

ניטור טיפול תרופתי

ומחלות כרוניות סביב ניתוחים בריאטריים

ההנחיות תקפות למבוגרים מעל גיל 18 שנים וללא נשים בהיריון/בהנקה

הובלה ועריכה:

מגר' דהן אלמוג אליהו

ד"ר עזרן כרמיל

כתיבה:

מגר' דהן אלמוג אליהו

ד"ר אוצרטאינסקי אנה

ד"ר אבו מוך לבנאוי שורוק

פרופ' דהן אריק

ד"ר חדד אורפז

ד"ר עזרן כרמיל



מחברי נייר העמדה:

מגר' אלמוג אליהו דהן, המחלקה לרוקחות קלינית, שירותי בריאות כללית, מחוז ת"א-יפו. M.Sc.

ד"ר אנה אוצרטאנסקי, המחלקה לרוקחות קלינית, מכבי שירותי בריאות. Pharm D

ד"ר שורוק אבו מוך לבנאוי, המחלקה לרוקחות קלינית, מכבי שירותי בריאות. Pharm D

פרופ' אריק דהן, המחלקה לפרמקולוגיה קלינית, בית הספר לרוקחות, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב, באר-שבע. Ph.D.

ד"ר אורפז חזד, מחלקת טכנולוגיות רפואיות, מכבי שירותי בריאות. Pharm D

ד"ר כרמיל עזרן, מחלקת טכנולוגיות רפואיות, מכבי שירותי בריאות; בית הספר לרוקחות, האוניברסיטה העברית,

ירושלים. Pharm D

מחבר מכותב: ד"ר כרמיל עזרן

דוא"ל: Carmilazran@gmail.com

תוכן העניינים

5.....	רשימת קיצורים.....
7.....	רקע.....
8.....	חלק 1: ניטור רמות תרופה.....
8.....	1.1 תרופות נזיר-פסיכיאטריות.....
8.....	Lithium.....
9.....	Carbamazepine.....
10.....	Sodium valproate.....
11.....	Lamotrigine.....
12.....	Phenytoin.....
13.....	Phenobarbital.....
14.....	Primidone.....
15.....	Oxcarbazepine.....
16.....	Levetiracetam.....
17.....	Ethosuximide.....
18.....	Clozapine.....
19.....	Topiramate.....
20.....	Zonisamide.....
21.....	1.2 תרופות מדכאות מערכת חיסון.....
21.....	Cyclosporine.....
22.....	Tacrolimus.....
23.....	Mycophenolate.....
24.....	Everolimus.....
25.....	Sirolimus.....
26.....	Azathioprine.....
27.....	Methotrexate.....
28.....	1.3 תרופות נוגדות קרישה.....
28.....	Apixaban.....
29.....	Rivaroxaban.....
30.....	Dabigatran.....
31.....	Edoxaban.....
32.....	Warfarin.....
33.....	1.4 אחר.....
33.....	Digoxin.....

34.....	Tamoxifen
35.....	חלק 2: מחלות כרוניות נפוצות
35	2.1 סוכרת
37.....	Biguanides
38.....	SGLT2 Inhibitors
39.....	GLP-1 RA
39.....	GLP-1/GIP RA
40.....	Sulphonylurea
40.....	Meglitinides
41.....	DPP-4 inhibitors
41.....	Glitazones
42.....	Insulin
43.....	Alpha-Glucosidase Inhibitors
44	2.2 היפרליפדמיה
44.....	Statin
44.....	Ezetimibe
44.....	Fibrate
44.....	Omega 3
44.....	PCSK9 inhibitors
45.....	2.3 יתר לחץ דם
45.....	ACEIs
45.....	ARBs
45.....	CCBs
45.....	Beta blockers
45.....	Diuretics
46.....	2.4 תת פעילות בלוטת התריס (היפותירואידיזם)
46.....	Levothyroxine
47.....	2.5 דלדול עצם (אוסטיאופורוזיס)
47.....	Oral bisphosphonates: Alendronate, Risedronate
47.....	Parental: Zoledronic acid, Denosumab, Teriparatide, Romosozumab
48.....	ביבליוגרפיה

רשימת קיצורים

ACEIs	Angiotensin converting enzyme inhibitors
AGA	American Gastroenterological Association
AGB	Adjustable gastric banding
ARBs	Angiotensin II receptor blockers
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease
AUC	Area under curve
BID	Bis in die (Latin)/ twice a day
BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body Mass Index
BSA	Body surface area
BSAP	Bone-Specific Alkaline Phosphatase
BUN	Blood Urea Nitrogen
CBC	Complete blood count
CBZ	Carbamazepine
CCBs	Calcium channel blockers
CNS	Central Nervous System
CTx	C-terminal telopeptides
DEXA	Dual Energy X-ray Absorption
DKA	Diabetic Ketoacidosis
DOACs	Direct oral anticoagulants
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4
DRESS	Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms
DVT	Deep Vein Thrombosis
EDKA	Euglycemic Diabetic Ketoacidosis
ESRD	End stage renal disease
fMPA	Free mycophenolate acid
GIP	Gastric inhibitory polypeptide
GLP-1RA	Glucagon like peptide-1 receptor agonists
HF	Heart Failure
HbA1C	Hemoglobin A1C
IBD	Inflammatory bowel disease
INR	International normalized ratio
JIB	Jejunioileal bypass
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol
LMWH	Low molecular weight heparin
MI	Myocardial Infarction
MPA	Mycophenolate acid
NVAF	Non-Valvular Atrial Fibrillation
OAGB	One anastomosis gastric bypass
OATP	Organic anion transporter proteins
P1NP	N-terminal propeptide of type 1 procollagen
PCSK9 inhibitors	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 inhibitors
PE	Pulmonary embolism
PK	Pharmacokinetic
P-gp	P-glycoprotein
PPI	Proton pump inhibitor
PT	Prothrombin time
PTH	Parathyroid hormone
QD	Quaque die (Latin)/ once a day

RYGB	Roux-en-Y gastric bypass
RCT	Randomized controlled trial
SG	Sleeve gastrectomy
SGLT2I	Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
TGN	Thioguanine nucleotide
TIA	Transient ischemic attack
TMPT	Thiopurine S-methyltransferase
TSC	Tuberous sclerosis complex
TSH	Thyroid stimulating hormone
VKA	Vitamin K antagonists
VPA	valproic acid
VTE	Venous Thromboembolism
24-H U-calcium	24-hour urinary calcium
↑	עלייה בספיגה
↓	ירידה בספיגה
↔	ללא שינוי
אק"ג	אלקטרוקרדיוגרם

רקע

פרוצדורות בריאטריות מתבססות על עקרון רסטרקטיבי (הקטנת נפח הקיבה) ו/או תת ספיגתי (מעקף של חלקים במעי הדק וירידה באורך המעי הפונקציונאלי הזמין לספיגה). פרוצדורות אלו כרוכות בשינויים אנטומיים ותפקודיים של מערכת העיכול, להן עשויות להיות השלכות משמעותיות על פרמקוקינטיקה של תרופות הניתנות במתן אוראלי (1, 2).

פרוצדורות בריאטריות המשלבות הן טכניקות רסטרקטיביות והן תת ספיגתיות, כגון מעקף קיבה (Roux-en-Y gastric bypass) ומעקף קיבה בהשקה אחת (One-anastomosis gastric bypass), מובילות לירידה בשטח הפנים של החלק בו מתבצעת ספיגה של תרופות ועלולות לגרום לירידה בזמינות הביולוגית הסיסטמית. בד בבד, מתרחשים שינויים בפקטורים רבים נוספים הקובעים את קצב ושיעור הספיגה, אשר עלולים לגרום, באופן פרדוקסלי, לעלייה ברמות התרופות בסרום (3). לפרוצדורות אלה השלכות רחבות כולל שינויים בנפח הקיבה, ב-pH הקיבתי, הפרשת מיצי מרה, מעקף של חלקים במעי בהם נמצאים טרנספורטרים ואנזימים מטבוליים, האטת הריקון הקיבתי והשפעה על First-pass metabolism והמעגל האנטרו-הפטי (4, 5).

הפרוצדורה הרסטרקטיבית שבניתוח השרוול, בה מתבצעת כריתה של כ-75%-80% מנפח הקיבה (ללא מעקף של חלקים במעי הדק), גם יכולה לגרום לשינויים בפרמקוקינטיקה של תרופות. דיסאינטגרציה והתמוססות של תכשירים ותרופות מוצקות עשויים להשתנות על ידי שינויים בפקטורים כגון נפח הקיבה, pH, ערבול קיבתי וריקון קיבתי. לצד השלכות על פרמקוקינטיקה של תרופות הנגרמות עקב שינויים אנטומיים/פיזיולוגיים במערכת העיכול, גם לסיבוכים האפשריים של הניתוח הבריאטרי, כגון בחילות/הקאות, התייבשות או בעיות בבלעת צורות מתן מוצקות לאחר הניתוח, תתכן השפעה על ריכוזי התרופות בסרום (6).

מיעוט המידע בספרות אודות השפעה של ניתוחים בריאטריים על ספיגה של תרופות והעובדה כי שינויים אלה משתנים בין אדם לאדם, מדגישים את הצורך במעקב צמוד אחר יעילות ורעילות ובהתאם התאמת מינון ו/או משטר נטילה (עד כדי החלפת תרופה/צורת מתן) באופן אינדיווידואלי בכל חולה לאחר ניתוח בריאטרי. בעדכון הנחיות לניטור רמות תרופות בסרום בתחום הנירופסיכופרמקולוגיה (C. Hiemke et al., 2017), מטופלים לאחר ניתוחים בריאטריים הכוללו ברשימת מצבים המוגדרים כבעלי אינדיקציה ל-TDM (Therapeutic Drug Monitoring), גם עבור תרופות ש-TDM לא בהכרח מהווה Standard of care עבורן בשגרה (7). בנוסף, בהנחיות האירופאיות לניתוחים בריאטריים, ניתנה המלצה להגביר את תדירות הניטור של רמות תרופות הדורשות ניטור בסרום במטופלים לאחר ניתוח (8).

המלצות הוועדה:

- א. יש להגביר מודעות בקרב הצוות הרפואי אודות החשיבות והצורך בניטור תכופ של רמות תרופות טרום ולאחר ניתוחים בריאטריים (בייחוד בשנה הראשונה לאחר הניתוח) וכן ניטור קליני לאחר השפעת תרופות למשל בתרופות פסיכיאטריות.
- ב. יש לכלול רוקח קליני ייעודי בצוות הרפואי המטפל בכל מנות בריאטרי, ובמיוחד במטופלים עם תרופות כרוניות ו/או חסרים תזונתיים.
- ג. יש לבדוק רמות תרופות גם של תרופות אשר רמתן אינן מנותרת בשגרה (Standard of care) טרום ולאחר הפרוצדורה הבריאטרית בכל המוסדות הרפואיים.
- ד. על מנת לשפר ספיגת תרופות, יש לשקול כתישת כדורים בשחרור מיידי או מתן בסירופ/תמיסה למשך חודשיים לפחות לאחר הניתוח (8).
- ה. יש לשקול טיפול תרופתי במתן תוך-וריד במהלך האשפוז, כאשר מתאים מבחינה קלינית, על מנת למנוע הפסקת טיפול בתקופת צום.
- ו. יש להיוועץ עם רוקח קליני ייעודי לפני ואחר ניתוחים בריאטריים, ובמיוחד במטופלים עם תרופות כרוניות ו/או חסרים תזונתיים על מנת לאפשר טיפול תרופתי אופטימלי (9).

צעדים אלו יאפשרו התאמה אינדיווידואלית ומיטבית של הטיפול התרופתי לאחר פרוצדורות בריאטריות, יצמצמו מקרים של כשל טיפולי על רקע פגיעה בספיגה ו/או מקרי הרעלה בתרופות עם חלון תרפויטי צר. גישה זו תמנע סיבוכים, תחלואה, אשפוזים ותמותה כתוצאה מיציאה מאיזון (10).

הצהרה:

1. נייר זה כולל רק תרופות או מצבי מחלה הנפוצים ביותר הנדרשים לבדיקות מעבדתיות ואינו מתייחס למצבי מחלה או תרופות הדורשים מעקבים קליניים שאינם מעבדתיים.
2. ערכי מדדי המעבדה וטווחי הייחוס המופיעים במסמך זה מתבססים על הטווח הרחב ביותר הזמין בספרות, אך עשויים להשתנות בהתאם לשיטת הבדיקה במעבדה/ערכת בדיקה (Reagent Test Kit), מקור המידע, ההתוויה הרפואית ופרמטרים קליניים נוספים. בכל תרופה נבחר שם מסחרי אחד נפוץ.
3. ההמלצות בנייר זה מבוססות על ועדת מומחים וכן מידע זמין בספרות (בסימוכין).

חלק 1: ניטור רמות תרופה

1.1 תרופות נזיר-פסיכיאטריות 			
שם גנרי (שם מסחרי) 	מדד מעבדתי  וטווח ייחוס	עדויות בספרות 	המלצות קליניות
Lithium (Licarbium)	רמות תרופה בשפל בסרום תלויות אינדיקציה-יש לעיין בעלון 0.5-1 mmol/L (7, 12)	SG ↑ RYGB ↑ - סיכון לרעילות - פורסמו מספר תיאורי מקרה אודות רעילות ליתיום 7-12 ימים לאחר ניתוח מעקף קיבה (14, 13) ומספר שבועות לאחר ניתוח שרזול (15-18). - הגברת מסיסות התרופה עקב שינויים אנטומיים במערכת העיכול עלולים להביא להגברת הספיגה לאחר הניתוח (19), כמו גם פקטורים כגון הקאות ו/או ירידה בצריכת נוזלים יכולים לגרום לירידה בהפרשת ליתיום וכתוצאה מכך לרעילות. בנוסף, ירידה במשקל בעצמה יכולה לתרום לשינויים בפינוי של ליתיום (20).	המלצות קליניות  המלצות הוועדה לניטור (11) - ניטור רמות תרופה בשפל בסרום: - טרום הניתוח. 0-6 שבועות לאחר הניתוח: ניטור שבועי. 6 שבועות-חצי שנה לאחר הניתוח: ניטור כל שבועיים. - חצי שנה-שנה לאחר הניתוח: ניטור חודשי. - שנה לאחר הניתוח: ניטור ליתיום שגרתי, מדי 3 חודשים או כנדרש קלינית.
			הגברת תדירות הניטור: בכל חשש מיציאה מאיזון ו/או התייבשות, התחלת תרופות נוספות המשפיעות על מאזן הנוזלים/תפקוד הכלייתי. ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: תפקוד כלייתי, סטאטוס נוזלים, אלקטרוליטים, סידן, סימנים/סימפטומים של היפרקלמיה (עייפות, חולשה, כאב בטן, עצירות, אבנים בכליות, כאב עצמות), תפקודי בלוטת התריס, ספירת דם מלאה.
			המלצות כלליות  - תשאול לגבי אי סבילות למזון והקאות. - הדרכת המטופל ומעקב אחר סימפטומים דיכאוניים ו/או מאניים וסימני רעילות (שלשול, הקאות, רעד, אטקסיה קלה, נמנום, חולשת שרירים, ראייה מטושטשת, טנטון). - הפחתת מינון: רמות ליתיום קרובות ל-1.2 mmol/L או עלייה של יותר מ-25% מרמות הבסיס. - בשל החלון התרופי הצר, יש הכרח לבצע מעקב צמוד אחר רמות ליתיום והתגובה הקלינית.

שם גנרי (שם מסחרי)	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	עדויות בספרות	המלצות קליניות
Carbamazepine (Tegretol)	רמות תרופה בשפל בסרום 4–12 µg/mL (7, 12)	SG, RYGB ↔↓↑ - על פי דיווחי מקרה בודדים, לניתוח בריאטרי עלולה להיות השפעה בלתי צפויה על רמות CBZ (Carbamazepine) בסרום (21-23), החל מירידה ברמות התרופה בסרום לרמות תת תרופיות ולכישלון טיפולי (חזרת התקפים אפילפטיים ויציאה מאיזון מחלה הפסיכיאטרית) או לחילופין ללא השפעה משמעותית על רמות התרופה בסרום לאחר ניתוח שרוול ו-RYGB. - כמו כן, פורסם דיווח מקרה המתאר עלייה ברמות התרופה והגברת הסיכון לתופעות לוואי וטוקסיות (אגרנולוציטוזיס מסכנת חיים ו-febrile neutropenia) במטופלת עם רקע של אפילפסיה ארבעה שבועות לאחר ניתוח שרוול).	המלצות הוועדה לניטור ניטור רמות תרופה בשפל בסרום: באפילפסיה: - טרום הניתוח, שבוע-שבועיים לאחר הניתוח ולאחר חודש עד התייצבות. - בהמשך באופן תקופתי על פי סימפטומים ורמות אך לפחות אחת ל-3 חודשים בשנה הראשונה או כנדרש קלינית. במחלות אחרות: - טרום הניתוח ואחת ל-3 חודשים עד התייצבות. - בהמשך באופן תקופתי או כנדרש קלינית. הגברת תדירות הניטור בתרופה במטופלים עם פרכוסים לא בשליטה, חשד לטוקסיות או חשש לחוסר היענות. ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: ספירת דם מלאה עם ספירה מبدלת (CBC: Complete blood count with differential) כולל ספירת טסיות, רטיקולוציטים וברזל בסרום, תפקודי כליות ובבד, בדיקת שתן כללית, אוריא ורמת סודיום. המלצות כלליות - שימוש ארוך טווח בתרופה מקושר לעלייה בסיכון לירידה בצפיפות העצם. כמו כן, לניתוח בריאטרי ובייחוד במנגנון תת ספיגה עלולה להיות השפעה שלילית על מטבוליזם של העצם. יש להקפיד על נטילת ויטמין D וסידן בהתאם להנחיות המקובלות ולבצע צפיפות עצם בבסיס ושנתיים לאחר הניתוח.

