

המלצות לטיפול מגשר (Bridging Therapy) בהפרין בעל משקל מולקולרי נמוך (LMWH) בחולים עם מסתמים תותבים בהם יש צורך להפסיק נוגדי קרישה לפני פרוצדורה פולשנית או ניתוחית

מסמך עמדה של:
האיגוד הקרדיולוגי בישראל



2004



ההסתדרות הרפואית בישראל
המועצה המדעית • האגף למדיניות רפואית

77	1. רקע
78	2. מטרת מסמך העמדה
78	3. השיטה
78	4. תוצאות
79	5. משמעויות מהתוצאות
79	6. היערכות הקהילה הרפואית לאחר מכתב האזהרה של Aventis
80	7. תכשירי LMWH שאינם Enoxparin
80	8. סיכום ומסקנות
80	ספרות

מחברי המסמך:

חברי הוועדה:
ד"ר ירון שפירא
ד"ר מיכה פיינברג
פרופ' אליק שגיא

א. הצורך בטיפול המגשר (Bridging therapy) בחולים המטופלים בנוגדי קרישה פומיים

חולים עם מסתמי לב מיכאניים נמצאים בסיכון שנתי של כ-8.6% לפתח אירועים תרומבואמבוליים אם אינם מטופלים בנוגדי קרישה (1). סיכון זה מופחת לכ-1.8% תוך טיפול בנוגדי קרישה. השיעור השנתי של אירועים תרומבואמבוליים משמעותיים בחולים אלה הינו 4% ללא נוגדי קרישה, והוא מופחת ל-1% עם נוגדי קרישה. השיעור השנתי של אירועי היתקעות מסתם הינו 1.8% ו-0.2% בלי ועם נוגדי קרישה, בהתאמה (1). לפיכך, קיימת הנחייה ברורה לשימוש לכל החיים בנוגדי קרישה בחולים עם מסתמי לב תותבים מיכאניים.

ישנם מצבים המצריכים הפסקה זמנית של טיפול פומי בנוגדי קרישה. מצבים אלה כוללים בעיקר ניתוחים או פעולות חודרניות הנושאות עמן סכנת דמם בינונית או ניכרת, והריון – במיוחד בשבועות ה-6-12, מחמת סיכון להטלת מומים בעובר, שכן קומדין חוצה את השליה. קיימים גם מצבים נדירים מאד בהם לא ניתן לטפל בחולה בנוגדי קרישה פומיים מחמת תופעות לוואי קשות או כישלונות חוזרים להשגת רמה טיפולית ויציבה.

באותם המצבים בהם מתבקשת הפסקה זמנית של נוגדי קרישה פומיים, ייתכן צורך במתן טיפול תחליפי על ידי נוגדי קרישה במתן תת-עורי או תוך-וורידי (להלן – טיפול מגשר – Bridging Therapy). הצורך בטיפול המגשר מושפע מרמת הסיכון לאירוע תרומבואמבולי בחולה נתון. גורמי סיכון נבחרים לאירוע תרומבואמבולי מפורטים בטבלה 1, והם כוללים סוג ומיקום מסתם, מספר המסתמים התותבים, קיומו של פרפור פרוזדורים, תפקוד ירוד של החדר השמאלי, גיל מתקדם, ארוע אמבולי לאחרונה ועוד. איגודים קרדיולוגים שונים התחשבו בגורמי הסיכון הנ"ל בגיבוש המלצות לגבי מתן טיפול מגשר (2-5).

ב. החלופות לטיפול מגשר בחולים המטופלים בנוגדי קרישה פומיים ומקומו של LMWH

עד לאחרונה התחליף היחיד לנוגדי קרישה פומיים בחולים עם מסתמים תותבים מיכאניים היתה הפרין בלתי מקוטע (Unfractionated heparin - UFH). הפרין בעל משקל מולקולרי נמוך (Low-molecular-weight-heparin, LMWH) הולך ותופס בשנים האחרונות מקום חשוב בטיפול ובמניעה של תסמונות קרישה שונות. לדוגמה, enoxaparin הוכח כעדיף על UFH בחולים עם תעוקת חזה בלתי יציבה ובאוטם שריר לב ללא התפתחות גלי Q (6); תכשירים אלה הוכחו כיעילים גם בטיפול בהפרעות קרישה וורידיות (7).

