

ANCIENS ET NOUVEAUX AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES : IMPLICATIONS POUR L'ANESTHÉSISTE

Pierre Albaladejo, Anne Godier, Charles-Marc Samama

Pierre Albaladejo, Pôle d'Anesthésie Réanimation CHU de Grenoble,
38043 Grenoble CEDEX 9 – E-mail : palbaladejo@chu-grenoble.fr

INTRODUCTION

La gestion des agents antiplaquettaires (AAP) dans la période péri-opératoire est fréquente, problématique et risquée. Le nombre de patients traités par AAP et opérés de chirurgie non cardiaque est difficile à estimer pour plusieurs raisons. Ces situations recouvrent des problématiques médicales et chirurgicales très diverses. En ce qui concerne les patients traités par des agents antiplaquettaires, plusieurs situations ont été évaluées. Le nombre de nouveaux patients porteurs de stents coronaires est estimé à environ 80.000 par an. La proportion de ces patients traités par antiplaquettaires et devant subir une chirurgie ou un geste invasif est estimée à 33 % dans les 2 années suivant la mise en place du stent [1]. Lindenauer dans une cohorte de 782.969 patients opérés de chirurgie non cardiaque, retrouve une incidence de 10 % de patients traités par agents antiplaquettaires [2].

L'interruption ou le maintien des agents antiplaquettaires lors d'une chirurgie ou d'un geste invasif sont associés respectivement à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires et hémorragiques [3]. Cette situation de balance « risque-risque » est fréquente et difficile à gérer. Chaque groupe de patients, en fonction de l'indication du traitement antithrombotique est exposé à des complications cardiovasculaires particulières (événements coronariens, accidents vasculaires cérébraux). Ainsi, dans l'étude RECO (cohorte de 1.134 patients porteurs de stents coronaires pris en charge pour chirurgie, données non publiées), nous avons montré que l'arrêt préopératoire des AAP est un facteur de risque indépendant d'événements cardiovasculaires postopératoires. A contrario, le risque hémorragique associé à la gestion des médicaments antithrombotiques est lié principalement à la chirurgie, au type de médicaments et aux comorbidités (insuffisance rénale). On peut illustrer la situation comme suit (Figure 1).

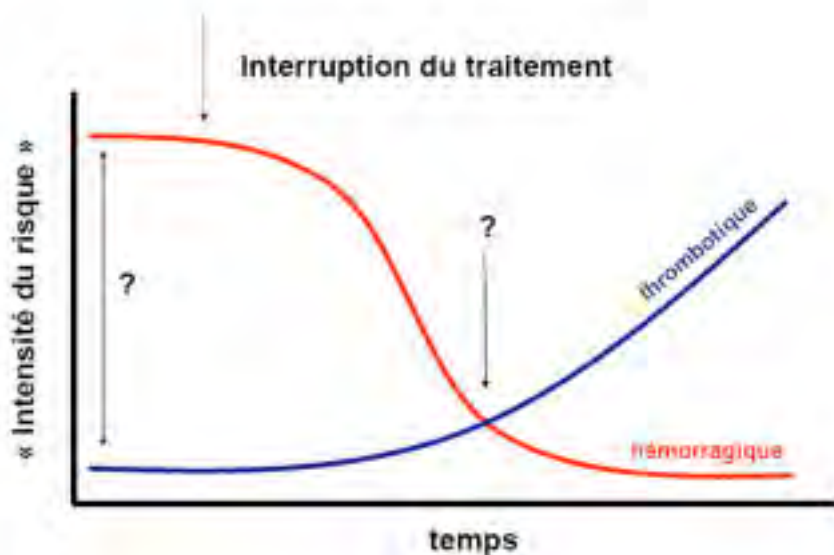


Figure 1 : Evolution des risques à l'arrêt du traitement

La gestion des patients traités par antithrombotiques exposés à la chirurgie ou à la réalisation de gestes invasifs est une pratique fréquente et fondée sur une littérature pauvre. Malgré cela, des efforts importants ont été produits pour proposer des recommandations pour la pratique clinique pour la gestion des AAP. Ces recommandations proposent des schémas simples permettant une approche pragmatique de la gestion péri-opératoire de ces médicaments [4, 5].

