

Usmeritve za vodenje protitrombotičnega zdravljenja ob področni anesteziji

Management of antithrombotic therapy in patients undergoing regional anesthesia

Maja Šoštarč,¹ Alenka Mavri,² Nina Vene,² Peter Poredoš¹ in Nada Kodrič¹

¹ Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center, Zaloška 7, Ljubljana

² Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 7, Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

as. dr. Maja Šoštarč,
dr. med., KO za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok
UKC Ljubljana, Zaloška 7
1000 Ljubljana
maja.sos@siol.net

Ključne besede:

antikoagulacijsko zdravljenje, antiagregacijsko zdravljenje, trombolitično zdravljenje, področna anestezija, spinalni hematom

Izvleček

Uporaba protitrombotičnih zdravil poveča tveganje za nastanek zapletov ob področni anesteziji. Zaplet, ki je redek, a lahko pusti dolgoročne posledice, je spinalni hematom. Pri vsakem bolniku je potrebno pretehtati tveganje za nastanek zapletov in koristi, ki jih prinese področna anestezija. Tveganju se lahko izognemo, če upoštevamo indikacijo za protitrombotično zdravljenje, uporabimo predpisane odmerke protitrombotičnih zdravil in spoštujemo priporočila glede zadnjega odmerka zdravila pred predvidenim kirurškim posegom in prvega odmerka zdravila po opravljeni operaciji. V članku predstavljamo posodobljene slovenske smernice.

Uvod

Področna anestezija ima številne prednosti pred splošno anestezijo. Dokazano je bilo, da je pri bolnikih, ki prejmejo področno anestezijo, kar za tretjino zmanjšana umrljivost, za polovico pojavnost venskih tromboembolij, manj je srčno-žilnih dogodkov, manjša je izguba krvi in potreba po transfuziji koncentriranih eritrocitov, za polovico manj je tudi okužb dihal in dihalnih stisk kot pri bolnikih, ki ne prejmejo področne anestezije.¹ Uporaba antikoagulacijskih zdravil za preprečevanje

Abstract

The use of antithrombotic drugs increases the risk for the perioperative complications with regional anesthesia. The spinal epidural haematoma is a rare but devastating complication which can leave long term consequences. It is necessary to evaluate the risk and benefit of the regional anesthesia with every patient individually. To avoid the risk we have to strictly follow the antithrombotic therapy indication and dosages of antithrombotic drugs. Also the guidelines on administering the last dosage of the antithrombotic drug before and its first dosage after the scheduled surgery have to be followed. In the article the updated Slovenian guidelines are presented.

venskih tromboembolizmov ni pomemben zadržek za izvedbo področne anestezije. Če izberemo pravilni odmerek in upoštevamo varno obdobje od prejema antikoagulacijskega zdravila do vstavitve oziroma odstranitve katetra, je tveganje za nastanek zapletov zelo majhno. Tudi uporaba antiagregacijskega sredstva aspirina bistveno ne poveča tveganja za krvavitev ob področni anesteziji. Ostala antiagregacijska zdravila in trombolitična zdravila pa to tveganje močno povečajo, zato je pri njihovi uporabi pred izvajanjem področne anestezije potrebna izjemna previdnost.^{2,3}

Key words:

anticoagulation treatment, antiplatelet treatment, thrombolytic treatment, regional anesthesia, spinal haematoma

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2009; 78: 619–625

Prispelo: 4. okt. 2009,
Sprejeto: 22. okt. 2009

Tveganje za nastanek spinalnega hematoma

Redek, vendar hud zaplet osrednje področne anestezije, je nastanek spinalnega hematoma. Pomembni dejavniki za nastanek spinalnega hematoma so: motnje hemostaze, anatomske nepravilnosti (npr.: spina bifida, Mb. Bechterew), večkratni poskusi vstavitve katetra, poškodbe ob vstavitvi katetra, uporaba katetrov za kontinuirano analgezijo, uporaba antikoagulacijskih in antiagregacijskih zdravil, odstranjevanje katetra ob moteni hemostazi, starost ter ledvična in jetrna odpoved.^{4,5} Klinično se spinalni hematoma kaže z bolečinami ledveno, motoričnimi in senzoričnimi nevrološkimi izpadi in/ali zastojem urina.

