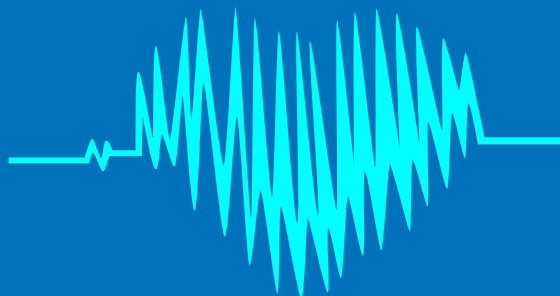


המדריך לשימוש בנוגדי הקרישה החדשים בפרפור פרוזדורים

1. סיכום המלצות האיגוד האירופי לקרדיולוגיה
2. הגדרת "פרפור פרוזדורים שאינו מסתמי"
ניר עמדה של האיגוד הקרדיולוגי בישראל



עריכה: פרופ' דורון זגר

מאי 2015



האיגוד הקרדיולוגי בישראל
ISRAEL HEART SOCIETY



תרגום סיכום המלצות האיגוד האירופאי לקרדיולוגיה לשנת 2012^{1,2}

הקדמה

פרפור פרוזדורים הוא הפרעת קצב ששכיחותה נמצאת בעליה מתמדת עם הזדקנות האוכלוסייה. הפרעה זו כרוכה בתחלואה ותמותה ניכרות, בעיקר בשל הסיכון הכרוך בה לאירועים מוחיים. בשנים האחרונות עלתה מאד המודעות לצורך בטיפול נוגד קרישה בחולים הסובלים מפרפור פרוזדורים. במקביל, נכנסו לשימוש שלוש תרופות נוגדות קרישה חדשות המהוות תחליף לטיפול המסורתי בקומדין.

מבחינת היעילות והבטיחות בהשוואה לקומדין הוכיחו התרופות שווין, ולעתים קרובות עליונות והן מהוות מהפיכה של ממש בטיפול בחולים אלה. עם זאת, נוגדי הקרישה החדשים מציגים בפני הרופא המטפל אתגרים באשר לבחירת התרופה והמינון המתאימים לכל חולה, כמו גם ניהול אירועים דוגמת ניתוח או דימום.

האיגוד האירופי לקרדיולוגיה הוציא לא מכבר שני מסמכים העוסקים בטיפול בפרפור פרוזדורים: עדכון של קווי ההנחיה משנת 2012, ומדריך מעשי לרופא המטפל המתאר את נוגדי הקרישה החדשים ועוסק בהיבטים השונים של הטיפול בתרופות חדשות אלה^{1,2}.

לנוחותכם, תרגמנו וערכנו את עיקרי הדברים, ואנו מביאים אותם כאן בתקווה שישמשו אתכם ויקלו עליכם בבואכם לטפל בחולים עם פרפור פרוזדורים.

מכיוון שמדובר במסמך אירופי יתכנו אי התאמות לגבי רישום תרופה זו או אחרת בישראל. מסמך זה אינו מהווה תחליף לעיון בעלון לרופא של התרופות המוזכרות בו.

הבעיה העיקרית בטיפול נוגד קרישה בחולי פרפור פרוזדורים היא עדיין העובדה שחולים רבים הזקוקים לטיפול חשוב זה אינם מקבלים אותו, ואילו מבין אותם חולים שעדיין מקבלים קומדין רבים אינם מאוזנים כראוי. אנו מקווים שמסמך זה יסייע להורדת מקרי השבץ בקרב חולים עם פרפור פרוזדורים ולהעלאת שיעור החולים המקבלים טיפול נוגד קרישה הולם.

תוכן עניינים

1. מבוא _____ 4
2. נקודות מפתח _____ 4
3. הערכת סיכון לשבץ ולדימום _____ 4
4. נוגדי קרישה פומיים חדשים _____ 8
5. התחלה מעשית וסכמת מעקב למטופלים הנוטלים נוגדי קרישה פומיים חדשים _____ 12
6. כיצד למדוד את ההשפעה נוגדת הקרישה של נוגדי הקרישה הפומיים החדשים _____ 13
7. אינטראקציות בין-תרופתיות והפרמקוקינטיקה של נוגדי הקרישה הפומיים החדשים _____ 13
8. מעבר בין נוגדי קרישה _____ 13
9. הבטחת היענות עם נטילת נוגד קרישה פומי חדש _____ 14
10. כיצד להתמודד עם טעויות במינון? _____ 14
11. מטופלים עם מחלת כליות כרונית _____ 14
12. ניהול סיבוכי דימום _____ 15
13. מטופלים העוברים התערבות כירורגית או אבלציה _____ 16
14. מטופלים העוברים התערבות כירורגית דחופה _____ 17
15. מטופלים עם פרפור פרוזדורים ומחלת לב כלילית _____ 17
16. המלצות למניעת תרומבואמבוליות ב-AF שאינו ממקור מסתמי _____ 18

1. מבוא

מגבלותיהן, רופאים רבים טיפלו ב-VKA באופן נרחב, ללא קשר לרמת הסיכון. במקרים בהם לא נעשה שימוש ב-VKA, לעיתים קרובות ניתן במקום זאת אספירין.

ההוכחות למניעה יעילה של שבץ באמצעות אספירין בקרב מטופלים עם AF הן חלשות, וקיים פוטנציאל לנזק, כיוון שהסיכון לדימום בכלל או דימום תוך-גולגולתי (ICH, intracranial haemorrhage) עם אספירין אינו שונה באופן מובהק מזה שעם OAC, במיוחד בקרב קשישים. שילוב של אספירין וקלופידוגרל יעיל יותר מאשר אספירין לבדו אך כרוך גם בסיכון מוגבר לדימום. בהתחשב בזמינות של NOACs, יש להגביל את השימוש בטיפול נוגד טסיות (כגון אספירין עם או בלי קלופידוגרל (clopidogrel)) למניעת שבץ בקרב מטופלים עם AF לאותה קבוצה קטנה של מטופלים שמסרבים לכל צורה של נוגדי קרישה. במקרים אלה יש להעדיף שילוב של קלופידוגרל ואספירין על פני אספירין לבדו.

הנחיות אלה מדגישות מאד פרקטיקה שמתמקדת בזיהוי מטופלים עם AF המצויים ב"סיכון נמוך מאד" (כלומר, "מתחת לגיל 65 ועם lone AF") שאינם זקוקים לשום טיפול אנטי-תורומבטי, במקום לנסות לזהות מטופלים "בסיכון גבוה".

למטופלים עם AF שיש להם גורם סיכון אחד או יותר לשבץ מומלץ לקבל טיפול יעיל למניעת שבץ, שהינו למעשה OAC עם טיפול יעיל ב-VKA (INR 2-3), עם אחוז גבוה של זמן בטווח הטיפולי (TTR, time in therapeutic range), או באחד מה-NOACs.

בעוד שציון ה-CHA₂DS₂-VASc [אי ספיקת לב, יתר לחץ דם, גיל 75 או יותר, סוכרת, שבץ (מוכפל)] הוא פשוט, הרוב מסכימים כיום שהוא אינו כולל גורמי סיכון נפוצים מאד לשבץ.

ציון ה-CHA₂DS₂-VASc כולל את גורמי הסיכון הנפוצים ביותר לשבץ בפרקטיקה הקלינית היומיומית (תמונה מס' 1). היסטוריה של אי ספיקת לב בפני עצמה אינה מוגדרת באופן עקבי כגורם סיכון, וה-"C" ב-CHA₂DS₂-VASc מתייחס לירידה בינונית - קשה בתפקוד הסיטולי או למטופלים עם אי ספיקת לב חריפה הזקוקים לאשפוז. השתייכות למגדר הנשי מעלה באופן בלתי תלוי את הסיכון לשבץ, למעט נשים מתחת לגיל 65 שאין להן כל גורם סיכון נוסף שאז השתייכות למגדר הנשי אינה מעלה את הסיכון לשבץ. לכן, מטופלות שמיין בלבד הוא גורם הסיכון היחיד (עדיין ציון CHA₂DS₂-VASc של 1) לא יודקקו לטיפול אנטי-תורומבטי.

הנחיות ה-ESC וההנחיות הקנדיות ממליצות על השימוש בציון HAS-BLED להערכת הסיכון לדימום (תמונה מס' 2). ציון HAS-BLED אומת במספר מחקרים בלתי תלויים, ויש לו מתאם טוב עם הסיכון ל-ICH. ראוי לציין כי שיעור ה-ICH (או הדימומים המשמעותיים) בקרב מטופלים הנוטלים אספירין, עם ציון HAS-BLED נתון, היה דומה לשיעורו בקרב אלו שנוטלים וורפרין.

אם כן, הערכה פורמלית של הסיכון לדימום מומלצת בקרב כל המטופלים עם AF, ובמטופלים עם ציון HAS-BLED של 3 או יותר, נכון לנהוג בהירות ולהשתדל לפעול לתיקון גורמי הסיכון ככל שניתן.

המלצות ה ESC להחלטה על טיפול אנטי-תורומבטי בחולי AF מסוכמות בתמונה מס' 3 (עמוד 7) וביתר פירוט בטבלה 4 (עמודים 18-19).

נוגדי קרישה פומיים חדשים (NOACs, New oral anticoagulants) הופיעו כחלופה לאנטגוניסטים לוויתמין K (VKAs, vitamin K antagonists) למניעת אירועים תרומבומבוליים בקרב מטופלים עם פרפור פרוזודורים (AF, atrial fibrillation) שאינו ממקור מסתמי. על מנת לממש את ההבטחה הגדולה הטמונה בתרופות אלו מבחינות רבות (השפעה ניתנת לחיזוי ללא צורך בניטור, אינטראקציות מעטות יותר עם מזון ותרופות, מחצית חיים קצרה יותר בפלסמה ויחס תועלת/בטיחות טוב יותר), יצריך השימוש הנכון ב-NOACs גישות חדשות בהיבטים יומיומיים רבים.