שם גנרי (שם מסחרי)	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	עדויות בספרות	המלצות קליניות
Sodium valproate (Depalept)	רמות תרופה בשפל בסרום 50–100 µg/mL (7, 12)	RYGB ↓ מחקרים קטנים הדגימו שונות בין מטופלים ברמת התרופה בסרום בתקופה הסמוכה לניתוח (>30 ימים). דווחו מקרים של חזרת התקפים אפילפטיים ו/או הופעת תופעות לוואי חדשות. יש לעקב אחר יעילות וסבילות הטיפול לאחר הניתוח (23-25).	המלצות קליניות המלצות הוועדה לניטור (11) ניטור רמות תרופה בשפל בסרום: באפילפסיה: - טרום הניתוח, כשבוע לאחר הניתוח, לאחר מכן, בתדירות שבועית בחודש הראשון. 1-3 חודשים לאחר הניתוח: מידי חודש עד להתייצבות. - בהמשך באופן תקופתי או כנדרש קלינית. במחלות אחרות: טרום הניתוח, 0-6 חודשים לאחר הניתוח: מידי 4 שבועות ושבוע לאחר כל שינוי במינון או בפורמולציה. <6 חודשים לאחר הניתוח: במקרה של תנודות ברמות התרופה, המשך ניטור רמות התרופה מידי 4 שבועות. אחרת כל 3 חודשים בשנה הראשונה. הגברת תדירות הניטור: במטופלים עם פרכוסים לא בשליטה/מחלה פסיכיאטרית לא מאוזנת, חשד לטוקסיות או חשש לחוסר היענות. ניטור נוסף: טרום הניתוח: תפקודי כבד וספירת דם מלאה עם טסיות. בשנה הראשונה בדיקות כל 3 חודשים. 0-6 חודשים לאחר הניתוח: תפקודי כבד באופן תקופתי. להשהות טיפול ולהעריך מחדש במידה ויש סימנים של רעילות. - ספירת דם מלאה לאחר 12 שבועות ומידי חודש. לחזור על הבדיקה כאשר יש חשד לטרומבוציטופניה. <6 חודשים לאחר הניתוח: במקרה של תנודות ברמות התרופה, בתפקודי כבד וברמת הטסיות - לשקול המשך ניטור רמות התרופה מידי 4 שבועות. המלצות כלליות - מטופלים קשישים יותר רגישים לאפקטים הסדטיביים של התרופה ולהתייבשות.

שם גנרי (שם מסחרי)	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	עדויות בספרות	המלצות קליניות
Lamotrigine (Lamictal)	רמות תרופה בשפל בסרום 3–15 mcg/mL (7, 12)	RYGB ↓ OAGB ↓ ↑ ↔ - במחקרי התמוססות In vitro ו-Ex vivo, נצפתה ירידה משמעותית בהתמוססות טבליות Lamotrigine (בייחוד עם עלייה במינון התרופה) (26). - במחקר רטרוספקטיבי, דווח על ירידה משמעותית (90%) ברמת Lamotrigine במטופל בודד 11 שבועות לאחר הניתוח ושהייתה מלווה בהגברת תדירות ההתקפים האפילפטיים וצורך בעליית מינון יומי (23). - בד בבד, ב-case series study שפורסם בשנת 2021, נכללו 4 מטופלים שנטלו Lamotrigine, ובהם נצפתה עלייה ב-Dose adjusted drug concentration מ-17 $\mu\text{mol/L}$ ל-18 $\mu\text{mol/L}$ (24). - נצפתה שונות ברמות תרופה בדם לאחר ניתוח OAGB בין מטופלים שונים החל מרמות תרופיות, רמות ללא שינוי ועד עלייה ברמות התרופה. מסקנת החוקרים הייתה שהספיגה של התרופה לאחר הניתוח אינה צפויה ועלולה להשתנות באופן משמעותי בין מטופלים. לפיכך, נדרש מעקב צמוד אחר הטיפול התרופתי לאחר ניתוחים בריאטריים בכלל ובטיפול באפילפסיה בפרט (27).	המלצות הוועדה לניטור ניטור רמות תרופה בשפל בסרום: באפילפסיה: - טרום הניתוח, כשבוע לאחר הניתוח, לאחר מכן, בתדירות שבועית בחודש הראשון. 1-3 חודשים לאחר הניתוח: מידי חודש עד להתייצבות. - בהמשך באופן תקופתי או כנדרש קלינית. במחלות אחרות: - טרום הניתוח ואחת ל-3 חודשים עד התייצבות. - בהמשך באופן תקופתי או כנדרש קלינית. הגברת תדירות הניטור בתרופה במטופלים עם פרכוסים לא בשליטה/מחלה פסכיאטרית לא מאוזנת, חשד לטוקסיות או חשש לחוסר היענות. ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: תפקוד כבדי וכלייתי, אלקטרוליטים, ספירת דם מלאה. בהמשך הטיפול, על פי הנדרש קלינית (חשד לפגיעה כבדית/כלייתית וכו'). המלצות כלליות - בתחילת הטיפול ובטירציה של מינונים יש לעקוב אחר תגובות היפרסנסטיביות, סימנים וסימפטומים של DRESS (Drug rash with aseptic meningitis, eosinophilia and systemic symptoms) ושל blood dyscrasias (חום, כאב גרון, כיבים בפה), מחשבות אובדניות ושינויים בהתנהגות.

שם גנרי (שם מסחרי)	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	עדויות בספרות	המלצות קליניות
Phenytoin (Epanutin)	רמות תרופה בסרום: Total phenytoin: 10–20 µg/mL Unbound phenytoin: 1-2 mcg/mL (7, 12)	RYGB ↓ JIB ↓ בדיווחי מקרה המעטים המפורסמים (28, 29) ועל פי single dose absorption study (Kennedy MC, 1979), עולה כי ישנה פגיעה בספיגה של Phenytoin לאחר ניתוח JIB (Jejunioileal Bypass) עד כדי רמות תת-טיפוליות בסרום וחזרת התקפים אפילפטיים. כמו כן, בדיווח מקרה משנת 2010 (30), רמות Phenytoin היו undetectable (פחות מ-3mg/l) במטופל שנתיים לאחר ניתוח בריאטרי מסוג RYGB.	המלצות הוועדה לניטור (25) ניטור רמות תרופה בסרום: - טרום הניתוח וכ-10-5 ימים לאחר הניתוח. - בדיקה בתדירות שבועית במהלך 4 שבועות הראשונים ולאחר מכן באופן חודשי למשך 3 חודשים הבאים או כנדרש קלינית. הגברת תדירות הניטור: במטופלים עם פרבוסים לא בשליטה, חשד לטוקסיות או חשש לחוסר היענות. ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: ספירת דם מלאה, comprehensive metabolic profile, תפקודי כבד, רמת ויטמין D. יחס בלתי צפוי בין מנה לבין ריכוז Phenytoin בסרום, חלון תרפויטי צר ונוכחות אינטראקציות בין תרופתיות משמעותיות תומכים בצורך לבצע ניטור רמות תרופה. ישנם מטופלים אשר לא יחוו התקפים אפילפטיים תחת רמות נמוכות של Phenytoin בסרום ויש מטופלים אשר יפיקו תועלת מרמות גבוהות מ-20mg/L ללא תופעות לוואי. שונות זו יכולה לנבוע מסוג ההתקפים האפילפטיים, חומרת המחלה או שוני גנטי. לכן, חשוב מאוד לקחת רמות בבסיס ובאופן תקופתי לאחר הניתוח. רמות unbound משמשות במטופלים עם אי ספיקת כבד /כליה, היפואלבומינוריה. המלצות כלליות - שימוש ארוך טווח בתרופה וסיכון לירידה בצפיפות עצם-ראה המלצות כלליות תחת טיפול ב-CBZ. מעקב הנדרש, בייחוד בתחילתו של הטיפול ובעת טיטרציית מינונים: - סימנים/סימפטומים של שינויים המטבוליים (חום, כאב גרון, כיבים בפה, זיהומים וכו'). - סימנים/סימפטומים של תגובות היפרסנסטיביות, כולל DRESS. - מצב נפשי: החמרת דכאון, מחשבות אובדניות, שינוי בהתנהגות. - איזון התקפים אפילפטיים.

המלצות קליניות	עדויות בספרות	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	שם גנרי (שם מסחרי)
המלצות הוועדה לניטור (25) ניטור רמות תרופה בשפל בסרום: באפילפסיה: • טרום הניתוח, 10-14 ימים לאחר הניתוח, לאחר מכן בתדירות שבועית בחודש הראשון. • 1-3 חודשים – מידי חודש עד להתייצבות. • בהמשך באופן תקופתי. במחלות אחרות: • טרום הניתוח ואחת ל-3 חודשים עד התייצבות. • בהמשך באופן תקופתי.	RYGB ↓ • בדיווח מקרה בודד משנת 2010, רמות Phenobarbital היו תת-תרפואטיות (9.9 mg/L) שנתיים לאחר RYGB (30).	רמות תרופה בשפל בסרום 10–40 µg/mL (7, 12)	Phenobarbital (Phenobarbitone Rekah)
הגברת תדירות הניטור: הגברת תדירות הניטור בתרופה במטופלים עם פרכוסים לא בשליטה, חשד לטוקסיות או חשש לחוסר היענות. ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: תפקודי כבד, תפקוד כלייתי, ספירת דם מלאה.			
המלצות כלליות • שימוש ארוך טווח בתרופה וסיכון לירידה בצפיפות עצם-ראה המלצות כלליות תחת טיפול ב-CBZ. • מעקב נדרש באופן תקופתי במהלך טיפול ממושך וכרוני: סטאטוס CNS (Central Nervous System), אנזימי כבד, ספירת דם מלאה עם ספירה מבדלת, תפקוד כלייתי, מצב נפשי: מחשבות אובדניות, דכאון, חרדה, שינויי התנהגות, תגובות עוריות, איזון התקפים אפילפטיים.			

שם גנרי (שם מסחרי)	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	עדויות בספרות	המלצות קליניות
Primidone (Prysoline)	רמות תרופה בסרום בשפל Primidone: 5–10 µg/mL Phenobarbital : 10–40 µg/mL (7, 12)	אין מחקרים/דיווחי מקרה אשר דיווחו אודות תוצאות טיפול ב-Primidone במטופלים שעברו ניתוח בריאטרי.	המלצות קליניות המלצות הוועדה לניטור (31) ניטור רמות תרופה בשפל בסרום: - Primidone עובר מטבוליזם ל-Phenobarbital. לכן, קשה להבדיל בניהם מבחינת השפעה. - ראה המלצה לניטור של Phenobarbital. הגברת תדירות הניטור: הגברת תדירות הניטור בתרופה במטופלים עם פרכוסים לא בשליטה, חשד לטוקסיות או חשש לחוסר היענות. ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: ספירת דם מלאה. המלצות כלליות - שימוש ארוך טווח בתרופה וסיכון לירידה בצפיפות עצם—ראה המלצות כלליות תחת טיפול ב-CBZ. - מעקב אחר סטאטוס נפשי (דכאון, שינויי מצב רוח וכו').

שם גנרי (שם מסחרי)	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	עדויות בספרות	המלצות קליניות
Oxcarbazepine (Trileptin)	רמות תרופה בשפל בסרום מטבוליט של Oxcarbazepine 10-monohydroxy derivative (MHD) 3–35 µg/mL (7, 12)	אין מידע בספרות לגבי ספיגה של Oxcarbazepine לאחר ניתוח בריאטרי. אתר הספיגה המדויק של Oxcarbazepine אינו ידוע, אך ידוע כי התרופה נספגת במהירות ממערכת העיכול (31). לנטילה עם או בלי מזון אין השפעה על ספיגת התרופה.	המלצות קליניות המלצות הוועדה לניטור ניטור רמות תרופה בשפל בסרום: באפילפסיה: - טרום הניתוח, כשבוע לאחר הניתוח, לאחר מכן, בתדירות שבועית בחודש הראשון. 1-3 חודשים לאחר הניתוח: מידי חודש עד להתייצבות. - בהמשך באופן תקופתי או כנדרש קלינית. במחלות אחרות: - טרום הניתוח וכל 3 חודשים בשנה הראשונה לאחר הניתוח. - בהמשך באופן תקופתי. הגברת תדירות הניטור בתרופה במטופלים עם חוסר היענות או כל מצב רפואי שיכול לגרום לשינויים בפינוי/ ספיגה של התרופה (ניתוח בריאטרי). - יש לציין שאין בהכרח קורלציה ברורה בין רמות בפלזמה לבין תגובה תרפויטית. לכן, נדרש מעקב קליני צמוד (31). ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: רמות סודיום. לפי עלון לרופא ומספר מחקרים, ישנה המלצה לשקול ניטור רמות מטבוליט פעיל (31, 32). המטבוליט הפעיל של Oxcarbazepine נחשב לאחראי על הפעילות התרפואית של התרופה. מספר מחקרים הציעו כי ניתן למדוד את ריכוז המטבוליט הפעיל בסרום לצורך מעקב אחר יעילות הטיפול, אם כי אין בהכרח קורלציה ברורה בין רמות בפלזמה לבין תגובה תרפויטית. לכן, נדרש מעקב קליני צמוד. המלצות כלליות - יש לעקוב אחר סימפטומים של דיכוי CNS (סחרחורת, כאבי ראש, ישנוניות). סימנים/סימפטומים של תגובות עוריות, תגובות היפרסנסיטביות, כולל DRESS. מצב נפשי: מחשבות אובדניות, דכאון, שינויי התנהגות. שליטה על פרכוסים.

שם גנרי (שם מסחרי)	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	עדויות בספרות	המלצות קליניות
Levetiracetam (Keppra)	רמות תרופה בשפל בסרום 12-46 mcg/mL (7, 12)	SG, RYGB ↔↑↓ - ב- Case series, דווח אודות 3 מטופלים עם אפילפסיה אשר עברו ניתוח בריאטרי (1- Sleeve-2, RYGB) ונטלו בין היתר גם Levetiracetam. לא תועדו רמות התרופה, אך 3 חודשים לאחר הניתוח, 3 המטופלים חוו חזרה של התקפים אפילפטיים, עם צורך בעליית מינון התרופה. שנה לאחר הניתוח המינון הוחזר למינון הפרה ניתוחי עם שליטה טובה על הפרכוסים (33). - בדיווח של Triplet et al (2021), נצפתה השפעה לא צפויה ולא עקבית של התרופה לאחר ניתוח בריאטרי: במטופל אחד תועדה עלייה ברמות התרופה וצורך בהפחתת מינון 4 שבועות לאחר הניתוח. במטופל אחר, נצפתה ירידה ברמות התרופה שבועיים לאחר הניתוח עם חזרת התקפים אפילפטיים וצורך בהכפלת מינון. במטופל נוסף, היה הפחתת מינון בשל תופעת לוואי (irritability) ובשאר המטופלים השינויים ברמות התרופה היו פחות קיצוניים (23).	המלצות הוועדה לניטור ניטור רמות תרופה בשפל בסרום: באפילפסיה: - טרום הניתוח, כשבוע לאחר הניתוח, לאחר מכן, בתדירות שבועית בחודש הראשון. 1-3 חודשים לאחר הניתוח: מידי חודש עד להתייבבות. - בהמשך באופן תקופתי או כנדרש קלינית. הגברת תדירות הניטור: הגברת תדירות הניטור בתרופה במטופלים עם פרכוסים לא בשליטה, חשד לטוקסיות או חשש לחוסר היענות. ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: - תפקודי כבד - מומלץ לבצע ספירת דם מלאה במטופלים החווים חולשה, חום, זיהומים חוזרים או הפרעות במערכת הקרישה. אין קורלציה ברורה בין רמות תרפואטיות לבין יעילות/ סבילות. עם זאת, לאחר ניתוח בריאטרי, קשה לצפות מראש השפעת הניתוח על הספיגה, ולכן יש חשיבות לניטור רמות. המלצות כלליות - מעקב אחר סימנים/סימפטומים: דיכוי CNS (הפרעות בשיווי משקל, חולשה, עייפות, סחרחורת וישנוניות), פסיכיאטריים (אגרסיות, אגיטציה, חרדה, בלבול, דכאון, אי יציבות נפשית, מחשבות אובדניות), תגובות היפרסנסטיביות או פריחה. - מעקב אחר איזון שליטה על הפרכוסים.

