

ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ: ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ

I. ΜΕΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ¹, Η. ΚΑΡΑΜΠΙΝΟΣ²

ΑΝΑΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΣΤΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ, ΤΟΜΟΣ 75 ΤΕΥΧΟΣ 1, 2018

Περίληψη

Η αντιθρομβωτική αγωγή, συμπεριλαμβανομένης της βαρφαρίνης και των νέων αντιπηκτικών, χρησιμοποιούνται καθημερινά από εκατομμύρια ασθενείς στο πλαίσιο της πρόληψης ποικίλων θρομβωτικών επιπλοκών. Σκοπός του άρθρου αυτού είναι η ανασκόπηση της τεκμηρίωσης στην οδοντιατρική διαχείριση των ασθενών που λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή. Η ιατρική και η οδοντιατρική κοινότητα καλούνται να σταθμίσουν τους κινδύνους μετεγχειρητικής αιμορραγίας σε περίπτωση μη διακοπής της αγωγής και θρομβοεμβολικής επιπλοκής σε περίπτωση διακοπής της στους οδοντιατρικούς ασθενείς. Ο κίνδυνος μετεπεμβατικής αιμορραγίας είναι συχνά μικρός και εάν προκύψει αιμορραγία, αυτή μπορεί συνήθως να ελεγχθεί με τοπικά μέσα αιμόστασης. Ο κίνδυνος από τη διακοπή της αγωγής είναι μικρός αλλά σημαντικός, καθώς οι επιπλοκές μπορεί να είναι καταστροφικές ή/και να αποβούν μοιραίες. Χειρουργικές διαδικασίες, όπως η εξαγωγή 34 δοντιών με τη χρήση τοπικών αιμοστατικών μέσων (ράμματα, αιμοστατικά σκευάσματα και τοπική άσκηση πίεσης) αμέσως μετά την εξαγωγή είναι συνήθως ασφαλείς για τους ασθενείς αυτούς σε περιβάλλον εξωτερικού ιατρείου. Όταν λαμβάνονται φάρμακα παρόμοια με τη βαρφαρίνη, συστήνεται προεγχειρητικός έλεγχος του INR. Ωστόσο, ο έλεγχος αυτός δεν έχει εφαρμογή σε ασθενείς που λαμβάνουν νέου τύπου αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά. Συμπερασματικά, κατά κανόνα δεν υπάρχει λόγος διαταραχής των θεραπευτικών επιπέδων σε συνεχιζόμενη αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε απλή οδοντιατρική χειρουργική πράξη όταν είναι διαθέσιμα τοπικά αιμοστατικά μέσα.

Όροι ευρετηρίασεως Αντιθρομβωτική αγωγή, αντιαιμοπεταλιακά, αντιπηκτικά, διακοπή θεραπείας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σχηματισμός θρόμβου αποτελεί σημαντική καταληκτική παθοφυσιολογία σε πολλά καρδιαγγειακά νοσήματα. Η κλασική παθοφυσιολογία του σχηματισμού του θρόμβου βασίζεται στην τριάδα του Virchow, βάσει της οποίας η θρόμβωση προκαλείται από διαταραχή σε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: τοίχωμα αγγείου (διαταραχή του αγγειακού τοιχώματος, όπως σε τραυματισμό ή λύση της συνέχειας του στρώματος των ενδοθηλιακών κυττάρων), ροή αίματος (αργή ροή ή στάση), συστατικά αίματος (κυρίως σε υπερπηκτικότητα, θρομβοκυττάρωση και θρομβοφιλία). Σύμφωνα με τη βασική αρχή ομοιόστασης, όταν το τοίχωμα ενός αιμοφόρου αγγείου τραυματισθεί, ο ρ-

γανισμός χρησιμοποιεί αιμοπετάλια (θρομβοκύτταρα) και ινώδες για να σχηματίσει θρόμβο και να αποφευχθεί η απώλεια αίματος. Ο σχηματισμός θρόμβου βασίζεται σε δύο βασικούς μηχανισμούς: τον μηχανισμό της ενεργοποίησης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, οπότε και σχηματίζεται ο αιμοπεταλιακός θρόμβος και το μηχανισμό της πήξης, με τον οποίο το ινώδες μετατρέπεται σε ινώδες, μέσω της ενεργοποίησης των παραγόντων πήξης και σταθεροποιεί τον αιμοπεταλιακό θρόμβο. Στο αρτηριακό δένδρο κυριαρχούν οι θρόμβοι οι «πλούσιοι» σε αιμοπετάλια, απότοκοι τραυματισμού-«αλλοίωσης» του αρτηριακού τοιχώματος, όπως στις περιπτώσεις αθηρωματικών πλακών στα στεφανιαία αγγεία ή τις καρωτίδες. Αντίθετα, στο φλεβικό

