

Lisa 3. Antitrombootiliste ravimite kasutamine plaanilises kirurgias ja erakorralises situatsioonis

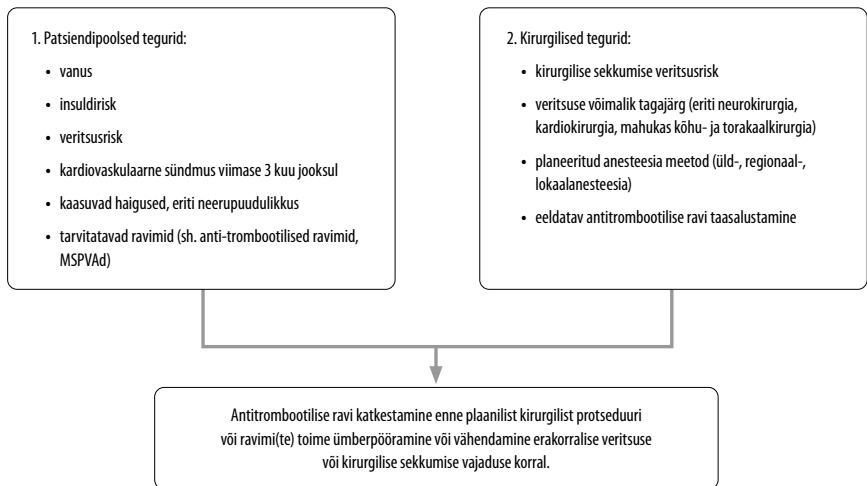


Eesti Anestesioloogide Seltsi praktiline juhend¹

ANTITROMBOOTILISED RAVIMID PLAANILISES JA ERAKORRALISES KIRURGIAS

Tänapäeval kasutatakse haigetel mitmeid erinevaid antitrombootilisi ravimeid paljudel näidustustel erinevates doosides. Eesti Anestesioloogide Seltsi praktiline juhend on kasutatav olukordades, kui neid ravimeid tarvitavad haiged satuvad plaaniliselt või erakorraliselt mõnele kirurgilisele protseduurile või operatsioonile või nendel haigetel esineb antitrombootiliste ravimite kasutamise tõttu eluolulist veritsus.

Plaanilises kirurgias tuleb haige antitrombootilise raviseemi katkestamisel ja/või jätkamisel arvestada patsiendipoolseid riskitegureid, kirurgilist veritsusriski ja kasutatavat anesteesia meetodit. **Erakorralistes olukordades** võib lisaks eelnevatele olla vajalik ka antitrombootiliste ravimite toime ümberpööramine või vähendamine.



¹ Eesti Anestesioloogide Seltsi praktiline juhend on koostatud erinevate rahvusvaheliste juhendite põhjal, mis on ära toodud kasutatud allikate nimekirjas. Praktiline juhend on Eesti Haigekassa Transfusioonravi juhendi I osa lisa. Koostanud Eesti Anestesioloogide Selts kevadel 2022. Küsimused ja ettepanekud: kerli.vijar@kliinikum.ee

SISUKORD

	LK
Antitrombootiliste ravimid, nende jaotus ja mõju hüübimisanalüüsidele	3
Antitrombootiliste ravimite jaotus tabel 1	3
Antitrombootiliste ravimite mõju hüübimisanalüüsidele tabel 2	3
Kirurgiliste sekkumiste veritsusriskid	4
Plaaniliste kirurgiliste sekkumiste veritsusriskid tabel 3	4
Veritsused kriitilistes kohtades tabel 4	4
Plaaniline operatsioon ja antiagregandid	5
Antiagregantravi katkestamine plaanilises kirurgias tabelid 5 ja 6	5
Erakorraline operatsioon ja antiagregandid	6
Erakorraline invasiivne protseduur antiagregantravi tarvitajal joonis 1	6
Veritsus antiagregantravi tarvitajal joonis 2	6
Plaaniline operatsioon ja antikoagulandid	7
OSAK periprotseduraalne käsitus plaanilises kirurgias tabel 7	8
Varfariinravi käsitus plaanilises kirurgias tabel 8	9
Perioperatiivse tromboosi risk tabel 9	9
Erakorraline operatsioon ja antikoagulandid	10
Erakorraline invasiivne protseduur või veritsus antikoagulantravi tarvitajal joonis 4 ja 5	10
Veritsus kaksikantiagregantravi ja/või antikoagulantravi tarvitajal joonis 6 ja 7	12
Antitrombootiliste ravimite toime vähendamine või ümberpööramine eluohtliku verejooksu või erakorralise protseduuri vajadusel	14
tabel 10	14
Antitrombootiliste ravimid ja regionaalne anesteesia	16
Antitrombootiliste ravimite käsitus kõrge veritsusriskiga blokaadide korral tabel 11	16
Antitrombootiliste ravimite käsitus madala veritsusriskiga blokaadide korral tabel 12	17
Närviblokaadide jaotus tabel 13	17
OSAK doosid tabel 14	18
Kasutatud allikad	19

ANTITROMBOOTILISED RAVIMID, NENDE JAOTUS JA MÕJU HÜÜBIMISANALÜÜSIDELE

Tabel 1

Antitrombootiliste ravimite jaotus

ANTIKOAGULANDID	SUUKAUDESED ANTIKOAGULANDID	VKA*	varfariin (<i>Marevan</i> [®])
		OSAK**	trombiini inhibiitorid: dabigatraan (<i>Pradaxa</i> [®]) Xa inhibiitorid: rivaroksabaan (<i>Xarelto</i> [®]), apiksabaan (<i>Eliquis</i> [®]), edoksabaan (<i>Lixiana</i> [®])
	PARENTERAALSED ANTIKOAGULANDID	otsesed	argatrobaan (<i>Exembol</i> [®])
		kaudsed	UFH***, MMH**** (enoksapariin - <i>Clexane</i> [®] , <i>Losmina</i> [®] jt; bemipariin - <i>Zibor</i> [®]), fondapariniinuks (<i>Arixtra</i> [®])
ANTIAGREGANDID	SUUKAUDESED ANTIAGREGANDID	TxA ₂ inhibiitor	atsetüülsaltsiitühape (<i>Hjertemaagnyl</i> [®] , <i>Thrombo ASS</i> [®] jt.)
		P2Y12 inhibiitorid	klopidogreel (<i>Clopidogrel</i> [®]), Plavix [®] , Zyllt [®] , Trombex [®] jpt.), tikagrelor (<i>Brilique</i> [®]), prasugreel (<i>Prasugrel</i> [®] , <i>Eient</i> [®] , <i>Eliscardia</i> [®])
	PARENTERAALSED ANTIAGREGANDID	GPIIb/IIIa inhibiitorid	eptifibatid (<i>Integrilin</i> [®]), tirofibaan (<i>Aggrastat</i> [®])

* VKA – vitamiin K antagonist

** OSAK – otsene suukaudne antikoagulant

*** UFH – fraktsioneerimata hepariin (ingl. k. unfractionated heparine)

**** MMH – madalmolekulaarne hepariin

Antikoagulandid:
toime hüübimis-
süsteemi

• näidustatud venoosete trombid
profiilaktikaks ja raviks mitmete haiguste korral
(kodade virvendusarütmia, süvaveenitromboos, KATE,
mehaanilised klappiproteesid, liigeste endoproteesid jt.)

Antiagregandid:
mõjutavad
trombotsüütide
agregatsiooni

• näidustatud arteriaalsete trombid
profiilaktikaks ja raviks erinevate organe
arterites (krooniarterid, tseerebrovaskulaararterid,
karotiidarterid, neuruarterid, perifeersed arterid jt.)

Tabel 2

Antitrombootiliste ravimite mõju hüübimisanalüüsidele

analüüs	ravim						
	dabigatraan	rivaroksabaan, apiksabaan, edoksabaan	varfariin	UFH	LMWH, fondaparini- nuks	aspiriin	P2Y12 inhibiitorid
APTT*	↑/N	↑/N	↑/N	↑	↑/N	X	X
TT	↑	X	X	↑	↑/N	X	X
anti-FXa**	X	↑	X	↑	↑	X	X
anti-FIIa**	↑	X	X	X	X	X	X
PT-INR	↑/N	↑/N	↑	X***	X***	X	X
ACT	↑/N	↑/N	↑/N	↑	↑/N	X	X
B-Agr-ASPI	X	X	X	X	X	↓	X
B-Agr-ADP	X	X	X	X	X	X	↓
PFA-Col/Epi	X	X	X	X	X	↑	↑/N
PFA-Col/ADP	X	X	X	X	X	N	↑/N
PFA-P2Y12	X	X	X	X	X	X	↑
tromboelasto-meetriselised uuringud****	√	√	√	√	√	X	X

* Referentspiire: APTT ja PT-INR tulemused ei välista dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani olulist sisaldust plasmas. Samas võivad APTT ja PT-INR tulemused jääda ka referentsväärtuste piiresse.

