

המועצה המדעית של ההסתדרות לרפואת שיניים



נייר עמדה:

**ניהול הטיפול הדנטלי והכירורגי במטופלים הנוטלים
נוגדי קרישה פומיים ישירים (DOACs)**

**Dental and Surgical Management of Patients
Taking Direct Oral Anticoagulants (DOACs)**

יוני 2026

יוני 2026

עמית/ה יקר/ה,

הנדון: נייר עמדה בנושא

" ניהול הטיפול הדנטלי והכירורגי במטופלים הנוטלים נוגדי קרישה פומיים ישירים (DOACs) "

אני שמח להגיש לך את נייר העמדה של המועצה המדעית בנושא ניהול הטיפול הדנטלי והכירורגי במטופלים הנוטלים נוגדי קרישה פומיים ישירים.

נייר עמדה זה נכתב על ידי ועדה שנבחרה על ידי המועצה המדעית של הר"ש.

אני מבקש להודות לחברי הועדה, ד"ר איתי זאבי, מומחה בכירורגיית פה ולסתות שכיהן כיו"ר הועדה; פרופ' גבי צ'אושו, מומחה בכירורגיית פה ולסתות; ד"ר אריאלה ארד, מומחית ברפואה פנימית ובהמטולוגיה – קרישה; ד"ר לילך אלבגלי גוהרי, מומחית ברפואת משפחה; ד"ר מיכאל פסיס, מומחה בכירורגיית פה ולסתות; ד"ר נעמה קשת, מומחית ברפואת הפה; ד"ר נעה לובושץ, רופאת שיניים כללית וד"ר קובי מן-אל, מומחה בכירורגיית פה ולסתות, על העבודה הרבה שהושקעה בהכנת המסמך החשוב והרציני המוגש לך בזאת.

אני מקווה כי נייר עמדה זה יהיה לך לעזר להבנת הנושא, לקביעת עמדתך המקצועית בנושא וכלי עזר שימושי בהסברת הנושא למטופליך.

המועצה המדעית תמשיך ותשקוד על כתיבת ניירות עמדה בנושאים נוספים ועל עדכון ניירות עמדה בנושאים אשר קיימים בעניינם ניירות עמדה.

בברכה,

פרופ' בני פרץ
יו"ר המועצה המדעית

נייר עמדה:

**ניהול הטיפול הדנטלי והכירורגי במטופלים הנוטלים
נוגדי קרישה פומיים ישירים (DOACs)**

**Dental and Surgical Management of Patients
Taking Direct Oral Anticoagulants (DOACs)**

יוני 2026

חברי הוועדה:

ד"ר איתי זאבי, מומחה בכירורגיית פה ולסתות (מרכז רפואי סורוקה)
פרופ' גבריאל ציאוש, מומחה בכירורגיית פה ולסתות (מרכז רפואי רבין)
ד"ר אריאלה ארד, מומחית ברפואה פנימית ובהמטולוגיה - קרישה
(מרכז רפואי הדסה עין כרם)
ד"ר לילך אלבגלי גוהרי, מומחית ברפואת משפחה (מכבי שירותי בריאות)
ד"ר מיכאל פסיס, מומחה בכירורגיית פה ולסתות (מרכז רפואי סורוקה)
ד"ר נעמה קשה, מומחית ברפואת הפה (מרכז רפואי הדסה עין כרם)
ד"ר נעה לובושיץ, רופאת שיניים כללית (מרפאת שיניים פרטית, ת"א)
ד"ר קובי מן-אל, מומחה בכירורגיית פה ולסתות (מרכז רפואי הדסה עין כרם)

תקציר קליני - יישומי

1. מטרה ועקרונות יסוד

נוגדי קרישה פומיים ישירים (Direct Oral Anticoagulants – DOACs), הפכו בשנים האחרונות לסטנדרט טיפולי במניעת שבץ במטופלים עם פרפור פרוזדורים שאינו מסתמי, בטיפול ובמניעה של תרומבואמבולזם ורידי ובהתוויות קרדיווסקולריות נוספות. כתוצאה מכך, רופאי שיניים ומומחים בכירורגיית פה ולסתות נחשפים בשכיחות גבוהה למטופלים הנוטלים תרופות אלו במסגרת הקהילה. בישראל אין כיום הנחיות אחידות לניהול טיפול דנטלי וכירורגי במטופלים תחת DOACs, וקיימת שונות ניכרת בגישות הקליניות. מסמך זה נועד להגדיר עקרונות ברורים ואחידים לניהול מטופלים אלו, תוך איזון בין הסיכון לדימום לבין הסיכון התרומבואמבולי. ניהול מטופלים מורכבים עשוי לדרוש שיתוף פעולה בין-תחומי, לרבות התייעצות עם הרופא המטפל וייעוץ המטולוגי במקרים נבחרים.

מטרת מסמך זה היא להגדיר עקרונות אחידים לניהול טיפול דנטלי וכירורגי בחלל הפה במטופלים הנוטלים DOACs, ולהציע המלצות מעשיות לאיזון בין הסיכון לדימום לבין הסיכון התרומבואמבולי. המסמך נועד ליצור סטנדרט טיפולי אחיד במרפאות הקהילה, בבתי החולים ובמסגרות ההכשרה, במטרה לשפר את בטיחות המטופלים ולחזק את הביטחון הקליני של הצוות המטפל. תקציר קליני ויישומי זה מהווה תמצית של נייר העמדה המלא, ומבוסס על סקירת ספרות רחבה הכוללת למעלה מ-70 מקורות. המסמך במלואו מובא בהמשך לתקציר הנוכחי וכולל פירוט מורחב, דיון בספרות ונספחים.

2. עקרונות קליניים לניהול מטופלים תחת DOACs

במרובית המקרים, טיפולים דנטליים וכירורגיים בחלל הפה במטופלים הנוטלים DOACs מלווים בסיכון נמוך לדימום משמעותי. שיעור הדימום במטופלים תחת DOACs נע סביב 5-6% במרבית העבודות, והוא דומה, ולעיתים מעט גבוה, לשיעור המדווח באוכלוסייה הכללית, ללא עדות לעלייה בדימומים משמעותיים מבחינה קלינית. דימום בחלל הפה שונה באופן מהותי מדימום באיברים פנימיים. לרוב הוא גלוי, ממוקד וניתן לזיהוי מידי ולשליטה באמצעות לחץ מקומי ואמצעים נוספים. לפיכך, אירועי הדמם במטופלים תחת DOACs הם ברובם קלים, מקומיים וניתנים לשליטה באמצעים המוסטטיים פשוטים. לעומת זאת, הפסקה של טיפול ב-DOACs, כרוכה בסיכון תרומבואמבולי ממשי. הפסקה, גם אם קצרה, מובילה לאובדן מהיר של ההשפעה האנטיקואגולנטית ולחשיפה של המטופל לסיכון הבסיסי שלו. הספרות אינה מצביעה באופן עקבי על ירידה בעלת משמעות קלינית בשיעור הדימום בעקבות הפסקת טיפול ב-DOACs. לפיכך, הפסקה שגרתית של הטיפול אינה מהווה, בהכרח, אמצעי יעיל להפחתת הסיכון לדמם.

3. הערכת סיכון לדימום

הערכת הסיכון לדימום מבוססת על שילוב של מאפייני הפרוצדורה ומאפייני המטופל. פרוצדורות בחלל הפה ניתנות לסיווג לפי פוטנציאל לדימום – זניח, נמוך, בינוני וגבוה. עם זאת, היקף הפרוצדורה כשלעצמו אינו מנבא באופן עקבי את חומרת הדימום. מידת המניפולציה ברקמות הרכות, נוכחות דלקת מקומית, אזור אנטומי בעל וסקולריות גבוהה והיקף הפצע הינם גורמים משמעותיים יותר. גורמים הקשורים למטופל כוללים בעיקר גיל מתקדם בשילוב שבריריות קלינית, ריבוי מחלות רקע וירידה ברזרבה הפיזיולוגית, תפקוד כלייתי וכבדי, טיפול תרופתי נלווה, פוליפרמסיה והיסטוריה של דימום ספונטני. דימום ספונטני מהווה סמן קליני אפשרי לחוסר איזון בטיפול האנטיקואגולנטי. במצבים אלו יש לשקול דחיית טיפול שאינו דחוף והפניה להערכה רפואית, לרבות ייעוץ המטולוגי-קרישתי והתאמת הטיפול האנטיקואגולנטי במידת הצורך. מטופלים המקבלים טיפול אנטייתרומבוטי משולב, כגון DOACs יחד עם נוגדי טסיות, אינם מציגים באופן עקבי עלייה משמעותית בחומרת הדימום, אך דורשים הערכה פרטנית ויישום קפדני של אמצעי המוסטזיס.

4. הערכת הסיכון התרומבואמבולי

הסיכון התרומבואמבולי הכרוך בהפסקה או שינוי של טיפול ב- DOACs משתנה בהתאם להתוויה לטיפול ולמאפייני המטופל, ואינו אחיד בין אוכלוסיות שונות. לפיכך, יש חשיבות להערכה פרטנית ולתיאום עם הרופא המטפל בעת קבלת החלטות פרי-פרוצדורליות. במטופלים עם פרפור פרוזדורים שאינו על רקע מחלה מסתמית, הסיכון לשבץ איסכמי במהלך הפסקת טיפול מושפע במידה רבה מפרופיל הסיכון האישי, ובראשו ציון CHA_2DS_2-VASc והיסטוריה של אירועים תרומבואמבוליים קודמים. מטופלים בעלי סיכון גבוה פגיעים במיוחד בתקופות של הפסקת טיפול, בעוד שבמטופלים יציבים, הפסקה קצרה ומתוכננת עשויה להיות כרוכה בסיכון נמוך יחסית. במטופלים עם Venous Thromboembolism (VTE), הסיכון להישנות אירוע תרומבואמבולי גבוה במיוחד במהלך השבועות והחודשים הראשונים לאחר האירוע החריף. הפסקת טיפול בתקופה זו מלווה בעלייה משמעותית בסיכון, ועל כן יש לצמצמה ככל האפשר ולשקול אותה בזהירות רבה. במטופלים המקבלים טיפול לצורך מניעה שניונית של מחלת לב איסכמית או מחלות כלי דם פריפרייות, הסיכון התרומבואמבולי במהלך הפסקת טיפול נמוך יחסית, אך אינו זניח, והוא מושפע מפרופיל הסיכון הקרדיו-וסקולרי הכולל של המטופל. מעבר להתוויה לטיפול, קיימים גורמים הקשורים למטופל המשפיעים על הסיכון התרומבואמבולי, לרבות גיל מתקדם בשילוב שבריריות קלינית, ריבוי מחלות רקע וירידה ברזרבה הפיזיולוגית, ירידה בתפקוד הכלייתי, היסטוריה של אירועים תרומבואמבוליים ומשך הזמן שחלף מאז האירוע האחרון. גורמים אלו עשויים להגדיל את הסיכון גם בהפסקה קצרה של טיפול. מטופלים המקבלים טיפול אנטייתרומבוטי משולב, כגון DOACs בשילוב עם נוגדי טסיות, מהווים קבוצה מורכבת יותר, ולעיתים מתאפיינים בסיכון איסכמי בסיסי מוגבר. במקרים

אלו נדרשת הערכה פרטנית זהירה ותיאום עם הרופא המטפל. ככלל, ההשלכות האפשריות של אירוע תרומבואמבולי כתוצאה מהפסקת הטיפול ב-DOACs עלולות להיות חמורות הרבה יותר מן הסיכון לדימום, אשר ברובו ניתן לשליטה באמצעים מקומיים.

5. ניהול פרי-פרוצדורלי של מטופלים תחת DOACs

ברוב הפרוצדורות הדנטליות, ובפרט בפרוצדורות בעלות פוטנציאל דימום זניח או נמוך, ניתן לבצע את הטיפול ללא שינוי בטיפול האנטיקואגולנטי. במקרים מתאימים ניתן לשקול התאמת תזמון הפרוצדורה ביחס לנטילת התרופה, כך שהטיפול יבוצע בשלב שבו הפעילות האנטיקואגולנטית נמוכה יחסית, בסמוך לרמות שפל של התרופה בפלזמה. עבור מרבית ה-DOACs ניתן להשיג זאת באמצעות ביצוע הפרוצדורה כ-12 שעות לאחר נטילת המנה האחרונה, או סמוך לנטילת המנה הבאה במטופלים המקבלים טיפול פעמיים ביום. בפרוצדורות בעלות פוטנציאל דימום בינוני או גבוה, ובפרט כאשר קיימים גורמי סיכון נוספים, יש לבצע הערכה אינדיבידואלית הכוללת את מאפייני המטופל וההליך. במקרים בהם קיים סיכון מוגבר לדימום או סיכון תרומבואמבולי משמעותי, או כאשר קיימת אי-בהירות באיזון הטיפול, יש לשקול התייעצות עם מומחה בהמטולוגיה-קרישה ועם הרופא המטפל (רופא משפחה/קרדיולוג) לצורך תכנון פרי-פרוצדורלי מותאם.

כאשר נשקלים שינוי או הפסקה זמנית של טיפול ב-DOACs, יש לפעול על פי עקרונות קליניים המבוססים על הפרמקוקינטיקה של התרופות ולא באופן אמפירי. בשל זמן מחצית החיים הקצר יחסית של DOACs וההשפעה האנטיקואגולנטית הצפויה שלהם, ניתן במקרים רבים להסתפק בהתאמת תזמון הפרוצדורה או בדילוג על מנה אחת בסמוך לטיפול, ללא צורך בהפסקה ממושכת של הטיפול. במקרים בהם נדרשת הפסקה זמנית, משך ההפסקה נקבע בהתאם לזמן מחצית החיים של התרופה, לתפקוד הכלייתי של המטופל ולפוטנציאל הדימום של הפרוצדורה. לרוב מדובר בהפסקה קצרה ומוגבלת בזמן, המאפשרת ירידה מספקת בפעילות האנטיקואגולנטית לצורך השגת המוסטזיס ראשוני. משך ההפסקה צריך להיות הקצר ביותר הנדרש מבחינה קלינית, עד להשגת המוסטזיס וייצוב הקריש באתר הניתוח, ולאחר מכן יש לחדש את הטיפול בהקדם האפשרי בהתאם למצב הקליני. הפסקה ממושכת של טיפול אנטיקואגולנטי אינה מוצדקת ברוב הפרוצדורות הדנטליות. כמו כן, אין הצדקה לשימוש בטיפול מגשר (bridging) באמצעות הפרין בעל משקל מולקולרי נמוך (כגון קלקסן) במטופלים הנוטלים DOACs סביב פרוצדורות כירורגיות בחלל הפה.

6. אמצעים להפחתת סיכון לדימום מוגבר

הפחתת הסיכון לדימום במטופלים תחת DOACs מתחילה כבר בשלב ההיערכות המקדימה. הערכה מוקדמת של המטופל כוללת בירור תפקוד כלייתי וכבדי, סקירת טיפול תרופתי נלווה וזיהוי גורמי סיכון לדימום, לרבות היסטוריה של דימום ספונטני או דימום חריג לאחר פרוצדורות קודמות. במקרים בהם עולה חשש כי המטופל אינו מאוזן מבחינה אנטיקואגולנטית, מומלץ

לשקול דחיית טיפול שאינו דחוף והפניה לרופא המטפל או להמטולוג לצורך הערכה והתאמת הטיפול. תזמון הפרוצדורה ביחס לנטילת התרופה מהווה מרכיב נוסף בהפחתת הסיכון לדימום, וניתן במקרים מתאימים לבצע את הטיפול בשלב שבו הפעילות האנטיקואגולנטית נמוכה יחסית. במהלך הפרוצדורה יש להקפיד על טכניקה כירורגית זהירה ועל יישום אמצעים המוסטטיים מקומיים, לרבות לחץ ישיר, תפרים ושימוש בחומרים המוסטטיים. בנוסף, יש לשים לב לשליטה בערכי לחץ הדם במהלך הטיפול, מאחר ועלייה בלחץ הדם עשויה להגביר את הנטייה לדימום ולהקשות על השגת המוסטזיס. במקרים המתאימים ניתן לשקול פיצול הטיפול למספר שלבים לצורך הפחתת היקף הדימום. היערכות מוקדמת, תזמון נכון ויישום קפדני של אמצעים מקומיים מאפשרים ביצוע בטוח של מרבית הפרוצדורות הדנטליות ללא צורך בשינוי הטיפול האנטיקואגולנטי.

7. ניהול דימום פוסט־אופרטיבי

מרבית אירועי הדימום לאחר פרוצדורות בחלל הפה הם קלים, מקומיים ונשלטים באמצעים פשוטים כגון לחץ ישיר, תפרים ושימוש באמצעים המוסטטיים. דימומים אלה מופיעים לעיתים מיד לאחר הפעולה או בשעות הראשונות שלאחריה, ובדרך כלל אינם בעלי משמעות קלינית. עם זאת, דימום מתמשך או דימום מאוחר (delayed bleeding) עשויים להופיע מספר שעות ואף ימים לאחר הפרוצדורה, ולעיתים הם קשורים להפרעה ביציבות קריש הדם באתר הניתוח. מצבים אלו עשויים להיות בעלי משמעות קלינית, במיוחד במטופלים מבוגרים, במטופלים עם רקע רפואי מורכב או כאשר קיימים גורמי סיכון נוספים לדימום. במקרים של דימום פוסט־אופרטיבי פעיל, יש לבצע הערכה של אתר הניתוח, לזהות את מקור הדימום וליישם אמצעים מקומיים להשגת המוסטזיס, לרבות לחץ ישיר ממושך, תפירה חוזרת ושימוש באמצעים המוסטטיים. במצבים בהם קיים קריש דם לא יציב או מתפתח - "liver clot" (קריש דם רך, כהה ולא יציב), אשר עשוי להיות מקור לדימום מתמשך, יש להסירו בזהירות, לשטוף את האזור, לאפשר יצירת קריש חדש ויציב, ולהשיג המוסטזיס מחדש באמצעים מקומיים מתאימים. הדרכת המטופל לאחר הפעולה מהווה חלק בלתי נפרד מהטיפול, וכוללת הנחיות לשמירה על קריש הדם, הימנעות משטיפות חזקות או טראומה מקומית, והנחיות לפנייה במקרה של דימום מתמשך. במקרים של דימום חריג, בלתי נשלט באמצעים מקומיים, או כאשר קיימת החמרה קלינית, יש לשקול הפניה להערכה רפואית במסגרת מתאימה.

8. עקרונות לקבלת החלטות קליניות

הניהול הפרי־פרוצדורלי של מטופלים תחת DOACs מבוסס על תהליך סדור הכולל:

- i. הערכת סיכון לדימום - קביעת פוטנציאל הדימום בהתאם למאפייני הפרוצדורה, לאנטומיה של השדה הכירורגי ולמאפייני הרקמות המקומיות.

- .ii הערכת גורמי סיכון הקשורים למטופל - תפקוד כלייתי וכבדי, טיפול תרופתי נלווה, היסטוריה של דימום ספונטני.
- .iii הערכת סיכון תרומבואמבולי - בהתאם להתוויה לטיפול, פרופיל הסיכון האישי והזמן שחלף מאז אירוע תרומבואמבולי אחרון.
- .iv קבלת החלטה טיפולית -
 - בפרוצדורות עם פוטנציאל דימום זניח או נמוך – לרוב ללא שינוי בטיפול.
 - במקרים מתאימים – התאמת תזמון הפרוצדורה ביחס לנטילת התרופה.
 - במטופלים עם חשד לחוסר איזון בטיפול האנטיקואגולנטי (כגון היסטוריה של דימום ספונטני, תפקוד כלייתי ירוד או אינטראקציות תרופתיות) – דחיית טיפול שאינו דחוף והפניה להערכה רפואית, לרבות ייעוץ המטולוגי.
 - בפרוצדורות עם פוטנציאל דימום בינוני או גבוה, או כאשר מתקיימים גורמי סיכון משולבים – יש לבצע הערכה אינדיבידואלית, ולשקול שינוי או הפסקה זמנית של הטיפול האנטיקואגולנטי בהתאם לעקרונות שהוצגו לעיל, תוך תיאום עם הרופא המטפל.
 - במטופלים עם סיכון גבוה לדימום ו/או סיכון תרומבואמבולי גבוה, ובפרוצדורות מורכבות – יש לשקול הפניה למומחה ו/או לבצע את הטיפול במסגרת בית חולים.
 - .v יישום אמצעים להפחתת דימום - היערכות מוקדמת, תזמון נכון, טכניקה כירורגית זהירה ושימוש באמצעים המוסטטיים מקומיים.
 - .vi מעקב וניהול פוסט-אופרטיבי - זיהוי מוקדם של דימום ומתן טיפול בהתאם.

