

# נוגדי קרישה מקבוצת נוגדי הקרישה הפומיים הישירים (Direct oral anticoagulants): המלצות מעשיות לטיפול

תקציר:

הוכח, כי טיפול נוגד קרישה הוא יעיל במניעת אירועי מוח ותסחיפים מערכתיים בחולים עם פרפור פרוזדורים ובמניעת אירוע נשנה של פקקת ורידים או תסחיף ריאה בחולים אשר לקו במחלות אלו. בעשור האחרון נוגדי קרישה פומיים המעכבים באופן ישיר חלבוני קרישה Xa ותרומבין (המכונים direct oral anticoagulants (DOACs) החליפו במידה רבה את התרופות נוגדות הקרישה הקודמות מסוג הפרין ונגזרותיו ונוגדי ויטמין K. תרופות חדשות אלו יעילות לפחות כמו מעכבי ויטמין K וקשורות במידה פחותה לדמם קשה, בייחוד תוך מוחי. יתרונות נוספים ל-DOACs הם מינון קבוע, השפעה קבועה על חלבוני הקרישה המייתרת הצורך בניטור מעבדתי, העדר השפעת מזון על פעילותן והשפעה מועטה יחסית של תרופות אחרות על פעילותן.

הטיפול השגרתי בתרופות ה-DOACs מצריך התייחסות והיערכות למספר מצבים קליניים, ביניהם בחירת המינון המתאים של כל אחת מהתרופות, הפסקת DOAC סביב פעולות חודרניות והטיפול בחולה המדמם או המועמד לפעולה חודרנית דחופה אשר מטופל ב-DOACs. מחקרים עדכניים מספקים מידע הנותן מענה למצבים אלה ומאפשר טיפול יעיל ובטיחותי בתרופות חדשות אלה.

מרטין אליס<sup>3,2,1</sup>  
שירלי שפירא<sup>1</sup>  
אורלי אבנרי<sup>3,1</sup>

<sup>1</sup>המכון ההמטולוגי<sup>2</sup> זבונק הדם, מרכז רפואי מאיר, <sup>3</sup>והפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב

מילות מפתח: DOAC; מינון; גישור; טיפול סותר.

:KEY WORDS DOACs; Dose reduction; Bridging therapy; Antidotes.

## הקדמה

טיפול נוגד קרישה השתנה מאוד בעשור האחרון לאחר כניסה לטיפול של תרופות המעכבות חלבוני קרישה Xa ו-IIa (תרומבין) באופן ישיר ואשר ניתנות פומית. תרופות אלה מכונות Direct oral anticoagulants (DOACs) לנוכח תכונות אלו והתרופות בקבוצה זאת הרשומות לטיפול בישראל הן dabigatran (מעכב ישיר של תרומבין), rivaroxaban ו-apixaban (מעכבים ישירים של factor Xa) (תרשים 1). מעכבי factor Xa נוספים שאינם משווקים בישראל הם Edoxaban ו-Betrixaban. ההוריות המוכרות לטיפול ב-DOACs בישראל הן מניעת פקקת ורידים אחרי ניתוחים להחלפת ברך או הירך, מניעת תסחיף מוחי או מערכתית בחולים עם פרפור פרוזדורים שלא עברו החלפת מסתם לב מתכתי וללא מחלת מסתם דו צניפי קשה, וטיפול בפקקת ורידים ובתסחיף ריאה. במאמר זה אנו סוקרים היבטים מעשיים של הטיפול ב-DOACs שיסייעו כדי להעניק טיפול נוגד קרישה הולם.

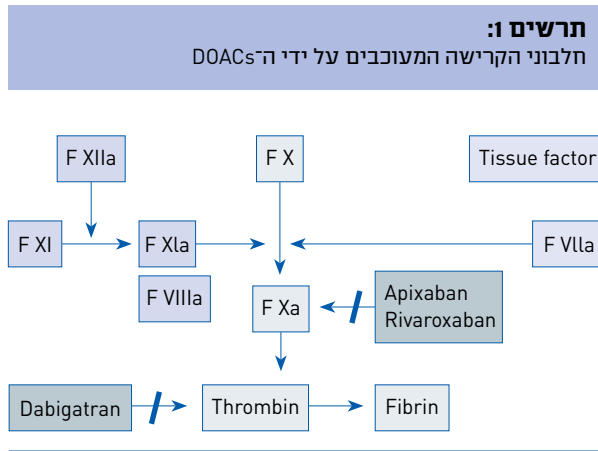
## בחירת מינון ה-DOAC בטיפול בלוקים בפרפור פרוזדורים

