

## 심혈관계 약물의 주술기 관리

아주대학교 의과대학 마취통증의학교실

박성용

### Perioperative management of cardiovascular medication

Sung-Yong Park

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Ajou University, College of Medicine, Suwon, Korea

Many surgical patients are taking regular cardiac medications and as a result, the perioperative management of cardiac medications poses challenges for anesthesiologists. Decisions must be made based on a risk-benefit analysis for each patient. In general, medications associated with known morbidity, if withdrawn abruptly, should be continued in the perioperative period. In contrast, medications that are thought to increase the risk of perioperative complications should be held. However, the lack of evidence is reflected by the large variation in perioperative management recommendations among anesthesiologists. This article focuses on cardiac medications known to have perioperative effects and also offers a guide to the perioperative management of cardiac management. (*Anesth Pain Med* 2014; 9: 153-158)

**Key Words:** Cardiac medication, Management, Perioperative.

심혈관계 질환에 대한 이해와 진단과 더불어 평균 수명이 연장되어 마취통증의학과 의사는 심혈관계 질환을 가진 환자를 마취하는 경우가 많아지고 있으며, 많은 경우에서 이 환자들은 심혈관계 약물을 복용하고 있다[1]. 따라서 환자들이 복용하고 있는 심혈관계 약물에 대한 이해와 주술기 관리 방침의 결정은 마취통증의학과 의사의 중요한 역할이 되고 있다. 어떠한 약물의 경우는 주술기에 복용중인 심혈관계 약물을 중지하는 것이 복용을 계속하는 것보다 위험할 수 있으며[2-4], 그 반대의 경우에 해당되는 약물도

있으나[5] 마취통증의학과 의사들에 의해 결정되는 주술기 심혈관계 약물의 복용 방침에는 현재까지도 여러 이견이 있다[6]. 이 글에서는 마취통증의학과 의사들이 임상에서 흔히 만나게 되는 심혈관계 약물의 주술기 영향과 복용 방침에 대하여 다루려고 한다.

#### 베타 차단제

Mangano 등의[7] 연구 이후, 베타 차단제는 주술기 카테콜아민에 의한 심근 산소 소모량의 증가를 막아 심근 허혈을 감소시키며, 부정맥의 발생을 예방할 수 있는 것으로 알려져 있다[8,9]. 베타 차단제를 장기간 복용 중인 환자에서 주술기 복용의 중단은 심근 허혈의 위험성을 증가시키고 심혈관계 이환율과 사망률을 증가시킨다는 것은 이미 잘 알려져 있는 사실이다[10]. 따라서 2007년 미국 심장 학회에서 발표한 ‘비심장 수술을 시행 받는 환자의 수술 전 관리 지침’에서는 주술기 베타 차단제의 복용이 필요한 적응증에 해당되는 분류 I군에 기존의 협심증, 증상이 있는 부정맥, 고혈압 또는 그 외 적응증으로 베타 차단제를 복용하고 있는 경우와 술 전 검사에서 허혈성 심근 질환이 발견된 고위험군에 해당하는 환자가 고위험 수술인 혈관 수술을 시행 받는 경우로 규정하였다[11]. 그러나 베타 차단제의 주술기 유용성에 대한 회의적인 일련의 연구도 있는데[12-14], 그 대표적인 예가 ‘PeriOperative ISchemia Evaluation (POISE) trial’이다[15]. 이 연구에서, 주술기 베타 차단제의 복용은 기존의 연구 결과와 마찬가지로 심장 관련 사망과 심근 경색, 심정지와 같은 심장 합병증을 감소시키기는 하였으나, 반대로 뇌졸중의 위험성을 증가시켜 오히려 전체 사망률은 증가시킨다고 보고하였고, ‘베타 차단제가 주술기 심근 허혈을 감소시켜 고위험 환자에서 심장 관련 사망률을 감소시키기는 하나, 베타 차단제를 복용하고 있지 않던 환자에게 용량 적정 없이 장시간 작용하는 고용량의 베타 차단제를 사용하는 것은 전체적인 사망률을 증가시킨다’라고 결론지었다[15]. 따라서 2009년 미국 심장 학회는 베타 차단제의 이익/손해 비를 고려하여, 2007년 발표된 지침 일부를 개정 발표하였는데, 전술한 분류 I군의 두 번째 권고안인 ‘술 전

Received: June 3, 2014.

Revised: June 21, 2014.

Accepted: June 28, 2014.