מדוע יש עניין להחליף את הטיפול ב-UFH ל-LMWH בחולים עם מסתמי לב תותבים? יש מספר יתרונות כלליים ל-LMWH על UFH (8-10). ראשית, מתן LMWH מביא לתגובה צפויה למתן מינון קבוע (בניגוד ל-UFH, שהטיפול בו מביא לתנודתיות בערכי aPTT). שנית, זמינותו הביולוגית גבוהה פי 2-4 מזו של UFH. שלישית, LMWH ניתן בזריקות תת-עוריות, דבר הניתן לביצוע על בסיס אמבולטורי, ואין צורך לעקור את החולה מסביבתו הטבעית (אומנם, גם UFH יכול להינתן תת-עורית, אך דורש מעקב aPTT בין המנות). רביעית, אין צורך בניטור תפקודי הקרישה בדם (לפחות בהינתן LMWH לטווח הקצר). לבסוף, תרומבוציטופניה פחות שכיחה במתן LMWH. טיפול לטווח קצר ב-LMWH כרוך בהוזלה משמעותית של עלויות (11-13), והמטופלים מעדיפים טיפול זה על UFH (11). טיעון נוסף בעד מתן LMWH הוא ההימנעות מהסיבוכים הזיהומיים הכרוכים בעירוי ממושך תוך-וורידי במחלקות בית החולים, במיוחד בחולים עם מסתמי לב תותבים.

ג. עמדת ה-Guidelines לגבי LMWH כטיפול מגשר

ההנחיות של קבוצת העבודה האירופאית מ-1995 (2) ושל ACC/AHA מ-1998 (3) מתייחסות ל-UFH בתחליף אפשרי יחיד לנוגדי קרישה פומיים. בקווים המנחים של ACC/AHA מוזכר LMWH כחלופה אפשרית להפרין בלתי מקוטע בהוריה זו, אך בהסתייגות כי לא ניתן להמליץ עליה בהיעדר נסיון קליני. המלצות הוועידה ה-6 של הקולג' האמריקאי של רופאי בית החזה, שהתקיימה ב-2000, ואשר סוכמה בגליון מיוחד של Chest, כוללות אפשרות למתן LMWH כתחליף זמני לנוגדי קרישה פומיים בחולים עם מסתמי לב תותבים (4). יש להבהיר כי עוצמת ההמלצה הינה 2C, כלומר: היחס תועלת/סיכון אינו ברור, ההמלצה מבוססת על עבודות תצפיתיות, והיא המלצה "חלשה", כלומר חלופות אחרות אף הן באות בחשבון. עם זאת יש לציין כי גם מתן UFH במינון גבוה זכה לדירוג 2C בהוריות הנ"ל באותן הנחיות קליניות! (4)

ד. אזהרת ה-FDA לגבי שימוש ב-Enoxaparin בחולים עם מסתמים תותבים והשלכותיה

ב-28/2/2002 שלחה חברת Aventis, יצרנית Lovenox (Enoxaparin) מכתב אזהרה ל-FDA (14). במכתב זה נמסרה אזהרה בעניין שימוש בתכשיר הנ"ל בנשים הרות עם מסתמי לב תותבים. נמסר במכתב על סדרה אחת של 7 נשים בהן ניתן

Lovenox 1mg/kg פעמיים ביום, ומהן ב-2 נחסם המסתם, מה שגרם למות הנשים ועובריהן. Aventis מסרה כי יש דיווחים נוספים כאלה לגבי נשים הרות. יתר על כן, החברה קובעת כי Lovenox אינו מומלץ כלל בחולים עם מסתמי לב תותבים. לא ברור האם קיים בסיס להמלצה לגבי מי שאינם בקבוצת הסיכון של נשים הרות. ה-FDA מסר אזהרה זו כלשונה.

