

Wspólne stanowisko kardiologiczno-stomatologiczne dotyczące postępowania u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo poddawanych zabiegom stomatologicznym

Dental cardio common position for dealing anticoagulation in patients undergoing dental procedures

Piotr Pruszczyk¹, Michał Ciurzyński¹, Grzegorz Opolski², Janina Stępińska³, Beata Wożakowska-Kapłon⁴, Zbigniew Kalarus⁵, Jarosław Kaźmierczak⁶, Renata Górka⁷, Elżbieta Mierzińska-Nastalska⁸, Andrzej Wojtowicz⁹, Zygmunt Stopa¹⁰, Dariusz Mateńko⁹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

²Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

³Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Instytut Kardiologii, Warszawa

⁴Kliniczny Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Wojewódzki Szpital Zespolony, Kielce

⁵Oddział Kliniczny Kardiologii, Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

⁶Klinika Kardiologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, SPSK Nr 2, Szczecin

⁷Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁸Katedra Protetyki Stomatologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁹Zakład Chirurgii Stomatologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

¹⁰Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Chirurgii Jamy Ustnej i Implantologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Recenzenci/Reviewers:

Prof. dr hab. n. med. Waldemar Banasiak — Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Konopka — Polskie Towarzystwo Periodontologiczne

Prof. dr hab. n. med. Marcin Kurzyna — Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Prof. dr hab. n. med. Jan Zapala — Polskie Towarzystwo Chirurgii Jamy Ustnej i Szczękowo-Twarzowej

1. WSTĘP

Dynamiczny rozwój medycyny, w tym farmakoterapii, spowodował znaczne zmiany we wskazaniach i sposobach prowadzenia leczenia przeciwzakrzepowego. Warto przypomnieć, że terapia przeciwzakrzepowa obejmuje zarówno stosowanie leków hamujących aktywność płytek krwi, czyli leków przeciwplatek (antyagregacyjnych), jak i preparatów hamujących aktywność osoczowych czynników krzepnięcia, czyli leków przeciwkrzepliwych (antykoagulantów). Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami u wielu pacjentów z różnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego istnieją wskazania do terapii przeciwzakrzepowej. Należy mocno podkreślić, że często stosowanie leków przeciwzakrzepowych jest nie tylko wskazane, ale wręcz konieczne, a czasowe przerwanie leczenia bezpośrednio zagraża życiu

chorego. U niektórych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych zachodzi konieczność stosowania jednoczesnej terapii dwoma lekami przeciwplatekowymi, tzw. podwójnej terapii przeciwplatekowej. W innych przypadkach wykorzystuje się połączenie leku przeciwplatekowego z przeciwkrzepliwym, a niektórzy chorzy ze względu na bardzo wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych muszą jednocześnie otrzymywać dwa leki przeciwplatekowe łącznie z lekiem przeciwkrzepliwym, tzw. terapię potrójną. Co bardzo ważne, ostatnio do leczenia przeciwkrzepliwego oprócz od lat stosowanych antagonistów witaminy K (VKA — acenokumarolu i warfaryny) wprowadzono nowe doustne antykoagulanty, tzw. doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (DAnonVK) o całkowicie odmiennej farmakokinetyce i odmiennych od VKA zasadach monitoro-

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Michał Ciurzyński, Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Lindleya 4, 02–005 Warszawa, e-mail: michal.ciurzynski@wum.edu.pl

Kardiologia Polska Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne 2016

wania i przerywania terapii. Do tej grupy należą: apiksaban, dabigatran, riwaroksaban i edoksaban. Natomiast w leczeniu antyagregacyjnym dysponujemy już nie tylko tradycyjnym kwasem acetylosalicylowym (ASA) i kłopidogrelem, ale również nowymi lekami, tj. tikagrelor i prasugrelem.

