Revijalni članak

Review article

PREOPERATIVNA PRIPREMA BOLESNIKA, KOJI SU NA ANTITROMBOCITNOJ I/ILI ANTIKOAGULANTNOJ TERAPIJI, ZA NESRČANU HIRURGIJU**PREOPERATIVE PREPARATION OF PATIENTS, WHO ARE ON ANTIPLATELET AND/OR ANTICOAGULANT THERAPY, FOR NONCARDIAC SURGERY**Branka Terzić¹, Nebojša Ladjević^{1,2}Branka Terzić¹, Nebojša Ladjević^{1,2}¹Centar za anesteziologiju i reanimatologiju KCS, Beograd, Srbija¹Center for anaesthesiology and reanimatology KCS, Belgrade, Serbia²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia**Sažetak****Summary**

Antitrombocitni lekovi su često deo redovne lične terapije bolesnika, jer se primenjuju u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Vrlo često se kod bolesnika koji su na antitrombocitnoj terapiji izvode nesrčane operacije i u toj situaciji postaju aktuelna pitanja kada obustaviti antitrombocitne lekove preoperativno, da li ih je bezbedno isključiti i kako premostiti antitrombocitne lekove u perioperativnom periodu? Venski tromboembolizam je veliki problem zdravstvenog sistema i jedan je od vodećih uzroka mortaliteta uopšte. Takođe, za posledicu može imati nastanak akutnih i hroničnih komplikacija, tako da je uzročnik i značajnog morbiditeta. Dokazano je da je antikoagulantna terapija efikasna u prevenciji venskog tromboembolizam, iako može biti potencijalni uzrok krvarenja. Ipak, odnos benefita i rizika široko primenjivane postoperativne profilaktične antikoagulantne terapije je visoko pozitivan kod pacijenata sa umerenim ili visokim rizikom za trombozu dubokih vena.

Antiplatelet drugs are often used on a regular basis as a part of primary or secondary prevention of cardiovascular diseases. Patients on antiplatelet therapy often require Noncardiac Surgery and in this situation the current issue becomes antiplatelet drug suspension timing, whether it is safe, and how to overcome the lack of their implementation in the perioperative period. Venous thromboembolism is a major public health issue and one of the leading causes of mortality in general. It is also the cause of significant morbidity inducing short- and long-term complications. It has been demonstrated that anticoagulant therapy is effective in the prevention of Venous thromboembolism although it may be a potential cause of bleeding. However, benefit-risk ratio of widespread used postoperative prophylactic anticoagulation therapy is highly positive in patients with moderate or high risk of deep vein thrombosis.

Ključne reči: venski tromboembolizam; antitrombocitni lekovi; antikoagulantni lekovi; nesrčana hirurgija

Key Words: venous thromboembolism, antiplatelet drugs, anticoagulant therapy, noncardiac surgery

Uvod

Primena antitrombocitne (antiagregacione) i antikoagulantne terapije u perioperativnom periodu je pitanje od velikog kliničkog značaja. Problematika je kompleksna i zahteva individualnu procenu rizika od tromboze i krvarenja kod svakog pacijenta. Primena antitrombocitne terapije je od posebnog značaja kod pacijenta posle perkutane koronarne intervencije (PCI) i preporučuje se primena dvojne antitrombocitne terapije u tra-

janju od najmanje 4 nedelje posle metalnih koronarnih stentova (Bare Metal Stent – BMS) i godinu dana posle stentova koji otpuštaju lek (Drug Eluting Stent – DES). Perioperativna tromboza stenta ima visoku stopu mortaliteta i od velikog je kliničkog značaja umanjiti, koliko je moguće, rizik za nastanak tromboze stenta¹.

U praksi, mehaničke metode profilakse mogu biti dovoljne kod pacijenata sa malim do umerenim sveobuhvatnim rizikom za venske tromboembolije (VTE), ali nedovoljne kod pacijenata koji

Autor za korespondenciju: Branka Terzić, Centar za anesteziologiju i reanimatologiju KCS, Odeljenje anestezije i reanimacije Klinike za urologiju KCS, Resavska 51, 11000 Beograd, Srbija, Telefon: +381641708801, E-mail: terzic.branka@gmail.com

Corresponding Author: Branka Terzić, Center for anaesthesiology and reanimatology KCS, Department of Anaesthesia and Resuscitation, Urology Hospital, Resavska 51 street, 11000 Belgrade, Serbia; Mail: terzic.branka@gmail.com; Phone: +381641708801

imaju visok rizik. Uopšte, sigurnost antikoagulantnih lekova koji se koriste u profilaksi je dobra¹. Ipak, većina antikoagulanata se eliminiše putem bubrega i postoji realan rizik od akumulacije leka i pojave krvarenja kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, tako da bubrežna funkcija treba da se evaluiira kada se prepisuju niskomolekularni heparini (NMH), fundaparinux, dabigatran, apiksaban i rivaroksaban. Pacijenti stariji od 75 godina i TT < 50 kg imaju povišen rizik za nastanak krvarenja.

Pacijenti koji imaju umeren do visok rizik za razvoj VTE, a podvrgavaju se hirurškoj intervenciji, treba da primaju antikoagulanate sve do pune mobilizacije. Dok bi pacijenti koji se podvrgavaju operaciji kuka ili velikoj abdominalnoj operaciji trebalo da primaju profilaksu u proseku 5 nedelja duže².

Novi antitrombotski lekovi će verovatno naći svoje mesto u perioperativnoj antikoagulantnoj

bocitnih lekova kod bolesnika posle perkutane koronarne intervencije (PCI). Funkcija aktiviranih trombocita u koagulacionom sistemu je multimodalna i više studija je pokazalo da je proces formiranja tromba slično osetljiv prema defektu u aktivaciji trombocita kao i prema inhibiciji koagulacije^{3,4}. Trombociti imaju značajnu ulogu u normalnoj hemostazi i aterotrombozi i to zbog toga što dolazi do njihovog vezivanja (adherencije) na povređeni vaskularni zid i oslobađanja vazoaktivnih i protrombotičkih medijatora, koji deluju kao okidač za nastanak vazokonstrikcije i potpomažu koagulaciju⁵.

U tabelama 1 i 2 prikazane su vrste antitrombotičkih lekova prema mehanizmu dejstva, kao i način praćenja antitrombotične terapije.