1 Στοματικός και Γναθοπροσωπικός Χειρουργός, Δρ ΕΚΠΑ ΔΘΚΑ ΥΓΕΙΑ

2 Καρδιολόγος, Δρ ΕΚΠΑ, Διευθυντής Γ' Καρδιολογικής Κλινικής Ευρωκλινικής

Υπεύθυνος Επικοινωνίας
Ιωάννης Μελακόπουλος

Λαζαρίμου 8, 11524 Αθήνα

Τηλ: 210 6982951

E-mail: melakopoulos@yahoo.gr

δίκτυο κυριαρχούν θρόμβοι πλούσιοι σε ινώδες και «φτωχότεροι» σε αιμοπετάλια, ως συνέπεια της αργής ροής, στασιμότητας ή λίμνασης του αίματος, όπως στην εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή στην αρρυθμία των κόλπων της καρδιάς (κολπική μαρμαρυγή). Πολλές φορές ο θρόμβος δύναται να αποσπασθεί και να μετακινηθεί στο κυκλοφορικό σύστημα, αποφράσσοντας περιφερικότερα μικρότερο αγγείο, οπότε ομιλούμε για εμβολή. Η αντιθρομβωτική αγωγή στοχεύει στην αποτροπή του σχηματισμού θρόμβων και ως εκ τούτου αναστέλλει ή παρακωλύει την λειτουργικότητα είτε των αιμοπεταλίων, οπότε ομιλούμε για αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, είτε του μηχανισμού πήξης, οπότε αναφερόμαστε στην αντιπηκτική αγωγή. Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται τα κυριότερα καρδιαγγειακά νοσήματα με τη συνήθη αγωγή.

Αντ αιμοπεταλιακή αγωγή. Τα αντιαιμοπεταλιακά με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα και σημαντικό όφελος ως προς την επιβίωση, τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη είναι: οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1) (ασπιρίνη και τριφλουζάλη), οι αναστολείς των υποδοχέων P2Y₁₂ (δηλαδή οι θειενοπυριδίνες κλοπιδογρέλη (Plavix, Iscover), πρασουγρέλη (Effient) και τικαγκρελόρη (Brilique)) και σπανιότερα οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης (σιλοσταζόλη και διπυριδαμόλη).

Αντιπηκτική αγωγή. Πρόκειται για φάρμακα τα οποία παρεμβαίνουν στη φυσιολογική διαδικασία της πήξης του αίματος, μπλοκάροντας έναν από τους παράγοντες της (πρωτεΐνες) και αυξάνοντας το χρόνο που απαιτείται για το σχηματισμό θρόμβου. Τα κλασικά αντιπηκτικά φάρμακα είναι: οι αναστολείς της θρομβίνης (η κλασική ηπαρίνη), οι αναστολείς του παράγοντα X (οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους) και οι αναστολείς της σύνθεσης των παραγόντων της πήξης, κυρίως του παράγοντα VII (βαρφαρίνη (Warfarin[®]), κουμαδίνη (Sintrom[®])). Τα τελευταία χρόνια έχουν υπεσέλθει στην κλινική πράξη τα Νεότερα Αντιπηκτικά (NOAC) {ο άμεσος αναστολέας της θρομβίνης δαβιγατράνη (Pradaxa[®]) και οι από του στόματος αναστολείς του παράγοντα X {η ριβαροξαβάνη (Xarelto[®]), η απιξαμπάνη (Eliquis[®]) και η εδοξαβάνη (Savaysa[®])}.

Αντιθρομβωτική αγωγή χορηγείται σε μια πλειάδα καρδιαγγειακών νοσημάτων, είτε για πρωτογενή (αποτροπή πρώτου επεισοδίου) είτε για δευτερογενή πρόληψη (αποτροπή επανάληψης επεισοδίου). Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η αναφορά στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται εξωνοσοκομειακά στην καθημερινή κλινική πράξη και ενδέχεται να προβληματίσουν τον οδοντίατρο ως προς τον κίνδυνο που απορρέει από τη διακοπή τους.

ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ ΣΕ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η οποιασδήποτε μορφής διακοπή των αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων για τη διενέργεια χειρουργικής ή άλλης ιατρικής πράξης, η οποία συμπεριλαμβάνει λύση της συνέχειας του δέρματος ή των βλενογόνων, εγείρεται πολύ συχνά στην καθημερινή κλινική πράξη. Από τη μία υπάρχει βέβαια ο αιμορραγικός κίνδυνος, που απορρέει από την λήψη των αντιθρομβωτικών φαρμάκων κατά την διάρκεια της επέμβασης, από

την άλλη ελλοχεύει ο κίνδυνος θρομβωτικού επεισοδίου. Για το λόγο αυτό δεν θα πρέπει να γίνεται καμία διακοπή αντιθρομβωτικού φαρμάκου χωρίς τη σύμφωνη γνώμη του θεράποντος καρδιολόγου.

Με τη διακοπή της χρήσης των αντιπηκτικών / αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη θρόμβων, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε εμβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι σοβαροί κίνδυνοι από τη διακοπή ή τη μείωση της φαρμακευτικής αγωγής πρέπει να αντισταθμίζονται/συναξιολογούνται με τις συνέπειες πιθανής παρατεταμένης αιμορραγίας. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αιμορραγία μπορεί να ελεγχθεί με τοπικά μέτρα, όπως η συρραφή, η μηχανική πίεση, η χρήση αιμοστατικών παραγόντων (π.χ., Surgicel[®]), και η πλύση με σκεύασμα τρανεξαμικού οξέος.¹³⁻¹⁷ Με βάση δεδομένα πρόσφατων μελετών, η δοσολογία θεραπευτικών σχημάτων με παλαιότερα αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά δεν θα πρέπει να τροποποιείται πριν από οδοντιατρικές χειρουργικές εργασίες.^{13,17-25} Το 2009 σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση δεν τεκμηριώθηκε αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας σε ασθενείς στους οποίους συνεχίστηκε η τακτική χορήγηση βαρφαρίνης, σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους έγινε διακοπή ή τροποποίηση της δόσης και οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πολλαπλές εξαγωγές δοντιών σε μία συνεδρία.¹⁸ Επιπροσθέτως συστηματική ανασκόπηση του 2015, η οποία αφορούσε τη διαχείριση ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εξαγωγές δοντιών υπό αγωγή με βαρφαρίνη, διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με INR < 3 μπορούν να συνεχίζουν την αγωγή με κουμαρινικά πριν από την επέμβαση.²⁵ Σε προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση του 2013, δεν διαπιστώθηκε κλινικά σημαντικός κίνδυνος μετεγχειρητικής αιμορραγίας από επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες σε ασθενείς είτε με μονή είτε με διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία.¹⁶ Η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας από το 2013 συνιστά για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε οδοντιατρικές επεμβάσεις να συνεχίζουν να λαμβάνουν κανονικά ασπιρίνη ή βαρφαρίνη για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου.²⁰ Ήδη όμως από το 2007, η American Heart Association, το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας, η Εταιρεία Καρδιαγγειακής Αγγειογραφίας και Παρεμβάσεων, το Αμερικανικό Κολλέγιο Χειρουργών και η American Dental Association δημοσίευσαν από κοινού τη θέση τους σχετικά με την αντιμετώπιση ασθενών που έχουν ενδοπροθέσεις που αποδεδειγμένα φάρμακα και λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (π.χ ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, τικλοπιδίνη).³⁵ Το συμπέρασμά τους αναφέρει ότι οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης που εκτελούν επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες (π.χ οδοντίατροι) και ανησυχούν για την διεγχειρητική και μετεγχειρητική αιμορραγία θα πρέπει να επικοινωνούν με τον καρδιολόγο του ασθενούς όσον αφορά την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή του, προκειμένου να συζητήσουν για τη βέλτιστη διαχείριση κάθε περίπτωσης, πριν από τη διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Δεδομένης της σημασίας της αγωγής αυτής, τα φάρμακα δεν θα πρέπει να διακόπτονται πρόωρα.^{14,15} Σε ότι αφορά τα νέα αντιπηκτικά φάρμακα (Pradaxa, Xarelto, Eliquis) δεν φαίνεται να υπάρχει στη βιβλιογραφία τεκμηρίωση από προ-

ΘΕΜΑΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ

Καρδιαγγειακό νόσημα	Περιγραφή	Αγωγή
Στεφανιαία νόσος ή Αορτοστεφανιαία παράκαμψη (by pass) ¹	Γνωστή στένωση σε αγγείο με συνοδό στηθάγχη ή By pass στο παρελθόν	Αντιαιμοπεταλιακή (α' γενής πρόληψη): ασπιρίνη 100/160mg/ημ. ή κλοπιδογρέλη 75mg/ημ., εφόρου ζωής
Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ^{2,3}	Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς αγγειοπλαστική	Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 1 έτος: ασπιρίνη 100/160mg/ημ. και κλοπιδογρέλη 75mg/ημ ή τικαγκρελόρη 90mg x2/ημ. Μετά το 1ο έτος: ασπιρίνη 100/160mg/ημ. ή κλοπιδογρέλη 75mg/ημ., εφόρου ζωής
Αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων ¹³	Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με αγγειοπλαστική ή stent	Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 1 έτος: ασπιρίνη 100/160mg/ημ. και κλοπιδογρέλη 75mg/ημ. ή τικαγκρελόρη 90mg x2/ημ. ή πρασουγκρέλη 10mg/ημ. Μετά το 1ο έτος: ασπιρίνη 100/160mg/ημ ή κλοπιδογρέλη 75mg/ημ, εφ όρου ζωής
	Αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων και stent σε σταθερή στεφανιαία νόσο	BMS: διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 1 μήνα: ασπιρίνη 100/160mg/ημ. και κλοπιδογρέλη 75mg/ημ. στεφανιαία νόσο DES: διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 6/12 μήνες
Κολπική μαρμαρυγή ^{4,5} Προσθετικές βαλβίδες ⁶	Παροξυσμική ή χρόνια κολπική αρρυθμία Μεταλλική Βιοπροσθετική ή διαδερμικώς εμφυτευθείσα (TAVI), απουσία άλλων παραγόντων κινδύνου	Αντιπηκτική: βαρφαρίνη, κουμαδίνη, NOAC Αντιπηκτική: Βαρφαρίνη, κουμαδίνη Αντιαιμοπεταλιακή: ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη
Φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή ⁷		Αντιπηκτική: Βαρφαρίνη, κουμαδίνη, NOAC για 36 μήνες σε αντιστρεπτό αίτιο ή επ αόριστον σε υποτροπές ή μη αντιστρεπτά αίτια
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ⁸ Περιφερική αγγειοπάθεια ⁹⁻¹¹	Ισχαιμικό, μη οφειλόμενο σε κολπική μαρμαρυγή Συμπτωματική, με ή χωρίς χρόνιες κλινικές εκδηλώσεις στεφανιαίας ή εγκεφαλικής νόσου	Αντιαιμοπεταλική: ασπιρίνη 80/160mg/ημ. ή κλοπιδογρέλη 75mg/ημ. ή ασπιρίνη/διπυριδαμόλη 25mg/200mg x2/ημ. ή τριφλουζάλη 600mg/ημ. Αντιαιμοπεταλική: ασπιρίνη 75/100mg/ημ. ή κλοπιδογρέλη 75mg/ημ. εφ όρου ζωής
Αποφρακτική νόσος καρωτίδων ⁹⁻¹¹	Συμπτωματική Ασυμπτωματική	Αντιαιμοπεταλική: ασπιρίνη 75/100mg/ημ. ή κλοπιδογρέλη 75mg/ημ. ή ασπιρίνη/διπυριδαμόλη 25mg/200mg x2/ημ. Ασπιρίνη εφ' όρου ζωής
Σακχαρώδης διαβήτης με υψηλό 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ¹²	Τύπου 1 ή 2, Framingham risk score > 10%	(α' γενής πρόληψη) Ασπιρίνη 75/162mg/ημ

Λόγω έλλειψης χώρου τα ιδιοσκευάσματα αφαιρέθηκαν από τον πίνακα, ενώ υπάρχουν στο κείμενο.