2. נקודות מפתח

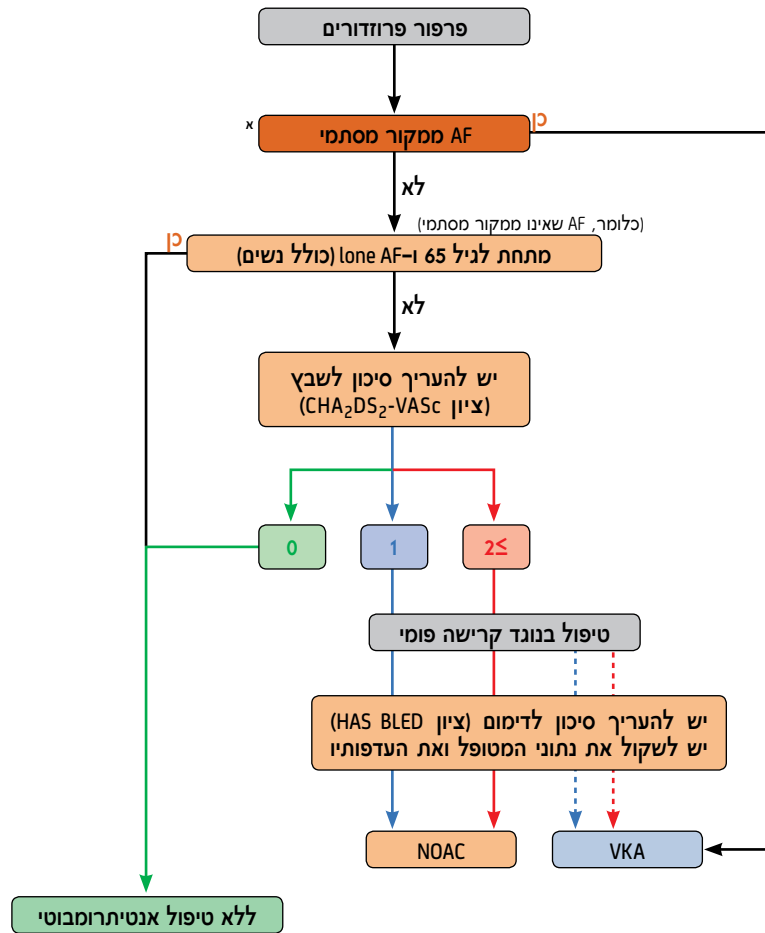
- ל-NOACs יש יעילות, בטיחות ונחות טובות יותר לעומת VKA ויש על כן להעדיף את אחת מה-NOACs - מעכב תרומבין ישיר (דבינטראן) או מעכב פומי של פקטור Xa (למשל, ריברוקסבאן, אפיקסבאן) - במקום VKA בקרב רוב המטופלים עם AF.
- אין די ראיות להמלצה על NOAC אחד לעומת האחר, אף על פי שיתכן כי חלק ממאפייני המטופל, היענות לתרופה, הסבילות והעלות עשויות להוות שיקולים חשובים בעת בחירת התכשיר.
- היעילות של אספירין במניעת שבץ מוחי היא חלשה, עם פוטנציאל לנזק, מאחר שהסיכון לדימום משמעותי (ול-ICH) עם אספירין אינו שונה באופן מובהק מהסיכון עם OAC, במיוחד בקרב קשישים.
- יש להגביל את השימוש בטיפול נוגד טסיות (טיפול משולב באספירין ובקלופידוגרל - או, בעילות פחותה, אספירין בלבד) למניעת שבץ מוחי ב-AF לאותו מיעוט של מטופלים שמסרבים לכל צורה של OAC.
- ציון CHA₂DS₂-VASc טוב יותר בזיהוי מטופלים עם AF עם "סיכון נמוך מאד" והוא טוב באותה מידה (אם לא יותר) מציונים כגון ה-CHA₂DS₂, בזיהוי מטופלים שילקו בשבץ ובתרומבומבוליים.
- ציון HAS-BLED מאפשר לקלינאים לבצע הערכה מושכלת באשר לסיכון לדימום, וחשוב עוד יותר, הוא גורם להם לחשוב על גורמי סיכון לדימום שניתן לתקנם. בקרב מטופלים עם ציון HAS-BLED של 3 או יותר, מומלץ לנהוג בהירות ולקיים בדיקות שגרתיות, וכן להשתדל לפעול לתיקון גורמי הסיכון שבאופן פוטנציאלי הם הפיכים. אין להשתמש בציון HAS-BLED גבוה כשלעצמו כדי להימנע מטיפול נוגד קרישה.

3. הערכת סיכון לשבץ ולדימום

מקובל לחלק את פרפור הפרוזודורים (AF, atrial fibrillation) למקרים שהם על רקע מסתמי או שהם על רקע לא מסתמי. במסמך זה, המונח "AF על רקע מסתמי" מתייחס לפרפור על רקע מחלה מסתמית ריאומטית (בעיקר היצרות של המסתם המיטראלי) או למסתמי לב תותבים.

הנחיות האיגוד האירופי לקרדיולוגיה (ESC, European Society of Cardiology) מדגישות את הצורך בריבוד הסיכון לשבץ, תוך דגש מיוחד על זיהוי מטופלים ב"סיכון נמוך מאד", שאינם זקוקים לשום טיפול אנטי-תורומבטי ומפרטות את הראיות לשימוש בתרופות נוגדות הקרישה הפומיות החדשות (NOACs, new oral anticoagulants) כחלופות לטיפול ב-VKA.

הסיכון לשבץ עולה בצורה רצופה ככל שמתרבים גורמי הסיכון. עד לאחרונה, התרופות נוגדות הקרישה הפומיות (OAC, oral anticoagulant) הזמינות היחידות היו התרופות ממשפחת ה-VKA (למשל, וורפרין), ועל אף



Risk factor-based approach expressed as a point based scoring system, with the acronym CHA₂DS₂-VASc
(Note: maximum score is 9 since age may contribute 0, 1, or 2 points)

Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease	1
Age 65–74	1
Sex category (i.e. female sex)	1
Maximum score	9

Adjusted stroke rate according to CHA₂DS₂-VASc score

CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Patients (n= 7329)	Adjusted stroke rate (%/year) ^b
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

יש לשקול טיפול נוגד טסיות של אספירין עם קלופידוגרל, או - בייעילות פחותה - אספירין בלבד, רק במטופלים שמסרבים לכל OAC. אם ישנן התוויות נגד ל-OAC או לטיפול נוגד טסיות, ניתן לשקול סגירה או כריתה של אוזנית העלייה השמאלית. צבע: CHA₂DS₂-VASc; ירוק = 0, כחול = 1, אדום ≥2. קו: רציף = האפשרות הטובה ביותר; מקווקו = אפשרות חלופית. AF = פרפור פרזודורים; CHA₂DS₂-VASc = ראה טקסט; HAS-BLED = ראה טקסט; NOAC = נוגד קרישה פומי חדש; OAC = נוגד קרישה פומי; VKA = אנטגוניסט לוויטמין K. X כולל מחלה מסתמית ריאומטית ומסתמים תותבים - ראה פירוט ניר עמדה של האיגוד הקרדיולוגי הישראלי

תמונה מס' 2: ציון ה-HAS BLED

Letter	Clinical characteristic ^a	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

4. נוגדי קרישה פומיים חדשים

4.1 Dabigatran (דביגטראן)

מחקר ה- RE-LY היה מחקר שלב III, פרוספקטיבי, אקראי וגלוי, שהשווה בקרב 18,113 מטופלים בין שני מינונים סמויים של דביגטראן 110 מ"ג פעמיים ביום (D110) או 150 מ"ג פעמיים ביום (D150) לבין וורפרין גלוי במינון שהותאם להגיע ל-INR של 2.0-3.0 (טבלה 1). בנקודת הסיום הראשונית יעילות (שבץ או תסחיף סיסטמי), היתה ל-D150 עליונות אל מול וורפרין, ללא הבדל מובהק בדימומים משמעותיים. D110 היה בלתי נחות Non inferior לא פחות במדד היעילות מוורפרין אך בטוח ממנו, עם ירידה של 20% בשיעור הדימומים המשמעותיים. שיעורי השבץ ההמורגי היו נמוכים יותר עם שני המינונים של דביגטראן מאשר עם וורפרין, אך שיעור הדימומים במערכת העיכול היה גבוה באופן מובהק עם D150. שני המינונים של דביגטראן היו כרוכים בעליה של 28% בשיעורי אוטם בשריר הלב, עליה שלא היתה מובהקת סטטיסטית. עם D150 הייתה ירידה מובהקת בשיעורי השבץ האיסקמי, וכן ירידה גבולית בתמותה הכוללת ($P = 0.051$) וירידה מובהקת בתמותה מסיבות וסקולריות ($P = 0.04$). החששות באשר לעלייה הקטנה בשיעורי מקרי האוטם עם דביגטראן הובילו לאנליזה מפורטת של המחקר בה לא נמצאה עליה בצורך באשפוזים או צורך קליני ברה-וסקולריזציה בקרב המטופלים שטופלו ב דביגטראן. התמותה הקרדיו וסקולרית וה- net clinical benefit היו לטובת דביגטראן.

