

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：林炳文
總編輯：張慧真
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

手術前後 Warfarin 治療策略探討

蘇建豪¹、葉鳳英、林雅如、
林文亮、高雅慧¹

前言

Warfarin 除可治療深部靜脈栓塞或肺栓塞等血栓栓塞外，還廣泛用於心房顫動、心室功能嚴重缺損與置換人工心瓣膜的病患以預防栓塞之發生。估計每年約有 10% 接受抗血栓治療的病人須接受手術或侵入性治療[1]，其中可於基層醫療院所或門診執行的輕微牙科、眼科與皮膚科處置，約佔所有醫療處置的 20%[2]。因手術或醫療處置而須暫時中斷 warfarin 使用是常見、複雜又具挑戰性的問題，需審慎評估當停用 warfarin 而發生栓塞或續用導致出血之危險性，以避免產生嚴重後果。例如心房顫動病人若發生栓塞性中風，約有 70% 的病人可能發生嚴重的神經缺陷或死亡[1,2]，而機械性心瓣膜相關的栓塞，則有 15% 的致死率。

對於出血機率低之輕微手術，建議可不中斷 warfarin 的使用[2]，若因處置出血風險高須停用 warfarin 又具中、高度栓塞風險，專家建議在中斷 warfarin 期間，可使用短效抗凝血劑 (unfractionated heparin, UFH 或 low-molecular-weight heparin, LMWH)，以減輕術前 5-6 天停用 warfarin 後抗凝血效果不足，與術後 2-3 天 warfarin 藥效尚未恢復時，產生血栓栓塞的危險性，稱為銜接治療 (bridging

本期要目

- 手術前後 Warfarin 治療策略探討……………蘇建豪、葉鳳英、林雅如、林文亮、高雅慧
- 藥物介紹：Cabazitaxel ………吳愷葳、吳玉琴
- 新藥通知……………藥品諮詢組

therapy)[1]。然因缺乏大規模的隨機研究證實中斷 warfarin 或使用銜接治療，對病人發生栓塞事件是否會有明顯差異，各層級醫療機構手術前後對於 warfarin 的治療策略存在相當的變異性。

針對社區診所為主的觀察研究，Garcia 等人於 2000 年至 2002 年間納入美國 101 處醫療院所，共 1024 位病人、1293 次處置。發現 60-100% 為低出血性手術，92.9% 的病人屬低、中度栓塞風險，在可評估 warfarin 中斷期間的 1130 次手術中，83.8% 於術前 5 日內中斷 warfarin 使用，而 6.3% 停用超過 7 日，只有 8.7% 的病人接受銜接療法[3]。Jaffer 等人於 2002 年至 2005 年針對美國 9 家醫院相關抗凝血門診共 492 位病人、493 次手術進行觀察性研究，約 87.1% 為低出血風險手術，81.9% 的病人屬低、中度栓塞風險，發現 50% 的病人於術前 5 天停止使用 warfarin，45.1% 的病人於術前接受 heparin 相關製劑。其中僅 2 家有 80% 以上的病人術後使用治療劑量的 heparin 相關製劑，而其他 4 家則低於 25% 的病為之。以統計模式分析，相較於手術類型、抗凝血劑適應症與是否存在人工心臟瓣膜，醫院因素似乎更能解釋使用上的變異[4]。顯示在無

較完善的栓塞與出血風險評估工具發表前，院所慣例、製劑取得與銜接治療費用皆可能影響臨床抗凝血劑於手術病人的使用型態。

以下報告一案例疑似因停用抗凝血劑天數較長，發生嚴重次發性腦部栓塞，藉以探討手術前後該如何評估抗凝血劑的使用策略。病人有小腦栓塞病史，因牙痛分別至一般牙醫診所與醫學中心牙科就診，疑因兩次治療時間相近，停用抗凝血劑天數較長。在重視醫療方便性的台灣，如何進行跨專科的團隊合作與跨院際的資訊溝通，凝聚治療共識，以增進病人的醫療成效，更值得進一步思考。

