

接受抗凝及抗血小板治疗患者的围手术期处理决策

郑锐哲, 牛祁光, 王冰一, 郭威, 孙昊宇, 俞阳

(上海交通大学医学院附属同仁医院普外科, 上海 200336)

中图分类号: R605.972

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2021)24-4865-05

摘要:近年来,日益增多的临床研究为接受抗凝及抗血小板治疗患者围手术期处理提供了良好借鉴。对于传统抗凝治疗,部分心房颤动患者的手术可在持续抗凝的情况下进行,大多数心房颤动患者可避免选用肝素桥接抗凝,而机械性心脏瓣膜患者的肝素桥接抗凝效应有待进一步验证。此外,需要综合评估患者出血风险、肾功能及药动学以制订新型口服抗凝药的管理方案。对于抗血小板治疗主要依据药物对血小板功能抑制的逆转时间来确定手术时机。总之,实现个体化精准管理并开展更多高质量临床研究是未来工作的重点。

关键词:抗凝;抗血小板;围手术期处理

Perioperative Management of Patients Receiving Anticoagulant and Antiplatelet Therapy

ZHENG Ruizhe, NIU Qiguang, WANG Bingyi, GUO Wei, SUN Haoyu, YU Yang

Department of General Surgery, Tongren Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200336, China

Corresponding author: YU Yang, Email: yy2017@shtrhospital.com

Abstract: In recent years, increasing clinical study provide a good reference for perioperative management of patients receiving anticoagulant or antiplatelet therapy. In terms of traditional anticoagulant therapy, the operation of some patients with atrial fibrillation can be carried out under the condition of consistent anticoagulation, while most of the patients can avoid heparin bridging anticoagulation, and the heparin bridging anticoagulant effect on patients with mechanical heart valve needs to be further verified. In addition, it is necessary to comprehensively evaluate the patient's bleeding risk, renal function and pharmacokinetics in order to formulate the management scheme of new oral anticoagulants. In terms of antiplatelet therapy, the timing of operation is mainly determined according to the reversal time of drug inhibition of platelet function. In short, realizing individualized and accurate management and carrying out more high-quality clinical research are the focus of the future work.

Key words: Anticoagulant; Antiplatelet; Perioperative management

近年来,对接受维生素 K 拮抗剂抗凝治疗[如心房颤动、机械性心脏瓣膜(mechanical heart valve, MHV)]及抗血小板治疗(如冠状动脉疾病)患者的围手术期管理已成为临床普遍关注的热点及难点。此外,由于人口老龄化加剧、新型直接口服抗凝剂(direct oral anticoagulants, DOACs)的推广,需要接受抗凝或抗血小板治疗的情况较常见。有研究报道,每年有 10%~15% 的患者因抗凝或抗血小板无法

中断而丧失最佳手术治疗时机^[1]。针对抗凝药物的围手术期处理,通常在手术前 5 d 停用维生素 K 拮抗剂,术后 24 h 恢复,在此期间常需进行 10~15 d 的肝素亚抗凝治疗。由于这种亚抗凝治疗对潜在血栓形成风险的假定获益尚不明确,为降低术后出血风险而延迟启动亚治疗抗凝治疗的观点仍存在争议。此外,目前对接受阿司匹林和 P2Y12 抑制剂双重抗血小板治疗的冠状动脉疾病患者的围手术期管理尚不明确^[2]。对正在接受抗凝治疗患者的围手术期处理关注点是“探讨无须中断抗凝的外科情景”“解释在需要中断抗凝时的桥接方法”及“提供阻断新型口服抗凝剂的药效学策略”的渐进性问题;对正在接受抗血小板治疗患者的围手术期处理关注点则是“呈现基

DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2021.24.015

基金项目:上海市医学重点专科建设计划(ZK2019A15);上海交通大学“交大之星”计划医工交叉研究基金(YG2021QN43)