** Igale ravimile on eraldi FXa või anti-FIIa uuring, mille põhjal arvestatakse välja ravimi kontsentratsioon (PERHo 24/7, TÜKs 24/7, ITKs tööpäeviti)

*** Enamus PT-INR määramise reaktime ei ole tundlikud hepariini sisaldusele < 1 KU/L ja madalmolekulaarse hepariini sisaldusele < 1,5 KU/L, mõnemed hepariinide sisaldused võivad pikendada ka PT aega.

**** Mõju sõltub määratavast parameetrist ning kasutatavast seadmisest.

KIRURGILISTE SEKKUMISTE VERITSUSRISKID

Tabel 3

Plaaniliste kirurgiliste sekkumiste veritsusriskid*

* Iga haige puhul tuleb kaaluda tema individuaalseid verituse ja trombembooliste tüsistuste riske ning arutada neid opereeriva kirurgi ja patsiendiga

MINIMAALSE RISKIGA SEKKUMISED (HARVAD JA KLIINILISELT EBAOLULISED VERITUSED):

- hamba ekstraktsioon (1-3 hammast), parodontaalkirurgia, implantaatide paigaldamine, igemete puhastamine
- katarakti ja glaukoomi operatsioonid
- endoskoopia ilma biopsia võtmiseta või resektsioonita
- pindmised operatsioonid (abstsesside avamis, nahabiopsiad, väikesed dermatoloogilised operatsioonid)
- stimulaatori või ICD paigaldamine (v.a. keerulised juhtumid)
- elektrofüsioloogilised uuringud, kateeterablatsioonid (v.a. keerulised juhtumid)
- plaaniline rutiinne koronaar- või perifeerset arterite angiograafia (v.a. keerulised juhtumid)
- lihasesisesed süstid (nt. vaktsineerimised)

MADALA RISKIGA SEKKUMISED (HARVAD VÕI KLIINILISELT MITTETÕSISED VERITUSED):

- keerulised hambaraviprotseduurid
- endoskoopia lihtsa biopsia võtmisega
- väikesed ortopeedilised operatsioonid (labajalg, käsi, artroskoopia...)

KÕRGE RISKIGA SEKKUMISED (SAGEDASED JA/VÕI KLIINILISELT OLULISED VERITUSED):

- kardiokirurgia
- perifeerset arterite revasculariseeriv kirurgia (nt. aordi aneurüsmi operatsioon, vaskulaarsed šunterivad operatsioonid)
- keerulised/kompleksed invasiivsed kardioloogilised interventsioonid, stimulaatori juhtme eemaldamine südamest, (epikardiaalne) VT ablatsioon, kroonilise oklusiooni PKI, jne
- neurokirurgia
- spinaal- või epiduraalanesteesia, diagnostiline lumbaalpunktsioon
- kompleksne endoskoopia (nt. mitmed/suured polipektoomiad, ERCP koos sfinkteroskoopiaga jne.)
- abdominaalkirurgia (k.a. maksabiopsia)
- torakaalkirurgia
- suur uroloogiline operatsioon või biopsia (k.a. neer)
- kehavälise lööklainega kivipurustus
- suur ortopeediline kirurgia

©ECS 2021

Tabel 4

Veritused kriitilistes kohtades

VERITUSE TÜÜP	ESIALGNE SÜMPTOM	VERITUSE TÕENÄOLINE TAGAJÄRG
Intrakraniaalne veritus: intraparenhümaalne, subduraalne, epiduraalne, subarahnoidaalne	Neuroloogilised: teadvushäire, nägemishäired, tundedus, nõrkus, afasia, ataksia, vertigo, krambid Harva tuge peavalu, oksendamine	Stuupor või kooma Püsiv neuroloogiline defitsiit Surm
Muu KNS veritus: silmasisene, sub- või epiduraalsed spinaalhematomid	Silmasisene: ihe silma valu, nägemishäired, pimedus Spinaalsed: seljavalu, kahepoolne jäsemete nõrkus või tundedus, seadesüsteemi või põie düsfunktsioon, hingamishäired	Silmasisene: püsiv nägemiskaotus Spinaalsed: püsiv puue, parapleegia, kvardipleegia, surm
Perikardi tamponaad	Õhupuudus, tahhüpnöe Hüpotensioon, jugulaarveeni täitumine Tahhükardia, summutatud südametoonid, hõõrdumiskahin	Kardiogeenne šokk Surm
Hingamisteed, k.a. tagumine ninaverejooks	Hingamisteed: verikõha, õhupuudus, hüpoksia Tagumine ninaverejooks: profuusne verejooks, verikõha, hüpoksia, õhupuudus	Hüpokeemiline hingamispuudulikkus Surm
Hemotooraks, kõhusisene verejooks, retroperitoneaalne verejooks	Hemotooraks: tahhüpnöe, tahhükardia, hüpotensioon Kõhusisene (mitte gastrointestinaalne): kõhuvalu, esilvõlvumus, hüpotensioon, tahhükardia Retroperitoneaalne verejooks: selja-/külje-/puusavalu, tahhükardia, hüpotensioon	Hemotooraks: hingamispuudulikkus Retroperitoneaalne verejooks: femoraalnärv kahjustus Kõikide puhul: hüpoventilaalne šokk, surm
Jäsemete veritus, s.h. lihasesisesed ja liigesisesed veritused	Lihasesisesed: valu, paistetud, kahvatus, pareestsidus, nõrkus, nõrgenenud pulsid Liigesisesed: liigesvalu, paistetud, vähenenud liikumisulatus	Lihasesisesed: kompartmentsündroom, paralüüs, jäseme kaotus Liigesisesed: pöördumatu liigeskahjustus

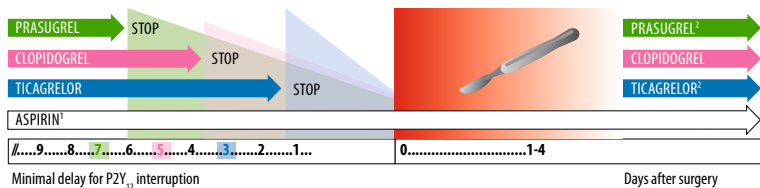
PLAANILINE OPERATSIOON JA ANTIAGREGANDID

Tabel 5

Antiagregantravi katkestamine plaanilises kirurgias

RAVIM	TOIMEAEG	KATKESTAMINE ENNE MADALA JA KESKMISE VERITSUSRISKIGA OPERATSIOONI	KATKESTAMINE ENNE KÕRGE VERITSUSRISKIGA OPERATSIOONI
atsetüülsalitsüülhappe	5-7 päeva	ei ole vajalik	3 päeva enne
MSPVA*	sõltuvalt ravimist	ei ole vajalik	1-3 päeva enne
klopidogreel	7-10 päeva	5 päeva enne	7 päeva enne
prasugreel	~10 päeva	7 päeva enne	10 päeva enne
tikagreloor	~7 päeva	3 päeva enne	5 päeva enne

* MSPVA – mittesteroidne põletikuvastane aine



Minimal delay for P2Y₁₂ interruption

— = Expected average platelet function recovery

1 Decision to stop aspirin throughout surgery should be made on a single case basis taking into account the surgical bleeding risk.

2 In patients not requiring OAC.

©ESC 2017

Tabel 6

Antiagregantravi soovitud plaanilisele mitte-kardiokirurgilisele operatsioonile mineval haigel

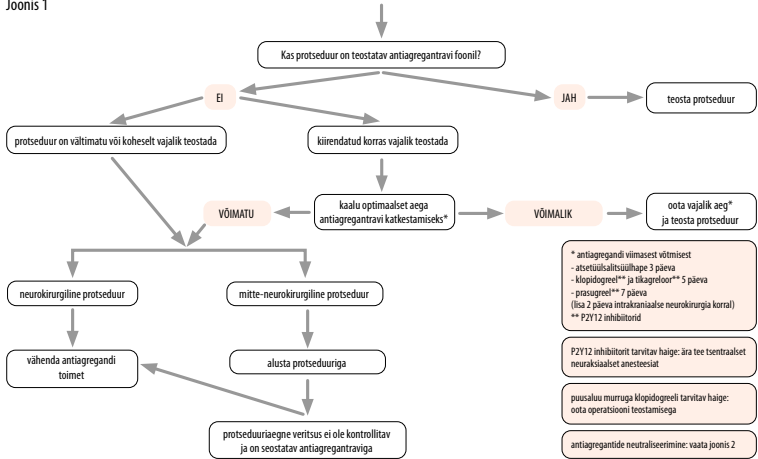
	SOOVITUSE KLASS	TÕENDUSPÕHISUS
Atsetüülsalitsüülhappe kasutamist on soovitat võimalusel jätkata kogu perioperatiivses perioodis. Soovituslikku antiagregantravi tuleks postoperatiivselt taastatud esimesel võimalusel.	I	B
Kui plaaniline kirurgia eeldab P2Y ₁₂ inhibiitori lõpetamist, kuid võimaldab jätkata atsetüülsalitsüülhappega, võib operatsiooni teostamist kaaluda 1 kuu peale stentimist.	IIa	B
Tikagreloor tuleb lõpetada vähemalt 3 päeva, klopidogreel vähemalt 5 päeva ja prasugreel vähemalt 7 päeva enne operatsiooni.	IIa	B
Topeltantiagregantravi kasutava patsiendi preoperatiivseks hindamiseks võib kaaluda multidistsiplinaarse ekspertide meeskonna kaasamist.	IIa	C
Kui topeltantiagregantravi näidustuseks on hiljutine infarkt või mõni muu kõrge isheemilise riskiga seisund, tuleb plaanilise kirurgiaga oodata 6 kuud.	IIb	C
Kui kirurgia nõuab mõlema antiagregandi lõpetamist, võib kaaluda sildamist i/v antiagregandiga. Seda eriti juhul, kui operatsioon toimub vähem kui 1 kuu peale stentimist.	IIb	C
Plaanilise kirurgia korral ei ole soovitat topeltantiagregantravi lõpetada esimese kuu jooksul peale stentimist.	III	B