4.2 Rivaroxaban (ריברוקסבאן)

מחקר ROCKET-AF כפול הסמיות חילק באופן אקראי 14,264 מטופלים עם AF בסיכון גבוה לטיפול בריברוקסבאן 20 מ"ג ביום (15 מ"ג ליום לבעלי GFR של 30-49 מ"ל/דקה) או לטיפול בוורפרין (טבלה 1). אוכלוסיית מחקר זה היתה בסיכון גבוה יותר לשבץ מאשר האוכלוסייה שנכללה במחקרי ה- NOAC האחרים. ריברוקסבאן התברר כבלתי נחות (non inferior) לעומת וורפרין בנקודת הסיום הראשונית של שבץ ותסחיפים סיסטמיים. ניתוח הנתונים על פי הטיפול שניתן בפועל (ולא על פי intention to treat), הצביע על כך ש ריברוקסבאן השיג עליונות לעומת וורפרין בנקודת הסיום הראשונית עם הפחתה יחסית בסיכון (relative risk reduction) של 21%, $P = 0.015$. לא הייתה ירידה בשיעורי התמותה או השבץ האיסקמי, אך נראתה ירידה מובהקת בשבץ המורגי ובדימום תוך-גולגולתי. נקודת הסיום הראשונית לבטיחות הייתה מורכבת מדימום משמעותי ומדימום לא משמעותי בעל רלוונטיות קלינית, ולא הייתה שונה במידה מובהקת בין ריברוקסבאן לוורפרין, עם ריברוקסבאן הייתה ירידה מובהקת בדימומים הקטלניים, כמו גם עלייה בדימומים במערכת העיכול ובדימומים שהצריכו עירוי.

4.3 Apixaban (אפיקסבאן)

מחקר AVERROES שיבץ באופן כפול סמיות ואקראי 5,599 מטופלים עם AF, שלא היו מועמדים מתאימים לטיפול ב-VKA או לא הסכימו לטיפול טפול זה, לאספירין או אפיקסבאן, (5 מ"ג פעמיים ביום עם התאמת מינון ל-2.5 מ"ג פעמיים ביום בקרב מטופלים שמילאו שנים מהקריטריונים הבאים: גיל 80 ומעלה, משקל 60 ומטה וקריאטינין של 1.5 מ"ג/ד"ל או יותר). לאחר מעקב ממוצע של כשנה הופסק המחקר מוקדם מהצפוי, בשל ירידה מובהקת של 55% בנקודת הסיום הראשונית של שבץ או תסחיפים סיסטמיים עם אפיקסבאן בהשוואה לאספירין, ללא הבדל מובהק בין הקבוצות בשיעורי הדימומים המשמעותיים או ה-ICH.

מחקר ARISTOTLE היה מחקר שלב III, אקראי, כפול סמיות, שהשווה בין אפיקסבאן (במינון זהה לזה שניתן ב AVERROES) לוורפרין במינון שהותאם לשמירת INR של 2.0-3.0, ב-18,201 מטופלים עם AF לא מסתמי (טבלה 1). המחקר מצא ירידה מובהקת של 21% בתוצאת היעילות הראשונית של שבץ או תסחיפים סיסטמיים עם אפיקסבאן בהשוואה לוורפרין, כמו גם ירידה של 31% בשיעור הדימומים המשמעותיים וירידה מובהקת של 11% בתמותה הכוללת (אך לא בתמותה ממחלות לב וכלי דם). שיעורי השבץ ההמורגי וה- ICH – אך לא של השבץ האיסקמי – היו נמוכים באופן מובהק בקרב המטופלים שטופלו באפיקסבאן לעומת

אלו שטופלו בוורפרין. שיעור הדימומים במערכת העיכול היה דומה בין זרועות הטיפול. אפיקסבאן נסבלה טוב יותר מוורפרין, עם שיעור מעט נמוך יותר של הפסקות מוקדמות (25.3% לעומת 27.5%).

4.4 שיקולים מעשיים

עד כה ה-NOACs שנבדקו במחקרים קליניים הראו כולם אי נחיתות בהשוואה ל-VKAs, עם בטיחות טובה יותר, תוך הקטנה עקבית של שיעור ה-ICH. על סמך ממצאים אלה, אנו ממליצים על תכשירים אלה כעדיפים באופן כללי על פני VKA ברוב המטופלים עם AF שאינו מסתמי, כאשר משתמשים בהם כפי שהיה במחקרים הקליניים שבוצעו עד כה. מאחר שהניסיון עם תכשירים אלה עדיין מוגבל יש לדבוק באופן קפדני בהתוויות שאושרו ומומלץ מאוד לקיים פיקוח זהיר על התוצאות לאחר השינוק.

בהיעדר מחקרים של השוואות ישירות לא נכון לומר בוודאות איזה מה-NOACs הוא הטוב ביותר, בהתחשב בהטרונגניות של המחקרים השונים. ניתוחי השוואה עקיפים אינם מרמזים על הבדלים מהותיים בנקודות הסיום ליעילות בין ה-NOACs, אך נראה כי שיעור הדימומים המשמעותיים נמוך יותר עם דביגטראן 110 מ"ג פעמיים ביום ועם אפיקסבאן. ייתכן כי מאפייני המטופלים, הסבילות לתרופה והעלות עשויים להיות שיקולים חשובים. לכל ה-NOACs פורסמו נתונים המצביעים על פרופיל עלות-תועלת משביע רצון ברוב המטופלים.

לאף אחת מהתרופות החדשות אין עדיין אנטידוט ספציפי אך תכשירים כאלה מצויים בשלבי פיתוח מתקדמים וצפויים להיות זמינים בקרוב; חשוב לזכור כי גם לתרופות אלו ישנן אינטראקציות בין תרופתיות מסימות. מטופלים עם ליקוי חמור בתפקוד הכליות לא נכללו במחקרים, ובאופן ספציפי, הפינוי הכלייתי של דביגטראן הוא גבוה במיוחד.

טבלה 1 סיכום המחקרים הקליניים שכללו נוגדי קרישה פומיים חדשים לעומת וורפרין, למניעת שבץ במטופלים עם AF שאינו ממקור מסתמי

