View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Yonsei University Medical Library Open Access Repository

대한내과학회지: 제 75 권 제 4 호 2008

특 집(Special Review) - Perspectives of DES

약물 용출 스텐트 시술후 비 심장 수술(non-cardiac surgery) 시 환자 관리

연세대학교 의과대학 내과학교실 심장내과

김 중 선

Post-PCI management with DES for minor and major non-cardiac surgery

Jung-Sun Kim, MD, Ph D

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

In-stent restenosis has been reduced significantly after introduction of drug eluting stent (DES). But concern of long-term safety has emerged because of inappropriate neointimal coverage over stent related with cytotoxic drug and polymer. Recently, non-cardiac surgery after DES implantation is increasing and use of anti-platelet agent during operation might be problematic. Non-cardiac surgery might increase the risk of stent thrombosis, which was related with myocardial infarction and death, particularly in DES. Preoperative discontinuation of dual-antiplatelet therapy (DAT) and early surgery after stent implantation have been well known factors of perioperative stent thrmbosis. Thus, current guideline for anti-platelet therapy in non-cardiac surgery was established in patients after balloon angioplasty and bare metal stent based on duration of DAT according to the period of complete endothelization and neointimal growth after stent implantation. But, there are controversies and little evidence in DES for timing and use of DAT to reduce the stent thrombosis in non-cardiac surgery. Therefore, I reviewed the existing data about stent thrombosis after noncardiac surgery, the impact of delay from surgery and discontinuation of DAT. Based on these published data, I suggested recommendations for patients who require noncardiac surgery after DES. (Korean J Med 75:392-397, 2008)

Key Words: Stent; Surgery; Thrombosis

서 론

관상동맥 질환은 국내에서 노령화 및 서구식의 식생활로의 식생활 변화에 따라 증가되고 있으며, 이로 인해 관상 동맥 조영술 및 경피적 관상 동맥 시술(Percutaneous coronary intervention, PCI)도 증가되는 추세이다. 경피적 관상 동맥 성형술은 1977년에 시작되었고 초기에는 단순 풍선 시술만 시행하였는데 높은 재협착율(Restenosis)뿐 아니라 급성 재폐쇄(Acute closure)의 문제가 제기되었다[1, 2]. 이러한 단점을 보완하고자 단순 금속 스텐트(Bare metal stent, BMS)가 개발이 되어 급성 재폐쇄를 막는데 큰 성과를 이루었지만 추적 관찰 시 신생 내막의 형성으로 인한 재협착율이 20~30% 그리고 병변에 따라서는 50%까지의 높게 나타남에 따라 이를 보완하려는 노력들이 이루어져 왔다[3, 4]. 이 중에서 현재 전세계적으로 널리 사용되고 있는 약물 용출성 스텐트(Drug eluting stent, DES)는 재협착율을 현저하게 줄이는 효과를 보였다[5-7]. 하지만 스텐트 내 내피세포의 형성의 장애로 인해 1년이 넘는 이후에도 스텐트 혈전증의 가능성이 우려되는 상태이며, 최소한 1년 이상의 항 혈소판제제 병합 요법(dual anti-platelet agent)을 권고하고 있다[8]. 특히, 우리나라에서는 약물 용출 스텐트의 사용 빈도는 전체 PCI를 받은 환자의 90% 이상으로 전세계적으로도 높은 편이다. 이렇게

Table 1. Risk factors of stent thrombosis after drug elutings stent implantation.

Clinical factors	Lesion and procedural factors
Old age	Long lesion
Acute coronary syndrome	Multiple lesion
Diabetes Mellitus	Overlapping stent
Low ejection fraction)	Ostial lesion or bifurcation lesion
Previous history of brachytherapy	Small vessel
Renal failure	Incomplete stent expansion or malapposion