Stosowanie leków przeciwkrzepliwych i przeciwplatekcyjnych zmniejsza ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych, takich jak udar mózgu u chorych z migotaniem przedsionków (AF), ponownych zawałów serca i zakrzepicy w stenii wszczepionym do tętnicy wieńcowej czy nawrotów zatorowości płucnej. Z kolei ich zastosowanie nieodłącznie wiąże się z podwyższonym ryzykiem powikłań krwotocznych, szczególnie w okresie okołozabiegowym. Dlatego podejmując decyzję o czasowym zaprzestaniu leczenia przeciwkrzepliwego przed różnymi procedurami inwazyjnymi, zarówno dużymi operacjami, jak i zabiegami stomatologicznymi, zawsze należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych związanych z czasowym odstawieniem terapii i ryzyko krwawień w okresie okołozabiegowym przy jej kontynuacji. Wszystko to powoduje konieczność praktycznego omówienia postępowania u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo w okresie przed i po przebytych zabiegach stomatologicznych.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wspólne stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Towarzystw Stomatologicznych dotyczące postępowania u chorych leczonych przeciwzakrzepowo przed i po zabiegach stomatologicznych.

2. OCENA RYZYKA POWIKŁAŃ KRWOTOCZNYCH

Wśród powikłań krwotocznych wyróżnia się powikłania miejscowe, których ryzyko wiąże się z wykonywaną procedurą zabiegową i może wpływać na konieczność czasowego zaprzestania terapii przeciwzakrzepowej. Indywidualne ryzyko krwawienia ogólnoustrojowego wynikające z długotrwałego prowadzenia takiej terapii zawsze jest uwzględniane przy podejmowaniu decyzji o rozpoczynaniu leczenia przeciwzakrzepowego, jego intensywności i czasie prowadzenia.

2.1. Ocena ryzyka miejscowych powikłań krwotocznych związanych z zabiegiem

Ryzyko miejscowych powikłań krwotocznych związanych z zabiegami stomatologicznymi i chirurgicznymi w obrębie twarzoczaszki przedstawiono w tabeli 1. Zagrożenie powikłaniami krwotocznymi podzielono na 3 kategorie: niskie, pośrednie i wysokie. W zależności od stopnia ryzyka jest wskazane odpowiednie postępowanie okołozabiegowe (patrz rozdz. 6 i 7)

Większość zabiegów wymienionych w tabeli 1 wykonuje się w znieczuleniu nasiąkowym i/lub przewodowym. Zabiegi z zakresu chirurgii szczękowo-twarzowej zazwyczaj przeprowadza się w sedacji lub w narkozie. Znieczulenie może stanowić potencjalne źródło krwawienia lub nawet krwotoku w przypadku wkłucia w okolicę naczynia.

Skomplikowane zabiegi (implantologia, podnoszenie dna zatoki, augmentacja tkanek miękkich i/lub twardych, regeneracja tkanek twardych) stanowią średnie lub wysokie ryzyko krwawienia.

2.2. Ocena ryzyka ogólnoustrojowych powikłań krwotocznych

Jak wspomniano, u każdego chorego jeszcze przed rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowego konieczna jest ocena indywidualnego ryzyka krwawienia. Chociaż ryzyko krwawień ogólnoustrojowych jedynie w niewielkim stopniu bezpośrednio wpływa na sposób postępowania w okresie okołozabiegowym, to warunkuje dobór leków przeciwzakrzepowych oraz intensywność i czas terapii przeciwzakrzepowej. Opracowano łatwą w użyciu, punktową skalę oceny ryzyka wystąpienia krwawienia — HAS-BLED [1], w której uwzględniono obecność następujących czynników ryzyka krwawienia: źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe > 160 mm Hg), upośledzona czynność nerek (przewlekła dializoterapia, stan po przeszczepieniu nerki lub stężenie kreatyniny w osoczu $\geq 200 \mu\text{mol/l}$), upośledzona czynność wątroby (np. marskość lub cechy biochemiczne istotnego uszkodzenia wątroby — stężenia bilirubiny > $2 \times$ i ALT/AST > $3 \times$ powyżej normy), przebyty udar mózgu, wywiad krwawienia lub predyspozycji do krwawienia, wahaniami międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR; > 40% oznaczeń nieprawidłowych), jeżeli wcześniej stosowane było leczenie za pomocą VKA, wiek > 65 lat, przyjmowanie leków przeciwplatekcyjnych lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz nadużywanie alkoholu. Przyznaje się 1 punkt za każdy z wymienionych czynników (maksymalnie 9 punktów). Trzy lub więcej punktów w skali HAS-BLED świadczy o podwyższonym ryzyku krwawień. Często w tej grupie leczenie przeciwzakrzepowe prowadzi się z mniejszą intensywnością, a okres łącznego stosowania leków przeciwzakrzepowych skraca się do niezbędnego minimum, a przede wszystkim osoby z tej grupy wymagają szczególnego nadzoru podczas terapii.

