוי הקרישה והדמם של החולה. מכל מקום לא מומלץ לתת טיפול מגשר ויש להעדיף את הגישה הרדיאלית.

עיתוי הפסקה זמנית של נוגדי ויטמין K

לקומדין יש זמן מחצית חיים של 36-42 שעות, לכן בכל המטופלים בנוגדי ויטמין K יש לבצע בדיקת 5-7 INR ימים לפני הפעולה. מועד הפסקת קומדין יקבע לפי תוצאת בדיקת INR

- 1.5-1.9 INR מומלץ להפסיק קומדין 3-4 ימים טרם הפעולה

- 2-3 INR מומלץ להפסיק קומדין 5 ימים טרם הפעולה

- $INR > 3$ מומלץ להפסיק קומדין יותר מ-5 ימים טרם הפעולה (כשבוע ימים).

- ניתן לקצר משך הפסקות אלו בהתאם ל- INR מבוקש במהלך הפעולה ובמידה וניתן לבצע את הפעולה ב- INR מוגברת-טיפול.

- מומלץ לחזור על בדיקת 24 INR שעות לפני הפעולה, או בבוקר הפעולה.

גישור במהלך הפסקה של נוגדי ויטמין K

במטופלים אלו ההחלטה על מתן גישור נקבעת בעיקר בהתאם לסיכון לארוע טרומבואמבולי לפי CHA2DS2-VASC SCORE

-במטופלים עם $CHA2DS2-VASC \leq 4$ וללא היסטוריה של ארוע איסכמי מוחי רצנטי (עד 3 חודשים) מומלץ להפסיק קומדין ללא גישור.

- במטופלים עם $CHA2DS2-VASC \geq 5$ או היסטוריה של ארוע איסכמי מוחי רצנטי (עד 3 חודשים) יש לשקול גישור בעזרת נוגד קרישה פארנטרלי, אך אין ברשותנו מספיק נתונים לקבוע בפסקנות מאיזה ציון CHA2DS2-VASC בתוך קבוצת מטופלים זו התועלת עולה על הסיכון.

ככלל, אין לבצע גישור באופן שגרתי אלא בחולים המצויים בסיכון מוגבר ביותר לארוע טרומבואמבולי ועל פי המלצת הרופא המטפל (קרדילוג או המטולוג מומחה לקרישת הדם).

במידה והוחלט על גישור, מומלץ להתחיל נוגד קרישה פארנטרלי כאשר $INR < 2$. יש להפסיק הפרין לפחות 4 שעות לפני הפעולה ו LMWH לפחות 24 שעות לפני הפעולה.

מועד החזרת טיפול בנוגד ויטמין K לאחר הפעולה

נוגד ויטמין K מתחיל לפעול 24-72 שעות לאחר מתן התרופה והשפעתו המלאה מושגת 5-7 ימים לאחר מתן התרופה. לכן ברוב המטופלים ניתן לחדש את הטיפול בנוגד ויטמין K במהלך 24 שעות הראשונות לאחר הפעולה ובהתאם להנחיית הרופא המטפל. מומלץ מתן מינון הקומדין הקבוע שהמטופל נוטל ללא העמסה.

יש לשקול הוספת גישור לאחר הפעולה בעזרת נוגד קרישה פארנטרלי במטופלים בסיכון בינוני/גבוה לארוע מוחי איסכמי $CHA2DS2-VASC \geq 5$. בחולים עם סיכון דימומי גבוה ניתן על פי רב להתחיל גישור בעזרת נוגד קרישה פארנטרלי במינון מניעתי (כדוגמת קלקסן 40 מג פעם ביום) במהלך 24-48 שעות ראשונות לאחר הפעולה, ובהמשך לעלות בהדרגה במינון במידה ואין עדות לדמם.

במקרים מורכבים אלו חשוב להיוועץ עם צוות רב מקצועי הכולל המטולוג, קרדילוג והרופא המבצע את הפעולה ההתערבותית / ניתוח.

במקרה של ניתוח דחוף תחת טיפול בקומדין מומלץ להיוועץ במומחה קרישה ולשקול מתן PCC (האופציה המועדפת) או FFP.

אבלציות והשתלות קוצבים בחולים עם פרפור פרוזדורים

בחולים העוברים אבלציה פשוטה בצידו הימני של הלב אין צורך בהפסקה זמנית של נוגדי ויטמין K או NOACs.

