Στοματική και γναθοπροσωπική χειρουργική σε ασθενείς υπό αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή: Σύγχρονες απόψεις

Σταύρος ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ[1], Βερόνικα ΠΑΠΑΚΩΣΤΑ[2]

Κλινική Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Αττικόν (Διευθυντής: Καθηγητής Ε. Βαϊρακτάρης)

Oral and maxillofacial surgery in patients on anticoagulant or antiplatelet therapy: Current thoughts

Stavros VASSILIOU, Veronika PAPAKOSTA

Department of Oral and Maxillofacial Surgery at Attikon Hospital, Medical School University of Athens, Greece. (Head: Professor E. Vairaktaris)

Βιβλιογραφική ανασκόπηση
Literature review

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η σύγχρονη τάση είναι να μην διακόπτονται τα αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα στις μικρές στοματικές επεμβάσεις, οι οποίες μπορούν να γίνουν με ασφάλεια όταν το INR είναι 2-4. Η συρραφή του τραύματος και η χρήση τοπικών αιμοστατικών μειώνει την πιθανότητα μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Στις μεγάλες γναθοπροσωπικές επεμβάσεις συνιστάται η συντομότερη δυνατή διακοπή των αντιπηκτικών, ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος θρόμβωσης. Το ίδιο ισχύει και για την ασπιρίνη, ενώ όταν ο ασθενής λαμβάνει διπλή θεραπεία (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη), συνιστάται να διακόψει την κλοπιδογρέλη και να συνεχίσει με χαμηλή δόση ασπιρίνης. Σε περίπτωση αιμορραγίας χορηγούνται παράγοντες πήξης αν ο ασθενής λαμβάνει αντιπηκτικά και νωπά αιμοπετάλια αν λαμβάνει αντιαιμοπεταλιακά. Στη παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση αναφέρονται τα παλαιότερα και τα νεότερα αντιπηκτικά (δαμπιγκατράνη και ριβαροξαβάνη) και αντιαιμοπεταλιακά (πρασουγρέλη) φάρμακα, καθώς και η χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών που παίρνουν αυτά τα φάρμακα.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Στοματική και γναθοπροσωπική χειρουργική, αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλιακά.

SUMMARY: Nowadays the trend is not to interrupt anticoagulants or antiplatelet drugs for minor oral surgery; They can be safely performed when the INR is 2-4. The suturing of the wound and the use of hemostatic agents reduces the possibility of postoperative bleeding. In cases of major maxillofacial interventions, the shortest possible interruption of anticoagulants is recommended in order to avoid the risk of thrombosis. The same applies to aspirin, and in cases of dual therapy (aspirin and clopidogrel) discontinuation of clopidogrel and low dose of aspirin are recommended. In case of excessive bleeding, administration of clotting factors or fresh platelets is recommended when the patient is on anticoagulants or antiplatelets respectively.
In this literature study we report the older and the newer anticoagulants (dabigatran and rivaroxaban) and antiplatelet drugs (prasugrel) as well as the surgical management of patients who take them.

KEY WORDS: oral and maxillofacial surgery; anticoagulants; antiplatelet drugs;

[1]*Επίκουρος Καθηγητής ΣΓΠΧ*
[2]*Διδάκτωρ ΣΓΠΧ*

Παρελήφθη: 30/12/2013 - Έγινε δεκτή: 17/06/2014

Paper received: 30/12/2013 - Accepted: 17/06/2014

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρόληψη και θεραπεία των θρομβοεμβολικών επεισοδίων απαιτεί τη χρήση των αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Τα *αντιπηκτικά* χρησιμοποιούνται για την προφύλαξη και τη θεραπεία της επιπολής και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, την πρόληψη και τη θεραπεία των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, προσθετική αντικατάσταση των καρδιακών βαλβίδων και με μόσχευμα παράκαμψης της στεφανιαίας αρτηρίας, σε διατατική μυοκαρδιοπάθεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και στην πνευμονική εμβολή. Χρησιμοποιούνται επίσης για την πρόληψη και θεραπεία της μετεγχειρητικής φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για κάταγμα του ισχίου και ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος. Τα *αντιαιμοπεταλιακά* φάρμακα χορηγούνται σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, σε εκείνους που έχει τοποθετηθεί καρδιακή βαλβίδα ή στεφανιαία stents για την πρόληψη της φλεβικής και αρτηριακής θρόμβωσης καθώς επίσης και σε εκείνους με ισχαιμική καρδιοπάθεια (Halfpenny και συν. 2001, Heit, 2001).

Σήμερα όλο και περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονται σε μικρές ή μεγάλες γναθοπροσωπικές επεμβάσεις λαμβάνουν αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Ενώ ο κίνδυνος της χειρουργικής ή μετεγχειρητικής αιμορραγίας είναι μικρός για τις μικρές στοματικές επεμβάσεις, το αντίθετο συμβαίνει στις μεγάλες. Για πολλά χρόνια είχε καθιερωθεί να διακόπτεται προεγχειρητικά το φάρμακο για την πρόληψη της αιμορραγίας και να επαναχορηγείται όσο το δυνατόν συντομότερα μετά την επέμβαση, ανάλογα και με τη φαρμακοδυναμική του. Όμως στο διάστημα διακοπής του φαρμάκου έχουν αναφερθεί πολλές περιπτώσεις θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ακόμα και θάνατοι. Για τον λόγο αυτό καταβάλλεται προσπάθεια να βρεθεί η «χρυσή τομή» προς όφελος του ασθενή (Grines και συν. 2007, Brenan και συν. 2007, Ward και Smith, 2007).

Η σύγχρονη τάση όσον αφορά στις μικρές στοματικές επεμβάσεις είναι να μη διακόπτεται η αγωγή καθώς με την εφαρμογή των τοπικών μέτρων αιμόστασης επιτυγχάνεται σε μεγάλο βαθμό ο έλεγχος της μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Όμως δεν υπάρχει ασφαλές πρωτόκολλο για μια μεγάλη γναθοπροσωπική επέμβαση. Συνήθως τα φάρμακα διακόπτονται για μικρό χρονικό διάστημα, ανάλογα με την νεφρική λειτουργία και τον αναμενόμενο κίνδυνο αιμορραγίας (Firiolo και Hupp, 2012, Widson και συν. 2013).

Από τα αντιπηκτικά έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως η βαρφαρίνη, ενώ από τα αντιαιμοπεταλιακά η ασπιρίνη και η κλοπιδογρέλη μόνη ή σε συνδυασμό με την ασπιρίνη. Η βαρφαρίνη έχει αντίδοτο σε περίπτωση αιμορραγίας. Λόγω των παρενεργειών των ανωτέρω φαρμάκων, η έρευνα έφερε σε χρήση νέα αντιπηκτικά (δαμπιγκατράνη και ριβαροξαβάνη) και αντιαιμοπεταλιακά (πρασουγρέ-

INTRODUCTION

The prevention and treatment of thromboembolic events requires the use of anticoagulants or antiplatelet drugs. *Anticoagulants* are used for prophylaxis and treatment of venous thromboembolism and deep vein thrombosis, prevention and treatment of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation, prosthetic replacement of cardiac valves and coronary artery bypass graft, dilated cardiomyopathy, cerebrovascular accident, after myocardial infarction and in pulmonary embolism. They are prescribed for prevention and treatment of postoperative venous thromboembolism in patients who have had surgery for hip fracture and prosthetic total hip or knee joint replacement. *Antiplatelet* drugs are used in patients at risk of ischemic stroke, on carriers of prosthetic heart valves and coronary stent for prophylaxis of venous and arterial thrombosis and also in those with ischemic heart disease (Halfpenny et al. 2001, Heit, 2001).

Today the number of patients on anticoagulation or antiplatelet therapy, seeking minor or major maxillofacial surgery has increased; and while the risk of intraoperative or postoperative hemorrhage is small for minor interventions, this is not the case in major operations. For many years preoperative interruption of medications to prevent bleeding, had been established, followed by readministration as soon as possible after surgery, taking into account the pharmacodynamics of each drug. However due to drug discontinuation, many cases of thromboembolic events and even deaths have been reported, leading to an effort to find the "golden standard" for the benefit of the patient (Grines et al. 2007, Brenan et al. 2007, Ward and Smith, 2007).

Nowadays medications are not interrupted for minor oral surgery; the use of local hemostatic agents largely achieves control of postoperative bleeding. Although there is no safe treatment protocol for major maxillofacial surgery, usually drugs are interrupted for a short time depending on the patient's renal function and the bleeding risk (Firiolo and Hupp, 2012, Widson et al. 2013).