通信作者:俞阳,Email:yy2017@shtrhospital.com

最佳管理方案”的难题。现就接受抗凝及抗血小板治疗患者围手术期的临床实践进行综述,以期为今后的个体化精准临床决策提供借鉴。

1 接受抗凝治疗的患者围手术期管理

1.1 接受抗凝治疗的心房颤动患者

1.1.1 心房颤动患者的“中断抗凝”问题 评估患者是否需要围手术期抗凝治疗的第一步是确认手术或治疗操作是否可以在不中断抗凝的情况下安全进行,以消除不恰当抗凝中断和恢复及不必要的肝素桥接产生的潜在风险、成本和不便。既往随机对照试验对 681 例接受华法林治疗的已植入起搏器的心房颤动患者进行不中断抗凝治疗与中断抗凝并采用治疗剂量低分子量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)桥接处理(如依诺肝素, 1 mg/kg, 每日 2 次)进行比较,发现持续使用华法林组起搏器植入后的囊袋血肿发生率明显低于 LMWH 桥接处理组,两组血栓栓塞、心脏压塞和死亡率比较差异无统计学意义^[2]。同时建议,对于正在进行房室结消融的心房颤动患者,也可以考虑继续使用华法林。因此,在考虑采用香豆素类药物预防血栓栓塞的过程中,应对导管消融术及房室结消融不同类型的患者进行分层评估。随后的一项随机对照试验将 1 584 例接受抗凝治疗的患者随机分配到继续使用华法林组与中断华法林并接受治疗剂量的 LMWH 桥接处理组,发现中断华法林组的血栓栓塞事件发生率高于继续使用华法林组,而两组大出血发生率比较差异无统计学意义^[3]。此外,一些评估华法林在特定手术患者中的持续性的随机对照观察性研究建议:简单的牙科手术(拔牙、根管)、白内障手术(主要是无血管手术)、冠状动脉造影(尤其是桡动脉插管)和小型皮肤科手术(皮肤活组织检查)可在不中断华法林抗凝的情况下进行^[4-8]。有调查发现,在所有接受华法林治疗的心房颤动患者中有 38% (2 803/7 327)需要中断治疗,其中约 20% 的患者需要进行牙科、白内障、心脏装置或房室结消融手术^[9]。可见,在可以排除大出血事件发生的情况下,尽可能选择不中断华法林治疗是近年来优化心房颤动患者手术预后的趋势。

1.1.2 心房颤动患者的“桥接抗凝”问题 在决定围手术期抗凝中断性的必要后,下一步是确认是否首选肝素桥接抗凝。近年来选择性侵入性手术的“是否桥接”问题受到广泛关注。在一项因选择性侵入性手术

或手术需要暂时中断华法林治疗患者的桥接抗凝治疗(BRIDGE)试验中,研究人员将 1 800 例心房颤动/心房扑动患者随机分配到接受围手术期治疗剂量的 LMWH(达替帕林, 100 IU/kg, 每日 2 次)或不进行桥接组,术后随访 30 d,结果发现肝素桥接不影响动脉血栓形成的风险,并可降低大出血和小出血的发生风险;而两组患者的心肌梗死和静脉血栓栓塞发生率比较差异无统计学意义^[10]。由此可见,对大多数接受可控制出血风险手术的患者不必要采用 LMWH 桥接。但这项试验存在一定的局限性,研究人员将有脑卒中病史(3 个月内)的高危患者排除在外,并且纳入的患者中只有 3% 的患者有脑卒中高危因素,如充血性心力衰竭、高血压、年龄 > 75 岁、糖尿病、非瓣膜病性心房颤动脑卒中危险评分(CHADS2 评分 ≥ 5 分)^[11]。尽管 BRIDGE 试验中 17% 的患者 3 个月内没有脑卒中或短暂性脑缺血发作,但平均 CHADS2 评分与其他涉及心房颤动患者的随机试验和观察性研究相当,所以桥接处理在日常临床实践中仍值得推荐^[2]。

对于术后出血发生风险较低的患者,BRIDGE 试验提供了 LMWH 的桥接方案:在术前 3 d 内使用治疗剂量的 LMWH,每日 2 次,术前最后剂量为之前剂量的一半。重启桥接需要根据术后出血风险进行调整,低出血风险患者在术前 24 h 给予最后一次 LMWH 剂量,术后 24 h 恢复给药,高出血风险患者在术后 48 ~ 72 h 恢复给药^[2,12]。值得注意的是,术后重建抗凝治疗所需的平均时间(国际标准化比值 ≥ 2.0)约为 8 d,因此围手术期环境可能与再凝血的抵抗有关。BRIDGE 试验为临床医师采用术后恢复使用华法林的负荷剂量提供了依据^[13],即在最初的 1 ~ 2 d 可以将华法林剂量加倍。由此可见,针对不同患者选择分层剂量的桥接方案可能成为今后“精准医学”的发展方向。