©ESC 2017

ERAKORRALINE OPERATSION JA ANTIAGREGANDID

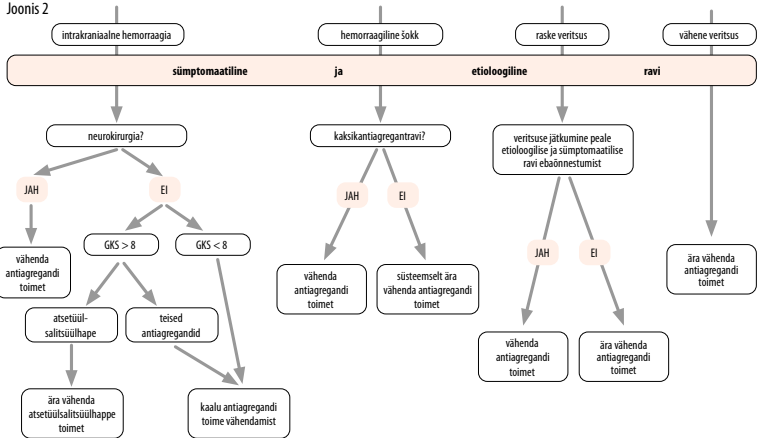
Erakorraline invasiivne protseduur antiagregantravi tarvitajal

Joonis 1



Veritus antiagregantravi tarvitajal

Joonis 2

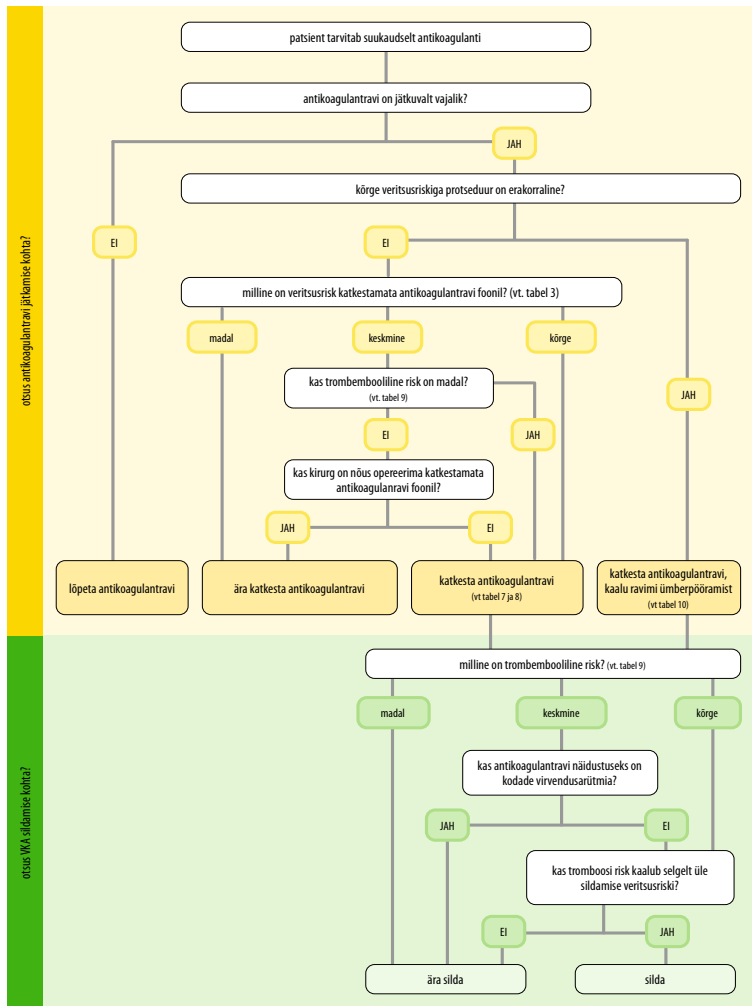


ANTIAGREGANT	võimalus antiagregandi toime vähendamiseks
atsetüülsalitsüülhappe	trombotsüütide transfusioon: 1 doos*
klopidogreel	trombotsüütide transfusioon: 2 doosi* efektiivsus on väiksem, kui klopidogreeli manustamist on möödas < 6 tundi
prasugreel	trombotsüütide transfusioon: > 2 doosi* efektiivsus on väiksem, kui prasugreeli manustamist on möödas < 6 tundi
tikagreool	viimane manustamine < 24 t: soovitatud ei ole – trombotsüütide transfusioon ei ole efektiivne, kaalu FVIIa manustamist ja CytoSorb® kasutamist viimane manustamine > 24 t: trombotsüütide transfusioon vähendab osaliselt toimet

* doos: 1 kott 4-58C trombotsüüte, mis sisaldab trombotsüüte ≥200 x10⁹ tooteühikut, või 1 kott afereestrombotsüüte, mis sisaldab samuti ≥200 x10⁹ tooteühikut

PLAANILINE OPERATSIION JA ANTIKOAGULANDID

Joonis 3



Märkus: Madalmolekulaarse või fraktsioneerimata hepariinile sillatakse vajadusel varfariinravigi olevaid haigeid. OSAK-ravil olevaid haigeid ei sillata, kuid kui OSAK-ravi katkestamise ja planeeritud kirurgilise protseduuri toimumise vaheline aeg pikeneb planeeritud ravikatkkestusest kauemaks ajaks, tuleb kaaluda madalmolekulaarse hepariini manustamist sõltuvalt haige tromboosi riskist (vt. tabel 9).

Tabel 7

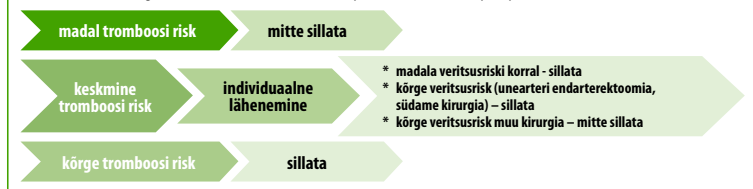
OSAK periprotseduraalne käsitus plaanilises kirurgias				
OSAK ravi viimase annuse ajastamine enne plaanilist kirurgilist protseduuri				
	DABIGATRAAN		APIKSABAAN, EDOKSABAAN, RIVAROKSABAAN	
madalmolekulaarsele/fraktsioneerimata hepariinile ei sillata* * juhul, kui OSAK-ravi katkestamise ja planeeritud kirurgilise protseduuri toimumise vaheline aeg pikeneb planeeritud ravikatkestusest kauemaks ajaks, tuleb kaaluda madalmolekulaarse hepariini manustamist sõltuvalt haige tromboosi riskist (vt. tabel 9)				
Minimaalse veritsusriskiga operatsioonid:	- teosta protseduur OSAK-ravi foonil - jätkka OSAK-ravi protseduuriga samal päeval, hiljemalt järgmisel päeval			
	DABIGATRAAN		APIKSABAAN, EDOKSABAAN, RIVAROKSABAAN	
	madal veritsusrisk	kõrge veritsusrisk	madal veritsusrisk	kõrge veritsusrisk
CrCl ≥ 80ml/min	≥ 24 t	≥ 48 t	≥ 24 t	≥ 48 t
CrCl 50-79 ml/min	≥ 36 t	≥ 72 t		
CrCl 30-49ml/min	≥ 48 t	≥ 96 t		
CrCl 15-29ml/min	pole näidustatud	pole näidustatud	≥ 36 t	
CrCl ≤ 15ml/min	pole ametlikult näidustatud			
TÄHTIS:				
<ul style="list-style-type: none"> - OSAK-ravi katkestamise ajastamine võib vajada individuaalset kohandamist vastavalt patsiendi riskiteguritele - patsientidel või olukordades, kus on oht OSAK kuhjumisele (neerupuudulikkus, kõrgem iga, kaasuvad ravimid), võib kaaluda OSAK-ravi katkestamist 12-24 tundi varem 				
OSAK RAVI TAASALUSTAMINE:				
<ul style="list-style-type: none"> - taasalusta täisdoosis OSAK raviga 24 tundi peale madala veritsusriskiga protseduuri - taasalusta täisdoosis OSAK raviga 48 (-72) tundi peale kõrge veritsusriskiga protseduuri, kaalu profülaktilises postoperatiivses doosis madalmolekulaarse hepariini manustamist peale operatsiooni ja enne täisdoosis OSAK ravi alustamist 				

