Антиагрегантная терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца при внесердечных операциях

Чомахидзе П.Ш., Быкова А.А., Новикова А.И., Андреев Д.А.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

В статье поднимается вопрос об антиагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в периоперационном периоде при внесердечных хирургических вмешательствах. Определены показания к приему одного или двух антиагрегантов при различном течении ИБС в зависимости от ишемического риска и риска кровотечений. Приводится градация операций по риску значительной кровопотери и возможности проведения вмешательств на фоне приема одного или двух антиагрегантов. Определены сроки по отмене тех или иных антиагрегантных препаратов. На основании изученной литературы и рекомендаций обсуждается вопрос безопасности и целесообразности сохранения антиагрегантной терапии в периоперационном периоде у различных групп пациентов с ИБС в зависимости от их соматического статуса, приводится алгоритм выбора оптимальной врачебной тактики.

Финансирование. Статья не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Определение научной концепции, сбор и анализ литературы – Чомахидзе П.Ш.; участие в сборе и анализе литературы, в написании текста статьи – Быкова А.А., Новикова А.И.; руководство научной работой, внесение необходимых правок, окончательная редакция статьи – Андреев Д.А.

Для цитирования: Чомахидзе П.Ш., Быкова А.А., Новикова А.И., Андреев Д.А. Антиагрегантная терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца при внесердечных операциях // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2020. Т. 8, № 4. С. 43–48. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-4-43-48>

Статья поступила в редакцию 16.07.2020. **Принята в печать** 08.10.2020.

Antiplatelet drug in ischemic heart disease in noncardiac surgery

Chomakhidze P.Sh., Bykova A.A., Novikova A.I., Andreev D.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

The article raises the question of antiplatelet therapy in patients with ischemic heart disease in the perioperative period in non-cardiac surgical interventions. The article defines the indications for taking one or two antiplatelet agents in coronary heart disease patients, depending on the ischemic risk and the risk of bleeding. At the same time, there is presented a gradation of operations according to the risk of significant blood loss and the possibility of performing interventions on taking one or two antiplatelet agents. The deadlines for the cancellation of certain antiplatelet drugs before the surgery have been determined. Based on the studied literature and guidelines, the issue of safety and expediency of maintaining antiplatelet therapy in the perioperative period in various groups of patients with ischemic heart disease, depending on their somatic status, is discussed. An algorithm for choosing the optimal medical tactics is provided.

Funding. The article was not sponsored.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Чомахидзе Петр Шалвович – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)
E-mail: petr7747@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1485-6072>

Ключевые слова:

антиагрегант, тромб, операция, риск, стентирование, осложнение

CORRESPONDENCE

Petr Sh. Chomakhidze – MD, Professor, Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russian Federation)
E-mail: petr7747@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1485-6072>

Keywords:

antiplatelet agent, thrombus, surgery, risk, stenting, complication

Contribution. Definition of the scientific concept, collection and analysis of literature – Chomakhidze P.Sh.; participation in the collection and analysis of literature, in writing the text of the article – Bykova A.A., Novikov A.I.; scientific work management, making the necessary corrections, the final edition of the article – Andreev D.A.

For citation: Chomakhidze P.Sh., Bykova A.A., Novikova A.I., Andreev D.A. Antiplatelet drug in ischemic heart disease in noncardiac surgery. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2020; 8 (4): 43–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-4-43-48> (in Russian)

Received 16.07.2020. **Accepted** 08.10.2020.

Назначение антиагрегантной (АА) терапии при ишемической болезни сердца (ИБС) является комплексной проблемой и основывается на знании патогенеза заболевания вместе с пониманием механизма действия АА-препаратов. Имея в арсенале несколько препаратов, различных по действию и эффекту, требуется четко знать показания к назначению антиагрегантов в определенном сочетании и на определенный срок. По имеющимся данным, от 5 до 25% пациентов с имплантированными коронарными стентами могут подвергаться различным внесердечным хирургическим вмешательствам в течение первых 5 лет после стентирования [1]. Еще большее число пациентов с другими вариантами течения ИБС также сталкиваются с вопросом отмены или сохранения АА-препаратов перед плановыми внесердечными хирургическими вмешательствами – баланс между эффективным снижением риска атеротромбоза и повышенным объемом интра- и послеоперационной кровопотери [2].