Indépendamment de ces démarches pour encadrer les gestes invasifs, de nouvelles stratégies de traitements antiplaquettaires sont en cours de développement, soit en modifiant les stratégies existantes, soit en développant de nouvelles molécules. A chaque fois, les questions qui se posent à l'arrivée de ces nouvelles innovations thérapeutiques, sont les suivantes :

- Que faire chez le patient programmé pour une chirurgie ?
- Que faire chez un patient pris en charge en urgence ?
- Comment traiter un patient qui saigne activement ?
- Comment gérer l'anesthésie locorégionale (périphérique et axiale) chez les patients traités par antithrombotiques ?

1. PROBLÈMES POSÉS PAR LES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES

Les premières observations cliniques d'infarctus du myocarde ou d'AVC, apparemment liées à une interruption des AAP, ont été décrites dans le contexte de thrombocythémie ou de syndrome des antiphospholipides [6, 7]. Plus tard, dans une cohorte de patients admis pour syndrome coronaire aigu, Collet et al. ont décrit un groupe de patients coronariens stables ayant interrompu leur traitement antiplaquettaire [8]. La principale raison de cet arrêt était la réalisation d'une chirurgie ou d'un geste invasif. Ces observations, suivies d'autres études de cohortes [9-13], ont permis de formuler des recommandations suggérant une réduction de l'arrêt péri-opératoire des AAP [5]. L'étude d'Oscarsson et al. est la seule étude randomisée, publiée, comparant une stratégie d'arrêt préopératoire de l'aspirine, à une stratégie de maintien, dans un contexte de chirurgie

à risque intermédiaire ou majeur. Cette étude met en évidence une réduction du nombre d'événements cardiovasculaires lorsque l'aspirine est maintenue en péri-opératoire [14].

Le problème de gestion des AAP chez le patient coronarien est devenu critique chez le patient porteur de stent, particulièrement chez le patient porteur de stent actif.

En 2000, Kaluza et al. ont décrit une cohorte de 40 patients opérés d'une chirurgie (le plus souvent urgente) dans les semaines suivant la mise en place d'un stent nu [15]. Une mortalité proche de 20 % liée soit à un événement coronarien grave, soit à un événement hémorragique, (soit les 2) était observée lorsque la chirurgie avait lieu dans les 4 semaines suivant la mise en place du stent. Depuis, plusieurs études ont confirmé que cette période est à très haut risque pour une chirurgie non cardiaque [16, 17]. Il est donc recommandé de ne pas programmer une chirurgie dans les 4 à 6 semaines suivant la mise en place d'un stent nu, en sachant qu'au-delà, le risque d'événements, y compris de thrombose de stent, n'est pas nul.

Depuis l'introduction des stents pharmacoactifs en pratique clinique, des cas de thromboses de stents précoces, tardifs et très tardifs ont été décrits, hors et dans un contexte péri-opératoire [18]. Plusieurs facteurs de risque sont particulièrement pertinents pour la gestion péri-opératoire de ces patients. Le facteur le plus important de thrombose de stent est l'interruption des AAP [18]. D'autres facteurs, comme le diabète, l'insuffisance rénale, ou bien des facteurs anatomiques ou inhérents à la procédure de pose de stents, participent au risque global de thrombose de stent. Eisenberg et al. ont systématiquement colligé les 161 cas de thromboses de stents tardives et très tardives publiés entre janvier 2001 et juillet 2008 [19]. La conclusion pragmatique de ces observations, est que maintenir au moins un AAP pour le geste invasif ou la chirurgie est l'attitude la plus sûre. Récemment, une étude observationnelle de la Mayo Clinic a décrit le devenir de 520 patients porteurs de stents actifs après une chirurgie. Cette étude met en évidence que le risque d'événements cardiaques graves se prolonge pendant 1 an après la mise en place du stent [20]. L'incidence de thromboses de stents actifs semble être de l'ordre de 1,5 % dans la période péri-opératoire [1, 21]. La substitution par d'autres antithrombotiques n'est pas recommandée dans ce contexte [3]. Une question non résolue est de savoir prédire la nécessité d'une chirurgie dans l'année suivant la mise en place d'un stent. Un autre point important est la préoccupation de ne pas revasculariser les patients en préopératoire d'une intervention chirurgicale sans considérer le risque inhérent à la gestion péri-opératoire des AAP.