Tabel 8

Varfariinravi käsitlus plaanilises kirurgias

VKA MINIMAALNE PREOPERIIVNE KATKESTAMINE			SOOVITUS	
VARFARIIN	INR 7 päeva enne op.-i:	katkesta varfariin:	mööda INR päev enne op.-i	kaalu sildamist kui on tõsine tromboosi oht
	< 2	5 päeva		
	2-3	6 päeva		
	> 3	7 päeva		
optimaalne INR operatsiooniks: madal veritsusrisk < 2.0 /// suur veritsusrisk < 1.5				

Varfariin-ravil oleva haige sildamine madalmolekulaarse hepariinile (MMH) sõltub perioperatiivse tromboosi riskist (vt. tabel 9)



SILDAMINE VARFARIINILT



Tabel 9

Perioperatiivse tromboosi risk

RISK	Mehaaniline klapp	Kodade virvendus	Venoosne tromb
madal (aastane risk <5%)	- kahehõlme aordklapi protees riskifaktoriteta	- CHADS2 0-2 (eeldusel, et anamneesis pole insuldi või TIA)	- VTE < 12 kuud tagasi
möödukas (aastane risk 5-10%)	- kahehõlme aordklapi protees ja vähemalt üks riskifaktor: • kodade virvendusarütmia • insult või TIA anamneesis • hüpertensioon • diabeet • südamepuudulikkus • vanus > 75 a.	- CHADS2 3 või 4	- VTE viimase 3-12 kuu jooksul - mitteraske trombofiilia (heterosügootne V faktor või protrombiini geeni mutatsioon) - aktiivne vähk (ravitud viimase 6 kuu jooksul või palliatiivsel ravil)
kõrge (aastane risk >10%)	- kõik mitraalklapi proteesid - aordklapi kuul- või diskproteesid - hiljutine insult või TIA (<6 kuud)	- CHADS2 5 või 6 - hiljutine insult või TIA (<3 kuud) - eumaatiline klapiirike	- hiljutine (<3 kuud) VTE - raske trombofiilia (proteiin C või S antitrombiini defitsiit, antifosfolipiidsündroom)

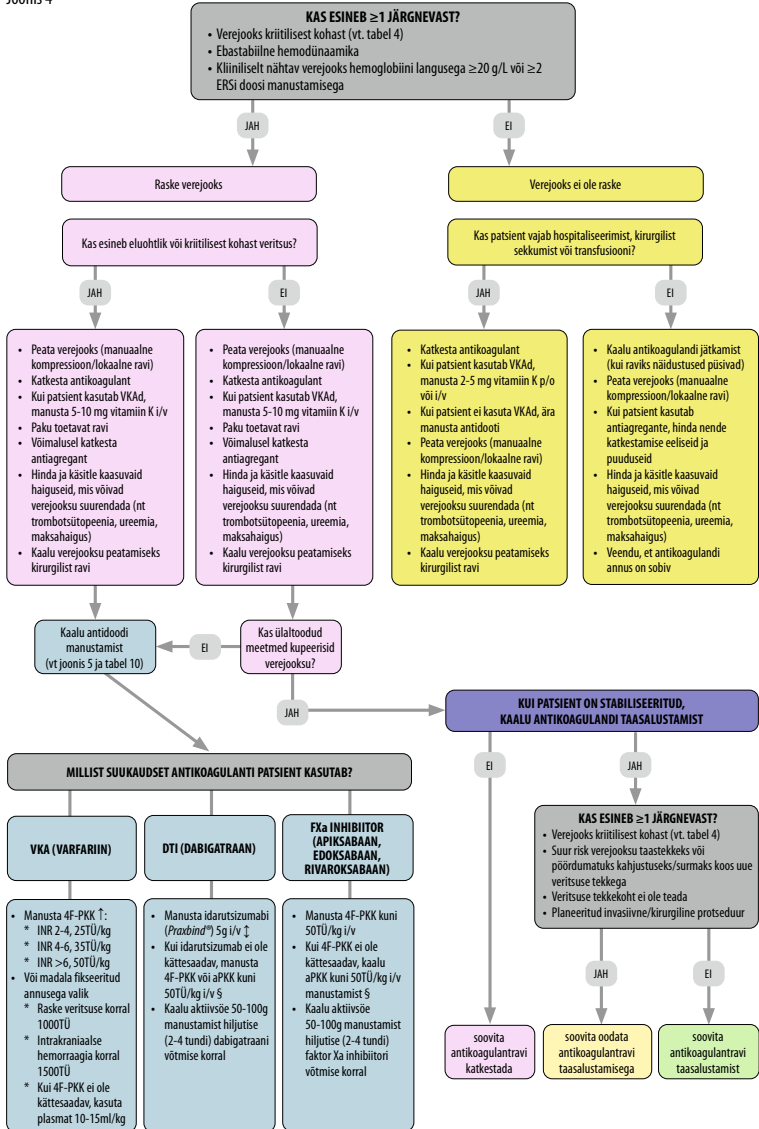
TÄHT	CHA2DS2-VASc	PUNKTID
C	SÜDAMEPUUDULIKKUS, VASAKU VATSASESE DÜSFUNKTSIOON	1
H	HÜPERTENSIOON	1
A2	VANUS > 75 A.	2
D	DIABEET	1
S2	INSULT, TRANSITOORNE AJUISHEEMIA	2
V	VASKIILARINE HAIGUS*	1
A	VANUS 65-74 A.	1
Sc	NAISSUGU	1

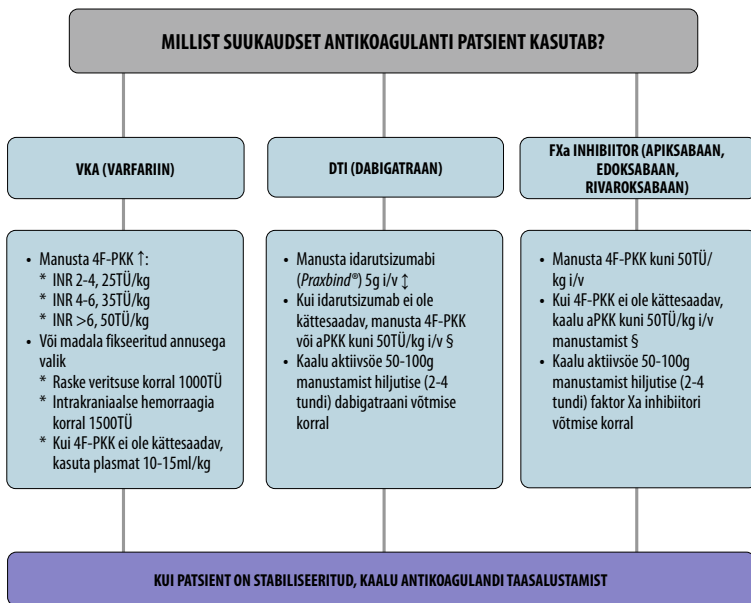
*vaskulaarne haigus: varasem müokardi infarkt, perifeersetes arterites haigus või ateroskleroosiline naast ardis

ERAKORRALINE OPERATSION JA ANTIKOAGULANDID

Erakorraline invasiivne protseduur või veritus antikoagulantravi tarvitajal

Joonis 4





4F-PKK - neljafaktoriline protrombiini kompleksi kontsentratsioon (Octaplex®, Prothromplex®), aPKK- aktiveeritud protrombiini kompleksi kontsentratsioon (Feiba®), DTI - otsene trombiini inhibiitor, FXa - faktor Xa, INR - rahvusvaheline normitud suhe, i/v - intravenoosne, VKA - vitamiin K antagonist, OSAK - otsese toimega suukaudne antikoagulant.

* Antidoodid on PKK, vitamiin K ja spetsiifilised OSAKi antidoodid (dabigatraani puhul idarutsizumab).

↑ Kui VKA antidoodina kasutatakse PKK-d, peaks alati ka vitamiin K-d manustama.

