

술 전 항혈소판제 복합투여가 무심폐기하 관상동맥우회술 후 출혈에 미치는 영향

이수경 · 김태진 · 송윤석 · 정선호 · 양경호 · 최강주¹ · 김용복
인산의료재단 선린병원 내과, 동강병원 흉부외과¹

Effects of Combined Antiplatelets on Bleeding in Off-Pump Coronary-Artery Bypass Surgery

Su Kyeong Lee, Tae Jin Kim, Song Yun Seok, Sun Ho Jung,
Kyung Ho Yang, Kang Joo Choi¹, Young Bok Kim

Department of Internal Medicine, Good Samaritan Hospital, Pohang, Korea

¹Department of Chest Surgery, Dongkang Medical Center, Ulsan, Korea

— Abstract —

Background: Antiplatelet agent administration is critical in managing coronary-artery disease, but there is a concern regarding operation-related bleeding and an increase in blood transfusion in such, especially when delivering combined antiplatelet agents. This study was conducted to evaluate the effect of the administration of antiplatelet agents on off-pump coronary-artery bypass surgery (OPCAB).

Methods: From March 2003 to December 2009, 49 patients who had undergone OPCAB were collected retrospectively. The patients were divided into three groups according to the administration of antiplatelet agents before the OPCAB operation: 21 patients were given an aspirin agent (group 1), 19 patients were given combined agents (aspirin+clopidogrel) (group 2), and nine patients were not given any antiplatelet agent (group 3). The three groups' perioperative hematologic and coagulation profiles, including their platelet counts, hemoglobin levels, hematocrit, prothrombin times, and aPTTs (activated partial thromboplastin times), and their postoperative bleeding, related complications, transfusion requirements, and operation times, were compared.

Results: The operation time in group 2 was 4.3 hours, longer than those in the two other groups, and urgent operation was significantly most frequent in group 2 (63%). The amount of blood loss and the number of patients who received blood transfusion were not different in the three groups. The perioperative hemoglobin level, hematocrit, platelet count, prothrombin time, and aPTT were also not significantly different among the three groups.

Conclusion: The continuous administration of antiplatelet agents to the patients in this study did not increase their postoperative bleeding or operation-related complications. Therefore, OPCAB may well be considered even if combined antiplatelet agents are being administered.

Key Words: Antiplatelet agents, Off-pump coronary-artery bypass, Hemorrhage

서 론

관상동맥협착증 환자의 치료에 있어 항혈소판제의 사용은 중요하다. 특히 대표적인 항혈소판제로 널리 사용되고 있는 아스피린과 클로피도그렐은 관상동맥협착증 환자의 치료에 있어 반드시 사용해야 하는 필수약물로 알려져 있다.¹ 관상동맥협착증이 의심되는 환자들은 관상동맥조영술을 받게 되는데 이 과정에서 혈관 내 혈전생성을 예방하기 위하여 강력한 항혈소판제의 투여가 필요한 경우가 많다. 또한 시술을 마친 후 혈전에 의한 관상동맥의 조기 폐색을 피하기 위하여 항혈소판제를 사용하게 된다.² 그리고 관상동맥우회술을 받게 되는 환자의 대부분은 수술 전 항혈소판제를 복용하고 있는 상태로 수술을 받게 되는데, 이는 항혈소판제는 수술 전후 관상동맥의 폐색을 예방하고 중장기적인 이식도관의 개통율을 개선시키는 것으로 알려져 있기 때문이다.³

인공심폐기를 사용하여 관상동맥우회술을 시행하게 되면 고농도 헤파린의 투여와 인공심폐기의 비생체표면(nonbiologic surface)에 의

한 응고장애와 혈소판 기능장애가 발생하여 출혈성 경향이 발생하게 되는데, 항혈소판제의 수술 전 투여는 이러한 경향을 증가시킬 수 있다.⁴ 특히 관상동맥협착의 중재적 시술을 실패하여 응급수술이 필요할 경우 이미 지속적으로 항혈소판제를 복용한 상태로 수술을 하게 되어 출혈의 경향을 증가시킬 수 있다.

그러나, 무심폐기하 관상동맥우회술을 하게 되면 인공심폐기하에 발생할 수 있는 수술출혈의 요인인 고용량의 헤파린을 사용하지 않아도 되고, 심폐기에 의한 응고장애와 혈소판 기능장애도 방지할 수 있어 출혈 경향이 줄고 관련된 합병증의 발생이 적을 것으로 예상된다.