Corresponding author: Sung-Yong Park, M.D., Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Ajou University, College of Medicine, San 5, Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 442-721, Korea. Tel: 82-31-219-5573, Fax: 82-31-219-5579, E-mail: anepark@hanmail.net

검사에서 허혈성 심근 질환이 발견된 고위험군에 해당하는 환자가 고위험 수술인 혈관 수술을 시행 받는 경우'를 상당히 필요하다고 생각되는 적응증(분류 IIa)으로 옮기고, 기존에 베타차단제를 복용하고 있지 않는 환자에게는 고용량의 베타차단제를 용량 걱정 없이 통상적으로 사용(분류 III)하지 말라고 권고 하였다[16]. 반면에 2009년 발표된 유럽 심장 학회의 지침에서는 베타 차단제의 수술기 복용이 필요한 I군에 해당하는 조항을 기존에 관상 동맥 질환이 있는 환자 또는 술 전 검사에서 허혈성 심질환이 발견된 경우, 고위험 수술을 받는 환자, 그리고 기존에 협심증, 증상이 있는 부정맥, 고혈압 또는 그 외 적응증으로 베타 차단제를 복용하고 있는 경우로 제시하고 있다[17]. 2009년 발표된 미국 심장 학회의 지침과 비교해 보았을 때 세 번째 경우에만 일치하고 처음 두 가지에 해당되는 항목에서는 POISE 연구 결과를[15] 적용하지 않은 점을 알 수 있다. 그러나 명심해야 할 한가지 중요한 점은 POISE 연구 결과를 적용한 지침이건 그렇지 않은 것이건 간에 수술기 관리에 있어서 베타 차단제의 조기 사용과 용량 걱정을 강조하고 있다는 것이다[16,17]. 미국 심장 학회 지침에서는 수술 수일 전에서 수주 전 사이에 치료를 시작해 저혈압을 피하는 것과 동시에 목표 심박수를 분당 60회에서 80회 정도를 유지하도록 용량 걱정을 하도록 권유하고 있다[16]. 유럽 심장 학회의 지침에서는 수술 약 30일 전에는 치료를 시작하는 것이 이상적이며 최소한 일주일 전에는 치료 시작을 하고 목표 심박수를 분당 60-70회 정도를 유지하면서 수축기 혈압 100 mmHg 이상을 유지하는 것이 좋다고 권유하고 있다[17].

이상을 요약하면, '베타 차단제는 확실하게 수술기 심장 합병증을 줄일 수 있으나, 과도한 사용은 수술기 저혈압과 서맥을 유발해 뇌졸중과 전체 사망률을 증가시킬 수 있으므로 주의하여 사용해야 한다. 베타 차단제 복용의 적응증에 해당되어 기존에 약제를 복용중인 환자는 수술기에도 계속적인 복용이 필요하며, 수술기에 복용이 시작되어야 한다면 정해진 용량을 투여하기보다는 수술 전 가능한 한 빠른 시기에 복용을 시작하여 천천히 용량을 적정하여 투여하는 것이 좋다'라고 결론 지을 수 있을 것이다.

### 안지오텐신 효소 저해제

안지오텐신 효소 억제제는 심혈관계와 기타 다른 장기의 기능을 유지하는데 도움을 주는 것으로 알려져 있어[18] 심근 허혈증이나 심부전의 경우나, 고혈압 치료에 널리 선택되고 있는 약제이다[19].

안지오텐신 효소 억제제는 심혈관계 보호 기능이 있다는 장점에 반하여[20,21], 수술 중 생기는 레닌-안지오텐신계의 보상성 활성을 막아 저혈압을 유발할 수 있다는 점으로 인

