

קרישת הדם - מערכת פיזיולוגית הנושקת לכל מערכות הגוף

יונה נדיר

היחידה לקרישת הדם, מרכז רפואי רמב"ם, חיפה

תחום קרישת הדם הולך ומתפתח במהירות בשנים האחרונות. בתחום הקליני חלה עלייה במודעות למניעת אירועי פקקת, בתחום הטיפולי נכנסו לטיפול נוגדי הקרישה מסוג Direct oral anticoagulants (DOACs), ובתחום המחקר - לאחר שהסתיימו המחקרים הגדולים ב-DOACs - מופנה כעת המאמץ לפיתוח תרופות לטיפול בהמופיליה יחד עם ניסיונות פיתוח של טיפולים חדשים לקרישות יתר.

על טיפול בנוגדן לעיכוב החלבון שמעכב את קרישת הדם - Tissue Factor TFPI (Pathway Inhibitor) וכן מחקר של שימוש במולקולת רנ"א מסוג siRNA לעיכוב בייצור החלבון נוגד הקרישה מסוג Anti-thrombin. מנגד, מתקיים מחקר של שימוש ב-siRNA לעיכוב בייצור פקטור XI מתוך כוונה שיינתן כתרופה נוגדת קרישה בחולים עם קרישות יתר, כמו לאחר ניתוח אורתופדי.

בגיליון מיוחד זה, המוקדש לנושא קרישת הדם, מתפרסמים מאמרים הכוללים בתוכם נושאים שונים של קרישות יתר, נטייה לדמם, טיפול ואבחון. בנושא הנטייה לקרישות יתר מובאים חמישה מאמרים: **מאירוביץ וחב' [3]** מדווחים על הנחיות לטיפול במצבי פקקת (תרומבוזיס) הבהיאים פרשות חולים. **לוי וחב' [4]** מסכמים את גורמי הסיכון להתפתחות פקקת בגפיים העליונות לאחר הכנסת צנתר מרכזי **[4]. בקר וחב' [5]** מביאים סקירה נרחבת על הניסיון המצטבר בבית החולים בנושא פקקת בילדים, וסוקרים הנחיות לטיפול נכון בנוגדי הקרישה החדשים. **גורליק וחב' [6]** מציגים פרשת חולה עם פקקת בוורידים הספלנכניים, שהיה קושי לאבחן אל המחלה המיאולופרוליפרטיבית שבה לקה. מובאים חמישה מאמרים הקשורים לתרומבוציטופניה. **בונשטיין וחב' [7]** מדווחים על סקירה נרחבת בנושא של תרומבוציטופניה אלואימונית בילוד.

קרן וחב' [8] מציגים את הניסיון שהצטבר בבית החולים באבחון של תרומבוציטופניה חיסונית (אימונית) על רקע הפרין. **סטימצקי וחב' [9]** מביאים פרשת חולה, מטופל עם תרומבוציטופניה חיסונית על רקע הפרין שהיה קשה לאבחנה **[9]. האושנר וחב' [10]** מציגים אפשרות להערכה של תיפקוד הטסיות באמצעות מכשיר ה-Flow cytometry

מוגברת לפקקת. בשל חוסר מעקב צמוד אחר החולים ששוחררו מבית החולים, ובשל ההשלכות של ההחלטה לטפל בהם במדלל דם ללא הגברה משמעותית של הסיכון לדמם, מטופלים אלו חוזרים לעיתים לאשפוז בשל אירוע פקקת. מערכת מתווכת בין בית החולים לקהילה במהלך התקופה הסמוכה לאשפוז עשויה לסייע במניעת אירועים אלו.

