



Sildamine

NSAID-id, antiagregandid, antikoagulandid ja nende ajutine katkestamine

Heli Kaljusaar

AS ITK

2015

Antitrombootilise ravi ajutine katkestamine



- Ravi ajutisel katkestamisel kaks eesmärki
 1. Vähendada subterapeutilisest antikoagulatsioonist või antiagregantravi katkestamisest tingitud tromboosi ohtu
 2. Vähendada antitrombootilise raviga seotud veritsuse ohtu
- Ohutuks tegevuseks vajalik teada
 - Ravimite toimealguse ja –kestuse aegsid
 - Operatsiooni ja protseduuri veritsuse ja tromboosiriske
 - Patsiendiga seotud veritsuse ja tromboosiriske

Mis on sildamine?

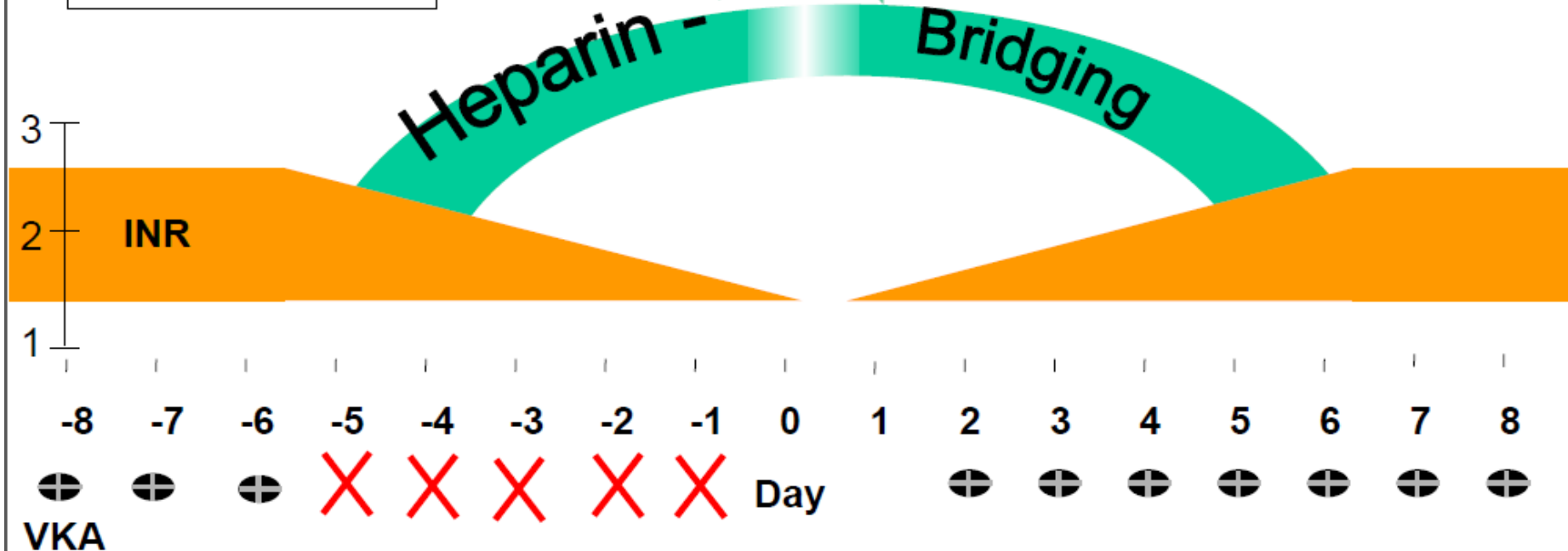
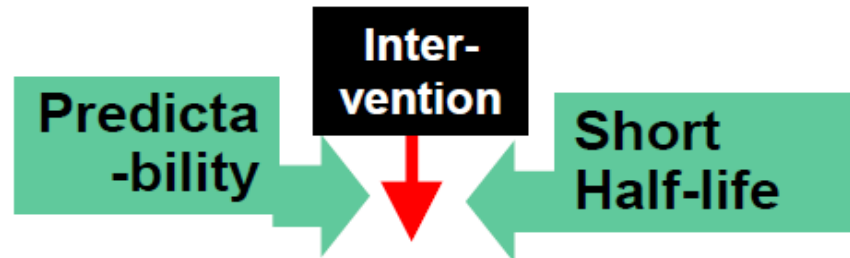


- **Sildamine (bridging)** on lühitoimelise antikoagulandi kasutamine perioperatiivselt (~10-12 päeva jooksul) st perioodil, millal katkestatakse ravi vitamiin K antagonistidega ja INR on alla terapeutilise vahemiku
- Lühitoimelise antikoagulandid
 - ✓ madalmolekulaarne hepariin (LMWH)
 - ✓ fraktsioneerimata hepariin (UH)
- Sildamine vajalik, kui patsient püsival antikoagulantravil:
 - Kodade virvendusarütmia (AF)
 - Klapiproteesid
 - Süvaveenitromboos (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE)

Sildamine ehk bridging



We recommend stopping *Warfarin* 5 d before surgery instead of a shorter time before surgery (1B).





Ravimite toimeajad

Antiagregantide toimeajad



- **Aspiriin**
 - Toimealgus minutitega
 - Poolväärtusaeg 15-20 min
 - Toimekestus peale ravimi lõpetamist 7-10 päeva
- **Klopidogreel**
 - Toimealgus sõltub doosist
 - 75 mg 3-7 päeva, tasakaalufaas 5-10 päeva
 - 300 mg 6 tundi
 - 600 mg ~2 tundi
 - Poolväärtusaeg 8 tundi
 - Toimekestus peale ravimi lõpetamist 7-10 päeva

P2Y₁₂ retseptori (“ADP-retseptori”) antagonistid



	Klopidogreel	Prasugreel	Tikagreloor
Keemiline klass	tienopüridiin	tienopüridiin	triazolopürimidiin
Pöörduv seondumine ADP-retseptoriga	pöördumatu	pöördumatu	pöörduv
Ravimi aktiivsus	eelravim	eelravim	aktiivne ravim
Toime algus ^a	2-4 tundi	30 min	30 min
Toime kestus	3 - 10 päeva	5 - 10 päeva	3 - 4 päeva
Lõpetamine enne operatiivset ravi	5 päeva	7 päeva	5 päeva

^a inhibeeritud 50% trombotsüütide agregatsioonist

ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal, doi:10.1093/eurheartj/ehr236

Antikoagulantide toimeajad



- **Varfariin**

- Toimealgus 2-3 päeva
- Poolväärtusaeg 36-42 tundi
- Toimekestus peale ravimi lõpetamist ~4 päeva
- Ravi lõpetamisel toime neutraliseerumine kuni 5 päeva (~5 kordne varfariini poolväärtusaeg). Kui eesmärk INR on olnud kõrgem (2,5-3,5), siis toime neutraliseerumine kauem
- Varfariini toime taastub 2-3 päeva peale uuesti ravi alustamist

- **Enoksapariin**

- Toimealgus s/c manustamisel 3-5 tundi
- Poolväärtusaeg -4 tundi pärast ühekordset manustamist kuni 7 tunnini pärast korduvaid manustamisi
- Toimekestus peale ravimi lõpetamist -12 tundi peale profülaktilise annuse ja 24 tundi peale raviannuste manustamist

NSAID-ide toimeajad



- Inhibeerivad pöördvalt trombotsüütide vahendatud tsüklooksügenaasi aktiivsust.
- Enne op-i tuleb lõpetada ajal, mis korreleerub 5 eliminatsiooni poolväärtusajaga
- Lühikese toimeajaga 2-6 t, lõpetada 1 päev enne op-i: ibuprofeen, diklofenak, ketoprofeen, indometatsiin
- Mõõduka toimeajaga 7-15 t, tuleb lõpetada 2-3 päeva enne op-i: naprokseen, tselekoksiib, sulindac, diflunisal
- Pika poolväärtusajaga >20 t, lõpetada enne op-i 10 päeva: meloksikaam, nabumetoon, piroksikaam



Antiagregantravi katkestamine

Antiagregantravil pt. perioperatiivne käsitus



Madala k/v sündmuse riskiga pt.