לשלושת ה-DOACs הנמצאים בטיפול בישראל יש שני מינונים שנבדקו במחקרים הגדולים הפרוספקטיביים האקראיים:

ה"רגיל" והנמוך. המינונים הנמוכים קיבלו ייצוג קטן במחקרים חשובים אלה, למעט מחקר ה-RE-LY, אשר בחן Dabigatran בשני המינונים לעומת vKAs ולכן המידע העיקרי הוא לגבי המינונים ה"רגילים".

Dabigatran ניתן במינון של 150 מ"ג פעמיים ביום או 110 מ"ג פעמיים ביום. שני המינונים נבדקו במספר זהה של מטופלים במחקר ה-RE-LY והושוו ל-vKAs. מינון ה-150 מ"ג מנע יותר אירועי מוח מה-vKAs ובעל סיכון דומה לדימום ואילו המינון הנמוך הוכיח יעילות דומה ל-vKAs עם כמות קטנה יותר של דימומים משמעותיים ולכן הרווח הכללי זהה בשני המינונים [1].

Rivaroxaban ניתן במינון של 20 מ"ג פעם ביום או 15 מ"ג פעם ביום. במחקר הדגל ה-ROCKET-AF המינון הנמוך ניתן לחולים עם פינוי קריאטינין (Creatinine clearance-CRCL) בין 30-49 מ"ל לדקה. מספר המטופלים במחקר זה היה קטן. תוצאות המחקר הראו כי התרופה בשני המינונים הייתה יעילה ובטוחה כמו vKAs [2]. apixaban ניתן במינון של 5 מ"ג פעמיים ביום או 2.5 מ"ג פעמיים ביום. המינון הנמוך ניתן לחולים עם שניים או יותר ממאפיינים הבאים: גיל מעל 80 שנים, משקל מתחת ל-60 ק"ג וקריאטינין מעל 1.5. במחקר הדגל Aristotle רק 4.7% מהמטופלים קיבלו מינון נמוך של Apixaban. ניתוח הנתונים נעשה לקבוצה כולה והדגים עליונות ל-Apixaban לעומת vKAs הן ביעילות במניעת אירועים



הגישור (2.3% לעומת 1.3%). במחקר זה לא נכללו חולים עם מסתמים תותבים, ולא נכללו חולים שנותחו והיו בסיכון גבוה לדמם כדוגמת ניתוחי לב, ניתוחי סרטן נרחבים ועוד.

**לכל אחד מה-DOACs יש שני מינונים: ה"רגיל" והמופחת. רוב הניסיון במחקרים מבוקרים הוא במינון ה"רגיל" ויש להשתמש במינון לפי ההמלצות המקובלות.**

**זמן מחצית החיים של ה-DOACs הוא קצר יחסית לזו של נוגדי ויטמין K ולכן אין צורך בהפסקת DOAC ומתן הפרין או נגזרותיו לפני ניתוח.**

**טיפול בחולה הלוקה בדמם קשה בזמן טיפול ב-DOAC יכול לטפל לעצירת דמם וטיפול מכוון שתירת פעילות ה-DOAC. לתרופת ה-Dabigatran כבר קיים טיפול סותר סגולי - Idarucizumab.**

ולחדשם 12-48 שעות אחריה [16,15]. המלצות מעשיות להפסקה וחידוש טיפול ב-DOACs סביב פעולות חודרניות מפורטות בטבלאות 1-3.