U zavisnosti od korišćenog reagensa, Multiplate electrode aggregometry (MEA) je senzitivniji na **aspirin, tienopiridine, GP IIIa/IIb inhibitore** i

Tabela 1: Vrste antitrombotičkih lekova prema mehanizmu dejstva

Inhibitori enzima ciklooksigenaze-1 (COX-1)	Aspirin, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)
Blokatori trombocitnih P2Y ₁₂ receptora za ADP	Tienopiridinski (<i>tiklopidin, klopidozel i prasugrel</i>) i netienopiridinski (<i>tikagrelor, elinogrel i kangrelor</i>)
Blokatori trombocitnih GPIIb/IIIa receptora za fibrinogen	<i>abciximab, tirofiban, eptofibatid</i>
Blokatori trombocitnih PAR-1 receptora za trombin	Trenutno su dva PAR-1 inhibitora u fazi kliničkog ispitivanja – <i>vorapaksar i atopaksar</i>
Inhibitori fosfodiesteraze	<i>dipiridamol, cilostazol</i>

Tabela 2: Monitoring antitrombotične terapije

Broj i veličina trombocita
Multiplate Electrode Aggregometry (agregabilnost trombocita određena impedantnom agregometrijom – MEA)
Testovi: ADP (adenozin-difosfat), TRAP (peptid trombinskog receptora), PFA-100 (kolagen-epinefrin)
Testovi za sveukupnu procenu hemostaze (tromboelastografija – TEG i tromboelastometrija – ROTEM)

profilaksi u godinama koje dolaze, ipak još uvek je malo studija koje potvrđuju njihovu efikasnost i bezbednost u toj indikaciji, a što je značajno, još uvek nemaju registrovan antagonistički lek (rivaroksaban, apiksaban) ili je antagonistički lek teže dostupan (dabigatran).

Antitrombotični lekovi u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti

Antitrombotični lekovi se koriste u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti (KVB). Posebno je važna primena antitrom-

uspešno se koristi u diferencijalnoj dijagnozi. Testovi trombocitne funkcije omogućavaju utvrđivanje efikasnosti i vođenje terapije. Takođe, veoma su korisni i testovi za sveukupnu procenu hemostaze (tromboelastografija – TEG i tromboelastometrija – ROTEM)⁶.

Antitrombotični lekovi i PCI

PCI su revolucionaran korak u zbrinjavanju koronarne arterijske bolesti i to u početku balon angioplastike (BA), zatim sledi ugradnja koronarnih stentova, prvo metalnih (Bare Metal Stent – BMS),

a malo kasnije i stentova koji otpuštaju lek (Drug Eluting Stent – DES)⁷. Visoka incidenca restenoze koronarnih krvnih sudova, zbog neointimalnog endotelnog rasta posle BA, dovela je do razvoja i početka ugradnje metalnih stentova. Iako su predstavljali značajan terapijski napredak, BMS su i dalje bili povezivani sa značajnom učestalošću pojave koronarne restenoze i do 10%^{7,8}. Drugo veliko značajno smanjenje pojave koronarne restenoze, posle PCI, usledilo je nakon uvođenja DES. DES farmakološki usporavaju endotelizaciju stenta i neointimalni rast i to antimitotičkim lekovima koje otpuštaju (sirolimus, paklitaksel, everolimus, zotarolimus, itd.). Zahvaljujući sporom otpuštanju tih citostatika, rizik nastanka koronarne restenoze je smanjen na manje od 10%. Novije generacije DES karakteriše još bolji efekat u poređenju sa prvim

generacijama DES i to za 38% manji rizik od klinički značajne restenoze i za 43% manji rizik od tromboze stenta (TS), a za 23% manji rizik od smrti⁹. Od uvođenja DES u kliničku praksu, ugrađeno je više miliona stentova širom sveta. Prevencija TS je od izuzetnog značaja, zbog toga što ta komplikacija ima visok stepen mortaliteta. Rizik od TS je posebno visok pre nego što dođe do endotelizacije stenta (prosečno 4–6 nedelja za BMS, a najmanje 1 godina za DES). Zbog toga se preporučuje primena dvojne antitrombocitne terapije u trajanju od najmanje mesec dana za BMS i 12 meseci za DES. Iako se prerano obustavljanje dvojne antitrombocitne terapije smatra glavnim faktorom rizika za TS, identifikovani su i brojni drugi klinički i angiografski faktori za nastanak TS, koji su prikazani u Tabeli 3^{10–13}.

Tabela 3: Klinički i angiografski faktori za nastanak tromboze stenta

Klinički faktori rizika	Angiografski faktori rizika
Ukidanje antitrombocitne terapije	Koronarna lezija sa prisutnim trombom
Starija životna dob	Multiple koronarne lezije
Dijabetes	Koronarni stentovi koji se preklapaju
Niska ejekciona frakcija	Koronarni sudovi malog dijametra
Bubrežna insuficijencija	Komplikovano plasiranje stenta
Akutni koronarni sindrom	Lezije na bifurkaciji koronarnih arterija
Perioperativni period	Lezija u neposrednoj blizini stenta
Maligna bolest	Razvoj neoateroma u koronarnom stentu
Periferna arterijska bolest	
Pušenje	

Tabela 4: Načini za umanjivanje rizika za nastanak tromboze stenta posle skorašnje PCI i NSH^{16,17}

OPCIJE	VRSTE OPCIJA
Minimalizovati perioperativni PCI	1 Ograničiti PCI kod stabilne koronarne bolesti
	2 PCI za nestabilnu koronarnu bolest
Razmotriti vrstu PCI	1 Balon angioplastika
	2 Metalni stent
	3 Stent koji otpušta lek
Optimalizacija inhibicije trombocita	1 Zadržati acetilsalicilnu kiselinu (ASA) i klopidoogrel u terapiji
	2 Premošćavanje terapije sa inhibitorima trombocita za intravensku primenu u perioperativnom periodu
	3 Zadržati ASA u terapiji
Edukacija i kolaboracija	1 Hirurg
	2 Kardiolog
	3 Anesteziolog
	4 Hirurgija u centru sa dostupnom PCI

Perioperativni period se smatra velikim faktorom rizika za TS, zato što nesrčana hirurgija (NSH) aktivira trombocite i indukuje hiperkoagulabilnost. Imajući u vidu da se kod oko 20% pacijenta sa koronarnim stentom ukaže potreba za NSH u toku od 3 godine od trenutka plasiranja stenta, perioperativna procedura kod pacijenata sa skoro izvedenom PCI (BA, BMS, DES) je važna, jer se globalno tiče miliona pacijenata koji bi mogli biti u značajnom perioperativnom riziku za razvoj neželjenih kardiovaskularnih događaja^{14,15}. Načini za umanjivanje rizika za nastanak tromboze stenta, posle skorašnje PCI i NSH prikazani su u tabeli 4.