LMWH 桥接抗凝治疗的观察性研究发现如果患者不接受桥接,则术后大出血发生率较低^[14-16]。目前桥接安全性的评估手段主要包括出血风险评估量表、血压、肾/肝功能异常、脑卒中、国际标准化比值、年龄、药物/酒精伴随症状和实验室检查(血小板计数、血小板功能和凝血因子)等及围手术期特有的症状癌症病史、血小板减少症、既往大出血、更广泛的手术和脊髓麻醉等^[4,6,17-18]。但上述指标的敏感性和特异性仍有待进一步大规模的前瞻性研究验证。在大多数需要中断抗凝进行手术治疗的心房颤动患者中,可以不采用 LMWH

桥接,这是优化围手术期抗凝管理的一个新观点。

1.2 接受抗凝治疗的 MHV 患者 目前关于 MHV 患者术前和术后是否需要 LMWH 桥接的随机对照试验较少。尽管既往经验表明对于具有双叶主动脉 MHV 患者在无其他脑卒中危险因素的情况下可不需要围手术期抗凝桥接^[7],但大多数其他 MHV 患者采取围手术期 LMWH 桥接策略是合理的。

LMWH 桥接的问题主要面向新植入 MHV 的患者,因为这些患者的抗凝大多数是针对维生素 K 拮抗剂进行。一项纳入 23 项研究的荟萃分析评估 9 534 例 MHV 植入后患者在维生素 K 拮抗剂启动期间使用治疗剂量 LMWH 桥接或不桥接的管理风险,发现未进行桥接治疗的患者血栓栓塞发生率高于桥接患者,但在术后早期(<48 h)和晚期(>48 h)抗凝治疗的血栓栓塞发生率比较差异无统计学意义;术后 LMWH 桥接的出血量多于单纯口服抗凝^[19]。与既往研究一致,使用 LMWH 桥接和普通肝素桥接的出血率比较差异无统计学意义^[20]。考虑到治疗剂量 LMWH 桥接可能增加出血的发生风险,一项纳入 1 777 例接受 MHV 手术患者的研究将治疗剂量与低剂量 LMWH 桥接进行了比较,结果发现两种剂量桥接患者的血栓形成率比较差异无统计学意义,而接受治疗剂量 LMWH 桥接的患者出血风险高于低剂量组($OR = 3.2, 95\% CI 1.6 \sim 6.6, P < 0.05$)^[21]。因此,在植入 MHV 的患者中,使用低剂量的 LMWH 桥接可能是合理的,但需要进一步多中心大规模的研究验证。

2 接受 DOACs 治疗患者围手术期处理

目前关于围手术期处理 DOACs 的现有证据大部分来源于观察性研究,因而是否持续 DOACs 的安全性尚不确定。既往一项纳入 2 179 例正在接受 DOAC 抗凝的患者(76%为利伐沙班)的观察研究中,有 7% 的患者在未中断 DOACs 治疗的情况下经历了外科操作,其中 187 例接受小手术的患者无大出血情况发生^[22]。随后有研究进一步发现在接受房室结消融术且未中断抗凝治疗的心房颤动患者中,与华法林组相比,利伐沙班和阿哌沙班治疗的出血率相似^[23]。一项纳入 9 129 例口服 DOACs 心房颤动的患者观察性研究发现,尽管目前针对抗凝治疗患者的围手术期处理存在较大差异,但患者 30 d 围手术期出血和脑卒中不良事件均较少^[24]。因此,今后需要更多的研究来评估不中断 DOACs 治疗在外科小手术或治疗操作的

