

Rola kardiochirurgii w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST

The role of cardiac surgery in treatment of acute coronary syndrome without ST elevation



Marian Zembala¹, Rafał Kluba², Mariusz Gąsior³, Roman Przybylski¹, Zbigniew Kalarus⁴, Piotr Knapik⁵, Lech Poloński³

¹Katedra i Oddział Kliniczny Kardiochirurgii i Transplantologii, Śląska Akademia Medyczna, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

²Oddział Kardiologii, Szpital Wojewódzki, Bielsko-Biała

³III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląska Akademia Medyczna, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

⁴I Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląska Akademia Medyczna, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

⁵Katedra i Oddział Kliniczny Kardioanestezji i Intensywnej Terapii Pooperacyjnej, Śląska Akademia Medyczna, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2006; 3 (1): 37–44

Streszczenie

Wprowadzenie nowej definicji i podziału ostrych zespołów wieńcowych powoduje zmiany w strategii leczenia. W poniższej pracy przedstawiamy aktualne zalecenia ekspertów dotyczące stosowania metod chirurgicznych w leczeniu NSTEMACS, przegląd badań i rejestrów dokumentujący znaczenie kardiochirurgii oraz odzwierciedlenie stosowania wytycznych w praktyce. Ponadto poruszamy problem stosowania leków przeciwplateletowych przed CABG w zależności od trybu zabiegu.

Słowa kluczowe: zawał serca, ostry zespół wieńcowy bez uniesienia ST, NSTEMI, kardiochirurgia, CABG, strategia inwazyjna.

Wstęp

Wprowadzenie nowej definicji ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndromes*) i ich podział na OZW z uniesieniem odcinka ST (STEACS, *ST elevation ACS*) i bez uniesienia odcinka ST (NSTEMACS, *non-ST elevation ACS*) przyczyniło się też do rozróżnienia dwóch rodzajów zawału serca: z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) i bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST elevation MI*). W poniższej pracy przedstawiamy aktualne zalecenia ekspertów, dotyczące stosowania metod chirurgicznych w leczeniu NSTEMACS, przegląd badań i rejestrów dokumentujący znaczenie kar-

Abstract

Implementation of a new definition and classification of acute coronary syndromes (ACS) has been bringing regular changes in treatment strategy. In this paper we present current experts guidelines for usage of surgical methods in NSTEMACS treatment, clinical trials and registers review presenting significance of cardiac surgery and reflection of practical usage of guidelines. Moreover, we raise the problem of antiplatelet drugs usage before CABG depending on the procedure mode.

Key words: myocardial infarction, acute coronary syndrome without ST elevation, NSTEMI, cardiac surgery, CABG, invasive strategy.

diochirurgii oraz odzwierciedlenie wytycznych w codziennej praktyce. Dodatkowo poruszamy problem stosowania leków przeciwplateletowych przed zabiegiem CABG, w zależności od jego trybu.

Wpływ leczenia operacyjnego na rokowanie chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi

Z prowadzonych przez kilkanaście lat badań wielośrodkowych wynika, że rewaskularyzacja chirurgiczna ma niepodważalną przewagę nad przezskórną interwencją wieńcową (PCI, *percutaneous coronary intervention*) u chorych z chorobą trójnaczyńową, obniżoną frakcją wyrzuto-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Marian Zembala, Katedra i Oddział Kliniczny Kardiochirurgii i Transplantologii, Śląska Akademia Medyczna, Śląskie Centrum Chorób Serca, 41-800 Zabrze, ul. Szpitalna 2, tel. +48 32 322 78 43 34, faks + 48 32 271 52 66, e-mail: m.zembala@sccs.pl

wą, cukrzycą i zmianami niedokrwienymi w EKG. Wyniki 5-letniej obserwacji dowodzą, że chorzy po CABG rzadziej są poddawani kolejnym rewaskularyzacji, rzadziej też dochodzi do nawrotów dławicy, a tolerancja wysiłku jest u nich większa [1]. Mimo że procedury te są droższe na początku leczenia, po kilku latach koszty terapii PCI i CABG wyrównują się z powodu częstszych hospitalizacji i absencji w pracy pacjentów leczonych pierwszym z wymienionych sposobów.

Do tej pory nie wykonano randomizowanych porównań CABG i PCI u pacjentów z niestabilną dławicą (UA, *unstable angina*) i wielonaczyniową chorobą wieńcową. Analiza podgrupy z UA i NSTEMI w największym dotychczasowym badaniu porównującym CABG i PCI (badanie BARI) wykazała, że nie ma istotnych statystycznie różnic w 5-letnim przeżyciu (CABG – 88,8%, PCI – 86,1%, $p=NS$). Równocześnie jednak stwierdzono większą śmiertelność w grupie po PCI (8,8%) u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą w porównaniu z chorymi po CABG (4,9%) [2]. Badanie EAST, w którym przeszło połowę (60%) stanowili pacjenci randomizowani z dławicą w IV klasie CCS, nie wykazało różnic w śmiertelności po 3 latach [3]. Podobnie w badaniu RITA, u pacjentów z dławicą spoczynkową nie było różnic w odsetku zgonów i zawałów serca w 2,5-roczonej obserwacji [4]. W badaniu ERACI także nie zauważono różnic w liczbie zgonów i STEMI po 3 latach, choć śmiertelność wewnątrzszpitalna była wyższa w grupie CABG [5].

W wielu badaniach odnotowano jednak podwyższoną śmiertelność po operacji przeprowadzonej w niestabilnej dławicy piersiowej. Wynosiła ona od 4,6 do 7,3%. Louagie i wsp. zbadali niemal 500 osób z przedłużającą się dławicą spoczynkową, których należało poddać wewnątrzszpitalnej rewaskularyzacji chirurgicznej. W badaniu tym śmiertelność okołoperacyjna wyniosła 6,8%, zawał wystąpił u 7,2%, a 19% pacjentów po zabiegu wymagało założenia kontrapulsacji wewnątrzortowej [6]. W innym badaniu porównującym wczesną strategię inwazyjną z terapią zachowawczą u poddanych CABG obserwowano znacznie większą śmiertelność 30-dniową (12%) w porównaniu z grupą leczoną zachowawczo (5%) [7].

