

## بررسی رابطه‌ی بین استفاده از کلوییدوگرل با میزان خونریزی و نیاز به ترانسفوزیون حین و بعد از عمل پیوند عروق کرونر

دکتر کیوان باقری<sup>۱</sup>، دکتر سید محمد رضا صفوی<sup>۲</sup>، دکتر عظیم هنرمند<sup>۳</sup>، دکتر محمد علی عطاری<sup>۴</sup>،  
دکتر مسعود ناظم<sup>۳</sup>، جواد احمدی<sup>۴</sup>، مهدی خزایی<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** کلوییدوگرل یک داروی ضد پلاکتی است که در میان داروهای قلبی جایگاه مهمی یافته است. کاربرد اصلی این دارو در ترکیب با آسپیرین و در پیشگیری از انسداد در بیمارانی است که تحت استنت گذاری عروق کرونری قرار گرفته‌اند. هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر مصرف کلوییدوگرل بر خونریزی و ترانسفوزیون خون و فرآورده‌های آن حین و بعد از عمل جراحی CABG (Coronary artery bypass graft) بود.

**روش‌ها:** در این مطالعه، ۱۰۰ بیمار که تحت درمان با کلوییدوگرل بودند، شرکت داشتند. بیماران با توجه به زمان قطع دارو در ۴ دسته قرار می‌گرفتند. ۳، ۴-۶، ۷-۸ روز قبل از عمل فوآصلی بودند که هر گروه از بیماران مبادرت به قطع کلوییدوگرل کردند. میزان خونریزی و ترانسفوزیون خون و فرآورده‌های خونی حین و بعد از عمل جراحی، اندازه‌گیری و ثبت شد و ارتباط آن با زمان قطع دارو مورد ارزیابی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** میانگین سن شرکت کنندگان ۶۱/۷ سال (محدوده‌ی ۵۰-۷۷ سال) بود. بین زمان قطع دارو قبل از عمل CABG و میزان خونریزی حین و بعد از عمل، ترانسفوزیون خون حین و بعد از عمل و ترانسفوزیون فرآورده‌ی خونی حین و بعد از عمل ارتباط معکوس وجود داشت ( $P < 0/05$ ) و  $r$  به ترتیب ۰/۷۵۰، ۰/۶۹۵، ۰/۶۵۴، ۰/۵۴۵، ۰/۵۵۶ و ۰/۴۷۵ بود.

**نتیجه‌گیری:** بین زمان قطع کلوییدوگرل قبل از عمل جراحی با خونریزی و ترانسفوزیون خون حین و بعد از عمل جراحی ارتباط معکوس وجود داشت. با توجه به نتایج این مطالعه می‌توان گفت که بین مصرف کلوییدوگرل قبل از عمل CABG و خونریزی حین و بعد از عمل ارتباط وجود دارد.

**واژگان کلیدی:** کلوییدوگرل، خونریزی، تزریق خون، Coronary artery bypass graft

**ارجاع:** باقری کیوان، صفوی سید محمد رضا، هنرمند عظیم، عطاری محمد علی، ناظم مسعود، احمدی جواد، خزایی مهدی. بررسی رابطه‌ی بین استفاده از کلوییدوگرل با میزان خونریزی و نیاز به ترانسفوزیون حین و بعد از عمل پیوند عروق کرونر. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۷۰): ۲۳۸۹-۲۳۸۲

\* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرفه‌ای به شماره‌ی ۳۹۰۶۱۸ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- استادیار، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: safavi@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر سید محمد رضا صفوی

## مقدمه

کلوییدوگرل دارویی است که به وسیله‌ی مهار انتخابی و برگشت ناپذیر اتصال آدنوزین دی فسفات (ADP یا Adenosine diphosphate) به گیرنده‌اش روی پلاکت، باعث مهار تجمع پلاکت‌ها می‌شود (۱-۲). با توجه به تأثیر ضد پلاکت کلوییدوگرل، این دارو در ترکیب با آسپیرین به عنوان درمان استاندارد و ثابت شده ضد ترومبوز در استنت‌های عروق قلبی به کار می‌رود (۳-۴). علاوه بر آن، امروزه این دارو به تنهایی یا همراه با آسپیرین در درمان بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونری (Acute coronary syndrome یا ACS) و همچنین تنگی عروق کاروتید یا عروق محیطی کاربرد دارد (۵-۷).