בחולים העוברים אבלציה של פרפור פרוזדורים ומטופלים בנוגדי ויטמין K אין צורך בהפסקה זמנית של נוגדי ויטמין K וניתן לבצע את האבלציה עם INR מטרה בטווח 2.5-2.

בחולים העוברים אבלציה של פרפור פרוזדורים ומטופלים ב NOAC ניתן לשקול ביצוע אבלציה ללא הפסקה או עם הפסקה זמנית 12-24 שעות או יותר לפני האבלציה בהתאם לתפקוד כלייתי, CHA₂DS₂-VASC SCORE ונסיון האלקטרופיזיולוג המבצע את הפעולה.

בחולים העוברים השתלת קוצב לב או דפיברילטור ומטופלים בנוגדי ויטמין K אין צורך בהפסקה זמנית של נוגדי ויטמין K וגישור. ניתן לבצע את השתלת הקוצב או הדפיברילטור עם INR מטרה בטווח 1.5-2.5 בהתאם ל CHA₂DS₂-VASC SCORE ונסיון האלקטרופיזיולוג המבצע את הפעולה.

בחולים העוברים השתלת קוצב או דפיברילטור ומטופלים ב NOAC אין ברשותנו בשלב זה מספיק נתונים לקבוע בפסקנות האם יש צורך בהפסקה זמנית של NOAC או לא. במידה והוחלט לא לבצע הפסקה, מומלץ לבצע את הפעולה בשפל של התרופה (12 שעות לאחר מתן מנה אחרונה של אפיקסבן או דביגטרן. 24 שעות לאחר מנה אחרונה של ריברוקסבן).

ג. הכנת חולים עם מסתמים מכאניים הנוטלים נוגדי ויטמין K. יש לציין שרוב המידע הקיים על הסיכון לדימום במהלך ולאחר פעולות התערבויות מקורו במחקרים תצפיתיים קטנים הכוללים פעולות סלקטיביות, לכן ההנחיות להלן מבוססות ברובן על הסכמה של מומחים בתחום.

ההנחיות להלן מותאמות עבור חולים עם מסתמים מכאניים הנוטלים נוגדי ויטמין K. יש לציין שרוב המידע הקיים על הסיכון לדימום במהלך ולאחר פעולות התערבויות מקורו במחקרים תצפיתיים קטנים הכוללים פעולות סלקטיביות, לכן ההנחיות להלן מבוססות ברובן על הסכמה של מומחים בתחום.

מטופלים עם מסתמים מכאניים הנזקקים לפעולה התערבותית דורשים הערכה מדוקדקת וזאת לאור הסיכון הטרומבואמבולי המוגבר מחד והסיכון לדמם עקב ערכי INR בטווח הגבוה ולעיתים גם עקב משלב עם נוגדי טסיות (לאחר ארוע טרומבואמבולי בעבר וכו) מאידך.

ההערכה לגבי הצורך בהפסקת טפול נוגד קרישה או בטפול מגשר, צריכה לכלול מאזן בין סיכון לדימום לסיכון הטרומבואמבולי:

1. הערכת הסיכון לדימום:

א. סוג הפעולה המתוכננת וההשפעה קלינית של דימום במידה ויופיע (פעולות הכרוכות בסיכון מזערי, סיכון נמוך-בינוני או סיכון גבוה, כפי שמפורט במבוא).

ב. מאפייני המטופל (מאפיינים המגבירים את הסיכון לדמם כוללים: גיל מתקדם, טרומבוציטופניה, נטילת מעכב טסיות, אי ספיקת כליות והיסטוריה של דמם שביב פרוצדורה דומה).

ג. רמת ה INR (בעיקר במטופלים המתוכננים לעבור פרוצדורות בסיכון מזערי שאינן מצריכות הפסקת נוגדי קרישה).

2. הערכת הסיכון לארוע טרומבואמבולי:

א. סוג המסתם

ב. מספר המסתמים התותבים

ג. עמדת המסתם (אאורטלי, מיטראלי, טריקסופידאלי)

ד. קיום אחד או יותר של פרמטרים קליניים המגבירים את הסיכון הטרומבואמבולי

הערכה לגבי התזמון של הפסקת הטפול בנוגד ויטמין K כוללת -

1. רמת ה INR בה נמצא המטופל (תלוי בסוג ומיקום מסתם וקיום גורמי סכון קליניים)

2. מידע (במידה וקיים) לגבי תגובה אינדיבידואלית של המטופל (דוגמת קצב ירידת INR בעת הפסקת הטפול)

3. מה ערך ה INR הנדרש שביב הפעולה הפולשנית כאשר אין התוויה לטפול גישור.