Drugs most often used are warfarin from the anticoagulants, aspirin and clopidogrel from the antiplatelets, the latter either as a single treatment choice or in combination with aspirin. Due to the side effects of the above drugs, research brought into use new anticoagulants such as dabigatran and rivaroxaban and new antiplatelets such as prasugrel. These newer drugs have better pharmacodynamic and fewer side effects, but there is no antidote for them and thus a different strategy is required for the management of bleeding (Firiolo and Hupp, 2012, Zafar et al. 2013).

Aim of this literature review is to report the older and newer anticoagulants and antiplatelet drugs, as well as the management of patients who undergo a minor or major maxillofacial surgery.

λη). Τα νεώτερα φάρμακα έχουν καλύτερη φαρμακοδυναμική και λιγότερες παρενέργειες, αλλά δεν υπάρχει αντίδοτο. Εδώ χρειάζεται διαφορετική στρατηγική από ό,τι στα παλαιότερα φάρμακα για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας (Firiolo και Hupp, 2012, Zafar και συν. 2013). **Σκοπός** της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η αναφορά στα παλαιότερα και νεότερα αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, καθώς και στον τρόπο αντιμετώπισης των ασθενών υπό σχετική αγωγή, που χρειάζονται μια μικρή ή μεγάλη γναθοπροσωπική επέμβαση.

Αντιπηκτικά φάρμακα: Σύντομη παρουσίαση

α) Βαρφαρίνη

Η βαρφαρίνη είναι ένα κουμαρινικό παράγωγο, ανταγωνιστής της βιταμίνης Κ με αντιθρομβωτική δράση (Pototski και Amenabar, 2007, Aldridge και Cunningbam, 2010). Χρειάζεται 48-72 ώρες για να αναπτύξει την πλήρη αντιπηκτική δραστηριότητα, διατηρεί τα θεραπευτικά της επίπεδα για 2-5 ημέρες και στη συνέχεια αρχίζει να μειώνεται δράση της (Hirsh και συν. 2001, Moyer και συν. 2009, Aldridge και Cunningbam, 2010, Ageno και συν. 2012, Nutescu, 2013). Η δοσολογία της ρυθμίζεται με το INR ώστε να επιτευχθεί το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα, αποφεύγοντας τις σοβαρές παρενέργειες. Έτσι για τις περισσότερες παθήσεις συνιστάται να είναι 2-3, ενώ σ' ένα ασθενή με καρδιακή προσθετική βαλβίδα το INR θα πρέπει να είναι 2.5 έως 3.5 (Pototski και Amenabar, 2007, Aframian και συν. 2007, Jiménez και συν. 2008).

β) Ασενοκουμαρόλη

Είναι ένα παράγωγο της 4-υδροξυκουμαρίνης με χρόνο ημιζωής 8-24 ώρες (Lozano και συν. 2011, Eisele και συν. 2012).

γ) Ηπαρίνες

Η UFH, μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, έχει καλή αντιπηκτική δράση, αλλά απαιτεί νοσηλεία του ασθενή, συνεχή προσαρμογή της δόσης με στενή παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης και του INR. Αυτό αυξάνει το κόστος της θεραπείας, ενώ επιπλέον συχνά προκαλεί θρομβοπενία. Η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη LMWH, η οποία είναι κλάσμα της UFH, χρησιμοποιείται πιο συχνά στη γναθοπροσωπική χειρουργική για υποκατάσταση των αντιπηκτικών. Εύκολα φθάνει σε σταθερά επίπεδα στο πλάσμα και δεν χρειάζεται συνεχή παρακολούθηση. Χορηγείται υποδορίως και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε εξωνοσοκομειακή βάση από τον ασθενή ή από συγγενή του. Επιπλέον, προκαλεί λιγότερο συχνά θρομβοκυτταροπενία (Todd και Roman, 2001, Johnson-Leong και Rada, 2002, Jeske και Suchko, 2003, Aldridge και Cunningbam, 2010, Kosyfaki και συν. 2011). Αν υπάρχει αιμορραγία από UFH ή LMWH χορηγείται ως αντίδοτο η θειϊκή πρωταμίνη (Rolfe και συν. 2010).

Anticoagulants: Short presentation

a) Warfarin

Warfarin is a coumarin-derivative, an antagonist of vitamin K with anticoagulant activity and antithrombotic effect (Pototski and Amenabar, 2007, Aldridge and Cunningbam, 2010). It takes 48-72 hours to develop full anticoagulant activity, maintaining therapeutic levels for 2-5 days and then its action is decreased (Hirsh et al. 2001, Moyer et al. 2009, Aldridge and Cunningbam, 2010, Ageno et al. 2012, Nutescu, 2013). The dosage of warfarin is regulated with INR, in order to achieve the desired therapeutic effect and at the same time avoid serious side effects. So for most diseases INR is recommended to range between 2-3, while in patients with a cardiac prosthetic valve INR should be from 2.5-3.5 (Pototski and Amenabar, 2007, Aframian et al. 2007, Jiménez et al. 2008). It is possible to reverse the effects of warfarin in case of severe bleeding.

b) Acenocoumarol

It is a derivative of the 4-hydroxycoumarin with a half-life of 8-24 hours (Lozano et al. 2011, Eisele et al. 2012).

c) Heparins

The UFH, an unfractionated heparin, has good anticoagulant activity but requires hospitalization of the patient, as continuous dosage adjustment is needed with close monitoring of PT and INR. Disadvantages are the increased cost of treatment for the above reasons, as well as an increased incidence of thrombocytopenia due to heparin. Low molecular weight heparin- LMWH, which is a fraction of UFH, is used more often in maxillofacial surgery for temporary substitution of anticoagulants. LMWH reaches easily steady plasma levels and does not need constant monitoring. As it is subcutaneously administered, it can be used by the patient or a relative on an out-patient basis. Furthermore, it causes less frequently thrombocytopenia (Todd and Roman, 2001, Johnson-Leong and Rada, 2002, Jeske and Suchko, 2003, Aldridge and Cunningbam, 2010, Kosyfaki et al. 2011). Protamine sulfate is administered as an antidote, in case of bleeding from UFH or LMWH (Rolfe et al. 2010).

d) Newer anticoagulation drugs

These are sufficient and safe as warfarin and LMWH, with the additional advantage of predictable anticoagulant activity. They are administered at fixed doses, do not need a continuous monitoring and present limited interaction with food and other drugs (Neel, 2011, Nutescu et al. 2011, Liew et al. 2012).

Dabigatran exetilate, the prodrug of dabigatran, is bound with factor IIa, at the active site of thrombin and thus prevents the catalyzation of fibrinogen to fibrin (Levy et al. 2010). It usually is administered orally twice-daily. It is converted to dabigatran and reaches steady plasma levels

δ) Νεώτερα αντιπηκτικά φάρμακα
Αυτά είναι επαρκή και ασφαλή όπως η βαρφαρίνη και η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ενώ πλεονεκτούν συγκριτικά με τα παλαιότερα, διότι η αντιπηκτική τους δραστικότητα είναι προβλέψιμη. Χορηγούνται σε σταθερές δόσεις, δεν χρειάζονται συνεχή παρακολούθηση και επιπλέον παρουσιάζουν περιορισμένη αλληλεπίδραση με τα τρόφιμα και τα άλλα φάρμακα (Neel, 2011, Nutescu και συν. 2011, Liew και συν. 2012).
Η εξετιλική δαμπιγκατράνη το προφάρμακο της δαμπιγκατράνης, συνδέεται με τον Παράγοντα IIa, στην ενεργή θέση της θρομβίνης και έτσι εμποδίζει την κατάλυση του ινωδογόνου σε ινώδες (Levy και συν. 2010). Συνήθως χορηγείται από το στόμα δύο φορές ημερησίως. Μετατρέπεται σε δαμπιγκατράνη και φθάνει σε σταθερά επίπεδα στο πλάσμα μέσα σε 2-3 ημέρες, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 12-14 ώρες. Η καλύτερη δοκιμασία για τον έλεγχο της πηκτικότητας του ασθενή είναι ο χρόνος πήξης της εκαρίνης (ECT), ο οποίος αξιολογεί την παραγωγή της θρομβίνης. Επειδή αυτός δεν είναι διαθέσιμος στα περισσότερα κλινικά εργαστήρια, χρησιμοποιείται συνήθως ο χρόνος θρομβίνης (TT), ο οποίος όμως δεν είναι τόσο ακριβής. Ωστόσο, σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης συνιστάται ο PT και ο aPTT. Το INR δεν είναι ευαίσθητη δοκιμασία για τη δαμπιγκατράνη (Firriolo και Hupp, 2012, Miyares και Davis, 2012).
Η ριβαροξαβάνη αναστέλλει την δραστηριότητα ενός ειδικού τμήματος του Παράγοντα Χα. Έτσι εμποδίζει την μετατροπή της προθρομβίνης (Παράγοντα II) σε θρομβίνη (Levy και συν. 2010). Χορηγείται από το στόμα μία φορά την ημέρα και φτάνει σε σταθερά επίπεδα στο πλάσμα μέσα σε 2,5-4 ώρες, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 6-9 ώρες (Garcia και συν. 2010). Η καλύτερη δοκιμασία για την εκτίμηση της κατάστασης πήξης είναι ο προσδιορισμός του αντιπαράγοντα Χα (anti-factor Xa assay), η οποία δεν είναι διαθέσιμη στα περισσότερα κλινικά εργαστήρια. Έτσι, όπως και με τη δαμπιγκατράνη χρησιμοποιείται ο PT και ο aPTT (Castellone και Van Cott, 2010).