המלצות קליניות	עדויות בספרות	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	שם גנרי (שם מסחרי)
המלצות הוועדה לניטור			
ניטור רמות תרופה בשפל בסרום: - טרום הניתוח, שבועיים לאחר הניתוח ולאחר חודש עד התייצבות. - בהמשך באופן תקופתי.	על פי דיווח מקרה ישן (1973) אודות מטופלת עם התקפים אפילפטיים (petit - i grand mal) אשר עברה ניתוח JIB, נדרש להכפיל את המינון של התרופה על מנת לאזן את המטופלת ולהביא לרמות תרופיאתיות בסרום. לציין, כי סבילות לתרופה לאחר הניתוח הייתה נמוכה (מטופלת סבלה מבחילות) וייתכן כי הסבילות הנמוכה גם פגעה בהיענות לטיפול התרופתי (2).	רמות תרופה בשפל בסרום 40–100 µg/mL (7, 12)	Ethosuximide (Ethymal)
הגברת תדירות הניטור: הגברת תדירות הניטור בתרופה במטופלים עם פרכוסים לא בשליטה, חשד לטוקסיות או חשש לחוסר היענות.			
ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: ספירת דם מלאה, תפקודי כבד. במרבית המטופלים, אפקטים תרפויטים נצפו בטווח של 40-100mg/L, אם כי מטופלים מסוימים עם פרכוסים עמידים או absence status יכולים להידרש לריכוזים של עד 150mg/L על מנת להשיג שליטה.			
המלצות כלליות			
- התרופה נספגת במהירות עם זמינות ביולוגית של 90-95% בילדים ומבוגרים (31). - מומלץ לעקוב אחר תגובות עוריות. - מעקב אחר סטאטוס נפשי (מחשבות אובדנות, דכאון, שינויי התנהגות).			

המלצות קליניות	עדויות בספרות	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	שם גנרי (שם מסחרי)
המלצות הוועדה לניטור ניטור רמות תרופה בשפל בסרום: - טרום הניתוח, כל שבוע-שבועיים ב-1-3 חודשים לאחר הניתוח. - בהמשך ניתן לרווח עם התייצבות הרמות ותגובה טיפולית מספקת. מטופלים בריאטרים נכללים בעלון לרופא של Leponex (34) כאוכלוסייה בה מומלץ לבצע ניטור רמות תרופה לכל אורך הטיפול. הגברת תדירות הניטור: בכל חשש מיציאה מאיזון ו/או מצבים העלולים להשפיע על פינוי התרופה. ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: מעקב וניטור צמוד של בדיקות דם מחשש לאגרנולוציטוזיס והפרעות המטולוגיות נוספות. המלצות כלליות - מעקב וטיפול מידי אחר תלונות של עצירות: תופעת לוואי שכיחה בשימוש בתרופה (תיאורי מקרה על חסימת מעיים, פרפורציית מעיים ו-Toxic megacolon) ובשל הסיכון המוגבר לעצירות לאחר ניתוח בריאטרי. עישון: התרופה עוברת מטבוליזם דרך ציטוכרום P4501A2. הציטוכרום עובר אינדוקציה ע"י מרכיבי העישון. לכן, הפסקת עישון יכולה לעלות רמות תרופה (כחלק מסדנת גמילה סביב הניתוח ושינוי אורח חיים בריא). - במידה והייתה הפסקת טיפול של יותר מיומיים, יש לעשות רה-טיטרציה של המינון (התחלה מ-12.5 מ"ג).	RYGB (in-vitro dissolution) ↓ אין מחקרים/דיווחי מקרה אשר בדקו השפעת ניתוח בריאטרי על רמות Clozapine בסרום בבני אדם. במבחני התמוססות In vitro של טבליות, בסביבה המחקר תנאים לאחר ניתוח מעקף (RYGB), נצפתה ירידה בהתמוססות מרבית הטבליות האנטיפסיכוטיות הא-טיפיות, כולל Clozapine (19).	רמות תרופה בשפל בסרום 350–600 ng/mL (7, 12)	Clozapine (Leponex)

המלצות קליניות	עדויות בספרות	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	שם גנרי (שם מסחרי)
המלצות הוועדה לניטור			
ניטור רמות תרופה בשפל בסרום: באפילפסיה: טרום הניתוח, שבועיים לאחר הניתוח ולאחר חודש עד התייצבות. בהמשך באופן תקופתי. במחלות אחרות: לפי הנדרש קלינית.	ב-case series study שפורסם בשנת 2021, אודות רמות תרופות בסרום של תרופות אנטידכאוניות, אנטיפסיכוטיות ואנטיאפילפטיות, נכללו 2 מטופלים שנטלו Topiramate, ובהם נצפתה עלייה ב-Dose adjusted drug concentration מ-33 $\mu\text{mol/L}$ ל-37 $\mu\text{mol/L}$ (24).	רמות תרופה בשפל בסרום 2–10 $\mu\text{g/mL}$ (7, 12, 31)	Topiramate (Topamax)
הגברת תדירות הניטור: הגברת תדירות הניטור בתרופה במטופלים עם פרכוסים לא בשליטה, חשד לטוקסיות או חשש לחוסר היענות. ניטור נוסף: אלקטרוליטים (כולל serum bicarbonate בבסיס ובאופן תקופתי), קריאטינין, רמת אמוניה במטופלים עם תשישות בלתי מוסברת, הקאות ו/או שינויים במצב המנטלי.	כמו כן, יש מידע כי התרופה נמצאה יעילה בהורדה במשקל במטופלים שחוו עלייה במשקל לאחר הניתוח, מה שמרמז כי התרופה מצליחה להיספג גם לאחר הניתוח.		
המלצות כלליות			
- יש לעקב אחר סטאטוס הידרציה ולהקפיד על הידרציה מספקת על מנת להימנע מאבנים בכליות (35). (דה-הידרציה היא גורם המעלה סיכון להיווצרות אבני כליה תחת שימוש ב-Toiramate). - מעקב אחר סימפטומים/סימנים של אצידוזיס אקוטי וסיבוכים של אצידוזיס ארוך טווח (nephrocalcinosis, nephrolithiasis, osteomalacia/osteoporosis). - מעקב אחר לחץ תוך-עיני, חדות ראייה ו/או כאב עיני, תסמינים של secondary angle closure glaucoma. - מעקב אחר סטאטוס נפשי: דכאון, מחשבות אובדניות, שינויים התנהגותיים וכו'. - ערנות מנטלית. - יש לעקוב באופן הדוק אחר התנהגויות אכילה ומשקל בקרב מטופלים המקבלים Topiramate שיש להם תסמינים של הפרעות אכילה או גורמי סיכון לכך.			

המלצות קליניות	עדויות בספרות	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	שם גנרי (שם מסחרי)
המלצות הוועדה לניטור			
ניטור רמות תרופה בשפל בסרום: • טרום הניתוח, כשבועיים לאחר הניתוח. • 1-3 חודשים לאחר הניתוח: לשקול ניטור תכוף ובהמשך ניתן לרווח עם התייצבות הרמות ותגובה טיפולית מספקת.	• בדיווח מקרה בודד המפורסם בספרות אודות השפעת ניתוח בריאטרי על רמות Zonisamide (התפרסם כחלק ממחקר רטרוספקטיבי אודות מטופלים עם טיפול אנטיקונולסנטי טרום ולאחר ניתוח בריאטרי אשר רובם עברו ניתוח RYGB), לא נצפה שוני ברמות התרופה 59 שבועות לאחר הניתוח בהשוואה לרמות הטרום ניתוחיות (23).	רמות תרופה בשפל בסרום 10–40 µg/mL (7, 12)	Zonisamide
הגברת תדירות הניטור בתרופה במטופלים עם פרכוסים לא בשליטה, חשד לטוקסיות או חשש לחוסר היענות.			
ניטור נוסף: Blood Urea Nitrogen (BUN), סרום קריאטינין (באופן תקופתי וכנדרש קלינית), סרום ביקרבונאט (טרם התחלת הטיפול ובאופן תקופתי), רמת אמוניה (במידה ומופיעים סימנים/סימפטומים של אנצלופתיה).			
במטופלים עם אפילפסיה, ירידה של כ-50% בהתקפים נצפתה בריכוזים בסרום של 7-40 mg/L. עם זאת, יש חפיפה משמעותית בין הריכוזים של Zonisamide במטופלים ללא התקפים ובין מטופלים אשר לא מגיבים לטיפול ובין מטופלים עם וללא תופעות לוואי. דיווחים הקיימים, מצביעים על עלייה בסיכון לתופעות לוואי בריכוזים בסרום מעל 30 mg/L (31).			
המלצות כלליות			
מעקב אחר סטאטוס נפשי (מחשבות אובדניות, דכאון, שינויים התנהגותיים) ירידה בהזעה ועלייה בטמפ' הגוף בייחוד במזג אוויר חם.			

1.2 תרופות מדכאות מערכת חיסון			
שם גנרי (שם מסחרי)	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	עדויות בספרות	המלצות קליניות
Cyclosporine (Sandimmun Neoral)	רמות תרופה בשפל בפלזמה תלויות אינדיקציה-יש לעיין בעלון 100-400 ng/mL (37)	JIB↓ RYGB↓ AGB↔ מספר מועט של תיאורי מקרה תיאור ירידה בספיגה של התרופה ורמות תרופה נמוכות לאחר ניתוחי מעקף (JIB, RYGB) בקרב מטופלים אשר עברו ניתוח להשתלת כבד, לב וכליות. כתוצאה מכך, היה צורך במינונים גבוהים יותר של התרופה (38-42). לעומת זאת, בתיאור מקרה בודד של מטופל לאחר ניתוח מסוג Adjustable gastric banding (AGB) עם היסטוריה של השתלת לב, ריכוזי התרופה לא השתנו (43).	המלצות הוועדה לניטור (36) ניטור רמות תרופה בשפל בפלזמה במניעת דחיית שתל: - טרם הניתוח ויומיים לאחר הניתוח. 0-3 חודשים לאחר הניתוח: בכל שינוי מינון יש לנטר רמות תרופה כל יומיים ועד להתייצבות. במידה ורמות תרופה יציבות, יש לנטר 1-2 פעמים בשבוע ולפי החלטת הרופא המטפל וצוות ההשתלה. 3 חודשים-שנה לאחר הניתוח: ניטור אחת ל-3 חודשים או לפי צורך עד לאיזון. - שנה לאחר הניתוח: ניטור באופן תקופתי או כנדרש קלינית. במטופלים עם בעיית ספיגה יש למדוד רמות תרופה בתדירות גבוהה יותר של 2-3 בשבוע בתיאום עם הרופא המטפל וצוות ההשתלה. הגברת תדירות הניטור: תגובה קלינית לא מספקת, התאמת מינון, הפרעה בתפקוד כלייתי או כבדי, אינטראקציה בין תרופתית, החלפה בין פורמולציות. ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: ספירת דם מלאה, פרופיל ליפידים, פרופיל סוכרים, אלקטרוליטים בסרום (כגון: מגנזיום, אשלגן וכו'), תפקוד כלייתי, תפקוד כבדי, לחצי דם (37, 44). המלצות כלליות - הדרכת המטופל ומעקב אחר סימנים וסימפטומים של סוכרת, זיהומים, הפרעות במערכת העיכול (שלשולים, בחילות, הקאות וכו'), רעד, הגדלה של החניכיים, רעילות כבדית, כלייתית ועצבית (36). - הדרכת המטופל להימנע מאכילה/שתייה של מיץ אשכוליות, תוספי אשלגן, מזון עשיר באשלגן או בתרופות מסוג משתנים אגרי אשלגן. - יש משמעות קלינית בהחלפה בין פורמולציות. לכן, על המטופל להגיע לאיזון עם הפורמולציה טרום הניתוח ובאישור המנתח. - בבכל מטופל, עקב דיכוי חיסוני יש סיכון מוגבר להתפתחות סרטן (37, 44).

שם גנרי (שם מסחרי)	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	עדויות בספרות	המלצות קליניות
Tacrolimus (Prograf)	רמות תרופה בשפל בדם מלא תלויות אינדיקציה-יש לעיין בעלון 5-20 ng/mL (46)	RYGB↔SG↔ • בעבודה פרוספקטיבית בקרב מטופלים שעברו השתלה, נמצא כי לאחר ניתוחי RYGB ו-SG אחוז ערכי רמות Tacrolimus בשפל שנמדדו בטווח התרופותי עלה מ-29% ו-46% לפני הניתוח ל-47% ו-48% לאחר הניתוח בהתאמה, זאת למרות ירידה קלה ברמות התרופה בדם (47). • במחקר PK (Pharmacokinetic) בקרב 4 מטופלי דיאליזה ו-2 מושגלי כליה, נבדקו שינויים PK של תרופות מדכאות מערכת חיסון (Mycophenolic acid, Sirolimus,) תוצאות המחקר הראו רמות תרופה נמוכות ביחס לערכים לפני ניתוח RYGB (מול קבוצת ביקורת היסטורית) וכתוצאה מכך, צורך בהעלאת מינונים (48). • בעבודה פרוספקטיבית בקרב 12 מטופלים לאחר ניתוח SG ו-ESRD (End stage renal disease), נמדדו פרמטרים PK לאחר מנה בודדת של Tacrolimus - Mycophenolic acid. נצפתה עלייה משמעותית בחשיפה לתרופות וצורך בהתאמת מינונים (49, 50).	המלצות הוועדה לניטור (45) • ניטור רמות תרופה בשפל בפלזמה במניעת דחיית שתל: • טרום הניתוח ויומיים לאחר הניתוח. • 0-3 חודשים לאחר הניתוח: בכל שינוי מינון יש לנטר רמות תרופה כל יומיים ועד להתייצבות. במידה ורמות תרופה יציבות, יש לנטר 1-2 פעמים בשבוע ולפי החלטת הרופא המטפל וצוות ההשתלה. • 3 חודשים-שנה לאחר הניתוח: ניטור אחת ל-3 חודשים או לפי צורך עד לאיזון. • שנה לאחר הניתוח: ניטור באופן תקופתי או כנדרש קלינית. במטופלים עם בעיית ספיגה יש למדוד רמות תרופה בתדירות גבוהה יותר של 2-3 בשבוע בתיאום עם הרופא המטפל וצוות ההשתלה. הגברת תדירות הניטור: התאמת מינון, שינוי במשטר הטיפולי, אינטראקציה בין תרופתית, הפרעה בתפקוד כלייתי או כבדי, שלשולים. ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: ספירת דם מלאה, תפקוד כלייתי ובבדי, אלקטרוליטים בסרום, פרופיל סוכרים, לחצי דם (3 פעמים בשבוע במהלך השבועות הראשונים עד להתייצבות), אק"ג (מקטע QT), פקטורי קרישה, חלבון בפלזמה (46, 51). ✓ המלצות כלליות • הדרכת המטופל ומעקב אחר סימנים וסימפטומים של זיהומים, סוכרת, אי ספיקת לב, רעילות עצבית, הפרעות בראייה, הפרעות במערכת העיכול (התנקבות (פרפורציה), שלשולים, בחילות, הקאות וכו'). • הדרכת המטופל על נטילת התרופה על קיבה ריקה, להימנע מאכילה או שתייה של מיץ אשכוליות, שימוש במקביל בתוספי אשלגן, אכילה של מזון עשיר באשלגן או בתרופות מסוג משתנים אוגרי אשלגן ובתרופות עם פוטנציאל לרעילות כלייתית. • יש משמעות קלינית בהחלפה בין פורמולציות. לכן, על המטופל להגיע לאיזון עם הפורמולציה טרום הניתוח ובאישור המנתח. • בבכל מטופל, עקב דיכוי חיסוני יש סיכון מוגבר להתפתחות סרטן (46, 51).

