

פרוטוקול לטיפול במצבים המגעים למלר"ד כשם מטופלים בדיביגטראן Dabigatran (אוגוסט 2012)

הואיל ואין אנטי-טומינט פרמקולוגי הופך את פעילות הדיביגטראן יש לפעול כדלקמן:
יש לסוג את הדימום על פי חומרתו*:

ד. 1. דימום קל:

- דחית המנה הבאה של דיביגטראן, או
- התאמת מינון, או
- השהיה זמנית של הטיפול

ד. 2. דימום בינוני:

- בנוסף לסעיף ד. 1 יש לחת טיפול תומך בהתאם לנוהל המקובל למלר"ד כולל:
dilutional coagulopathy
- שמירה על diuresis אך הימנענות ממתן עודף של קристולואידים כדי למנוע מלר"ד cryoprecipitate RBC, FFP, טסיות,
 - מתן של מוצרי דם כגון cryoprecipitate, רמת Hc (<7.2%), וחומם גוף
 - התיחסות לאיזון אלקטROLיטים, רמת Na (<135 mmol/L), ורמת pH (>7.2), וחומם גוף
 - מתן tranexamic acid (הקספרקון) לפי הצורך
 - פחם פعلى: לשקל מותן של פחם פعلى במידה והמטופל מגיע למילון תוך 6 שעות מהנטילה האחרונה
 - שטיפת קיבה: ניתן לשקל ביצוע עד שעיה מכווד הנטילה האחרונה

ד. 3. דימום קשה/מסכן חיים:

- במקביל לטיפול תומך בהתאם לסעיף ד. 2 יש לשקל את הפעולות הבאות:
- **המודיאליה - לדיביגטראן אפיונות נזוכת לחלבוני פלסמה ולכך היא מתחיפה ביעילות בדיאליה.** יש לשקל המודיאליה גם בחולים שלא מצויים באיס-ספייקט כלוות. יש להעדיף הכנסת קטטר לעורק הפמורלי תחת אולטרה-סאונד עם הימנענות ממתן הפרוני (או שימוש בדיאליה ורידית-ורידית).
 - **הערה:** יש להעדיף המודיאליה על פני מותן פקטורי 7 רקובומביננטי פועל (וגם PCC) אם המודיאליה זמינה באופן יעיל ומהיר. אם הדיאליה מתחשבת יותר משעה לערך, יש לשקל מותן דוחף של אחת התרופות הר"מ.

• FVIIa (פקטור 7 רקובומביננטי פועל / Novoseven):

- לאדם בממשק גוף סטנדרטי של 70 ק"ג המינון ההתחלתי המומלץ הינו 5 מ"ג עם אופציה להוספה עוד 2 מ"ג בהתאם לצורכי על מנת להגיע למינון כשל של kg/mg 100 (מבוסס על משקל גוף אידיאלי).
הערה: יש לציין שניטרול אפקט נוגד-קרישה של דיביגטראן בחולים עם דימום לא נבדק בניסויים קליניים, ושימוש זה בפקטור 7 רקובומביננטי פועל הינו off-label.

• מותן FEIBA (activated prothrombin complex concentrate = aPCC):

- במינון של בין 500 ל-1000 יחידות. במידה ולא מתקבלת תגובה מספקת ניתן לחזור על מונה זו.
הערה: יש לציין שניטרול אפקט נוגד-קרישה של דיביגטראן בחולים עם דימום לא נבדק בניסויים קליניים, ושימוש זה ב-activated PCC - off-label.

- הערה: בחולה עם דם חמוץ שצורך פרוצדורה דחופה, יש לשקל מותן off-label של תרופות מעודדות קרישה לפני הפרוצדורה. נכון לכתיבת פרוטוקול זה (יולי 2012) לא ניתן להמליץ על שימוש ב- PCC non-activated (Octaplex).
נכון לכתיבת פרוטוקול זה (יולי 2012) לא נמצא הנחיות בנושא ב- AHRQ, Cochrane, NICE ו- Cochrane.

*הגדרת חומרת הדימום על פי פרוטוקול ניו-זילנד:

- Moderate to severe bleeding - reduction of Hb>2gr/l, transfusion of >2 units of RBC, symptomatic bleeding in critical area or organ.
- Life-threatening bleeding - symptomatic intracranial bleed, reduction in Hb >5gr/l, transfusion of >4 units of RBC, hypotension requiring inotropic agents or bleeding requiring surgical intervention.

