

# REGIONAALANESTEESIA JA ANTIAGOAGULATSIOON

RAVIJUHIS

Eesti Anestesioloogide Selts

Tallinn 2011

## **Eessõna**

Käesolev ravijuhend on koostatud Eesti Haigekassa ja Eesti Anestesioloogide Seltsi lepingu alusel vastavalt Eesti Haigekassa ravijuhendite koostamise põhimõtetele. Ravijuhend on kooskõlastatud Eesti Kirurgide Assotsiatsiooni ja Eesti Traumatoloogide- Ortopeedide Seltsiga.

Ravijuhendi koostajad:

Agnes Aart

Juri Karjagin

Raido Paasma

Andres Sell

Indrek Rätsep

17. jaanuar 2011

## Sisukord

1. Sissejuhatus.....	4
2. Spinaalhematoom: määratlus ja tekkerisk .....	5
3. Spinaalhematoomi riski vähendamine .....	7
4. Fraktsioneerimata hepariin.....	8
5. Madalmolekulaarne hepariin .....	11
6. Teised trombiini või Xa faktori inhibiitorid.....	15
7. Suukaudsed antikoagulandid (varfariin).....	17
8. Trombotsüütide agregatsiooni mõjutavad ravimid. ....	21
9. Antiagregantide ja antikoagulantide kombineerimine. ....	26
11. Trombolüütilise/fibrinolüütilise raviga seotud veritsused. ....	27
12. Perifeersed närviblokaadid ja antikoagulatsioon. ....	28
14. Tabel 9. ....	29
14. Kasutatud kirjandus .....	31

## 1. Sissejuhatus

Kaasaegses anesthesioloogias kasutatakse ohutu perioperatiivse anesteesia ja analgeesia läbiviimisel üldanesteesiat, regionaalanesteesiat ja nende kombinatsioone. Eesti anesthesioloogia praktikas on aastatel 1989-2009 regionaalanesteesia osakaal anesteesiate üldarvust tõusnud 2.8%-lt kuni 18.9%-ni. Intensiivsem regionaalanesteesia meetodite kasutamine on saanud võimalikuks tänu uute meetodite, ravimite ja töövahendite kasutamisele. Regionaalanesteesia kasutamine omab teatud olukordades eeliseid võrreldes üldanesteesiaga. Tõestatud on efektiivsem postoperatiivse valu kontroll, väiksem veritsus ja kopsuarteri trombembooliate esinemissagedus. Samuti on täheldatud väiksemat tüsistuste esinemissagedust hingamis- ja kardiovaskulaarsüsteemi poolt ning paremat kognitiivset funktsiooni vanemaealiste haigete vahetus postoperatiivses perioodis [1-8].

Samal perioodil on märgatavalt suurenenud antitrombootiliste ravimite kasutamine perioperatiivsete trombootiliste tüsistuste profülaktilisel eesmärgil. Nimetatud ravimite samaaegsel kasutamisel koos tsentraalse regionaalanesteesia või -analgeesia protseduuridega suureneb veritsuse oht spinaalkanalis ning risk spinaalhematoomi tekkeks koos sellest tuleneva seljaaju kahjustusega. Käesolevas juhendis käsitletakse tsentraalse regionaalse anesteesiana (neuraksiaalse blokaadina) järgmiseid regionaalanesteesia protseduure:

1. spinaalpunktsioon
2. epiduraalpunktsioon
3. epiduraalpunktsioon koos kateetri asetamisega
4. epiduraalkateetri eemaldamine.

Epiduraalkateetri eemaldamisel on risk spinaalhematoomi tekkeks võrdne riskiga epiduraalkateetri asetamisel [9].

Eestis puudusid ühtsed seisukohad tsentraalse regionaalse anesteesia teostamiseks hüübimist mõjutava ravi foonil. Sellest tulenevalt moodustas Eesti Anesthesioloogide Selts tööühma, et koostada vastav ravijuhis. Tegemist on preventsiiooni juhise, mis kirjeldab kokkuvõtlikult riski ja oodatavat kasu ning teeb konsensuslikud soovitusel. Euroopa Anesthesioloogide Selts avaldas analoogilise ravijuhise aastal 2010 [10]. Soovituste tugevuse gradatsioon ja tõendus põhise tase on toodud tabelis 1 [11].

Tabel 1. Soovituste klassid ja tõendus põhise tase.

Soovituste klassid	
<b>Klass I</b>	Tõestatud kasu või üldlevinud seisukoht, et ravi on kasulik.
<b>Klass II</b>	Andmed ravi kasulikkuse kohta on vasturääkivad.
<b>Klass III</b>	On tõestatud või üldiselt levinud seisukoht, et ravi või protseduur ei ole kasulik/efektiivne või on isegi kahjulik

  

Tõendus põhise tase	
<b>A</b>	Andmed mitmest randomiseeritud uuringust ja/või meta-analüüsist.
<b>B</b>	andmed suurtest mitte randomiseeritud uuringutest
<b>C</b>	Ekspertide konsensus ja/või väikesed uuringud, retrospektiivsed analüüsid, registrid

Selgituseks: hüübimist mõjutavate ravimite ja regionaalanesteesia kasutamise puhul I astme soovitus kirjeldab olukordi, kus protseduuri läbiviimine on patsiendile ohutu, II astme soovitus kirjeldab olukordi, kus oodatava kasu ja riski suhe on ebaselge ja III astme soovitus kirjeldab situatsiooni, kus protseduuri veritsuse risk on kõrge ja protseduur seetõttu vastunäidustatud (näit. tsentraalne regionaalne blokaad varfariinravi foonil).

Tulenevalt spinaalhematoomi väga madalast esinemissagedusest ei tugine soovitused randomiseeritud uuringutele, vaid pigem juhukirjeldustele, retrospektiivsetele analüüsidele ja ekspertarvamustele. Ekspertide arvamused baseeruvad preparaatide farmakokineetikal. Sellest tulenevalt on levinud seisukoht, et antitrombootiliste ravimite kasutamisel peab jääma 2 (kaks) eliminatsiooni-poolestusaega viimase manustamise ja regionaalanesteesia protseduuri vahele [12].

## 2. Spinaalhematoom: määratlus ja tekkerisk

Spinaalhematoomiks loetakse sümptomaatilist veritsust seljaaju piires. Spinaalhematoom võib tekkida kolmes erinevas kihis: epiduraalses, subduraalses või subarahnoidaalses. Käesolevas juhendis ei tehta vahet lokaliseerimisel ja kasutatakse ühist terminit spinaalhematoom (SH). SH võib tekkida ka spontaanselt

ilma tsentraalse regionaalse blokaadita. SH-i absoluutne risk tromboosi profülaktika tingimustes ei ole teada ja juhtumid pärast tsentraalset regionaalset blokaadi on niivõrd harvad, et neid ei ole võimalik uurida randomiseeritult. Retrospektiivsetele ülevaadetele tuginedes võib ütelda, et risk on seni arvatust kõrgem [13 – 19].

USA-s on enokspariini manustamine süvaveenitromboosi profülaktikaks annuses 30 mg 2 (kaks) korda päevas tekitanud SH-de sageduse ohtliku tõusu. Retrospektiivse analüüsi tulemusel hinnati SH-i sageduseks peale spinaalanesteesiast 1:40800, peale epiduraalanesteesiast ilma kateetri asetamiseta 1:6600 ja peale epiduraalkateetri asetamist 1:3100 [13].

Ulatuslikus kirjanduse ülevaates aastatest 1906-1994 on kirjeldatud 61 SH-i juhtu, mis olid seotud spinaal- ja epiduraalanesteesiaga. 42-l juhul 61-st (68%) esines see haigetel, kelle hemostaas oli inhibeeritud: 25-le haigele manustati fraktsioneerimata või madalmolekulaarset hepariini, 5-le haigele manustati hepariini vaskulaarkirurgiliseks operatsiooniks, 12-l haigel esinesid koagulopaatia või trombotsütopeenia tunnused või neid raviti trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ainete (aspiriin, indometatsiin, tiklopidiin), suukaudsete antikoagulantide, trombolüütikumide või dekstraane sisaldavate kolloididega vahetult enne või pärast spinaal- või epiduraalanesteesiast. Nõela või kateetri siseseviimine oli raskendatud 15-l (25%) haigel, veritsus ilmnes 15-l (25%) haigel. Kokku 53-l haigel 61-st (87%) esines hüübimise häire ja/või raskendatud punktsioon. Spinaalanesteesia teostati 15-l haigel, ülejäänud 46-l haigel kasutati epiduraalanesteesiast, millest omakorda 32-l juhul kasutati epiduraalkateetrit. 15-l haigel ilmnes SH peale epiduraalkateetri eemaldamist. Üheksal haigel eemaldati kateeter ravidosis heparinisatsiooni foonil. Neuroloogilises sümptomaatikas domineeris süvenev sensoorne või motoorne blokaad (68% haigetest) ja vähemal määral soole- ja põietegevuse häired (8% haigetest). Olulisena rõhutati, et seljaaju isheemia oli osaliselt või täielikult pöörduv nendel haigetel, kellel teostati laminektoomia 8 tunni jooksul alates neuroloogiliste sümptomide tekkest (38% SH-i haigetest) [20].

Euroopas on enim levinud venoosse tromboosi profülaktiline ravi 40 mg enoksapriiniga üks kord päevas nahaalusi, mis põhjustab vähem hemorraagilisi tüsistusi kui USA praktikas. Rootsisis aastatel 1990-1999 läbiviidud regionaanesteesiaste retrospektiivne analüüs näitas, et SH-i sagedus oli pärast spinaalanesteesiast 1:156 000 ja epiduraalanesteesiast 1:18 000. Sünnitusabis oli SH-i sagedus 1:200 000 ja vanematel naistel põlveliigese endoproteesimise puhul 1:3600.

Kokku kirjeldati 33 juhtu. SH-i riskifaktoriteks olid naissugu (24 patsienti), juhiste puudumine, antitrombootiliste ravimite kasutamine ja raskendatud punktsioon [14]. Erinevate maade- retrospektiivsed analüüsid on näidanud, et SHi sagedus varieerub 1:2700 kuni 1:19505 [15-18]. Ühes uuringus on näidatud, et lumbaalpiirkonna epiduraalanesteesia korral on risk SH-i tekkeks suurem (1:1341) võrrelduna torakaalpiirkonna epiduraalanesteesiaga (1:10199) [17].

### 3. Spinaalhematoomi riski vähendamine

Tsentraalseid regionaalseid blokaade teostavad üksused peavad:

- kasutama selgeid juhiseid nende protseduuride läbiviimiseks
- omama jälgimise protokolle tuvastamiseks SH-i teket
- jälgima SH-i käsitlemise taktikat

SH-i sümptomaatika:

- uus ja tugev seljavalu, sageli kiirguva iseloomuga
- jalgade nõrkus, millest areneb paraparees või -pleegia
- tundlikkuse häired, mis ei ole seotud blokaadiga
- soole ja/või kusepõie häired

Sümptomid võivad tekkida kohe pärast regionaalanesteesia protseduuri või hiljem [19].