המלצות קליניות	עדויות בספרות	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	שם גנרי (שם מסחרי)
המלצות הוועדה לניטור (52) ניטור טווח AUC של MPA: • טרום הניתוח. • ניטור שגרתי של רמות תרופה אינו מומלץ אך, עשוי להיות מועיל במטופלים בעלי סיכון גבוה לדחייה או לעלייה בתופעות לוואי. • תדירות ניטור התרופה לאחר הניתוח יעשה בהתאם להמלצת הרופא ולפי דרגת הסיכון של המטופל. הגברת תדירות הניטור: במטופלים עם סיכון גבוה לדחיית איברים, תופעות לוואי, שינוי במשטר הטיפול, שילוב עם תרופות שעוברות מעגל אנטרהפט (אנטיביוטיקות, Cholestyramine), אינטראקציה בין תרופתית. ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: ספירת דם מלאה (כל שבוע בחודש ה-1, פעמיים בחודש ב-2-3 חודשים הבאים, לאחר מכן, פעם בחודש במשך שנה ראשונה), מעקב אחר נויטרופניה, תפקוד כלייתי ובבדי (52, 53). המלצות כלליות • הדרכת המטופל ומעקב אחר סימנים וסימפטומים של זיהומים, אפליזיה של תאי דם אדומים (Pure Red Cell Aplasia) או אנמיה המוליטית אוטואימונית, סימפטומים נירולוגיים (חולשה, בלבול וכו'), דחיית איברים, הפרעות במערכת העיכול (דימומים, התנקבויות (פרפורציה), כיבים, שלשולים, הקאות וכו'). • אין להחליף או לשנות בין Mycophenolic acid לבין Mycophenolate mofetil באופן לא מבוקר וללא פיקוח רפואי, בשל פרופילים פרמקוקינטיים שונים. נדרש להגיע לאיזון עם התכשיר טרום הניתוח ובאישור המנתח. • בבכל מטופל, עקב דיכוי חיסוני יש סיכון מוגבר להתפתחות סרטן (52, 53).	RYGB↓ SG↑ • ראה פירוט תחת - Tacrolimus.	טווח AUC (Area Under Curve) של MPA (Mycophenolate acid) 30-60 mcg*hour/mL עלייה בסיכון לדחיית שתל: <30 mcg*hour/mL רמות AUC מעל 60 לא נקשרו באופן מובהק לסיכון לרעילות או לתופעות לוואי. ייתכן שמדידת fMPA (free MPA) תהיה בעלת חשיבות קלינית רבה יותר במטופלים עם הפרעה כלייתית חמורה, רמות גבוהות של בילירובין ורמות נמוכות של אלבומין (52). בישראל, ניתן להזמין את הבדיקה בקישור הבא: רמות פעילות ותופעות איכילוב בשיתוף מעבדות מאיו קליניק	Mycophenolate Mofetil (Cellcept) Mycophenolic Acid (Myfortic)

המלצות קליניות	עדויות בספרות	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	שם גנרי (שם מסחרי)
המלצות הוועדה לניטור (54) ניטור רמות תרופה בשפל בפלזמה במניעת דחיית שתל: • טרום הניתוח ויומיים לאחר הניתוח. • 0-3 חודשים לאחר הניתוח: בכל שינוי מינון יש לנטר רמות תרופה כל יומיים ועד להתייצבות. במידה ורמות תרופה יציבות, יש לנטר 1-2 פעמים בשבוע ולפי החלטת הרופא המטפל וצוות ההשתלה. • 3 חודשים-שנה לאחר הניתוח: ניטור אחת ל-3 חודשים או לפי צורך עד לאיזון. • שנה לאחר הניתוח: ניטור באופן תקופתי או כנדרש קלינית. במטופלים עם בעיית ספיגה יש למדוד רמות תרופה בתדירות גבוהה יותר של 2-3 שבועות בתיאום עם הרופא המטפל וצוות ההשתלה.	SG ↔ • תיאור מקרה יחיד של מטופלת בגיל 53 עם היסטוריה של קרצינומה הפטוצלולרית, סוכרת סוג 2, והשמנת יתר חולנית, BMI (Body Mass Index) של 40Kg/m^2. המטופלת עברה ניתוח השתלת כבד וניתוח שריוול קיבה בזמנית. הטיפול התרופתי כלל Everolimus – Tacrolimus. כאשר נלקחו רמות של שתי התרופות, לא נצפתה בעיית ספיגה (50, 55).	רמות תרופה בשפל בדם מלא תלויית אינדיקציה-יש לעיין בעלון 3-8 ng/mL (54)	Everolimus (Certican)
הגברת תדירות הניטור: בשינויי מינון, הפרעה בתפקודי כבד, אינטראקציה בין תרופתית, החלפה בין פורמולציות או שינוי מינון של Cyclosporin או Tacrolimus. ניטור נוסף: ניטור בבסיס ובאופן תקופתי: ספירת דם מלאה עם ספירה מבדלת, תפקוד כלייתי, תפקוד כבד, פרופיל סוכרים (תדירות גבוהה יותר במטופלים סוכרתיים ובשילוב עם תרופות שגורמות להיפרגליקמיה), פרופיל ליפידים, חלבון בשתן (54, 56).			
המלצות כלליות			
• הדרכת המטופל ומעקב אחר סימנים וסימפטומים של זיהומים, סוכרת, דלקת בחלל הפה (stomatitis), החמרה בתסמינים נשימתיים, אנגיואדמה (בשילוב עם מעכבי ACE), דימומים, הפרעות במערכת העיכול (שלשולים, בחילות, הקאות, עצירות וכו'). • הדרכת המטופל להימנע מאכילה או שתייה של מיץ אשכוליות. • יש משמעות קלינית בהחלפה בין פורמולציות. לכן, על המטופל להגיע לאיזון עם הפורמולציה טרום הניתוח ובאישור המנתח. • כבכל מטופל, עקב דיכוי חיסוני יש סיכון מוגבר להתפתחות סרטן (54, 56).			

המלצות קליניות	עדויות בספרות	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	שם גנרי (שם מסחרי)
המלצות הוועדה לניטור ניטור רמות תרופה בשפל בסרום במניעת דחיית איבר לאחר השתלת כליה: • טרום הניתוח ויומיים לאחר הניתוח. • 0-3 חודשים לאחר הניתוח: בכל שינוי מינון יש לנטר רמות תרופה כל יומיים ועד להתייצבות. במידה ורמות תרופה יציבות, יש לנטר 1-2 פעמים בשבוע ולפי החלטת הרופא המטפל וצוות ההשתלה. • 3 חודשים-שנה לאחר הניתוח: ניטור אחת ל-3 חודשים או לפי צורך עד לאיזון. • שנה לאחר הניתוח: ניטור באופן תקופתי או כנדרש קלינית. במטופלים עם בעיית ספיגה יש למדוד רמות תרופה בתדירות גבוהה יותר של 2-3 בשבוע בתיאום עם הרופא המטפל וצוות ההשתלה. הגברת תדירות הניטור: הפרעה בתפקודי כבד, אינטראקציה בין תרופתית, ירידה במינון או הפסקת טיפול ב-Cyclosporine, החלפה בין פורמולציות. ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: ספירת דם מלאה, תפקוד כלייתי ובבדי, פרופיל ליפידים, חלבון בשתן, לחץ דם. המלצות כלליות • הדרכת המטופל ומעקב אחר סימנים וסימפטומים של אנגיואדמה (עליה בסיכון ברמות תרופה גבוהות ו/או טיפול בתרופות הידועות כגורמות לאנגיואדמה (כגון: ACEIs). במקרים מסוימים, אנגיואדמה חולפת לאחר הפסקה/הפחתת מינון התרופה), זיהומים, יתר לחץ דם, קושי בריפוי פצעים (BMI > 30), בצקות, כאב בטני, שלשולים, חום, דלקות בדרכי השתן ובחילות. • יש לשקול בדיקה של תפקודי ריאות במטופלים עם הפרעה בתפקוד ראיית. • הדרכת המטופל: במושגת כליה, יש ליטול Sirolimus 4 שעות לאחר נטילת Cyclosporine. כמו כן, יש להימנע מאכילה או שתייה של מיץ אשכוליות וכן בשימוש יחד עם St. Johns Wort. • יש משמעות קלינית בהחלפה בין פורמולציות. לכן, על המטופל להגיע לאיזון עם הפורמולציה טרום הניתוח ובאישור המנתח. • כבכל מטופל, עקב דיכוי חיסוני יש סיכון מוגבר להתפתחות סרטן (57, 58).	RYGB ↓ • ראה פירוט תחת - Tacrolimus.	רמות תרופה בשפל בסרום תלויות אינדיקציה-יש לעיין בעלון 3-20 ng/mL (57)	Sirolimus (Rapamune)

שם גנרי (שם מסחרי)	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	עדויות בספרות	המלצות קליניות
Azathioprine (Imuran)	טווח תרפויטי של 6-TGN : 230-450 pmol/8x10 ⁸ RBCs (59)	SG ↔ ↑ במחקר אשר בחן את היעילות והבטיחות של פרוצדורות בריאטריות רסטרקטיביות בקרב 6 מטופלים עם IBD (Inflammatory bowel disease) בהשוואה לקבוצת ביקורת, לא דווחו סימנים המעידים על בעיית ספיגה או סיבוכים משמעותיים נוספים. כמו כן, בקרב 2 מטופלים הייתה הפחתה של מינון התרופה בחצי. מסקנת החוקרים הייתה שניתן לשקול ניתוח בריאטרי רסטרקטיבי בחולי IBD נבחרים, בעלי היענות גבוהה ושלא הגיבו לטיפול פרמקולוגי. חשוב לציין שבמחקר זה לא נכללו מטופלים שעברו ניתוח מעקף ולכן, לא היה אפשר להסיק לגבי השפעה של תת ספיגה בטיפול תרופתי בקרב מטופלים עם IBD (60).	המלצות הוועדה לניטור ניטור טווח תרפויטי: - טרום הניתוח. - תדירות ניטור התרופה לאחר הניתוח יעשה בהתאם להמלצת הרופא ולפי דרגת הסיכון של המטופל. הגברת תדירות הניטור: תגובה קלינית לא מספקת, הפרעה בתפקוד כלייתי או כבדי. ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: ספירת דם מלאה עם ספירה מבדלת כולל טסיות בתדירות שבועית במהלך החודש ה-1, פעמיים בחודש בחודשים ה-2-3 ולאחר מכן אחת לחודש (יש לנטר בתדירות גבוהה יותר בעת שינוי מינון או לפי הצורך הקליני). יש לנטר תפקוד כלייתי, בילירובין ותפקודי כבד (כל שלושה חודשים). המלצות כלליות - מעקב אחר סימנים וסימפטומים של זיהומים, דימומים, חבלה שאינה צפויה או כל ביטוי קליני שקשור בדיכוי מח עצם. כמו כן, מעקב אחר סימנים או סימפטומים של ממאירויות (כגון: טחול מוגדל, כבד מוגדל, כאב בטני, חום, ירידה במשקל, הזעות לילה). - לשקול בדיקת חסר TMPT (Thiopurine S-methyltransferase) במטופלים עם ספירת דם נמוכה שלא מגיבים לירידת מינון. - בכל מטופל, עקב דיכוי חיסוני יש סיכון מוגבר להתפתחות סרטן (59, 61).

המלצות קליניות	עדויות בספרות 	מדד מעבדתי 	שם גנרי  (שם מסחרי)
המלצות הוועדה לניטור 		וטווח ייחוס	
במחלות ראומטולוגיות הניטור הינו קליני למרות אפשרות לניטור רמות תרופה. במידה ויש התדרדרות קלינית מומלץ לשקול מעבר לזריקה או לאופציה טיפולית אחרת.	RYGB ↓ • בדיווח מקרה בודד של מטופלת אשר עברה ניתוח מעקף קיבה, בוצע פרופיל PK אשר הראה ירידה משמעותית ברמות Cmax – AUC שנה לאחר הניתוח בהשוואה לרמות תרופה שנמדדו לפני הניתוח וגם לאחר חודש מהניתוח. המטופלת חוותה התדרדרות קלינית והחמרה בכאבי מפרקים. הפתרון שהוצע היה החלפת התרופה ממתן פומי למתן תת עורי אשר תרם לשיפור מצבה הקליני לאורך זמן (62).	כיום בפרקטיקה, במחלות ראומטולוגיות לא נהוג לנטר רמות תרופה ולרוב פועלים על פי מצב קליני של המטופל.	Methotrexate (Methotrexat "Ebewe")
הגברת תדירות הניטור: שינוי מינון התרופה, החמרה בתפקוד כלייתי או כבדי, מצב של התייבשות (עלול לגרום לעלייה ברמות התרופה). ניטור נוסף: • בבסיס ובאופן תקופתי: ספירת דם מלאה, תפקוד כלייתי וכבדי.			
המלצות כלליות 			
• מעקב אחר תסמינים המעידים על זיהום (חום, כאב גרון או בעיות במתן שתן), דלקת ריאות (שיעול יבש, קושי בנשימה, חום, היפוקסיה), תופעות עוריות, שינויים ברירת חלל הפה והגרונ. • ייתכנו בדיקות נוספות: הפטיטיס C, B ושחפת, צילום חזה, בדיקת תפקודי ריאות, דגימה מהכבד (ביופסיה) במטופלים עם הפרעה בתפקודי כבד או ירידה ברמות אלבומין בסרום. • חשוב להקפיד על תדירות נטילה נכונה של התרופה בהתאם להתוויה ולתספ בחומצה פולית. • במקרים של החמרה במצב הקליני, ניתן לשקול מעבר למתן זריקה תת עורית או לתרופה אחרת (63).			

1.3 תרופות נוגדות קרישה 			
שם גנרי (שם מסחרי)	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	עדויות בספרות 	המלצות קליניות
Apixaban (Eliquis)	רמות תרופה בפלזמה - ערכי ייחוס ברמות שיא ממחקרי פאזה 3 (ng/mL), Median [5th, 95th *Percentile] (64-66) מניעת שבץ ב-NVAF: 5 mg bid: 171 (91-321) 2.5 mg bid: 123 (69-221) טיפול ומניעת הישנות PE/VTE: 10 mg bid: 251 (111-572) 5 mg bid: 132 (59-302) 2.5 mg bid: 67 (30-153) מניעת VTE לאחר ניתוחי החלפת מפרק ברך/ירך: 2.5 mg bid: 77 (41-146) * הערה: טבלה זו כוללת רמות שיא בלבד. במצבים בהם ההמטולוג מנחה ללקיחת רמות שפל, יש להיעזר בטבלת ייחוס אחרת שכוללת התייחסות לרמות בשפל.	AGB, SG, RYGB ↔ - על פי המידע הקיים, נראה כי מבין ה-DOACs, הספיגה של Apixaban הכי פחות צפויה להיפגע, שכן הוא נספג גם באזורים דיסטליים של המעי הדק, וספיגתו אינה מושפעת באופן משמעותי מירידה בצריכת קלוריות או משינויים ב-pH הקיבתי. - במאמר סקירה מ-2022 ובמחקרי עוקבה רטרוספקטיביים, רמות Apixaban לאחר הניתוח היו בטווח הצפוי ברוב המטופלים (67, 68). - במחקר פרמקוקינטי לא נצפו שינויים משמעותיים בספיגת Apixaban עד שנה לאחר הניתוח (RYGB, SG) (69). - במחקרים קליניים לא נצפתה ירידה ביעילות Apixaban או עלייה בסיכון לסיבוכים (דימומים, אירועי VTE חוזרים) לאחר ניתוחים בריאטריים (70, 71).	המלצות קליניות המלצות הוועדה לניטור ניטור רמות תרופה בשיא בפלזמה: - מעקב אחר רמת anti-Xa מכוילת ספציפית לתרופה לפני הניתוח, 5-7 ימים, 6 חודשים לאחר התחלת הטיפול ולפי צורך קליני. - בסמוך לניתוח, ולאור השינויים בספיגה, המלצתנו היא להעדיף LMWH. חידוש הטיפול הפומי יבוצע בליווי ובהכוונת גורם מקצועי מוסמך, ובהתאם להערכת רמת הסיכון האינדיבידואלית של המטופל. הגברת תדירות הניטור: במטופלים מעל גיל 75, שבריריים או עם אי ספיקת כליות, וכן במצבים קליניים שעלולים לפגוע בתפקוד הכלייתי/הכבדי, כמו התייבשות או מחלה זיהומית. מעקב אחר אירועי דם וסימנים/סימפטומים מחשידים לדימומים, לטרומבואמבוליות (סיסטמי TIA, שבץ או טרומבואמבוליות פריפרי), VTE (PE) או DVT, וכן מעקב אחר משקל הגוף ותגובות בין-תרופתיות. ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: מעקב מעבדתי הכולל ספירת דם (בדגש על המוגלובין), תפקודי כבד ותפקודי כליה (66, 72-74). המלצות כלליות - מומלץ להיוועץ עם רופא בקהילה או מומחה (בגון קרדיולוג/המטולוג) לגבי עיתוי הפסקת הטיפול לפני הניתוח, צורך בחלופה ומועד חזרה לטיפול לאחר הניתוח. - לשקול המלצה על תוספת טיפול מניעתי ב-PPI כל עוד המטופל נוטל נוגדי קרישה.

שם גנרי (שם מסחרי)	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	עדויות בספרות	המלצות קליניות
Rivaroxaban (Xarelto)	רמות תרופה בפלזמה - ערכי ייחוס ברמות שיא ממחקרי פאזה 3 (ng/mL) Median [5th, 95th *:Percentile] (76, 75, 64)	RYGB, SG ↔↓ מחקר שכלל 18 מטופלים לאחר ניתוח בריאטרי ו-18 מטופלים בקבוצת הביקורת, נמצא כי רמות שיא של Rivaroxaban בפלזמה היו תת טיפוליות ב-5 מטופלים מתוך 7 שעברו ניתוח בריאטרי (4 עברו ניתוח שרוול ואחד טבעת). העובדה כי Rivaroxaban נספג בעיקר בקיבה יכולה להסביר את רמות השיא הנמוכות לאחר ניתוח שרוול, שכן ישנה ירידה משמעותית בגודל הקיבה. בנוסף, הספיגה במינונים הטיפוליים (15-20 מ"ג) מושפעת במידה רבה ממזון, לכן, הירידה בצריכת קלוריות לאחר הניתוח יכולה גם כן לתרום לירידה בספיגה (77).	ניטור רמות תרופה בשיא בפלזמה: • מעקב אחר רמת anti-Xa מכוילת ספציפית לתרופה לפני הניתוח, 5-7 ימים, 6 חודשים לאחר התחלת הטיפול ולפי צורך קליני. בסמוך לניתוח, ולאור השינויים בספיגה, המלצתנו היא להעדיף LMWH. חידוש הטיפול הפומי יבוצע בליווי ובהכוונת גורם מקצועי מוסמך, ובהתאם להערכת רמת הסיכון האינדיבידואלית של המטופל.
	מניעת שבץ ב-NVAF: 20 mg qd (184-343) 249 15 mg qd (178-313) 229 טיפול ומניעת הישנות PE\VTE: 20 mg qd (189-419) 270 מניעת VTE לאחר ניתוח החלפת מפרק ירך: 10 mg qd (91-196) 125 * הערה: ראה פירוט תחת טיפול ב-Apixaban.	במחקר PK שבחן מתן Rivaroxaban 10 mg לאחר ניתוחים בריאטריים מסוג RYGB ו-SG, ניתנה מנה בודדת של התרופה יום לפני ו-3 ימים לאחר הניתוח. המחקר לא הדגים שינוי בפרופיל הפרמקוקינטי של התרופה בעקבות הניתוח (78). במחקר רטרוספקטיבי שכלל 102 מטופלים לאחר ניתוחים בריאטריים, הושווה טיפול ב- Rivaroxaban (42 מטופלים) ל- Apixaban (60 מטופלים) לטיפול ב-VTE. Apixaban הדגים יעילות ובטיחות גבוהות יותר, ללא מקרים של אירועים חוזרים וללא דימומים חמורים, למעט מקרה של דימום קל אחד בלבד, בעוד שעם טיפול ב-Rivaroxaban דווח מקרה 1 של VTE חוזר, 3 מקרים של דימום חמור ומקרה נוסף של דימום קל נוסף (71).	הגברת תדירות הניטור: במטופלים מעל גיל 75, שבריריים או עם אי ספיקת כליות, וכן במצבים קליניים שעלולים לפגוע בתפקוד הכלייתי/הכבדי, כמו התייבשות או מחלה זיהומית. מעקב אחר אירועי דמם וסימנים/סימפטומים מחשידים לדימומים, לטרומבואמבוליות (סיסטמי TIA, שבץ או טרומבואמבוליות פריפרי), VTE (PE) או (DVT), וכן מעקב אחר משקל הגוף ותגובות בין-תרופתיות. ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: מעקב מעבדתי הכולל ספירת דם (בדגש על המוגלובין), תפקודי כבד ותפקודי כליה (72, 73, 76).
			המלצות כלליות ✓ • בהתבסס על המחקרים הקליניים הזמינים, הוועדה ממליצה להעדיף Apixaban על פני DOAC אחרים לאחר ניתוח בריאטרי. • מומלץ להיוועץ עם רופא בקהילה או מומחה (כגון קרדיולוג/המטולוג) לגבי עיתוי הפסקת הטיפול לפני הניתוח, צורך בחלופה ומועד חזרה לטיפול לאחר הניתוח. • לשקול המלצה על תוספת טיפול מניעתי ב-PPI כל עוד המטופל נוטל נוגדי קרישה.