Выбор антиагрегантной терапии

Пациентов с ИБС по риску артериального тромбоза и, следовательно, необходимости проведения АА-терапии следует подразделять на следующие группы: стабильное течение ИБС без перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), пациенты с постинфарктным кардиосклерозом (ПИК), пациенты

после аортокоронарного шунтирования, после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС). Кроме характера течения ИБС, большое значение в выборе оптимальной АА-терапии имеет повышенный риск кровотечения или же, напротив, повышенный риск ишемических событий. При назначении одного антиагреганта применяют аспирин в дозе 75–100 мг/сут или клопидогрел 75 мг/сут при наличии противопоказаний к назначению аспирина. При назначении двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) применяют сочетание аспирина с клопидогрелом, если не указан другой предпочтительный препарат для комбинации с аспирином [3].

Для определения индивидуальной схемы АА-терапии требуется оценить риск кровотечений и повышенный риск ишемических событий. Риск кровотечения следует считать повышенным при наличии у пациента одного из следующих факторов: анамнез геморрагического инсульта или внутричерепного кровотечения, недавние желудочно-кишечные кровотечения, анемия из-за кровотечения, патология желудочно-кишечного тракта с высоким риском кровотечения, печеночная недостаточность, коагулопатия, возраст старше 85 лет, почечная недостаточность, требующая диализа, или скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин/м² (www.precisedaptscore.com).

Высокий риск ишемических событий следует констатировать у пациентов при многососудистом

Выбор двойной ангиагрегантной терапии при ишемической болезни сердца

Характеристика пациента	Препараты выбора	Длительность терапии	Класс доказательности, ссылка
Средний риск ишемического события при отсутствии высокого риска кровотечений	ДААТ	Длительно	IIb (A) [6–9]
Высокий риск ишемического события при отсутствии высокого риска кровотечений	ДААТ	Длительно (больше 2 лет)	IIa (A) [6–9]
Высокий риск ишемического события у пациента с ПИК без реваскуляризации	ДААТ (предпочтительно аспирин + тикагрелор)	12–26 мес	IIb (B) [6–9]
После ОКС без реваскуляризации, при отсутствии высокого риска кровотечений	ДААТ (предпочтительно аспирин + тикагрелор)	1 год	I (A) [12]
После ОКС без реваскуляризации, при высоком риске кровотечений	ДААТ	Не меньше 1 мес	IIa (C) [12]

Примечание. ДААТ – двойная антиагрегантная терапия; ПИК – постфарктным кардиосклерозом; ОКС – острый коронарный синдром.

поражении коронарных артерий (КА) в сочетании с одним из факторов: сахарный диабет (СД), ПИК, значимый стеноз периферических артерий, СКФ 15–59 мл/мин/м². Средний риск ишемических событий имеется у пациента при наличии только одного фактора: многососудистое поражение КА, СД, ПИК, значимый стеноз периферических артерий, хроническая сердечная недостаточность, СКФ 15–59 мл/мин/м² [4].

Следует учитывать, что ОКС является противопоказанием и причиной для отсрочки операции не менее чем на 1 мес при проведении планового хирургического некардиологического вмешательства [5].

Двойная антиагрегантная терапия

Использование ДААТ рекомендовано на протяжении различного срока в зависимости от течения ИБС (см. таблицу).

Длительность ДААТ после проведения ЧКВ зависит от типа стента и соматического состояния пациента. Различают стенты с лекарственным покрытием (СЛТ) и стенты без лекарственного покрытия – голометаллические стенты (ГМС). Биоразлагаемые стенты, на которые возлагали большие надежды, на сегодняшний день не имеют широкого практического применения, и в отношении их преимуществ нет достоверных статистических данных.

При использовании СЛТ установлено, что тип стента не имеет значения при выборе длительности и варианта ДААТ. Длительность ДААТ зависит от риска тромбоза и риска кровотечения индивидуально у каждого пациента. При отсутствии факторов высокого риска кровотечения и повышенного риска тромбоза стента рекомендованная длительность ДААТ составляет 6 мес, затем пациента переводят на монотерапию аспирином – I (A) [16, 17]. При высоком риске тромбоза стента срок ДААТ следует продлить до 30 мес – IIb (A) [13–15]. Напротив, при высоком риске кровотечения рекомендованный срок ДААТ уменьшается до 3 мес, но не менее 1 мес – IIa (A) [18, 19].

При использовании ГМС ДААТ рекомендована в течение месяца, затем – монотерапия аспирином – IIa (B) [21, 22].

