

DOASENSE becoming a standard of care in Italy and Estonia

DOASENSE is the recommended Point Of Care Test for the prescription of Andexanet alpha (ONDEXXYA) in Tuscany (Italy)

In August 2023 the highest regional health authorities in Tuscany (Italy) enacted a new procedure for the appropriate prescription of ONDEXXYA that is recommended to all professionals involved. It clearly stipulates DOASENSE and provides detailed guidance.

Document 1: The letter sent to all Emergency Departments stipulates that: “The procedure provides that, in the decision-making process for the prescription of the ONDEXXYA drug, the use of the following test is indicated: test strip for DOACs – DOASENSE Dipstick Ref 001

Further, the letter provides this recommendation: “We hereby recommend that the companies and organisations in question make available the diagnostic indicated above in all the Emergency Urgent Structures of the Region, together with the specific reader.”

Document 2: This letter was sent together with an order form that clinicians must use to prescribe ONDEXXYA. The section “DOSAGE NAO” (Dose if DOAC) lists the 2 options for testing, i.e. plasma level >30ng/mL or Urinary (POCT) positive.

Document 3 was also attached to the communication on indications for use of Andexanet Alfa. Page 8 provides an algorithm to support the prescription of the drug showing the same 2 alternatives for the testing: plasma level >30ng/mL or Urinary (POCT) positive.

While Andexanet Alpha is not yet reimbursed in Italy, its prescription is now conditional to the adherence to this protocol in Tuscany. This is an important milestone towards the adoption of DOASENSE as a standard of care to determine the presence of clinically relevant level of DOACs in order to support clinicians with additional information otherwise not available in emergency settings.

Attached are the original documents in Italian and their non-certified translations, as obtained through a smart translator.

DOASENSE is also now imbedded in anaesthesia guidelines in Estonia

In the guidelines for "Anticoagulation drugs management in elective and emergency surgery" from the Estonian Society of Anesthesiology. (<https://anest.ee/ravijuhised/#> then click on : "Uus! Antitrombootilised ravimid plaanilises ja erakorralises kirurgias")

DOASENSE is listed on Table 10 (page 14): as a clear option to exclude the presence of Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban and Edoxaban. The original document and its non-certified translation are attached as Document 4.

Those are new examples of the momentum gained establishing DOASENSE as a standard of care.

A.II.

Document from the Estonian Society of Anesthesiology

ENGLISH Convenience Translation



Practical^{guide} of the Estonian Society of Anaesthesiologists¹

ANTITHROMBOTIC DRUGS IN PLANNED AND EMERGENCY SURGERY

Today, a number of different antithrombotic drugs are used in patients for a wide range of indications in different doses. The Estonian Society of Anaesthesiologists' Practical Guideline can be used in situations where patients taking these drugs are undergoing a planned or emergency surgical procedure or operation, or where these patients are experiencing life-threatening bleeding due to the use of antithrombotic drugs.

In elective surgery, the discontinuation and/or resumption of antithrombotic therapy should take into account patient risk factors, surgical bleeding risk and the anaesthetic method used. In addition to the above, reversal or reduction of the effect of antithrombotic drugs may be necessary in **emergency situations**.

1. Patient-side factors:

- age
- risk of stroke
- risk of bleeding
- cardiovascular event in the last 3 months
- comorbidities, especially kidney failure
- medicines you take (including anti-thrombotic medicines, NSAIDs).

2. Surgical factors:

- the risk of bleeding during surgical intervention
- possible consequence of bleeding (especially neurosurgery, cardiac surgery, major abdominal and throat surgery).
- planned method of anaesthesia (general, regional, local)
- expected restart of antithrombotic therapy

Discontinuation of antithrombotic therapy prior to a planned surgical procedure or reversal or reduction of the effect of the drug(s) in the event of an emergency haemorrhage.
or if surgical intervention is needed.

¹Estonian Society of Anaesthesiologists The practical guide has been compiled on the basis of various international guidelines, which are listed in the list of sources used. The practical guide is an annex to the Estonian Health Insurance Fund's Guide to Transfusion Therapy Part I.
Prepared by the Estonian Society of Anaesthesiologists Spring 2022. Questions and suggestions: kerli.vijar@kliinikum.ee

CONTENTS

LK

Antithrombotic drugs, their distribution and effects

coagulation assays.....	3
Breakdown of antithrombotic medicines	Table 13
Effects of antithrombotic drugs on coagulation assays	Table 2 3
Bleeding risks of surgical interventions.....	4
Bleeding risks of planned surgical interventions	Table 3 4
Haemorrhages at critical sites	Table 4 4
Planned surgery and antiaggregants	5
Discontinuation of antiaggregants in planned surgery	Tables 5 and 6 5
Emergency surgery and antiaggregants	6
Extraordinary invasive procedure for users of anti-agregant therapy	Figure 16
Bleeding in a person taking anti-aggregant therapy	
Figure 2	6
Planned surgery and anticoagulants.....	7
OSAK periprocedural approach to planned surgery	Table 7 8
Treatment of warfarin in elective surgery	Table 8 9
Risk of perioperative thrombosis	table 9 9
Emergency surgery and anticoagulants	10
Extraordinary invasive procedure or bleeding in an anticoagulation user	Figure 4 and 5 10
Haemorrhage in a dual-channel therapy and/or anticoagulant user	Figure 6 and 7 12
Reducing or reversing the effect of antithrombotic drugs on life-threatening in case of bleeding or emergency procedure	14
Antithrombotic drugs and regional anaesthesia.....	16
Treatment of antithrombotic drugs in high bleeding risk blockages	Table 11 16
Treatment of antithrombotic drugs in low bleeding risk blockades	Table 12 17
Distribution of nerve blocks	Table 13 17
OSAK doses	Table 14 18
Sources used	19

ANTITHROMBOTIC DRUGS, THEIR DISTRIBUTION AND IMPACT ON COAGULATION ANALYSES

Table 1

Breakdown of antithrombotic medicines			
ANTICOAGULANTS	ORAL ANTICOAGULANTS	VKA*	warfarin (<i>Marevan</i> ®)
		OSAc**	thrombin inhibitors: dabigatran (<i>Pradaxa</i> ®).
			Xa inhibitors: rivaroxaban (<i>Xarelto</i> ®), apixaban (<i>Eliquis</i> ®), edoxaban (<i>Lixiana</i> ®).
	PARENTERAL ANTICOAGULANTS	Direct from	argatrobaan (<i>Exembo</i> ®)
		Indirect	UFH***, MMH**** (enoxaparin - <i>Clexane</i> ®, Losmina® and others; bempiparin - <i>Zibor</i> ®), fondaparin (<i>Arixtra</i> ®).
ANTIAGGREGANTS	ORAL ANTIAGGREGANTS	TxA2 inhibitor	acetylsalicylic acid (<i>Hjertemagnyl</i> ®, <i>Thrombo ASS</i> ®, etc.).
		P2Y12 inhibitors	clopidogrel (<i>Clopidogrel</i> ®, <i>Plavix</i> ®, <i>Zyllt</i> ®, <i>Trombex</i> ®, etc.), ticagrelor (<i>Brilique</i> ®), prasugrel (<i>Prasugrel</i> ®, <i>Efient</i> ®, <i>Eliskardia</i> ®).
	PARENTERAL ANTIAGGREGANTS	GPIIb/IIIa inhibitors	eptifibatide (<i>Integrilin</i> ®), tirofiban (<i>Aggrastat</i> ®).

* VKA - vitamin K

** OSAc - direct oral

antagonist*** UFH - unfractionated heparin.

anticoagulant**** MMH - low molecular weight heparin

Anticoagulants:

action on the coagulation system

• indicated for the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in several diseases (atrial fibrillation, deep vein thrombosis, KATE, mechanical valve prostheses, joint endoprostheses, etc.).

Anti-aggregants:

affect platelet aggregation

• indicated for the prophylaxis and treatment of arterial thrombi in the arteries of various organs (coronary arteries, cerebrovascular arteries, carotid arteries, renal arteries, peripheral arteries, etc.).

Table 2

Effects of antithrombotic drugs on coagulation assays							
Analysis	Medicine						
	dabigatran	rivaroxaban, apixaban, edoxaban	warfarin	UFH	LMWH, fundaparinux	aspirin	P2Y12 inhibitors
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	↑
thromboelastometric studies****	✓	✓	✓	✓	✓	X	X

* Reference range APTT and PT-INR results do not exclude significant plasma levels of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban. However, APTT and PT-INR results may also be within the reference range.

** There is a separate anti-FXa or anti-FIIa study for each drug, from which the drug concentration is calculated (24/7 at PERH, 24/7 at TÜK, weekdays at ITK).

*** Most PT-INR assays are insensitive to heparin concentrations < 1 kU/L and low molecular weight heparin concentrations < 1.5 kU/L; higher heparin concentrations may also prolong PT time.

**** The effect depends on the parameter to be determined and the equipment used.

BLEEDING RISKS OF SURGICAL INTERVENTIONS

Table 3

Bleeding risks of planned surgical interventions*

* each patient's individual risks of bleeding and thromboembolic complications must be considered and discussed with the operating surgeon and patient.

MINIMAL RISK INTERVENTIONS (RARE AND CLINICALLY INSIGNIFICANT BLEEDING):
- tooth extraction (1-3 teeth), periodontal surgery, implant placement, gum cleaning. - cataract and glaucoma operations - endoscopy without biopsy or resection - superficial operations (abscess openings, skin biopsies, minor dermatological operations). - insertion of a stimulator or ICD (except in complex cases). - electrophysiological examinations, catheter ablations (except in complex cases). - scheduled routine coronary or peripheral artery angiography (except in complex cases). - intramuscular injections (e.g. vaccinations).
LOW-RISK INTERVENTIONS (INFREQUENT OR CLINICALLY UNIMPORTANT BLEEDING):
- complicated dental procedures - endoscopy with simple biopsy - minor orthopaedic operations (foot, hand, arthroscopy...)
HIGH-RISK INTERVENTIONS (FREQUENT AND/OR CLINICALLY SIGNIFICANT BLEEDING):
- cardiosurgery - revascularisation surgery of peripheral arteries (e.g. aortic aneurysm surgery, vascular shunting surgery). - complex/complex invasive cardiological interventions, pacemaker lead removal from the heart, (epicardial) VT ablation, PKI for chronic occlusion, etc. - neurosurgery - spinal or epidural anaesthesia, diagnostic lumbar puncture. - complex endoscopy (e.g. multiple/large polypectomies, ERCP with sphincterotomy, etc.). - abdominal surgery (including liver biopsy) - throat surgery - major urological surgery or biopsy (including kidney). - extracorporeal impact rockbursting - major orthopaedic surgery

©ECS 2021

Table 4

Bleeding in critical areas

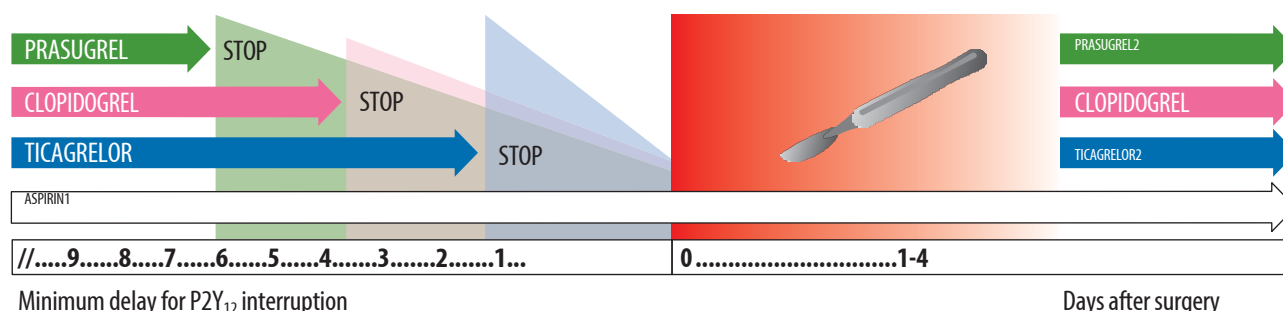
CONSEQUENCE OF BLEEDING	TYPICAL	SYMPTOM OF BLEEDING LIKELY TO BE A
Intracranial haemorrhage: intraparenchymal, subdural, epidural, subarachnoid.	Neurological: loss of consciousness, visual disturbances, numbness, weakness, aphasia, ataxia, vertigo, seizures. Rarely severe headache, vomiting	Stupor or coma Persistent neurological deficit Death
Other CNS haemorrhage: intraocular, sub- or epidural spinal haematomas	Intraocular: pain in one eye, blurred vision, blindness Spinal: back pain, weakness or numbness of bilateral limbs, digestive or bladder dysfunction, respiratory disturbances.	Intraocular: permanent visual loss Spinal: permanent disability, paraplegia, paraplegia, death.
Pericardial tamponade Fainting	, tachypnoea Hypotension, jugular venous distension Tachycardia, muffled heart sounds, friction palpitations	Cardiogenic shock Death
Respiratory tract, including posterior nosebleeds	Respiratory tract: coughing up blood, shortness of breath, hypoxia Posterior nosebleed: profuse bleeding, coughing up blood, hypoxia, shortness of breath.	Hypoxaemic respiratory failure Death
Haemothorax, intra-abdominal haemorrhage, retroperitoneal haemorrhage	Haemothorax: tachypnoea, tachycardia, hypotension Intra-abdominal (not gastrointestinal): abdominal pain, prolapse, hypotension, tachycardia Retroperitoneal haemorrhage: back/back/hip pain, tachycardia, hypotension.	Haemothorax: respiratory failure Retroperitoneal haemorrhage: damage to the femoral nerve All cases: hypovolemic shock, death
Bleeding from extremities, including intramuscular and intra-articular bleeding.	Intramuscular: pain, swelling, paleness, paresthesias, weakness, weakened pulses. Intra-articular: joint pain, swelling, reduced range of motion.	Intramuscular: compartment syndrome, paralysis, limb loss Intra-articular: irreversible joint damage

Table 5

Discontinuation of antiaggregants in planned surgery

HIGH MEDICINE	TIME OF ONSET AND	DISCONTINUATION BEFORE LOW INTERMEDIATE RISK OF OPERATIONS	INTERRUPTION BLEEDING RISK	BEFORE SURGERY
acetylsalicylic acid	5-7 daysnot	necessary3 days before		
MSPVA*	depending on the medicines	not needed for	1-3 days before	
klopidogrel	7-10	days5 days	before7 days before	
prasugreel	~10	days7 days	before10 days before	
tikagrelor	~7	days3 days	before5 days before	