Ocenjujejo, da je tveganje za nastanek spinalnega hematoma ob epiduralni anesteziji 1 : 150.000, ob spinalni pa 1 : 220.000.⁶ Ob uporabi preventivnih odmerkov nizkomolekularnega heparina (NMH) je tveganje večje. Ob enkratdnevem odmerjanju NMH (enoksaparin 40 mg) je bilo tveganje za nastanek spinalnega hematoma ob epiduralni anesteziji 1 : 180.000, ob spinalni pa 1 : 156.000,⁷ medtem ko je bilo pri dvakratdnevem odmerjanju NMH (enoksaparin 2x30 mg) tveganje ob epiduralni anesteziji 1 : 6.600, ob spinalni pa 1 : 40.800.⁸ Gotovo je tveganje za nastanek spinalnega hematoma največje ob uporabi terapevtskih odmerkov nizkomolekularnega ali nefrakcioniranega heparina.⁹

Tveganje za nastanek spinalnega hematoma ob epiduralni anesteziji pri bolnikih, ki prejema aspirin, je 1 : 150.000. Pri bolnikih, ki prejema aspirin, je tveganje 1 : 8.500.⁹

Vodenje protitrombotičnega zdravljenja ob področni anesteziji

Antikoagulacijska zdravila

V literaturi obstajajo različna priporočila,^{6,10,11-13} ki so podana na podlagi kliničnih primerov in mnenj strokovnjakov, saj so zapleti področne anestezije tako redki, da so velike prospektivne randomizirane raziskave pravzaprav neizvedljive.

V tem poglavju predstavljamo priporočila za vodenje antikoagulacijskega zdravljenja ob izvajanju področne anestezije, ki jih je sprejelo Slovensko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino (SZAIM) (Tabela 1).

Preventivni odmerki NMH

Zadnji odmerek NMH naj bolnik prejme najmanj 18 ur pred izvedbo področne anestezije. Če je bolnik sprejet v bolnišnico dan pred posegom, se večernemu odmerku raje izognemo. Prvi preventivni odmerek, ki naj bo majhen (največ 2.000–3.000 IE anti-Xa), lahko dobi že 4–6 ur po posegu, če je hemostaza dobra. V primeru nepopolne hemostaze ali povečanega tveganja za krvavitev se kirurg in anesteziolog skupaj odločita, za koliko ur bosta jemanje prvega odmerka NMH odložila. Kadar epiduralni kateter odstranjemo več dni po posegu, moramo paziti, da je od dajanja zadnjega preventivnega odmerka minilo vsaj 18 ur. Po odstranitvi katetra pa preventivne odmerke NMH ponovno uvedemo po 6 urah.

Preventivni odmerki nefrakcioniranega heparina

Danes jih uporabljamo izjemno redko. Odmerjamo jih na 12 ali 8 ur. Zadnji preventivni odmerek nefrakcioniranega heparina naj bolnik prejme najmanj 12 ur pred izvedbo osrednje področne anestezije, po operaciji pa zdravilo ponovno uvedemo po 4–6 urah, če je hemostaza dobra. V primeru epiduralne analgezije lahko epiduralni kateter odstranujemo, ko je od zadnje aplikacije minilo vsaj 12 ur, po odstranitvi katetra preventivne odmerke nefrakcioniranega heparina ponovno uvedemo po 4–6 urah.