از آن جایی که بسیاری از بیمارانی که نیاز به عمل بای‌پس عروق کرونری پیدا می‌کنند، تحت درمان با کلوییدوگرل هستند و با در نظر داشتن اثرات ضد انعقادی این دارو، تأثیر کلوییدوگرل بر خونریزی‌های بعد از عمل CABG (Coronary artery bypass graft) همواره یکی از مسایل پیش رو بوده است. دسته‌ای از مطالعات نشان می‌دهند که مصرف کلوییدوگرل قبل از عمل جراحی با خونریزی بعد از عمل، نیاز به ترانسفوزیون، نیاز به جراحی‌های Reexploration برای کنترل خونریزی و مرگ و میر بیماران بعد از عمل ارتباط دارد (۸-۱۵).

مطالعه‌ای نشان داد که مصرف کلوییدوگرل در طول ۵ روز قبل از عمل جراحی CABG میزان مرگ و میر و نیز شیوع بیماری در بیماران را افزایش می‌دهد و زمانی که مصرف این دارو در ۴۸ ساعت قبل از عمل باشد، این افزایش خطر چشمگیرتر است (۸). مطالعه‌ی دیگر نشان داد که مصرف کلوییدوگرل در

طول ۴ روز قبل از عمل با افزایش خطر خونریزی، نیاز به انتقال خون و بستری در ICU همراه می‌باشد (۹). سایر مطالعات نیز به نتایج مشابهی رسیده‌اند.

در این میان، مطالعه‌ای وجود دارد که این نتایج را به طور کامل تأیید نمی‌کند. در یک کارآزمایی بالینی بر روی ۱۰۶ بیمار، خطر خونریزی به دنبال CABG در بیماران مصرف کننده‌ی کلوییدوگرل فقط اندکی بیشتر از بیمارانی بود که این دارو را مصرف نکرده بودند و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. در همین مطالعه، تأکید شده است که فایده‌ی مصرف کلوییدوگرل در این بیماران به مراتب از خطرات و عوارضی که به دنبال دارد، بیشتر است (۱۶). از این رو مطالعاتی از این دست، قطع کردن کلوییدوگرل قبل از عمل را ضروری ندانسته‌اند.

با توجه به اختلافات فوق، هدف از اجرای این مطالعه، بررسی تأثیر مصرف کلوییدوگرل بر خونریزی و ترانسفوزیون خون و فراورده‌های آن حین و بعد از عمل جراحی CABG بود.

## روش‌ها

بعد از دریافت مجوز از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مراحل عملی این پژوهش در مرکز پزشکی چمران و در طی مهر ماه ۱۳۹۰ تا مهر ماه ۱۳۹۱ انجام گرفت. مرکز پزشکی چمران یک مرکز تخصصی و فوق تخصصی قلب می‌باشد که بیمارانی از سراسر استان و حتی استان‌های مجاور جهت بررسی‌های تشخیصی و درمانی به این بیمارستان ارجاع می‌گردند. مطالعه‌ی حاضر یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی بود و بر روی ۱۰۰ بیمار کاندیدای عمل CABG انجام گرفت.

کریستالوئید جهت حفظ فشار خون انجام می‌شد. تمامی فرایندهای جراحی به صورت مشابه برای تمام بیماران انجام شد؛ مگر در مواردی که بنا بر اندیکاسیون پزشکی، این کار امکان پذیر نبود. جراحی از طریق مدین استرنوتومی انجام شد.

بعد از عمل، تمامی بیماران به بخش مراقبت‌های ویژه انتقال پیدا می‌کردند. اندیکاسیون تزریق پک سل هماتوکریت زیر ۲۵ درصد بود. وقتی که INR (International normalized ratio) بالای ۱/۵ بود و خونریزی بیشتر از ۲۰۰ ml/h برای دو ساعت متوالی وجود داشت، FFP (Fresh frozen plasma) تزریق می‌شد.

اندیکاسیون تزریق پلاکت در صورتی بود که پلاکت خون کمتر از ۵۰۰۰۰ باشد. در صورتی که چست تیوب ترشحاتی بیشتر از ۲۰۰ ml/h برای ۶ ساعت متوالی یا ۴۰۰ ml/h در ساعت اول داشت، در حالی که INR و پلاکت طبیعی بودند، بیمار کاندیدای جراحی مجدد برای کنترل خونریزی می‌شد. هماتوکریت، هموگلوبین و آزمایش‌های انعقادی برای تمامی بیماران ۲۴ ساعت قبل و بعد از عمل انجام می‌شد.