9. סיכום והמלצות

ניהול מטופלים הנוטלים DOACs סביב פעולה כירורגית טומן בחובו פרדוקס קליני מובנה: מחד, הפסקת הטיפול עשויה להפחית את הסיכון לדימום, אך מאידך היא עלולה לחשוף את המטופל לסיכון מוגבר לאירועים תרומבואמבוליים דווקא בתקופה שבה הניתוח מעלה את הסיכון להיווצרות קרישים. אף שאירועי דימום שכיחים יותר, רובם ניתנים לטיפול ואינם כרוכים בסיבוכים משמעותיים, בעוד שהאחרונים, גם אם נדירים, כרוכים בתחלואה ובתמותה גבוהות באופן לא פרופורציונלי. לפיכך, קיים כיום קונצנזוס רחב התומך בהמשך טיפול ב-DOACs ברוב הפרוצדורות הדנטליות והכירורגיות האורליות, תוך ביצוע הערכת סיכון פרטנית לכל מטופל.

- אין הצדקה להפסקה שגרתית של טיפול ב-DOACs לפני פרוצדורות דנטליות.
- מרבית הדימומים הם קלים, מקומיים וניתנים לשליטה באמצעים פשוטים.
- דימום בחלל הפה הוא לרוב גלוי, לחיץ וניתן לשליטה, ולכן אינו שקול לדימום באיברים פנימיים.
- הפסקת הטיפול ב-DOACs אינה מפחיתה באופן עקבי את הסיכון לדימום.

- הפסקת הטיפול ב-DOACs כרוכה בסיכון תרומבואמבולי ממשי משמעותי הרבה יותר מהסיכון לדימום ומהשלכותיו.
- שינוי או הפסקת טיפול יתבצעו רק במקרים נבחרים, בהתאם לפרמקוקינטיקה של התרופה, תוך העדפת תזמון או דילוג על מנה אחת, והגבלת משך ההפסקה למינימום הנדרש להשגת המוסטזיס.
- ככל נעדיף לתזמן את הטיפול לשעות של פעילות אנטיקואגולנטית נמוכה יחסית, על פני שינוי או הפסקת הטיפול.
- אין הצדקה לטיפול מגשר (bridging) באמצעות קלקסן.
- במטופלים מורכבים או כאשר קיים חשד לחוסר איזון בטיפול - מומלץ להפנות לייעוץ המטולוגי-קרישתי.
- עקרונות אלו מאפשרים איזון מושכל בין הפחתת הסיכון לדמם לבין שמירה על רצף טיפול אנטיקואגולנטי ובטיחות המטופל.

כלים קליניים מעשיים ליישום העקרונות שהוצגו לעיל מובאים בנספחים של נייר העמדה, וכוללים אלגוריתם קליני, סיווג פרוצדורות לפי פוטנציאל דימום, סיווג סיכון תרומבואמבולי ומידע פרמקולוגי תמציתי.

תוכן עניינים

2.....	מבוא
5.....	פרק 2 - התוויות קליניות ויישום קהילתי של נוגדי קרישה פומיים ישירים (DOACS)
8.....	פרק 3 - סקירה פרמקולוגית
	פרק 4 - הערכת פוטנציאל הדימום בפרוצדורות כירורגיות בחלל הפה:
10.....	מאפיינים קליניים והשוואה לדפוסי הדימום באיברים פנימיים
14.....	פרק 5 - הסיכון לדימום בפרוצדורות כירורגיות בחלל הפה במטופלים תחת DOACS
18.....	פרק 6 - הסיכונים הכרוכים בהפסקה או שינוי של טיפול ב-DOACS
	פרק 7 - שקלול תמורות, TRADE OFF – דימום לעומת תרומבואמבולוזם
21.....	יחסי תועלת-סיכון במטופלים תחת DOACS
	פרק 8 - אוכלוסיות מיוחדות -
23.....	שיקולים לניהול הטיפול הדנטלי תחת טיפול ב-DOACS
	פרק 9 - תהליך קבלת החלטות קליניות וניהול פרמקולוגי של DOACS
26.....	סביב טיפולים כירורגיים בחלל הפה
31.....	פרק 10 - אמצעים להפחתת סיכון לדימום בפרוצדורות דנטליות וכירורגיות בחלל הפה
34.....	פרק 11 - ניהול דימום חריג או מתמשך במטופלים המקבלים DOACS
36.....	סיכום והמלצות
38.....	- נספח מס' 1 - מאפיינים פרמקולוגיים של DOACS
39.....	- נספח מס' 2 - כלי להערכת סיכון לדימום סביב פרוצדורות כירורגיות בחלל הפה
40.....	- נספח מס' 3 - טבלת סיווג סיכון תרומבואמבולי טרם פעולה פולשנית
	- נספח מס' 4 - אלגוריתם לניהול מטופלים תחת DOACS
41.....	סביב פעולה כירורגית בחלל הפה
	- נספח מס' 5 - אמצעים להפחתת הסיכון הדימומי ולשליטה בדימום
42.....	במטופלים תחת DOACS
43.....	רשימת מקורות

מבוא

נוגדי קרישה פומיים ישירים (Direct Oral Anticoagulants – DOACs) ובהם, Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban חוללו שינוי מהותי בטיפול האנטיקואגולנטי בעשור האחרון. תרופות אלו פועלות באמצעות עיכוב ישיר של חלבוני הקרישה תרומבין ו-Xa, והחליפו במידה רבה את נוגדי הקרישה המסורתיים מקבוצת אנטגוניסטים לויטמין K (VKAs) ובראשם וורפרין. ל-DOACs יתרונות משמעותיים, ובהם חלון תרפויטי רחב, מינון קבוע ללא צורך בניטור מעבדתי שגרתי, מיעוט אינטראקציות עם מזון ותרופות אחרות, ובחלק מהמקרים גם זמינות של תרופות סותרות. השימוש ב-DOACs נפוץ בעיקר במניעת שבץ ותסחיפים במטופלים עם פרפור פרזודורים שאינו על רקע מחלה מסתמית, בטיפול ובמניעת פקקת ורידים, ובהתוויות קרדיווסקולריות נוספות. הודות להשפעתן הצפויה ולנוחות השימוש, תרופות אלו הפכו לסטנדרט טיפולי ברוב המסגרות הקליניות [1-3].

ניהול מטופלים המקבלים טיפול נוגד קרישה במסגרת רפואת השיניים מוכר מזה שנים רבות ואינו מהווה תחום חדש בפרקטיקה הקלינית. עם זאת, בשנים האחרונות התרחב תחום הטיפול האנטי-טרומבוטי והוגדר מחדש לשלוש קבוצות עיקריות: אנטיקואגולנטים (ותיקים וחדשים), תרופות נוגדות טסיות וקבוצה מתפתחת של תרופות המשפיעות על המערכת הפיברינוליטית. התפתחות זו, לצד פעילות אינטנסיבית של תעשיית התרופות והופעתן של תרופות חדשות רבות, מחייבת ארגון ועדכון מתמיד של הגישה הקלינית, שכן הצוות הדנטלי צפוי להתמודד עם גורמי דם חדשים ומגוונים. מרבית הפרוטוקולים וההנחיות שנצברו לאורך השנים מתייחסים למטופלים המטופלים ב-VKAs או בתרופות נוגדות טסיות כגון Aspirin, Plavix, Brilinta, Effient, Ticlopidine ואחרות. תרופות אלו מצויות בשימוש מזה עשרות שנים, וההתנהלות הקלינית סביב טיפולי שיניים, ובפרט התערבויות כירורגיות זעירות בחלל הפה, תוארה היטב בספרות והתגבשה לכדי פרקטיקה מבוססת ומקובלת. עקרונות קליניים אלה נלמדים במסגרת לימודי רפואת השיניים, בלימודי המשך ובמסגרות התמחות. הספרות המקצועית והניסיון הקליני המצטבר תומכים בכך שברוב המקרים ניתן לבצע טיפולים דנטליים וכירורגיים ללא הפסקת הטיפול האנטי-טרומבוטי. לנוכח בסיס ידע מבוסס זה, מתמקד המסמך הנוכחי בטיפול ב-DOACs שהינו חדש יחסית ובעל מאפיינים קליניים וניהוליים שונים סביב טיפולים פולשניים, המחייבים התייחסות ייעודית [4-5].

המעבר מ-VKAs ל-DOACs אינו מייצג שינוי פרמקולוגי בלבד, אלא שינוי מהותי באופן הטיפול והמעקב אחר מטופלים תחת טיפול אנטיקואגולנטי. וורפרין מאופיין בחלון תרפויטי צר המחייב ניטור תכוף של INR (International Normalized Ratio), התאמות מינון והגבלות תזונתיות. לעומת זאת, DOACs מאופיינים בפרמקוקינטיקה צפויה יותר, מיעוט אינטראקציות עם מזון ותרופות, והיעדר צורך במעקב מעבדתי שגרתי [4-5]. יתרונות אלו פישטו את הטיפול ושיפרו את היענות המטופלים, אך במקביל יצרו אתגרים קליניים חדשים, בעיקר במצבים

שבהם נדרש איזון בין הצורך באנטיקואגולציה לבין סיכון לדימום סביב התערבויות פולשניות. טיפולים כירורגיים בחלל הפה מהווים דוגמה מובהקת לכך, שכן גם פרוצדורות הנחשבות מינוריות עשויות לערב רקמות עשירות באספקת דם, ודימום לאחר טיפול עשוי להיות בעל משמעות קלינית [6-7].

עם הזדקנות האוכלוסייה, מספר המטופלים המקבלים טיפול אנטיקואגולנטי כרוני ממשיך לעלות. נתונים ממאגרי רישום במדינות מערביות מצביעים על כך שכ-8%–15% מהאוכלוסייה מעל גיל 65 מטופלים בנוגדי קרישה פומיים, בעיקר בשל פרפור פרוזדורים [8-9]. שכיחות פרפור פרוזדורים עולה באופן חד עם הגיל, ומגיעה לשיעורים של כ-6%–10% בגילאי 65–74 ועד כ-28% בקרב בני 85 ומעלה. בעשור האחרון חלה עלייה משמעותית בהיקף הטיפול האנטיקואגולנטי בקרב אוכלוסייה זו [2, 10-11].

למרות זאת, בישראל אין כיום נייר עמדה רשמי או הנחיות אחידות המסדירות את ניהול הטיפול הכירורגי בחלל הפה במטופלים המקבלים DOACs. בהיעדר הנחיות ברורות, קיימת שונות ניכרת בגישות הקליניות. יש רופאים הבוחרים להותיר את הטיפול האנטיקואגולנטי ללא שינוי ולהסתמך על אמצעי המוסטזיס מקומיים, אחרים מדלגים על מנה אחת או יותר, וישנם כאלה המפסיקים את הטיפול באופן זמני. בכל אחת מגישות אלו קיים שקלול תמורות (Trade off). המשך טיפול מעלה את הסיכון לדימום במהלך ולאחר הטיפול, בעוד שהפסקתו עלולה לחשוף את המטופל לאירועים תרומבואמבוליים חמורים ואף מסכני חיים [13-14].

היעדר קונצנזוס משפיע הן על בטיחות המטופלים והן על הביטחון המקצועי של המטפלים. רופאי שיניים רבים נוטים להעביר את ההחלטה בדבר המשך או הפסקת הטיפול האנטיקואגולנטי לרופאי משפחה או לקרדיולוגים, שאינם תמיד מודעים לאופי הייחודי של דימום בחלל הפה. מצב זה עלול להוביל לדחיית טיפולים, להפניות מיותרות ואף להימנעות מביצוע התערבויות נחוצות. בנוסף, היעדר סטנדרט מקצועי ברור יוצר אי ודאות משפטית במקרים של סיבוכים ותוצאות לא רצויות [15-17].

בשנים האחרונות פורסמו הנחיות ומסמכי עמדה לניהול מטופלים המקבלים DOACs סביב התערבויות פולשניות בחלל הפה על ידי גופים מקצועיים שונים, ובהם האיגוד האמריקאי לכירורגיית פה ולסתות (AAOMS), הפדרציה האירופית לפריודונטיה (EFP), התכנית הסקוטית ליעילות קלינית ברפואת שיניים (SDCEP) וכן קובצי הנחיות מטעם האיגוד הקרדיולוגי בישראל וההסתדרות הרפואית. עם זאת, יישומן הישיר של הנחיות אלו במערכת הדנטלית בישראל מוגבל מסיבות שונות. לפיכך, נדרש מסמך עמדה לאומי שיגדיר עקרונות ברורים ואחידים לניהול הטיפול במטופלים המקבלים DOACs במסגרת רפואת השיניים בישראל, ויתאים אותם להקשר הקליני והמקצועי המקומי [16, 18-22].

מטרת מסמך זה היא להגדיר עקרונות ברורים ואחידים לניהול טיפול דנטלי וכירורגי בחלל הפה במטופלים המקבלים DOACs תוך הצעת המלצות מעשיות לאיזון מושכל בין הסיכון לדימום לבין הסיכון התרומבואמבולי. תכליתו של המסמך היא ליצור סטנדרט טיפולי אחיד

במרפאות הקהילה, בבתי החולים ובמסגרות ההכשרה, ולעודד שיתוף פעולה בין-תחומי בין רופאי שיניים, כירורגים פה ולסת, המטולוגים, רופאי משפחה וקרדיולוגים. כל זאת במטרה לשפר את בטיחות המטופלים ולחזק את הביטחון הקליני והמשפטי של אנשי הצוות המטפלים. מעבר להיותו מסמך הנחיות קליניות, הוא נועד לשמש כלי לימודי לרופאי שיניים, מתמחים וסטודנטים. באמצעות שילוב הידע העדכני מהספרות הבינלאומית והתאמתו לפרקטיקה המקומית, המסמך נועד לבסס אחדות בתהליך קבלת ההחלטות הקליניות, לשפר את איכות הטיפול ולחזק את שיתוף הפעולה בין רופאי השיניים לרופאים ממקצועות הרפואה השונים. בכך, מציע המסמך מסגרת אחידה, ברורה ובטוחה לטיפול במטופלים המקבלים DOACs בישראל.

במסמך זה ייעשה שימוש במונחים ובקיצורים המקובלים בספרות הרפואית הבינלאומית לצורך פשטות הקריאה ואחידות ניסוח. המונח "נוגדי קרישה פומיים ישירים" יופיע תחילה במלואו ולאחר מכן בקיצור DOACs.

באופן דומה, ייעשה שימוש בקיצורים מקובלים נוספים לרבות –

VKAs (Vitamin K Antagonist) – לויטמין K

פרפור פרוזדורים שאינו על רקע מחלה מסתמית – NVAf (Nonvalvular Atrial Fibrillation)

VTE (Venous Thromboembolism) – ורידים תסחיפית

פרק 2 -

התוויות קליניות ויישום קהילתי של נוגדי קרישה פומיים ישירים (DOACs)

השימוש בנוגדי קרישה פומיים ישירים (DOACs) הפך בשנים האחרונות לחלק אינטגרלי מהטיפול האנטיקואגולנטי ברפואת הקהילה. הבנת ההתוויות הקליניות לטיפול ב- DOACs ודפוס השימוש בהם בקהילה חיונית להערכת סיכונים ולקבלת החלטות קליניות בטיפולים דנטליים וכירורגיים בחלל הפה [21,23].

2.1 ההתוויות הקליניות המרכזיות

תסחיפים עורקיים: מניעת מחלות השבץ במטופלים הסובלים מפרפור פרוזדורים שאינו על רקע מחלה מסתמית (NVAf) ומניעה שניונית של מחלת לב איסכמית, ושל חסימת כלי דם עורקיים היקפיים - מניעת שבץ ותסחיפים במטופלים עם פרפור פרוזדורים שאינו משני למחלה מסתמית (NVAf) מהווה את ההתוויה השכיחה ביותר לטיפול ב-DOACs. הנחיות בינלאומיות עדכניות, לרבות של האיגוד האמריקאי לקרדיולוגיה והאיגוד האירופאי לקרדיולוגיה, ממליצות בעקביות על DOACs כחלופה מועדפת ל-VKAs (ובראשם וורפרין) במטופלים העומדים בקריטריונים הקליניים, למעט חולים עם מסתם לבבי מכני או היצרות מיטרלית בדרגה בינונית עד קשה. בהשוואה לוורפרין, מציגים DOACs יעילות דומה במניעת שבץ ויתרון בטיחותי מובהק, בעיקר בהקשר של דימום תוך גולגולתי. בהתאם לכך, בפרקטיקה הקהילתית קיימת העדפה ברורה לשימוש בתרופות אלו, בעיקר בקרב אוכלוסיות מבוגרות ובמטופלים שאינם מתאימים לניטור מעבדתי תכוף [23].

תסחיפים ורידיים: תרומבואמבוליזם ורידי (VTE) טיפול ומניעה שניונית - תרופות ממשפחת ה-DOACs מהוות כיום קו ראשון לטיפול ולמניעה שניונית של VTE, לרבות פקקת ורידים עמוקים ותסחיף ריאתי. במטופלים רבים מתחיל הטיפול ב-DOACs במסגרת אמבולטורית, בין אם לאחר תקופה קצרה של אנטיקואגולציה פרנטרלית ובין אם כטיפול יחיד מרגע האבחנה. מחקרים אקראיים רחבי היקף ומטא-אנליזות הראו יעילות דומה ואף עדיפה בהשוואה ל-VKAs ולהפרין, עם שיעורים דומים, ואף מופחתים, של דימום משמעותי. השימוש ב-DOACs הורחב גם לחלק מהמטופלים עם פקקת ורידים הקשורה לממאירות, תוך שקילה זהירה של הסיכון לדימום, במיוחד בממאירויות של מערכת העיכול והמערכת האורוגניטלית [23,24].

מניעת תרומבואמבוליזם סביב ניתוחים - תרומבופרופילקסיס קצר טווח לאחר ניתוחים אורתופדיים גדולים מהווה התוויה מאושרת נוספת לטיפול ב-DOACs. בהקשר זה DOACs נרשמים לעיתים קרובות עם השחרור מבית החולים וממשיכים במסגרת הקהילה במהלך התקופה המוקדמת שלאחר הניתוח. אף שמדובר לרוב בטיפול מוגבל בזמן, התוויה זו תורמת

גם היא לגידול במספר המטופלים הדנטליים הנוטלים DOACs במסגרות אמבולטוריות [21,23].

השימוש ב-DOACs נבחן במספר תרחישים קליניים נוספים. במטופלים עם מחלות הטרומבופיליה כמו תסמונת נוגדני פוספוליפידים (APS) פקטר 5 לידן וכיו"ב ניתן לשקול טיפול על בסיס פרטני ב-DOACs במטופלים נבחרים בסיכון נמוך. השימוש בתרופות אילו אינו מומלץ בחולים עם פרופיל נוגדים תלת-חיובי בשל סיכון תרומבוטי מוגבר. עדויות מתפתחות בחנו שימוש ב-DOACs בפקקת ורידים מוחית ובמטופלים עם שחמת כבד מפוצה, עם זאת, התוויות אלו מוגבלות ומחייבות ניהול ומעקב קליני הדוק במסגרת רפואית מתאימה [23,24].

2.2 דפוסי השימוש ב- DOACs בקהילה

2.2.1 סקירה כללית של הפרקטיקה בקהילה

המעבר מ-VKAs ל-DOACs העביר במידה רבה את ניהול האנטיקואגולציה למסגרת הקהילתית. רופאי משפחה ורופאים יועצים ממגוון תחומים במסגרת הקהילה אחראים כיום להתוויית הטיפול הראשוני ב-DOACs ולניהולו השוטף במרבית המטופלים עם אינדיקציה לטיפול כרוני. אף שפרוטוקול הטיפול ב-DOACs פשוט יחסית ומאפשר ניהול בקהילה, נדרשת הקפדה על בחירת מטופלים מתאימה, התאמת המינון ומעקב קליני שוטף [21,24].