Terapevtski odmerki NMH

Za tovrstno zdravljenje se odločamo le pri bolnikih z zelo velikim tveganjem za tromboembolijo v času, ko jim zaradi posega prekinemo zdravljenje s kumarini. Zadnji terapevtski odmerek, ki je le polovični, naj bolnik prejme najmanj 24 ur pred izvedbo osrednje področne anestezije. Ponovno uvedbo terapevtskih odmerkov NMH odložimo za 48–

72 ur po posegu. Dokler ne začnemo zdravljenja s terapevtskimi odmerki NMH, naj bolnik prejema preventivne odmerke NMH. Če je hemostaza dobra, lahko prvi preventivni odmerek, ki naj bo majhen, prejme že 4–6 ur po posegu, 24 ur po prvem odmerku pa naj začne prejemati velike preventivne odmerke, dokler ne uvedemo terapevtskih odmerkov NMH. Pri uporabi terapevtskih odmerkov NMH kontinuirana epiduralna analgezija ni zaželena. Če je nujna, naj bolnik v času vstavljenega katetra prejema le preventivne odmerke NMH, zadnji odmerek naj prejme vsaj 18 ur pred odstranitvijo katetra. Po odstranitvi katetra ponovno uvedemo preventivne odmerke NMH po 6 urah in z njimi nadaljujemo 1-krat dnevno do uvedbe terapevtskih odmerkov NMH.

Terapevtski odmerki nefrakcioniranega heparina

Uporabljamo jih izjemno redko, in sicer se dajejo intravensko. Osrednjo področno anestezijo izvajamo najmanj 4 ure po prekinitvi intravenske infuzije nefrakcioniranega heparina, ko je aktivirani delni tromboplastinski čas (APTČ) normalen. Zdravilo lahko

ponovno uvedemo že 1 uro po posegu. Tudi ob takšnem načinu zdravljenja kontinuirana epiduralna analgezija ni zaželena. V primeru, da je nujna, moramo paziti, da epiduralni kateter odstranujemo, ko je APTČ normalen (vsaj po 4-urni prekinitvi intravenske infuzije).

Kumarini

Izvajanje področne anestezije je ob uporabi kumarinov kontraindicirano. Če bolnik prejema tovrstno zdravljenje, ga mora vsaj 5 dni pred posegom opustiti. Področno anestezijo lahko izvedemo, ko je vrednost tromboplastinskega časa, ki ga izražamo z INR (iz angl. International Normalised Ratio – mednarodno umerjeno razmerje), 1,3 ali manj. Kumarine ponovno uvajamo zvečer, ko je epiduralni kateter odstranjen.

Nova peroralna antikoagulacijska zdravila

V zadnjih letih je bilo razvitih več novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil. Med njimi se neposredni zaviralec trombina (dabigatran) in neposredni zaviralec faktorja X

Tabela 1: Odmerjanje antikoagulacijskih zdravil pred izvedbo področne anestezije in analgezije ter po njej. (NMH – nizkomolekularni heparin; APTČ – aktivirani delni tromboplastinski čas)

Antikoagulacijsko zdravilo	Zadnji odmerek PRED punkcijo z vstavitvijo katetra ali brez nje	Prvi odmerek PO operaciji	Zadnji odmerek PRED odstranitvijo katetra	Prvi odmerek PO odstranitvi katetra
Preventivni odmerki NMH	18 h ali brez predoperativnega odmerka	4–6 h 12–24 h ob krvavitvi	18 h	6 h
Preventivni odmerki nefrakcioniranega heparina	≥ 12 h ali brez predoperativnega odmerka	4–6 h 12–24 h ob krvavitvi	≥ 12 h	4–6 h
Terapevtski odmerki NMH	≥ 24 h: polovični terapevtski odmerek	4–6 h preventivni odmerek	18 h	6 h: preventivni odmerek 48 h: terapevtski odmerek
Terapevtski odmerki nefrakcioniranega heparina	≥ 4 h ob normalnem APTČ	≥ 1 h	≥ 4 h ob normalnem APTČ	≥ 1 h
Dabigatran	–	2–4 h (polovični odmerek)	–	–
Rivaroksaban	–	6–10 h	18 h	6 h

(rivaroksaban) že uporabljata pri bolnikih z načrtovanimi ortopedskimi operacijami. Obe zdravili sta bili preizkušeni in ju lahko uporabljamo ob področni anesteziji. S preventivnim zdravljenjem začnemo po operaciji.

