

Acil koroner baypas ameliyatı gereken akut koroner sendromlu hastalarda klopidogrel yükleme dozlarının ameliyat sonrası kanama üzerine etkisi

The effects of clopidogrel loading doses on postoperative bleeding in patients with acute coronary syndrome requiring emergent coronary bypass surgery

Kemalettin Erdem,¹ Hasan Mercan,² Levent Özdemir,³ Mustafa Kırman²

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye;

²Anakalp Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Kayseri, Türkiye;

³Acıbadem Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada akut koroner sendrom (AKS) tanısı ile acil koroner anjiyografi yapılan ve acil koroner arter baypas greft (KABG) cerrahisi gereken hastalarda koroner anjiyografi öncesi yüksek dozlarda verilen klopidogrelin ameliyat sonrası kanama ve diğer komplikasyonlar üzerindeki etkisi değerlendirildi.

Çalışma planı: Ekim 2007 ve Ekim 2010 tarihleri arasında kliniğimizde KABG işlemi uygulanan toplam 1800 ardışık hasta geriye dönük olarak incelendi. Akut koroner sendrom nedeniyle 300 mg klopidogrel verilen (n=20) ve 600 mg klopidogrel verilen (n=20) hastalar ile klopidogrel almayan (n=21) hastalardan oluşan toplam 61 hasta (44 erkek, 17 kadın; ort. yaş, 63±10 yıl; dağılım 42-79 yıl) çalışmaya dâhil edildi. Hastaların tamamı AKS nedeniyle acil anjiyografiye alınan hastalardı. Tüm hastalar en erken iki saat, en geç 18 saat içinde KABG ameliyatına alındı. Hastalar ameliyat sonrası kanama, kanama nedeni ile tekrar ameliyat, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve hastanede kalma sürelerinin erken dönem mortalite üzerine etkileri yönünden karşılaştırıldı.

Bulgular: Ameliyat sonrası göğüs tüpü drenajına göre 300 mg klopidogrel tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastalar karşılaştırıldığında kanama miktarı açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla; 450 cc, 400 cc, p>0.05). Kanama miktarı 600 mg klopidogrel uygulanan hastalarda, klopidogrel tedavisi uygulanmayanlara kıyasla, anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla; 625 cc, 400 cc, p<0.005). Klopidogrel 300 mg ve 600 mg uygulanan hastalar karşılaştırıldığında ise, anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla 450 cc, 625 cc p>0.05). Yoğun bakım ve hastanede kalış süresi üç grupta da benzerdi.

Sonuç: Akut koroner sendrom nedeniyle 300 mg klopidogrel yükleme dozu verilen hastalara acil anjiyografi sonrası KABG ameliyatı yapılabilir. Bu hastalarda ameliyat sonrası kanama önemli bir sorun olmamaktadır. Ancak, 600 mg klopidogrel yükleme dozu verilen hastalar, klopidogrel verilmeyen hastalarla karşılaştırıldığında, ameliyat sonrası kanama ve yüksek komplikasyon riskine sahiptir.

Anahtar sözcükler: Akut koroner sendrom; klopidogrel; acil baypas; ameliyat sonrası kanama.

Background: This study aims to evaluate the effect of high dose clopidogrel administered before coronary angiography in patients with the diagnosis of acute coronary syndromes (ACS) requiring emergent coronary angiography and emergent coronary artery bypass graft (CABG) surgery on postoperative bleeding and other complications.

Methods: A total of 1800 consecutive patients who underwent CABG between October 2007 and October 2010 in our clinic were retrospectively analyzed. A total of 61 patients (44 males, 17 females; mean age 63±10 years; range 42 to 79 years) were enrolled including 21 of them without clopidogrel, 20 with clopidogrel 300 mg and 20 with clopidogrel 600 mg due to ACS. All of the patients underwent emergent angiography due to ACS. All of them underwent CABG surgery within minimum two hours and maximum 18 hours. Postoperative bleeding, reoperation due to bleeding, length of stay in the intensive care unit (ICU) and hospital and early-term mortality of the patients were compared.