W dostępnej literaturze brakuje współczesnych badań oceniających, jaki wpływ na rokowanie chorych ma to, ile czasu upłynęło od wystąpienia NSTEMI do wykonania CABG. W pracy z 1995 r. Braxton i wsp. porównywali śmiertelność leczonych operacyjnie chorych po zawale i tych, u których on nie wystąpił. Największą śmiertelność obserwowano w grupie operowanej do 48 godz. od zawału – 50%, u operowanych między 3. a 42. dobą – 7,7% i 2–3% u operowanych później oraz osób, które nie miały zawału serca [8].

Strategia leczenia chorych z NSTEMACS

Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2005 r., terapia obciążonych czynnikami wysokiego ryzyka pacjentów z NSTEMACS powinna przewidywać pilną diagnostykę inwazyjną i leczenie interwencyjne, dążące do wczesnej rewaskularyzacji. Na podstawie przedstawionych badań eksperci ESC wyod-

rebnili osoby z NSTEMACS i wysokim ryzykiem nagłej progresji do zawału serca lub zgonu, które powinny być poddane pilnej koronarografii w ciągu 48 godz. [9]. Są to pacjenci z:

- nawracającymi bólami spoczynkowymi,
- dynamicznymi zmianami odcinka ST-T (obniżenia $\geq 0,1$ mV lub przejściowe (< 30 min) uniesienia $\geq 0,1$ mV),
- dodatnią troponiną lub CK-MB,
- niestabilnością hemodynamiczną w trakcie obserwacji,
- groźnymi arytmiami (VT, VF),
- wczesną niestabilnością pozawałową,
- cukrzycą.

Zalecenia wykonania angiografii do 48 godz. i następnie jak najszybszej rewaskularyzacji są objęte klasą zaleceń I A (I klasa zaleceń; poziom dowodów A). Jest to wynik takich badań, jak FRISC-II, TACTICS-TIMI 18 oraz RITA-3. Wyniki badania ISAR-COOL pokazują, że opóźnianie wdrażania procedur inwazyjnych w celu farmakologicznego ustabilizowania tych chorych nie polepsza ich rokowania. Dlatego w wypadku wysokiego ryzyka ESC zaleca niezwłoczne przeprowadzenie diagnostyki inwazyjnej – do 2,5 godz. od przyjęcia pacjenta (klasa zaleceń II B).

W 2004 r. amerykańskie towarzystwa kardiologiczne wydały wspólny dokument, zawierający zalecenia ekspertów dotyczące CABG. Znalazły się w nim m.in. zapisy poświęcone zastosowaniu rewaskularyzacji chirurgicznej w UA/NSTEMI. Zgodnie z nimi CABG w niestabilnej chorobie wieńcowej lub NSTEMI powinno się wykonać, jeżeli występuje:

- istotne zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej (I A), ekwiwalent pnia, tj. znaczące (większe niż 70%) zwężenie bliższej części LAD i bliższej części tętnicy okalającej (I A),
- u pacjentów, u których rewaskularyzacja nie jest optymalna lub możliwa, i u których występują objawy narastającej dławicy piersiowej, mimo maksymalnego leczenia niechirurgicznego (I B).

Dodatkowo CABG może być skuteczne w leczeniu UA/NSTEMI w wypadku:

- zwężenia bliższej części LAD z towarzyszącą chorobą 1- lub 2-naczyniową (IIa A),
- pacjentów z 1- lub 2-naczyniową chorobą nieobejmującą bliższej części LAD, gdy rewaskularyzacja przeszkorna nie jest metodą optymalną lub możliwą (IIb B) (jeśli zmiany obejmują duży obszar żywotnego mięśnia sercowego i badania nieinwazyjne obciążone są wysokim ryzykiem, zalecenie to przechodzi do klasy I, I B).

Należy zwrócić uwagę, że zalecenia chirurgiczne odnoszą się do zmian stwierdzanych w koronarografii, nie uwzględniając trybu zabiegu. Tryb leczenia chirurgicznego i czas rewaskularyzacji nie jest natomiast dokładnie określony zarówno w wytycznych europejskich, jak i amerykańskich.

Badania randomizowane nad wczesną terapią inwazyjną NSTEMACS z uwzględnieniem leczenia chirurgicznego i czasu do zabiegu

Prowadzone w latach 1997–1999 badanie TACTICS-TIMI 18 zakładało wykonanie koronarografii w grupie wczesnej strategii inwazyjnej od 4 do 48 godz. po przyjęciu chorego

i rewaskularyzację odpowiednio do anatomii naczyń wieńcowych. W grupie wczesnej strategii inwazyjnej wykazano lepsze rokowanie, wolne od niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Średni czas do wykonania rewaskularyzacji przezskórnej był krótszy i wyniósł 25 godz. (19–46 godz.), podczas gdy do rewaskularyzacji chirurgicznej 89 godz. (48–142 godz.). W czasie wyjściowej hospitalizacji PCI wykonano u 41% pacjentów z grupy inwazyjnej, a CABG u 20%. Po 6 mies. liczba rewaskularyzowanych chirurgicznie w grupie leczonych inwazyjnie wzrosła do 22% [10].

Badanie FRISC II (1996–1998) zakładało równoczesne porównanie wczesnej strategii inwazyjnej i zachowawczej oraz leczenia heparyną drobnocząsteczkową bądź *placebo*. Protokół zakładał przeprowadzenie koronarografii kilka dni po włączeniu do badania i rewaskularyzacji do 7 dni od rozpoczęcia stosowania heparyny. Rewaskularyzację chirurgiczną przeprowadzano u pacjentów z chorobą trójnaczyńową lub z zajęciem pnia lewej tętnicy wieńcowej. CABG wykonano u 38% leczonych wczesną strategią inwazyjną i 23% leczonych wstępną strategią zachowawczą. Odsetek leczonych CABG z chorobą 1-, 2- i 3-naczyńową wynosił odpowiednio 6, 32 i 82%. Śmiertelność wewnątrzszpitalna i 30-dniowa u poddanych CABG wyniosły odpowiednio 1,2 i 2,1% w grupie inwazyjnej oraz 0,4 i 1,7% w grupie zachowawczej. W trakcie 12-miesięcznej obserwacji odsetek pacjentów z ponownymi hospitalizacjami i reinterwencjami w grupach wczesnej strategii inwazyjnej leczonych PCI i CABG wynosił odpowiednio 4,9 i 3,2% [11].