案例報告

55 歲男性，97 年 2 月被診斷有陣發性心房顫動、充血性心衰竭與肥大型阻塞性心肌病變，開始服用每日 100 mg 之 aspirin 以預防栓塞。98 年 7 月發生左小腦栓塞，出院後中斷了 aspirin 的治療，之後因持續胸部不適及左下肢麻木感，99 年 4 月開始服用 warfarin，並持續監測 INR 值，調整 warfarin 的劑量最終為 1.25 mg，2.5 mg 隔天交替使用，6 月追蹤 INR 值為 2.24。

病人因牙齒疼痛需進行治療，於 99 年 10 月 14 日停用 warfarin，18 日至基層牙醫診所進行齲齒牙體填充手術，術後因牙齒持續疼痛來到醫院急診，進行緊急根管治療後隔日回醫院牙科追蹤。由於病人齲齒情形嚴重需額外進行拔牙手術，在重新服用 2 次劑量的 warfarin 後再度停藥，預定於 26 日進行牙科手術。然於 22 日上午 10 時 30 分家屬外出返家後，發現病人嘴角扭轉至左側且有言語模糊及左側肢體無力現象，緊急送至醫院急診。

病人到急診時體溫 / 脈搏 / 呼吸為 36/86/20，NIHSS(National Institutes of Health Stroke Scale; 美國國衛院中風評估表)為 15 分(7 至 24 分內適用 t-PA 血栓溶解療法)，腦部

斷層掃描結果顯示有缺血性右側中大腦動脈栓塞(right MCA territory infarction)及懷疑左小腦有新發生之微小血腫，INR 值為 1.15，因病人疑似有出血情形，未施行血栓溶解療法且捨棄抗凝血劑而以 aspirin 300 mg qd 作為取代之治療選擇，並將病人轉至內科加護病房照護，但病人於當晚開始出現血尿現象，於是停用 aspirin。隔日病人於 12 時 35 分時，意識狀況突然惡化(E₂V_EM₄₋₅)、右下肢肢體自主運動衰退以及右側瞳孔顯著放大，經緊急腦部斷層掃描顯示右側中大腦動脈及前大腦動脈出現急性栓塞合併嚴重腦水腫及腫塊效應引起中線偏移，於是除給予 Mannitol 外並照會神經外科進行開顱減壓術及裝置腦室引流管，希望降低腦壓。但術後因血液動力學不穩，意識狀況未顯著改善，病人家屬於 11 月 4 日辦理自動出院。

討論

因預期或緊急手術處置前後中斷抗凝血劑使用，雖可降低術後出血的疑慮，相對也可能提高發生栓塞的風險，而承擔的栓塞風險隨抗凝血劑的適應症與特定共病症的存在有不等程度的差異[1]。例如非瓣膜性心房顫動的病人，若未使用 warfarin，每年約有 4.5% 的病人發生原發性中風[5]，相較於正常竇性節律的病人，有 6 倍高的栓塞風險[6]；若病人發生過中風或暫時性腦缺氧，則提高中風風險至 2.5 倍，約每年 12%[6,7]。而用以評估心房顫動病人日後發生中風風險的 CHADS₂(C：congestive heart failure；H：hypertension；A：age ≥ 75 years；D：diabetes mellitus；S₂：prior Stroke or TIA)量表，每增加 1 分每年增加原發缺血性中風的風險便提高 2%[7]。回顧本案例臨床病況，有充血性心臟衰竭與陣發性心房顫動，55 歲，未併有高血壓與糖尿病，有中風病史，依 CHADS₂ 量表評分為 3，每年中風與