* NSAID - Non-steroidal anti-inflammatory drug



— = 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

Table 6

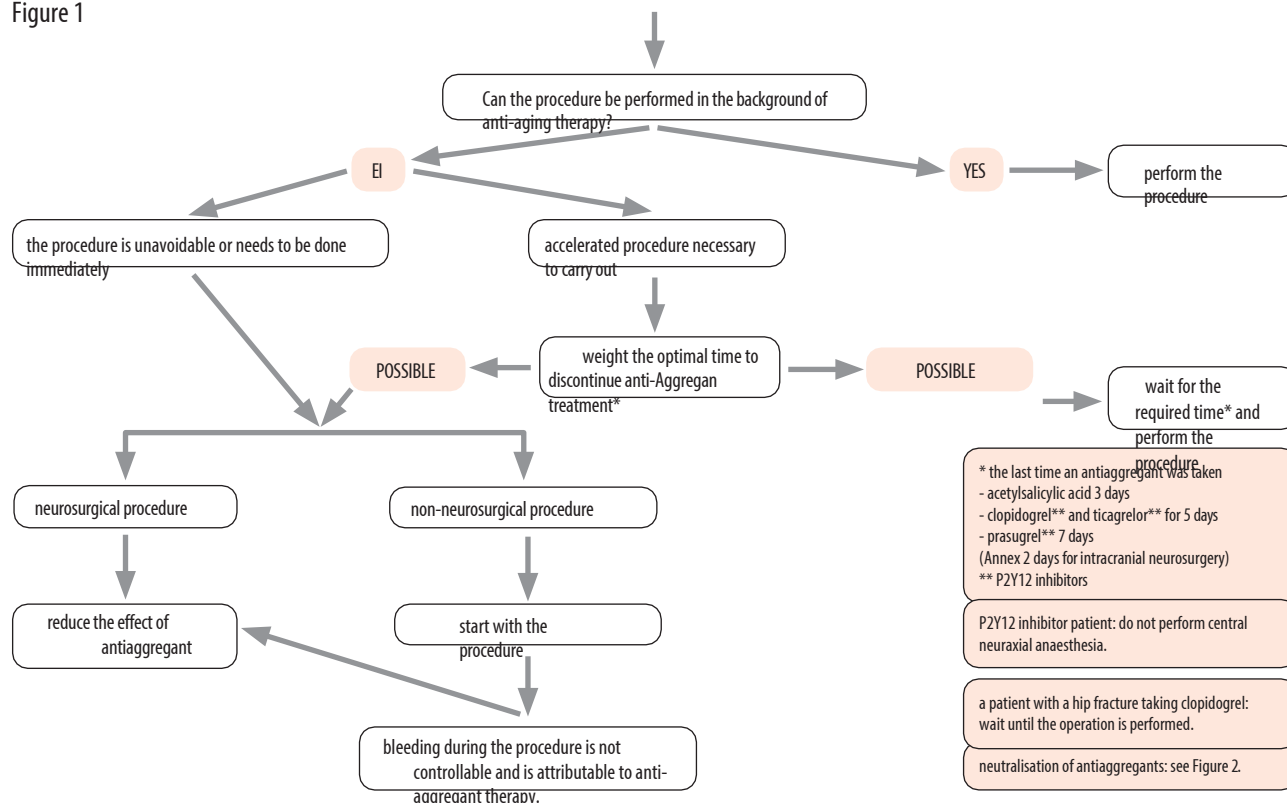
Anti-aggregant treatment recommendations for planned a patient undergoing non-cardiac surgery

	RECOMMENDATION CLASS EVIDENCE-BASED	
The use of acetylsalicylic acid should be continued throughout the perioperative period if possible. The recommended antiaggregants should be resumed as soon as possible postoperatively.	I	B
If planned surgery requires discontinuation of P2Y ₁₂ inhibitor but allows continuation with acetylsalicylic acid, surgery may be considered 1 month after stenting.	IIA	B
Ticagrelor should be stopped at least 3 days, clopidogrel at least 5 days and prasugrel at least 7 days before surgery.	IIA	B
A multidisciplinary team of experts may be considered for the preoperative assessment of a patient on double anti-rejection therapy.	IIA	C
If double antiangiogenic therapy is indicated for a recent heart attack or other high-risk ischaemic condition, scheduled surgery should be delayed for 6 months.	IIIB	C
If surgery requires discontinuation of both antiaggregants, bridging with i/v antiaggregants may be considered. This is especially the case if surgery is performed less than 1 month after stenting.	IIIB	C
In the case of elective surgery, it is not recommended to discontinue double anti-graft therapy within the first month after stenting.	III	B

©ESC 2017

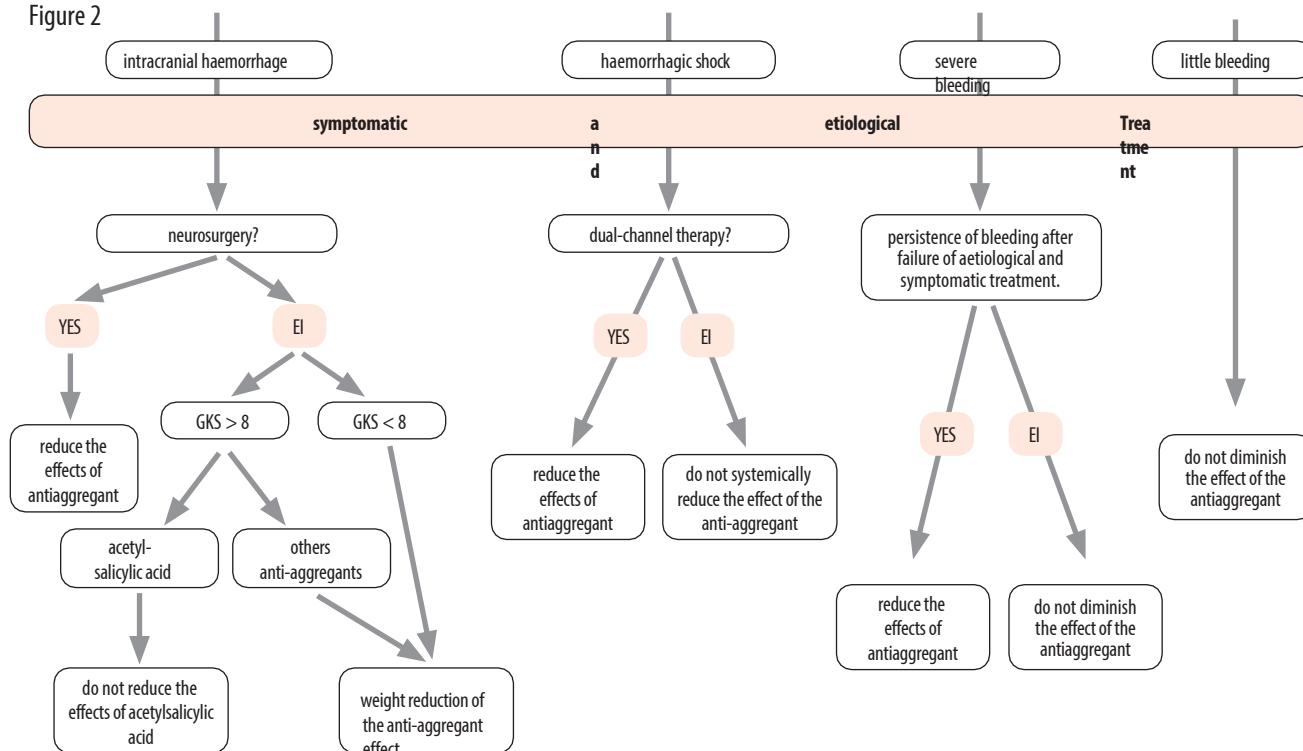
Emergency invasive procedure in an antiaggregant user

Figure 1



Bleeding in a person taking anti-aggregant therapy

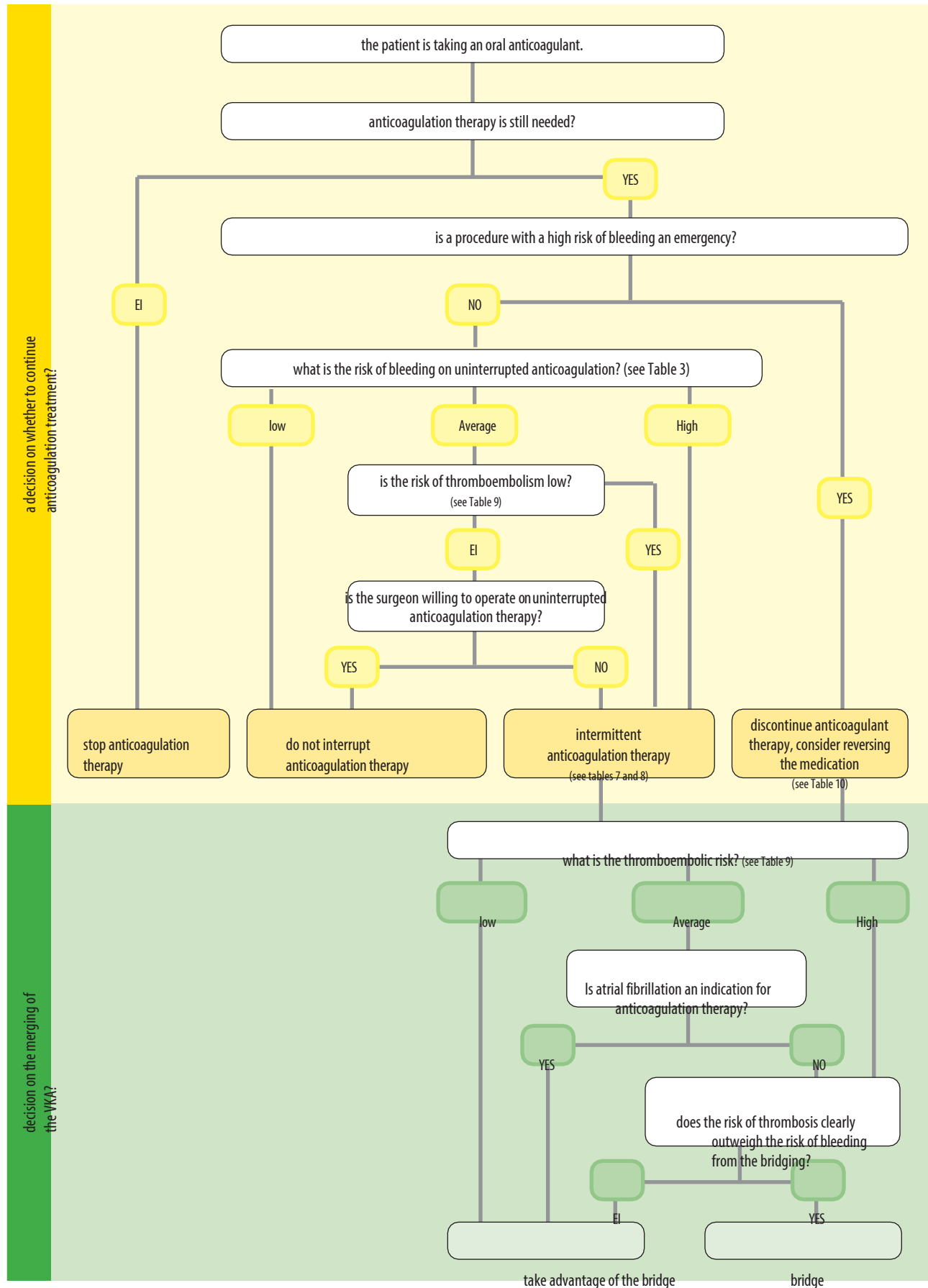
Figure 2



ANTIAGGREGANT	the possibility of reducing the effect of the anti-aggregant
acetylsalicylic acid	platelet transfusion: 1 dose*
clopidogrel	platelet transfusion: 2 doses* less effective if < 6 hours have elapsed since clopidogrel was given.
prasugrel	platelet transfusion: > 2 doses*. less effective if < 6 hours have elapsed since the start of prasugrel administration.
ticagrelor	last administration < 24 h: no recommendation - platelet transfusion is not effective, consideration of rFVIIa administration and use of ⁹⁰ min last administration > 24 h: platelet transfusion partially attenuates the effect.

* dose: 1 bag of 4-SBC platelets containing $\geq 200 \times 10^9$ platelets per unit product, or 1 bag of apheresis platelets also containing $\geq 200 \times 10^9$ platelets per unit product.

Figure 3



Note: Low molecular weight or unfractionated heparin is bridged to warfarin-treated patients as needed. Patients on OSAK are not cross-linked, but if the time between discontinuation of OSAK and the planned surgical procedure extends beyond the planned treatment interruption, low-molecular-weight heparin should be considered depending on the patient's risk of thrombosis (see Table 9).

Table 7

OSAK periprocedural approach in planned surgery

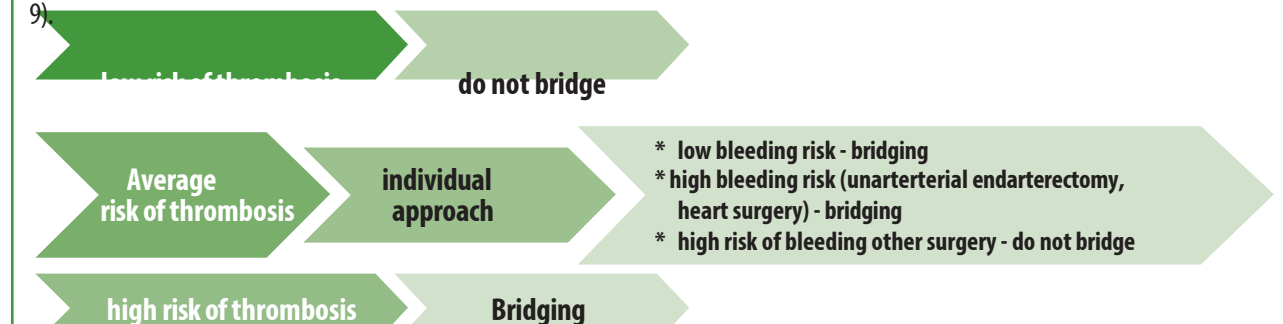
Timing of the last dose of OSAK treatment before a planned surgical procedure				
	DABIGATRAAN		APIXABAN, EDOXABAN, RIVAROXABAN	
not cross-linked to low molecular weight/unfractionated heparin*. * if the time between the interruption of OSAK treatment and the planned surgical procedure extends beyond the planned treatment interruption, low-molecular-weight heparin should be considered depending on the patient's risk of thrombosis (see Table 9).				
With minimal bleeding risk operations:	- perform the procedure against the background of OSAK treatment - continue the OSAK procedure on the same day, at the latest the next day.			
	DABIGATRAAN		APIXABAN, EDOXABAN, RIVAROXABAN	
	low risk of bleeding	high risk of bleeding	low risk of bleeding	high risk of bleeding
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	not indicated	not indicated	≥ 36 t	
CrCl ≤ 15ml/min	not officially indicated			
IMPORTANT: - The timing of OSAK discontinuation may need to be tailored to the patient's risk factors. - in patients or in situations where there is a risk of OSAK accumulation (renal failure, elevated age, concomitant medications), discontinuation of OSAK 12-24 hours earlier may be considered.				
RESUMPTION OF TREATMENT OF THE DISEASE: - restart full-dose OSAK treatment 24 hours after a low bleeding risk procedure. - restart full-dose OSAK 48 (-72) hours after a procedure with a high bleeding risk, consider a prophylactic post-operative dose of low-molecular-weight heparin after surgery and before starting full-dose OSAK treatment.				

Table 8

The warfarin treatment approach in planned surgery

VKA MINIMUM PREOPERATIONAL INTERRUPTION			RECOMMENDATION	
VARFARIIN	INR 7 days before the op:	from bitter to warfarin:	measure INR the day before the op.	weight bridging if there is a serious risk of thrombosis
	< 2	5 days		
	2-3	6 days		
	>3	7 days		
optimal INR for surgery: low bleeding risk < 2.0 /// high bleeding risk < 1.5.				