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα: Σύντομη παρουσίαση

α) Ασπιρίνη
Η ασπιρίνη κανονικά χορηγείται σε δόση 75-150mg την ημέρα για την πρόληψη των αγγειακών επεισοδίων, ενώ στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χορηγείται δόση φόρτισης 300mg (Pototski και Amenabar, 2007, Brennan και συν. 2008). Δεν υπάρχει ειδική δοκιμασία για την αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας από την ασπιρίνη, αλλά αν συμβεί αιμορραγία μεγαλύτερη από τη συνηθισμένη σε μια μεγάλη γναθοπροσωπική επέμβαση, δεν μπορεί να αποδοθεί με βεβαιότητα στην ασπιρίνη. Έτσι, οι διάφορες δοκιμασίες αξιολογούν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Ο χρόνος ροής που χρησιμοποιείτο παλαιότερα έχει πολλά μειονεκτήματα και έχει αντικατασταθεί από το PFA-100 (αναλυτής της λειτουργίας των αι-

within 2-3 days, while the half-life is 12-14 hours. The best test for the assessment of coagulation status is ecarin clotting time (ECT), which assesses the generation of thrombin. Since this is not available in most clinical laboratories, usually thrombin time (TT) is used, although not as accurate. However in emergency situations measurements of both PT and aPTT are recommended. INR is not a sensitive test for dabigatran (Firriolo and Hupp, 2012, Miyares and Davis, 2012).
Rivaroxaban inhibits the activity of a specific part of factor Xa, preventing thus the conversion of prothrombin (factor II) to thrombin (Levy et al. 2010). It is orally administered once daily and reaches steady plasma levels within 2.5-4 hours, while the half-life is 6-9 hours (Garcia et al. 2010). The best test for the assessment of coagulation status is anti-factor Xa assay, which is not available in most clinical laboratories. Thus, as with dabigatran PT and aPTT are used (Castellone and Van Cott, 2010).

Antiplatelets: Short presentation

a) Aspirin
Aspirin is normally administered in 75-150 mg per day for the prevention of vascular events, whilst in acute myocardial infarction it is administered in loading dose of 300mg (Pototski and Amenabar, 2007, Brennan et al. 2008). There is no specific test for assessing the risk of bleeding from aspirin, but in a major maxillofacial surgery a greater than usual bleeding cannot be attributed with certainty to aspirin. Thus the various blood tests assess the platelet function. Bleeding time (BT) that was used previously has been replaced by the PFA-100 (platelet function analyzer), which is considered more reliable. This test assesses the ability of platelets to release clot-inducing substances, to aggregate and produce a clot (Harrison et al. 1999, Lin et al. 2013).

b) Clopidogrel
It is a member of the group of thienopyridines and belongs to the second generation of antiplatelets (Lin et al. 2013). The action lasts as long as the life of the platelets, that is 7-10 days (CAPRIE Steering Committee, 1996). As aspirin only affects thromboxane-2, it is administered with clopidogrel for best results in acute myocardial infarction. The absolute indication of dual antiplatelet therapy is in case of patients with stents, especially those with pharmacoactive ones. The combination of the two drugs is also used after coronary artery bypass graft to reduce the likelihood of graft closure (Harrington et al. 2004, Stein et al. 2004, Vilahur et al. 2007).

c) Prasugrel
It is a third generation thienopyridine with a half-life of 7.4 hours (Small et al. 2011, Lin et al. 2013). Prasugrel is

μοπεταλίων), ο οποίος θεωρείται πιο αξιόπιστος. Η δοκιμασία αυτή αξιολογεί την ικανότητα των αιμοπεταλίων να απελευθερώσουν ουσίες που προκαλούν θρόμβο, να συσσωματώνονται και να παράγουν θρόμβο (Harrison και συν. 1999, Lin και συν. 2013).

β) Κλοπιδογρέλη
Είναι μέλος της ομάδας των θειενοπυριδινών και ανήκει στη δεύτερη γενιά των αντιαιμοπεταλιακών (Lin και συν. 2013). Η δράση διαρκεί όσο η διάρκεια ζωής των αιμοπεταλίων, 7-10 ημέρες (CAPRIE Steering Committee, 1996). Επειδή η ασπιρίνη επηρεάζει μόνο τη θρομβοξάνη-2, χορηγείται μαζί με την κλοπιδογρέλη για καλύτερα αποτελέσματα σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η απόλυτη ένδειξη της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής είναι σε ασθενείς με stents, ειδικότερα σε εκείνους με φαρμακοενεργά stents. Ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων χρησιμοποιείται επίσης μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη για να μειωθεί η πιθανότητα σύγκλεισης του μοσχεύματος (Harrington και συν. 2004, Stein και συν. 2004, Vilahur και συν. 2007).

γ) Πρασουγρέλη
Είναι θειενοπυριδίνη τρίτης γενιάς με χρόνο ημίσειας ζωής 7,4 ώρες (Small και συν. 2011, Lin και συν. 2013). Απορροφάται πιο εύκολα από την κλοπιδογρέλη και έχει μεγαλύτερη αντιαιμοπεταλιακή δράση (Lin και συν. 2013).

Διαχείριση ασθενών στην Στοματική και Γναθοπροσωπική Χειρουργική (ΣΓΠΧ)

Η τάση σήμερα είναι να μην διακόπτονται τα αντιπηκτικά και τα αντιαιμοπεταλιακά, ανάλογα βέβαια με τη σοβαρότητα της χειρουργικής επέμβασης. Στη βιβλιογραφία δεν αναφέρεται όριο μεταξύ μικρής και μεγάλης χειρουργικής και είναι στη διακριτική ευχέρεια του χειρουργού. Σίγουρα οι πολλαπλές εξαγωγές δοντιών, ιδιαίτερα οι χειρουργικές, μπορούν να προκαλέσουν μεγαλύτερο τραύμα από την εξαγωγή ενός προσθίου δοντιού ενώ η τοποθέτηση πολλαπλών οδοντικών εμφυτευμάτων με εκτεταμένους κρημνούς αποτελεί βεβαίως σοβαρότερη επέμβαση από την τοποθέτηση ενός εμφυτεύματος χωρίς κρημνό (Aframian και συν. 2007, Madrid και Sanz, 2009, Dewan και συν. 2009). Αναμφίβολα οι μεγάλες επεμβάσεις είναι από τη φύση τους πιο αιμορραγικές, αλλά η λήψη αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών επιδεινώνουν το πρόβλημα. Μερικές φορές αυτά τα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν επικίνδυνες μετεγχειρητικές καταστάσεις για τον ασθενή, όπως υπογλώσσιο, οπισθοφαρυγγικό ή λαρυγγοφαρυγγικό αιμάτωμα, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να οδηγήσει σε δυσφαγία ή ακόμα και σε απειλητική για τη ζωή απόφραξη του αεραγωγού (Wahl και Howell, 1996, Scully και Wolff, 2002) .
Για τις μικρές επεμβάσεις οι Scully και Wolff (2002) προτείνουν να γίνονται το πρωί, στην αρχή της εβδομάδας για να ελέγχεται καλύτερα η μετεγχειρητική αιμορραγία,

converted faster to its active metabolite, is more easily absorbed than clopidogrel and has greater antiplatelet activity (Lin et al. 2013).