- Aspiriin ja klopidoogreel lõpetada 7-10 päeva enne mittekardiaalset operatsiooni

Madala riskiga pt.

Ravi ajutine katkestamine ei peaks põhjustama k/v sündmuste riski tõusu

Siia kuuluvad primaarse müokardi infarkti või insuldi preventsiiooni patsiendid

Antiagregantravil pt. perioperatiivne käsitus (2)



Mõõduka ja kõrge k/v sündmuse riskiga pt.

- Aspiriini ravi (ASA) ei katkesta
- Klopido greel lõpetada vähemalt 5 päeva, võimalusel 10 päeva enne op.-i

Kõrge riskiga pt. on olemasoleva koronaarhaigusega, kellel ASA on sekundaarseks profülaktikaks - ajutine ravi katkestamine võib tõsta k/v sündmuste riski

- Kui aspiriini ja klopido greeliga ei ole võimalik jätkata, siis rutiinselt ei soovitata sildamist LMWH-ga

Soovitused antiagregantravi katkestamiseks kirurgiliste op.-de korral

Kirurgiliste op-dega seotud veritsusrisk	Patsiendi tromboosi risk		
	Madal: > 9-12 k. pärast komplikatsioonideta kulgenud ÄKS, DES, BMS, PTKA, AKŠ	Keskmine: 7 näd. kuni 9-12 k. pärast komplikatsioonideta kulgenud ÄKS, PTKA, BMS, AKŠ; 7-12 k. peale DES-i või kõrge riski stenti	Kõrge: ≤ 6 näd. pärast ÄKS, PTKA, BMS, AKŠ või < 9-12 kuud peale nende komplikatsioonideta ; <6 k. pärast DES-i või kõrge riski stenti.
Madal (tavaliselt vereülekannet ei vaja): tavapärased biopsiad, naha-, hamba-, silmakirurgia (silma eeskambris), väiksemad üldkirurgilised, ortopeedilised ja ORL op-d, endoskoopia	Jätka ravi madalas doosis ASA-ga	Jätka ravi madala doosi ASA-ga ja ADP retseptori antagonistiga .	Jätka ravi madala doosi ASA-ga ja ADP retseptori antagonistiga
Keskmine (sageli vereülekanne vajalik): k/v, kõhukoopa-, ORL, plastiline, suurem ortopeediline, endoskoopiline uroloogiline kirurgia	Jätka ravi madalas doosis ASA-ga	Jätka ravi madala doosi ASA-ga ja ADP retseptori antagonistiga	Jätka ravi madala doosi ASA-ga ja ADP retseptori antagonistiga
Kõrge: intrakraniaalne, spinaalkanali ja silmakirurgia (silma tagakambris). Võimalik veritsus suletud piirkonnas. Risk suure verekaotuse tekkeks.	Katkesta 3-5 päevaks ravi madalas doosis ASA -ga	Plaaniline kirurgia edasi lükata. Kiireloomulise op- vajaduse korral jätkata madala doosi ASA –ga (ja intrakraniaalse kirurgia). Katkesta 5 päevaks ravi ADP retseptori antagonistiga *	Edasi lükata kõik op-d. Elupäästvate op-ide korral jätkata madala doosis ASA. Katkesta võimalusel 5 päevaks ravi ADP retseptori antagonistiga * Kaalu sildamist väikesemolekulilise GPI –dega i/v

Selles tabelis ei kajastu pt. lisariskitegurid veritsusele (nt. vanus, neerupuudulikkus) . Insuldi pt. ravitaktikat pole käsitletud (ravi võimalused madalas doosis ASA või klopidoogreel või ASA koos dipüridamooliga). Insuldi patsientidele pole välja toodud spetsiifilisi soovitusi.

ÄKS - äge koronaarsündroom; BMS - „bare metal stent“, metallstent; AKŠ - aortokoronaarne šunteerimine; DES – „drug-eluting stent“, ravimkaetud stent; PTKA- balloon agioplastika; GPI =glükoproteiini inhibiitorid, ADP – adnosiindifosfaadi ehk P2Y₁₂ retseptori antagonistid: klopidoogreel, tikagreeloor, prasugreel

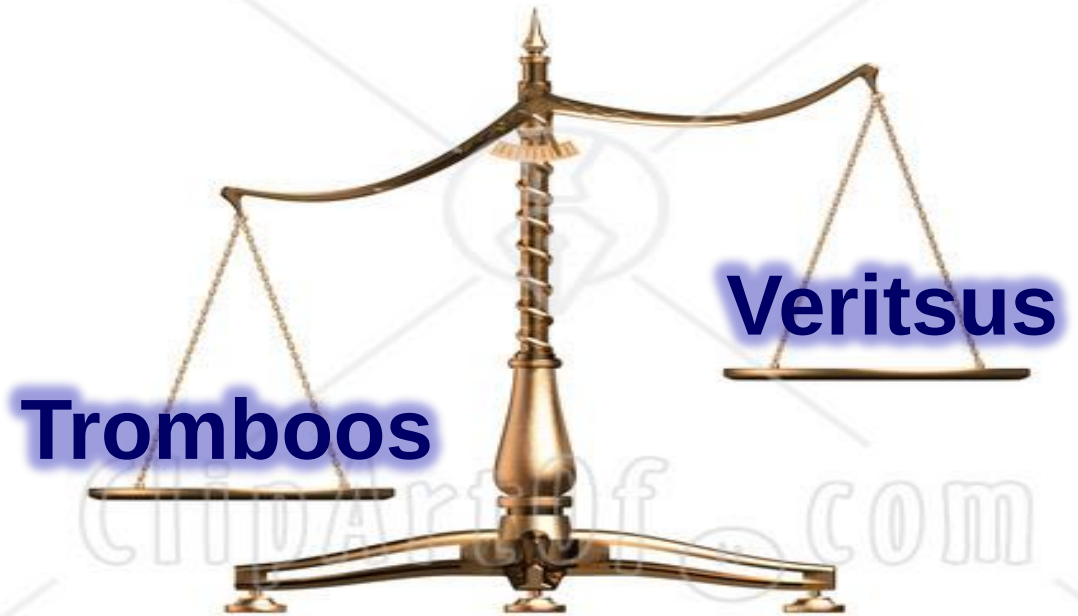
*Ravi katkestamise kestus erinevate ADP ehk P2Y₁₂ retseptori antagonistide osas võib erineda, sõltudes konkreetsest toimeainest, samas puuduvad sellel teemal ravimite võrdlusuuringud

Stendi tromboosi kõrge riski näitajad



- Anamneesis stendi tromboos
- Neil kellel:
 - >1 stendi
 - Pikk stent
 - Bifurkatsiooni stent
 - Vasaku peatüve stent
 - Stent väikeses arteris
 - Mitte täielik resvaskularisatsioon
- Kaasuvad haigused
 - Diabeet
 - Südamepuudlikkus
 - Madal EF