Switching a patient on warfarin to low-molecular-weight heparin (MMH) depends on the risk of perioperative thrombosis (see Table 9).



MAPPING FROM WARFARIN



Table 9

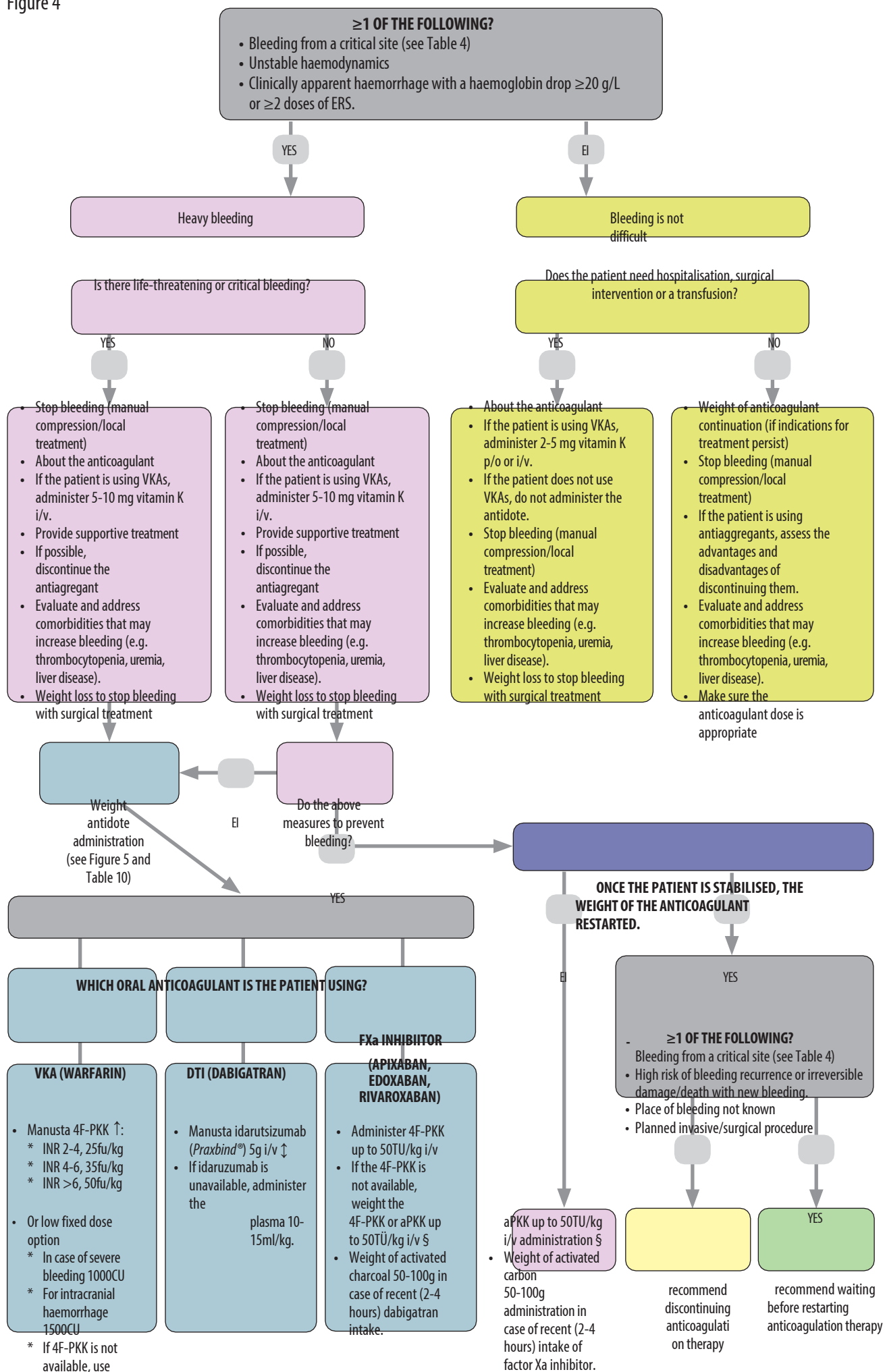
Risk of perioperative thrombosis

RISK	Mechanical valve	Upgrading of codes	Venous thrombus
<u>low</u> (annual risk <5%)	- double-knee aortic valve prosthesis without risk factors	- CHADS2 0-2 (assuming no history of stroke or TIA)	- VTE < 12 months ago
<u>Moderate</u> (annual risk 5-10%)	- bilateral aortic valve prosthesis and at least one risk factor: • atrial fibrillation • history of stroke or TIA • hypertension • diabetes • heart failure • age > 75 years.	- CHADS2 3 or 4	- VTE in the last 3-12 months - non-systemic thrombophilia (heterozygous factor V or a mutation in the prothrombin gene). - active cancer (treated in the last 6 months or on palliative treatment)
<u>High</u> (annual risk >10%)	- all mitral valve prostheses - aortic valve ball or disc prostheses - recent stroke or TIA (<6 months)	- CHADS2 5 or 6 - recent stroke or TIA (<3 months) - eumatic clapyrike	- recent (<3 months) VTE - severe thrombophilia (protein C or S antithrombin deficiency, antiphospholipid syndrome).

FILE	CHA2DS2-VASC	POINTS
C	HEART FAILURE, LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION	1
H	HÜPERTENSION	1
A2	VANUS > 75 A.	2
D	DIABEET	1
S2	STROKE, TRANSIENT CEREBRAL ISCHAEMIA	2
V	VASCULAR DISEASE*	1
A	VAN 65-74 A.	1
Sc	NAISSUGU	1

*vascular disease: previous myocardial infarction, peripheral artery disease or atherosclerotic plaque in the aorta.

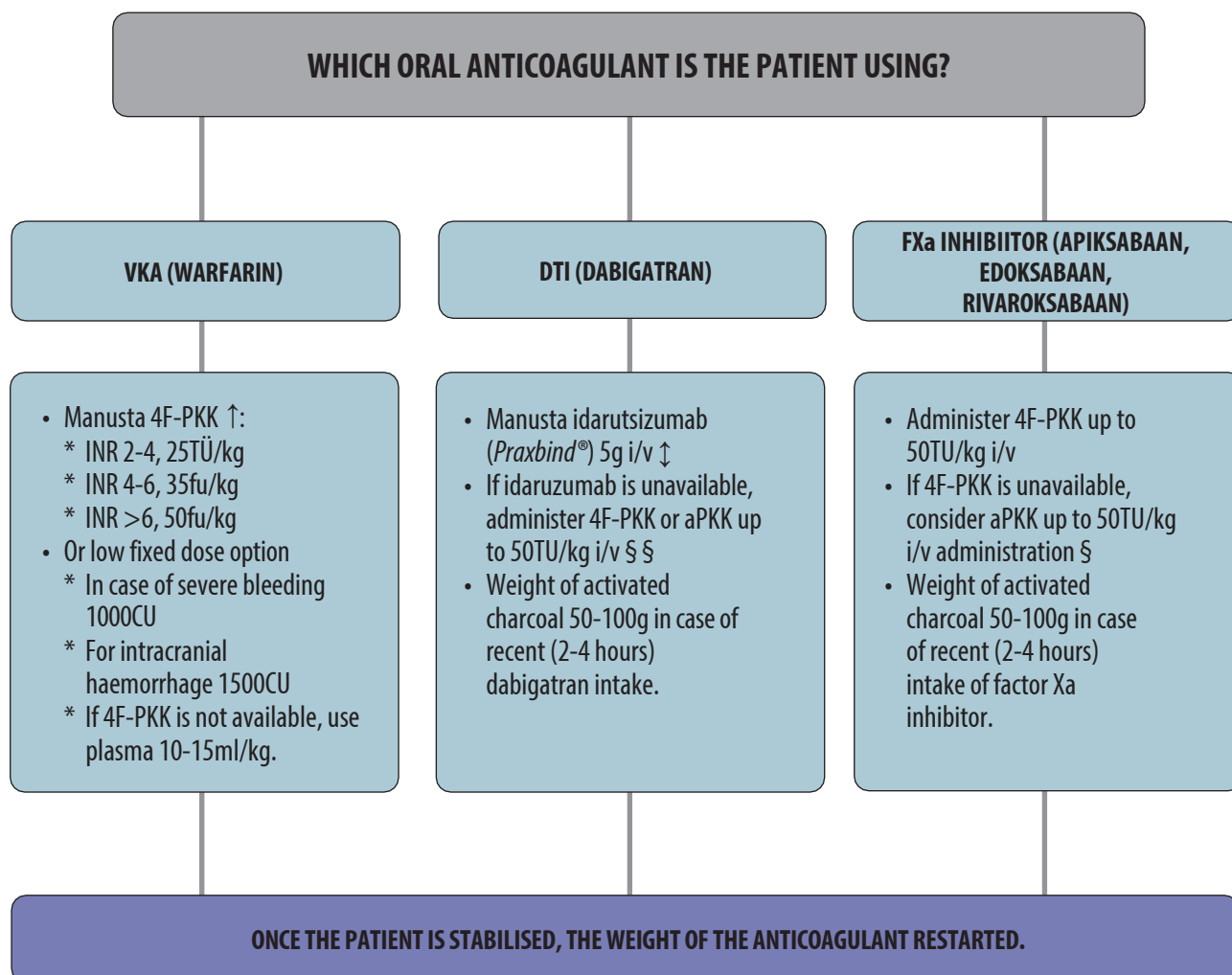
Figure 4



EI

recommend restarting
anticoagulation therapy

Figure 5



4F-PKK - four-factor prothrombin complex concentrate (Octaplex®, Prothromplex®), aPKK - activated prothrombin complex concentrate (Feiba®), DTI - direct thrombin inhibitor, FXa - factor Xa, INR - international normalised ratio, i/v - intravenous, VKA - vitamin K antagonist, OSAK - direct acting oral anticoagulant.

*Antidotes are PKK, vitamin K and specific OSAK antidotes (idaruzumab for dabigatran).

↑ If PKK is used as an antidote for VKA, vitamin K should always be added.

↓ A second dose of idaruzumab may be warranted in the following cases: if bleeding continues from the antidote.

post-administration, there is a laboratory-confirmed effect of dabigatran, or there is a suspicion of a continuing anticoagulant effect before a second invasive procedure.

§ For information on the maximum dose, read the Dosage Guide (Summary of Product Characteristics).

Bleeding in a person on dual-channel therapy and/or anticoagulant therapy

Figure 6

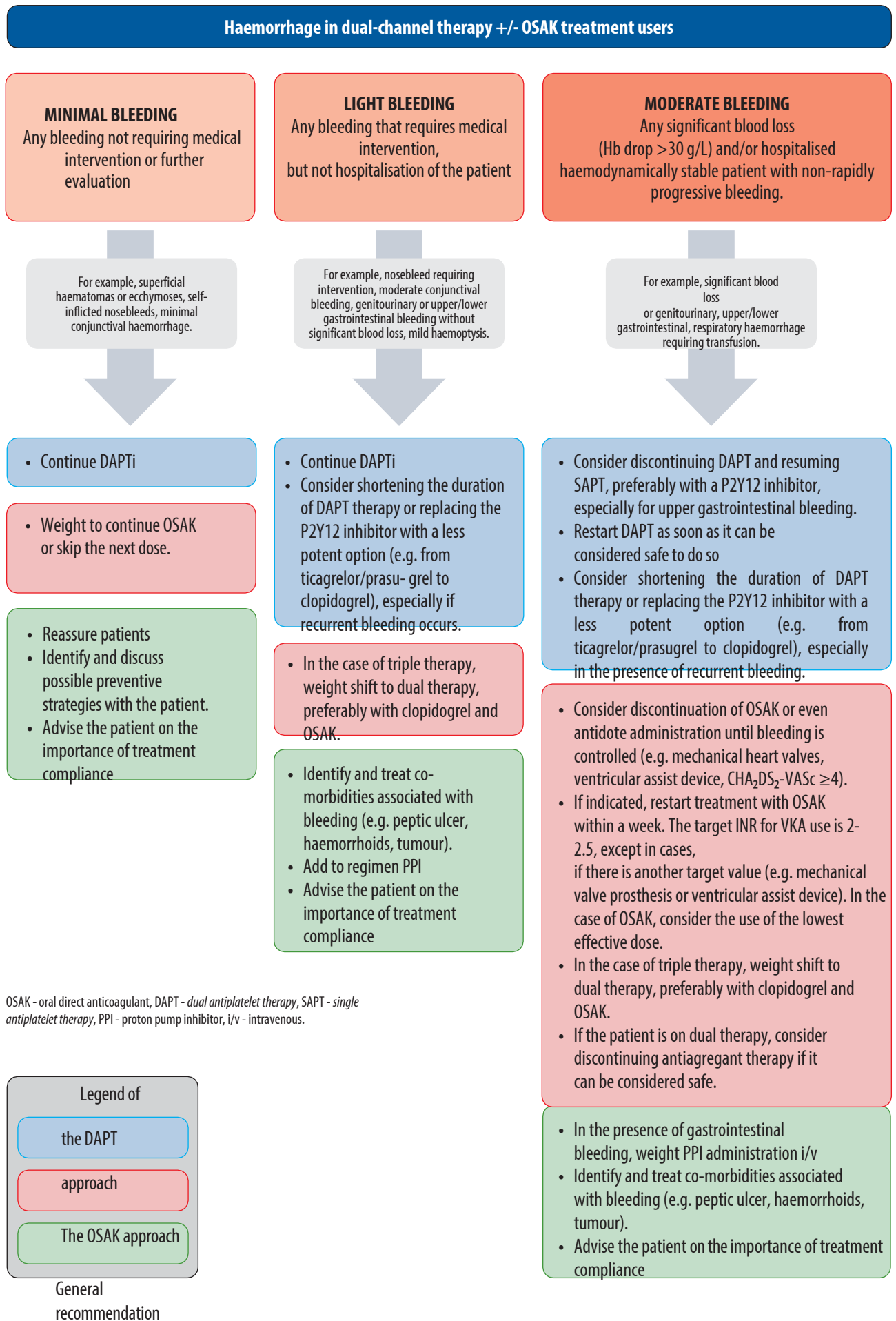
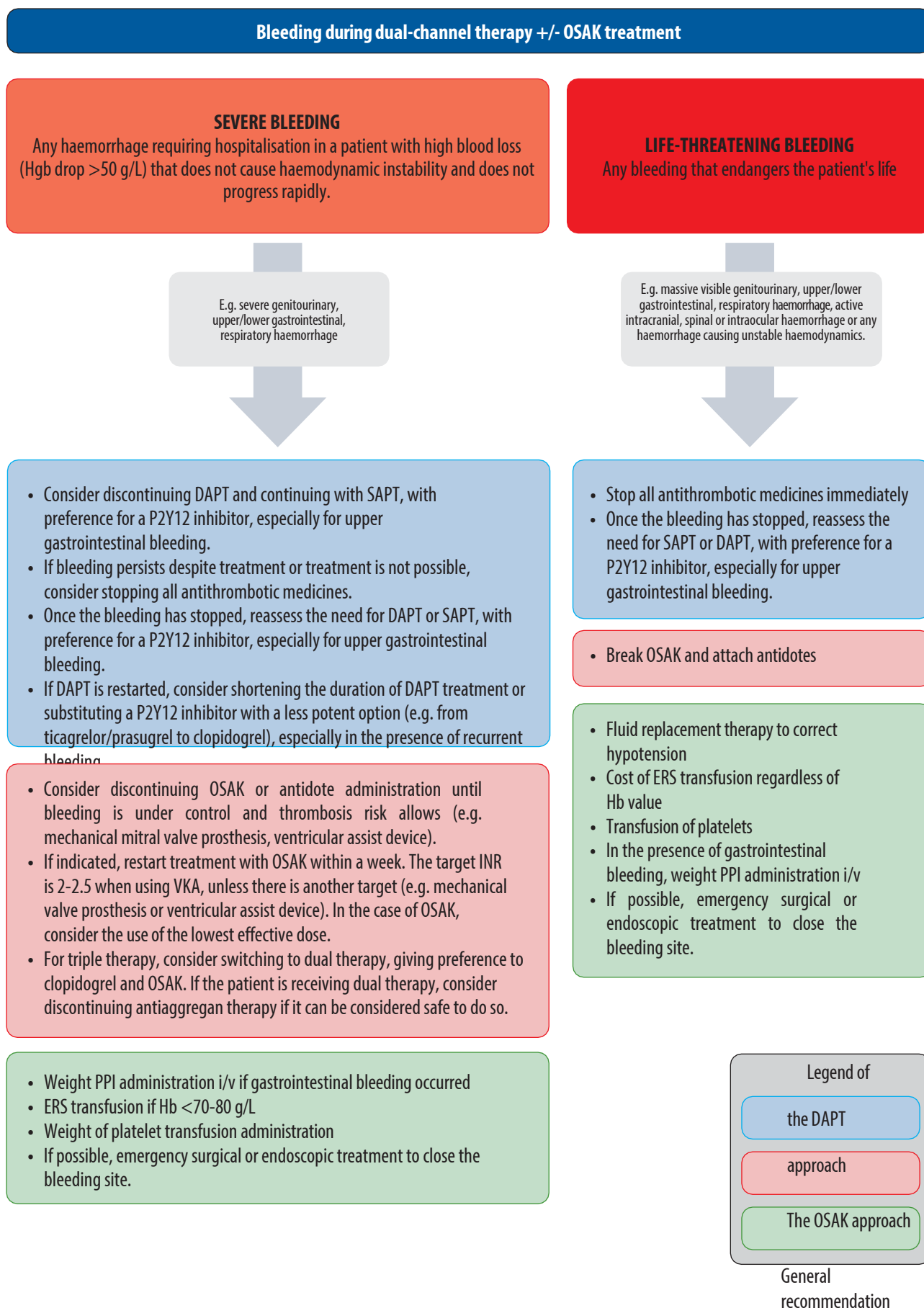