Факторы риска тромбоза представлены в шкале DAPT: возраст ≥75 лет (2 балла), возраст 65–75 лет (1 балл); курение, сахарный диабет, ИМ при поступлении, предыдущие ЧКВ, перенесенный ИМ в анамнезе, стент диаметром <3 мм – по 1 баллу; при наличии сердечной недостаточности или снижении фракции выброса левого желудочка <30% добавляют 2 балла; при стентировании венозных шунтов также добавляют 2 балла. При общей сумме баллов >2 рекомендована более длительная ДААТ, и имеется повышенный риск тромбоза стента или ИМ (www.daptstudy.org).

Монотерапия антиагрегантами при ишемической болезни сердца

После окончания рекомендованного срока ДААТ или с момента постановки диагноза у всех пациентов с подтвержденной ИБС (перенесенный ИМ или значимый стеноз коронарной артерии при коронароангиографии) требуется постоянный прием аспирина в дозе 75–100 мг/сут или клопидогрела в дозе 75 мг/сут (при непереносимости аспирина) [3].

Антиагрегантная терапия у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование

ДААТ рекомендована в течение года после проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ) при отсутствии высокого риска кровотечения или в течение 6 мес у пациентов с высоким риском кровотечения – класс рекомендаций I (A)/IIa (C) соответственно. В ряде исследований ДААТ в течение 1–6 мес после операции имела достоверное преимущество при предотвращении окклюзии венозных шунтов [отношение рисков (ОР) 0,58; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,42–0,83], в то время как подобная зависимость не была характерна для артериальных трансплантатов (ОР 0,85; 95% ДИ 0,39–1,85) [24–26]. После периода ДААТ рекомендовано назначение аспирина 75–100 мг/сут на постоянный прием [6].

Таким образом, ДААТ рекомендована на указанные выше сроки пациентам с ОКС, после ЧКВ и при высоком ишемическом риске. Монотерапия аспирином рекомендована всем пациентам с доказанным поражением коронарного русла по истечении срока ДААТ на постоянный прием. При этом сроки приема 2 АА-препаратов могут существенно меняться в зависимости от риска кровотечения, который не удается стандартизировать для всех пациентов. Нет универсальной шкалы для определения такого риска. Приведенные факторы шкалы PRECISE-DAPT должны обсуждаться кардиологом и хирургом вместе с другими особенностями пациента для принятия взвешенного персонализированного решения о возможности приостановки приема АА-терапии при операции.

Внесердечные хирургические вмешательства – риск кровотечения

Для решения вопроса о возможности сохранения АА-терапии в периоперационном периоде требуется комплексный подход: определение потенциального риска операции в зависимости от ее типа, оценка риска интра- и послеоперационных кровотечений в зависимости от хирургической пато-

логии, а также определение факторов риска кровотечения на основании оценки исходного общего соматического состояния пациента.

Виды хирургических вмешательств были подразделены по риску тяжелого кровотечения на 3 группы. Тяжелым или значимым кровотечением во время и после операции следует считать потерю >500 мл крови при меньшем запланированном объеме, требующем дополнительного введения кровезамещающих препаратов для стабилизации гемодинамики или приводящем к снижению Hb более чем на 50 г/л либо Ht более чем на 15%.

Высокий риск такого кровотечения имеется при интракраниальных операциях, вмешательствах на спинном мозге и задней камере глаза. Средний риск значимого кровотечения указан при полостных операциях, сердечно-сосудистых вмешательствах, больших ортопедических операциях, урологических и ЛОР-вмешательствах. Остальные виды хирургического пособия имеют низкий риск периперационного значимого кровотечения [2].

Имеются данные о высоком риске кровотечений при операциях по поводу онкологической патологии брюшной и грудной полости, а также при раке предстательной железы. Эти операции должны быть причислены к группе высокого риска периперационного кровотечения [5, 26].

Разумеется, любое хирургическое вмешательство уникально и может сопровождаться различными техническими сложностями. Кроме того, следует подчеркнуть значительные различия по длительности и запланированной кровопотере при операциях на одной полости, но при разной хирургической патологии. В связи с этим приведенная в рекомендациях классификация по риску периперационного кровотечения не всегда является достоверной, и во многих случаях требуется персонализированный подход.

Некоторые анамнестические и лабораторные показатели могут быть факторами риска развития периперационных кровотечений.

Среди лабораторных показателей уровень фибриногена и показатели тромбоэластограммы были ассоциированы с объемом периперационной кровопотери. Однако выделить определенные пороги, достоверно повышающие риск кровотечения, не удалось.

По данным крупного метаанализа, уровень фибриногена имеет небольшую корреляцию с объемом послеоперационной кровопотери: предоперационный уровень фибриногена – $r=-0,40$ (95% ДИ от -0,58 до -0,18), постоперационный уровень фибриногена – $r=-0,23$ (95% ДИ от -0,29 до -0,16) [27].