הקשר ההדוק בין קרישת דם וסרטן הוא נושא מרתק שהעדויות בו הולכות ומתרחבות. ידוע שמחד גיסא, חומרים המופרשים על ידי השאת (tumor) כדוגמת ציטוקינים, יכולים להפעיל את מערכת הקרישה, ומאידך גיסא, גורמי קרישה משופעלים כמו תרומבין ופיברין משפיעים מעבר למערכת הקרישה, כחלבונים המאיצים התפתחות כלי דם וסרטן. מאמץ רב מושקע במחקר לפיתוח תכשיר שיעכב את הפעלת מערכת הקרישה כדי להשיג שתי מטרות: מניעת אירועי פקקת, וכן טיפול בסרטן והארכת ההישרדות. על פי הידוע היום, הטיפול בהפרין ונגזרותיו מונע אירועי פקקת ואף מאריך חיים בתת קבוצה של חולים עם סרטן לא מפושת. הבעיה בשימוש בתכשיר ההפרין היא הסכנה להופעת דימום. כיום מנסים לפתח נגזרות של הפרין שיש להן מעט השפעה במערכת הקרישה, אך הן משפיעות משמעותית על האטת התפתחות הסרטן.

בשנים הקרובות צפוי שיאושרו לטיפול תרופות המבוססות על שיטות חדשות להתערבות במערכת קרישת הדם. בתחום ההמופיליה מתקיים מחקר

לאחרונה קיימת מגמה הולכת וגוברת של מתן טיפול ב-DOACs במינון מופחת כדוגמת מתן אליקויז במינון של 2.5 מ"ג פעמיים ביום (במקום 5 מ"ג פעמיים ביום) וקסרלטו במינון של 15 מ"ג ביום (במקום 20 מ"ג ביום). יעילותם של מינונים אלו לא נבדקה בקבוצות מחקר גדולות ומקורם בהמלצות של חברות התרופות להתאמה לתפקוד כליות ירוד. מינונים מופחתים אלו עשויים להפחית את שיעור הדמם, אך עלולים להעלות את שיעור הישנות אירועי הקרישה בעורקים או בוורידים **[2,1]**. עד שיהיו הנחיות ברורות בנושא, אפשר לשקול לפחות פעם אחת, למדוד את הרמה בדם של התרופה כדי לוודא שהמטופל נמצא בתחום הטיפולי המומלץ.

מניעת אירועי פקקת בחולים מאושפזים היא משימה ראשונה במעלה, מאחר שניתן למנוע לפחות חלק מהתחלואה והתמותה. נשמר המאמץ לחנך את הסגל הרפואי להקפיד לתת טיפול מונע לאירועי פקקת באמצעים שונים, כגון הנחיות לטיפול מונע, דיון בתיקי חולים והקפדה על יישום מדדי איכות של משרד הבריאות. מתן טיפול מונע לפקקת לאחר שחרור המטופל מבית החולים הוא תחום שאין לו הנחיות ברורות בספרות, במיוחד בחולים ששוחררו מאשפוז במחלקה פנימית, נירולוגית, נירוכירורגית ואורולוגית. מטופלים ששוחררו ממחלקה לנירוכירורגיה או לאורולוגיה לאחר אירוע של דמם, מצויים בקבוצת סיכון

מילות מפתח:
קרישת הדם;
קרישות יתר; נטייה לדמם.

Key words:
Coagulation;
Thrombosis;
Bleeding; DOAC;
Hemophilia.

בתחום הרפואה. העובדה שקרישת הדם קשורה באופן ישיר לכלל תחומי הרפואה דורשת הכשרת כח אדם ייעודי לתפקיד ומאפשרת המשך פיתוח מחקר בנושאים מגוונים [3-5].

בנושא ואילו בתחום המחקר הבסיסי, צ'רני וחב' [15] מציגים עבודה בנושא של השפעת זיהומים ומחלות אוטואימוניות על החלבון Fibrinogen like protein 2 במערכת הקרישה.

