

Recomandări privind anestezia regională neuraxială și terapia cu inhibitori ai hemostazei

Natalia Hagău, Daniela Filipescu*,
Constantin Bodolea, Ionel Alb, Simona Cocu**

351

Rolul blocului neuraxial ca tehnică anestezico-analgetică este bine definit în diferite specialități chirurgicale: ortopedie, chirurgie abdominală, urologie, ginecologie, chirurgie vasculară etc.

Incidența perioperatorie crescută a trombozei venoase profunde (TVP), respectiv a tromb-embolismului pulmonar, impune profilaxie corectă cu anticoagulante. Pe de altă parte, creșterea indicațiilor terapiei anticoagulante în rândul populației (ex. postinfarct miocardic, fibrilație atrială, accident vascular cerebral) a dus la creșterea utilizării medicamentelor inhibitorii ale hemostazei.

Asocierea medicației anticoagulante (profilactic sau cronic) cu anestezia regională, mai ales blocul neuraxial poate fi urmată de complicații hemoragice, cel mai de temut fiind hematomul spinal compresiv cu consecințe neurologice grave.

Ca urmare, devine necesară publicarea unor recomandări privind siguranța anesteziei regionale sub terapie anticoagulantă. În timp ce Societatea Americană de Anestezie Regională (ASRA) publică ghiduri privind utilizarea sigură a terapiei anticoagulante în anestezia regională, în Europa nu există un consens general. Cel mai recent ghid a fost publicat în 2005 de Societatea Spaniolă de Anestezie Terapie Intensivă și Terapie Durerii (SEDAR) (1). În ianuarie 2007 European Journal of Anaesthesiology (EJA) publică un review care compară recomandările SEDAR cu ale altor societăți (2). Autorii menționează că aceste recomandări nu garantează siguranță absolută nici măcar acolo unde toate societățile sunt întru totul de acord.

* Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C.C. Iliescu” București

** Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Un alt aspect deloc de neglijat este acela că aceste recomandări nu țin cont de riscul hemoragic legat de tipul de intervenție chirurgicală la pacienții aflați sub o anumită terapie antihemostatică și nici de riscul suprimării acestei terapii, ci doar de posibilitatea dezvoltării hematomului epidural post tehnică neuraxială.

Întrucât la noi în țară nu există studii controlate care să stea la baza emiterii unui ghid propriu de recomandări al Societății Române de Anestezie Terapie Intensivă (SRATI) recomandările noastre se suprapun cu recomandările celor 5 societăți de anestezie: ASRA (3), SEDAR (2), DGAI (Societatea Germană de Anestezie Terapie Intensivă) (4), ÖGARI (Societatea Austriacă de Anestezie și Terapie Intensivă) (5) și BARA (Societatea Belgiană de Anestezie Regională) (6).

Conform ghidului ACCP a-8-a ediție, pacienții supuși anesteziei sau analgeziei neuraxiale sunt selectați corespunzător și se recomandă atenție la folosirea anticoagulantelor administrate pentru tromboprofilaxie (recomandare Grad 1A) (7).

În cazul efectuării blocurilor profunde de nervi periferici, se recomandă aceleași precauții ca și pentru tehnicile neuraxiale (recomandare Grad 1C) (7).

Societatea Spaniolă de Anestezie Terapie Intensivă și Terapia Durerii își definește nivelele de evidență pe care le utilizăm în recomandările făcute, SEDAR (1,2).

Nivele de evidență:

- I. Evidențe bazate pe metaanalize pe studii clinice aleatorii
- II. Evidențe bazate pe cel puțin un studiu clinic aleator
- III. Evidențe bazate pe cel puțin un studiu clinic bine realizat fără a fi aleator
- IV. Evidențe clinice bazate pe opinia unei autorități din domeniu, bazate pe experiența clinică

Condițiile hemostatice minime obligatorii care permit efectuarea unui bloc neuraxial analgetic sau anestezic cu sau fără inserție de cateter sunt (2,8):

1. Numar trombocite $\geq 50000 \text{ mm}^3$
2. INR ≤ 1.5
3. aPTT $< 45\text{s}$

Observații!

1. Nici un test care explorează *funcția* plachetară nu a fost validat ca predictor al unei posibile sângerări (2,3,9,10).

2. Prezența unei comorbidități care modifică coagulograma sau terapia cu medicamente care interferă cu aceasta, individualizează decizia anesteziei neuraxiale versus anestezie generală.

