

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Wpłynęło: 29.05.2008 • Zaakceptowano: 29.05.2008

### Profilaktyka przeciwzakrzepowa a blokady okołordzeniowe

### *Neuraxial blocks and prophylactic anti-coagulation*

Leon Drobnik<sup>1</sup>, Hugo Van Aken<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

<sup>2</sup> Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University of Münster



### Streszczenie

Znieczulenia okołordzeniowe wiążą się z ryzykiem poważnych powikłań, jak krwiaki w przestrzeni zewnątrzoponowej kanału kręgowego lub krwawienia do rdzenia kręgowego, chorych przyjmujących leki w profilaktyce przeciwzakrzepowej i przeciwwązowej. Częstość występowania powikłań krwotocznych zależy od wielu czynników, jak: wiek chorego, trudności anatomiczne, grubość igły, stosowane leki i inne. Ponieważ ryzyko powikłań nie jest wyliczone na podstawie badań prospektywnych, ale jest oparte na analizie danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków stosowanych w profilaktyce przeciwzakrzepowej, koniecznym jest zawsze indywidualne podejście do chorego z uwzględnieniem bilansu ryzyka i korzyści dla chorego. Doświadczenia kliniczne z ostatnich 8 lat wykazały gwałtowny wzrost ryzyka powikłań zakrzepowych u chorych ze świeżo założonym stentem lub niestabilną chorobą wieńcową wskutek nawet krótkotrwałego odstawienia salicylanów dla zmniejszenia ryzyka powikłań krwotocznych w znieczuleniach okołordzeniowych. Omówiono zalecane metody postępowania anestezjologicznego u chorych przyjmujących leki zmieniające równowagę układu krzepnięcia krwi. *Anestezjologia i Ratownictwo 2008; 2: 155-162.*

*Słowa kluczowe: znieczulenie zewnątrzoponowe, znieczulenie podpajęczynówkowe, znieczulenie okołordzeniowe, krzepnięcie krwi, leki przeciwkrzepliwe, profilaktyka, powikłania*

### Summary

Periaxial techniques of regional anaesthesia are combined with a risk of serious complications as hematomas in the epidural space of the spinal canal or intramedullary bleedings in patients receiving medication for anti-thromboembolic prophylaxis. Incidence of hematomas following periaxial regional anaesthesia depends of many factors, as age, needle size, anatomic conditions, drug used etc. Because the risk of bleeding during anti-coagulation therapy is not assessed in prospective studies but is calculated from known pharmacokinetic and pharmacodynamic data, careful risk-benefit analysis in each patient and his individual evaluation shall be mandatory. Clinical experience from last 8 years demonstrate high risk of thrombosis following salicylate withdrawal in patients after fresh stent implantation or instable coronary insufficiency for the elimination of the bleeding risk due to periaxial anaesthesia. General recommendations for the periaxial anaesthesia in patients with prolonged anticoagulation therapy are discussed. *Anestezjologia i Ratownictwo 2008; 2: 155-162.*

*Keywords: periaxial anaesthesia, regional anaesthesia, coagulation, thrombosis, prophylaxis, complication*

## Wstęp

Wraz z wydłużaniem się czasu życia mieszkańców Europy zwiększa się liczba chorych z zaawansowanymi zmianami naczyń krwionośnych. Wpływa to na jakość leczenia okołoperacyjnego, podczas którego metody długotrwałego leczenia i zapobiegania różnym powikłaniom są w stosunku do siebie przeciwstawne. Stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej zapobiega niedokrwieniu serca, mózgu oraz zakrzepom i zatorom w okresie okołoperacyjnym, ale za to zwiększa ryzyko trudnego do opanowania krwawienia śródoperacyjnego i krwawień do kanału kręgowego po znieczuleniu okołordzeniowych. Często rezygnuje się, z obawy o powikłania krwotoczne, z korzystniejszych dla bezpieczeństwa chorych znieczuleń regionalnych [1]. Niniejsze opracowanie stanowi krótkie omówienie aktualnych poglądów europejskich towarzystw anestezjologicznych na stosowanie znieczulenia regionalnego u chorych przyjmujących leki modulujące czynność układu krzepnięcia. Podstawę tego opracowania stanowił wykład prof. Hugo Van Akena, wygłoszony w listopadzie 2007 roku podczas sympozjum „Bezpieczeństwo chorego w znieczuleniu”, zorganizowanego przez sekcję anestezjologii Europejskiej Rady Specjalistów Medycznych (U.E.M.S. – Union Europeenne de Mediceaux Specialist) w Istambule. Problemy, związane z leczeniem przeciwplatek w okresie okołoperacyjnym były ostatnio przedstawione w polskim piśmiennictwie przez P. Nowakowskiego, D. Kossona i E. Mayzner-Zawadzka [2] a także, obszernie w piśmiennictwie światowym [3,4].