οπτικές μελέτες αναφορικά με διαφορετικές στρατηγικές διεγχειρητικής διαχείρισης των ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα και τις πιθανές επιπτώσεις από τη διακοπή τους. Η ανασκόπηση από τους Elad et al²⁶ με δεδομένα από 18 τυχαιοποιημένες μελέτες, αξιολόγησε την αιμορραγία ως ποσοστό επιπλοκής, συγκρίνοντας τα νέα με τα συμβατικά αντιπηκτικά σε σχέση με εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιματηρές οδοντιατρικές επεμβάσεις, ενώ παράλληλα λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία. Έπειτα από εξέταση των διαφόρων παραγόντων και συννοσηροτήτων σε κάθε ασθενή, καθώς και τον κίνδυνο αιμορραγίας από τη διαδικασία, εκτός από τα συνήθη τοπικά μέτρα για τον έλεγχο της αιμορραγίας (π.χ ράμματα, ζελατινούχος σπόγγος), οι συγγραφείς καταλήγουν στις παρακάτω επιλογές ως καταλληλότερες για τη διαχείριση των αντιπηκτικών φαρμάκων: καμία αλλαγή στη δοσολογία του αντιπηκτικού, παράλειψη μιας ημερήσιας δόσης ή προσωρινή διακοπή της αγωγής για 24-48h σε σοβαρότερες περιπτώσεις. Παρότι απαιτούνται περισσότερες μελέτες, οι συγγραφείς καταλήγουν στο ότι προτιμότερη είναι είτε η μη διακοπή του φαρμάκου είτε η παράλειψη μιας μόνο δόσης. Οι van Diermen et al²² προτείνουν ότι σε ασθενείς που υποβάλλονται σε οδοντιατρική θεραπεία, όπως απλές ή πολλαπλές εξαγωγές δοντιών (έως 3 δόντια) ή τοποθέτηση εμφυτευμάτων (έως 3 οδοντικά εμφυτεύματα), η θεραπεία με τα νέα αντιπηκτικά δεν θα πρέπει να διακοπεί. Συνιστούν, όμως, αποφυγή λήψης των φαρμάκων 1-3h πριν από την οδοντιατρική θεραπεία.

Κατά τους Thean & Alberghini²⁷ θα πρέπει ο κίνδυνος περιεγχειρητικής αιμορραγίας να συνεκτιμάται σε σχέση με τον κίνδυνο θρόμβωσης. Σε περιπτώσεις χαμηλού κινδύνου για αιμορραγία, όπως η ριζική απόξεση (κλειστή), η εξαγωγή και γενικά χειρουργικές επεμβάσεις διάρκειας μικρότερης των 45 λεπτών δεν φαίνεται να απαιτούν την αναστολή της θεραπείας με τα νέα αντιπηκτικά. Για επεμβάσεις που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως χειρουργικές εξαγωγές, ή πιο σύνθετες χειρουργικές επεμβάσεις, οι συγγραφείς συνιστούν, σε συνεννόηση πάντα με το θεράποντα γιατρό του ασθενούς, τη διακοπή αντιπηκτικών φαρμάκων 2-5 ημέρες πριν από την επέμβαση. Τέλος, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες από τη European Heart Rhythm Association το 2015,²⁸ οι παρεμβάσεις που δεν απαιτούν απαραίτητα τη διακοπή των νεότερων αντιπηκτικών περιλαμβάνουν την εξαγωγή 1 έως 3 δοντιών, τη χειρουργική του περιοδοντίου, τη σχάση αποστήματος και την τοποθέτηση εμφυτεύματος.

Αρκετές κλινικές μελέτες για τη διερεύνηση του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς που δεν διακόπτουν την αντιπηκτική αγωγή καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν σοβαρά προβλήματα μετεγχειρητικής ή διεγχειρητικής αιμορραγίας και πως τα προβλήματα που προκύπτουν αντιμετωπίζονται με τοπικά μέσα.²⁹⁻³⁷ Βέβαια, είναι λογικό ότι σε περιπτώσεις στις οποίες η αντιπηκτική αγωγή μπορεί να σταματήσει σε εύλογο χρονικό διάστημα και να αναβληθεί η χειρουργική επέμβαση μέχρι τότε, είναι σίγουρα ασφαλέστερη η επέμβαση σε ότι αφορά την αιμορραγία.³⁷