Tromboos vs veritsus



- Veritsus on harva fataalne, enamikul juhtudel on ravitav, kuid trombootilised tüsistused sagedamini fataalsed või raske puude põhjuseks
- Tavaliselt mõeldakse rohkem patsiendi veritsusriskile ning kiputakse unustama nende patsientide tromboosirisk

Tagajärjed antitrombootilise ravi katkestamisel



Trombemboolia risk peale antitrombootilise ravi katkestamist sõltub eelkõige antitrombootilise ravi näidustusest ja kaasuvatest haigustest

- Trombembooliline insult – 70 %-l patsientidest tagajärjeks raske puue või surm¹
- Mehhaanilise klapiproteesi tromboos – 15 %-l juhul fataalne¹
- Perioperatiivne müokardi isheemia – 2-4 korda tõuseb suremuse risk¹
- Stendisisene tromboos 50 % juhtudest lõpeb fataalselt või põhjustab ulatusliku müokardi infarkti ²

1. Douketis JD, Berger PB, et al; American College of Chest Physicians. 2008 Jun;133(6 Suppl):299S-339S

2. Crines CL, Bonow RO et al, Circulation. 2007;115:&NA;-.

Veritsusrisk VKA-dega (varfariiniga)



- Vitamiin K antagonistidega (VKA) seotud veritsusrisk
 - Suurte verejooksude risk aastas 0,3-0,5 %¹
 - Intrakraniaalse hemorraagia risk 0,2 % aastas¹
 - Perioperatiivne veritsuste sagedus 9,5 %, kui ravi ei katkestata²Tegelikult veritsusi rohkem, kuna uuringutesse ei võeta riskiteguritega pt.-e
- Ravialguses (3 kuud) veritsusrisk kõrgem
 - 3 kuu veritsusrisk 2,1% (10757 patsiendi andmed)¹
- Veritsusriski kõige olulisem faktor on antikoagulantravi intensiivsus
 - Kui INR 2,0-3,0, siis veritsusrisk väheneb > 50% võrreldes INR väärtustega >3,0 (andmed randomiseeritud kliinilistest uuringutest)³

1. Douketis JD, Berger PB, et al; American College of Chest Physicians. 2008 Jun;133(6 Suppl):299S-339S; 257S-298S

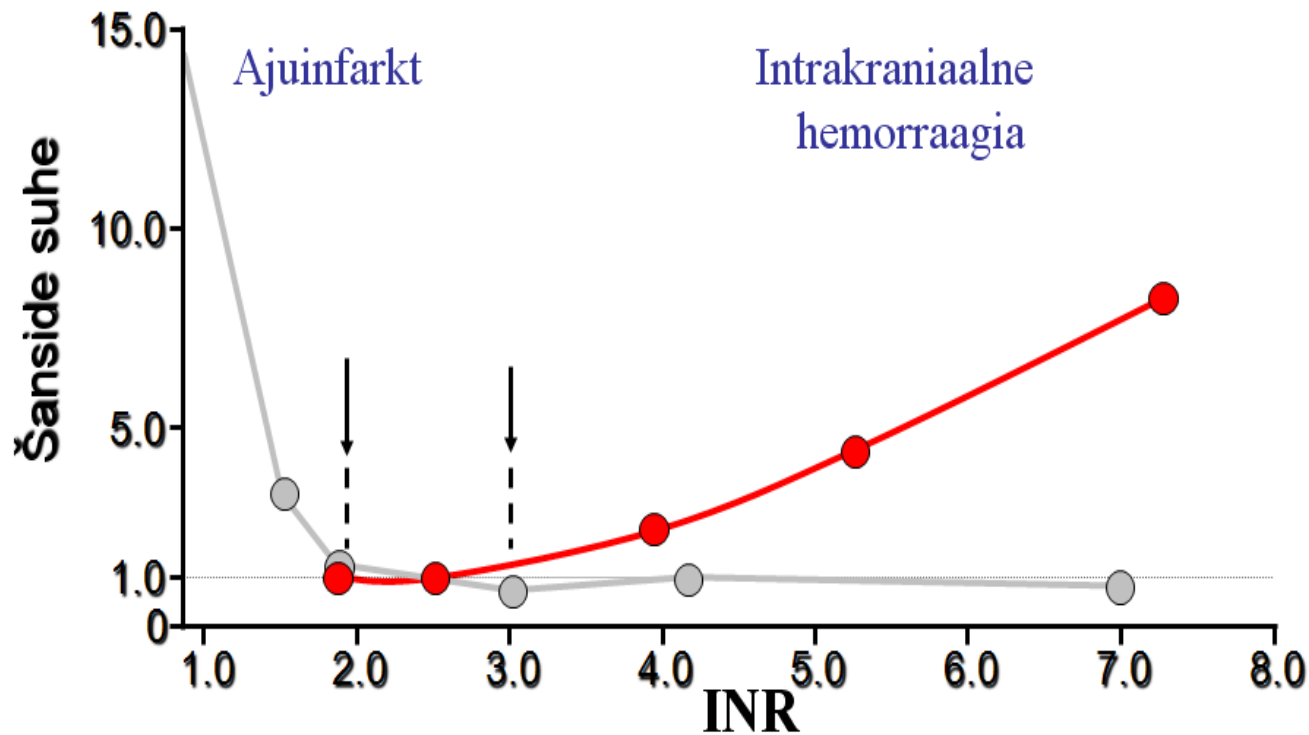
2. Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risk and recommendation. Br J Haematol 2003;123:676-682

3. Schulman S, Beyth RJ, Risk of bleeding with long-term antithrombotic therapy in atrial fibrillation, EHJ (2005) 7 Supplement C, C34-40

Antikoagulantravi intensiivsuse ja veritsuse seosed



INR > 4,0-5,0 tõstab oluliselt veritsusriski sh intrakraniaalsete hemorraagiate riski



Riski balansseerimine



Riskifaktorid tromboosi/ isheemia tekkeks

- Hiljutine koronaarsündroom
- Hiljutine koronaarstent
- Kodade virvendusarütmia
- Mehhaaniline klapiprotees
- Trombid südames
- Immobilisatsioon
- Trauma
- Eelnev tromboos
- Rasedus
- Beebipillid
- Äge sisehaigus

Ühised riskifaktorid

- Vanus
- Insult
- Adipoosus
- Südamepuudulikkus
- Neerupuudulikkus
- Diabeet
- Kaasuvad haigused
- Kasvaja
- Verehüübimisega seotud haigused
- Invasiivne protseduur ja op.