## Krwiaki w obrębie kanału kręgowego wnikające znieczulenia okołordzeniowe

Krwiaki w kanale kręgowym mogą występować samoistnie, a więc bez przyczynowej zależności od wprowadzania igły i podawania roztworu środka anestetycznego do przestrzeni okołordzeniowej. Częstość samoistnych krwawień w kanale kręgowym jest trudna do obiektywnej oceny, choć może stanowić większy problem, niż dotychczas przypuszczano [3].

Krwawienia do kanału kręgowego w blokadach okołordzeniowych u chorych, u których stosowane są środki farmakologiczne wpływające na układ krzepnięcia krwi, nie są częste, ale zawsze poważne w skutkach dla chorego. Dane piśmiennictwa są skromne

a częstość występowania powikłań krwotocznych przy wprowadzaniu igły i cewnika czy też przy usuwaniu cewnika jest bardzo zróżnicowana. W metaanalizie 18 badań Vandermeulen i wsp. nie znaleźli żadnego powikłania krwiakiem kanału kręgowego wśród 200 000 ocenianych chorych, poddanych analgezji zewnątrzoponowej [5]. W innej ocenie 13 badań, obejmujących zbiór danych 850 000 chorych z takim samym rodzajem analgezji, Stafford doszukał się 3 przypadków krwiaka kanału kręgowego [6]. Inni autorzy, oceniający mniej liczne grupy stwierdzali wyższy odsetek powikłań krwiakiem znieczuleń okołordzeniowych [7]. Jack i Scott nie znaleźli żadnego powikłania krwotocznego w analizie danych ponad 2 800 chorych kardiochirurgicznych z analgezą zewnątrzoponową w odcinku piersiowym w okresie 8 lat, u których stosowano leki wpływające na układ krzepnięcia [8]. Powszechnie przyjmuje się, że krwiak kanału kręgowego pojawia się raz na 150 000 analgezji okołordzeniowych [9].

Krwiaki zewnątrzoponowe kanału kręgowego, choć są powikłaniem stosunkowo rzadkim, prowadzą do trwałego porażenia poprzecznego rdzenia u chorych. Na ryzyko powikłania krwiakiem wpływa, poza środkami przeciwkrzepliwymi, fibrynolitycznymi, szereg innych czynników, jak: trudny dostęp anatomiczny do przestrzeni zewnątrzoponowej, grubość igły, obecność cewnika, płeć żeńska oraz wszystkie czynniki, zmieniające farmakokinetykę środków przeciwkrzepliwych (stan wydolności nerek, równowaga płynowa ustroju chorego i in.). Najbardziej powikłaniem krwiakiem towarzyszy znieczuleniu podpajęczynkowemu, a najczęściej zewnątrzoponowemu przez założony do przestrzeni zewnątrzoponowej cewnik.

Ponieważ wytyczne są opracowane w oparciu o farmakokinetykę środków przeciwkrzepliwych, a nie badania prospektywne, ocena ryzyka powikłań krwotocznych u chorego, u którego wskazane i planowane jest znieczulenie regionalne, musi pozostać indywidualna a w podejmowaniu decyzji, poza wiadomościami o leku i układzie krzepnięcia, uwzględnić należy wszystkie czynniki, zaburzające homeostazę ustroju chorego (czynność nerek, stan naczyń, wiek, cukrzyca, stan septyczny, wydolność nerek, bilans wodno-elektrolitowy itp.).

Należy pamiętać, że nawet prawidłowy wynik badania układu krzepnięcia nie gwarantuje braku krwotocznego powikłania a częstość ich występowania jest taka sama podczas wprowadzania cewnika do przestrzeni zewnątrzoponowej, jak i jego usuwania [5].