Anestezia regională la pacienții anticoagulați cu heparină nefracționată *De reținut!*

1. Administrată i.v. sau s.c., are biodisponibilitate variabilă între 22-40% (2).
2. $T_{1/2}$ variază între 30min (25UI kg⁻¹), 60 min (100UI), 150min (400UI kg⁻¹) în funcție de doză și calea de administrare; administrată i.v își exercită acțiunea imediat în timp ce injecția s.c la 1-2 h (3,11).
3. Deoarece sindromul HITT (tromboză și trombocitopenie induse de heparină) apare la 4-5 zile după inițierea terapiei cu heparină, la acești pacienți se impune determinarea numărului de trombocite înainte de efectuarea blocului neuraxial (12).

Heparina administrată subcutan

Recomandări:

- Se consideră că nu există contraindicații pentru tehnica regională dacă heparina se administrează s.c. (5000 UI s.c. la 12h este considerată eficientă pentru profilaxia TVP), ASRA (2,3,11).
- În administrarea subcutanată a heparinei anestezia regională poate fi efectuată dacă coagulograma și numărul de trombocite sunt în limite normale, SEDAR (1, 2).
- Este de preferat administrarea heparinei după efectuarea blocului neuraxial (BN), ASRA (2, 3, 11).
- Profilaxia cu 5000UI cu 2h preoperator nu contraindică BN, ASRA (2, 3, 11).
- După efectuarea BN heparina se administrează în doză profilactică la 1-2 h posttehnică nontraumatică, ASRA (2, 3, 11).
- Cateterul epidural se suprimă cu 1h înainte de administrarea heparinei s.c sau la 2-4h după ultima doză de heparină, ASRA (2, 3, 11).

Heparina administrată intravenos

Recomandări:

- La administrarea i.v. a heparinei în doză terapeutică de 20.000-30.000 UI /24h se evită blocul neuraxial, ASRA (2, 3, 11).
 - În chirurgia vasculară se acceptă combinarea BN cu heparinizarea sistemică dacă se respectă următoarele condiții:
1. Se evită la pacienții cu coagulopatii asociate - ASRA, SEDAR, DGAI (2, 4, 13), ÖGARI (2, 4, 5), BARA (2, 6, 14).

2. Heparina se administrează la 1h după puncție cu sau fără cateter – ASRA non-traumatică, SEDAR, DGAI (2, 4, 13), ÖGARI (2, 4, 5), BARA (2, 6, 14, 15).
3. Heparina se administrează la 6-12h, dacă puncția este traumatică, nivel de evidență IV pentru SEDAR și DGAI.
4. Cateterul epidural se suprimă la 4h după ultima doză de heparină, după evaluarea coagulogramei și reheparinizarea poate fi începută la 1h după efectuarea manoperei – ASRA, SEDAR (nivel de evidență III-IV), DGAI, ÖGARI, BARA.
5. Monitorizare neurologică postoperatorie cel puțin 12h – ASRA.

Observații!

- toate recomandările subliniază obligativitatea valorilor normale a APTT și/sau ACT și a valorilor normale ale trombocitelor

Anestezia regională la pacienții anticoagulați cu heparină cu greutate moleculară mică (HGMM)

De reținut !

1. După administrare s.c. peak-ul plasmatic este atins la 4h, în timp ce activitatea lor persistă chiar și peste 24h.
2. Deoarece au proprietăți farmacologice și clinice diferite, se recomandă menținerea aceluiași tip de heparină pe toată durata terapiei.
3. $T_{1/2}$ crește în insuficiența renală; FDA (American Food and Drug Administration) recomandă înjumătățirea dozei în caz de insuficiență renală severă.
4. Riscul hematomului spinal crește la asocierea cu medicamente care afectează hemostaza (chiar și AINS cu acțiune semnificativă antiagregantă ca de ex. ibuprofen).
5. Pacienții cu istoric de HIT nu vor fi tratați cu HGMM (2,3,12, 13,16,17).

Recomandări:

- BN (cu sau fără cateter) se poate efectua la 10-12h după administrare de HGMM în doză profilactică și la 24h după doză terapeutică – ASRA, SEDAR, DGAI, ÖGARI, BARA.
- BN nu se efectuează dacă HGMM se administrează în doză profilactică cu 2h înainte de momentul operator – ASRA.
- HGMM se poate administra postoperator la 6-8h după puncție non-traumatică (cu sau fără cateter) – ASRA, SEDAR, DGAI, ÖGARI, BARA.
- Tehnica traumatică (prezența sângelui la nivelul acului de puncție ra-

hidiană sau a cateterului epidural) nu necesită amânarea intervenției chirurgicale; inițierea terapiei cu HGMM se amână în acest caz la 24h postoperator - ASRA, SEDAR (nivel de evidență IV).