SH-i kahtluse korral tuleb toimida järgnevalt:

- Koheselt teostada MRI kui kõige tundlikum diagnostiline meetod. Alternatiivina tulevad arvesse CT-uuring ja müelograafia.
- *In situ* kateetri puhul seda **mitte eemaldada**, vaid aspireerida verd kateetri kaudu.
- Laminektoomia on ainuke definitiivne dekompressiooni meetod. Ajaintervall sümptomide tekkest, kuni laminektoomiani peab olema võimalikult minimaalne ja mitte ületama 6-12 tundi [18, 20]

**SH-i tekkeriski vähendamiseks soovitatakse:**

- ***Jälgida patsienti motoorse blokaadi tekkimise suhtes regulaarselt epiduralanalgeesia käigus ja 24 tundi pärast kateetri eemaldamist (II C)***
- ***Informeerida patsienti, kui tähtis on teada anda nõrkusest jalgades, seljavalust ja tundlikkuse kadumisest perineumil (I B)***

- *Epiduraal- ja spinaalkateetritesse kasutada lahuseid minimaalse võimaliku lokaalanesteetikumi kontsentratsiooniga. Kombinatsioon opioididega vähendab lokaalanesteetikumi vajadust ja seega kõrvalmõjude intensiivsust, mis omakorda kergendab SH-i varast diagnostikat (II C)*

#### **4. Fraktsioneerimata hepariin**

##### **Farmakoloogia.**

Fraktsioneerimata hepariin inhibeerib võrdselt faktoreid IIa ja Xa. Profülaktiliste annuste ( $\leq 5000$  TÜ nahaalusi) kasutamisel on raviefekt ettearvamatu, sest enamusel patsientidest ei põhjusta selline annus mõõdetavaid häireid hüübimises, kuid üksikutel patsientidel võivad plasmakontsentratsioonid erineda kuni 10 korda [21, 22]. Sellise varieeruvuse tõttu soovitatakse käesolevaga analoogilises Skandinaavia Ravijuhises venoosse trombembolismi profülaktikas fraktsioneerimata hepariini kasutamisest loobuda. [23]

Hepariini põhinäidustuseks on süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia ravi ja operatsiooniaegne trombembooliliste tüsistuste ennetamine veresoontekirurgias. Intravenoosel manustamisel saabub toime koheselt ja poolestusaeg on 1-2 tundi sõltuvalt annusest. Poolestusaeg pikeneb mittelineaarselt annuse suurendamisel olles 30 minutit (kui annus on 25TÜ/kg), 60 minutit (kui annus on 100 TÜ/kg) ja 150 minutit (kui annus on 400 TÜ/kg) [24]. Hepariini efekti monitoorimiseks on kasutatav aktiveeritud partiaalne tromboplastiini aeg (APTT), mis on terapeutilise efekti saavutamisel 2-3 korda pikenenud. Fraktsioneerimata hepariini eeliseks on antagonisti olemasolu. 1 mg protamiinsulfaati neutraliseerib 100TÜ hepariini. Pikemaajalisel kasutamisel (rohkem kui 5 päeva) võib fraktsioneerimata hepariin põhjustada trombotsütopeeniat [24].

##### **SH-i riskifaktorid seoses regionaalanesteesia teostamisega hepariinravi foonil.**

Kuni 1980-ndate aastate alguseni kasutati rutiinselt subarahnoidaalset punktsiooni (kompuutertomograafia asemel), et otsustada peaaegu insuldiga haigete hepariinravi näidustuse üle. Spinaalpunktsiooni abil uuritud ja hiljem hepariiniga ravitud haigetest kirjeldati SH-i 7-1 juhul 342-st [25]. Toodi esile 3 põhilist faktorit, mis suurendasid hematoomi tekke riski: (a) lumbaalpunktsiooni ja hepariini manustamise vaheline intervall lühem kui 60 min; (b) traumaatiline lumbaalpunktsioon; (c) samaaegne



antiagregantide kasutamine. Eelpool nimetatud riskifaktorid on leidnud kinnitust ka suuremates juhukirjelduste ülevaadetes [26, 27, 28], kus kirjeldatakse SH-de esinemist seoses regionaalanesteesiaga fraktsioneerimata hepariinravi foonil. Alljärgnevas tabelis (tabel 2) kirjeldatakse SH-i eeldatavat tekkesagedust erinevate riskifaktorite esinemisel [26].

Tabel 2. Spinaalhematoomi tekke suhteline risk tsentraalsete blokaadide puhul [26].

Riskifaktor	Spinaal-hematoomi tekke suhteline risk	Eeldatav esinemissagedus epiduraalanesteesia korral	Eeldatav esinemissagedus spinaalanesteesia korral
<b>Protseduur ilma hepariinita</b>			
Atraumaatiline punktsioon	1,00	1: 220 000	1: 320 000
Traumaatiline punktsioon	11,2	1: 20 000	1: 29 000
Patsient aspiriinravil	2,54	1: 150 000	1: 220 000
<b>Hepariini kasutamine peale tsentraalse regionaalblokaadi teostamist</b>			
Atraumaatiline punktsioon	3,16	1: 70 000	1: 100 000
Traumaatiline punktsioon	112	1: 2 000	1: 2 900
Hepariin >1 t pärast punktsiooni	2,18	1: 100 000	1: 150 000
Hepariin <1 t pärast punktsiooni	25,2	1: 8 700	1: 13 000
Koos aspiriiniga	26	1: 8 500	1: 12 000

#### Soovitused regionaalanesteesia teostamiseks süsteemse heparinisatsiooni korral.

- *Patsientidel, keda ravitakse fraktsioneerimata hepariini infusiooniga soovitatakse peatada hepariini infusioon vähemalt 3-4 tundi enne planeeritavat regionaalanesteesia protseduuri. APTT normaliseerumine tuleb dokumenteerida (II A). Järgnevat (madalas doosis) hepariini manustamist soovitatakse mitte varem kui 1 tunni möödudes peale protseduuri (II C).*
- *Patsientidel, keda on ravitud fraktsioneerimata hepariiniga pikemalt kui 5 päeva soovitatakse kontrollida trombotsüütide arvu enne regionaalanesteesia protseduuri (I B)*
- *Kui operatsiooni ajal on hepariini kasutamine vältimatu, siis on tsentraalne regionaalne blokaad lubatud järgnevate soovituste täitmisel:*
  - *Ajaline intervall regionaalanesteesia protseduuri ja hepariini manustamise vahel peab olema vähemalt 1 tund. Mitte ületada hepariini annuseid 5000 TÛ või 70TÛ/kg kohta (II C)*
  - *Epiduraalkateetri eemaldamine peab toimuma 3-4 tundi pärast viimast hepariini manustamist ja hüübimissüsteemi seisundi*

*hindamist. Re-hepariniseerida soovitatakse mitte varem kui 1 tund pärast kateetri eemaldamist (II C)*

- *Verise või traumaatilise spinaal-/epiduraalpunktsiooni korral on risk spinaalhematoomi tekkeks tõusnud kuni 50%. Patsienti soovitatakse peale punktsiooni tähelepanelikult jälgida võimaliku seljaaju kompressiooni kiireks tuvastamiseks. (II C)*
- *Praeguseks ei ole piisavalt kogemust ega andmeid, et kindlaks määrata SH-i tekkeriski täieliku heparinisatsiooni tingimustes karidokirurgilistel operatsioonidel. Tsentraalse regionaalse anesteesia positiivne efekt komplikatsioonide vähenemisele ja suremusele on ebaoluline, mistõttu arvatakse, et selle kasutamisest kardiokirurgilistel haigetel tuleks loobuda (II C)*
- *Hepariini annuste puhul üle 100 TÜ/kg kohta, võib veritsusrisk olla oluliselt tõusnud ja seetõttu soovitatakse teostada regionaalanesteesia protseduur mitte varem kui 6 tunni möödudes peale hepariini manustamist (III C).*

#### **Madalas doosis hepariin subkutaanse (s/k) manustamisviisiga.**

Madalas doosis hepariini suurim kasutusvaldkond on üld- ja uroloogiline kirurgia [29]. 5000TÜ hepariini s/k-le iga 12 h järel on laialt levinud praktika süvaveeni tromboosi profülaktikaks. Sellise annuse kasutamise puhul ei kaasne muutusi hüübimissüsteemis, sh. APTT väärtustes. Vaid kuni 15%-l patsientidest on leitud APTT aja pikenemist ja mitte rohkem kui 1.5 korda võrrelduna baasväärtusega [24]. Samas võivad 2-4% subkutaansel hepariinravigal olevatest haigetest olla eelpool toodud raviskeemi juures juba terapeutilises antikoagulatsioonis. Pikemaegse (> 5 päeva) raviga võib osadel patsientidel esineda trombotsüütide arvu vähenemist [24]. Laialdane s/k hepariini kasutamine ning vähene komplikatsioonide arv viitavad sellele, et sellise raviga on spinaalhematoomi tekke risk minimaalne. On kirjeldatud 9-t uuringut s/k hepariini saavate patsientide üldarvuga üle 9000-e [21]. Nendes uuringutes ei ole esinenud komplikatsioone. Laialdane on ilma märkimisväärse arvu tüsistusteta s/k hepariini kasutamine nii Euroopas kui ka USA-s. S/k hepariini kasutamisest tingitud spinaalhematoomide esinemise kohta on vaid 4-a juhtumi kirjeldus, neist 3 olid epiduraalhematoomid ja 1 subarahnoidaalne hematoom [24].

Kokkuvõtvalt on oluline rõhutada, et subkutaansel hepariinravigil olevatel patsientidel on spinaalhematoomi esinemissagedus regionaalanesteesia foonil väga väike.

**Soovitused regionaalanesteesia kasutamiseks subkutaanse fraktsioneerimata hepariinravigil (I C).**

- *Madala doosi subkutaanse hepariini kasutamine ei ole regionaalanesteesia kasutamise vastunäidustuseks.*
- *Regionaalanesteesiaga seotud veritsuse riski on võimalik vähendada hepariinisüste edasilükkamisega peale blokaadi; suurenenud risk veritsuseks võib esineda kurnatud patsientidel pikaajase hepariinravigil korral.*
- *Hepariinist tingitud trombotsütopeenia esinemise tõttu tuleks kõigil patsientidel, kes on saanud hepariini 4 ja enam päeva, määrata trombotsüütide arv enne regionaalanesteesiat ning enne epiduraalkateetri eemaldamist.*

## **5. Madalmolekulaarne hepariin**

### **Madalmolekulaarne hepariini farmakoloogia, monitooring ja toime peatamine.**

Sarnaselt fraktsioneerimata hepariinile pärsvivad madalmolekulaarsed hepariinid faktoreid Iia ja Xa, kuid Iia/Xa pärssimise suhe on tõhusam Xa faktori suhtes ligikaudu 1:3. Madalmolekulaarse hepariini biokeemilised ja farmakoloogilised omadused on võrreldes fraktsioneerimata hepariiniga erinevad, milledest olulisemad on: (a) antikoagulatsiooni toime on määratav anti-Xa aktiivsuse abil, (b) pikem poolestusaeg (3–7 tundi) ja (c) protamiini toime avaldub ainult anti Iia neutraliseerimises ja on seetõttu osalise efektiga [30-33]. Anti Xa toime maksimum saabub 3-5 tundi pärast manustamist ja pika poolestusaja tõttu on anti-Xa aktiivsus mõõdetav ka 12 tundi peale manustamist. Pikaajase ravi madalmolekulaarse hepariiniga võib põhjustada anti-Xa aktiivsuse akumulatsiooni ja fibrinolüüsi [34]. Madalmolekulaarse hepariini poolestusaeg plasmas pikeneb patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min tekitades kumulatsiooni ohu [35, 36], Nendel patsientidel on soovitatav annuse vähendamine 50% võrra [12]. Madalmolekulaarsed hepariinid erinevad üksteisest nii biokeemiliselt kui ka farmakoloogiliselt; sealhulgas molekulmassi, anti-Iia ning anti-Xa aktiivsuse ja plasma poolestusaja poolest.

Vastavate võrdlevate uuringute puudumise tõttu ei ole võimalik hinnata erinevate madalmolekulaarsete hepariinide toimeid omavahel [37].

