

**ОБЗОР
REVIEW****УПРАВЛЕНИЕ НА ТЕРАПИЯТА С ПЕРОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНТИ
ПРИ ПАЦИЕНТИ, ПОДЛЕЖАЩИ НА ПЛАНОВИ ХИРУРГИЧНИ ОПЕРАЦИИ
ИЛИ ИНВАЗИВНИ ПРОЦЕДУРИ**

Антония Кишева¹, Айлин Хадживели²

¹Първа катедра по вътрешни болести, Медицински университет – Варна

²Втора клиника по кардиология – неинвазивна, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

**MANAGEMENT OF ORAL ANTICOAGULATION IN PATIENTS UNDERGOING
ELECTIVE SURGERY OR INVASIVE PROCEDURES**

Antoniya Kisheva¹, Aylin Hadjiveli²

¹First Department of Internal Diseases, Medical University of Varna

²Second Cardiology Department, St Marina University Hospital, Varna

РЕЗЮМЕ

Оралните антикоагуланти имат водеща роля за профилактика и лечение на редица сърдечно-съдови заболявания. През последните години се увеличи броят на пациентите, лекувани с антикоагуланти, и броят на използваните медикаменти. Цел на обзора е да се проучи поведението при извършване на хирургични процедури и инвазивни процедури при пациенти, лекувани с антикоагуланти, според наличната медицинска литература. За провеждане на обзора е използвана информацията от научната база данни PubMed. Решението за подхода относно пероралната антикоагулантна терапия зависи от риска от кървене, свързан със самата интервенция и от индивидуалния тромбоемболичен и хеморагичен риск. След оценка на риска се избира подходящата стратегия, която може да бъде временно прекратяване, временно заместване с парентерален антикоагулант или продължаване на терапията. Има разработени алгоритми, но се изисква индивидуален подход и мултидисциплинарно наблюдение.

Ключови думи: антикоагуланти, тромбоемболичен риск, хеморагичен риск, хирургия, инвазивни процедури

ABSTRACT

Oral anticoagulants play a key role in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. In the last years, the number of patients taking oral anticoagulants has been growing and we have more medicaments in use. The aim of this review is to study the management of anticoagulated patients undergoing elective surgery or invasive procedures. The scientific information for this review is taken from PubMed. The decision about oral anticoagulation depends on the bleeding risk associated with the procedure and on the individual thromboembolic and bleeding risk. After the evaluation, the proper strategy is chosen, which could be temporary interruption, bridging with parenteral anticoagulant or continuing therapy. We have algorithms, but individual approach and multidisciplinary care are needed.

Keywords: anticoagulants, thromboembolic risk, bleeding risk, surgery, invasive procedures

ВЪВЕДЕНИЕ

През последните десетилетия лекарствата оказват безпрецедентен положителен ефект върху здравето, водещ до намалена смъртност и заболяемост, и оттам – до подобряване на качество на живот на пациентите (1).

Оралните антикоагуланти имат ключова роля за профилактика и лечение на венозна тромбоемболия, дълбока венозна тромбоза, предсърдно мъждене, белодробна хипертония, механични сърдечни клапи (2). През последните години броят на пациентите, приемащи антикоагуланти, нараства. Увеличава се и общият брой на приеманите лекарства, с което се повишава и рискът от лекарствени взаимодействия на фармакокинетично и фармакодинамично ниво (3). При голяма част от пациентите, лекувани с антикоагуланти, в някакъв етап от живота се налага извършване на операция или инвазивна процедура. Един от страничните ефекти на антикоагулантите е удълженото време на кървене. При продължаване на терапията по време на хирургични процедури се повишава рискът от хеморагични усложнения (4), а при преустановяването ѝ нараства рискът от тромбоемболични събития (5). Няма достатъчно данни от рандомизирани или наблюдателни проучвания в тази насока. Публикувани са няколко практически ръководства за перипроцедурно поведение при пациенти, лекувани с антитромбозни средства (6,7,8,9,10), базирани предимно на мнение на експерти, но приложението им в реалната клинична практика е ограничено и е обект на дебати.