## Niedoceniany wpływ czynności nerek na układ krzepnięcia

Prosta wiara w niezmiennosc podawanych w informacji o leku danych powoduje, że nadal pomija się w leczeniu istotny wpływ zaburzeń ogólnoustrojowych i wydolności narządowych na działanie podawanych leków. Niedoceniony pozostaje wpływ czynności nerek na krzepnięcie krwi. Zaburzenia krzepnięcia krwi w mocznicy powodowane są min.: zaburzeniami czynności płytek krwi, zmniejszoną syntezą czynnika VIII i płytkowego czynnika von Villebranda. Pomimo sprzecznych opinii, wydaje się, że najlepszym wskaźnikiem ryzyka powikłań krwotocznych w okresie pooperacyjnym u chorych mocznicowych jest czas krwawienia. Mocznicowe zaburzenia krzepnięcia wyrównują hemodializa i podawane u operowanych, na kilka godzin przed zabiegiem, preparaty estrogenowe i desmopresyna [10]. Założenie, że prawidłowy poziom stężenia kreatyniny w surowicy krwi dowodzi prawidłowej czynności nerek może być mylące, zwłaszcza u osób starszych ze zmniejszoną masą mięśniową. Stanowi to częsty powód przedawkowania leków z wystąpieniem objawów niepożądanych. W przypadku stosowania heparyn niskocząsteczkowych, ryzyko krwawień narastało w badaniach Dariusa i wsp. z poniżej 1% przy oczyszczaniu (klirensie) kreatyniną 80 ml/min, do blisko 6-8% przy oczyszczaniu kreatyniną mniejszym od 30 ml/min. Klirens kreatyniny można ocenić w uproszczony sposób posługując się następującym wzorem Cockrofta-Gaulta:

$$Cl Cr = \frac{(140 - \text{wiek}) \times (\text{należna waga ciała w kg})}{72 \times (\text{kreatynina w surowicy w mg/dL})}$$

Obliczona według wzoru wielkość klirensu dotyczy mężczyzn. U kobiet należy przyjąć 85% tej wartości, jako wartość rzeczywistą [11]. Właściwe stężenie leku można osiągnąć albo przez zmniejszenie dawki podtrzymującej, odpowiednio do czynności nerek, albo rzadziej, przez wydłużenie odstępu między podawaniem kolejnych dawek podtrzymujących.

Przykładowo, u 80 letniej kobiety, ważącej 55 kg, stężenie kreatyniny w surowicy krwi wynosi 1,3 mg/dl. Według wzoru Cockrofta-Gaulta, oczyszczanie nerkowe kreatyniny wynosi:

$$Cl (ml/min) = \frac{(140-80) \times 55 \text{ kg}}{72 \times 1,3 (mg/dl)} \times 0,85 = 29,9$$

Przy klirensie nerkowym kreatyniny 30 ml/min zalecane jest zmniejszenie dawki stosowanej heparyny niskocząsteczkowej o 50%. Półokres eliminacji podskórnie podawanej enoksaparyny wynosi u osób zdrowych ( $Cl Cr > 80 \text{ ml/min}$ ) 6 godzin, w łagodnej niewydolności nerek ( $Cl 50-79 \text{ ml/min}$ ) 9,9 godz., w umiarkowanej ( $Cl 30-49 \text{ ml/min}$ ) a w ciężkiej niewydolności nerek ( $Cl \leq 30 \text{ ml/min}$ ) 15,9 godz. [12]. W badaniach własnych, przygotowanych do publikacji, Singelyn, Van Aken i wsp. z Uniwersytetu w Münster podkreślili wpływ wieku na częstość powikłań krwotocznych w znieczuleniach okołordzeniowych. U chorych w wieku poniżej 65 lat krwiaki występowały w odsetku 0,4% badanych, w wieku 65-75 lat w 0,8% a u chorych powyżej 75 roku życia w 1,3%. Podeszły wiek wiąże się ze stopniowym pogarszaniem się stanu naczyń krwionośnych i ograniczaniem czynności narządów i całego układu regulacyjnego.

## Od triady Wirchowa do stentów, frakcjonowanej heparyny i czynników przeciwplatekcyjnych

Narastające zmiany zwyrodnieniowe w naczyniach, zwłaszcza o charakterze przewlekłym i nieodwracalnym, zmieniają delikatną równowagę układu prozakrzepowych i przeciwzakrzepowych mechanizmów w kierunku prozakrzepowym. Wymaga to długotrwałego leczenia, nie nakierowanego na odtworzenie właściwego stanu naczyń krwionośnych, bo tego nie potrafimy, a na powstrzymanie konsekwencji tego uszkodzenia, jakim jest wykrzepianie na uszkodzonych powierzchniach tętnic i żył. Zmieniona farmakologicznie równowaga krzepnięcia krwi zostaje dodatkowo zachwiana przez interwencję chirurgiczną, znieczulenie regionalne lub zabiegi diagnostyczne.

Utrata krwi to utrata możliwości wyrównywania ciągle traconych rezerw energetycznych w ustroju i możliwości uwalniania tkanek od stale wytwarzanych toksycznych produktów końcowych przemiany materii. Zjawisko zatrzymywania krwawienia nazywamy hemostazą.