מטרה: להגדיר פרוטוקול למלר"דים לטיפול במצבים דימומיים וקרישתיים בחולים המטופלים בדיביגטראן dabigatran (Pradaxa).

שיטה:

פרוטוקול זה הינו תוצאה של כנס הסכמה שנערך בתאריך 14.5.2012 בהשתתפות נציגי החברה הישראלית לקרישת דם והאיגוד הישראלי לרפואה דחופה.

רקע: דיביגטראן הוא תרופה חדשה הנפוצה יותר ויותר לטיפול אנטיקואגולנטי כרוני. ב网讯וד לקומדין, השפעת התרופה נשכחת כמעטCi זמן מחצית החיים בחולה עם תפקוד כלייתי תקין הינו כ-14 שעות. בחולים עם ליקות בתפקוד הכליליי זמן מחצית החיים יתרוך. העוצמת האנטיקואגולנטית תלויה ברמת התרופה בدم, והשפעתה הפוכה לחלוטין עם ירידת רמת התרופה בدم מותחת לרמה טיפולית. הפרוטוקול כולל הנחיות למדיידת השפעת דיביגטראן על הקriseה, הנחיות לגבי ביצוע פרוצדורות דחופה בחולים המקבלים את התרופה והנחיות לטיפול בדימומים בחולים המקבלים את התרופה.

א. מדידת הפעולות נוגדות הקרישה:

נטילת דיביגטראן כשלעצמה אינה מחייבת ניטור שגרתי. עם זאת, קיימות 3 קבוצות חולים המציגות במלר"ד הערכה של ההשפעה נוגדת הקרישה של דיביגטראן:

1) חולים עם דימום פועל

2) חולים הזוקקים להיליך כירורגי/פרוצדורי דחוף

3) חולים עם ארועו תромבוטי (כגון שבץ איסכמי, PE, DVT)

ב. בדיקות מעבדה:

1) **diluted Thrombin Time:** קיים קיט מסחרי (Hemoclot) המיועד להערכת כמותית של רמות דיביגטראן בדם. הבדיקה אינה ציינה/7 בכל מעבדות הקרישה / בת החולים בארץ.

2) **TT + aPTT:** מיעודות להערכת חצי כמותית לפעולות התרופה.

ש לבצע תמיד בדיקת TT (Thrombin Time) ובבדיקה aPTT במקביל.

TT	aPTT	פענוח
בטוחה הנורמה	בטוחה הנורמה	אין אפקט נוגד קרישה ממשמעותי
מאורן	בטוחה הנורמה	אפקט נוגד קרישה מינימלי
מאורן	מאורן	■ ערך aPTT של עד 2x מעל הנורמה מצביע על פעילות נוגדת קרישה בטוחה בתיפול.
מאורן	מאורן	■ ערך aPTT הגובה יותר מ- 2x מעל הנורמה מצביע על פעילות נוגדת קרישה יתרה.

ג. פרוצדורות/ניתוחים דחופים:

- במידה והחולה זוקק לפרוצדורה או ניתוח חירום, עדיף במידת האפשר להמתין לפחות 12 שעות ממתן המנה האחרונה של דיביגטראן או עד לקבלת ערך TT בטוחה הנורמה.
- אין אנטידiot FVIIa אפקט מוגבר את פעילות הדיביגטראן ולכן אם לא ניתן להמתין יש להתייעץ עם יחידת הקרישה או המטולוג.
- אין להכניס קטטר ספינלי/אפיקורלי אלא אם כן ערך TT בטוחה הנורמה.
- יש להיזהר בהכנסת צנתרים מרכזיים וכן מומלץ להימנע במידת האפשר מהזרקת תרופות לשירר בשל הסכנה לדימום.

ד. טיפול במצבים דימום:

- אין הבדל בהתייחסות בין מצבים דימום ספונטני למצבים דימום טראומטי.
- הערצת מצב החולה (לפנוי, תוך כדי ואחריו טיפול) תעשה על פי המצב הקליני של החולה ולא על פי בדיקות המעבדה.
- ניטור, בדיקות מעבדה*, עצירת שת"דים וטיפול תומן בנזולים ומרכיבי דם ניתן מכובב במלר"ד לגבי דימום מכל סיבה.
- *הערה: דיביגטראן יכול לגרום להטיה של תוצאות בדיקתClauss Fibrinogen על פי שיטת פיברינוגן עם הריאגנטים הבאים: Multifibrin C ו-U Fibrinogen .Dade thrombin, Fibri-Prest, STA-fibrinogen .ויתכן עריכים נוספים. איןference עם הריאגנטים.