安全性。鉴于这类手术的患者基于非住院的情况下管理,存在一定的失访率、漏报率,因此术后的临床随访是今后不能忽略的因素。

目前手术前 DOACs 中断的最佳时机成为研究热点^[25-26]。人药动力学的时间已被用于判定手术前停止维生素 K 拮抗剂、LMWH 和普通肝素的时间节点,且基于患者对 DOACs 的消除半衰期为 9 ~ 14 h (肾功能受损患者 18 ~ 24 h),同样的管理方法也可适用于 DOACs 的围手术期管理^[25]。DOACs 中断方法主要依据患者的肌酐清除率、药理学和出血风险进行判断^[2]。如果患者在术前出血风险较低(相当于 32 ~ 40 h 间隔),则给予 1 d 的 DOACs 中断;如果患者术前出血风险较高(相当于 56 ~ 64 h 间隔),则给予 2 d 的 DOACs 中断^[27]。类似地,低出血风险应于术后 1 d(至少 24 h)后重启 DOACs,高出血风险应于术后 2 d(至少 48 h)后重启 DOACs^[27]。

对低出血风险患者在手术前 24 h 和高出血风险患者在手术前 48 h 服用最后一剂达比加群是目前常见的标准化中断方法^[28]。为了评估其安全性,一项面向 541 例接受达比加群治疗的患者前瞻性队列研究发现这种治疗方案的低出血率为 1.8% 和低血栓栓塞率为 0.6%^[29]。但对 181 例接受达比加群治疗的患者术前采血进行的亚组分析中,有 25% 的低出血风险患者和 10% 的高出血风险患者存在残余抗凝效果,即经稀释凝血酶时间试验测量的达比加群浓度 > 30 ng/mL^[29]。进一步分析发现,将达比加群中断间隔延长,即低出血风险手术前停达比加群 1 d,高出血风险手术前停达比加群 2 d,结果有 95% 的患者未检测到残余抗凝效果^[25]。因此,更加规范及不同群体分类的中断时间节点仍需更大规模的研究进行验证。

3 接受抗血小板治疗患者的围手术期处理

在需要择期手术/治疗且正在接受不可逆抑制血小板功能的抗血小板药物(即阿司匹林、氯吡格雷、噻氯匹定或普拉格雷)治疗的患者,建议中断治疗 7 ~ 10 d,这相当于正常平均血小板寿命,以使血小板功能完全正常化^[30-31],此中断期内的主要关注点是患者患心肌梗死风险的增加情况^[32]。在一项涉及 20 590 例冠状动脉支架患者和 41 180 例非冠状动脉手术的无支架对照患者的关联管理数据库研究中,抗血小板药物中断组不良心脑血管事件的发病率在术后 6 周内最高,但在术后 6 个月仍显著高于对照组^[33]。另一项

纳入 4 303 例 1 年内接受药物洗脱支架手术的患者与 20 232 例匹配对照组的研究发现,在 1 个月内接受手术患者的心肌梗死发生率较高 ($OR = 14.3, 95\% CI 7.5 \sim 27.4, P < 0.05$),其效应修饰作用在急诊非择期手术中更为明显 ($OR = 26.6, 95\% CI 11.2 \sim 62.8, P < 0.05$)^[34-35]。综上所述,建议在支架置入术后至少等待 6 周(最佳为 6 个月)再进行外科手术。

在支架置入术后近期(6~12 周内)对接受双重抗血小板治疗的患者围手术期管理仍存在争议^[36]。这类患者的围手术期管理常为继续服用阿司匹林或在手术前 5~7 d 中断 P2Y12 抑制剂^[37]。而对应接受替卡格雷(一种可逆的 P2Y12 抑制剂)治疗的患者可以在术前 2~3 d 中断抗血小板药物^[38]。另一种选择是同时中断抗血小板药物和使用抗血小板桥接剂[如坎格雷洛(一种静脉给药的 P2Y12 抑制剂)半衰期较短($< 10 \text{ min}$)],其能在抗血小板药物停药期间有效地抑制血小板^[39-40]。此外还包括继续双重抗血小板治疗,并在手术前进行血小板输注,以提供功能齐全、不受抑制的血小板,优化止血效果^[41]。但这种抗血小板桥接剂的应用前景及基于不同外科手术需要临床证据导向的分层治疗依据仍需后续研究进行探讨。