Dabigatran. Ob subarahnoidni ali epiduralni anesteziji naj bolnik prvi polovični odmerek dabigatrana prejme najmanj 2 do 4 ure po operaciji, če je hemostaza dobra. V primeru nepopolne hemostaze ali povečanega tveganja za krvavitev je potrebno uvedbo dabigatrana odložiti. Pri bolnikih, ki prejmejo dabigatran, pooperativno kontinuirano epiduralno analgezijo odsvetujemo.¹⁴

Rivaroksaban. Ob subarahnoidni ali epiduralni anesteziji naj bolnik prvi odmerek rivaroksabana prejme 6 do 10 ur po končani operaciji, če je hemostaza dobra. V primeru nepopolne hemostaze ali povečanega tveganja za krvavitev je potrebno uvedbo rivaroksabana odložiti za najmanj 24 ur. Pri bolnikih z epiduralnim katetrom mora pred odstranitvijo katetra preteči najmanj 18 ur od zadnjega odmerka rivaroksabana. Po odstranitvi katetra naj bolnik rivaroksabana ne prejme prej kot po 6 urah.¹⁵

Antiagregacijska in trombolitična zdravila

Aspirin in druga nesteroidna protivnetna zdravila

Bolnikom s povečanim tveganjem za srčni infarkt in možgansko kap, ki prejmejo majhne odmerke (60–300 mg) aspirina, le tega pred operacijo ne smemo ukiniti.² Za oboperativno obdobje je značilno hiperkoagulabilno stanje, zato ukinitvev antiagregacijskega zdravila lahko poveča tveganje za pooperativne srčno-žilne zaplete. Pri bolnikih se za področno anestezijo odločimo potem, ko se seznanimo z anamnezo (nagnjenost k krvavitvam) in pregledu laboratorijskih izvidov (testi hemostaze in število trombocitov).

Priporočila^{6,10,11} o uporabi aspirina pri osrednji področni anesteziji temeljijo na podlagi treh raziskav.^{16–18} Skupno vsem priporočilom je, da se osrednja področna anestezija, tako subarahnoidni blok kot epiduralna

blokada z vstavitvijo epiduralnega katetra ali brez, lahko izvaja, ne da bi se prekinilo je-manje aspirina. Prav tako pred operacijo ni potrebno prekiniti z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID). Kadar bolnik hkrati prejema aspirin in NSAID, mora od zadnjega odmeška NSAID do izvedbe področne anestezije miniti vsaj 24 ur.

Pri bolnikih, ki ob aspirinu prejmejo antikoagulacijska zdravila, je tveganje za nastanek spinalnega hematoma ob osrednji področni anesteziji povečano. Pri teh bolnikih moramo natančno oceniti tveganje za tromboembolični dogodek in tveganje za krvavitev, nato pa se individualno odločiti za prekinitvev antiagregacijskega zdravljenja ali za prekinitvev antikoagulacijskega zdravljenja. Če pri bolniku nobenega protitrombotičnega zdravila ne moremo opustiti, se za izvedbo osrednje področne anestezije ne odločimo.

Selektivni zaviralci ciklooksigenaze 2 (COX – 2)

Selektivni zaviralci ciklooksigenaze 2 ne vplivajo na funkcijo trombocitov, zato njihovega zdravljenja ob izvajanju področne anestezije ni potrebno prekinjati.

Klopidogrel

Bolniki, ki prejmejo klopidogrel, imajo povečano tveganje za krvavitev v oboperativnem obdobju. Za osrednjo področno anestezijo se lahko odločimo le, kadar je bolnik vsaj 7 dni brez zdravila. Zdravilo uvedemo ponovno 1 uro po odstranitvi epiduralnega katetra.

Tiklopidin

Za osrednjo področno anestezijo se lahko odločimo le, če bolnik tiklopidin opusti vsaj 14 dni pred posegom. Zdravilo uvedemo ponovno 1 uro po odstranitvi epiduralnega katetra.