2.2.2 שיקולים מיוחדים בשימוש קהילתי

הטיפול ב-DOACs מנוהל ברובו במסגרת הקהילה, וכולל שיקולים קליניים מגוונים העשויים להשפיע על בחירת התרופה, התאמת המינון ובטיחות הטיפול. תפקוד כלייתי ותפקודי כבד מהווים שיקול מרכזי בניהול טיפול ב-DOACs לנוכח פינוי תרופתי משתנה והסיכון להצטברות התרופה במצבים של ירידה תפקודית. בנוסף, אינטראקציות בין-תרופתיות שכיחות במצבים של ריבוי תרופות (פוליפרמסיה). הדבר עשוי להשפיע על היעילות והבטיחות של הטיפול האנטיקואגולנטי, בעיקר בקרב מטופלים קשישים בעלי ריבוי תחלואה. סוגיות של היענות ארוכת טווח, הבנת אופן הטיפול והדרכת מטופלים מהוות אף הן רכיב משמעותי בניהול הטיפול ב-DOACs בקהילה, במיוחד בהיעדר ניטור מעבדתי שגרת. שיקולים קליניים אלה מחייבים לעיתים תיאום ותקשורת בין גורמים מטפלים שונים במסגרת הקהילה, במיוחד כאשר חלה החמרה או שינוי במצב הקליני, וכאשר יש צורך בהתאמת המינון או תכנון פעולות חודרניות. בהקשר של רפואת שיניים וכירורגיית פה ולסת, לגורמים אלה עשויות להיות השלכות ישירות על קבלת החלטות סביב פעולות כירורגיות, ולפיכך הם מהווים נדבך מרכזי בהערכת סיכון ותכנון טיפול, כפי שיידון בפרקים הבאים של מסמך זה [25,26].

2.2.3 היקף השימוש ב-DOACs ברפואת הקהילה – נתונים כלליים ומקומיים

NVAF ו-VTE נמנים עם המצבים השכיחים ביותר הדורשים טיפול אנטיקואגולנטי ארוך טווח ברפואת הקהילה. שכיחות AF באוכלוסייה הבוגרת במדינות מפותחות מוערכת בכ-3%–5%, ועולה באופן ניכר עם הגיל, בעוד ש-VTE מתרחש בשיעור שנתי של כ-1–2 מקרים לכל 1,000 בני אדם. בהתאם לכך DOACs מהווים כיום את הטיפול הפומי הנפוץ ביותר לאנטיקואגולציה ברוב מערכות הבריאות בקהילה. נתונים מבוססי אוכלוסייה מישראל מצביעים על מגמות דומות לאלו המתוארות בספרות הבינלאומית. מחקר מבוסס אוכלוסייה רחב היקף שנערך במסגרת שירותי בריאות כללית הדגים עלייה משמעותית בשימוש ב-DOACs בקרב מטופלים עם NVAF. ממצאים אלה משקפים את השילוב הנרחב של DOACs בפרקטיקה הקהילתית בישראל, וממחישים את היקף החשיפה הפוטנציאלי של רופאי שיניים למטופלים שמקבלים את התרופות הללו במסגרת מרפאות השיניים בקהילה [21,23,26].

2.3 רלוונטיות לרפואת שיניים ולכירורגיית פה ולסת

האימוץ הנרחב של תרופות אלו הוביל לכך שמטופלים הנוטלים DOACs פוקדים בשכיחות גבוהה את מרפאות השיניים בקהילה. מצבים שכיחים כגון NVAF ו-VTE, המנוהלים כיום בעיקר במסגרת הקהילה, הופכים את הטיפול ב-DOACs לחלק בלתי נפרד מהרקע הרפואי של מטופלים רבים המופנים לטיפול שיניים ולפרוצדורות כירורגיות בחלל הפה. פרוצדורות אלה כרוכות לעיתים בסיכון מוגבר לדמם, וההחלטות הטיפוליות מתקבלות ברוב המקרים מחוץ למסגרת אשפוזית, ללא זמינות מיידית של ייעוץ רפואי מתאים. בהקשר זה, השימוש ב-DOACs מציב אתגר ייחודי, המחייב איזון מושכל בין הסיכון לדימום לבין הסיכון התרומבואמבולי הכרוך בשינוי או בהפסקת הטיפול האנטיקואגולנטי. לפיכך, היכרות עם דפוסי השימוש ב-DOACs בקהילה, מאפייני המטופלים הנוטלים תרופות אלו והשיקולים הקליניים המשפיעים על בטיחות הטיפול מהווה תנאי בסיסי לקבלת החלטות מושכלות ברפואת שיניים ובכירורגיית פה ולסת [21,25].

פרק 3 -

סקירה פרמקולוגית

המאפיינים הפרמקולוגיים של DOACs מהווים מרכיב מרכזי בהבנת ניהולם סביב טיפולים כירורגיים בחלל הפה. בניגוד ל-VKAs, DOACs מתאפיינים בפרופיל פרמקוקינטי עקבי וצפוי, השפעה אנטיקואגולנטית מהירה וזמן מחצית חיים קצר יחסית. מאפיינים אלה עומדים בבסיס הגישות המקובלות כיום להפסקה זמנית ולחידוש טיפול סביב פרוצדורות פולשניות באינדיקציה המתאימה, ומסבירים את הסיכון התרומבואמבולי הנמוך יחסית הכרוך בהפסקה קצרה ומתוכננת של הטיפול כשהדבר נדרש [25].

3.1 מנגנוני פעולה

DOACs משפיעים על מערכת הקרישה באמצעות עיכוב סלקטיבי וישיר של גורמי קרישה מרכזיים ספציפיים. אפיקסבן, ריברוקסבן ואדוקסבן מעכבים את פקטור Xa, בעוד שדביגטרן מעכב ישירות את התרומבין (פקטור IIa). מנקודת מבט קלינית, להבחנה בין מנגנונים אלו אין משמעות מהותית מבחינת היעילות האנטיקואגולנטית, והיא רלוונטית בעיקר בהקשר להבדלים בפרמקוקינטיקה, במידת הפינוי הכלייתי ובזמינות תרופות סותרות ייעודיות. בימים אלה מסתיימים ניסויים קליניים בתרופות מקבוצות נוספות וחדשות כמו מעכבי פקטור XI שאחת מהן עומדת לצאת לשוק בימים אלה [25,27].

3.2 מאפיינים פרמקוקינטיים מרכזיים

ככלל, DOACs נספגים יחסית מהר לאחר נטילה פומית, עם הגעה לשיא פעילות אנטיקואגולנטית לרוב בתוך 2–3 שעות. במטופלים עם תפקוד כלייתי שמור, מעכבי פקטור Xa מתאפיינים בזמן מחצית חיים של כ-8–12 שעות. לעומת זאת, לדביגטרן פרופיל פינוי משתנה ולעיתים ממושך יותר, המשקף את תלותו הגבוהה בפינוי כלייתי. זמני מחצית החיים הקצרים יחסית של DOACs בהשוואה ל-VKAs, מאפשרים את אסטרטגיות הניהול המקובלות כיום סביב פרוצדורות פולשניות [25].

3.3 פינוי כלייתי וההשלכות הקליניות

תפקוד כלייתי מהווה גורם מרכזי בקביעת רמות החשיפה ל-DOACs ובהערכת הסיכון לדימום. דביגטרן מתפנה במידה רבה דרך הכליות, ולכן במטופלים עם ירידה בתפקוד הכלייתי נצפית הארכה של זמן מחצית החיים והשפעה אנטיקואגולנטית ממושכת. לעומת זאת, מעכבי פקטור Xa מתאפיינים בשיעור פינוי כלייתי נמוך יותר, המאפשר פרופיל פרמקוקינטי צפוי יחסית, גם במצבים של פגיעה כלייתית קלה עד בינונית. לכן, אף שמינון דביגטרן מותאם לתפקוד הכלייתי של המטופל במצב יציב, ירידה בפינוי הכלייתי משפיעה באופן משמעותי על

קצב פינוי התרופה בעיקר בעת דחייה או הפסקה זמנית של הטיפול. לפיכך, במהלך פעולות כירורגיות, עשויה להיוותר השפעה אנטיקואגולנטית ממושכת ביחס למעכבי פקטור Xa גם לאחר הפסקה קצרה ומתוכננת של הטיפול. הבדלים אלה רלוונטיים במיוחד בקרב מתרפאים מבוגרים המטופלים במרפאות השיניים, ויש להביאם בחשבון בעת הערכת ההשפעה האנטיקואגולנטית הקיימת לפני טיפולים דנטליים וכירורגיים [25,28].

3.4 אינטראקציות בין-תרופתיות

אינטראקציות בין-תרופתיות בעלות משמעות קלינית ל-DOACs קשורות בעיקר לתרופות הפועלות בשני מנגנונים. תרופות המשפיעות על הנשא P-glycoprotein המעורב בספיגה ובפינוי תרופתי במעי, בכליה ובכבד, ותרופות המשפיעות על מערכת הציטוכרום (CYP3A4) האחראית לפירוק תרופתי בכבד (במקרה של אפיקסבן וריברוקסבן). עיכוב של מסלולים אלה עלול להוביל לעלייה בריכוזי התרופה בפלזמה ולהגברת הסיכון לדימום. דוגמאות לכך כוללות אזולים אנטי-פטרייטיים (כגון קטוקונזול ואיטראקונזול), אנטיביוטיקות ממשפחת המאקרולידיים (כגון קלריתרומיצין), וכן תרופות קרדיו-וסקולריות מסוימות כגון ורפמיל ואמידורון. לעומת זאת, תכשירים המגבירים את קצב הפירוק של DOACs עלולים להפחית את יעילותם האנטיקואגולנטית ולהעלות את הסיכון לאירוע תרומבואמבולי. דוגמאות לכך כוללות אנטיביוטיקות מסוימות כגון ריפמפין (המשמשת לטיפול בשחפת), תרופות אנטי-אפילפטיות כגון קרבמזפין, פניטואין וכן תכשירים צמחיים כגון St. John's wort. אף שניהול מפורט של אינטראקציות בין-תרופתיות חורג מהיקף פרק זה, עצם המודעות לקיומן חשובה בפרקטיקה הדנטלית, במיוחד במטופלים עם פוליפרמסיה או בטיפול תרופתי קרדיו-וסקולרי נלווה. [25]

3.5 תכשירים סותרים ומשמעותם הקלינית

במצבי דימום משמעותי או כאשר נדרשת סתירה דחופה של השפעת DOACs, קיימות אפשרויות פרמקולוגיות ייעודיות ולא-ייעודיות. אידרוסיזומאב (Idarucizumab) מהווה תכשיר סותר ייעודי לניטרול מהיר וספציפי של דביגטרן והוא זמין לשימוש קליני. תכשיר ייעודי לסתירת מעכבי פקטור Xa (Andexanet alfa) תואר בעבר בספרות ובהנחיות מוקדמות, אך אינו חלק מהפרקטיקה הקלינית העדכנית ואינו זמין לשימוש בישראל. לפיכך, במצבי דימום חמורים או בלתי נשלטים תחת טיפול במעכבי פקטור Xa, השימוש בתרכיזי פרותרומבין (PCC) מהווה כיום את האפשרות הפרקטית העיקרית לחיזוק מערכת הקרישה כאשר נדרשת סתירה תרופתית. תכשירים סותרים אינם מהווים חלק מארסנל התרופות השגרתי במרפאות השיניים, והשימוש בהם שמור לרוב למסגרות אשפוז. יחד עם זאת, היכרות עם זמינותם ועם עקרונות השימוש בהם רלוונטית להערכת הסיכון לדימום ולהתמודדות עם אירועי דמם חריגים או בלתי נשלטים המחייבים התערבות טיפולית מתקדמת [25,28].

פרק 4 -

הערכת פוטנציאל הדימום בפרוצדורות כירורגיות בחלל הפה: מאפיינים קליניים והשוואה לדפוסי הדימום באיברים פנימיים

4.1 המאפיינים של דימום בחלל הפה

הבנת המאפיינים הקליניים של דימום בחלל הפה עומדת בבסיס תהליך הערכת הסיכון לדימום, ומשפיעה באופן ישיר על קבלת החלטות קליניות סביב התערבויות פולשניות. לדימום המתרחש במהלך פרוצדורות כירורגיות בחלל הפה קיימים מאפיינים קליניים ייחודיים, המבדילים אותו באופן מהותי מדימום המערב איברים פנימיים. ברוב המקרים מדובר בדימום גלוי, הניתן לזיהוי מיידי, שמקורו בכלי דם קטנים יחסית, ומתרחש בסביבה אנטומית נגישה המאפשרת שליטה מקומית מהירה. מאפיין קליני מרכזי נוסף של דימום בחלל הפה הוא היותו לחיץ. במרבית המקרים ניתן להשיג המוסטזיס ראשוני יעיל באמצעות הפעלת לחץ מקומי ישיר, ובכך לייצב את אתר הדימום מוקדם יחסית. בנוסף, פרוצדורות כירורגיות בחלל הפה כרוכות לעיתים ביצירת הרס רקמתי נרחב, המוביל לשחרור מקומי של פקטור הרקמה (Tissue Factor) ולהפעלת המסלול החיצוני של מערכת הקרישה. מנגנון זה תורם ליצירת קריש דם מקומי ולביסוס ההמוסטזיס באתר הניתוח, גם בנוכחות טיפול אנטיקואגולנטי סיסטמי. האופי הגלוי והנגיש של חלל הפה מאפשר זיהוי מיידי של מקור הדימום, התערבות ממוקדת, והערכה חוזרת ומתמשכת של השליטה בדימום במהלך הפרוצדורה ולאחריה [12,29-31].

4.2 הדימום בחלל הפה בהשוואה לאיברים פנימיים – היבטים קליניים

דימום המערב איברים פנימיים, כגון המוח, חלל בית החזה, הבטן, האגן או המרחב הרטרופריטונאלי, שונה באופן מהותי מדימום בחלל הפה. דימומים אלה הם לעיתים קרובות סמויים, קשים לאיתור ומתקדמים ללא סימנים חיצוניים ברורים עד לכדי אובדן דם משמעותי. בנוסף, דימום מאיברים פנימיים מערב לרוב כלי דם בקוטר גדול עם סיכון לדימום מהיר בעל משמעות קלינית. כתוצאה מכך, דימום מאיברים פנימיים עלול להוביל לשוק היפולמי ולסיבוכים מסכני חיים. לעומת זאת, דימום אורלי הוא לרוב גלוי וממוקד, וניתן לשליטה באמצעות אמצעים מקומיים. מכאן שהמשמעות הקלינית של דימום בחלל הפה שונה מזו של דימום פנימי, לכן לא נכון להשליך באופן ישיר המלצות לניהול אנטיקואגולציה מתחומי כירורגיה אחרים על תחום רפואת השיניים [32].

4.3 סיווג פרוצדורות כירורגיות בחלל הפה לפי הפוטנציאל לדימום

פרוצדורות דנטליות וכירורגיות בחלל הפה ניתנות לסיווג לפי רמות שונות של פוטנציאל לדימום על פי היקף הטיפול, מידת הפגיעה ברקמות הרכות, מעורבות גרמית, וגודל הפצע הנוצר

במהלך הפרוצדורה. סיווג זה משמש כלי עזר מעשי להערכת מידת הדימום הצפוי ולתכנון ההנהלות הקלינית סביב הפרוצדורה [33].

4.3.1 פרוצדורות עם פוטנציאל זניח או מזערי לדימום

טיפולים בקבוצה זו כרוכות בפגיעה מינימלית בשלמות האפיתל ובמניפולציה מזערית עד זניחה של הרקמות הרכות. היקף הדימום הצפוי בפרוצדורות אלה דומה או נמוך מזה המתרחש בפעילויות יומיומיות של אכילה, פעולות להקפדה על היגיינה אוראלית ועוד. דוגמאות לפרוצדורות בקטגוריה זו כוללות בדיקה דנטלית שגרתית, טיפולים משמרים, סילוק אבנית על-חניכית ומתן זריקות הרדמה מקומית [34].

4.3.2 פרוצדורות עם פוטנציאל נמוך לדימום

פרוצדורות עם פוטנציאל נמוך לדימום מאופיינות בפגיעה מוגבלת ברקמות הרכות ו/או בחשיפה גרמית מצומצמת, אשר לרוב גורמות לדימום קל, מקומי, צפוי ונשלט. דוגמאות לפרוצדורות בקטגוריה זו כוללות, בין היתר, טיפולים משחזרים עם מעורבות תת-חניכית קלה, טיפולים אנדודונטיים שגרתיים, עקירות לא מורכבות של שן אחת עד שלוש וכן השתלות דנטליות בודדות, כל עוד אינן מלוות בהרמת מתלה נרחבת, בהתערבות גרמית משמעותית ובהיעדר דלקת נרחבת של הרקמות הרכות. ברוב המקרים, השליטה בדימום מושגת במהלך הטיפול ואינה מחייבת אמצעים מיוחדים מעבר להמוסטזיס מקומי בסיסי [34-36].

4.3.3 פרוצדורות עם סיכון בינוני לדימום

פרוצדורות בקבוצה זו כרוכות במניפולציה נרחבת יותר של רקמות רכות, לעיתים בסביבה תת-חניכית מודלקת, ו/או בהתערבות גרמית מצומצמת. הדימום בפרוצדורות אלה לרוב צפוי ומקומי, אך עשוי להיות משמעותי יותר ולהצריך שימוש באמצעי המוסטזיס מקומיים נוספים כגון לחץ מקומי ממושך, תפרים וחומרים המוסטטיים, לצד מעקב קפדני יותר לאחר הטיפול. בין פרוצדורות אלה נכללות הקצעות שורשים, ניתוחי חניכיים מוגבלים הכוללים הרמת מתלה, עקירות כירורגיות בודדות, וכן פעולות הכוללות חיתוך, כריתה או ביופסיה של רקמה רכה. יש להדגיש כי עצם המניפולציה הכירורגית ברקמה הרכה מהווה גורם מרכזי בקביעת היקף הדימום הצפוי, גם כאשר מדובר בפרוצדורות מוגבלות בהיקפן [34].

4.3.4 פרוצדורות עם פוטנציאל גבוה לדימום

פרוצדורות בעלות פוטנציאל גבוה לדימום מאופיינות בפגיעה נרחבת ברקמות הרכות, בהרמת מתלים רחבה, ביצירת משטחי פצע גדולים, בריבוי אתרי טיפול או בשילוב של התערבות גרמית משמעותית. פרוצדורות אלו כרוכות בסיכון מוגבר לדימום שיכול להיות בעל משמעות קלינית. הדבר מחייב תכנון מוקדם, היערכות מתאימה ושליטה קפדנית בדימום, חלוקת הטיפול

לשלבנים ולעיתים גם הפעלת שיקול דעת בנוגע לשינוי או התאמה של הטיפול האנטיקואגולנטי. בקבוצה זו נכללות פרוצדורות כירורגיות מורכבות, כגון עקירות והשתלות סדרתיות, ניתוחים פריודונטליים נרחבים, השתלות עצם נרחבות, הרמת רצפת סינוס ופרוצדורות משולבות הכוללות מניפולציה נרחבת של רקמות רכות ועצם. קבוצה נוספת של פרוצדורות בעלות סיכון דימומי גבוה כוללת ניתוחי פה ולסת מג'וריים, כגון כריתת גידולים, ניתוחים אורתוגנטיים, ניתוחי מפרק הלסת וטיפול כירורגי בטראומה [37].

4.4 מגבלות הסיווג המבוסס על סוג והיקף הפרוצדורה

אף שנהוג לסווג פרוצדורות כירורגיות לפי מידת הדימום הצפוי, עדויות מצטברות מצביעות על כך שהיקף הפרוצדורה כשלעצמו אינו מנבא באופן עקבי את שכיחות או חומרת הדימום לאחר טיפול. מספר מחקרים לא הדגימו קשר ברור בין פרוצדורות המוגדרות מסורתית כבעלות היקף דימום גבוה לבין שיעור הדימום בפועל, במיוחד כאשר מיושמים אמצעי המוסטזיס מקומיים באופן קפדני. לעומת זאת, מאפיינים הקשורים למצב הרקמות המקומי, ובפרט מידת המניפולציה ברקמות הרכות, נראים כבעלי השפעה מכרעת יותר על היקף הדימום. הרמת מתלים נרחבת, טיפול ברקמות חניכיים מודלקות או מזוהמות, הסרת רקמה גרנולרית ופרוצדורות המבוצעות באזורים אנטומיים בעלי וסקולריות גבוהה עשויים להיות מלווים בדימום משמעותי, גם כאשר הפרוצדורה עצמה הייתה מסווגת לכאורה כבעלת היקף דימום נמוך [6,38].