4 小 结

对于抗凝患者围手术期处理的第一步是明确该时期内抗凝治疗的必要性。大多数心房颤动患者可以根据手术过程需要安全地中断和重启华法林的抗凝治疗,无须 LMWH 桥接;然而大多数 MHV 患者在围手术期的桥接治疗选择仍有待进一步研究论证;对于大多数接受 DOAC 治疗的心房颤动患者是否需要根据个体化特征制订中断和重启方案,仍需要前瞻性研究验证;尽管阿司匹林的管理方法趋于稳定,但目前最佳的围手术期策略仍未确定。因此,针对不同的抗凝及抗血小板治疗患者,亟待开展更多的临床研究以解决从“必要性”到“方法学”的围手术期渐进性问题。

参考文献

- [1] Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, *et al.* Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(3): 625-632.
- [2] Tafur A, Douketis J. Perioperative management of anticoagulant and antiplatelet therapy[J]. *Heart*, 2018, 104(17): 1461-1467.
- [3] Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, *et al.* Perioperative

stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: Results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial[J]. *Circulation*, 2014, 129(25): 2638-2644.

- [4] Davidson JC, Rahim S, Hanks SE, *et al.* Society of Interventional Radiology Consensus Guidelines for the Periprocedural Management of Thrombotic and Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Image-Guided Interventions-Part I: Review of Anticoagulation Agents and Clinical Considerations: Endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2019, 30(8): 1155-1167.
- [5] Baumann Kreuziger L, Karkouti K, Tweddell J, *et al.* Antithrombotic therapy management of adult and pediatric cardiac surgery patients[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(11): 2133-2146.
- [6] Tafur A, Douketis JD. Perioperative anticoagulant management in patients with atrial fibrillation: Practical implications of recent clinical trials[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2015, 125(9): 666-671.
- [7] Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, *et al.* Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e326-350S.
- [8] Vivas D, Roldan I, Ferrandis R, *et al.* Perioperative and Periprocedural Management of Antithrombotic Therapy: Consensus Document of SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT and AEU[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2018, 71(7): 553-564.
- [9] Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, *et al.* Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF)[J]. *Circulation*, 2015, 131(5): 488-494.
- [10] Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, *et al.* Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(9): 823-833.
- [11] Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, *et al.* Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(17): 1627-1636.
- [12] Douketis JD, Woods K, Foster GA, *et al.* Bridging anticoagulation with low-molecular-weight heparin after interruption of warfarin therapy is associated with a residual anticoagulant effect prior to surgery[J]. *Thromb Haemost*, 2005, 94(3): 528-531.
- [13] Schulman S, Hwang HG, Eikelboom JW, *et al.* Loading dose vs. maintenance dose of warfarin for reinitiation after invasive procedures: A randomized trial[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(8): 1254-1259.
- [14] Tafur AJ, McBane R 2nd, Wysokinski WE, *et al.* Predictors of major bleeding in peri-procedural anticoagulation management[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(2): 261-267.
- [15] Sjogren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, *et al.* Safety and Efficacy of Bridging With Low-Molecular-Weight Heparin During