Zaviralci glikoproteinskih receptorjev IIb/IIIa

Zaviralce glikoproteinskih receptorjev IIa/IIIb (abciximab, eptifibatide, tirofiban) uporabljamo pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, ponavadi skupaj z dru-

gimi antikoagulacijskimi in antiagregacijskimi zdravili. Pri teh bolnikih obstaja možnost nujne operacije na srcu, vendar se tedaj, zaradi motene hemostaze, področna anestezija odsvetuje. V primeru, da ima bolnik že vstavljen epiduralni kateter in nujno potrebuje zdravljenje z zaviralci glikoproteinskih receptorjev IIb/IIIa, odstranimo kateter po ukinitvi infuzije zdravila, v primeru abciximaba po 48 urah in v primeru tirofibana in eptifibatida po 8–10 urah.

Trombolitična zdravila

Trombolitična zdravila (alteplase, tenecteplase, reteplase) uporabljamo pri zdravljenju življenje ogrožujočih bolezni, kot sta pljučna embolija in infarkt srčne mišice. Trombolitična zdravila lahko povzročijo nastanek spontanega spinalnega hematoma, ki ni povezan z izvajanjem področne anestezije. Področna anestezija se pri hkratnem prejetju teh zdravil ne sme izvajati.¹⁰

V primeru, da pri bolniku, ki ima vstavljen epiduralni kateter, nastopi življenje ogrožujoč tromboembolični dogodek, ki ga lahko razrešimo le s trombolitičnim zdravljenjem, priporočamo, da epiduralni kateter ostane na mestu. Kateter odstranimo šele, ko je trombolitično zdravljenje zaključeno in so testi hemostaze v mejah normale.

Naravna zdravila z učinkom na strjevanje krvi

Pripravki, ki vsebujejo česen, ginko ali ginseng, vplivajo na hemostazo, predvsem preko zmanjšanja aktivacije in agregacije trombocitov. Vendar pa ta zdravila ne povečajo tveganja za nastanek spinalnega hematoma ob izvedbi področne anestezije. Pozornost je potrebna le v primeru, da bolnik istočasno prejema še druga protitrombotična zdravila.

Priporočila za vodenje antagregacijskega in trombolitičnega zdravljenja ob izvajanju področne anestezije, ki jih je sprejelo Slovensko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino, so združena v Tabeli 2.

Protitrombotično zdravljenje ob blokadi perifernih živcev

Pri bolnikih, ki prejemajo antiagregacijska in antikoagulacijska zdravila, so zapleti ob izvajanju blokad perifernih živcev manj pogosti, vendar pa do sedaj ni bilo raziskav, ki bi opredelile tveganje. Največja nevarnost so krvavitve, ki nastanejo na mestu vboda. Posledica je lahko nastanek hematoma in večja izguba krvi.³ Pri izvajanju blokad živčnih pletežev, ki se nahajajo v globini telesa, kot

Tabela 2: Priporočila za vodenje antiagregacijskega in trombolitičnega zdravljenja pred izvedbo področne anestezije in analgezije ter po njej. (NSAID – nesteroidna protivnetna zdravila)

Zdravilo	Uporaba	Zadnji odmerek PRED punkcijo z vstavitvijo katetra ali brez nje	Prvi odmerek PO punkciji ali odstranitvi katetra
Aspirin 60–300mg	dovoljena	dan pred operacijo	zvečer po posegu
NSAID	dovoljena	dan pred operacijo	zvečer po posegu
Aspirin in NSAID	prekinitev NSAID	NSAID najmanj 24 ur, aspirin dan pred operacijo	NSAID, aspirin zvečer po posegu
Zaviralci cox-2	dovoljena	dan pred operacijo	zvečer po posegu
Klopidogrel	prekinitev	7 dni	24 h
Tiklopidin	prekinitev	14 dni	24 h
Zaviralci glikoproteinskih receptorjev lib/IIIa	ni dovoljena	-	-
Trombolitična zdravila	ni dovoljena	-	-
Naravna zdravila	dovoljena	dan pred operacijo	dan po posegu

sta brahialni in lumbalni pletež, so priporočila enaka kot za izvedbo subarahnoidne in epiduralne področne anestezije. Blokado povrhnje ležečih živcev lahko izvajamo tudi ob kombiniranem antitrombotičnem zdravljenju, kjer s pritiskom na poškodovano žilo lahko zaustavimo krvavitev.