Managment of patients in Oral and Maxillofacial Surgery (OMFS)

The trend today is not to interrupt anticoagulants and antiplatelets peri-operatively, depending of course on the severity of the surgery. The boundary between minor and major oral and maxillofacial surgery is not clarified in the literature and remains in the discretion of the surgeon. Certainly multiple dental extractions, particularly surgical, can cause more local trauma than the extraction of an anterior tooth. Also the placement of multiple dental implants with extended flaps is more severe operation than the placement of an implant without flap (Aframian et al. 2007, Madrid and Sanz, 2009, Dewan et al. 2009). Undoubtedly major interventions cause by their nature more bleeding, but anticoagulants and antiplatelets exacerbate the problem. Sometimes these drugs can cause dangerous postoperative situations for the patient, such as sublingual, retropharyngeal or laryngopharyngeal hematoma, which in turn can lead to dysphagia or even in life-threatening upper airway obstruction (Wahl and Howell, 1996, Scully and Wolff, 2002).
For minor interventions Scully and Wolff (2002) suggest to be performed in the morning, at the beginning of the week to better control postoperative bleeding, which can occur 24-48 hours later; local anesthetic with vasoconstrictor and avoidance of regional nerve block are advisable.

Anticoagulants and OMF Surgery

1) Warfarin, Acenocoumarol, Heparin
The trend today is not to interrupted warfarin; all small interventions can be safely performed when INR is 2-3.5, provided local wound care measures are taken, which include suturing and use of local agents. Few simple extractions and surgical extraction, as well as perio surgery can be safely performed without drug interruption; in case of multiple extractions, 3-5 teeth per quadrant can be extracted each time (Pototski and Amenabar, 2007, Aldridge and Cunningbam, 2010, Kosyfaki et al. 2011). The haemostatic measures include topical application of gelatin, or fibrin sponge, oxidize cellulose, resorbarble collagen sponge, fibrin sealant, cyanoacrylate or autologous fibrin glue, tranexamic or e-aminocaproic acid. The last two ones are also used as a mouthwash. The tranexamic acid solution 5% is used postoperatively with very good results as a mouthwash 4 times a day (Patatanian and Fugate, 2006, Kosyfaki et al. 2011, Wisdom et al. 2013). In their study of patients with preoperative INR 1.5-4, Blinder et al. (1999) compared results of local application of the above haemostatic agents, and mouthwashes for 4 days with tranexamic acid solution. They

η οποία μπορεί να συμβεί και μετά από 24-48 ώρες. Επίσης να χρησιμοποιείται τοπικό αναισθητικό με αγγειοσυσπαστικό και να αποφεύγεται κατά το δυνατόν η στελεχιαία αναισθησία.

Αντιπηκτικά και επεμβάσεις ΣΓΠΧ

1) Βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη, Ηπαρίνες

Η τάση σήμερα είναι να μην διακόπτεται η βαρφαρίνη. Όλες οι μικρές επεμβάσεις μπορούν να γίνουν με ασφάλεια όταν το INR είναι 2-3.5, αρκεί να ληφθούν τοπικά μέτρα αιμόστασης, τα οποία περιλαμβάνουν τη συρραφή του τραύματος και τη χρήση τοπικών αιμοστατικών. Χωρίς διακοπή της βαρφαρίνης μπορεί να γίνουν με ασφάλεια 3-5 απλές εξαγωγές, χειρουργική εξαγωγή, καθώς και περιοδοντικές επεμβάσεις. Σε πολλαπλές εξαγωγές, μπορούν να εξαχθούν κάθε φορά 3-5 δόντια ανά τεταρτημόριο (Pototski και Amenabar, 2007, Aldridge και Cunningbam, 2010, Kosyfaki και συν. 2011). Τα αιμοστατικά μέτρα περιλαμβάνουν την τοπική εφαρμογή ζελατίνης, σπόγγου ινώδους, την οξειδωθείσα κυτταρίνη, τον απορροφήσιμο σπόγγο κολλαγόνου, κόλλα ινικής, κυανοακρυλική ή αυτόλογη κόλλα ινώδους, το τρανεξαμικό και το ε-αμινοκαπροϊκό οξύ. Τα δύο τελευταία χρησιμοποιούνται ως στοματικά διαλύματα. Το διάλυμα τρανεξαμικού οξέος 5% χρησιμοποιείται συνήθως μετεγχειρητικά 4 φορές την ημέρα, με πολύ καλά αποτελέσματα (Patatanian και Fugate, 2006, Kosyfaki και συν. 2011, Wisdom και συν. 2013). Οι Blinder και συν. (1999) σύγκριναν δύο ομάδες ασθενών: στην πρώτη ομάδα έγινε τοπική εφαρμογή των ανωτέρω αιμοστατικών παραγόντων, ενώ στη δεύτερη ομάδα έκαναν αποκλειστικά στοματικές πλύσεις για 4 ημέρες με διάλυμα τρανεξαμικού οξέος. Προεγχειρητικά το INR σε όλους ήταν 1,5-4. Δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις δύο ομάδες στον κίνδυνο της μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Αντίθετα, οι Wisdom και συν. (2013) αναφέρουν λιγότερη μετεγχειρητική αιμορραγία σε ασθενείς που έκαναν πλύση με διάλυμα τρανεξαμικού οξέος, ανεξάρτητα από το αν το χρησιμοποίησαν 2 ή 5 ημέρες. Κάποιοι χειρουργοί, προκειμένου να επανέλθει το INR σε φυσιολογικά επίπεδα και να μειωθεί η πιθανότητα μετεγχειρητικής αιμορραγίας, προτείνουν τη διακοπή της θεραπείας με βαρφαρίνη και την αντικατάσταση (γεφύρωση) με ενδοφλέβια UFH (Mehra και συν. 2000, Jeske και Suchko, 2003, Spyropoulos και συν. 2006), ή υποδόρια χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (Todd και Roman, 2001, Johnson-Leong και Rada, 2002, Jeske και Suchko, 2003, Spyropoulos και συν. 2006, Bajkin και συν. 2009). Επιπλέον, η αντικατάσταση με ηπαρίνη έχει ως στόχο να μειώσει το χρόνο υποθεραπείας, προκειμένου να προληφθεί ένα πιθανό θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Έτσι, η βαρφαρίνη διακόπτεται 3-5 ημέρες προεγχειρητικά και χορηγείται στον ασθενή UFH ή LMWH 1 έως 2 ημέρες μετά τη διακοπή του κουμαρινικού, οι οποίες με τη σειρά τους διακόπτονται αντίστοιχα 6-8 ώρες και 18-24 ώρες πριν από την επέμβαση. Την

found no statistically significant differences in the various agents regarding postoperative bleeding. In contrast, Widson et al. (2013) reported less postoperative hemorrhage in patients who have mouthwash with tranexamic acid solution, used either for 2 or 5 days. Some authors, in order to return the patient's INR to normal levels and to reduce the possibility of postoperative bleeding, suggest discontinuation of warfarin therapy and bridging with intravenous UFH (Mehra et al. 2000, Jeske and Suchko, 2003, Spyropoulos et al. 2006) or subcutaneous LMWH (Todd and Roman, 2001, Johnson-Leong and Rada, 2002, Jeske and Suchko, 2003, Spyropoulos et al. 2006, Bajkin et al. 2009). Furthermore the bridging with heparin intends to reduce the subtherapeutic time in order to prevent a potential thromboembolic event. Thus, warfarin is stopped 3-5 days preoperatively, UFH or LMWH are administered 1 to 2 days after discontinuation of coumarins, which in turn are stopped 6-8 hours and 18-24 hours respectively before the intervention. On the day of surgery, the patient again begins to take oral warfarin, while UFH and LMWH resume 6-24 hours and 12-24 hours respectively post-operatively and continue until the INR reaches desired levels (Dunn et al. 2007, du Breuil and Umland, 2007, Jiménez et al. 2008). Bridging with LMWH has the advantages mentioned above, compared with UFH. Although LMWH is particularly recommended for the prevention of venous thrombosis, however is an alternative to the UFH. The incidence of severe postoperative bleeding when using LMWH ranges from 0-10% (Tinmouth et al. 2001, Larson et al. 2005, Aldridge and Cunningbam, 2010). Bajkin et al. (2009) compared two treatment protocols (no interruption of warfarin and bridging with LMWH), studying 214 patients given simple tooth extractions. They found no significant difference in the incidence of postoperative bleeding between the two groups, confirming other authors that with INR ≤4 minor oral surgery can be performed safely without interruption of coumarin, provided postoperative local wound care. In the elderly renal function should always be checked, because when it is reduced, warfarin should be adjusted accordingly, for the prevention of severe postoperative bleeding. Specifically, if there is a reduced creatinine clearance, the half-life of warfarin increases respectively and therefore requires a longer time of discontinuation of the drug preoperatively. When a major maxillofacial surgery is scheduled, discontinuation of warfarin for 3 days preoperatively is recommended. Particular attention should be given to drugs that interact with warfarin such as NSAIDs which increase the risk of bleeding, without a corresponding increase of the INR and the patient needs to be monitored for signs and symptoms of bleeding. Postoperatively usually the administration begins after 12 to 24 hours and the initiation of warfarin is based on the severity of the surgery, the risk of bleeding and the bowel movement