**שתירת פעילות ה-DOACs**

היא רעות דימומים תוך מוחיים כתוצאה מטיפול ב-DOACs היא 0.1%-0.2% לשנה - ערך הנמוך ב-50% משכיחות הדימומים התוך מוחיים במקביל VKAs [17]. במרוצת השנים נצבר ניסיון המלמד על אפשרויות הטיפול בעת דימום פעיל תוך כדי נטילת DOACs, וכן על הגישה הטיפולית לחולה המטופל ב-DOAC המועמד לפעולה חודרנית דחופה. פחם פעיל מונע ספיחת DOAC, אם הוא ניתן תוך שעה עד שעתיים מעת נטילת התרופה [18-20]. כאמור, זמן מחצית החיים של ה-DOACs הוא קצר: זמן מחצית החיים של Rivaroxaban הוא 5-13 שעות, של Dabigatran 7-12 שעות

מוחיים ותסחיפים מערכתיים והן בסיכון לדימום [3]. ההמלצה למינון נמוך מתקבלת באופן שונה לכל אחת מהתרופות, בהתאם למשתנים שונים שנלקחים בחשבון ומעריכים את הסיכון לדימום של המטופל. בתרופה Dabigatran מומלץ לתת מינון נמוך בחולים עם CRCL מתחת 30 מ"ל לדקה ולשקול מינון נמוך בחולים מעל גיל 75 שנים. בתרופה Rivaroxaban מומלץ לתת מינון נמוך בחולים עם CRCL מתחת ל-50 מ"ל לדקה, ואילו ב-Apixaban ההמלצה להוריד מינון ל-2.5 מ"ג פעמיים ביום בחולים שממלאים כאמור שניים משלושת המשתנים הבאים: גיל מעל 80 שנים, משקל מתחת ל-60 וקריאטינין מעל 1.5 מ"ג/ד"ל.

בעוד שהמינון ה"רגיל" של ה-DOACs כפי שנבדק במחקרי הדגל מעודד מתן תרופות אלו על פני VKAs, הרי שלגבי התרופות במינונים הנמוכים מצטברות עדויות שונות לגבי יעילות וסיכון לדמם במחקרי "עולם אמיתי" [5,4], שבהם מספר המטופלים המקבלים מינונים נמוכים לרוב עולה על מספר המטופלים המקבלים מינון גבוה [6]. במחקר שנעשה בארץ התופעה הזאת חזרה על עצמה ואף הוכחה כלא מוצדקת, דהיינו קבוצת חולים זו דיממה יותר [7]. מחקרי "עולם אמיתי" הם כלי חשוב לבחון האם תוצאות מחקרי ה"דגל" משוחזרות במסגרת טיפול רפואי שגרתי ולא בתנאי מחקר, למרות ההטיות המובנות במקרים תצפיתיים מסוג זה [8]. ככל שהצטברו יותר מחקרים, נאספו תוצאות שהדגימו כי התרופות במינונים הנמוכים (שנתפסות כבטוחות יותר) הן בעלות הסיכון לדימום הגולמי והסיכון הגולמי לתמותה המוגבר ביותר, יתכן בשל רישום מוטה של הרופאים למינונים הנמוכים בקבוצת חולים עם סיכון רב מלכתחילה, בשל תפיסת התרופות במינונים הנמוכים כ"בטוחות יותר". יש גם אפשרות שתת המינון מראש פחות טוב מהמינון המומלץ [9-12]. לסיכום, בהתחשב בעובדה שהמחקרים הראו ירידה הן באירועי מוח והן בתמותה, הרי שנודעת חשיבות עליונה למתן הטיפולים במינונים המומלצים, ובתוך מסגרת זאת להתייחס למתן מינון לא מתאים למניעת אירוע מוח כבעיה בטיחותית ולדימומים הכרוכים במתן תרופות אלו, כבעיה בלתי נמנעת שהיא חלק מטיפול נוגד קרישה.