Θεραπεία γεφύρωσης (Bridging). Συχνά σε ασθενείς με μη-

χανικές βαλβίδες πρέπει να γίνει προσωρινή διακοπή της θεραπείας με κουμαρινικά για χειρουργικούς λόγους και συνήθως απαιτείται κάποια προσωρινή αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Σε μελέτη των Bajkin et al,³⁴ συγκρίθηκαν δύο ομάδες των 100 ασθενών, η μία με διακοπή των κουμαρινικών και θεραπεία γεφύρωσης και η άλλη χωρίς διακοπή των φαρμάκων. Δεν υπήρχαν σημαντικά προβλήματα με μετεγχειρητική αιμορραγία σε καμία από τις δύο ομάδες, ενώ λιγότερο σημαντικά προβλήματα αιμορραγίας εμφανίστηκαν πιο πολλές φορές στους ασθενείς που δεν διέκοψαν το φάρμακο, αλλά σε βαθμό στατιστικά μη σημαντικό. Σε αυτό θα πρέπει να συνυπολογιστεί το γεγονός ότι ο κίνδυνος εμβολής από θρόμβο κατά τη διάρκεια μιας βραχυπρόθεσμης διακοπής της αντιπηκτικής αγωγής δεν είναι γνωστός.

Μαθηματική μοντελοποίηση υπολογίζει ότι η καθημερινή έκθεση σε κίνδυνο θρόμβωσης σε ασθενείς με μηχανική βαλβίδα (μιτροειδούς ή αορτικής) είναι περίπου 0,046% ανά ημέρα σε απουσία της θεραπείας με κουμαρινικά.³⁸ Επιπροσθέτως, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κουμαρινικά και χρήση τοπικών αιμοστατικών μέτρων δεν διαπιστώθηκαν σοβαρές μετεγχειρητικές αιμορραγικές επιπλοκές.³⁹ Δεν παρατηρήθηκε δηλαδή, στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τις αιμορραγικές επιπλοκές μεταξύ των ασθενών που συνέχισαν να λαμβάνουν κουμαρινικά και της ομάδας ελέγχου. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εξαγωγή δοντιών μπορεί να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή σε επίπεδο ιατρείου, με μείωση του κόστους για την κοινότητα και λιγότερη δυσφορία για τους ασθενείς.³⁹ Επισημαίνεται ότι στους ασθενείς με μεταλλικές προσθετικές βαλβίδες οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους δεν αποτελούν απόλυτο ισοδύναμο της ασενοκουμαρόλης.

Σε ό,τι αφορά τη σύγκριση νέων αντιπηκτικών με κουμαρινικά, πέρα από τη μεταμελέτη των Elad et al, επισημαίνεται ότι και στην τυχαιοποιημένη μακρόχρονη μελέτη των Healey et al, 40 που συγκρίνει τα φάρμακα αυτά, γίνεται διακοπή της δαμπαγτράνης για 24 ώρες. Στη βιβλιογραφία όμως υπάρχουν και μελέτες που υποστηρίζουν ότι και η μη διακοπή των νέων αντιπηκτικών δεν δημιουργεί προβλήματα.⁴¹⁻⁴⁵

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά φάρμακα μπορεί να έχουν συννοσηρότητες, οι οποίες ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο παρατεταμένης αιμορραγίας μετά την οδοντιατρική πράξη. Στις καταστάσεις αυτές συμπεριλαμβάνονται η ηπατική ανεπάρκεια, ο αλκοολισμός, η νεφρική ανεπάρκεια, η θρομβοπενία, η αιμορροφιλία και άλλες αιματολογικές διαταραχές. Επιπροσθέτως, θα πρέπει να αξιολογηθεί ιδιαίτερα η περίπτωση λήψης κυτταροτοξικών φαρμάκων, οπότε και επιβάλλεται η επικοινωνία του οδοντιάτρου με το θεράποντα γιατρό, για να καθοριστεί αν η οδοντιατρική επέμβαση θα γίνει στο οδοντιατρείο ή σε νοσοκομειακό περιβάλλον.

Στις περισσότερες περιπτώσεις με διαταραχές της πήξης, οι εξαγωγές ή άλλες χειρουργικές επεμβάσεις στο στόμα πρέπει να γίνονται με προσεκτική χειρουργική τεχνική και προσπάθεια σύγκλεισης του τραύματος με ράμματα και τοπικό αιμοστατικό. Σε διάφορες μελέτες έχουν προταθεί ως βοηθήματα για αιμό-