מנגד, פרוצדורות המסווגות כבעלות היקף דימום גבוה אינן גוררות בהכרח דימום בעל משמעות קלינית, כאשר הטראומה לרקמות הרכות מוגבלת ואמצעי ההמוסטזיס המקומיים מיושמים באופן יעיל. ממצאים אלה מדגישים את החשיבות בביצוע תהליך ניתוח סיכונים הלוקח בחשבון את היקף וסוג הפרוצדורה, לצד גורמי סיכון נוספים כגון המיקום האנטומי, מידת המעורבות של הרקמות הרכות, ומצב הרקמות. בפועל, נדרשת זהירות גם בביצוע פרוצדורות הנחשבות מינוריות לכאורה כאשר קיימים גורמי סיכון נוספים. בהקשר זה ובכלל, במקרים בהם הטיפול כולל מספר אזורים בחלל הפה, מומלץ לפצל את הטיפול לשלבים, ובכך לצמצם את היקף הדימום האפשרי [5-6,39].

4.5 הקשר בין היקף הדימום הצפוי לשיקולים בניהול הטיפול ב-DOACs

סיווג הפרוצדורות על פי הסיכון לדימום מהווה כלי עזר מרכזי במסגרת השיקול הקליני סביב ניהול טיפול ב-DOACs. ככלל, בפרוצדורות בעלות היקף דימום זניח או נמוך ניתן ברוב המקרים לבצע את הטיפול ללא שינוי בטיפול האנטיקואגולנטי, תוך הסתמכות על אמצעי המוסטזיס מקומיים מתאימים וניטור קליני שגרתי [6,35,38]. לעומת זאת, בפרוצדורות המאופיינות בהיקף דימום בינוני או גבוה, ובפרט כאשר מתקיימת מניפולציה נרחבת של הרקמות הרכות, יצירת משטחי פצע גדולים או שילוב של גורמי סיכון מקומיים נוספים, עשויה

לעלות שאלה בדבר התאמת הטיפול האנטיקוגולנטי סביב הפרוצדורה. שיקול זה אינו נגזר מסיווג הפרוצדורה בלבד, אלא מחייב הערכה אינדיבידואלית הכוללת את מאפייני המטופל, סוג ה-DOAC, תפקוד כלייתי, הסיכון התרומבואמבולי הבסיס ועוד. עקרונות אלה משמשים מסגרת חשיבתית כללית בלבד, והם מפורטים בהרחבה בפרקים הבאים [5,32,33,36].

פרק 5 -

הסיכון לדימום בפרוצדורות כירורגיות בחלל הפה במטופלים תחת DOACs

עם התרחבות השימוש ב-DOACs, נצבר ניסיון קליני משמעותי בנוגע לשיעור, לחומרה ולמאפייני הדימום לאחר פרוצדורות כירורגיות אורליות בקרב מתרפאים תחת טיפול זה. פרק זה מסכם את הידע הקיים בספרות באשר לסיכון לדימום באוכלוסייה זו, ומהווה בסיס לדיון בהמלצות הקליניות המובאות בהמשך המסמך.

5.1 שכיחות אירועי דמם בפרוצדורות כירורגיות בחלל הפה

העדויות הקיימות מצביעות על כך שטיפול כירורגי בחלל הפה במטופלים המקבלים DOACs מלווה בעיקר באירועי דימום קלים וחולפים, בעוד שדימום בעל משמעות קלינית או מסכן חיים הוא נדיר ביותר [13,40,41]. במחקרים תצפיתיים ובסקירות שיטתיות דווח על טווח רחב של שיעורי דימום לאחר פרוצדורות כירורגיות אורליות, הנע בין היעדר דימום כלל ועד לשיעור של כ-18%, בהתאם למורכבות הטיפול, מאפייני המטופלים וההגדרות השונות לחומרת הדימום [42-43]. עם זאת, מרבית המחקרים מצביעים על שכיחות עקבית של כ-5%–6% בלבד, כאשר רוב הדימומים קלים וניתנים לשליטה באמצעים מקומיים. בנוסף, שיעורי הדימום המדווחים בקרב מטופלים המטופלים ב-DOACs דומים, ולעיתים אף נמוכים, לאלה המדווחים בקרב מטופלים המטופלים בנוגדי קרישה ממשפחת האנטגוניסטים לוויתמין K, במיוחד כאשר מיושמים אמצעי המוסטזיס מקומיים מתאימים [41,44,45].

5.2 חומרת אירועי הדימום

אירועי דימום המתרחשים במהלך או לאחר פרוצדורות כירורגיות בחלל הפה בקרב מטופלים המטופלים ב-DOACs מסווגים ברובם המכריע כדימומים קלים או בינוניים. דימומים אלה מתבטאים לרוב בדלף דם מקומי קל או בדימום מאוחר, הנשלטים באמצעים מקומיים כגון לחץ מקומי, תפרים ואמצעי המוסטזיס אחרים. במחקרים קליניים שונים דווח כי אירועי דימום חמורים, המחייבים אשפוז, התערבות מערכתית או שימוש בתרופות סותרות לטיפול האנטיקואגולנטי, נדירים ביותר במסגרת רפואת שיניים וכירורגיית פה ולסת. ממצאים אלה חוזרים באופן עקבי בספרות ומחזקים את ההבחנה בין דימום מקומי, בעל מהלך קליני צפוי וניתן לשליטה, לבין דימום משמעותי בעל השלכות מערכתיות, אשר כמעט ואינו נצפה במקרים אלה [40,41,46].

5.3 מאפיינים הקשורים במטופל והשפעתם על הסיכון לדימום

גורמים שונים הקשורים למטופל עשויים להשפיע על הסיכון לדימום בקרב מתרפאים תחת DOACs. אלה כוללים בעיקר מחלות רקע וטיפול תרופתי נלווה. ליקוי בתפקוד כלייתי או כבדי

מהווה גורם סיכון מוגבר לדימום במטופלים המקבלים DOACs. לפגיעה בתפקוד הכלייתי חשיבות מיוחדת בקרב מטופלים הנוטלים דביגטרן, ובפרט במצבים של אי-ספיקה כלייתית. היסטוריה של דימום ספונטני, מוכר ברפואה כמדד לנטייה מוגברת לדימום, ולפיכך נכללת בהערכת הסיכון הכוללת בקרב מטופלים המקבלים טיפול אנטיקואגולנטי [13,46]. שימוש בו זמני של מגוון תרופות, עשוי אף הוא להשפיע על הסיכון לדימום ויש להעריכו בקפידה טרם טיפול כירורגי. שימוש בתרופות אנטיטרומבוטיות נוספות, כגון נוגדי טסיות, תרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידליות, וכן תרופות מסוימות מתחום הפסיכיאטריה, לצד תכשירים העלולים להשפיע על מטבוליזם או פינוי של DOACs, עשוי להגביר את הנטייה לדימום. מנגד, העדויות הקיימות אינן מצביעות על קשר עקבי בין הסיכון לדימום לאחר פרוצדורות דנטליות לבין גיל המטופל, מין המטופל או סוג ה-DOAC הספציפי, וזאת בתנאי שהמינון מותאם כראוי והתפקוד הכלייתי נלקח בחשבון [40].

5.3.1 היסטוריה של דימום ספונטני כסמן לאיזון הטיפול האנטיקואגולנטי

בניגוד לטיפול ב-VKAs, שבו ניתן להיעזר במדדי INR להערכת מידת האיזון האנטיקואגולנטי, טיפול ב-DOACs אינו מאפשר ניטור זמין לשימוש קליני יומיומי. בהקשר זה, הופעת דימום ספונטני שאינו קשורים לטראומה או להליך פולשני כגון - דימום מהאף, דימום במערכת העיכול, דימום בשתן, דימומי חניכיים, או המטומות עוריות ללא חבלה משמעותית, מקבלת משמעות קלינית מיוחדת. מחקרים בקרב מטופלים תחת וורפרין מצאו קשר ישיר בין דימום ספונטני לערכי INR העולים על הטווח התרפויטי (>3.5) ולתפקוד כלייתי לקוי [47-49]. במטופלים תחת DOACs דימומים מסוג זה עשויים לשקף מינון גבוה של התרופה, אינטראקציות תרופתיות לא מזהות, ירידה תפקוד כלייתי או כבדי, או שינוי אחר במצבו הקליני של המטופל. לפיכך, היסטוריה של דימומים ספונטניים אינה מהווה רק גורם סיכון לדימום סביב טיפול דנטלי, אלא עשויה להעיד על חוסר איזון כללי בטיפול האנטיקואגולנטי [6]. באופן דומה, אירועי דמם חריגים או בלתי צפויים לאחר פרוצדורה כירורגית, בחלל הפה או בכלל, מעוררים חשד קליני, ויש להביאם בחשבון בהערכת המטופל לקראת ניתוח. במקרים אלו, מומלץ לשקול דחיית טיפול שאינו דחוף ולהפנות את המטופל להערכה מחודשת על ידי הרופא המטפל, לצורך בחינת מינון התרופה, תפקוד כלייתי וכבדי, וטיפול תרופתי נלווה. גישה זו חשובה במיוחד ברפואת השיניים, שבה מרבית ההליכים מבוצעים במרפאות בקהילה, ללא אפשרות לניטור מערכתית רציף. זיהוי מוקדם של דימום ספונטני כסמן קליני מאפשר התאמת הטיפול, הפחתת סיכון לדימום חריג, ושמירה על איזון נכון בין בטיחות דנטלית לבין הגנה תרומבואמבולית.

5.4 שיקולי תזמון בטיפול ב-DOACs

נתונים תצפיתיים מצביעים על כך שאירועי דמם סביב טיפולים בחלל הפה עשויים להופיע בשכיחות גבוהה יותר בשלבים מוקדמים של התחלת השימוש ב-DOACs או לאחר שינוי במינון, בהשוואה לתקופות מאוחרות יותר של טיפול יציב. דפוס זה עשוי לשקף שונות פרמקוקינטית ופרמקודינמית בתחילת הטיפול, אינטראקציות תרופתיות שטרם זוהו, או שינוי במאפיינים הקליניים של המטופל לאורך הזמן. לא קיים מועד מוגדר שבו ניתן להגדיר את הטיפול ב-DOACs כ"מאוזן" או יציב באופן מוחלט. לפיכך, עיתוי התחלת הטיפול האנטיקואגולנטי או שינוי עדכני במינון צריכים להילקח בחשבון בהערכת הסיכון לדימום טרם פעולות כירורגיות בחלל הפה [17,44].

5.5 טיפול אנטיטרומבוטי משולב – DOACs בשילוב טיפול נוגד טסיות

חלק מן המטופלים העוברים פרוצדורות כירורגיות אורליות מטופלים בטיפול אנטיטרומבוטי משולב, לרוב DOACs בשילוב עם נוגד טסיות אחד או יותר. אוכלוסייה זו נתפסת לעיתים כבעלת סיכון מוגבר לדימום לאחר טיפול כירורגי. עם זאת, העדויות הקיימות, אף שהן מוגבלות בהיקפן, אינן מצביעות באופן עקבי על עלייה בעלת משמעות קלינית בחומרת הדימום במטופלים תחת טיפול משולב, בהשוואה למטופלים תחת DOACs בלבד. במחקרים קליניים שכללו מטופלים שמקבלים טיפול אנטיטרומבוטי משולב, אירועי הדימום לאחר טיפול כירורגי אוראלי היו ברובם קלים, מקומיים וניתנים לשליטה באמצעות אמצעי המוסטזיס מקומיים, ללא דיווח על עלייה בשיעור דימומים חמורים. ממצאים אלה מצביעים כי חומרת הדימום אינה קשורה באופן עקבי לעצם קיומו של טיפול אנטיטרומבוטי משולב, אלא מושפעות משקלול של מספר גורמים כגון מאפייני ההליך הכירורגי ומאפייני המטופל. עם זאת, לנוכח היקף הנתונים המוגבל, מטופלים המקבלים DOACs בשילוב עם נוגדי טסיות מצריכים הערכה פרטנית זהירה ויישום קפדני של אמצעים המוסטטיים במסגרת הטיפול הכירורגי [6,45-47].

5.6 מאפיינים הקשורים בהליך הכירורגי והשפעתם על הסיכון לדימום

הסיכון לדימום לאחר הליכים כירורגיים בחלל הפה בקרב מטופלים המקבלים DOACs עולה עם מורכבות הפרוצדורה, ובפרט במצבים הכוללים עקירות מרובות, עקירות כירורגיות מורכבות, ניתוחים המערבים מניפולציה נרחבת של הרקמות הרכות, הרמת מתלים או הסרה משמעותית של עצם. במצבים אלה, היקף הדימום הצפוי מושפע בעיקר ממידת הטראומה המקומית וממשטחי הפצע הנוצרים במהלך הטיפול. עם זאת, גם בפעולות מורכבות יחסית, אירועי הדימום המדווחים בספרות הם ברובם מקומיים וניתנים לשליטה באמצעים סטנדרטיים, ללא התקדמות לדימום חמור בעל משמעות מערכתית [13,47].

מנגד, ישנם מחקרים שמצאו, כי היקף ההליך כשלעצמו אינו מנבא באופן עקבי את היקף הדימום בפועל. לעיתים הליכים מוגבלים, כגון עקירה בודדת באזור מודלק עם רקמה גרנולרית

נרחבת, עשויים להיות מלווים בדימום משמעותי יותר מהצפוי. ממצאים אלה עולים בקנה אחד עם הדיון בפרקים הקודמים, ומדגישים כי היקף ומאפייני המניפולציה הכירורגית, אמנם משפיעים על הסיכון לדימום בקרב מטופלים תחת DOACs, אך אינם מתורגמים בהכרח לשכיחות גבוהה של אירועי דם חמורים [6,48-49].

5.7 השפעת שינוי או הפסקת הטיפול ב-DOACs על הסיכון לדמם

מהספרות הקיימת עולה, כי שינוי או הפסקה זמנית של טיפול ב-DOACs אינם קשורים באופן עקבי לירידה בעלת משמעות קלינית בשיעור הדימום סביב טיפולי שיניים. מחקרי תצפית וניתוחים השוואתיים הראו שיעורי דם פוסט-אופרטיביים דומים, במידה רבה, בין מטופלים שהמשיכו טיפול ב-DOACs לבין מטופלים שהפסיקו את הטיפול סביב הפרוצדורה. בשני המקרים, מרבית אירועי הדימום היו קלים וניתנים לשליטה באמצעים מקומיים. ממצאים אלו מצביעים על כך שהסיכון לדימום לאחר טיפול דנטלי מושפע משילוב של גורמים, כגון מאפייני ההליך והמטופל, ולא בהכרח משינויים במשטר האנטיקואגולנטי עצמו. בהתאם לכך, הפסקה של הטיפול ב-DOACs אינה מבטיחה הפחתה בסיכון לדימום, ואינה מהווה כשלעצמה אמצעי יעיל למניעת דימום לאחר פרוצדורות כירורגיות שגרתיות [6,40,50-51].

5.8 המשמעות הקלינית של דימום קל ומתמשך

אף שרוב הטיפולים הכירורגיים בחלל הפה בקרב מטופלים הנוטלים DOACs מלווים בסיכון נמוך לדימום משמעותי, חשוב להדגיש כי דימום לאחר טיפול אינו מוגבל בהכרח לאירועים חריפים. דלף מתמשך או דימום מאוחר, גם כאשר אינם נתפסים כדימום חמור, עשויים להיות בעלי משמעות קלינית, במיוחד בקרב מטופלים קשישים עם רקע רפואי מורכב ורזרבה פיזיולוגית מוגבלת. דימום מתון אך ממושך עלול להוביל לירידה בהמוגלובין, להצריך הערכה רפואית דחופה, ולעיתים אף לעכב את חידוש הטיפול האנטיקואגולנטי [6,13,47]. לפיכך, זיהוי מצבים קליניים שבהם צפוי סיכון מוגבר לדימום לאחר טיפול, לרבות דימום מתמשך בדרגה נמוכה, מהווה מרכיב חיוני בהערכת הסיכון הכוללת טרם ביצוע פרוצדורות כירורגיות אורליות. עקרונות אלה מדגישים את הצורך בביצוע תהליך סדור של חשיבה וניהול סיכונים הנשען על הערכה אינדיבידואלית של המטופל וההליך הכירורגי ומחייב שיתוף המטופל בהערכת הסיכון לדמם. אלו מהווים את הבסיס לדיון בפרקים הבאים, העוסקים בניהול הטיפול ובהמלצות קליניות מעשיות למטופלים המקבלים DOACs.

פרק 6 -

הסיכונים הכרוכים בהפסקה או שינוי של טיפול ב-DOACs

כאמור DOACs משמשים למניעת שבץ במטופלים עם NVAF, לטיפול ולמניעה של VTE, ובחלק מהמקרים גם להפחתת אירועים קרדיו-וסקולריים משמעותיים במטופלים עם מחלת לב איסכמית או מחלת כלי דם פריפרית. אף שהפסקה זמנית של טיפול ב-DOACs נדרשת לעיתים סביב ביצוע פרוצדורות פולשניות, מדובר בהתערבות שאינה ניטרלית מבחינה קלינית, ועלולה להיות כרוכה בסיכון תרומבואמבולי בעל משמעות. מידת הסיכון התרומבואמבולי הכרוך בהפסקת הטיפול ב-DOACs מושפעת מההתוויה הבסיסית, מהזמן שחלף מאז האירוע התרומבואמבולי האחרון, ממחלות הרקע של המטופל, וכן ממשך ההפסקה ומהאופן שבו היא מתבצעת.

6.1 ההשלכות הביולוגיות של הפסקת טיפול ב-DOACs

DOACs מאופיינים בתחילת פעולה מהירה ובזמני מחצית חיים קצרים יחסית. לפיכך, הפסקת הטיפול מובילה לאובדן מהיר של ההשפעה האנטיקואגולנטית ולחזרה מהירה של המטופל לרמת הסיכון התרומבואמבולי הבסיסית שלו. בניגוד ל-VKAs, ל-DOACs אין "בופר" פרמקולוגי ממושך, ולכן פרק הזמן שבו המטופל אינו מוגן מבחינה אנטיקואגולנטית, בעקבות הפסקת הטיפול, מקבל משמעות קלינית מיוחדת [25]. מאפיינים אלה מדגישים כי גם הפסקה קצרה יחסית של טיפול ב-DOACs יוצרת פער אנטיקואגולנטי ברור, אשר יש להביאו בחשבון במסגרת שיקולי האיזון שבין סיכון לדימום לבין סיכון תרומבואמבולי סביב פרוצדורות פולשניות.

6.2 ההשלכות הקליניות של הפסקה בלתי מתוכננת או ממושכת של טיפול ב-DOACs

הניסיון הקליני ונתונים מבוססי אוכלוסייה מבחינים באופן ברור בין הפסקה קצרה, מתוכננת ומובנית של טיפול ב-DOACs סביב פרוצדורה, לבין הפסקה ממושכת או בלתי מתוכננת של הטיפול. ככלל, הפסקה קצרה, המוגבלת לרוב ל-24–72 שעות סביב הטיפול (בהתאם לזמן מחצית החיים של התרופה הספציפית), כאשר היא בהלימה לסיכון הדימומי של ההליך הכירורגי, מלווה בשיעור נמוך של אירועים תרומבואמבוליים [28].

הבחנה זו נתמכת במאפיינים הפרמקוקינטיים של DOACs, ביניהם זמני מחצית חיים קצרים ובירידה מהירה בפעילות האנטיקואגולנטית עם הפסקת הטיפול. בהתאם לכך, הפסקה קצרה ומתוכננת גורמת לירידה זמנית וצפויה בהשפעה האנטיקואגולנטית. לעומת זאת, הפסקה הנמשכת 7 ימים או יותר מובילה לאובדן מלא של ההגנה האנטיקואגולנטית ולחשיפה של המטופל לסיכון התרומבואמבולי הבסיסי שלו [25].

מצב זה מעלה את הסיכון באופן ניכר לתחלואה ולתמותה. נתונים ממאגרי מידע גדולים מראים כי הפסקה ממושכת של DOACs גורמת לעלייה משמעותית בשכיחות של שבץ איסכמי או

תסחיף סיסטמי, של אוטם שריר הלב ולעלייה בשיעורי התמותה מכל סיבה שהיא. ממצאים אילו הודגמו הן בקרב מטופלים תחת DOACs והן בקרב מטופלים תחת VKAs, מכאן שהסיכון נובע בראש ובראשונה מאובדן ההגנה האנטיקואגולנטית ולא מסוג התרופה הספציפית [52]. במכלול הדברים, עולה הבחנה קלינית מרכזית – בעוד שהפסקה קצרה ומתוכננת של טיפול ב-DOACs עשויה להיות קבילה בנסיבות נבחרות, הפסקה ממושכת יותר מלווה בעלייה בעלת משמעות קלינית בסיכון התרומבואמבולי, ויש להימנע ממנה ככל האפשר [2,11,13]. בניגוד ל-VKAs, בהם חידוש טיפול אנטי-קואגולנטי לאחר הפסקה ארוכה כרוך בשלב קצר של קרישיות יתר בשל פגיעה במערכת הפיברינוליטית, בחידוש של טיפול ב-DOACs לא דווחה עד כה תופעה דומה [26].