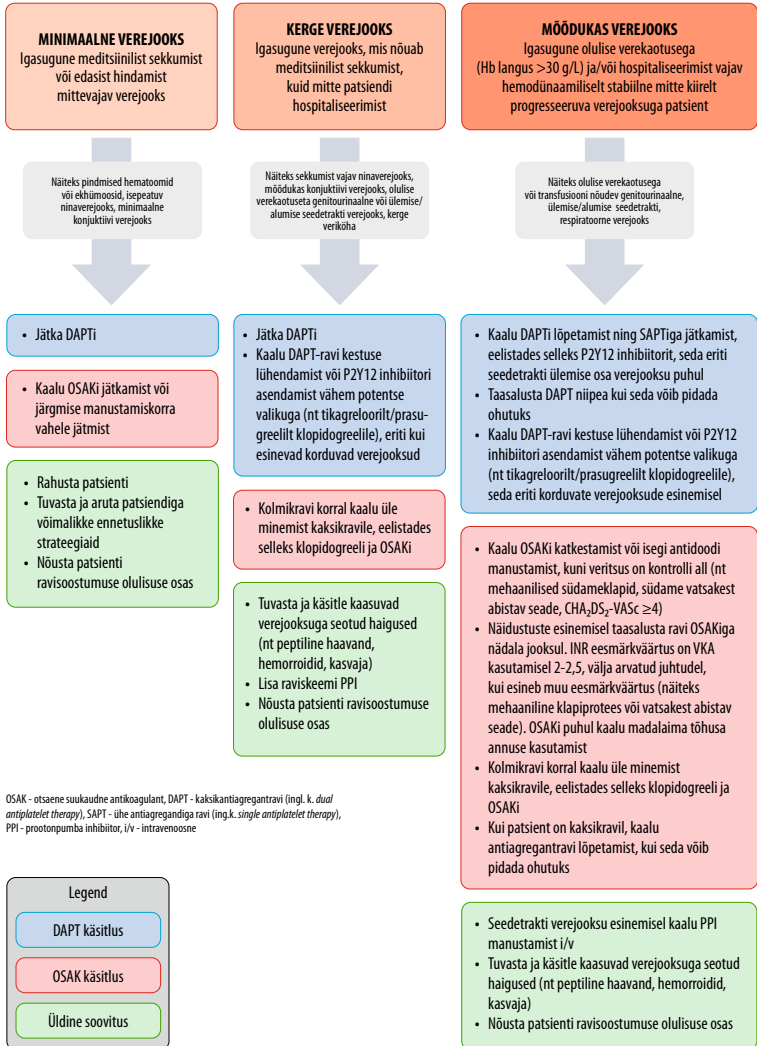
↓ Teise idarutsizumabi annuse manustamine olla põhjendatud järgnevatel juhtudel: kui verejooks jätkub antidoodi manustamise järgselt, esineb laboratoorselt kinnitatud dabigatraani mõju või võib kahtlustada jätkuvat antikoagulandi mõju enne teise invasiivse protseduuri tegemist.

§ Maksimaalse annuse kohta info saamiseks loe annustamise juhendit (ravimi omaduste kokkuvõtet).

Veritus kaksikantiagrantravi ja/või antikoagulantravi tarvitajal

Joonis 6

Verejooks kaksikantiagrantravi +/- OSAK ravi tarvitajal



OSAK - otsaene suukaudne antikoagulant, DAPT - kaksikantiagrantravi (ingl. k. *dual antiplatelet therapy*), SAPT - ühe antiagregandiga ravi (ingl. k. *single antiplatelet therapy*), PPI - protonpumba inhibiitor, i/v - intravenoosne

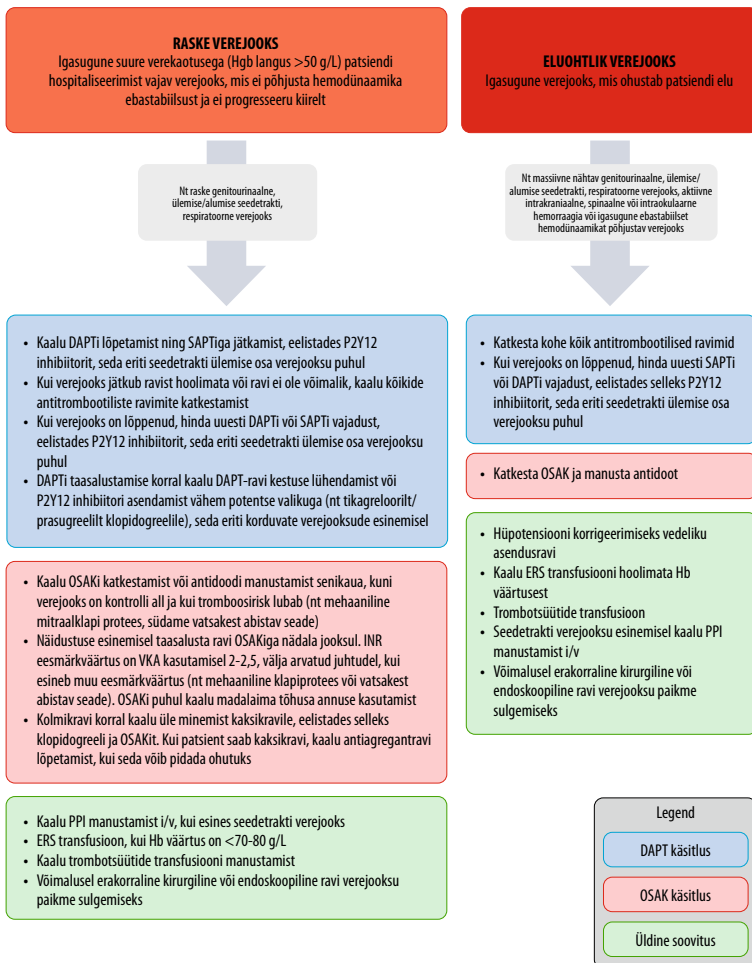
Legend

DAPT käsitlus

OSAK käsitlus

Üldine soovitus

Verejooks kaksikantiagregantravi +/- OSAK ravi ajal



ANTITROMBOOTILISTE RAVIMITE TOIME VÄHENDAMINE VÕI ÜMBERPÖÖRAMINE ELUOHTLIKU VEREJOOKSU VÕI ERAKORRALISE PROTSEDUURI VAJADUSEL