تعداد واحدهای پک سل، FFP و پلاکت در طول عمل و کل زمان بستری اندازه‌گیری و ثبت شد. میزان خونریزی حین عمل با استفاده از وسایل Salvage مورد اندازه‌گیری قرار گرفت و میزان خونریزی بعد از عمل با اندازه‌گیری ترشحات چست تیوب تخمین زده می‌شد. میزان خونریزی‌ها و واحدهای خون و فراوده که تزریق شده بودند، توسط محقق اندازه‌گیری و ثبت می‌شد.

در نهایت، داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از

معیارهای ورود به مطالعه عبارت از بیمار کاندیدای CABG بودن، داشتن سن ۸۰-۳۵ سال، عدم نیاز به عمل جراحی دیگری روی قلب همانند عمل دریچه، مصرف کلوییدوگرل حداقل برای ۱۰ روز قبل از قطع آن، داشتن اولین مورد جراحی قلب بیمار و عدم تجربه‌ی جراحی دیگری روی قلب بود.

معیارهای خروج از مطالعه شامل ایست قلبی حین عمل، تغییر در تکنیک بیهوشی به هر دلیل، مصرف وارفارین یا هپارین یا داروی ضد پلاکت غیر از کلوییدوگرل توسط بیمار بود.

در این مطالعه، نمونه‌برداری به صورت آسان و غیر احتمالی انجام گرفت. از تمامی بیماران رضایت شخصی به صورت کتبی اخذ و در صورت نیاز، توضیحات شفاهی نیز به آن‌ها ارائه گردید. بر اساس نظر کارودیولوژیست و پروتکل مطالعه، بیماران با فواصل ۲، ۳، ۴-۶ و ۷-۸ روز قبل از عمل مصرف کلوییدوگرل را قطع کردند. قبل از عمل، اطلاعاتی شامل سن، جنس، وزن، زمان قطع آسپیرین تا شروع عمل جراحی، وجود بیماری یا جراحی قلبی و تاریخچه‌ی دارویی از بیماران اخذ و ثبت گردید. سن، جنس و وزن بیماران از روی پرونده ثبت می‌شد. وجود بیماری یا جراحی قلبی و تاریخچه‌ی دارویی با دقت از بیماران سؤال و نتایج ثبت می‌شد.

بیماران هیچ دارویی به عنوان پیش‌دارو دریافت نکردند. بعد از ورود بیماران به اتاق عمل، مانیتورینگ اتاق عمل طبق روند معمول بیمارستان برای آن‌ها انجام شد و بیهوشی با استفاده از میدازولام و سوپتانیل القا شد و با ایزوفلوران ادامه یافت. پانکوریونوم برای شلی عضلانی به کار رفت و با پانکوریونوم ادامه پیدا کرد. تزریق داخل وریدی

در آنالیز داده‌ها که با استفاده از آزمون همبستگی Pearson انجام شد، بین زمان قطع مصرف دارو و میزان خونریزی و ترانسفوزیون حین و بعد از عمل ارتباط معکوسی وجود داشت ( $P < 0.05$ ,  $r < 0$ ). جزئیات این آنالیز در جدول ۲ آمده است.

بیشترین میزان خونریزی در بیمارانی بود که ۲ روز قبل از عمل دارو را قطع کرده بودند (جدول ۳).

### بحث

درمان ضد پلاکت در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری از تکرار حوادث ایسکمیک جلوگیری می‌کند (۱۷). آسپیرین معمول ترین دارویی است که در این زمینه مورد استفاده قرار می‌گیرد، در حالی که این دارو خواص ضد پلاکتی ضعیفی دارد و تکرار حوادث ایسکمیک در بیماران تحت درمان با آسپیرین دیده شده است (۱۸). کلوییدوگرل دارویی است که خواص ضد پلاکتی قوی‌تر از آسپیرین را نشان داده است.

پژوهش‌ها نشان داده‌اند که در پیشگیری از ترومبوز در عروق حاوی استنت، ترکیب کلوییدوگرل و آسپیرین مؤثرتر از آسپیرین و یا کلوییدوگرل به تنهایی بوده است

آزمون‌های همبستگی Pearson و به وسیله نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) آنالیز گردید.