Figure 7



REDUCING OR REVERSING THE EFFECT OF ANTITHROMBOTIC MEDICINES ON LIFE-THREATENING BLEEDING. OR IN CASE OF AN EMERGENCY PROCEDURE

Table 10

RAVIM	ELIMINATION HALF-LIFE	EXTRACORPOREAL REMOVAL	REDUCING OR REVERSING THE EFFECT OF A MEDICINE
DABIGATRAAN	14-17 hours (up to 34 hours in case of kidney failure)	4-hour haemodialysis removes about 50-60% of the fluid. dabigatranist	- dabigatran concentration P-DBTN (determined by the anti-FIIa test)^a can help assess the effect of the drug - the effects of the drug can be excluded by a plasma reference limit TT and/or a negative urine Dosense[®] rapid test. - activated charcoal 50-100g p/o may help within ~2h after drug administration - for life-threatening haemorrhage, weight of idaruzumab (Praxbind[®]) 5mg, or in its absence 4f-PCC (Octaplex[®] or Prothromplex[®]) up to 50TU/kg^c. * idaruzumab may correct aPTT/TT, but has not been shown to improve outcomes * plasma concentrations of the drug may rise within 12-24T after administration of idaruzumab (redistribution from tissues).
RIVAROKSABAAN	5-9 hours for healthy people, 11-13 hours in elderly people (longer in renal failure).	is not removable by dialysis, if removable With CytoSorb [®]	- rivaroxaban's P-RXN concentration (determined by the anti-Xa test)^a can help to assess the effect of the drug. - the effect of the drug helps to exclude the value of low molecular weight heparin P-LMWH <0.1 kU/L and/or urine negative Doasense[®] rapid test anti-fXa, drug conc. - activated charcoal 50-100g p/o may help within ~2h after administration of the drug. - weight of 4f-PCC (Octaplex[®] or Prothromplex[®]) administered up to 50TU/kg^c - in case of life-threatening haemorrhage, the weight of alpha-deoxanate (Ondexxa[®]) administered at 800mg i/v bolus (30mg/min), continuing the infusion at 8mcg/min for 3 hours. * 4f-PCC may partially correct for PT/aPPT (correlation between their fall and the reduction in bleeding). is unknown), but does not affect anti-Xa activity or accelerate drug clearance.
APIKSABAAN	8-15 hours (longer in case of kidney failure)	no	- the effect of the drug can be assessed by the concentration of apixaban in P-APBN (determined by the anti-Xa test)^a - the therapeutic effect helps to exclude the value of low molecular weight heparin P-LMWH <0.1 kU/L and/or urine negative Doasense[®] rapid test - activated charcoal 50-100g p/o may help within ~2h after drug administration - weight of 4f-PCC (Octaplex[®] or Prothromplex[®]) administered up to 50TU/kg^c - in case of life-threatening haemorrhage, the weight of alpha-deoxanate (Ondexxa[®]) 400mg i/v bolus (30mg/min), continuing at 4mcg/min for 3 hours. * 4f-PCC may partially correct for PT/aPPT (correlation between their fall and the reduction in bleeding). is unknown), but does not affect anti-Xa activity or accelerate drug clearance.
EDOKSABAAN	10-14 HOURS (LONGER IN CASE OF KIDNEY FAILURE)	haemodialysis ~25%	- the effect of the drug can be assessed by the concentration of edoxaban in P-EDBN (determined by the anti-Xa test)^a - the effect of the drug helps to exclude the value of low molecular weight heparin P-LMWH <0.1 kU/L and/or negative urine Doasense[®] rapid test. - activated charcoal 50-100mg p/o can help for ~2h after drug administration - weight of 4f-PCC (Octaplex[®] or Prothromplex[®]) administered up to 50TU/kg^c * 4f-PCC may partially correct PT/aPPT (correlation between their decrease and the decrease in bleeding is unknown), but does not affect anti-Xa activity or accelerate drug clearance.
VARFARIIN	INR	clinical condition	Action
	< 4,5	no bleeding	- stop warfarin until the INR is in the therapeutic range
		the need for a rapid reversal of the effect	- peata to warfarin - weight vit. K supply 2,5mg p/o
	> 4,5	no bleeding	- stop warfarin until the INR is in the therapeutic range - weight vit. K administration 2.5-5mg p/o or 1-2mg i/v for 30 minutes
		the need for a rapid reversal of the effect	- peata to warfarin - give vit. k 2.5-5mg p/o or 1-2mg i/v for 30 min, repeat as needed over 6-24h.
	each INR	serious life-threatening bleeding	- peata to warfarin - administer vit.k 5-10mg i/v in 30 minute infusions - the weight of 4f-PCC (Octaplex[®] or Prothromplex[®]) administered: • INR 2-4 25fu/kg, max. 2500FU • INR 4-6 35fu/kg, max. 3500CU • INR >6 50TU/kg, max. 5000FU - In the absence of 4f-PCC, make plasma or its derivative 10-20ml/kg.

ARGATROBAAN	40-50 minutes	haemodialysis ~20%	- stop the infusion - the degree of drug reversal can be assessed by aPTT and/or CT.								
UNFRACTIONATED HEPARIN	30-90 minutes (depending on dose)	partial haemodialysis	- use protamine for neutralisation (up to 5mg/min, max dose 50mg). - assess the degree of drug reversal by aPTT and/or P-UFH (determined by an anti-Xa test) of unfractionated heparin. <table><tr><th>time since last heparin</th><th>prothrombin dose per 100TU of heparin administered</th></tr><tr><td>newly administered</td><td>1 mg (or 25 mg fixed dose)</td></tr><tr><td>30 min - 2 hours</td><td>0.5 mg (or 10 mg fixed dose)</td></tr><tr><td>> 2 hours</td><td>0.25 mg (or 10 mg fixed dose)</td></tr></table> * protamine has anticoagulant effects in overdose; protamine has a shorter half-life than unfractionated heparin, so a booster dose may be needed.	time since last heparin	prothrombin dose per 100TU of heparin administered	newly administered	1 mg (or 25 mg fixed dose)	30 min - 2 hours	0.5 mg (or 10 mg fixed dose)	> 2 hours	0.25 mg (or 10 mg fixed dose)
time since last heparin	prothrombin dose per 100TU of heparin administered										
newly administered	1 mg (or 25 mg fixed dose)										
30 min - 2 hours	0.5 mg (or 10 mg fixed dose)										
> 2 hours	0.25 mg (or 10 mg fixed dose)										
MADAL- MOLECULAR HEPARIN (ENOXAPARIIN, BEMIPARIIN)	3-5 hours (longer in case of kidney failure)	haemodialysis ~20%	- partially neutralised by protamine ~60% (up to 5mg/min, max. dose 50mg) - assess the degree of drug reversal with the low molecular weight heparin test P-LMWH (determined by anti-Xa test). <table><tr><th>time since last MMH dose</th><th>protamine dose per 1mg of enoxaparin</th></tr><tr><td>< 8 hours</td><td>1 mg (or 50 mg fixed dose)</td></tr><tr><td>8-12 hours</td><td>0,5 mg (or 25 mg fixed dose)</td></tr><tr><td>> 12 hours</td><td>probably not necessary (or 10 mg fixed dose)</td></tr></table> - weight of rFVIIa (Novoseven®) administered 90 µg/kg.	time since last MMH dose	protamine dose per 1mg of enoxaparin	< 8 hours	1 mg (or 50 mg fixed dose)	8-12 hours	0,5 mg (or 25 mg fixed dose)	> 12 hours	probably not necessary (or 10 mg fixed dose)
time since last MMH dose	protamine dose per 1mg of enoxaparin										
< 8 hours	1 mg (or 50 mg fixed dose)										
8-12 hours	0,5 mg (or 25 mg fixed dose)										
> 12 hours	probably not necessary (or 10 mg fixed dose)										
FONDAPARIINUKS	17-21 hours (significantly longer in case of kidney failure)	no	- a fondaparinux test (determined by a n anti-Xa test) to assess the effect of the medicine ^e - weight of 4f-PCC (Octaplex® or Prothromplex®) administered up to 50TU/kg^c - weight of rFVIIa (Novoseven®) administered 90 µg/kg. * rFVIIa does not affect anti-Xa activity and does not increase drug clearance.								

RAVIM	RESTORATION OF PLATELET FUNCTION	EXTRACORPOREAL REMOVAL	REDUCING OR REVERSING THE EFFECT OF A MEDICINE
ACETYLSALICYLIC ACID	5-7 days	■	- stop taking the medicine - the drug helps assess PFA-Col/Epi, PFA-Col/ADP, B-Agr-ASPI - the weight of 2-3 doses of platelet administration
KLOPIDOGREEL	7-10 days	■	- stop taking the medicine - the drug helps to evaluate PFA-P2Y12, B-Agr-ADP - the weight of 2-3 doses of platelet administration
TIKAGRELOOR	~7 days	removable with CytoSorb®	- stop taking the medicine - PFA-P2Y12, B-Agr-ADP, helps to assess the effect of the drug. - the weight of 2-3 doses of platelet administration
PRASUGREEL	~10 days	no	- stop taking the medicine - PFA-P2Y12, B-Agr-ADP, helps to assess the effect of the drug. - the weight of 2-3 doses of platelet administration
GPIIb/IIIa inhibitors	~4 hours	eptifibatide is dialysable	- B-Agr-TRAP shows the effects of the drug

^A Concentrations of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban < 30µg/L are considered to exclude clinically significant plasma concentrations of the drug.

^B idarucizumab is available in Estonia: in the 1st iros of the TÜK and in the EMOs of the PERH.

^C Octaplex® single dose should not exceed 3000 TU

^D alpha-deoxanate (Ondexxya®) not yet available in Estonia (2022).

^E as of March 2022 not to be determined in Estonia, technically feasible to be implemented in PERH and TÜK laboratories

Table 11

TREATMENT WITH ANTITHROMBOTIC DRUGS IN THE CASE OF BLOCKS WITH A HIGH BLEEDING RISK (NEURAXIAL AND DEEP NERVE BLOCKS).				
Drug and dose (see Table 14)		Time from last medicine to blockade	Laboratory target for the blockade	Time to next dose after blockade
VKA ^a		on warfarin for 5 days on average, target laboratory level.	INR normal	
direct Xa inhibitors (apixaban, edoxaban, rivaroxaban).	low dose	- apixaban 36t - edoxaban 24h (30h if $CrCl_b < 30$ ml/min) - rivaroxaban 24t	not tested	
	high dose	72h or until target laboratory level is reached (if $CrCl_b < 30$ ml/min)	- drug conc. baseline $< 30 \mu\text{g/L}$ (to be determined for each drug separately by an anti-Xa test) - as an alternative to low molecular weight heparin P-LMWH $\leq 0.1 \text{ kU/L}$	low dose according to postop. VTE ^c prophylaxis guidelines
dabigatran	low dose	48t	not tested	
	high dose	72h or until target laboratory level is reached (if $CrCl_b < 30$ ml/min)	- dabigatran konts. baseline value $< 30 \mu\text{g/L}$ (determined by anti-FIIa test) - alternatively: normal TT time	high dose: according to anticoagulation guidelines (usually 24 hours after surgery).
MMH ^d	low dose: - $\leq 50 \text{ TU anti-Xa/kg/day}$ - enoxaparin $\leq 40 \text{ mg/day}$	12h (24h if $CrCl_b < 30$ ml/min)	not tested	
	high dose - $\geq 50 \text{ TU anti-Xa/kg/day}$	24h (48h if $CrCl_b < 30$ ml/min) or until target laboratory levels are reached (especially if $CrCl_b < 30$ ml/min).	low molecular weight heparin P-LMWH (determined by anti-Xa test) $\leq 0.1 \text{ kU/L}$	VKA ^a , OSAK ^e , high-dose MMH and FII ^f should not be administered if the catheter is <i>in situ</i> .
FII ^f	low dose: - $\leq 200 \text{ fu/kg/day s/c}$ - $\leq 100 \text{ TU/kg/day i/v}$	4t	not tested	FII ^f at low dose: 1t i/v after cardiac surgery
	high dose	until target laboratory levels are reached (about 6t for i/v and 12t for s/c)	APPT or unfractionated heparin P-UFH (as determined by anti-Xa test) or AKT at the normal value	
fondaparinux	low dose: $\leq 2.5 \text{ mg/day}$	36h (72h if $CrCl_b < 50$ ml/min)	not tested	
	high dose	until target laboratory levels are reached (usually around 4 days).	fundaparinux nucleic acid level (determined by anti-Xa test) $\leq 0.1 \text{ kU/L}^*$	
aspirin	low dose: $\leq 200 \text{ mg/day}$	0	not tested	following the patient's usual pattern
	high dose	3 days (with normal platelet count) to 7 days	platelet function tests	6t
P2Y12 inhibitors		- 5-7 days of clopidogrel - 5 days ticagrelor - 7 days prasugrel	(platelet function tests)	- 0t clopidogrel 75mg - 24t ticagrelor and prasugrel - 2 days clopidogrel 300mg
aspirin low dose + anticoagulant		aspirin: 0 days + time according to anticoagulant	laboratory test according to the anticoagulant.	- aspirin at low dose: patient's usual regimen. - combination anticoagulant: as directed for anticoagulants.
dual-channel aggregant treatment		aspirin: 0 days + time according to the second antiaggregant	the weight of specific platelet function tests performed	- aspirin at low dose: patient's usual regimen. - combined antiaggregants: according to treatment guidelines (usually 24 h after surgery).