Prowadzone w Wielkiej Brytanii w latach 1997–2001 badanie RITA-3 oceniało rokowanie pacjentów z NSTEMACS poddanych strategii inwazyjnej lub zachowawczej przy optymalnym leczeniu farmakologicznym. Protokół zalecał wykonanie koronarografii jak najszybciej po randomizacji, idealnie do 72 godz. W wypadku rewaskularyzacji chirurgicznej zalecano wykonanie zabiegu podczas wyjściowej hospitalizacji, gdy to było możliwe. Protokół zalecał rewaskularyzację naczyń o co najmniej 70% zwężeniu (50% w wypadku pnia), jeśli było to technicznie możliwe.

Wśród zrandomizowanych do strategii inwazyjnej CABG wykonano w ciągu 12 mies. u 22%, w tym u 12% podczas wyjściowej hospitalizacji. PCI odpowiednio u 36 i 33%. W grupie wstępnie leczonej zachowawczo przez rok CABG poddano 12% chorych, w tym 4% w czasie pierwszej hospitalizacji. U 123 z 193 leczonych kardiochirurgicznie stwierdzono trójnaczyńową chorobę wieńcową. Zabiegi wyko-

nano średnio w ciągu 22 dni, podczas gdy rewaskularyzację przezskórą średnio w ciągu 3 dni od randomizacji. 30-dniowa śmiertelność po CABG wyniosła 3% [12].

Niewątpliwie na lepsze rokowanie chorych przydzielonych do strategii inwazyjnej miała wpływ wczesna rewaskularyzacja, choć w przytoczonych badaniach zdecydowanie częściej była to rewaskularyzacja przezskórna. Odsetek pacjentów rewaskularyzowanych za pomocą CABG w randomizowanych badaniach klinicznych, porównujących strategię inwazyjną i zachowawczą w leczeniu NSTEMACS przedstawia tab. I.

Potwierdzeniem tych spostrzeżeń było badanie ISAR-COOL [13]. Jego autorzy postawili hipotezę, iż niezwłoczne wdrożenie procedur mających na celu rewaskularyzację jest korzystniejsze od prób farmakologicznego stabilizowania pacjentów wysokiego ryzyka. Protokół badania zakładał w grupie bezpośredniej strategii inwazyjnej wykonanie koronarografii do 6 godz. od chwili przyjęcia pacjenta z wczesnym włączeniem leków przeciwplatekcyjnych. W grupie drugiej angiografię wykonywano przynajmniej po 3 dniach leczenia farmakologicznego, nie później niż w 5. dobie. Przeprowadzenie rewaskularyzacji zalecano jak najwcześniej po angiografii. Koronarografia połączona była w większości wypadków z przezskórną rewaskularyzacją, natomiast rewaskularyzację chirurgiczną odsuwano zazwyczaj w czasie, odstawiając włączane standardowo na starcie leczenia przeciwplatekowe (klopidogrel i tirofiban).

Badane grupy różniły się zasadniczo średnim czasem do cewnikowania serca – 2,4 godz. w pierwszej grupie i 86 godz. w grupie stabilizowanych farmakologicznie. Wykazano, że w omawianej grupie wyczekiwanie z wdrożeniem strategii inwazyjnej w celu wdrożenia optymalnej terapii przeciwplatekowej nie poprawia rokowania chorych. Na podstawie tego badania eksperci ESC wprowadzili pojęcie *natychniastowej strategii inwazyjnej*, wykonywanej do 2,5 godz., odraczając podanie dożylnego blokera GP IIb/IIIa [13].

Rejestry

W prowadzonym w latach 1999–2001 europejskim rejestrze EHS (*European Heart Survey*) odsetek zabiegów przeprowadzonych wewnątrzszpitalnie w NSTEMACS wyniósł 5,4 [14]. Do 30 dni po hospitalizacji u 54% chorych z NSTEMI wykonano koronarografię, a prawie co dziesiąty z tej grupy został poddany rewaskularyzacji chirurgicznej (9,6%). Częściej rewaskularyzowani chirurgicznie byli pacjenci z NSTEMACS, podczas gdy PCI częściej wykonano u chorych ze STEMI.

Tab. I. Odsetek pacjentów rewaskularyzowanych za pomocą CABG w randomizowanych badaniach klinicznych, porównujących strategię inwazyjną i zachowawczą w leczeniu NSTEMACS

Badanie		TIMI III B	VANQWISH	FRISC II	TACTICS TIMI-18	RITA-3
rok		1989–92	1993–95	1999	1997–99	2002
% CABG	zachowawcza	18	19	18,9	16 (12,8) ¹	11,9
	inwazyjna /wczesna/	24	20,5	14	22 (19,7) ¹	21,2

¹dane po 6 mies. (w nawiasie dane dotyczące wyjściowej hospitalizacji)

Z brytyjskiego rejestru PRAIS wynika, że częstość wykonania CABG u chorych z ACS wynosiła 7% podczas wyjściowej hospitalizacji w szpitalu z możliwością wykonania koronarografii w porównaniu z zerowymi szansami w szpitalach bez takiej możliwości [15]. W dobie dynamicznego rozwoju kardiologii inwazyjnej spada liczba zabiegów przeprowadzanych u pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową i NSTEMI. W międzynarodowym rejestrze GRACE między lipcem 1999 r. a sierpniem 2001 r. zaobserwowano redukcję wykonywanych w czasie wyjściowej hospitalizacji zabiegów z 11,8 do 7,7%, przy jednoczesnym wzroście liczby PCI z 28,3 do 33,4% [16].

We włoskim rejestrze BLITZ odnotowano dość niski odsetek CABG podczas wyjściowej hospitalizacji, bo tylko u 1,4% chorych z zawałem, w tym 2-krotnie częściej u pacjentów z NSTEMI niż STEMI – odpowiednio 2,2% i 1% [17].