하지만 무심폐기하 관상동맥우회술시 항혈소판제사용에 따른 수술출혈 결과에 대한 보고가 많지 않아 저자들은 이 연구를 통해 살펴보고자 한다.

재료 및 방법

2003년 3월부터 2009년 12월까지 시행한 관상동맥우회술 중 무심폐기하에 수술한 49예를

대상으로 하였다. 대상군을 항혈소판제 사용방법에 따라 3개의 군으로 나누었는데 1군은 아스피린만 사용한 21예, 2군은 아스피린과 클로피도그렐을 같이 복용한 19예, 3군은 항혈소판제 복용을 수술 4일 전 중단한 9예로 하였다.

각 군간에 수술 전 환자의 병소의 정도, 동반질환, 수술 전후 혈액검사 및 혈액응고 검사 결과, 수술방법, 수술 중 사용한 헤파린의 투여량, 수술 중 ACT (activated clotting time), 수술 시간, 수술 후 흉관 삽입 유지시간, 수술 후 출혈량, 출혈에 의한 재수술여부 등을 후향적으로 조사하였다.

1군에서 아스피린의 투여를 수술 12시간 전에 중단하였고, 2군의 경우 역시 수술 12시간 전에 아스피린과 클로피도그렐의 투여를 중단하였으나 응급수술을 하는 경우에는 수술 3시간 전까지 투여하였다. 3군의 경우에는 수술 4일전에 항혈소판제 복용을 중단하여 항혈소판제의 수술에 미치는 영향을 최소화하였다. 수술 전 항혈소판제의 투여량은 1군에서 아스피린이 하루 평균 100 mg, 2군에서 아스피린은 하루 평균 155±93 mg, 클로피도그렐은 하루 평균 146 mg이 투여 되었다. 2군 중 8예의 경우에는 수술 3시간 전 375 mg이 투여되고 응급으로 수술을 시행하였다.

모든 수술은 심폐기를 사용하지 않았고, 이식도관으로 내흉동맥, 요골동맥 그리고 대복재정맥을 이용하였다. 모든 대상 환자의 수술자는 한 명이였다. 수술시간은 피부절개에서 봉합까지 걸리는 시간으로 하였다. 수술 중 헤파린의 투여는 내흉동맥의 박리 후 절단 직전에 시행하였고, 수술 후 ACT에 맞추어 프로타민 (protamine)의 용량을 결정하고 투여하였다.

수혈은 헤모글로빈 8.0 gm/dL 이하에서 시

행하였고, 70세 이상 고령 환자에서는 10.0 gm/dL 이하에서 시행하는 것을 원칙으로 하였다. 수혈은 농축 적혈구성분수혈을 주로 하였다. 수술 후 출혈량은 수술실을 나온 후 중환자실에서 24시간 동안 흉관을 통해 흘러나온 양으로 하였다. 중환자실에서 흉관 제거의 기준은 하루 100 mL 이하로 배액이 될 때를 기준으로 하였다. 혈액검사 중에 수술 전후로 혈소판수, 헤모글로빈수, 적혈구용적치 (hematocrit), 프로트롬빈시간 (Prothrombin time, PT), 활성부분트롬보플라스틴시간 (activated partial thromboplastin time, aPTT)을 확인하였는데, 혈액검사는 수술 1일 전과 수술 직후 중환자실에서 시행하였다.

통계는 ANOVA 검사를 시행하였고, 동일군 내의 변량 (variables)을 비교하기 위해 paired sample t test를 사용하였다. p값이 0.05 이하일 때 유의한 차이가 있는 것으로 하였다.

결 과

대상 환자의 평균연령은 1군은 62세, 2군은 66세, 3군은 65세였다. 체표면적 (m^2)도 각각 $1.72\pm 0.2 m^2$, $1.69\pm 0.17 m^2$, $1.66\pm 0.18 m^2$ 였다. 환자의 질환을 비교하면 3군의 모든 환자는 불안정성 협심증을 보였지만, 2군의 경우 58%인 11예에서 불안정성 협심증을 보여 유의한 차이가 있었다 ($p=0.02$). 2군의 경우 급성 심근경색이 5예 (26%), 심근경색 후 통증이 3예 (16%)로 다른 군과 차이가 있었지만 통계적인 유의성은 없었다. 수술 전 심초음파검사상 좌심실 구출율은 각 군간에 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