Nadzorovanje bolnikov ob področni anesteziji

Zaradi možnih zapletov je potrebno bolnike po izvedbi področne anestezije ali analgezije skrbno nadzorovati. Že pred izvedbo področne anestezije bolniku pojasnimo, za kakšno vrsto anestezije gre in kaj po operaciji lahko pričakujejo. Po izvedbi subarahnoidne blokade je potrebno bolnika nadzorovati, dokler blokada ne prične popuščati. To pomeni, da se povrne mišična moč in zniža senzorična blokada za dva segmenta. Ob neprekinjeni epiduralni blokadi je potrebno redno spremljati kakršno koli spremembo v senzibiliteti in mišični moči ves čas, ko ima bolnik vstavljen epiduralni kateter in še dan po odstranitvi le-tega. Pri tem sodelujejo vsi, ki so vključeni v zdravljenje in nego. Bolnika tudi poučimo, da nas sam opozori na spremembe.

Ob sumu na pojav spinalnega hematoma je izjemnega pomena zgodnja slikovna diagnostika (magnetnoresonančno slikanje ali računalniška tomografija), saj je potrebno izvršiti operativni poseg – laminektomijo, že znotraj 8 ur po nastanku klinične slike. Kljub hitremu ukrepanju je prognoza spinalnega hematoma slaba, saj lahko izboljšanje stanja pričakujemo le pri tretjini bolnikov.^{6,10}

Literatura

1. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; 321: 1–12.
2. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007; 99: 316–28.
3. Gogarten W. The influence of new antithrombotic drugs on regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 545–50.
4. Horlocker TT, Wedel DJ. Neurologic complications of spinal and epidural anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 83–98.
5. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79: 1165–77.
6. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, 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: 172–97.
7. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990–1999. *Anesthesiology* 2004; 101: 950–9.
8. Schroeder DR. Statistics: detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 183–9.
9. Stafford-Smith M. Impaired haemostasis and regional anaesthesia. *Can J Anaesth* 1996; 43: 129–41.
10. Vandermeulen E, Singelyn F, Vercauteren M, Brichant JF, Ickx BE, Gautier P: The BARA (Belgian Association for Regional Anesthesia) working party on anticoagulants and central nerve blocks. Belgian guidelines concerning central neural blockade in patients with drug-induced alteration of coagulation: An Update. Dosegljivo na: http://www.barazoo1.be/downloads/documentation/Belgian_Guidelines_2005.pdf
11. Gogarten W, Van Aken H, Büttner J, Riess H, Wulf H, Buerkle H. Rueckenmarksnahe Regionalanaesthesien und thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation 2. Ueberarbeitete Empfehlung der Deutschen Gesellschaft fuer Anaesthesiologie und Intensivmedizin *Anesthesiol Intensivmed* 2007; 48: S109–24. Dosegljivo tudi na: http://www.esra-learning.com/site/generalites/anticoagulation/b_anticoagulation.htm.
12. 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 Anaesthesiol* 2007; 24: 387–98.
13. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S–453S.
14. Anon. Pradaxa (dabigatran etaxilate): product monograph based on EU approval. Ingelheim: Boeringer Ingelheim; 2008.
15. Anon. Xarelto (rivaroxaban): monograph. Leverkusen: Bayer Schering Pharma AG; 2008.
16. CLASP. A randomized trail of low dose aspi-

- rin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343: 619–29.
17. Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, Rose SH, Elliott BA, McGregor DG, et al. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Anesth Analg* 1995; 80: 303–9.
 18. Horlocker TT, Bajwa ZH, Ashraf Z, Khan S, Wilson JL, Sami N, et al. Risk assessment of hemorrhagic complications associated with nonsteroidal antiinflammatory medications in ambulatory pain clinic patients undergoing epidural steroid injection. *Anesth Analg* 2002; 95: 1691–7.