하여[22,23] 이전부터 계속하여 이 약제를 복용중인 환자의 수술기 관리 원칙에 논란이 있어 왔다. 몇몇 연구자들은 수술 당일 아침까지 안지오텐신 효소 억제제를 복용한 환자의 경우 마취 유도 후 심각한 혈압 저하가 관찰되며[22-24], 수술 후의 고혈압의 발생 또한 예방하지 못하기 때문에 수술 당일에는 이 약제의 복용을 중단하는 것이 좋다고 주장하였다. 그러나 이러한 주장에 대한 반론도 있다. Kwak 등은[25] 심장 판막 치환 수술을 시행 받는 환자에서 안지오텐신 효소 억제제의 사용은 저혈압과 혈관 수축제의 사용 빈도에 영향을 미치지 않는다고 하였다. 관상 동맥 우회술을 시행 받는 환자를 대상으로 한 연구에서도 좌심실 기능이 잘 유지되고 있다면 안지오텐신 효소 억제제의 복용 여부는 마취 유도후의 저혈압 발생과는 무관하다는 보고가 있다[20]. 이처럼 안지오텐신 효소 억제제의 수술기 사용 방침에 대한 이견이 존재하며, 아직까지는 이 논란의 답을 도출할 만한 충분한 연구 결과가 모이지 않았기에 이 논란의 결론을 내리기는 힘들다고 할 수 있다. 따라서, 이 약제의 사용 목적이 수술기 관리 원칙을 정하는데 있어서 가장 중요한 결정 인자가 될 수 있을 것으로 생각된다. 안지오텐신 효소 억제제를 고혈압의 조절을 위하여 사용하고 있는 경우라면 치료의 연속성을 고려해 수술기에도 계속 복용하는 것이 좋은 반면에 심부전의 관리를 위하여 이 약제를 복용하고 있다면 수술 중 급격한 저혈압을 예방하기 위해 수술 당일 아침에는 복용을 중단하는 것이 현명하다.

### 안지오텐신 수용체 차단제

안지오텐신 수용체 차단제는 안지오텐신 효소 억제제와 치료 효과가 전반적으로 비슷하나 부작용이 적은 약제로 최근 사용량이 증가하고 있다. 안지오텐신 효소 억제제와 마찬가지로 이 약제 또한 상반된 연구 결과가 발표되고 있으나[22,26,27], 이 약제 역시 연구 결과가 충분치 않기 때문에 안지오텐신 효소 억제제에 준하여 수술기 치료 방침을 정하는 것이 합당할 것으로 생각된다.

### 칼슘채널 차단제

아직까지 이익/손해 비를 입증할 만한 연구 결과가 빈약하기는 하나, 칼슘채널 차단제는 마취제와 심각한 상호 작용이 없으며[28] 혈관 평활근을 이완시키고, 심근 수축력 감소와 심장 전도 체계에 작용하는 약물로 상심실성 빈맥의 빈도를 감소시켜 수술기 사망과 심근 경색을 감소시키는 것으로 알려져 있다[29-31]. 또한, 관상 동맥 우회술을 받는 환자에서 갑작스러운 복용 중단이 심각한 혈관 경련을 야기할 수 있기 때문에[32] 수술기 칼슘채널 차단제와 관련된 빈약한 자료에도 불구하고 기존에 약제를 복용하고 있던

환자의 경우는 계속 복용하는 것이 좋다.

### 스타틴 제제

HMG CoA 환원효소 억제제인 스타틴 제제는 콜레스테롤 수치 저하에 의한 것 외에도 판(plaque) 안정, 항염증 작용, 혈전 형성 억제 작용 등으로 혈관 합병증을 감소시킨다[33-36]. 스타틴 제제의 주술기 복용은 혈관 수술뿐 아니라 비혈관 수술에서도 심장 관련 합병증을 감소시키며[37-42], 장기 복용중인 환자에서 복용 중단은 주술기 합병증의 발생 빈도를 증가시킨다고 알려져 있다[43,44]. 아직까지는 만족스러운 연구 결과가 모여 지지는 않았지만, 현재까지의 정보를 종합해 볼 때 스타틴 제제를 복용 중인 환자는 주술기 복용을 중단하지 않는 것이 좋으며[11,17], 특히 심혈관계 위험 인자를 가지고 있는 환자는 더욱 더 그러하다고 할 수 있다[45-47]. 스타틴 제제를 복용하지 않았던 고위험 환자 군의 경우라 할지라도 수술 예정 30일 전에, 최소한 1주일 전에는 스타틴 제제의 복용을 시작하는 것이 좋다[17]. 주의해야 할 점은 간이나 신장 질환을 가지고 있는 환자의 경우는 인체에 축적되어 근육병증(myopathy)의 위험성이 있으므로 용량을 주의하여 투여하여야 한다[48].

### 아스피린

관상 동맥 질환을 가진 환자에서 아스피린의 주술기 복용 중단은 급성 관상 동맥 증후군을 야기할 수 있으므로[49], 아스피린 복용으로 인한 주술기 출혈의 위험성이 아스피린 중단에 의한 심혈관계 합병증의 가능성 보다 높다고 판단되는 경우가 아니라면 계속 복용하는 것이 좋다[17, 50-52].