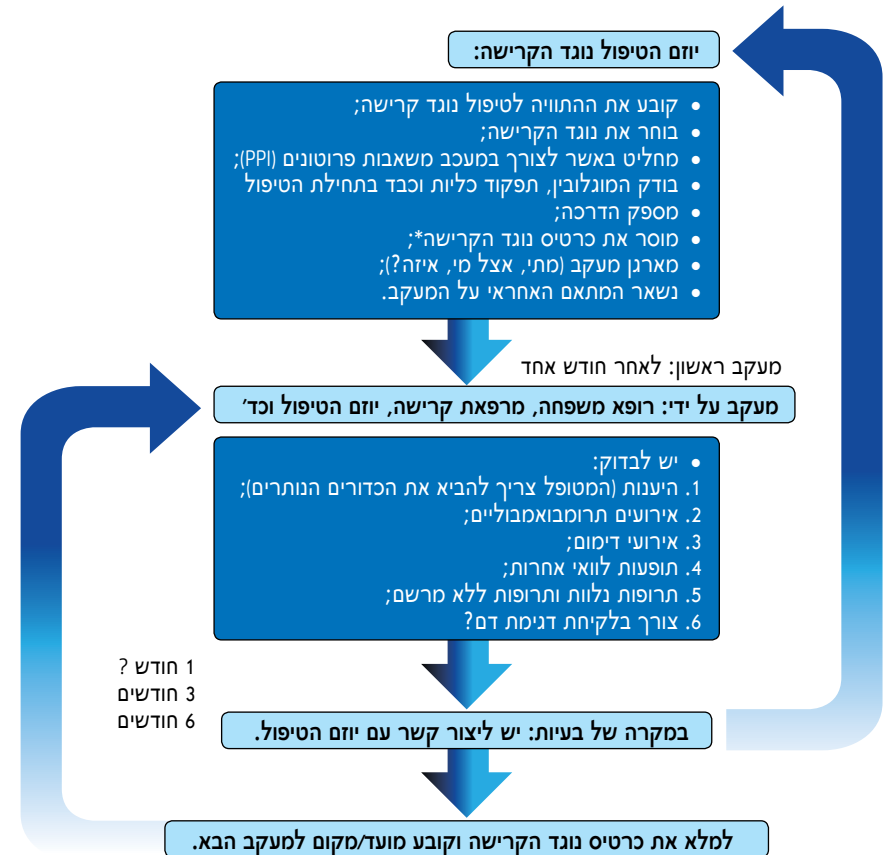
מנגנון	דביגטראן (RE-LY)	ריברוקסבאן (ROCKET-AF)	אפיקסבאן (ARISTOTLE)
מעכב ישיר של תרומבין	מעכב ישיר של פקטור Xa	מעכב ישיר של פקטור Xa	מעכב ישיר של פקטור Xa
זמינות ביולוגית, %	6	60-80	50
זמן עד רמות השיא, שעות	3	3	3
מחצית חיים, שעות	12-17	5-14	9-14
הפרשה	80% כליות	2/3 כבד, 1/3 כליות	25% כליות, 75% צואה
מינון	150 מ"ג פעמיים ביום	20 מ"ג פעם ביום	5 מ"ג פעמיים ביום
מינון עם ליקוי בתפקוד הכליות	110 מ"ג פעמיים ביום	15 מ"ג פעם ביום (אם CrCl 30-49 מ"ל/דקה)	2.5 מ"ג פעמיים ביום
שיקולים מיוחדים	הספינה בעמיתים תלויה ב-pH ומופחתת במטופלים הנוטלים מעכבי משאבות פרוטונים	רמות גבוהות יותר צפויות במטופלים עם אי ספיקה של הכליות או של הכבד	
	סיכון מוגבר לדימום במטופלים הנוטלים ורפמיילאמידורון/כינידין/קטוקונאזול	פעילות נמוכה יותר במטופלים שצמו, כך שיש ליטול לאחר אוכל	
מערך המחקר	אקראי, נלי תוית	אקראי, כפול סמיות	אקראי, כפול סמיות
מספר המטופלים	18,111	14,264	18,201
תקופת מעקב, שנים	2	1.9	1.8
קבוצות ההקצה האקראית	וורפרין במינון מותאם לעומת מינונים סמויים של דביגטראן (150 מ"ג פעמיים ביום, 110 מ"ג פעמיים ביום)	וורפרין במינון מותאם לעומת ריברוקסבאן 20 מ"ג פעם ביום	וורפרין במינון מותאם לעומת אפיקסבאן 5 מ"ג פעמיים ביום
מאפייני המטופלים בנקודת ההתחלה			
גיל, שנים	71.5 ± 8.7 (ממוצע ± סטיית תקן)	73 (78-65) [[חציון (טווח בין רבעוני)]]	70 (76-63) [[חציון (טווח בין רבעוני)]]
נברים, %	63.6	61.3	64.5
CHADS ₂ (ממוצע)	2.1	3.5	2.1
תוצאות (בשנה)			
	וורפרין (n = 6022)	ריברוקסבאן (n = 7133)	אפיקסבאן (n = 9120)
שבץ/תסחיף סיסטמי	1.69	2.4	1.6
	(RR, 95% CI) (ערך P)	(RR, 95% CI) (ערך P)	(HR, 95% CI) (ערך P)
	(1.11, 0.82-0.66)	(2.1, 1.11-0.88)	(1.27, 0.95-0.79)
	P < 0.001 לעליונות >	P לאי-נחיתות > 0.001, P לעליונות = 0.12 (ITT)	P לאי-נחיתות > 0.001, P לעליונות = 0.01
שבץ איסכמי	1.2	1.42	1.05
	(RR, 95% CI) (ערך P)	(RR, 95% CI) (ערך P)	(HR, 95% CI) (ערך P)
	(0.92, 0.60-0.76)	(1.34, 0.94-0.75)	(0.97, 0.74-0.92)
	P = 0.03	P = 0.581	P = 0.42
שבץ המורגי	0.38	0.44	0.47
	(RR, 95% CI) (ערך P)	(RR, 95% CI) (ערך P)	(HR, 95% CI) (ערך P)
	(0.10, 0.14-0.26)	(0.26, 0.37-0.59)	(0.24, 0.35-0.51)
	P < 0.001	P = 0.024	P < 0.001
דימום משמעותי	3.36	3.4	3.09
	(RR, 95% CI) (ערך P)	(RR, 95% CI) (ערך P)	(HR, 95% CI) (ערך P)
	(3.11, 0.81-0.93)	(3.6, 0.69-0.80)	(2.13, 0.60-0.80)
	P = 0.31	P = 0.003	P < 0.01
דימום תוך-גולגולתי	0.74	0.7	0.80
	(RR, 95% CI) (ערך P)	(RR, 95% CI) (ערך P)	(HR, 95% CI) (ערך P)
	(0.30, 0.27-0.40)	(0.5, 0.47-0.67)	(0.33, 0.30-0.58)
	P < 0.001	P = 0.02	P < 0.001
דימום חוץ-גולגולתי	2.67	-	-
	(RR, 95% CI) (ערך P)		
	(2.84, 0.92-1.07)		
	P = 0.38		
דימום במערכת העיכול	1.02	2.2	0.86
	(RR, 95% CI) (ערך P)	(RR, 95% CI) (ערך P)	(HR, 95% CI) (ערך P)
	(1.51, 1.19-1.50)	(3.2, 0.86-1.15)	(0.76, 0.70-1.15)
	P < 0.001	P < 0.001	P = 0.37
אוטם בשריר הלב	0.64	1.1	0.61
	(RR, 95% CI) (ערך P)	(RR, 95% CI) (ערך P)	(HR, 95% CI) (ערך P)
	(0.81, 0.94-1.27)	(0.9, 0.63-1.06)	(0.53, 0.66-1.17)
	P = 0.12	P = 0.12	P = 0.37
תמתה כוללת	4.13	2.2	3.94
	(RR, 95% CI) (ערך P)	(RR, 95% CI) (ערך P)	(HR, 95% CI) (ערך P)
	(3.64, 0.88, 0.77-1.00)	(1.9, 0.85, 0.70-1.02)	(3.52, 0.89, 0.80-0.99)
	P = 0.051	P = 0.07	P = 0.047
% הפסקה בתום המעקב	10.2	22.2	27.5
% הפסקה/שנה	5.1	11.7	15.3

AF = פרפור פרודורום; b.i.d. = פעמיים ביום; CHADS₂ = אי ספיקת לב גדשתית, יתר לחץ דם, גיל 75 או יותר, סוכרת, שבץ/שבץ איסכמי חולף (מוספלי); CI = confidence interval; רווח בר סמך; CrCl creatinine clearance (פינוי קריאטינין); HR = hazard ratio, יחס סיכונים; ITT = intention-to-treat, כוונה לטפל; .o.d. = פעם ביום; RR = relative risk, סיכון יחסי; SD = סטייה סטנדרטית; TIA = שבץ איסכמי חולף; VKA = אנטגוניסט לויטמיין K.

5. התחלה מעשית וסכמת מעקב למטופלים הנוטלים נוגדי קרישה פומיים חדשים

לפני מתן מרשם ל-NOACs למטופל עם AF, יש לבצע ניתוח סיכון-תועלת מבחינת טפול נוגד קרישה בכלל ומבחינת נוגד הקרישה הספציפי, על סמך ההתוויות המאושרות ועל פי העדפת המטופל לאחר דיון באפשרויות השונות. באשר לבחירה של NOAC מסוים, חשוב לשקול גם את הפרופיל הקליני של המטופל ואת התרופות הנלוות שלו. בדומה למשתמשים ב-VKA, חשוב גם שאלו שהמטופלים ב-NOACs יישאו פרטים על הטיפול נוגד הקרישה שלהם, על מנת להתריע בפני כל גורם (פרא-)רפואי על הטיפול בהם. תמונה 4 מתארת את עקרונות תחילת הטיפול והמעקב אחר חולים המקבלים NOAC.

תמונה 4 – מעקב מובנה אחר מטופלים הנוטלים את נוגדי הקרישה הפומיים החדשים.
 חובה לבצע מעקב מובנה אחר מטופלים הנוטלים את נוגדי הקרישה הפומיים החדשים על מנת להבטיח נטילה בטוחה ויעילה של התרופה.



*כרטיס נוגד הקרישה, מיועד לתיאור כל ביקור מתוכנן, כל השנחה או בדיקה רלוונטית וכל שינוי בתרופה, כדי שלכל אדם העוקב אחר המטופל יהיה את כל המידע. בנוסף, נדרשת התקשרות כתובה בין השחקנים הפרא-רפואיים השונים, על מנת ליידע אותם באשר לתכנית המעקב וביצועה. בנספח א' עמוד 22 – נמצאת הצעה לפורמט עבור כרטיס מעקב למטופל.

6. כיצד למדוד את ההשפעה נוגדת הקרישה של נוגדי הקרישה הפומיים החדשים?

נוגדי הקרישה הפומיים החדשים אינם מצריכים ניטור שגרתי של הקרישה: אין צורך לשנות שום מינון או מרווח בין מינונים בתגובה לשינויים בפרמטרים המעבדתיים הנוגעים לקרישה. עם זאת, ייתכן שבמקרי חירום יהיה צורך לבצע הערכה כמותית של החשיפה לתרופה ושל ההשפעה נוגדת הקרישה.

בעת פענוח תבחין קרישה של מטופל המקבל NOAC חשוב לדעת בדיוק מתי נלקח ה-NOAC ביחס למועד נטילת דגימת הדם.

ה-aPTT עשוי לספק הערכה איכותנית באשר לנוכחות של דביגטראן אם רמת ה-aPTT 12-24 שעות לאחר הנטילה עדיין עולה על פי 2 מגבול הנורמה העליון, ייתכן שניתן לקשר זאת לסיכון גבוה יותר לדימום וייתכן שהיא מחייבת זהירות, במיוחד בקרב מטופלים עם גורמי סיכון לדימום. זמן הפרותרומבין (PT) עשוי לספק הערכה איכותנית באשר לנוכחותם של מעכבי פקטור Xa. בדומה לקשר בין aPTT לדביגטראן, בדיקות אלה אינן רגישות להערכה כמותית של השפעת ה-NOAC. קיימות אמנם בדיקות כמותיות לתרופות המעכבות תרומבין באופן ישיר (DTI, direct thrombin inhibitors) ולמעכבי FXa (בדיקות זמן תרומבין מדוללת ותבחנים כרומונוגניים, בהתאמה), אך חשוב לציין שאין נתונים על ערכי הסף של בדיקות אלה, שמתחת להם ניתוח הוא "בטוח", ולפיכך לא ניתן בשלב זה להמליץ על השימוש בבדיקות אלה לצורך זה. אין להשתמש בבדיקת INR בקרב מטופלים הנוטלים NOACs.

7. אינטראקציות בין-תרופתיות והפרמקוקינטיקה של נוגדי הקרישה הפומיים החדשים

על אף הציפיות הגבוהות לאינטראקציות מעטות יותר בין מזון לבין ה-NOACs יהיו הרופאים חייבים לשקול את ההשפעות הפרמקוקינטיקות של תרופות נלוות ושל מחלות נלוות בעת מתן מרשם ל-NOACs, במיוחד כאשר ישנו שילוב של גורמים מפריעים.