Среди показателей тромбоэластографии было отмечено, что снижение плотности сгустка через 10 мин после времени свертывания до ≤ 2 мм, оце-

ненное непосредственно перед операцией, достоверно повышает риск периперационного кровотечения [28].

В ряде исследований было отмечено, что повышение международного нормализованного отношения (МНО) >1,8 повышало риск периперационных кровотечений. При этом повышение МНО на каждую единицу увеличивало риск на 36% [29].

Данные анамнеза, повышающие риск кровотечения, указаны выше. При выявлении указанных анамнестических или лабораторных факторов требуется более взвешенное персонализированное решение о возможности продолжения АА-терапии в периперационном периоде.

Рекомендации по антиагрегантной терапии в периперационном периоде

При проведении хирургических процедур, ассоциированных с низким риском кровотечения, нет показаний к отмене аспирина, также следует предпринять все усилия, чтобы не прерывать прием ДААТ при среднем или высоком ишемическом риске. При низком ишемическом риске следует заменить ДААТ на прием аспирина [2, 5].

При выполнении хирургических процедур, связанных с умеренным риском развития кровотечения, рекомендовано продолжить прием только аспирина. Преимущество аспирина перевешивает риск развития геморрагических осложнений. Терапию ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ следует прекратить, как только это будет возможно. Исключениями могут быть трансуретральная простатэктомия, внутриглазные процедуры и операции, связанные с чрезвычайно высоким риском развития кровотечения по решению хирурга, чаще всего к ним относятся операции по поводу онкологической патологии [2, 5, 26].

При выполнении хирургических процедур высокого риска развития кровотечения пациентам следует непременно отменить АА-терапию, несмотря на возможный высокий риск ишемических осложнений. В таких клинических ситуациях решение о возможности проведения операции без АА-поддержки принимает консилиум врачей [2, 30].

В исследовании Perioperative Ischemic Evaluation 2 (POISE-2) было показано, что продолжение приема аспирина в периперационном периоде у всех пациентов, которые принимали препарат до вмешательства, нецелесообразно (риск ишемических осложнений не снижался – ОР=0,99; ДИ 0,86–1,15; $p=0,92$, а риск больших кровотечений немного повышался – ОР=1,23; ДИ 1,01–1,49; $p=0,04$). Однако в этом исследовании лишь у 22,7% пациентов было подтверждено значимое поражение коронарного русла, а стентирование

и АКШ были указаны в анамнезе всего у 9,1% пациентов [31]. Таким образом, данное исследование не отвечает на вопрос о целесообразности продолжения приема аспирина в периоперационном периоде для пациентов с верифицированной ИБС.

Напротив, в проведенном метаанализе, включавшем 49 590 пациентов, было показано, что предоперационная отмена низких доз Аспирина (75–100 мг/сут), повышала частоту острых сердечно-сосудистых событий на 10,2%. Коронарные эпизоды регистрировались в течение $8,5 \pm 3,6$ дня, а инсульты – в течение $14,3 \pm 11,3$ дня после отмены аспирина. При этом не отмечено достоверного повышения частоты тяжелых жизнеугрожающих кровотечений. Следует подчеркнуть, что данный метаанализ включал операции низкого и умеренного риска кровотечения [32].

При необходимости отмены АА-терапии перед операцией у пациента высокого ишемического риска рассматривается вопрос целесообразности заместительного назначения гепарина. При этом следует учитывать, что заместительная терапия ге-

парином не снижает достоверно риски тромбоза стента и ИМ у пациентов, требующих постоянной АА-терапии.

В случае отмены АА-терапии следует прекратить прием аспирина, тикагрелора или клопидогрела за 5 дней до вмешательства, а прасугрела – за 7 дней до операции. Возобновить прием АА-препаратов рекомендовано в максимально ранние сроки после операции при полном гемостазе (см. рисунок).

Заключение

При решении вопроса о целесообразности сохранения одинарной или двойной АА-терапии в периоперационном периоде при различных внесердечных вмешательствах крайне важно, с одной стороны, определить необходимость АА-терапии для снижения риска ишемических осложнений, а с другой – знать риск жизнеугрожающей кровопотери в зависимости от вида операции. Практически во всех таких ситуациях требуется проведение врачебного консилиума с учетом факторов риска ишемии и кровотечения, описанных в данной статье.