Wyniki etapu pilotażowego polskiego rejestru PL-ACS, prowadzonego na Śląsku w latach 2003–2004 są dosyć zbliżone. Do kardiochirurga trafiają z reguły pacjenci starsi, obciążeni cukrzycą, otyłością, nadciśnieniem i przebyłym zawałem. Do leczenia chirurgicznego skierowano 2% osób z NSTEMI [18]. Niepokoi fakt, że tylko niewielki odsetek chorych przyjętych we wstrząsie zostaje zakwalifikowanych do CABG (6,9% stanowi STEMI, 3,3% z NSTEMI i 0,5% z niestabilną chorobą wieńcową). Wydaje się, że powinno się kłaść większy nacisk na zmianę podejścia do leczenia tej grupy chorych [19]. Odsetek pacjentów rewaskularyzowanych za pomocą CABG w rejestrach ostrych zespołów wieńcowych przedstawia tab. II.

Leki przeciwplatekcyjne w ACS a leczenie chirurgiczne

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka z NSTEMACS po koronarografii kierowani są do rewaskularyzacji chirurgicznej najczęściej z powodu wielonaczyniowej choroby wieńcowej, chorób towarzyszących (cukrzyca), niepowodzenia angioplastyki czy oporności na inne metody leczenia. W związku z coraz powszechniejszym stosowaniem zalecanych w ACS leków przeciwplatekcyjnych zwraca się uwagę na zwiększone ryzyko krwawień po zabiegach wykonywanych w czasie i krótko po wystąpieniu OZW.

W ostrym zespole wieńcowym na początku obserwujemy nagłą, a potem przetrwałą podwyższoną aktywność agregacyjną płytek i produkcję trombinę, szczególnie u osób poddanych rewaskularyzacji. W wypadku pacjentów kierowanych do CABG ma to zasadnicze znaczenie dla drożności pomostów. Pomosty naczyniowe są od początku podatne na powierzchniowe formowanie skrzepu składające-

go się ze zagregowanych płytek, włókniaka i *schwytanych* erytrocytów. Po pierwszej fazie pozornego przerostu błony wewnętrznej naczynia następuje nacieczenie komórek mięśni gładkich. Powstający w rezultacie przerost błony wewnętrznej przez pogrubienie ścian może prowadzić do redukcji drożności pomostu. Dlatego pomosty aortalno-wieńcowe są najbardziej podatne na ostre wykrzepienie w 1. mies. po zabiegu, a dopiero później na upośledzenie drożności z powodu zmian miażdżycowych. Współczynniki zamknięcia żylnych pomostów w 1. roku po zabiegu sięgają 7–15%, przy zamykaniu 1–% rocznie przez następne 5 lat i kolejne 4% od 6. do 10. roku po operacji. W konsekwencji po 10 latach mniej więcej 60% żylnych pomostów pozostaje drożnych, a tylko 50% drożnych jest wolnych od istotnej stenozы [20].

Dlatego we współczesnej kardiochirurgii systematycznie wzrasta znaczenie rewaskularyzacji tętniczej z równoczesnym wykorzystaniem kilku własnych tętnic chorego. Nie ulega wątpliwości, że tętnica piersiowa wewnętrzna (LITA) jest zdecydowanie najlepszym pomostem do tętnicy zstępującej przedniej (LAD) i nawet najnowsze generacje stentów powlekanych substancjami hamującymi restenozę (DES) nie wytrzymują tej konkurencji zarówno w obserwacji wczesnej, jak i odległej. Coraz częściej także technikami małoinwazyjnymi pobierana jest tętnica promieniowa chorego (RA) i wykorzystywana jako sekwencyjny pomost tętniczy.

Mając na uwadze rolę czasu we wdrażaniu leczenia zarówno farmakologicznego, jak i inwazyjnego w OZW powstaje problem kontynuacji terapii farmaceutykami przeciwplatekcyjnymi przed zabiegiem i po jego zakończeniu oraz wynikającego z niej podwyższonego ryzyka krwawień.

Efekt kardioprotekcyjny najstarszego reprezentanta tej grupy leków – aspiryny – jest udowodniony, jeśli włącza się ją niezwłocznie po operacji CABG. Ujawnia ona swój wpływ nie tylko przez podniesienie drożności pomostów, ale przede wszystkim wydłuża przeżycie pacjentów [21]. Podanie aspiryny w dniu poprzedzającym zabieg lub niezwłocznie w okresie pooperacyjnym (od 1 godz. do 5 dni) zapewnia poprawę wczesnej i późnej drożności pomostów żylnych [22]. *The American College of Chest Physician* (ACCP) zaleca rozpoczęcie podawania aspiryny w dawce 325 mg/24 godz. do 6 godz. po CABG i kontynuacji terapii co najmniej przez rok. Oprócz zmniejszenia śmiertelności wczesnej i późnej obserwuje się też mniej powikłań z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego, mózgu, nerek czy jelit [23].

Wyniki wielu badań i analiz wskazują również, że w OZW aspirynę trzeba włączać niezwłocznie i nie należy odstawać leku przed zabiegiem kardiochirurgicznym.

Tab. II. Odsetek pacjentów rewaskularyzowanych za pomocą CABG w rejestrach ostrych zespołów wieńcowych

Badanie/rejestr	GRACE		EHS	BLITZ	PL-ACS
rok	1999	2001	2000/01	2001	2003/4
CABG	11,8	8,9	5,4	11,1	1,2 (5,9) ¹

¹odsetek chorych, u których wykonano CABG podczas wyjściowej hospitalizacji; w nawiasie: CABG odroczone

W badaniu ponad 8,5 tys. pacjentów wykazano, że co najmniej 7-dniowe podawanie aspiryny przed CABG zmniejszało śmiertelność wewnątrzszpitalną o 27 i aż o 45%, kiedy oszacowano wpływ innych schorzeń i czynników ryzyka [24]. Odstawienie kwasu acetylosalicylowego przed operacją powodowało zwiększenie śmiertelności wewnątrzszpitalnej, a efekt ten był niezależny od terapii antyfibrynolitycznej w okresie okołoperacyjnym czy pooperacyjnej transfuzji płytek krwi [23].