Le saignement chirurgical associé à l'utilisation des AAP a été assez peu évalué. Dans l'étude PEP, les patients opérés de chirurgie orthopédique majeure (PTH, fracture du col) ont été randomisés entre aspirine et placebo administré en préopératoire pour tester l'efficacité de l'aspirine pour prévenir les événements thrombo-emboliques veineux postopératoires [22]. En termes d'efficacité, cette étude s'est révélée négative. En revanche, cette étude a mis en évidence que l'administration préopératoire d'aspirine était associée à une augmentation mineure, négligeable et acceptable du saignement chirurgical.

Plusieurs revues systématiques ont décrit le risque de saignement associé à l'administration d'aspirine en chirurgie non cardiaque. Burger et al. ont regroupé 41 études (12 études observationnelles rétrospectives, 19 études observation-

nelles prospectives et 10 études randomisées) rassemblant 49.950 patients dont 14.981 sous aspirine. La fréquence des complications hémorragiques variait de 0 % (chirurgie cutanée, cataracte) à 75 % (biopsie de prostate) [23]. Alors même que l'aspirine a augmenté le risque de complications hémorragiques par un facteur 1,5 (médiane, IQR : 1,0-2,5), il n'a pas entraîné une augmentation significative du taux d'événements graves. En dehors de la chirurgie orthopédique, la littérature reste pauvre et peu déterminante pour discriminer les situations acceptables ou non.

En ce qui concerne la réalisation de techniques d'anesthésie rachidienne sous aspirine, les différentes séries et recommandations sont rassurantes quant à la réalisation de ces techniques sous aspirine.

Les données sont plus claires pour la chirurgie carotidienne pour laquelle, il est recommandé, en particulier par l'American College of Chest Physicians [24], de maintenir l'aspirine pour réduire le risque de thrombose artérielle postopératoire.

Le risque hémorragique chirurgical lié à l'administration de clopidogrel est évalué dans quelques études observationnelles de faibles collectifs pour la chirurgie non cardiaque [25]. En revanche, c'est à partir de l'expérience de chirurgie cardiaque que le surcroît de risque hémorragique a pu être identifié, ainsi que sa cinétique. A partir des données de l'étude PCI-Cure, ont été extraits les patients qui ont nécessité une chirurgie de revascularisation coronaire. Lorsque ces patients étaient opérés moins de 5 jours après l'arrêt du clopidogrel (ou du placebo), il existait un sur-risque hémorragique [26]. Ces données ont largement été reproduites dans différentes études observationnelles [27, 28]. Parallèlement, des études de cinétiques de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire ont été menées à l'arrêt du clopidogrel (offset). Différentes doses de charge de clopidogrel ont été administrées à des volontaires sains, puis à la dose de 75 mg par jour puis interrompu. L'agrégation plaquettaire était mesurée par un test évaluant l'activité du récepteur P2Y₁₂ chaque jour pendant 5 jours après l'interruption du traitement. Cette étude montre une grande variabilité interindividuelle pour chacun des temps de mesures. Néanmoins, 5 jours après l'arrêt du clopidogrel, une récupération de la compétence plaquettaire est observée chez la plupart des sujets [29].

La prudence reste de mise pour la réalisation d'anesthésie locorégionale rachidienne sous clopidogrel. Une série de 306 rachianesthésies réalisées sous clopidogrel en vue d'une chirurgie vasculaire ne rapporte pas d'accident neurologique [30]. Mais cette étude n'apporte pas la preuve de la sécurité du clopidogrel dans ce contexte. En effet, le taux d'hématome neuroaxiaux est de l'ordre de 1/160.000 pour la rachianesthésie et de 1/18.000 pour la technique d'anesthésie péridurale (variable en fonction de la population) [31]. Il faut donc observer des milliers de patients (et non quelques centaines) pour évaluer le risque associé à la réalisation d'ALR axiale sous clopidogrel.

L'expérience des 10 dernières années nous a permis de percevoir deux éléments importants. Tout d'abord, le fait que l'arrêt des AAP n'est pas anodin, ce qui a poussé à reconsidérer la réalisation de la plupart des gestes invasifs au moins sous aspirine. Ceci a permis de calibrer au mieux la durée d'arrêt la moins dangereuse possible, en particulier pour le clopidogrel, aussi bien en termes de complications hémorragiques que thrombotiques.