σταση η οξειδωμένη κυτταρίνη, το μικροϊνώδες κολλαγόνο, γάζα εμποτισμένη με θρομβίνη, ηλεκτροκαυτηρίαση, απορροφήσιμοι σπόγγοι ζελατίνης, πλύσεις με τρανεξαμικό οξύ κ.ά. Πολλές από αυτές τις μεθόδους βασίζονται σε μελέτες με ατελή σχεδιασμό και επομένως για κάποιες από αυτές τις πρακτικές απαιτούνται περισσότερες μελέτες τεκμηρίωσης. Οι Lockhart et al⁴⁶ διατύπωσαν την άποψη ότι ο συνδυασμός τοπικής αναισθησίας με αγγειοσπαστικό, εμπότιση ή/και ενδοσυνδεσμική ή/και στελεχιαία αναισθησία και συρραφή με χρήση αιμοστατικών (Surgicel, Haemoco collagen, Spongostan) ή/και πλύσεις με τρανεξαμικό οξύ είναι συνήθως αποτελεσματικός.⁴⁶

Τέλος, τονίζεται ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα πρέπει να παίρνουν αναλυτικές προφορικές και γραπτές μετεγχειρητικές οδηγίες και να αποφεύγουν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, που μπορεί να επηρεάσουν την αιμόσταση.⁴⁷

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Όπως ήδη τονίστηκε ο κίνδυνος από τη διακοπή των φαρμάκων αυτών είναι μεγαλύτερος, όταν λαμβάνονται για περιπτώσεις δευτερογενούς πρόληψης θρομβωτικού επεισοδίου, όπως στις περιπτώσεις οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και πνευμονικής εμβολής φλεβικής θρόμβωσης. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις πρωτογενούς πρόληψης θρομβωτικού επεισοδίου, όπου ο κίνδυνος από τη διακοπή τους είναι ιδιαίτερα υψηλός και εφάμιλλος αυτού της δευτερογενούς πρόληψης, όπως στις περιπτώσεις αγγειοπλαστικής και εμφύτευσης stents σε σταθερή στεφανιαία νόσο τους πρώτους 6-12 μήνες από την επέμβαση και επί παρουσίας μεταλλικών προσθετικών καρδιακών βαλβίδων. Άλλες περιπτώσεις πρωτογενούς πρόληψης θρομβωτικού επεισοδίου, όπου ο κίνδυνος από τη διακοπή των φαρμάκων αυτών είναι υψηλός, είναι η σταθερή στεφανιαία νόσος ή το bypass, η κοιλιακή μαρμαρυγή και η περιφερική αγγειοπάθεια ή η αποφρακτική νόσος των καρωτίδων. Η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών για πρωτογενή πρόληψη σε περιπτώσεις σακχαρώδους διαβήτη μπορεί να ανασταλεί με σχετική ασφάλεια, αν δεν συντρέχουν άλλοι λόγοι για τη χορήγηση τους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η εξαγωγή ? 3 δοντιών και η τοποθέτηση ? 3 εμφυτευμάτων θεωρούνται οδοντιατρικές πράξεις χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου και μπορούν να αντιμετωπιστούν με τοπικά αιμοστατικά μέσα.
2. Αντιπηκτικά. Αρκεί η διακοπή της ασενοκουμαρόλης για 1-2 ημέρες, ώστε να επιτευχθεί INR γύρω στο 2. Η τιμή του INR πρέπει να μετράται την ημέρα της επέμβασης.
3. NOACs. Απαιτούν διαφορετική στρατηγική διακοπής, ανάλογα με το είδος και την παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας. Επί λήψεως δαβιγατράνης (Pradaxa), απαιτείται διακοπή 2 ημερών, ενώ επί λήψεως ριβαροξαμπάνης (Xarelto) ή απιξαμπάνης (Eliquis) απαιτείται διακοπή 1 ημέρας. Αν συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια, ο χρόνος επαυξάνεται κατά 1 μέρα.
4. Αντιαιμοπεταλιακά. Η χορήγησή τους δεν διακόπτεται. Για πλή-

ρη άρση της αντιαιμοπεταλιακής δράσης της ασπιρίνης και της κλοπιδογρέλης, απαιτείται τουλάχιστον 7 ημέρες διακοπή. Στην καθημερινή κλινική πράξη διακοπή έστω και λιγότερων ημερών επιφέρει μερική άρση του αντιαιμοπεταλιακού αποτελέσματος.