Optimalizacija inhibicije trombocita u perioperativnom periodu

Opcija 1: Nastaviti sa dvojnomo antitrombocitnom terapijom tokom i posle operacije

Nastaviti sa standardnom dvojnomo antitrombocitnom terapijom i rizik od perioperativne TS je tada veoma mali. Perioperativni tim mora izvagati rizik od krvarenja sa dvojnomo antitrombocitnom terapijom u odnosu na životno ugrožavajuću posledicu, ukoliko dođe do TS. U procedurama kao što su vađenje zuba, hirurgija katarakte i rutinska dermatološka operacija krvarenje se skoro uvek može kontrolisati lokalno, čak i u prisustvu dvojne antitrombocitne terapije^{18,19}. U hirurškim procedurama sa većim rizikom od hirurškog krvarenja moguće je izvesti hiruršku intervenciju uz preciznu hiruršku tehniku i sa dvojnomo antitrombocitnom terapijom kada se ima u vidu da TS može dovesti do smrti ili značajnog infarkta miokarda. Ipak, ova strategija se mora promeniti u slučaju da se radi o hirurgiji zatvorenog prostora, kao što su mozak, kičmena moždina ili oko.

Opcija 2: Obustaviti klopidogetrel i premostiti sa intravenskim blokatorima trombocita

Blokada trombocita klopidogetrelom je ireverzibilna. Zato je potrebno isključiti klopidogetrel 5–10 dana pre operacije, jer se normalna hemostaza postiže zahvaljujući produkciji i oslobađanju novih trombocita. Ako je NSH potrebna rano, posle ugradnje stenta i klopidogetrel se mora isključiti, nije bez smisla premostiti terapiju sa kratkododelujućom intravenskom antikoagulacijom. Pošto se TS dešava primarno zbog agregacije trombocita, logično je da intravenski antitrombocitni lekovi, kao što su kratkododelujući blokatori IIb/IIIa trom-

bocitnih receptora, budu primenjeni. Tirofiban i eptifibatid su dva IIb/IIIa blokatora koji su u tu svrhu već počeli da se primenjuju i dosadašnje studije su pokazale obećavajuće rezultate. Ovakav način premošćavanja terapije je prvi put pokušao u grupi od 30 pacijenata sa DES kojima je izvođena NSH. Klopidogetrel je isključivan 5 dana pre operacije. Svaki pacijent je hospitalizovan tri dana pre hirurgije, da bi zajedno primao heparin i tirofiban. Ova dvojna antikoagulantna terapija (u vidu infuzije) je obustavljena 6 sati pre operacije. Prvog postoperativnog dana pacijentima je vraćen u terapiju klopidogetrel²⁰.

Protokol za ovu opciju je prikazan na slici 1 i uspešno je primenjivan kod grupe pacijenata kojima je učinjena resekcija pluća zbog karcinoma, a podrazumevao je blisku saradnju grudnih hirurga, anesteziologa i kardiologa²¹.

Slika 1: Algoritam za evaluaciju pacijenata koji su na klopidogetrelu, a kod kojih se planira izvođenje resekcije pluća²¹

U ovoj studiji, rizik pacijenta da razvije TS je evaluiran preoperativno. Faktori rizika za TS su bili ugradnja DES pre manje od 12 meseci ili ugradnja DES pre više od 12 meseci, ali i prisustvo bubrežne insuficijencije ili ugradnja stenta na kritičnoj lokalizaciji. Visokorizičnim pacijentima je klopidogetrel isključen iz terapije 5 dana pre operacije, a hospitalizovani su 2–3 dana pre operacije, zbog premošćavanja terapije intravenskim kratkododelujućim antitrombocitnim lekom eptifibatid. Eptifibatid infuzija je obustavljena 8 sati pre operacije, a klopidogetrel je vraćen u terapiju 24–48 sati posle operacije.

Važeći vodiči ističu potrebu premošćavanja antitrombocitne terapije kod visokorizičnih pacijenata i

ističu važnost multidisciplinarnog pristupa. Perioperativni timski rad je esencijalan u cilju optimizacije balansa između rizika TS i hirurške hemostaze.

Nova opcija za premošćavanje antitrombocitne terapije je kratkodjelujući intravenski P2Y₁₂ blokator kangrelor koji ima ekstremno kratak poluživot (3–6 min), a koji omogućava veoma brz prestanak dejstva i normalizaciju funkcije trombocita u roku od 1 sata. Za razliku od IIb/IIIa blokatora (npr. eptifibatid), kod kojih je potrebno 4–6 sati za prestanak dejstva. Studije sa cangrelorom su u toku²².

Opcija 3: Isključiti klopidoogrel preoperativno i vratiti ga u terapiju posle operacije

Ovakav pristup je logičan u situacijama kada je endotelizacija stenta kompletna i rizik od perioperativne tromboze mali (4–6 nedelja za BMS i 12 meseci za DES). Ipak, postoji varijabilnost u stopi endotelizacije stenta, naročito za DES. Kada se klopidoogrel vraća u terapiju postoperativno, potrebno je dati udarnu dozu zbog posthirurške aktivacije trombocita, a treba da se ima u vidu da mnogi pacijenti imaju snižen odgovor na klopidoogrel^{23,24}. Aspirin bi trebalo da se ostavi u terapiji perioperativno²⁵.

Multidisciplinarni pristup

Visoka stopa morbiditeta i mortaliteta koja prati perioperativnu TS obavezuje na multidisciplinarni rad i saradnju hirurga, anesteziologa i kardiologa. Jedno ispitivanje je pokazalo da 63% anesteziologa nije bilo u toku sa preporukama o vremenu za izvođenje NSH posle ugradnje BMS i DES²⁶. Anesteziolozi i hirurzi moraju da imaju zajednički pristup bolesnicima koji imaju ugrađen stent. Takav pristup bi mogao da uključi sledeće korake:

1. Upoznavanje sa svim detaljima u vezi sa ugrađenim stentom, kao što su: vrsta stenta, koronarna lokalizacija, vreme ugradnje, trajanje i vrsta antitrombocitne terapije.

2. Konsultacija sa kardiologom, najbolje sa bolesnikovim kardiologom.

3. Zajednička diskusija hirurga, anesteziologa i kardiologa o optimalnom trenutku za NSH i perioperativni plan za antikoagulantnu terapiju, sa posebnom pažnjom na blokadu trombocita.

4. Izvođenje NSH u centru sa 24 h dostupnošću interventne kardiološke službe za hitnu terapiju TS, ako do nje dođe.

Zbrinjavanje perioperativne tromboze stenta

TS se obično manifestuje kao miokardni infarkt sa ST-elevacijom i potrebna je hitna reperfuzija. Trombolitička terapija je kontraindиковana neposredno posle operacije, a i manje je efikasna od primarne PCI. Rana invanzivna strategija za infarkt miokarda posle NSH je i dalje praćena 35% stopom mortaliteta, tako da uprkos napretku u pogledu dizajna stenta, perioperativna TS i dalje ima visoku stopu mortaliteta²⁷.