^aVKA - vitamin K antagonist ^bCrCl - creatinine clearance ^cVTE - venous thromboembolism ^dMMH - low molecular weight heparin

^eOSAK - direct oral anticoagulant ^fUFH - unfractionated heparin (unfractionated heparin)

* as of March 2022, not assigned in Estonia, technically possible to be implemented in PERH and TÜK laboratories.

Table 12

TREATMENT WITH ANTITHROMBOTIC DRUGS FOR LOW BLEEDING RISK BLOCKS (SUPERFICIAL NERVE BLOCKS).			
Medication and dose	Time since last medicine before blockade	Laboratory target for the blockade	Time to first medicine after the blockade
- dabigatran - direct Xa inhibitors - ^{MMH} at low dose: $\leq 50\text{ TU anti-Xa/kg/day}$ - enoxaparin $\leq 40\text{ mg/day}$ - ^{FH} at low dose: $\leq 200\text{ fu/kg/day s/c}$ $\leq 100\text{ TU/kg/day i/v}$ - fundaparinux low dose - aspirin $\leq 200\text{ mg/day}$	0 days	not tested (weight specific tests if there is a risk of anticoagulant accumulation, for example in the case of kidney failure).	following the patient's usual pattern
- ^{VKA} - MMH high dose - FH high dose - aspirin in high dose - P2Y12 inhibitors - drug combinations	0 days (if medicine in or below therapeutic range)		

^aMMH - low-molecular-weight heparin ^bFH - unfractionated heparin ^cVKA - vitamin K antagonist

Table 13

DISTRIBUTION OF NERVE BLOCKS		
	neuraxial blocks/deep nerve blocks	superficial nerve blocks
general principles	Bleeding from a blockage is significant and can have very serious consequences. Treatment of haemorrhage is complex because the bleeding site may not be compressible and may require invasive treatment. Clinical significance: antithrombotic therapy should be discontinued according to Table 11.	A superficial haematoma develops from the blockage, which is not of very serious clinical significance. Treatment of haemorrhage is straightforward (mostly local compression), with little need for invasive treatment. Clinical significance: discontinuation of antithrombotic therapy may not be necessary (see Table 12).
examples:		
head, neck	- ganglion stellatum blockade - deep occipital nerve blockade	- kuklablokaad - peribulbar blockade - superficial blockade of the carotid artery
from	- infraclavicular block of the shoulder joint	- shoulder joint interscalene blockade - shoulder supraclavicular blockade - axillary block of the shoulder joint - <i>n. suprascapularis</i> blockade - nerve blocks in the forearm or wrist area
beef cattle	- epidural block - thoracic paravertebral blockade	- parasternal intercostal block (deep and superficial) - <i>serratus anterior</i> block (deep and superficial) - <i>erector spinae</i> blockade - intercostal block - PECS blockade
stomach, pelvis		- <i>n. iliohypogastricus</i> and <i>n. hypogastric</i> blocks - TAP blockade - <i>rectus sheath</i> blockade - <i>n. genitofemoral</i> blockade - blockade of <i>n. pudendal</i>
leg, spine	- lumbar puncture block - paravertebral nerve block in the lumbar region - <i>quadratus lumborum</i> blockade - cross-clamp blockade - pericapsular nerve group (PENG) blockade - trans- and subgluteal blockade of <i>n. ischiadicus</i> - spinal anaesthesia - epidural block	- femoral <i>n.</i> blockade - <i>fascia iliaca</i> blockade - blocks of the lateral cutaneous nerve of the femoral nerve - adductor channel blokaad - blockade of the sciatic nerve in the knee region - nerve blocks in the foot area

Table 14

OSAK dooside				
	Rivaroksabaan	Apiksabaan	Edoksabaan	Dabigatraan
Prophylaxis of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery (hip or knee endoprostheses) → low doses				
doos	10mg x 1 per day	2.5mg x 2 per day	not used	220mg x 1 per day
dose adjustment	no	no		150mg x 1, if: - CrCl 30-50ml/min or - age ≥ 75, or - concomitant use of verapamil, amiodarone or quinidine.
Prophylaxis of stroke with nonvalvular atrial fibrillation → high doses				
doos	20mg x1 per day	5mg x 2 per day	60mg x 1 per day	150mg x 2 per day
dose adjustment	15mg x 1 per day if - CrCl 15-50ml/min	2.5mg x 2 per day if 2 of the following criteria are met: - age ≥ 80 - weight ≤ 60kg - creatinine ≥ 133 µmol/L If CrCl 15-29ml/min, then dose also 2.5mg x 2.	30mg x 1 per day if: - CrCl 15-50ml/min - weight ≤ 60kg - concomitant use of cyclosporine, dronedarone, erythromycin or ketoconazole.	110mg x 2 per day if age ≥ 80 or concomitant with verapamil. 110mg or 150mg x 2 per day if CrCl 30-50ml/min or age 75-80.
Treatment of acute venous thrombosis → high doses				
doos	15mg x 2 per day for 3 weeks, then 20mg x 1 per day for 3 weeks.	10mg x 2 per day for 7 days, then 5mg x 2 per day for 7 days.	60mg x 1 per day	150g x 1 per day
dose adjustment	15mg x 2 per day for 3 weeks, then 15mg x 1 per day if CrCl 15-50ml/min.	no dose adjustment	30mg x 1 per day if: - CrCl 15-50ml/min - weight ≤ 60kg - concomitant use of cyclosporine, dronedarone, erythromycin or ketoconazole.	110mg x 2 per day if age ≥ 80 or concomitant with verapamil. 110mg or 150mg x 2 per day if CrCl 30-50ml/min or age 75-80.
Prophylaxis of prolonged recurrent deep vein thrombosis or pulmonary embolism → low doses				
doos	10mg x 1 per day or 20mg x 1 per day	2.5mg x 2 per day		
dose adjustment	If CrCl 15-50ml/min, then: - 10mg x 1 per day no adjustment - 20mg x1 instead of 15mg x1 weight per day	no		
Acute coronary syndrome → low doses				
doos	2.5mg x 2 per day	not used	not used	not used
Prophylaxis of atherothrombotic events in symptomatic patients with peripheral artery disease → low doses				
doos	2.5mg x 2 per day	not used	not used	not used

OSAK - direct oral anticoagulant; CrCl - creatinine clearance.

B.II.

Document from the Estonian Society of Anesthesiology

ESTONIAN Original



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 eluohtlik veritsus.

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

1. Patsiendipoolsed tegurid:

- vanus
- insuldirisk
- veritsusrisk
- kardiovaskulaarne sündmus viimase 3 kuu jooksul
- kaasuvad haigused, eriti neerupuudulikkus
- tarvitavad ravimid (sh. anti-trombootilised ravimid, MSPVAd)

2. Kirurgilised tegurid:

- kirurgilise sekkumise veritsusrisk
- veritsuse võimalik tagajärg (eriti neurokirurgia, kardiokirurgia, mahukas kõhu- ja torakaalkirurgia)
- planeeritud anesteesia meetod (üld-, regionaal-, lokaalanesteesia)
- eeldatav antitrombootilise ravi taasalustamine

Antitrombootilise ravi katkestamine enne plaanilist kirurgilist protseduuri
või ravimi(te) toime ümberpööramine või vähendamine erakorralise veritsuse
või kirurgilise sekkumise vajaduse korral.

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 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	SUUKAUDESSED 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> ®), fondapariinuks (<i>Arixtra</i> ®)	
ANTIAGREGANDID	SUUKAUDESSED ANTIAGREGANDID	TxA ₂ inhibiitor	atsetüülsalitsüülhape (<i>Hjertemagnyl</i> ®, <i>Thrombo ASS</i> ® jt.)
		P2Y12 inhibiitorid	klopidogreel (<i>Clopidogrel</i> ®, <i>Plavix</i> ®, <i>Zyllt</i> ®, <i>Trombex</i> ® jpt.), tikagreloor (<i>Brilique</i> ®), prasugreel (<i>Prasugrel</i> ®, <i>Efient</i> ®, <i>Eliskardia</i> ®)
	PARENTERAALSED ANTIAGREGANDID	GPIIb/IIIa inhibiitorid	eptifibatid (<i>Integrilin</i> ®), tirofibaan (<i>Aggrastat</i> ®)

*VKA – vitamiin K antagonist

**OSAK – otsene suukaudne antikoagulant

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

****MMH – madalmolekulaarne hepariin

Antikoagulandid:

toime hüübimis-
süsteemi

• näidustatud venoossete trombide profülaktikaks ja raviks mitmete haiguste korral (kodade virvendusarütmia, süvaveenitromboos, KATE, mehaanilised klappiproteesid, liigeste endoproteesid jt.)

Antiagregandid:

mõjutavad
trombotsüütide
agregatsiooni

• näidustatud arteriaalsete trombide profülaktikaks ja raviks erinevate organite arterites (koronaararterid, tserebrovaskulaararterid, karotiidarterid, neeruarterid, perifeersed arterid jt.)

Tabel 2

Antitrombootiliste ravimite mõju hüübimisanalüüsidele

analüüs \ ravim	dabigatraan	rivaroksabaan, apiksabaan, edoksabaan	varfariin	UFH	LMWH, fondapariin- 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

* Referentspiires 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 anti-FXa või anti-FIIa uuring, mille põhjal arvutatakse välja ravimi kontsentratsioon (PERHis 24/7, TÜKis 24/7, ITKs tööpäeviti)

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

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

Tabel 3

Plaaniliste kirurgiliste sekkumiste veritsusriskid*

* iga haige puhul tuleb kaaluda tema individuaalseid veritsuse ja trombembooliliste tüsistuste riske ning arutada neid opereeriva kirurgi ja patsiendiga

MINIMAALSE RISKIGA SEKKUMISED (HARVAD JA KLIINILISELT EBAOLULISED VERITSUSED):

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

MADALA RISKIGA SEKKUMISED (HARVAD VÕI KLIINILISELT MITTETÕSISED VERITSUSED):

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

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

- kardiokirurgia
- perifeersetes arterites revaskulariseeriv kirurgia (nt. aordi aneurüsmi operatsioon, vaskulaarsed šunteerivad 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 polüpektoomiad, ERCP koos sfinkterskoopiaga jne.)
- abdominaalkirurgia (k.a. maksabiopsia)
- torakaalkirurgia
- suur uroloogiline operatsioon või biopsia (k.a. neer)
- kehaväline lööklainega kivipurustus
- suur ortopeediline kirurgia

©ECS 2021

Tabel 4

Veritsused kriitilistes kohtades

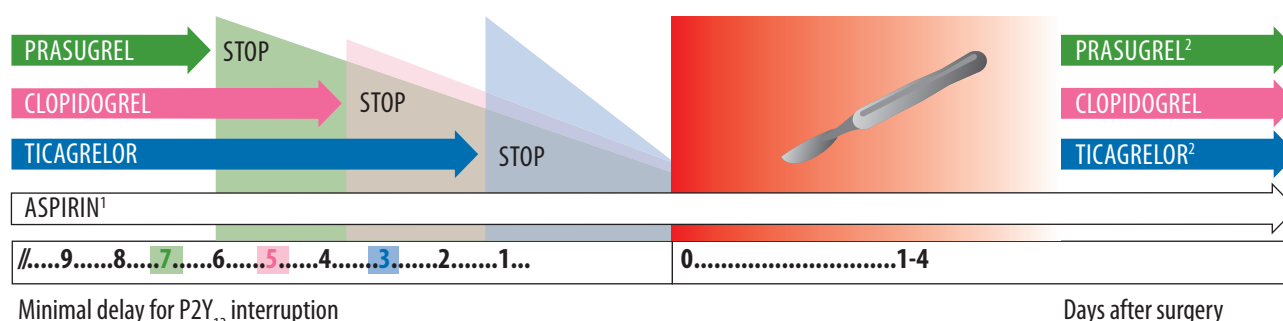
VERITSUSE TÜÜP	ESIALGNE SÜMPTOM	VERITSUSE TÕENÄOLINE TAGAJÄRG
Intrakraniaalne veritsus: intraparenhümaalne, subduraalne, epiduraalne, subarahnoidaalne	Neuroloogilised: teadvushäire, nägemishäired, tundetus, nõrkus, afaasia, ataksia, vertiigo, krampid Harva tugev peavalu, oksendamine	Stuupor või kooma Püsiv neuroloogiline defitsiit Surm
Muu KNS veritsus: silmasisene, sub- või epiduraalsed spinaalhematoomid	Silmasisene: ühe silma valu, nägemishäired, pimedus Spinaalsed: seljavalu, kahepoolne jäsemete nõrkus või tundetus, seedesüsteemi 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: veriköha, õhupuudus, hüpoksia Tagumine ninaverejooks: profuusne verejooks, veriköha, hüpoksia, õhupuudus	Hüpokeemiline hingamispuudulikkus Surm
Hemotooraks, kõhusisene verejooks, retroperitoneaalne verejooks	Hemotooraks: tahhüpnöe, tahhükardia, hüpotensioon Kõhusisene (mitte gastrointestinaalne): kõhuvalu, esilevõlvumus, hüpotensioon, tahhükardia Retroperitoneaalne verejooks: selja-/külje-/puusavalu, tahhükardia, hüpotensioon	Hemotooraks: hingamispuudulikkus Retroperitoneaalne verejooks: femoraalnärvi kahjustus Kõikide puhul: hüpovoleemiline šokk, surm
Jäsemete veritsus, s.h. lihasesisesed ja liigesisesed veritsused	Lihasesisesed: valu, paistetust, kahvatus, paresteesiad, nõrkus, nõrgenenud puls Liigesisesed: liigesvalu, paistetust, vähenenud liikumisulatus	Lihasesisesed: kompartmentsündroom, paralüüs, jäseme kaotus Liigesisesed: pöördumatu liigeskahjustus

Tabel 5

Antiagregantravi katkestamine plaanilises kirurgias

RAVIM	TOIMEAEG	KATKESTAMINE ENNE MADALA JA KESKMISE VERITSUSRISKIGA OPERATSIIONI	KATKESTAMINE ENNE KÕRGE VERITSUSRISKIGA OPERATSIIONI
atsetüülsalitsüülhape	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