למידע מפורט ועדכני על האינטראקציות הבין תרופתיות של כל אחת מהתרופות יש לעיין בעלון המתאים לרופא כפי שאושר על ידי משרד הבריאות הישראלי.

מאחר שלצריכת מזון ישנה השפעה על הספיגה ועל הזמינות הביולוגית של ריברוקסבאן יש ליטול תרופה זו עם האוכל. לתרופות NOACs אחרות אין אינטראקציה רלוונטית עם מזון. כמו כן, שימוש נלווה במעכבי משאבות פרוטונים (PPI, proton-pump inhibitor) ובחוסמי H2 אינו מהווה התוויה נגד לאף NOAC.

8. מעבר בין נוגדי קרישה

כאשר עוברים מ-VKA ל-NOACs יש להפסיק תחילה את ה-VKA ולעקוב אחר ה-INR. רק לאחר ירידת ה-INR אל מתחת ל 2.0 יש להתחיל במתן ה-NOAC. מעבר מ-NOAC ל-VKA דורש חפיפה מסוימת והפסקת ה-NOAC רק לאחר שה INR התייצב בין 2.0-3.0.

9. הבטחת היענות עם צריכת נוגד קרישה פומי חדש

ההשפעה נוגדת הקרישה של ה-NOACs מתפוגגת 12-24 שעות לאחר הנטילה האחרונה. לפיכך, היענות קפדנית לטיפול חיונית להשגת הגנה מתאימה. על הרופאים לפתח דרכים לשיפור היענות, שידוע כי היא עומדת על 80% או פחות ברוב התרופות הנמצאות בפרקטיקה היומיומית. יש מעט נתונים בנוגע להיענות בפועל ל-NOACs בחיי היום יום. עם זאת, יש לשקול את כל האמצעים הקיימים לצורך שיפור היענות. אמצעים אלה כוללים בחירה במשטר מינון צריכה של פעם ביום או של פעמיים ביום; חזרה על ההדרכה למטופל ולבני משפחתו; לוח זמנים ברור למעקב עם רופא משפחה וקרדיולוג, אפשרות שימוש בעזרים טכנולוגיים, כגון קופסאות של תרופות ואפליקציות סמארטפון ומאגר נתונים של בתי מרקחת.

10. כיצד להתמודד עם טעויות במינון?

שאלות הקשורות לטעויות במינון נפוצות מאוד בפרקטיקה היומיומית. על מנת למנוע מצבים כגון אלו המתוארים להלן, יש לעודד במידת האפשר את המטופלים הנוטלים NOACs להשתמש במיכלי הכדורים השבועיים שבהם יש מקומות נפרדים לכל מנה.

במקרה של החמצת מנה, אין ליטול מנה כפולה כדי לפצות על המנות הבודדות שהוחמצו. עם זאת, ניתן ליטול את המנה שנשכחה עד מחצית מפרק הזמן שבין המנות (למשל, עד 12 שעות, כאשר המינון הוא פעם ביום). אם לא ניתן לעשות זאת יותר, יש לדלג על המנה וליטול את המנה הבאה במועדה.

במקרה שבטעות ניטלה מנה כפולה, ניתן לבחור לוותר על המנה המתוכננת הבאה. לעיתים, המטופל אינו בטוח אם מנה ניטלה או לא. במשטר NOACs של נטילת מנה פעמיים ביום, ניתן להמשיך במינון המתוכנן, כלומר, החל מהמנה הבאה בתום מרווח הזמן של 12 שעות. במשטר NOACs של נטילת מנה פעם אחת ביום, ניתן ליטול כדור נוסף ואז להמשיך במשטר המינון המתוכנן.

במקרה של מינון יתר, בהתאם לכמות החשודה של מינון היתר, יש להציע אשפוז לצורך ניטור או להציע נקיטת צעדים דחופים.

11. מטופלים עם מחלת כליות כרונית

מחלת כליות כרונית (CKD, chronic kidney disease) מהווה גורם סיכון הן לאירועים תרומבואמבוליים והן לדימום בקרב מטופלי AF. ממצאים מהעת האחרונה מעלים את האפשרות כי פינוי קריאתינין של פחות מ-60 מ"ל/דקה אף עשוי להיות גורם מנבא בלתי תלוי לשבץ ולתסחיפים סיסטמיים. טיפול ב-VKA נקשר להפחתה משמעותית בסיכון לשבץ או לאירועים תרומבואמבוליים בקרב חולי CKD, אך במקביל הסיכון לדימום עולה במידה משמעותית. אם כן, יש להעריך בזהירות את ההשפעה הקלינית הכוללת של הטיפול ב-VKA במטופלים אלה. מטופלים רבים עם CKD בדרגה מתונה עד חמורה גויסו לניסויים על NOAC, עם הפחתות מינון שהוגדרו מראש. בהקשר של הטיפול עם NOAC, ה-CrCl מוערך בצורה הטובה ביותר באמצעות שיטת קוקרופט (Cockcroft), כיוון שזו השיטה שבה נעשה שימוש ברוב הניסויים עם NOAC. אין נתונים באשר ל-NOACs במטופלים עם מחלת כליות כרונית מתקדמת (CrCl של פחות מ-30 מ"ל/דקה), וההנחיות הנוכחיות של האגודה האירופית לקרדיולוגיה ממליצות נגד השימוש ב-NOACs במטופלים אלו. יתר על כן, ישנם מעט מאד נתונים על מטופלי דיאליזה או שקרובים לטיפול בדיאליזה (GFR של פחות מ-15 מ"ל/דקה, CKD בשלב V), הן מניסויים והן מהניסוי הקליני. בהיעדר ניסיון שכזה, אף אחת מתרופות ה-NOACs אינה מאושרת לשימוש במטופלי דיאליזה.

נראה כי נוגדי הקרישה הפומיים החדשים מהווים אפשרות סבירה לטיפול נוגד קרישה בקרב מטופלי AF עם CKD בדרגה מתונה עד חמורה. נראה כי יחס התועלת/סיכון של NOACs לעומת VKAs דומה בחולי CKD ליחס

שבחולים ללא הפרעה כליתית, וישנן עדויות לכך שהעלייה בשיעור הדימום בקרב חולי CKD היתה פחותה באופן משמעותי לעומת שיעורה עם VKA.

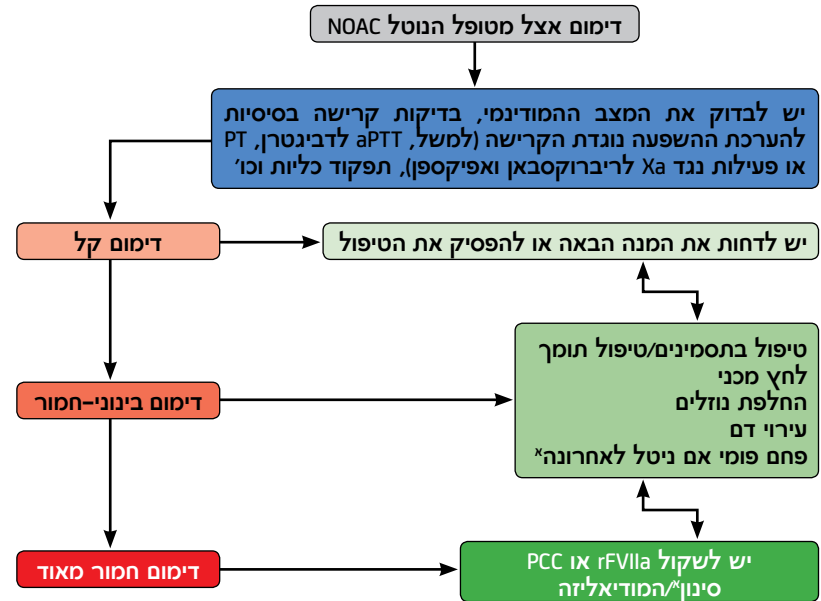
אין מחקרים שהשוו בין הסיכונים של CKD עם ה-NOACs השונות. לפיכך, ייתכן כי איזון זהיר בין היתרונות לסיכונים של כל תרופה (ושל התאמת המינון שלה) מצדיק את הבחירה הזו. עם זאת, בקרב חולי CKD נדרש מעקב זהיר אחר תפקוד הכליות עם כל התרופות, מאחר שכולן מפונות במידה זו או אחרת דרך הכליות. ניטור תפקוד הכליות רלוונטי במיוחד לדביגטראן, שעיקר הפינוי שלו הוא כליתי (ראה גם "התחלה מעשית וסכמת מעקב למטופלים הנוטלים נוגדי קרישה פומיים חדשים"). מחלה חריפה לעיתים קרובות משפיעה באופן זמני על תפקוד הכליות (זיהומים, אי ספיקת לב חריפה וכו'), ולפיכך עליה להוביל להערכה עדכנית של התפקוד הכליתי. במטופלי AF הזקוקים להמודיאליזה יש להימנע מטיפול בנוגדי הקרישה הפומיים החדשים וייתכן כי VKAs הינם חלופות מתאימות יותר לעת עתה.