2. NOUVELLES STRATÉGIES

Les agents antiplaquettaires sont la pierre angulaire du traitement du syndrome coronarien aigu et/ou des patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire. L'aspirine constitue le socle du traitement antiplaquettaire chez le patient coronarien, la première marche pour prévenir les complications thrombotiques. Les thiénopyridines sont actuellement utilisées seules ou en association pour prévenir les complications cardiovasculaires chez les patients présentant une maladie athérothrombotique, pour prévenir les thromboses de stent coronaire et pour prévenir la survenue de complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires à long terme. La ticlopidine est le premier représentant de la classe des thiénopyridines. Le clopidogrel a remplacé rapidement et durablement la ticlopidine en raison d'une efficacité comparable mais avec un meilleur profil de tolérance. Le clopidogrel est une prodrogue qui nécessite une oxydation par le cytochrome P450 pour générer un métabolite actif. Environ 50 % du clopidogrel sont absorbés par le tube digestif. Seule 15 % de cette prodrogue est métabolisée et transformée en métabolite actif [32].

Malgré le bénéfice clair apporté par le clopidogrel, le taux d'événements cardiovasculaires reste élevé. Il apparaît d'autre part que de nombreux patients présentent une réactivité plaquettaire augmentée, malgré le traitement par clopidogrel [33]. Ceci a naturellement abouti à la notion de patient « répondeur » ou « non-répondeur » et « résistant ». Plusieurs études ont clairement montré la relation entre l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le clopidogrel et la survenue d'événements cardiovasculaires [34]. La variabilité de réponse en termes d'inhibition de l'agrégation plaquettaire au clopidogrel est pour une grande part expliquée par l'activité métabolique du cytochrome P450. Quelles sont les options pour surmonter ces problèmes ? En raison des conséquences potentiellement dramatiques des événements cardiovasculaires, la variabilité de réponse au clopidogrel a été un important enjeu de recherche pour surmonter ce problème. Le premier point a été de s'assurer tout d'abord de la compliance du patient au traitement puisque l'on a estimé qu'une part importante de la non-réponse au traitement était liée à ce problème. Plusieurs autres solutions ont été testées comme l'augmentation des doses d'entretien du clopidogrel [35] ou la trithérapie antiplaquettaire [36]. Parallèlement, de nouvelles solutions pharmacologiques cherchent à répondre à ces problèmes.

3. LES NOUVEAUX ANTIPLAQUETTAIRES

Les événements résiduels après syndrome coronaire aigu (SCA) ou angioplastie ont poussé l'industrie pharmaceutique à développer de nouvelles molécules plus efficaces, avec la question inhérente au développement des nouveaux antithrombotiques dont la balance bénéfice risque doit nécessairement rester acceptable. Le développement des antiplaquettaires s'est orienté vers deux voies : les antagonistes des récepteurs P2Y₁₂ (comme pour le clopidogrel) et les antagonistes des récepteurs plaquettaires à la thromboline (PAR-1).

3.1. PRASUGREL

C'est une thiénopyridine au même titre que la ticlopidine ou le clopidogrel. C'est un antagoniste spécifique, irréversible du récepteur P2Y₁₂ à l'ADP [37]. Le prasugrel est rapidement absorbé puis métabolisé par une estérase puis par de

multiples isotopes de cytochrome P450. La conséquence de ce métabolisme est une plus grande concentration de métabolite actif, atteinte en un délai plus court que pour le clopidogrel. Le prasugrel permet d'obtenir une inhibition de l'agrégation plaquettaire plus importante que le clopidogrel et une variabilité interindividuelle moindre. L'étude pivot TRITON-TIMI 38 montre qu'une dose de charge de 60 mg suivie d'une dose d'entretien de 10 mg de prasugrel réduit la fréquence des événements, un an après un SCA comparé à un traitement conventionnel par clopidogrel [38]. La contrepartie est une augmentation du taux d'événements hémorragiques. Comme pour le clopidogrel, c'est grâce aux données de chirurgie cardiaque que l'on doit extrapoler le potentiel hémorragique du prasugrel pour la chirurgie non cardiaque. Dans l'étude TRITON-TIMI 38, 437 patients ont dû être opérés d'une chirurgie coronaire urgente après l'inclusion. Il apparaît que lorsque le délai entre la dernière prise de prasugrel et le pontage est inférieur à 8 jours, le taux de saignement et de transfusion est plus important que pour des délais supérieurs. La proportion de patients présentant un saignement lorsque ce délai est inférieur à 8 jours est supérieure dans le groupe traité par prasugrel que dans le celui traité par clopidogrel. La prudence s'impose donc chez les patients traités par prasugrel (EFIENT®) devant être opéré d'une chirurgie non cardiaque. Ce médicament est commercialisé depuis janvier 2010, dans l'indication : « ...prévention des événements athérothrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu [...] traités par une intervention coronaire percutanée primaire ou retardée. ». Un traitement d'une durée allant jusqu'à 12 mois est recommandé. Ce traitement est déconseillé chez les patients de plus de 75 ans et contre-indiqué chez les patients aux antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. L'arrêt préopératoire de ce médicament, avant une chirurgie non cardiaque, s'il est justifié, doit être non pas de 5 jours comme avec le clopidogrel, mais de 7 jours.