6.3 הסיכון התרומבואמבולי בהתאם להתוויה לטיפול

הסיכון התרומבואמבולי הכרוך בהפסקת טיפול ב-DOACs משתנה בהתאם להתוויה שבגינה נרשמה האנטיקואגולציה, ואינו אחיד בין אוכלוסיות המטופלים השונות. על כן, ישנה חשיבות יתרה לתקשורת בין הכירורג לבין הרופא המטפל (רופא משפחה / קרדיולוג) ודיון בסיכונים הספציפיים של המטופל הן לדימום והן לאירוע תרומבואמבולי [52].

פרפור פרוזדורים שאינו על רקע מחלה מסתמית (NVAf) - במטופלים עם NVAf, הסיכון לשבץ איסכמי במהלך הפסקת טיפול אנטיקואגולנטי מושפע במידה רבה מפרופיל הסיכון האישי, ובראשו ציון CHA₂DS₂-VASc (כלי קליני להערכת הסיכון לשבץ מוחי ולאירוע תרומבואמבולי). מטופלים עם היסטוריה של שבץ מוחי או אירוע איסכמי חולף, וכן מטופלים בעלי ציון CHA₂DS₂-VASc גבוה, פגיעים במיוחד לאירועים תרומבואמבוליים בתקופות של הפסקת טיפול. מנגד, במטופלים עם פרפור פרוזדורים יציב, הפסקה קצרה ומתוכננת של הטיפול עשויה להיות כרוכה בסיכון תרומבואמבולי נמוך יחסית, במיוחד כאשר היא מותאמת למאפיינים הפרמקוקינטיים של התרופה [52].

פקקת ורידים תסחיפית (VTE) - מטופלים הנוטלים DOACs לצורך טיפול או מניעה שניונית של VTE, הסיכון להישנות פקקת גבוה בעיקר במהלך השבועות והחודשים הראשונים לאחר האירוע החריף. הפסקת אנטיקואגולציה בתקופה מוקדמת זו מלווה בעלייה משמעותית בסיכון להישנות אירוע תרומבואמבולי, ועל כן יש לצמצמה ככל האפשר ולשקול אותה בזהירות רבה [53].

מניעה שניונית במחלת לב איסכמית ובמחלות כלי דם פריפריות - במטופלים המקבלים DOACs לצורך הגנה וסקולרית במחלות כלי דם כליליות או פריפריות, הסיכון התרומבואמבולי במהלך הפסקת טיפול נמוך בדרך כלל מזה הקיים בפרפור פרוזדורים או לאחר אירוע תרומבואמבולי ורידי טרי. עם זאת, סיכון זה אינו זניח, והוא מושפע במידה רבה מפרופיל הסיכון הקרדיווסקולרי הכולל של המטופל, לרבות נוכחות מחלת לב כלילית פעילה, מחלה וסקולרית ממושטת ומחלות רקע נלוות [54].

6.4 גורמים המשפיעים על הסיכון התרומבואמבולי הקשורים למטופל

מעבר להתוויה הבסיסית לטיפול אנטיקואגולנטי, קיימים גורמים נוספים הקשורים למטופל עצמו, המשפיעים על הסיכון התרומבואמבולי בתקופות של הפסקה או שינוי בטיפול ב-DOACs. גורמים אלה עשויים להגדיל את הפגיעות לאירועים תרומבואמבוליים גם כאשר ההפסקה קצרה ומוגבלת בזמן. גיל מתקדם, ירידה בתפקוד הכלייתי, היסטוריה של אירועים תרומבואמבוליים קודמים, וכן פרק זמן קצר מאז האירוע התרומבואמבולי האחרון, נקשרו באופן עקבי לעלייה בסיכון בתקופות של הפסקת אנטיקואגולציה. גורמים אלה משקפים רזרבה פיזיולוגית מופחתת ונטייה בסיסית מוגברת לטרומבוזיס, ועל כן מחייבים זהירות מוגברת בקבלת החלטות סביב שינוי בטיפול האנטיקואגולנטי. מטופלים המקבלים טיפול אנטיטרומבוטי משולב, כגון DOACs בשילוב עם נוגד טסיות, מהווים תת קבוצה מורכבת יותר. באוכלוסייה זו מתקיים לעיתים סיכון איסכמי בסיסי מוגבר, על רקע מחלה קרדיאלית וסקולרית פעילה וריבוי מחלות רקע. לפיכך, החלטות בדבר הפסקה או שינוי בטיפול ב-DOACs במטופלים אלה מחייבות שיקול דעת זהיר ותאום עם הרופא המטפל [51-52].

6.5 המשמעות הקלינית לרפואת שיניים ולכירורגיית פה ולסת

עבור העוסקים ברפואת שיניים ובכירורגיית פה ולסת, הנתונים הקיימים מדגישים את החשיבות שבהימנעות מהפסקה מיותרת או ממושכת של טיפול ב-DOACs. החלטות הנוגעות לשינוי או להפסקה זמנית של טיפול אנטיקואגולנטי צריכות להתקבל באופן פרטני, תוך שקלול מאוזן של הסיכון לדימום לעומת הסיכון התרומבואמבולי. שיקולים אלה נגזרים מההתוויה לטיפול, ממאפייני ההליך המתוכנן ומגורמי סיכון הקשורים במטופל. ההשלכות האפשריות של אירוע תרומבואמבולי כתוצאה מהפסקת הטיפול ב-DOACs עלולות להיות חמורות הרבה יותר מן הסיכון לדימום, אשר ברובו ניתן לשליטה באמצעים מקומיים. לפיכך, כאשר נשקלת הפסקת טיפול אנטיקואגולנטי סביב פעולות כירורגיות בחלל הפה, יש להעדיף גישה מושכלת ומבוססת ראיות, תוך תיאום עם הרופא המטפל, במטרה לשמור על רצף טיפולי בטוח ולצמצם סיכונים מיותרים.

פרק 7 -

שקלול תמורות, Trade off – דימום לעומת תרומבואמבולוזם

יחסי תועלת-סיכון במטופלים תחת DOACs

ניהול מטופלים ברפואת שיניים הנוטלים DOACs מחייב איזון בין הסיכון לדימום סביב המשך טיפול אנטיקואגולנטי לבין הסיכון לאירוע תרומבואמבולי במקרה של הפסקת הטיפול. הערכה זו אינה נשענת אך ורק על שכיחות הסיבוכים, אלא גם על משמעותם וחומרתם הקלינית ועל היכולת לזהותם ולטפל בהם בזמן אמת [55-56].

כפי שהוצג כבר קודם לכן במסמך זה, לתרופות ממשפחת ה-DOACs פרמקוקינטיקה צפויה וזמני מחצית חיים קצרים, המאפשרים תכנון פרי-פרוצדורלי פשוט יחסית. שיעורי הדימום לאחר פרוצדורות דנטליות בקרב מטופלים המטופלים ב-DOACs נמוכים בדרך כלל, ומוערכים בכ-6% מהמקרים. מרבית אירועי הדימום הם קלים, ומתבטאים בדלף ורידי הנשלט היטב באמצעות אמצעים מקומיים פשוטים כגון לחץ ישיר, תפרים ואמצעי המוסטזיס מקומיים. יתרה מכך, מחקרים עדכניים מצביעים על שיעורי דימום דומים בין מטופלים שהמשיכו טיפול אנטיקואגולנטי לבין מטופלים שבהם בוצעה הפסקה זמנית של התרופה. עובדה זו מחזקת את ההנחה, כי לעצם שינוי הטיפול ב-DOACs, אין בהכרח משמעות קלינית, והוא אינו מהווה ערובה להפחתת הסיכון לדימום במהלך הטיפול ולאחריו [6,7,57].

מאפיינים אנטומיים וקליניים של חלל הפה תורמים אף הם להגבלת חומרת הדימום. מרבית כלי הדם המעורבים הם קטני קוטר, הדימום גלוי ומזוהה במהירות, והפעלת לחץ מקומי יעילה במיוחד. זאת בניגוד לדימום באזורים אנטומיים פנימיים בהם דימום עלול להתקדם מהר ללא זיהוי מוקדם. מאפיינים אלה מסבירים מדוע המשך טיפול ב-DOACs ברפואת שיניים מלווה לעיתים רחוקות בלבד בדימום חמור או מסכן חיים [7,15,40].

לעומת זאת, הפסקה זמנית של טיפול ב-DOACs כרוכה בסיכון תרומבואמבולי מדי. מחקרים קליניים מדווחים על שיעור אירועים תרומבואמבוליים של עד כ-1% בתוך 30 ימים מפרוצדורות אלקטיביות, גם כאשר מיושמות תוכניות הפסקה קצרות ומובנות [15,25,28].

אף שמדובר בשיעורים נמוכים מספרית, אירועים אלה כרוכים בתחלואה ובתמותה גבוהות באופן לא פרופורציונלי. חשוב לציין, כי למרות שיעקרי הסיבוכים מתרחשים כשהטיפול האנטיקואגולנטי מופסק לשבעה ימים או יותר, גם הפסקות קצרות של 24–48 שעות עלולות להיות מלוות בסיכון תרומבואמבולי [25,55,56].

בחינת שני צידי המטבע מדגישה פרדוקס מובנה ומורכבות עקרונית בניהול טיפול נוגד קרישה סביב פעולות כירורגיות. מחד, הפסקה זמנית של הטיפול נועדה להפחית את הסיכון לדימום; מאידך, עצם ביצוע הניתוח מגביר את הסיכון להיווצרות קרישים. בתקופה הסמוכה לפעולה,

שבה מתעצמים תהליכים המעודדים קרישה, מתחדדת החשיבות שבהמשך ההגנה האנטיקואגולנטית, בעיקר בקרב מטופלים בעלי סיכון תרומבואמבולי מוגבר. אף שאירועי דימום קלים שכיחים יותר מאירועים תרומבואמבוליים, הרי שהראשונים לרוב ניתנים לטיפול ואינם כורכים בסיבוכים משמעותיים, בעוד שהאחרונים, גם אם נדירים, עלולים להיות קטסטרופליים. מסיבה זו, קיים קונצנזוס בינלאומי רחב התומך בהמשך טיפול אנטיקואגולנטי, מבלי להפסיק טיפול ב-DOACs, ברוב הפרוצדורות הדנטליות והכירורגיות האורליות. הפסקת טיפול ב-DOACs צריכה להישקל בזירות רבה, תוך איזון בין פוטנציאל הדימום של ההליך לבין הסיכון התרומבואמבולי הספציפי לכל מטופל, בהתאם להתוויה הבסיסית לטיפול האנטיקואגולנטי [15,25,28].

פרק 8 -

אוכלוסיות מיוחדות -

שיקולים לניהול הטיפול הדנטלי תחת טיפול ב-DOACs

קיימות אוכלוסיות מטופלים הנוטלות תרופות ממשפחת ה-DOACs, אשר מצריכות התייחסות מיוחדת בעת ביצוע פרוצדורות כירורגיות בחלל הפה. קבוצות אלה מאופיינות בנטייה מוגברת לדימום, בעיכוב בהשגת המוסטזיס, או בפגיעות תרומבואמבולית גבוהה יותר, ועל כן מחייבות גישה זהירה, פרטנית ומותאמת אישית לניהול הטיפול סביב ביצוע ההתערבות הכירורגית.

8.1 מטופלים קשישים ובעלי מורכבות רפואית

גיל מתקדם מלווה לעיתים קרובות במורכבות רפואית ותפקודית, בריבוי תחלואה וברזרבות פיזיולוגית פחותות. גורמים אלו עשויים להשפיע על מהלך הטיפול סביב ההליך הכירורגי. מטופלים קשישים נוטים יותר להפרעה בתפקוד הכלייתי, לפוליפרמסיה, וכן לקושי ביישום הנחיות לאחר טיפול, כגון הפעלת לחץ מקומי ממושך. אף שגיל כשלעצמו אינו מחייב חריגה מהניהול הסטנדרטי של טיפול ב-DOACs, במטופלים קשישים ושבריריים, מורכבים רפואית, מומלץ לנקוט במשנה זהירות ולשקול שינויים והתאמות. אלו כוללים, תכנון שמרני יותר של ההליך, ביצוע טיפול מדורג או מוגבל בהיקפו, תזמון הטיפול הרחוק משיא הפעילות האנטיקואגולנטית וכיו"ב [58,59].

8.2 מטופלים עם פוליפרמסיה

פוליפרמסיה מוגדרת כשימוש מקביל ומתמשך ב-5 תרופות או יותר ושכיחה בקרב מטופלים המטופלים ב-DOACs במיוחד באוכלוסיות קשישות ובעלות מורכבות רפואית. שימוש מקביל במספר רב של תרופות עלול להגביר את הסיכון לדימום הן באמצעות השפעה פרמקודינמית על מערכת הקרישה (כגון נוגדי טסיות, תרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידליות ונוגדי דיכאון ממשפחת ה-SSRI) והן באמצעות אינטראקציות פרמקוקינטיות המשפיעות על ספיגה, מטבוליזם או פינוי של DOACs. לפיכך, סקירה מדוקדקת של רשימת התרופות מהווה חלק חיוני מההערכה הטרומית ניתוחית. יש לראות בפוליפרמסיה גורם נוסף לסיכון מוגבר לדמם, העשוי להצדיק גישה זהירה יותר, גם כאשר מדובר בפרוצדורה דנטלית בעלת מורכבות נמוכה או זניחה [60-61].

8.3 מטופלים עם פגיעה בתפקוד הכלייתי

הפרעה בתפקוד הכלייתי מהווה גורם משמעותי המשפיע על הסיכון לדימום במטופלים המטופלים ב-DOACs ובייחוד בקרב מטופלים הנוטלים דביגטרן, אשר פינויו מתבצע במידה רבה דרך הכליות. ירידה בפינוי הכלייתי עלולה להוביל לעלייה ממושכת ברמות התרופה בדם,

ולשארית פעילות אנטיקואגולנטית מוגברת במועד הפעולה הכירורגית. מצב זה עלול להתבטא בעלייה בסיכון לדימום במהלך הטיפול ולאחריו. לפיכך, חיוני להעריך את התפקוד הכלייתי, ולהביא בחשבון את השינויים הפרמקוקינטיים הצפויים, תוך הקפדה על ערנות בתקופה שלאחר הטיפול. יתרה מזאת, במטופלים עם פגיעה משמעותית בתפקוד הכלייתי קיימת גם הפרעה בתפקוד הטסיות, המתבטאת בנטייה מוגברת לדימום [60].

8.4 מטופלים עם פגיעה בתפקוד הכבדי

פגיעה בתפקוד הכבד עשויה להשפיע על הסיכון לדימום במספר מנגנונים, לרבות שינוי במטבוליזם התרופתי, ירידה בייצור גורמי קרישה, וכן נוכחות תרומבוציטופניה או יתר לחץ דם פורטלי. אף שמעכבי פקטור Xa עוברים מטבוליזם כבדי בדרגות שונות, מחלת כבד בעלת משמעות קלינית עלולה להגביר את הנטייה לדימום ללא קשר לתרופה הספציפית. לפיכך, מטופלים עם מחלת כבד ידועה או בדיקות תפקודי כבד חריגות הם בעלי סיכון מוגבר לדמם ומומלצת הערכה זהירה יותר ומעקב הדוק לאחר הטיפול [60-61].

8.5 מטופלים אונקולוגיים

מטופלים עם מחלה ממאירה פעילה מהווים תת קבוצה מורכבת, המאופיינת בשילוב של סיכון תרומבואמבולי מוגבר לצד נטייה לדימום. בנוסף לטיפול ב-DOACs, אשר ניתן לעיתים קרובות כמניעת ארועים תרומבובטיים הקשורה לממאירות, מטופלים אלה עשויים לסבול מאנמיה, תרומבוציטופניה, שבריריות ריריות או פגיעה בריפוי פצעים, כתוצאה מכימותרפיה, קרינה או טיפולים ממוקדים. כתוצאה מכך, גם פרוצדורות דנטליות הנחשבות בדרך כלל לבעלות סיכון נמוך ואף זניח, עשויות להצדיק תכנון פרטני, הקפדה יתרה על המוסטזיס מקומי ומעקב לאחר הטיפול [60].

8.6 רגישות להפסקת טיפול אנטיקואגולנטי באוכלוסיות מיוחדות

באוכלוסיות פגיעות, ההשלכות הקליניות של הפסקה זמנית של טיפול ב-DOACs עשויות להיות חמורות יותר. מטופלים קשישים או מורכבים רפואית, לרבות חולים לאחר אירוע תרומבואמבולי, חולים אונקולוגיים ומטופלים תחת טיפול אנטיטרומבוטי משולב, מצויים לרוב בסיכון תרומבואמבולי בסיסי גבוה ובסבילות מוגבלת גם להפסקות טיפול קצרות. בנוסף, באוכלוסיות אלה קיים סיכון מוגבר לכך שהפסקה זמנית תתארך, עקב דימום לאחר הטיפול, ריפוי פצעים איטי או דחייה זהירה של חידוש הטיפול [58,60].

החלטות בדבר שינוי או הפסקה של טיפול אנטיקואגולנטי באוכלוסיות מיוחדות מחייבות זהירות מוגברת. במצבים אלה, מומלץ להפנות להמטולוג מומחה בקרישה להערכת המטופל והתאמת הטיפול האנטיקואגולנטי. כאשר מומלצת הפסקה, יש לשאוף שתהיה קצרה ככל האפשר, מתוכננת מראש ומלווה במעקב לאחר הטיפול לצורך חידוש מוקדם ובטוח של

הטיפול. במקרים רבים, תכנון כירורגי מושכל ויישום אמצעי המוסטזיס מקומיים מיטביים מאפשרים ביצוע טיפול דנטלי ללא הפסקת טיפול ב-DOACs ובכך מצמצמים חשיפה מיותרת לסיכון תרומבואמבולי באוכלוסיות פגיעות אלו.

פרק 9 -

תהליך קבלת החלטות קליניות וניהול פרמקולוגי של DOACs סביב טיפולים כירורגיים בחלל הפה

9.1 מטרה והיקף

ניהול מטופלים תחת DOACs העוברים טיפול כירורגי בחלל הפה מחייב מסגרת קלינית סדורה לקבלת החלטות סביב הטיפול ולהתייחסות פרמקולוגית מתאימה. ההמלצות המובאות בפרק זה משלבות עקרונות מרכזיים שנדונו בפרקים הקודמים, ובהם סיכונים הקשורים לפרוצדורה, גורמי סיכון הקשורים למטופל, הסיכון התרומבואמבולי הנובע מהפסקת טיפול אנטיקואגולנטי, והמאפיינים הפרמקוקינטיים של טיפול ב-DOACs [25-26]. מיקודו של פרק זה הוא בקבלת החלטות קליניות ובבחירת אסטרטגיות פרמקולוגיות. אמצעים ניתוחיים להפחתת סיכון לדימום, וכן ההתמודדות עם דימום חריג או מתמשך, ידונו בפרקים הבאים.

9.2 הערכת סיכון משולבת

ניהול הטיפול במטופלים שמקבלים DOACs צריך להתבסס על הערכה משולבת של הסיכון לדימום והסיכון התרומבואמבולי. קבלת ההחלטות הקליניות חייבת לכלול התייחסות לסיכון הדימום הצפוי בהליך הכירורגי המתוכנן, לגורמים הקשורים למטופל העלולים להגביר נטייה לדימום, ולהשלכות האפשריות של הפסקת טיפול אנטיקואגולנטי. אין פרמטר בודד שאמור להכתיב באופן עצמאי את אסטרטגיית הניהול. החלטות פרמקולוגיות צריכות לשקף את הפרופיל הקליני הכולל של המטופל העובר פרוצדורה מסוימת. גישה משולבת זו חיונית לצמצום הפסקות מיותרות של טיפול אנטיקואגולנטי, תוך שמירה על שליטה בטוחה ויעילה בדימום במהלך הטיפול ולאחריו [25,26,28].

9.3 אסטרטגיות ניהול פרמקולוגי

בהתבסס על הערכת סיכון משולבת, הניהול הפרי-פרוצדורלי של טיפול ב-DOACs מתבסס בדרך כלל על אחת משתי אסטרטגיות עיקריות: המשך טיפול אנטיקואגולנטי או הפסקה זמנית שלו. בשני המקרים, תזמון ההליך הכירורגי ותכנון מותאם מטופל נחוצים להשגת טיפול בטוח [25].