12. ניהול סיבוכי דימום

בשל היעדרן של תרופות נגד (antidotes) ספציפיות ל-NOACs, האסטרטגיות לסתירת ההשפעות נוגדות הקרישה הן מוגבלות. סתירת ההשפעה של VKAs באמצעות מתן ויטמין K מתחיל לאט (כלומר, לאחר 24 שעות לפחות), אך מתן פלסמה קפואה טרייה או גורמי קרישה משקם את הקרישה מהר יותר. עם זאת, במקרה של NOACs, הכמות הרבה של התרופה בפלסמה עלולה לחסום גם את גורמי הקרישה החדשים שניתנים. מצד שני, מחקרים הראו כי פרופיל הדימום של ה-NOACs, במיוחד זה של דימום תוך-גולגולתי ושל דימומים מסכני חיים, עדיף על זה של וורפרין (warfarin). עם זאת ככל שיותר מטופלים יתחילו להשתמש באחת מתרופות ה-NOAC, מספר האירועים הקשורים לדימומים צפוי לעלות. כיום, ההמלצות לטיפול בדימום אינן מבוססות ברובן על ניסיון קליני, אלא משקפות יותר את דעות המומחים ואת שינוי ערכי המעבדה. בהתחשב בכך שזמני מחצית החיים של ה-NOACs הם קצרים יחסית עד לסילוקן, זמן הוא תרופת הנגד הטובה ביותר של תרופות אלה. דבר זה מדגיש את חשיבות האנמנזה המפורטת אודות משטר המינון שבו נעשה שימוש, הזמן המדויק של הנטילה האחרונה, גורמים המשפיעים על הריכוז בפלסמה (למשל, טיפול ב-P-gp, מחלת כליות כרונית ואחרים), וגורמים אחרים המשפיעים על עצירת הדימום (כגון שימוש נלווה בתרופות נוגדות טסיות).

על סמך נתונים קליניים מועטים, ניתן לשקול מתן PCC או aPCC למטופל עם דימום מסכן חיים, אם נדרשת תמיכה מיידית לעצירת הדימום (תמונה 5). בעת ההמתנה לנתונים נוספים על היעילות הקלינית של אסטרטגיות אלה, הבחירה עשויה להיות תלויה בזמינותם ובניסיון במרכז הטיפול. מקומו של פקטור VIIa משופעל רקומביננטי זקוק להערכה נוספת. אנו ממליצים על התייעצות בין קרדיולוגים, מומחי קרישה ורופאי רפואת חירום על מנת לפתח מדיניות לכלל בתי החולים באשר לטיפול בדימום. מדיניות כזו צריכה להיות מועברת היטב ולהיות נגישה בקלות (למשל, באתר אינטרנט או בעלוני כיס). החברה הישראלית לקרישת הדם והאיגוד הישראלי לרפואה דחופה פרסמו פרוטוקול לטיפול בדימום בחולים הנוטלים את נוגדי הקרישה החדשים.

בעת כתיבת מסמך זה נמצאים בשלבי פיתוח שונים אנטידוטים כלפי נוגדי הקרישה החדשים. תכשירים אלה צפויים להיות זמינים בעתיד הלא רחוק ולהקל במידה רבה על הטיפול במקרים של דימום תחת NOACs.



PCC = פקטור VII רקובינינטי משופעל. א עם דביגטרן. rFVIIa = Prothrombin complex concentrate, תרכיז קומפלקס פרוטרומבין; PT = זמן פרוטרומבין; aPTT = activated partial thromboplastin time, זמן תרומבופלסטין חלקי משופעל; NOAC = נוגד קרישה פומי חדש; PCC = פקטור VII רקובינינטי משופעל. א עם דביגטרן.

13. מטופלים העוברים התערבות כירורגית או אבלציה

כרבע מהמטופלים הזקוקים לטיפול נוגד קרישה צריכים לבצע הפסקה זמנית של הטיפול תוך שנתיים מתחילת הטיפול. בעת ההחלטה מתי להפסיק ולהתחיל מחדש את התרופה, יש לקחת בחשבון הן את מאפייני המטופל (תפקוד כליות, גיל, היסטוריה של סיבוכי דימום, תרופות נלוות) והן גורמים כירורגיים. טבלה 3 מסכמת את המידע הזה עבור תרופות ה-NOACs השונות. אנו ממליצים לפתח הנחיות מוסדיות ומדיניות לכלל בתי החולים באשר לניהול ניגוד הקרישה לאחר ניתוח במסגרות כירורגיות שונות, שתופץ באופן נרחב ותהיה נגישה בקלות.

אף על פי שניתן לבצע התערבויות נפוצות ללא סיכון משמעותי לדימום (כגון, הליכים דנטליים מסוימים או התערבויות לקטרקט או לגלאוקומה) בזמן רמות השפל של ה-NOACs (כלומר, 12 או 24 שעות לאחר הנטילה האחרונה, בהתאם למשטר מינון של פעמיים ביום או של פעם ביום), ייתכן שיהיה מעשי יותר לקבוע את מועד ההתערבות ל-24-18 שעות לאחר הנטילה האחרונה, ולאחר מכן להתחיל את התרופה מחדש 6 שעות לאחר מכן, כלומר, לדלג על מנה אחת של NOAC הניטלת פעמיים ביום. כשמדובר על הליכים עם סיכון שולי לדימום, מומלץ להפסיק את תרופות ה-NOACs 24 שעות לפני ההליך האלקטיבי בקרב מטופלים עם תפקוד כליות תקין, וכשמדובר על הליכים עם סיכון לדימום משמעותי, יש ליטול את ה-NOAC האחרונה 48 שעות לפני כן. כאשר לדביגטרן, הוצעה הפסקה מודרנת יותר לפני ההתערבות, בהתאם לתפקוד הכליות, הן להתערבויות בסיכון נמוך והן להתערבויות בסיכון גבוה, כמצוין בטבלה 3. אף על פי שבדיקות ה-aPTT וה-PT עשויות להוות הערכה סמי-כמותית של דביגטרן ושל מעכבי FXa, בהתאמה, אסטרטגיה הכוללת נירמול של ה-aPTT ושל ה-PT לפני התערבויות אלקטיביות/דחופות עדיין לא אומתה.

טבלה 3 נטילה אחרונה של התרופה לפני התערבות כירורגית אלקטיבית

ריברוקסבאן		אפיקסבאן		דביגטרן		
ללא סיכון חשוב לדימום ואו אפשרות לעצירה הולמת של הדימום באופן מקומי: יש לבצע ברמת השפל (כלומר, לאחר 12 או 24 שעות או יותר לאחר הנטילה האחרונה)						
סיכון נמוך	סיכון גבוה	סיכון נמוך	סיכון גבוה	סיכון נמוך	סיכון גבוה	
48 ≤	24 ≤	48 ≤	24 ≤	48 ≤	24 ≤	CrCl ≥ 80 מ"ל/דקה
48 ≤	24 ≤	48 ≤	24 ≤	72 ≤	36 ≤	CrCl 50-80 מ"ל/דקה
48 ≤	24 ≤	48 ≤	24 ≤	96 ≤	48 ≤	CrCl 30-50 מ"ל/דקה ²
48 ≤	36 ≤	48 ≤	36 ≤	לא מותווה	לא מותווה	CrCl 15-30 מ"ל/דקה ²
אין התוויה רשמית לשימוש						CrCl < 15 מ"ל/דקה

סיכון נמוך, ניתוח עם סיכון נמוך לדימום; סיכון גבוה, ניתוח עם סיכון גבוה לדימום. CrCl, פינוי קריאטינין. ב. רבים מהמטופלים האלה עשויים להיות על המינון הנמוך יותר של דביגטרן (כלומר, 110 מ"ג פעמיים ביום) או של אפיקסבאן (כלומר, 2.5 מ"ג פעמיים ביום), או שהם חייבים להיות על המינון הנמוך יותר של ריברוקסבאן (15 מ"ג ביום).

14. מטופלים העוברים התערבות כירורגית דחופה

אם נדרשת התערבות חירום, יש להפסיק את ה-NOAC. יש לדחות את הניתוח או את ההתערבות, אם ניתן, עד שיעברו לפחות 12 שעות, ובאופן אידיאלי - 24 שעות, לאחר המנה האחרונה. ניתן לשקול הערכה של בדיקות הקרישה הנפוצות (aPTT ל-DTI; PT; רגיש למעכבי FXa) או בדיקת קרישה ספציפית (dTT ל-DTI; תבחנים כרומוגניים למעכבי FXa), אם ישנו חשש באשר לדעיכה פרמקוקינטית של ההשפעה נוגדת הקרישה (למשל, אי ספיקת כליות ואו מצבים נלווים). בכל אופן, אסטרטגיה כזו מעולם לא הוערכה ולפיכך לא ניתן להמליץ עליה ואין להשתמש בה באופן שגרתי.

15. מטופלים עם פרפור פרוזודורים ומחלת לב כלילית

השילוב של AF עם מחלת לב כלילית הוא שכיח. זהו מצב מורכב מבחינת אופן ההתמודדות עם הטיפול נוגד הקרישה ונוגד הטסיות, והוא נקשר לשיעורי תמותה גבוהים באופן משמעותי. לרוע המזל, אין די נתונים זמניים על מנת להדריך באופן מיטבי את הפרקטיקה הקלינית במצבים אלו. יתר כל כן, חומרים נוגדי טסיות חדשים נכנסו לשוק בתסמונת כלילית חריפה ובכך הוסיפו אי וודאות באשר לשימוש בהם בשילוב עם VKAs או עם NOACs כאשר למטופל יש הן ACS והן AF. לשם הבהירות, נבחרו שלושה תרחישים קליניים עם תרחישי משנה רבים ושונים והוצעו הוראות מעשיות לכל אחד מהם: (i) ניהול ACS במטופל עם AF הנוטל NOAC; (ii) ניהול מטופל עם ACS לאחרונה (פחות משנה) המפתח AF חדש; ו-(iii) התפתחות AF במטופל עם היסטוריה של מחלת לב כלילית, אך ללא ACS במהלך השנה האחרונה, ללא השתלה אלקטיבית של תומכן חשוף (bare metal stent) במהלך החודש האחרון או תומכן מפריש תרופה (drug eluting stent) במהלך 6 החודשים האחרונים ("מחלת לב כלילית יציבה"). יש להתאים באופן מאוד אישי את הסוג ואת הרמה של נוגד הקרישה, כמו כן את הטיפול נוגד הטסיות, יחיד לעומת כפול, בשילוב עם NOAC, ואת משכו, על סמך הסיכון האתרוטרומבוטי, הסיכון הקרדיואמבוליי והסיכון לדימום. מומלץ מאוד להעריך את הסיכון באופן רשמי באמצעות כלים מתוקפים, כגון ציוני GRACE, CHA₂DS₂-VASc ו-HAS-BLED. במסמך גם ישנה רשימה של הנתונים המדעיים המרכזיים המהווים בסיס להנחיה. לבסוף, אנו מכירים בכך שנתונים חדשים, הנחוצים ביותר, עשויים לשנות את אפשרויות הניהול.