Riskifaktorid veritsuse tekkeks

- Anamneesis verejooks
- Antitrombootiliste ravimite suured annused ja/või kombineerimine
- Ravimi annustamise ja protseduuri vaheline aeg
- Ravile allumatu hüpertensioon
- Naissugu
- Maksahaigus
- Alkoholism
- Aneemia

Veritsused ISTH* juhiste alusel



- **Suured veritsused**

- Hgb langus 20 g/l
- Vereülekanne vähemalt 2 doosi
- Kirurgiline revisioon veritsuse tõttu
- Süмптоmaatiline verejooks kriitilisse organisse (intrakraniaalne, retroperitoneaalne, intraartikulaarne, pleura või perikardi õõnde)
- Fataalne

- **Mitte suured kliiniliselt olulised veritsused**

- Mittesuur veritsus, mis häirib hemodünaamikat
- Subkutaanne hematoom, mis on suurem kui 25 cm² -või 100 cm² kui tegemist traumaga
- i/m hematoom dokumenteeritud UH-ga
- Ninaverejooks, mis kestab rohkem, kui 5 min või vajab tamponaadi või elektrokoagulatsiooni
- Igemete veritsus, mis kestab üle 5 min ja ei ole seotud söömise või hambapesuga
- Spontaanne makrohematuuria või peale protseduure, mis kestab > 24 t.
- Suur gastrintestinaalne verejooks, vähemalt 1 meeleena episood
- Veriköha (rohkem kui verekiud) ja ei ole seotud KATEga
- Muu veritsus, mis on seotud pöördumisega arsti poole ja põhjustab ajutist ravi katkestamist

- **Väikesed veritsused**

Perioperatiivne veritsusrisk



- Veritsusrisk periop. perioodis sõltub
 - Operatsiooni veritsusriskist
 - Patsiendi veritsusriskist
 - Kasutavast LMWH doosist ja viimase doosi manustamise ajast
 - Erakorraline op./protseduur
- Sildamise ajal erinevate uuringute andmetel veritsusrisk 1 nädala jooksul peale op.-i 1,0-2,9%, sh mitte ühtegi fataalset veritsust*
- **LMWH ravianaannuses tõstab 4 korda veritsusriski võrreldes prof. annusega või mitte tehes sildamist**
- Veritsus on enamasti ravitav komplikatsioon
- Postoperatiivse veritsusega hilineb antitrombootilise ravi uuesti alustamine, see tõstab aga trombemboolia riski

Op-de ja protseduuride veritsusriskid



Madal risk

- Endoskoopia biopsiaga
- Prostata või põie biopsia
- Elektrofüsioloogiline uuring või supraventrikulaarse tahhükardia RF kateeter ablatsioon
- Angiograafia
- Kardiosstimulaatori või ICD implantatsioon

Kõrge risk

- Kompleksne vasaku poole ablatsioon:
kopsu veenide isolatsioon, VT ablatsioon
- Spinaal- või epiduraalanesteesia; diganostiline lumbaalpunktsioon
- Torakaalkirurgia
- Abdominaalkirurgia
- Suur ortopeediline kirurgia
- Maksa või neeru biopsia
- Transuretraalne prostata resektsioon

Interventsioonid, mis ei vaja antikoagulantravi katkestamist



- Hambaprotseduurid
 - 1-3 hamba ekstraktsioon
 - Paradontaalkirurgia
 - Abtsessi avamine
 - Implantatsiooni paigaldamine
- Oftalmoloogia
 - Katarakti ja glaukoomi lõikused
- Endoskoopia ilma kirurgiata
- Pindmine kirurgia (abtsessi avamine, väike dermatoloogiline lõikus)

NB! Igal pt.-l tuleb arvestada siiski tema individuaalset veritsusriski ja trombemboolia riski, vajadusel nõu pidada raviarstiga

Hamba-, silma- ja väiksed nahaprotseduurid



- Enne stomatoloogilisi protseduure
 1. ei soovitata katkestada varfariinravi, kasutada verejooksu peatamiseks lokaalseid prohemostaatilisi vahendeid
 2. või lõpetada varfariin 2-3 päeva enne protseduuri
- Enne katarakti ja väikeseid naha operatsioone
 - ei soovitata katkestada ravi varfariiniga
- Antiagregandid
 - ASA - k/v sekundaarseks preventsooniks - ei soovitata katkestada
 - Klopidoogreel/prasugreel- katkestamine sõltub stendi tüübist ja paigaldamise ajast

Endoskoopiad



- **Aspiriin ja NSAID preparaadid**
 - Pole tõestatud, et need suurendaksid endoskoopiliste uuringute verejooksu ohtu
- **Madala veritsusriskiga endoskoopiad**
 - Gastroskoopia, koloskoopia, enteroskoopia (biopsia võtmisega)
 - ERCP sfinkterotoomiata
 - Sapiteede või pankreasejuha stentimine sfinkterotoomiata
 - Endosonograafia peennõel biopsiata
- Varfariinravi võib jätkata
- Kontrolli endoskoopia eelselt INR, endoskoopia võib teha, kui protseduuri eelne INR on alla 2,5

Endoskoopiad (järg)



- **Kõrge veritsusohuga endoskoopiad**
 - Endoskoopiline polüpektoomia
 - ERCP sfinkterotoomiaga
 - Vaariksite ravi
 - Tuumori abalatsioon
 - Dilateerimine ja bužeerimine
 - PEG asetamine
 - Endosonograafia PNBga
 - Enteroskoopia raviprotseduuriga
 - Kolonoskoopia + polüpektoomia
 - Koe ablatsioon ja koaguleerimine
- Vajalik antikoagulantravi ajutine katkestamine
- Kõrge tromboosiriski korral sildamine