환자의 노령화 및 전체 경피적 관상동맥 시술의 증가뿐 아니라 그 중에서도 약물 용출 스텐트의 빈도의 높은 실정에서 비 심장 수술(non-cardiac surgery)의 빈도는 증가하고 있으며, 수술 중 항혈소판 제제의 사용으로 인한 출혈이나 중단으로 인한 스텐트 혈전증, 그로 인한 심근 경색 혹은 심인성 사망 어느 쪽 하나도 간과할 수 없는 문제이다. 현재까지 약물 용출성 스텐트 사용 이후의 비 심장 수술에서 정확한 지침을 줄 수 있는 연구는 없는 상태로 스텐트 혈전증의 위험도나 수술시 출혈의 정도 및 위험성에 따라 상황에 따라 항 혈전제의 사용 유무를 결정하는 것이 중요한 것으로 알려져 있다. 따라서 심장 내과 의사뿐 아니라 수술 전 자문을 받을 수 있는 내과 의사로서 스텐트 시술 후 정확한 자문을 위해 스텐트의 특징, 스텐트 시술 후 수술 시 발생할 수 있는 문제와 현재까지의 지침에 대해서 알아 보고자 한다.

관상동맥 스텐트의 특징: 단순 금속 스텐트(Bare metal stent) vs. 약물 용출 스텐트(Drug eluting stent)

초기의 스텐트는 단순 금속 스텐트로 1986년에 처음으로 인체의 관상동맥에 사용되기 시작하였으며 주요 제한점으로는 스텐트 재협착과 급성 혹은 아급성 스텐트 혈전증(acute or subacute stent thrombosis)이었다. 그 중 스텐트 혈전증은 아스피린과 theinophyridine 계통의 ADP 수용체 길항제인 티크로피딘(ticlopidine)이나 클로피도그렐(clopdogrel)의 항 혈소판제제 병합 사용으로 의미있는 감소를 이루었고, 대게 한 달 이내에 내피 세포 형성이 이루어진다고 알려져 있어 현재의 지침은 한 달간의 항 혈소판 제제 병합요법과 이후의 아스피린 평생 복용을 제시하고 있다[8]. 반면에 스텐트 재협착 율을 감소시키기 위한 지속적인 노력의 결과로 기존의 스텐트에 신생 내막을 억제 시킬 수 있는 약물을 도포한 약물 용출성 스텐트가 개발되게 되었다[5, 6]. 최초로 나온 약물 용출성 스텐트는 Sirolimus라는 면역 억제제를 도포한 스텐트(sirolimus eluting stent, Cypher, Cordis, J & J, USA)였고, 기존의 20% 정도의 재협착 율을 5% 정도까지도 감소시킨다는 결과와 함께 전세계적으로 널리 사용되게 되었다[5]. 국내에서도 2003년 1월 KFDA의 승인을 받고 사용 중이다. 그후로 항암제인 Paclitaxel을 도포한 스텐트(paclitaxel eluting stent, Taxus, Boston Scientific, USA), 면역억제제인 Zotarolimus 도포한 스텐트(Zotarolimus eluting stent, Endeavor, Medtronic, USA)를 각각 2004년과 2006년경부터 사용 중이며 또한 최근 7~8개의 새로운 DES가 1~2년 내에 국내에서 사용될 예정이다. 하지만 2006년 유럽 심장 학회에서는 신생 내막의 형성과는 별도로 스텐트내 혈전 형성을 방지하기 위해서는 스텐트 시술 일정 시기 이 후에 내피 세포의 형성이 필수적인데 스텐트에 도포된 약물이 이러한 과정을 억제함으로 인해서 스텐트 혈전증의 위험도를 증가 시킬 수 있다고 보고하였다[8]. 현재까지 알려진 스텐트 혈전증의 위험인자(표 1)로는 임상적인 측면뿐만 아니라 시술하는 병변 그리고 전에 스텐트 혈전증의 기왕력 등을 들 수 있지만 이 중에서 특히, 중 조기 클로피도그렐의 중단이 스텐트 혈전증의 가장 중요한 위험 요소로 밝혀짐에 따라 항 혈소판 제제의 병합 사용의 유지 기간에 대한 지침도 변화되었고, 현재는 적어도 12개월간 유지하고 출혈의 위험이 적다면 지속적으로 사용할 것을 제시하고 있다[8, 9].