**הפסקת DOAC לפני פעולה חודרנית**

עד לאחרונה היה מקובל להפסיק טיפול נוגד קרישה עם VKAs כשבוע לפני פעולה חודרנית בעלת סיכון משמעותי לדימום, ולטפל עם הפרין בעל משקל מולקולארי נמוך (low molecular weight heparin- LMWH) עד 24 שעות לפני הפעולה. שיטת טיפול של מעבר מתרופה בעלת מחצית חיים ארוכה (VKAs) לזו בעלת מחצית חיים קצרה (LMWH) מכונה טיפול "גישור", אך לאחרונה פורסמו מספר מחקרים אשר מטילים ספק בצורך בטיפול גישור במרבית המקרים. במחקר ה-BRIDGE שפורסם בשנת 2015, נבדקו קרוב ל-2,000 חולים הלוקים בפרפור פרודורים ומטופלים ב-VKAs, ושנזקקו להפסקת הטיפול בנוגדי קרישה לקראת פעולה חודרנית. לחצי מהחולים הופסק הקומדין חמישה ימים לפני הפעולה, ללא גישור עם LMWH. לחצי השני ניתן טיפול גישור עם LMWH [13]. התוצאות הראו סיכון זהה לאירועים פקתיים-תסחיפיים (0.4% ב-30 ימי מעקב) בשתי הזרועות, אך סיכון גבוה יותר לדימום בזרוע

<b>טבלה 3:</b> זמני חידוש טיפול ב־DOAC לאחר פעולה חודרנית	
לחדש 6-8 שעות לאחר הפעולה	פעולה הושלמה והושג המוסטזיס מלא
לחדש 48-72 שעות אחריה, ובתנאי שהושג המוסטזיס מלא	פעולה עם סיכון לדימום אחריה

דימום משני למעכבי ויטמין K ולמעשה הן מחליפות את הטיפול בפלסמה להוריה זו [22]. במחקר שנבדקה בו השפעת PCC על מתנדבים בריאים שקיבלו Rivaroxaban ו־Dabigatran הודגם תיקון הארכת תפקודי הקרישה (Prothrombin time, endogenous Thrombin potential) שנגרמה על ידי Rivaroxaban, אך השפעת Dabigatran לא הושפעה באופן מלא. בהמשך פורסמו עבודות רטרוספקטיביות וגם מחקר פרוספקטיבי בחולים המטופלים ב־Apixaban או ב־Rivaroxaban, שלקו בדימום קשה. דימום תוך מוחי היה הסיבה העיקרית לשימוש ב־PCC, אחריו דימום במערכת העיכול. PCC הצליח לעצור דימום ב־70% מסך החולים. רוב החולים שבהם לא הוכחה יעילות לטיפול הסותר ב־PCC היו אלו עם דימום מוחי ובהם שיעור התמותה היה כ־30%. PCC קושר עם נטייה לקרישיות יתר ולכן הטיפול בו במצבים שבהם קיים תהליך פקקת פעיל עלול להיות בעייתי [23]. בנוסף, הטיפול ב־PCC לסתירת פעילות ה־DOACs עדיין אינו הוריה (Indication) מקובלת.

**2. Recombinant Activated Factor VII:**

תרופה זו, שבניגוד ל־PCC מכילה חלבון קרישה משופעל, נבדקה בהיקף מצומצם של מתנדבים בריאים שטופלו בנוגדי פקטור Xa שנועדו לתקן תפקודי קרישה במעבדה וזמן דימום in vivo [25,24].

**3. Andexanet Alfa:**

תכשיר זה הוא סותר סגולי של נוגדי פקטור Xa, לרבות LMWH. Andexanet הוא חלבון אנושי הלוכד מעכבי פקטור Xa. המבנה הכימי שלו, שבו הוחלפה חומצה אמינית סרין באלנין, מונע ממנו היקשרות לפוספוליפידים ממברניים, ולכן הוא כשלעצמו נעדר פעילות נוגדת קרישה [26]. התכשיר נבדק לראשונה על מתנדבים בריאים ונמצא יעיל ובטוח [27]. בהמשך נערך מחקר פרוספקטיבי שלב שלוש, שהוכללו בו 67 מטופלים ב־Rivaroxaban או ב־Apixaban וסבלו מדימומים קשים שרובם היו במוח ובמערכת העיכול [28]. פעילות Anti-Factor Xa שנמדדה כמדד לפעילות שאריתית של נוגדי הקרישה פחתה בכ־90% בעקבות מתן Andexanet, אך עלתה ל־30%-40% כארבע שעות לאחר תום העירוי. עצירת הדם הקליני הוגדרה כטובה עד מצינת ב־37 מתוך 47 חולים שעברו הערכה זו, ללא תלות באזור הדימום. נדרשו מינונים גבוהים יותר כדי לנטרל rivaroxaban בהשוואה ל־Apixaban. אירועי פקקת התרחשו בקרב 18% מהחולים במעקב של 30 ימים. שיעור של 15% מהחולים נפטרו בפרק זמן זה של מעקב. ה־Andexanet טרם אושר לטיפול וצפוי להירשם בקרוב על ידי ה־FDA.