### یافته‌ها

۱۰۰ بیمار در این مطالعه شرکت کردند که ۶۰ نفر مرد و ۴۰ نفر زن بودند. میانگین سن شرکت کنندگان  $61.7 \pm 8.0$  سال در گستره‌ی ۳۵-۷۷ سال، میانگین وزن آنان،  $81.2 \pm 9.1$  کیلوگرم و میانگین مدت زمان عمل جراحی برابر  $4.2 \pm 0.6$  ساعت بود.

جدول ۲. ارتباط بین زمان قطع آسپیرین و خونریزی و نیاز به فراورده‌ی خونی حین و بعد از عمل

مقدار P	R	زمان قطع دارو
< 0.001	-0.750	بروز خونریزی حین عمل جراحی
< 0.001	-0.695	نیاز به ترانسفوزیون حین عمل جراحی
< 0.001	-0.654	بروز خونریزی بعد از عمل جراحی
< 0.001	-0.545	نیاز به ترانسفوزیون بعد از عمل جراحی
< 0.001	-0.556	نیاز به ترانسفوزیون فراورده غیر از پک سل حین عمل
< 0.001	-0.475	نیاز به تزریق فراورده غیر از پک سل بعد از عمل

جدول ۳. میزان خونریزی و ترانسفوزیون به تفکیک زمان قطع دارو

میزان ترانسفوزیون فراورده بعد از عمل	میزان ترانسفوزیون فراورده حین عمل	میزان خون بعد از عمل	میزان ترانسفوزیون خون حین عمل	میزان خونریزی بعد از عمل	میزان خونریزی حین عمل	تعداد بیمار	زمان قطع دارو
0.30	0.31	0.61	0.80	$215 \pm 168$	$70.7 \pm 13.5$	۴۰	۲
0.31	0.32	0.18	0.22	$150 \pm 125$	$56.5 \pm 8.5$	۲۸	۳
0.00	0.09	0.08	0.10	$143 \pm 75$	$35.0 \pm 5.7$	۲۰	۴-۶
0.00	0.00	0.00	0.45	$60 \pm 43$	$32.0 \pm 2.5$	۱۲	۷-۸

زمان قطع دارو به صورت تعداد روز قبل از عمل می‌باشد. میزان خونریزی به صورت میانگین حجم خونریزی بر حسب cc است.

(۶). علاوه بر پیشگیری از تشکیل ترومبوز در استنت، کارایی کلوییدوگرل در زمینۀ Acute coronary syndrome (Non-ST elevation NSTEMI) و (Non-ST elevation myocardial infarction) آنژین ناپایدار برای پیشگیری از تکرار اتفاقات ایسکمیک در مطالعات نشان داده شده است (۱۹).

همچنین کلوییدوگرل در پیشگیری از MI (Myocardial infarction) و استروک‌های ایسکمیک نقش دارد (۵).

با گسترده شدن اندیکاسیون‌های مصرف کلوییدوگرل در بیماران قلبی، تعداد بیمارانی که تحت درمان با این دارو هستند و تحت عمل CABG قرار می‌گیرند، در حال افزایش است.

در این مطالعه مشاهده شد که بین زمان قطع کلوییدوگرل و خونریزی و نیاز به ترانسفوزیون حین و بعد از عمل جراحی CABG ارتباط معکوسی وجود دارد. بسیاری از مطالعات قبلی نیز نتایج مشابهی حاصل داشته‌اند (۸-۱۵).

Wunderink و Yende از اولین محققانی بودند که تأثیر مصرف قبل از عمل کلوییدوگرل و آسپیرین بر خونریزی و مسایل مربوط به آن حین و بعد از عمل CABG را مورد تحقیق قرار دادند. آن‌ها اعلام کردند که بیمارانی که تحت درمان با آسپیرین و کلوییدوگرل بودند و مورد عمل قرار می‌گیرند، ۶ برابر بیشتر به انجام اعمال جراحی مجدد برای کنترل خونریزی نیازمند هستند. همچنین میزان نیاز به ترانسفوزیون پک سل در این گروه، ۲۰ درصد بیشتر از گروه شاهد بوده است (۱۵).

یک مطالعه در این زمینه بر روی ۲۳۵۹ بیمار

تحت CABG نشان داد در بیمارانی که قبل از عمل تحت درمان با کلوییدوگرل بودند، میزان خونریزی و نیاز به خون و فراورده‌های خونی حین و بعد از عمل CABG بیشتر بوده است (۱۲).