- Cateterul epidural poate fi îndepărtat la 12h după administrare de HGMM - ASRA, SEDAR (nivel de evidență III-IV), DGA, BARA.
- HGMM se administrează la 6h după suprimarea cateterului epidural - SEDAR.

Observații:

În cazul unei puncții hemoragice, ghidurile recomandă amânarea administrării HGMM la 24h; obiecțiile acestei recomandări ar fi acelea că deși ar reduce riscul hematomului spinal, ar subestima riscul TVP, realizând un protocol de tromboprofilaxie suboptimal. Decizia aparține anestezistului după o evaluare rezonabilă individuală a cazului (2). Se adaugă obligatoriu un mijloc mecanic de tromboprofilaxie.

Anestezia regională la pacienții anticoagulați cu fondaparinux (inhibitor de factor X_a)

De reținut!

1. Pentazaharid sintetic, fondaparinux are biodisponibilitate 100% după administrare s.c.
2. Nu se metabolizează hepatic, se excretă aproape nemodificat la nivel renal, nu suferă transfer placentar *in vivo*.
3. Deși nu are risc pentru HIT, nu se va administra la o valoare a trombocitelor sub 100.000 mm³ (poate determina trombocitopenie neindusă de autoanticorpi).
4. T_{1/2} variază între 17-21 h.
5. Nu trebuie utilizat la pacienți cu clearance al creatininei < 20ml/min; până la un clearance de 50 ml/min se reduce doza la 1,5 mg dacă profilaxia este pe termen scurt.
6. Doza se reduce și la vârsta peste 75 ani și greutatea corporală sub 50 kg (12,15,19,20).

Recomandări:

- Începerea profilaxiei cu fondaparinux se face postoperator la 6-8h, în doză de 2,5mg s.c. - ASRA.
- Se recomandă puncție unică, tehnică non-traumatică, evitarea inserției de cateter epidural sub terapie cu fondaparinux - ASRA. Dacă puncția a fost hemoragică se indică schimbarea metodei tromboprofilactice, SEDAR (1,2,3,18) (nivel de evidență IV).

- Administrarea fondaparinux se face la 12h după suprimarea unui cateter epidural - SEDAR, BARA.

Anestezia regională la pacienții anticoagulați cu anticoagulante orale (AO)

De reținut!

1. În Europa se folosește acenocumarol, în timp ce în Statele Unite - warfarina.
2. Diferența dintre ele o constituie durata de acțiune, timpul necesar pentru normalizarea coagulogramei după suprimarea medicamentului fiind de 3 zile pentru acenocumarol și de 5 zile pentru warfarină (2, 21).

Recomandări:

- Suprimarea medicamentului cu 3-5 zile preoperator - SEDAR, (nivel de evidență II)
- Monitorizarea obligatorie a INR - ASRA, SEDAR (nivel de evidență IV), DGAI, ÖGARI, BARA.
- Puncție cu/fără cateter la un INR 1,4 - SEDAR (nivel de evidență III/IV), DGAI, ÖGARI, BARA.
- Suprimarea cateterului la INR < 1,5; inițierea terapiei cu AO imediat după suprimarea cateterului - SEDAR, ASRA, BARA (2,6,14,15).

Observații!

1. Blocul neuraxial se recomandă dacă anticoagulantul a fost întrerupt cu 3-5 zile preoperator (dicumarinicul se înlocuiește cu HGMM).
2. Dacă totuși intervenția chirurgicală este de relativă urgență și blocul neuraxial este electiv, efectul AO poate fi reversat cu PPC, vitamina K. Factorul VII recombinat, poate fi folosit tot pentru reversia efectului AO dacă pacientul nu tolerează umplerea volemică cu PPC sau intervenția nu poate fi amânată 12-24h, timp necesar pentru ca vitamina K să-și exercite acțiunea - ASRA.
3. Datorită mecanismului de acțiune readministrarea AO se poate începe imediat postoperator (2, 3, 12).

Anestezia regională la pacienții anticoagulați cu antiagregante plachetare

De reținut!