3. OCENA RYZYKA POWIKŁAŃ ZAKRZEPOWO-ZATOROWYCH

3.1. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków

Migotanie przedsionków dotyczy 1–2% ogólnej populacji, a częstość jego występowania wzrasta z wiekiem. Arytmia ta wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niedokrwiennego udaru mózgu i zatorów tętniczych. Udar związany z AF ma zazwyczaj ciężki przebieg i prowadzi do trwałego inwalidztwa lub nawet zgonu. Trzeba pamiętać, że napadowe AF wiąże się z takim samym ryzykiem udaru mózgu, jak przetrwała i utrwalona forma arytmii. Pacjenci z AF związanym z wadą zastawkową stanowią grupę wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i wymagają leczenia (patrz

Tabela 1. Ryzyko krwawień związane z zabiegami stomatologicznymi

Procedura	Ryzyko krwawień		
	Niskie	Pośrednie	Wysokie
Stomatologia zachowawcza	Otworzenie komory zęba/usunięcie miazgi zęba w leczeniu endodontycznym Krwawienie z tkanek dziąsła, np. w leczeniu ubytków V klasy, przy zakładaniu formówki		
Protetyka	Szlifowanie zębów pod korony protetyczne Rozcięcie korony protetycznej		
Periodontologia	Skaling naddziąsłowy wraz z polerowaniem powierzchni zębowych Piaskowanie zębów	Skaling poddziąsłowy i „root debridement” Plastyka i wycięcie wędzidełek warg i języka Zabiegi chirurgii periodontologicznej (resekcyjne i regeneracyjne) Zabiegi periodontologicznej chirurgii plastycznej (augmentacja dziąsła materiałami ksenogennymi/alloplastycznymi, chirurgiczne wydłużanie koron, zapobieganie deformacjom wyrostka zębodołowego po ekstrakcjach zębów)	Zabiegi periodontologicznej chirurgii plastycznej (augmentacja dziąsła autogennymi przeszczepami tkanek miękkich z błony śluzowej podniebienia)
Chirurgia stomatologiczna	Ekstrakcja pojedynczego zęba Ekstrakcje rozchwianych zębów	Ekstrakcja zębów z mobilizacją płata i szyciem Operacyjne usunięcie „zęba mądrości” Resekcja wierzchołka korzenia, hemisekcja	
Chirurgia przedprotetyczna	Usunięcie fałdów włóknistych laserem	Usunięcie fałdów włóknistych skalpelem Plastyka dziąsła w leczeniu przedprotetycznym	
Implantologia	Wszczepienie pojedynczych implantów, wszczepienie implantów metodą bezpłatową	Wszczepienie segmentalne implantów Podniesienie dna zatoki metodą zamkniętą wraz z modyfikacjami (metoda hydrauliczna)	Jednoczesne wszczepienie 6–10 implantów w bezzębiu, z pełnym odstąpieniem kości szczęk Obustronne podniesienie dna zatoki metodą okna bocznego
Onkologia/ /patologia jamy ustnej	Odparowanie zmiany laserem (np. brodawczak, naczyniak) bez wskazań do badań histopatologicznych	Wyluszczenie torbieli zębopochodnej Usunięcie małego guza Usunięcie/biopsja terapeutyczna zmiany w obrębie błony śluzowej (np. brodawczak, leukoplakia) skalpelem ze wskazaniem do badań histopatologicznego	
Chirurgia czaszkowo-szczękowo-twarzowa		Artroskopia/artrocenteza Zabiegi lipofilingu Wypełnianie defektów tkanek twarzy	Zabiegi ortognatyczne Zabiegi onkologiczne/(resekcja szczęk Radykalne zabiegi rekonstrukcyjne Parotidektomia, sialoadenektomia Zabiegi rekonstrukcyjne w obrębie oczodołów Leczenie złamań kości minipłytami do osteosyntezy