Results: No significant difference in the amount of bleeding was observed between the postoperative chest tube drainages of patients who received clopidogrel 300 mg compared to the patients who received no clopidogrel therapy (450cc, 400cc, respectively, p>0.05). The amount of bleeding was significantly higher in patients who received clopidogrel 600 mg compared to patients who received no clopidogrel therapy (625cc, 400cc, respectively p<0.005). There was no significant difference between patients taking clopidogrel 300 mg and 600 mg (respectively, 450cc, 625cc p>0.05). The length of stay in the ICU and hospital were similar in all three groups.

Conclusion: Patients who received loading dose of clopidogrel 300 mg due to ACS may undergo CABG surgery after emergent angiography. Postoperative bleeding may not be a critical challenge in these patients. However patients who receive loading dose of clopidogrel 600 mg are at high risk for postoperative bleeding and complications compared to patients not receiving clopidogrel.

Key words: Acute coronary syndrome; clopidogrel; emergent bypass; postoperative bleeding.



Akut koroner sendromlu (AKS) ve perkütan koroner girişim (PKG) yapılacak hastalarda asetilsalisilik asit (ASA) ile birlikte adenosin difosfat (ADP) reseptör blokerlerinin kullanılmasının reinfarkt ve mortalite oranlarını belirgin oranda azalttığı bilinmektedir.^[1,2] Tiyenopiridin grubundan olan klopidogrel, trombosit agregasyonunu spesifik ve geri dönüşümsüz inhibe eden bir ADP reseptör blokeridir.^[3] Klopidogrelin etkisi, oral alındıktan 2-5 saat sonra başlamakta ve 5-7 gün devam etmektedir. Perkütan koroner girişim planlanan hastalarda işlemden en az altı saat önce 300 mg klopidogrel verilmesi tavsiye edilmekteyken, iki saatten daha erken PKG yapılacak hastalarda tercihen 600 mg klopidogrel verilmesinin daha hızlı ve daha etkili trombosit inhibisyonu sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir.^[4,5] Yüksek dozlarda klopidogrel kullanımının, ameliyat sonrası kanama riskindeki artış ve bunun klinik sonuçlar üzerine etkileri günümüzde de halen araştırılmaktadır.^[6]

Akut koroner sendromlu hastalarda klopidogrel ile birlikte ASA ve heparin de kullanıldığından kanama riski belirgin olarak artmaktadır. Akut stent trombozunu önleme ve reinfarktı azaltmada yaygın olarak kullanılmakta olan klopidogrel, acil koroner arter baypas greft (KABG) cerrahisi gerektiğinde ise cerrahlar için endişe kaynağı olmaktadır. Koroner arter baypas greft ameliyatı kararı verilmesine rağmen, birçok merkezde bu hastaların ameliyatları geciktirilmektedir. Mortalite ve morbiditede artışa neden olan bu durumla her geçen gün daha fazla karşılaşılmaktadır. Acil PKG amacıyla kateter laboratuvarına alınan fakat işlem başarısızlığı veya uygun olmayan anatomi nedeniyle PKG yapılamayan ve acil KABG kararı verilen hastalarda işlem öncesi verilen klopidogrelin ameliyat sonrası kanama üzerine olan etkileri tam olarak bilinmemektedir. Günümüz kılavuzlarında elektif KABG ameliyatına girecek hastalarda ameliyattan 5-7 gün önce klopidogrelin kesilmesi tavsiye edilmekteyken, acil ameliyat kararı verilen has-

talarda hastaların ne kadar erken ameliyata alınabileceği ve klopidogrel yükleme dozlarının ameliyat sonrası kanama sonuçları üzerine etkisi hakkında literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır.^[7-9]