- Temporary Interruptions of Warfarin: A Register-Based Cohort Study[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(8):961-966.
- [16] Clark NP, Douketis JD, Hasselblad V, *et al.* Predictors of perioperative major bleeding in patients who interrupt warfarin for an elective surgery or procedure: Analysis of the BRIDGE trial[J]. *Am Heart J*, 2018, 195:108-114.
- [17] Methavigul K, Methavigul R. Use of simplified HAS-BLED score in patients with atrial fibrillation receiving warfarin[J]. *J Arrhythm*, 2019, 35(5):711-715.
- [18] Shaw JR, Douketis J, Le Gal G, *et al.* Peri-procedural interruption of anticoagulation in patients with cancer-associated venous thromboembolism: An analysis of thrombotic and bleeding outcomes[J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(7):1171-1178.
- [19] Passaglia LG, de Barros GM, de Sousa MR. Early postoperative bridging anticoagulation after mechanical heart valve replacement: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(9):1557-1567.
- [20] Berntorp K, Koul S, Nozohoor S, *et al.* Single-center evaluation of a next generation fully repositionable and retrievable transcatheter aortic valve replacement[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1):44.
- [21] Mathew JG, Spyropoulos AC, Yusuf A, *et al.* Efficacy and safety of early parenteral anticoagulation as a bridge to warfarin after mechanical valve replacement[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(6):1120-1128.
- [22] Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, *et al.* Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: Results from the prospective Dresden NOAC registry[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(28):1888-1896.
- [23] Di Biase L, Romero J, Briceno D, *et al.* Peri-procedural and long-term safety and feasibility of direct oral anticoagulants in patients with biological valve undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: A prospective multicenter study[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2021, 61(3):617-622.
- [24] Black-Maier E, Kim S, Steinberg BA, *et al.* Oral anticoagulation management in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac implantable electronic device implantation[J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(9):746-751.
- [25] Douketis JD, Syed S, Schulman S. Peri-procedural Management of Direct Oral Anticoagulants; Comment on the 2015 American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Guidelines[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2016, 41(2):127-129.
- [26] Narouze S, Benzon HT, Provenzano D, *et al.* Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications (Second Edition): Guidelines From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2018, 43(3):225-262.
- [27] Douketis JD, Spyropoulos AC, Anderson JM, *et al.* The Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation (PAUSE) Study for Patients on a Direct Oral Anticoagulant Who Need an Elective Surgery or Procedure: Design and Rationale[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(12):2415-2424.
- [28] Schulman S, Carrier M, Lee AY, *et al.* Perioperative Management of Dabigatran: A Prospective Cohort Study[J]. *Circulation*, 2015, 132(3):167-173.
- [29] Douketis JD, Wang G, Chan N, *et al.* Effect of standardized perioperative dabigatran interruption on the residual anticoagulation effect at the time of surgery or procedure[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(1):89-97.
- [30] Capodanno D, Alfonso F, Levine GN, *et al.* ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Dual Antiplatelet Therapy: JACC Guideline Comparison[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(23 Pt A):2915-2931.
- [31] Nunez-Gil IJ, Riha H, Ramakrishna H. Review of the 2017 European Society of Cardiology's Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-Segment Elevation and Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, 33(8):2334-2343.
- [32] Myles PS, Smith JA, Forbes A, *et al.* Stopping vs. Continuing Aspirin before Coronary Artery Surgery[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(8):728-737.
- [33] Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, *et al.* The incremental risk of noncardiac surgery on adverse cardiac events following coronary stenting[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(25):2730-2739.
- [34] Egholm G, Kristensen SD, Thim T, *et al.* Risk Associated With Surgery Within 12 Months After Coronary Drug-Eluting Stent Implantation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(24):2622-2632.
- [35] Sumaya W, Geisler T, Kristensen SD, *et al.* Dual Antiplatelet or Dual Antithrombotic Therapy for Secondary Prevention in High-Risk Patients with Stable Coronary Artery Disease?[J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(10):1583-1589.
- [36] Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, *et al.* Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery[J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(1):17-32.
- [37] Essandoh M, Dalia AA, Albaghdadi M, *et al.* Perioperative Management of Dual-Antiplatelet Therapy in Patients With New-Generation Drug-Eluting Metallic Stents and Bioresorbable Vascular Scaffolds Undergoing Elective Noncardiac Surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, 31(5):1857-1864.
- [38] DeStephan CM, Schneider DJ. Antiplatelet therapy for patients undergoing coronary artery bypass surgery[J]. *Kardiol Pol*, 2018, 76(6):945-952.
- [39] Godier A, Mesnil M, De Mesmay M, *et al.* Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients with recent intracranial stenting undergoing invasive procedures: A prospective case series[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(1):e2-5.
- [40] Van Tuyl JS, Newsome AS, Hollis IB. Perioperative Bridging With Glycoprotein II b/III a Inhibitors Versus Cangrelor: Balancing Efficacy and Safety[J]. *Ann Pharmacother*, 2019, 53(7):726-737.
- [41] Sandinge AS, Janefeldt A, Pehrsson S, *et al.* Quantification of unbound concentration of ticagrelor in plasma as a proof of mechanism biomarker of the reversal agent, MEDI2452[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7):e0201202.