9.3.1 המשך טיפול ב-DOACs ושיקולי תזמון הפרוצדורה

המשך טיפול ב-DOACs מומלץ ברוב הפרוצדורות הכירורגיות בחלל הפה, המאופיינות בסיכון דימום מזערי או נמוך. במצבים אלה, העדויות הקיימות מצביעות באופן עקבי על כך שהדימום הפוסט-אופרטיבי הוא לרוב קל, מקומי וניתן לשליטה בקלות באמצעות אמצעי המוסטזיס מקומיים סטנדרטיים [13,38,40]. כאשר הטיפול ב-DOACs נשאר ללא שינוי, תזמון הפעולה

הכירורגית הופך לגורם הניתן להתאמה להפחתת סיכון לדימום. ככל שניתן, יש לתזמן את הטיפול לשעות של פעילות אנטיקואגולנטית נמוכה יחסית, לרוב בסמוך לרמות שפל של התרופה בפלזמה. עבור מרבית ה-DOACs ניתן להשיג זאת באמצעות ביצוע הפרוצדורה כ-12 שעות לאחר נטילת המנה האחרונה, או סמוך לנטילת המנה הבאה במטופלים המקבלים טיפול פעמיים ביום. גישה זו מפחיתה את הסיכון לדימום פוסט-אופרטיבי מבלי לחשוף את המטופל לסיכון התרומבואמבולי הכרוך בהפסקת הטיפול האנטיקואגולנטי [25]. המשך הטיפול ותזמון מושכל שלו מתאימים במיוחד למטופלים עם תפקוד כלייתי יציב, ללא היסטוריה של דימומים ספונטניים, וללא גורמי סיכון משמעותיים נוספים לדימום. במקרים אלה, דילוג על מנות או הפסקת הטיפול אינם נדרשים ואינם צפויים להעניק תועלת קלינית נוספת.

9.3.2 הפסקה זמנית של טיפול ב-DOACs

הפסקה זמנית של טיפול ב-DOACs עשויה להישקל במצבים קליניים נבחרים שבהם צפוי סיכון מוגבר לדימום במהלך הטיפול, או לדלף ורידי ממושך לאחריו. מצבים אלה כוללים לרוב פרוצדורות בעלות סיכון דימום בינוני עד גבוה, מניפולציה נרחבת של רקמות רכות, ניתוחי עצם משמעותיים, פרוצדורות באתרים אנטומיים מסוימים ופרוצדורות באזורים מודלקים או עתירי אספקת דם, במיוחד בנוכחות גורמי סיכון לדימום הקשורים למטופל [13,16,20]. כאשר נשקלת הפסקה, יש לתכנן אותה מראש ובהתאם לפרופיל הפרמקוקינטי של ה-DOAC הספציפי ולתפקוד הכלייתי של המטופל. משך ההפסקה צריך להיות הקצר ביותר האפשרי ולא לחרוג מהנדרש מבחינה קלינית. בשל דעיכה מהירה של השפעת ה-DOACs גם הפסקה קצרה מובילה לאובדן ההגנה האנטיקואגולנטית ולחזרה לסיכון התרומבואמבולי הבסיסי של המטופל. לפיכך, הפסקה זמנית צריכה להישמר למקרים נבחרים בלבד, שבהם הסיכון הצפוי לדימום משמעותי עולה באופן ניכר על הסיכון התרומבואמבולי, ואין לעשות בה שימוש שגרתי [25,28,41].

9.3.3 דילוג מתוכנן על מנה והתאמת תזמון הנטילה

במצבים נבחרים, ובעיקר כאשר קיימים גורמי סיכון לדימום, ניתן לשקול התאמת תזמון הנטילה או דילוג מתוכנן על מנה בודדת של DOACs כחלופה להפסקה יזומה וממושכת של הטיפול. גישה זו נשענת על הפרמקוקינטיקה הצפויה של התרופות, ומטרתה להפחית זמנית את הפעילות האנטיקואגולנטית סביב מועד הפעולה, תוך צמצום משך הפער האנטיקואגולנטי הכולל. יש להדגיש כי מדובר בדילוג סלקטיבי ומתוכנן על מנה, ולא בהפסקת טיפול מלאה [25].

במטופלים הנוטלים DOACs פעמיים ביום, רמות התרופה בדם מצויות בשפל סמוך למועד המנה הבאה. במקרים אלה ניתן לתזמן את הפרוצדורה לשעות של פעילות אנטיקואגולנטית נמוכה יחסית, ובנוכחות גורמי סיכון לדימום, ובהתאם לסיכון התרומבואמבולי האישי, לשקול

דילוג על המנה שלאחר הפעולה. באופן זה מתקבל חלון מוארך יחסית לייצוב קריש הדם, מבלי ליצור הפסקה ממושכת של הטיפול האנטיקואגולנטי [26].

במטופלים הנוטלים DOACs במינון חד-יומי, קיימות מספר אפשרויות להתאמת תזמון הנטילה סביב הפעולה הכירורגית. ניתן להימנע מנטילת המנה בערב שלפני הטיפול, לבצע את הפרוצדורה בשעות הבוקר בשפל התרופתי, ולחדש את הטיפול בערב אותו יום – גישה המפחיתה את רמות התרופה סביב הפעולה אך אינה יוצרת חלון ממושך. לחלופין, ניתן לתזמן את הפרוצדורה לשעות בוקר מאוחרות, מעבר לזמן מחצית החיים של התרופה, לדלג על המנה של אותו ערב, ולחדש את הטיפול ביום או בערב שלמחרת (כעבור 24-36 שעות). מתווה זה מתבסס על מאפייני הזמינות והפינוי של התרופה ועל עיתוי הפעולה הכירורגית בשפל הפעילות האנטיקואגולנטית [25].

יש להדגיש כי התאמות אלו, ובפרט דחייה או דילוג על מנה במינון חד-יומי, אינן נתמכות כיום בראיות קליניות ישירות ביחס לעיתוי מדויק של חידוש הטיפול. לפיכך, יש ליישמן בזהירות רבה, באופן פרטני, ובהתאם לסיכון התרומבואמבולי והדימומי של המטופל. כל התאמה הכוללת דילוג על מנה או שינוי בעיתוי חידוש הטיפול מחייבת שיקול דעת קליני, יעוץ המטולוגי-קרישתי ותיאום עם הרופא המטפל, במיוחד במטופלים בעלי סיכון תרומבואמבולי מוגבר [24,25].

9.4 שיקולים פרמקולוגיים – הרציונל להפסקה ולחידוש טיפול ב-DOACs

כל הפסקה של טיפול ב-DOACs צריכה להיבחן בהקשר הפרמקוקינטי של התרופה. DOACs מתאפיינים בתחילת פעולה מהירה, דעיכה מהירה, קשר צפוי בין מינון לתגובה וזמני מחצית חיים קצרים יחסית. מאפיינים אלה מביאים לאובדן מהיר של ההשפעה האנטיקואגולנטית לאחר הפסקת הטיפול, ולשחזור מהיר של ההגנה לאחר חידושו. לכן, הניהול הפרי-פרוצדורלי של הפסקת טיפול צריך להתבסס על תזמון מדויק לפני ואחרי הפרוצדורה [62-63]. המאפיינים הפרמקוקינטיים של תרופות אלו מאפשרים הגדרה של חלונות זמן משוערים להפסקה ולחידוש בטוחים, המושפעים בעיקר מהתרופה הספציפית, מתדירות הנטילה ומתפקוד כלייתי [25]. בפרקטיקה הקלינית, מסגרות זמן אלו משמשות כקו מנחה ולא ככללים נוקשים. כדי לצמצם את משך החשיפה לאנטיקואגולציה תת-תרופית, יש לתזמן את ההפסקה כך שתאפשר ירידה מספקת בפעילות האנטיקואגולנטית בזמן הפרוצדורה, בהתאם לזמן מחצית החיים של התרופה. חלון הזמנים להפסקת התרופה צריך לאפשר התארגנות מספקת של מערכת הקרישה וחידוש הטיפול צריך להתבצע מוקדם ככל האפשר לאחר השגת המוסטזיס מקומי מספק, לרוב בתוך 24 שעות מהפרוצדורה. בעת תכנון החידוש יש להביא בחשבון גם את מהירות תחילת הפעולה של התרופה. תפקוד כלייתי וכבדי עשויים להשפיע על הדינמיקה הזו ויש להתחשב בהם בעת תכנון הפסקה וחידוש טיפול [25,28].

9.4.1 טיפול מגשר בהפרין בעל משקל מולקולרי נמוך (LMWH)

טיפול מגשר באמצעות הפרין בעל משקל מולקולרי נמוך (LMWH) כגון קלקסן, היה נהוג בעבר בקרב מטופלים תחת VKAs. עם זאת, הניסיון לאמץ גישה טיפולית זו במטופלים המקבלים DOACs אינו נתמך בראיות קליניות, ואינו מהווה כיום פרקטיקה מקובלת בניהול הפרי-פרוצדורלי של מטופלים אלו. עוד בתקופת הוורפרין הודגם, כי טיפול מגשר לא הפחית סיבוכי דימום ולא סיפק תועלת קלינית, ואף דווחה שכיחות גבוהה יותר של דימומים סביב פרוצדורות כירורגיות בחלל הפה. אף שבמקרה של וורפרין קיים היגיון תיאורטי מסוים לטיפול מגשר, בשל זמן מחצית חיים ארוך, תחילת פעולה איטית ופרקי זמן ממושכים של אנטיקואגולציה תרפויטית, בפועל לא דווחה שכיחות נמוכה יותר של מקרי דמם בגישה זו.

לעומת זאת, המאפיינים הפרמקוקינטיים של DOACs שוללים באופן עקרוני את הרציונל לטיפול מגשר. DOACs מתאפיינים בתחילת פעולה מהירה ובזמני מחצית חיים קצרים יחסית, כך שפרקי הזמן של פעילות אנטיקואגולנטית מופחתת בעת הפסקה הם קצרים וצפויים. בהתאם לכך, החלפת DOACs ב-LMWH אינה מקצרת באופן משמעותי את חלון הזמן ללא אנטיקואגולציה, אינה מפחיתה סיכון לדימום, וחושפת את המטופל להזרקות מיותרות, עומס טיפולי עם פוטנציאל לסיבוכים, לצד סיכונים נוספים. העדויות הקליניות הקיימות אינן מראות ירידה בדימום פוסט-אופרטיבי באמצעות טיפול מגשר במטופלים המקבלים DOACs. להפך, טיפול מגשר עשוי להעלות את הסיכון הכולל לדימום מבלי להעניק הגנה תרומבואמבולית מעבר לזו המושגת באמצעות תזמון נכון של הפסקה וחדוש טיפול. לאור הראיות הקיימות, אין הצדקה לשימוש בטיפול מגשר במטופלים תחת DOACs העוברים פרוצדורות כירורגיות בחלל הפה [5,15].

למרות היעדר ראיות תומכות, ישנם רופאי משפחה וקרדיולוגים שעדיין ממליצים על טיפול מגשר ב-LMWH לקראת טיפולים כירורגיים בחלל הפה. המלצות אלה ניתנות לעיתים ללא הבנה מלאה של פרופיל הדימום הייחודי בחלל הפה, מבלי לקחת בחשבון את המאפיינים הפרמקוקינטיים של DOACs וללא תקשורת ישירה עם רופא השיניים או הכירורג המטפלים. פרקטיקה זו עלולה לחשוף מטופלים לסיכון תרומבואמבולי ודימומי מיותר. לפיכך, שיפור התקשורת הבין-תחומית והפצת הידע העדכני הם חיוניים ליישור קו בניהול הטיפול הדנטלי במטופלים תחת DOACs [2,15,25,28].

9.5 יעוץ המטולוגי-קרישתי ותיאום עם הרופא המטפל

יעוץ ותיאום בין-תחומי מומלצים כאשר קיימת התלבטות בנוגע לניהול הטיפול האנטיקואגולנטי סביב טיפול דנטלי במטופלים הנוטלים DOACs. הצורך בכך מתחדד במיוחד במטופלים קשישים שבריריים, מורכבים רפואית, בעלי סיכון תרומבואמבולי גבוה, עם פגיעה משמעותית בתפקוד הכלייתי או הכבדי, מטופלים תחת פרוטוקולים אנטי-תרומבויטיים מורכבים, ובמקרים בהם קיימת היסטוריה של דמם. במצבים אלו יש לשקול הפניה להמטולוג מומחה

בקרישה, אשר במסגרת הערכה ייעודית יכול לסייע, בין היתר, בהערכת רמות התרופה בדם ובהתאמת הטיפול האנטיקואגולנטי במקרים של חוסר איזון. בהתאם להמלצותיו, ובפרט כאשר נשקלת הפסקה זמנית של הטיפול האנטיקואגולנטי, יש לתאם את המשך הניהול עם הרופא המטפל (רופא משפחה/קרדיולוג), במטרה להבטיח את בטיחות המטופל ולאפשר תיאום מיטבי של מועד ההפסקה, צמצום משכה וחידוש הטיפול במועד המתאים. חשיבות הייעוץ מתחדדת עוד יותר בעת תכנון פרוצדורות כירורגיות בעלות סיכון גבוה לדימום. [16,20,25].

9.6 הפניה למומחה או לטיפול במסגרת אשפוז במצבים נבחרים

במצבים קליניים מסוימים, יש לשקול הפניה של המטופל למומחה בכירורגיית פה ולסתות או למסגרת בית חולים. מצבים אלה כוללים פרוצדורות עם סיכון גבוה לדימום, מטופלים עם גורמי סיכון משמעותיים לדימום, או מצבים שבהם הפסקת טיפול אנטיקואגולנטי אינה אפשרית בשל סיכון תרומבואמבולי מוגבר.

ניהול הטיפול במסגרות אלו מאפשר ביצוע הטיפול על ידי צוותים מנוסים, שימוש באמצעי המוסטזיס מתקדמים, ניטור מתאים והרחבת ההתערבות הטיפולית כשנדרש. בנוסף, מסגרות אלו מאפשרות גישה לאמצעים מתקדמים לשליטה בדימום, לתרופות סותרות ייעודיות ל-DOACs, לתכשירים המוסטטיים, ובמידת הצורך גם למנות דם ומוצריו.

גישה זו מתאימה במיוחד למצבים מורכבים שבהם הן הסיכון לדימום והן הסיכון התרומבואמבולי גבוהים, ודורשים איזון קפדני, פיקוח צמוד ויכולת תגובה מהירה לאירועי דימום בלתי צפויים. החלטות בדבר הפניה אפשרית צריכות להיות מותאמות אישית ולהתבסס על שיקול דעת קליני, מורכבות הפרוצדורה, גורמי סיכון הקשורים למטופל והמשאבים הזמינים בקהילה [25].

9.7 עקרונות מרכזיים ליישום קליני

ניהול מטופלים המקבלים DOACs ועוברים פרוצדורות כירורגיות בחלל הפה צריך להתבסס על הערכת סיכון מותאמת מטופל ולא על פרוטוקולים אחידים. ברוב הפרוצדורות הדנטליות והכירורגיות הקטנות, המשך טיפול ב-DOACs הוא גישה בטוחה וראויה, כאשר הוא משולב בתזמון נכון של הפרוצדורה ובהקפדה על המוסטזיס מקומי מיטבי [6,16,40].

שינוי בטיפול האנטיקואגולנטי צריך להישקל רק במצבים קליניים נבחרים, ולהתבצע לאחר ייעוץ המטולוגי מתאים. כל שינוי צריך להיות מתוכנן מראש, מוגבל למשך הקצר ביותר הנדרש, ובתיאום עם הרופא המטפל. הימנעות מהפסקות מיותרות או ממושכות של טיפול ב-DOACs מהווה עיקרון יסוד בניהול בטוח סביב פרוצדורות כירורגיות.

פרק 10 -

אמצעים להפחתת סיכון לדימום בפרוצדורות דנטליות וכירורגיות בחלל הפה

במטופלים המקבלים DOACs הפחתת הסיכון לדימום סביב טיפולים בחלל הפה נשענת בראש ובראשונה על הערכה טרום-טיפולית מתאימה, הגיינה אורלית מיטבית להפחתת דלקת חניכיים, טכניקה כירורגית א־טראומטית ויישום יעיל של אמצעי המוסטזיס מקומיים. מרבית הטיפולים הדנטליים והכירורגיים ניתנים לביצוע בבטחה ללא הפסקת הטיפול האנטיקואגולנטי, ובלבד שסיכון הדימום מוערך מראש ומנוהל באופן יזום ומובנה [25,64,65].

10.1 אמצעים טרום-טיפוליים

טרם ביצוע הטיפול, על הרופא להעריך הן את פוטנציאל הדימום של הפרוצדורה המתוכננת והן גורמים הקשורים למטופל. מרבית הפרוצדורות הדנטליות השגרתיות כרוכות בסיכון דימומי נמוך. פרוצדורות בעלות פוטנציאל דימום גבוה יותר מחייבות הערכת סיכון פורמלית וסיווג בהתאם לשיטות הסיווג שהוצגו בפרקים הקודמים במסמך זה [50,58,63,65]. הערכת גורמים הקשורים למטופל כוללת, בין היתר, תפקוד כלייתי (בפרט במטופלים המקבלים דביגטרן), מחלות רקע רלוונטיות, ההתוויה לטיפול אנטיקואגולנטי, וכן היסטוריה של דימומים ספונטניים או דימומים לאחר טיפולים קודמים [47,67]. על בסיס הערכה משולבת זו יש לקבוע האם ניתן לבצע את ההליך הכירורגי תוך המשך טיפול ב-DOACs והתאמת עיתוי המינון, או האם יש מקום לשקול הפסקה זמנית של הטיפול האנטיקואגולנטי. החלטה זו היא אינדיבידואלית במהותה, ונשענת על איזון בין סיכון הדימום הצפוי לבין הסיכון התרומבואמבולי הכרוך בהפסקת טיפול [28,52,65]. הנחיות מפורטות לניהול תרופתי מובאות בהמשך מסמך זה. ככלל, מומלץ לתזמן את ביצוע הפרוצדורה בשעות של פעילות אנטיקואגולנטית נמוכה יחסית, לרוב לפחות 12 שעות לאחר נטילת המנה האחרונה של התרופה האנטיקואגולנטית. במטופלים עם ירידה בתפקוד הכלייתי, ובייחוד במטופלים המטופלים בדביגטרן, נדרשת זהירות מוגברת והתאמת תזמון הטיפול [25,47,64,68].

10.2 אמצעים תוך-ניתוחיים

טכניקה כירורגית א־טראומטית והגבלת היקף המניפולציה של הרקמות מהוות גורמים מרכזיים בהפחתת סיכון לדימום, במיוחד בטיפולים כגון עקירות סמוכות מרובות או התערבויות גרמיות. בנוסף, סילוק רקמה דלקתית או גרנולרית מאתר הניתוח חיוני להשגת המוסטזיס יעיל [6,50,57,64].

האמצעים המקומיים היעילים והנפוצים ביותר מבוססים על שליטה קפדנית בשדה הניתוחי. הפעלת לחץ ישיר באמצעות פד גזה נותרת אמצעי קו ראשון לשליטה בדימום במהלך הניתוח ובשלב המייד שלאחרי. סגירה ראשונית של הפצע באמצעות תפרים מספקת אף היא לחץ מקומי, בצד ייצוב מכני של קריש הדם והפחתת החשיפה של אתר הניתוח לסביבה האוראלית. במידת הצורך, ניתן לשלב אמצעי המוסטזיס מקומיים נספגים המונחים בתוך מכתשית העקירה או בפצע הניתוחי לצורך תמיכה ביצירת הקריש ושימורו. דבקים רקמתיים או שעווה המוסטטית משמשים לאיטום פני הרירית והעצם (בהתאמה) ולהפחתת נזילה דמית מתמשכת. במקרים של דימום ממוקד, שימוש בדיאתרמיה (צריבה חשמלית) עשוי לסייע בהשגת המוסטזיס, במיוחד כאשר מקור הדימום הוא ברקמה רכה או מכלי דם ורידיים קטנים. במקרים חריגים יתכן צורך בקשירה של כלי דם עורקיים. [50,69-71].