Krzepnięcie krwi i zamykanie światła naczynia korkiem zakrzepowym, stanowi jeden z mechanizmów hemostazy, obok obkurczania naczynia, a z działań

zewnątrznych, stosowania zacisków, klipsów, podwiązek czy zwykłego ucisku. W roku 1845 patolog Rudolf Virchow, wymienił triadę przyczynową powstawania stanu nadkrzepliwości krwi i w jej wyniku, zwężających lub zamykających naczynia krwionośne zakrzepów i niedokrwienia narządów i tkanek. Triadę Virchowa stanowią:

- zwolnienie prądu krwi (staza),
- zmiany powierzchni wewnętrznej naczyń (utrata ciągłości),
- zmiany w składzie krwi.

Mimo iż Virchow nie znał tych szczegółów złożonych układów krzepnięcia, funkcji komórek śródbłonna oraz upostaciowanych elementów krwi, jego trój przyczynowe tłumaczenie zjawisk wykrzepiania krwi nie straciło swojej aktualności. Szczególną rolę odgrywają tu komórki śródbłonnów, które z jednej strony stanowią miejsce syntezy licznych substancji aktywujących i hamujących krzepnięcie krwi, a z drugiej izolujące krew od kontaktu z kolagenem i całym układem tkankowego szlaku krzepnięcia. W zależności od miejsca w układzie naczyniowym, komórki śródbłonna syntetyzują zestaw peptydów, najbardziej właściwy dla zachowania płynności krwi w danym odcinku układu krążenia krwi. Tak na przykład komórki śródbłonna włósniczek wytwarzają w większym stężeniu TFPI (inhibitor szlaku czynnika tkankowego) natomiast śródbłonna naczyń mózgowych nie wytwarzają, jak pozostałe śródbłonna, działającej hamująco na procesy krzepnięcia trombomoduliny [13]. Tam, gdzie przeważa wpływ czynników wzmagających krzepnięcie, śródbłonna wytwarzają w przewadze czynniki hamowania krzepnięcia a tam, gdzie możliwość prawidłowego krzepnięcia jest szczególnie ważna (mózgowie), przeważa w śródbłonnkach synteza czynników aktywujących krzepnięcie.

W utrzymanie równowagi układu krzepnięcia włączone są cztery składowe:

- wątroba, wytwarzająca fibrynogen, proteazy seryny oraz przeciwkrzepliwe białko C, S i antytrombinę III,
- szpik wytwarzający monocyty, odsłaniające i aktywujące czynnik tkankowy oraz płytki krwi, których rola w tworzeniu zakrzepów na podłożu zmienionej ściany naczynia, np. pękniętej płytki miażdżycowej, jest znana,
- śródbłonna naczyń, z ich regulacyjną syntezą odpowiednich czynników zachowania właściwej krzepliwości,

- serce, od którego czynności zależne są właściwości strumienia krwi, przepływającej przez naczynia [13,14].

Ponieważ współczesna medycyna nie umie zapobiec ani spowodować regeneracji uszkodzonych naczyń krwionośnych chorego, na porządku dziennym są zabiegi poprawy drożności naczyń poprzez zabiegi endarterektomii, wymiany odcinków naczyń na żyły, protezy naczyniowe z tworzyw sztucznych czy ostatnio stentów metalowych lub uwalniających środki farmakologiczne, hamujące restenozę. Następtwem wszystkich sposobów rekanalizacji układu naczyń jest konieczność przewlekłego stosowania środków zmniejszających krzepliwość krwi. W porównaniu ze stosowanym przez wiele lat kwasem acetylosalicylowym lepiej zapobiegają udarom niedokrwinnym mózgu, zawałom serca i zgonom z przyczyn niedokrwiniennych. Nagłe odstawienie środków blokujących czynność płytek, nawet na krótko, na czas zabiegu chirurgicznego, z próbą wyrównawczego stosowania heparyny niskocząsteczkowej lub frakcjonowanej, kończy się często niepowodzeniem, to jest powikłaniami zakrzepowymi i zwiększoną śmiertelnością. Vicenzi i wsp. stwierdził blisko 45% powikłań kardiologicznych i blisko 5% śmiertelność i niecałe 4% powikłań krwotocznych u 103 chorych, którym na 3 dni przed operacją odstawiono leki przeciwplatekcyjne i podtrzymywano leczenie przeciwkrzepliwe frakcjonowanymi preparatami heparyny i heparyną niskocząsteczkową [15,16].

### **Czy i kiedy odstawić środki przeciwkrzepliwe przed znieczuleniem okołordzeniowym lub usunięciem cewnika i kiedy do nich wrócić?**

Zalecane zasady postępowania u chorych, przyjmujących leki wpływające na układ krzepnięcia a przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego w analgezji okołordzeniowej, zebrane są tabeli 1. Różne sposoby leczenia przeciwkrzepliwego wymagają odmiennego podejścia przygotowawczego ze strony anestezjologa.