暫時性腦缺氧的風險為 5.9%，依美國胸腔醫學會定義歸類於中度栓塞風險的心房顫動病人[1]，應長期使用 warfarin 並將 INR 值控制於 2-3 以降低中風發生的機會。根據 Hart 等人於 2007 年發表的統合分析，針對 6 篇非瓣膜性心房顫動病人的隨機研究共納入 2900 位受試者，相較於安慰組，若將病人 INR 平均控制於 2-2.6，可將發生原發性中風的風險由每年 4.5%下降至 1.8%，而 INR 平均控制於 2.9，則可將次發性中風風險由每年 12%降至 3.6%[5]。Garcia 等人分析 535 位心房顫動病人於中止 warfarin 期間未使用 heparin 銜接治療的病人，發現約 0.7%的病人於術後 30 天內發生中風(三例)或腸道缺血(一例)的事件。不考慮使用 warfarin 的適應症與栓塞事件類別，當中斷用藥時間小於 5 天，術後 30 天發生栓塞的風險為 0.4%；若中斷用藥 7-10 天，則栓塞風險提高至 2.2%[3]。

個案於 10 月 19 日於醫院牙科就診前，已中斷 4-5 天 warfarin 的治療，雖於當日即開始再度服用 warfarin，然僅 2 天又因後續之拔牙手術或根管治療而於 21 日再次中斷使用。以 warfarin 的藥品動力學特性而言，服用 warfarin 後約需 2 天 INR 才能到達 1.5 有部分抗凝作用[1]，3 至 5 天內達到最大藥效[8]，一般約需 5 天 INR 值才能達到治療範圍[1]。所以雖然病人曾再度服用 2 日的 warfarin，尚未達適當抗凝血藥效。換言之，病人自開始停用 warfarin 到 22 日有近 8 天的時間未有 warfarin 的抗凝血藥效，可能增加病人發生中風的風險。

臨床上該如何衡量病人栓塞與出血風險並選擇適當的處置策略，的確是醫療人員常需面對的難題。目前雖對手術前後發生低、中與高度發生動靜脈栓塞風險族群有較明確的定義(表一)，然對於手術或侵入性處置後伴隨的出血風險並未一致。例如 Jaffer 等人於 2010

表一：手術前後動靜脈栓塞風險評估表[1]

	人工心臟瓣膜	心房顫動	靜脈血栓栓塞
高度栓塞 風險	1. Any mitral valve prosthesis 2. Older (caged-ball or tilting disc) aortic valve prosthesis 3. Recent (≤ 6 mo) stroke/TIA	1. CHADS ₂ score of 5~6 2. Recent (≤ 3 mo) stroke /TIA 3. Rheumatic valvular heart disease	1. Recent (< 3 mo) VTE 2. Severe thrombophilia(eg, deficiency of protein C, protein S or antithrombin III, antiphospholipid-antibody syndrome or homozygous Factor V Leiden mutation)
中度栓塞 風險	Bileaflet aortic valve and one of the following: 1. CHF 2. HTN 3. Age > 75 yr 4. DM 5. AF 6. Prior stroke/TIA	CHADS ₂ score of 3~4	1. VTE within past 3~12 mo 2. Active cancer 3. Recurrent VTE 4. Non-severe thrombophilic condition
低度栓塞 風險	Bileaflet aortic valve prosthesis without atrial fibrillation and no other risk factors for stroke	CHADS ₂ *score of 0~2 and no prior stroke/TIA	Single VTE in past 12 mo and no other risk factors

TIA: transient ischemic attack; CHF: congestive heart failure; HTN: hypertension; AF: atrial fibrillation; VTE: venous thromboembolism

CHADS₂ score: 藉此評估心房顫動患者產生中風之危險性。計分方式為鬱血性心衰竭、高血壓、年齡 > 75 歲及糖尿病病史以上每一項各給一分，另外若曾有中風/TIA 給 2 分，加總即得。

年曾研究手術前、後 warfarin 處置差異性，依據手術預期出血量與是否需加護照顧分為最低、輕度、中度、重度與極重度風險等五級(表二)；Wysokinski 等人則僅依處置相關重大出血發生率概分為低風險(<1%)與高風險(>3%)處置[9]，其他文獻則有二級至三級不等的分級系統，不同專科領域對各分級的處置也有所差異，實難做出明確的結論。臨床考慮病人年齡、肝腎功能、出血病史、潛在疾病以及次專科醫師對手術的順暢程度等，皆會影響病人術後出血的風險，使得評估更加複雜。所幸近年來，對低出血風險手術的分級與處置，有了較為一致的標準，茲整理於後(表三、表四)，以