16. המלצות למניעת תרומבואמבולוזים ב-AF שאינו ממקור מסתמי

המלצות		משפחה	רמה
המלצות למניעת תרומבואמבולוזים ב-AF שאינו ממקור מסתמי - כללי			
A	I		טיפול אנטי-תורמבובטי למניעת תרומבואמבולוזים מומלץ לכל המטופלים עם AF למעט מטופלים (גברים ונשים) שנמצאים בסיכון נמוך (מתחת לגיל 65 ועם AF lone) או עם התוויות נגד.
A	I		יש לבסס את בחירת הטיפול האנטי-תורמבובטי על הסיכונים המוחלטים לשבץ/תרומבואמבולוזים ודימום ועל התועלת הקלינית הכוללת למטופל ספציפי.
A	I		מומלץ להשתמש בציון CHA ₂ DS ₂ -VASc אמצעי להערכת הסיכון לשבץ במטופלים עם AF ממקור שאינו מסתמי.
B	I		במטופלים עם ציון CHA ₂ DS ₂ -VASc של 0 (כלומר, מתחת לגיל 65 ועם AF lone) הנמצאים בסיכון נמוך, ללא אף אחד מגורמי הסיכון, לא מומלץ טיפול אנטי-תורמבובטי.
A	I		במטופלים עם ציון CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2, מומלץ טיפול ב-OAC עם: <ul style="list-style-type: none"> VKA במינון מותאם (INR 2-3); או מעכב תרומבין ישיר (דביגטרין); או מעכב פומי של פקטור Xa (למשל, ריברוקסבאן, אפיקסבאן) אלא אם ישנה התווית נגד.
A	I		במטופלים עם ציון CHA ₂ DS ₂ -VASc=1, יש לשקול טיפול ב-OAC עם: <ul style="list-style-type: none"> VKA במינון מותאם (INR 2-3); או מעכב תרומבין ישיר (דביגטרין); או מעכב פומי של פקטור Xa (למשל, ריברוקסבאן, אפיקסבאן) על סמך הערכה של הסיכון לסיבוכי דימום ושל העדפות המטופל.
B	I		מטופלות מתחת לגיל 65 עם AF lone (אך עדיין עם ציון CHA ₂ DS ₂ -VASc של 1 בשל מינון נמצא בסיכון נמוך ואין לשקול טיפול אנטי-תורמבובטי.
B	I		כאשר מטופלים מסרביים לשימוש בכל OAC שהוא (VKAs או NOACs), יש לשקול טיפול נוגד טסיות, תוך שימוש בטיפול משולב של אספירין 75-100 מ"ג עם קלופידוגרל 75 מ"ג מדי יום [כאשר ישנו סיכון נמוך לדימום] או - ביעילות מופחתת - אספירין 75-325 מ"ג מדי יום.
המלצות למניעת תרומבואמבולוזים ב-AF שאינו ממקור מסתמי - NOACs			
B	I		כאשר לא ניתן להשתמש ב-VKA במינון מותאם (INR 2-3) אצל מטופל עם AF שמומלץ לו טיפול ב-OAC, בשל קושי לשמור על ערכי ניגוד קרישה טיפוליים, הופעות תופעות לוואי של VKAs או חוסר יכולת לבצע ניטור INR או להגיע אליו, מומלץ להשתמש באחד מה-NOACs הבאים: <ul style="list-style-type: none"> מעכב תרומבין ישיר (דביגטרין); או מעכב פומי של פקטור Xa (למשל, ריברוקסבאן, אפיקסבאן)
A	I		כאשר מומלץ OAC, יש לשקול אחד מה-NOACs הבאים: <ul style="list-style-type: none"> מעכב תרומבין ישיר (דביגטרין); או מעכב פומי של פקטור Xa (למשל, ריברוקסבאן, אפיקסבאן) במקום VKA במינון מותאם (INR 2-3), אצל רוב המטופלים עם AF שאינו ממקור מסתמי, על סמך התועלת הקלינית הכוללת שלהם.
B	I		כאשר ניתן מרשם לדביגטרין, יש להעדיף מינון של 150 מ"ג פעמיים ביום עבור רוב המטופלים, תוך העדפת 110 מ"ג פעמיים ביום עבור מטופלים בניגיל 80 ומעלה שימוש בלווה בתרופות היוצרות אינטראקציה (למשל, ורפמיל) סיכון גבוה לדימום (ציון HAS-BLED ≥ 3) ליקוי מתון בתפקוד הכליות (CrCl 30-49 מ"ל/דקה)
C	I		כאשר נשקל לתת ריברוקסבאן, יש לשקול מינון של 20 מ"ג פעם ביום עבור רוב המטופלים, תוך מתן מינון של 15 מ"ג ליום, בחולים עם סיכון גבוה לדימום (ציון HAS-BLED ≥ 3) ליקוי מתון בתפקוד הכליות (CrCl 30-49 מ"ל/דקה)

המלצות		משפחה	רמה
המלצות למניעת תרומבואמבולוזים ב-AF שאינו ממקור מסתמי - NOACs			
B	I		מומלץ לבצע למטופלים הערכה של תפקוד הכליות (על פי CrCl) לאחר התחלה של כל NOAC, ויש לחזור עליה מדי שנה, אך לעיתים קרובות יותר בקרב בעלי ליקוי מתון בתפקוד הכליות, תוך הערכה של ה-CrCl 2-3 פעמים בשנה.
A	III		לא מומלץ לתת NOACs (דביגטרין, ריברוקסבאן ואפיקסבאן) למטופלים עם ליקוי חמור בתפקוד הכליות (CrCl של פחות מ-30 מ"ל/דקה).
המלצות למניעת תרומבואמבולוזים ב-AF שאינו ממקור מסתמי - דימום			
B	I		מומלץ לבצע הערכה של הסיכון לדימום בעת מתן מרשם לטיפול אנטי-תורמבובטי (NOAC, VKA, אספירין/קלופידוגרל או אספירין).
B	A	I	יש לקבוע את ציון HAS-BLED כחשוב להערכת הסיכון לדימום, כאשר ציון של 3 או יותר מציון "סיכון גבוה" ויש לנקוט זהירות ולבצע סקירה שגרתית, לאחר התחלת הטיפול האנטי-תורמבובטי, בין אם זהו OAC או טיפול נוגד טסיות (LoE = A).
B	A	I	יש לטפל בגורמי סיכון לדימום שניתן לתקנם (למשל, לחץ דם לא מאוזן, INR לא יציב אם המטופל נוטל VKA, תרופות נלוות (אספירין, NSAIDs), אלכוהול (LoE = B)).
			יש להשתמש בציון HAS-BLED לזיהוי סיכונים לדימום שניתן לשנותם שיש לטפל בהם, אך אין להשתמש בו בפני עצמו לשלילת מטופלים מטיפול ב-OAC (LoE = B).
B	I		יש לשקול את הסיכון לדימום משמעותי עם טיפול נוגד טסיות (עם טיפול משולב של אספירין וקלופידוגרל - ובמיוחד בקשישים - גם עם טיפול באספירין בלבד), כיוון שהוא דומה ל-OAC.
המלצות למניעת תרומבואמבולוזים ב-AF שאינו ממקור מסתמי - בסמך להיפוך קצב			
B	I		למטופלים עם AF של 48 שעות או יותר, או כאשר משך ה-AF אינו ידוע, מומלץ על טיפול ב-OAC (למשל VKA 2-3 INR או דביגטרין) במשך 3 שבועות או יותר לפני היפוך קצב ובמשך 4 שבועות או יותר לאחר ההיפוך, בלי קשר לשיטת ההיפוך (חשמלית או תרופתית, פומית/תוך-ורידית).
B	I		למטופלים עם גורמי סיכון לשבץ או להישנות של AF, יש להמשיך את הטיפול ב-OAC, בין אם הוא VKA במינון מותאם (INR 2-3) או NOAC, לכל החיים, בלי קשר לכך שנראה כי נשמר קצב סינוס לאחר ההיפוך.

AF = פרפור פרוזודיים; b.i.d. = פעמיים ביום; CHA₂DS₂-VASc = אי ספיקת לב גדשתית, יתר לחץ דם, גיל 75 או יותר (מוכפל), סוכרת, שבץ (מוכפל), מחלה וסקולרית, גיל 74-65, מין (נשים); CrCl = פינוי קריאטינין; HAS-BLED = יתר לחץ דם, תפקוד חריג של הכליות/כבד (נקודה אחת לכל אחד), שבץ, נטייה לדימום, INR לא יציב עם וורפריין, קשיש (כלומר, מעל גיל 65), אלכוהול/תרופות (אספירין, NSAIDs וכו') נלווים (נקודה אחת לכל אחד); INR = יחס בינלאומי מתוקנן; i.v. = תוך-ורידית; OAC = נוגד קרישה פומי; NOAC = נוגד קרישה פומי חדש; NSAID = תרופה נוגדת דלקת שאינה סטרואידית; VKA = אנטיגוניסט לזוויטמין K.