#### **Heparyna**

Śródoperacyjne zastosowanie heparyny nie stanowi przeciwwskazania do analgezji zewnątrzoponowej, jeśli jest ona wykonana co najmniej 1 godzinę przed podaniem pierwszej dawki heparyny. Wykonanie znieczulenia regionalnego w krótszym

Tabela 1. Zalecane odstępy czasowe przed i po nakłuciu okołodzeniowym i usunięciu cewnika z przestrzeni zewnątrzoponowej

Stosowany lek	Przed nakłuciem lub usunięciem cewnika	Po nakłuciu lub usunięciu cewnika	Kontrola pracownika
Heparyna Profilaktyka ≤ 15 000 j/dzień	4 godz.	1godz.	płytki krwi przy leczeniu powyżej 5 dni
Heparyna Leczenie	4-6 godz.	1 godz. (nie bolus)	PTT, (ACT), płytki krwi,
Heparyny niskocz. (profilaktyka)	12 godz.	2-4 godz.	płytki krwi gdy terapia powyżej 5 dni
Heparyna niskocz. (leczenie)	24 godz.	2-4 godz.	płytki krwi (anty Xa)
Fondaparinux (profilaktyka ≤ 2,5 mg/dzień)	36 – 42 godz.	6-12 godz.	anty Xa
Antagoniści witaminy K	INR ≤ 1,4	po usunięciu cewnika	INR
Hirudyny (lepirudyna, desirudyna)	8-10 godz.	2-4 godz.	PTT, ECT
Kwas acetylosalicylowy	żadne	żadne	
NLPZ	żadne	żadne	
Klopidogrel	7 dni	po usunięciu cewnika	
Tiklopidyna	10 dni	po usunięciu cewnika	

Źródło: Gogarten, Van Aken i wsp., A & I, 2007; S109-124 [3] (za zgodą autorów)

Tabela przedstawia przerwy w stosowaniu leków w profilaktyce lub leczeniu zmian zakrzepowych u chorych, przygotowywanych do planowych zabiegów w znieczuleniu okołodzeniowym. Przerwa w odniesieniu do większości stosowanych leków o działaniu przeciwkrzepliwym, dotyczy tak wkłucia i wprowadzenia cewnika, jak też zabiegu usunięcia cewnika. Odrębnie podane są czasy po wykonaniu wkłucia, wprowadzeniu cewnika, po których można bezpiecznie dla chorego zastosować kolejną dawkę leku przeciwkrzepliwego. Należy pamiętać, że dane te dotyczą chorych z niezaburzoną czynnością nerek. U chorych z upośledzoną czynnością nerek niezbędna jest odpowiednia korekta.

czasie przed podaniem heparyny lub u chorych przyjmujących równolegle salicylany, zwiększa ryzyko powikłania krwiakiem z poprzecznym porażeniem rdzenia kręgowego do 2%. Jeśli przy wprowadzeniu igły do przestrzeni zewnątrzoponowej nastąpi krwawienie, zabieg należy odroczyć o około 12 godzin. Usunięcie cewnika z przestrzeni zewnątrzoponowej powinno następować co najmniej 4 godziny po ostatniej dawce heparyny i normalizacji układu krzepnięcia [3,17,18].

### Heparyny niskocząsteczkowe

Efekt przeciwkrzepliwu heparyn niskocząsteczkowych mierzy się aktywnością czynnika anty Xa, natomiast ACT i PTT pozostają niezmienione. Szczyt działania po podskórnym podaniu heparyn niskocząsteczkowych następuje po 4 godzinach a półokres

eliminacji wynosi 6-7 godzin, ale w niewydolności nerek jest wydłużony do 16 godzin. Jeśli heparyny stosowane są w dawkach profilaktycznych, wystarczy do wykonania analgezji zewnątrzoponowej odstęp 12 godzin. Jeśli zabieg jest planowy, dawka wieczorna może być podana a pomija się dawkę poranną. Jeśli stosowane są pełne dawki terapeutyczne, przerwa czasowa między podaniem ostatniej dawki heparyny niskocząsteczkowej i wykonaniem zabiegu, powinna wynosić co najmniej 24 godziny. Jeśli jednak u chorego wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem powikłania zakrzepowo-zatorowego, lepiej odstąpić od zastosowania anestezji okołodzeniowej. Wznowienie leczenia heparyną niskocząsteczkową powinno nastąpić nie wcześniej niż 2-4 godziny po nakłuciu lub usunięciu cewnika [3,5,19].