Swoją pozycję w leczeniu OZW coraz mocniej ugruntowują tienopirydyny (druga grupa leków), a zwłaszcza klopido-grel. W dwóch randomizowanych badaniach wykazano, że rozpoczęcie podawania tiklopidyny 2 dni po zabiegu CABG powoduje lepszą wczesną i późną drożność pomostów aortalno-wieńcowych [25, 26]. Nie prowadzono do tej pory badań dotyczących wpływu klopido-grelu na drożność pomostów, natomiast u pacjentów poddanych rewaskularyzacji za pomocą stentów wykazano podobną skuteczność obu leków w połączeniu z aspiryną [27, 28]. W badaniu CURE otrzymujący klopido-grel i poddawani rewaskularyzacji chirurgicznej odnieśli podobne korzyści, jak cała populacja tego badania, czyli chorzy z OZW bez uniesienia ST. Klopido-grel w połączeniu z aspiryną wykazał relatywną redukcję (19%) złożonego punktu końcowego w porównaniu z samą aspiryną u chorych poddanych CABG podczas wyjściowej hospitalizacji, a w grupie operowanych podczas całej obserwacji wyniosła ona 11% [29]. Randomizacja do klopido-grelu wystąpiła średnio 26 dni przed operacją (12 dni w grupie operowanej podczas wyjściowej hospitalizacji), chociaż czas odstawienia przed zabiegiem był zmienny i zależał od decyzji chirurga. Jak wynika z analizy CURE, włączenie klopido-grelu już przy pierwszym kontakcie z chorym z NSTOZW powoduje uniknięcie 10 epizodów niedokrwienia u 1 000 chorych kierowanych do CABG.

Wcześniej w badaniu CREDO wykazano znaczący korzystny efekt stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej w PCI (klopido-grel w połączeniu z aspiryną dawał krótko- i długoterminowe większe korzyści w porównaniu z samą aspiryną w redukcji złożonego punktu końcowego – śmierć, zawał lub udar – 26,9% RRR w obserwacji rocznej) [30]. W efekcie badań ostatnich lat wspólne wytyczne ACC/AHA rekomendują podawanie klopido-grelu wraz z aspiryną od początku wystąpienia OZW i kontynuację terapii tymi lekami przez 9 mies. [31].

Pozostaje problem chorych stabilnych krążeniowo z NSTEMI, u których koronarografia wykazuje zmiany kwalifikujące do pilnego CABG. Szybka rewaskularyzacja chirurgiczna uzależniona jest od ryzyka krwawienia, związane go z terapią przeciwplatekową.

W jednym z badań obserwacyjnych stosowanie klopido-grelu u 268 pacjentów z OZW, kierowanych do CABG w trybie pilnym, stwierdzono znacząco większe zużycie pooperacyjne masy erytrocytarnej, płytek krwi oraz świeżo mrożonego osocza w porównaniu z chorymi, u których odstawił ten lek co najmniej 7 dni wcześniej [32]. Podobnie zużycie preparatów krwi było większe u po raz pierwszy poddanych zabiegowi kardiologicznemu pacjentów (659

osób), u których zdecydowano się na złożoną terapię przeciwplatekową, w porównaniu z tymi, których leczono jednym tego typu preparatem i nie zastosowano takiego leku [33].

Prowadzone w kolejnych latach badania nie potwierdzają tych obserwacji i przekonują, że stosowanie klopido-grelu przed operacją (do 48 godz.) nie zwiększało zapotrzebowania na preparaty krwi oraz potrzebę reoperacji z powodu krwawienia [34, 35].

Najwięcej danych z badań randomizowanych zawiera CURE. Wśród ponad 2 tys. badanych nie stwierdzono znaczącej różnicy w częstości istotnych krwawień w obserwacji 9-miesięcznej pomiędzy grupami poddanymi CABG a randomizowanymi do kombinacji klopido-grelu i aspiryny oraz samej aspiryny (odpowiednio 9,6 vs 7,5%). U pacjentów, którym leki przeciwplatekowe odstawił później niż 5 dni przed zabiegiem (n=912), zaobserwowano większą tendencję do dużych krwawień do tygodnia po operacji w grupie klopido-grelu i aspiryny w porównaniu z samą aspiryną (9,6 vs 6,3%). W wypadkach, gdy nie zrezygnowano z terapii oboma lekami najpóźniej 5 dni przed CABG, odnotowano też większy odsetek reoperacji [29]. Chociaż dodanie klopido-grelu do aspiryny podwyższa częstość dużych krwawień w obserwacji rocznej, to jednak szczegółowa analiza danych ujawnia, iż ryzyko krwawienia jest uzależnione przede wszystkim od dawki aspiryny. Podobną zależność od dawki kwasu acetylosalicylowego obserwowano w innym badaniu. U otrzymujących samą aspirynę w małych (do 162 mg) lub dużych dawkach (do 325 mg) bądź w połączeniu z lotrafibanem (doustnym inhibitorem receptora II B/III) ryzyko poważnych krwawień wynosiło odpowiednio 2,4 i 3,3% [36].

Dane z badania CREDO pokazują, że dodanie klopido-grelu do monoterapii aspiryną powodowało wzrost liczby istotnych krwawień. Chociaż 3/4 z tych krwawień wystąpiło u poddanych CABG, to nie zauważono znaczącej różnicy wpływu stosowanej terapii na wystąpienie krwawienia (68% w ramieniu z klopido-grelem i 78% z *placebo*) [30].

Wyniki badania CLARITY-TIMI 28, podczas którego otrzymującym trombolizę pacjentom z OZW z uniesieniem odcinka ST włączano na oddziale ratunkowym klopido-grel lub *placebo*, świadczą o tym, że podawanie klopido-grelu do czasu angiografii i odstawienie go dopiero przed CABG o 36% zwiększa prawdopodobieństwo utrzymania drożności tętnicy odpowiedzialnej za zawał (IRA, *infarct related artery*) w porównaniu z *placebo* (p=0,00000036). U 136 pacjentów, którzy otrzymali trombolizę i przeszli CABG podczas wyjściowej hospitalizacji, klopido-grel nie powodował wzrostu dużych krwawień w obserwacji 30-dniowej (7,5% klopido-grel vs 7,2% *placebo*, p=1,00), nawet u tych, którzy klopido-grel mieli odstawił później 5 dni przed operacją (9,1 vs 7,9%, p=1,00) [37].