수술 시 항 혈소판 제제 병합 요법의 필요성 및 부작용

수술로 인한 과도한 스트레스뿐 아니라, 카테콜라민(catecholoamine)과 같은 호르몬의 증가가 혈전 형성의 용이한 환경을 만들어 수술 중 혹은 수술 후에 스텐트 혈전증을 유발 가능성을 높이는 것으로 알려져 있다[10, 11]. 이러한 스텐트 혈전증의 발생을 줄이는 데는 스텐트 표면의 내피 세포의 형성이 중요하며, 아스피린과 클로피도그렐을 이용한 항 혈소판 제제 병합 요법의 기간도 위와 같은 내용에 기초

하여 권고되고 있다. 현재의 지침은 단순 금속 스텐트의 경우 한 달내에 스텐트 표면의 내피세포 형성이 이루어지기 때문에 한 달간의 이중 항혈소판 제제 병합 요법만으로도 충분한 것으로 알려져 있고, 국내 및 미국 심장 학회의 지침도 그러하다. 하지만 DES의 경우는 정확한 내피 세포의 형성 시기에 대한 연구나 자료가 미흡한 상태로 이에 따라 적절한 항혈소판 제제 병합 요법 기간에 대해서는 아직 논란이 있는 실정이다. 현재 지침상에는 가능한 12개월 정도의 이중 항혈소판 제제 병합요법 유지가 필요하고 출혈의 위험이 적다면 계속해서 복용하는 것을 권고하고 있다. 따라서 약물 용출 스텐트로 시술한 경우 수술 시 스텐트의 혈전증의 가능성이 더욱 높아질 수 있고 이러한 환자들의 증가가 현재 문제가 되고 있다. Vicenzi 등이 약물 용출성 스텐트와 단순 금속 스텐트로 시술 받고 12개월 내에 수술을 시행 받았던 103명의 환자를 대상으로, 수술 중 항 혈소판 제제를 사용했던 군과 수술 3일 전 중단했던 군으로 나누어 수술 후 30일까지의 출혈, 수술 합병증 및 심장 사건을 비교한 연구에 의하면 전체 45% (심인성 사망 5%, 심근 경색 12%, 트로포닌의 상승으로 정의된 심근 손상 22%)에서 합병증을 경험하였고, 출혈의 합병증은 4%에서 나타났다고 보고하였다. 또, 사건의 발생 빈도는 수술 전 35일 내 스텐트 시술을 받은 환자 군에서 스텐트 시술 후 90일이 지난 환자군에 비해 2.1배 높은 소견이 관찰되었다[12]. 한편, Schouten 등이 불안정성 협심증으로 2년 내에 단순 금속 스텐트 혹은 약물 용출 스텐트로 시술 받고 비 심장 수술을 받은 192명을 대상으로 한 단일 기관 연구에 의하면 스텐트 시술 후 조기 (단순 금속 스텐트 1 개월 내, sirolimus 용출 스텐트 3개월 내, paclitaxel 용출 스텐트 6개월 내 수술한 경우를 조기로 정의) 수술이 진행된 경우가 후기에 진행된 경우보다 심장 사건의 빈도가 높았다(전체 심장 사건 2.6%, 조기 수술 13.3% vs. 후기 수술 0.6%)[13]. 조기 수술을 진행 받은 환자에 있어서는 수술 중 항 혈소판제제를 중단하지 않은 경우에서는 심장 사건의 발생이 없었던 반면 항 혈소판 제제를 중단한 경우는 5.5%에서 발생함을 보여 줌으로서 수술 중 항 혈소판제제의 사용이 스텐트 시술 후 특히, 스텐트 시술 후 조기에 수술이 이루어져야 하는 경우 수술 중 항 혈소판 사용이 수술 중 혹은 수술 후 스텐트로 인한 합병증을 줄여 줄 수 있음을 보여 주었다.

국내에서도 이와 비슷한 단일 기관 연구가 발표되었다. 이 연구는 240명의 스텐트 시술를 받은 환자에서 수술시 스텐트와 관련된 심장 사건을 조사하였는데 모든 환자에서 수술 전 5~7일 전에 아스피린과 클로피도그렐을 끊고 수술을 진행한 이후 101 명의 단순 금속 스텐트로 시술한 환자에서는 심장 사건의 발생이 없었던 반면, 약물 용출 스텐트로 시술한 경우는 3명(2.2%)에서 심인성 사망을 포함한 심장 사건이 발생하였다. 또한, 스텐트 시술과 수술과의 시간 간격과 6, 264, 367일로 초기뿐 아니라 1년 후에도 문제가 발생할 수 있다고 보고 하였다[14]. 따라서 약물 용출 스텐트 시술 후에 수술 시 항 혈소판 제제 단독 혹은 병합 요법의 사용 여부는 시술 후 수술시까지의 기간 뿐 아니라 스텐트 혈전증의 위험 요소들을 고려하여 할 것으로 보인다.