**Fondaparinux**

Jest syntetycznym pięciocukrem, hamującym wybiórczo czynnik Xa. Jego działanie można także ocenić testem anty Xa. Wydaje się być lepszy w profilaktyce zatorowo-zakrzepowej od nisko cząsteczkowych heparyn. Podawany raz dziennie w dawce 2,5 mg nie jest stosunkowo bezpieczny. Przerwa w stosowaniu leku przed usunięciem cewnika z przestrzeni zewnątrzoponowej powinna wynosić 36-42 godziny. Jeśli stosowane są dawki lecznicze, rzędu 5-10 mg podskórnie jeden raz na dobę, ryzyko krwawienia podczas wykonywania analgezji zewnątrzoponowej i założenia cewnika jest zbyt duże, wskazane jest więc odstępianie od decyzji o wykonaniu znieczulenia okołordzeniowego [3,20].

**Dezirudyna, lepirudyna**

Oba leki stanowią rekombinowane pochodne hirudyny i bezpośrednio hamują aktywność trombiny. Hirudyny stosuje się w profilaktyce i leczeniu zmian zakrzepowych dwa razy dziennie 15 mg podskórnie. Miernikiem efektu hirudyn na układ krzepnięcia może być wydłużenie czasu aPTT, maksymalne w 2 godziny od podania. Półokres eliminacji u chorego z niezaburzoną czynnością nerek wynosi 2-3 godziny. Przerwa między ostatnim podaniem leku a wykonaniem znieczulenia regionalnego powinna wynosić 8-10 godzin (tylko samo przed usunięciem cewnika zewnątrzoponowego) a kolejna dawka hirudyny może być podana dopiero po 2-4 godzinach od nakłucia przestrzeni międzykręgosłupowej. Przed wykonaniem okołordzeniowej analgezji należy skontrolować czas PTT [3,21].

**Antagoniści witaminy K**

Leczenie przeciwkrzepliwe antagonistami witaminy K stanowi przeciwwskazanie do stosowania znieczuleń okołordzeniowych, ze względu na wielodniowe utrzymywanie się zaburzeń krzepnięcia. W Europie, w odróżnieniu od USA, leki antagoniści witaminy K nie są stosowane w pooperacyjnej profilaktyce przeciwzakrzepowej, mimo braku jednoznacznych danych w piśmiennictwie, świadczących o ich niekorzystnym wpływie na powikłania znieczuleń zewnątrzoponowych i podpajęczynówkowych. Po przerwaniu leczenia warfaryną, a przed wykonaniem znieczulenia regionalnego, kontrola INR powinna wykazać wartości prawidłowe a usuwanie cewnika z przestrzeni zewnątrzoponowej może nastąpić, gdy wskaźnik INR jest niższy od 1,5 [1,3,22].

**Kwas salicylowy (Aspiryna)**

Kwas salicylowy hamuje cyklooksygenazę płytkową i nieodwracalnie zaburza czynność płytek krwi. Płytki krwi nie są zdolne do agregacji i udziału w krzepnięciu krwi do końca swego życia, czyli przez 7-10 dni. Przy prawidłowej funkcji szpiku jedna trzecia puli płytek jest odnowiona w ciągu 3 dni, co wystarcza do utrzymania prawidłowych warunków krzepnięcia. Aspiryna stosowana w niskich dawkach zwiększa ryzyko krwawienia śródoperacyjnego o współczynnik 1,5. Poza operacjami neurochirurgicznymi, prostatektomią i tonsillektomią, śródoperacyjne krwawienia nie są duże i nie wymagają dodatkowych przetoczeń krwi. Ryzyko powstawania krwiaków wikłających znieczulenia okołordzeniowe nie jest istotne. Horlocker i wsp. nie wykazali wpływu aspiryny i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) na zwiększenie ryzyka krwawień do kanału kręgowego. Ryzyko krwawień zwiększa się wtedy, gdy u chorego, przyjmującego aspirynę lub NLPZ równolegle włącza się profilaktykę przeciwzakrzepową heparynami. Krwawienia do kanału kręgowego występują wówczas z częstością 1 : 8 500 w znieczuleniach zewnątrzoponowych i 1 : 12 000 w znieczuleniach podpajęczynówkowych [3,23,24]. U chorych przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne odstawia się dawkę wieczorną leku w przeddzień znieczulenia okołordzeniowego i założenia cewnika. Jeśli chorzy przyjmują równolegle salicylany lub NLPZ i niskocząsteczkowe heparyny, zaleca się odstawienie wieczornej dawki w przeddzień znieczulenia i operacji a podanie kolejnej w dniu zabiegu wieczorem. Przed usunięciem cewnika z przestrzeni zewnątrzoponowej także pomija się dawkę wieczorną w przeddzień, tak iż przerwa w stosowaniu profilaktyki przeciwkrzepliwej wynosi 36-42 godzin [3].