בנוסף, יש לקחת בחשבון את רמת ה-INR הנדרשת בטפול השוטף (טבלה מספר 2) - הנ"ל רלבנטי לגבי רמת ה-INR בה יותחל טפול גישור וכן לפעולות בסיכון דמום מזערי אשר אינן מצריכות הפסקת טפול בקומדין.

טבלה 2 - ערכי INR נדרשים בהתאם לסיכון הטרומבואמבולי

	No risk factors	+ Risk factor(s)*	High risk valve
AVR	2.5	3.0	3.5
MVR	3.0	3.5	4.0
TVR	3.0	3.5	4.0

* Including clinical parameters – see table 3 for

הערכת הסיכון הטרומבואמבולי:

- הסיכון הטרומבואמבולי כולל מאפיינים של המסתם ושל המטופל. טבלה מספר 3 מסכמת מאפיינים אילו.
- סיכון נמוך כולל מטופלים לאחר החלפת מסתם אאורטאלי וללא אף קריטריון של סכון גבוה.

טבלה 3. הערכת הסיכון הטרומבואמבולי במטופלים עם מסתם מכאני

	Low Risk	High Risk
Type of valves	New generation Bileaflet valves - Carbomedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Open-Pivot, St Jude Medical, Sorin Bicarbon.	Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards (ball-cage), Bjork-Shiley and other tilting-disc valves.
Valve position	Aortic	Mitral and tricuspid
Time elapsed from the surgical valve replacement	1	>1
Time elapsed from the surgical valve replacement	More than 3 months	Within the first 3 months
Clinical parameters	None	Any of the following: 1. EF<35% 2. Recent thromboembolic event (<3 months) 3. Atrial Fibrillation 4. Mitral stenosis of any degree

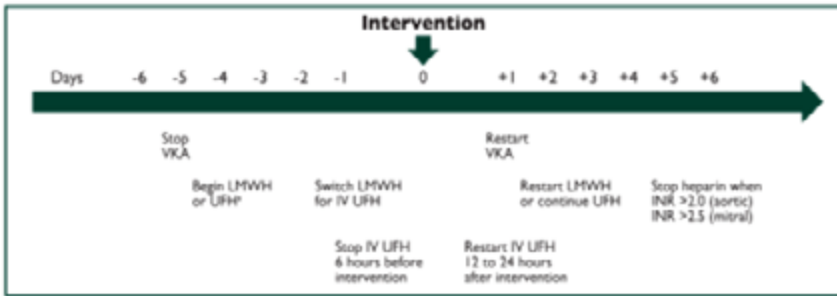
התוויות ועיתוי הפסקה זמנית של נוגדי ויטמין K