Участието на клиничен фармацевт наред с медицинския екип в менажирането на терапията допринася за оптимизирането ѝ, постигането на по-добро качество на живот и генериране на по-малко разходи (11). Фармацевтичната грижа дава възможност чрез стратификация на индивидуалния риск да се подобри общественото здраве (12).

ЦЕЛ

Цел на обзора е да се проучи поведението при извършване на хирургични процедури и инвазивни процедури при пациенти, лекувани с антикоагуланти според наличната медицинска литература.

МЕТОДИ

За провеждане на обзора е извършено търсене в научната база данни PubMed на пълнотекстови статии по ключови думи на английски език „antithrombotic“, „anticoagulation“, комбинирано с

друго търсене по ключови думи „surgery“ и „invasive procedures“, публикувани през периода 2000–2020 година.

РЕЗУЛТАТИ

В научната литература са описани три възможни подхода относно пероралната антикоагулантна терапия при предстоящо оперативно лечение или инвазивни процедури: временно прекратяване, временно заместване с парентерален антикоагулант или друг антитромбозен медикамент, или продължаване на терапията. Решението зависи от риска от кървене, свързан със самата интервенция и от индивидуалния тромбоемболичен и хеморагичен риск.

Определяне на риска от кървене, свързан с процедурата

Голямото кървене се дефинира като кървене, което е завършило фатално, довело е до спадане на хемоглобина с поне 20 g/L или е наложило преливане на поне 2 сака еритроцитна маса. За голямо се счита и кървенето, настъпило в критична анатомична зона като интракраниално или ретроперитонеално (13). Класификацията на плановите хирургични интервенции и процедури според хеморагичния риск е представена на табл. 1.

Определяне на индивидуалния риск

Основните фактори, които повишават тромбоемболичния риск, са наличие на предсърдно мъждене (ПМ), механична сърдечна клапа и преживяна артериална или венозна тромбоза през предходните три месеца.

Тромбоемболичен риск при предсърдно мъждене

Най-използваният модел за определяне на риска при пациенти с неклапно ПМ е CHA2DS2VASc score, табл. 2 (15). Пациенти без клинични рискови фактори за инсулт не се нуждаят от антитромбозна терапия, докато пациенти с рискови фактори за инсулт (т.е. CHA2DS2VASc скор 1 или повече за мъжете и 2 или повече за жените) са показани за лечение с ОАК.

Хеморагичен риск при предсърдно мъждене

Наред с определянето на емболичния риск трябва да се оцени и рискът от хеморагия. Разработени са редица предсказващи скали – HASBLED, ATRIA, HEMORR2HAGES и др. Последните препоръки на Европейското кардиологично дружество обединяват всички тези скали и акцентират върху разпознаването на рисковите фактори за кървене и повлияването на тези, които могат да бъдат модифицирани, табл. 3 (12).

Табл. 1. Класификация на плановите хирургични интервенции и процедури според риска от кървене, адаптирано по Steffel и сътр. (14)

Интервенции с незначителен риск	Дентални процедури – екстракция на 1-3 зъба, парадонтална хирургия, инцизия на абсцес, позициониране на имплант
	Интервенции при катаракта или глаукома
	Ендоскопия без биопсия или резекция
	Повърхностна хирургия – инцизия на абсцес, малки дерматологични ексцизии и др.
Интервенции с нисък хеморагичен риск	Ендоскопия с биопсия
	Биопсия на простата или пикочен мехур
	Електрофизиологично изследване или катетърна аблация (с изключение на комплексни процедури)
	Имплантация на пейсмейкър или ICD (освен в условията на вродени сърдечни заболявания)
Интервенции с висок хеморагичен риск	Комплексна ендоскопия (полипектомия, ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография със сфинктеротомия)
	Спинална или епидурална анестезия; лумбална диагностична пункция
	Гръдна хирургия
	Абдоминална хирургия
	Голяма ортопедична операция
	Чернодробна биопсия
	Трансуретрална резекция на простатата
	Бъбречна биопсия
Екстракорпорална литотрипсия	
Интервенции с много висок риск от кървене и повишен тромбоемболичен риск	Комплексна левостранна аблация (изолация на пулмонални вени, някои аблации за камерна тахикардия)