Tabel 10

RAVIM	ELIMINATSIOONI POOLVÄÄRTUSAEG	EEMALDAMINE KEHAVÄLISELT	RAVIMI TOIME VÄHENDAMINE VÕI ÜMBERPÖÖRAMINE
DABIGATRAAN	14-17 tundi (neerupuudlikkuse korral kuni 34 tundi)	4-tunnine hemodialüüs eemaldab umbes 50–60% dabigatraanist	<ul style="list-style-type: none"> - ravimi toimet aitab hinnata dabigatraani kontsentratsioon P-DBTN (määratakse anti-FIIa testi abil)[*] - ravimi toimet aitab välistada plasmats referentspiirides TT ja/või uriinis negatiivne Doasense[®] kiirtest - aktiivsusi 50–100g p/o võib aidata ~2t jooksul peale ravimi manustamist - eluohutliku verejooksu korral kaalu idarutsiumabi[†] (<i>Praxbind</i>[®]) manustamist 5mg selle puudumisel 4f-PCC (Octaplex[®] või Prothromplex[®]) kuni 50TÜ/kg[*] * idarutsiumab või korrigeerida aPTT/TT kuid pole näidatud, et see parandaks ravitulemust * ravimi plasma konts, võib tüüsta 12-24T jooksul peale idarutsiumabi manustamist (ümberjaotus kudedest)
RIVAROKSABAAN	tervetel 5-9 tundi, eakatel 11-13 tundi (neerupuudlikkuse korral kauem)	ei ole dialüüsiga eemaldatav, kui eemaldatav <i>CytoSorb</i> [®] iga	<ul style="list-style-type: none"> - ravimi toimet aitab hinnata rivaroksabaani kontsentratsioon P-RXN (määratakse anti-Xa testi abil)[*] - ravimi toimet aitab välistada madalmolekulaarse hepariini väärtus P-LMWH <0,1 kU/L ja/või uriinis negatiivne Doasense[®] kiirtest anti-Xa, ravimi konts. - aktiivsusi 50–100g p/o võib aidata ~2t jooksul peale ravimi manustamist - kaalu 4f-PCC (Octaplex[®] või Prothromplex[®]) manustamist kuni 50TÜ/kg[*] - eluohutliku verejooksu korral kaalu alfaandeksaanat (Ondexya[®])[†] - manustamist 800mg i/v boolusena (30mg/min), jätkates infusiooni 8mcg/ min 3 tunni jooksul * 4f-PCC võib osaliselt korrigeerida P/APPT (korrelatsioon nende langemise ja verituse vahemise vahel pole teada), kuid ei mõjuta anti-Xa aktiivsust ega kiirenda ravimi eemaldamist
APIKSABAAN	8-15 tundi (neerupuudlikkuse korral kauem)	ei	<ul style="list-style-type: none"> - ravimi toimet aitab hinnata apiksabaani kontsentratsioon P-APBN (määratakse anti-Xa testi abil)[*] - ravimitoimet aitab välistada madalmolekulaarse hepariini väärtus P-LMWH <0,1 kU/L ja/või uriinis negatiivne Doasense[®] kiirtest - aktiivsusi 50–100g p/o võib aidata ~2t jooksul peale ravimi manustamist - kaalu 4f-PCC (Octaplex[®] või Prothromplex[®]) manustamist kuni 50TÜ/kg[*] - eluohutliku verejooksu korral kaalu alfaandeksaanat (Ondexya[®])[†] - manustamist 400mg i/v boolusena (30mg/min), jätkates infusiooni 4mcg/ min 3 tunni jooksul * 4f-PCC võib osaliselt korrigeerida P/APPT (korrelatsioon nende langemise ja verituse vahemise vahel pole teada), kuid ei mõjuta anti-Xa aktiivsust ega kiirenda ravimi eemaldamist
EDOKSABAAN	10-14 TUNDI (NEERUPUUDLIKKUSE KORRAL KAUEM)	hemodialüüsiga ~25%	<ul style="list-style-type: none"> - ravimi toimet aitab hinnata edoksabaani kontsentratsioon P-EDBN (määratakse anti-Xa testi abil)[*] - ravimi toimet aitab välistada madalmolekulaarse hepariini väärtus P-LMWH <0,1 kU/L ja/või uriinis negatiivne Doasense[®] kiirtest - aktiivsusi 50–100mg p/o võib aidata ~2t jooksul peale ravimi manustamist - kaalu 4f-PCC (Octaplex[®] või Prothromplex[®]) manustamist kuni 50TÜ/kg[*] * 4f-PCC võib osaliselt korrigeerida P/APPT (korrelatsioon nende langemise ja verituse vahemise vahel pole teada), kuid ei mõjuta anti-Xa aktiivsust ega kiirenda ravimi eemaldamist
VARFARIIN	INR	kliiniline seisund	tegevus
	< 4,5	veritust ei ole	- peata varfariin kuni INR on terapeutilises vahemikus
		vajalik kiire toime ümberpööramine	- peata varfariin - kaalu vit. K andmist 2,5mg p/o
	>4,5	veritust ei ole	- peata varfariin kuni INR on terapeutilises vahemikus - kaalu vit. K andmist 2,5-5mg p/o või 1-2mg i/v 30 minuti jooksul
vajalik kiire toime ümberpööramine		- peata varfariin - anna vit. k 2,5-5mg p/o või 1-2mg i/v 30 minuti jooksul, korda vajadusel 6-24h jooksul	
iga INR	tõsine eluohutlik verejooks	<ul style="list-style-type: none"> - peata varfariin - manusta vit.k 5-10mg i/v 30 minutilise infusioonina - kaalu 4f-PCC (Octaplex[®] või Prothromplex[®]) manustamist: <ul style="list-style-type: none"> • INR 2-4 25TÜ/kg, maks. 2500TÜ • INR 4-6 35TÜ/kg, maks. 3500TÜ • INR >6 50TÜ/kg, maks. 5000TÜ - 4f-PCC puudumisel tee plasmat või selle derivaati 10-20ml/kg 	

ARGATROBAAN	40-50 minutit	hemodialüüsiga ~20%	- lõpeta infusioon - ravimi ümberpööramise astet saab hinnata aPTT ja/või TT abil								
FRAKTSIONEERIMATA HEPARIIN	30-90 minutit (doosist sõltuvalt)	hemodialüüsiga osaliselt	- kasuta neutraliseerimiseks protamiini (kuni 5mg/min, maks. doos 50mg) - ravimi ümberpööramise astet hinda aPTT ja/või fraktsioneerimata hepariini testi P-UFH (määratakse anti-Xa testi abil) abil <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>aeg viimasest hepariinist</td> <td>protamiini doos 100TÜ manustatud hepariini kohta</td> </tr> <tr> <td>äsjä manustatud</td> <td>1 mg (või 25 mg fikseeritud doos)</td> </tr> <tr> <td>30 min – 2 tundi</td> <td>0,5 mg (või 10 mg fikseeritud doos)</td> </tr> <tr> <td>> 2 tunni</td> <td>0,25 mg (või 10 mg fikseeritud doos)</td> </tr> </table> <p>* protamiinil on üledoosi antikoagulandi toime; protamiini poolstarerage on fraktsioneerimata hepariini omast lähem, seega võib vaja minna kordusdoosi</p>	aeg viimasest hepariinist	protamiini doos 100TÜ manustatud hepariini kohta	äsjä manustatud	1 mg (või 25 mg fikseeritud doos)	30 min – 2 tundi	0,5 mg (või 10 mg fikseeritud doos)	> 2 tunni	0,25 mg (või 10 mg fikseeritud doos)
aeg viimasest hepariinist	protamiini doos 100TÜ manustatud hepariini kohta										
äsjä manustatud	1 mg (või 25 mg fikseeritud doos)										
30 min – 2 tundi	0,5 mg (või 10 mg fikseeritud doos)										
> 2 tunni	0,25 mg (või 10 mg fikseeritud doos)										
MADAL- MOLEKULAARNE HEPARIIN (ENOKSAPARIIN, BEMIPARIIN)	3-5 tundi (neerupuudlikkuse korral kauem)	hemodialüüsiga ~20%	- osaliselt protamiiniga ~60% osas neutraliseeritav (kuni 5mg/min, maks. doos 50mg) - ravimi ümberpööramise astet hinda madalmolekulaarse hepariini testi P-LMWH (määratakse anti-Xa testi abil) <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>aeg viimasest MMH doosist</td> <td>protamiini doos 1mg enoksapariini kohta</td> </tr> <tr> <td>< 8 tunni</td> <td>1 mg (või 50 mg fikseeritud doos)</td> </tr> <tr> <td>8-12 tundi</td> <td>0,5 mg (või 25 mg fikseeritud doos)</td> </tr> <tr> <td>> 12 tunni</td> <td>pole tõenäoliselt vajalik (või 10 mg fikseeritud doos)</td> </tr> </table> <p>- kaalu rFVIIa (Novoseven®) manustamist 90 µg/kg</p>	aeg viimasest MMH doosist	protamiini doos 1mg enoksapariini kohta	< 8 tunni	1 mg (või 50 mg fikseeritud doos)	8-12 tundi	0,5 mg (või 25 mg fikseeritud doos)	> 12 tunni	pole tõenäoliselt vajalik (või 10 mg fikseeritud doos)
aeg viimasest MMH doosist	protamiini doos 1mg enoksapariini kohta										
< 8 tunni	1 mg (või 50 mg fikseeritud doos)										
8-12 tundi	0,5 mg (või 25 mg fikseeritud doos)										
> 12 tunni	pole tõenäoliselt vajalik (või 10 mg fikseeritud doos)										
FONDAPARIINUKS	17-21 tundi (neerupuudlikkuse korral oluliselt kauem)	ei	- ravimi toimet aitab hinnata fondapariiniksi test (määratakse anti-Xa testi abil) [†] - kaalu 4f-PCC (Octaplex® või Prothromplex®) manustamist kuni 50TÜ/kg [†] - kaalu rFVIIa (Novoseven®) manustamist 90 µg/kg * rFVIIa ei mõjuta anti-Xa aktiivsust ega suurenda ravimi eemaldamist								

RAVIM	TROMBOTSÜÜTIDE FUNKTSIOONI TAASTUMINE	EEMALDAMINE KEHAVÄLISELT	RAVIMI TOIME VÄHENDAMINE VÕI ÜMBER PÖÖRAMINE
ATSETÜÜLSALITSÜÜL- HAPE	5-7 päeva	ei	- lõpeta ravimi manustamine - ravimi aitab hinnata PFA-Col/Epi, PFA-Col/ADP, B-Agr-ASPI - kaalu 2-3 doosi trombotsüütide manustamist
KLOPIDOGREEL	7-10 päeva	ei	- lõpeta ravimi manustamine - ravimi aitab hinnata PFA-P2Y12, B-Agr-ADP - kaalu 2-3 doosi trombotsüütide manustamist
TIKAGRELOOR	~7 päeva	eemaldatav CytoSorb [®] -ga	- lõpeta ravimi manustamine - ravimi toimet aitab hinnata PFA-P2Y12, B-Agr-ADP - kaalu 2-3 doosi trombotsüütide manustamist
PRASUGREEL	~10 päeva	ei	- lõpeta ravimi manustamine - ravimi toimet aitab hinnata PFA-P2Y12, B-Agr-ADP - kaalu 2-3 doosi trombotsüütide manustamist
GPIIb/IIIa inhibiitorid	~4 tundi	epitfiatiid on dialüüsistav	- ravimi toimet näitab B-Agr-TRAP