1. יש לשקול את הצורך בפעולה ואת העיתוי ביחס לסיכון.
 - א. במידה וניתן, יש להמנע מפעולות המצריכות הפסקת טפול נוגד קרישה \ מתן טפול מגשר בשלושת החודשים שלאחר נתוח החלפת מסתם מכאני (תקופה בה הסכון הטרומבואמבולי גבוה).
 - ב. במידה וניתן, יש להמנע מפעולות המצריכות הפסקת טפול נוגד קרישה \ מתן טפול מגשר בשלושת החודשים שלאחר ארוע טרומבואמבולי, בעיקר אם הנ"ל ארע בעת טפול בנוגד ויטמין K עם רמת INR בטווח התרפואטי.
 - ג. יש לשקול דחיית פעולה גם בשלושת החודשים הראשונים לאחר החלפת מסתם ביולוגי בו המטופל מקבל נוגד ויטמין K (לדוגמא לאחר MVR).
2. פעולות בסיכון מזערי -
 - א. ניתן להמשיך טפול בנוגדי ויטמין K
 - ב. יש לשמור INR בטווח התרפואטי
 - ג. במטופלים בהם הטווח התרפואטי הנדרש גבוה (לדוגמא לאחר MVR עם גורם סיכון נוסף) יש לשקול הקטנת מינון נוגד הקרישה במטרה להגיע ל INR הנמוך ביותר המתאפשר לפי הטווח התרפואטי.
3. פעולות שאינן בסיכון מזערי -
 - א. יש לבדוק רמת INR כ 5-7 ימים לפני מועד הפעולה
 - ב. הפסקת נטילת נוגד הויטמין K תעשה בהתאם לרמה הנמדדת כמפורט בחלק של פרפור פרוזדורים.
 - ג. במידה ונדרש טפול מגשר יש להתחיל הפרין תוך ורידי. במידה ונעשה שמוש במתן הפרין תת-עורי (low molecular weight heparin) מומלץ לנטר רמת anti Xa את הטפול בהפרין יש להתחיל:
 - כאשר רמת ה INR מגיעה ל 2.0 במטופלים בסיכון טרומבואמבולי נמוך (INR תרפואטי 2.5-3.0).
 - כאשר רמת ה INR מגיעה 2.5 במטופלים בסיכון בינוני-גבוה (INR תרפואטי 3.5-4.0).
 - ד. במידה ובוצע טפול בתרופות אנטי-טרומבוטיות מגשרות - יש להפסיק מתן הפרין לפני הפעולה בהתאם לסוג הניתן:
 - UFH - יש להפסיק כ 4-6 שעות לפני הפעולה (ללא תלות בתפקוד הכיליתי).
 - LMWH - במטופלים עם תפקוד כיליתי שאינו ירוד במידה קשה (GFR מעל 30 מ"ל/דקה) המקבלים מינון מלא (1 מ"ג/ק"ג X2 ליום) יש להפסיק כ 12 שעות לפני הפעולה.
 - LMWH - במטופלים עם GFR מתחת ל 30 מ"ל/דקה (מטופלים המקבלים מינון של 1 מ"ג/ק"ג X1 ליממה) - יש להפסיק 24 שעות לפני הפעולה.

חידוש נוגדי ויטמין K לאחר פעולה פולשנית

ההחלטה לגבי מועד חידוש נוגדי קרישה תלוייה בסיכון לדמם, כנגד הסכון לארוע טרומבואמבולי. הסכימה המובאת להלן (על פי הקווים המנחים של החברה האירופאית לקרדיולוגיה) מציעה מסגרת כללית להפסקה וחידוש של נוגדי ויטמין K.

סכימה מספר 1 - צעדים בהפסקת וחידוש נוגדי ויטמין K עם טפול מגשר לצורך בצוע פעולה פולשנית



ד. הכנת חולים המטופלים בתרופות נוגדת קרישה לאחר תסחיף ריאתי / פקת ורידים לבדיקות או פעולות התערבותיות:

הסיכון לאירוע חוזר בעת הפסקת נוגדי קרישה לאחר פקת ורידים או תסחיף ריאתי הוא גבוה ביותר בשלושת החדשים הראשונים, ובמיוחד בחודש הראשון לאחר האירוע התרומבוטי, וכן בחולים עם "טרומבופיליה חמורה" כדוגמת חולים עם תסמונת אנטיפוספוליפידית, חסר אנטיטרומבין, או טרומבופיליה משולבת (קיום מספר גורמי טרומבופיליה).

בשל השכיחות הגבוהה של אירועים חוזרים בהפסקת נוגד קרישה בשלושת החדשים הראשונים לאחר פקת ורידים או תסחיף ריאתי (VTE) יש להשתדל ולהימנע ככל האפשר מניתוחים בתקופה זו. במקרה של ניתוח דחוף במהלך שלושת החדשים הראשונים לאחר האירוע, יש לבצע הפסקה קצרה ככל האפשר בנוגד הקרישה ובמקרים מסוימים לשקול הכנסת התקן מטריה לווריד הנבוב התחתון (IVC FILTER). בהקשר זה יש לציין כי מטריה אמנם מורידה שכיחות תסחיף ריאתי, אך היא בעצמה מהווה גורם סיכון לפקת של ורידי הרגליים ולכן גם בנוכחות מטריה יש להשתדל ולחדש נוגדי קרישה מוקדם ככל האפשר לאחר הניתוח (לפחות במינון מניעת) וכן לא לשכוח להוציא את המטריה לאחר הניתוח כשהחולה יכול לחזור ולקבל אנטיקואגולציה מלאה.