ημέρα της επέμβασης, ο ασθενής αρχίζει και πάλι να παίρνει από το στόμα βαρφαρίνη, ενώ οι UFH και LMWH επαναλαμβάνονται 6-24 ώρες και 12-24 ώρες αντίστοιχα μετεγχειρητικά και συνεχίζονται μέχρι το INR να φτάσει σε επιθυμητά επίπεδα (Dunn και συν. 2007, du Breuil και Umland, 2007, Jiménez και συν. 2008). Η αντικατάσταση με LMWH έχει τα πλεονεκτήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω, σε σύγκριση με UFH. Μολονότι η LMWH συνιστάται ιδιαίτερα για την πρόληψη της φλεβικής θρόμβωσης, αποτελεί ωστόσο μια εναλλακτική λύση από την UFH. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής μετεγχειρητικής αιμορραγίας από τη LMWH κυμαίνεται από 0-10% (Tinmouth και συν. 2001, Larson και συν. 2005, Aldridge και Cunningbam, 2010). Οι Bajkin και συν. (2009) σύγκριναν δύο θεραπευτικά πρωτόκολλα –στην πρώτη ομάδα δεν διακόπηκε η βαρφαρίνη και στη δεύτερη έγινε αντικατάσταση με LMWH–, μελετώντας 214 ασθενείς στους οποίους έγιναν απλές εξαγωγές δοντιών. Δεν βρήκαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα της μετεγχειρητικής αιμορραγίας μεταξύ των δύο ομάδων, επιβεβαιώνοντας άλλους συγγραφείς ότι σε INR ≤ 4 μπορεί να γίνει με ασφάλεια χειρουργική επέμβαση χωρίς διακοπή της βαρφαρίνης, εφόσον μετεγχειρητικά γίνει τοπική φροντίδα του τραύματος. Στους ηλικιωμένους θα πρέπει πάντα να ελέγχεται εάν η νεφρική λειτουργία είναι επαρκής, διότι όταν αυτή είναι μειωμένη, η βαρφαρίνη θα πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα, για την πρόληψη της σοβαρής μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Συγκεκριμένα, αν υπάρχει μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης αυξάνεται αντίστοιχα ο χρόνος ημίσειας ζωής της βαρφαρίνης με αποτέλεσμα να απαιτείται μεγαλύτερος χρόνος διακοπής του φαρμάκου προεγχειρητικά. Σε μεγάλες προγραμματισμένες γναθοπροσωπικές επεμβάσεις, συνιστάται η διακοπή της βαρφαρίνης για 3 -5 ημέρες προεγχειρητικά. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί σε φάρμακα που αλληλεπιδρούν με τη βαρφαρίνη. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αφενός αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας αφετέρου δεν επηρεάζουν το INR, έτσι επιβάλλεται να παρακολουθείται μετεγχειρητικά ο ασθενής για σημεία και συμπτώματα της αιμορραγίας. Μετεγχειρητικά η έναρξη της βαρφαρίνης βασίζεται στη σοβαρότητα της χειρουργικής επέμβασης, τον κίνδυνο μετεγχειρητικής αιμορραγίας και την έναρξη κινητικότητας του εντέρου. Συνήθως η χορήγηση της αρχίζει 12-24 ώρες μετεγχειρητικά. Για να προληφθεί η μετεγχειρητική αιμορραγία, η δόση που χορηγείται δεν θα πρέπει να υπερβαίνει την προεγχειρητική (Firiolo και συν. 2012, Douketis και συν. 2012, Nutescu 2013).

Σε περίπτωση αιμορραγίας από τη βαρφαρίνη διακόπτεται η χορήγηση της και γίνεται αιμοδυναμική υποστήριξη του ασθενούς. Συνιστάται η χορήγηση βιταμίνης Κ από το στόμα, η οποία μπορεί να επαναφέρει το INR σε φυσιολογικά επίπεδα σε 24 ώρες. Σε σοβαρή αιμορραγία, απειλητική για τη ζωή του ασθενή, μπορεί η βιταμίνη Κ να χορηγηθεί ενδοφλέβια, η οποία αποκαθιστά το INR

and the dose administered should not exceed the preoperative (Firriolo and Hupp, 2012, Douketis et al. 2012, Nutescu, 2013).

In case of bleeding from warfarin, anticoagulation is interrupted and hemodynamic support of the patient is required. Oral administration of vitamin K is recommended, which can convert INR to normal levels within 24 hours. In severe, life- threatening bleeding, vitamin K may be injected intravenously, aiming to restore the INR in 4-6 hours. Alternatively for quick control of hemorrhage fresh frozen plasma (FFP), which contains the factors FII, VII, IX and X may be administered. Even more rapid action than the FFP is achieved by PCCs administration, which contains FII, VII, IX and X (Hirsh et al. 2003, Pollack and Faha, 2013).

2) The newer anticoagulants

There is not yet sufficient experience regarding the newer anticoagulants. For minor surgery, dabigatran, rivaroxaban and apixaban do not need to be discontinued preoperatively, if the patient has normal renal function. Local measures applied help control the postoperative bleeding. When creatinine clearance is 31-50 ml/min, medications should be stopped 2 days before surgery, and when clearance is <30 ml/min should be discontinued for 4 days regarding dabigatran and 2 days for rivaroxaban and apixaban. In case of dabigatran discontinuation, control of anticoagulation status may be estimated 6-12 hours preoperatively by PT or aPTT. The patient resumes medications 24-48 hours postoperatively. In major operations and normal renal function all 3 drugs are usually discontinued 1 day preoperatively. When creatinine clearance is 31-50 ml/min medications should be stopped 4 days before surgery, and when clearance is <30 ml/min should be discontinued regarding dabigatran for 6 days and for 4 days for rivaroxaban and apixaban. The patient resumes medications 48-72 hours postoperatively, when the risk of bleeding has passed and the bowel motility has restarted. It should be mentioned that anticoagulant action of newer drugs starts faster compared to warfarin (Firriolo and Hupp, 2012, Nutescu, 2013).

Good support of the patient to allow adequate diuresis is recommended in case of Dabigatran because it is primarily excreted by the kidney; in normal renal function the half-life is 13 hours. A specific antibody that reverses the action of dabigatran has been tested but is currently not available commercially. In severe bleeding activated charcoal may be used which can reduce the anticoagulant within 2 hours. In life-threatening situations FFP, red blood cells or coagulation factors can be administered (Van Ryn et al. 2010, Wann et al. 2011). Coagulation factors (PCC) are also administered for rivaroxaban, in case of bleeding (Pollack and Faha, 2013).

Discontinuation of antiplatelet for 7 days preoperatively

σε 4-6 ώρες. Εναλλακτικά, γρήγορο έλεγχο της αιμορραγίας επιτυγχάνει το νωπό κατεψυγμένο πλάσμα (FFP), το οποίο περιέχει τους Παράγοντες FII, VII, IX και X. Ακόμα πιο γρήγορο από το FFP είναι το PCCs, που περιέχει FII, VII, IX και X (Hirsh και συν. 2003, Pollack και Faha, 2013).