Bu çalışmanın amacı, akut koroner sendrom tanısı ile acil koroner anjiyografi yapılan ve acil KABG cerrahisi gereken hastalarda koroner anjiyografi öncesi yüksek dozlarda verilen klopidogrelin ameliyat sonrası kanama, kanama nedeni tekrar ameliyat, yoğun bakımda ve hastanede kalma süreleri üzerine olan etkisini değerlendirmektir.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Ekim 2007 ve Ekim 2010 tarihleri arasında Kayseri Anakalp Kalp Hastanesi'nde KABG işlemi uygulanan toplam 1800 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışma kriterlerine uyan ve tamamı akut koroner sendrom nedeni ile PKG için acil anjiyografiye alınan 61 hasta (44 erkek, 17 kadın; ort. yaş 63±10 yıl; dağılım 42-79 yıl) çalışmaya dahil edildi. Hastalar üç gruba ayrıldı. Grup 1, Kardiyoloji poliklinik kontrolü esnasında AKS tanısı konulan ve klopidogrel verilmeyen hastalar; grup 2, acil şartlarda AKS ile kabul edilen ve 300 mg klopidogrel verilen hastalar; grup 3, acil şartlarda AKS nedeni ile kabul edilen ve 600 mg klopidogrel verilen hastalardı. Koroner anjiyografi öncesi hastalara perkütan girişim yapılma ihtimalinden dolayı klopidogrel verildi. En son yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin Revaskularizasyon kılavuzuna göre 300 mg klopidogrelle nazaran daha hızlı etki gösterdiği belirtilen 600 mg klopidogrel dozu tercih edilmelidir.^[10] Kardiyoloji uzmanı tarafından, hastaların geliş zamanına göre, hızlı etki elde edilmesi gereken hastalarda 600 mg klopidogrel, işlem için daha fazla zamanı olanlara ise 300 mg klopidogrel verildi. Çalışmaya acil PKG girişimi yapılamayan hastalar dahil edildi. Hastaların ameliyat

Tablo 1. Hastaların ameliyat öncesi demografik özellikleri

	Klopidogrel verilmeyen (n=20)			Klopidogrel 300 mg (n=21)			Klopidogrel 600 mg (n=20)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş (yıl)			61±10			63±11			67±10	0.191
Cinsiyet (erkek)	15	75		15	71.4		14	70		0.936
Hipertansiyon	9	45		8	38.1		6	30		0.558
Hematokrit (%)			41.5±4.7			39.9±4.3			39.6±10.9	0.675
Trombosit sayısı			274±100			254±90			291±86	0.446
HbA1c (birim)			6.04±0.95			8.39±11.39			5.84±0.42	0.405
INR (birim)			1.17±0.14			1.26±0.14			1.21±0.14	0.152
EF (birim)			52±9			53±7			47±10	0.084
Glukoz (birim)			127.8±40.4			128.5±32.4			125.7±27.7	0.964

HbA1c: Hemogloblin A1c test; INR: International normalized ratio; EF: Ejeksiyon fraksiyonu.

Tablo 2. Hastaların ameliyat sırası demografik özellikleri

	Klopidogrel verilmeyen (n=20)			Klopidogrel 300 mg (n=21)			Klopidogrel 600 mg (n=20)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Sol İMA kullanımı	17	85		15	71.4		12	60		0.210
Kros-klemp			49±11			45±11			44±13	0.487
Distal baypas			3.3±0.8			2.9±1.2			2.9±0.8	0.254

Sol İMA: Sol internal meme arteri.

öncesi demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastalar ortalama 10±8 saat sonra acil ameliyata alındı. Ameliyat öncesi glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri verilenler, atan kalpte baypas yapılan, redo-baypas, kronik böbrek yetersizliği, kanama diyatezi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalar aynı cerrahi ve anestezi ekibi tarafından ameliyat edildi. Hastaların tamamı median sternotomi, çıkan aort, sağ atriyal kanülasyon, antegrad kan kardiyoplejisi ve tekli kross klemp tekniği ile ameliyat edildi. İnfraksiyone heparin 300 IU/kg verilerek, aktive pıhtılaşma zamanı 400 saniye olunca kardiyopulmoner baypasa (KPB) geçildi. Kardiyopulmoner baypas sırasında 30 °C kadar soğumaya izin verildi. Kardiyopulmoner baypastan çıkıldıktan sonra hastaların tamamında 1 mg heparin/1 mg protamin sulfat oranında nötralize edildi.

