



המלצות לגבי השימוש בנוגדי קרישה במהלך ולאחר השתלה של מסתם אורטאלי בגישה מלעורית

מחברים: ד"ר דני דביר, פר"רן קורנבסקי, פר"ר חיים לוטן (יו"ר)

סוקרים: פר"ר חיים דננברג, פר"ר עבד עסלי, ד"ר אריאל רוגין, ד"ר ארתור קרמר, ד"ר עמית שגב, ד"ר אריק פינקלשטיין, ד"ר ירון אלמגור, ד"ר ויקטור גואטה

הקדמה

לאחרונה נעשה שימוש בטכנולוגיה טיפולית מלעורית בחולים עם הצרות המסתם האורטאלי (Transcatheter Aortic-Valve Implantation, TAVI)⁽¹⁾. הגישה הטיפולית במקרים אלו היא דרך כלי הדם המפשעתיים (transfemoral), עורקים גדולים אחרים, או חוד הלב (transapical). בשלב זה מיועד TAVI לחולים הסובלים מהצרות קשה ותסמינית של המסתם האורטאלי, ואשר בעלי סיכון ניתוחי גבוה ואינם מיועדים בשל כך לניתוח קובנציונאלי להחלפת המסתם. בשנים האחרונות קיימת הטמעה נרחבת למדי של הטכנולוגיה במרכזים רבים בעולם. בזמן כתיבת מסמך זה (תחילת 2010) כ-10,000 חולים עברו פעולה זו ברחבי העולם, כולל קרוב ל-100 מטופלים בישראל. בשנים הקרובות צפויות להתבצע בישראל מאות רבות של פעולות TAVI מידי שנה, כאשר הפעולה הנדונה נכללת במסגרת "סל הבריאות" החל מינואר 2010. בפעולה זו נעשה שימוש בשרווליות רחבות במיוחד לצורך העברת המסתם המושגל (כיום שרווליות 24Fr או 22Fr במערכת של חברת Edwards ושרווליות 18Fr במערכת של חברת CoreValve). טרם ההשתלה מבוצע בלון ולבולופלסטיה ויש שימוש בקוצב זמני לצורך ביצוע ניפוח הבלון תחת קיצוב מהיר. שיעור הסיבוכים בחולים שעברו TAVI משתנה בסדרות שונות ומושפע מגיל החולים והתחלואה נלווית שלהם. לפי המתואר בכינוסים מדעיים אחרונים נמצא כי שיעור התמותה בחודש הראשון מסיבה קרדיאלית הוא כ-5-10%, דמם מסכן חיים כ-10%, דיסקציה של האורטה כ-1%, טמפונדה כ-3%, אירוע מוחי 2-3%. אי ספיקת כליות כ-3%, צורך בקוצב קבוע 25-35% לאחר השתלת מסתם CoreValve וכ-5% לאחר השתלת מסתם Edwards.

