

**פרוטוקול לטיפול במצב חירום בחולים המגיעים למלר"ד כשהם מטופלים בדביגטראן  
Dabigatran (טיטא אוגוסט 2012)**

**מטרה:**

להגדיר פרוטוקול למלר"דים לטיפול במצבי חירום דימומיים וקרישתיים בחולים המטופלים בדביגטראן (Pradaxa) dabigatran.

**שיטה:**

**פרוטוקול זה הינו תוצאה של כנס הסכמה בנערך בתאריך 14.5.2012 בהשתתפות נציגי החברה הישראלית לקרישה והאיגוד לרפואה דחופה.**

**רקע:**

דביגטראן היא תרופה חדישה הנפוצה יותר ויותר לטיפול אנטיקואגולנטי כרוני. בניגוד לקומדין, השפעת התרופה נמשכת כיממה, כי זמן מחצית החיים בחולה עם תפקוד כלייתי תקין הינו כ-14 שעות. בחולים עם לקות בתפקוד הכלייתי זמן מחצית החיים יתארך.

עוצמת האנטיקואגולציה תלויה ברמת התרופה בדם, והשפעתה הפיכה לחלוטין עם ירידת רמת התרופה בדם מתחת לרמה טיפולית.

הפרוטוקול כולל הנחיות למדידת השפעת דביגטראן על הקרישה, הנחיות לגבי ביצוע פרוצדורות דחופות בחולה המקבל את התרופה והנחיות לטיפול בדימומים בחולים המקבלים את התרופה.

**א. מדידת הפעילות נוגדת הקרישה:**

- נטילת דביגטראן כשלעצמה אינה מחייבת ניטור שגרתי. עם זאת, קיימות 3 קבוצות חולים המצריכות במלר"ד הערכה של ההשפעה נוגדת הקרישה של דביגטראן:
- 1- חולים עם דימום פעיל
  - 2- חולים הזקוקים להליך כירורגי/פרוצדוראלי דחוף
  - 3- חולים עם אירוע תרומבוטי (כגון שבץ איסכמי, PE, DVT)

**ב. בדיקות מעבדה:**

- (1) **diluted Thrombin Time**: קיים קיט מסחרי (Hemoclot) המיועד להערכה כמותית של רמות דביגטראן בדם. הבדיקה אינה זמינה 24/7 בכל מעבדות הקרישה/בתי החולים בארץ
- (2) **aPTT + TT**: מיועד להערכה חצי כמותית לפעילות התרופה. יש לבצע תמיד בדיקת TT (Thrombin Time) ובדיקת aPTT במקביל.

פענוח	aPTT	TT
אין אפקט נוגד קרישה משמעותי	בטווח הנורמה	בטווח הנורמה
אפקט נוגד קרישה מינימלי	בטווח הנורמה	מאורך
-ערך aPTT של עד 2X מעל הנורמה מצביע על פעילות נוגדת קרישה בטווח הטיפול. -ערך aPTT הגבוה יותר מ-2X מעל הנורמה מצביע על פעילות נוגדת קרישה יתרה.	מאורך	מאורך

**ג. פרוצדורות/ניתוחים דחופים:**

- במידה והחולה זקוק לפרוצדורה או ניתוח חירום, עדיף במידת האפשר להמתין לפחות 12 שעות ממתן המנה האחרונה של דביגטראן או עד לקבלת ערך TT בטווח הנורמה.
- אין אנטידוט פרמקולוגי שהופך את פעילות הדביגטראן ולכן אם לא ניתן להמתין יש להתייעץ עם יחידת הקרישה או המטולוג.
- אין להכניס קטטר ספינלי/אפידורלי אלא אם כן ערך ה-TT בטווח הנורמה.
- יש להיזהר בהכנסת צנתרים מרכזיים וכן מומלץ להימנע במידת האפשר מהזרקת תרופות לשריר בשל הסכנה לדימום.

#### ד. טיפול במצבי דימום:

- אין הבדל בהתייחסות בין מצבי דימום ספונטני למצבי דימום טראומטי.
- הערכת מצב החולה (לפני, תוך כדי ואחרי טיפול) תעשה על פי המצב הקליני של החולה ולא על פי בדיקות המעבדה.
- ניטור, בדיקות מעבדה\*, עצירת שט"דים וטיפול תומך בנוזלים ומרכיבי דם יינתן כמקובל במלר"ד לגבי דימום מכל סיבה.