### **Spinaal- ja epiduraalanesteesia madalmolekulaarse hepariiniga ravitud haigetel.**

1992 ja 1993 aastal on Bergkvist kaasautoritega publitseerinud kaks ülevaadet, mis peegeldasid Euroopa kogemust tsentraalsete regionaalsete anesteesiatega madalmolekulaarse hepariini profülaktilise annuse (üks kord päevas) kasutamise foonil [38, 39]. Nimetatud artiklid analüüsisid 9 013 patsienti, kellel teostati neuraksiaalne anesteesia madalmolekulaarse hepariini kasutamise foonil ning vaid ühel patsiendil kirjeldati SHi teket. Ameerika Ühendriikides võeti madalmolekulaarsed hepariinid kasutusele 1993.a, kusjuures manustamine profülaktilises annuses oli kaks korda ööpäevas. Dokumenteeriti rohkem kui 40 SH juhtu 5-e aasta jooksul. Arvestades tsentraalse regionaalnesteesia levikut ja madalmolekulaarse hepariini kasutamise andmeid hinnati SHi riski epiduraalanesteesia puhul 1:3000 ja spinaalanesteesia puhul 1:40 000. Kuid on tõenäoline, et arvatud riskid olid alahinnatud, sest hiljem teatati veel 20 publitseerimata SH juhtumist samal perioodil. 2003 aastal muudeti USA-s madalmolekulaarse hepariini kasutamise tavasid tsentraalsete regionaalnesteesiatega puhul. Aastatel 2003–2009 kirjeldati 6 SH-i juhtumit, mis olid seotud regionaalnesteesiatega ja madalmolekulaarse hepariiniga, neist kaks patsienti tarvitasid paralleelselt ka trombotsüütide funktsiooni pärssivaid ravimeid [40-45]. Moen kaasautoritega on kirjeldanud 33 SH-i juhtumit Rootsis aastatel 1990-1999, mis esinesid pärast tsentraalset regionaalnesteesi. 33-st juhtumist 7-l kasutati madalmolekulaarset hepariini, 8-l juhul ei olnud tromboosi profülaktikaks kasutatud ravim dokumenteeritud. Nendest 15-st juhtumist 13-l oli madalmolekulaarse hepariini ja regionaalnesteesia protseduuri vaheline aeg olnud liiga lühike (7 patsienti) või oli kasutusel veel teine hüübimist mõjutav ravim- dekstraan või mittesteroidne põletikuvastane aine (MSPV) (6 patsienti) [14].

### **Spinaalhematoomi riskifaktorid.**

Tuginedes MedWatch süsteemis publitseeritud juhtumitele ja võttes kokku Euroopa ja USA kogemuse on defineeritud SH-i riskifaktorid (Tabel 3) [11, 14, 46].

Riskifaktorite omavahelise mõju kirjeldamine olemasolevate andmete põhjal ei ole võimalik.

Tabel 3. Patsiendi, anesteesia ja madalmolekulaarse hepariini doseerimisega seotud riskifaktorid, mis võivad põhjustada SH-i teket.

<b>Patsiendiga seotud faktorid</b>
Naissugu
Kõrge iga
Anküloseeriv spondüliit
Neerude puudulikkus.
<b>Anesteesiaga seotud faktorid</b>
Traumaatiline punktsioon nõelaga/ traumaatiline kateetri paigaldamine
Epiduraalne (ohtlikum kui spinaalne ) tehnika
Seesolev epiduraalkateeter madalmolekulaarse hepariini manustamise ajal
<b>Madalmolekulaarse hepariini doseerimisega seotud faktorid</b>
Vahetu preoperatiivne või intraoperatiivne madalmolekulaarse hepariini manustamine
Varane postoperatiivne madalmolekulaarse hepariini manustamine
Paralleelne ravi antiagregantide või antikoagulantidega
Madalmolekulaarse hepariini manustamine kaks korda päevas

### **Madalmolekulaarse hepariini näidustus nn. sildamisraviks.**

Madalmolekulaarsel hepariinil on leitud hea efekt perioperatiivses sildamisravis (ingl. keeles- bridging therapy) patsientidel, kes on pideval antikoagulantravil varfariiniga. Eelseisva kirurgilise tegevuse tõttu varfariinravi katkestatakse ning INR-i väärtus langeb. Sellisel puhul kasutati varem statsionaaris fraktsioneerimata hepariini. Ambulatoorselt on kasutatav madalmolekulaarne hepariin annustes, mida kasutatakse süvaveeni tromboosi ravis. Need nn. ravidoodid on suuremad profülaktilistest doosidest, mistõttu regionaalnesteesia punktsiooni ei soovitata teostada enne 24 t möödumist viimasest doosist. Oluline on ka esimese postoperatiivse doosi ajastamine. Võimaliku veritsusriskiga haigetel tuleks kaaluda spinaal- või üldnesteasiat, kuna need võivad olla ohutumad kui epiduraalanesteesia.

**Madalmolekulaarse hepariini esimene annus perioperatiivseks süvaveeni tromboosi profülaktikaks.**

Preoperatiivselt manustatakse madalamolekulaarne hepariin operatsioonile eelneva päeva õhtul. Viimase kümnendi erialakirjanduses avaldatud uuringutes on näidatud, et profülaktika alustamine postoperatiivselt vähendab veritsusriski ja ei tõsta trombembooliliste tüsistuste arvu [47, 48]. Kirjeldatud uuringutes alustati profülaktikat madalmolekulaarse hepariiniga 2-6 tundi peale operatsiooni lõppu [49]. Selline praktika peaks vähendama riski ka SH-i tekkeks. Samas arvatakse, et trombembooliliste tüsistuste tekkeks kõrge riskiga patsiendid, (kõrge iga, reieluu kaela murrud ja pahaloomulised kasvajad) vajavad ikkagi profülaktika alustamist preoperatiivselt.

**Soovitused tsentraalse regionaalanesteesia kasutamiseks madalmolekulaarset hepariini saavatel haigetel.**

- *Patsientidel, kellel viiakse läbi ravi madalmolekulaarse hepariini profülaktiliste annustega (näit. enoksapariin 40 mg või daltepariin 5000TÜ) üks kord päevas soovitatakse, et ajaintervall viimasest annusest kuni regionaalanesteesia protseduuri teostamiseni oleks vähemalt 10 tundi (I C)*
- *Kõrgemate annuste puhul kui 40 mg enoksapariini, 5000TÜ daltepariini või võrdväärset doosid teiste preparaatidega peaks ajaintervall olema vähemalt 24 tundi (I C)*
- *Raske neerufunktsiooni häire korral, kui kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min, soovitatakse samuti pikemaid ajaintervalle kui 12 tundi (I C).*
- *Pärast regionaalanesteesia protseduuri soovitatakse, et ajaintervall järgmise madalmolekulaarse hepariini manustamiseni oleks vähemalt 4 tundi (II C)*
- *patsientidel vanuses üle 75 aasta soovitatakse jälgida neerufunktsiooni madalmolekulaarse hepariinnravi foonil juhul kui neil on epiduraal- või spinaalkateeter.*
- *Juhul kui kasutatakse madalmolekulaarse hepariini annustamist kaks korda päevas ei soovitata eemaldada kateeterit enne 24 tunni möödumist madalmolekulaarse hepariini viimasest manustamisest (II B)*

## 6. Teised trombiini või Xa faktori inhibiitorid

### **Naatriumfondapariinuks (fondapariinuks).**

Ravim on keemiliselt pentasahhariid, mis seondudes ATIII-ga pärsib Xa faktorit, kuid ei mõjuta IIa faktorit ega trombotsüüte. Fondapariinuksi plasma poolestusaeg on 17-21 tundi, mis võimaldab üks kord päevas manustamist. Poolestusaeg võib olla oluliselt pikem neerukahjustusega patsientidel. Esimene annus soovitatakse manustada 6 tundi peale operatsiooni lõppu [50]. Ühte SH-i juhtumit kirjeldati annuse leidmise uuringus (kasutatud annus oli 2 korda suurem tromboosi profülaktikaks vajalikust) [50, 51]. Fondapariinuksi kasutuselevõttule järgnevas uuringus 3600-l patsiendil ei kirjeldatud ühtegi SH-i, kuid tuleb arvestada, et uuringusse kaasamise kriteeriumid olid kitsad: vajalik oli atraumaatiline punktsioon esimesel katsel ja epiduraalkateetri eemaldamine 2 tundi enne esimest fondapariinuksi manustamist. Hilisem uuring, kus 1630-l patsiendil kasutati neuraksiaalseid kateetreid või sügavate perifeersete närvide juurde asetatavoid kateetreid ei kirjelda tõsiseid hemorraagilisi komplikatsioone. Uuringus eemaldati kateetrid 36 tundi pärast viimast annust ja järgnev annus lükati edasi 12 tundi pärast kateetri eemaldamist [52]. Tegelik SH-i risk fondapariinuksi kasutamisel ei ole teada. Tsentraalse regionaalanesteesia kasutamisel peavad olema rakendatud sama ranged kriteeriumid, kui olemasolevates uuringutes ehk atraumaatiline punktsioon, üks katse ja kateeritest hoidumine.

### **Soovitused regionaalanesteesia kasutamiseks fondapariinuksi saavatel patsientidel (II B).**

- *Ravi fondapariinuksiga soovitatakse alustada vähemalt 6 tundi pärast regionaalanesteesia protseduuri.*
- *Preoperatiivse fondapariinuksi kasutamise puhul soovitatakse hoida ajalist vahet viimase annuse ja regionaalanesteesia protseduuri vahel vähemalt 36 tundi.*
- *Peale kateetri eemaldamist soovitatakse manustada järgmine doos mitte enne 12 tunni möödumist.*
- *Neerukahjustusega patsientidel peavad ajalised intervallid olema pikemad.*

### **Desirudiin, lepirudiin**

Ravimid on rekombinantsed hirudiinid, mis selektiivselt pärsivad trombiini, lisaks inhibeerivad ka fibriini, mis on juba seostunud trombiiniga pärssides sellega trombi kasvu. Nende toimet saab monitorida APTT või ECT (hüübimisaeg ekariiniga) abil.

Piikefekt saavutatakse 2 tunni jooksul pärast manustamist. Eliminatsiooni plasma poolestusaeg on 2-3 tundi, kuid oluliselt pikenenud neerukahjustusega patsientidel [53].

Lepirudiini on manustatud vahetult pärast tsentraalse regionaalanesteesia protseduuri ilma, et oleks tekkinud SH, kuid lähtudes ravimi farmakokineetikast ei ole see soovitatav.

### **Soovitused**

- *Patsientidel, kes saavad trombiini inhibiitoreid ja kellel on normaalne neerufunktsioon soovitatakse teostada neuraktsiaalseid blokaade mitte varem kui 8 tundi pärast viimast manustamist ja manustada trombiini inhibiitoreid mitte varem kui 2-4 tundi peale regionaalanesteesia protseduuri. (II C)*

### **Argatrobaan**

Ravim on pöörduv trombiini inhibiitor, mille kasutamisnäidustuseks on II (teist) tüüpi hepariin-indutseeritud trombotsütopeenia. Manustamine on ainult intravenoosne ja eliminatsioon toimub 100% maksas. Seetõttu on üheks näidustuseks neerupuudulikkuse olemasolu. Efekti monitooritakse APTT-ga, mis peab olema vahemikus 1.5 – 3 pikem normist. Eliminatsiooni poolestusaeg on 35-45 min ja seega saavutatakse APTT normaliseerumine 2-4 tunniga pärast infusiooni lõpetamist [54]. Patsientidel, kellel esineb hepariin-indutseeritud trombotsütopeenia on antikoagulatsiooni katkestamine seotud tõsise tromboosi riskiga. Sageli on nende patsientide seis kriitiline, mis teeb regionaalanesteesia võimatuks. (III C)

### **Dabigatraan**

Suukaudne pöörduv monovalentne trombiini inhibiitor, mis toimib nii vabalt tsirkuleerivale, kui ka trombiga seostunud trombiinile. Biosaadavus 5%, plasma maksimum kontsentratsioon saavutatakse 2 tunniga. Poolestusaeg 8 tundi pärast ühekordset manustamist ja 17 tundi pärast korduvaid annuseid. 80% eritub neerudega muutumatul kujul ja ravim on seetõttu vastunäidustatud neerude puudulikkuse puhul. [55, 56]. Dabigatraan pikendab APTT-d ja teoreetiliselt võib tema toimet antagoniseerida aktiveeritud VII faktoriga [56]. Tootja ei soovita läbi viia neuraktsiaalset blokaadi dabigatraani kasutamise puhul (III C).