אזהרת ה-FDA חוללה מבוכה בקרב רופאים המתבקשים להחליט או לחוות דעה בעניין הטיפול נוגד הקרישה בחולים עם מסתמים תותבים, בהם יש להפסיק זמנית את הטיפול הפומי. האם מכתבה של Aventis, בגיבוי ה-FDA חל גם לגבי חולים אלה? האם ניתן להסיק גזירה שווה על כל תכשירי LMWH?

2. מטרת מסמך העמדה

לגבש המלצות לגבי השימוש ב-LMWH בחולים עם מסתמי לב תותבים (לא כולל נשים הרות) בהם נדרשת הפסקה זמנית של נוגדי קרישה פומיים, בהתבסס על הנסיון שהצטבר עד כה בהוריה האמורה, תוך דגש על יעילות מחד גיסא ובטיחות מאידך גיסא.

3. השיטה

סקירה (overview) של העבודות שהתפרסמו בכתבי עת רפואיים ובדיווחים מהכנסים הקרדיולוגיים העיקריים (AHA, ACC, והאיגוד האירופאי)

4. תוצאות

התוצאות מרוכזות בטבלה 2, ומתבססות על References 11, 13, 15-22. להלן ריכוז הממצאים:

- א. בסה"כ טופלו 576 חולים, מהם 256 מיד לאחר התקנת המסתם, ועוד 340 בשל צורך בהפסקה זמנית של קומדין לפני ניתוח / פעולה פולשנית.
- ב. הסיבוכים המשמעותיים שדווחו עם LMWH – 2 מקרים של אירוע נוירולוגי חולף TIA (0.3%), ו-14 אירועי דם מגיורי (2.6%).
- ג. התכשיר השכיח בדיווחים היה Enoxaparin (242 מטופלים, 42%), ולאחריו בסדר שכיחות יורד – Dalteparin (177, 30.7%) ו-Nadroparin (91, 15.8%). ב-66 מקרים (11.5%) לא דווח על התכשיר.
- ד. כל התכשירים ניתנו תת-עורית פעמיים ביום. המינון השכיח למנה בודדת של Enoxaparin היה 1 מ"ג/ק"ג (למעט עבודתם של Galla וחב' בה היה המינון 30 מ"ג (17)). Dalteparin ניתן במינון 100-120 יח"ק"ג. Nadroparin ניתן במינון 100 יח"ק"ג.
- ה. עמדת המסתמים התותבים שנבדקו פורטה רק בכחצית המקרים: אורטליים – 136 (24.3%), מיטראליים – 119 (20.7%), ושניהם יחד – 49 (8.5%). ב-272 מקרים (47.2%) לא דווחה עמדת המסתם. לא דווח על מסתמים טריקוספידליים.
- ו. רמת Anti-Xa לא נבדקה בדרך כלל. Montalescot וחב' דווחו על שאיפה לערכים של 0.5 יח' למ"ל.
- ז. דגמי המסתם לא דווחו עפ"ר, למעט עבודתם של Berdague וחב' שעסקה במסתמי St Jude בלבד, ועבודתם של Montalescot וחב' בה דווח על תערובת דגמים.
- ח. אף עבודה לא השוותה ראש בראש LMWH מול UFH באופן פרוספקטיבי ורנדומלי. Montalescot וחב' השוו סדרה עוקבת של מטופלי UFH לסדרה עוקבת של מטופלי LMWH כטיפול מגשר אחרי החלפת המסתם. הקבוצות היו דומות לפי המחברים, אך מעיון בעבודה מסתבר כי שיעור החולים שהותקן אצלם תותב מיטראלי (לבד או עם מסתם אאורטלי) היה גבוה באופן מובהק בקבוצת UFH מבקבוצת LMWH (32% מול 17%, P=0.01). שיעור הסיבוכים התרומבוטיים והדימומיים היה נמוך ב-2 הקבוצות, ללא הבדל ביניהן.