În funcție de mecanismul lor de acțiune sunt 4 grupe distincte:

- i) antagoniști ai receptorilor ADP (adenozin difosfat), ca de ex. ticlopidină și clopidogrel, care își exercită acțiunea după 3-5 zile de la inițierea terapiei și produc un efect antiagregant plachetar prelungit de 7-10 zile; efectul ticlidului poate fi reversat după 2h dacă se administrează masă

- trombocitară sau 20mg de metilprednisolon i.v.
- ii) antagoniști ai receptorilor GPIIb/IIIa: abciximab, tirofiban, eptifibatide; exercită un efect antiagregant cu durată de aproximativ 24h.
 - iii) compuși care cresc nivelul intraplachetar de cAMP, promovând mecanismul endogen antiagregant: prostaciline sau epoprostenol (efect antiagregant mai puțin de 3h) și dipiridamol (efect antiagregant moderat, ce durează în jur de 24h).
 - iv) medicamente care inhibă ireversibil enzima ciclooxigenaza 1 (COX 1): acidul acetilsalicilic (AAS) și trifusal al căror efect durează cât viața plachetelor 7-10 zile; antiinflamatoriile nonsteroidiene (AINS) care inhibă reversibil COX 1, funcția plachetară revenind la normal după eliminarea lor.
 - v) determinarea timpului de sângerare înainte de efectuarea blocului neuraxial nu este indicată deoarece este considerată lipsită de valoare (2, 3, 12, 22, 23).

Recomandări:

- BN se poate efectua fără pauză de AAS sau AINS dacă acestea se administrează ca antihemostatice unice - ASRA, SEDAR, DGAI, BARA, SFAR (10).
- Se recomandă reintroducerea AAS imediat postoperator, între 6-24h, luând totuși în calcul precauțiile legate de tipul intervenției chirurgicale - SEDAR, (1,2,18).
- BN nu este recomandat sub terapie cu clopidogrel, ticlopidină, inhibitori GPIIb/IIIa - ASRA, SEDAR, DGAI, ÖGARI, BARA, SFAR.
- Terapia cu clopidogrel, ticlopidină poate fi introdusă imediat după tehnica regională - SEDAR, (nivel de evidență IV).

Observații!

1. BN *nu este recomandat* sub terapie cu inhibitori GPIIb/III; dacă se decide totuși efectuarea acestuia se ține cont de intervalul liber între administrarea lor și efectuarea BN și anume: 24h pentru abciximab și 8h pentru eptifibatide și tirofiban - SEDAR (nivel de evidență IV).
2. Tehnicile regionale se pot efectua în siguranță la 7 zile după sistarea clopidogrelului și la 10 zile după sistarea ticlopidinei; acestea pot fi re-introduse în terapie imediat postoperator.
3. În cazul asocierii medicației care alterează hemostaza se impune mare atenție la efectuarea anesteziei regionale, impunându-se o evaluare individuală a cazului și necesitatea unei valori normale a trombocitelor (1-6).

Anestezia regională la pacienții tratați cu fibrinolitice

Recomandări:

- În general nu se recomandă administrarea fibrinoliticele timp de 10 zile după puncția unui vas necompresibil.
- Deși unele societăți fac sugestii în legătură cu blocul neuraxial și terapia fibrinolică, concluzia autorilor este că această practică crește riscul hematomului epidural; ca urmare nu există o recomandare sigură, tehnica anestezică fiind indicată doar în cazuri excepționale necesitând testarea coagulogramei, inclusiv determinarea fibrinogenului, trombelastogramei, precum și o monitorizare neurologică în dinamică (2,4-6).

Anestezia regională la pacienții tratați cu inhibitori direcți ai trombinei

Recomandări:

- În momentul de față nu există destulă experiență legată de asocierea acestora cu anestezia regională, motiv pentru care practica este contraindicată de către ASRA; celelalte societăți fac recomandări în funcție de medicamentul folosit (2,3).

Recomandare SEDAR (1,2,18):

Intervalul liber între administrarea de hirudine (lepirudin, desirudin) și blocul neuraxial va fi de 24h și readministrare la 6h (nivel de evidență IV); BN se poate efectua la 8-10 h după administrare de melegatran/ximelagatran; se pot administra la 2-4 h după BN; în cazul danaparoid nu se recomandă puncție.

Recomandare BARA (2,6,14):

BN (cu sau fără cateter) și suprimarea cateterului pot fi efectuate când inhibitorii direcți de trombină nu mai sunt activi farmacologic: cel puțin la 8-10 h după ultima doză administrată; pot fi introduși în terapie la 2-4 h postpuncție.

Recomandare ÖGARI (2,5):

BN se poate efectua la 10 h după lepirudin, desirudin și la 8 h după melegatran/ximelagatran; pot fi administrați la 4 h după puncție.

Anestezia regională la pacienții tratați cu medicație naturistă

De reținut!