Табл. 2. Клинични рискови фактори за инсулт, транзиторна исхемична атака и системен емболизъм в CHA₂DS₂-VASc скор

CHA₂DS₂-VASc рискови фактори	точки
Застойна сърдечна недостатъчност Признаци/симптоми на сърдечна недостатъчност или обективни данни за намалена левокамерна изтласкваща фракция	+1
Хипертония Кръвно налягане в покой >140/90 mmHg при минимум две измервания или настоящо антихипертензивно лечение	+1
Възраст 75 или повече години	+2
Захарен диабет Глюкоза на гладно >7 mmol/L (125 mg/dL) или лечение с перорално хипогликемично средство и/или инсулин	+1
Предшестващ инсулт, транзиторна исхемична атака или тромбоемболизъм	+2
Съдова болест Предшестващ миокарден инфаркт, периферна артериална болест или аортна плака	+1
Възраст 65–74 години	+1
Женски пол	+1
Общ сбор	0-9

Табл. 3. Рискови фактори за кървене при пациенти, приемащи орални антикоагуланти, адаптирано по Kirchoff (12).

Модифицируеми рискови фактори	<ul style="list-style-type: none"> • Хипертония, особено при кръвно налягане >160 mmHg) • Лабилен INR или време в терапевтични граници <60%, при пациенти на витамин К антагонисти • Медикаментозни средства, предразполагащи към хеморагии, като антитромбоцитни лекарства и нестероидни противовъзпалителни лекарства • Прекомерна употреба на алкохол (≥8 питиета/седмица)
Потенциално модифицируеми хеморагични рискови фактори	<ul style="list-style-type: none"> • Анемия • Нарушена бъбречна функция • Нарушена чернодробна функция • Намален тромбоцитен брой или функция
Немодифицируеми рискови фактори	<ul style="list-style-type: none"> • Възраст (>65 години), (≥75 години) • Анамнеза за голямо кървене • Предшестващ инсулт • Зависима от диализа бъбречна болест или бъбречна трансплантация • Чернодробна цироза • Злокачествено заболяване • Генетични фактори
Хеморагични рискови фактори на базата на биомаркери	<ul style="list-style-type: none"> • Високочувствителен тропонин • Фактор 15 на растежната диференциация • Серумен креатинин/изчислен CrCl

На базата на международния проспективен регистър на пациенти с неклапно ПМ GARFIELD-AF е разработен калкулатор, който едновременно оценява риска от смърт, емболичния и хеморагичния риск (16). Включени са 16 въпроса – възраст, диастолично артериално налягане, телесно тегло, раса, пулс, пол, анамнеза за кървене, ХБЗ III-IV клас, тютюнопушене, наличие на каротидна оклузивна болест, анамнеза за СН или ЛК ФИ <40%, анамнеза за коронарна болест на сърцето или периферна съдова болест, деменция, анамнеза за инсулт, диабет и използване на антиагреганти. Калкулаторът превзхожда досега наличните схеми в предсказването на всички неблагоприятни събития.

Тромбоемболичен риск при клапни протези

Тромбоемболичният риск при пациенти с механични клапни протези зависи от типа клапа, мястото на имплантация, броя имплантирани клапи и индивидуалния риск. По-нисък риск носят аортните клапни протези с две платна, без ПМ и без други рискови фактори за инсулт. С умерен емболичен риск са пациентите с аортни клапни протези с две платна и един или повече от следните рискови фактори – ПМ, предишен инсулт или ТИА; артериална хипертония; захарен диабет; застойна СН; възраст >75 години. Високорискови са всички митрални клапни

протези, аортните клапи, които са тип топка в рамка или с диск, който се отваря и затваря (17).