Antitrombocitni lekovi i regionalna anestezija Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i acetilsalicilna kiselina (ASA)

Veoma su male razlike u preporukama između ASRA (American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine) i ESA (European Society of Anaesthesiology) za primenu NSAIL i ASA kod pacijenata kod kojih je u planu izvođenje regionalne anestezije^{28,29}, što je i prikazano u tabelama 5 i 6.

Tabela 5: Tienopiridini i regionalna anestezija u odnosu na preporuke ESA i ASRA³⁰

ESA	ASRA
Tiklopidin treba da se obustavi nakon 10 dana	Tiklopidin treba da se obustavi nakon 14 dana
Klopidoogrel treba da se obustavi nakon 7 dana	Klopidoogrel treba da se obustavi nakon 7 dana
Prasugrel treba da se obustavi nakon 7–10 dana	Prasugrel /Funkcionalni testovi trombocita normalni

ASRA (American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine) i ESA (European Society of Anaesthesiology)

Tabela 6: Glikoprotein IIb/IIIa antagonisti i regionalna anestezija u odnosu na preporuke ESA i ASRA³¹

ESA	ASRA
Neuroaksijalna blokada je kontraindиковana	Abciximab treba da se obustavi nakon 48 sati
Ako se planira uklanjanje katetera posle GP IIb/IIIa inhibitora, savetuje se da to bude 48 h posle abciximaba i 8–10 h posle tirofibana uz kontrolu broja Tr, da bi se isključila trombocitopenija.	Eptifibatid i tirofiban se obustavljaju nakon 4–8 h

ASRA (American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine) i ESA (European Society of Anaesthesiology)

Bez obzira na razlike, možemo reći da samostalna primena NSAIL i ASA ne povećava rizik od nastanka spinalnog ili epiduralnog hematoma. Iako se samostalna primena aspirina ne povezuje sa povećanom učestalošću nastanka hematoma, veća stopa komplikacija se viđa kod pacijenata koji istovremeno primaju aspirin i heparin.

Venski tromboembolizam

Venski tromboembolizam (VTE) je veliki problem zdravstvenog sistema uopšte i generalno je jedan od vodećih uzroka mortaliteta. Takođe, uzročnik je značajnog morbiditeta, jer nefatalni slučajevi plućne embolije (PE) i tromboze dubokih vena (TDV) dovode do akutnih i hroničnih komplikacija. Antikoagulantna terapija je efikasna, ali može biti potencijalni izvor jatrogenih komplikacija. Ipak, odnos koristi i rizika široko primenjivane postoperativne profilakse je visoko pozitivan, bar kod pacijenata sa umerenim ili visokim rizikom za TDV. Globalno, učestalost VTE se kontinuirano smanjuje od ranih 1970, kao rezultat profilakse, razvoja dnevne hirurgije, fast-track procedura i povezanih pomaka u procesu rehabilitacije, a najviše zahvaljujući napretku u hirurškim i anesteziološkim tehnikama^{32,33}. Trenutno će manje od 1,5% pacijenata koji se podvrgavaju velikim ortopedskim operacijama razviti simptomatski VTE događaj. Stopa PE je značajno ispod 0,5%, a stopa fatalne plućne embolije je značajno manja od 0,1%. Iako je verovatnoća epizode fatalne plućne embolije kod pacijenata sa frakturom kuka sada veoma mala, to nije slučaj sa drugim hirurškim granama, kao što su grudna hirurgija ili hirurgija gojaznih. Dodatno, u porastu je broj starijih pacijenata koji imaju ozbiljne faktore rizika, a koji se podvrgavaju hirurškim procedurama. Zbog toga još uvek treba da se odgovori na mnoga pitanja. Objavljeni su novi kontraverzni podaci o mehaničkoj profilaksi, koji su izazvali značajnu debatu. Novi oralni anti-koagulanti su takođe značajno pitanje i njihova dobra efikasnost može biti stavljena pod pitanje zbog povećanog rizika od krvarenja.

Patofiziologija i rizik

Sveobuhvatni postoperativni tromboembolijski rizik obuhvata rizik koji potiče od pacijenta zbog pratećih bolesti koje ima i rizik koji nosi vrsta hirurške intervencije³⁴.

Faktori rizika koji su povezani sa pacijentom se povećavaju linearno sa godinama i postaju više naglašeni posle 40-ih i još više posle 60-ih godina života. Gojaznost prati povišen rizik od tromboze, jer kao posledicu ima dužu imobilizaciju i smanjenu fibrinolitičku aktivnost. Kancer, naročito pluća, pankreasa, kolona ili kancer male karlice, povećava rizik od tromboembolije. Povećanje rizika kancerom je nezavisno od godina³⁵.

Faktori rizika za VTE koji potiču od pacijenta su:

- Godine > 40
- Gojaznost (BMI > 30)
- Kancer i terapija kancera
- Anamnestički podaci o TE
- Trombofilija
- Akutno oboljenje
- Srčano ili respiratorno popuštanje
- Ozbiljna infekcija
- Kontracepcija (preparati estrogena) ili hormonska supstituciona terapija
- Modifikatori estrogenskog odgovora
- Inflamatorna bolest creva
- Imobilizacija, paraliza ekstremiteta
- Nefrotski sindrom
- Mijeloproliferativni sindrom
- Paroksizmalna noćna hemoglobinurija
- Pušenje
- Varikoziteti
- Centralni venski kateter

Rizik od hirurške intervencije (tabela 7) je najčešće dobro ispitan i kreće se u opsegu od malog ili odsutnog (hirurgija kile ili uklanjanje osteosintetskog materijala), do visokog (hirurgija kuka ili hirurgija u maloj karlici zbog kancera). Ipak, procena rizika nekada može biti i nesigurna, u situacijama kao što je laparoskopija, gde bi trebalo da imamo smanjen rizik od VTE zbog hirurške tehnike, ali druge okolnosti pod kojima se ta intervencija izvodi, kao što su inverzni Trendelenburgov položaj, insuflacija gasa i kompresija vene kave sa oslabljenim venskim vraćanjem krvi i dugo trajanje operacije, ipak povećavaju rizik³⁶.