Sildamine

Perioperatiivne käsitus

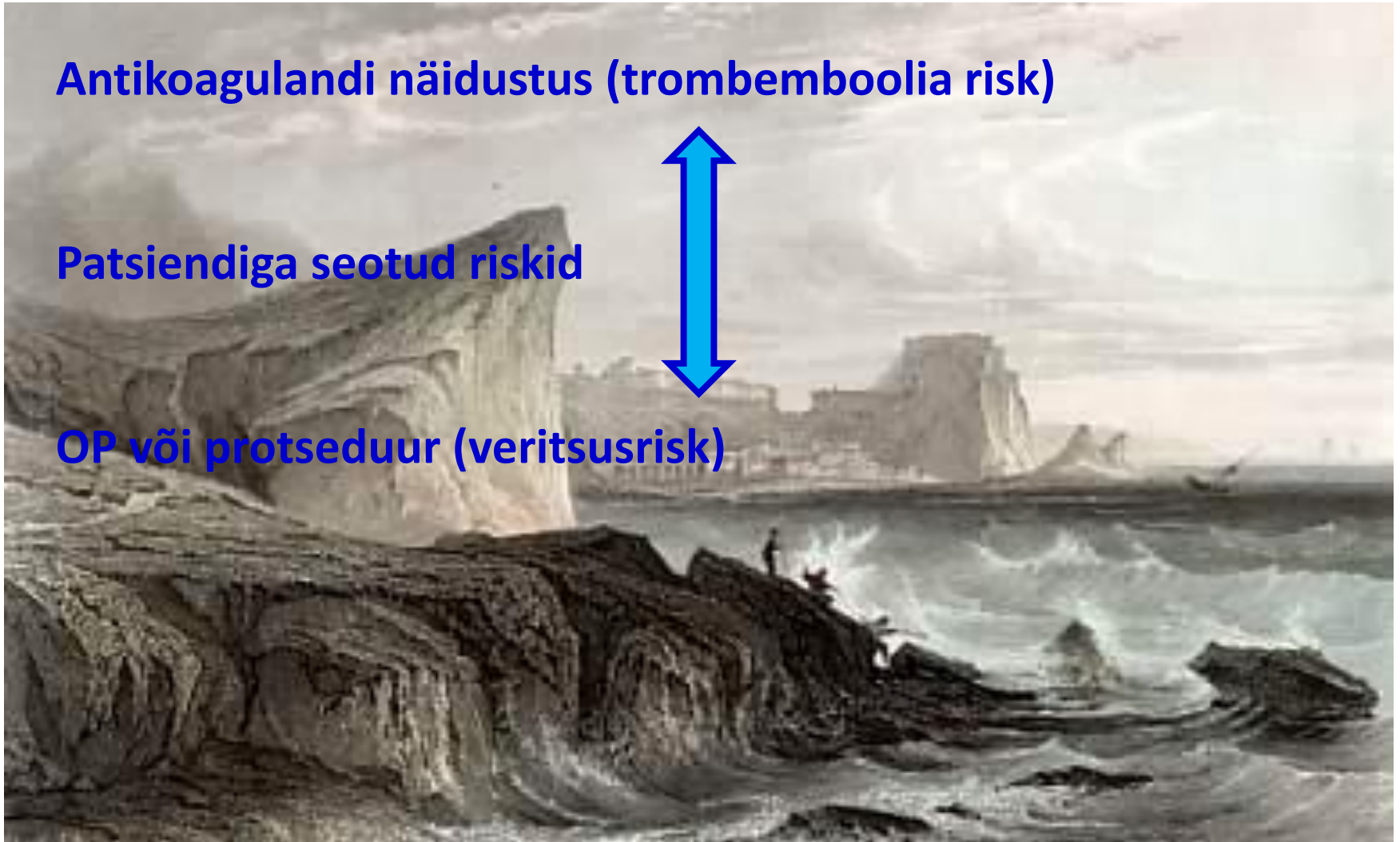
Riskide hindamine



Antikoagulandi näidustus (trombemboolia risk)

Patsiendiga seotud riskid

OP või protseduur (veritsusrisk)



Perioperatiivne tromboosirisk



- Madal
 - Mõõdukas
 - Kõrge
- } tromboosirisk
- Tromboosirisk sõltub
 - VTE esinemisajast
 - Klapiproteesi tüübist ja asukohast
 - AF patsientide tromboosiriskist hinnatud CHA₂DS₂-VASc järgi
 - Trombofiilia tüübist
 - Kaasuvatest haigustest (insult, TIA, kasvaja)

Perioperatiivse tromboosi riski hindamine



Tromb- emboolia risk	Varfariinravi näidustus		
	Klapiprotees	Kodade virvendus*	VTE
Kõrge (> 10 % a.)	Mehhaaniline mitraalklapi protees Aordiklapi kuul -või diskprotees Hiljuti (kuni 6 k jooksul) läbipõetud ajuinfarkt või TIA	CHA₂DS₂-VASc ≥5 Läbipõetud ajuinfarkt, TIA või süsteemne emboolia (3 k jooksul) Reumaatiline klapihaigus	Hiljutine VTE (3 kuu jooksul) Raske trombofiilia (sh proteiin S ja C või antirombiini puudus, antifosfolipiidsündroom, homotsügootne faktor V Leideni mutatsioon, mitu mutatsiooni)
Mõõdukas (5-10 % a.)	Kahehõlmane aordiklapi protees ja üks järgnevatest riskifaktoritest: - kodade virvendus - läbipõetud ajuinfarkt või TIA - hüpertensioon - diabeet - südamepuudulikkus - vanus > 75 aastat	CHA₂DS₂-VASc 3-4	VTE viimase 3-12 kuu jooksul Trombofiilia kergemad vormid (heterotsügootne faktor V Leideni, protrombiini geenimutatsioon) Korduv VTE Aktiivne vähk (ravitud viimase 6 kuu jooksul või palliatiivsel ravil)
Madal (alla 5% a)	Kahehõlmane aordiklapi protees ilma AF ja kaasuvate riskifaktoriteta Bioprotees > 3 k paigaldamisest	CHA₂DS₂-VASc 1-2	VTE episood üle 12 kuu tagasi ilma kaasuvate riskifaktoriteta

CHADS-VASc ja aastane suremus



- Congestive heart failure/dysfunction 1 LV
- Hypertension 1
- Age ≥ 75 2
- Diabetes mellitus 1
- Stroke/TIA/TE 2
- Vascular disease (CAD, AoD, PAD) 1
- Age 65-74 1
- Sex category (female) 1

Score 0 – 9

Validated in 1084 NVAf patients not on OAC with known TE status at 1 year in Euro Heart Survey

OR for stroke if:

Female: 2.53 (1.08 – 5.92), $p=0.029$;

Vascular disease: 2.27 (0.94 – 5.46), $p=0.063$

Score	Annual stroke rate, %	
n	1084	73 538
0	0	0.78
1	1.3	2.01
2	2.2	3.71
3	3.2	5.92
4	4.0	9.27
5	6.7	15.26
6	9.8	19.78
7	9.6	21.50
8	6.7	22.38
9	15.2	23.64

Lip GYH, et al.
Chest 2009

Olesen JB et al.
BMJ 2011;342:124

Madala riskiga pt. käsitletus



Madal trombemboolia risk

- Ei soovitata perioperatiivset sildamist lühitoimeliste antikoagulantidega

Madal veritsusrisk

- Varfariinravi ei ole vaja katkestada
Raviotsust võivad mõjutada nii patsiendist kui protseduurist sõltuvad erisituatsioonid

Mõõduka trombemboolia riskiga pt. käsitleus



- **Sildamise otsus individuaalne**
- Raviarst otsustab sildamise vajalikkuse, arvestades kas tegemist madalama või kõrgema riskiga patsiendiga (lisariskitegurid!!!) ja op-iga seotud teguritest (kõrge või madal veritsusrisk)
- Madalmolekulaarset hepariini eelistada fraktsioneerimata hepariinile

Sildamiseks

- Ravidoosis LMWH s/c või UH-ga i/v või
- Madalas doosis LMWH s/c

NB!!! Peamine **vältida veritsust!**

Kõrge trombemboolia riskiga pt.



- **Sildamine vajalik**
- Varfariin lõpetada 5 päeva enne op-i või protseduuri
- Kui 1-2 päeva enne INR on ikka $>1,5$, siis vitamiin K (Konakioni) suukaudselt 1-2 mg.
- **Sildamiseks soovitatakse ravidosis LMWH s/c** või UH i/v püsiinfusioonina, kui INR langeb alla terapeutilise vahemiku ($<2,0$)
- LMWH alustada 3-5 päeva enne op.-i
- Viimane doos 24 h enne op.-i, soovitatakse pool päevadoosist
- Mida lühem on aeg viimase LMWH süste ja op.-i vahel, seda suurem on veritsusrisk
- UH võib lõpetada 4 h enne operatsiooni.
- LMWH vajadusel jätkata profülaktilises doosis perioperatiivselt

Erakorraline op. antikoagulantravi saaval pt.-l



Erakorraline op.

- **Protrombiini kompleks**, toime 5 minuti pärast.
Kasutad, kui vajalik kohene toime neutraliseerimine
- VKP (paar doosi) i/v varfariini toime neutraliseerimiseks
(eelistada vitamiin K-le kiirema toimealguse tõttu)
- Vajadusel paralleelselt vit K (Konakion) 2,5 – 5 mg i/v või p/o. Ettevaatust klapiproteesiga patsientidel!

Pool-erakorraline op.

- Vitamiin K (Konakion) 2,5 – 5 mg i/v või p/o

Postop. käsitus



- LMWH ravi alustatakse ravidosis tavaliselt 1.-3. op.-i järgsel päeval
- **Ravi alustamisel on kolm strateegiat**
valiku aluseks on pt. postoperatiivne hemostaas ja veritsusrisk
 1. Esimest op.-i järgne süste 24 tundi postoperatiivselt. LMWH soovitatakse jätkata vähemalt 5 päeva.
 2. Kõrge veritsusriski puhul LMWH ravidosis alustamisega soovitatav oodata. Alustada 48-72 h peale operatsiooni, kui on tagatud adekvaatne hemostaas.
 3. Kõrge veritsusriski puhul võib kasutada LMWH profülaktilist doosi, kui veritsuse tunnused puuduvad.