[†]dabigataraan, rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani kontsentratsioon < 30µg/L välistab ekspertarvamuse kohaselt kliiniliselt olulise ravimi kontsentratsiooni plasmast

[†]idantsüümab on eestis kättesaadav: TÜK 1. iros ja PERH EMOs

[†]Octaplex[®] ühekordne annus ei tohi ületada 3000 TÜ

[†]alfaandeksanaat (Ondexxyra[®]) ei ole eestis veel (2022. a) kättesaadav

[†]seisuga märts 2022 Eestis ei määrata, tehniliselt on võimalik juurutada PERH ja TÜK laborites

ANTITROMBOOTILISED RAVIMID JA REGIONAALNE ANESTEESIA

Tabel 11

ANTITROMBOOTILISTE RAVIMITE KÄSITLUS KÕRGE VERITUSRIKSIKIGA BLOKAADIDE KORRAL (NEURAKSIAALSED JA SÜGAVAD NÄRVIBLOKAADID)			
Ravim ja doos (vt. tabel 14)	Aeg viimasest ravimi võtmisest blokaadi tegemiseni	Laboratoorne eesmärk blokaadi ajaks	Aeg järgmise raviminnuse võtmiseni peale blokaadi tegemist
VKA*	varfariinil keskmisel 5 päeva, eesmärgipärane laboratoorne tase	INR normaalne	
otsesed Xa inhibiitorid (apiksabaan, edoksabaan, rivaroksabaan)	madal doos	- apiksabaan 36t - edoksabaan 24t (30t, kui CrCl ^b < 30ml/min) - rivaroksabaan 24t	ei testita
	kõrge doos	72t või kuni saavutatud eesmärgipärane laboratoorne tase (kui CrCl ^b < 30ml/min)	- ravimi konts. baasväärtus < 30µg/ (määratakse igal ravimil eraldi anti-Xa testi abil) - alternatiiviks madalmolekulaarne hepariin P-LMWH ≤ 0,1KU/L
dabigatraan	madal doos	48t	ei testita
	kõrge doos	72t või kuni saavutatud eesmärgipärane laboratoorne tase (kui CrCl ^b < 30ml/min)	- dabigatraani konts. baasväärtus < 30µg/L (määratakse anti-FIIa testi abil) - alternatiivina: normaalne TT aeg
MMH^c	madal doos: - ≤ 50TÜ anti-Xa/kg/päevas - enoksapariin ≤ 40mg/päevas	12t (24t, kui CrCl ^b < 30ml/min)	ei testita
	kõrge doos - ≥ 50TÜ anti-Xa/kg/päevas	24t (48t, kui CrCl ^b < 30ml/min) või kuni saavutatud eesmärgipärane laboratoorne tase (eriti, kui CrCl ^b < 30ml/min)	madalmolekulaarne hepariin P-LMWH (määratakse anti-Xa testi abil) ≤ 0,1KU/L
FH^d	madal doos: - ≤ 200TÜ/kg/päevas s/c - ≤ 100TÜ/kg/päevas i/v	4t	ei testita
	kõrges doosis	kuni saavutatud eesmärgipärane laboratoorne tase (umbes 6t i/v manustamise korral ja 12t s/c manustamise korral)	APPT või fraktsioneerimata hepariin P-UFH (määratakse anti-Xa testi abil) või AKT normiväärtuses
fondapariinuks	madal doos: ≤ 2,5mg/päevas	36t (72t kui CrCl ^b < 50ml/min)	ei testita
	kõrge doos	kuni saavutatud eesmärgipärane laboratoorne tase (enamasti umbes 4 päeva)	fondapariinuks konts. baasväärtus (määratakse anti-Xa testi abil) ≤ 0,1 KU/L*
aspiriin	madal doos: ≤ 200mg/päevas	0	ei testita
	kõrge doos	3 päeva (normaalse trombotsüütide arvu juures) kuni 7 päeva	trombotsüütide funktsiooni uuringud
P2Y12 inhibiitorid			
		- 5-7 päeva klopidogreel - 5 päeva tikagrelloor - 7 päeva prasugreel	(trombotsüütide funktsiooni uuringud)
aspiriin madalas doosis + antikoagulant	aspiriin: 0 päeva + aeg vastavalt antikoagulantide	laboratoorne uuring vastavalt antikoagulantide	- aspiriin madalas doosis: patsiendi tavapärase skeemi järgi - 24t tikagrelloori ja prasugreel - 2 päeva klopidogreel 300mg
kaksikantiagregant ravi	aspiriin: 0 päeva + aeg vastavalt teisele antiagregandile	kaalu spetsiifiliste trombotsüütide funktsiooni testide tegemist	- aspiriin madalas doosis: patsiendi tavapärase skeemi järgi - kombineeritud antiagregant: vastavalt ravijuhistele (enamasti 24t peale op.i)

*VKA – vitamiin K antagonist ^bCrCl – kreatiniini kliirens (ingl. k. *creatinine clearance*) ^cVTE – venoosse tromboemboolia ^dMMH – madalmolekulaarne hepariin

^eOSAK – otsene suukaudne antikoagulant ^fUFH – fraktsioneerimata hepariin (ingl. k. *unfractionated heparine*)

* seisuga märts 2022 Eestis ei määrata, tehniliselt on võimalik juurutada PERH ja TÜK laborites

Tabel 12

ANTITROMBOTOOLISTE RAVIMITE KÄSITLUS MADALA VERITSUSRIKSKIGA BLOKAADIDE KORRAL (PINDMISED NÄRVIBLOKAADID)			
Ravim ja doos	Aeg viimasest ravimi võtmisest enne blokaadi	Laboratoorne eesmärk blokaadi ajaks	Aeg esimese ravimi võtmiseni peale blokaadi
<ul style="list-style-type: none"> - dabigatran - otsesed Xa inhibiitorid - MMH² madal doos: ≤ 50TÜ anti-Xa/kg/päevas - enoksapariin ≤ 40mg/päevas - FFP madal doos: ≤ 200TÜ/kg/päevas s/c ≤ 100TÜ/kg/päevas i/v - fondapariniuks madal doos - aspiriin ≤ 200mg/päevas 	0 päeva	ei testita (kaalu spetsiifilisi teste, kui on oht antikoagulandi kuhjumisele, näiteks neerupuudulikkuse korral)	patsiendi tavapärase skeemi järgi
<ul style="list-style-type: none"> - VKA² - MMH kõrges doosis - FH kõrges doosis - aspiriin kõrges doosis - P2Y12 inhibiitorid - ravimite kombinatsioonid 	0 päeva (kui ravim terapeutilises vahemikus või alla selle)		

² MMH – madalmolekulaarne hepariin ³ FH – fraktsioneerimata hepariin (ingl. k. *unfractionated heparine*) ⁴ VKA – vitamiin K antagonist

Tabel 13

NÄRVIBLOKAADIDE JAOTUS		
	neuraksialsed blokaadid / sügavad närviblokaadid	pindmised närviblokaadid
üldised põhimõtted	Blokaadist tekkinud veritus on oluline ja võib olla väga tõsise tagajärjega. Verituse käsitus on keeruline, sest verituskoht ei pruugi olla komprimeeritav ning võib vajada invasiivset käsitlust. Kliiniline tähendus: antitrombotiline ravi tuleb katkestada vastavalt tabelile 11	Blokaadist tekib pindmine hematoom, millel ei ole väga tõsist kliinilist tähtsust. Verituse käsitus on lihtne (enamasti lokaalne kompressioon), invasiivse käsitluse vajadus on vähetõenäoline. Kliiniline tähendus: antitrombotilise ravi katkestamine ei pruugi olla vajalik (vt. tabel 12)
näited:		
pea, kael	<ul style="list-style-type: none"> - <i>ganglion stellatum</i>¹ blokaad - kaelapõimiku sügav blokaad 	<ul style="list-style-type: none"> - kuklablokaad - peribulbaarne blokaad - kaelapõimiku pindmine blokaad
ülajäse	<ul style="list-style-type: none"> - õlapõimiku infraklavikulaarne blokaad 	<ul style="list-style-type: none"> - õlapõimiku interskalaarne blokaad - õlapõimiku supraklavikulaarne blokaad - õlapõimiku aksillaarne blokaad - <i>n. suprascapularis</i>² blokaad - närviblokaadid küünarvarre või randme piirkonnas
rindkere	<ul style="list-style-type: none"> - epiduraalne blokaad - torakaalne paravertebraalne blokaad 	<ul style="list-style-type: none"> - parasternaalne interkostaalne blokaad (sügav ja pindmine) - <i>serratus anterior</i> blokaad (sügav ja pindmine) - <i>erector spinae</i> blokaad - interkostaalne blokaad - PECS blokaad
kõht, vaagen		<ul style="list-style-type: none"> - <i>n. iliohypogastricus</i> ja <i>n. hypogastricus</i> blokaadid - TAP blokaad - <i>rectus sheath</i> blokaad - <i>n. genitofemoralis</i>³ e blokaad - <i>n. pudendus</i>⁴ e blokaad
jalg, selg	<ul style="list-style-type: none"> - nimme-õlapõimiku blokaad - nimme-õlapõimiku paravertebraalne blokaad - <i>quadatus lumborum</i> blokaad - ristluupõimiku blokaad - perikapsulaarse närvigrupi (PENG) blokaad - <i>n. ischiadicus</i>⁵ e trans- ja subgluteaalse blokaad - spinaalanesteesia - epiduraalne blokaad 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>n. femoralis</i>⁶ e blokaad - <i>fascia iliaca</i> blokaad - <i>n. femoralis</i>⁷ e lateraalse nahanärv blokaadid - <i>adductor canal</i> blokaad - <i>n. ischiadicus</i>⁸ e blokaad põlve piirkonnas - närviblokaadid jalalaba piirkonnas