## Rivaroksabaan

Suukaudne selektiivne ja pöörduv faktor Xa inhibiitor. Suukaudne biosaadavus 80% [56]. Pärast manustamist saabub maksimaalne toime 1-4 tunni pärast ja efekt püsib 12 tundi. Efekti võib monitoorida nii PT, kui ka APTT-ga. Eliminatsioon toimub soolte ja neerude kaudu. Eliminatsiooni poolestusaeg on 9 tundi tervetel vabatahtlikel, mis pikeneb 13 tunnini eakatel patsientidel tänu neerufunktsiooni langusele. Soovituslik annus on 10 mg üks kord päevas. Kuigi neuraksiaalseid blokaade on kasutatud üle poole uuringutesse kaasatud patsientidest, puuduvad andmed täpse meetodika kohta ja ajaliste intervallide kohta, samuti ei ole kirjeldatud SH-de teket.

## Soovitused

- *Patsientidel, kellel on plaanis kasutada rivaroksabaani postoperatiivselt soovitatakse, et ajavahe regionaalanesteesia protseduuri ja esmase manustamise vahel oleks vähemalt 6 tundi (24 tundi, kui punktsioon on traumaatiline) (II C, tootja soovitused).*
- *Patsientidel, kes kasutavad rivaroksabaani, soovitatakse teostada regionaalanesteesia protseduur mitte varem kui 18 tundi pärast viimast manustamist (II C)*

## 7. Suukaudsed antikoagulandid (varfariin).

### Varfariini farmakoloogia.

Suukaudsed antikoagulandid (sh. varfariin) pärsivad indirektselt K-vitamiinist sõltuvaid hüübimisfaktoreid II (trombiin), VII, IX ja X. Varfariini toime avaldumiseks on tarvis piisava hulga inaktiivsete hüübimisfaktorite olemasolu [57].

Tabel 4. K- vitamiinits sõltuvate hüübimisfaktorite poolestusajad

Faktor	Poolestusaeg, t
Faktor VII	6 – 8
Faktor IX	24
Faktor X	25 – 60
Faktor II	50 – 80

Enne regionaalanesteesia protseduuri on varfariinraviga olevatel haigetel olulise tähtsusega erinevate hüübimisfaktorite aktiivsuse hindamine. Kliinilise kogemuse abil on näidatud, et kaasasündinud II, IX või X hüübimisfaktori defitsiidiga inimestel on

hüübimine normaalne, kui hüübimisfaktorite aktiivsus on vähemalt 40% [58]. Veritsus võib ilmned, kui hüübimisfaktorite aktiivsus on 20-40% normaalsest. Protrombiini aja (PT) ja INR-i määramine on tundlik VII ja X hüübimisfaktori aktiivsuse hindamiseks, kuid suhteliselt väheinformatiivne II hüübimisfaktori osas [59]. Esimestel päevadel peegeldab INR VII faktori aktiivsuse langust. INR-i tõus ilmneb (INR suurem kui 1.2) siis kui VII hüübimisfaktori aktiivsus on vähenenud 55%-ni normist. Kui INR on 1.5, siis on VII hüübimisfaktori aktiivsus juba ainult 40% [60]. Seega, INR väärtuse puhul alla 1.5 võiksime eeldada normaalset hemostaasi.

Analoogsed printsiibid kehtivad varfariinravi lõpetamisel. VII faktori aktiivsus tõuseb kiiresti ja selle tõttu langeb ka INR väärtus üsna kiirelt. Samas II ja X hüübimisfaktori aktiivsuse tõusuks kulub rohkem aega ja hemostaas ei pruugi olla küllaldane ka normaalsete INR väärtuse puhul. Erakorralises situatsioonis saab varfariini toimet antagoniseerida protrombiini kompleksi kontsentradi, K vitamiini manustamise või värskelt külmutatud plasma ülekandega.

#### **Varfariini toimet mõjutavad tegurid.**

Antikoagulantravi alustamisel varfariiniga võib organismi vastus ravimile olla väga erinev. Mõned erinevused võivad olla seotud samaaegselt manustatavate ravimite koostoimega. Olulist osa mängivad ka patsiendi iga, sugu ja kaasuvad haigused. Uuringutes on näidatud, et naissugu, madalam kehakaal, maksa-, neeru- ja südamehaigused suurendavad patsiendi tundlikust varfariinile. Varfariini hüübimist mõjutav efekt suureneb ka samaaegse teiste vere hüübimist mõjutavate preparaatide (sh. MSPVA, fraktsioneerimata hepariin ja madalmolekulaarne hepariin) kasutamisel [57, 58, 59]. Hiljutised uuringud on näidanud, et variatsioonid geenides CYP2C9 ja/või VKORC1 on suurenenud veritsuse riskiks ja need patsiendid vajavad 20-40% väiksemaid varfariini päevaannuseid [57].

Ulatusliku operatsiooni puhul on preoperatiivne INR <1.5 piisav normaalseks hemostaasiks [61]. Taolist taset on reeglina võimalik saavutada katkestades varfariinravi 4-5 päeva enne operatsiooni. Patsiendid kõrge riskiga trombemboolilisteks tüsistusteks (tabel 5) vajavad sildamisravi madalmolekulaarse hepariini abil alates INR jõudmisest subterapeutilise tasemeni (INR < 2.0) [6462].

Tabel 5. Varfariinravi näidustused, millede korral antikoagulantravi täielik katkestamine operatsioonieelses perioodis on vastunäidustatud.

	Varfariinravi näidustus		
	Mehhaniline südameklapp	Kodade virvendus	Venoosne tromboembolism (VTE)
Trombooliliste tüsistuste risk			
Kõrge risk	Mitraalklapi protees Vanemattüübiline aordiklapi protees Insult või TIA viimase 6 kuu jooksul	CHADS <sub>2</sub> skoor > 5 Insult või TIA viimase 3 kuu jooksul Reumaatiline südameklapi kahjustus	VTE viimase 3 kuu jooksul Raske trombofiilia
Mõõdukas risk	Kahehõlmne aordiklapi protees ja üks järgnevatest: kodade virvendus, eelnev insult/TIA, arteriaalne hüpertensioon, diabeet, südame paispuudulikus, vanus üle 75	CHADS <sub>2</sub> skoor 3/4	VTE viimase 3-12 kuu jooksul Mõõdukalt raske trombofiilia Korduv VTE Pahaloomuline kasvaja (radikaalselt eemaldamata)
Madal risk	Kahehõlmne aordiklapi protees ilma täiendavate riskifaktoriteta	CHADS <sub>2</sub> skoor ≤ 2 (ei ole insulti/TIA-t anamneesis)	Üksik VTE rohkem kui 12 kuud tagasi ja teised riskifaktorid puuduvad

Varfariinraviga patsiendid vajaksid INR-i langust väärtusteni 1.8 – 2.2 vastavalt operatsiooni tüübile ja erakorralisusele [63]

Patsiendid kõrge või mõõduka riskiga venoosse tromboosi tekkeks vajavad sildamisravi madalmolekulaarse hepariiniga, kui INR on langenud alla 2.0

CHADS<sub>2</sub> skoor: C- südamepuudulikus, H- hüpertensioon, A vanus üle 75 a, D diabeet, S insult, iga seisund saab 1 punkti, insult saab 2.

Kirjanduses on kolm SH-i kirjeldust, mis on seotud varfariinraviga ja tsentraalse regionaalse blokaadiga. Ühel juhul oli tegemist SH-ga kolm päeva pärast epiduraalkateetri asetamist patsiendile, kellel varfariinravi ei olnud katkestatud ja INR oli punktisiooni momendil 4.1 [65]. Kaks juhtumit oli tekkinud pärast epiduraalkateetri eemaldamist kui patsiendid said samaaegselt postoperatiivset varfariinravi. Neist ühel juhul oli INR 6.3[64] ja teisel juhul PT 17.3 sekundit [67]. Teisalt on kirjanduses mitmeid uuringuid, kus ei ole kirjeldatud ühtegi SH-i juhtumit [68-71]. Odoom ja Sih kirjeldasid 1000 epiduraalanesteesia ja -analgeesia juhtu 950-l vaskulaarkirurgia patsiendil, kellele manustati enne operatsiooni suukaudseid antikoagulante. Enne punktisiooni oli keskmine PT aktiivsus 19.3% (vastab INR 2.0) ja operatsiooni ajal

manustati haigetele ka fraktsioneerimata hepariini. Postoperatiivselt jäeti kateeter epiduraalruumi 48-ks tunniks. Uuringus ei kirjeldatud koagulatsiooninäitajaid kateetri eemaldamise ajal. Kuigi neuroloogilisi komplikatsioone ei esinenud, kahandab informatsiooni puudumine hüübimise seisukorrast kateetri eemaldamise hetkel selle uuringu väärtust [68]. Horlocker kaasautoritega kirjeldas 650 regionaalanesteesiaga haiget madala doosi varfariini foonil. Selles uuringus ei esinenud ühtegi SH-i ning kateetri eemaldamise ajal oli keskmine INR-i väärtus 1.4 [72, 73].

Mainitud uuringud ja mõned juhukirjeldused näitavad, et varfariinravi foonil on olemas veritsusrisk, kuid kahjuks ei võimalda uuringud riskimäära välja tuua [74].

Soovituslik INR väärtus enne tsentraalset regionaalset blokaadi sõltub kasutatavast tehnikast ja näidustuse tugevusest (tabel 6).

Tabel 6. Soovituslikud INR väärtused neuraksaalse blokaadi teostamiseks.