각 구간의 수술 기록을 비교하면 응급으로

Table 1. Preoperative characteristic of patients

Variables	Group 1 (N=21)	Group 2 (N=19)	Group 3 (N=9)	<i>p</i> value
Sex (male/female)	13/8	11/8	2/7	NS
Age (years)	62±12	66±10	65±6	NS
Body surface area (m ²)	1.72±0.2	1.69±0.17	1.66±0.18	NS
Unstable angina	18 (86%)	11 (58%)	9 (100%)	0.020
AMI	3 (14%)	5 (26%)	0	NS
PMI angina	0	3 (16%)	0	NS
Diabetes	6 (29%)	5 (26%)	3 (33%)	NS
Hypertension	7 (27%)	9 (60%)	3 (33%)	NS
CVA	3 (11%)	0	3 (33%)	NS
CRD	1 (5%)	1 (5%)	1 (11%)	NS
COPD	3 (11%)	1 (0.7%)	0	NS
PVD	1 (0.4%)	0	2 (22%)	NS
LVEF (%)	61±11	58±12	56±17	NS
Three-vessel disease	7 (33%)	6 (32%)	3 (33%)	NS

Quantitative data expressed as mean±SD.

AMI: Acute myocardial infarction, PMI: Post-myocardial infarction, CVA: Cerebral vascular accident, CRD: Chronic Renal Disease, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, LVEF: Left ventricular ejection fraction, PVD: Peripheral vascular disease.

시행한 경우는 1군에서 3예 (14%), 2군에서 12예 (63%), 3군에서는 없었는데, 2군에서 응급수술한 경우가 다른 군에 비해 유의하게 많았다 ($p<0.001$). 수술시간은 1군이 3.4시간, 2군은 4.3시간, 3군은 4.0시간으로 2군의 수술시간이 1군에 비해 유의하게 길었다 ($p=0.037$) (Table 2).

수술 중 헤파린의 투여량은 1군이 9,611±1,819 IU, 2군이 9,611±2,725 IU, 3군이 10,222±2,635 IU였고, 평균 활성화응고시간 (ACT)은 1군이 290±64초, 2군이 322±77초, 3군이 285±40초였고, 관상동맥문합수는 1군이 평균 2.1개, 2군은 2.4개, 3군은 2.4개였다. 모두 통계적인 유의

Table 2. Operative data

Variables	Group 1 (N=21)	Group 2 (N=19)	Group 3 (N=9)	<i>p</i> value
Urgent operation	3 (14%)	12 (63%)	0	<0.001
Operation time (hour)	3.4±0.8	4.3±1.1	4.0±0.9	0.037
Heparin (IU)	9,611±1,819	9,611±2,725	10,222±2,635	NS
Mean ACT (second)	290±64	322±77	285±40	NS
Number of anastomosis	2.1±0.7	2.4±0.8	2.4±0.7	NS
Total arterial graft	10 (48%)	7 (37%)	0	NS

ACT: Activated clotting time.

Table 3. Postoperative blood loss, transfusion, reexploration and events in ICU

Variable	Group 1 (N=21)	Group 2 (N=19)	Group 3 (N=9)	<i>p</i> value
Chest tube drainage (ml) for 24 hours	1,061±989	1,099±656	1,127±906	NS
Patients receiving blood transfusion (N)	15 (71%)	14 (74%)	9 (100%)	NS
Reexploration for bleeding control	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	NS
Duration of Chest tube indwelling (day)	2.7±0.9	3.2±0.9	2.6±0.5	NS
Mortality	0	0	0	NS

한 차이가 없었다 (Table 2).

수술 후 중환자실에서 흉관을 통해 배액된 24시간 출혈량은 1군이 1,061±989 mL, 2군이 1,099±656 mL, 3군이 1,127±906 mL로 각 군간에 차이가 없었다. 중환자실에서 수혈을 받은 환자의 수는 1군이 15예 (71%), 2군이 14예 (74%), 3군이 9예 (100%)였고, 흉관 거치시간은 1군 2.7±0.9 시간, 2군 3.2±0.9 시간, 3군 2.6±0.5 시간이었다. 그러나, 각 군간의 유의한 차이는 없었다. 출혈에 의한 재수술은 1군과 2

군 모두 없었고 3군에서 1예가 있었다. 수술 후 사망한 환자는 모든 군에서 없었다 (Table 3).

수술 전후 출혈의 혈액학적 요소인 혈소판 수, 헤모글로빈수, 그리고 적혈구용적치의 변화를 각 군간에 비교하였으나 수술 전후의 유의한 차이가 없었다 (Table 4). 수술 전후 혈액 응고 지표인 프로트롬빈 시간과 활성화부분트롬보플라스틴 시간의 변화를 측정 하였는데 각 군간의 유의한 차이가 없었다 (Table 5).