供醫療人員進行參考。

一般而言補牙手術風險分級屬低出血風險性醫療處置(表四)，根據目前建議應考慮持續使用 warfarin，並輔以局部止血治療[1,10]。病人在 19 日於醫院牙科就診後，因預計於 26 日再度進行拔牙或根管治療，若僅需進行單顆拔牙或根管治療手術，則仍屬低風險族群；若為多顆拔牙手術，則各有不同建議，根據美國胸腔醫學會建議，無論是進行單或多顆拔牙手術，都應持續使用 warfarin 合併口腔止血劑[1]，然臨床治療教科書則將之歸類於高出血風險，建議減低或停用 warfarin，並應考量病人栓塞風險考慮給予銜接治療[10]。

表二：手術出血風險[4]

風險	定義	範例
Minimal	Minimally invasive Little or no blood loss	Breast biopsy, skin biopsy, cystoscopy, bronchoscopy
Mild	Minimal to moderate invasive procedure Blood loss<500 mL	Laparoscopy, arthroscopy, hernia repair
Moderate	Moderate to significantly invasive Blood loss potential 500-1000 mL	Thyroidectomy, laminectomy, total hip or knee replacement
Major	Highly invasive procedure Blood loss expected>1500 mL	Major orthopedic spinal reconstruction, major reconstruction of gastrointestinal tract, major vascular repair without ICU stay
Critical	Highly invasive procedure Blood loss>1500 mL, usual postoperative ICU care	Cardiopulmonary procedure, intracranial procedure, major vascular repair with ICU stay

表三：內視鏡手術出血風險[2,14,15]

高出血風險	低出血風險
1. Polypectomy	1. Diagnostic (EGD, colonoscopy, flexible sigmoidoscopy) including biopsy
2. Biliary or pancreatic sphincterotomy	2. ERCP without sphincterotomy
3. Pneumatic or bougie dilation	3. EUS without FNA
4. PEG placement	4. Enteroscopy and diagnostic balloon-assisted enteroscopy
5. Therapeutic balloon-assisted enteroscopy	5. Capsule endoscopy
6. EUS with FNA	6. Enteral stent deployment(without dilation)
7. Endoscopic hemostasis	7. Diagnostic esophagogastroduodenoscopy
8. Tumor ablation by any technique	8. Colonoscopy without biopsy
9. Cystogastrostomy	9. Diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography
10. Treatment of varices	10. Biliary stent without sphincterotomy
	11. Endoscopic ultrasonography without biopsy
	12. Push enteroscopy

建議：低出血風險內視鏡檢查或手術病人可考慮在不停用 warfarin 的情形下進行侵入性醫療處置

銜接療法起始時間與執行細節隨個案凝血功能，潛在疾病及手術或醫療處置執行之順暢度而有所不同。根據美國胸腔醫學會建議，當病人臨床上需中斷 warfarin 治療時，若屬於中、高栓塞風險族群，則應使用治療劑量的 UFH 或 LMWH(中、高)或低劑量的 LMWH(中)，對於低栓塞風險則可使用低劑量的 LMWH 或不需使用[1]。然而 Wysokinski 等人

之研究卻發現不論是否使用 heparin 銜接療法，並不影響栓塞發生率，反而是使用 heparin 銜接療法之患者，嚴重出血比例較未使用者高，故衡量處置相關的出血風險，建議 LMWH 的銜接療法應保留給之前曾有中風病史或 CHADS₂ score ≥ 4 分的病人[9]。假設本案例暫時停用 warfarin 確有其必要性，根據病人先前曾有中風病史以及 CHADS₂ 評分為 3 分，屬