Oodatav kasu neuraksaalsest blokaadist				
<u>Spinaalanesteesia ühe süstena</u>			<u>Epiduraalanesteesia, -analgeesia</u>	
	Komfort	Haigestumus	Komfort	Haigestumus
INR	≤ 1.4	< 1.8	≤ 1.2	< 1.6

Komfort = patsiendi või arsti eelistus anesteesia valikul, ka valuravi; Haigestumus = oodatavad paremad tulemused perioperatiivsete komplikatsioonide (näit hingamispuudulikkus, veresoonte šuntide reoklusioon jt.) vältimise osas

### Soovitused regionaalanesteesia läbiviimiseks kroonilist antikoagulantravi saaval haigel (II C).

- *Kroonilisel varfariinravigil olevatel patientidel soovitatakse varfariinravi katkestamist 1-5 päeva enne protseduuri, et saavutada INR väärtus vastavalt tabelile.*
- *Pärast spinaalanesteesiast soovitatakse varfariinravi taasalustada niipea kui on saavutatud haava hemostaas. Kateetertehnikate puhul soovitatakse ravi taasalustada pärast kateetrite eemaldamist.*
- *Kui varfariiniga on alustatud tromboosi profülaktikat, siis peaks epiduraalkateetri eemaldama kuni INR < 1.5. Selline piirväärtus tuleneb hemostaasi uuringutest, kus hüübimisfaktorite aktiivsus sellise INR-i juures on mõõdetud suuremana kui 40 %.*

## **8. Trombotsüütide agregatsiooni mõjutavad ravimid.**

### **Atsetüülsalitsüülhape (aspiriin=ASA)**

Aspiriin inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni pöördumatult, seega kestab toime kogu trombotsüütide eluea (7-10 päeva). Samas on normaalse luuüdi funktsiooni korral uute trombotsüütide süntees kiire ja peale viimase ASA doosi manustamist asendatakse 30% trombotsüütidest uutega juba 2-3 päeva pärast. Normaalse trombotsüütide arvu juures on see piisav esmaseks hemostaasiks [75]. Metaanalüüsis on näidatud, et väike aspiriini annus (75-150 mg/päevas) suurendab kirurgilist veritsusriski 1.5-e kordselt, sealjuures esinesid olulised veritsused TURP-i, intrakraniaalsete protseduuride ja tonsillektoomiade puhul [76]. On ainult üksikud uuringud, mis kirjeldavad tsentraalse regionaalanesteesia läbiviimist ASA-t tarvitavatel patsientidel. Rasedatel läbiviidud uuringus CLASP, kus kõrge riskiga rasedad tarvitasid aspiriini tromboembooliliste tüsistuste profülaktikaks kuni sünnituseni kasutati epiduraalanalgeesia ilma ühegi komplikatsioonita.[14, 77]. Kirjanduses on publitseeritud ainult 1 juhtum, kus SH tekkis spinaalanesteesia järgselt patsiendil, kes tarvitas aspiriini [78]. Arvestades levinud ASA tarvitamist, järeldatakse, et aspiriin manustatuna profülaktilises doosis ei tõsta SH tekke riski neuraksiaalsete blokaadide kasutamisel. Siiski on risk perioperatiivseks veritsuse tekkeks suurem kui samaaegselt kasutatakse tromboemboolia profülaktikat hepariinidega. [27, 79]. Seetõttu soovitatakse enne operatsiooni aspiriini tarvitanud haigetel alustada tromboemboolismi profülaktikat hepariiniga postoperatiivselt (I B)

### **Soovitused regionaalanesteesia läbiviimiseks aspiriini tarvitavatel haigetel.**

- *Aspiriin profülaktilises doosis ei ole vastunäidustus neuraksiaalseks regionaalanesteesiaks. Spinaalanesteesia on eelistatum kui epiduraalanesteesia (II C).*
- *Patsientidel, kes kasutavad aspiriini primaarseks arteriaalse tromboemboolia profülaktikaks riskifaktorite olemasolu tõttu, kuid kel pole esinenud ägedat koronaarsündroomi või isheemilist insulti võib katkestada aspiriini kasutamise 3 päeva enne planeeritavat regionaalanesteesia protseduuri, et saavutada trombotsüütide agregatsioon protseduuri ajaks (II C)*
- *Patsiendid, kes kasutavad aspiriini sekundaarse profülaktika eesmärgil (anamneesis äge koronaarsündroom, isheemiline insult, koronaarstendi olemasolu) on aspiriinravi katkestamisel ohustatud arteriaalse tromboosi*

tekkeks. [80, 81]. *Aspiriiniga jätkatakse operatsioonile eelneva päeva hommikuni (v.a. neurokirurgia kui veritsusrisk aspiriinist võib olla eluohtlik). (II C)*

- *Patsientidel, kes tarvitavad aspiriini analgeetilise või põletikuvastase toime tõttu suuremas doosis kui 1 gr päevas soovitatakse 7-e päevast intervalli aspiriini viimase doosi ja neuraktsiaalse blokaadi vahel (I C)*
- *Samaaegne ibuprofeeni kasutamine võib nõrgendada aspiriini antitrombootilist aktiivsust.*
- *ASA toimet trombotsüütidele võib kupeerida desmopressiiniga (0.3 mcg/kg) [81].*

### **Mitte-steroidsed põletikuvastased ained (MSPVA), v.a aspiriin.**

Nii nagu aspiriin inhibeerivad MSPVA-d prostaglandiinide sünteesi eest vastutavat tsüklooksügenaasi (COX) pärssides tromboksaan A2 sünteesi ja vähendades sellega trombotsüütide agregatsiooni. MSPVA-de toime tsüklooksügenaasile on pöörduv ja seega sõltub nende antitrombotsütaarne efekt ravimi eliminatsioonist ja ei ole seotud trombotsüütide regeneratsiooni kiirusega. Et vältida MSPVA-de inhibeerivat toimet trombotsüütide funktsioonile neuraktsiaalse blokaadi tegemise hetkel, piisab enamus ühendite korral kui jäetakse ära protseduurile eelneva päeva õhtune manustamiskord.

Tabel 7. Erinevate MSPVA-de poolestusajad ja soovituslik vahe neuraktsiaalse blokaadiga.

Ravim	Eliminatsiooni poolestusaeg, t	Soovituslik vahe, t
Diklofenak	1-2	12
Ibuprofeen	2	12
Ketoprofeen	2	12
Indometatsiin	4,5	24
Ketorolac	4-6	24
Naprokseen	10-17	48
Lornoksikaam	4	24
Piroksikaam	10-70	2 nädalat
Tenoksikaam	72	2 nädalat

Selektiivsed MSPVA-d (tselekoksiib ja etorikoksiib) inhibeerivad peamiselt COX-2 ensüümi (trombotsüütides mitte leiduv ensüüm). Pole leitud, et ühekordne või pidev COX-2 inhibiitorite kasutamine põhjustaks trombotsüütide agregatsiooni muutusi ja soovimatut veritsust [82]. Samas on näidatud, et mida selektiivsem on COX-2 inhibiitor, seda suurem on kardiovaskulaarsete tüsistuste risk [83] ja isegi lühiaegne perioperatiivne kasutamine tõstab seda riski [84]. Lisaks, võib varfariini ja COX-2 inhibiitorite samaaegsel kasutamisel tõusta hemorraagiliste komplikatsioonide risk PT tõusu tõttu[11].

### **MSPVA-d ja spinaalhematoomi oht.**

MSPVA manustamine ainsa verehüübimist mõjustava ravimina ei ole riskifaktor SH tekkeks. Vandermueleni poolt kirjeldatud 79-st SH-st ainult 3-l juhul oli tegemist MSPVA kasutamisega[9] ning viimastel aastatel on kirjeldatud veel kaks juhtumit seoses ketorolaki kasutamisega [85, 86] Siinjuures tuleks arvestada MSPVA-de laialt levinud kasutamist maailmas. Uuringud on näidanud neuraksiaalblokaadide ohutust MSPVA-de kasutamise puhul. Kokku on kirjeldatud 4714 patsienti, kellel viidi läbi regionaalanesteesia protseduurid ilma ühegi neuroloogilise tüsistusteta [87]. Prospektiivses uuringus 1214 patsiendil, kes said süstina streoidi epiduraalsele valuravi eesmärgil, ja kellest 32% tarvitasid regulaarselt MSPV aineid ei kirjeldatud ühtegi SH-i juhtu[88].

### **Soovitused regionaalanesteesia läbiviimiseks MSPV aineid kasutaval patsiendil.**

- *MSPVA-d manustatuna ainsa antitrombootilise ravimina ei ole SH riskifaktoriks ega vastunäidustuseks tsentraalse regionaalanesteesia teostamisele (II B)*
- *Selleks, et vähendada MSPVA-de mõju verehüübimisele regionaalanesteesia protseduuri teostamise hetkel soovitatakse ravimi tarvitamine katkestada vastavalt tabelis 7 näidatud ajaintervallile ja vajadusel asendada selektiivse COX-2 inhibiitori või paratsetamooliga (I C)*
- *MSPV ainete manustamist võib (taas)alustada 1 tunni möödudes peale neuraksiaalset blokaadi. (II C).*
- *Patsientidel, kes regulaarselt tarvitavad MSPV aineid ja kelle puhul on vajadus kasutada trombembooliliste tüsistuste profülaktikat madalamolekulaarse hepariiniga, soovitatakse mitte alustada profülaktikat preoperatiivselt (III B)*

## **Tienopüridiini derivaadid (klopidogreel, prasugreel)**

Tienopüridiini derivaadid (klopidogreel, prasugreel) seostuvad P2Y<sub>12</sub>-ADP retseptoritega ja pärsivad adenosiindifosfaadist (ADP) sõltuvat trombotsüütide aktivatsiooni ja agregatsiooni. Lisaks mõjutavad need ained ka trombotsüütide ja fibrinogeeni interaktsiooni [89]. ADP blokaatoritel on kaks põhilist näidustust- esiteks aspiriini allergia või talumatuse korral aspiriini asendajatena ja teiseks koos aspiriiniga, nn. kaksik- teraapiana pärast müokardi infarkti, isheemilist insulti või koronaarinterventsiooni (1-e kuu kuni 1-e aasta jooksul). Viimase näidustuse korral on kaksik-teraapia enneaegne katkestamine seotud olulise riskiga koronaartromboosi ja müokardi infarkti tekkeks [90]. Seda isegi juhul kui ravi katkestamine on lühiaegne ja sellel perioodil teostatakse sildamisravi hepariiniga [91]. Aspiriini ja klopidogreeli kooskasutamisel tohib ravi katkestada üksnes kardioloogi loal (I C)

Tienopüridiini derivaatide toime sõltub nii toimeajast kui doosist. Stabiilne seisund saavutatakse klopidogreeli puhul 7 päevaga ja toime möödumiseks on vaja vähemalt 5-7 päeva. Prasugreel on uus ADP retseptorite antagonist, mille poolestusaeg on sarnane klopidogreeliga ja mille peamiseks näidustuseks on patsiendid, kellel on resistentsus ravile klopidogreeliga (15-25% populatsioonist) [92]. Prasugreeli kasutamisel on näidatud rohkem hemorraagilisi komplikatsioone eakatel (üle 75 a.) ja väiksema kehakaaluga (alla 60 kg) inimestel [93]. Neuraktsiaalse anesteesia teostamiseks peab prasugreeli viimasest manustamisest olema möödas vähemalt 7-10 päeva (III C) Täiendava teaduskirjanduse ilmumiseni langevad prasugreeli soovitusel kokku klopidogreeli omaga.

### **Regionaalanesteesia tienopüridiini derivaate kasutaval patsientidel .**

- *Patsientidel, kes tarvitavad klopidogreeli monoteraapiana esmaseks arteriaalse tromboosi profülaktikaks soovitatakse katkestada ravi 5 päeva enne regionaalanesteesia protseduuri. Ravimit peaks taasalustama koheselt pärast kirurgilise hemostaasi saavutamist või pärast neuraktsiaalse kateetri eemaldamist (II C)*
- *Patsientidel, kes kasutavad nn. kaksikravi aspiriini ja tienopüridiini derivaadiga pärast koronaararteri stentimist on ravi katkestamine vastunäidustatud ja soovitatakse neuraktsiaalset blokaadi mitte kasutada (III C)*
- *Erakorralises situatsioonides, kus viimase viie päeva jooksul on kasutatud tienopüridiini derivaate on neuraktsiaalne blokaad vastunäidustatud, v.a.*



*juhtumid, kus eeldatakse madalamat suremust ja on võimalik lahendada juhtum ühe süstena teostatud spinaalanesteesiaga (II C))*

### **Glükoproteiini (GP) IIb/IIIa retseptorite anatagonistid**

Preparaadid (abtsiksimaab, tirofibaan, eptifibatiid) takistavad fibrinogeeni ja von Willebrand faktori seostumist trombotsüütide GP IIb/IIIa retseptoritega, blokeerides seeläbi agregatsiooni [89]. GP IIb/IIIa retseptorite antagonistide kasutatakse tavaliselt koos aspiriini ja hepariiniga. Ravimi kasutamise vastunäidustuseks loetakse eelneva 4-6 nädala jooksul toimunud operatsiooni. Peale ravi lõpetamist taastub trombotsüütide normaalne funktsioon 8 tunni (tirofibaan, eptifibatiid) või 24-48 tunni (abtsiksimaab) möödudes. Sageiduse kõrvaltoime on trombotsütopeenia (kuni 1%-l patsientidest), mistõttu tuleks määrata trombotsüütide arv kui ravi algusest on möödunud 24h.