Table 4. Comparison of perioperative hematologic profile

Variables	Group 1 (N=21)	Group 2 (N=19)	Group 3 (N=9)	<i>p</i> value
Platelet ($10^3/mm^3$)				
Pre	227±70	234±56	248±93	NS
Post	166±71	131±52	127±41	NS
ΔPlt	64±46	92±59	120±115	NS
Hemoglobin (gm/dL)				
Pre	12.9±1.6	12.6±1.2	12.2±2.0	NS
Post	11.4±1.7	11.8±2.0	12.9±2.5	NS
ΔHb	1.4±2.0	0.8±2.4	0.73±2.7	NS
Hematocrit (%)				
Pre	37.5±4.4	36.6±3.5	35.6±5.5	NS
Post	33.0±4.7	34.0±6.0	33.4±4.6	NS
ΔHct	4.3±5.6	2.3±6.9	2.21±2.3	NS

Δ: Difference between preoperative and postoperative data.

Table 5. Comparison of perioperative coagulation profile

Variables	Group 1 (N=21)	Group 2 (N=19)	Group 3 (N=9)	p value
Prothrombin time (INR)				
Pre	0.94±0.11	0.98±0.10	0.97±0.07	NS
Post	1.20±0.21	1.23±0.21	1.18±0.18	NS
ΔPT	0.21±0.20	0.26±0.20	0.21±0.15	NS
aPTT (second)				
Pre	47.7±27.9	45.8±29.6	54.8±29.1	NS
Post	54.7±28.6	70.5±34.9	74.7±40.1	NS
ΔaPPT	3.7±36.9	23.5±53.6	19.9±53.8	NS

INR: International normalized ratio.

aPTT: Activated partial thromboplastin time.

Δ: Difference between preoperative and postoperative data.

고 찰

관상동맥협착증 환자에게 일차적인 약물치료로 사용되는 항혈소판제는 혈전에 의한 관상동맥폐색을 예방하여 이환율과 사망률을 낮추는 주요한 치료방법이다.²⁻⁴ 가장 흔히 사용되는 아스피린은 혈소판 내 cyclo-oxygenase를 비가역적으로 아세틸화시켜 thromboxane A2의 생성을 막아 혈소판의 응집 기능을 방해한다. 클로피도그렐은 혈소판 ADP수용체 차단제로 아스피린보다 더 강력하게 혈소판의 응집력을 감소시킨다. 클로피도그렐은 아스피린에 비하여 동맥경화성 혈관에서는 혈소판과 백혈구의 응집력을 방해하는 효과가 큰 것으로 알려져 급성 관동맥증후군의 치료와 중재적 시술에 있어 적극적으로 사용되고 있는 약물이다.⁵ 아스피린과 클로피도그렐의 복합적인 투여는 강력한 항혈소판 효력을 나타내게 되어 우수한 치료효과를 가지게 된다.⁶⁻⁸

관상동맥협착증 환자에 있어 이러한 약물은 적극적으로 사용하는 것이 중요하나 관상동맥

우회술을 시행함에 있어 혈소판억제기능은 출혈과 관련된 이환율을 증가시킬 것으로 우려되었다.⁹ 아스피린을 수술 전후에 사용하는 경우는 혈액보존의 개선,^{10,11} 심폐기의 적절한 활용,¹² 그리고 수술기술의 발전으로¹³ 수술에 의한 출혈경향이 과거에 비해서 줄어들고 있다고 한다. 그렇지만, 아스피린을 사용하면 수술 후 흉관배액량이 200-400 mL 증가하고 적혈구 수혈량이 0.5-1 unit가 증가한다는 보고도 있다.^{14,15} 그래서 아스피린에 의한 수술 후 출혈과 합병증을 예방하기 위해 수술 전후로 혈액보전을 잘 하도록, 심폐기를 사용하지 않고 수술할 것을 권장하기도 한다.¹⁶ 하지만 현재 임상에서 아스피린을 포함한 복합 항혈소판제의 투여가 일반적인 주요 치료방법이 되고 있는 상황이고,¹⁷ 수술 전후 항혈소판제의 적극적인 사용은 이식도관의 단기 개통율에 영향을 줄 뿐만 아니라 수술에 관련되어 급성심근경색증 발생을 낮출 수도 있다고 보고되었다.³