<b>טבלה 1:</b> הפסקת DOAC לפני פעולה חודרנית כתלות במידת הסיכון לדימום ותפקודי הכליות				
Apixaban, Rivaroxaban		Dabigatran		CrCl ≥ ml/min
סיכון גבוה לדימום	סיכון נמוך לדימום	סיכון גבוה לדימום	סיכון נמוך לדימום	
≥48h	≥24h	≥48h	≥24h	CrCl ≥ ml/min 80
≥48h	≥24h	≥72h	≥36h	CrCl 50-80 ml/min
≥48h	≥24h	≥96h	≥48h	CrCl 30-50 ml/min
≥48h	≥36h	לא מאושר לטיפול	לא מאושר לטיפול	CrCl 15-30 ml/min
לא מאושר לטיפול				CrCl < 15 ml/min

CrCL = creatinine clearance, h=hours

<b>טבלה 2:</b> סיוג מידת הדימום הצפויה בפעולות חודרניות שונות
<b>פעולות שאינן בהכרח מצריכות הפסקת טיפול נוגד קרישה:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• עקירת 1-3 שיניים, ניתוחי תניכיים, ניקוז מורסה, שתלי שיניים</li> <li>• ניתוחי ירוד (קטרקט) וברקית (גלאוקומה)</li> <li>• אנדוסקופיה ללא ביופסיה</li> <li>• ניתוחים שטחיים (ניקוז מורסה, ניתוחי עור קטנים)</li> </ul>
<b>פעולות בעלות סיכון לדימום קל:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• אנדוסקופיה עם ביופסיה</li> <li>• ביופסיה שלפוחית שתן או ערמונית</li> <li>• בדיקה אלקטרופיזיולוגית או אבליציה של טכיקרידיה על־חדרית ממקור ימני</li> <li>• צנתור לא כלילי</li> <li>• השתלת קוצב או Implantable defibrillator</li> </ul>
<b>פעולות בעלות סיכון לדימום משמעותי:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ניתוחי בטן</li> <li>• ניתוחי בית החזה</li> <li>• ניתוחים אורתופדיים</li> <li>• ביופסיה כבד או כליה</li> <li>• הרדמה על קשייתית או שדרתית. בדיקת דיקור עמוד שידרה</li> </ul>

ושל apixaban 12 שעות בקירוב [21]. לכן המתנה של מספר שעות וטיפול תומך, כולל מתן עירוי דם במידת הצורך במקרה של דם מערכת, וכן טיפול בתרופה המעכבת פירוק קריש (fibrinolysis) כגון Tranexamic acid (Hexakaprone®) [19] צפוי להספיק. רק דימומים גדולים (Major hemorrhage), דהיינו – הזדקקות ליותר משתי מנות דם, פגיעה באיבר חיוני, או ירידת המוגלובין ביותר משני ג'ד"ל יחייבו טיפול סותר לנוגדי הקרישה שאותם נוטל המטופל [22]. מצבים נוספים שבהם טיפול סותר יעלה על הפרק הם הצורך בניחות דחוף בחולה הנוטל DOAC, וכן בחולה המפתח אירוע מוח איסכמי תוך כדי נטילת DOAC.

**טתירת פעילות Apixaban ו־Rivaroxaban**

**1. Prothrombin Complex Concentrate-PCC:** תרופות ה־PCC מכילות חלבוני קרישה התלויים בוויטמין II, VII, IX, X-K. נמצא כי תרופות PCC הן יעילות לעצירת

לסיכום

ה-DOACs הפכו את הטיפול נוגד הקרישה ליעיל, בטוח ופשוט יותר מכפי שהיה בעבר. עם זאת, עומדים בפנינו מספר אתגרים חדשים שיש להתמודד אתם, ועומד הצורך להעניק טיפול נכון ב-DOACs במצבים מיוחדים במהלך החיים של מטופלים בתרופות אלו – הניתנות לטווח ארוך. אחד האתגרים הוא בחירת התרופה המתאימה ומינון מתאים לכל חולה. בבחירות אלו יובאו בחשבון המאפיינים של החולה הקשורים לסכנת דם. אנו מדגישים את חשיבות ההימנעות מהפחתת המינון של DOACs כאשר אין הצדקה לכך לפי הנחיות טיפול מקובלים.