**Regionaalanesteesia glükoproteiini IIb/IIIa retseptorite antagonistide kasutamisel patsientidel.**

- *Trombotsüütide GP IIb/IIIa retseptorite antagonistid avaldavad olulist toimet trombotsüütide agregatsioonile ja seetõttu tuleks täpselt jälgida aega, mil trombotsüütide funktsioon on taastunud peale ravi lõpetamist: 24-48 tundi abtsiksimaabi puhul, 4-8 tundi tirofibaani ja eptifibatiidi puhul. Enne trombotsüütide normaalse funktsiooni taastumist on regionaalanesteesia läbiviimine ja manipulatsioon kateetriga vastunäidustatud. (III C)*

### **Titsagrelool**

Preparaat toimib otse P2Y<sub>12</sub> restektorile. Sarnaselt prasugreelile algab toime 2 tunni jooksul ja püsib 48-72 tundi. Suukaudne manustamine toimub kaks korda päevas. Pärast ravi katkestamist normaliseerub trombotsüütide funktsioon 4-5 päevaga [94]. Andmed regionaalanesteesia kasutamise kohta titsagrelool ravi foonil puuduvad. Sarnaselt klopidoogreelile on neuraksiaalne blokaad vastunäidustatud enne 5 päeva möödumist viimasest manustamisest (III, C).

### **Tsilostasool**

Tsilostasool on fosfodiesteriisi IIIA inhibiitor ja põhjustab pöörduvat trombotsüütide agregatsiooni pärssumist, lisaks põhjustab ravim ka vasodilatatsiooni [95, 96]. Tsilostasooli näidustuseks on perifeersetes arterites haigus, mille puhul revaskularisatsioon ei ole võimalik [97]. Metabolism toimub maksas, osa

metaboliitidest on aktiivsed ja eritatakse neerudega. Eliminatsiooni poolestusaeg on 21 tundi [98]. Ravim on vastunäidustatud raske neerude puudulikkuse korral (kreatiniini kliirens alla 25 ml/min) ja tootja ei soovita kasutada raske maksapuudulikkuse korral. Kirjanduses on üks SH kirjeldus seotuna tsilostasooli raviga pärast epiduraalkateetri eemaldamist [99].

Regionaalanesteesiati võib teostada mitte varem kui 2-e poolestusaja ehk 42 tunni möödudes pärast viimast manustamist. Pärast neuraksiaalset blokaadi või kateetri eemaldamist võib ravimit taas manustada 5 tundi hiljem [12, 100].

## 9. Antiagregantide ja antikoagulantide kombineerimine.

Tsentraalsetele regionaalanesteesiatele järgnenud SH-ide juhukirjeldustes on sageli tegemist hüübimisvastaste preparaatide kombinatsioonidega [46, 92, 101, 102]. Kõrgenenud riski madalmolekulaarset hepariini ja aspiriini kombinatsioonide kasutamisel tõestab spontaansete SH-de sagedasem esinemine nendel patsientidel [44]. Erinevate antikoagulantide kasutamisel saadav additiivne toime suurenenud veritsuse suunas on näidatud Tabelis 8.

Tabel 8. Veritsuse risk erinevate ravimite kombinatsioonide puhul

UFH	1 <sup>*</sup> -3					
LMWH	2 <sup>*</sup> -3	3				
VKA	2 <sup>#</sup>	3	3			
ASA	1	2	2	3		
MSPVA	1	2	2	3	2	
Klopidogreel	2	3	3	3	3	3
Teised ravimid:	ei	UFH	LMWH	VKA	ASA	MSPVA

1-kerge; 2-mõõdukas; 3-kõrge \* profülaktiline alla 5000 TÛ/ööp; # INR 2-3

## 10. Patsiendi seisundist tingitud risk.

Antikoagulantide farmakokineetika on mõjutatud patsiendi neeru ja maksafunktsiooniga. Langenud glomerulaarfiltratsioon pikendab ravimi püsimist vereringes (LMWH, fondaparinux ja dabigatran on ainult renalse eliminatsiooniga, klopidogreel osaliselt). MSPV ained võivad vähendada ravimite reaalselt kliirensit. Lisaks halvendab trombotsüütide funktsiooni ureemiliste toksiinide olemasolu veres. Maksapuudulikkus suurendab SH tekkeriski alanenud hüübimisfaktorite produktsiooni, trombotsütopeeniat ja portaalhüpertensioonist tingitud epiduraalveenide

dilatatsiooni tõttu. Vitamiin K antagonistide metabolism maksas on mõjutatav teiste ravimite poolt, näit. barbituraadid kiirendavad metabolismi ja fenütoiin aeglustab.

Regionaalanesteesia läbiviimine raske neeru- ja maksapuudulikkuse korral on vastunäidustatud. (III C)

Anküloseeriv spondüliit (Bechterew'i tõbi) ja teised rasked lülisamba haigused tõstavad riski SH-i tekkeks. Punktisioonil soovitatakse mitte ületada 3-e katset. Teadaolevate spinaalsete vaskulaarsete anomaaliatega korral on tsentraalse regionaalanesteesia vastunäidustatud (III C).

## **11. Trombolüütilise/fibrinolüütilise raviga seotud veritsused.**

Trombolüütilise ravi eesmärgiks on verevoolu kiire taastamine ummistunud veresoones, mis saavutatakse trombi fibrinolüütilise proteolüüsi farmakoloogilise kiirendamise teel. Eksogeensed plasminogeeni aktivaatorid (streptokinaas) ei lõhusta ainult trombi, vaid mõjutavad ka tsirkuleerivat plasminogeeni. Endogeensed plasminogeeni aktivaatorid (alteplaas, tenekteplaas) on fibrin-spetsiifilisemad ja mõjutavad vähem tsirkuleerivat plasminogeeni. Trombi lõhustamisega kaasneb fibrini degradatsiooni produktide tõus, mis omakorda pärsib trombotsüütide agregatsiooni. Vaatamata faktile, et trombolüütiliste vahendite plasma poolestuaeg kestab vaid mõned tunnid, võib nende efekt püsida päevi. Plasminogeen ja fibrinogeen on maksimaalselt pärsitud 5-1 tunnil peale trombolüütilist ravi, kuid isegi 27 tunni möödudes on nende aktiivsus endiselt ja oluliselt langenud [103].

Trombolüütilise raviga kaasneb risk spontaanse intrakraniaalse, intraspinaalse, intraokulaarse, mediastinaalse või retroperitoneaalse verejooksu tekkeks, mis suureneb veelgi hepariini ühendite ja/või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite samaaegsel kasutamisel. Trombolüütilise ravi korral on veritsusrisk aga väga kõrge, ulatudes 6-30%-ni [103]. Olulist vahet trombolüütiliste preparaatide vahel ei ole veritsusriski aspektist. Antikoagulantide ja -agregantide lisamine tõstab riski veelgi [103]. Teadaolevalt on publitseeritud 5 SH-i juhtumit, kus oli kasutatud trombolüüsi pärast hiljutist neuraksiaalset blokaadi (4 epiduraalkateetri ja 1 spinaalkateetri asetamisel) [104-108].

**Soovitused regionaalanesteesia läbiviimiseks fibrinolüütilise ja trombolüütilise ravi rakendamisel.**

- *Trombolüüsiga kaasneb risk SH-i tekkeks. Üldiseks trombolüüsi vastunäidustuseks loetakse operatsiooni või mittekomprimeeritavate veresoonte punktsiooni (s.h. regionaalanesteesia protseduuri) eelneva 10 päeva jooksul. (III C) [109].*
- *Enne trombolüüsi on oluline veenduda, et patsiendile pole hiljuti tehtud lumbaalpunktsiooni või regionaalanesteesia protseduuri. Sellest lähtuvalt määratakse trombolüütilise ravi risk ja neuroloogilise jälgimise vajalikkus.*
- *Kui trombolüüs osutub eluliselt näidustatuks, tuleks selle alustamisega võimalusel oodata vähemalt 2 tundi peale regionaalanesteesia protseduuri teostamist. Trombolüüsi järgselt soovitatakse jälgida patsiendi neuroloogilist seisundit mitte harvemini kui iga 2-e tunni järel. Samaaegse püsiinfusiooni kasutamisel epiduraal- või spinaalkateetrisse, soovitatakse kasutada ravimeid, mis põhjustavad minimaalset motoorset ja sensoorset blokaadi, et oleks võimalik neuroloogilise staatuse hindamine (I C)*
- *Ajaline vahe trombolüüsist kuni neuraktsiaalse blokaadi ohutu teostamiseni ei ole teada. Mõningates ravijuhistes on soovitatud järgmisi minimaalseid ajalisi intervalle [23]:*
  - *Streptokinaasi kasutamise puhul soovitatakse, et trombolüüsist oleks möödunud vähemalt 24 tundi (I C)*
  - *Alteplaasi kasutamise puhul soovitatakse, et trombolüüsist oleks möödunud vähemalt 6 tundi (I C)*
  - *Reteplaasi kasutamise puhul soovitatakse, et trombolüüsist oleks möödunud vähemalt 24 tundi (I C)*
- *Trombolüütiline ravi epiduraalkateetri seesoleku ajal tõstab kateetri eemaldamisega seotud riski. Sellest tulenevalt hinnatakse haige neuroloogilist seisundit ka peale kateetri eemaldamist. Arvatakse, et kasulik oleks määrata fibrinogeeni tase (mis on üks viimaseid normaliseeruvaid näitajaid) hindamaks trombolüütilise ravi jääkefekti ja otsustamaks kateetri eemaldamise ajastamist. (II C).*

## **12. Perifeersed närviblokaadid ja antikoagulatsioon.**

Perifeerse närvi- või närvipõimiku blokaadid põhjustavad harvem tõsisemaid komplikatsioone, tänu võimalikule kudede venitusele. Eelpool nimetatud blokaade

võib kasutada alternatiivmeetodina, kui tsentraalsed regionaalblokaadid (spinaal/epiduraal) osutuvad vastunäidustatuks antikoagulatsiooni tõttu. Ka perifeersete närviblokaadide kasutamisel on olemas oht hematoomide ja närvikahjustuste tekkeks. Üks suurimatest uuringutest, mis käsitleb hemorraagilisi tüsistusi pärast nimmepõimiku blokaadi ja kateetri implantatsiooni kirjeldab 670 patsienti. Põimiku blokaad ja kateetri eemaldamine teostati varafriinravi foonil. 36%-l patientidest oli INR > 1.4 kateetri eemaldamise momendil. Uuringus kirjeldati ainult ühte lokaalse veritsuse juhtumit patsiendil, kellel INR oli 3.0 kateetri eemaldamise momendil [110]. Kirjanduses on 26 juhukirjeldust, mis käsitlevad kliiniliselt olulisi veritsusi pärast põimikute blokaadi, nii normaalse [111-122], kui ka pärsitud hüübimisega patsientidel [123-128]. Kõikidel patsientidel, kellel arenes neuroloogiline sümptomaatika, möödus see 6-12 kuu möödudes. Antikoaguleeritud patsientidel teostatud põimikublokaadide järgselt on kirjeldatud ränkasi tüsistusi järgnevalt: 1 surm retroperitoneelase hematoomi tõttu klopidogreel ravi foonil [129], hematoomid, mis vajasis erütrotsüütide suspensiooni ülekannet, neerupuudulikkuse teke. Pooled patsientidest olid saanud profülaktikat madalmolekulaarse hepariiniga, aga esines ka juhtumeid, kus patsiendid olid tarvitanud ainult MSPV aineid.