심폐기를 이용한 관상동맥우회술에 있어 아스피린과 함께 클로피도그렐을 투여하면 항혈

소판기능은 증가하나 출혈의 위험도도 증가함으로 수술 7일 전에 약물투여를 중지할 것을 권장하고 있다. 그러나 무심폐기하에서는 수술 2일 내 아스피린과 클로피도그렐을 같이 투여해도 수술 후 출혈량과 수혈 요구 정도가 수술 6일전 약물투여를 중지한 경우와 차이가 없었다는 보고도 있다.¹⁸

심폐기를 이용한 관상동맥우회술의 경우 항혈소판제의 수술 전 사용은 수술 후 출혈에 영향을 미치는 것으로 알려져 있지만, 관상동맥우회술을 무심폐기하에서 시행하는 경우에는 어떤 영향을 받게 되는지에 대한 보고가 많지 않았다.^{19,20}

이 연구에서는 무심폐기하에서 수술한 환자로 수술 직전까지 아스피린과 클로피도그렐을 복합투여한 군과 수술 12시간 전까지 아스피린만 복용한 군으로 분류하여 후향적인 조사를 하였다. 이는 임상적으로 중증의 관상동맥협착증의 환자의 치료과정에 있어 일반화되어 있는 복합 항혈소판제 투여에 따른 것이다. 결과는 두 군간의 수술 시와 수술 후의 출혈 및 혈액학적, 혈액응고의 인자들의 비교에서 유의한 차이를 발견하지 못했다. 또한 항혈소판제를 중단한 대조군 과의 비교에서도 유의한 차이가 없었다.

또한 수술전 관상동맥협착증의 치료를 위한 항혈소판제의 적극적인 투여는 수술 시간을 연장시키고, 수술 후 수혈빈도를 올리며, 출혈에 의한 재수술의 가능성을 증가시킬 것이라고 하였다.²¹

이 연구에서도 아스피린과 클로피도그렐을 복합 투여한 2군에서 다른 군에 비해 수술시간이 유의하게 증가하였다. 2군의 경우 19예 중 38%인 8예에서 응급수술을 시행하였는데, 다

른 군에 비해 응급수술이 많았다. 응급으로 시행한 수술 8예 모두에서 수술 3시간 전까지 클로피도그렐 375 mg이 투여된 상태였는데, 이처럼 지속적인 항혈소판제의 복합투여는 수술 시간을 연장시키는 것으로 생각된다.

항혈소판제 투여 방법에 따른 수술 후 출혈에 미치는 영향은 있을 수 있으나 이 연구에서는 항혈소판제의 투여 방법에 따라 세 군으로 나누어 항혈소판제의 영향을 분석하였으나, 수술 시간의 차이 외에는 수술결과에 큰 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.

항혈소판제 투여와 수술관련 출혈의 연관성을 보다 정확히 분석하기 위해서는 수술 중 출혈량과 수혈의 양을 정량적으로 분석하지 못한 점이 아쉽지만 수술 후 출혈량을 24시간 측정하여 항혈소판제의 영향을 분석 하였다.

결론적으로 무심폐기하 관상동맥우회술을 시행함에 있어 수술 전 복합 항혈소판제 투여는 수술시간을 연장시킬 수는 있으나, 혈액학적 지표, 응고관련 지표 및 출혈로 인한 수술 후 합병증이나 재수술의 위험에는 영향을 주지 않았다. 그러므로 무심폐기하 관상동맥우회술을 앞둔 환자에게서 복합 항혈소판제의 적극적인 투여는 비교적 안전하다 할 수 있겠으며 중재기술이 실패한 경우라도 무심폐기하 관상동맥우회술을 시행할 예정일 경우 지속적인 항혈소판제의 투여가 임상적으로 큰 문제가 되지 않을 것으로 생각된다. 이 연구에서는 후향적인 조사로 인해 변수의 영향을 적절히 조절할 수 없어 항혈소판제 투여방법을 보다 정밀하게 나눌 수 없었고, 또한 수혈이 요구될 때 조절된 기준점이 약한 점, 수혈량을 정량적 분석하지 못한 점이 단점이라 하겠다. 향후 이에 대한 보완과 연구가 더욱 필요하다고 생각된다.