\***הערה:** דביגטראן יכול לגרום להטיה של תוצאות בדיקת פיברינוגן על פי שיטת Clauss המבוצעת עם הריאגנטים הבאים: Fibrinogen C ו-Multifibrin U ויתכן ערכים נמוכים. אין interference עם הריאגנטים: Dade thrombin, Fibri-Prest, STA-fibrinogen.

הואיל ואין אנטידוט פרמקולוגי ההופך את פעילות הדביגטראן, יש לפעול כדלקמן:

#### 1. דימום קל:

- דחיית המנה הבאה של דביגטראן, או
- התאמת מינון או
- השהיה זמנית של הטיפול

2. **דימום בינוני:** בנוסף לסעיף ד.1 יש לתת טיפול תומך בהתאם לנוהל המקובל במלר"ד כולל:

- שמירה על diuresis אך הימנעות ממתן עודף של קריסטלואידים כדי למנוע dilutional coagulopathy
- מתן של מוצרי דם כגון pRBC, FFP, טסיות, cryoprecipitate בתור תמיכה המודינמית
- התייחסות לאיזון אלקטרוליטים, רמת pH ( $< 7.2$ ), וחום גוף
- מתן tranexamic acid (הקסקפרון) לפי הצורך
- פחם פעיל: לשקול מתן של פחם פעיל במידה והמטופל מגיע למיון תוך 6 שעות מהנטילה האחרונה
- שטיפת קיבה: ניתן לשקול ביצוע עד שעה ממועד הנטילה האחרונה

#### 3. דימום קשה/מסכן חיים:

במקביל לטיפול תומך בהתאם לסעיף ד.2 יש לשקול את הפעולות הבאות:

- **המודיאליזה-** לדביגטראן אפיניות נמוכה לחלבוני פלסמה ולכן היא מתפנה בעילות בדיאליזה. יש לשקול המודיאליזה גם בחולים שלא נמצאים באי-ספיקת כליות. יש להעדיף הכנסת קטטר לעורק הפמורלי תחת אולטרא-סאונד עם הימנעות ממתן הפרין (או שימוש בדיאליזה ורידית-ורידית).

**הערה: יש להעדיף המודיאליזה על פני מתן פקטור 7 רקומביננטי פעיל (וגם activated PCC) אם המודיאליזה זמינה באופן יעיל ומהיר. אם הדיאליזה מתעכבת יותר משעה לערך, יש לשקול מתן דחוף של אחת התרופות הר"מ.**

- **rFVIIa (פקטור 7 רקומביננטי פעיל / Novoseven):** לאדם במשקל גוף סטנדרטי של 70 ק"ג המינון ההתחלתי המומלץ הינו 5 מ"ג עם אופציה להוספת עוד 2 מ"ג בהתאם לצורך, על מנת להגיע למינון כולל של 100 µg/kg (מבוסס על משקל גוף אידיאלי).

**הערה:** יש לציין שניטרול אפקט נוגד-קרישה של דביגטראן בחולים עם דימום לא נבדק בניסויים קליניים, ושימוש זה בפקטור 7 רקומביננטי פעיל הינו off-label.

- **מתן activated prothrombin complex concentrate = aPCC (FEIBA):** במינון של בין 500 ל-1000 יחידות. במידה ולא מתקבלת תגובה מספקת ניתן לחזור על מנה זו. במידה ומתקבלת תגובה מספקת ניתן לחזור על מתן מנה זו רק במידה והמשך דימום ובמרווחים של 6 שעות לפחות.

**הערה:** יש לציין שניטרול אפקט נוגד-קרישה של דביגטראן בחולים עם דימום לא נבדק בניסויים קליניים, ושימוש זה ב-activated PCC הינו off-label.

**הערה:** בחולה עם דמם חמור שצריך פרוצדורה דחופה, יש לשקול מתן 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 נמצאו הנחיות בנושא ב-Cochrane, NICE, ו-AHRQ.

**\*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.