Postop. käsitus (2)



- Varfariiniga võib uuesti alustada 12-24 tundi peale op-i
 - operatsiooni päeva õhtul
 - või järgmisel hommikul
 - või päeval, mil patsient hakkab ise sööma, kasutades patsiendi tavaannust
- NB! Adekvaatne hemostaas peab enne olema tagatud
- INR eesmärk saavutatakse sel juhul keskmiselt 5 päeva jooksul
 - Postoperatiivne üleminek varfariinravile teostada LMWH kaitse all, kuni INR on > 2 olnud vähemalt 2 päeva

Operatsiooni eelne periood			Operatsioon	Operatsiooni järgne periood				
5 päev	3 päev	1 päev		24 tundi või op-i järgne hommik ²	2 päev	3 päev	4 päev	5 päev
Lõpeta varfariin		Kontrolli INR ¹		Alusta varfariiniga tavaannuses		Kontrolli INR igapäevaselt alates 3-ndast varfariini manustamise päevast. INR järgi varfariini annuse korrigeerimine		
	Alusta LMWH ravidosis s/c	24 t enne op-i viimane doos LMWH s/c ½ päevadoosist		Alusta LMWH ravidosis ³	Alusta LMWH 48-72 t peale op-i, kui op-i järgselt kõrge veritsusrisk ja pole tagatud hemostaas. Vajadusel alustada profülaktilises doosis		Lõpeta LMWH, kui INR on jõudnud terapeutilisse vahemikku, INR 2,0-3,0	
Lõpeta klopidooreel, kui võimalik*				Alusta klopidooreeliga**				
Lõpeta aspiriin 7-10 p. enne op-i kui ravim esmaseks preventsooniks või madal kardiovaskulaarne risk*				Alusta aspiriiniga				

¹ kui INR >1,5 vitamiin K 1-2 mg p/o

kui INR > 2,0 konsulteerige spetsialistiga, kaaluda võimalusel op-i edasi lükkamist

² ravimite taasalustamine tavaliselt 24 peale op-i või op-i järgsel hommikul, kui on tagatud adekvaatne hemostaas ja puudub kõrge veritsusrisk

³ LMWH ravidosis tavaliselt alates 1.-3. op-i järgsel päeval, sõltuvalt hemostaasist ja veritsusriskist.

•Esimest operatsiooni järgset süstet alustada 24 tundi postoperatiivselt, kui tagatud adekvaatne hemostaas. LMWH soovitatakse jätkata vähemalt 5 päeva

•Kõrge veritsusriski puhul ravidosis alustamine 48-72 h peale operatsiooni, kui on tagatud adekvaatne hemostaas.

•Kõrge veritsusriski puhul võib kasutada profülaktilist doosi, kui veritsuse tunnused puuduvad.

* Aspiriini ja klopidooreeli perioperatiivne katkestamine või mitte katkestamine sõltub iga patsiendi personaalsest kardiovaskulaarsest riskist ja operatsiooniga seotud veritsusriskist, konsulteerige spetsialistiga.

** Kõrge riskiga (hiljutine infarkt ja/või stendi paigaldus) patsientidel soovitatav alustada klopidooreel löökdoosiga 300 mg kiirema toime tagamiseks (toimealgus ~6 tundi).

Tavaannus 75 mg maksimaalne toime tekib 3.-7. päevaks.

Perioperatiivse käsitus



Tromb- emboolia risk	Varfariinravi näidustus			ACCP 9 soovitus
	Klapiprotees	Kodade virvendus*	VTE	
Kõrge (> 10 % a.)	Mehhaaniline mitraalklapi protees Aordiklapi kuul -või diskprotees Hiljuti (kuni 6 k jooksul) läbipõetud ajuinfarkt või TIA	CHA₂DS₂-VASc ≥5 Läbipõetud ajuinfarkt, TIA või süsteemne emboolia (3 k jooksul) Reumaatiline klapihaigus	Hiljutine VTE (3 kuu jooksul) Raske trombofiilia (sh proteiin S ja C või antirombiini puudus, antifosfolipiidsündroom, homotsügootne faktor V Leideni mutatsioon, mitu mutatsiooni)	LMWH ravidosis Viimane süste 24 t enne op-i (½ päevadoosist) Peale op-i alustada 48-72 t.
Mõõdukas (5-10 % a.)	Kahehõlmane aordiklapi protees ja üks järgnevatest riskifaktoritest: - kodade virvendus - läbipõetud ajuinfarkt või TIA - hüpertensioon - diabeet - südamepuudulikkus - vanus > 75 aastat	CHA₂DS₂-VASc 3-4	VTE viimase 3-12 kuu jooksul Trombofiilia kergemad vormid (heterotsügootne faktor V Leideni, protrombiini geenimutatsioon) Korduv VTE Aktiivne vähk (ravitud viimase 6 kuu jooksul või palliatiivsel ravigil)	Ebaselge Välgi veritsust
Madal (alla 5% a)	Kahehõlmane aordiklapi protees ilma AF ja kaasuvate riskifaktoriteta Bioprotees > 3 k paigaldamisest	CHA₂DS₂-VASc 1-2	VTE episood üle 12 kuu tagasi ilma kaasuvate riskifaktoriteta	Ei vaja sildamist ja LMWH profülaktikat

Antikoagulantide toime neutraliseerimine



UH

- katkesta infusioon,
- i/v protamiin sulfaati, 1mg neutraliseerib ~100 U UH-i

LMWH

- Protamiini sulfaat, toimib osaliselt.
- Protamiin sulfaat pöörab tagasi kõik LMWH anti- IIa aktiivsuse, kuid ainult ~60 % anti –Xa aktiivsusest
- 1 mg protamiini neutraliseerib LMWH 100 anti Xa ühikut. Täisannus protamiini sulfaati antakse kui LMWH manustatud <8 tundi, võib kasutada väiksemat annust kui aeg > 8 tunni. Kui veritsus jätkub võib teha korduva süsti pool esimesest annusest
- Kui ikka veritseb Novo Seven- rekombinantne hüübimisfaktor VIIa (Eptakog alfa, mis on toodetud geenitehnoloogia abil hamstripoegade neerurakkudest).