Tabel 14

OSAK doosid				
	Rivaroksabaan	Apiksabaan	Edoksabaan	Dabigatraan
Venoosse tromboembolia profülaktika peale suurt ortopeedilist operatsiooni (puusa või põlve endoproteesimised) → madalad doosid				
doos	10mg x 1 päevas	2,5mg x 2 päevas	ei kasutata	220mg x 1 päevas
doosi korrigeerimine	ei	ei		150mg x 1, kui: - CrCl 30-50ml/min või - vanus ≥ 75 või - samaaegselt tarvitamisel verapamiil, amiodaroon või kändiin
Insuldi profülaktika mittevõlvulase kodade viivendusarütmia → kõrgeid doosid				
doos	20mg x 1 päevas	5mg x 2 päevas	60mg x 1 päevas	150mg x 2 päevas
doosi korrigeerimine	15mg x 1 päevas, kui - CrCl 15-50ml/min	2,5mg x 2 päevas, kui olemas 2 kriteeriumi järgnevalt: - vanus ≥ 80 - kaal ≤ 60kg - kreatiin \geq 133 μ mol/L Kui CrCl 15-29ml/min, siis doos samuti 2,5mg x 2	30mg x 1 päevas, kui: - CrCl 15-50ml/min - kaal ≤ 60kg - samaaegselt tarvitamisel tsüklosporiin, dronedaroon, erütromütsiin või ketokonasool	110mg x 2 päevas, kui vanus \geq 80 või samaaegselt tarvitamisel verapamiil 110mg või 150mg x 2 päevas, kui CrCl 30-50ml/min või vanus 75-80
Ägeda veenitromboosi ravi → kõrgeid doosid				
doos	15mg x 2 päevas 3 nädalat, edasi 20mg x 1 päevas	10mg x 2 päevas 7 päeva, edasi 5mg x 2 päevas	60mg x 1 päevas	150g x 1 päevas
doosi korrigeerimine	15mg x 2 päevas 3 nädalat, edasi 15mg x 1 päevas, kui CrCl 15-50ml/min	doosi ei korrigeerita	30mg x 1 päevas, kui: - CrCl 15-50ml/min - kaal ≤ 60kg - samaaegselt tarvitamisel tsüklosporiin, dronedaroon, erütromütsiin või ketokonasool	110mg x 2 päevas, kui vanus \geq 80 või samaaegselt tarvitamisel verapamiil 110mg või 150mg x 2 päevas, kui CrCl 30-50ml/min või vanus 75-80
Pikendatud korduva süüveenitromboosi või kopsuembolia profülaktika → madalad doosid				
doos	10mg x 1 päevas või 20mg x 1 päevas	2,5mg x 2 päevas		
doosi korrigeerimine	Kui CrCl 15-50ml/min, siis: - 10mg x 1 päevas ei korrigeerita - 20mg x 1 asemel kaalu 15mg x 1 päevas	ei		
Äge koronaarsündroom → madalad doosid				
doos	2,5mg x 2 päevas	ei kasutata	ei kasutata	ei kasutata
Aterotrombootiliste juhtude profülaktika sümptomaatilistel haigetel perifeersetel arteritel haigusega → madalad doosid				
doos	2,5mg x 2 päevas	ei kasutata	ei kasutata	ei kasutata

 OSAK – otsene suukaudne antikoagulant; CrCl – kreatiniini kliirens (ingl. k. *creatinine clearance*)

KASUTATUD ALLIKAD:

1. Marco Valgimigli, Héctor Bueno, Robert A. Byrne, Jean-Philippe Collet, Francesco Costa, Anders Jeppsson, Peter Ju'ni, Adnan Kastrati, Philippe Kolh, Laura Mauri, Gilles Montalescot, Franz-Josef Neumann, Mate Petricevic, Marco Roffi, Philippe Gabriel Steg, Stephan Windecker, and Jose Luis Zamorano. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* (2018) 39, 213–254
2. Jan Steffel, Ronan Collins, Matthias Antz, Pieter Cornu, Lien Desteghe, Karl Georg Haessler, Jonas Oldgren, Holger Reinecke, Vanessa Roldan-Schilling, Nigel Rowell, Peter Sinnaeve, Thomas Vanassche, Tatjana Potpara, A. John Camm, Hein Heidbüchel. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* (2021) 23, 1612–1676
3. Sibylle Kietzabl, Raquel Ferrandis, Anne Godier, Juan Llau, Clara Lobo, Alan JR Macfarlane, Christoph J. Schlimp, Erik Vandermeulen, Thomas Volk, Christian von Heymann, Morne Wolmarans, Arash Afshari. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs
Joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J Anaesthesiol* 2022; 39:100–132
4. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, Florido R, Hucker W, Mehran R, Messé SR, Pollack CV Jr., Rodriguez F, Sarode R, Siegel D, Wiggins BS. 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:3042–67
5. Stephen J. Rechenmacher, James C. Fang. Bridging Anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1392 – 403
6. James D. Douketis, Alex C. Spyropoulos, Joanne Duncan, Marc Carrier, Gregoire Le Gal, Alfonso J. Tafur, Thomas Vanassche, Peter Verhamme, Sudeep Shivakumar, Peter L. Gross, Agnes Y. Y. Lee, Erik Yeo, Susan Solymoss, Jeannine Kassis, Geneviève Le Templeier, Stephen Kowalski, Mark Blostein, Vinay Shah, Elizabeth MacKay, Cynthia Wu, Nathan P. Clark, Shannon M. Bates, Frederick A. Spencer, Eleni Arnaoutoglou, Michiel Coppens, Donald M. Arnold, Joseph A. Caprini, Karen A. Moffat, Summer Syed, Sam Schulman. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Internal Medicine* 2019
7. Godier A, Garrigue D, Lasne D, Fontana P, Bonhomme F, Collet JP, de Maistre E, Ickx B, Gruel Y, Mazighi M, Nguyen P, Vincentelli A, Albaladejo P, Lecompte T. Management of antiplatelet therapy for non elective invasive procedures of bleeding complications: proposals from the French working group on perioperative haemostasis (GIHP), in collaboration with the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). *Anaesth Crit Care Pain Med* 38 (2019) 289–302
8. Oliver Grottke, Sam Schulman. Four-factor Prothrombin Complex Concentrate for the Management of Patients Receiving Direct Oral Activated Factor X Inhibitors. *Anesthesiology* 2019; 131:1153–65
9. Cheryl L. Maier, Roman M. Sniecinski. Anticoagulation Monitoring for Perioperative Physicians. *Anesthesiology* 2021; 135:738–48
10. J. W. Eikelboom, S. Kozek-Langenecker, A. Exadaktylos, A. Batorova, Z. Boda, F. Christory, I. Gornik, G. Kékéštas, A. Kher, R. Komadina, O. Koval, G. Mitic, T. Novikova, E. Pazvanska, S. Ratobilska, J. Sütt, A. Winder, D. Zateyshchikov. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *British Journal of Anaesthesia* 2018; 120:645–656
11. Donat R. Spahn, Alexander Kaserer. Coagulation Management after Trauma in the Presence of Direct Oral Anticoagulants. *Anesthesiology* 2021; 135:570–2
12. University of Washington Medicine Anticoagulation Clinics: Guidelines For Reversal Of Anticoagulants. https://depts.washington.edu/anticoag/home/sites/default/files/GUIDELINES_FOR_REVERSAL_OF_ANTICOAGULANTS.pdf
13. Steve Christos, Robin Naples. Anticoagulation Reversal and Treatment Strategies in Major Bleeding: Update 2016. *West J Emerg Med.* 2016;17(3):264–270
14. L. Örd, T. Marandi, M. Märk, L. Raidjuk, J. Kostjuk, V. Banys, K. Krause, M. Pikta. Evaluation of DOAC Dipstick Test for Detecting Direct Oral Anticoagulants in Urine Compared with a Clinically Relevant Plasma Threshold Concentration. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2022; 28: 1-8