שם גנרי (שם מסחרי)	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	עדויות בספרות	המלצות קליניות
Dabigatran (Pradaxa)	רמות תרופה בפלזמה ערכי ייחוס ברמות שיא ממחקרי פאזה 3 (ng/mL) (25th-75th percentile *:range) (80, 79, 64) <u>מניעת שבץ ב-NVAF</u>: 150 mg bid 175 (117-275) 110 mg bid 126 (85-200) <u>טיפול ומניעת הישנות :PE\VTE</u> 150 mg bid 175 (117-275) <u>מניעת VTE לאחר ניתוח החלפת מפרק ירך</u>: 220 mg qd (35-162) 71 * הערה: ראה פירוט תחת טיפול ב-Apixaban.	SG ↓ RYGB ↓ - על פי המידע בספרות, יש חשש כי ספיגתו עלולה להשתנות בצורה משמעותית ולהעלות סיכון לסיבוכים טרומבואמבוליים לאחר ניתוח. - במאמר סקירה מ-2022, ב-9 מתוך 12 מטופלים (75%), רמות שיא היו מתחת לטווח שתועד במחקרי פאזה 2-3 של המחקרים הקליניים (67). - במחקר רטרוספקטיבי נוסף, נמדדו רמות שיא של התרופה במינון 150 מ"ג פעמיים ביום בקרב 4 מטופלים (3 עברו SG, 1 עברו RYGB). רמות התרופה היו מתחת לטווח ערכי הייחוס. בעקבות זאת, הטיפול הוחלף ל-Rivaroxaban במטופל אחד ול-Apixaban בשלושה מטופלים. רמות התרופה שנמדדו לאחר המעבר היו כולן בטווח הצפוי (68).	המלצות קליניות המלצות הוועדה לניטור ניטור רמות תרופה בשיא בפלזמה: - מדידת רמות התרופה באמצעות בדיקת dTT ייעודית לפני הניתוח, 5-7 ימים, 6 חודשים לאחר התחלת הטיפול ולפי צורך קליני. בסמוך לניתוח, ולאור השינויים בספיגה, המלצתנו היא להעדיף LMWH. חידוש הטיפול הפומי יבוצע בליווי ובהכוונת גורם מקצועי מוסמך, ובהתאם להערכת רמת הסיכון האינדיבידואלית של המטופל. הגברת תדירות הניטור: במטופלים מעל גיל 75, שבריריים או עם אי ספיקת כליות, וכן במצבים קליניים שעלולים לפגוע בתפקוד הכלייתי/הכבדי, כמו התייבשות או מחלה זיהומית. מעקב אחר אירועי דמם וסימנים/סימפטומים מחשידים לדימומים, לטרומבואמבוליות (סיסטמי TIA, שבץ או טרומבואמבוליות פריפרי), VTE (PE או DVT), וכן מעקב אחר משקל הגוף ותגובות בין-תרופתיות. ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: מעקב מעבדתי הכולל ספירת דם (בדגש על המוגלובין), תפקודי כבד, תפקודי בליה (72, 73, 81). המלצות כלליות - בהתבסס על המחקרים הקליניים הזמינים, הוועדה ממליצה להעדיף Apixaban על פני DOAC אחרים לאחר ניתוח בריאטרי. - מומלץ להיוועץ עם רופא בקהילה או מומחה (כגון קרדיולוג/המטולוג) לגבי עיתוי הפסקת הטיפול לפני הניתוח, צורך בחלופה ומועד חזרה לטיפול לאחר הניתוח. - לשקול המלצה על תוספת טיפול מניעתי ב-PPI כל עוד המטופל נוטל נוגדי קרישה.

המלצות קליניות	עדויות בספרות	מדד מעבדתי	שם גנרי
המלצות הוועדה לניטור		וטווח ייחוס	(שם מסחרי)
ניטור רמות תרופה בשיא בפלזמה: - מעקב אחר רמת anti-Xa מכוילת ספציפית לתרופה לפני הניתוח, 5-7 ימים, 6 חודשים לאחר התחלת הטיפול ולפי צורך קליני. - בסמוך לניתוח, ולאור השינויים בספיגה, המלצתנו היא להעדיף LMWH. חידוש הטיפול הפומי יבוצע בליווי ובהכוונת גורם מקצועי מוסמך, ובהתאם להערכת רמת הסיכון האינדיבידואלית של המטופל. הגברת תדירות הניטור: במטופלים מעל גיל 75, שבריריים או עם אי ספיקת כליות, וכן במצבים קליניים שעלולים לפגוע בתפקוד הכלייתי/הכבדי, כמו התייבשות או מחלה זיהומית. מעקב אחר אירועי דמם וסימנים/סימפטומים מחשידים לדימומים, לטרומבואמבוליות סיסטמי (TIA, שבץ או טרומבואמבוליות פריפרי), VTE (PE) או DVT), וכן מעקב אחר משקל הגוף ותגובות בין-תרופתיות. ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: מעקב מעבדתי הכולל ספירת דם (בדגש על המוגלובין), תפקודי כבד, תפקודי בליה (72, 73, 82).	SG ↔ RYGB ↓ - במחקר רטרוספקטיבי שנערך במכון בריאטרי בין השנים 2015-2022, נמדדו רמות שיא של התרופה במינון 60 מ"ג פעם ביום בקרב 3 מטופלים לאחר ניתוח SG. רמות התרופה שנמדדו לאחר הניתוח היו בטווח הצפוי (68). - בדיווח מקרה (Eischer et al 2020) שתיאר את השימוש בתרופה לאחר ניתוח RYGB. המטופל קיבל מינון לא ידוע לטיפול ב-VTE, ולאחר מכן חווה Superficial VTE. רמת שיא שנמדדה בפלזמה הייתה מתחת לטווח הצפוי שנראה במחקרי פאזה 2-3 במחקרים הקליניים אודות Edoxaban במינון סטנדרטי של 60 מ"ג פעם ביום לטיפול ב-VTE (67).	רמות תרופה בפלזמה ערכי ייחוס ברמות שיא ממחקרי פאזה 3 (ng/mL) Median [5th, 95th Percentile]: מניעת שבץ ב-NVAF: 60 mg qd (125-245) 170 טיפול ב-PE/VTE: 60 mg qd (149-317) 234 * הערה: ראה פירוט תחת טיפול ב-Apixaban.	Edoxaban (Lixiana)
המלצות כלליות			
- בהתבסס על המחקרים הקליניים הזמינים, הוועדה ממליצה להעדיף Apixaban על פני DOAC אחרים לאחר ניתוח בריאטרי. - מומלץ להיוועץ עם רופא בקהילה או מומחה (כגון קרדיולוג/המטולוג) לגבי עיתוי הפסקת הטיפול לפני הניתוח, צורך בחלופה ומועד חזרה לטיפול לאחר הניתוח. - לשקול המלצה על תוספת טיפול מניעתי ב-PPI כל עוד המטופל נוטל נוגדי קרישה.			

המלצות קליניות	עדויות בספרות	מדד מעבדתי	שם גנרי
המלצות הוועדה לניטור (83)		וטווח ייחוס	(שם מסחרי)
• מומלץ להגביר את תדירות ניטור ה-INR בתקופה הסמוכה שלאחר הניתוח ועד שנה לאחריו, וכן בכל מקרה של שינוי משמעותי בתזונה או בנטיילת תוספי תזונה. תדירות ניטור INR לאחר הניתוח: • עד ש-Warfarin מגיע לשיא השפעתו, קרי הגעה לערך INR המצוי בטווח הטיפולי שנקבע למטופל, יש לגשר בעזרת LMWH במקביל ל-Warfarin (88). • במהלך התחלת הטיפול ב-Warfarin, יש לנטר INR מדי יום בחולים מאושפדים, וכל 1-3 ימים בחולים שאינם מאושפדים. • עם התייצבות ערכי INR בטווח הטיפולי הרצוי, ניתן להפחית בהדרגה את תדירות הניטור: תחילה אחת לשבוע במשך 1-2 שבועות, לאחר מכן אחת לשבועיים, ובהמשך אחת לחודש עד שנה לאחר הניתוח. • לאחר השנה הראשונה, בחולים יציבים במיוחד ובעלי היענות גבוהה ניתן לשקול הארכת המרווח בין בדיקות עד אחת ל-12 שבועות (72, 73, 83).	SG ↑ RYGB ↑ • בתקופה הסמוכה שלאחר הניתוח, תתכן עליה ברגישות ל-Warfarin שתצריך הפחתה משמעותית במינון, בכדי לשמר INR בטווח התרפויטי. על פי מחקרים במטופלים לאחר RYGB נצפתה ירידה של כ-20% ויותר במינון השבועי הטרומם ניתוחי. מצב זה זמני ולרוב תידרש חזרה הדרגתית למינונים פרה-ניתוחיים ככל שמתרחקים ממועד הניתוח (חצי שנה-שנה לאחר הניתוח) (84-87). • מטופלים העוברים ניתוחים בריאטריים ונוטלים Warfarin נוטים לאירועי דמם בתקופה הסמוכה שלאחר הניתוח (עד 30 ימים), דבר המצריך מעקב הדוק של ערכי INR (87).	מניעת שבץ ב-NVAF, טיפול ב-PE/VTE, מניעת VTE לאחר ניתוח החלפת מפרק ירך ו-<i>Antiphospholipid syndrome</i>: INR=2-3 בחולים עם מסתם לב מכאני: יעד איזון INR תלוי בסוג המסתם (אאורטלי או מיטרלי) ובגורמי סיכון נלווים. (83)	Warfarin (Coumadin)
המלצות כלליות			
• מומלץ להיוועץ עם רופא בקהילה או מומחה (כגון קרדיולוג/המטולוג) לגבי עיתוי הפסקת הטיפול לפני הניתוח, צורך בחלופה ומועד חזרה לטיפול לאחר הניתוח. • בתקופה הסמוכה לאחר הניתוח, ולאור השינויים בספיגה, המלצתנו היא להעדיף LMWH. חידוש הטיפול הפומי יבוצע בליווי ובהכוונת גורם מקצועי מוסמך, ובהתאם להערכת רמת הסיכון האינדיבידואלית של המטופל. • לשקול המלצה על תוספת טיפול מניעתי ב-PPI (Proton Pump Inhibitor) כל עוד המטופל נוטל נוגדי קרישה.			

1.4 אחר			
שם גנרי (שם מסחרי)	ממד מעבדתי וטווח ייחוס	עדויות בספרות	המלצות קליניות
Digoxin (Digoxin Kern Pharma)	רמות תרופה בשפל בסרום תלויות אינדיקציה-יש לעיין בעלון 0.5-2 ng/mL (89) רעילות: סיכון (כולל תמותה) עולה עם רמות סרום של 1.2 ng/mL ומעלה.	RYGB ↔ בעבודה פרמקוקינטית, 12 מטופלים קיבלו Digoxin במינון 0.5 מ"ג לפני הניתוח, 3 – 12 חודשים לאחר ניתוח RYGB. מדידת Cmax ו-AUC של התרופה הראו תוצאות דומות לפני ואחרי הניתוח. לעומת זאת, הייתה ירידה בערכי T_{max}. מסקנת החוקרים הייתה שלמרות שקצב הספיגה של התרופה עלה, לא היה שינוי בחשיפה הכוללת של התרופה (AUC), קצב לב ואק"ג (90).	המלצות הוועדה לניטור ניטור רמות תרופה בשפל בסרום: • טרום הניתוח. • ניטור 3-5 ימים לאחר הניתוח ועד להתייצבות. • יש לנטר רמות תרופה 5-7 ימים לאחר כל שינוי במינון עד להתייצבות. • לאחר מכן, יש לנטר כל 3 חודשים בשנה הראשונה. • שנה לאחר הניתוח: ניטור באופן תקופתי או כנדרש קלינית. • בכל שינוי במינון אחזקתי, יש לנטר רמות תרופה לאחר 7-14 ימים עד להתייצבות. הגברת תדירות הניטור: חשד לרעילות, התחלה או הפסקה של טיפול תרופתי (amiodarone, quinidine, verapamil), שינוי במצב מחלה (כגון: בלוטת התריס), החמרה בתפקוד הכלייתי, חוסר היענות לטיפול. ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: אשלגן, מגנזיום, סידן, הורמוני תירואיד, קריאטנין בסרום, אק"ג. המלצות כלליות • יש לנטר בצמוד רמות אשלגן, מגנזיום ורמות סידן במטופלים עם היסטוריה של היפוקלמיה או היפומגנזמיה ובמטופלים במשתנים או תרופות אחרות שגורמות להפרעה באלקטרוליטים. • הדרכת המטופל ומעקב אחר סימני רעילות כגון: בלבול, דיכאון, בחילות, הקאות, אנורקסיה, הפרעות ראייה (89).

שם גנרי (שם מסחרי)	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	עדויות בספרות	המלצות קליניות
Tamoxifen (Tamoxifen Teva)	רמות תרופה בפלזמה Tamoxifen: Steady-state reference range for doses of 10– 30 mg/day: 77–274 ng/mL, or 95–520 ng/mL for a regimen of 20 mg twice daily. Endoxifen: 14–16 nanomolar טווח עם שיעור הישנות נמוך (91–93) אין זמינות בזמן זה לבדיקה זו בישראל.	RYGB ↓ • דיווח מקרים של תת ספיגה לאחר ניתוח מעקף קיבה ב- 3 מטופלות שטופלו ב- Tamoxifen במינון 20 מ"ג ביום. רמות תרופה של Tamoxifen שנמדדו לאחר הניתוח הראו ערכים תת-תרפויטיים. בשתיים מהמטופלות התרופה הופסקה ובמטופלת אחת מינון התרופה עלה ל- 20 מ"ג פעמיים ביום. • מסקנת החוקרים הייתה שיש לנטר רמות בפלזמה של התרופה לאחר ניתוח RYGB. כמו כן, יש להעדיף מתן תרופות בזריקה במטופלים עם בעיית ספיגה (93). • במאמר של דיווחי מקרה בקרב מטופלות עם סרטן שד לאחר ניתוח RYGB הראה שרק 1 מתוך 6 שטופלו ב- Tamoxifen במינון 20 מ"ג ליום הגיעה לריכוז תרפויטי של Endoxifen. לכן, הומלץ להתחיל מינון של 40 מ"ג ליום לאחר הניתוח (94). • במחקר עוקבה רטרוספקטיבי תצפיתי, גם תמך בהמלצה להעלאת מינון של Tamoxifen והדגיש את החשיבות של ניטור רמות כדי למנוע כשל טיפולי (95).	המלצות הוועדה לניטור ניטור רמות Endoxifen בפלזמה: • טרום הניתוח. • כל 3 חודשים בשנה הראשונה לאחר הניתוח (זמן הגעה של Endoxifen ל- steady state). • שנה לאחר הניתוח: ניטור באופן תקופתי או כנדרש קלינית. הגברת תדירות הניטור: שילוב עם מעבבי CYP2D6 (לדוגמא: fluoxetine), שילוב עם מעבבים ו/או סובסטרטים ל-CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 – (לדוגמא: Voriconazole), אינדיוסרים של CYP3A4 (לדוגמא: Rifampin). ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: ספירת דם מלאה כולל ספירת טסיות, סידן בסרום, תפקודי כבד, פרופיל ליפידים (במטופלים עם היפרליפדמיה), INR ו- PT (במטופלים עם טיפול ב- VKA). המלצות כלליות • יש לשקול העלאת מינון של התרופה ל- 40 מ"ג/ליום לאחר ניתוח מעקף. • בנשים לאחר גיל המעבר, טיפול באמצעות מעבבי ארומטאז (כגון Anastrozole או Letrozole) עשוי להיות אפשרות טובה יותר, שכן לפי דיווחים, ספיגתם נשמרת גם לאחר ניתוח בריאטרי (94, 95). • יש לשקול הפחתת מינון של Warfarin ומעקב אחר INR ו- PT (96). • הדרכת המטופלת ומעקבים נוספים: (91, 92) - דימום וגינלי חריג, אי סדירות במחזור החודשי, הפרשות וגינליות או כאב באגן. - סימנים וסימפטומים תרומבואמבוליים (שבץ, PE, DVT). - בדיקת נוספות: שד ובדיקה גינקולוגית. - בדיקת ראייה (במטופלים עם קטרקט או הפרעות ראייה). - מעקב קרדיוסקולרי ואיזון גורמי סיכון (לחץ דם, סוכרת, עישון וכו').