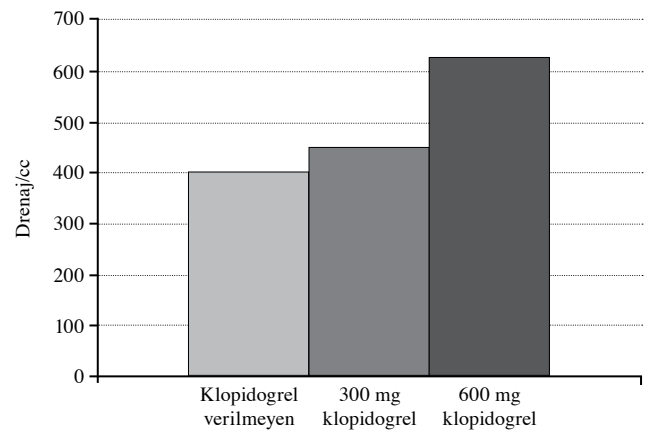
Ameliyat sonrası göğüs tüpünden drenaj takibine hastanın yoğun bakım ünitesine gelmesiyle başlandı. Göğüs tüpünden ilk bir saatte >600 cc veya ardışık üç saat >200 cc/saat drenajı olması ya da kardiyak tamponad kliniği olması durumunda hastalar majör kanama kabul edildi ve revizyona alındı. Drenaj son dört saat içinde <100 cc veya seröz vasıflı olunca göğüs tüpleri sonlandırıldı ve kliniği uygun olan hastalar servise alındı. Ameliyat sonrası hematokrit seviyesi <%30 hastalara eritrosit süpsansiyonu verildi. Genel durumu iyi olan hastalar en erken ameliyat sonrası beşinci gün taburcu edildi. Hastalar taburculuk sonrası 7. gün ve 30. günlerde kontrole çağrıldı.

İstatiksel analiz

Bazal ameliyat öncesi, sırası ve sonrası veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel analizler Windows için SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) 15.0 versiyon paket programı kullanılarak yapıldı. Ameliyat öncesi ve sonrası veriler Student t testi ile karşılaştırıldı. Logistik regresyon analizi kullanılarak ameliyat sonrası kanamanın bağımsız prediktörleri araştırıldı. P<0.05 değerleri ise anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların ameliyat sırası özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. Ameliyat sonrası göğüs tüpü drenajına göre klopidogrel almayan hastalar ile 300 mg verilen hastalar karşılaştırıldığında kanama miktarı açısından anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla 450 cc, 400 cc, p>0.05). Klopidogrel almayan ve 600 mg verilen hastalar karşılaştırıldığında ise 600 mg klopidogrel verilenlerde kanama miktarı anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla 625 cc, 400 cc, p<0.05). Klopidogrel 300 mg ve 600 mg verilen hastalar karşılaştırıldığında ise anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla 625 cc, 450 cc, p>0.05) (Şekil 1). Yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri (gün) her üç grupta da benzerdi. Her üç grupta da, hiçbir hastaya ameliyat sonrası intraaortik balon pompası desteğine gereksinimi duyulmadı. Lojistik regresyon analizi ile ameliyat sonrası kanamanın prediktörü olarak sadece 600 mg klopidogrel dozu saptandı (Tablo 3). Ameliyat sonrası 30 günlük takipte 600 mg klopidogrel verilen grupta iki hasta kaybedildi. Hastalardan ilki ameliyat sonrası yoğun bakım ünitesinde ventriküler fibrilasyon nedeni ile kaybedilirken diğer hasta, taburcu edildikten on gün sonra elektrolit imbalansı (hiponatremi) nedeni ile kaybedildi (Tablo 4).



Şekil 1. Her üç grupta ameliyat sonrası göğüs tüpü drenajı miktarları.

Tablo 3. Ameliyat sonrası kanamayı predikte eden faktörler

Değişkenler	Odds oranı	Odds %95 GA	p
Yaş	1.01	0.92-1.11	0.68
Cinsiyet	0.37	0.05-2.75	0.33
300 mg klopidogrel	2.64	0.44-1.56	0.28
600 mg klopidogrel	7.42	4.2-12.9	0.003
Ameliyat öncesi trombosit sayısı	0.99	0.98-1.00	0.14
Ejeksiyon fraksiyonu	0.99	0.90-1.08	0.85
Diabetes mellitus	1.00	0.98-1.02	0.57
Hipertansiyon	0.42	0.7-2.3	0.09
Distal baypas sayısı	0.53	0.15-1.89	0.33
Sol İMA kullanımı	0.99	0.10-0.90	0.99
Kros-klemp süresi	1.04	0.94-1.15	0.40

GA: Güven aralığı; Sol İMA: Sol internal meme arteri.