לאור ממצאי רמת הבטיחות הגבוהה של LMWH כטיפול מגשר בחולים עם מסתמי לב תותבים, נשאלת השאלה: מה עורר את הדאגה מהשימוש בתכשירים הללו? ראשית, המידע שהצטבר היה מוגבל יחסית בהיקפו (אם כי ראוי לזכור כי המידע שעליו מושתתות ההמלצות ל-UFH באותן ההוריות דל בהרבה (23)). שנית, הופיעו, כאמור, מספר הודעות על סיבוכים בנשים הרות עם מסתמי לב תותבים שקיבלו LMWH כתחליף לקומדין.

6. היערכות הקהילה הרפואית לאחר מכתב האזהרה של Aventis

א. הוועדה הרב-תחומית בראשות Eric Topol.

לאחר פרסום מכתב האזהרה של Aventis התכנסה בראשות Eric Topol וועדה רב תחומית הכוללת קרדיולוגים, המטולוגים, גינקולוגים, מומחים לפרמקולוגיה ולטיפול נמרץ לגבש המלצות חדשות בתחום השימוש ב-Enoxaparin במסתמים תותבים ו/או בהריון (24). בפני הוועדה היו מרבית העבודות המצוטטות בנייר עבודה זה. כמו כן היא הביאה עדויות של 2 בעלי שם בתחום:

1) Alexander Turpie מ-Hamilton, Ontario, דיווח על הנסיון האישי של קבוצתו עם 1082 חולים עם שקיבלו LMWH כטיפול מגשר, 70% מהן עם Dalteparin ו-30% עם Enoxaparin. בין החולים הללו – 401 עם מסתמים תותבים (325 עם תותבים מיכאניים). לא היה אף מאורע תרומבואמבולי. דווח על דם מגורי ב-0.27% בלבד, ודמם מינורי ב-7.6%. ניתנו סה"כ 5.6 מנות LMWH לפני הניתוח / פרוצדורה ו-5.38 מנות אחריו. חלק מהממצאים דווחו בספרות (20).

2) John H Heit ממרכז התרומבופיליה של ה-Mayo Clinic, אשר דיווח על 532 חולים שקיבלו טיפול מגשר בנוגדי קרישה, מהם 185 עם מסתמים תותבים. 80% מהמטופלים קיבלו Dalteparin ו-20% Enoxaparin. אחרי 3 חודשים דווח על אירוע מוות אחד מתרומבוזיס, ואף לא אירוע אחד של תרומבוזיס על המסתם.

סיכום המלצת הפנל בראשות Topol היה כי השימוש ב-Enoxaprin בחולים עם מסתמי לב תותבים (שלא בנשים הרות) הינו בטיחותי ויעיל, במיוחד כטיפול מגשר, ותוך הפגנת יתרונות כלכליים. באשר לנשים הרות – הפנל סבר כי כל החלופות (המשך קומדין פומי, מעבר לפרקי זמן אלו או אחרים ל-UFH או ל-LMWH) בעייתיות, ולא ניתן הצביע על יתרון מובהק לאף אחת מהן. עם זאת, סברו חברי הפנל, שהספרות הקיימת איננה מצדיקה שימוש סלקטיבי ואסימטרי בשפה של "אזהרה" כלפי השימוש ב-Enoxaparin בהוריה הנ"ל. יש להסתייג ולציין כי הפנל מתייחס באופן בלעדי ל-Enoxaprin בהמלצותיו, ולמרות שהמידע הקיים מצביע על אפקט דומה גם לתכשירי LMWH הפרין – לא נכתב הדבר במפורש.

ב. נייר העמדה של AHA/ACC

ב-אפריל 2003 פורסם נייר עמדה עדכני של AHA/ACC באשר לטיפול בקומדין (25). נייר זה מזכיר את אזהרת ה-FDA, וקובע כי אין די מידע לגבי השימוש ב-LMWH בחולים עם מסתמים תותבים. עם זאת, במסמך מופיע LMWH (במינון 100U/Kg פעמיים ביום תת-עורית) כאחת החלפות לטיפול מגשר בחולים בסיכון גבוה, כאשר ידוע כי חולים עם מסתמי לב תותבים כלולים בקבוצת הסיכון הגבוה. הוא הדין בנשים הרות, בהן הטיפול החלופי ב-LMWH מוזכר כחלופה לגיטימית ב-3 אפשרויות: 1) במהלך כל ההריון; 2) או כטיפול תחליפי משבוע 38 ואילך; 3) בטרימסטר הראשון להריון וכן משבוע 38 עד 40. המינון המומלץ הינו 100U/Kg פעמיים ביום תת-עורית תוך מדידת Anti-Xa 4-6 שעות לאחר ההזרקה, והתאמת המינון להשגת Anti-Xa של 0.5-1 U/ml.