表四：不同專科歸類醫療處置出血風險評估表

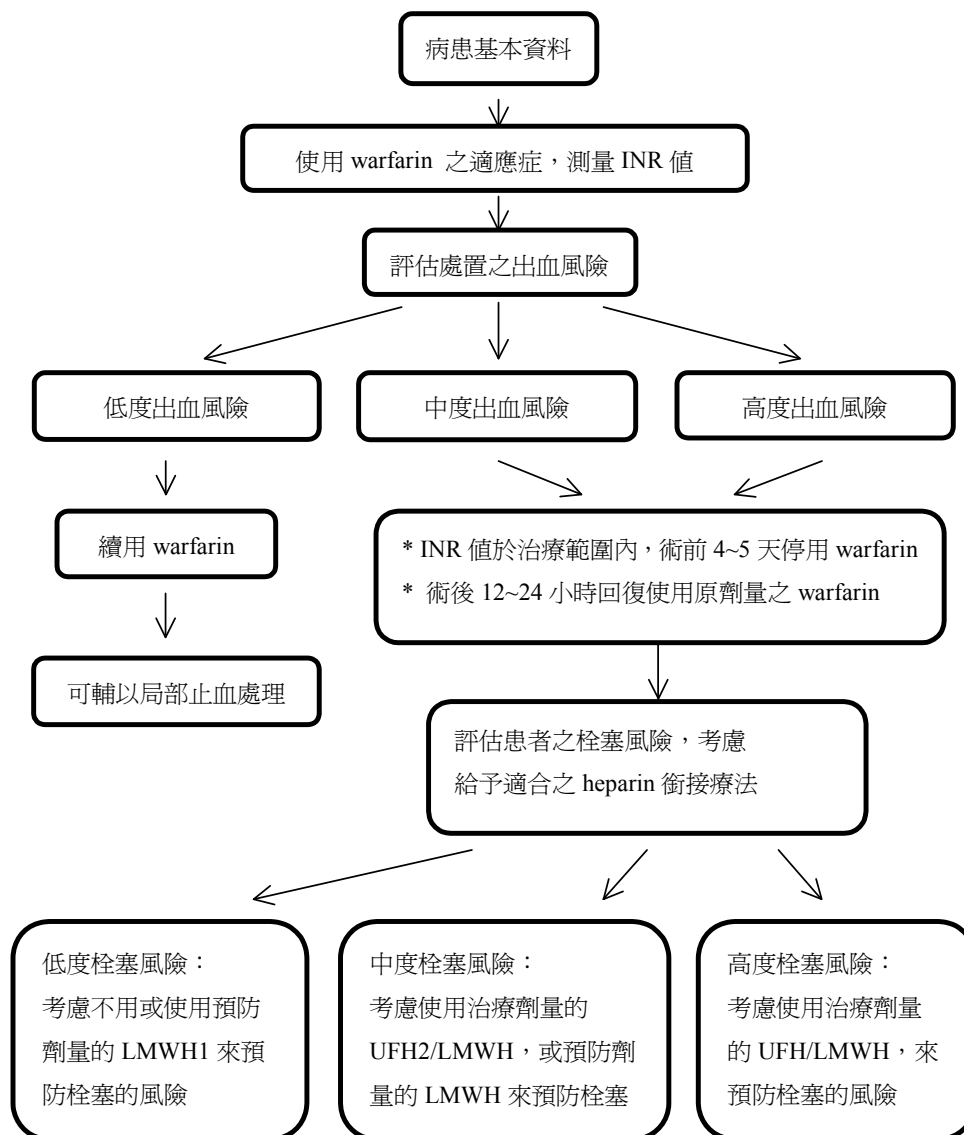
出血 風險	內科系[1,2,16]	外科系[17]	牙科系[10,15]
低	門診牙科手術* - 單顆/多顆拔牙* - 牙根治療* 皮膚科手術 - 簡單切除*	牙科手術* 皮膚科手術*	牙周治療* 牙體衛生* 牙齦上結石刮除* 補牙手術* 局部麻醉劑注射*
中	- Mohs'手術* - 基底與鱗狀細胞癌切除* - 光化性角化病切除* - 惡性或癌前痣切除* 眼科手術 - 白內障手術** - 小梁切除術* 冠狀動脈造影術* 關節抽吸術* 心導管手術	腹部手術 生殖泌尿道手術 廣泛口腔手術 開胸手術 關節置換術	牙齦下結石刮除* 標準根管治療* 單顆拔牙手術* 局麻區域注射* 牙齦下植體修復*
高	顱內與脊椎手術 複雜眼科手術 - 玻璃體視網膜手術 開心手術 - 冠狀動脈繞道手術 - 心瓣膜置換手術 - 主動脈瘤修復 - 心臟起搏器/去顫器植入 重大骨科手術 - 膝/髖關節置換術 重建整形手術 重大癌症手術 前列腺/膀胱手術 前列腺/腎臟切片 泌尿道手術 末梢動脈繞道術 其他重大血管手術 腹部血管手術	神經手術 複雜眼科手術 複雜心臟手術	廣泛手術 根尖切除術 骨頭移除術 多顆拔牙