Oba leki – klopido-grel i aspiryna – trwale zaburzają czynność płytek (przez cały czas ich życia, czyli od 7 do 10 dni). Powrót trombocytów do normalnej funkcji po zaprzestaniu podawania leku zajmuje ok. 7 dni i jest zależny od wytworzenia nowych płytek. Fakt ten jest podstawą do rekomendowania przez ACC/AHA odstawienia aspiryny w mniej zagrożonych grupach (stabilna choroba wieńcowa,

zmiany miażdżycowe niższego ryzyka) 7–10 dni przed **planowym** zabiegiem w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia pooperacyjnego [38]. Wiedząc, że już po 3 dniach od odstawienia aspiryny płytki funkcjonują na tyle prawidłowo, że wystarcza to do prawidłowego utrzymania hemostazy, można założyć, że wystarczający może być krótszy okres przerwy w terapii [39].

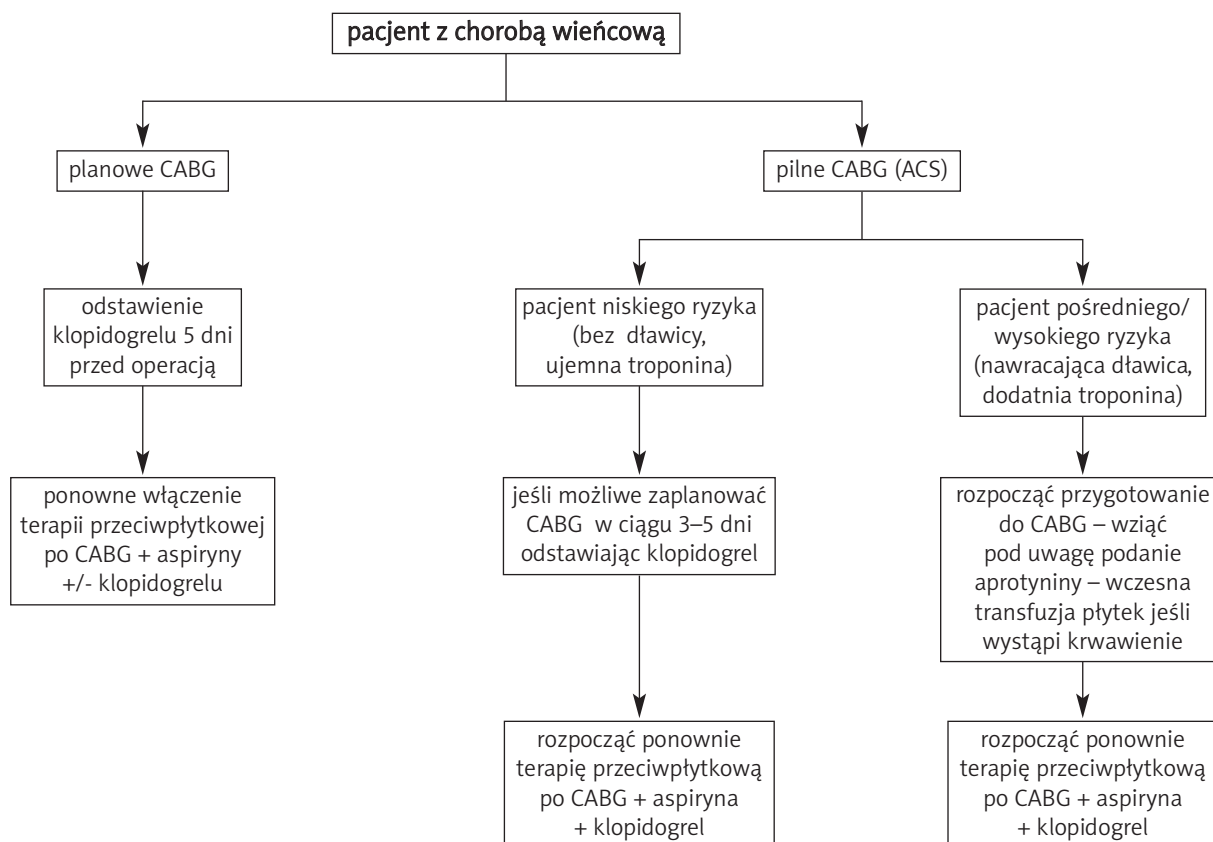
Alternatywnie, zastosowanie aprotyniny, inhibitora proteazy serynowej z aktywnością antyfibrynolityczną, jest opcją przeciwdziałania zwiększonemu ryzyku krwawienia u osób bez odstawienia aspiryny. W rzeczywistości dość mocne działanie aprotyniny ujawnia się tylko u pacjentów otrzymujących kwas acetylosalicylowy w małych dawkach [40].

W wypadku kłopidogrelu nie ma jednoznacznych przesłanek, ile czasu powinno upłynąć od odstawienia leku. Na podstawie omówionych poniżej badań 5-dniowa przerwa wydaje się właściwym rozwiązaniem. Odzwierciedleniem tego faktu jest zalecenie ACC/AHA, by odstawić kłopidogrel 5 dni przed **planowanym** zabiegiem pomostowania tętnic wieńcowych.

Jeżeli pacjenci wymagają **pilnej** rewaskularyzacji chirurgicznej (np. są niestabilni hemodynamicznie czy w wypadku niepowodzenia angioplastyki), opóźnianie operacji oczywiście nie wchodzi w grę. U takich osób leczonych przeciwplatekowo można brać pod uwagę śródoperacyjną transfuzję płytek, nawet w wypadku wyjściowego poziomu

płytek krwi w granicach normy [41]. Jednakże takie postępowanie stwarza ryzyko redukcji klinicznych korzyści związanych z hamowaniem układu płytkowego. Z tego powodu transfuzję płytek można by rezerwować dla osób z klinicznie jawnym krwawieniem, po zaprzestaniu krążenia pozaustrojowego i neutralizacji heparyny protaminą, jak w metodzie stosowanej u pacjentów zakwalifikowanych do CABG, a otrzymujących bezpośrednio przedtem inhibitor glikoproteiny IIB/IIIA – abciximab [42].