#### **Soovitused perifeersete närvide ja närvipõimikute blokaadide teostamisel hüübimisvastaste ravimite kasutamisel**

- *Pindmiste närvide ja närvipõimikute (aksillaar, distaalne istmiknärviblokaad ja femoraalnärvi blokaad) blokaade võib teostada hüübimisvastase ravi foonil, kuid võimalusel tuleks jälgida tsentraalsetele regionaalsete blokaadidele kehtestatud ajaintervalle. (II C)*
- *Sügavate närvide või põimikute blokaadide (nimmepõimiku blokaad, paravertebraalsed blokaadid) puhul soovitatakse kasutada tsentraalsete regionaalsete blokaadidele kehtestatud ajaintervalle (II C)*

#### **14. Tabel 9.**

Ravim	Soovitav ajaintervall regionaalanesteesia protseduuri ja hüübimisvastase ravimi manustamise vahel		
	Viimane annus enne protseduuri	Kateeter <i>in situ</i>	Esimene annus pärast protseduuri
Fraktsioneerimata hepariin infusioonina	3-4 tundi	Jälgi APTT-d enne manipulatsioone	1 tund
Fraktsioneerimata hepariin boolusena mitte üle 5000 TÛ või 70 TÛ/kg	3-4 tundi		1 tund
Fraktsioneerimata hepariin boolusena üle 100 TÛ/kg	6 tundi		1 tund
Madalmolekulaarne hepariin, profülaktika	10 tundi		4 tundi
Madalmolekulaarne hepariin, ravi	24 tundi	välgi	4 tundi
Fondapariinuks, profül.	36	välgi	6 tundi
Fondapariinuks, ravi	välgi	välgi	6 tundi
Lepirudiin	8 tundi	välgi	4 tundi
Desirudiin	8 tundi	Välgi	4 tundi
Argatrobaan	4 tundi	välgi	2tundi
Dabigatraan	Välgi	välgi	
Rivaroksabaan	18 tundi	välgi	6 tundi (24 t. verise punktsiooni korral)
Varfariin	< 1.2 epiduraal (< 1.6 haigestumuse riski vähendamisel) < 1.4 spinaal (< 1.8 haigestumuse riski vähendamisel)	välgi	Pärast haava hemostaasi Kateetri puhul pärast eemaldamist
Aspiriin, annuses üle 1 g/p	7 päeva		
Teised MSPVA-d	Ajalisi piiranguid ei ole		
Tienopüridiinid			
Klopidogreel	5 päeva	välgi	Pärast haava hemostaasi Kateetri puhul pärast eemaldamist
Prasugreel	7 päeva	välgi	
GP IIb/IIIa retseptori blokaatorid			
abtsiksimaab	24-48 tundi	välgi	
tirofibaan	4-8 tundi	välgi	
eptifibatiid	4-8 tundi	välgi	
Titsagreloor	5 päeva	välgi	
Tsilostasool	42 tundi	välgi	5 tundi
Trombolüütilised prep.-d			Üldiselt 10 päeva
Streptokinaas	24 tundi	välgi	
Alteplaas	6 tundi	välgi	
Reteplaas	24 tundi	välgi	

## 14. Kasutatud kirjandus

1. Guler P, Nishimori, Ballantyne JC. Regional anaesthesia versus regional anaesthesia, morbidity and mortality. *Best Pract Res Clin Anesthesiol* 2006; 20: 249-63
2. Ballantyne JC, Kupelnick B, McPeck B, Lau J. Does the evidence support the use of spinal and epidural anesthesia for surgery? *J Clin Anesth* 2005; 17: 382–91.
3. Nishimori M, Ballantyne JC, Low JH. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3):CD005059.
4. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia: their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; 82: 1474–506.
5. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; 321: 1493–7.
6. Wu CL, Sapirstein A, Herbert R, Richman JM, Andrews RA, Fleisher LA. Effects of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality after lung resection in Medicare patients. *J Clin Anesth* 2006; 18: 594–9.
7. Wijesundera DN, Beattie WS, Austin PC, Hux JE, Laupacis A. Epidural anaesthesia and survival after intermediate- to high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study. *Lancet* 2008; 372: 562–9.
8. Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2010; 22 Suppl 3: 67-79.
9. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79:1165-1177.
10. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 999-1015.

11. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, Brown DL, Heit JA, Mulroy MF, Rosenquist RW, Tryba M, Yuan CS. 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 Jan-Feb;35(1):64-101.
12. Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies. *Anaesthesia*. 2007; 62: 1154-60.
13. Schroeder DR. Statistics: detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 183–189.
14. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990–1999. *Anesthesiology* 2004; 101: 950–959.
15. Cameron CM, Scott DA, McDonald WM, Davies MJ. A review of neuraxial epidural morbidity: experience of more than 8000 cases at a single teaching hospital. *Anesthesiology* 2007; 106: 997–1002.
16. Christie IW, McCabe S. Major complications of epidural analgesia after surgery: results of a six-year survey. *Anaesthesia* 2007; 62: 335–341.
17. Pöpping DM, Zahn PK, Van Aken HK, et al. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth* 2008; 101: 832–840.
18. Cook TM, Counsell D, Wildsmith JAW on behalf of The Royal College of Anaesthetists Third National Audit Project. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth* 2009; 102: 179–90.
19. Boco T, Deutch H. Delayed symptomatic presentation of epidural hematoma after epidural catheter anesthesia: case report. *Spine* 2007; 32: 649–51.
20. Buggy DJ. Central neuraxial block: defining risk more clearly (editorial). *Br J Anaesth* 2009; 102: 151–3.



21. Liu SS, Mulroy MF. Neuraxial anesthesia and analgesia in the presence of standard heparin. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 157-163.
22. Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ, Trebilcock R, O'Brien SE, Carroll JJ, Minden JH, Hudecki SM. Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1973; 288: 545-551.
23. Breivik H, Bang U, Jalonen J, Vigfusson G, Alahuhta S, Lagerkranser M. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 16-41.
24. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1995;108: 258-275.
25. Ruff RL, Dougherty JH. Complications of anticoagulation followed by anticoagulation. *Stroke* 1981; 12: 879-881.
26. Stafford-Smith M. Impaired haemostasis and regional anaesthesia. *Can J Anaesth* 1996;43:129-141.
27. Rao TL, El-Etr AA. Anticoagulation following placement of epidural and subarachnoid catheters: an evaluation of neurologic sequelae. *Anesthesiology*. 1981; 55: 618-20.
28. Vandermeulen E, Singelyn F, Vercauteren M, Brichant JF, Ickx BE, Gautier P. Belgian guidelines concerning central neural blockade in patients with drug-induced alteration of coagulation: an update. Belgian Association for Regional Anesthesia Working Party on anticoagulants and central nerve blocks. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2005; 56: 139-46.
29. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. 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: 1162-1173.
30. Cosmi B, Hirsh J. Low molecular weight heparins. *Curr Opin Cardiol*. 1994; 9: 612-618.
31. Holst J, Lindblad B, Bergqvist D, et al. Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous low molecular-weight heparin (tinzaparin,

- Logiparin). An experimental investigation in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1994; 5: 795-803.
32. Kessler CM, Esparraguera IM, Jacobs HM, et al. Monitoring the anticoagulant effects of a low molecular weight heparin preparation. Correlation of assays in orthopedic surgery patients receiving ardeparin sodium for prophylaxis of deep venous thrombosis. *Am J Clin Pathol*. 1995; 103: 642-648.
  33. Levine MN, Planes A, Hirsh J, Goodyear M, Vochelle N, Gent M. The relationship between anti-factor Xa level and clinical outcome in patients receiving enoxaparin low molecular weight heparin to prevent deep vein thrombosis after hip replacement. *Thromb Haemost*. 1989; 62: 940-944.
  34. Lojewski B, Bacher P, Iqbal O, et al. Evaluation of hemostatic and fibrinolytic alterations associated with daily administration of low molecular-weight heparin for a 12-week period. *Semin Thromb Hemost*. 1995; 21: 228-239.
  35. Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML, Jariwala NU, Shukla UA, Boutouryie BX. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res* 2002; 105: 225-31.
  36. Lim W, Dentali F, Eikelbloom JW, Crowther MA. Metaanalysis: low-molecular weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144: 673-84.
  37. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 141S-159S.
  38. Bergqvist D, Lindblad B, Matzsch T. Low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural/spinal anaesthesia is there a risk? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992; 36: 605-609.
  39. Bergqvist D, Lindblad B, Matzsch T. Risk of combining low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural or spinal anesthesia. *Semin Thromb Hemost*. 1993; 19(suppl 1): 147-151.
  40. Tryba M. Hemostatic requirements for the performance of regional anesthesia. Workshop on hemostatic problems in regional anesthesia [in German]. *Reg Anaesth*. 1989; 12: 127-131.

41. Gogarten W, Van Aken H, Buttner J, Riess H, Wulf H, Burkle H. Regional anaesthesia and thromboembolism prophylaxis/anticoagulation revised recommendations of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Anaesth Intensiv Med.* 2007; 48: S109-S124.
42. Schroeder DR. Statistics: detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. *Reg Anesth Pain Med.* 1998; 23: 183-189.
43. Forsnes E, Occhino A, Acosta R. Spontaneous spinal epidural hematoma in pregnancy associated with using low molecular weight heparin. *Obstet Gynecol.* 2009; 113: 532-533.
44. Heppner PA, Monteith SJ, Law AJ. Spontaneous spinal hematomas and low molecular-weight heparin. Report of four cases and review of the literature. *J Neurosurg Spine.* 2004; 1: 232-236.
45. Afzal A, Hawkins F, Rosenquist RW. Epidural hematoma in a patient receiving epidural analgesia and LMWH after total-knee arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med.* 2006; 31: 480.
46. Horlocker TT, Wedel DJ. Neuraxial block and low molecular-weight heparin: balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis. *Reg Anesth Pain Med.* 1998; 23: 164-177.
47. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1451–6.
48. Raskob GE, Hirsh J. Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery. *Chest* 2003; 124: 379S–385S.
49. Samama CM, Albaladejo P, Benhamou D, Bertin-Maghit M, Bruder N, Doublet JD, Laversin S, Leclerc S, Marret E, Mismetti P, Samain E, Steib A. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 95–116.
50. Turpie AG, Gallus AS, Hoek JA. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med.* 2001; 344: 619-625.

51. Landow L. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2001; 345: 291-292.
52. Singelyn FJ, Verheyen CC, Piovella F, Van Aken HK, Rosencher N. The safety and efficacy of extended thromboprophylaxis with fondaparinux after major orthopedic surgery of the lower limb with or without a neuraxial or deep peripheral nerve catheter: the EXPERT Study. *Anesth Analg.* 2007; 105: 1540-1547.
53. Verstraete M, Nurmohamed M, Kienast J, et al. Biologic effects of recombinant hirudin (CGP 39393) in human volunteers. European Hirudin in Thrombosis Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1080–1088.
54. Yeh RW, Jang I-K. Argatroban: update. *Am Heart J* 2006; 151: 1131–1138.
55. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008; 133: 234S-256S.
56. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet.* 2009; 48: 1-22.
57. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008; 133: 160S-198S.
58. Harder S, Thurmann P. Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1996; 30: 416-444.
59. Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med.* 1991; 324: 1865-1875.
60. Xi M, Beguin S, Hemker HC. The relative importance of the factors II, VII, IX and X for the prothrombinase activity in plasma of orally anticoagulated patients. *Thromb Haemost.* 1989; 62: 788-791.
61. Shields RC, McBane RD, Kuiper JD, Li H, Heit JA. Efficacy and safety of intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients on long-term oral anticoagulant therapy. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 260-266.
62. Enneking FK, Benzon H. Oral anticoagulants and regional anesthesia: a perspective. *Reg Anesth Pain Med.* 1998; 23: 140-145.