Wcześniej stosowane odstawianie salicylanów na dłuższy czas przed znieczuleniem, zmniejszało i tak małe ryzyko powstawania krwiaków w przestrzeni zewnątrzoponowej, ale za to zdecydowanie zwiększało ryzyko powikłań zakrzepowo-niedokrwiennych, zwłaszcza u chorych z niestabilizowaną niewydolnością wieńcową i świeżo założonym stentem [25,26].

**Tienopirydyny: tiklopidyna i klopidoogrel**

Czynność płytek hamują powstające w wątrobie czynne metabolity, powstałe z rozkładu tienopirydyn. Blokują one nieodwracalnie receptory purynowe i uniemożliwiają agregację płytek po stymulacji ADP.

Tiklopidyna, stosowana doustnie, jednorazowo

w dawce 500 mg, wykazuje pełen efekt hamowania krzepnięcia po 8-11 dniach, natomiast czas eliminacji leku wydłuża się, przy długotrwałym stosowaniu, do 90 godzin a układ krzepnięcia wraca do stanu równowagi przez dwa tygodnie po odstawieniu leku. Znieczulenie okołordzeniowe można zastosować u chorych leczonych tiklopidyną tylko wtedy, gdy lek może być odstawiony bez szkody dla chorego, na 10 dni przed znieczuleniem. Klopidogrel wykazuje szczyt działania po 3-7 dniach, gdy jest stosowany w dawce 75 mg, po dawce 300-600 mg, pełne działanie zauważalne jest już po 12-24 godzinach. Znieczulenie zewnątrzoponowe lub podpajęczynówkowe możliwe jest do wykonania tylko u tych chorych, u których klopidogrel można odstawić na 7 dni przed znieczuleniem [3,15,27]. Ponieważ i tiklopidyna i klopidogrel 5-10 krotnie zwiększają ryzyko obfitych krwawień śródoperacyjnych, wymagających przetaczania krwi, zwiększają częstość reoperacji i opisano krwawienia do kanału kręgowego u chorych, którzy podczas stosowania tych środków mieli wykonane znieczulenie zewnątrzoponowe, nie zaleca się wykonywania znieczuleń u chorych przyjmujących tienopirydyny [3,27].

### Leki ziołowe

Nie ma jak dotychczas dowodów na to, że leki ziołowe zwiększają ryzyko krwawień w przebiegu technik znieczuleń okołordzeniowych. Jednoczesne przyjmowanie leków ziołowych i środków klasycznej profilaktyki zakrzepowo-zatorowej, mogą prowadzić do trudnych do przewidzenia działań synergistycznych. Odstawienie leków ziołowych przed operacją i znieczuleniem wydaje się być działaniem rozsądnym [22].

### Uwagi praktyczne

Wymienione wyżej uwagi nie opisują nawet w przybliżeniu złożonej sytuacji chorych, z którymi mamy do czynienia na co dzień, i u których na układ

krzepnięcia dodatkowo działają modulująco ból, zakażenia, rozchwiany bilans płynów, podawane katecholaminy, no i na końcu same anestetyki, podawane zewnątrzoponowo lub podpajęczynówkowo. *Badania in vitro* wykazują, że lidokaina i bupiwakaina, wpływają hamująco na układ krzepnięcia [28]. Zalecenia i schematy są dla nas ułatwieniem, nie zastąpią jednak dokładnej, indywidualnej oceny chorego. Nie należy żałować czasu na ścisły nadzór nad chorym, który podczas prowadzonej profilaktyki przeciwzakrzepowej, ma utrzymywaną analgezję zewnątrzoponową. Spostrzeganie chorego, ze szczególnym uwzględnieniem jego stanu neurologicznego, także w pierwszych godzinach po usunięciu cewnika, pozwoli na wczesne uchwycenie objawów powikłania i właściwe i skuteczne przeciwdziałanie, we współpracy z chirurgiem, neurologiem i neurochirurgiem.

### Warto zapamiętać

Należy unikać odstawiania aspiryny u chorych z wysokim ryzykiem zakrzepicy.

Nie należy odstawiać aspiryny lub klopidogrelu u chorych we wczesnym okresie po wszczępieniu stentu naczyniowego – lepiej powstrzymać się w takich sytuacjach od znieczuleń okołordzeniowych.

U chorych leczonych aspiryną, rozważania nad korzyściami i ryzykiem, podpowiadają wybór blokad nerwów obwodowych, o ile jest to możliwe.

Po zabiegu chirurgicznym należy ponownie rozpocząć profilaktykę przeciwzakrzepową.