Antikoagulantide toime neutraliseerimine (2)



Varfariin

- **Protrombiini kompleks**, toime 5 minuti pärast
- **Värskelt külmutatud plasma**
 - Poolväärtusaeg 4-6 tundi
 - Kui paralleelselt ei manusta vit K erakorralise op-i jaoks, siis varfariini toime taastub 12-24 tunniga.
 - Kui op on erakorraline, aga algus lükkub edasi 18-24 tundi, siis on soovitatav vitamiin K 2,5 -5 mg p/o või i/v ja mitte teha plasmat

Antiagregantide toime neutraliseerimine



- Antidoodid puuduvad
- Toime neutraliseerimiseks trombotsüütide mass
- Alternatiiv prohemostaatilised vahendid
 - ϵ - aminokaproonhape - antifibrinolüütilise efektiga
 - Traneksaamhape - antifibrinolüütilise efektiga
 - 1-desamino-8-D-ariginiin vasopressiin - tõstab von Willebrandi faktori taset plasmas ja on seotud VIII hüübimisfaktoriga.
- Prohemostaatilised vahendid võivad parandada antiagregante saanud patsientidel trombotsüütide funktsiooni



European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

Hein Heidbuchel^{1*}, Peter Verhamme¹, Marco Alings², Matthias Antz³,
Werner Hacke⁴, Jonas Oldgren⁵, Peter Sinnaeve¹, A. John Camm⁶,
and Paulus Kirchhof^{7,8}

**Uued antikoagulandid
(NOAC)**

=

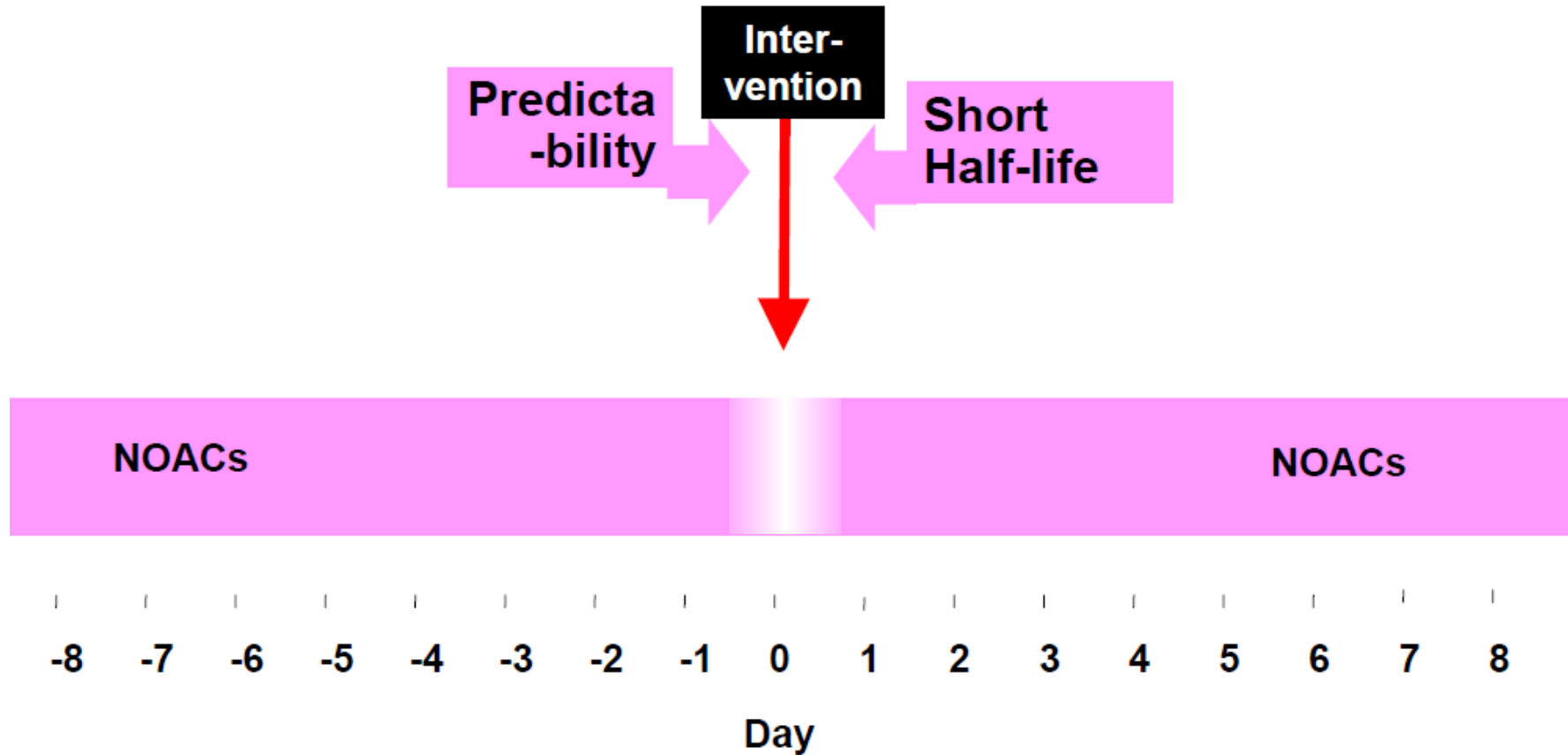
**otsesed suukaudsed antikoagulandid
(DOAC)**

DOAC ja sildamine



- **Ei vaja sildamist !!!**
 - kiire toime algusaja ja kiire toime lõpuaeg
- Vajalik läbi mõelda
 - Millal anda viimane annus ravimit enne op-i → vajalik teada patsiendi neerufunktsiooni?
 - Millal uuesti ravimit alustada? NB!!! Kiire toimealgus
- Uued antikoagulandid farmakokineetikalt sarnased LMWH-le

DOAC ravi katkestamine ≠ sildamine



Uute antikoagulantide farmakokineetika



	Apiksabaan ^{1, 2}	Rivaroksabaan ^{1, 3}	Dabigatraan ^{1, 4}
Toimemehhanism	Faktori Xa otsene inhibiitor	Faktori Xa otsene inhibiitor	Otsene trombiini inhibiitor
Suukaudne biosaadavus	~ 50%	80–100%	~ 6,5%
Eelravim	Ei	Ei	Jah
Toidu toime	Ei	Jah (20 ja 15 mg annused tuleb võtta koos toiduga)	Ei
Neerukliirens	~ 27%	~ 33% *	85%
Dialüüs	Ei soovitata	Ei ole dialüüsitav	Dialüüsitav
Keskmine poolväärtusaeg (t_{1/2})	~ 12 h	5-13 h	12–17 h
Tmax:	3–4 h	2–4 h	0,5–2 h

1. Ansell J. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010:221-8. 2. Apixaban, SPC 2013.
3. Rivaroxaban SPC 2012. 4. Dabigatran SPC 2012.

•otsene eritamine neerude kaudu muutumatu aktiivse ainena

DOAC ja operatsioonid



GFR(mL/ min)	Dabigatran		Apixaban		Rivaroxaban	
	Ei ole olulist veritsusriski ja/või lokaalne hemostaas võimalik: kontsentratsioon vahetult enne järgmise doosi manustamist (st ≥12 h või 24 h peale viimast sissevõtmist)					
	Madal risk	Kõrge risk	Madal risk	Kõrge risk	Madal risk	Kõrge risk
≥80	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
50–80	≥36 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
30–50§	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
15–30§	Ei ole näidustatud	Ei ole näidustatud	≥36 h	≥48 h * ≥72 h **	≥36 h	≥48 h* ≥72 h**
<15	Ei ole ametlikku näidustust kasutamiseks					

Paksu kirjaga – tava soovitus madal risk 24 h, kõrge risk 48 h

Madal risk = madala veritsusriskiga kirurgia, kõrge risk = kõrge riskiga kirurgia

[§] Paljud pt. on madalamal doosil : dabigatran.110 mg x2 või apixaban 2.5 mg x2 või rivaroxaban (15 mg x1