Sveobuhvatni rizik, koji podrazumeva rizik koji potiče od pacijenta, zajedno sa rizikom koji nosi hirurška intervencija, može biti klasifikovan u 3 široke kategorije: **nizak, umeren i visok**. Ipak, te kategorije nisu precizno kvantifikovane. Step en rizika bi trebao da se sagleda zbog izbora vrste i dužine trajanja profilakse. Profilaktična primena antikoagulantne terapije ne zaustavlja

Tabela 7: Rizik od hirurške intervencije

Hirurška intervencija	rizik	Hirurška intervencija	Rizik
Varikozne vene	nizak	Velika abdominalna operacija	Visok
Minimalna abdominalna operacija	nizak	Barijatrijska hirurgija	Visok
Artroskopija kolena	nizak	Totalna zamena kolena ili kuka	Visok
Endoskopska operacija prostate	nizak	Fraktura kuka	Visok
Perkutana operacija bubrega	nizak	Otvorena operacija bubrega	Visok
Dijagnostička laparoskopija (< 30 min)	nizak	Operacija prolapsa organa	Visok
Mala abdominalna operacija sa velikom resekcijom, dugotrajna ili hitna operacija	umeren	Operacija uterusa i ovarijuma zbog karcinoma	Visok
Fraktura donjeg ekstremiteta	umeren	Resekcija pluća i torakotomija	Visok
Laminektomija	umeren	Intrakranijalna neurohirurgija	Visok
Vaginalna histerektomija	umeren		

samo formiranje tromba već kontroliše i njegov rast^{34,37}.

Rizik od krvarenja, takođe, treba proceniti. Bubrežna insuficijencija, starost iznad 75 godina i mali BMI tj. $TT < 50$ kg su tri glavna faktora rizika za nastanak krvarenja³⁸.

Drugi faktori rizika za nastanak krvarenja su:

- Stečena koagulopatija
- Antikoagulantna terapija ($INR > 2$)
- Lumbalna punkcija planirana za manje od 12 h
- Lumbalna punkcija izvedena u prethodna 4 h
- Trombocitopenija $Tr < 75 \times 10^9$
- Nekontrolisana hipertenzija
- Koagulopatija (hemofilija, Vilebrandova bolest)

Prevenција VTE u perioperativnom periodu

Prvi metod prevencije VTE bi trebao da bude rana mobilizacija, ali nekada to nije moguće. Mehanička i farmakološka prevencija se mogu koristiti samostalno ili u kombinaciji³⁹.

Farmakološka profilaksa

Tri su tipa farmakološke antikoagulantne terapije:

- Antagonisti vitamina K
- Heparini (nefrakcionisani heparin i niskomolekularni heparin, fundaparinux)
- Novi antitrombotski lekovi (anti-IIa i anti-Xa)

Antagonisti vitamina K

Antagonisti vitamina K inhibišu karboksilaciju u sintezi faktora II, VII, IX i X u jetri i snižavaju nivo tih faktora, postižući tako moćnu antikoagulantnu

aktivnost. Spadaju u lekove male terapijske širine i neophodan je monitoring terapijskog učinka (praćenje INR-a). Za antikoagulantni efekat oralnih antikoagulantnih lekova (OAL) najznačajnije je smanjenje protrombina (F II), koji ima relativno dug polужivot od 50–60 h, u poređenju sa dužinom polужivota od 6–24 h drugih faktora koagulacije zavisnih od vitamina K, što čini osnov za „preklapanje” heparina i OAL u trajanju od najmanje 4 dana, dok se INR ne dovede u željeni terapijski opseg. Najčešće korišćeni antagonist vitamina K je varfarin. I dalje se koriste postoperativno u Severnoj Americi, ali se postepeno zamenjuju injektibilnim antikoagulantima, kao što su niskomolekularni heparini i fundaparinux⁴⁰. NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) sistematski pregled, u kome je analizirano 11 studija (1320 pacijenata), pokazao je smanjenje rizika za nastanak svih vrsta tromboza za 51%, proksimalne tromboze za 58%, PE za 82% kod pacijenata sa primenjenom profilaksom u poređenju sa pacijentima bez profilakse. Efikasnost oralnih antikoagulantnih lekova (OAL) može biti donekle smanjena zbog interakcije sa drugim lekovima.

Heparini; fundaparinux

Nefrakcionirani heparin (NFH) se dobija iz creva svinje. To je smeša polisaharida srednje molekulske težine (15.000 daltona) sa podjednako izraženim antitrombin (IIa) i anti-Xa dejstvom. NFH stupa u interakciju sa antitrombinom (ATIII) preko pentasaharidne polovine, koja je prisutna u trećini njegovog molekula. NFH se vezuje i potencira ATIII, koji je glavni fiziološki inhibitor koa-

gulacije. Monitoring terapijskog učinka se obavlja praćenjem aktiviranog parcijalnog trombotičnog vremena (aPTT) ili aktiviranog koagulacionog vremena (ACT). Takođe, u toku terapije NFH, potrebno je praćenje broja trombocita, zbog mogućnosti nastanka heparinom indukovane trombocitopenije (HIT), što je relativno česta komplikacija heparinske terapije i javlja se kod 1–30% bolesnika. Eliminise se preko retikuloendotelnog sistema. Dve ili tri doze subkutanih injekcija se daju postoperativno u cilju prevencije VTE (do ukupno ≤ 15.000 IU/dan). Iako je efikasnost NFH neosporna, sve više se zamenjuje sa jednom ili dve subkutane doze niskomolekularnog heparina^{41,42}.

Niskomolekularni heparini (NMH) se nalaze na evropskom tržištu od 1985. godine, a na američkom od 1993. godine. Fundamentalna biološka razlika između NFH i NMH je što za razliku od NFH, koji ima podjednako izraženo anti-trombin (IIa) i anti-Xa dejstvo, NMH imaju 2-6 puta veću anti-Xa aktivnost u odnosu na anti-IIa aktivnost. Eliminise se preko bubrega. Efikasniji su od NFH u smanjenju ukupnog rizika od tromboze i PE, a bez povećanja rizika od krvarenja. Rizik od nastanka heparinom indukovane trombocitopenije (HIT) je 5-10 puta manji u odnosu na NFH. NMH su postali zlatni standard za prevenciju perioperativnog VTE i koriste se kao komparatorni lek u kliničkim istraživanjima za sve nove antikoagulantne lekove⁴³. Ipak, pošto se i NMH i NFH dobijaju iz creva svinje, važno je imati na umu da ovi molekuli nisu sintetički i da se mogu pojaviti neželjeni efekti.