이에 반해 수술 중 항 혈소판 제제의 사용은 출혈의 위험성이 있는데, 아스피린 단독 사용시에도 수술 중 출혈의 빈도는 1.5배 정도 증가되는 것으로 보고되었다. 아스피린과 클로피도그렐 병합 요법에서는 수술과는 별도로 보더라도 아스피린 단독사용에 비해 27~37% 정도의 심각한 출혈을 더 유발 시킨다고 알려 져 있고 수술 중 사용시 평균적으로 30~50% 정도의 출혈의 빈도가 증가된다고 보고된다[15, 16]. 하지만 최근 연구 결과에 의하면 혈관 외과, 정형외과, 내장 장기 수술 시 수혈이 필요한 경우는 대조군에서 38.5% 이고, 항혈소판 제제 병합 요법 사용 군에서 42.6%로 증가된 경향을 보였지만 의미있는 차이를 보이지 않았고 경 기관지 내시경을 통한 조직 검사시에도 출혈의 빈도는 항 혈소판 제제 병합 요법 사용 군(89%)로 항 혈소판제제를 사용하지 않은 군(3.4%)에서 의미있게 높았지만 수혈을 요하는 환자는 없었고, 모든 환자에서 내시경적으로 지혈이 이루어졌다고 보고한 바 있다[10, 17, 18]. 또한, 대부분에 있어 출혈은 수술 후 1일째 조직에서 스며 나오는(oozing) 형태이며 구강내 수술이나 치과 치료의 경우는 클로피도그렐을 복용한다 하더라도 심한 출혈로 인한 합병증은 거의 발생하지 않는 것으로 보고하고 있다. 따라서 수술이 시행되는 장기나 술기에 따라 항혈소판 제제 병합 요법의 지속 여부가 판단되어져야 할 것이다. 현재까지의 결과를 보면 분명히 항 혈소판 제제의 사용이 출혈의 증가나 50% 정도의 수혈 가능성을 높이는 것은 사실이지만, 간과하지 말아야 할 것은 약물에 의한 출혈이 두개강내 수술을 제외하고는 심한 후유증이나 사망으로 이어지는 것은 드물다는 것이다. 이에 반해, 스텐트 혈전증의 발생은 적어도 20% 이상의 사망률을 보이고 70%가 넘는 환자에서 심근 경색증으로 발현한다는 사실이며 수술시는 여러 가지 혈액 응고를 촉진할 수는 여건이 마련되어 이러한 가능성이 더욱 증가한다고 알려져 있다[11, 19]. 따라서 현재 약물 용출성 스텐트 시술 후에는 스텐트 혈전증의 위