בהשוואה לשיטות המקובלות. בליקשטיין [11] מגישה סקירה נרחבת על נושא התרומבוציטופניה החיסונית. מובאים שלושה מאמרים בנושא ההמופיליה. ברג וחב' [12] מקדישים את סקירתם לנושא ההמופיליה בישראל. קרוס וחב' [13] מדווחים על פרשת חולה ומביאים סקירת ספרות על המופיליה נרכשת. דלי וחב' [14] מדווחים על פרשת חולה שלקתה בהמופיליה נרכשת הקשורה להיריון וסוקרים את הספרות

מחברת מכותבת: יונה נדיר

טלפון: 04-7773520

פקס: 04-7773886

דוא"ל: Y_nadir@rambam.health.gov.il

לסיכום

תחום קרישת הדם הוא שטח שהולך ומתרחב. הוא נמצא באינטראקציה הדוקה עם כל שאר הדיסציפלינות

ביבליוגרפיה

- Barra ME, Fanikos J, Connors JM & al, Evaluation of Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulant Therapy. Am J Med 2016; 129 (11): 1198-204.
- Vinogradova Y, Coupland C, Hill T & al, Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. BMJ 2018; 362: k2505.
- Deshet Meirovich D & Winder A, Management of Venous Thromboembolism: Which Drug, What Dose and for how Long, Harefuah, 2019 (due for publication May 2019).
- Levy S, Rottenstreich A & Kalish Y, Risk factors associated with the development of upper extremity deep vein thrombosis following peripherally inserted central catheter insertion, Harefuah, 2019;158: 150-154.
- Gavri Beker A, Lubetsky A, Barg AA & Kenet G, Pediatric venous thromboembolism - a cohort study in a tertiary center. Harefuah, 2019;158: 187-191.
- Ellis MH, Shapira S & Avnery O, Practical advice for the appropriate use of Direct oral anticoagulants. Harefuah, 2019; 158:200-204.
- Rozano Gorelic A & Zuckerman E, Elaboration and treatment decision in incidental splanchnic vein thrombosis. Harefuah, 2019;158: 176-179.
- Bonstein L, Lauterbach R, Atweh N & Haddad E, Fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia (F/NAIT) - The prevalence versus awareness of a life-threatening clinical condition, Harefuah, 2019;158: 155-159.
- Keren-Politansky A, Hoffman R, Nadir Y & al, Experience in diagnostic assays for heparin-induced thrombocytopenia-experience of a tertiary hospital in Israel, Harefuah, 2019; 158:160-164.
- Steimatzky A, Tamir S, Raanani P & Spectre G, Thrombocytopenia, leg edema and shortness of breath following coronary artery bypass surgery. Harefuah, 2019;158: 192-195.
- Hauschner H, Katz T, Beigel R & al, Platelets function in a drop of blood: Flow cytometry analysis compare to platelet aggregation, Harefuah, 2019; 158: 168-172.
- Blickstein D, Treatment of Immune thrombocytopenic purpura in adults: Update, Harefuah, 2019;158: 196-199.
- Arie Barg A, Dardik R, Levy-Mendelovich S & al, Hemophilia - a royal disease in the Holy Land, Harefuah, 2019;158: 173-175.
- Carasso Y, Hoffman R, Keren-Politansky A & al, Acquired hemophilia A and the timing of immunomodulatory therapy, Harefuah, 2019;158: 165-167.
- Dally N & Kashlikov M, Pregnancy related acquired hemophilia A, Harefuah, 2019;158: 184-186.
- Cherny I, Shepshelovich D, Lahav M & Rabizadeh E, The effect of infectious and autoimmune diseases on procoagulant activity of Fibrinogen-like protein 2 in the peripheral blood. Harefuah, 2019;158: 180-183.
- Mendel R, Yitshak-Sade M, Nash M & al, Assessment of the Association Between Post-tonsillectomy Hemorrhage and Weather Conditions. Isr Med Assoc J 2018; 20(6): 349-53.
- Rottenstreich A, Schwartz A, Kalish Y & al, Bleeding Risk Assessment and the Role of Primary Hemostasis Screening in Patients Undergoing Kidney Biopsy. Isr Med Assoc J 2018; 20(8): 499-503.
- Deeb M, Loberant N & Tsur A, Bilateral Frontal Hemorrhage Caused by Contrecoup Injury. Isr Med Assoc J 2018; 20(2): 129-30.