Преживян тромбоемболизъм

Пациентите, преживели тромбоемболично събитие, са по-високо рискови за периоперативен емболизъм. Сред тях с най-нисък риск са тези, при които венозната тромбоемболия (ВТЕ) е диагностицирана преди повече от 12 месеца и нямат други рискови фактори. В групата с умерен риск попадат лица с ВТЕ преди 3-12 месеца, без тежка тромбофилия (напр. хетерозиготи за фактор V Leiden или мутация на гена за протромбин), рецидивираща ВТЕ и активен карцином (лекуван през последните 6 месеца или на палиативно лечение). Високорискови са пациентите с емболичен инцидент в предходните три месеца или с тежка тромбофилия (дефицит на протеин С, протеин S или антитромбин; наличие на антифосфолипидни антитела; наличие на множество генетични дефекти) (14).

Рискът от повторен артериален емболизъм от сърдечен произход е около 0,5%/ден през първия месец след събитието. В повечето случаи причината е ПМ. По-редки причини са парадоксален емболизъм, небактериален тромботичен ендокардит при пациент с неоплазма, тромб в лява камера (18).

Практически насоки

Поведение при процедури с незначителен риск от кървене

Процедурите с незначителен риск от кървене не изискват прекъсване на антикоагулацията. При пациенти, лекувани с витамин К антагонист (ВКА), е важно да се потвърди, че INR (International Normalized Ratio) не е в супратерапевтична стойност по време на процедурата (19). Трябва да се съобразят евентуални лекарствени взаимодействия при необходимост от антибиотично лечение.

При пациенти, приемащи не-витамин К антикоагуланти (НОАК), се препоръчва процедурата да бъде извършена 18-24 часа след последния прием. Следващият прием на НОАК се назначава 6 часа след интервенцията, което на практика означава, че се пропуска една доза дабигатран или аписабан, а ривароксабан и едоксабан се продължават, без да се пропуска прием (11). Пациентите следва да напуснат лечебното заведение след пълна хемостаза и да бъдат информирани какво да направят и кого да търсят при евентуално кървене.

Поведение при процедури с нисък риск от кървене

Препоръките за пациенти, лекувани с ВКА и нисък риск от кървене, са същите както при процедури с незначителен риск. Проучването BRUISE CONTROL демонстрира, че продължаването на терапията с ВКА (INR < 3) при пациенти с висок емболичен риск, подлежащи на имплантация на пейсмейкър или дефибрилатор, е свързано с по-нисък хеморагичен риск в сравнение с временно заместване с ниско молекулен хепарин (НМХ) (20). Друго проучване – COMPARE при пациенти, подложени на катетърна аблация на пулмонални вени, сочи, че временното преустановяване на терапията с ВКА (INR 2-3) е асоциирано с по-нисък хеморагичен риск, отколкото заместването с НМХ.

Пациентите, лекувани с НОАК, които са с нормална бъбречна функция, следва да приемат последната доза антикоагулант 24 часа преди плановата процедура. При креатининов клирънс (CrCl) 50-79 ml/min лечението с дабигатран се спира поне 36 часа преди интервенцията, а при CrCl 30-49 ml/min \geq 48 часа. Инхибиторите на FXa се преустановяват за \geq 36 часа преди операцията, ако CrCl е 15-29 ml/min. Съпътстващата терапия с амиодарон, дронедазон или верапамил изисква прекъсване за още 24 часа, особено при пациенти с CHA₂DS₂-VASc \leq 3, т.к. тези медикаменти покачват плазмените концентрации на НОАК. Резултатите от проучването BRUISE CONTROL-2 показват, че няма разлика по

отношение на емболичните и хеморагичните инциденти при имплантиране на устройства при пациенти, които преустановяват терапията с НОАК за 48 часа срещу групата с непрекъснато лечение (21).

Наскоро бяха публикувани данните от проучването MARK с 9700 пациенти, приемащи антитромбозна терапия, подложени на медицински процедури, свързани с кървене. Установява се по-висока честота на тромбоемболичните събития, голямото кървене и смъртността при преустановяване на антикоагулантите за процедури с нисък риск от кървене (22).