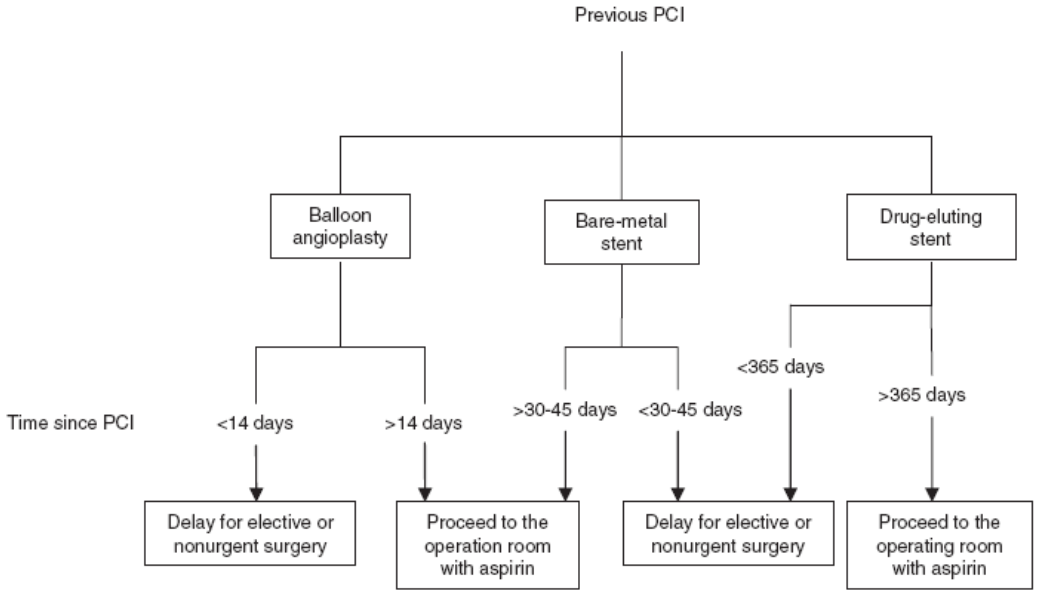

Figure 1. ACC/AHA guideline of anti-platelet therapy during non-cardiac surgery after percutaneous coronary intervention[20].

험도에 따라 가능하면 항혈소판제제 병합 요법 유지하면서 수술이 진행되는 것을 권고하지만, 폐쇄된 공간으로 구성된 두개강내 수술, 척수 수술, 안구 후방(posterior chamber)의 수술의 경우는 적어도 반드시 클로피도그렐을 7~10일전 중단 후 수술 시행이 권고된다.

현재 경피적 관상동맥 시술 후 지침

한번 DES 시술을 시행 받게 되면 항 혈소판 제제요법 중단 시 어느 시기이든(특히 12개월 이내) 스텐트 혈전증의 위험도가 존재하기 때문에 수술이 예정된 환자에서는 고위험군이 아니라면 먼저 수술을 진행하거나 고위험군에서는 풍선 확장 시술만 하거나 단순 금속 스텐트 시술을 하고 풍선 확장 시술은 1주, 단순 금속 스텐트는 적어도 2주, 적절하게는 4~6주 후 수술을 진행할 것이 권고된다(그림 1)[8, 20].

비록 현재까지 약물 용출 스텐트 사용 후 수술 중 항 혈소판제제의 사용에 대한 근거가 아직 미약한 상태이지만 최근의 여러 연구 및 전문가들의 판단에 의한 지침은 가능한 12개월 후에 수술을 진행하고 이 경우에도 아스피린은 유지할 것을 권고하고 있다(그림 1)[8, 20].

수술 시 항 혈소판제제의 가능성 있는 대체 약물

아스피린이나 클로피도그렐의 경우는 각각의 반감기와 상관없이 혈소판의 기능을 비가역적으로 억제시키기에 출혈의 가능성이 높고 출혈시 심각한 위험성이 있는 경우에는 7~10일 전에 끊어야 안전한 것으로 되어 있다[18]. 하지만 스텐트 혈전증의 고 위험군(최근 약물 용출 스텐트 시술한 경우, 스텐트 혈전증의 과거력이 있는 경우, 좌주간지 병변이나 분지부에 약물 용출성 스텐트로 시술한 경우 등)에서는 일주일 이상의 중단 시 스텐트 혈전증의 위험성이 증가될 수 있다. 아직 뚜렷한 증거가 될 만한 연구는 없지만 소규모의 후향적 연구 결과와 이론적인 근거를 통하여 아스피린이나 클로피도그렐의 단점을 보완한 몇 가지 약제가 제안되고 있다. 아스피린의 경우는 Cycloxygenase-1을 억제하여 혈소판 기능을 억제하는 이와 비슷한 작용을 하지만 가역적으로 작용을 하여 중단 후 24시간 후에 혈소판 기능의 회복을 기대할 수 있는 NSAIDs가 아스피린 중단 후 수술 전까지 중개 역할 할 수 있을 것으로 생각되고 있다. 하지만 NSIADs 자체도 스텐트 혈전증을 유발할 수 있는 가능성이 있어 이론적인 근거와는 별도로 좀 더 자료가 필요한 실정이다[21]. 클로피도그렐에 있어서는 작용시간이 짧은 Glycoproterin IIb/IIIa 억제제(Tirofiban 혹은 eptifibatid)가 제시되고 있다[22]. 이 역시도 충분한 이론적인 근거는 있지만 좀 더 근거 자료가 필요한 실정이다. 추후에는 혈관 내 투여하는 작용시간이 짧고 가역적인 클로피도그렐과 같은 작용을 하는 혈소판 ADP 수용체가 개발된 상태로 이 또한 향후 클로피도그렐 중단과 수술 사이를 매개할 수 있는 대체제가 될 수 있을

것으로 판단된다.