ג. ההנחיות החדשות של Aventis – יולי 2003

ב-7/7/2003 הוציאה חברת Aventis הודעה לעיתונות, בה היא מדווחת על אישור ה-FDA ל-Supplemental new drug application (sNDA) עבור Lovenox, הכולל התייחסות לשימוש ב-Enoxaparin בחולים עם מסתמים תותבים, לרבות נשים הרות (26). ביולי 2003 פורסמו הוראות השימוש המעודכנות ב-Lovenox ע"י Aventis (27). מסתמים תותבים עדיין אינם כלולים בהתוויות לשימוש ב-Lovenox. עם זאת, רוככה במידה משמעותית ההסתייגות מהשימוש בתכשיר בחולים עם מסתמים תותבים. בסעיף ה-precautions, נרשם כי Lovenox בזריקות לא נבחן במידה מספקת בחולים עם מסתמים תותבים כטיפול מונע וכטיפול לטווח ארוך (בניגוד לאמירה כי Lovenox אינו מומלץ בחולים עם מסתמים תותבים במכתב האזהרה מפברואר 2002) (14). באשר לנשים הרות, מוזכר כי היו מספר אירועים של קרישה על מסתמים. אולם היעדר מידע מספיק, מחלות הרקע, והאפשרות של טיפול נוגד קרישה שאינו הולם מסבכים את

ההערכה של מקרים אלה. בסעיף ה-warnings נכתב כי השימוש ב-Lovenox בנשים הרות עם מסתמים תותבים לא נלמד מספיק. החברה ממליצה על ניטור anti-factor Xa בנשים אלה, והתאמת מינון לפי הצורך. כלומר: המסמך מיולי 2003 משקף מעבר משלילה גורפת של השימוש ב-Enoxaparin בחולים עם מסתמים תותבים לאמירה מרוככת על מיעוט מידע, והנחיות כיצד להימנע מסיבוכים על ידי התאמת המינון.

7. תכשירי LMWH שאינם Enoxaparin

הוראות השימוש ב-Dalteparin (Fragmin, תוצרת Pfizer), כפי שעודכנו במאי 2003, אינן מתייחסות כלל לחולים עם מסתמים תותבים (28). גם הוראות השימוש ב-Nadroparin (Fraxiparine) אינן מתייחסות לחולים עם מסתמים תותבים.

8. סיכום ומסקנות

א. יש כיום מידע רב בספרות המתבסס על פרסומים מדעיים בעיתונות הרפואית הכוללת בקרת עמיתים (Peer-reviewed) וכן וחוות דעת מומחים, בדבר בטיחות השימוש בתכשירי LMWH במינונים הטיפוליים שנסקרו (רי' סעיף 4.ד). כטיפול מגשר בחולים עם מסתמים מכאניים – למעט בנשים הרות. טיפול זה מקצר את משך האשפוז ועלותו.

ב. אנו ממליצים כי ההחלטה בדבר עצם הצורך בטיפול מגשר ובחירת התכשיר המועדף תהיה בסמכותו של הקרדיולוג המטפל בחולה, בהתאם להיכרותו עם החולה, ותוך התחשבות ברמת הסיכון לאירוע תרומבואמבולי.