참고 문헌

1. Angiolillo DJ, Guzman LA, Bass TA. Current antiplatelet therapies: benefits and limitations. *Am Heart J* 2008;156(2 Suppl):S3-9.
2. Lee SW, Park SW, Yun SC, Kim YH, Park DW, Kim WJ, et al. Triple antiplatelet therapy reduces ischemic events after drug-eluting stent implantation: Drug-Eluting stenting followed by Cilostazol treatment REduces Adverse Serious cardiac Events (DECREASE registry). *Am Heart J* 2010;159:284-91.
3. Gurbuz AT, Zia AA, Vuran AC, Cui H, Aytac A. Postoperative clopidogrel improves mid-term outcome after off-pump coronary artery bypass graft surgery: a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:190-5.
4. Ferraris VA, Ferraris SP, Joseph O, Wehner P, Mentzer RM Jr. Aspirin and postoperative bleeding after coronary artery bypass grafting. *Ann Surg* 2002;235:820-7.
5. Klinkhardt U, Bauersachs R, Adams J, Graff J, Lindhoff-Last E, Harder S. Clopidogrel but not aspirin reduces P-selectin expression and formation of platelet-leukocyte aggregates in patients with atherosclerotic vascular disease. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:232-41.
6. Klinkhardt U, Kirchmaier CM, Westrup D, Graff J, Mahnel R, Breddin HK, et al. Ex vivo-in vitro interaction between aspirin, clopidogrel, and the glycoprotein IIb/IIIa inhibitors abciximab and SR121566A. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:305-13.
7. Cannon CP. Effectiveness of clopidogrel versus aspirin in preventing acute myocardial infarction in patients with symptomatic atherothrombosis (CAPRIE trial). *Am J Cardiol* 2002;90:760-2.
8. Duzenli MA, Ozdemir K, Aygul N, Soylu A, Tokac M. Comparison of increased aspirin dose versus combined aspirin plus clopidogrel therapy in patients with diabetes mellitus and coronary heart disease and impaired antiplatelet response to low-dose aspirin. *Am J Cardiol* 2008;102:396-400.
9. Hekmat K, Menzel C, Kroener A, Schwinger RH, Kampe S, Fischer UM, et al. The effect of preoperative antiplatelet therapy in coronary artery surgery: blood transfusion requirements for patients on cardiopulmonary bypass. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1429-35.
10. Schulze CJ, Han L, Ghorpade N, Etches WS, Stang L, Koshal A, et al. Phosphorylcholine-coated circuits improve preservation of platelet count and reduce expression of proinflammatory cytokines in CABG: a prospective randomized trial. *J Card Surg*. 2009;24:363-8.
11. Tabata S, Yamaguchi S, Nagamine H, Tomita S, Arai S, Takemura H, et al. Efficacy of FK633, an ultra-short acting glycoprotein IIb/IIIa antagonist on platelet preservation during and after cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:289-93.
12. Woolf RL, Mythen MG. Con: heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits do not represent a desirable and cost-effective advance in cardiopulmonary bypass technology. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12:710-2.
13. Totaro P, Carlini S, Pozzi M, Pagani F, Zattera G, D'Armini AM, et al. Minimally invasive approach for complex cardiac surgery procedures. *Ann Thorac Surg* 2009;88:462-6; discussion 467.
14. Ferraris VA, Ferraris SP, Moliterno DJ, Camp P, Walenga JM, Messmore HL, et al. Society of Thoracic Surgeons. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: aspirin and other antiplatelet agents during operative coronary revascularization (executive summary). *Ann Thorac Surg* 2005;79:1454-61.

15. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA 2nd, Haan CK, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg* 2007;83(5 Suppl):S27-86.
16. D'Ancona G, Donias HW, Karamanoukian RL, Bergsland J, Karamanoukian HL. OPCAB therapy survey: off-pump clopidogrel, aspirin or both therapy survey. *Heart Surg Forum* 2001;4:354-8.
17. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-43.
18. Shim JK, Choi YS, Oh YJ, Bang SO, Yoo KJ, Kwak YL. Effects of preoperative aspirin and clopidogrel therapy on perioperative blood loss and blood transfusion requirements in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:59-64.
19. Song SW, Youn YN, Yi G, Lee S, Yoo KJ. Effects of continuous administration of clopidogrel before off-pump coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2008;72:626-32.
20. Halkos ME, Cooper WA, Petersen R, Puskas JD, Lattouf OM, Craver JM, et al. Early administration of clopidogrel is safe after off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;81:815-9.
21. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Kahn RA, Fischer G, Adams DH. Clopidogrel treatment before coronary artery bypass graft surgery increases postoperative morbidity and blood product requirements. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:60-6.