2) Τα νεώτερα αντιπηκτικά

Σχετικά με τα νεότερα αντιπηκτικά, δεν υπάρχει ακόμη επαρκής εμπειρία. Για μικρές χειρουργικές επεμβάσεις και σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η δαμπιγκατράνη, η ριβαροξαβάνη και η απιξαμπάνη δεν διακόπτονται προεγχειρητικά καθώς τα τοπικά μέτρα που εφαρμόζονται βοηθούν στον έλεγχο της μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι 31-50 ml/min τα φάρμακα θα πρέπει να σταματήσουν 2 ημέρες πριν την επέμβαση και όταν η κάθαρση είναι <30 ml/min θα πρέπει να διακόπτεται 4 ημέρες η δαμπιγκατράνη και 2 ημέρες η ριβαροξαβάνη και η απιξαμπάνη. Κατά τη διακοπή της δαμπιγκατράνης μπορεί να γίνει έλεγχος της αντιπηκτικής κατάστασης 6-12 ώρες προεγχειρητικά με μέτρηση του PT ή του aPTT. Στις ανωτέρω περιπτώσεις ο ασθενής ξαναρχίζει την λήψη των φαρμάκων 24-48 ώρες μετεγχειρητικά. Στις μεγάλες γναθοπροσωπικές επεμβάσεις, σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία και τα τρία φάρμακα διακόπτονται συνήθως μία ημέρα προεγχειρητικά. Όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι 31-50 ml/min τα φάρμακα διακόπτονται 4 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση και όταν η κάθαρση είναι <30 ml/min θα πρέπει να διακόπτεται 6 ημέρες η δαμπιγκατράνη και 4 ημέρες η ριβαροξαβάνη και η απιξαμπάνη. Ο ασθενής αρχίζει τα φάρμακα 48-72 ώρες μετεγχειρητικά, όταν αρχίσει η κινητικότητα του εντέρου και έχει περάσει ο κίνδυνος αιμορραγίας. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι η αντιπηκτική δράση των νεότερων φαρμάκων επανέρχεται ταχύτερα συγκριτικά με τη βαρφαρίνη. Για να αποφευχθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας, ορισμένοι χειρουργοί μετεγχειρητικά αρχίζουν με το ήμισυ της δόσης των φαρμάκων (75mg δαμπιγκατράνη ή 10mg ριβαροξαβάνη) και στη συνέχεια επιστρέφουν στην προεγχειρητική δόση (Firriolo και Hupp, 2012, Nutescu, 2013).

Ειδικά για την δαμπιγκατράνη που απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς, συνιστάται καλή υποστήριξη του ασθενή ώστε να υπάρχει επαρκής διούρηση. Σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία ο χρόνος ημιζωής της είναι 13 ώρες. Έχει δοκιμαστεί ένα ειδικό αντίσωμα που αντιστρέφει τη δράση της δαμπιγκατράνης, αλλά αυτή τη στιγμή δεν είναι διαθέσιμο εμπορικά. Σε σοβαρή αιμορραγία μπορεί να δοθεί ενεργός άνθρακας που μειώνει την αντιπηκτικότητα σε 2 ώρες. Σε απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις μπορεί να δοθούν FFP, ερυθρά αιμοσφαίρια ή παράγοντες πήξεως (Van Ryn και συν. 2010, Wann και συν. 2011). Για τη ριβαροξαβάνη, για την οποία επίσης δεν υπάρχει αντίδοτο, μπορεί να χορηγηθεί PCC σε περίπτωση αιμορραγίας (Pollack και Faha, 2013).

was applied previously, for small interventions. Today the drugs are not interrupted. As with anticoagulants whenever extractions are made, local treatment of wound is recommended. In several studies, where the possibility of postoperative bleeding was checked, the most used drug was aspirin followed by clopidogrel, ticlopidine and dipiridamol. No drug was more prone than others (Morimoto et al. 2008, Cardona-Tortajada et al. 2009). Participating were patients who received daily 100 mg aspirin and those who discontinued the drug for a week; bleeding time was prolonged in the first group. However there was no problem postoperatively and hemorrhage was controlled with gauze and sutures (Ardekian et al. 2000).

For major maxillofacial surgery there is no general consensus. Some authors recommended discontinuation of antiplatelet for 3 days preoperatively (Little et al. 2002). However there are not enough conclusive studies to rule out the risk of thrombosis. No drug discontinuation is advised in the USA and estimation of the risk of bleeding versus thrombosis is required (Grines et al. 2007a). It is also worth noting that discontinuation of aspirin is not recommended in Canada, Great Britain and the Netherlands for vascular and orthopedic surgery (Samama et al. 2002, Smout and Stansby, 2003, Fijnheer et al. 2003). The American College of Chest Physicians and the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines recommend discontinuation of aspirin and clopidogrel for 7-10 days to allow the synthesis of new uninhibited platelets which restore the normal hemostatic function of the patient (Eagle et al. 2004, Douketis et al. 2008). Recently Li et al. (2012) in their study in healthy volunteers found that 4 days were needed after discontinuation of aspirin and 10 days after cessation of clopidogrel to achieve satisfactory platelet aggregation. Alternatively, platelets can be given preoperatively for the prevention of bleeding, particularly in emergency surgery (Maltais et al. 2008). Vilahur et al. (2007) recommend preoperative administration of 10 units of platelet concentrate when the patient takes 300mg of clopidogrel and 12.5 units when the patient takes 600mg to achieve again platelet aggregation. In patients taking dual treatment, Thiele et al. (2012) recommend discontinuation 12-24 hours preoperatively and transfusion of 2 units of platelets 1-2 hours before surgery because aspirin and clopidogrel have a half-life of 12-24 hours. Since there is control of bleeding, the patient may start taking 100mg aspirin 6 hours postoperatively or 75mg clopidogrel 24-48 hours after the operation respectively.

In patients with metal or pharmacoactive stents, who usually take dual therapy drugs, these are not interrupted for minor intervention and local haemostatic measures need to be used. For a major maxillofacial surgery it is wise to contact the patient's physician preoperatively. If

Αντιαιμοπεταλικά και επεμβάσεις ΣΓΠΧ

Παλαιότερα, προκειμένου για μικρές επεμβάσεις, τα αντιαιμοπεταλιακά διακόπτονταν 7 ημέρες προεγχειρητικά. Σήμερα αυτό δεν συστήνεται και ο ασθενής συνεχίζει κανονικά την αγωγή του. Όπως και με τα αντιπηκτικά συστήνεται να γίνονται 3-5 εξαγωγές κάθε φορά και τοπική περιποίηση του τραύματος. Σε αρκετές μελέτες που εξετάστηκε το ενδεχόμενο της μετεγχειρητικής αιμορραγίας, το συχνότερα χρησιμοποιούμενο φάρμακο ήταν η ασπιρίνη και ακολουθούσε η κλοπιδογρέλη, η τικλοπιδίνη και η διπυριδαμόλη. Κανένα φάρμακο δεν ήταν πιο επιρρεπές από το άλλο (Morimoto και συν. 2008, Cardona-Tortajada και συν. 2009). Σε σύγκριση ασθενών που ελάμβαναν καθημερινά 100mg ασπιρίνης με εκείνους που διέκοψαν το φάρμακο για μια εβδομάδα, καταγράφηκε παράταση του χρόνου αιμορραγίας στην πρώτη ομάδα, η οποία ωστόσο ελέγχθηκε με συρραφή και πωματισμό (Ardekian και συν. 2000).

Για τις μεγάλες επεμβάσεις δεν υπάρχει ομοφωνία ούτε υπάρχουν αρκετά πειστικές μελέτες όσον αφορά τον κίνδυνο της θρόμβωσης. Κάποιοι συγγραφείς συνιστούν τη διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών για 3 ημέρες προεγχειρητικά (Little και συν. 2002). Στις ΗΠΑ δεν διακόπτεται το φάρμακο και προτείνεται να σταθμίζεται ο κίνδυνος αιμορραγίας - θρόμβωσης (Grines και συν. 2007a). Ενδεικτικά εξάλλου αξίζει να σημειωθεί ότι στον Καναδά, τη Μεγάλη Βρετανία και την Ολλανδία δεν συνιστάται η διακοπή της ασπιρίνης για τις αγγειοχειρουργικές και ορθοπεδικές επεμβάσεις (Samama και συν. 2002, Smout και Stansby, 2003, Fijnheer και συν. 2003). Αντίθετα, το Αμερικανικό Κολέγιο Θωρακοχειρουργών και το Αμερικανικό Κολέγιο Καρδιολόγων συνιστούν διακοπή της ασπιρίνης και της κλοπιδογρέλης για 7-10 ημέρες, για να καταστεί δυνατή η σύνθεση νέων αιμοπεταλίων και να αποκατασταθεί η κανονική αιμοστατική λειτουργία του ασθενή (Eagle και συν. 2004, Douketis και συν. 2008). Πρόσφατα οι Li και συν (2012), σε μελέτη τους σε υγιείς εθελοντές, διαπίστωσαν ότι απαιτούνται 4 ημέρες μετά τη διακοπή της ασπιρίνης και 10 ημέρες μετά τη διακοπή της κλοπιδογρέλης για την επίτευξη ικανοποιητικής συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Εναλλακτικά, μπορούν να δοθούν αιμοπετάλια προεγχειρητικά για την πρόληψη της αιμορραγίας, ιδιαίτερα σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση (Maltais και συν. 2008). Οι Vilahur και συν. (2007) συνιστούν τη χορήγηση 10 μονάδων συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων προεγχειρητικά, όταν ο ασθενής λαμβάνει 300mg κλοπιδογρέλης και 12,5 μονάδες, όταν ο ασθενής λαμβάνει 600mg κλοπιδογρέλης για να επιτευχθεί και πάλι η συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διπλή θεραπεία επειδή η ασπιρίνη και η κλοπιδογρέλη έχουν χρόνο ημιζωής 12-24 ώρες, οι Thiele και συν (2012) συνιστούν τη διακοπή τους 12-24 ώρες προεγχειρητικά και μετάγγιση 2 μονάδων αιμοπεταλίων 1-2 ώρες πριν από την επέμβαση. Εφόσον υπάρχει έλεγχος της αιμορραγίας, ο ασθε-

surgery is not urgent, it is prudent to schedule it later in order to give the patient dual antiplatelet therapy for one month if he has metal stents and for 12 months when he has pharmacoactive stents. When surgery is urgent, the patient continues to take aspirin and will only stop clopidogrel, which will resume as soon as possible after bleeding control (Grines et al. 2007b).