*建議考慮不中斷 warfarin 的治療；♣建議將 INR 維持於治療濃度下限值 (INR ≤ 2)；★建議考慮持續 warfarin 使用並同時給予口腔止血製劑

中度栓塞風險病人，應如何進行銜接治療呢？

根據美國胸腔醫學會建議，為了在手術時 warfarin 的殘餘抗凝血作用降至最低，一般建議在術前 5 日便停用 warfarin；對於機械性瓣膜需將 INR 控制於 2.5 至 3.5 者，則需提前至術前 6 日以上[1]，並於最後一次 warfarin 給藥後 36 小時開始給予 heparin；最後一劑的 LMWH 在術前約 24 小時給予，若是一般 UFH 則在術前約 4 小時給予最後一劑。LMWH 之劑量需降低至單日總劑量的 50% (1mg/kg 或 0.75mg/kg)，並於手術前 1 至 2 日確認 INR 值是否小於 1.5，而某些手術(如神經科手術)INR

值則須小於 1.2，若未達目標值則視情形給與低劑量(1-2mg)口服 vitamin K。術後約 24 小時或止血確定後重新開始使用治療劑量的 LMWH/UFH，若出血風險高，可考慮延後至術後 48-72 小時重新給予，或在術後 24 小時使用低劑量的 LMWH，連續使用 2 天後再提高至治療劑量，甚或不給予 heparin。同時 warfarin 也應於適當止血確立後的術後 12-24 小時重新給予術前劑量，之後每日監測病人 INR 值，並於第 3、7 日監測病人全血球與血小板數，觀察病人是否有出血的風險，並在兩者併用 5 日或連續 2 日病人 INR 值到達 2-3



圖一：術前、後 warfarin 使用評估流程

後，停止使用 LMWH/UFH[1,2]。此原則並非一成不變，仍應視病人出血風險與術後止血是否適當再決定術後重新給予 heparin 的時間點。依給藥方便性及費用之考量，建議住院病人可選擇使用 IV UFH，門診患者則可選用 SC LMWH 以省去為使用 IV UFH 而須住院之額外花費。

回顧本案例於牙醫診所進行補牙治療，可持續使用 warfarin 同時視情況配合使用口腔局部止血處置(含藥止血棉、縫合或止血漱口藥水如 tranexamic acid 嗽口水)，較可兼顧其出血與栓塞危險。Tranexamic acid 本身會抑制體內 plasminogen 轉化成活性型，進而抑制纖維蛋白(fibrin)之分解，達到止血之效果，一般不建議口服給予有栓塞病史或具可能性的病人[8]，將 tranexamic acid 製成 5% 的水溶液並含漱 2 分鐘，並不會顯著的抑制體內纖維蛋白溶解作用，反而可於唾液中維持 2 小時以上的治療濃度[11]，已有數篇研究顯示當持續使用 warfarin 並於術中開始使用 tranexamic acid 達 7 天，可顯著降低出血的風險[1,12]，療效與 autologous fibrin glue 並無顯著差異[13]。若醫師計畫進行拔牙手術，建議一次手術以單顆拔牙為主或同時施行輔助的止血方法以降低病人出血的可能性。