ג. למרות שקיים מידע רב לגבי הבטיחות בשימוש LMWH כטיפול מונע לאירועים אמבולים ורידיים בחולות בהריון בסיכון גבוה ללא מסתם תותב הרי שאין מספיק מידע לאשר שימוש ב-LMWH בנשים הרות עם מסתמים תותבים. עם זאת, יש להדגיש כי אין לנו למעשה מידע מוצק לגבי היעילות והבטיחות של אף טיפול נוגד קרישה בהריון בחולות עם מסתם תותב, כולל LMWH, UFH ונוגדי קרישה במתן פומי. השימוש בכל התכשירים הללו כרוך ברמת סיכון מסוימת הן לאירועים תרומבואמבולים והן לדימומים לאם ולעובר. הטיפול בחולים מורכבים אלו צריך להיות מותאם לחולה עצמו ולהיעשות במרכזים עם התמחות ונסיון בחולים מסוג זה.

ספרות

1. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994; 89: 635-641.
2. Gohlke-Bärwolf C, Krozingen B, Acar J, Oakley C, Butchart E, Burckhardt D, Bodnar E, Hall R, Delahaye J.-P, Horstkotte D, Krémer R, Krayenbühl HP, Krzeminska-Paula M, Samama M. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. *Eur Heart J* 1995; 16: 1320-1330.
3. Bonow RO, Arabelle B, de Leon AC Jr, Edmunds LH Jr, Fredderly BJ, Freed MD, Gaash WH, McKay CR, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Rahimtoola SH. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1486-1588.
4. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, Jacobson A, Deykin D, Matchar D. Managing Oral Anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119:22S-38S.
5. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336: 1506-1511.
6. Pineo GF, Hull RD. Unfractionated and low-molecular-weight heparin. Comparison and current recommendations. *Med Clin North Am* 1998; 82: 587-599.
7. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmureur J, Braunwald E. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100: 1602-1608.

8. Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 601-607.
9. Hirsh J, Bates SM. The emerging role of low-molecular-weight heparin in cardiovascular medicine. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 42: 235-246.
10. Aguilar D, Goldhaber SZ. Clinical uses of low-molecular-weight heparins. *Chest* 1999; 115: 1418-1423.
11. Spandorfer JM, Lynch S, Weitz HH, Fertel S, Merli GJ. Use of enoxaparin for the chronically anticoagulated patient before and after procedures. *Am J Cardiol* 1999; 84: 478-480.
12. Maharaj S, Bayliff CD, Covacs MJ. Successful anticoagulation with dalteparin in a patient with mechanical heart valves. *Ann Pharmacother* 1999; 33 (11): 1188-1191.
13. Tsilimingras KV, Grasso-Correnti N, Fanikos J, Goldhaber SZ. Initiation of anticoagulation after cardiac surgery: a prospective cohort study of efficacy, safety, and cost with low molecular weight heparin bridging in lieu of continuous intravenous unfractionated heparin. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39, Supplement 2: 428..
14. <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/lovenox.htm>
15. Montalescot G, Polle V, Collet JP, et al. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2000;101:1083-1086.
16. Berdague PH, Boneu B, Soula PH, et al. Usefulness of low-molecular weight heparins during post-operative period in mitral mechanical valve replacement: clinical ischaemic and haemorrhagic complications in 110 cases [abstract]. *Eur Heart J* 1999;19 (Abstract Suppl):534. Abstract P2965.
17. Galla JM, Fughes BE. Outpatient anticoagulation protocol for mechanical valve recipients undergoing non-cardiac surgery [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2000;135(2 Suppl A):531A. Abstract 1114-64.
18. Carrel TP, Klingemann W, Mohacsi PJ, Berdat P, Althaus U. Perioperative bleeding and thromboembolic risk during non-cardiac surgery in patients with mechanical prosthetic heart valves: an institutional review. *J Heart Valve Dis.* 1999; 8: 392-8.
19. Wilson SJ, Morgan J, Gray L, Newman V, Anderson DR. A model for perioperative outpatient management of anticoagulation in high-risk patients: an evaluation of effectiveness and safety. *Can J Hosp Pharm* 2001;54:269-77.
20. Johnson J, Turpie AGG. Temporary discontinuation of oral anticoagulants: Role of low molecular weight heparin (dalteparin). *Thrombosis & Hemostasis* 1999; Supplement (Aug 1999): 62-63.
21. Ferreira I, Dos L, Tornos P, Nicolau I, Permanyer-Miralda G, and Soler-Soler J: Experience with enoxaparin in patients with mechanical heart valves who must withhold acenocumarol. *Heart* 2003; 89: 527-530.
22. Shapira Y, Sagie A, Battler A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves *Clin Cardiol* 2002; 25: 323-7
23. Shapira Y, Vaturi M, Sagie A. Replacement parenteral therapy for interruption of oral anticoagulants (OAC) in patients with mechanical prosthetic heart valves undergoing a non-cardiac surgery: indications and unresolved issues. A review article. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 380-7.
24. Topol EJ, Casele H, Elkayam U, Goldhaber SZ et al. Anticoagulation and Enoxaparin Use in Patients with Prosthetic Heart Valves and/or Pregnancy. Report and Recommendations of the Anticoagulation in Prosthetic Valves and Pregnancy Consensus Report (APPCR) Panel and Scientific Roundtable. *Clinical Cardiology Consensus Reports* 2002; 3: 1-20.
25. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692-1711.
26. <http://www.aventis-us.com/main/0,1003,EN-US-28449-54316-,FF.html>
27. Lovenox® (enoxaparin) product information. Aventis Pharmaceuticals. July 2003. http://www.aventis-us.com/PIs/lovenox_TXT.html
28. Fragmin (Dalteparin Sodium) product information. May 2003. http://www.fizer.com/download/uspi_fragmin.pdf