Процедури с висок хеморагичен риск

Процедурите с висок хеморагичен риск изискват преустановяване на антикоагуланта или временно заместване с НМХ. Решението зависи и от индивидуалния емболичен риск. Пациентите, приемащи ВКА, с нисък или умерен емболичен риск трябва да преустановят лечението 5 дни преди процедурата за варфарин и 3 дни за аценокумарол и да го възстановят 1 ден след провеждането ѝ (23). Тези препоръки важат за пациенти, които нямат сериозно чернодробно страдание и са поддържали INR между 2 и 3 една седмица преди процедурата (24). При супратерапевтични стойности на INR може да се наложи преустановяване на приема на ВКА за по-дълъг период. Ако пациентът е със субтерапевтична стойност на INR, терапията може да бъде спряна 1 ден по-късно (2 дни за аценокумарол и 4 дни за варфарин). Таргетната стойност на INR за провеждане на инвазивна процедура е под 1,5.

Пациентите, лекувани с НОАК, следва да преустановят антикоагулантното лечение поне 48 часа преди оперативната интервенция. Както вече беше споменато, при наличие на бъбречна дисфункция или прием на медикаменти, покачващи плазмената концентрация на антикоагуланта, спирането на терапията става по-рано (11).

Повечето ръководства препоръчват временно заместване на антикоагуланта само при болни с висок емболичен риск. НХМ или нефракционираният хепарин (при Clcr < 30ml/min) се започват при INR < 2 или след пропускане на 2-3 дози от ВКА. Последната доза НМХ се прилага 12 часа преди операцията, ако се касае за профилактична доза и 24 часа преди операцията, ако пациентът е лекуван с терапевтични дози. Възстановяването на приема на ВКА се препоръчва да бъде 12 часа след процедурата. Скорошно проучване показва, че няма бенефит от временната заместващата терапия постоперативно по отношение на намаляване на кървенето, на тромбоемболизма и смъртността. В PERIOD-2 са вклю-

чени 1471 пациенти с ПМ и/или механични клапни протези, при които варфарин е преустановяван 6 дни преди процедурата и е извършвано заместване с далтепарин субкутанно в доза 200 UI/kg на ден -3 и -2 и 100 UI/kg 24 часа преди процедурата. Варфарин е рестартиран вечерта след процедурата, като пациентите са рандомизирани на далтепарин или плацебо за поне 4 дни до постигане на INR >1,9. Не е отчетена сигнификантна разлика в двете групи.

Заместваща терапия с хепарин или НМХ не се препоръчва при пациенти, лекувани с НОАК, т.к. от една страна намаляването на антикоагулантното действие на НОАК е предвидимо, а от друга смесването на два антикоагуланта покачва риска от кръвене (11).

Няма смисъл от временното заместване на антикоагулант с ацетилсалицилова киселина (АСК), т.к., от една страна, АСК не осигурява профилактика при заболявания, изискващи антикоагулант, а от друга – употребата ѝ дори и в ниски дози е свързана с висок риск от усложнения и нежелани лекарствени реакции, вкл. гастроинтестинално кръвене (25).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Извършването на планова хирургична интервенция или инвазивна процедура при пациенти, приемащи перорален антикоагулант, изисква точна оценка на риска от самата интервенция и индивидуалния тромбоемболичен и хеморагичен риск. Въпреки че има разработени алгоритми, изборът на стратегия невинаги е лесен и изисква колаборация между лекари от различни специалности и клинични фармацевти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кирилов Б, Стоименова А, Григоров Е, Георгиев Ст, Петкова-Георгиева Е. Рационална употреба на лекарства. ТЕА Дизайн. 2019. ISBN 978-619-90647-9-5
2. Belov I, Vinokurov IA. Anticoagulants in surgical practice. *Khirurgiia (Mosk)*, 2013; 45-48
3. Georgiev KD, Hvarchanova N, Georgieva M, Kanazirev B. The role of the clinical pharmacist in the prevention of potential drug interactions in geriatric heart failure patients. *Int J Clin Pharm*, 2019;41(6):1555–1561. <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00918-z>
4. Majeed A, Hwang H, Connolly S, Eikelboom J, Ezekowitz M et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*, 2013; 128:2325-2332. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002332
5. Mashour GA, Shanks AM, Kheterpal S. Perioperative stroke and associated mortality after noncardiac, nonneurologic surgery. *Anesthesiology*, 2011;114:1289–1296. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318216e7f4>