TARTIŞMA

Çalışmamız, uygun olmayan anatomi ve başarısız PKG nedeniyle acil KABG ameliyatına gereken AKS'li hastalarda işlem öncesi verilen 600 mg klopidogrelin ameliyat sonrası kanama riskini artırdığını, 300 mg klopidogrelin ise ameliyat sonrası kanama riskinde anlamlı artışa neden olmadığını gösterdi. Ayrıca, çalışmamız 300 mg veya 600 mg klopidogrel verilmesinin ameliyat sonrası kanama nedeni ile tekrar ameliyat, yoğun bakım ünitesinde, hastanede kalış süresi ile erken dönem mortaliteyi istatistiksel olarak artırmadığını gösterdi.

Koroner arter baypas greft ameliyatı öncesi klopidogrelin kesilmediği hastaların değerlendirildiği gözlemsel bir çalışmada ameliyat sonrası kanama riskinde belirgin artış bildirilmiştir.^[11] Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise 300 mg ve 600 mg klopidogrel yüklemesi sonrası erken dönemde (1-3 gün) KABG yapılan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, 600 mg klopidogrel verilen hastalarda majör kanama (hemoglobün seviyesinde >5 mg düşüş) ve yoğun bakımda kalış sürelerinde anlamlı yükseklik

bulunmuştur.^[12] Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da 600 mg klopidogrel verilen hastalarda, 300 mg verilen ve klopidogrel verilmeyen hastalara göre kanama miktarını anlamlı oranda yüksek bulundu. Bütün bu verilerin aksine Karabulut ve ark.^[13] günlük 75 mg klopidogrel sonrası iki gün içinde ameliyat edilen hastalarda majör kanama, kanama nedeni ile tekrar ameliyat ve hastanede kalış süresinde belirgin bir artış olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 300 mg klopidogrel verilen hastalarda ameliyat sonrası majör kanama, kanama nedeni ile tekrar ameliyat ve hastanede kalış süresinde artış olmadığı tespit edildi.

Klopidogrel verildikten sonraki ilk beş gün içerisinde uygulanacak KABG cerrahisinin; artmış kanama, kardiyak tamponad ve tekrar ameliyat sıklığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir.^[14,15] Günümüz kılavuzları da klinik olarak uygun hastalarda KABG cerrahisinden en az beş gün önce klopidogrelin kesilmesini önermektedir.^[10] Fakat bu konudaki mevcut veriler elektif KABG ameliyatı olacak stabil hastalardan elde

Tablo 4. Ameliyat sonrası veriler

	Klopidogrel verilmeyen (n=20)			Klopidogrel 300 mg (n=21)			Klopidogrel 600 mg (n=20)			p
	Sayı	Yüzde	Değer aralığı	Sayı	Yüzde	Değer aralığı	Sayı	Yüzde	Değer aralığı	
Ameliyat sonrası göğüs tüpü drenajı (cc)*	400		(200-2900)	450		(200-2600)	625		(300-1750)	0.005
Yoğun bakımda yatış süresi (gün)*	1		(1-3)	1		(1-3)	2		(1-3)	0.022
Hastanede yatış süresi (gün)*	5		(5-7)	5		(5-7)	6		(5-8)	0.018
Ameliyat sonrası otuz günlük mortalite	0			0			2	10		0.120
Kanamaya nedeniyle revizyon	1	5		1	4.8		0			0.608

* Kanama miktarı ve gün değer aralığını ifade etmektedir.

edilmiştir.^[10,14] Akut koroner sendromlu olup da acil KABG ameliyatı olacak hastalarda klopidoğrelın ne zaman kesileceği veya kesilmeyeceği hakkında literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Koroner baypas bekleyen AKS'li hastalarda klopidoğrelın kesilmesi sonrası, artmış tekrarlayan miyokardiyal infarktüsü ve tromboembolik inme (stroke) riski bilinmektedir. Bu ilişkinin temelinde klopidoğrelın kesilmesi sonrası oluşan rebound fenomeninin olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.^[16] Randomize kontrollü bir çalışmada KABG öncesi klopidoğrel uygulaması kesilen AKS'li hastalarda beş günlük bekleme süresi içerisinde miyokard infarktüsü (Mİ) geçirme oranı %12.5 olarak tespit edilmiştir.^[17] Son dönemde yayınlanan bir metaanalizde baypas ameliyatı olacak 22584 hasta değerlendirilmiştir.^[18] Çalışmanın alt grup analizinde AKS'li ve acil baypasa gidecek hastalarda, hastaların klopidoğrelsiz ve süreç beklenmeksizin ameliyat edilmesinin daha faydalı olacağı belirtilmiştir. Klopidoğrel kesilen AKS'li hastalarda tekrarlayan akut Mİ ve tromboembolik inme riskinin anlamlı oranda arttığı belirtilen çalışmada, bu hastalarda iskemik komplikasyon riskinin ameliyat sonrası kanama riskiyle dengelenmesi gerektiği ifade edilmiştir.

Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz verileri literatür ışığında değerlendirdiğimizde, acil PKG amacıyla klopidoğrel yüklemesi yapılan hastalarda acil KABG endikasyonu oluşur ise, 300 mg klopidoğrel yüklemesi yapılan hastalarda ameliyat sonrası kanama endişesiyle ameliyatın geciktirilmemesi önerilebilir. Fakat; hastaya PKG öncesi 600 mg klopidoğrel verilmiş ise bu hastalarda ameliyat sonrası kanama ve komplikasyon riskinin klopidoğrel verilmeyen hastalara oranla anlamlı oranda arttığı söylenebilir. Kanama riskindeki bu artışın istatistiksel olarak mortalitede artmaya yol açmadığını da belirtmek gerekir. Yine çalışmamızda ameliyat sonrası kanamanın en önemli prediktörünün artan klopidoğrel dozu olduğundan hareketle hastaların herhangi bir komorbid durumu olmasa bile 600 mg klopidoğrel verilen hastalarda belirgin olarak ameliyat sonrası kanama olabileceği hatırdadır. Bu hastalarda KABG ameliyatının geciktirilmesi ile ortaya çıkabilecek olan kötü olaylar (miyokardiyal infarktüsü ve tromboembolik inme) ile ameliyata alınması ile ortaya çıkabilecek kötü olayların (ameliyat sonrası kanama, yoğun bakımda kalma süresinde uzama) kar-zarar dengesi hesaplanarak ameliyat zamanı planlanmalıdır.

Çalışmamızın esas kısıtlılıkları, çalışmanın retrospektif oluşu, hasta sayısının azlığı ve hastalarda klopidoğrel direncine bakılmamış olmasıdır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Altmann DB, Racz M, Battleman DS, Bergman G, Spokojny A, Hannan EL, et al. Reduction in angioplasty complications after the introduction of coronary stents: results from a consecutive series of 2242 patients. *Am Heart J* 1996;132:503-7.
2. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202-8.
3. Coukell AJ, Markham A. Clopidogrel. *Drugs* 1997;54:745-50.
4. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931-8.
5. Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA, Yoho JA, Hayes KM, Tantry US. Clopidogrel loading with eptifibatide to arrest the reactivity of platelets: results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatide to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) study. *Circulation* 2005;111:1153-9.
6. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Moliterno DJ, Patti G, Grines CL. Combining antiplatelet and anticoagulant therapies. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:95-109.
7. Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, Edwards FH, Steinhubl SR, Becker RC. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1693-701.
8. Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, Ohman EM, Cannon CP, Gibler WB, et al. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:281-6.
9. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202-8.
10. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association

- for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501-55.
11. Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, Edwards FH, Steinhubl SR, Becker RC. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1693-701.
 12. Cruden NL, Morch K, Wong DR, Klinke WP, Ofiesh J, Hilton JD. Clopidogrel loading dose and bleeding outcomes in patients undergoing urgent coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2011;161:404-10.
 13. Karabulut H, Toraman F, Evrenkaya S, Goksel O, Tarcan S, Alhan C. Clopidogrel does not increase bleeding and allogenic blood transfusion in coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:419-23.
 14. Mahla E, Metzler H, Tantry US, Gurbel PA. Controversies in oral antiplatelet therapy in patients undergoing aortocoronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1040-51.
 15. Vorobcsuk A, Aradi D, Farkasfalvi K, Horváth IG, Komócsi A. Outcomes of patients receiving clopidogrel prior to cardiac surgery. *Int J Cardiol* 2012;156:34-40. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.10.034.
 16. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004;110:1168-76.
 17. Akowuah E, Shrivastava V, Jamnadas B, Hopkinson D, Sarkar P, Storey R, et al. Comparison of two strategies for the management of antiplatelet therapy during urgent surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;80:149-52.
 18. Nijjer SS, Watson G, Athanasiou T, Malik IS. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies. *Eur Heart J* 2011;32:2970-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehrl151.