Regarding prasugrel, which has irreversible action on platelets, preoperative discontinuation for 5-8 days is recommended, to improve the haemostatic mechanisms (Lin et al. 2013). Lately Zafar et al. (2013) in their study of samples of healthy volunteers, who received 60mg prasugrel and 325mg aspirin and had fresh platelets added simultaneously, found that prasugrel does not affect the platelets 6-12 hours post administration. So in an emergency surgery, in order to better control bleeding, fresh platelets may be administered 6 hours after the last dose of prasugrel, achieving thus 80% of their activity.

CONCLUSIONS

- Anticoagulants and antiplatelet drugs need not to be interrupted in minor oral surgery where local measures for haemostasis are used. In major maxillofacial surgery, drugs are interrupted the shortest time possible to control bleeding and prevent thrombosis.
- In case of bleeding, if the patient is taking anticoagulants clotting factors are administered and if he takes antiplatelets fresh platelets are the choice.
- In patients with stent receiving dual antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel), when a major intervention is scheduled, it better be after at least one month on drugs in case of metal stents and after 12 months in case of pharmacoactive stents. In emergency surgery clopidogrel only needs to be stopped, and recommence as soon as possible after control bleeding.

νής μπορεί να αρχίσει τη λήψη 100mg ασπιρίνης 6 ώρες μετεγχειρητικά ή αντίστοιχα 75mg κλοπιδογρέλης 24-48 ώρες μετά την επέμβαση.

Σε ασθενείς με μεταλλικά ή φαρμακοενεργά stents, οι οποίοι συνήθως λαμβάνουν διπλή θεραπεία δεν διακόπτονται τα φάρμακα για μικρές επεμβάσεις, με προϋπόθεση την χρήση τοπικών αιμοστατικών. Σε μια μεγάλη επέμβαση θεωρείται φρόνιμη η προεγχειρητική επικοινωνία του γναθοπροσωπικού χειρουργού με τον θεράποντα ιατρό του ασθενή. Εάν η επέμβαση δεν επείγει, τότε προγραμματίζεται αργότερα ώστε ο ασθενής να λάβει διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για ένα μήνα, εφόσον έχει μεταλλικά stents και 12 μήνες, όταν έχει φαρμακοενεργά stents. Όταν αυτή είναι επείγουσα, ο ασθενής συνεχίζει να λαμβάνει ασπιρίνη και σταματά μόνο την κλοπιδογρέλη, η οποία θα αρχίσει το συντομότερο δυνατόν μετά τον έλεγχο της αιμορραγίας (Grines και συν. 2007b).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν πρασουγρέλη, επειδή η δράση της στα αιμοπετάλια είναι μη αναστρέψιμη, συνιστάται διακοπή 5-8 ημέρες προεγχειρητικά για τη βελτίωση των αιμοστατικών μηχανισμών (Lin και συν. 2013). Τελευταία οι Zafar και συν. (2013) σε μελέτη τους σε δείγματα των υγιών εθελοντών, όπου είχαν τοποθετηθεί 60mg πρασουγρέλης, 325mg ασπιρίνης και προστέθηκαν ταυτόχρονα νωπά αιμοπετάλια, διαπίστωσαν ότι η πρασουγρέλη δεν επηρεάζει τα αιμοπετάλια 6-12 ώρες μετά τη χορήγηση της. Έτσι, σε μια επείγουσα χειρουργική επέμβαση για τον καλύτερο έλεγχο της αιμορραγίας, χορηγούνται στον ασθενή νωπά αιμοπετάλια 6 ώρες μετά την τελευταία δόση της πρασουγρέλης, ενώ επιπλέον αυτή τη χρονική στιγμή τα αιμοπετάλια έχουν ήδη αποκτήσει το 80% της δραστηριότητάς τους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

– Σε μικρή στοματική επέμβαση δεν διακόπτονται τα αντιπηκτικά και τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και χρησιμοποιούνται τοπικά μέτρα αιμόστασης.
– Στις μεγάλες γναθοπροσωπικές επεμβάσεις τα φάρμακα διακόπτονται για το μικρότερο δυνατόν χρονικό διάστημα, για τον έλεγχο της αιμορραγίας και την πρόληψη της θρόμβωσης.
– Σε περίπτωση αιμορραγίας χορηγούνται παράγοντες πήξης, αν ο ασθενής λαμβάνει αντιπηκτικά και νωπά αιμοπετάλια αν παίρνει αντιαιμοπεταλιακά.
– Σε ασθενείς με stents που παίρνουν διπλή θεραπεία (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη), μια μεγάλη γναθοπροσωπική επέμβαση προγραμματίζεται αργότερα, ώστε να πάρουν ένα μήνα την αγωγή όταν έχουν μεταλλικά stents και 12 μήνες, όταν έχουν φαρμακοενεργά stents. Σε επείγουσα χειρουργική διακόπτεται μόνο η κλοπιδογρέλη, η οποία ξαναρχίζει το συντομότερο δυνατό μετά τον έλεγχο της αιμορραγίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ/REFERENCES

Aframian DJ, Lalla RV, Peterson DE:.Management of dental patients taking common hemostasis- altering medications. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 103:1-11, 2007

Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G.: Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest: 141: e44S–88, 2012 doi: 10.1378/chest.11-2292

Aldridge E, Cunningbam LL.: Current Thoughts on Treatment of Patients Receiving Anticoagulation Therapy. J Oral Maxillofac Surg 68:2879-2887, 2010

Ardekian L, Gaspar R, Peled M, Brener B, Laufer D.: Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? JADA. 131:331-335, 2000

Bajkin BV, Popovic SL, Selakovic SD.: Randomized, prospective trial comparing bridging therapy using low-molecularweight heparin with maintenance of oral anticoagulation during extraction of teeth. J Oral Maxillofac Surg. 67:990–995, 2009

Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S, Hashomer T.: Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: Comparison of local hemostatic modalities. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 88:137-140, 1999

Brennan MT, Valerin MA, Noll JL, Napeñas JJ, Kent ML και συν: Aspirin use and post-operative bleeding from dental extractions. J Dent Res. 87:740-744, 2008

CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 348:1329-1339, 1996

Cardona-Tortajada F, Sainz-Gómez E, Figuerido-Garmendia J, de Robles-Adsuar AL, Morte-Casabó A. και συν: Dental extractions in patients on antiplatelκαι therapy. A study conducted by the Oral Health Department of the Navarre Health Service (Spain). Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 14:e588-592, 2009

Castellone DD, Van Cott EM.: Laboratory monitoring of new anticoagulants. Am J Hematol 85:185-187, 2010

Danos EA. Apparent potentiation of warfarin activity by tetracycline. Clin Pharmacol 11:806-808, 1992

Dewan K, Bishop K, Muthukrishnan A.: Management of patients on warfarin by general dental practitioners in South West Wales: continuing the audit cycle. Br Dent J. 206:E8. discussion 214–215, 2009 doi: 10.1038/sj.bdj.2009.112

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 133: 299S–339S, 2008 doi: 10.1378/chest.08-0675

Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK και συν: Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 141(Suppl 2):e326S-50S, 2012 doi: 10.1378/chest.11-2298

du Breuil AL, Umland EM.: Outpatient management of anticoagulation therapy. Am Fam Physician. 75:1031–1042, 2007

Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AG. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). J Thromb Haemost. 5:2211–2218, 2007

Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA και συν: ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). Circulation 110: e340–437, 2004

Eisele R, Melzer N, Englert C, Bramlage P, Spannagl M.: Bridging with the Low molecular weight heparin certoparin in patients requiring temporary discontinuation of oral anticoagulation – the non-interventional, retrospective REMEMBER study. Thrombosis Research 130:788–792, 2012