Fundaparinux, kratka pentasaharidna polovina sintetisanog heparinskog molekula je rezultat istraživanja na NMH i nalazi se na tržištu od kraja 2002. godine. Reverzibilno se vezuje na IIa i inhibiše Xa. Kada se otpusti sa IIa, reciklira se 2–3 puta i postaje sposoban za ponovno vezivanje. Ovaj atraktivni mehanizam dejstva objašnjava visoku aktivnost u malim dozama. Trenutno je najpotentniji injektibilni anti-Xa preparat. Prvo je testiran u prevenciji VTE u ortopediji, pa u abdominalnoj hirurgiji. Efikasniji je u prevenciji asimptomatske TDV, ali ima značajnu tendenciju da poveća rizik od krvarenja i potrebu za transfuzijom. Značajno je bezbednije primeniti ga 6–8–24 h posle operacije. Izgleda da ne dovodi do trombocitopenije, za razliku od NFH i NMH, ipak nekoliko prikaza slučaja sugerise da bi pojava trombocitopenije mogla biti povezana sa primenom fundaparinuxa pa su potrebne dodatne studije⁴⁴.

Novi oralni antikoagulantni

Nekoliko naizgled bezbednih, veoma efikasnih oralnih antikoagulantnih lekova od skoro se nalazi u kliničkoj primeni i radi se o anti-IIa ili anti-Xa lekovima. Ove nove lekove smo dugo čekali kao opciju, zbog nedostataka koje imaju antagonisti vitamina K i NMH. Antagonisti vitamina K, iako oralni lekovi, imaju odloženi početak dejstva i uzan terapijski prozor. Takođe, stupaju u interakciju sa mnogim lekovima. NMH su bezbedni i efikasni lekovi i daju se kao injekcije i nisu sintetski⁴⁵.

Dabigatran je direktni inhibitor trombina (anti-IIa lek) sa sledećim karakteristikama: bioraspoloživost mu je 6–8%, pik plazma koncentracija se postiže u toku 2 h, postoperativne pik koncentracije se javljaju kasnije i niže su, poluvreme eliminacije je 14–17h, daje se 1–2 puta na dan, izlučuje se nepromenjen putem bubrega. Dabigatran je prvo sintetisan za ortopedsku hirurgiju. Dve velike randomizirane, duplo slepe studije kratkotrajne profilakse (10–14 dana) i dugotrajne profilakse (28 dana) posle totalne zamene kuka su pokazale da dabigatran nije inferiorniji od enoksaparina (u dozi 40 mg jednom dnevno). Dabigatran je odobrila EMA – European Medicines Agency^{46,47}.

Rivaroksaban je lek koji se uzima oralno, oksazolinski je derivat koji deluje kao potentni direktni anti-Xa lek. Ima sledeće osobine: bioraspoloživost posle oralne primene mu je veća od 80%, inhibira faktor Xa, dostiže pik koncentraciju posle 2–4 h i njegovo poluvreme eliminacije je blizu 9 h. Oko 2/3 leka se eliminiše putem bubrega (ali samo polovina kao aktivan lek), a 1/3 putem creva. Kao i druga oralna jedinjenja, prvo je razvijen za pacijente koji se operišu na ortopediji, gde se pokazala njegova superiornost u odnosu na enoksaparin. Prvi put, posle dužeg vremena istorije antitrombotičkih lekova, novo jedinjenje je značajno smanjilo stopu simptoma venskih tromboembolijskih događaja. Ipak, ako se posmatra hirurški rad, stopa velikih krvarenja je povišena u poređenju sa enoksaparinom. Rivaroksaban je odobren od strane EMA i koristi se u Evropi. Nije registrovano povećanje rizika od krvarenja za ovaj potentan lek do sada^{48,49}.

Apiksaban je takođe potentan direktan reverzibilni anti-Xa inhibitor sa sledećim osobinama: bioraspoloživost posle oralne primene mu je 51–85%, poluvreme eliminacije 10–15 h, 25% leka se eliminiše putem bubrega, dok se 75% leka metaboliše

u jetri i eliminiše bilijarnom ili intestinalnom ekskrecijom. Pokazalo se da je apiksaban (2,5 mg dva puta dnevno) 12–24 h postoperativno bezbedan i efikasniji od enoksaparina (u dozi 40 mg jednom dnevno) u prevenciji asimptomatske TDV posle totalne zamene kolena i totalne zamene kuka. Bez sumnje je da će novi oralni antikoagulantni lekovi biti konkurenti NMH u bliskoj budućnosti i da će imati nove profilaktičke indikacije⁵⁰.

Izuzetno značajno je poznavati način praćenja efekta primenjenog leka. Monitoring antikoagulacije je prikazan u tabeli 8^{51,52}.

Tabela 8: Monitoring antikoagulacije^{51,52}

Lek	Metod monitoring
Antagonisti vitamina K	INR
NFH	aktivirano Parcijalno Tromboplastinsko Vreme (aPTT), Tr, Aktivirano koagulaciono vreme (ACT)
NMH	anti-faktor Xa, broj trombocita
Fundaparinux	anti-faktor Xa (kalibrisani)
Rivaroksaban	anti-faktor Xa (kalibrisani)
Apiksaban	anti-faktor Xa (kalibrisani)
Dabigatran	Diluciono Trombinsko Vreme (DTT)

Plazma koncentracija posle ordiniranja NMH, fundaparinuxa i rivaroksaban je veoma prediktabilna, tako da se rutinska kontrola anti-Xa ne preporučuje posle primene profilaktičkih doza, osim ako se

ne radi o pacijentima sa bubrežnom insuficijencijom ili gojaznima.

Antikoagulantni lekovi i regionalna anestezija

Kod pacijenata koji primaju antikoagulantnu terapiju postoji rizik od nastanka spinalnog i epiduralnog hematoma. Koji je to bezbedan vremenski interval od davanja antikoagulanta do punkcije u sklopu izvođenja regionalnih anestezioloških tehnika je važno pitanje i pregled preporučenih vremenskih intervala je prikazan u tabeli 9^{53–55}.

Postupci za reverziju dejstva antikoagulantnih lekova u slučaju potrebe za urgentnom hirurģijom su prikazani u tabeli 10^{56–58}.

Tabela 9: Pregled preporučenih vremenskih intervala pre i posle neuroaksijalnog plasiranja/vađenja katetera u odnosu na antikoagulaciju heparinima i Inhibitorima faktora Xa.