גם בחולים עם VTE, כמו בחולים עם פרפור פרוזדורים, הזמן להפסקת נוגד הקרישה הישיר (NOAC) תלוי בזמן מחצית החיים של התרופה בחולה הספציפי (ע"פ פיניו הקראטינין שלו) ובסוג הפרוצדורה. בפרוצדורה בסיכון נמוך לדמם יש לחכות $2x t 1/2$ בדר"כ מדובר בהפסקה של 24 שעות ובפרוצדורה בסיכון גבוה לדמם יש לחכות $5x t 1/2$ (נע בדר"כ בין 2-3 ימים). ככלל, זמני ההפסקה של הטיפול ב- NOACS או נוגדי ויטמין K בחולים עם VTE דומים לאלו המפורטים לגבי הכנת מטופל עם פרפור פרוזדורים.

ניתן לחלק את החולים עם VTE לשלוש דרגות סיכון (10)

1. **חולים בסיכון נמוך** : חולים עם אירוע לפני שנה ומעלה וללא גורמי סיכון נוספים
 2. **חולים בסיכון בינוני** : חולים עם אירוע לפני 12-3 חדשים, חולים עם ממאירות פעילה, חולים עם טרומבופיליה לא חמורה (נשאות לפקטור 5 לידן, מוטציה בפרוטרומבין), חולים עם אירועים חוזרים של VTE
 3. **חולים בסיכון גבוה**: חולים עם אירוע שהתרחש בשלושת החדשים האחרונים או חולים עם טרומבופיליה חמורה (ראה למעלה)
- במרבית החולים הנוטלים NOACs באופן כרוני לאחר VTE אין צורך לבצע גישור לפני ניתוח. מומלץ להיוועץ בהמטולוג כחלק מצוות רפואי רב-תחומי לפני ניתוח בחולים עם VTE בעבר ובמיוחד בחולים בסיכון תרומבוטי גבוה. במקרים של חולים בסיכון גבוה יש לשקול גישור באמצעות מתן LMWH וכן לשקול את הצורך בהכנסת מטריה ל IVC לפני הניתוח. יש לקחת בחשבון שמתן מנה אחרונה של קלקסן 24 שעות לפני פרוצדורה בטוחה לפני כל פרוצדורה פולשנית וגם לפני הרדמה ספינלית/ אפידורלית.
- ההחלטה ההמטולוגית מורכבת והשיקולים הקליניים המנחים בהחלטות על גישור עם LMWH ו/

או הכנסת מטריה בחולים בסיכון גבוה הינם : הסמיכות לאירוע הקרישה, גודל האירוע (תסחיף ריאתי עם קיפוח המודינמי/ מסכן חיים מול אירוע קל יותר, פקקת גדולה איליאופמורלית מול פקקת מרוחקת יותר), מצב הקריש בדופלקס ורידי רגליים עכשווי, משך הזמן הצפוי להפסקת אנטיקואגולציה לפי סוג הניתוח, סוג הטרומבופיליה וכדומה .

ביבליוגרפיה

1. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Mar 17
2. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; ESC Scientific Document Group ; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) ; ESC National Cardiac Societies
2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018 Jan 14;39(3):213-260
3. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, Bramucci E, Castiglioni B, De Servi S, Lettieri C, Lettino M, Piccaluga E, Savonitto S, Trabattoni D, Capodanno D, Buffoli F, Parolari A, Dionigi G, Boni L, Biglioli F, Valdatta L, Droghetti A, Bozzani A, Setacci C, Ravelli P, Crescini C, Staurengi G, Scarone P, Francetti L, D'Angelo F, Gadda F, Comel A, Salvi L, Lorini L, Antonelli M, Bovenzi F, Cremonesi A, Angiolillo DJ, Guagliumi G. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention*. 2014 May;10(1):38-46. doi: 10.4244/EIJV10I1A8.
4. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyra M, Welsby IJ, Voeltz MD, Chandna H, Ramaiah C, Brtko M, Cannon L, Dyke C, Liu T, Montalescot G, Manoukian SV, Prats J, Topol EJ; BRIDGE Investigators. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Jan 18;307(3):265-74.
5. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL, Jr., Ortel TL, Saxonhouse SJ and Spinler SA. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:871-898
6. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL

and Investigators B. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-33.

7. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739-2791
8. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 11;70(2):252-289.
9. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoeft A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Luscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35:2383–2431
10. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e326S-e350S.



המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה