

تنظیم داروهای قلبی پیش از جراحی‌های غیر قلبی

دکتر افروز معتمد*، دکتر شیما رضوی دشتی**

چکیده:

بیماری قلبی یکی از عوامل مهم مؤثر در پیش آگهی جراحی‌های غیر قلبی است. بیماران قلبی اغلب داروهای متنوعی دریافت می‌کنند که بر شرایط و نحوه درمان قبل و بعد از عمل اثرگذار است. امروزه با افزایش امید به زندگی، نیاز به جراحی‌های قلبی رو به افزایش است. به همین دلیل تنظیم داروهای قلبی قبل از جراحی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در این مقاله به اجمال مروری بر نحوه تنظیم داروهای قلبی قبل و بعد از جراحی غیر قلبی خواهد شد.

واژه‌های کلیدی: جراحی غیر قلبی، داروی قلبی، ضدانعقاد

زمینه و هدف

که با استرس همودینامیک و قلبی بیشتری همراهند. در مورد ایسکمی میوکارد حین و بعد از عمل، دو مکانیسم دخیل هستند: اول عدم تطابق نسبت عرضه - تقاضا در جریان خون قلب در پاسخ به نیاز متابولیک و دوم سندرم‌های حاد کرونر [Acute Coronary Syndrome (ACS)] به علت پارگی پلاک حساس آترواسکلروتیک.¹

اعمال جراحی بزرگ در 4% جمعیت جهان در سال انجام می‌شود که 30% این بیماران، بیماری‌های قلبی عروقی همراه دارند. میانگین میزان عوارض کلی جراحی غیر قلبی 7-11% و میزان مورتالیتیه آن‌ها 1/5 - 0/8% می‌باشد که حدود 42% این موارد به علت عوارض قلبی رخ می‌دهد.²

بیماری‌های قلبی یکی از علل بالقوه ایجاد عوارض و افزایش هزینه‌های بستری در اعمال جراحی غیر قلبی محسوب می‌شوند. خطر این عوارض با وضعیت بیمار پیش از جراحی، بیماری‌های همراه، فوریت، وسعت، نوع و طول مدت عمل جراحی ارتباط مستقیم دارد؛ بنابراین تنظیم داروهای قلبی در دوره قبل و بعد از جراحی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

عوارض قلبی بخصوص در بیماران مبتلا به بیماری ایسکمیک قلبی [Ischemic Heart Disease (IHD)] تحت درمان یا بدون علامت، اختلال عملکرد بطن چپ، بیماری‌های دریچه‌ای قلب [Valvular Heart Disease (VHD)] و آریتمی رخ می‌دهد که تحت اقداماتی قرار می‌گیرند

* نویسنده پاسخگو: دکتر افروز معتمد

تلفن: 88520906

E-mail: Motamed.afrouz@gmail.com

* متخصص قلب و عروق، فلوشیپ اینترونشن، بیمارستان مهاد

** متخصص قلب و عروق، بیمارستان مهاد

تاریخ وصول: 1396/07/02

تاریخ پذیرش: 1396/10/02

است دلیوریوم پس از عمل را در بیماران تحت جراحی عروقی افزایش دهد. بیمارانی که در تست ورزش ایسکمی نشان می‌دهند، علیرغم استفاده از بتابلوکر قبل و بعد از عمل در معرض خطر بالای عوارض قلبی هستند، زیرا افت فشار خون و ضربان قلب ممکن است در بیماران مبتلا به آترواسکلروز مضر باشد و ریسک استروک و مرگ را افزایش دهد.

کنتراندیکاسیون‌های بتابلوکرها یعنی آسم، اختلالات شدید مسیر هدایتی، برادی کاردی علامت‌دار و هیپوتانسیون علامت‌دار را باید مدنظر قرار داد. بتابلوکرها در بیماران مبتلا به لنگش متناوب، علائم را بدتر نمی‌کنند و بنابراین منع مصرف مطلق ندارند.

زمان شروع درمان و انتخاب دوز مطلوب بتابلوکر بسیار مهم است. دوز بتابلوکر باید به آهستگی افزایش یابد و تا دستیابی به ضربان قلب مناسب و فشار خون هدف تنظیم گردد. این موضوع نیازمند این است که درمان به‌طور ایده‌آل بیش از یک روز (و در صورت امکان حداقل یک هفته تا 30 روز) قبل از جراحی با دوز پایین آغاز گردد. با این حال بسیاری از بیماران طی این دوره زمانی در کلینیک‌های پیش از عمل ویزیت نمی‌شوند که این امر تیتراسیون دوز بتابلوکر را دچار چالش می‌کند.

بلوکرهای انتخابی گیرنده بتا یک بدون فعالیت سمپاتیک ذاتی مناسب‌ترند و آتنولول و بیزوپرولول بر متوپرولول ارجحیت دارند، که احتمالاً به علت متابولیسم وابسته به CYP2D6 متوپرولول است. در بیماران با عملکرد طبیعی کلیه، دوز آتنولول را باید با 50 میلی‌گرم روزانه آغاز کرد و سپس تا دستیابی به ضربان قلب 70-60 ضربه در دقیقه قبل از جراحی تنظیم کرد. این ضربان قلب هدف در سراسر دوره‌ی قبل و بعد از عمل (استفاده از تجویز داخل وریدی زمانی که تجویز خوراکی امکان‌پذیر نیست)، باید مدنظر باشد.

فشار متوسط شریانی طی عمل باید بالای 55 میلی‌متر جیوه نگه داشته شود. در افزایش ضربان قلب پس از عمل به جای افزایش دوز دارو ابتدا باید به دنبال علل زمینه‌ای برای مثال هیپوولمی، درد، خونریزی یا عفونت و درمان آن بود. با توجه به اینکه حوادث قلبی با تأخیر رخ می‌دهند، بهتر است تجویز بتابلوکرها به مدت چند ماه پس از عمل ادامه یابد. بیمارانی که تست استرس مثبت پیش از عمل دارند، باید به‌طور دراز مدت از بتابلوکر استفاده کنند.²

طی 20 سال آینده، افزایش سن جمعیت تأثیر قابل توجهی بر مدیریت درمان بیماران حین و بعد از عمل خواهد داشت. شمار اقدامات جراحی در تقریباً تمام گروه‌ها افزایش خواهد یافت و بیشترین میزان در گروه سنی میانسال و کهنسال خواهد بود. اگر چه مورتالیتیه ناشی از بیماری قلبی در جمعیت کلی رو به کاهش است، شیوع بیماری ایسکمیک قلب، نارسایی قلب و عوامل خطر قلبی عروقی (به‌ویژه دیابت) در حال افزایش هستند. بیماری‌های قلبی عروقی شایع‌ترین بیماری در میان بیماری‌های مهم همراه در بیماران مسن مراجعه‌کننده جهت جراحی غیرقلبی می‌باشد. با این حال به نظر می‌رسد که سن به خودی خود تأثیر چندانی در افزایش خطر عوارض ندارد و این عوارض بیشتر با اورژانسی بودن عمل، بیماری زمینه‌ای قلبی، ریوی و کلیوی مرتبط است.² در این مقاله به‌اجمال، مروری بر تنظیم داروهای قلبی قبل و بعد از اعمال جراحی غیرقلبی خواهیم داشت.

بتابلوکرها

منطق اصلی استفاده از بتابلوکر حین و بعد از عمل، کاهش مصرف اکسیژن میوکارد از طریق کاهش ضربان قلب است. نتایج مطالعات گوناگون درباره اثرات بتابلوکرها مختلف بوده است و علت این اختلاف را می‌توان با تفاوت در شرایط بیماران، نوع جراحی، روش استفاده از بتابلوکر (زمان بندی شروع، طول مدت، تیتراسیون دوز و نوع دارو) و تنوع در پاسخ ضربان قلب توضیح داد. در مطالعاتی که کنترل ضربان قلب دقیق انجام شده، کاهش بسیار قابل توجه انفارکتوس میوکارد پس از عمل گزارش شده است.

استفاده از بتابلوکرها و بعد از عمل در بیماران با ریسک پایین، خطر عوارض قلبی را کاهش نمی‌دهد و حتی ممکن است افزایش دهد. به‌طور کلی توصیه می‌شود هنگامی که بتابلوکر قبلاً برای بیماری عروق کرونر، آریتمی، فشارخون بالا یا نارسایی قلبی تجویز شده باشد، باید ادامه یابد. در نارسایی قلبی جبران نشده، بتابلوکر را باید بر اساس وضعیت بالینی تنظیم کرد و اگر ممکن است، جراحی غیرقلبی را باید تا حصول شرایط طبی پایدار به تأخیر انداخت.

استفاده از بتابلوکرها (عمدتاً آتنولول) در بیماران پرخطر که تحت جراحی‌های بزرگ (به‌طور عمده عروقی) قرار می‌گیرند، مورتالیتیه قلبی و انفارکتوس میوکارد را کاهش می‌دهد. تجویز بتابلوکر قبل و بعد از عمل ممکن

پیشنهادها درباره بتابلوکرها

جدول 1- نحوه مصرف بتابلوکرها قبل و بعد از عمل جراحی

Level	Class	پیشنهادها
B	I	ادامه بتابلوکر قبل و بعد از عمل در بیمارانی که در حال حاضر در حال دریافت آن هستند
B	II _b	آغاز بتابلوکر پیش از عمل در بیمارانی که قرار است تحت جراحی پرخطر قرار بگیرند و کسانی که 2 عامل خطر بالینی یا وضعیت ASA 3 دارند
B	II _b	آغاز بتابلوکر پیش از عمل در بیمارانی که بیماری ایسکمیک قلبی شناخته شده یا ایسکمی میوکارد دارند (*)
B	II _b	اگر قرار است پیش از جراحی بتابلوکر شروع شود، استفاده از آتولول یا بیزوپرولول ارجح است
B	III	آغاز بتابلوکر با دوز بالا حول وحوش عمل بدون تیتراسیون پیشنهاد نمی شود
B	III	آغاز بتابلوکر قبل از عمل در بیمارانی که قرار است تحت جراحی کم خطر قرار بگیرند، پیشنهاد نمی شود

ASA = American Society of Anesthesiologists

* درمان به طور ایده آل باید بین 2-30 روز قبل از جراحی، با دوز کم آغاز و پس از عمل ادامه یابد. هدف درمان ضربان قلب استراحت بین 60-70 ضربه در دقیقه و فشار خون سیستولی بالای 100 میلی متر جیوه است

استاتین‌ها

4) افراد 40-75 ساله فاقد ASCVD بالینی یا دیابت با LDL بالای 70 که خطر ده ساله ASCVD بالای 7/5 درصد دارند.^{4,3}

بیماران مبتلا به آترواسکلروز غیرکرونی (کاروتید، محیطی، آئورت، کلیوی) صرف نظر از نوع جراحی غیرقلبی باید به عنوان پیشگیری ثانویه استاتین دریافت کنند. فواید استفاده از استاتین‌ها قبل و بعد از عمل شامل موارد زیر است:

- 1- کاهش میزان مرگ 30 روزه، انفارکتوس میوکارد، مورتالیتته دراز مدت و میزان حوادث قلبی عروقی
- 2- کاهش خطر عوارض بعد از ترمیم آندوواسکولار آنوریسم آئورت شکمی
- 3- کاهش خطر استروک پس از استنت گذاری کاروتید
- 4- کاهش خطر فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل
- 5- کاهش خطر نارسایی حاد کلیه و مورتالیتته کمتر در بیماران دچار عوارض پس از عمل یا اختلال عملکرد ارگان‌های متعدد

استاتین‌ها باعث کاهش کلسترول، افزایش گیرنده‌های LDL و افزایش جذب کبدی LDL-C از جریان خون می‌شوند. استاتین‌ها همچنین باعث ثبات پلاک کرونی از طریق اثرات پلیوتروپیک نیز می‌شوند که ممکن است از پارگی پلاک و متعاقب آن انفارکتوس میوکارد در دوره‌ی قبل و بعد از عمل جلوگیری کنند.

در چهار گروه از بیماران درمان با استاتین، حوادث قلبی عروقی آترواسکلروتیک را کاهش می‌دهد: 1) افراد مبتلا به بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک بالینی (ASCVD)، سابقه سکتته قلبی، آنژین پایدار یا ناپایدار، سابقه رواسکولاریزاسیون عروق کرونر یا دیگر عروق، سکتته مغزی، حمله ایسکمیک گذرا، بیماری عروق محیطی با منشأ آترواسکلروز

2) افراد مبتلا به LDL بالای 90

3) افراد 40-75 ساله دیابتی و LDL بالای 70 فاقد

ASCVD بالینی

می‌شود ولی برای ارزیابی نقش پروفیلاکتیک آن در بیماران تحت جراحی غیرقلبی مطالعات بیشتری لازم است.⁵ اثر نیتروگلیسرین داخل وریدی قبل و بعد از عمل بر ایسکمی حوالی عمل مورد بحث است و هیچگونه اثری بر بروز انفارکتوس میوکارد یا مرگ قلبی ندارد. بعلاوه استفاده از نیتروگلیسرین قبل و بعد از عمل ممکن است منجر به افزایش ضربان قلب و افت فشار خون شده و خطرناک باشد.²

مهارکننده‌های ACE (ACEIs) و مسدودکننده‌های رسپتور آنژیوتانسین (ARBs)

فشار خون بالا قبل و بعد از عمل نیاز به درمان دقیق دارد زیرا می‌تواند منجر به عوارضی چون ایسکمی میوکارد، حمله قلبی و حتی مرگ شود. اثر این داروها در درمان فشار خون بالا ثابت شده است، اما موربیدیت و مورتالیتت قلبی عروقی قبل و بعد از عمل را در بیماران پر خطر کاهش نمی‌دهند.⁶ اینکه بیمار به چه علت این داروها را مصرف می‌کند، (فشار خون بالا یا نارسایی قلب) بسیار مهم است. اگر دارو به علت فشار خون بالا تجویز شده است، قطع آن 24 ساعت قبل از عمل باید در نظر گرفته شود و به محض اینکه حجم و فشار خون پس از عمل به ثبات رسید، باید دوباره از سر گرفته شوند. استفاده از این داروها به ویژه در کسانی که هم‌زمان بتابلوکر مصرف می‌کنند، ممکن است منجر به افت شدید فشار خون شود.

یکی از محدودیت‌های بالقوه استفاده از استاتین قبل و بعد از عمل، نبود فرمولاسیون تزریقی است، بنابراین بهتر است از استاتین‌های دارای نیمه عمر طولانی (مثلاً آتوروستاتین) یا فرمولاسیون‌های طولانی رهش (مثلاً لواستاتین) استفاده شود. نگرانی که درباره استفاده از استاتین قبل و بعد از عمل وجود دارد، خطر میوپاتی و رابدومیولیز است که عواملی مثل اختلال عملکرد کلیوی پس از جراحی و استفاده از داروهای متعدد طی بیهوشی، این خطر را افزایش می‌دهند. هر چه استفاده از استاتین‌ها زودتر آغاز گردد، بهتر می‌توان اثرات جانبی بالقوه آن‌ها را تشخیص داد.

در بیمارانی که استاتین مصرف نمی‌کرده‌اند، استاتین‌ها به‌طور ایده‌آل باید حداقل 2 هفته قبل از عمل آغاز گردند تا حداکثر اثرات تثبیت‌کنندگی پلاک را داشته باشند و حداقل یک ماه پس از جراحی ادامه یابند. در بیمارانی که تحت جراحی غیرعروقی قرار می‌گیرند، اگر اندیکاسیون دیگری نداشته باشند، مدرکی دال بر فایده استفاده از استاتین پیش از عمل وجود ندارد (جدول 2).²

نیترات‌ها

نیترات‌ها یکی از پرکاربردترین داروهای قلبی عروقی هستند که موجب کاهش پره‌لود قلب و بهبود پرفیوژن میوکارد می‌شوند. شواهد نشان داده که نیکوراندیل موجب کاهش بروز ایسکمی میوکارد قبل و بعد از جراحی

جدول 2- توصیه‌ها در مورد مصرف استاتین‌ها قبل و بعد از عمل جراحی

Level	Class	توصیه‌ها
C	I	در کسانی که سابقه مصرف دارند، ادامه‌ی استاتین قبل و بعد از عمل
B	II _a	شروع استاتین پیش از عمل را باید در بیمارانی که تحت جراحی عروق قرار می‌گیرند، به‌طور ایده‌آل حداقل دو هفته پیش از عمل در نظر گرفت

جدول 3- توصیه‌ها درباره استفاده از ACEIs و ARBs قبل و بعد از عمل جراحی

Level	Class	توصیه‌ها
C	II _a	ادامه درمان تحت پایش دقیق طی جراحی غیرقلبی در بیماران مبتلا به نارسایی قلب پایدار
C	II _a	آغاز درمان حداقل یک هفته قبل از جراحی در بیماران نارسایی قلبی پایدار
C	II _a	قطع موقتی دارو پیش از جراحی غیرقلبی در بیماران فشار خونی

به صورت خوراکی مجدداً شروع شود. در دوره قبل و بعد از عمل، وضعیت حجم خون در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی باید به طور دقیق پایش شود و توسط دیورتیک‌های قوسی یا مایعات تنظیم گردد. احتمال اختلالات الکترولیتی در بیماران دریافت کننده دیورتیک باید در نظر گرفته شود. تا 34% بیماران تحت جراحی (عمدتاً جراحی غیرقلبی) ممکن است دچار هیپوکالمی شوند که خطر فیبریلاسیون بطنی و ایست قلبی را در بیماران قلبی به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد. باید به بیمارانی که دیورتیک مصرف می‌کنند و بیمارانی که مستعد آریتمی هستند، توجه ویژه داشت. هرگونه اختلال الکترولیتی (به ویژه هیپوکالمی و هیپومگنیزمی) را باید در زمان پیش از جراحی تصحیح کرد. البته خطر اصلاح سریع الکترولیتی پیش از عمل در بیماران بدون علامت ممکن است بیشتر از فایده‌اش باشد و اختلالات الکترولیتی جزئی بدون علامت نباید جراحی را به تأخیر اندازند.²

آسپرین

مطالعات از استفاده روتین آسپرین در بیماران تحت جراحی غیرقلبی حمایت نمی‌کنند، ولی مشخص نیست که آیا بیماران با خطر کم خونریزی قبل و بعد از عمل و خطر بالای حوادث ترمبوآمبولیک از آسپرین با دوز پایین سود می‌برند یا خیر. اگر خطر خونریزی از فایده بالقوه قلبی عروقی بیشتر است، آسپرین باید قطع شود. آسپرین در بیمارانی که تحت جراحی ستون فقرات یا جراحی مغزی خاص قرار می‌گیرند، حداقل به مدت 7 روز قطع شود. در نتیجه، استفاده از آسپرین با دوز کم در بیماران تحت جراحی غیرقلبی باید بر اساس فردمحور تصمیم‌گیری شود که بستگی به ریسک خون‌ریزی قبل و بعد از عمل در برابر خطر عوارض ترومبوتیک دارد.²

مصرف هم‌زمان آسپرین و پلاویکس (Dual Anti Platelet Therapy = DAPT) 5 تا 25% بیماران دارای استنت کرونر طی 5 سال اول تعبیه استنت نیاز به جراحی غیرقلبی پیدا می‌کنند. پیش‌آگهی ترومبوز استنت از انسداد مجدد کرونر بسیار بدتر است و قطع زودرس DAPT در بیماران دارای استنت کرونر، قوی‌ترین پیش‌بینی کننده‌ی ترومبوز استنت است. عواقب ترومبوز استنت بر اساس محل تعبیه استنت متفاوت است، برای مثال ترومبوز استنت تنه Left Main در بیشتر موارد کشنده است.²

در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد سیستولی بطن چپ که از نظر بالینی پایدارند، منطقی به نظر می‌رسد که این داروها تحت پایش دقیق طی دوره قبل و بعد از عمل ادامه یابند. زمانی که اختلال عملکرد بطن چپ طی ارزیابی پیش از عمل در بیماران درمان نشده که وضعیت پایداری دارند، تشخیص داده می‌شود، در صورت امکان باید جراحی را به تعویق انداخت تا اجازه تشخیص علت زمینه‌ای و شروع ACEIS و بتابلوکرها داده شود (جدول 3).^{7و2}

مسدودکننده‌های کانال کلسیم (CCB)

مطالعات نشان داده‌اند که مصرف مسدودکننده‌های کانال کلسیم، منجر به کاهش ایسکمی میوکارد و تاکی کاردی فوق بطنی در بیماران تحت جراحی غیرقلبی می‌شوند. در این زمینه دیلتیازم مفیدتر است. استفاده از دی هیدروپیریدین‌های کوتاه اثر (به ویژه کپسول‌های نیفدیپین) باید اجتناب شود. اگر چه مسدودکننده‌های کانال کلسیم غیر دهیدروپیریدین در بیماران مبتلا به نارسایی قلب و اختلال عملکرد سیستولی کاربرد ندارد، آغاز یا ادامه مصرف آن‌ها در بیمارانی که بتابلوکر را تحمل نمی‌کنند، در نظر گرفته می‌شود. بعلاوه، مسدودکننده‌های کانال کلسیم را باید طی جراحی غیرقلبی در بیماران مبتلا به آنژین وازواسپاستیک ادامه داد.²

اگونست‌های گیرنده آلفا دو (a2RA)

اگونست‌های گیرنده آلفا دو را نباید در بیمارانی که تحت جراحی غیرقلبی قرار می‌گیرند، تجویز کرد زیرا منجر به کاهش مرگ و میر یا انفارکتوس میوکارد در بیماران تحت جراحی غیرقلبی نمی‌شوند و با خطر افت شدید فشار خون (به خصوص در مورد کلونیدین) همراه هستند.²

دیورتیک‌ها

اگر بیمار به علت فشار خون بالا دیورتیک مصرف می‌کند، باید تا روز جراحی آن را ادامه داد و هرگاه ممکن بود به صورت خوراکی از سر گرفت. در نارسایی قلبی اگر علائم یا نشانه‌های احتباس مایع وجود دارد، افزایش دوز را باید در نظر گرفت. در بیماران دچار هیپوولمی، هیپوتانسین یا اختلالات الکترولیتی کاهش دوز را باید مدنظر قرار داد. در کل، درمان دیورتیک (اگر برای کنترل نارسایی قلب ضروری است) باید تا روز جراحی ادامه یابد و هر زمان ممکن باشد

خطر ایسکمی ترومبوز استنت و خطر عواقب خونریزی در نظر گرفته شود. با توجه به پیچیدگی این ملاحظات، بهترین تصمیم بر اساس نظر کلی جراح، متخصص بیهوشی، متخصص قلب و بیمار گرفته می‌شود.⁸

جراحی غیرقلبی انتخابی: تا تکمیل دوره کامل درمان ضدپلاکتی دوگانه به تعویق انداخته شود. جراحی انتخابی باید حداقل 4 هفته و به طور ایده آل تا 3 ماه بعد از تعبیه استنت غیردارویی و یک سال پس از تعبیه استنت دارویی به تعویق انداخته شود. نکته مهم این است که هر گاه امکان دارد، آسپرین در سراسر جراحی باید ادامه یابد.

جراحی غیرقلبی که نمی‌توان به تأخیر انداخت: مثلاً به علت یک پاتولوژی اختصاصی مانند تومورهای بدخیم یا ترمیم آنوریسم عروقی، درمان با درمان ضدپلاکتی دوگانه به مدت حداقل 1 ماه (استنت غیردارویی) تا 3 ماه (استنت دارویی نسل جدید)؛ مستقل از حاد بودن بیماری کرونر، قابل قبول است. با این حال چنین اقدامات جراحی باید در بیمارستانی که کت لب شبانه روزی در دسترس است، صورت گیرد تا در موارد حوادث آترو ترومبوتیک قبل و بعد از عمل بتوان بیمار را فوراً درمان کرد. البته درمان منفرد ضد پلاکتی (ترجیحاً با آسپرین) باید ادامه یابد.

برای بیماران در معرض خطر بالای ترومبوز استنت، درمان موقت با مهارکننده‌های برگشت‌پذیر گلیکوپروتئین داخل وریدی همانند Eptifibatid یا Tirofiban را باید در نظر داشت. انوکسپارین یا هپارین برای درمان موقت در این بیماران فایده‌ای ندارد. درمان ضدپلاکتی دوگانه باید تا آنجا که ممکن است پس از جراحی سریع‌تر (در صورت امکان طی 48 ساعت) از سر گرفته شود.²

برگرداندن درمان ضد پلاکتی

برای بیماران دریافت‌کننده درمان ضد پلاکتی که خونریزی بیش از حد یا تهدید کننده حیات قبل و بعد از عمل دارند، ترانسفوزیون پلاکت توصیه می‌شود (جدول 4).²

در تعیین زمان مناسب جراحی غیرقلبی در بیماران با سابقه آنژیوپلاستی باید به این موارد توجه شود: (1) خطر ترومبوز استنت (به‌ویژه اگر باید DAPT قطع شود)؛ (2) عواقب به تعویق انداختن جراحی؛ (3) افزایش خطر خونریزی قبل، بعد و حین عمل و عواقب چنین خونریزی درمان ضدپلاکتی دوگانه به میزان قابل توجهی خطر ترومبوز استنت را کاهش می‌دهد و قطع آنها طی چند ماه اول پس از تعبیه استنت، یکی از مهم‌ترین عوامل خطر ترومبوز استنت است. خطر عوارض ترومبوتیک مرتبط با استنت در 4-6 هفته اول پس از تعبیه استنت بیشترین میزان را دارد؛ ولی حداقل یک سال پس از تعبیه استنت دارویی هم چنان این خطر بالا باقی می‌ماند. بیشترین میزان خطر جراحی مربوط به 6 ماه اول پس از تعبیه استنت است. صرف نظر از زمان جراحی، جراحی با اثرات پیش التهابی و پیش ترومبوتیک همراه است که خطر ترومبوز کرونر را در سطح سگمان عروقی استنت شده بعلاوه در سرتاسر عروق کرونر افزایش می‌دهد.⁸ به طور خلاصه، توصیه می‌شود که درمان ضدپلاکتی دوگانه به مدت حداقل یک ماه پس از تعبیه استنت غیردارویی در بیماری عروق کرونر پایدار، به مدت 6 ماه پس از تعبیه نسل جدید استنت‌های دارویی و تا یک سال در بیمارانی که تحت پلاستی پس از سندرم حاد کرونر قرار گرفته‌اند، صرف نظر از نوع استنت تجویز گردد.

خطر خونریزی در بیماران تحت درمان با ضدپلاکت‌ها که تحت جراحی قرار می‌گیرند، نامشخص است. ادامه آسپرین تا آنجا که امکان دارد توصیه می‌شود. اگر کلوییدوگرل قبل از جراحی قطع شده باشد تا آنجا که ممکن است درمان سریعاً پس از جراحی از سر گرفته شود، زیرا خطر جدی ترومبوز وجود دارد. اگر چه مطالعات اندکی درباره استفاده از عوامل ضدپلاکتی داخل وریدی به عنوان درمان پل‌زننده در بیمارانی که نیاز به قطع موقت درمان ضدپلاکتی دوگانه قبل از جراحی دارند، وجود دارد، هیچ‌گونه شواهد بالینی متقاعدکننده‌ای وجود ندارد که کارایی درمان پل‌زننده را نشان دهد. تصمیم درباره زمان جراحی و قطع درمان ضدپلاکتی دوگانه پس از تعبیه استنت کرونر باید با در نظر گرفتن نوع جراحی و خطر به تعویق انداختن جراحی،

جدول 4- توصیه‌هایی درباره درمان ضد پلاکتی قبل و بعد از عمل جراحی

Level	Class	توصیه‌ها
C	I	توصیه می‌شود که آسپرین به مدت 4 هفته بعد از تعیبه استنت غیردارویی و 12-3 ماه بعد از تعیبه استنت دارویی ادامه یابد، مگر این‌که خطر خون‌ریزی تهدید کننده حیات ناشی از جراحی بسیار بالا باشد
B	II _b	ادامه آسپرین در بیماران که قبلاً با آسپرین درمان شده‌اند، قبل و بعد از عمل ممکن است در نظر گرفته شود و باید بر اساس هر مورد جداگانه تصمیم‌گیری شود که بستگی به خطر خون‌ریزی قبل و بعد از عمل در مقایسه با خطر عوارض ترومبوتیک دارد
B	II _a	قطع آسپرین را در بیمارانی که پیش‌بینی می‌شود کنترل هموستاز طی جراحی مشکل باشد، باید در نظر گرفت
C	II _a	ادامه درمان مهار کننده P2Y ₁₂ به مدت 4 هفته بعد از تعیبه استنت غیردارویی و 12-3 ماه بعد از تعیبه استنت دارویی باید در نظر گرفته شود، مگر این‌که ریسک خون‌ریزی تهدید کننده حیات ناشی از جراحی بسیار بالا باشد
C	II _a	در بیماران درمان شده با مهار کننده P2Y ₁₂ که باید تحت جراحی قرار بگیرند، به تعویق انداختن جراحی به مدت حداقل 5 روز پس از قطع تیکاگرولور و کلوپیدوگرل و به مدت 7 روز در موسوپراسوگرل (اگر از لحاظ بالینی شدنی است) باید در نظر گرفته شود، مگر این‌که بیمار در معرض خطر بالای حوادث ایسکمیک باشد

داروهای ضد انعقادی

سالانه 10-15% بیماران تحت درمان با داروهای ضد انعقادی‌های خوراکی تحت اقدامات تهاجمی قرار می‌گیرند. مصرف داروهای ضد انعقادی با افزایش خطر خون‌ریزی طی جراحی غیرقلبی همراه است. در بعضی از بیماران، فایده داروهای ضد انعقادی از این خطر مهم‌تر است و دارودرمانی باید ادامه یابد یا اصلاح گردد، در حالی که در بیماران در معرض خطر اندک ترومبوز، داروهای ضد انعقادی درمانی باید متوقف شوند تا عوارض خون‌ریزی به حداقل برسد.²

آنتاگونیست‌های ویتامین K (وارفارین)

در بیماران تحت درمان با وارفارین اگر INR کمتر یا مساوی 1/5 باشد، جراحی را می‌توان انجام داد. با این حال، در بیماران دارای خطر بالای ترومبوآمبولی برای مثال بیماران دارای دریچه پروستتیک مکانیکی قلب، دریچه پروستتیک که به تازگی گذاشته شده باشد، سابقه ترمیم دریچه میترا (طی 3 ماه گذشته) یا ترومبوفیلی قطع وارفارین خطرناک است و این بیماران نیاز به درمان وصل کننده با هپارین (یا انوکسپارین) دارند. در کل به جز در موارد دریچه مکانیکی کارایی و ایمنی انوکسپارین نسبت به هپارین به‌عنوان درمان وصل کننده تا جراحی بهتر است. در بیماران در معرض خطر ترومبوآمبولی بالا، دوزهای درمانی

انوکسپارین دو بار در روز و در بیماران با خطر کمتر دوزهای پروفیلاکتیک یک بار در روز توصیه می‌شود. آخرین دوز انوکسپارین نباید بعد از 12 ساعت پیش از عمل جراحی تجویز شود. تنظیم بیشتر دوز در بیماران دارای اختلال عملکرد متوسط تا شدید کلیه ضروری است. توصیه می‌شود که وارفارین 5-3 روز قبل از جراحی قطع و INR روزانه چک شود تا به کمتر از 1/5 برسد و انوکسپارین یا هپارین یک روز پس از قطع وارفارین یا دیرتر به محض اینکه INR به زیر 2 رسید، شروع شود. در بیماران دارای دریچه پروستتیک مکانیکی قلب، شواهد به نفع هپارین داخل وریدی است؛ بنابراین این بیماران بستری و با هپارین تا 4 ساعت قبل از عمل درمان می‌شوند و پس از جراحی مجدد از سر گرفته می‌شود تا INR به محدوده‌ی درمانی برسد. روز عمل، INR باید چک شود و اگر INR بیشتر از 1/5 است بهتر است عمل به تعویق بیفتد.

وارفارین باید روز اول یا دوم پس از جراحی (بسته به هموستاز کافی) با دوز 1/5 برابر دوز قبلی به مدت 2 روز متوالی از سر گرفته شود، سپس دوز نگهدارنده تجویز گردد. هپارین را باید تا زمانی که INR به سطوح درمانی بر می‌گردد ادامه داد. به‌علاوه، نوع اقدام جراحی را باید در نظر داشت، زیرا بر کنترل هموستاز تأثیر می‌گذارد. در بیماران تحت جراحی با خطر خون‌ریزی پایین مانند کاتاراکت یا

بعد از عمل یک اشکال محسوب می‌شود، زیرا در این شرایط آزمایش‌ها، قدرت پیش‌بینی در مورد برگرداندن اثرات این داروها را ندارند.

هدف از مداخله در درمان بیماران تحت درمان با داروهای ضد انعقادی خوراکی جدید قبل از عمل کاهش خونریزی حین عمل و اطمینان از شروع به موقع ولی دقیق پس از جراحی است به طوری که موجب افزایش خطر خونریزی پس از عمل نشود. اگر چه در کل، داروهای ضد انعقادی خوراکی جدید خطر خونریزی کمتری دارند، مدیریت داروهای ضد انعقادی در دوره قبل و بعد از عمل مسئله‌ساز است، زیرا تمام داروهای ضد انعقادی‌ها می‌توانند باعث خونریزی شوند.

فارماکولوژی داروهای ضد انعقادی خوراکی جدید

دابیگاتران مهارکننده رقابتی مستقیم ترومبین است. ریواروکسابان، اپیکسابان و ایدوکسابان فاکتور Xa و فعالیت پروترومبیناز را مهار می‌کند، بنابراین تبدیل پروترومبین به ترومبین را مهار می‌کنند. از آنجایی که دابیگاتران و اندوکسابان سوبسترای انتقال گلیکوپروتئین (P-gp) هستند و اپیکسابان و ریواروکسابان سوبسترای متابولیسم CYP 3A4 هستند؛ بنابراین استفاده هم‌زمان از داروهای القا کننده یا مهار کننده این مسیرها از نظر تداخل بالقوه باید ارزیابی شوند.

اندازه‌گیری آزمایشگاهی اثرات داروهای ضد انعقادی خوراکی جدید

یکی از مزایای داروهای ضد انعقادی خوراکی جدید نسبت به وارفارین شروع و خاتمه اثر سریع همراه با اثرات فارماکوکینتیک و ضد انعقادی قابل پیش‌بینی است. این امر ضرورت پایش درمانی مرسوم به استثنای موارد اختلال عملکرد کلیه را مرتفع می‌کند. تست اختصاصی برای پایش سطح یا اثرات آن‌ها وجود ندارد. همه داروهای ضد انعقادی خوراکی جدید بر تست‌های روتین انعقادی اثر می‌گذارند ولی نه به شیوه‌ای که اجازه دهد اثر داروهای ضد انعقادی آن‌ها از نظر کمی و قابل پیش‌بینی اندازه‌گیری شود.

دابیگاتران (Pradaxa) Dabigatran

این دارو سریعاً از طریق خوراکی جذب می‌شود. با این حال جذب آن در روزهای اول پس از عمل با سرعت

جراحی‌های مینور پوست، هیچ‌گونه نیازی به تغییر درمان آنتی‌کواگولاسیون خوراکی نیست، با این حال، عاقلانه است که INR را در سطح درمانی پایین‌تر نگه داریم.²

برگرداندن اثرات آنتاگونیست‌های ویتامین K

در بیمارانی که نیاز به برگرداندن اثرات داروهای ضد انعقادی جهت اقدامات فوری جراحی وجود دارد، ویتامین K خوراکی یا داخل وریدی با دوز پایین توصیه می‌شود. اثر ویتامین K بر INR بعد از 6-12 ساعت پدیدار خواهد شد. اگر فرصت کافی وجود نداشته باشد، درمان با FFP یا کنسانتره کمپلکس ترومبین (PCC) به علاوه دوز کم ویتامین K خوراکی یا داخل وریدی توصیه می‌شود.

برگرداندن اثرات هپارین (هپارین): معمولاً در موارد نیاز به جراحی، قطع درمان کافی است، زیرا زمان انعقاد 4 ساعت بعد از قطع دارو نرمال می‌شود. هنگامی که هپارین زیر جلدی تجویز می‌شود، اثر ضد انعقادی آن طولانی‌تر شده، برای برگرداندن فوری اثر آن، از پروتامین سولفات می‌توان استفاده کرد. دوز پروتامین سولفات را می‌توان بر اساس میزان هپارین دریافت شده طی 2 ساعت گذشته محاسبه کرد (یک واحد پروتامین سولفات به ازای یک واحد هپارین). برگرداندن اثرات انوکسپارین: اثر ضد انعقادی انوکسپارین به علت نیمه عمر کوتاه، طی 8 ساعت از آخرین دوز بر می‌گردد. اگر نیاز به برگرداندن فوری باشد، می‌توان پروتامین سولفات را به کار برد، ولی فعالیت ضد فاکتور X هرگز به طور کامل خنثی نمی‌شود (حداکثر 50%).

داروهای ضد انعقادی خوراکی جدید غیر از آنتاگونیست ویتامین K (NOAC)

شمار بیماران مصرف‌کننده داروهای ضد انعقادی خوراکی جدید رو به افزایش است و هم‌اکنون به‌طور گسترده‌ای به عنوان جایگزین وارفارین جهت پیشگیری از سکتة مغزی در مواردی از فیبریلاسیون دهلیزی و درمان یا پیشگیری ثانویه ترومبوآمبولی وریدی به کار می‌روند؛ بنابراین ضروری است که پزشکان قادر باشند این داروها را به ویژه در حوالی عمل تنظیم کنند.

داروهای ضد انعقادی خوراکی جدید برخلاف وارفارین اثرات درمانی قابل پیش‌بینی‌تر بدون نیاز به تست‌های پایشی مرسوم و تداخلات دارویی / غذایی اندک دارند. با این حال مزیت عدم نیاز به تست‌های پایشی در شرایط قبل و

توصیه شده است که قطع دابلیگاتران در بیمارانی که تحت جراحی های وسیع یا بی حسی اپیدورال قرار می گیرند، 4-5 روز پیش از عمل صورت گیرد. در بیماران مبتلا به نارسایی کلی توصیه می شود، دابلیگاتران 6 روز قبل قطع شود.

درمان داروهای ضد انعقادی به عنوان پلی تا عمل با هیپارین یا انوکسپارین در بیماران بسیار پر خطر از نظر حوادث ترمبوآمبولیک که نیاز به دوره طولانی تر مداخله در داروهای ضد انعقادی بنا به دلایلی مثل اختلال عملکرد کلیه دارند، به کار می رود. شروع مجدد دابلیگاتران پس از عمل را باید هنگامی در نظر گرفت که به هموستاز دست یافته ایم. با توجه به اینکه 2-3 ساعت پس از مصرف اثر این دارو به حداکثر می رسد، توصیه می شود که دابلیگاتران بین 48-72 ساعت پس از جراحی های دارای ریسک خونریزی بالا و 24 ساعت در اقدامات دارای ریسک خونریزی اندک و در صورتی که خطر ترمبوآمبولی بالا است از سر گرفته شود.

ریواروکسابان (Xarelto) Rivaroxaban

ریواروکسابان به صورت خوراکی تجویز و سریعاً جذب می شود. 2-4 ساعت پس از مصرف به حداکثر غلظت پلاسمایی خود می رسد. نیمه عمر آن معمولاً بین 5-9 ساعت است که در افراد مسن افزایش می یابد. دارای قرص های 10، 15 و 20 میلی گرم است. این دارو به عنوان پروفیلاکسی در برابر ترمبوآمبولی با دوز 10 میلی گرم خوراکی یک بار در روز به مدت 12 روز در موارد جراحی زانو و دوز 10 میلی گرم خوراکی یک بار در روز به مدت 35 روز در موارد جراحی مفصل لگن تجویز می شود. بهتر است که دوز اول بین 6-10 ساعت پس از جراحی جهت اطمینان از اینکه به هموستاز دست یافته ایم، تجویز گردد تا احتمال عوارض پس از جراحی کاهش یابد. آنتی دوت مستقیم این دارو هنوز در حال گذراندن فاز IIIb/IV آزمون های بالینی است ولی کنسانتره کمپلکس پروترومبین ممکن است در بعضی از موارد خونریزی کمک کننده باشد.

توصیه می شود ریواروکسابان 4-5 روز قبل از بلوک نوروآگزیال و 48 ساعت قبل از اقدامات با خطر بالای خونریزی قطع شود و پس از جراحی به محض این که هموستاز کافی برقرار شد، از سر گرفته شود. اگر بیمار قادر به مصرف داروی خوراکی متعاقب جراحی نیست، باید درمان ابتدایی با انوکسپارین را در نظر گرفت.

آهسته تری رخ می دهد. نیمه عمر آن در افراد مسن و مبتلا به نارسایی کلیه افزایش می یابد. با دوز 75 و 150 میلی گرم دو بار در روز تجویز می شود. دابلیگاتران در بیمارانی که تحت جراحی تعویض مفصل زانو یا لگن قرار می گیرند و کلیترانس کراتینین بالای 30 میلی لیتر در دقیقه دارند، برای پروفیلاکسی ترمبوآمبولی توصیه می شود. دوز کلی 110 میلی گرم 1-4 ساعت پس از جراحی و سپس 220 میلی گرم یک بار در روز به مدت 4-5 هفته برای مفصل لگن و به مدت 10 روز برای زانو توصیه می شود.

آنتی دوت دابلیگاتران (Praxbind) Idarucizumab می باشد. می توان آن را برای بر طرف کردن خونریزی جدی در بیماران تحت درمان با این دارو یا برای برگرداندن اثرات داروهای ضد انعقادی آن در بیمارانی که احتمالاً باید تحت جراحی اورژانس قرار بگیرند، به کار برد. به شکل محلول ویال 2.5 g / 50 ml در دسترس است. دوز مؤثر آن 5 گرم است که به صورت دو انفوزیون متوالی 2.5 گرم داخل وریدی تجویز می شود که اثرات ضدانعقادی را طی چند دقیقه برمی گرداند. همودیالیز حدود نیمی از دابلیگاتران را طی 4 ساعت حذف می کند و در بیمارانی مبتلا به نارسایی شدید کلیه در نظر گرفته می شود. در موارد مسمومیت با دارو می توان از شارکول فعال استفاده کرد. به طور خلاصه در ارتباط با خونریزی شدید مرتبط با دابلیگاتران، فشار مستقیم در صورت امکان، اقدامات حمایتی و Idarucizumab پیشنهاد می شود.

اداره قبل و بعد از عمل در بیماران تحت درمان با دابلیگاتران

در اقدامات با خطر اندک خونریزی (مثل آندوسکوپی) صرف نظر از عملکرد کلیه توصیه می شود، دابلیگاتران 24 ساعت قبل قطع شود.

در جراحی های دارای خطر خونریزی بالا قطع دابلیگاتران به عملکرد کلیه بستگی دارد:

در عملکرد نرمال و اختلال عملکرد خفیف کلیه (CrCl > 50 ml / min) باید 48 - 72 ساعت قبل از عمل قطع شود.

در اختلال عملکرد متوسط کلیه (CrCl < 30 - 49 ml / min)، باید 72 - 96 ساعت قبل قطع شود.

اگر اختلال عملکرد شدید کلیه (CrCl < 29 ml / min) وجود دارد، 96 - 144 ساعت قبل قطع شود.

متعدد)، اقدامات جلدی (بیوپسی، جداسازی تومور سطحی) و اقدامات آندوواسکولار، اپیکسابان ادامه می‌یابد.

ایدوکسابان (Savayasa) Edoxaban

از طریق خوراکی تجویز می‌شود و بین یک تا دو ساعت به حداکثر غلظت پلاسمایی خود می‌رسد. توصیه می‌شود در اختلال متوسط تا شدید عملکرد کبد، واکنش قبلی به دایبگاتران و نارسایی شدید کلیه از تجویز آن اجتناب گردد. در کل ایدوکسابان و سایر داروهای ضد انعقادی‌های خوراکی در افراد دارای شاخص توده بدنی بیشتر از 40 یا وزن بیشتر از 120 کیلوگرم توصیه نمی‌شوند. این دارو باید 24 ساعت قبل از اقدامات دارای خطر اندک خونریزی صرف نظر از وضعیت عملکرد کلیه و 72 ساعت قبل از اقدامات دارای خطر خونریزی بالا، قطع شود.

خلاصه

مدیریت بیماران تحت درمان با داروهای قلبی در دوره قبل و بعد از عمل در عصری که شمار بیماران قلبی در حال افزایش می‌باشد یک مقوله مهم است. این امر نیازمند ارزیابی خطر حوادث ترومبو آمبولیک و ایسکمیک طی درمان در مقایسه با خطر ادامه دارو می‌باشد که در مورد هر بیمار متفاوت است و بسته به شرایط باید جداگانه تصمیم‌گیری شود.

در جراحی و اقدامات دارای خطر خونریزی اندک مانند آندوسکوپی، ریواروکسابان 24 ساعت قبل از عمل در بیماران دارای عملکرد طبیعی کلیه، 48 ساعت قبل از جراحی در اختلال عملکرد خفیف کلیه، 72 ساعت قبل از اختلال عملکرد متوسط کلیه قطع شود و اگر اختلال عملکرد کلیه شدید است، 96 ساعت قبل از جراحی قطع گردد. ریواروکسابان را می‌توان با همان دوز قبلی بعد از برقراری هموستاز پس از جراحی دوباره شروع کرد. در اقدامات دارای خطر خونریزی بالا توصیه می‌شود که پس از 72 - 48 ساعت بعد از عمل از سر گرفته شود.

اپیکسابان (Eliquis) Apixaban

از طریق خوراکی جذب می‌شود و 3-4 ساعت پس از مصرف به حداکثر غلظت پلاسمایی خود می‌رسد. با دوز 10 میلی‌گرم دو بار در روز به مدت 7 روز که سپس به 5 میلی‌گرم دو بار در روز کاهش می‌یابد، برای پیشگیری از ترومبوآمبولی تجویز می‌شود. این دارو در بیماران دچار واکنش قبلی به دایبگاتران، نارسایی کبدی، بیماری کبدی همراه با کواگولوپاتی یا نارسایی شدید کلیه نباید مصرف شود. توصیه می‌شود دارو 48 - 24 ساعت قبل از اقدامات پر خطر در بیماران دارای نارسایی خفیف کلیه قطع گردد. در اختلال عملکرد متوسط کلیه، 72 ساعت قبل از جراحی و در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد شدید کلیه 96 ساعت قبل از عمل قطع گردد. در اقدامات با خطر کم خونریزی مانند اقدامات دندانپزشکی (به‌جز کشیدن دندان‌های

Abstract:

Management of Cardiac Medications before and after Non-Cardiac Surgeries

Motamed A. MD FACC^{}, Razavidashti S. MD^{**}*

(Received: 24 Sep 2017 Accepted: 23 Dec 2017)

Heart disease is one of the strongest predictors in prognosis of patients after a non-cardiac surgery. These patients take a variety of medications with potential impact on their peri-op care. As life expectancy increases globally, the need for various types of surgeries is growing. Furthermore, cardiac medication usage on a daily basis is on the rise as well. That's why management of medications for cardiac patients is crucial. This article reviews the management of cardiac medications before and after non-cardiac surgeries.

Key Words: Non-Cardiac Surgery, Cardiac Medication, Anticoagulant

* *Interventional Cardiologist, Mehrad Hospital, Tehran, Iran*

** *Cardiologist, Mehrad Hospital, Tehran, Iran*

References:

1. Duceppe, Emmanuelle, Parlow, Joel, MacDonald, Paul, Lyons, Kristin, McMullen, Michael, Srinathan, Sadeesh, Graham, Michelle, Tandon, Vikas, Styles, Kim & Bessissow, Amal. 2017. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Canadian Journal of Cardiology* 33: 17-32.
2. Steen Dalby Kristensen* (Chairperson) (Denmark), Juhani Knuuti* (Chairperson) (Finland), Antti Saraste (Finland), Stefan Anker (Germany), Hans Erik Bøtker (Denmark), Stefan De Hert (Belgium), Ian Ford (UK), Jose Ramo´ n Gonzalez-Juanatey (Spain), Bulent Gorenek (Turkey), Guy Robert Heyndrickx (Belgium), Andreas Hoefl (Germany), Kurt Huber (Austria), Bernard Iung (France), Keld Per Kjeldsen (Denmark), Dan Longrois (France), Thomas F. Lüscher (Switzerland), Luc Pierard (Belgium), Stuart Pocock (UK), Susanna Price (UK), Marco Roffi (Switzerland), Per Anton Sirnes (Norway), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Vasilis Voudris (Greece), Christian Funck-Brentano (France). 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) Authors / Task Force Members: *European Heart Journal* (2014) 35, 2383-2431 ESC/ESA GUIDELINES doi: 10.1093/eurheartj/ehu282.
3. Whitten RA, Bhimji SS. Statin Medications. [Updated 2017 Nov 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017 Jun.
4. Stone, Neil J, Robinson, Jennifer G, Lichtenstein, Alice H, Goff, David C, Lloyd-Jones, Donald M, Smith, Sidney C, Blum, Conrad & Schwartz, J Sanford. 2014. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline. *Annals of internal medicine* 160: 339-343.
5. Zhao N, Xu J, Singh B, Yu X, Wu T, Huang Y Nitrates for the prevention of cardiac morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No.: CD010726. DOI: 10.1002/14651858.CD010726.pub2.
6. Zou Z, Yuan HB, Yang B, Xu F, Chen XY, Liu GJ, Shi XY Perioperative angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers for preventing mortality and morbidity in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 1. Art. No.: CD009210. DOI: 10.1002/14651858.CD009210.pub2.
7. Guarracino, F, Baldassarri, R & Priebe, HJ. 2015. Revised ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. Implications for preoperative clinical evaluation. *Minerva Anesthesiol* 81: 226-233.
8. Levine, Glenn N, Bates, Eric R, Bittl, John A, Brindis, Ralph G, Fihn, Stephan D, Fleisher, Lee A, Granger, Christopher B, Lange, Richard A, Mack, Michael J & Mauri, Laura. 2016. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation* 134: e123-e155.
9. Elyse Bond, Glenn Hurtado, Shanthi Kulasinghe, Thomas Melhuish, Ruan Vlok and Leigh White Management of Novel Oral Anticoagulants in the Perioperative Setting *Journal Anesthesia & Critical Care: Volume 8 Issue 4 - 2017.*
10. Dubois, Virginie, Dincq, Anne-Sophie, Douxflis, Jonathan, Ickx, Brigitte, Samama, Charles-Marc, Dogné, Jean-Michel, Gourdin, Maximilien, Chatelain, Bernard, Mullier, François & Lessire, Sarah. 2017. Perioperative management of patients on direct oral anticoagulants. *Thrombosis journal* 15: 14.
11. Raval, Amish N, Cigarroa, Joaquin E, Chung, Mina K, Diaz-Sandoval, Larry J, Diercks, Deborah, Piccini, Jonathan P, Jung, Hee Soo, Washam, Jeffrey B, Welch, Babu G & Zazulia, Allyson R. 2017. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 135: e604-e633.
12. Ruff, Christian T, Giugliano, Robert P & Antman, Elliott M. 2016. Management of Bleeding With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Era of sunkara, Tagore, Ofori, Emmanuel, Zarubin, Vadim, Caughey, Megan E, Gaduputi,

Vinaya & Reddy, Madhavi. 2016. Perioperative Management of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): A Systemic Review. Health services insights 9: 25. Specific Reversal Agents. Circulation 134: 248-261.

13. De Herta, Stefan, de Robertisb, Edoardo, Longroisc, Dan & Langenecker, Sibylle Kozek. 2014. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. European Heart Journal 35: 2383-2431.