הגדרת "פרפור פרוזדורים שאינו מסתמי" – Non Valvular Atrial Fibrillation נייר עמדה של האיגוד הקרדיולוגי בישראל^{3,9}

נכתב ע"י

נכתב ע"י: פרופ' אלי לב, פרופ' דורון זגר, פרופ' מיכאל גליקסון

נוגדי הקרישה החדשים (NOACS) הוכללו בשנים האחרונות בסל הבריאות חולים עם פרפור עליות המצויים בסיכון גבוה לארועים מוחיים ותסחיפים סיסטמיים. אוכלוסית החולים שהוגדרה כמתאימה לתרופות אלה היא "פרפור עליות שאינו מסתמי". מתברר כי בפועל קיים פער בין הגדרת מצב זה בקוי העמדה המקצועיים לבין הגדרתו בסל שרותי הבריאות של מדינת ישראל ומכאן בהגדרות המשמשות את המבטחים בבואם לשקול אישור תרופות אלה.

על פי הגדרת הסל פרפור לא מסתמי הוא פרפור המופיע בחולה שאין לו כל מחלת לב מסתמית. הגדרה זו אינה מבוססת על המחקרים שבוצעו בנושא או על קוי העמדה המקצועיים ומחריגה חולים רבים העשויים ליהנות מנוגדי הקרישה החדשים.

המחקרים שבדקו את נוגדי הקרישה החדשים לא כללו חולים עם פרפור מסתמי אך הגדרת מצב זה לא היתה אחידה בין המחקרים השונים. בכל המחקרים שתי קבוצות חולים לא נכללו והוצאו מהמחקרים: א. חולים עם מסתם מלאכותי מכני, ב. חולים עם היצרות מיטראלית ראומטית. ברור ששתי קבוצות אלו אינן מתאימות לטיפול בנוגדי הקרישה החדשים. מעבר לשתי קבוצות אלו הקריטריונים לאי הכללה במחקרים השונים לא היו אחידים כפי שמשקף בפירוט הבא:

1. RELY – היסטוריה של מחלה מסתמית לבבית – כולל מסתם מלאכותי ("PROSTHETIC VALVE"), או מחלה מסתמית משמעותית מבחינה המודינמית
2. ROCKET AF – נוכחות מסתם מלאכותי ("PROSTHETIC HEART VALVE"), היפוך חשמלי מתוכנן, היצרות מסתם מיטרלי משמעותית מבחינה המודינמית
3. ARISTOTLE – פרפור פרוזדורים הנובע מסיבות הפיכות (כגון טירוטוקסיקוזיס או פריקרדיטיס), היצרות מסתם מיטרלי בדרגה בינונית – קשה, מצבים מעבר לפרפור פרוזדורים הדורשים טיפול אנטיקואגולנטי, כגון מסתם מלאכותי ("PROSTHETIC HEART VALVE")
4. ENGAGE – היצרות מסתם מיטרלי בדרגה בינונית – קשה, מיקסומה עלייתית שלא הוסרה, מסתם מלאכותי מכני (MECHANICAL HEART VALVE). במחקר זה נכללו חולים עם מסתם מלאכותי ביולוגי או מצב לאחר תיקון מסתם.

קוי העמדה המקצועיים לנושא זה קובעים כך:

קוי העמדה האירופיים מ – 2012:

The term "valvular AF is used to imply that AF is related to rheumatic valvular disease (predominantly mitral stenosis) or a prosthetic heart valve"

קוי העמדה האירופיים אינם מציינים אם בביטוי "prosthetic heart valve" הכוונה למסתמים מלאכותיים מכניים וביוולוגיים או רק מכניים.

קוי העמדה האמריקאיים מ – 2014:

AF in the absence of rheumatic mitral stenosis, a mechanical or bioprosthetic heart valve or mitral "valve repair

מענין לציין כי מחקר ה ENGAGE, שבדק תכשיר חדש ממשפחה זו ופורסם לאחר כתיבת קוי העמדה שלעיל (המחקר האחרון מהארבעה להתפרסם), איפשר כאמור להכליל חולים עם מסתם ביולוגי.

לאחרונה אוניברסיטת DUKE בארה"ב פירסמה את הנחיותיה לשימוש ב – NOACS, ותחת ההגדרה של חולים עם VALVULAR AF אשר לא נכללו במרבית המחקרים הקליניים ציינו:

"Valvular AF" – mechanical prosthetic valve, moderate – severe MS. Other valvular abnormalities were included (i.e. MR, AS, TR, bioprosthetic valves etc), and thus are appropriate for NOACS.

בנוסף, לאחרונה De Caterina ו – Camm פירסמו מאמר דעה לגבי הגדרת פרפור עליות מסתמי ב – European Heart Journal. מסקנותיהם העיקריות שהמציבים העיקריים הנכללים בהגדרת פרפור עליות מסתמי, עם סיכון מוגבר ביותר לאירועים טרומבו-אמבוליים, הם פרפור עליות בנוכחות מסתם מלאכותי מכני, ובנוכחות היצרות מיטרלית בדרגה בינונית – קשה. הם מציינים גם שהיות והיצרות המסתם המיטרלי היא כמעט תמיד על רקע ראומטי, ניתן להגדיר מחלה מסתמית ראומטית באופן כללי (עם פרפור עליות) כחלק מהקטגוריה של פרפור עליות מסתמי, בסיכון גבוה לאירועים טרומבואמבוליים. מנגד, בחולים עם פרפור עליות והפרעות מסתמיות כגון היצרות של המסתם האאורטלי, אי ספיקה של המסתם האאורטלי, אי ספיקה של המסתם המיטרלי, או מצב לאחר החלפת מסתם מלאכותי ביולוגי או לאחר תיקון מסתם, לא נראה שקיים סיכון טרומבואמבולי מוגבר ביותר (מעבר לסיכון הכרוך בפרפור עצמו) כמו שתי הקטגוריות שהוזכרו קודם לכן, ועל כן לא צריך להכליל מצבים אלו בהגדרת פרפור עליות מסתמי, וניתן לטפל בחולים אלו ב – NOACS.

לסיכום, חולים עם פרפור פרוזדורים ומגוון רחב של מחלות מסתמיות שכיוות, כגון היצרות אאורטלית או אי ספיקה מיטראלית לא הוצאו ממרבית המחקרים השונים ויכולים בהחלט ליהנות מנוגדי הקרישה החדשים. מעבר לכך, קיימת מחלוקת לגבי ההגדרה המדויקת של VALVULAR AF ביחוד בהתייחסות למסתמים מלאכותיים – PROSTHETIC VALVES. נראה כי הגדרות לאחרונה, כגון זו של מחקר ENGAGE, ונייר הדעה של De Caterina ו – Camm אינן כוללות בקבוצה זו חולים עם מסתמים מלאכותיים ביולוגיים.

אנו סבורים, לפיכך, כי קבוצות החולים בהן אין להשתמש בנוגדי הקרישה החדשים הן חולים עם מסתם מלאכותי מכני וחולים עם מחלה מסתמית ראומטית מיטראלית (היצרות מיטראלית משמעותית). לציין שלהערכתנו, גם חולים אשר עברו פרוצדורה התערבותית כלשהי לטיפול במחלה מסתמית מיטרלית ראומטית (קומיסורוטמיה, הרחבה עם בלון, השתלת מסתם מלאכותי ביולוגי וכ"ו) צריכים להחשב עדיין כחולים עם מחלה ראומטית, ולא מומלץ לטפל בהם בנוגדי הקרישה החדשים.

לעומת זאת, בחולים עם הפרעות מסתמיות משמעותיות שאינן היצרות המסתם המיטרלי (כגון היצרות של המסתם האאורטלי, אי ספיקה של המסתם האאורטלי, אי ספיקה של המסתם המיטרלי או אי ספיקה של המסתם הטריקוספידלי) ניתן להשתמש בנוגדי הקרישה החדשים. גם בחולים עם פרפור פרוזדורים ומסתם מלאכותי ביולוגי, מצב לאחר TAVI או מצב לאחר תיקון מסתם ניתן להשתמש בנוגדי הקרישה החדשים (בתנאי כאמור שהמחלה המסתמית הראשונית לא היתה ראומטית). אם כי, לאור הניסיון המוגבל יותר בקבוצות חולים אלה, מומלץ לשקול על בסיס אינדיבידואלי את הסיכון והתועלת שבמתן נוגדי הקרישה החדשים כתחליף לקומדין.

נשמח אם משרד הבריאות יבהיר הגדרות אלה לצורך מתן התרופות הן בסל הבריאות והן בביטוחים המשלימים.

סולמות הערכת סיכון לשבץ ולדימום בחולים עם פרפור פרוזדורים

ציון ה-CHA₂DS₂-VASc

Risk factor-based approach expressed as a point based scoring system, with the acronym CHA ₂ DS ₂ -VASc (Note: maximum score is 9 since age may contribute 0, 1, or 2 points)		
Risk factor	Score	
Congestive heart failure/LV dysfunction	1	
Hypertension	1	
Age ≥75	2	
Diabetes mellitus	1	
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2	
Vascular disease	1	
Age 65–74	1	
Sex category (i.e. female sex)	1	
Maximum score	9	
Adjusted stroke rate according to CHA ₂ DS ₂ -VASc score		
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Patients (n= 7329)	Adjusted stroke rate (%/year) ^b
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

Letter	Clinical characteristic ^a	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

ציון ה-HAS BLEED