חשיבות הטיפול נוגד הקרישה במהלך ולאחר הפעולה

השימוש בשרווליות רחבות והעברת קתתרים מרובים בפעולה זו מחייבים טיפול אנטיקואגולנטי במהלך ההשתלה. המערכת המושתלת כוללת מסתם ממקור ביולוגי המחובר לתומכן מתכתי המושתל בתוך המסתם האורטאלי הנטיבי המסוייד בשורש האורטה (במקרה של CoreValve לכיוון האורטה העולה). קוטר המסתמים המושתלים כיום משתי החברות המובילות הוא 23-29 מ.מ. בשל הקוטר הרחב ובניגוד לתומכנים המושתלים בעורקים הכליליים הסיכון בחסימת המסתם האורטאלי המושתל משנית לקרישים הוא נמוך ביותר. חשש גדול יותר הוא מקיומם של קרישים קטנים העלולים להיווצר על מערכת התומכן החשוף בתקופה שלאחר ההשתלה ועלולים לעבור אמבוליזציה ולגרור כתוצאה מכך לאירועים מוחים או לסיבוכים אחרים. בדיקות מקיפות של מסתמים מושתלים בנתיחה שלאחר המוות מדגימים את תהליך האנדודליזציה שמערכות מסתם אלו עוברות בתוך מספר חודשים לאחר ההשתלה (2). בשלב הראשון קיימים משקעי פיברין משנית לתגובה דלקתית ותגובת גוף זר. לאחר כ-3 חודשים מהשתלת המסתמים משקעי הפיברין מוחלפים ברקמת אנדודל דקה. המערכת של חברת CoreValve ארוכה במיוחד (מעל 50 מ"מ ארוכה) ומושתלת ממוצא החדר השמאלי ועד לאורטה העולה. אזורים שאינם במגע ישיר עם האורטה או באזור של זרימה מהירה (כמו בסמוך למוצא העורקים הכליליים) נשארים חשופים למשך זמן ממושך יותר.

בשל כך קיימת המלצה לטיפול אנטיאגרנטני אינטנסיבי לאחר ביצוע TAVI. כיוון שמדובר בטכנולוגיה טיפולית חדשה אין בידינו מחקרים אשר בחנו נושא זה באופן מדעי ורנדומאלי. הגישה הטיפולית המקובלת כיום במרכזים המובילים בתחום היא לטפל בשתי תרופות אנטיאגרנטיות (בדרך כלל שילוב של aspirin ו clopidogrel) למשך מספר חודשים (3 חודשים לפחות במקרה של EDWARDS ו 6 חודשים במקרה של CoreValve). בהמשך ניתן טיפול ב aspirin בלבד. אין המלצה לטיפול אנטיקואגולנטי באופן שגרתי (enoxaparin או warfarin) אחרי הפעולה בחולים ללא אינדיקציה נפרדת לטיפול זה. יש לציין כי נושא הטיפול האנטיקואגולנטי בחולים לאחר השתלת מסתם אורטאלי ביולוגי בניתוח קונבנציונאלי זוכה להתייחסות במסמכים ובקווי התוויות, וכיום אין המלצה לטיפול זה באופן שגרתי בחולים הללו, כולל לא באופן זמני לאחר הניתוח (3).

הטיפול נוגד הקרישה במהלך ולאחר TAVI עשוי להיות מאתגר היות ואוכלוסיית היעד לפעולה זו כוללת חולים מבוגרים ובעלי תחלואה נלווית מרובה. קושי זה מתגבר בפרט בזמן הופעת סיבוכים שאינם נדירים בפעולת ההשתלה כמו נקב בכלי דם, דיסקציה או טמפונדה.

קווים מנחים בקביעת ההנחיות:

1. הגישה הטיפולית הראויה בזמן סיבוך דימומי בעל פוטנציאל מסכן חיים היא טיפול בסיבוך ללא קשר לצורך השגרתי בטיפול נוגד קרישה. זאת כיוון שבשלב זה חשיבות הטיפול המוצלח בסיבוך הדימומי עולה על הסיכון הפוטנציאלי הנשקף מאירוע קרישתי.
2. לאחר פעולת ההשתלה יש צורך בטיפול אנטיאגרנטים שמשכו צריך להיות מותאם לסיכון של החולה לפתח סיבוך דימומי.
3. כיוון שאין בידינו מחקרים אשר בחנו את משך הטיפול השגרתי הרצוי בשתי תרופות אנטיאגרנטיות אורך תקופה זו יהיה בדומה למבוצע בימים אלה ברוב המרכזים הפעילים בתחום זה בעולם.

המלצות:

טרם ההשתלה:

1. בתהליך בחירת החולים לפעולה יש לתת את הדעת לגבי הצורך בטיפול נוגד קרישה במהלך ולאחר הפעולה.
2. בחולים המטופלים בwarfarin יש להפסיק הטיפול ולשקול חפיפה עם heparin / enoxaparin בהתאם להנחיות המקובלות.
3. בחולים עם אנמיה משנית לחסר ברזל יש לשקול ביצוע בירור אנדוסקופי מקדים של מערכת העיכול.