גורם נוסף בעל חשיבות קלינית הוא שליטה בלחץ הדם סביב מועד הפרוצדורה. כבר בשלב הטרם-טיפולי יש לוודא כי המטופל מאוזן המודינמית, במיוחד במטופלים עם יתר לחץ דם ידוע או מחלות קרדיו-וסקולריות נלוות. ניטור מוקדם של לחץ הדם מאפשר זיהוי מצבים של חוסר איזון טרם התחלת הטיפול, ומהווה חלק בלתי נפרד מהיערכות להפחתת סיכון לדימום. [25,67,72]. לחץ דם גבוה במהלך הטיפול או בשלב המייד שלאחרי, גם אם זמני או תגובתי, עלול לפגוע ביציבות קריש הדם ולהגביר את הסיכון לדימום מתמשך או חוזר, אף במצבים שבהם הושגה לכאורה המוסטזיס ראשוני. על כן נדרשת הקפדה על איזון לחץ הדם, שליטה בכאב ובחרדה והשריית הרדמה היפוטנסיבית במקרה של סדציה עמוקה או הרדמה כללית. [72-74].

10.3 אמצעים פוסט-אופרטיביים

עם סיום הטיפול, יש לעקוב אחר המטופל לצורך זיהוי מוקדם של סימני דימום. יש למסור למטופל הנחיות ברורות לאחר הניתוח, לרבות הדרכה לגבי אמצעי המוסטזיס מקומיים והתאמות תזונתיות. בנוסף, יש להנחות את המטופל להימנע משטיפות פה נמרצות ומעישון בתקופה המוקדמת שלאחר הטיפול, ולהסביר כיצד לזהות דימום מאוחר. לבסוף, יש למסור הנחיות ברורות בנוגע להמשך הטיפול האנטיקואגולנטי. יש לדון עם המטופל על ניהול הכאב לאחר הניתוח, תוך התייחסות לסיכון הדימומי הכרוך בשימוש בתרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידליות (NSAIDs), ועל הצורך באיזון לחץ הדם. [65,67,69,71].

10.4 תפקידם של תכשירים אנטיפברינוליטיים מקומיים

תכשירים אנטיפברינוליטיים מקומיים, ובעיקר שטיפות פה עם חומצה טרנקסאמית-Tranexamic Acid (TXA), הוכחו כיעילים בהפחתת דימום לאחר פרוצדורות דנטליות במטופלים שטופלו VKAs. אף שמידע ממחקרים אקראיים מבוקרים במטופלים תחת DOACs עדיין מוגבל, ניתן לשקול שימוש ב-TXA כחלק מההמלצות הפוסט-אופרטיביות.

הדבר רלוונטי עוד יותר במקרים בהם קיים סיכון מוגבר לדמם או במצבים של דימום קל ומתמשך לאחר הטיפול. משך ואופן הטיפול ייקבעו בהתאם לנסיבות הקליניות, להיקף ההליך הכירורגי ולמאפייני המטופל. ניתן להשתמש ב-TXA באופן מקומי באמצעות גזה ספוגה המונחת על אזור הדימום למשך כ-20-30 דקות, וכן באמצעות שטיפות פה של TXA, לרוב 4 פעמים ביום למשך 2-5 ימים, תוך החזקת התמיסה בפה למשך 3-5 דקות והימנעות מאכילה או שתייה זמן קצר לאחר מכן [5,75].

פרק 11 -

ניהול דימום חריג או מתמשך במטופלים המקבלים DOACs

דימום חריג או מתמשך במהלך או לאחר פרוצדורות כירורגיות בחלל הפה במטופלים תחת DOACs הוא תופעה נדירה יחסית, אך מחייב זיהוי מוקדם ותגובה מהירה. ברוב המקרים, דימום פוסט-אופרטיבי באוכלוסייה זו הוא קל, מקומי וניתן לשליטה. עם זאת, על הרופא המטפל להיות ער לסימנים מוקדמים של דימום בעל משמעות קלינית ולהכיר את שלבי הטיפול הנדרשים כאשר הדימום אינו נשלט במסגרת המרפאה. [64,69]

11.1 זיהוי מוקדם של דימום חריג

האבחון של דימום חריג מבוסס בראש ובראשונה על הערכה קלינית. דלף דמי מתמשך מעבר לפרק הזמן הצפוי לאחר סיום הפרוצדורה, דימום הנמשך מעבר לכ-20 דקות למרות יישום אמצעי המוסטזיס מקומיים הולמים, או אפיזודות חוזרות של דימום במהלך הימים הראשונים שלאחר הטיפול – כל אלה צריכים לעורר חשד לדימום בלתי תקין. דימום מאוחר, במיוחד במהלך השבוע הראשון לאחר הניתוח, עשוי להתרחש ולעיתים קשור להפרעה מוקדמת של קריש הדם, לזיהום מקומי או לחידוש הטיפול האנטיקואגולנטי. גורמים הקשורים להליך הכירורגי, כגון מניפולציה נרחבת של רקמות רכות, לצד גורמים הקשורים למטופל, כגון מורכבות רפואית והיסטוריה של דימומים ספונטניים, עשויים להגביר את הנטייה לדימום בכלל ולדימום חריג בפרט. [47,57,76].

11.2 הערכה והתערבות ראשונית בדימום חריג

ההתמודדות הראשונית עם דימום חריג או מתמשך במטופלים המקבלים DOACs מבוססת על אמצעי המוסטזיס מקומיים, כפי שתוארו בפרק הקודם. יש לבצע בדיקה קפדנית של אתר הניתוח במטרה לזהות את מקור הדימום, לרבות הסרה של קרישי דם לא יציבים או של רקמה גרנולרית העלולה להפריע ליצירת קריש תקין. במצבים בהם קיים קריש לא יציב או מתפתח - "liver clot" (קריש דם רך, כהה ולא יציב), אשר עשוי להיות מקור לדימום מתמשך, יש להסירו בזהירות, לשטוף את האזור, לאפשר יצירת קריש חדש ויציב, ולהשיג המוסטזיס מחדש באמצעים מקומיים מתאימים. דימום שמקורו ברקמה הרכה או בעצם ניתן לשליטה לרוב באמצעים כגון דיאתרמיה, תפירה או שעווה המוסטטית. במקרה של דימום שמקורו בכלי דם עורקי ניתן להשתמש בדיאתרמיה גם כן, או בקשירה של הכלי. ברוב המקרים, ניתן להשיג שליטה מספקת בדימום באמצעות התערבויות מקומיות בלבד, ללא צורך באמצעים מערכתיים. לאחר השגת שליטה בדימום, יש להקפיד על מתן הנחיות פוסט-אופרטיביות קפדניות [50,70,71].

11.3 הפניה למסגרת בית חולים ונקיטת אמצעים טיפוליים מתקדמים

יש לשקול הפניה למסגרת בית חולים כאשר הדימום נמשך ואינו נשלט למרות יישום אמצעים מקומיים מתאימים, כאשר קיימים סימנים לפגיעה המודינמית, או כאשר הדימום עלול לסכן את נתיב האוויר. הטיפול במסגרת בית חולים מתמקד באמצעי המוסטזיס מקומיים מתקדמים, שלעיתים מצריכים התערבות בחדר ניתוח בהרדמה כללית. במקרים חריגים יידרש נטרול סיסטמי של אנטיקואגולציה.

שימוש בתרופות סותרות ייעודיות שמור למצבים של דימום חמור או מסכן חיים. אידרוסיזומאב (Idarucizumab) משמש כנוגדן ייעודי לדביגטרן. נכון לזמן זה אין תכשיר סותר יעודי זמין לתרופות ממשפחת מעכבי פקטור Xa (אנדקסנט אלפא (Andexanet alfa) שימש לכך בעבר, אך יצא משימוש בדצמבר 2025 בהוראת ה-FDA). במקרים אלו ואחרים, בהם אין נגישות לתכשיר סותר ייעודי, ניתן להשתמש בתרכיז קומפלקס פרוטרומבין - Prothrombin - Complex Concentrate (PCC). התערבויות אלו נדירות מאוד בהקשר של רפואת שיניים וכירורגיית פה ולסת, ויש לבצע אותן בתיאום הדוק עם רופאים פנימיים והמטולוגיים. במסגרת בית חולים ניתן לספק בנוסף גם טיפול תומך במצבים שבהם אובדן הדם הוביל להשלכות סיסטמיות, לרבות מתן נוזלים, ברזל, טיפול אנלגטי מתקדם, ובמקרים נדירים גם עירוי דם או מוצרי דם [67,77,78].

סיכום והמלצות

ניהול מטופלים המקבלים DOACs במסגרת רפואת השיניים וכירורגיית פה ולסת הפך לחלק בלתי נפרד מן הפרקטיקה הקלינית היום יומית. השימוש הנרחב ב-DOACs בקהילה מצריך גישה קלינית סדורה ועקבית, המבוססת על ראיות. גישה זו נועדה לאזן בין הסיכון לדימום, שלרוב ניתן לשליטה, לבין הסיכון הכרוך בהפסקה או בשינוי בלתי מבוקרים של טיפול אנטיקואגולנטי.

העדויות שנסקרו במסמך עמדה זה תומכות בעקרון יסוד ברור: במרבית הפרוצדורות הדנטליות והכירורגיות בחלל הפה, המשך טיפול ב-DOACs מתוזמן כהלכה, בשילוב תכנון הטיפול ושימוש נכון באמצעי המוסטזיס מקומיים, מהווה את אסטרטגיית הניהול הבטוחה והראויה ביותר. שינוי או הפסקה יזומה של טיפול אנטיקואגולנטי באופן שגרתי ושיטתי, שמטרתו הפחתת הסיכון לדימום בפרקטיקה היומיומית, אינם נתמכים בראיות הקיימות.

עם זאת, ניהול פרי-פרוצדורלי של מטופלים המקבלים DOACs אינו אמור להיות מבוסס על פרוטוקולים אחידים. קבלת החלטות קליניות מיטבית מחייבת הערכה פרטנית של המטופל, הכוללת שילוב בין פוטנציאל הדימום של הפרוצדורה המתוכננת, גורמי סיכון לדימום הקשורים למטופל, והסיכון התרומבואמבולי האישי הכרוך בהפסקת הטיפול.

הגורם המרכזי העומד בבסיס גישה זו הוא אופיו הצפוי והבר-שליטה של דימום עקב פרוצדורות כירורגיות בחלל הפה. כפי שפורט בפרקים הקודמים, מרבית אירועי הדימום במטופלים המקבלים DOACs הם מקומיים, ניתנים לזיהוי מיידי, ומגיבים היטב לאמצעי המוסטזיס מקומיים סטנדרטיים. בנוסף, קיימות אסטרטגיות ברורות לזיהוי מוקדם ולטיפול בדימום חריג או מתמשך, וכן מסלולים מוגדרים להפניית מטופלים ולהפעלת אמצעים מתקדמים במידת הצורך. מכלול זה תומך בגישה המעדיפה המשך טיפול אנטיקואגולנטי בכל מקום שבו הדבר אפשרי מבחינה קלינית.

במרבית המטופלים הנוטלים DOACs, התגובה ההמוסטטית לאחר פרוצדורות דנטליות אינה שונה באופן מהותי מזו של מטופלים שאינם נוטלים טיפול אנטיקואגולנטי. לפיכך, שינוי או הפסקת הטיפול אינם צפויים לתרום להפחתת הסיכון לדמם חריג, בעוד שהם עלולים להגביר את הסיכון התרומבואמבולי. מטופלים המצויים בסיכון מוגבר לדימום הם לרוב קשישים, בעלי רקע רפואי מורכב, עם פגיעה בתפקוד הכלייתי או עם היסטוריה של אירועי דם. מטופלים אלו נחשבים כבלתי מאוזנים, ובמקרים אלו ההמלצה היא להפנותם תחילה לייעוץ המטולוגי-קרישתי לצורך הערכה ואיזון הטיפול האנטיקואגולנטי.

לאחר השלמת כלל ההערכות והצעדים המקדימים, וכאשר עדיין קיימת הערכה לסיכון מוגבר לדימום הנובע הן ממאפייני המטופל והן מאופי הפרוצדורה, ניתן לשקול הפסקה זמנית של טיפול ב-DOACs למשך הקצר ביותר הנדרש מבחינה קלינית ובהתאם למאפייני התרופה הספציפית (לפי העקרונות שתוארו לפני כן במסמך זה). החלטות אלו יש לקבל בזהירות, לאחר

ניתוח כולל של כלל הסיכונים וההשלכות, לתכנן מראש, ולבצע בתיאום עם ההמטולוג והרופא המטפל (רופא המשפחה/קרדיולוג).

טיפול כירורגי בטוח במטופלים המקבלים DOACs מושג בצורה מיטבית באמצעות קבלת החלטות קליניות שמותאמות למטופל הספציפי, בחירה מושכלת של מסגרת הטיפול, ושיתוף פעולה בין-תחומי בעת הצורך. גישה קלינית אחידה, מאוזנת ועקבית עשויה לצמצם את השונות שקיימת היום בניהול מטופלים אלו. בכך ניתן לשפר את בטיחות המטופלים ולהגביר את הביטחון של הרופאים המטפלים בהתמודדות עם אוכלוסיית מטופלים זו, אשר צפויה להמשיך ולגדול בשנים הקרובות.

כלים קליניים מעשיים ליישום העקרונות שהוצגו לעיל מובאים בנספחים למסמך זה. אלה כוללים: תקצירי מידע פרמקולוגי; סיווג פרוצדורות לפי הפוטנציאל לדמם; סיווג הסיכון התרומבובולרי על בסיס ההתוויות לטיפול האנטיקואגולנטי ומאפייני המטופל; אלגוריתם מפורט שתכליתו סיוע בניהול הטיפול, בקבלת החלטות ובהערכת הסיכונים.

- נספח מס' 1 -

מאפיינים פרמקולוגיים של נוגדי קרישה פומיים ישירים (DOACs)

תרופות סותרות (Antidotes)	פינוי כלייתי (%)	תדירות נטילה	זמן מחצית (שעות)	זמן להשפעה מקסימלית (שעות)	מנגנון פעולה	תרופה (שם מסחרי)
Idarucizumab, PCC, aPCC	~80	פעמיים ביום (BID) 	2-3	12-14 [†]	מעכב תרומבין (2a) 	Dabigatran (Pradaxa®)
PCC (תכשיר ייעודי אינו זמין)	~25	פעמיים ביום (BID) 	2-3	9-11	מעכב פקטור 10a 	Apixaban (Eliquis®)
PCC (תכשיר ייעודי אינו זמין)	~33	פעם ביום (QD) 	2-3	9-11	מעכב פקטור 10a 	Rivaroxaban (Xarelto®)
PCC (תכשיר ייעודי אינו זמין)	~50	פעם ביום (QD) 	2-3	10-14	מעכב פקטור 10a 	Edoxaban (Lixiana®)

הערות קליניות ואינטראקציות תרופתיות

[†] זמן מחצית החיים של Dabigatran עשוי להתארך ל-18-24 שעות בחולים עם פינוי קריאטינין של 30-50 מ"ל/דקה.

אינטראקציות תרופתיות - מעכבי ומשרני P-gp ו-CYP3A4

רשימת תרופות	השפעה קלינית	סוג האינטראקציה
rifampin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, dexamethasone, doxorubicin, vinblastine, enzalutamide, St. John's wort	הפחתת רמת ה-DOACs בדם והגדלת הסיכון התרומבואמבולי 	משרני P-gp ו/או CYP3A4
ketoconazole, itraconazole, ritonavir, dronedarone, verapamil, macrolides, tamoxifen, kinase inhibitors, cyclosporine, tacrolimus	הגדלת רמת ה-DOACs בדם והגדלת הסיכון לדימום 	מעכבי P-gp ו/או CYP3A4

- נספח מס' 2 -

כלי להערכת סיכון לדימום סביב פרוצדורות כירורגיות בחלל הפה במטופלים תחת DOACs

דוגמא לפרוצדורות בקטגוריה	מאפיינים קליניים	פוטנציאל דימום
בדיקה קלינית; צילומים והדמיות; טיפולים שמרניים; טיפול אנדודונטי; סריקה ומדידות של כתרים/גשרים/תותבות; הסרת תפרים; הזרקה מקומית; התאמת מכשיר אורתודונטי; סילוק אבנית	ללא יצירת פצע ניתוחי; ללא חתך; ללא חשיפת עצם; דימום אם קיים - נקודתי וחולף	זניח עד מזערי
עקירה פשוטה של שן בודדת; שתל בודד; אלואופלסטיקה ממוקדת; סילוק אבנית תת-חניכית (אזור מוגבל), השחזות תת חניכית	פגיעה מוקודלית מינימלית; ללא מתלה; אתר יחיד; דימום לחיץ הנשלט לרוב באמצעים פשוטים	נמוך
סילוק אבנית תת חניכית והקצעות שורשים נרחבות; עקירות מרובות (2-4 שיניים); עקירה כירורגית חלקית; הרמת מתלה מוגבלת; החדרת מספר שתלים; אפיסקטומי; שימור מכתשית/השתלות עצם ממוקדות; ביופסיה רקמה רכה; פרנקטומי; וסטיבולופלסטי; ניתוחי חניכיים מוגבלים	חתך מוקודלי יזום; פצע פתוח ברקמה רכה; לעיתים מתלה; דימום צפוי הדורש תפרים/אמצעי המוסטזיס	בינוני
עקירות מרובות (קשת שלמה); הרמת מתלה נרחב; עקירות כירורגיות מורכבות כגון שן בינה כלואה עמוק; השתלת עצם נרחבת כגון הרמת סינוס פתוחה, השתלות עצם בלוק, קצירת עצם רמוס/סימפיזיס; ניתוחי חניכיים נרחבים; ניקוז אבצס; אנוקלאציה של נגעים תוך-גרמיים; שתלים זיגומטיים; שתלים פטריגואידיים; ניתוחי פה ולסת גדולים (טראומה, כריתת גידולים נרחבים, ניתוחים אורתוגנטיים, ניתוחי מפרק הלסת וכו')	מתלה נרחב; חשיפת עצם משמעותית; אוסטאוטומיה; מספר אתרים; אזורים וסקולריים; פוטנציאל לאובדן דם משמעותי	גבוה

גורמים מחמירים

 <p>גורמים מחמירים הקשורים במטופל</p> <ul style="list-style-type: none"> גיל מתקדם בשילוב שבריריות קלינית, ריבוי מחלות רקע, ליקוי כלייתי או כבדי משמעותי, היסטוריה של דימום ספונטני או חריג, טיפול אנטי-תורמבוטי משולב, מחלה המטולוגית פעילה, ואינטראקציות תרופתיות המעלות רמות DOAC. 	 <p>גורמים מחמירים הקשורים בפעולה</p> <ul style="list-style-type: none"> דלקת או זיהום פעיל, רקמה גרנולרית, רקמה רכה היפרווסקולרית (כגון מוקוזה אוראלית, לשון, רצפת הפה, חיך רך), מיקום אנטומי בסמיכות לכלי דם משמעותיים, וקושי צפוי בשליטה מקומית בדימום.
--	---

הגדרת סיכון דימומי משוקלל גבוה

סיכון דימומי משוקלל גבוה מוגדר כאשר מתקיים אחד מהבאים:

- פרוצדורה בעלת פוטנציאל דימומי גבוה (לפי הטבלה).
- פרוצדורה בעלת פוטנציאל דימומי נמוך/בינוני בנוכחות ריבוי גורמים מחמירים הקשורים למטופל ו/או לפעולה ובהתאם לשיקול דעת קליני.