הערות	גורם הסיכון
טריקוספידי < מיטראלי < אאורטלי	עמדת המסתם
סיכון מוגבר במסתמי דור ראשון וב-Bjork Shiley	דגם המסתם
סיכון מוגבר ככל שהמספר עולה	מספר המסתמים התותבים
	פרפור פרוזדורים
במיוחד תסחיף בחודש האחרון	תסחיף בעבר
במיוחד אם מלווה בתסמיני אי ספיקת לב	הפרעה בתפקוד החדר השמאלי
לרבות מחלות גידוליות מסויימות ורמת פיברינוגן גבוהה בנסיוב	מצבי קרישיות יתר
	הגדלת פרוזדור שמאל
	גיל מתקדם

טבלה 2: טיפול ב-LMWH בחולים עם מסתמי לב תותבים – סדרות מקרים

דמום מגורי	תסחיפים	משך הטיפול LMWH-ב	נסיבות הטיפול ב-LMWH	עמדת המסתם	LMWH תכשיר	סך מטופלים	מחבר	Ref
0	0	לא פורט	לקראת ניתוח לא לבני / פעולה חודרנית	AVR (10) MVR (2)	E	12	Spandorfer	11
2	1	לא פורט	תקופה מיידית לאחר התקנת המסתם	לא פורט	לא פורט	44	Tsilimigras	13
2	0	14.1 + 0.6 ימים	תקופה מיידית לאחר התקנת המסתם	83%AVR (MVR (10%) DVR (7%)	E (73) N (29)	102	Montalescot	15
6	1	10.7 + 6 ימים	תקופה מיידית לאחר התקנת המסתם	MVR (83) DVR (27) כולם St. Jude	N (62) D (33) E (15)	110	Berdague	16
3	0	לא פורט	לקראת ניתוח לא לבני / פעולה חודרנית	לא פורט	E	60	Galla	17
0	0	לא פורט	לקראת ניתוח לא לבני / פעולה חודרנית	לא פורט	לא פורט	22	Carrel	18
0	0	לא פורט	לקראת ניתוח לא לבני / פעולה חודרנית	לא פורט	D	7	Wilson	19
0	0	9.2 ימים	לקראת ניתוח לא לבני / פעולה חודרנית	לא פורט	D	137	Johnson	20
1	0	11.2 + 6.8 ימים	לקראת ניתוח לא לבני / פעולה חודרנית	AVR (43) MVR (24) DVR (15)	E	82	Ferreira	21

AVR - aortic valve replacement; D-deltaprine; DVR - Double valve replacement; E-enoxaparin; MVR - mitral valve replacement; N-nadroparine; T-tedeiparin; UFH-unfractionated heparin;