3.2. TICAGRELOR

Le ticagrelor est le premier d'une nouvelle classe d'agents antiplaquettaires oraux, les cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTP) [39-41]. Comme les thiénopyridines, le ticagrelor inhibe l'action prothrombotique de l'ADP en bloquant le récepteur P2Y₁₂. Par rapport aux thiénopyridines, il présente deux avantages pharmacologiques. Il n'a pas besoin d'activation enzymatique pour agir. Il bloque les récepteurs de façon réversible. Le pic plasmatique est de 1,5 à 3 heures. Sa demi-vie d'élimination est de 6 à 12 heures indépendamment de la dose. La principale étude qui montre l'efficacité du ticagrelor est l'étude PLATO [42]. Il s'agit d'une étude de phase III comparant l'efficacité et la sécurité du ticagrelor (90 mg x 2) au clopidogrel pendant un an chez des patients admis pour SCA. Le ticagrelor s'est avéré plus efficace que le clopidogrel sans augmentation significative du taux de saignement. En ce qui concerne le risque de saignement chirurgical, les données non publiées sur la chirurgie coronaire urgente chez les patients de l'étude PLATO sous ticagrelor ou clopidogrel semblent rassurantes. Une étude sur l'évolution des fonctions plaquettaires à l'arrêt du ticagrelor comparé au clopidogrel, montre que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire est plus importante avec le ticagrelor mais qu'elle décroît plus rapidement que le clopidogrel [43]. En conséquence, il paraît raisonnable d'interrompre 3 jours un traitement par ticagrelor avant une intervention à risque hémorragique. Il est à noter qu'une dyspnée ou des troubles de conduction ont été décrits avec le ticagrelor.

CONCLUSION

Le paysage des agents antiplaquettaires se modifie nettement. Le clopidogrel et l'aspirine restent les agents antiplaquettaires de référence.

Les recommandations actuelles pour la gestion de l'aspirine et /ou du clopidogrel peuvent être résumées comme suit :

1. Maintenir l'aspirine est possible pour la plupart des gestes chirurgicaux
2. Le clopidogrel peut être interrompu 5 jours avant une chirurgie, si nécessaire.
3. Une interruption des AAP doit toujours être discutée car elle augmente le risque d'événement cardiaque grave péri-opératoire.
4. Le report d'un geste invasif doit être de 6 semaines après la mise en place d'un stent nu et d'un an après un stent actif.
5. En particulier chez les patients porteurs de stents actifs, il faut maintenir au moins un AAP tout au long de la période péri-opératoire.
6. La reprise postopératoire des AAP doit être précoce.
7. La réalisation de gestes d'anesthésie locorégionale est possible sous aspirine, et doit être discutée (bénéfice). Les anesthésies spinales (rachianesthésie, péridurale) ne peuvent pas être réalisées sous clopidogrel.

Le prasugrel est plus puissant que le clopidogrel et associé à un risque hémorragique accru. Aucune donnée n'existe en chirurgie non cardiaque. Pour une chirurgie non cardiaque en urgence, l'administration de plaquettes peut s'avérer plus fréquente qu'avec le clopidogrel. Pour la chirurgie programmée, un arrêt préopératoire de 7 jours paraît raisonnable. Le ticagrelor n'est pas encore commercialisé. L'arrêt préopératoire pour une chirurgie non cardiaque peut être de 3 jours. En urgence, il ne faut pas oublier que ces médicaments sont, a priori, plus puissants que le clopidogrel.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] 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* 2007;49:122-4
- [2] Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;353:349-61
- [3] Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:299S-339S
- [4] Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM. Gestion du traitement antiplaquettaire oral chez les patients porteurs d'endoprothèses coronaires. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:686
- [5] Samama CM. Agents antiplaquettaires et période péri-opératoire : Conférence d'expert SFAR-GEHT. 2001
- [6] Krnic-Barrie S, O'Connor CR, Looney SW, Pierangeli SS, Harris EN. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;157:2101-8
- [7] Louwerenburg JW, Suttrop MJ, Herie Kingma J: Aspirin withdrawal in a patient with essential thrombocythemia: possible cause of myocardial infarction. *Am J Med* 1987;83:1175
- [8] Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, Beygui F, Payot L, Vignolles N, Metzger JP, Thomas D. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:2361-7