یکی دیگر از مطالعاتی که نتیجه‌ی مشابه با این پژوهش را گزارش کرد، مطالعه‌ی فیلسوفی و همکاران بود. آن‌ها اعلام کردند که در بیمارانی که تحت عمل جراحی CABG قرار گرفتند، گروهی که تحت درمان با کلوییدوگرل بودند، شیوع بیماری و میزان مرگ و میر ناشی از آن بیشتر بود (۱۰).

اثر کلوییدوگرل روی پلاکت‌ها اثر برگشت ناپذیر است (۲۰، ۷)، بنابراین، هنگامی که مصرف آن متوقف می‌گردد، به حداقل ۳-۵ روز زمان نیاز است تا اثر آن خنثی شود (۲۱). بنابراین برخی مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که مصرف کلوییدوگرل ۵ روز قبل از انجام اعمال جراحی الکتیو قطع گردد تا بیمار از اثرات خونریزی ناشی از آن در امان باشد (۷). مطالعه‌ای که در این زمینه انجام شده است نشان می‌دهد که عملکرد پلاکت‌ها ۷ روز بعد از قطع این دارو، ریکاوری می‌یابد و به حالت اول بر می‌گردد (۲۲).

مؤسسه‌ی قلب آمریکا (AHA یا American Heart Association) در گایدلاین خود برای CABG به این نکته اشاره می‌کند که برای بیمارانی که به صورت الکتیو تحت CABG قرار می‌گیرند، بایستی کلوییدوگرل ۵ روز قبل از عمل جراحی قطع گردد و در صورتی که یک بیمار به عمل اورژانسی نیاز داشته باشد، بایستی برای پیشگیری از خونریزی‌های مازور حداقل ۲۴ ساعت قبل از عمل، دارو قطع گردد (۲۳). در مطالعه‌ی حاضر نیز بیشترین میزان خونریزی و نیاز به تزریق خون در بیمارانی بود

که در ۲ روز قبل از عمل جراحی، مبادرت به قطع دارو کرده بودند.

یکی از اختلافاتی که نتایج مطالعه‌ی حاضر با برخی از مطالعات قبلی داشت، این بود که در این مطالعه، هیچ کدام از بیماران تحت جراحی مجدد برای کنترل خونریزی قرار نگرفتند. در حالی که در برخی از مطالعات قبلی در گروه مصرف کننده‌ی کلپیدوگرل، تعداد بیشتری از بیماران به جراحی Reexploration برای کنترل خونریزی نیاز پیدا کرده بودند (۱۲). چنان که در یک مطالعه، میزان نیاز به این جراحی در گروه مصرف کننده‌ی کلپیدوگرل حدود ۱۰ برابر بیشتر بود (۱۱).

از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر، مدت اجرا و تعداد بیماران مورد بررسی بود؛ با توجه به فراوانی تعداد عمل CABG، انتظار می‌رود در مطالعات بعدی و در مدت زمان طولانی‌تر مطالعه بر روی تعداد

بیشتری از بیماران انجام گیرد.

در صورت امکان و با صلاحدید جراح و متخصص قلب، دارو با فواصل مورد نظر در مطالعه و با دخالت مجری طرح قبل از عمل CABG قطع گردد.

### نتیجه‌گیری

بین زمان قطع کلپیدوگرل و خونریزی و نیاز به ترانسفوزیون حین و بعد از عمل جراحی CABG، ارتباط معکوسی وجود داشت. یعنی بین مصرف کلپیدوگرل و خونریزی حین و بعد از عمل جراحی ارتباط وجود داشت.

### تشکر و قدردانی

از تمامی کارکنان اتاق عمل مرکز پزشکی چمران و سایر مراکز که در انجام تحقیق فوق ما را یاری کردند کمال تشکر و قدردانی می‌شود.