결 론

수술 전 관상 동맥 시술은 환자나 병변이 매우 불안정하지 않다면 충분한 약물 치료 후 수술 후로 미루는 것이 적절할 것으로 보이며 관상동맥 시술이 필요하다면 수술시기 및 수술 시 출혈의 위험도에 따라 시술 방법 및 스텐트의 선택이 중요하다. 또한, 특히 이미 약물 용출 스텐트로 시술한 경우라면 이중 항혈소판 제제의 사용 및 중단 여부는 심장 내과를 포함한 자문의사, 외과 의사 및 마취과 의사간의 환자에 대한 스텐트 혈전증과 출혈의 위험의 평가를 바탕으로 하는 것이 가장 현명한 방법으로 생각된다.

중심 단어: 스텐트; 수술; 혈전증

REFERENCE

1) Bourassa MG, Lesperance J, Eastwood C, Schwartz L, Cote G, Kazim F, Hudon G. *Clinical, physiologic, anatomic and procedural factors predictive of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 18:368-376, 1991*
2) Hirshfeld JW, Jr., Schwartz JS, Jugo R, MacDonald RG, Goldberg S, Savage MP, Bass TA, Vetrovec G, Cowley M, Taussig AS. *Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. The M-HEART Investigators. J Am Coll Cardiol 18:647-656, 1991*
3) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M. *A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. N Engl J Med 331:496-501, 1994*
4) Carrozza JP, Jr., Kuntz RE, Levine MJ, Pomerantz RM, Fishman RF, Mansour M, Gibson CM, Senerchia CC, Diver DJ, Safian RD. *Angiographic and clinical outcome of intracoronary stenting: immediate and long-term results from a large single-center experience. J Am Coll Cardiol 20:328-337, 1992*
5) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. *A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 346:1773-1780, 2002*
6) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE. *Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med 349:1315-1323, 2003*
7) Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME. *A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 350:221-231, 2004*
8) Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. *Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. Circulation 115:813-818, 2007*
9) McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Serruys PW. *Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. Lancet 364:1519-1521, 2004*
10) Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, Lennon RJ, Horlocker T, Charnoff NE, Melby S, Berger PB. *Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. J Am Coll Cardiol 42:234-240, 2003*
11) Yan BP, Gurvitch R, Ajani AE. *Double jeopardy: balance between bleeding and stent thrombosis with prolonged dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. Cardiovasc Revasc Med 7:155-158, 2006*
12) Vicenzi MN, Meislitzer T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA, Metzler H. *Coronary artery stenting and non-cardiac surgery--a prospective outcome study. Br J Anaesth 96:686-693, 2006*
13) Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, de Jaegere PJ, Dunkelgrun M, Feringa HH, Hoeks SE, Poldermans D. *Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. J Am Coll Cardiol 49:122-124, 2007*
14) Kim HL, Park KW, Kwak JJ, Kim YS, Sir JJ, Lee SJ, Lee HY, Chang HJ, Kang HJ, Cho YS, Chung WY, Chae IH, Choi DJ, Kim HS, Oh BH, Park YB, Koo BK. *Stent-related cardiac events after non-cardiac surgery: drug-eluting stent vs. bare metal stent. Int J Cardiol 123:353-354, 2008*
15) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ 324:71-86, 2002*
16) Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox

KK. *Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 345:494-502, 2001*

17) Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FJ. *Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. Chest 129:734-737, 2006*

18) Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. *Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. Br J Anaesth 99:316-328, 2007*

19) Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, Carrozza JP, Jr., Chauhan MS, Rodriguez O, Kuntz RE. *Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. Circulation 103: 1967-1971, 2001*

20) Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Tarkington LG, Yancy CW. *ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. Circulation 116:e418-499, 2007*

21) Samama CM. *Preoperative nonsteroidal antiinflammatory agents as substitutes for aspirin: already too late? Anesthesiology 106:205-206, 2007*

22) Broad L, Lee T, Conroy M, Bolsin S, Orford N, Black A, Birdsey G. *Successful management of patients with a drug-eluting coronary stent presenting for elective, non-cardiac surgery. Br J Anaesth 98:19-22, 2007*