### 경피적 관상동맥 중재술을 시행 받은 환자의 항 혈소판제제 투여 원칙과 수술시기의 선택

경피적 관상동맥 중재술(percutaneous coronary intervention, PCI)를 시행 받은 환자의 주술기 항 혈소판제제의 중단은 급성 관상동맥 증후군의 발생과 사망률을 증가시킬 수 있기 때문에 신중하여야 한다[53-55]. 투여 원칙에서 고려해야 할 점은 중재술의 종류, 시행 시기, 환자의 상태 등이며, 중단 여부는 중단에 따른 심장 합병증과 출혈 위험성 간의 이익/손해 비를 고려하여 결정될 수 있다.

#### 스텐트를 사용하지 않은 경피적 관상동맥 중재술

스텐트를 사용하지 않고 단순하게 풍선 동맥 성형술(balloon angioplasty)만을 시행한 경우, 동맥 성형술을 한 부위에서 몇 시간 또는 수 일 내에는 급성 혈전증의 위험성

이 있기 때문에 적어도 2-4주 정도는 수술을 연기하고 항 혈소판제제를 사용하면서 혈관의 회복을 기다려야 한다[56]. 따라서, 가능하다면 주술기 동안 항 혈소판제제의 복용을 중단하지 않는 것이 좋으며 만약 출혈 위험성 때문에 아스피린의 복용을 중지해야 한다면 그 손익을 고려하여 결정해야 한다.

#### 일반금속(bare-metal) 스텐트를 사용한 경피적 관상동맥 중재술

일반금속 스텐트가 사용되었다면 손상된 혈관의 내피화가 완성되기까지는 4-6주 가량이 소요되며 혈관이 회복되기 전에는 급성 혈전증의 위험성이 존재한다[57,58]. 따라서 적어도 4-6주는 수술을 연기하는 것이 좋다. 보통 싸이에노피리딘(thienopyridine) 계통의 약물을 아스피린과 함께 시술 후 4주까지 사용하고, 수술이 필요한 경우 싸이에노피리딘류의 약물을 끊고 수술을 진행하면 되고, 이 경우에도 주술기 동안 아스피린의 복용은 계속하는 것이 좋다. 출혈의 문제로 항 혈소판제제를 4주 이전에 중지해야 하거나, 아스피린까지도 중단해야 한다면 중단 여부의 결정은 심장 합병증과 출혈간의 손익을 고려해서 해야 한다[11].

#### 약물 용출(drug-eluting) 스텐트를 사용한 경피적 관상동맥 중재술

약물용출 스텐트를 시행 받은 환자의 경우, 혈전증의 위험성이 오랜 기간 존재하여, 심지어는 항 혈소판제제를 중단한 경우 혈전증이 1년 6개월 후에도 발생하였다는 보고가 있다[59,60]. 따라서, 주술기 출혈의 위험성이 높은 예정 수술의 경우 싸이에노피리딘류의 투여가 필요한 12개월까지는 연기하는 것이 좋으며[11], 출혈의 위험성 때문에 반드시 싸이에노피리딘 제제의 중단을 요하는 시술의 경우에는 아스피린을 계속 복용하면서 가능하다면 빨리 싸이에노피리딘 제제의 복용을 시작하여야 한다. 이러한 점을 감안할 때 이중 항 혈소판제제의 복용을 중단하여야 하는 출혈의 위험성이 큰 예정수술 전에, 약물용출 스텐트를 사용한 관상동맥 중재술을 시행하는 것은 권유되지 않는다.

### 관상동맥 중재술을 필요로 하는 환자의 주술기 관리

관상동맥 중재술을 필요로 하나 수술을 시행하여야 하는 경우에는 수술의 응급여부, 이중 항 혈소판제제 사용에 따른 출혈 위험성, 환자의 상태 등에 대한 종합적인 고려가 필요하다[61]. 만약 출혈의 위험성이 적거나, 수술이 12개월 이상 연기가 가능하다면, 약물용출 스텐트를 사용한 관상동맥 중재술을 시행하고, 충분한 기간 아스피린과 싸이에노피리딘 제제의 사용 후 수술을 하는 것이 좋다. 만약 수술이 1-12개월 사이에 행하여져야 한다면, 일반금속 스텐트를 사

용하고 4-6주간 아스피린과 싸이에노피리딘 제제를 사용한 후 수술을 진행한다. 만약 수술이 2-6주 사이에 시행할 만큼 급하고 출혈의 위험성이 높다면 풍선 동맥성형술만 시행하고 2주간 아스피린과 싸이에노피리딘 제제를 사용한 후 수술을 진행하는 것을 고려한다[11]. 모든 경우 가능하면 수술기에도 아스피린의 복용은 계속 하는 것이 좋다. 만약 응급 수술이라면, 심장 위험성, 출혈 위험성, 시술의 종류에 따른 장기간의 예후에 대한 종합적인 고려가 요구된다.