5. Εξυπακούεται ότι οποιαδήποτε τροποποίηση της αγωγής γίνεται μόνο κατόπιν συνεννόησης με τον θεράποντα ιατρό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. MONTALESCOT G, SECHTEM U, ACHENBACH S, ANDREOTTI F, ARDEN C, BUDAJ A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013, 34: 29493003.
2. STEG PG, JAMES SK, ATAR D, BADANO LP, BLOMSTROM-LUNDQVIST C, BORGER MA et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012, 33:2569619.
3. ROFFI M, PATRONO C, COLLET JP, MUELLER C, VALGIMIGLI M, ANDREOTTI F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016, 37: 267315.
4. KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTECHA D, AHLSSON A, ATAR D, CASADEI B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur J Cardiothorac Surg 2016, 50: e1-e88.
5. LIP GY, WINDECKER S, HUBER K, KIRCHHOF P, MARIN F, TEN BERG JM et al. Management of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). Eur Heart J 2014, 35:315579.
6. VAHANIAN A, ALFIERI O, ANDREOTTI F, ANTUNES MJ, BARON-ESQUIVIAS G, BAUMGARTNER H et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J 2012, 33:2451-96.
7. KONSTANTINIDES SV, TORBICKI A, AGNELLI G, DANCHIN N, FITZMAURICE D, GALIE N et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2015, 36:2642.

8. JAUCH EC, SAVER JL, ADAMS HP Jr, BRUNO A, CONNORS JJ, DEMAERSCHALK BM *et al.* Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013, 44:870-947.
9. ALONSO-COELLO P, BELLMUNT S, MCGORRIAN C, ANAND SS, GUZMAN R, CRIQUI MH *et al.* Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, 141:e669S-e690S.
10. ANDERSON JL, HALPERIN JL, ALBERT NM, BOZKURT B, BRINDIS RG, CURTIS LH *et al.* Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013, 127: 1425-43.
11. TENDERA M, ABOYANS V, BARTELINK ML, BAUMGARTNER I, CLEMENT D, COLLET JP *et al.* ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011, 32:2851-906.
12. PIEPOLI MF, HOES AW, AGEWALL S, ALBUS C, BROTONS C, CARAPANO AL *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representative of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016, 37: 2315-81.
13. NAPENAS JJ, HONG CH, BRENNAN MT, FURNEY SL, FOX PC, LOCKHART PB. The frequency of bleeding complications after invasive dental treatment in patients receiving single and dual antiplatelet therapy. *J Am Dent Assoc* 2009, 140:690-5.
14. 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: 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. *J Am Coll Cardiol* 2007, 49:734-9.
15. 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: 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* 2007, 115:813-8.
16. NAPENAS JJ, OOST FC, DeGROOT A, LOVEN B, HONG CH, BRENNAN MT *et al.* Review of postoperative bleeding risk in dental patients on antiplatelet therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013, 115:491-9.
17. JESKE AH, SUCHKO GD. Lack of a scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. *J Am Dent Assoc* 2003, 134:1492-7.
18. NEMATULLAH A, ALABOUSI A, BLANAS N, DOUKETIS JD, SUTHERLAND SE. Dental surgery for patients on anticoagulant therapy with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *J Can Dent Assoc* 2009, 75:41.
19. DOUKETIS JD, BERGER PB, DUNN AS, JAFFER AK, SPYROPOULOS AC, BECKER RC *et al.* The perioperative management of antithrombotic therapy: American College Of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008, 133:299S-339S.
20. ARMSTRONG MJ, GRONSETH G, ANDERSON DC, BILLER J, CUCCHIARA B, DAFER R *et al.* Summary of evidence-based guideline: periprocedural management of antithrombotic medications in patients with ischemic cerebrovascular disease: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013, 80:2065-9.
21. van DIERMEN DE, AARTMAN IH, BAART JA, HOOGSTRATEN J, van der WAAL I. Dental management of patients using antithrombotic drugs: critical appraisal of existing guidelines. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009, 107:616-24.
22. van DIERMEN DE, van der WAAL I, HOOGSTRATEN J. Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic medication, including novel oral anticoagulants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013, 116:709-16.
23. PERRY DJ, NOAKES TJ, HELLIWELL PS. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Br Dent J* 2007, 203:389-93.
24. ALAALI Y, BARNES GD, FROELICH JB, KAATZ S. Management of oral anticoagulation in patients undergoing minor dental procedures. *J Mich Dent Assoc* 2012, 94:36-41.
25. WELTMAN NJ, AL-ATTAR Y, CHEUNG J, DUNCAN DP, KATCHKYA A, AZARPAZHOOHA *et al.* Management of dental extractions in patients taking warfarin as anticoagulant treatment: a systematic review. *J Can Dent Assoc* 2015, 81:20.