Days after surgery

— 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

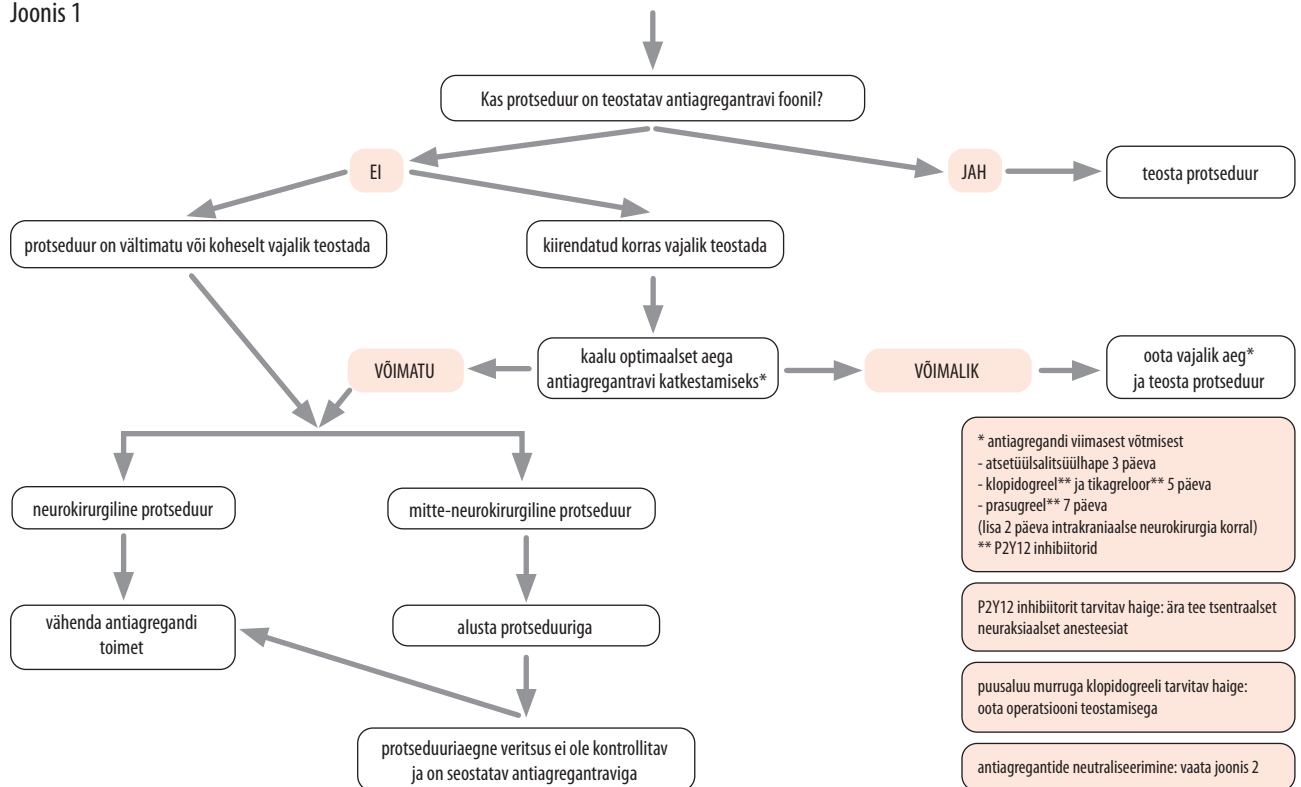
Antiagregantravi soovitusel plaanilisele mitte-kardiokirurgilisele operatsioonile mineval haigel

	SOOVITUSE KLAS	TÕENDUSPÕHISUS
Atsetüülsalitsüülhappe kasutamist on soovitat võimalusel jätkata kogu perioperatiivses perioodis. Soovituslikku antiagregantravi tuleks postoperatiivselt taas alustada 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

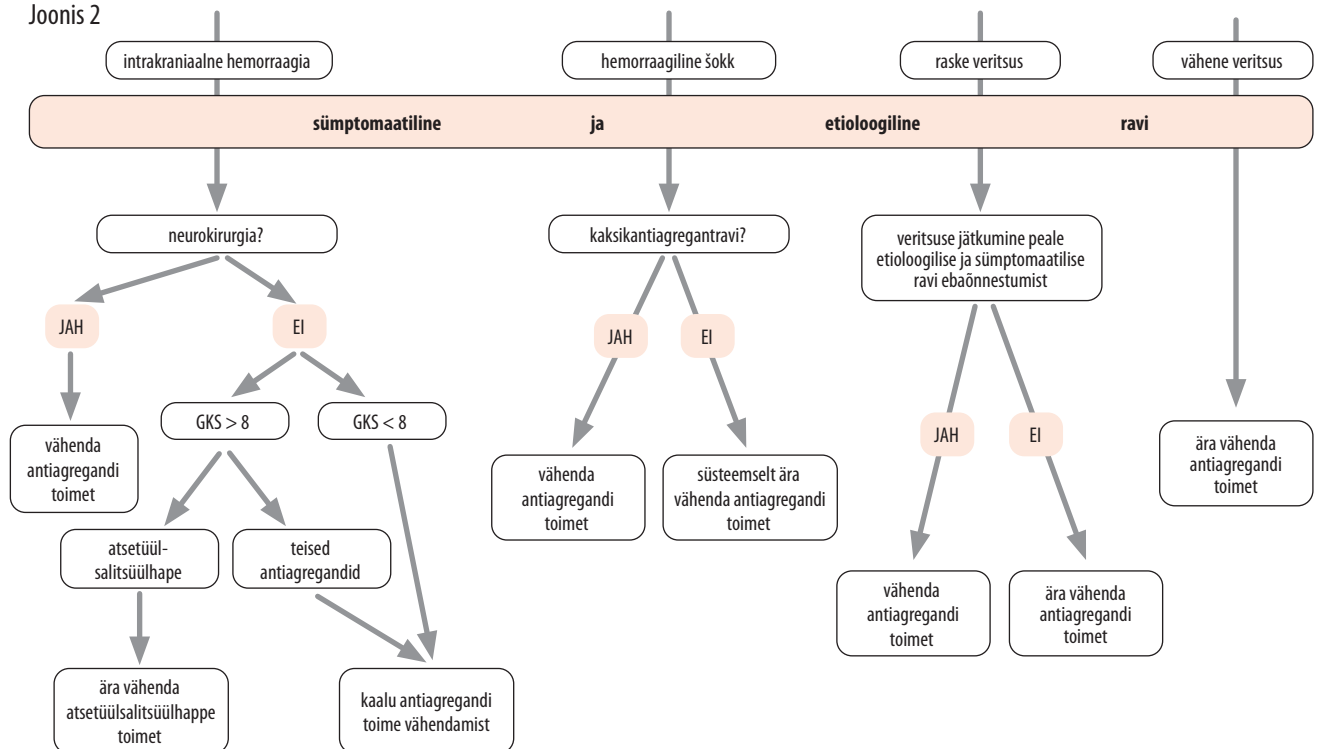
Erakorraline invasiivne protseduur antiagregantravi tarvitajal

Joonis 1



Veritsus antiagregantravi tarvitajal

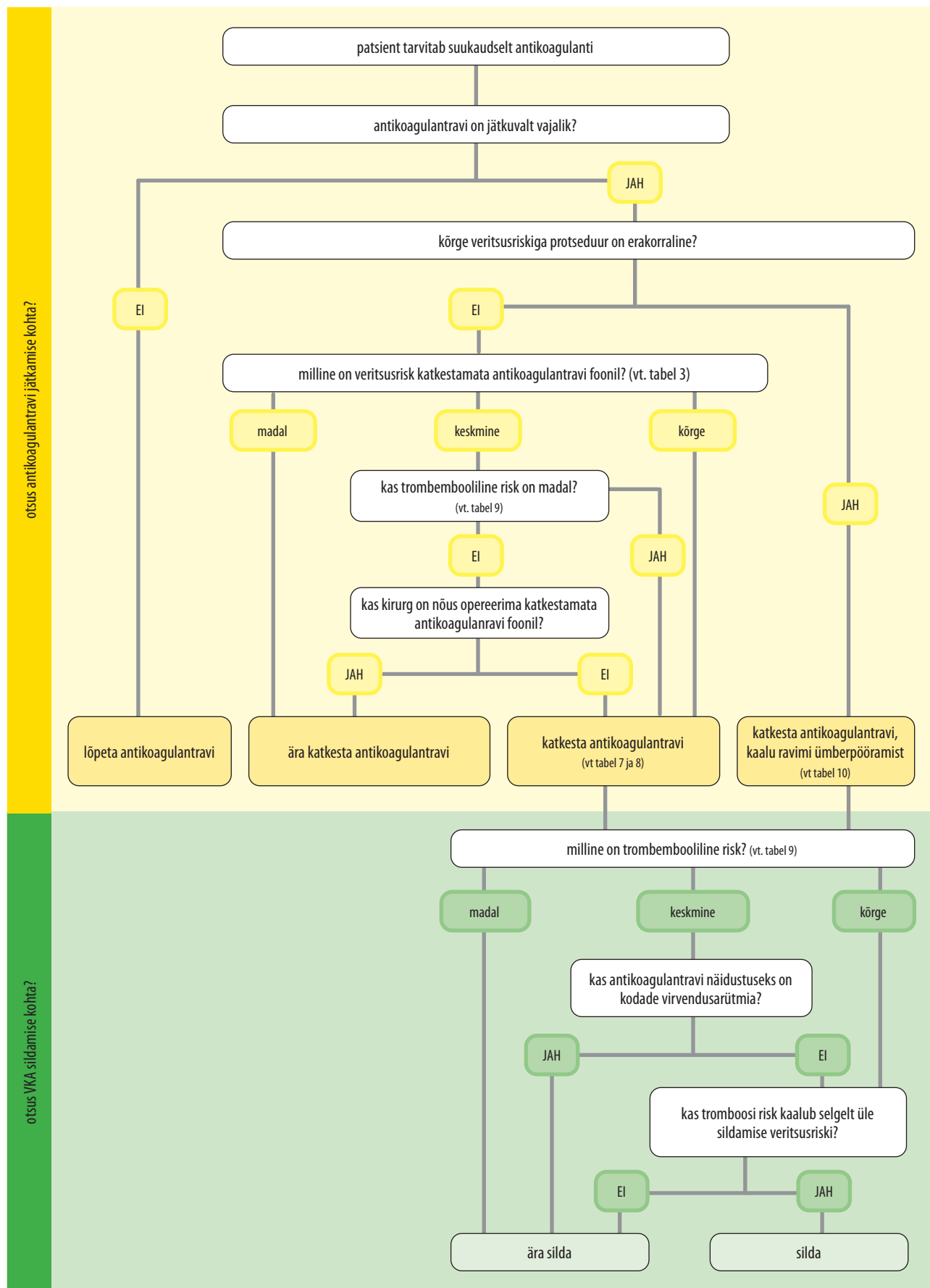
Joonis 2



ANTIAGREGANT	võimalus antiagregandi toime vähendamiseks
atsetüülsalitsüülhape	trombotsüütide transfusioon: 1 doos*
klopidoogreel	trombotsüütide transfusioon: 2 doosi* efektiivsus on väiksem, kui klopidoogreeli manustamisest on möödas < 6 tundi
prasugreel	trombotsüütide transfusioon: > 2 doosi* efektiivsus on väiksem, kui prasugreeli manustamisest on möödas < 6 tundi
tikagreloor	viimane manustamine < 24 t: soovitud ei ole – trombotsüütide transfusioon ei ole efektiivne, kaalu rFVIIa manustamist ja CytoSorb® kasutamist viimane manustamine > 24 t: trombotsüütide transfusioon vähendab osaliselt toimet

* doos: 1 kott 4-5BC trombotsüüte, mis sisaldab trombotsüüte $\geq 200 \times 10^9$ tooteühikus, või 1 kott afereestrombotsüüte, mis sisaldab samuti $\geq 200 \times 10^9$ tooteühikus

Joonis 3



Märkus: Madalmolekulaarsele või fraktsioneerimata hepariinile sillatakse vajadusel varfariinraviga olevaid haigeid. OSAK-raviga olevaid haigeid ei sillata, kuid 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).

Tabel 7

OSAK periprotseduraalne käsitus plaanilises kirurgias

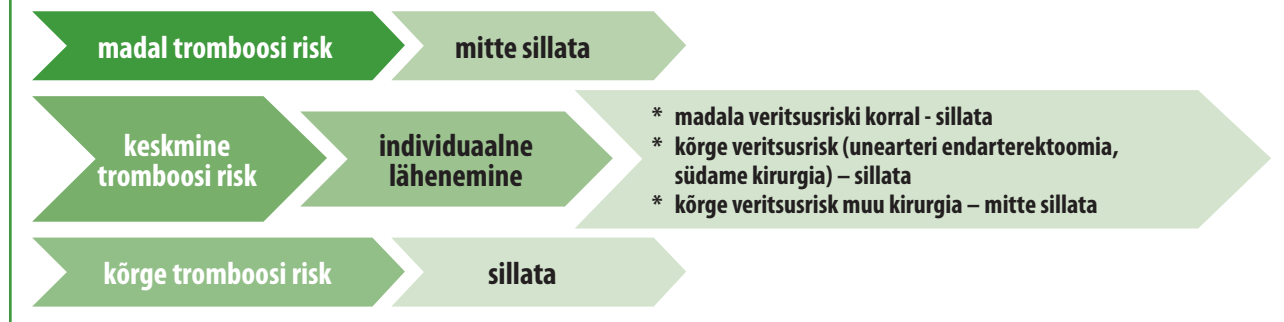
OSAK ravi viimase annuse ajastamine enne plaanilist kirurgilist protseduuri				
	DABIGATRAAN		APIKSABAAN, EDOKSABAAN, RIVAROKSABAAN	
madalmolekulaarsele/fraktsioneerimata hepariinile ei sillata*				
* juhul, kui OSAK-ravi katkestamise ja planeeritud kirurgilise protseduuri toimumise vaheline aeg pikeneb 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:				
- 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:				
- 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 käsitus plaanilises kirurgias

VKA MINIMAALNE PREOPERIIVNE KATKESTAMINE			SOOVITUS	
VARFARIIN	INR 7 päeva enne op.-i:	katkesta varfariin:	mõõda 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 madalmolekulaarsele hepariinile (MMH) sõltub perioperatiivse tromboosi riskist (vt. tabel 9)