1. Morbiditatea și mortalitatea legate de acest tip de medicație apare cel mai frecvent perioperator datorită efectelor imprevizibile și nedorite.
2. Cele mai folosite sunt usturoiul, ginko și ginseng care interacționează cu agregarea plachetară *in vitro* și cu efectul anticoagulant al cumarinicelor
3. Nu există evidențe suficiente care să indice creșterea complicațiilor he-

moragice perioperatorii și care să justifice suprimarea lor preoperatorie(3,4).

4. Medicația naturistă ca terapie unică nu interferează cu performanța BN; asocierea cu medicație anticoagulantă crește riscul complicațiilor sângerânde; nu există un test acceptat care să evalueze hemostaza la pacienții tratați cu acest tip de medicație; nu se sistează medicația preoperator; nu se face corelație cu efectuare BN, ASRA (3)

BIBLIOGRAFIE

1. Llau Pitarch JV, J. De Andrés Ibáñez J, Gomar Sancho C, Gómez-Luque A, Hidalgo Martínez F, Torres Morera LM. Guidelines of hemostasis inhibiting drugs and neuraxial anaesthesia (Spanish). *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2005; 52: 413-420.
2. Llau JV, De Andrés J, Gomar C, Gómez-Luque A, Hidalgo F, Torres LM. Anticlotting drugs and regional anaesthetic and analgesic techniques: comparative update of the safety recommendations. *Eur J Anaesth* 2007; 24: 387-398.
3. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: Defining the risks (The Second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 172-197.
4. Gogarten Wiebke, Van Aken H, Büttner J, Riess H, Wulf H, Burkle H. Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe /antithrombotische Medikation. Überarbeitete Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2003; 44: 218-230.
5. Kozek-Langenecker SA, Fries D, Gütl M et al. Lokoregionalanästhesien unter gerinnungshemmender Medikation. *Anaesthesist* 2005; 54:476-484.
6. Vandermeulen E, Singelyin F, Vercauteren M, Brichant JF, Ickx BE, Gautier P. Belgian guidelines concerning central neural blockade in patients with drug induced alteration of coagulation: an update. *Acta Anaesthesiol Belg* 2005; 56:139-146.
7. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 8th Ed: ACCP Guidelines. *Chest* 2008; 133, 6 (suppl): 394S.
8. Tyagi A, Bhattacharya A. Central neuraxial blocks and anticoagulation; a review of current trends. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 317-329.
9. Franchini M. The platelet function analyzer (PFA-100): an update on its clinical use. *Clin Lab* 2005; 51:367-372.
10. Samama CM, Bastien O, Forestier F et al, and the expert group. Antiplatelet agents in the perioperative period. Expert recommendations of the French Society Of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001 – Summary statement. *Can J Anesth* 2002; 49:s26-s35.
11. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1995; 108: 258S-275S.
12. Broadman LM. Anticoagulation and Regional Anesthesia. *The American Society of Anaesthesiologists*, vol 33, cap 4: 31-47.
13. Gogarten Wiebke. The influence of new antitrombotic drugs on regional anesthesia. *Curr Opin Anaesth* 2006, 19: 545-550.
14. Vandermeulen E. Guidelines on anticoagulants and the use of locoregional anesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2003;69: 407-411.
15. Vandermeulen E. Anaesthesia and new antithrombotic drugs. *Curr Opin Anaesth* 2005; 18:353-359.
16. Cosmi B, Hirsh J. Low molecular weight heparins. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9:612-618.
17. Antonescu D, Gherasim L, Tulbure D, Jurcut R. Ghid de prevenție a tromboembolismului venos. *Medicină Internă* 2007;5(1): 23-39.
18. Llau Pitarch JV, De Andrés Ibáñez J, Gomar Sancho C, Gómez-Luque A, Hidalgo Martínez F, Torres Morera LM. Fármacos que alteran la hemostasis y técnicas regionales anestésicas y analgésicas: recomendaciones de seguridad. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2004; 51: 137-142.
19. Keam SJ, Goa KL. Fondaparinux sodium. *Drugs* 2002; 62: 1673-1685.
20. Sanofi-Synthelabo, Organon N. Org31540/Sr90107a. Clinical Investigator Brochure; April 2001.
21. Dunn A, Turpie AGG. Perioperative management of patients on oral anticoagulants. A systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 901-908.
22. Montvale NJ, Thompson PDR. Ticlopidine hydrochloride (Ticlid). *Physicians' Desk Reference* (Edition 58).

2004: 2963-6.

23. Patrono C, Collier B, Fitzgerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2004; 126: 234S-264S.