מצבים מיוחדים המחייבים התייחסות חדשה בעידן ה-DOACs הם "גישור" סביב פעולות חודרניות שהופך למיותר, וטיפול בדמם חד המתבסס על סותרים סגוליים ל-DOACs השונים.

מחבר מכתב: מרטין אליס

מכון המטולוגי ובנק הדם, מרכז רפואי מאיר  
רחוב טשרניחובסקי 59, כבר סבא 55281  
טלפון: 09-7471822  
פקס: 09-7471295  
דוא"ל: martinel@clalit.org.il

סתירת פעילות Dabigatran

המודיאליזה מועילה בסילוק Dabigatran משום ש-67% מהתרופה אינו קשור לחלבונים ולכן ניתנת לסילוק בדיאלוזה [25]. מאחר שזהו תהליך מורכב ועלול שלא להתאים לשימוש בחולים עם דם פעיל, בייחוד בחולים לא יציבים המודינמית, הוא אינו מבוצע בשכיחות גבוהה כדי להפסיק פעילות Dabigatran.

Idarucizumab הוא נוגדן (אנטידוט) אנושי חד-שבטי הקושר Dabigatran בזיקה הגבוהה פי 350 מזו של תרומבין. במחקר ה-REVERSE-AD נבדקו 503 מטופלים ב-dabigatran שנזקקו לסתירת השפעת נוגד הקרישה שנטלו [29]. נצפתה ירידה משמעותית וממושכת ברמת ה-dabigatran בכל החולים. היה קושי להעריך את השפעת הטיפול על הדימום התוך מוחי, משום שלא בוצעו בדיקות טומוגרפיה מחשבתית (CT) עוקבות. בחולים שכן ניתן היה להעריך את מידת הדימום שלהם, הושגה עצירה של הדימום ב-67% מהם, תוך זמן חציוני של 2.5 שעות. בחולים מנותחים הערכת המנתחים הייתה שקיים דימום רגיל ב-93% מהחולים ודימום יתר קל ב-5% מהם. אף חולה לא סבל מדימום קשה במהלך ניתוח. תמותה בקבוצת מקרי הדמם התוך מוחי הייתה כ-16% לאחר 30 ימים. כאמור, מספר נמוך בהרבה מ-50% לערך המדווח בחולים עם דימום תוך מוחי המטופלים ב-VKA. Idarucizumab אושר ונרשם על ידי ה-DFA ומשווק גם בישראל.

ביבליוגרפיה

<p>1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S &amp; al, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51.</p> <p>2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J &amp; al, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-91.</p> <p>3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ &amp; al, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:981-92.</p> <p>4. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E &amp; al, Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients</p>	<p>with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014;383:955-62.</p> <p>5. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M &amp; al, Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ. 2017;356:510.</p> <p>6. Fay MR, ESC scientific session 2016. poster p2597.</p> <p>7. Ellis MH, Avnery O, Greenberg Dotan S &amp; al, Lower versus standard dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation in Israel. Europace 2018.</p> <p>8. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ &amp; al, Real-</p>	<p>World Evidence - What Is It and What Can It Tel IUs? N Engl J Med. 2016;375:2293-2297.</p> <p>9. Gorst-Rasmussen A, Lip GY &amp; Bjerregaard Larsen T, Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016;25:1236-1244.</p> <p>10. Potpara TS &amp; Lip GY, Postapproval Observational Studies of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. JAMA. 2017; 317:1115-1116.</p> <p>11. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L &amp; al, ORBIT-AF Investigators and Patients. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The</p>	<p>ORBIT-AF II Registry. J Am Coll Cardiol. 2016;68:2597-2604.</p> <p>12. Barra ME, Fanikos J, Connors JM &amp; al, Evaluation of Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulant Therapy Am J Med. 2016;129: 1198-1204.</p> <p>13. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S &amp; al, BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation N Engl J Med. 2015;373:823-33.</p> <p>14. Siegal D, Yudin J, Kaatz S &amp; al, Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. Circulation. 2012; 126:1630-9.</p>
---	--	---	--