ASRA preporuke		ESA preporuke	BARA preporuke
NFH: Profilaktičke doze			
Vreme od primene leka do plasiranja/vađenja katetera	Nema kontraindikacija za plasiranje/vađenje katetera	4–6 h	4 h
Vreme plasiranja/vađenja katetera do primene doze leka		1 h	Nije dostupno (n/a)
Preporučeni laboratorijski testovi	Tr	Tr	Tr
NFH: Terapijske doze			
Vreme od primene leka do plasiranja/vađenja katetera	2–4 h	4–6 h	4 h
Vreme plasiranja/vađenja katetera do primene doze leka	1 h	1 h	1 h
Preporučeni laboratorijski testovi	Koagulacioni status	aPTT/ACT/Tr	aPTT/ACT/Tr
NFH: > 100 jedinica/kg/dan (Puna intraoperativna antikoagulacija)			
Vreme od primene leka do plasiranja/vađenja katetera	2–4 h	4–6 h	4 h

Vreme plasiranja/vađenja katetera do primene doze leka	1 h	1 h	1 h
Preporučeni laboratorijski testovi	Koagulacioni status	aPTT/ACT/Tr	aPTT/ACT/ Tr
NMH: Profilaktički (≤ 40 mg/dan)			
Vreme od primene leka do plasiranja/vađenja katetera	10–12 h	12 h	12 h
Vreme plasiranja/vađenja katetera do primene doze leka	2 h	4 h	2–4 h
Preporučeni laboratorijski testovi	Tr	Tr	Tr
NMH: Terapijski (> 40 mg/dan)			
Vreme od primene leka do plasiranja/vađenja katetera	24 h	24 h	24 h
Vreme plasiranja/vađenja katetera do primene doze leka	2 h	4 h	2–4 h
Preporučeni laboratorijski testovi	Tr	Tr	Tr
Fondaparinuks: 2.5 mg/dan			
Vreme od primene leka do plasiranja/vađenja katetera	Izvođenje neuroaksijalnog bloka samo pod uslovima koji se koriste u kliničkim studijama: jedan ubod, atraumatsko plasiranje igle	36–42 h	36 h
Vreme plasiranja/vađenja katetera do primene doze leka		6–12 h	12 h
Rivaroksaban: 10mg			
Vreme od primene leka do plasiranja/vađenja katetera	Nema dostupnih preporuka	22–26 h	18–20 h
Vreme plasiranja/vađenja katetera do primene doze leka		4–6 h	6 h
Apiksaban: 2,5 mg na 12 h			
Vreme od primene leka do plasiranja/vađenja katetera	Nema dostupnih preporuka	26–30 h	Nema dostupnih preporuka
Vreme plasiranja/vađenja katetera do primene doze leka	Nema dostupnih preporuka	4–6 h	Nema dostupnih preporuka
Dabigatran: 150–220 mg			
Vreme od primene leka do plasiranja/vađenja katetera	Nema dostupnih preporuka	34 h	Nema dostupnih preporuka
Vreme plasiranja/vađenja katetera do primene doze leka	Nema dostupnih preporuka	6 h	Nema dostupnih preporuka

ACT – aktivirano koagulaciono vreme; aPTT – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme; ASRA – American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine; BARA –Belgian Association for Regional Anesthesia; ESA – European Society of Anaesthesiology; NMH – niskomolekularni heparini; Tr – broj trombocita; NFH –nefrakcionirani heparin

Tabela 10: Urgentna hirurgija i antikoagulantni lekovi

Lek	Postupak za reverziju dejstva leka
Varfarin	<p>Kada je INR > 2–2,5 Ako do operacije ima > 4 h: konakion 4 mg i.v. u toku 10 min + male doze PCC. Kontrola INR-a pre operacije. Ako do operacije ima < 1 h ili pacijent krvari: PCC 10–50 E/kg, konakion 2–4 mg i.v. PCC –1000 E često obara INR < 4 na prihvatljiv nivo, ali neurohirurško krvarenje zahteva bezbedan nivo INR < 1,5. INR se meri 15–30 min posle infuzije PCC. Kontrola INR-a 2–3 puta prvog dana. Kada je INR > 7,5 ili bolesnik ima krvarenje u GIT-u: konakion 5–10 mg i.v. istovremeno sa velikim dozama PCC (3000 E). SSP 30 ml/kg – daje neizvestan efekat, veliki volumen i vreme potrebno za otapanje su nepovoljni.</p>
Acetilsalicilna kiselina	<p>– Desmopresin 0,3 µg/kg i.v. / 0,9% NaCl 100 ml u toku 15 min – Koncentrovani Tr – Traneksamična kiselina 1 gr na 6 h</p>
Klopidogrel Prasugrel Tiklopidin Tikagrelor	<p>– Metilprednizolon 0,5–1 mg/kg (Ix3) – dokumentovano za tiklopidin – Koncentrovani Tr – Desmopresin 0,3 µg/kg i.v. / 0,9% NaCl 100 ml u toku 15 min (nesiguran efekat) – Traneksamična kiselina 1 gr na 6 h</p>
Dabigatran Rivaroksaban Apiksaban	<p>aPTT – normalno Dabigatran – postoji specifičan antidot, teško dostupan još uvek PCC u punoj dozi (50 E/kg) (nesiguran efekat)</p>
Dalteparin/Enoksaparin s.c.	<p>< 8 h s.c. inj. protamin-sulfat 10 mg / 1000 E dalteparin (1 mg/mg enoksaparin) > 8 h s.c. inj. protamin-sulfat 5 mg / 1000 E dalteparin (0,5 mg/mg enoksaparin) Samo parcijalna reverzija (maks. 50–60 %) aPTT – normalno. Može biti potrebna dodatna doza, pošto efekat traje samo 2 h.</p>
Heparin – infuzija i.v.	<p>Protamin-sulfat 50 mg (7000 E anti-heparin) / 100 ml NaCl i.v. – 5–10 min aPTT uzeti posle 10–15 min. Može biti potrebna ponovljena doza. Heparin spontano gubi aktivnost posle 4–6 h.</p>

PCC – protrombin koncentrat kompleks; SSP – sveže smrznuta plazma

Zaključak:

Kod pacijenta, posle PCI preporučuje se prime-na dvojne antitrombocitne terapije u trajanju od najmanje 4 nedelje posle BMS, i godinu dana posle DES.

Mehaničke metode profilakse mogu biti dovoljne kod pacijenata sa malim do umerenim sveobuhvatnim rizikom za VTE, ali nedovoljne kod pacijenata koji imaju visok rizik.

Većina antikoagulanata se eliminiše putem bubrega i postoji realan rizik od akumulacije leka i pojave krvarenja kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom.

Pacijenti koji imaju umeren do visok rizik od razvoja VTE, a podvrgavaju se hirurškoj intervenciji, treba da primaju antikoagulanate sve do pune mobilizacije, a pri operaciji kuka ili velikoj abdominalnoj operaciji treba da primaju profilaksu u proseku 5 nedelja duže.

Plazma koncentracija posle ordiniranja NMH, fundaparinusa i rivaroksabana je veoma prediktabilna, tako da se rutinska kontrola anti-Xa ne preporučuje posle primene profilaktičkih doza, osim ako se ne radi o pacijentima sa bubrežnom insuficijencijom ili gojaznima.

Novi antitrombotski lekovi nemaju još uvek registrovan antagonistički lek ili je antagonistički lek teže dostupan.