SILDAMINE VARFARIINILT



Tabel 9

Perioperatiivse tromboosi risk

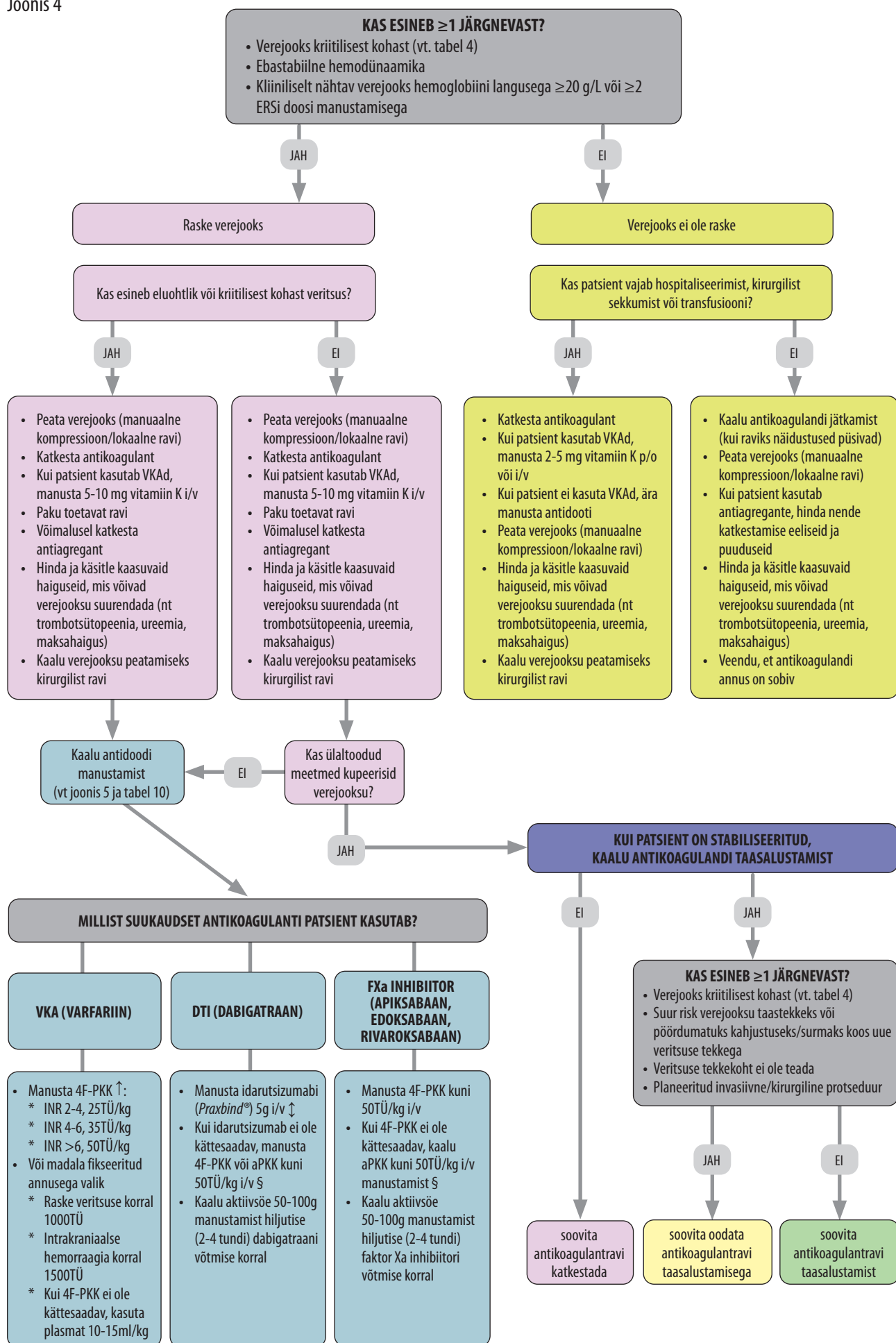
RISK	Mehaaniline klapp	Kodade virvendus	Venoosne tromb
<u>madal</u> (aastane risk <5%)	- kahehõlmne aordiklapi protees riskifaktoriteta	- CHADS2 0-2 (eeldusel, et anamneesis pole insulti või TIAt)	- VTE < 12 kuud tagasi
<u>mõõdukas</u> (aastane risk 5-10%)	- kahehõlmne aordiklapi protees ja vähemalt 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 trombofilia (heterotsüootne V faktor või protrombiini geeni mutatsioon) - aktiivne vähk (ravitud viimase 6 kuu jooksul või palliatiivsel ravil)
<u>kõrge</u> (aastane risk >10%)	- kõik mitraalklapi proteesid - aordiklapi 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 trombofilia (proteiin C või S antitrombiini defitsiit, antifosfolipiidsündroom)

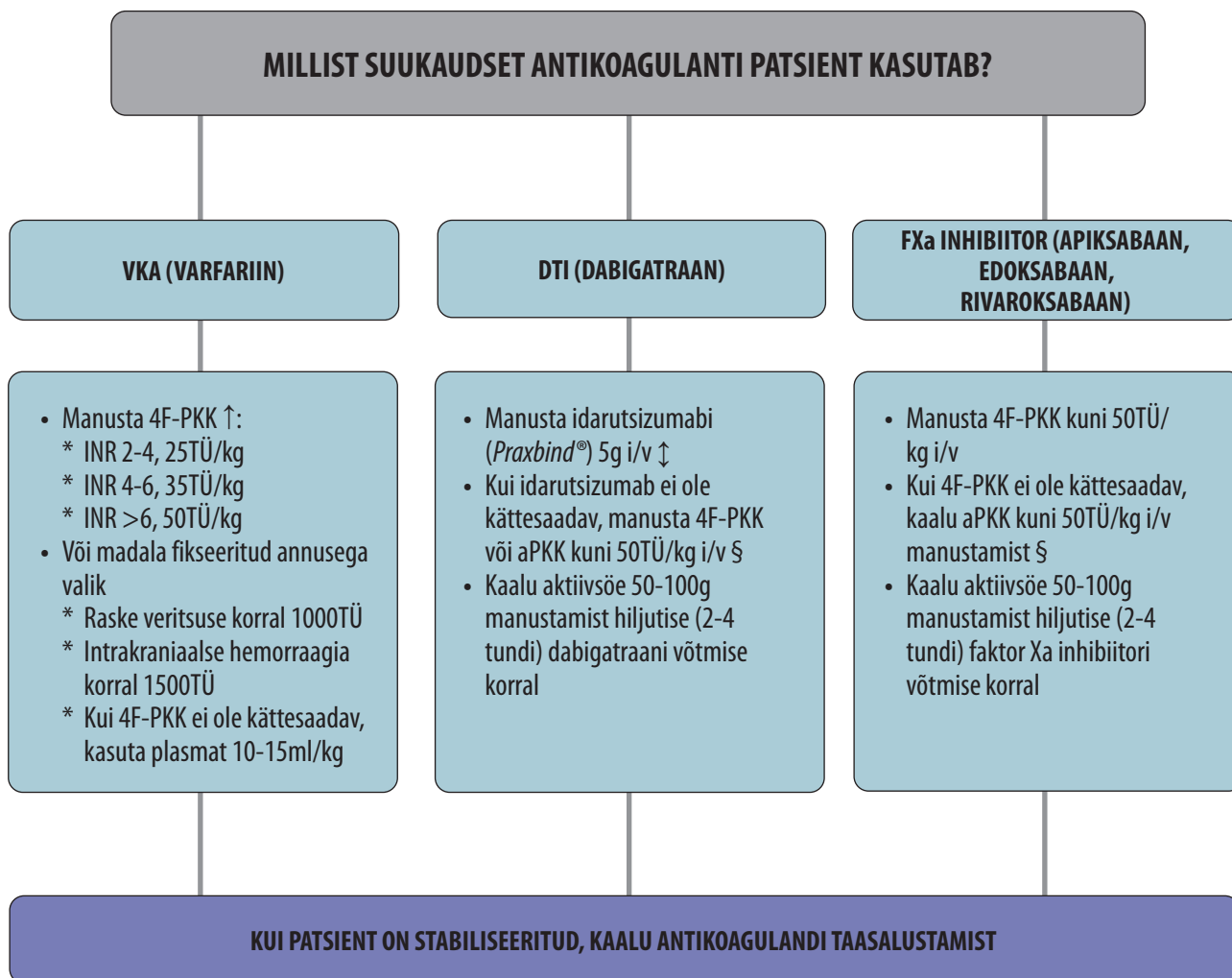
TÄHT	CHA2DS2-VASc	PUNKTID
C	SÜDAMEPUUDULIKKUS, VASAKU VATSASESE DÜSFUNKTSIOON	1
H	HÜPERTENSIOON	1
A2	VANUS > 75 A.	2
D	DIABEET	1
S2	INSULT, TRANSITOORNE AJUISHEEMIA	2
V	VASKULAARNE HAIGUS*	1
A	VANUS 65-74 A.	1
Sc	NAISSUGU	1

*vaskulaarne haigus: varasem müokardi infarkt, perifeersete arterite haigus või ateroskleroosiline naast aordis

Erakorraline invasiivne protseduur või veritsus 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.

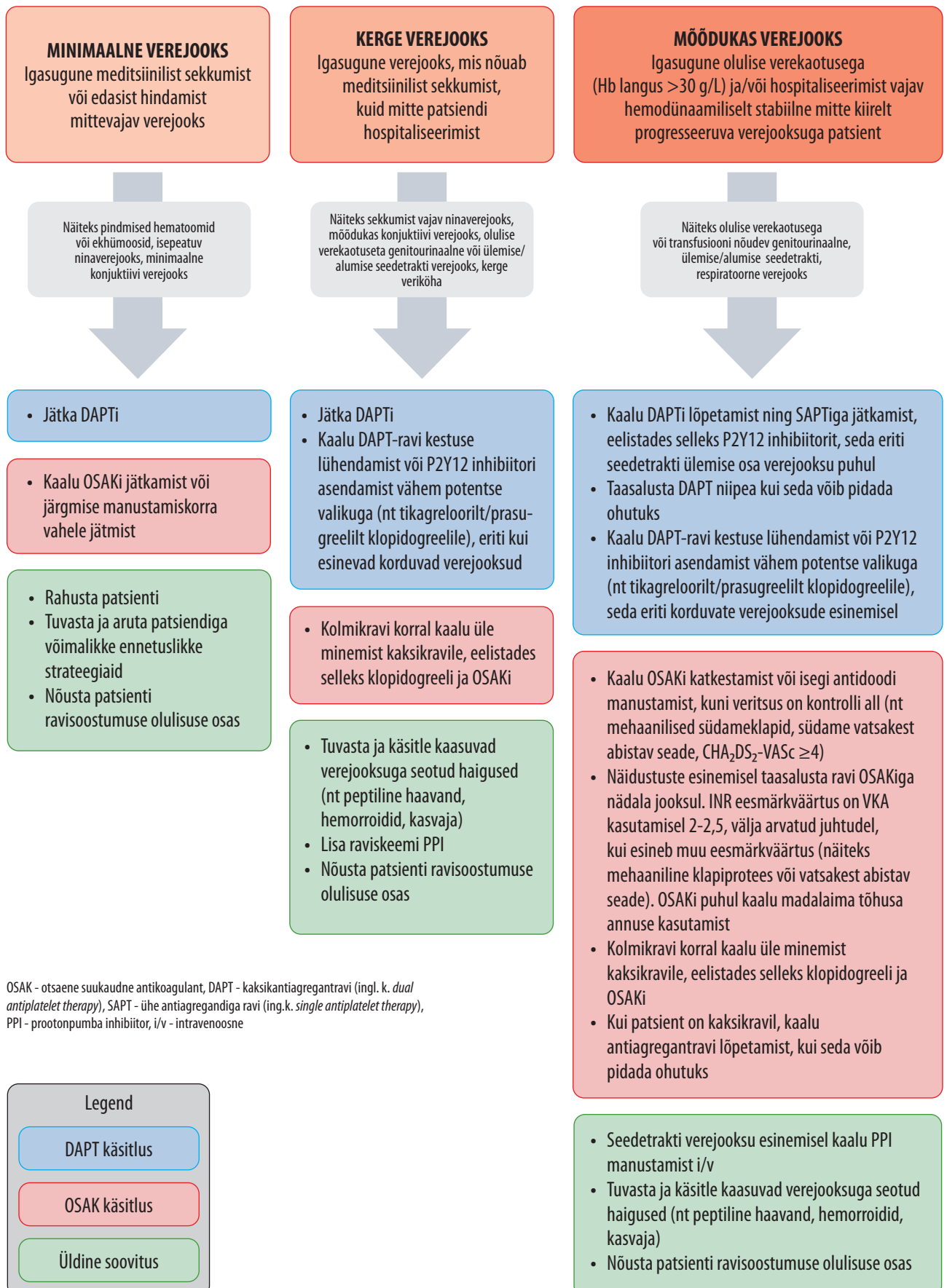
↓ Teise idarutsizumabi annuse manustamine olla põhjendatud järgnevatel juhtudel: kui verejooks jätkub antidoodi manustamise järgselt, esineb laboratoorselt kinnitatud dabigatraani mõju või võib kahtlustada jätkuvat antikoagulandi mõju enne teise invasiivse protseduuri tegemist.

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

Veritsus kaksikantiagregantravi ja/või antikoagulantravi tarvitajal

Joonis 6

Verejooks kaksikantiagregantravi +/- OSAK ravi tarvitajal



Verejooks kaksikantiagregantravi +/- OSAK ravi ajal

RASKE VEREJOOKS

Igasugune suure verekaotusega (Hgb langus >50 g/L) patsiendi hospitaliseerimist vajav verejooks, mis ei põhjusta hemodünaamika ebastabiilsust ja ei progresseeru kiirelt

Nt raske genitourinaalne, ülemise/alumise seedetrakti, respiratoorne verejooks

- Kaalu DAPTi lõpetamist ning SAPTi jätkamist, eelistades P2Y12 inhibiitorit, seda eriti seedetrakti ülemise osa verejooksu puhul
- Kui verejooks jätkub ravist hoolimata või ravi ei ole võimalik, kaalu kõikide antitrombootiliste ravimite katkestamist
- Kui verejooks on lõppenud, hinda uuesti DAPTi või SAPTi vajadust, eelistades P2Y12 inhibiitorit, seda eriti seedetrakti ülemise osa verejooksu puhul
- DAPTi taaslustamise korral kaalu DAPT-ravi kestuse lühendamist või P2Y12 inhibiitori asendamist vähem potentselt valikuga (nt tikagreloorilt/prasugreelilt klopidoogreelile), seda eriti korduvate verejooksude esinemisel

- Kaalu OSAKi katkestamist või antidoodi manustamist senikaua, kuni verejooks on kontrolli all ja kui tromboosirisk lubab (nt mehaaniline mitraalklapi protees, südame vatsakest abistav seade)
- Näidustuse esinemisel taaslasta ravi OSAKiga nädala jooksul. INR eesmärgväärtus on VKA kasutamisel 2-2,5, välja arvatud juhtudel, kui esineb muu eesmärgväärtus (nt mehaaniline klapiprotees või vatsakest abistav seade). OSAKi puhul kaalu madalaima tõhusa annuse kasutamist
- Kolmikravi korral kaalu üle minemist kaksikravile, eelistades selleks klopidoogreeli ja OSAKit. Kui patsient saab kaksikravi, kaalu antiagregantravi lõpetamist, kui seda võib pidada ohutuks

- Kaalu PPI manustamist i/v, kui esineb seedetrakti verejooks
- ERS transfusioon, kui Hb väärtus on $<70-80$ g/L
- Kaalu trombotsüütide transfusiooni manustamist
- Võimalusel erakorraline kirurgiline või endoskoopiline ravi verejooksu paikme sulgemiseks