במהלך תהליך ההשתלה:

1. יש לתת טיפול אנטיקואגולנטי (heparin 50-70 units/Kg) לאחר סיום החדירות לכלי הדם השונים ולאחר שהוחדרה השרוולית העורקית הרחבה באופן מוצלח וללא עדות לסיבוך דם מיידי.
2. יש לבצע ניטור ACT במעבדת הצנתורים (הרמה המומלצת היא 250-300 שניות).
3. במקרה של היסטוריה של HIT יש לתת טיפול בangiomax במקום ב heparin.
4. במידה ומופיע סיבוך דימומי מסכן חיים יש לתת טיפול בהתאם (טיפול ספציפי בסיבוך, סתירת heparin עם protamin, מתן מוצרי דם לפי הצורך).

בימים שלאחר ההשתלה:

1. יש לתת טיפול אנטיאגרנטים בשתי תרופות - aspirin ו clopidogrel.
2. יש לנייד את החולים מוקדם ככל האפשר (במגבלת הצורך בקוצב זמני במקרים מסוימים).
3. לאחר יממה מביצוע הפעולה ובחולים שאינם ניידים יש לתת טיפול מונע DVT בהנחיות המקובלות. יש להיזהר במתן enoxaparin בחולים קשישים ובעלי אי ספיקת כליות ולשקול הערכת רמות אנטי Xa במידה ומתבצע כך.
4. יש לבצע ניטור ספירת דם ותפקודי קרישה.
5. בחולים בעלי אינדיקציה לטיפול כרוני ב warfarin בשל פרפור פרזדורים או מסיבה אחרת יש להחזיר טיפול זה יממה לאחר הפעולה (במידה והחולה ללא דמם פעיל). יש לשקול חפיפה עם enoxaparin עד להשגת INR בטווח התרפויטי.

לאחר שחרור החולה:

1. יש להמשיך טיפול בשתי תרופות אנטיאגרנטיות - aspirin ו clopidogrel (למשך 3-6 חודשים במקרה של מסתם Edwards ו 6 חודשים במקרה של מסתם CoreValve). בהמשך טיפול ב aspirin ללא clopidogrel.
2. בחולים עם סיכון משמעותי לדמם או המטופלים באנטיקואגולציה (warfarin , enoxaparin) יש לתת טיפול באנטיאגרנט אחד (clopidogrel) למשך התקופה הנזכרת לעיל (ללא aspirin) ולאחר מכן aspirin בלבד. כלומר לא מומלץ טיפול בשלוש תרופות נוגדות קרישה בחולים אלו לאחר שחרורם.
3. יש להדריך את החולים הקשישים, והגורמים התומכים בהם בקהילה, בדבר חשיבות הזהירות מנפילה וחבלת ראש (בייחוד בתקופה בה ניתן טיפול אינטנסיבי נוגד קרישה).
4. יש לעקוב אחר ספירת הדם ובמקרה של טיפול ב warfarin חשוב לעקוב אחר INR באדיקות.

References

1. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, Antunes M, Bax J, Cormier B, Cribier A, De Jaegere P, Fournial G, Kappetein AP, Kovac J, Ludgate S, Maisano F, Moat N, Mohr F, Nataf P, Piérard L, Pomar JL, Schofer J, Tornos P, Tuzcu M, van Hout B, Von Segesser LK, Walther T. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2008;29(11):1463-70.
2. Serruys PW, Piazza N, Cribier A, Webb JG, Laborde JC, de Jaegere P. Transcatheter Aortic Valve Implantation. Tips and Tricks to Avoid Failure. Informa Healthcare, USA. 2010.
3. Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):593S-629S.