Literatura:

- Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JJ, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(2 Suppl):e227S–e277S.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(2 Suppl):e195S–e226S.
- Heemskerk JW, Bevers EM, Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation. Thromb Haemost 2002; 88:186–93.
- Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Platelets and thrombin generation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22:1381–9.
- Kuijpers MJ, Munnix IC, Cosemans JM, van Vlijmen BJ, Reutelingsperger CP, oude Egbrink MG, Heemskerk JW. Key role of platelet procoagulant activity in tissue factor- and collagen-dependent thrombus formation in arterioles and venules in vivo. Differential sensitivity to thrombin inhibition. Microcirculation 2008; 15:269–82.
- Collet JP, Cuisset T, Range G et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. N Engl J Med 2012; 367:2100–2109.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Circulation 2011; 124:2574–609.
- Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. N Engl J Med 2012; 366:54–63.
- Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of „new-generation” drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). Eur Heart J. 2012; 33:606–613.
- Motovska Z. Management of antiplatelet therapy in patients at risk for coronary stent thrombosis undergoing non-cardiac surgery. Drugs. 2011; 1797–1806.
- Armstrong EJ, Feldman DN, Wang TY, Kaltenbach LA, Yeo KK, Wong SC, et al. Clinical presentation, management, and outcomes of angiographically documented early, late and very late stent thrombosis. JACC Cardiovascular Interv. 2012; 5:131–140.
- D'Ascenzo F, Bollati M, Clementi F, Castagno D, Lagerqvist B, de la Torre Hernandez JM, et al. Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: evidence from an international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221,066 patients and 4276 thromboses. Int J Cardiol. 2012.
- Kirtane AJ, Stone GW. How to minimize stent thrombosis. Circulation. 2011; 124:1283–1287.
- Vicenzi MN, Meislitz T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA, Metzler H. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery – a prospective outcome study. Br J Anaesth. 2009; 96:686–693.
- Gandhi NK, Abdel-Karim AR, Banerjee S, Brilakis ES. Frequency and risk of noncardiac surgery after drug-eluting stent implantation. Catheter Cardiovasc Interv. 2011; 77:972–976.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. Circulation 2007; 116:1971–96.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Circulation 2011; 124:2574–609.
- Brennan MT, Wynn RL, Miller CS. Aspirin and bleeding in dentistry: an update and recommendations. Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod. 2007; 104:316–323.
- Kumar N, Jivan S, Thomas P, McLure H. Sub-Tenon's anesthesia with aspirin, warfarin, and clopidogrel. J Cataract Refract Surg. 2006; 32:1022–1025.
- Broad L, Lee T, Conroy M, Bolsin S, Orford N, Black A, et al. Successful management of patients with a drug-eluting coronary stent presenting for elective, non-cardiac surgery. Br J Anaesth. 2007; 98:19–22.
- Ceppa DP, Welsby IJ, Wang TY, Onaitis MW, Tong BC, Harpole DH, et al. Perioperative management of patients on clopidogrel (Plavix) undergoing major lung resection. Ann Thorac Surg. 2011; 92:1971–1976.
- Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummarla PE, Hutyra M, Welsby IJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. JAMA. 2012; 307:265–274.
- McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-

- eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004; 364:1519–152.
24. de Souza DG, Baum VC, Ballert NM. Late thrombosis of a drug-eluting stent presenting in the perioperative period. *Anesthesiology* 2007; 106:1057–1059.
25. Bertrand M. When and how to discontinue antiplatelet therapy. *Eur Heart J* 2008; 10(supplement A):A35–A41.
26. Patterson L, Hunter D, Mann A. Appropriate waiting time for noncardiac surgery following coronary stent insertion: views of Canadian anesthesiologists. *Can J Anaesth* 2005; 52:440–441.
27. Berger PB, Bellot V, Bell MR, Horlocker TT, Rihal CS, Hallett JW, et al. An immediate invasive strategy for the treatment of acute myocardial infarction early after non-cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2001; 87:1100–1102.
28. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (3rd ed). *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35 (1):64–101.
29. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27(12):999–1015.
30. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28:172–197.
31. Kam PC, Egan MK. Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: pharmacology and clinical developments. *Anesthesiology* 2002; 96:1237–1249.
32. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. *Chest* 2008; 133(6 Suppl):381S–453S.
33. Samama CM, Albaladejo P, Benhamou D, Bertin-Maghit M, Bruder N, Doublet JD, et al. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23(2):95–116.
34. Samama CM, Albaladejo P, Benhamou D, Bertin-Maghit M, Bruder N, Doublet JD, et al. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23(2):95–116.
35. Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients having surgery: summary of NICE guidance. *BMJ* 2007; 334(7602):1053–1054.
36. Bergqvist D, Lowe G. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. *Arch Intern Med* 2002; 162(19):2173–2176.
37. Sors H, Safran D, Stern M, Reynaud P, Bons J, Even P. An analysis of the diagnostic methods for acute pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1984; 10(2):81–83.
38. Data from Hill J, Treasure T, Group GD. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline. *Heart* 2010; 96(11):879–82.
39. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001484
40. Samama CM, Vray M, Barre J, Fiessinger JN, Rosencher N, Lecompte T, et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement: a comparison of low-molecular-weight heparin with oral anticoagulant. *Arch Intern Med* 2002; 162 (19):2191–2196.
41. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318(18):1162–1173.
42. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed, American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e24S–e43S.
43. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmüller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88(7):913–930.
44. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002; 162(16):1833–1840.
45. Weitz JI. New oral anticoagulants in development. *Thromb Haemost* 2010; 103(1):62–70.
46. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2178–2185.
47. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370(9591):949–956.
48. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358(26):2776–2786.
49. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008; 358(26):2765–2775.
50. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Eng J Med* 2010; 363(26):2487–2498.
51. Samama MM, Martinoli J-L, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010; 103(4):815–825.
52. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld K-H, Wiennen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103(6):1116–1127.

53. Horlocker TT, Wedel D, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy – American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35:64–101.
54. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27:999–1015.
55. Vandermeulen E, Singelyn F, Vercauteren M, Brichant JF, Ickx BE, Gautier P, et al. Belgian guidelines concerning central neural blockade in patients with drug-induced alteration in coagulation: an update. *Acta Anaesthesiol Belg* 2005; 56:139–146.
56. Retningslinje for antitrombotisk behandling og profylakse, Norsk Selskap for Trombose og Hemostase. Main Editor: P O Vandvik, Mars 2014:23
57. Colomina MJ et al. Perioperative use of protrombin complex concentrates. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78:358–68.
58. Breivik et al. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesth Scand* 2010; 54:16–41.