Alternatywnymi metodami, kiedy wykonanie CABG jest nieuniknione, mogą być profilaktyczne użycie aprotyniny lub kwasu traneksamowego, ażeby pobudzić hemostazę podczas wczesnego okresu reperfuzji [43]. Doświadczenia kliniczne sugerują, że śródoperacyjne użycie aprotyniny lub kwasu traneksamowego jest bezpieczne w wypadku operowanych na aspirynie lub kłopidogrelu [44], choć obserwacje te wymagają jeszcze potwierdzenia. Aprotynina daje korzyść z redukcji liczby krwawień u pacjentów otrzymujących aspirynę, choć niezależnie zabezpiecza funkcję płytek podczas krążenia zastępczego (CPB, *cardio-pulmonary bypass*) [45]. Wcześniejsze obawy, że może wywoływać efekty prozakrzepowe i mieć działanie hemostatyczne, nie znajdują obecnie uzasadnienia. Aprotynina hamuje indukowaną trombiną aktywację płytek przez zabezpieczenie proteolizy indukowanej przez receptor-1 [46] sugerujące, że zamiast tego może mieć działanie antytrombotyczne.



Rycina 1. Algorytm postępowania u pacjentów otrzymujących leki przeciwplatekowe kierowanych do CABG (wg Cannona)

Według dostępnych danych odstawienie leków przeciwplatekcyjnych 5 i więcej dni przed operacją wydaje się całkowicie bezpieczne. Ponadto ich stosowanie poniżej 5 dni, choć zwiększa ryzyko krwawień u pacjentów wysokiego ryzyka, nie wykazuje związku ze zwiększeniem śmiertelności okołozabiegowej z ich powodu. W wypadku OZW w pełni uzasadnione może być kierowanie pacjentów do CABG na doustnych lekach przeciwplatekcyjnych, aby mimo ryzyka wystąpienia innego rodzaju zagrożeń, zmniejszyć zasadnicze ryzyko wystąpienia zawału serca lub zgonu z powodów sercowych.

W przypadku zabiegów planowych należałoby odstawić aspirynę do 3 dni przed zabiegiem, a włączyć ją ponownie bardzo wcześnie – do 6 godz. po zabiegu. Jeżeli chodzi o pacjentów wymagających pilnej rewaskularyzacji chirurgicznej, jakiegokolwiek ryzyko krwawień okołoperacyjnych nie powinno być powodem odstępstwa od zabiegu, ponieważ przeprowadzenie go daje o wiele większe potencjalne korzyści dla chorego. Proponowany przez Cannona [47] algorytm postępowania z pacjentami otrzymującymi leki przeciwplatekowe, a kierowanymi do CABG przedstawia ryc. 1.

Podsumowanie

Obowiązujące wytyczne postępowania wobec chorych z OZW nakładają zarówno na kardiologa inwazyjnego, jak i kardiochirurga nowe obowiązki, widząc w tym działaniu możliwość zmniejszenia śmiertelności i poprawę wyników leczenia. Kto jest skuteczniejszy w uzyskaniu reperfuzji, zależy od stanu chorego i współistniejących obciążeń, ale także od doświadczenia zespołu leczącego zarówno kardiologicznego, jak i kardiochirurgicznego. Wnioski z randomizowanych badań są podstawą do określania strategii wyboru określonej metody leczenia, w tym także wypracowania obowiązujących wytycznych.

Problemem jest to, że tylko 1/3 chorych objęta randomizowanymi badaniami reprezentuje rzeczywistość, a nie wyselekcjonowaną dla potrzeb badaczy, populację leczonych chorych [48]. Dlatego tak cenne stają się dane z rejestrów, które nie tylko urealnają badaną populację leczonych chorych, ale monitorują w sposób ciągły efektywność zastosowanego leczenia i jego skuteczność w określonych rzeczywistych warunkach.

W chirurgii wieńcowej prawie po 20 latach powraca za interesowanie chorym niestabilnym, w tym z ostrym zespołem wieńcowym. Dane z wielu międzynarodowych badań randomizowanych i rejestrów wskazują celowość takiego postępowania, zwracając uwagę na niedoceniając zagrożenia u chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia ST, niepoddanych wczesnej rewaskularyzacji. Także z tego powodu należy zrewidować dotychczasowe poglądy, zakładające konieczność odstawienia 5–7 dni przed zabiegiem leków antyagregacyjnych. Obecnie przeważa pogląd, że u chorego niestabilnego, wymagającego pilnej rewaskularyzacji chirurgicznej nie należy rezygnować z aspiryny, licząc się z nieco zwiększonym krwawieniem okołoperacyjnym. Na zmianę postępowania wpłynęła analiza korzyści dla chorego, związanych z nieodstawianiem leczenia

antyagregacyjnego i podjęciem przez kardiochirurga możliwie wczesnej rewaskularyzacji.

Pismienictwo

- Booth DC, Deupree RH, Hultgren HN, DeMaria AN, Scott SM, Luchi RJ. Quality of life after bypass surgery for unstable angina: 5-year follow-up results of a Veterans Affairs Cooperative Study. *Circulation* 1991; 83: 87-95.
- Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-25. Erratum in: *N Engl J Med* 1997; 336: 147.
- King SB 3rd, Lembo NJ, Weintraub WS, Kosinski AS, Barnhart HX, Kutner MH, Alazraki NP, Guyton RA, Zhao XQ. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. *Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST)*. *N Engl J Med* 1994; 331: 1044-1050.
- Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993; 341: 573-580.
- Rodriguez A, Bouillon F, Perez-Bali? o N, Paviotti C, Liprandi MI, Palacios IF. Argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in multivessel disease (ERACI): in-hospital results and 1-year follow-up. *ERACI Group*. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1060-1067.
- Louagie YA, Jamart J, Buche M, Eucher PM, Schoevaerdts D, Collard E, Gonzalez M, Marchandise B, Schoevaerdts JC. Operation for unstable angina pectoris: factors influencing adverse in-hospital outcome. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1141-1149.
- Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 965-970.
- Braxton JH, Hammond GL, Letsou GV, Franco KL, Kopf GS, Elefteriades JA, Baldwin JC. Optimal timing of coronary artery bypass graft surgery after acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92 (Suppl II): 66-68.
- Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-847.
- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLuca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E; TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy) – Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-1887.
- Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *FRISC II Investigators*. *Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease*. *Lancet* 2000; 9223: 9-16.
- Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ; Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina*. *Lancet*. 2002; 9335: 743-751.
- Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment (*cooling-off strategy*) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1593-1599.
- Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23: 1190-1201.
- Collinson J, Flather MD, Fox KA, Findlay I, Rodrigues E, Dooley P, Ludman P, Audge J, Bowker TJ, Mattu R. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J* 2000; 21: 1450-1457.

16. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23: 1177-1189.
17. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, Lucci D, Bolognese L, De Servi S, Greco C, Boccanelli A, Zonzin P, Coccolini S, Maggioni AP; BLITZ Investigators. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1616-1629.
18. Lekston A, Szyguła-Jurkiewicz B, Wilczek K, Kowalik V, Gąsior M, Gierlotka M, Dubiel J, Poloński L; Zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST. Dane z Rejestru PL-ACS na Śląsku. *Kardiol Pol* 2005 Maj; 62, Supl I: 39-44.
19. Zembala M, Bochenek A, Woś S, Gąsior M, Przybylski R, Pacholewicz J, Gierlotka M, Ryfiński B, Knapik P, Kalarus Z, Poloński L. Rewaskularyzacja chirurgiczna w ostrym zespole wieńcowym – wstępne wnioski z Rejestru PL-ACS na Śląsku. *Kardiol Pol* 2005; 62, Supl I: 45-48.
20. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition and prevention. *Circulation* 1998; 97: 916-931.
21. Johnson WD, Kayser KL, Hartz AJ, Saedi SF. Aspirin use and survival after coronary artery bypass surgery. *Am Heart J* 1992; 123: 603-608.
22. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *Br Med J* 1994; 308: 159-168.
23. Mangano DT, for the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 347: 1309-1317.
24. Dacey LJ, Munoz JJ, Johnson ER, Leavitt BJ, Maloney CT, Morton JR, Olmstead EM, Birkmeyer JD, O'Connor GT; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1986-1990.
25. Chevigne M, David JL, Rigo P, Limet R. Effect of ticlopidine on saphenous vein bypass patency rates: a double-blind study. *Ann Thorac Surg* 1984; 37: 371-378.
26. Limet R, David JL, Magotteaux P, Larock MP, Rigo P. Prevention of aorta-coronary bypass graft occlusion. Beneficial effect of ticlopidine on early and late patency rates of venous coronary bypass grafts: a double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 773-783.
27. Müller C, Büttner HJ, Petersen J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590-593.
28. Juergens CP, Wong AM, Leung DY, Lowe HC, Lo S, Fernandes C, Newland EF, Hopkins AP. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after coronary stent implantation. *Am Heart J* 2004; 147: E15.
29. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events Trial. 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: 1202-1208.
30. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-2420.
31. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction – 2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002; 106: 1893-1900.
32. Genoni M, Tavakoli R, Hofer C, Bertel O, Turina M. Clopidogrel before urgent coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 288-289.
33. Ray JG, Deniz S, Olivieri A, Pollex E, Vermeulen MJ, Alexander KS, Cain DJ, Cybulsky I, Hamielec CM. Increased blood product use among coronary artery bypass patients prescribed preoperative aspirin and clopidogrel. *BMC Cardiovasc Disord* 2003; 3: 3.
34. Carpino PA, Bojar RM, Khabbaz KR, Rastegar H, Warner KG. Clopidogrel therapy prior to coronary artery bypass surgery does not increase bleeding complications or use of blood products. (Abstract S120) *Crit Care Med* 2001; 29 (Suppl): 314.
35. 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 Cardiothor Surg* 2004; 25: 419-423.
36. Topol EJ, Easton D, Harrington RA, Amarenco P, Califf RM, Graffagnino C, Davis S, Diener HC, Ferguson J, Fitzgerald D, Granett J, Shuaib A, Koudstaal PJ, Theroux P, Van de Werf F, Sigmon K, Pieper K, Vallee M, Willerson JT; Blockade of the Glycoprotein IIb/IIIa Receptor to Avoid Vascular Occlusion Trial Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 399-406.
37. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E, for the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1248-1250.
38. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (American College of Cardiology Web site). Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/cabg/cabg.pdf>.
39. Gibbs NM, Weightman WM, Thackray NM, Michalopoulos N, Weidmann C. The effects of recent aspirin ingestion on platelet function in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 55-59.
40. Alvarez JM, Jackson LR, Chatwin C, Smolich JJ. Low-dose postoperative aprotinin reduces mediastinal drainage and blood product use in patients undergoing primary coronary artery bypass grafting who are taking aspirin: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 457-463.
41. Yende S, Wunderink RG. Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2001; 29: 2271-2275.
42. Lemmer JH. Clinical experience in coronary bypass surgery for abciximab-treated patients. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: S33-7.
43. Blauhut B, Harringer W, Bettelheim P, et al. Comparison of the effects of aprotinin and tranexamic acid on blood loss and related variables after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 1083-1091.
44. Akowuah E, Shrivastava V, Cooper G. Coronary artery bypass graft surgery in patients with recent exposure to clopidogrel and aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1421-1422.
45. Weerasinghe A, Taylor KM. The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 2145-2152.
46. Poullis M, Manning R, Laffan M, Haskard DO, Taylor KM, Landis RC. The antithrombotic effect of aprotinin: actions mediated via the protease-activated receptor 1. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 370-378.
47. Cannon CP, Mehta SR, Aranki SF. Balancing the benefit and risk of oral antiplatelet agents in coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 768-779.
48. Hordijk-Trion M, Lenzen M, Wijns W, de Jaegere P, Simoons ML, Scholte op Reimer WJ, Bertrand ME, Mercado N, Boersma E; EHS-CR Investigators. Patients enrolled in coronary intervention trials are not representative of patients in clinical practice: results from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularization. *Eur Heart J* 2006; 27: 671-678.