חלק 2: מחלות כרוניות נפוצות

2.1 סוכרת 			
קבוצות טיפול 	מדד מעבדתי  וטווח ייחוס	עדויות בספרות 	המלצות קליניות 
בהמשך בטבלה	HbA1C (Hemoglobin A1C) סוכר בצום סוכר כשעתיים לאחר ארוחה (97)	- נמצא כי איזון הסוכרת טרום הניתוח מעלה את הסיכוי לרמיסייה מלאה לאחר הניתוח וכי חוסר באיזון הסוכר מעלה סיכון לסיבוכים ניתוחיים ומשך אשפוז ארוך יותר. - כמו כן, מטופלים עם סוכרת סוג 2 שעברו ניתוחים בריאטריים הראו שיפור במצב המטבולי, הפחתה בסיבוכים מיקרו ומאקרוסקולרים ובתמותה קרדיווסקולרית. - מנגד, עבודות נוספות הראו שרמות סוכר גבוהות לאחר הניתוח בעלות השפעה מזיקה, ונקשרות להעלאת תמותה. - לכן, איזון ושליטה בערכי הסוכר לפני ואחרי הניתוח הבריאטרי מומלצת מאוד (98, 99).	המלצות הוועדה לניטור  ניטור פרופיל סוכרים: - לפני הניתוח (לפחות 3 חודשים לפני). - טרם הניתוח. - תקופה מיידית לאחר הניתוח ועד התייצבות הרגלי אכילה וצריכת המזון. - יש לשמור יומן יומי של לפחות 2 בדיקות סוכר: בצום ובמהלך היום, ולהביאו למרפאה לצורך החלטה על הטיפול התרופתי. - טווח ארוך אחרי הניתוח: אם הושג איזון בערכי HbA1C לערכי המטרה בחולה, ניתן להמשיך לנטר כל 6 חודשים, אחרת יש לנטר כל 3 חודשים.
			המלצות כלליות  הטיפול בסוכרת יתבצע בהתאם להנחיות והמלצות הגידוליים העדכניים בתחום. איזון אופטימלי טרום הניתוח: - HbA1c: 6.5-7% (במטופלים עם סוכרת ממושכת, סיבוכי סוכרת וקושי באיזון, ניתן לכוון ליעד $HbA1c < 8\%$). - סוכר בצום > 110 מ"ג/ד"ל. - סוכר כשעתיים לאחר ארוחה > 140 מ"ג/ד"ל. - במקרים של קושי באיזון הסוכר, יש לשקול ייעוץ עם אנדוקרינולוג. ערכי יעד לאחר הניתוח: - יש להדריך את המטופלים לבצע לפחות 2 בדיקות סוכר: בצום ובמהלך היום. - סוכר בצום: 100-120 מ"ג/ד"ל. - סוכר כשעתיים לאחר ארוחה > 180 מ"ג/ד"ל. טווח קצר: - יש להימנע לאחר הניתוח משימוש בתכשירים מעודדי הפרשה של אינסולין (לדוגמא סולפונילאוריה) בשל הסכנה להיפוגליקמיה.

- במידה וצריך טיפול תרופתי, מומלץ להעדיף מתן Metformin במינון של 1–2 פעמים ביום, זאת בשל עלייה צפויה בספיגת התרופה לאחר הניתוח. במקרים של חוסר איזון בערכי הסוכר למרות טיפול תרופתי או באי סבילות לתרופה, יש לשקול התחלת טיפול באינסולין. • טווח ארוך שלאחר הניתוח: יעשה לפי הקווים המנחים המקובלים במטופלים שצריכים טיפול תרופתי בסוכרת. - יש להעדיף טיפול תרופתי המעודד ירידה במשקל או שאינו גורם לעלייה במשקל (לדוגמא: DPP-4I, SGLT2I, GLP1RA) ובהתאם לתחלואת הרקע של המטופל (כגון: אי ספיקת לב, מחלת לב איסכמית, אי ספיקת כליות וכו'). - עבור מטופלים ללא טיפול תרופתי בסוכרת (רמיסייה מלאה), יעדי הטיפול במחלות נלוות ובדיקות סקר לסיבוכים מיקרוסקולרים צריכים להיות זהים למטופלים עם סוכרת למשך תקופה של 5 שנים לאחר הניתוח. - במקרים של רמיסייה ממושכת (מעל 5 שנים), ניתן לשקול יעדי טיפול המתאימים למטופלים ללא סוכרת (8, 98, 99).			
---	--	--	--

המלצות קליניות	עדויות בספרות 	מדד מעבדתי 	Biguanides (Metformin)
המלצות הוועדה לניטור 		וטוח ייחוס	
ראה המלצות הוועדה בסוכרת.	מחקר PK הראה עליה בספיגה ובזמינות הביולוגית של Metformin לאחר ניתוח מעקף מסוג RYGB בכ-50% (101, 100).	ראה מדד מעבדתי וטוחי ייחוס בסוכרת.	
המלצות כלליות 			
• טרום הניתוח (יום הניתוח): יש להפסיק את הטיפול. • תקופה מיידיית אחרי הניתוח (7-10 ימים): - ניתן לחדש את הטיפול מהיום ה-3 שלאחר הניתוח, בתנאי שהתפקוד הכלייתי תקין במינון מופחת (850 מ"ג פעם עד פעמיים ביום). - במקרים של אי סבילות לטיפול ב-Metformin ניתן להתוות מינונים נמוכים של אינסולין בזאלי (8, 100, 101).			

המלצות קליניות	עדויות בספרות 	מדד מעבדתי 	SGLT2 Inhibitors (Sodium-glucose co-transporter-2) (Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin)
המלצות הוועדה לניטור 		וטווח ייחוס	
ראה המלצות הוועדה בסוכרת.	מעבבי SGLT2 מהווים גורם סיכון להתייבשות ולהתפתחות DKA בקרב מטופלים לאחר ניתוחים בריאטריים.	ראה מדד מעבדתי וטווחי ייחוס בסוכרת.	
המלצות כלליות 			
טרם הניתוח (72 שעות): מומלץ להפסיק את הטיפול. תקופה מיידית אחרי הניתוח: - יש להימנע ממתן התרופה בתקופה המיידית לאחר הניתוח, בשל החשש מהתייבשות (ובמיוחד בשילוב עם משתנים אחרים) והסיכון ל-EDKA. - יש להעריך סטטוס של המטופל לפני החידוש בתרופה. טווח ארוך לאחר הניתוח: - אין לחדש את הטיפול עד לאיזון בצריכת נוזלים ובצריכה הקלורית (לרוב כ-4 שבועות) (103). - טרם חידוש הטיפול יש להעריך גורמי סיכון באופן אינדיווידואלי ל-DKA ולהתייבשות (volume status, צריכה קלורית, בחילות/הקאות/שלשולים). - יש לעקוב אחר לחצי דם (98, 102).	בסקירה של דיווחי מקרה שכללה 16 מטופלים, נמצא כי כל המטופלים, למעט אחד, פיתחו DKA (Diabetic Ketoacidosis) בתקופה שלאחר הניתוח. מרביתם חוו EDKA (Euglycemic Diabetic Ketoacidosis), גורמי הסיכון ל-EDKA כוללים צריכת קלוריות מופחתת, ירידה משמעותית במינוני אינסולין, סטרס ניתוחי וזיהומים (98, 102).		

המלצות קליניות	עדויות בספרות	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	GLP-1 RA (Glucagon like peptide-1 receptor agonist) (Dulaglutide, Liraglutide, Semaglutide (S.C/Oral), Lixisenatide) GLP-1/GIP RA (Gastric inhibitory polypeptide receptor agonist) (Tirzepetide)
המלצות הוועדה לניטור		ראה מדד מעבדתי וטווחי ייחוס בסוכרת.	
ראה המלצות הוועדה בסוכרת.	- מחקרים הראו כי ישנה עלייה משמעותית ברמות ההורמון לאחר הארוחה במנותחים בריאטריים, ואף זהות לרמות כמו לאחר מתן האנאלוג הסינטטי ועל כן אין לחדש טיפול לאחר הניתוח (104) - כ-50% מהמטופלים ב- GLP1-RA מפתחים תופעות לוואי של בחילות, הקאות ושלשולים. תסמינים אלו עשויים למסך תסמינים של סיבוכים בתקופה המיידית שלאחר הניתוח הבריאטרי (98). - מחקרים מראים אופציה לחידוש טיפול כחצי שנה לאחר הניתוח (105).		
המלצות כלליות - טרום ניתוח: על פי החלטת המרדים יש לשקול הפסקת התרופה לפני הניתוח. - תקופה מיידית אחרי הניתוח: ניתן לשקול לא לחדש טיפול. - טווח ארוך לאחר הניתוח: מחקרים מראים חידוש טיפול לפחות חצי שנה לאחר הניתוח (105). - GLP1-RAs הוכחו כיעילים לניהול עלייה במשקל בחזרה או חוסר ירידה מספקת במשקל למטופלים לאחר הניתוח (אף כאלטרנטיבה לניתוח שחזור) (8, 98, 104, 106-108)			

המלצות קליניות	עדויות בספרות	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	Sulphonylurea (Glibenclamide, Glimepiride, Glipizide)
המלצות הוועדה לניטור			
ראה המלצות הוועדה בסוכרת.	בשל סיכון גבוה להיפוגליקמיה, השפעה על עלייה במשקל וקיום אלטרנטיבות רבות לאיזון סוכרת, הטיפול בקבוצה פרמקולוגית זו אינו מומלץ כלל במטופלים לקראת או אחרי ניתוח בריאטרי (8, 98).	ראה מדד מעבדתי וטווחי ייחוס בסוכרת.	
המלצות כלליות			
- מטופלים המתחילים דיאטה דלת פחמימות לפני הניתוח: מומלץ לשקול הפסקת טיפול. - תקופה מיידית אחרי הניתוח (7-10 ימים): יש להימנע מלחדש טיפול בשל הסכנה להיפוגליקמיה. - טווח ארוך לאחר הניתוח: לא מומלץ לחדש טיפול לצמיתות (8, 98).			

המלצות קליניות	עדויות בספרות	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	Meglitinides (Repaglinide)
המלצות הוועדה לניטור			
ראה המלצות הוועדה בסוכרת.	ראה עדויות בספרות במהלך טיפול ב-Sulphonylurea המפורטות לעיל.	ראה מדד מעבדתי וטווחי ייחוס בסוכרת.	
המלצות כלליות			
- טרום הניתוח (24 שעות): יש להפסיק את הטיפול. - תקופה מיידית אחרי הניתוח (7-10 ימים): יש להימנע מלחדש טיפול בשל הסכנה להיפוגליקמיה (8).			

המלצות קליניות	עדויות בספרות	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	DPP-4 inhibitors (Dipeptidyl Peptidase-4) (Sitagliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Vidagliptin)
המלצות הוועדה לניטור			
ראה המלצות הוועדה בסוכרת.	- במחקר RCT (Randomized controlled trial) שנמשך 4 שבועות, טיפול ב-Sitagliptin בקרב מטופלים סוכרתיים לאחר ניתוח RYGB נמצא יעיל בהורדת רמות הסוכר לאחר הארוחה וללא תופעות לוואי משמעותיות (109). - מחקרים הראו כי ישנה עלייה משמעותית ברמות האינקריטינים לאחר הארוחה במנותחים בריאטריים (104).	ראה מדד מעבדתי וטווחי ייחוס בסוכרת.	
המלצות כלליות			
- טרם הניתוח (24 שעות): יש להפסיק את הטיפול. - תקופה מיידיית אחרי הניתוח (7-10 ימים): ניתן לשקול לא לחדש טיפול. - אם יש קושי באיזון הסוכרת, ניתן לשקול חידוש בטווח הארוך (8, 104).			

המלצות קליניות	עדויות בספרות	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	Glitazones (Pioglitazone)
המלצות הוועדה לניטור			
ראה המלצות הוועדה בסוכרת.	בשל עלייה בשכיחות לשברים, השפעת התרופה על עלייה במשקל וזמינותן של חלופות רבות לאיזון סוכרת, הטיפול בקבוצה פרמקולוגית זו אינו מומלץ למטופלים לפני או לאחר ניתוח בריאטרי (110-112).	ראה מדד מעבדתי וטווחי ייחוס בסוכרת.	
המלצות כלליות			
- טרם הניתוח (24 שעות): יש להפסיק את הטיפול. - תקופה מיידיית: ניתן לשקול לחדש טיפול. - טווח ארוך לאחר הניתוח: יש לשקול את נחיצות המשך הטיפול מול הסיכון לאצירת נוזלים והעלייה בסיכון לאוסטיאופורוזיס (8).			

המלצות קליניות	עדויות בספרות	מדד מעבדתי	Insulin Rapid acting (Aspart, Glulisine, Lispro) Long acting (Glargine, Detemir, Degludec)
המלצות הוועדה לניטור	וטווח ייחוס	ראה מדד מעבדתי וטווחי ייחוס בסוכרת.	
נדרש ניטור בתדירות גבוהה יותר בהשוואה לתרופות פומיות באמצעות מכשור של ניטור סוכר רציף או לפחות 3 פעמים ביום למטופלים על אינסולין.	עבור מנותחים בריאטריים, מתן אינסולין יחד עם הגבלה בצריכה הקלורית מעלה סיכון להיפוגליקמיה.		
המלצות כלליות			
- מטופלים המתחילים דיאטה דלת פחמימות לפני הניתוח: - הפחתת מינון של אינסולין בזאלי בכ-50%. - הפחתה משמעותית במינון אינסולין קצר טווח, עד להפסקה. - טרום הניתוח (24 שעות): יש להפחית מינון אינסולין בזאלי ל 0.3 U/kg. - טרום הניתוח (יום הניתוח): אם יש צורך באיזון, יש לתת אינסולין קצר טווח עם פקטור תיקון של 1 יחידה לכל עלייה של 40 מ"ג/ד"ל מעל ערך היעד של 140 מ"ג/ד"ל. - תקופה מיידית אחרי הניתוח (7-10 ימים): - יש לחדש טיפול באינסולין בזאלי בלבד ובמינון התחלתי של 0.1-0.2 יח/ק"ג (110). התאמת מינון האינסולין הברחית על מנת למנוע היפוגליקמיה, עקב ירידה משמעותית בצריכה הקלוריות. בנוסף, יש לנטר סימנים של DKA בשל הסיכון המוגבר לאחר הניתוח. - יש לבצע ניטור רפואי צמוד והתאמת המינון לפי הצורך (99, 98, 8).	לאחר הניתוח הבריאטרי קיים סיכון להתפתחות DKA עקב הגבלה בצריכת הקלוריות, התייבשות, זיהומים פוסט-ניתוחיים והפחתה או הפסקה של טיפול באינסולין. לכן, יש חשיבות לעקוב אחר סימנים ל-DKA, שכן תסמינים כמו כאבי בטן, בחילות והקאות עשויים להיות דומים לסיבוכים פוסט-ניתוחיים בניתוח הבריאטרי (99, 98, 8).		

המלצות קליניות		עדויות בספרות	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	Alpha-Glucosidase Inhibitors (Acarbose)
המלצות הוועדה לניטור			ראה מדד מעבדתי וטווחי ייחוס בסוכרת.	
ראה המלצות הוועדה בסוכרת.		- התרופה מעכבת פירוק וספיגה של פחמימות במעי הדק למניעת היפרגליקמיה במצבי תסמונת הצפה מאוחרת לאחר ניתוחי מעקף. השימוש הינו מבוסס ונתמך במקרים בהם שינוי תזונתי אינו מספק שליטה (113). - תופעות לוואי גסטרואינטסטינליות הנגרמות משימוש בתרופה כולל: גזים, עצירות, שלשולים ואי נוחות בטנית עלולות להחמיר לאחר הניתוח הבריאתרי (98).		
המלצות כלליות				
טרם הניתוח (24 שעות): יש להפסיק את הטיפול. תקופה מיידיית וטווח ארוך לאחר הניתוח: השימוש בתרופה בסוכרת אינו נפוץ והיא משמשת במקרים של תסמונת הצפה לאחר ניתוחי מעקף (113).				