### 참 고 문 헌

- Kennedy JM, van Rij AM, Spears GF, Pettigrew RA, Tucker IG. Polypharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 353-62.
- Miller RR, Olson HG, Amsterdam EA, Mason DT. Propranolol-withdrawal rebound phenomenon. Exacerbation of coronary events after abrupt cessation of antianginal therapy. *N Engl J Med* 1975; 293: 416-8.
- Bruce DL, Croley TF, Lee JS. Preoperative clonidine withdrawal syndrome. *Anesthesiology* 1979; 51: 90-2.
- George CF. Hazards of the abrupt withdrawal of drugs. *Prescribers J* 1985; 25: 1038-9.
- Spell NO 3rd. Stopping and restarting medications in the perioperative period. *Med Clin North Am* 2001; 85: 1117-28.
- Kroenke K, Gooby-Toedt D, Jackson JL. Chronic medications in the perioperative period. *South Med J* 1998; 91: 358-64.
- Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1996; 335: 1713-20.
- Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999; 341: 1789-94.
- Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, Steyerberg EW, Thomson IR, Banga JD, et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *JAMA* 2001; 285: 1865-73.
- Shammash JB, Trost JC, Gold JM, Berlin JA, Golden MA, Kimmel SE. Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *Am Heart J* 2001; 141: 148-53.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2008; 106: 685-712.
- Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, Sawhney S, Gluud C, Messerli FH. Perioperative beta blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 372: 1962-76.
- Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, Kofoed-Enevoldsen A, Jensen G, Callesen T, et al. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ* 2006; 332: 1482.
- Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J, Roberts R. The effects of perioperative beta-blockade: results of the metoprolol after vascular surgery (MaVS) study: a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2006; 152: 983-90.
- Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839-47.
- Fleischmann KE, Beckman JA, Buller CE, Calkins H, Fleisher LA, Freeman WK, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2009; 120: 2123-51.
- Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009; 30: 2769-812.
- Sun YP, Zhu BQ, Browne AE, Pulukurthy S, Chou TM, Sudhir K, et al. Comparative effects of ACE inhibitors and an angiotensin receptor blocker on atherosclerosis and vascular function. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6: 175-81.
- Smith I, Jackson I. Beta-blockers, calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: should they be stopped or not before ambulatory anaesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23: 687-90.
- Pigott DW, Nagle C, Allman K, Westaby S, Evans RD. Effect of omitting regular ACE inhibitor medication before cardiac surgery on haemodynamic variables and vasoactive drug requirements. *Br J Anaesth* 1999; 83: 715-20.
- Shi P, Li Z, Young N, Ji F, Wang Y, Moore P, et al. The effects of preoperative renin-angiotensin system inhibitors on outcomes in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27: 703-9.
- Comfere T, Sprung J, Kumar MM, Draper M, Wilson DP, Williams BA, et al. Angiotensin system inhibitors in a general surgical population. *Anesth Analg* 2005; 100: 636-44.
- Coriat P, Richer C, Douraki T, Gomez C, Hendricks K, Giudicelli JF, et al. Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on anesthetic induction. *Anesthesiology* 1994; 81: 299-307.
- Schirmer U, Schürmann W. Preoperative administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anaesthesist* 2007; 56: 557-61.
- Kwak HJ, Kwak YL, Oh YJ, Shim YH, Kim SH, Hong YW. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on phenylephrine responsiveness in patients with valvular heart disease. *J Int Med Res* 2005; 33: 150-9.
- Brabant SM, Bertrand M, Eyraud D, Darmon PL, Coriat P. The hemodynamic effects of anesthetic induction in vascular surgical patients chronically treated with angiotensin II receptor antagonists. *Anesth Analg* 1999; 89: 1388-92.
- Bertrand M, Godet G, Meerkschaert K, Brun L, Salcedo E, Coriat P. Should the angiotensin II antagonists be discontinued before surgery? *Anesth Analg* 2001; 92: 26-30.
- Reves JG, Kissin I, Lell WA, Tosone S. Calcium entry blockers:

- uses and implications for anesthesiologists. *Anesthesiology* 1982; 57: 504-18.
29. Wijeyesundera DN, Beattie WS, Rao V, Ivanov J, Karkouti K. Calcium antagonists are associated with reduced mortality after cardiac surgery: a propensity analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 755-62.
  30. Wijeyesundera DN, Beattie WS. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2003; 97: 634-41.
  31. Colson P, Médioni P, Saussine M, Séguin JR, Cuchet D, Grolleau D, et al. Hemodynamic effect of calcium channel blockade during anesthesia for coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6: 424-8.
  32. Engelman RM, Hadji-Rousou I, Breyer RH, Whittredge P, Harbison W, Chircop RV. Rebound vasospasm after coronary revascularization in association with calcium antagonist withdrawal. *Ann Thorac Surg* 1984; 37: 469-72.
  33. Shimizu K, Aikawa M, Takayama K, Libby P, Mitchell RN. Direct anti-inflammatory mechanisms contribute to attenuation of experimental allograft arteriosclerosis by statins. *Circulation* 2003; 108: 2113-20.
  34. Ito MK, Talbert RL, Tsimikas S. Statin-associated pleiotropy: possible beneficial effects beyond cholesterol reduction. *Pharmacotherapy* 2006; 26: S85-97.
  35. Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1425-33.
  36. Klingenberg R, Hansson GK. Treating inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease: emerging therapies. *Eur Heart J* 2009; 30: 2838-44.
  37. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009; 361: 980-9.
  38. Biccard BM. A peri-operative statin update for non-cardiac surgery. Part II: Statin therapy for vascular surgery and peri-operative statin trial design. *Anaesthesia* 2008; 63: 162-71.
  39. Feringa HH, Schouten O, Karagiannis SE, Brugts J, Elhendy A, Boersma E, et al. Intensity of statin therapy in relation to myocardial ischemia, troponin T release, and clinical cardiac outcome in patients undergoing major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1649-56.
  40. Kapoor AS, Kanji H, Buckingham J, Devereaux PJ, McAlister FA. Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk: systematic review of controlled studies. *Br Med J* 2006; 333: 1149.
  41. Kulik A, Ruel M. Statins and coronary artery bypass graft surgery: preoperative and postoperative efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 559-71.
  42. Kulik A, Ruel M. Lipid-lowering therapy and coronary artery bypass graft surgery: what are the benefits? *Curr Opin Cardiol* 2011; 26: 508-17.
  43. Le Manach Y, Godet G, Coriat P, Martinon C, Bertrand M, Fléron MH, et al. The impact of postoperative discontinuation or continuation of chronic statin therapy on cardiac outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 2007; 104: 1326-33.
  44. Schouten O, Hoeks SE, Welten GM, Davignon J, Kastelein JJ, Vidakovic R, et al. Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery. *Am J Cardiol* 2007; 100: 316-20.
  45. Winkel TA, Schouten O, Voûte MT, Hoeks SE, Welten GM, Bax JJ, et al. The effect of statins on perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *Acta Chir Belg* 2010; 110: 28-31.
  46. Feldman LS, Brotman DJ. Perioperative statins: more than lipid-lowering? *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 654-62.
  47. de Bruin JL, Baas AF, Heymans MW, Buimer MG, Prinssen M, Grobbee DE, et al. Statin therapy is associated with improved survival after endovascular and open aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2014; 59: 39-44.
  48. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681-90.
  49. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 2667-74.
  50. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation* 2006; 113: 2363-72.
  51. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker 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.
  52. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007; 99: 316-28.
  53. Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008; 299: 532-9.
  54. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 2361-7.
  55. Han JI. Perioperative risk of non-cardiac surgery in coronary artery disease patients. *Anesth Pain Med* 2007; 2: 55-60.
  56. Brilakis ES, Orford JL, Fasseas P, Wilson SH, Melby S, Lennon RJ, et al. Outcome of patients undergoing balloon angioplasty in the two months prior to noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2005; 96: 512-4.
  57. Wilson SH, Rihal CS, Bell MR, Velianou JL, Holmes DR Jr, Berger PB. Timing of coronary stent thrombosis in patients treated with ticlopidine and aspirin. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1006-11.
  58. Berger PB, Bell MR, Hasdai D, Grill DE, Melby S, Holmes DR Jr. Safety and efficacy of ticlopidine for only 2 weeks after

- successful intracoronary stent placement. *Circulation* 1999; 99: 248-53.
59. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-21.
60. Nasser M, Kapeliovich M, Markiewicz W. Late thrombosis of sirolimus-eluting stents following noncardiac surgery. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65: 516-9.
61. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *J Am Dent Assoc* 2007; 138: 652-5.