6. Llau JV, Ferrandis R, Castillo J et al. Management of direct action oral anticoagulants in the perioperative period and invasive techniques. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2012;59:321-330. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2012.01.007>
7. Capodanno D, Angiolillo D. Management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease requiring cardiac and noncardiac surgery. *Circulation*, 2013; 128:2785-2798. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003675>
8. Spyropoulos A, Al-Badri A, Sherwood M, Douketis J. Perioperative management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost*, 2016;14:875-885. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.13305>
9. Raval A, Cigarroa J, Chung M et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and perioperative setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2017;135:e604-e633 <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000477>
10. Doherty J, Gluckman T, Hucker W et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for perioperative management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:871-898. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.024>
11. Гетов И, Костов Е, Лебанова Х, Григоров Е. Клинична фармация – същност, развитие и предизвикателства за практиката. *Медицински преглед*, 2013;49(3):30-36.
12. Веков Т. Фармацевтичната грижа – неусвоена възможност за подобряване на общественото здраве. *Обща медицина*, 2014; 16(1):35-38
13. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, 2011;123(23):2736-47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449>
14. Steffel J, Verhamme P, Potpara T, Albaladejo P, Antz M et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 2018; 39(16):1330-1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>
15. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016; ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal*, 2016;37:2893-2962.
16. Fox K, Virdone S, Pieper K, GARFIELD-AF Investigators. P5708 Balancing risk and benefit in patients with atrial fibrillation: the GARFIELD-AF risk score. *European Heart Journal*, 2019;40(Supplement_1) <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz746.0649>
17. 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. *Chest*, 2012;141(2 Suppl):e326S-e350S. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2298>
18. Nixon JV. Left ventricular mural thrombus. *Arch Intern Med*, 1983;143(8):1567-71. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1983.00350080085018>

19. Tran HA, Chunilal SD, Harper PL, Tran H, Wood EM, Gallus AS. An update on consensus guidelines for warfarin reversal. *The Medical Journal of Australia*, 2013;198(4):198-199. <http://dx.doi.org/10.5694/mja12.10614>
20. Birnie D, Healey J, Wells G, BRUISE CONTROL Investigators. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med*, 368 (2013):2084-2093. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1302946>
21. Birnie D. A randomized controlled trial of continued versus interrupted direct oral anti-coagulant at the time of device surgery - BRUISE CONTROL-2. En: American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 2017); 2017 Nov 11-15; Anaheim, California, Estados Unidos. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2017/11/10/21/56/bruise-control-2>
22. Gotoh S, Yasaka M, Nakamura A, Kuwashiro T, Okada Y. Management of Antithrombotic Agents During Surgery or Other Kinds of Medical Procedures With Bleeding: The MARK Study. *JAHA*, 2020;9(5). <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012774>
23. Alegria-Barrero E, Alegria-Barrero A. How to manage anticoagulated patients undergoing elective surgery or invasive pr, April 2019, <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-7/How-to-manage-anticoagulated-patients-undergoing-elective-surgery-or-invasive-pr>.
24. Vivac D, Roldán I, Ferrandis R, Marín F, Roldán V 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, SERVEL, SECOT and AEU. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 2018;71(7):553–564. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.01.029>
25. Балкански Ст, Пейкова Л, Григоров Е, Гетов И. Преглед на употребата на ниски дози ацетилсалицилова киселина като антитромботична терапия. *Сърдечно-съдови заболявания*, 2014;45(3):3-9.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
Гл. ас. д-р Антония Кишева, д.м.
Ул. „Княз Николаевич“ 23, вх. Б
Тел. +359887425210
Варна 9002
e-mail: tony_kisheva@yahoo.com