2.2 היפרליפדמיה



המלצות קליניות	עדויות בספרות	מדד מעבדתי	קבוצות טיפול
המלצות הוועדה לניטור	וטווח ייחוס	מדידת מעבדתי	
ניטור פרופיל שומנים: • טרום הניתוח. • בשנה הראשונה לאחר הניתוח: ניטור כל 3 חודשים. • מעקב תקופתי: לאחר התייצבות הטיפול, כל 6-12 חודשים כתלות בסיכון ובטיפול. • במטופלים לאחר ניתוח מעקף תריסריון, יש להתאים מינון של Atorvastatin לאור עלייה משמעותית בספיגה בתקופה הסמוכה לאחר הניתוח.	במספר מחקרי PK קטנים נבדקה השפעת ניתוח RYGB ו-Duodenal Switch (מעקף תריסריון) על הזמינות הביולוגית של Atorvastatin. בתקופה הסמוכה לאחר ניתוח RYGB נצפתה שונות במידת החשיפה הסיסטמית לתרופה, שנעה בין עלייה לירידה. לעומת זאת, לאחר ניתוח מעקף תריסריון דווחה עלייה משמעותית בחשיפה הסיסטמית וצורך בהתאמת מינונים. במעקב ארוך טווח (21-45 חודשים לאחר הניתוח), ברוב המטופלים תועדה ירידה בחשיפה הסיסטמית לתרופה בהשוואה לערכים שנמדדו בתקופה שלפני הניתוח (115, 116).	• Total cholesterol [<200 mg/dL] LDL-C Non-HDL [30 above LDL-C goal] Triglycerides [<150 mg/dL] (114)	Statin (Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin) Ezetimibe (Ezetrol) Fibrate (Bezafibrate, Ciprofibrate) Omega 3 (Omega-3-acid ethyl esters, Icosapent ethyl) PCSK9 inhibitors (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9) (Alirocumab, Evolocumab)
המלצות כלליות			
• הטיפול במניעה ראשונית ובמניעה שניונית יעשה בהתאם להנחיות המקובלות ולגידול העדכני הקיים. • עלולים להיות שינויים בפרופיל הליפידים בעקבות הירידה במשקל והשפעה על ספיגת התרופות. לפיכך, יש לנטר באופן תדיר ולהתאים את המינון בהתאם ליעדי הטיפול הספציפי של המטופל. • יש להמשיך טיפול בסטטינים סביב הניתוח ולשקול הפסקה זמנית של Ezetimibe ושל Fibrate כיממה לפני הניתוח הבריאטרי. • חולה שהשיג רמיסיה (הפוגה) של סוכרת: במהלך 5 השנים הראשונות לאחר ניתוח בריאטרי, יש לשמור על יעדי איזון ליפידים כפי שמומלץ לחולי סוכרת. לאחר מכן, במידה ואין עדות לחזרת סוכרת או למחלה קרדיווסקולרית פעילה, ניתן לשקול התאמת יעדי האיזון לסטנדרטים המקובלים לאוכלוסייה הכללית (8, 114, 117).			



2.3 יתר לחץ דם

המלצות קליניות	עדויות בספרות	ממד מעבדתי וטווח ייחוס	קבוצות טיפול
המלצות הוועדה לניטור			
• טרום הניתוח. • יש לבצע מדידות ביתיות של לחצי דם ודופק מידי יום עד להתייצבות. • בהמשך, יש לבצע מדידות לחצי דם באופן תקופתי או כנדרש קלינית.			ACEIs, (Angiotensin converting enzyme inhibitors)
המלצות כלליות			
• יש לשמור יומן יומי עם ל"ד ודופק בבוקר ולהביאו לביקורת של רופא המשפחה ושל המרכז הבריאותי. יש להיוועץ ברופא לאחר השחרור אם ל"ד עולים על 140/90 או נמוכים מ- 110/80 במשך 48 שעות. • יש להתאים מיון או להפסיק טיפול תרופתי בל"ד לפני הניתוח ובהתאם לניטור ל"ד ותחלואת רקע. • לאחר הניתוח ובזמן אשפוז, מומלץ לחדש את הטיפול בחוסמי בטא בהקדם האפשרי עם תחילת בליעה, על מנת להפחית סיכון לרפלקס טכיקרדיה. • טיפול במשתנים: - במטופלים עם יתר לחץ דם בלבד - בתקופה המיידית לאחר הניתוח יש להפסיק טיפול במשתנים עקב הסיכון להתייבשות, תת לחץ דם ופגיעה בתפקוד הכלייתי. - במטופלים עם אי ספיקת לב- יש לבצע הערכה של volume status טרום הניתוח. במטופלים עם אי ספיקת לב מאוזנת ונפח נוזלים יציב, ניתן להפסיק טיפול במשתנים בבוקר יום הניתוח. במטופלים עם אי ספיקת לב וקושי באיזון הנוזלים, יש להמשיך את המשתן ללא הפסקה. • טיפול ב- ARB/ACEI: במטופלים ללא רקע של אי ספיקת לב, יש לשקול השהיית הטיפול 48 שעות לפני הניתוח מחשש לתת לחץ דם וסיכון לאי ספיקת כליות אקוטית. במטופלים עם אי ספיקת לב יש לשקול המשך טיפול. ההחלטה על הפסקת הטיפול צריכה להיות מותאמת לכל מטופל, לפי התוויה ועל פי שיקול דעת הרופא המרדים.	• תיתכן ירידה בלחץ הדם אחרי ניתוח בריאטרי. • בעבודה שנעשתה בקרב 71 מטופלים לאחר ניתוח SG, נמדדה ירידה ממוצעת של 8 מ"מ כ"ב בלחץ דם סיסטולי שבועיים לאחר הניתוח, וזאת למרות הפסקת טיפול בתרופה אחת ליתר לחץ דם מיד לאחר הניתוח (6, 119). • עבודה נוספת שנעשתה בקרב 100 מטופלים, הראתה ירידה ממוצעת של 9 ו-7 מ"מ כ"ב בלחץ דם סיסטולי ודיאסטולי בהתאמה שבוע לאחר ניתוח RYGB (120). • במחקר שכלל 504 מטופלים לאחר ניתוח מעקף קיבה, נמצא כי 42 (8.5%) פיתחו AKI לאחר הניתוח. שימוש טרום הניתוח בתרופות מקבוצת ARB/ACEI נמצא כגורם סיכון לאי ספיקת כליות אקוטית עם סיכון גבוה פי 2 (OR 2.06; 95% CI 1.05–4.04). ממצא זה מדגיש את הצורך לשקול בזהירות המשך טיפול בתרופות אלו סביב ניתוח, בשל השפעתן האפשרית על תפקוד הכליות והגברת הסיכון לסיבוכים פוסט-ניתוחיים (121).	מדידת ל"ד (לחץ דם) וערכי ייחוס על פי הגיידלינים המקובלים ובהתאם לאינדיקציה (118).	ARBs, (Angiotensin II receptor blockers) CCBs, (Calcium channel blockers) Beta blockers Diuretics

כמו כן, לאחר הניתוח, יש לנטר תפקודי כליות, ל"ד ואלקטרוליטים (6, 117, 119, 120).			
---	--	--	--

2.4 תת פעילות בלוטת התריס (היפותירואידיזם) 			
שם גנרי (שם מסחרי) 	מדד מעבדתי וטווח ייחוס 	עדויות בספרות 	המלצות קליניות
Levothyroxine (Euthyrox)	TSH [0.45-4.12 milliunits/L] FT ₄ [10.3-23.2 pmol/L] (122)	- במטא אנליזה אשר בחנה את ההשפעה של ניתוח בריאטרי על רמות TSH (Thyroid stimulating hormone) ומינון Levothyroxine, נצפתה ירידה משמעותית ברמות TSH, הפסקת טיפול תרופתי או ירידה במינון של התרופה. בנוסף, ברוב המטופלים עם תת פעילות תת-קלינית של בלוטת התריס (Subclinical hypothyroidism) הושג איזון בתפקוד הבלוטה (123). - נעשתה עבודה נוספת בקרב 4 מטופלות שטופלו בטבליות Levothyroxine לפני ואחרי ניתוח מסוג RYGB. בדיקת TSH לאחר הניתוח הייתה גבוהה ולאחר החלפת הטבליות בתכשיר נוזלי, הרמות חזרו לנורמה. ניסיון נוסף לחזור לטבליות לאחר 17 חודשים, העלה שוב את רמת ה-TSH. מסקנת החוקרים הייתה שיש לשקול מעבר לתכשיר נוזלי של Levothyroxine לאחר RYGB (124).	המלצות הוועדה לניטור  • טרם הניתוח – יש לנטר TSH. • בשנה הראשונה לאחר הניתוח: 4-6 שבועות מהניתוח. בכל שינוי במינון יש לחזור על הבדיקה לאחר 6 שבועות עד להתייצבות משקל וערכי TSH. • שנה עד שנתיים לאחר הניתוח: כאשר ערכי TSH בטווח התקין, יש לחזור על הבדיקה כל 4-6 חודשים. • מעקב תקופתי: כל 6 חודשים. • במטופלים סימפטומטיים, יש לשקול מדידת FT₄ – TSH. במידה ויש צורך בשינוי מינון יש לחזור על הבדיקה לאחר 4-6 שבועות עד להתייצבות.
			ניטור נוסף: בבסיס ובאופן תקופתי: דופק, לחץ דם, תסמינים קרדיאליים (כאב בחזה, פלפיטציות, בצקת), סימנים קליניים של תת/יתר פעילות של בלוטת התריס, צפיפות עצם (בפרט במטופלות במנופאזה בשימוש ארוך טווח).
			המלצות כלליות  • יש ליטול על קיבה ריקה (לפחות חצי שעה לפני ארוחת הבוקר). • יש להפריד לפחות 4 שעות לפני נטילת מולטי ויטמין ותכשירים המכילים סידן, ברזל מגנזיום וסותרי חומצה. • לשקול מעבר לפורמולציה נוזלית או בזריקה במקרים של תת-ספיגה ורמות TSH גבוהות לאחר הניתוח (122) • התכשירים אינם מבחינה גנרית, ולכן יש לאזן כל מטופל באמצעות תכשיר אחד בלבד. החלפה בין התכשירים (Euthyrox, Eltroxin, Synthroid) עלולה לגרום ליציאה מאיזון.

2.5 דלדול עצם (אוסטיאופורוזיס)			
שם גנרי (שם מסחרי)	מדד מעבדתי וטווח ייחוס	עדויות בספרות	המלצות קליניות
Oral bisphosphonates: Alendronate (Maxibone) Risedronate (Ribone) Parenteral: Zoledronic acid (Aclasta) Denosumab (Prolia) Teriparatide (Forteo) Romosozumab (Evenity)	• Serum Vitamin D (25-OH) > 30ng/mL Serum Calcium (9-10.5 mg/dL) PTH (10-65 pg/mL) BMD DEXA (T-score) (8, 125, 126)	במטא אנליזה אשר בחנה את הסיכון לשבר במטופלים לאחר ניתוח בריאטרי (ניתוח רסטרקטיבי מול ניתוח במנגנון תת ספיגה), בהשוואה לקבוצת מטופלים עם השמנה. במעקב של שנתיים ומעלה מהניתוח, הסיכון היחסי לשבר כלשהו היה 45% ($p < 0.001$) ושל 61% ($p = 0.04$) במטופלים שעברו ניתוח במנגנון תת ספיגה בהשוואה לקבוצת מטופלים עם השמנה ולקבוצת מטופלים שעברו ניתוח רסטרקטיבי בהתאמה. בנוסף, לא הייתה עלייה בסיכון היחסי לשבר בין קבוצת המטופלים שעברו ניתוח במנגנון רסטרקטיבי בהשוואה לקבוצת מטופלים עם השמנה (125).	המלצות קליניות המלצות הוועדה לניטור ניטור בדיקות דם: • טרום הניתוח. • בשנה הראשונה לאחר הניתוח: כל 3 חודשים. • מעקב תקופתי: כל 6-12 חודשים. בדיקת צפיפות עצם: - טרום ניתוח במנותחים בעלי סיכון למחלת עצם/בגיל מבוגר/מועמדים לניתוח בריאטרי במנגנון תת ספיגה. - לאחר הניתוח בדיקה פעם בשנתיים. ניטור נוסף: במטופלים עם אוסטיאופורוזיס: • בדיקה שנתי של גובה ומשקל. • בדיקת צפיפות עצם פעם בשנתיים. • לשקול מדידת מרקרים של שחלוף עצם (כגון: P1NP, CTx) טרום הניתוח, 3, 6 חודשים לאחר הניתוח. המלצות כלליות • יש לתסף ויטמין D, סידן וויטמינים בהתאם להנחיות המקובלות. במטופלים עם אוסטיאופורוזיס: • לפני תחילת הטיפול בביפוספונטים יש לבדוק רמת סידן, קריאטנין ורמת ויטמין D. • אין מידע לגבי ספיגת תרופות בטיפולים תרופתיים אחרים לאחר ניתוח בריאטרי. לגבי ביפוספונטים, טיפול הבחירה הוא במתן IV בהשוואה למתן ביפוספונטים פומיים (ירידה ספיגה, סיכון לכיבים וריפוקס). • יש לבצע בדיקות נוספות ומעקב בהתאם לסוג הטיפול הפרנטרלי, לדרגת הסיכון לשבר ולתחלואת הרקע של המטופל (8, 125-128).

- .1 Yska JP, van der Linde S, Tapper VV, Apers JA, Emous M, Totte ER, et al. Influence of bariatric surgery on the use and pharmacokinetics of some major drug classes. *Obes Surg*. 2013;23(6):819-25.
- .2 Smith A, Henriksen B, Cohen A. Pharmacokinetic considerations in Roux-en-Y gastric bypass patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(23):2241-7.
- .3 Porat D, Dahan A. Pharmacokinetics after bariatric surgery: adverse effects and drug safety issues in bariatric patients. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2025;18(3):101.8-
- .4 Elrazek AE, Elbanna AE, Bilasy SE. Medical management of patients after bariatric surgery: Principles and guidelines. *World J Gastrointest Surg*. 2014;6(11):220-8.
- .5 Sawaya RA, Jaffe J, Friedenber L, Friedenber FK. Vitamin, mineral, and drug absorption following bariatric surgery. *Curr Drug Metab*. 2012;13(9):1345-55.
- .6 Bland CM, Quidley AM, Love BL, Yeager C, McMichael B, Bookstaver PB. Long-term pharmacotherapy considerations in the bariatric surgery patient. *Am J Health Syst Pharm*. 2016;73.1230-42:(16)
- .7 Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-02):e1.
- .8 Busetto L, Dicker D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, Fried M, et al. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obes Facts*. 2017;10(6):597-632.
- .9 Ministry of Health (Israel). Guidelines for Performing Metabolic and Bariatric Surgeries in Adults – Update. 2024.
- .10 Azran C, Dahan AE, Shimon O, Dicker D, Hammerman A, Dahan A. Can Consultation by a Clinical Pharmacist Prevent Morbidity and Mortality in Patients Undergoing Bariatric Surgery? *J Clin Med*. 2024;13.(2)
- .11 Woodhouse J. Psychiatric Care in Severe Obesity: An Interdisciplinary Guide to Integrated Care By Sanjeev Sockalingam, Raed Hawa, eds. Springer. 2017.£ 88.00 (hb). 357 pp. ISBN 9783319425344 .The British Journal of Psychiatry. 2018;213(2):503.-
- .12 Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit*. 2018;40(5):526-48.
- .13 Musfeldt D, Levinson A, Nykiel J, Carino G .Lithium toxicity after Roux-en-Y bariatric surgery. *BMJ Case Rep*. 2016;2016.
- .14 Tripp AC. Lithium toxicity after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(2):261-2.
- .15 Jamison SC, Aheron K. Lithium toxicity following bariatric surgery. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020;8:2050313X20953000.
- .16 Dahan A, Porat D, Azran C, Mualem Y, Sakran N, Abu-Abeid S. Lithium Toxicity with Severe Bradycardia Post Sleeve Gastrectomy: a Case Report and Review of the Literature. *Obes Surg*. 2019;29(2):735.8-
- .17 Alam A, Raouf S, Recio FO. Lithium Toxicity Following Vertical Sleeve Gastrectomy: A Case Report. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016;14(3):318-20.
- .18 Lin YH, Liu SW, Wu HL, Kang JC, Huang KY, Huang H. Lithium toxicity with prolonged neurologic sequelae following sleeve gastrectomy: A case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(28):e21122.
- .19 Seaman JS, Bowers SP, Dixon P, Schindler L. Dissolution of common psychiatric medications in a Roux-en-Y gastric bypass model. *Psychosomatics*. 2005;46(3):250-3.