- [9] Albaladejo P, Geeraerts T, Francis F, Castier Y, Leseche G, Marty J. Aspirin withdrawal and acute lower limb ischemia. *Anesth Analg* 2004;99:440-3, table of contents
- [10] Bachman DS. Discontinuing chronic aspirin therapy: another risk factor for stroke? *Ann Neurol* 2002;51:137-8
- [11] Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:456-9
- [12] Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005;62:1217-20
- [13] Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology* 2004;62:1187-9
- [14] Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, Jarhult J, Nystrom M, Pettersson E, Darvish B, Krook H, Swahn E, Eintrei C. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth* 104:305-12
- [15] Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1288-94
- [16] Vicenzi MN, Meisliuter T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA, Metzler H. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery—a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006;96:686-93
- [17] Nuttall GA, Brown MJ, Stombaugh JW, Michon PB, Hathaway MF, Lindeen KC, Hanson AC, Schroeder DR, Oliver WC, Holmes DR, Rihal CS. Time and cardiac risk of surgery after bare-metal stent percutaneous coronary intervention. *Anesthesiology* 2008;109:588-95
- [18] Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airolidi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama* 2005;293:2126-30
- [19] Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation* 2009;119:1634-42
- [20] Rabbitts JA, Nuttall GA, Brown MJ, Hanson AC, Oliver WC, Holmes DR, Rihal CS. Cardiac risk of noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Anesthesiology* 2008;109:596-604
- [21] Godet G, Le Manach Y, Lesache F, Perbet S, Coriat P. Drug-eluting stent thrombosis in patients undergoing non-cardiac surgery: is it always a problem? *Br J Anaesth* 2008;100:472-7
- [22] Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000;355:1295-302
- [23] Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005;257:399-414
- [24] Albers GW, Amarencu P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:630S-669S
- [25] Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FJ. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest* 2006;129:734-7
- [26] Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. 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
- [27] 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
- [28] Kim JH, Newby LK, Clare RM, Shaw LK, Lodge AJ, Smith PK, Jolicoeur EM, Rao SV, Becker RC, Mark DB, Granger CB. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J* 2008;156:886-92
- [29] Price MJ, Coleman JL, Steinhubl SR, Wong GB, Cannon CP, Teirstein PS. Onset and offset of platelet inhibition after high-dose clopidogrel loading and standard daily therapy measured by a point-of-care assay in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 2006;98:681-4

- [30] Osta WA, Akbary H, Fuleihan SF. Epidural analgesia in vascular surgery patients actively taking clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010;104:429-32
- [31] Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004;101:950-9
- [32] Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Clopidogrel response variability: current status and future directions. *Thromb Haemost* 2009;102:7-14
- [33] Campo G, Fileti L, Valgimigli M, Tebaldi M, Cangiano E, Cavazza C, Marchesini J, Ferrari R. Poor response to clopidogrel: current and future options for its management. *J Thromb Thrombolysis* 2010
- [34] Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N, Varon D, Hod H. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:3171-5
- [35] Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Rupprecht HJ, Widimsky P, Yusuf S. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J* 2008;156:1080-1088 e1
- [36] Lee SW, Park SW, Yun SC, Kim YH, Park DW, Kim WJ, Lee JY, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Park SJ. 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*;159:284-291 e1
- [37] Raju NC, Eikelboom JW, Hirsh J. Platelet ADP-receptor antagonists for cardiovascular disease: past, present and future. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:766-80
- [38] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15
- [39] Angiolillo DJ, Guzman LA. Clinical overview of promising nonthienopyridine antiplatelet agents. *Am Heart J* 2008;156:S23-8
- [40] Husted S, van Giezen JJ. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist. *Cardiovasc Ther* 2009;27:259-74
- [41] Teng R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2010
- [42] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57
- [43] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-85