### References

1. Kam PC, Nethery CM. The thienopyridine derivatives (platelet adenosine diphosphate receptor antagonists), pharmacology and clinical developments. *Anaesthesia* 2003; 58(1): 28-35.
2. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, III, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(19): 2411-20.
3. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102(6): 624-9.
4. Muller C, Buttner 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(6): 590-3.
5. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348(9038): 1329-39.
6. Moshfegh K, Redondo M, Julmy F, Wuillemin WA, Gebauer MU, Haerberli A, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel compared with aspirin after myocardial infarction: enhanced inhibitory effects of combination therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(3): 699-705.
7. 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* 2001; 345(7): 494-502.
8. Ascione R, Ghosh A, Rogers CA, Cohen A, Monk C, Angelini GD. In-hospital patients exposed to clopidogrel before coronary artery bypass graft surgery: a word of caution. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(4): 1210-6.
9. Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, Stitt LW, Quantz MA. Does clopidogrel increase blood

- loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2004; 78(5): 1536-41.
10. 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(1): 60-6.
  11. Hongo RH, Ley J, Dick SE, Yee RR. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(2): 231-7.
  12. Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, Haile E, Hill PC, Dullum MK, et al. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur Heart J* 2005; 26(6): 576-83.
  13. Nurozler F, Kutlu T, Kucuk G, Okten C. Impact of clopidogrel on postoperative blood loss after non-elective coronary bypass surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005; 4(6): 546-9.
  14. Ray JG, Deniz S, Olivieri A, Pollex E, Vermeulen MJ, Alexander KS, et al. Increased blood product use among coronary artery bypass patients prescribed preoperative aspirin and clopidogrel. *BMC Cardiovasc Disord* 2003; 3: 3.
  15. Yende S, Wunderink RG. Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2001; 29(12): 2271-5.
  16. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110(10): 1202-8.
  17. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308(6921): 81-106.
  18. Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH, Berdan LG, Lincoff AM, Deckers JW, et al. Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. Platelet IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *Am J Cardiol* 1999; 83(8): 1147-51.
  19. Mitka M. Results of CURE trial for acute coronary syndrome. *JAMA* 2001; 285(14): 1828-9.
  20. Mishkel GJ, Aguirre FV, Ligon RW, Rocha-Singh KJ, Lucore CL. Clopidogrel as adjunctive antiplatelet therapy during coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(7): 1884-90.
  21. Jarvis B, Simpson K. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of atherothrombosis. *Drugs* 2000; 60(2): 347-77.
  22. Weber AA, Braun M, Schrör K. Recovery of platelet function after discontinuation of clopidogrel treatment in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(3): 333-6.
  23. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124(23): 2610-42.



## Impact of Preoperative Clopidogrel Administration on Perioperative Blood Loss and Transfusion Requirements in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Keyvan Bagheri MD<sup>1</sup>, Seyed Mohammad Reza Safavi MD<sup>2</sup>, Azim Honarmand MD<sup>2</sup>, Mohammadali Attari MD<sup>2</sup>, Masoud Nazem MD<sup>3</sup>, Javad Ahmadi<sup>4</sup>, Mehdi Khazaei<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Clopidogrel is an adenosine-5' diphosphate (ADP) receptor antagonist that eventually inhibits platelet aggregation. It is used concomitantly with percutaneous coronary interventions and in patients with acute coronary diseases. This study was conducted to determine the effects of preoperative clopidogrel administration on perioperative blood loss and transfusion requirements in patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

**Methods:** For 100 patients who underwent nonurgent first-time coronary artery bypass grafting surgery participated in this study. clopidogrel was discontinued in 2, 3, 5-6 or 7-8 days before surgery. A cell salvage device was used during surgery and salvaged blood was recorded. After surgery, chest tube output and need for blood transfusion were measured and recorded.

**Findings:** Patients' mean age was  $61.7 \pm 8.0$  years (range: 50 to 77). There was a reverse relation between the time clopidogrel had been discontinued and blood loss and need for transfusion of packed cell and blood products during and after surgery ( $P < 0.05$  for all).

**Conclusion:** Preoperative clopidogrel administration increases perioperative blood loss and need for blood transfusion in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery.

**Keywords:** Clopidogrel, Coronary artery bypass grafting (CABG) surgery, Blood Loss, Transfusion

**Citation:** Bagheri K, Safavi SMR, Honarmand A, Attari M, Nazem M, Ahmadi J, et al. **Impact of Preoperative Clopidogrel Administration on Perioperative Blood Loss and Transfusion Requirements in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery.** J Isfahan Med Sch 2014; 31(270): 2382-9

\* This paper is derived from a medical doctorate thesis No. 390618 in Isfahan University of Medical Sciences.

1- Assistant Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Surgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Seyed Mohammad Reza Safavi MD, Email: safavi@med.mui.ac.ir