Adres do korespondencji:

Leon Drobnik

Katedra i Klinika Anestezjologii,

Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49; 60-355 Poznań

Tel. +48 61 869 13 57

**Piśmiennictwo**

1. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H i wsp.: Regional anesthesia in the anticoagulated patient. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2003; 28(3): 172-97.
2. Nowakowski P, Kosson D, Mayzner-Zawadzka E: Leczenie przeciwplytkowe w okresie okołoperacyjnym. *Anestezjologia Intensywna Terapija* 2007; 39(2): 110-15.
3. Gogarten W, Van Aken H, Büttner J i wsp.: Rückenmarksnahe Regionalanästhesie und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. *Anästhesie & Intensivmedizin* 2007; 48: 109-24.
4. Neuburger M, Büttner J, Blumenthal S i wsp.: Inflammation and infection complications of 2285 perineural catheters: a prospective study. *Acta Anaesth Scand* 2007; 51: 108-14.
5. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J: Anticoagulants and spinal epidural anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 1994; 7(6): 1165-77.
6. Stafford-Smith M: Impaired hemostasis and regional anaesthesia. *Canad J Anaesth* 1996; 43: 129-41.
7. Moussalem CD, Helou AG, El-Yachouchi MS i wsp.: Epidural catheters, anticoagulation and the risk of spinal hematoma. A review of literature. *The Internet Journal of Orthopedic Surgery* 2007; 6(2) [www.ispub.com/ostia/index.php](http://www.ispub.com/ostia/index.php)
8. Jack ES, Scott NB: The risk of vertebral canal complications in 2837 cardiac surgery patients with thoracic epidurals. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 722-25.
9. Tryba M: Epidural regional anesthesia and low molecular heparin. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1993; 28(3):179-81.
10. Sprung J, Kapural L, Bourke DL i in.: Anesthesia and renal considerations. *Anesth Clin N Am* 2000; 18(4):1-29.
11. Bennett WW, Golper TA: Adjustment of drug dosage in patients with renal insufficiency. W: *Textbook of Internal Medicine*, ed. Kelley i wsp. Philadelphia: JP Lippincot Co; 1989: 819-25.
12. Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML i wsp.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prophylactic dose of Enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res* 2002; 105: 225-31.
13. Aird VC: Coagulation. *Crit Care Med* 2005; 33(12supl): S485-S487.
14. Levi M: Platelets. *Crit Care Med* 2005; 3(12supl): S523-S525.
15. Vicenzi ML, Meislitzer T, Heitzinger B i wsp.: Coronary artery stenting and non-cardiac surgery. A prospective study. *Br J Anaesth* 2006; 96: 686-93.
16. Curfman GD, Morrissey S, Jarcho JA i wsp.: Drug-eluting coronary stents – promise and uncertainty. *New Engl J Med* 2007; 356 : 1059-60.
17. Rao TK, ElEtr TK: Anticoagulation following epidural and subarachnoideal catheters. An evaluation of the neurologic sequelae. *Anesthesiology* 1991; 55: 618-20.
18. Ruf FF, Dougherty J: Complications of lumbar puncture followed by coagulation, *Stroke* 1981; 12: 879-81.
19. Bergquist D, Lindblad B, Mätzsch T: Risk of combining low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural or spinal anesthesia. *Sem Thromb Hemost* 1993; 19:147-51.
20. Gogarten W, Van Aken H: Zum neuartigen Antithromboticum Fondaparinux. *Anaesth Intensivmed* 2003; 44: 324-25.
21. Yeh RW, Jang IK: Anticoagulation updates. *Am Heart J* 2005; 151: 1107-8.
22. Neuraxial anesthesia and coagulation. Based on 2<sup>nd</sup> Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation 2002. <http://www.asra.com/consensus-statements/2html>
23. Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR i wsp.: Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Anesth Analg* 1995; 80: 303-9.
24. Safford-Smith M: Impaired hemostasis and regional anaesthesia, *Can J Anaesth* 1996; 43: R129-R135.
25. Burger W, Chenitius JM, Kneissi GD i wsp.: Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention. Cardiovascular risk after its perioperative withdrawal versus bleeding risk with its continuation. *J Intern Med* 2005; 257: 399-414.
26. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P i wsp.: Coronary syndromes following aspirin withdrawal. A special risk for late stentthrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 234S-264S.
27. Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J: The antiplatelet effect of ticlopidyne and clopidogrel. *An Intern Med* 1998; 129: 394-406.
28. Kohrs R, Hoenemann C, Feirer N I wsp.: Bupivacaine inhibits whole blood coagulation in vitro. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2003; 24(4): 326-30.