結論

由本案例我們觀察到，當醫師面臨服用 warfarin 患者需進行手術或醫療處置時，受制於看診時間有限、對患者病情資訊了解不完整的情形下，常未能充分衡量病人的出血及栓塞之間的風險，而因過度擔心出血風險便中斷病人 warfarin 的使用，而忽略栓塞發生之風險及其帶來之高比例的嚴重神經缺陷或死亡[9]。對此美國胸腔醫學會建議輕微的牙科處置，如補牙、單一、多顆拔牙或根管治療等，不須停

用 warfarin，可視情況配合使用口腔局部止血處置。(有其他文獻建議手術、齒根尖切除、骨頭切除等屬高出血風險應停用 warfarin 並考量栓塞風險，考慮使用 heparin 銜接療法[10])。另外輕微的皮膚切除手術、莫氏手術(Mohs surgery)、白內障摘除手術、診斷性之上消化道內視鏡及結腸鏡檢查未做切片等亦視為低出血風險之手術，建議續用 warfarin。圖一為筆者嘗試整理之術前、後 warfarin 使用評估流程，提供醫療同業作為參考，並建議由執行手術之醫師評估患者之出血風險，而由開立 warfarin 處方之醫師評估栓塞風險性。

雖然目前國內已有相當健全的醫療照護系統，對於跨院際的資訊流通與跨專科的團隊合作，仍有努力的空間。希冀藉此案例，提醒目前 warfarin 於手術前後的處置原則，更期望能與大家一同思考，在就醫如此便利的台灣，該如何及時彙總患者病情變化並給予適當建議，進而增進病人的醫療成效。

參考文獻

1. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al: The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th Edition. Chest 2008;133:299S-339S.
2. Palaniswamy C, Selvaraj DR: Periprocedural Bridging Anticoagulation: Current Perspectives. Am J Ther 2010.
3. Garcia DA, Regan S, Henault LE, et al: Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. Arch Intern Med 2008;168:63-9.
4. Jaffer AK, Brotman DJ, Bash LD, et al: Variations in perioperative warfarin

- management: outcomes and practice patterns at nine hospitals. *Am J Med* 2010;123:141-50.
5. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
 6. Estes NAM 3rd, Halperin JL, Calkins H, et al: ACC/AHA/Physician Consortium 2008 clinical performance measures for adults with nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the Physician Consortium for Performance Improvement (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2008;117:1101-20.
 7. Hankey GJ, Eikelboom JW: Antithrombotic drugs for patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack to prevent recurrent major vascular events. *Lancet Neurol* 2010;9:273-84.
 8. MICROMEDEX(R) 1.0(Healthcare series) 2011.
 9. Wysokinski WE, McBane RD, Daniels PR, et al: Periprocedural anticoagulation management of patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:639-45.
 10. Wittkowsky AK, Nutescu EA: Thrombosis. In: Koda-Kimble MA, Young LY, eds. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 9th Edition. Philadelphia, Lippincott Williams, & Wilkins, 2009:15-1~15-36.
 11. Sindet-Pedersen S: Distribution of tranexamic acid to plasma and saliva after oral administration and mouth rinsing: a pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol* 1987;27:1005-8.
 12. Patatanian E, Fugate SE: Hemostatic mouthwashes in anticoagulated patients undergoing dental extraction. *Ann Pharmacother* 2006;40:2205-10.
 13. Carter G, Goss A, Lloyd J, et al: Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1432-5.
 14. Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, et al: Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1060-70.
 15. Jaffer AK: Perioperative management of warfarin and antiplatelet therapy. *Cleve Clin J Med* 2009;76 (Suppl 4):S37-44.
 16. Lip GYH: Management of anticoagulation before and after elective surgery. UpToDate. Available at www.uptodate.com. Accessed June 16, 2010.
 17. Thachil J, Gatt A, Martlew V: Management of surgical patients receiving anticoagulation and antiplatelet agents. *Br J Surg* 2008;95:1437-48.