Fijnheer R, Urbanus RT, Nieuwenhuis HK. [Withdrawing the use of acetylsalicyclic acid prior to an operation usually not necessary]. Ned Tijdschr Geneeskd 147:21-25, 2003

Firriolo JF, Hupp WS. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 113:431-441, 2012

Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. Blood 115:15-20, 2010

Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB και συν: Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelκαι 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 115:813-818, 2007a

Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB και συν: Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelκαι 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. Catheter Cardiovasc Interv. 69:334-340, 2007b

Halfpenny W, Fraser JS, Adlam DM. Comparison of 2 hemostatic agents for the prevention of postextraction hemorrhage in patients on anticoagulants. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 92:257-259, 2001

Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, Meade TW, O'Connor CM και συν: Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126: 513S–48S, 2004

Harrison P, Robinson MS, Mackie IJ, Joseph J, McDonald SJ και συν: Performance of the platelκαι function analyser PFA-100 in testing abnormalities of primary haemostasis. Blood Coagul Fibrinolysis. 10:25-31, 1999

Heit JA. Perioperative Management of the Chronically Anticoagulated Patient. J Thromb Thrombolysis 12: 81-87, 2001

Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H και συν: Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 119: suppl, 8S-21S, 2001

Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL.: American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. Circulation 107:1692–1711, 2003

Jeske AH, Suchko GD.: Lack of a scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. JADA. 134:1492–1497, 2003

Jiménez Y, Poveda R, Gavaldá C, Margaix M, Sarrión G.: An update on the management of anticoagulated patients programmed for dental extractions and surgery. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 13:E176-179, 2008

Johnson-Leong C, Rada, R.E.: The use of low-molecular-weight heparins in outpatient oral surgery for patients receiving anticoagulation therapy. JADA 133:1083-1087, 2002

Kosyfaki P, Att W, Strub JR.: The dental patient on oral anticoagulant medication: a literature review. Journal of Oral Rehabilitation 38: 615–633, 2011

Larson BJ, Zumberg MS, Kitchens CS: A feasibility study of continuing dose-reduced warfarin for invasive procedures in patients with high thromboembolic risk. Chest 127:922-927, 2005

Levy JH, Key NS, Azran MS.: Novel oral anticoagulants; implications in the perioperative setting. Anesthesiology 113:726-745, 2010
Li C, Hirsh J, Xie C, Johnston MA, Eikelboom JW.: Reversal of the antiplatelκαι effects of aspirin and clopidogrel. J Thromb Haemost. 10:521-528, 2012 doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04641.x
Liew A, Eikelboom JW, O'Donnell M.: Randomized controlled trials of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. Curr Opin Cardiol 27:331–339, 2012
Lin L, Nizam SI, Fatahzadeh M. The impact of Prasugrel, a new antiplatelκαι agent, on dental care of patients. Quintessence Int. 44: 433-438, 2013 doi: 10.3290/ j.qi.a29183
Little JW, Miller CS, Henry RG, McIntosh BA.: Antithrombotic agents: implications in dentistry. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 93:544-551, 2002
Lozano AC, Perez MG, Esteve CG. Dental management in patients with hemostasis alteration. J Clin Exp Dent. 3:e120-126, 2011 doi:10.4317/jced.3.e120
Madrid C, Sanz M.: What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review Clin Oral Implants Res. 4:96–106, 2009
Maltais S, Perrault LP, Do QB.: Effect of clopidogrel on bleeding and transfusions after off-pump coronary artery bypass graft surgery: impact of discontinuation prior to surgery. Eur J Cardiothorac Surg 34: 127–131, 2008
Mehra P, Cottrell DA, Bestgen SC, Booth DF.: Management of heparin therapy in the high-risk, chronically anticoagulated, oral surgery patient: a review and a proposed nomogram. J Oral Maxillofac Surg. 58:198–202, 2000
Miyares MA, Davis K.: Newer oral anticoagulants: a review of laboratory monitoring options and reversal agents in the hemorrhagic patient. Am J Health-Syst Pharm. 69:1473-1484, 2012
Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K.: Hemostatic management of tooth extractions in patients on oral antithrombotic therapy. J Oral Maxillofac Surg. 66:51-57, 2008
Moyer TP, O'Kane DJ, Baudhuin LM, Wiley CL, Fortini A και συν: Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience. Mayo Clin Proc 84:1079-1094, 2009
Neel S.: Essential warfarin knowledge. In: Gulseth M, ed.: Managing anticoagulation patients in the hospital. Bethesda,MD: American Society of Health-System Pharmacists; 133-175, 2007
Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E.: Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. J Thromb Thrombolysis 31:326–343, 2011
Nutescu EA.: Oral anticoagulant therapies: Balancing the risks. Am J Health-Syst Pharm. 70:Suppl1:S3-11, 2013
Patatanian E, Fugate SE.: Hemostatic mouthwashes in anticoagulated patients undergoing dental extraction. Annals of Pharmacotherapy 40:2205-2210, 2006
Pollack CV, Faha FF.: Managing bleeding in anticoagulated patients in the emergency care setting. J Emerg Med. 45:467-747, 2013 doi: 10.1016/ j.jemermed.2013.03.016
Pototski M, Amenabar JM.: Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelκαι treatment. J Oral Sci 49;253-258, 2007
Rolfe S, Papadopoulos S, Cabral KP.: Controversies of anticoagulation reversal in life-threatening bleeds. J Pharm Pract 23:217-225, 2010
Samama CM, Bastien O, Forestier F, Denninger MH, Isetta C και συν: Antiplatelκαι agents in the perioperative period: expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001—summary statement. Can J Anaesth 49:S26-35, 2002
Scully C, Wolff A.: Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 94:57–64, 2002
Small DS, Li YG, Ernest CS, April JH, Farid NA και συν: Integrated analysis of pharmacokinetic data across multiple clinical pharmacology studies of prasugrel, a new thienopyridine antiplatelκαι agent. J Clin Pharmacol 51: 321–332, 2011
Smout J, Stansby G.: Current practice in the use of antiplatelκαι agents in the peri-operative period by UK vascular surgeons. Ann R Coll Surg Engl 85:97-101, 2003
Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, Spandorfer J, Douketis J και συν: Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. J Thromb Haemost. 4:1246–1252, 2006
Stein PD, Schunemann HJ, Dalen JE, Gutterman D.: Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126: 600S–8S, 2004
Thiele T, Sümnig A, Hron G, Müller C, Althaus K, Schroeder HWS, Greinacher A. Platelκαι transfusion for reversal of dual antiplatelκαι therapy in patients requiring urgent surgery: a pilot study. J Thromb Haemost 10: 968–971, 2012
Tinmouth AH, Morrow BH, Cruickshank MK, Moore PM, Kovacs MJ.: Dalteparin as periprocedure anticoagulation for patients on warfarin and at high risk of thrombosis. Ann Pharmacother 35:669-674, 2001
Todd DW, Roman A.: Outpatient use of low-molecular weight heparin in an anticoagulated patient requiring oral surgery: case report. J Oral Maxillofac Surg. 59:1090–1092, 2001
Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W και συν: Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost 103:1116–1127, 2010
Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, Viles-Gonzalez J F, Vorchheimer DA και συν: Normalization of platelets reactivity in clopidogrel-treated subjects. J Thromb Haemost 5: 82–90, 2007
Wahl MJ, Howell J: Altering anticoagulation therapy: a survey of physicians. J Am Dent Assoc. 127:625–626, 1996
Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Ezekowitz MD και συν: 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on Dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 123:1144–1150, 2011
Ward BB, Smith MH: Dentoalveolar procedures for the anticoagulated patient: literature recommendations versus current practice. J Oral Maxillofac Surg 65:1454-1460, 2007
Wildson F, Costa FWG, Rodrigues RR, de Sousa LHT, Francisco Carvalho SR και συν: Local hemostatic measures in anticoagulated patients undergoing oral surgery. A systematized literature review. ActaCir Bras.28:78-83, 2013
Zafar MU, Santos-Gallego C, Vorchheimer DA, Viles-Gonzalez JF, Elmariah S και συν: Platelκαι function normalization after a prasugrel loading-dose: time-dependent effect of platelκαι supplementation. J Thromb Haemost 11: 100–106, 2013

Διεύθυνση επικοινωνίας:
Σταύρος Βασιλείου
Ρόδου 1,
15351, Παλλήνη Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ.: 210 6666152, 6944397838
e-mail: st4391@otenet.gr

Address:
Stavros Vassiliou
1, Rodos Str.
15351, Pallini Athens, Greece
Tel.: 0030 210 6666152, 0030 6944397838
e-mail: st4391@otenet.gr