- .20 Reiss RA, Haas CE, Karki SD, Gumbiner B, Welle SL, Carson SW. Lithium pharmacokinetics in the obese. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;55(4):392-8.
- .21 Koutsavlis I, Lasebai M. Dose-Dependent Carbamazepine-Induced Agranulocytosis Following Bariatric Surgery (Sleeve Gastrectomy): A Possible Mechanism. *Bariatric Surgical Practice and Patient Care.* 2015;10(3):130-4.
- .22 Porat D, Margolin N, Lavon O, Dahan A. Carbamazepine Therapy After Bariatric Surgery: Eight Sleeve Gastrectomy Cases and Review of the Literature. *Obes Surg.* 2022;32(10):3481-6.
- .23 Triplett JD, Simpson HD, Clemmons RS, Cascino GD. The effect of weight reduction surgery on the efficacy and tolerability of epilepsy pharmacotherapy. *Epilepsy Behav.* 2021;124:108307.
- .24 Wallerstedt SM, Nylen K, Axelsson MAB. Serum concentrations of antidepressants, antipsychotics, and antiepileptics over the bariatric surgery procedure. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(12):1875-85.
- .25 Brown CS, Rabinstein AA, Nystrom EM, Britton JW, Singh TD. Antiseizure Medication use in Gastric Bypass Patients and Other Post-Surgical Malabsorptive States. *Epilepsy Behav Rep.* 2021;16:100439.
- .26 Porat D, Azran C, Mualem Y, Vainer E, Gibori R, Vaynshtein J, et al. Lamotrigine therapy in patients after bariatric surgery: Potentially hampered solubility and dissolution. *Int J Pharm.* 2022;612:121298.
- .27 Azran C, Kais H, Porat D, Dahan A. Varying Lamotrigine Concentrations in Patients Following One Anastomosis Gastric Bypass Surgery: A Case Series. *J Pharm Pract.* 2025;8971900251345898.
- .28 Peterson DI. Phenytoin absorption following jejunioleal bypass. *Bull Clin Neurosci.* 1983;48:148-9.
- .29 Kennedy MC, Wade DN. Phenytoin absorption in patients with ileojejunal bypass. *Br J Clin Pharmacol.* 1979;7(5):515-8.
- .30 Pournaras DJ, Footitt D, Mahon D, Welbourn R. Reduced phenytoin levels in an epileptic patient following Roux-En-Y gastric bypass for obesity. *Obes Surg.* 2011;21(5):684-5.
- .31 Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2008;49(7):1239-76.
- .32 Ministry of Health (Israel). Drug registration: Trileptin (Oxcarbazepine) (2025
- .33 Margolin N, Porat D, Dahan A, Lavon O. Influence of Bariatric Surgery on Levetiracetam Clinical Effectiveness: Case Series. *Obes Surg.* 2022;32(8):2795-6.
- .34 Ministry of Health (Israel). Drug registration: Clozapine (Leponex). 2025.
- .35 Ministry of Health (Israel). Drug registration: Topiramate (Topamax) 2025.
- .36 Micromedex. Cyclosporine: Drug Information. 2025.
- .37 UpToDate. Cyclosporine (ciclosporin): Drug information. 2025.
- .38 Padwal R, Brocks D, Sharma AM. A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. *Obes Rev.* 2010;11(1):41-50.
- .39 Chenhsu RY, Wu Y, Katz D, Rayhill S. Dose-adjusted cyclosporine c2 in a patient with jejunioleal bypass as compared to seven other liver transplant recipients. *Ther Drug Monit.* 2003;25(6):665-70.
- .40 Azran C, Dahan A. [Drug Therapy Following Bariatric Surgery: Examination of Potential Impact and Clinical Recommendations]. *Harefuah.* 2017;156(1):31-7.
- .41 Knight GC, Macris MP, Peric M, Duncan JM, Frazier OH, Cooley DA. Cyclosporine A pharmacokinetics in a cardiac allograft recipient with a jejunio-ileal bypass. *Transplant Proc.* 1988;20(3 Suppl 3):351-5.

- .42 Marterre WF, Hariharan S, First MR, Alexander JW. Gastric bypass in morbidly obese kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 1996;10(5):414-9.
- .43 Ablassmaier B, Klaua S, Jacobi CA, Muller JM. Laparoscopic gastric banding after heart transplantation. *Obes Surg*. 2002;12(3):412-5.
- .44 Ministry of Health (Israel). Drug registration: Sandimmun (Cyclosporine). 2025.
- .45 Micromedex. Tacrolimus: Drug Information. 2025.
- .46 UpToDate. Tacrolimus (systemic): Drug information. 2025.
- .47 Yemini R, Nesher E, Winkler J, Carmeli I, Azran C, Ben David M, et al. Bariatric surgery in solid organ transplant patients: Long-term follow-up results of outcome, safety, and effect on immunosuppression. *Am J Transplant*. 2018;18(11):2772-80.
- .48 Rogers CC, Alloway RR, Alexander JW, Cardi M, Trofe J, Vinks AA. Pharmacokinetics of mycophenolic acid, tacrolimus and sirolimus after gastric bypass surgery in end-stage renal disease and transplant patients: a pilot study. *Clin Transplant*. 2008;22(3):281-91.
- .49 Chan G, Hajjar R, Boutin L, Garneau PY, Pichette V, Lafrance JP, et al. Prospective study of the changes in pharmacokinetics of immunosuppressive medications after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Am J Transplant*. 2020;20(2):582-8.
- .50 Miedziaszczyk M, Ciabach P, Szalek E. The Effects of Bariatric Surgery and Gastrectomy on the Absorption of Drugs, Vitamins, and Mineral Elements. *Pharmaceutics*. 2021;13(12)
- .51 Ministry of Health (Israel). Drug registration: Advagraf (Tacrolimus). 2025.
- .52 UpToDate. Mycophenolate: Drug information. 2025.
- .53 Ministry of Health (Israel). Drug registration: CellCept (Mycophenolate mofetil). 2025.
- .54 UpToDate. Everolimus: Drug information. 2025.
- .55 Tariciotti L, D'Ugo S, Manzia TM, Tognoni V, Sica G, Gentileschi P, Tisone G. Combined liver transplantation and sleeve gastrectomy for end-stage liver disease in a bariatric patient: First European case-report. *Int J Surg Case Rep*. 2016;28:38-41.
- .56 Ministry of Health (Israel). Drug registration: CERTICAN (Everolimus). 2024.
- .57 UpToDate. Sirolimus: Drug Information. 2025.
- .58 Ministry of Health (Israel). Drug registration: Rapamune (Sirolimus). 2025.
- .59 UpToDate. Azathioprine: Drug Information. 2025.
- .60 Colombo F, Rizzi A, Ferrari C, Frontali A, Casiraghi S, Corsi F, et al. Bariatric surgery in patients with inflammatory bowel disease: an accessible path? Report of a case series and review of the literature. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):185-90.
- .61 Ministry of Health (Israel). Drug registration: Imuran (Azathioprine). 2025.
- .62 Aron-Wisnewsky J, Lemaitre F, Clement K, Bouillot JL, Fernandez C, Basdevant A, et al. Pharmacokinetics of immunomodulator treatments after roux-en-y bypass in obese patient. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(7):779-84.
- .63 UpToDate. Methotrexate: Drug information. 2025.
- .64 Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, Douxfils J, Favaloro EJ, Gouin-Thibault I, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2018;118(3):437-50.
- .65 Ministry of Health (Israel). Drug registration :Eliquis (Apixaban). 2025.
- .66 UpToDate. Apixaban: Drug Information. 2025.
- .67 Leong R, Chu DK, Crowther MA, Mithoowani S. Direct oral anticoagulants after bariatric surgery-What is the evidence? *J Thromb Haemost*. 2022;20(9):1988-2000.
- .68 Gunka B, Mackenzie D, Hughes T, Sardo L, Bayadinova J, Siegal DM, et al. Pharmacokinetics of direct oral anticoagulants after bariatric surgery: A retrospective cohort study. *Thromb Res*. 2024;235:15-7.
- .69 Steele KE, Prokopowicz GP, Canner JP, Harris C, Jurao RA, Kickler TS, et al. The APB study: apixaban pharmacokinetics in bariatric patients before to 1 year after vertical sleeve gastrectomy or Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2022;18(5):594-603.

- .70 Huroy M, Selby R, Sutradhar S, Galanaud JP, Abdulrehman J. Peak plasma anti-Xa direct oral anticoagulant levels after gastrointestinal surgeries: A retrospective cohort. *Thromb Res.* 2024;238:85-7.
- .71 Kushnir M, Gali R, Alexander M, Billett HH. Direct oral Xa inhibitors for the treatment of venous thromboembolism after bariatric surgery. *Blood Adv.* 2023;7(2):224-6.
- .72 Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021;23(10):1612-76.
- .73 Medicines Complete. Drug Monitoring Checker. 2024.
- .74 Micromedex. Apixaban: Drug Information. 2024.
- .75 Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Le Flem L, Guinet C, et al. Laboratory assessment of rivaroxaban: a review. *Thromb J.* 2013;11(1):11.
- .76 UpToDate. Rivaroxaban: Drug Information. 2025.
- .77 Rottenstreich A, Barkai A, Arad A, Raccach BH, Kalish Y. The effect of bariatric surgery on direct-acting oral anticoagulant drug levels. *Thromb Res.* 2018;163:190-5.
- .78 Kroll D, Stirnimann G, Vogt A, Lai DLL, Borbely YM, Altmeier J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of rivaroxaban in obese patients prior to and after bariatric surgery. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(7):1466-75.
- .79 Ministry of Health (Israel). Drug registration: Pradaxa (Dabigatran). 2022.
- .80 Beinart R, Winder A, Hasdai D. Position Paper: Laboratory testing in patients treated with DOACs (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban). Israel Medical Association – The Institute for Quality in Medicine; 2016.
- .81 UpToDate. Dabigatran: Drug Information. 2025.
- .82 UpToDate. Edoxaban: Drug Information. 2025.
- .83 UpToDate. Warfarin: Drug Information. 2025.
- .84 Steffen KJ, Wonderlich JA, Erickson AL, Strawsell H, Mitchell JE, Crosby RD. Comparison of Warfarin Dosages and International Normalized Ratios Before and After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Pharmacotherapy.* 2015;35(9):876-80.
- .85 Schullo-Feulner AM, Stoecker Z, Brown GA, Schneider J, Jones TA, Burnett B. Warfarin dosing after bariatric surgery: a retrospective study of 10 patients previously stable on chronic warfarin therapy. *Clin Obes.* 2014;4(2):108-15.
- .86 Strong AT, Sharma G, Nor Hanipah Z, Tu C, Brethauer SA, Schauer PR, et al. Adjustments to warfarin dosing after gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(5):700-6.
- .87 Bechtel P, Boorse R, Rovito P, Harrison TD, Hong J. Warfarin users prone to coagulopathy in first 30 days after hospital discharge from gastric bypass. *Obes Surg.* 2013;23(10):1515-9.
- .88 Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3826-924.
- .89 UpToDate. Digoxin: Drug Information. 2025.
- .90 Chan LN, Lin YS, Tay-Sontheimer JC, Trawick D, Oelschlager BK, Flum DR, et al. Proximal Roux-en-Y gastric bypass alters drug absorption pattern but not systemic exposure of CYP3A4 and P-glycoprotein substrates. *Pharmacotherapy.* 2015;35(4):361-9.
- .91 Micromedex. Tamoxifen: Drug Information. 2025.
- .92 UpToDate. Tamoxifen: Drug information. 2025.
- .93 Wills SM, Zekman R, Bestul D, Kuwajerwala N, Decker D. Tamoxifen malabsorption after Roux-en-Y gastric bypass surgery :case series and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2010;30(2):217.

- .94 Kingma JS, Peeters NWL, Knibbe CAJ, Agterof MJ, Derksen WJM, Burgers DMT, van den Broek MPH. Clinical Guidance for Dosing and Monitoring Oral Antihormonal Drugs in Patients with Breast Cancer After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Ther Drug Monit.* 2024;46(3):404-9.
- .95 Lau C, Mohmaed Ali MI, Lin L, van Balen DEM, Jacobs BAW, Nuijen B, et al. Impact of bariatric surgery on oral anticancer drugs: an analysis of real-world data. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2024;94(1):25-34.
- .96 Morello KC, Wurz GT, DeGregorio MW. Pharmacokinetics of selective estrogen receptor modulators. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):361-72.
- .97 Diker D, Liberman G, Sakran N. דגשים במעקב אחר חולה סביב ניתוח בריאטרי. ישראל: ההסתדרות הרפואית בישראל, המכון לאיכות ברפואה; 2018.
- .98 Mulla CM, Baloch HM, Hafida S. Management of Diabetes in Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Curr Diab Rep.* 2019;19(11):112.
- .99 Rometo D, Korytkowski M. Perioperative Glycemic Management of Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Curr Diab Rep.* 2016;16(4):23.
- .100 Padwal RS, Gabr RQ, Sharma AM, Langkaas LA, Birch DW, Karmali S, Brocks DR. Effect of gastric bypass surgery on the absorption and bioavailability of metformin. *Diabetes Care.* 2011;34(6):1295-300.
- .101 Azran C, Wolk O, Zur M, Fine-Shamir N, Shaked G, Czeiger D, et al. Oral drug therapy following bariatric surgery: an overview of fundamentals, literature and clinical recommendations. *Obes Rev.* 2016;17(11):1050-66.
- .102 Gokhare Viswanath N, Sharma M, Bandlamudi N, Idris I, Singhal R, Mahawar K, Madhok B. Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitors Induced Diabetic Ketoacidosis in Patients Undergoing Bariatric Surgery: a Systematic Review of Case Reports and Case Series. *Obes Surg.* 2020;33(1):33-44.
- .103 Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of Sglit-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. *Endocr Pract.* 2016;22(6):753-62.
- .104 Dimitriadis GK, Randeva MS, Miras AD. Potential Hormone Mechanisms of Bariatric Surgery. *Curr Obes Rep.* 2017;6(3):253-65.
- .105 Jensen AB, Renstrom F, Aczel S, Folie P, Biraima-Steinemann M, Beuschlein F, Bilz S. Efficacy of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Liraglutide and Semaglutide for the Treatment of Weight Regain After Bariatric surgery: a Retrospective Observational Study. *Obes Surg.* 2023;33(4):1017-25.
- .106 American Diabetes Association Professional Practice C. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025;48(1 Suppl 1):S321-S34.
- .107 Samuels JM, Niswender KD, Roumie CL, Spann MD, Flynn CR, Ye F, et al. Adverse event comparison between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and other antiobesity medications following bariatric surgery. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(9):3906-13.
- .108 Dutta D, Nagendra L, Joshi A, Krishnasamy S, Sharma M, Parajuli N. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Post-bariatric Surgery Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2024;34(5):1653-64.
- .109 Shah A, Levesque K, Pierini E, Rojas B, Ahlers M, Stano S, et al. Effect of sitagliptin on glucose control in type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(4):1018-23.
- .110 American Diabetes Association Professional Practice C. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025;48(1 Suppl 1):S181-S206.
- .111 Billington EO, Grey A, Bolland MJ. The effect of thiazolidinediones on bone mineral density and bone turnover: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2015;58(10):2238-46.

- .112 Ross SA, Dzida G, Vora J, Khunti K, Kaiser M, Ligthelm RJ. Impact of weight gain on outcomes in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(7):1431-8.
- .113 Scarpellini E, Arts J, Karamanolis G, Laurenus A, Siquini W, Suzuki H, et al. International consensus on the diagnosis and management of dumping syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(8):448-66.
- .114 Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88.
- .115 Jakobsen GS, Skottheim IB, Sandbu R, Christensen H, Roislien J, Asberg A, Hjelmessaeth J. Long-term effects of gastric bypass and duodenal switch on systemic exposure of atorvastatin. *Surg Endosc.* 2013;27(6):2094-101.
- .116 Skottheim IB, Stormark K, Christensen H, Jakobsen GS, Hjelmessaeth J, Jenssen T, et al. Significantly altered systemic exposure to atorvastatin acid following gastric bypass surgery in morbidly obese patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86(3):311-8.
- .117 UpToDate. Perioperative medication management. 2025.
- .118 McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018.
- .119 Bland CM, Tritsch AM, Bookstaver DA, Sweeney LB, Wiley D, Choi YU. Hypertension and diabetes mellitus medication management in sleeve gastrectomy patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(12):1018-20.
- .120 Ahmed AR, Rickards G, Coniglio D, Xia Y, Johnson J, Boss T, O'Malley W. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and its early effect on blood pressure. *Obes Surg.* 2009;19(7):845-9.
- .121 Thakar CV, Kharat V, Blanck S, Leonard AC. Acute kidney injury after gastric bypass surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2.426-30:(3)
- .122 UpToDate. Levothyroxine: Drug information. 2025.
- .123 Azran C, Hanhan-Shamshoum N, Irshied T, Ben-Shushan T, Dicker D, Dahan A, Matok I. Hypothyroidism and levothyroxine therapy following bariatric surgery: a systematic review, meta-analysis, network meta-analysis, and meta-regression. *Surg Obes Relat Dis.* 2021;17(6):1206-17.
- .124 Pirola I, Formenti AM, Gandossi E, Mittempergher F, Casella C, Agosti B, Cappelli C. Oral liquid L-thyroxine (L-t4) may be better absorbed compared to L-T4 tablets following bariatric surgery. *Obes Surg.* 2013;23(9):1493-6.
- .125 Saad RK, Ghezzawi M, Habli D, Alami RS, Chakhtoura M. Fracture risk following bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2022;33(3):511-26.
- .126 Stein EM, Silverberg SJ. Bone loss after bariatric surgery: causes, consequences, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(2):165-74.
- .127 Paccou J, Caiazzo R, Lespessailles E, Cortet B. Bariatric Surgery and Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2022;110(5):576.91-
- .128 Kim J, Nimeri A, Khorgami Z, El Chaar M, Lima AG, Vosburg RW, et al. Metabolic bone changes after bariatric surgery: 2020 update, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee position statement. *Surg Obes Relat Dis.* 2021;17(1):1-8.