ELUOHTLIK VEREJOOKS

Igasugune verejooks, mis ohustab patsiendi elu

Nt massiivne nähtav genitourinaalne, ülemise/alumise seedetrakti, respiratoorne verejooks, aktiivne intrakraniaalne, spinaalne või intraokulaarne hemorraagia või igasugune ebastabiilset hemodünaamikat põhjustav verejooks

- Katkesta kohe kõik antitrombootilised ravimid
- Kui verejooks on lõppenud, hinda uuesti SAPTi või DAPTi vajadust, eelistades selleks P2Y12 inhibiitorit, seda eriti seedetrakti ülemise osa verejooksu puhul

- Katkesta OSAK ja manusta antidoot

- Hüpotensiooni korrigeerimiseks vedeliku asendusravi
- Kaalu ERS transfusiooni hoolimata Hb väärtusest
- Trombotsüütide transfusioon
- Seedetrakti verejooksu esinemisel kaalu PPI manustamist i/v
- Võimalusel erakorraline kirurgiline või endoskoopiline ravi verejooksu paikme sulgemiseks

Legend

DAPT käsitus

OSAK käsitus

Üldine soovitus

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

Tabel 10

RAVIM	ELIMINATSIOONI POOLVÄÄRTUSAE	EEMALDAMINE KEHAVÄLISELT	RAVIMI TOIME VÄHENDAMINE VÕI ÜBERPÖÖRAMINE
DABIGATRAAN	14-17 tundi (neerupuudulikkuse korral kuni 34 tundi)	4-tunnine hemodialüüs eemaldab umbes 50–60% dabigatraanist	- ravimi toimet aitab hinnata dabigatraani kontsentratsioon P-DBTN (määratakse anti-FIIa testi abil)^a - ravimi toimet aitab välistada plasmas referentspiirides TT ja/või uriinis negatiivne Dosense[®] kiirtest - aktiivsüsi 50-100g p/o võib aidata ~2t jooksul peale ravimi manustamist - eluohtliku verejooksu korral kaalu idarutsizumabi^b (<i>Praxbind[®]</i>) manustamist 5mg, selle puudumisel 4f-PCC (Octaplex[®] või Prothromplex[®]) kuni 50TÜ/kg^c * idarutsizumab võib korrigeerida aPTT/TT, kuid pole näidatud, et see parandaks ravitulemusi * ravimi plasma konts. võib tõusta 12-24t jooksul peale idarutsizumabi manustamist (überjאות kudedest)
RIVAROKSABAAN	tervetel 5-9 tundi, eakatel 11-13 tundi (neerupuudulikkuse korral kauem)	ei ole dialüüsiga eemaldatav, kui eemaldatav <i>CytoSorb[®]</i> iga	- ravimi toimet aitab hinnata rivaroksabaani kontsentratsioon P-RXN (määratakse anti-Xa testi abil)^a - ravimi toimet aitab välistada madalmolekulaarse hepariini väärtus P-LMWH <0,1 kU/L ja/või uriinis negatiivne Doasense[®] kiirtest anti-FXa, ravimi konts. - aktiivsüsi 50-100g p/o võib aidata ~2t jooksul peale ravimi manustamist - kaalu 4f-PCC (Octaplex[®] või Prothromplex[®]) manustamist kuni 50TÜ/kg^c - eluohtliku verejooksu korral kaalu alfaandeksanaat (<i>Ondexxa[®]</i>)^d manustamist 800mg i/v boolusena (30mg/min), jätkates infusiooni 8mcg/min 3 tunni jooksul * 4f-PCC võib osaliselt korrigeerida PT/aPPT (korrelatsioon nende langemise ja verituse vähenemise vahel pole teada), kuid ei mõjuta anti-Xa aktiivsust ega kiirenda ravimi eemaldamist
APIKSABAAN	8-15 tundi (neerupuudulikkuse korral kauem)	ei	- ravimi toimet aitab hinnata apiksabaani kontsentratsioon P-APBN (määratakse anti-Xa testi abil)^a - ravimitoimet aitab välistada madalmolekulaarse hepariini väärtus P-LMWH <0,1 kU/L ja/või uriinis negatiivne Doasense[®] kiirtest - aktiivsüsi 50-100g p/o võib aidata ~2t jooksul peale ravimi manustamist - kaalu 4f-PCC (Octaplex[®] või Prothromplex[®]) manustamist kuni 50TÜ/kg^c - eluohtliku verejooksu korral kaalu alfaandeksanaat (<i>Ondexxa[®]</i>)^d manustamist 400mg i/v boolusena (30mg/min), jätkates infusiooni 4mcg/min 3 tunni jooksul * 4f-PCC võib osaliselt korrigeerida PT/aPPT (korrelatsioon nende langemise ja verituse vähenemise vahel pole teada), kuid ei mõjuta anti-Xa aktiivsust ega kiirenda ravimi eemaldamist
EDOKSABAAN	10-14 TUNDI (NEERUPUUDULIKKUSE KORRAL KAUEM)	hemodialüüsiga ~25%	- ravimi toimet aitab hinnata edoksabaani kontsentratsioon P-EDBN (määratakse anti-Xa testi abil)^a - ravimi toimet aitab välistada madalmolekulaarse hepariini väärtus P-LMWH <0,1 kU/L ja/või uriinis negatiivne Doasense[®] kiirtest - aktiivsüsi 50-100mg p/o võib aidata ~2t jooksul peale ravimi manustamist - kaalu 4f-PCC (Octaplex[®] või Prothromplex[®]) manustamist kuni 50TÜ/kg^c * 4f-PCC võib osaliselt korrigeerida PT/aPPT (korrelatsioon nende langemise ja verituse vähenemise vahel pole teada), kuid ei mõjuta anti-Xa aktiivsust ega kiirenda ravimi eemaldamist
VARFARIIN	INR	kliiniline seisund	tegevus
	< 4,5	veritsust ei ole	- peata varfariin kuni INR on terapeutilises vahemikus
		vajalik kiire toime überpööramine	- peata varfariin - kaalu vit. K andmist 2,5mg p/o
	>4,5	veritsust 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 überpööramine	- 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 eluohtlik verejooks	- peata varfariin - manusta vit.k 5-10mg i/v 30 minutilise infusioonina - kaalu 4f-PCC (Octaplex[®] või Prothromplex[®]) manustamist: • 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><tr><th>aeg viimasest hepariinist</th><th>protamiini doos 100TÜ manustatud hepariini kohta</th></tr><tr><td>äsa 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> * protamiinil on üledoosis antikoagulandi toime; protamiini poolestusaeg on fraktsioneerimata hepariini omast lühem, seega võib vaja minna kordusdoosi	aeg viimasest hepariinist	protamiini doos 100TÜ manustatud hepariini kohta	äsa 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										
äsa 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 (neerupuudulikkuse 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><tr><th>aeg viimasest MMH doosist</th><th>protamiini doos 1mg enoksapariini kohta</th></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> - kaalu rFVIIa (Novoseven®) manustamist 90 µg/kg	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)										
FONDAPARIINUUS	17-21 tundi (neerupuudulikkuse korral oluliselt kauem)	ei	- ravimi toimet aitab hinnata fondapariinuksi test (määratakse anti-Xa testi abil)^e - kaalu 4f-PCC (Octaplex® või Prothromplex®) manustamist kuni 50TÜ/kg^c - 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	eptifibatid on dialüüsitav	- ravimi toimet näitab B-Agr-TRAP

^a dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani kontsentratsioon < 30µg/L välistab ekspertarvamuse kohaselt kliiniliselt olulise ravimi kontsentratsiooni plasmast

^b idarutsizumab on eestis kättesaadav: TÜK 1. iros ja PERH EMOs

^c Octaplex® ühekordne annus ei tohi ületada 3000 TÜ

^d alfaandeksanaat (Ondexxa®) ei ole eestis veel (2022. a) kättesaadav

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

Tabel 11

ANTITROMBOOTILISTE RAVIMITE KÄSITLUS KÕRGE VERITSUSRISKIGA BLOKAADIDE KORRAL (NEURAKSIAALSED JA SÜGAVAD NÄRVIBLOKAADID)				
Ravim ja doos (vt. tabel 14)		Aeg viimasest ravimi võtmisest blokaadi tegemiseni	Laboratoorne eesmärk blokaadi ajaks	Aeg järgmise ravimiannuse võtmiseni peale blokaadi tegemist
VKA ^a		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	madalas doosis vastavalt postop. VTE ^c profülaktika juhistele
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	kõrges doosis: vastavalt antikoagulatsiooni juhistele (enamasti 24t peale op.i)
MMH ^d	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	VKA ^a , OSAK ^e , kõrges doosis MMH ja FH ^d ei tohi manustada, kui kateeter <i>in situ</i>
FH ^f	madal doos: - ≤ 200TÜ/kg/päevas s/c - ≤ 100TÜ/kg/päevas i/v	4t	ei testita	FH ^f madalas doosis: 1t i/v peale kardiokirurgilist operatsiooni
	kõrges doosis	kuni saavutatud eesmärgipärane laboratoorne tase (umbes 6t i/v manustamise korral ja 12t s/c manustamise korral)	APPT või fraksioneerimata 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	patsiendi tavapärase skeemi järgi
	kõrge doos	3 päeva (normaalse trombotsüütide arvu juures) kuni 7 päeva	trombotsüütide funktsiooni uuringud	6t
P2Y12 inhibiitorid		- 5-7 päeva klopidoogreel - 5 päeva tikagrelor - 7 päeva prasugreel	(trombotsüütide funktsiooni uuringud)	- 0t klopidoogreel 75mg - 24t tikagrelor ja prasugreel - 2 päeva klopidoogreel 300mg
aspiriin madalas doosis + antikoagulant		aspiriin: 0 päeva + aeg vastavalt antikoagulantidele	laboratoorne uuring vastavalt antikoagulantidele	- aspiriin madalas doosis: patsiendi tavapärase skeemi järgi - kombineeritud antikoagulant: vastavalt antikoagulantide juhistele
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)

^a VKA – vitamiin K antagonist ^b CrCl – kreatiini kliirens (ingl. k. *creatinine clearance*) ^c VTE – venoosne trombemboolia ^d MMH – madalmolekulaarne hepariin

^e OSAK – otsene suukaudne antikoagulant ^f UFH – fraksioneerimata hepariin (ingl. k. *unfractionated heparine*)

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

Tabel 12

ANTITROMBOOTILISTE RAVIMITE KÄSITLUS MADALA VERITSUSRISKIGA BLOKAADIDE KORRAL (PINDMISED NÄRVIBLOKAADID)			
Ravim ja doos	Aeg viimasest ravimi võtmisest enne blokaadi	Laboratoorne eesmärk blokaadi ajaks	Aeg esimese ravimi võtmiseni peale blokaadi
- dabigatraan - otsesed Xa inhibiitorid - MMH^a madalas doosis: ≤ 50TÜ anti-Xa/kg/päevas - enoksapariin ≤ 40mg/päevas - FH^b madalas doosis: ≤ 200TÜ/kg/päevas s/c ≤ 100TÜ/kg/päevas i/v - fondapariinuks madal doos - aspiriin ≤ 200mg/päevas	0 päeva	ei testita (kaalu spetsiifilisi teste, kui on oht antikoagulandi kuhjumisele, näiteks neerupuudulikkuse korral)	patsiendi tavapärase skeemi järgi
- VKA^c - MMH kõrges doosis - FH kõrges doosis - aspiriin kõrges doosis - P2Y12 inhibiitorid - ravimite kombinatsioonid	0 päeva (kui ravim terapeutilises vahemikus või alla selle)		

^a MMH – madalmolekulaarne hepariin ^b FH – fraksioneerimata hepariin (ingl. k. *unfractionated heparine*) ^c VKA – vitamiin K antagonist

Tabel 13

NÄRVIBLOKAADIDE JAOTUS		
	neuraksiaalsed blokaadid / sügavad närviblokaadid	pindmised närviblokaadid
üldised põhimõtted	Blokaadist tekkinud veritsus on oluline ja võib olla väga tõsise tagajärjega. Veritsuse käsitus on keeruline, sest veritsuskoht ei pruugi olla komprimeeritav ning võib vajada invasiivset käsitlust. Kliiniline tähendus: antitrombootiline 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: antitrombootilise ravi katkestamine ei pruugi olla vajalik (vt. tabel 12)
näiteid:		
pea, kael	- <i>ganglion stellatum</i>'i blokaad - kaelapõimiku sügav blokaad	- kuklablokaad - peribulbaarne blokaad - kaelapõimiku pindmine blokaad
ülajäse	- õlapõimiku infraklavikulaarne blokaad	- õlapõimiku interskalaarne blokaad - õlapõimiku supraklavikulaarne blokaad - õlapõimiku aksillaarne blokaad - <i>n.suprascapularis</i>'e blokaad - närviblokaadid küünarvarre või randme piirkonnas
rindkere	- epiduraalne blokaad - torakaalne paravertebralne blokaad	- 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		- <i>n.ilioingvinalis</i> ja <i>n.hypogastricus</i> blokaadid - TAP blokaad - <i>rectus sheath</i> blokaad - <i>n.genitofemoralis</i>'e blokaad - <i>n.pudendus</i>'e blokaad
jalg, selg	- nimmepõimiku blokaad - nimmepiirkonna paravertebralne blokaad - <i>quadratus lumborum</i> blokaad - ristluupõimiku blokaad - perikapsulaarse närvigrupi (PENG) blokaad - <i>n. ischiadicus</i>'e trans- ja subgluteaalne blokaad - spinaalanesteesia - epiduraalne blokaad	- <i>n. femoralis</i>'e blokaad - <i>fascia iliaca</i> blokaad - <i>n. femoralis</i>'e lateraalse nahanärvi blokaadid - <i>adductor</i> kanali blokaad - <i>n. ischiadicus</i>'e blokaad põlve piirkonnas - närviblokaadid jalalaba piirkonnas

Tabel 14

OSAK doosid				
	Rivaroksabaan	Apiksabaan	Edoksabaan	Dabigatraan
Venoosse trombemboolia 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 kinidiin
Insuldi profülaktika mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia → kõrged doosid				
doos	20mg x1 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 - kreatiniin ≥ 133 µmol/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 ≥ 80 või samaaegselt tarvitamisel verapamiil 110mg või 150mg x 2 päevas, kui CrCl 30-50ml/min või vanus 75-80
Ägeda veenitromboosi ravi → kõrged 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 ≥ 80 või samaaegselt tarvitamisel verapamiil 110mg või 150mg x 2 päevas, kui CrCl 30-50ml/min või vanus 75-80
Pikendatud korduva süvaveenitromboosi või kopsuemboolia 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 x1 asemel kaalu 15mg x1 päevas	ei		
Äge koronaarsündroom → madalad doosid				
doos	2,5mg x 2 päevas	ei kasutata	ei kasutata	ei kasutata
Aterotrombootiliste juhtude profülaktika sümptomaatilistel haigetel perifeersetes arterites 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 Haeusler, 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 Kietai, Raquel Ferrandis, Anne Godier, Juan Llaou, Clara Lobo, Alan JR Macfarlane, Christoph J. Schlomp, 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 Temple, 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 Grottko, 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. Christy, I. Gornik, G. Kėštė, 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](https://depts.washington.edu/anticoag/home/sites/default/files/GUIDELINES%20FOR%20REVERSAL%20OF%20ANTICOAGULANTS.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