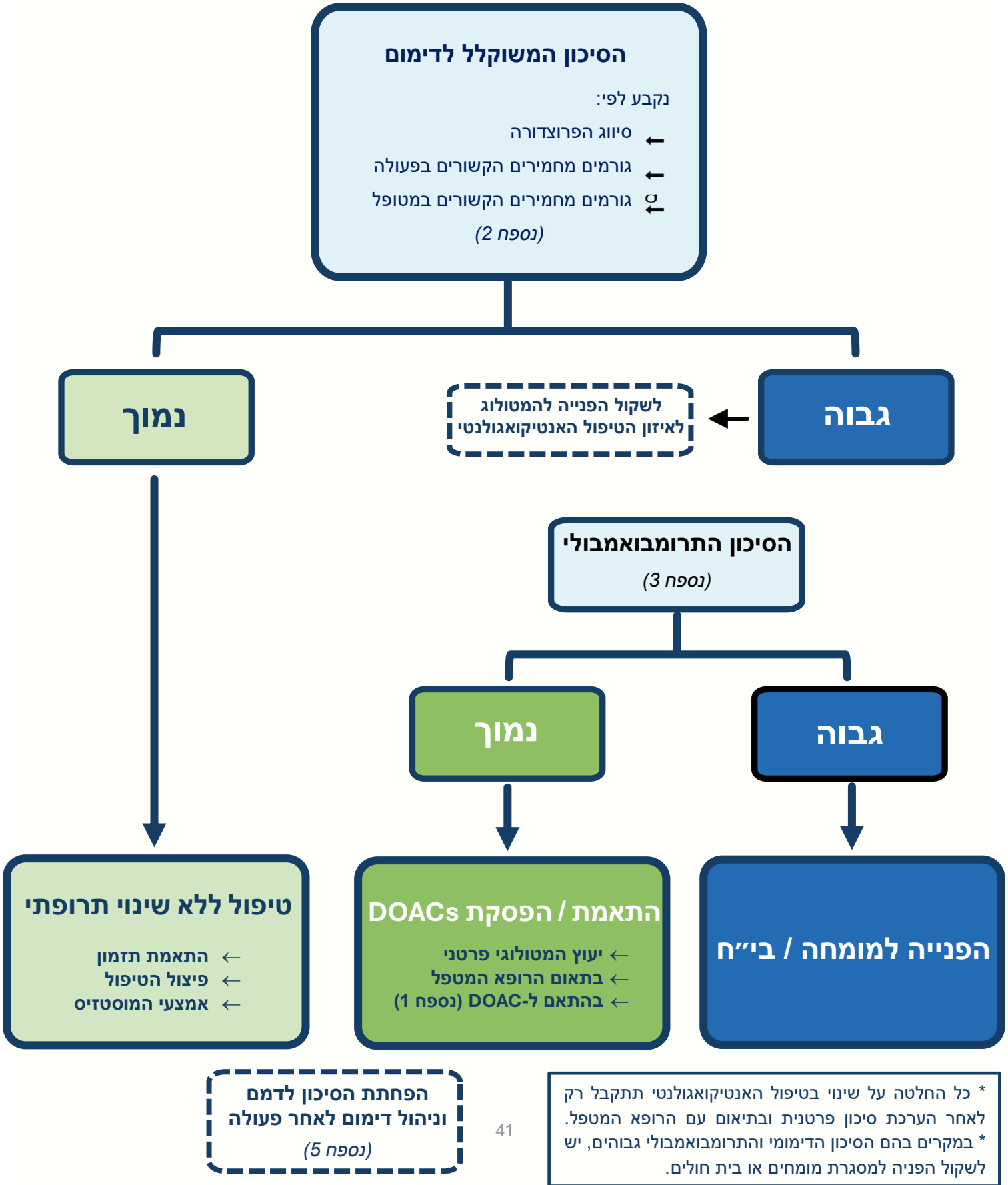
* בכל יתר המצבים יוגדר הסיכון הדימומי המשוקלל **כנמוך**.

- נספח מס' 3 -

סיווג סיכון תרומבואמבולי וניהול טיפול טרם פעולה פולשנית

רמת סיכון	משמעות קלינית	דוגמאות שכיחות	המלצות מעשיות
גבוה	אירוע תרומבואמבולי טרי או סיכון גבוה מאוד לאירוע חוזר	<ul style="list-style-type: none"> VTE בתוך 3 חודשים CVA/TIA לאחרונה DVT/PE טרי AF עם CHA₂DS₂-VASc גבוה 	<ul style="list-style-type: none"> אין להפסיק טיפול בקהילה התאמת תזמון בלבד בסיכון גבוה לדמם לשקול הפניה למומחים/בי"ח
בינוני	סיכון גבוה שאינו בשלב האקוטי	<ul style="list-style-type: none"> VTE בתוך 3-12 חודשים AF עם CHA₂DS₂-VASc בינוני 	<ul style="list-style-type: none"> אין להפסיק טיפול באופן שגרתי התאמת תזמון בסיכון גבוה לדמם: ניתן לשקול דילוג על מנה לאחר הערכת סיכון המטולוגית פרטנית בתיאום עם הרופא המטפל
נמוך	סיכון נמוך/בסיסי או אינדיקציה פרופילקטית	<ul style="list-style-type: none"> VTE מעל 12 חודשים ללא גורמי גורמי סיכון נוספים AF עם CHA₂DS₂-VASc נמוך טיפול פרופילקטי לאחר ניתוח 	<ul style="list-style-type: none"> התאמת תזמון בסיכון גבוה לדמם: ניתן לשקול דילוג/הפסקה קצרה לאחר הערכת סיכון המטולוגית פרטנית בתיאום עם הרופא המטפל

אלגוריתם לניהול מטופלים תחת DOACs סביב פעולה בחלל הפה



* כל החלטה על שינוי בטיפול האנטיקואגולנטי תתקבל רק לאחר הערכת סיכון פרטנית ובתיאום עם הרופא המטפל.
 * במקרים בהם הסיכון הדימומי והתרומבואמבולי גבוהים, יש לשקול הפניה למסגרת מומחים או בית חולים.

- נספח מס' 5 -

פרוטוקול ניהול סיכוני דימום ושליטה בדימום במטופלים תחת DOACs

שלב	מטרה קלינית	אמצעים
טרום-טיפול	הערכת סיכון דימומי משולב (פרוצדורה ומטופל) וגיבוש אסטרטגיית ניהול מתאימה	<ul style="list-style-type: none"> • סיווג פוטנציאל הדימום של הפרוצדורה (נספח מס' 2) • הערכת תפקוד כלייתי / כבדי • הערכת מחלות רקע רלוונטיות והתוויה לטיפול אנטיקואגולנטי • סקירת היסטוריה של דימומים ספונטניים או לאחר פרוצדורות • הדרכה להיגיינה אורלית מיטבית להפחתת דלקת חניכיים • תזמון הפעולה בשפל פעילות אנטיקואגולנטית (לרוב 12 שעות מהמנה האחרונה) • התאמת תזמון במצבי אי-ספיקה כלייתית • היערכות מוקדמת עם אמצעי המוסטזיס זמינים • הפנייה למסגרת מומחים / בי"ח במידת הצורך
ניהול פרמקולוגי	קביעת אסטרטגיית ניהול DOACs	<ul style="list-style-type: none"> • יישום האלגוריתם הקליני לניהול - DOACs (נספח מס' 4)
תוך-ניתוחי	הפחתת טראומה, יצירת קריש יציב ושליטה פעילה בדימום	<p>טכניקה כירורגית:</p> <ul style="list-style-type: none"> • פעולה א-טראומטית והגבלת מניפולציה ברקמות • סילוק רקמה דלקתית או גרנולרית <p>המוסטזיס ראשוני:</p> <ul style="list-style-type: none"> • הפעלת לחץ ישיר ממושך • תפירה • אפליקציה של חומרי המוסטזיס מקומיים • דיאתרמיה בדימום נקודתי • קשירת כלי דם במקרים חריגים • שימוש מקומי ב-TXA <p>שליטה המודינמית:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ניטור ואיזון לחץ דם טרם הפעולה ובמהלכה • שליטה בכאב ובחרדה למניעת עליות לחץ דם תגובתיות • שיקול השריית הרדמה היפוטנטיבית בסדציה עמוקה או בהרדמה כללית
פוסט-אופרטיבי מיידי	מניעת דימום מאוחר וזיהוי מוקדם של סיבוכים	<ul style="list-style-type: none"> • השגחה לאחר הפעולה ווידוא יציבות הקריש • מתן הנחיות להימנעות משטיפות נמרצות ועישון • התאמות תזונתיות בימים הראשונים • מתן הנחיות ברורות להמשך טיפול אנטיקואגולנטי • הנחיות לשיכוך כאב יעיל וזהירות בשימוש ב-NSAIDs • שטיפות TXA • המלצות לניטור ואיזון לחץ דם בתקופה שלאחר הפעולה • מעקב וביקורת
פוסט-אופרטיבי מאוחר	ניהול דמם מאוחר לאחר עקירה (דמם) פעיל מעבר ל-24 שעות או הופעת קרישי דם בחלל הפה עד 12 שעות	<ul style="list-style-type: none"> • אלחוש מקומי • שטיפה באמצעות מזרק סליין • סילוק קרישי דם והוצאת תפרים במידת הצורך • סילוק חומרים המוסטטיים מקומיים • זיהוי מדויק של מקור הדימום הפעיל • צריבה בדיאתרמיה • אפליקציה של חומרים המוסטטיים מקומיים טריים • תפירה בתפר שאינו נמתח, רצוי תפר X עם שוליים רחבים • סביב מקור הדימום

רשימת מקורות

1. Lanau N, Mareque J, Giner L, Nart J, Zabalza M. Direct oral anticoagulants and their implications in dentistry: a review of the literature. *J Clin Exp Dent.* 2017;9(11):e1346–e1354.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498.
3. Lip GYH. The evolving role of direct oral anticoagulants in clinical practice. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19:325–344.
4. Napenas JJ, Hong CH, Brennan MT, Furney SL, Lockhart PB. Antithrombotic medications and dental procedures. *J Am Dent Assoc.* 2009;140(6):690–695.
5. Aframian DJ, Lalla RV, Peterson DE. Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(Suppl):S45.e1–S45.e11.
6. Zeevi I, Allon DM, Rosenfeld E, Avishai G, Gilman L, Nissan J, et al. Four-year cross-sectional study of bleeding risk in dental patients on direct oral anticoagulants. *Quintessence Int.* 2017;48(6):503–509.
7. Kim MJ, Kim MK, Kang SH. Post-extraction bleeding in patients on direct oral anticoagulants. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2024;50(4):189–196.
8. Lund LK, Zoega H, Pottegård A, et al. Oral anticoagulant prescribing for older people in England: population-level analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30(10):1359–1368.
9. Forslund T, Wettermark B, Wändell P, et al. Patterns of oral anticoagulant use in older adults: a nationwide Swedish registry study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(3):147–154.
10. Khurshid S, Boyle S, Patel M, et al. Prevalence and temporal trends of atrial fibrillation in older adults. *JAMA Netw Open.* 2023;6(3):e235678.
11. Ko D, Ohrnberger J, Ezekowitz JA, et al. Temporal trends and patterns in oral anticoagulation initiation among older adults with atrial fibrillation. *JAMA Netw Open.* 2022;5(7):e2223834.
12. Chaudhry R, Killeen RB, Babiker HM. Physiology, coagulation pathways. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
13. Lupi SM, Rodriguez-Baena A, Gouveia-Coelho A, Gori S. Patients taking direct oral anticoagulants undergoing oral surgery. *Healthcare (Basel).* 2020;8(3):281.

14. Darwish G, Haddad S, Alkilzy M, Splieth CH. Dental extractions in patients on direct oral anticoagulants: a systematic review. *BMC Oral Health*. 2023;23:475.
15. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients—stop the interruption. *J Am Dent Assoc*. 2015;146(1):20–21.
16. Woolcombe SA, Sutter F, Partridge G, et al. Managing direct oral anticoagulants in accordance with SDCEP guidance. *Br Dent J*. 2022;232(6):351–355.
17. Johansson K, Lundegren N, Klinge B, Dierks EJ, Agholme MB. Impact of direct oral anticoagulants on bleeding tendency and oral surgery complications: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2023;135(4):333–346.
18. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Parameters of Care – ParCare. Rosemont (IL): AAOMS; 2023.
19. Sanz M, Herrera D, Kepschull M, et al. Treatment of stage I–III periodontitis: the EFP guideline. *J Clin Periodontol*. 2020;47(Suppl 22):4–60.
20. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs. 2nd ed. Dundee: SDCEP; 2022.
21. Lev E, Barsheshet A, Spektor G, et al. Management of patients receiving antithrombotic therapy undergoing invasive procedures. Israel Cardiology Association; 2018.
22. Masarwi M, Bassalov H, Koren-Michowitz M, Berkovitch S, Blickstein D. Persistent challenges in direct oral anticoagulant prescriptions: time to optimize medication safety in hospital and community settings. *Isr Med Assoc J*. 2025;27:577–582.
23. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(9):833–955.
24. Yancey JR, Herman CJ. Direct oral anticoagulants vs conventional anticoagulants for the treatment of VTE. *Am Fam Physician*. 2024;109(3):210.
25. Douketis JD, Spyropoulos AC. Perioperative management of patients taking direct oral anticoagulants. *JAMA*. 2024;332(10):825–834.
26. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: an American College of Chest Physicians clinical practice guideline. *Chest*. 2022;162(5):e207–e243.

27. Weitz JI, Kithcart AP, O'Brien MP, et al. Efficacy and safety of REGN9933A2 and REGN7508Cat for preventing postoperative venous thromboembolism (ROXI-VTE-I and ROXI-VTE-II): two randomised, open-label, phase 2 trials. *Lancet*. 2025;406(10519):2551-2563.
28. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2019;170(12):896–903.
29. Reichman EF. Post-extraction bleeding management. In: Reichman EF, editor. *Emergency Medicine Procedures*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2013.
30. Scarano A, Leo L, Lorusso F, et al. Topical hemostatic agents in oral surgery: a narrative review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(3 Suppl):135–140.
31. Sachar-Helft S, Chackartchi T, Findler M. Dental treatment and anti-thrombotic therapy. Part 1: clinical guideline. *Refuat Hapeh Vehashinayim*. 2013;30(4):6–11, 74.
32. MedlinePlus. Internal bleeding. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2020. Available at: <https://medlineplus.gov>. Accessed January 2026.
33. Shi Q, Xu J, Zhang T, Zhang B, Liu H. Post-operative bleeding risk in dental surgery for patients on oral anticoagulant therapy: a meta-analysis of observational studies. *Front Pharmacol*. 2017;8:58.
34. Bacci C, Schiazzano C, Zanon E, Stellini E, Sbricoli L. Bleeding disorders and dental implants: review and clinical indications. *J Clin Med*. 2023;12:4757.
35. Statman BJ. Perioperative management of oral antithrombotics in dentistry and oral surgery: part 2. *Anesth Prog*. 2023;70(1):37–48.
36. Thornhill MH, Gibson TB, Yoon F, et al. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis before invasive dental procedures. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(11):1029–1041.
37. Elad S, Connolly G, Cacciato R, et al. Classification of postoperative bleeding severity by general dental practitioners in the National Dental Practice-Based Research Network. *Quintessence Int*. 2025;56(8):668–679.
38. Rocha AL, Oliveira SR, Souza AF, et al. Direct oral anticoagulants in oral surgery: a prospective cohort study. *Minerva Stomatol*. 2020;69(6):384–393.
39. Salam S, Yusuf H, Milosevic A. Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2007;45(6):463–466.

40. Yefet E, Pesis M. Direct oral anticoagulant use in oral surgery: insights from a systematic review. *Oral Maxillofac Surg.* 2025;29(1):51.
41. Brennan Y, Gu Y, Schifter M, et al. Dental extractions on direct oral anticoagulants versus warfarin: the DENTST study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(2):278–284.
42. Yagyu T, Kawakami M, Ueyama Y, et al. Risks of postextraction bleeding after receiving direct oral anticoagulants or warfarin: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2017;7(8):e015952.
43. López-Galindo M, Grau-Benítez M. Systematic review on the effects of the discontinuation of the anticoagulant therapy and the postoperative bleeding in patients under new oral anticoagulants after dental extraction. *J Clin Exp Dent.* 2023;15(4):e338–e345.
44. Palareti G, Testa S, Legnani C, Dellanoce C, Cini M, Paoletti O, et al. More early bleeds associated with high baseline direct oral anticoagulant levels in atrial fibrillation: the MAS study. *Blood Adv.* 2024;8(18):4913–4923.
45. Dézsi CA, Dézsi BB, Dézsi AD. Management of dental patients receiving antiplatelet therapy or chronic oral anticoagulation: a review of the latest evidence. *Eur J Gen Pract.* 2017;23(1):196–201.
46. Bajkin BV, Popović SL, Selaković SD. Randomized study on bleeding after dental extractions in anticoagulated patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5):990–995.
47. Cocero N, Basso M, Grosso S, Carossa S. Direct oral anticoagulants and medical comorbidities in patients needing dental extractions. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;77(3):463–470.
48. Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, et al. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002;40:248–252.
49. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2003;163:901–908.
50. Lababidi E, Breik O, Savage J, et al. Assessing an oral surgery specific protocol for patients on direct oral anticoagulants: a retrospective controlled cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(8):940–946.
51. Cools F, Johnson D, Camm AJ, et al. Risks associated with discontinuation of oral anticoagulation in newly diagnosed patients with atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF registry. *J Thromb Haemost.* 2021;19(9):2322–2334.
52. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation. *Circulation.* 2024;149(1):e1–e156.

53. Tran HA, Merriman E, Baker R, et al. 2025 guidelines for direct oral anticoagulants: practical guidance on prescription, laboratory testing, peri-operative and bleeding management. *Intern Med J.* 2025;55(7):1174–1183.
54. Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, et al. Carvedilol, apixaban, and outcomes in patients with atrial fibrillation: insights from the ARIC study. *JAMA Cardiol.* 2022;7(4):424–433.
55. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the RE-LY randomized trial. *Circulation.* 2012;126(3):343–348.
56. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation (ARISTOTLE trial). *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–992.
57. Mauprivez C, Khonsari RH, Razouk O, et al. Management of dental extraction in patients taking direct oral anticoagulants: a prospective study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(7):1369–1374.
58. Spruit JR, de Vries TAC, Hemels MEW, et al. Direct oral anticoagulants in older and frail patients with atrial fibrillation: a decade of experience. *Drugs Aging.* 2024;41(9):725–740.
59. Mitchell A, Watson MC, Welsh TJ, McGrogan A. Safety and effectiveness of anticoagulation therapy in older people with atrial fibrillation during exposed and unexposed treatment periods. *Heart.* 2025;111(12):565–574.
60. Kessler A, Kolben Y, Puris G, et al. Direct oral anticoagulants in special patient populations. *J Clin Med.* 2023;13(1):216.
61. Gullón A, Sánchez Fuentes D, López-de-Sá E, et al. Use of oral anticoagulants in complex clinical situations with atrial fibrillation. *Med Clin (Barc).* 2018;150(Suppl 1):8–24.
62. Mavrakanas TA, Samer C, Fontana P, Perrier A. Direct oral anticoagulants: efficacy and safety in patient subgroups. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14081.
63. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151.
64. Elad S, Marshall J, Meyerowitz C, Connolly G. Novel anticoagulants: general overview and practical considerations for dental practitioners. *Oral Dis.* 2016;22(1):23–32.
65. Patel JP, Woolcombe SA, Patel RK, Obisesan O, Roberts LN, Bryant C, Arya R. Managing direct oral anticoagulants in patients undergoing dentoalveolar surgery. *Br Dent J.* 2017;222(4):245–249.
66. Manfredini M, Poli PP, Creminelli L, Porro A, Maiorana C, Beretta M. Comparative risk of bleeding of anticoagulant therapy with vitamin K

- antagonists (VKAs) and with non-vitamin K antagonists in patients undergoing dental surgery. *J Clin Med*. 2021;10(23):5526.
67. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM. Management of bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Circulation*. 2016;134(3):248–261.
68. Levy JH. Discontinuation and management of direct-acting anticoagulants for emergency procedures. *Am J Med*. 2016;129(11 Suppl):S47–S53.
69. Kaplovitch E, Dounaevskaia V. Treatment in the dental practice of the patient receiving anticoagulation therapy. *J Am Dent Assoc*. 2019;150(7):602–608.
70. Abayon M, Kolokythas A, Harrison S, Elad S. Dental management of patients on direct oral anticoagulants: case series and literature review. *Quintessence Int*. 2016;47(8):687–696.
71. Felix J, Chaban P, Ouanounou A. Dental management of patients undergoing antithrombotic therapy. *J Can Dent Assoc*. 2020;86:k17.
72. Becker DE. Hypertension and complications of dental treatment. *Anesth Prog*. 2017;64(3):178–187.
73. Degoute CS. Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs*. 2007;67(7):1053–1076.
74. Miller RD, et al. *Miller's Anesthesia*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
75. Engelen ET, Schutgens RE, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJ, van Galen KP. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in people on anticoagulants undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD012293.
76. Kwak EJ, Nam S, Park KM, Kim SY, Huh J, Park W. Bleeding related to dental treatment in patients taking novel oral anticoagulants: a retrospective study. *Clin Oral Investig*. 2019;23(1):477–484.
77. Gómez-Outes A, Alcubilla P, Calvo-Rojas G, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Vargas-Castrillón E. Meta-analysis of reversal agents for severe bleeding associated with direct oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(24):2987–3001.
78. van Es N, De Caterina R, Weitz JI. Reversal agents for current and forthcoming direct oral anticoagulants. *Eur Heart J*. 2023;44(20):1795–1806.