Литература/References

1. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. Eur Heart J. 2014; 35: 2541–619. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>
2. Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., et al. Management of severe perioperative bleeding. Eur J Anaesthesiol. 2017; 34 (6): 332–95. DOI: <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000630>
3. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996; 348: 1329–39.
4. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2020; 41 (3): 407–77. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
5. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., et al. ESC/ESA Guidelines on non-cardiac

surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J*. 2014; 35: 2383–431. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282>

6. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R., et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373: 1849–60.

7. Mauri L., Kereiakes D.J., Yeh R.W., Driscoll-Shempp P., Cutlip D.E., Steg P.G., et al.; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014; 371: 2155–66.

8. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., Steg P.G., Storey R.F., Jensen E.C., et al.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1791–800.

9. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1319–30.

10. Costa F., Van Klaveren D., Feres F., James S., et al. Dual antiplatelet therapy duration based on ischemic and bleeding risks after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73 (7): 741–54.

11. Egholm G., Kristensen S.D., Thim S.T., Olesen K.K.W., et al. Risk associated with surgery within 12 months after coronary drug-eluting stent implantation // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016. Vol. 68, N 24. P. 2633–2636. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.967>

12. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.-P., Costa F., Jeppsson A., et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *J Cardiol*. 2018; 23 (8): 113–63. DOI: <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-113-163>

13. Palmerini T., Benedetto U., Bacchi-Reggiani L., Della Riva D., Biondi-Zoccai G., et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2015; 385: 2371–82.

14. Navarese E.P., Andreotti F., Schulze V., Kolodziejczak M., Buffon A., Brouwer M., et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015; 350: h1618.

15. Giustino G., Baber U., Sartori S., Mehran R., Mastoris I., Kini A.S., et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1298–310.

16. Gwon H.C., Hahn J.Y., Park K.W., Song Y.B., Chae I.H., et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*. 2012; 125: 505–13.

17. Valgimigli M., Campo G., Monti M., Vranckx P., Percoco G., et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012; 125: 2015–26.

18. Kim B.K., Hong M.K., Shin D.H., Nam C.M., Kim J.S., et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplate-

let therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1340–8.

19. Feres F., Costa R.A., Abizaid A., Leon M.B., Marin-Neto J.A., et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*. 2013; 310: 2510–22.

20. Ellis S.G., Kereiakes D.J., Metzger D.C., Caputo R.P., Rizik D.G., Teirstein P.S., et al.; ABSORB III Investigators. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1905–15.

21. Urban P., Meredith I.T., Abizaid A., Pocock S.J., Carrie D., Naber C., et al.; LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2038–47.

22. Valgimigli M., Patialiakas A., Thury A., McFadden E., Colangelo S., Campo G., et al.; ZEUS Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 805–15.

23. Kwak Y.L., Kim J.C., Choi Y.S., Yoo K.J., Song Y., Shim J.K. Clopidogrel responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1994–2002.

24. Ranucci M., Baryshnikova E., Soro G., Ballotta A., De Benedetti D., Conti D. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg*. 2011; 91: 123–9.

25. Ranucci M., Colella D., Baryshnikova E., Di Dedda U. Effect of preoperative P2Y12 and thrombin platelet receptor inhibition on bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2014; 113: 970–6.

26. Patel A.Y., Eagle K.A., Vaishnav P., et al. Cardiac risk of noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66 (19): 2140–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.026>

27. Gielen C., Dekkers O., Stijnen T., et al. The effects of pre and postoperative fibrinogen levels on blood loss after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014; 18: 292–8.

28. Erdoes G., Gerster G., Colucci G., et al. Prediction of postweaning fibrinogen status during cardiopulmonary bypass: an observational study in 110 patients. *PLoS One*. 2015; 10: e0126692.

29. Cywinski J.B., Alster J.M., Miller C., et al. Prediction of intraoperative transfusion requirements during orthotopic liver transplantation and the influence on postoperative patient survival. *Anesth Analg*. 2014; 118: 428–37.

30. Columbo J.A., Lambour A.J., Sundling R.A., Chauhan N.B., Bessen S.Y., et al. Meta-analysis of the impact of aspirin, clopidogrel, and dual antiplatelet therapy on bleeding complications in noncardiac surgery. *Ann Surg*. 2018; 267 (1): 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002279>

31. Devereaux P.J., Mrkobera M., Sessler D.I., Leslie K., Alonso-Coello P., et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1494–503. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401105>

32. Burger W., Chemnitz J.M., Kneissl G.D., Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention: cardiovascular risks after its peri-operative withdrawal vs. bleeding risks with its continuation: review and meta-analysis. *J Intern Med*. 2005; 257: 399–414.