15. Keeling D, Tait RC & Watson H, British Committee of Standards for Haematology. Perioperative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. Br J Haematol. 2016; 175:602-613.
16. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M & al, ESC Scientific Document Group. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. Eur Heart J. 2017; 38:2137-2149.
17. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M & al, Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2015;17:1467-507.
18. Steiner T, Weitz JI & Veltkamp R, Anticoagulant-Associated Intracranial Hemorrhage in the Era of Reversal Agents. Stroke. 2017; 48:1432-1437.
19. Levy JH, Faraoni D, Spring JL & al, Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. Anesthesiology. 2013;118:1466-74.
20. Samuelson BT & Cuker A, Measurement and reversal of the direct oral anticoagulants. Blood Rev. 2017; 31:77-84.
21. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK & al, American Heart Association Clinical Pharmacology Subcommittee of the Acute Cardiac Care and General Cardiology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017; 135:e604-e633.
22. Ellis MH, Avner O, Aizenberg L & Mahamid M, Prothrombin Complex Concentrate Versus Fresh Frozen Plasma for Vitamin K Antagonist Reversal in Acutely Bleeding Patients: A Retrospective Study, Blood 2016 128:3830.
23. Majeed A, Ågren A, Holmström M & al, Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. Blood 2017; 130:1706-1712.
24. Schultz NH, Tran HTT, Bjørnsen S & al, The reversal effect of prothrombin complex concentrate (PCC), activated PCC and recombinant activated factor VII against anticoagulation of Xa inhibitor. Thromb J. 2017; 15:6.
25. Marano G, Vaglio S, Pupella S & al, How we treat bleeding associated with direct oral anticoagulants. Blood Transfus. 2016;14:465-73.
26. Hunt BJ & Levi M, Engineering Reversal - Finding an Antidote for Direct Oral Anticoagulants. N Engl J Med. 2016; 375:1185-6.
27. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ & al, Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. N Engl J Med. 2015; 373:2413-24.
28. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW & al, ANNEXA-4 Investigators. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med. 2016;375:1131-41.
29. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J & al, Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. N Engl J Med. 2017;377:431-441.

כרוניקה

סילוק חיידקי סטפילוקוקוס מנשאים למניעת זיהומים בעתיד



נשאים של החיידק סטפילוקוקוס זהוב העמיד למתיצילין (MRSA) המאושפזים בבית חולים, נמצאים בסיכון מוגבר ללקות בזיהום לאחר השחרור. הואנג וחב' (NEJM 2019;380:638) ערכו ניסוי מבוקר אקראי במספר מרכזים רפואיים, שכלל הדרכה בהיגיינה לעומת הדרכה בתוספת טיפול אנטיביוטי וחיטוי במשך שישה חודשים לאחר שחרור מאשפוז. הטיפול כלל שטיפת פה ומקלחת או אמבטיה בכלורהקסידין, וכן טיפול במופירוצין באף, במשך חמישה ימים, פעמיים בחודש.

הממצאים הצביעו על כך שבקבוצת הבקרה שקיבלה הדרכה בלבד, אירעו 98 מתוך 1,063 זיהומי MRSA (9.2%) לעומת 67 מתוך 1,058 (6.7%) בקבוצת הטיפול. 84% ממקרי הזיהומים הסתיימו באשפוז. זיהומים מכל סוג שהוא אירעו ב-19.6% בקבוצת הטיפול. הסיכון ללקות בזיהום MRSA היה נמוך משמעותית בקבוצת הטיפול HR=0.70 והערך לסיכון לאשפוז היה דומה. המחברים מציעים, כי טיפול לאחר שחרור מאשפוז עקב זיהום MRSA, בעזרת חיטוי עור הגוף והפה, ומשחה אנטיביוטית לאף, עשוי להפחית משמעותית זיהומים נשנים ואשפוזים בקרב הנשאים.

איתן ישראלי

איתן ישראלי