* EHRA dokumendi alusel

** praktiline soovitus, mitte ametlik

Peale op-i ravi alustamine



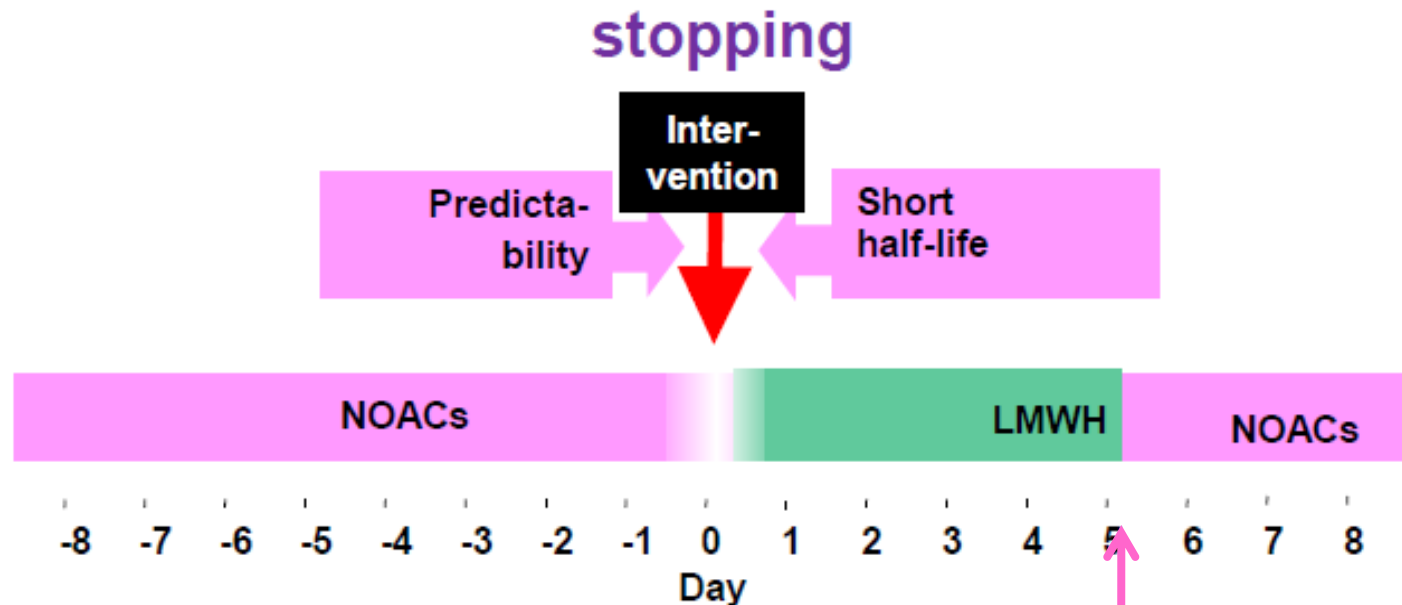
- **Peamine soovitus**

- Alustada antikoagulantravi siis, kui on saavutatud täielik hemostaas

EHRA praktilised juhised:

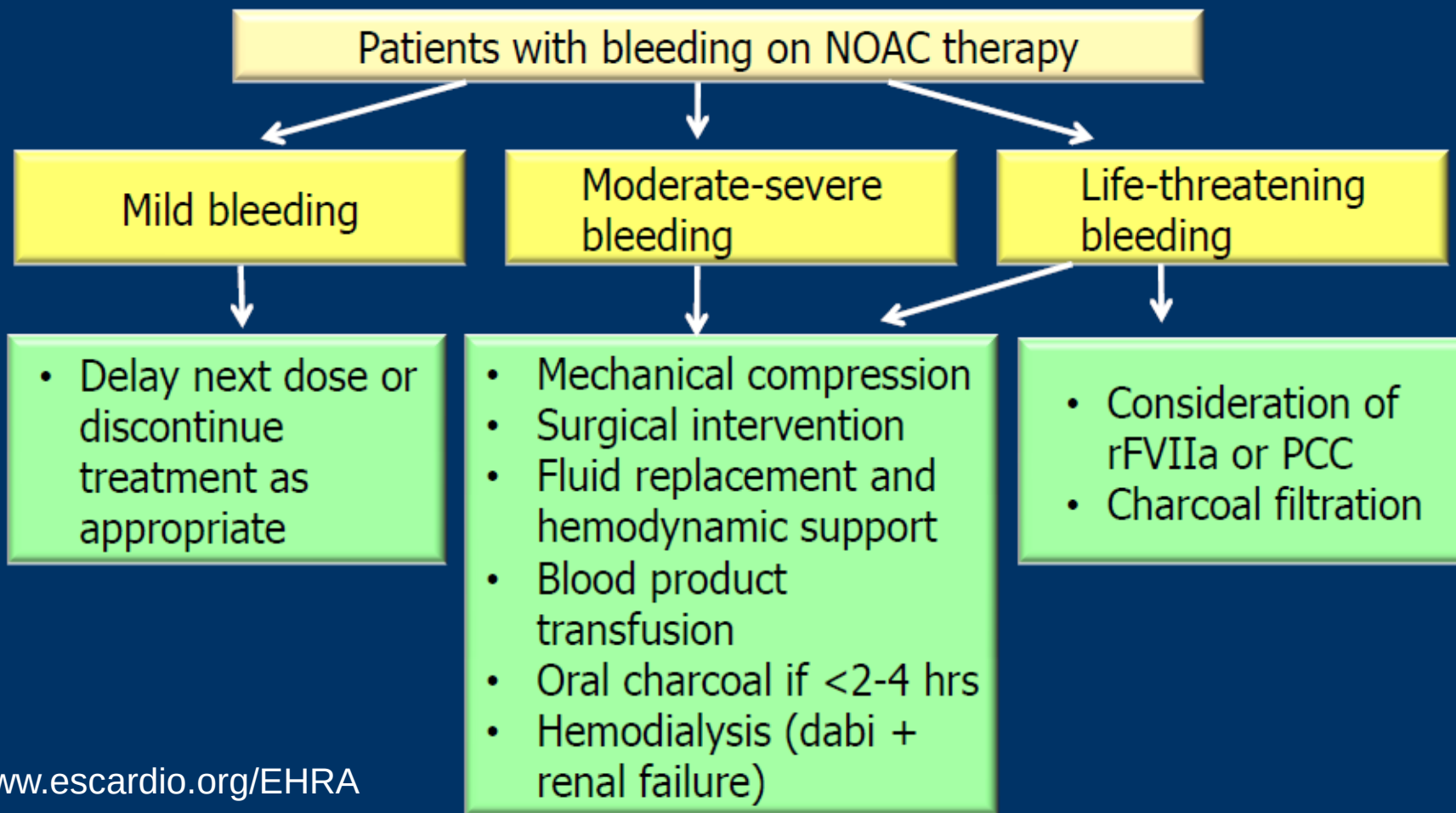
- Protseduurid koos kohese ja täieliku hemostaasiga
 - 6–8 tundi peale protseduuri jätkata DOAC-iga
- Enamus teised kirurgilised interventsioonid
 - 48-72 tunni jooksul DOAC-i täisannusega jätkates veritsusrisk võib üles kaaluda kardioemboolilise riski
- Protseduurid, mis on seotud immobilisatsiooniga
 - 6-8 tundi peale kirurgiat LMWH (kui hemostaas on saavutatud)
 - DOAC 48–72 tundi pärast kirurgiat
- AF ablatsioon
 - Saranane veritsusrisk ja trombemboolia risk (dabigatraan vs. varfariin) asjakohase sildamise ja antikoagulantravi alustamisega

DOAC periop käsitus



Switching
= üleminek ehk
ravi vahetamine

Veritsuste käsitlemine



www.escardio.org/EHRA

Täna tähelepanu eest !