63. Thatchil J, Gatt A, Martlew V. Management of surgical patients receiving anticoagulation and antiplatelet agents. *Br J Surg* 2008; 95: 1437–1448.
64. Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, Viles-Gonzalez JF, Vorchheimer DA, Fuster V, Badimon JJ. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 82–90.
65. Wille-Jørgensen P, Jørgensen LN, Rasmussen LS. Lumbar regional anaesthesia and prophylactic anticoagulant therapy. Is the combination safe? *Anaesthesia* 1991; 46: 623–7.
66. Badenhorst CH. Epidural hematoma after epidural pain control and concomitant postoperative anticoagulation. *Reg Anesth* 1996; 21: 272–3.
67. Woolson ST, Robinson RK, Khan NQ, Rogers BS, Maloney WJ. Deep venous thrombosis prophylaxis for knee replacement: warfarin and pneumatic compression. *Am J Orthop* 1998; 27: 299–304.
68. Odoom JA, Sih IL. Epidural analgesia and anticoagulant therapy. *Anaesthesia* 1983; 38: 254–9.
69. Horlocker TT, Wedel DJ, Schlichting JL. Postoperative epidural analgesia and oral anticoagulant therapy. *Anesth Analg* 1994; 79: 89–93.
70. Orme RML'E. Oral anticoagulants and regional anesthesia for joint replacement surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 112–3.
71. Parvizi J, Viscusi ER, Frank HG, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RR. Can epidural anesthesia and warfarin be coadministered? *Clin Orthop Relat Res* 2006; 456: 133–7.
72. Horlocker TT, Wedel DJ, Schlichting JL. Postoperative epidural analgesia and oral anticoagulant therapy. *Anesth Analg* 1994; 79: 89-93.
73. Wu CL, Perkins FM. Oral anticoagulant prophylaxis and epidural catheter removal. *Reg Anesth Pain Med* 1996; 21: 517-524.
74. Schroeder DR. Statistics: detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23 (Suppl. 2): 183–189.
75. Sonksen JR, Kong KL, Holder R. Magnitude and time course of impaired primary haemostasis after stopping chronic low and medium dose aspirin in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 1999; 82: 360–5.

76. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention—cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257: 399–414.
77. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet*. 1994; 343: 619-629.
78. Pryle BJ, Carter JA, Cadoux-Hudson T. Delayed paraplegia following spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 1996; 51: 263–5.
79. Ruff RL, Dougherty JH. Complications of lumbar puncture followed by anticoagulation. *Stroke* 1981; 12: 879–881.
80. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007; 99: 316–28.
81. Lagerkranser M, Johnsson H, Ljungström KG. Handläggning av trombocythämmande läkemedel inför operation. För tidig utsättning kan medföra allvarliga risker för patienten. *Läkartidningen* 2008; 105: 2188–9.
82. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809–1817.
83. Abraham NS, El-Serag HB, Hartman C, Richardson P, Deswal A. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 913–24.
84. Aldington S, Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. Increased risk of cardiovascular events with parecoxib/valdecoxib: a systematic review and meta-analysis. *N Z Med J* 2005; 118: 1–9.
85. Benzon HT, Wong HY, Siddiqui T, Ondra S. Caution in performing epidural injections in patients on several antiplatelet drugs. *Anesthesiology*. 1999; 91: 1558-1559.

86. Gerancher JC, Waterer R, Middleton J. Transient paraparesis after postdural puncture spinal hematoma in a patient receiving ketorolac. *Anesthesiology*. 1997; 86: 490-494.
87. Urmev WF, Rowlingson J. Do antiplatelet agents contribute to the development of perioperative spinal hematoma? *Reg Anesth Pain Med*. 1998; 23: 146-151.
88. Horlocker TT, Bajwa ZH, Ashraf Z, et al. Risk assessment of hemorrhagic complications associated with nonsteroidal antiinflammatory medications in ambulatory pain clinic patients undergoing epidural steroid injection. *Anesth Analg*. 2002;95: 1691-1697.
89. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 199S-233S.
90. Buur T, Larsson R, Berglund U, et al. Pharmacokinetics and effect of ticlopidine on platelet aggregation in subjects with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 108–115.
91. Denninger MH, Necciari J, Serre-Lacroix E, Sissmann J. Clopidogrel antiplatelet activity is independent of age and presence of atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 (Suppl 2): 41–45.
92. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM TRITON-TIMI Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.
93. Siddique A, Butt M, Shantsila E, Lip GYH. New antiplatelet drugs: beyond aspirin and clopidogrel. *J Clin Pract* 2009; 63: 776–89.
94. Angiolillo DJ, Bhatt DL, Gurbel PA, Jennings LK. Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development. *Am J Cardiol* 2009; 103: 40A–51A.
95. Schror K. The pharmacology of cilostazol. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4 (Suppl 2): S14–S19.

96. Woo SK, Kang WK, Kwon KI. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the antiplatelet and cardiovascular effects of cilostazol in healthy humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 246–252.
97. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral arter occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 815S–843S.
98. Woo SK, Kang WK, Kwon K-I. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the antiplatelet and cardiovascular effects of cilostazol in healthy humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 246–252.
99. Kaneda T, Urimoto G, Suzuki T. Spinal epidural hematoma following epidural catheter removal during antiplatelet therapy with cilostazol. *J Anesth* 2008; 22: 290–293.
100. Llau JV, Ferrandis R. New anticoagulants and regional anesthesia. *Curr Opin Anaesth* 2009; 22: 661–666.
101. Tam NLK, Pac-Soo C, Pretorius PM. Epidural haematoma after a combined spinal-epidural anaesthetic in a patient treated with clopidogrel and dalteparin. *Br J Anaesth* 2006; 96: 262–5.
102. Litz RJ, Hu¨bler M, Koch T, Albrecht M. Spinal-epidural hematoma following epidural anesthesia in the presence of antiplatelet and heparin therapy. *Anesthesiology* 2001; 95: 1031–33.
103. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 257S-298S.
104. Baron EM, Burke JA, Akhtar N, Young WF. Spinal epidural hematoma associated with tissue plasminogen activator treatment of acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999; 48: 390-396.
105. Dickman CA, Shedd SA, Spetzler RF, Shetter AG, Sonntag VK. Spinal epidural hematoma associated with epidural anesthesia: complications of systemic heparinization in patients receiving peripheral vascular thrombolytic therapy. *Anesthesiology*. 1990; 72: 947-950.



106. Nava S, Rossignoli L, Tagariello V, Bertini L. Technical difficulties in epidural blocks and spinal bleeding complications [in Italian]. *Minerva Anesthesiol.* 2001; 67: 881-886.
107. Onishchuk JL, Carlsson C. Epidural hematoma associated with epidural anesthesia: complications of anticoagulant therapy. *Anesthesiology.* 1992; 77: 1221-1223.
108. Rabito SF, Ahmed S, Feinstein L, Winnie AP. Intrathecal bleeding after the intraoperative use of heparin and urokinase during continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg.* 1996; 82: 409-411.
109. Rosenquist RW, Brown DL. Neuraxial bleeding: fibrinolytics /thrombolytics. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23 (Suppl.2): 152–6.
110. Chelly JE, Szczodry DM, Neumann KJ. International normalized ratio and prothrombin time values before the removal of a lumbar plexus catheter in patients receiving warfarin after total hip replacement. *Br J Anaesth.* 2008; 101: 250-254.
111. Amory C, Mariscal A, Guyot E, Chauvet P, Leon A, Poli-Merol ML. Is ilioinguinal/iliohypogastric nerve block always totally safe in children? *Paediatr Anaesth.* 2003; 13: 164-166.
112. Ben-David B, Stahl S. Axillary block complicated by hematoma and radial nerve injury. *Reg Anesth Pain Med.* 1999; 24: 264-266.
113. Bergman BD, Hebl JR, Kent J, Horlocker TT. Neurologic complications of 405 consecutive continuous axillary catheters. *Anesth Analg.* 2003; 96: 247-252.
114. Borgeat A, Ekatodramis G, Dumont C. An evaluation of the infraclavicular block via a modified approach of the Raj technique. *Anesth Analg.* 2001; 93: 436-441.
115. Ekatodramis G, Macaire P, Borgeat A. Prolonged Horner syndrome due to neck hematoma after continuous interscalene block. *Anesthesiology.* 2001; 95: 801-803.
116. Frigon C, Mai R, Valois-Gomez T, Desparmet J. Bowel hematoma following an iliohypogastric-ilioinguinal nerve block. *Paediatr Anaesth.* 2006; 16: 993-996.

117. Kurzel RB, Au AH, Rooholamini SA. Retroperitoneal hematoma as a complication of pudendal block. Diagnosis made by computed tomography. *West J Med.* 1996; 164: 523-525.
118. Mishio M, Matsumoto T, Okuda Y, Kitajima T. Delayed severe airway obstruction due to hematoma following stellate ganglion block. *Reg Anesth Pain Med.* 1998; 23: 516-519.
119. Stan TC, Krantz MA, Solomon DL, Poulos JG, Chaouki K. The incidence of neurovascular complications following axillary brachial plexus block using a transarterial approach. A prospective study of 1,000 consecutive patients. *Reg Anesth.* 1995; 20: 486-492.
120. Thomas PW, Sanders DJ, Berrisford RG. Pulmonary haemorrhage after percutaneous paravertebral block. *Br J Anaesth.* 1999; 83: 668-669.
121. Vaisman J. Pelvic hematoma after an ilioinguinal nerve block for orchialgia. *Anesth Analg.* 2001; 92: 1048-1049.
122. Wheatley JK, Motamedi F, Hammonds WD. Page kidney resulting from massive subcapsular hematoma. Complication of lumbar sympathetic nerve block. *Urology.* 1984; 24: 361-363.
123. Aida S, Takahashi H, Shimoji K. Renal subcapsular hematoma after lumbar plexus block. *Anesthesiology.* 1996; 84: 452-455.
124. Aveline C, Bonnet F. Delayed retroperitoneal haematoma after failed lumbar plexus block. *Br J Anaesth.* 2004; 93: 589-591.
125. Bickler P, Brandes J, Lee M, Bozic K, Chesbro B, Claassen J. Bleeding complications from femoral and sciatic nerve catheters in patients receiving low molecular weight heparin. *Anesth Analg.* 2006; 103: 1036-1037.
126. Klein SM, D'Ercole F, Greengrass RA, Warner DS. Enoxaparin associated with psoas hematoma and lumbar plexopathy after lumbar plexus block. *Anesthesiology.* 1997; 87: 1576-1579.
127. Nielsen CH. Bleeding after intercostal nerve block in a patient anticoagulated with heparin. *Anesthesiology.* 1989; 71: 162-164.
128. Wiegel M, Gottschaldt U, Hennebach R, Hirschberg T, Reske A. Complications and adverse effects associated with continuous peripheral nerve blocks in orthopedic patients. *Anesth Analg.* 2007; 104: 1578-1582.

129. Maier C, Gleim M, Weiss T, Stachetzki U, Nicolas V, Zenz M. Severe bleeding following lumbar sympathetic blockade in two patients under medication with irreversible platelet aggregation inhibitors. *Anesthesiology* 2002; 97: 740-743.