Tabela 2. Skala CHA₂DS₂-VASC

Czynnik ryzyka	Wynik
Zastoinowa niewydolność serca/dysfunkcja lewej komory	1
Nadciśnienie tętnicze	1
Wiek ≥ 75 lat	2
Cukrzyca	1
Udar mózgu/przemijające niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego/incydent zakrzepowo-zatorowy	2
Choroba naczyniowa ^a	1
Wiek 65–74 lat	1
Płeć żeńska	1
Maksymalny wynik	9

^aPrzebyty zawał serca, miażdżyca naczyń obwodowych, blaszki miażdżycowe w aorcie. Płeć żeńska nie jest samodzielnym czynnikiem

niziej), które nie powinno być przerywane w okresie okołozabiegowym. Za zastawkowe AF uważa się arytmie związane ze: stenozą mitralną, stanem po plastyce mitralnej, stanem po wszczepieniu mechanicznej zastawki, 3 miesiące po wszczepieniu biologicznej protezy zastawkowej. Natomiast w grupie chorych z niezastawkowym AF ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu jest różne i waha się od ok. 1% rocznie w grupie niskiego ryzyka do ponad 15–20% w grupie wysokiego ryzyka. Tym samym, skoro chorzy z niezastawkowym AF stanowią niejednorodną grupę ryzyka powikłań, to i intensywność zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym oraz postępowanie w okresie okołozabiegowym będzie różne w zależności od indywidualnego zagrożenia udarem.

U wszystkich pacjentów z niezastawkowym AF należy dokonać stratyfikacji ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, posługując się opracowanymi w tym celu skalami. Preferowaną skalą oceny, od której zależy zarówno wybór przewlekłej terapii przeciwzakrzepowej, jak i postępowanie w okresie okołozabiegowym, jest skala CHA₂DS₂-VASC przedstawiona w tabeli 2 [1].

Roczne ryzyko udaru (%) na podstawie wyniku skali CHA₂DS₂-VASC wynosi: 0 — 0%; 1 — 1,3%; 2 — 2,2%; 3 — 3,2%; 4 — 4,0%; 5 — 6,7%; 6 — 9,8%; 7 — 9,6%; 8 — 6,7%; 9 — 14,2%.

Pacjenci z punktacją w skali CHA₂DS₂-VASC ≥ 1, przy braku przeciwwskazań, powinni być leczeni za pomocą VKA z utrzymaniem INR 2,0–3,0 lub DANonVK. W przypadku braku zgody pacjentów na powyższe leczenie przeciwkrzepliwie można rozważyć zastosowanie skojarzonej terapii przeciwplatekowej (ASA w dawce 75–100 mg/d. i kłopidogrel 75 mg/d.) przy małym ryzyku powikłań krwotocznych lub mniej skuteczną monoterapię ASA w dawce 75–325 mg/d.

Niestety mimo opublikowania szczegółowych zaleceń dotyczących prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z AF nadal nie wszyscy chorzy są prawidłowo le-

czeni. Zdarzają się pacjenci z grupy bardzo wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych niepoddani odpowiedniemu leczeniu i odwrotnie. Nierzadko osoby bez wskazań do terapii antykoagulacyjnej są przewlekłe leczeni przeciwkrzepliwie. Pacjenci z niezastawkowym AF i < 4 punktami w tej skali są uznawani za osoby z niskim/umiarkowanym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, natomiast osoby z punktacją w skali CHA₂DS₂-VASC wynoszącą 4 punkty lub więcej stanowią grupę wysokiego ryzyka udaru lub zatoru obwodowego nawet podczas krótkotrwałej przerwy w antykoagulacji i zgodnie z obecnymi wytycznymi leczenie takie nie powinno być przerywane.

3.2. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z protezą zastawki serca

Wśród protez zastawkowych wyróżnia się protezy mechaniczne i biologiczne. Ze względu na bardzo duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych niezależnie od współistnienia AF chorzy z zastawkami mechanicznymi bezwzględnie wymagają antykoagulacji do końca życia przy zastosowaniu VKA. DANonVK nie powinny być stosowane u chorych z zastawkami mechanicznymi. W przypadku konieczności odstawienia VKA bezwzględnie należy stosować terapię pomostową (patrz rozdz. 7.1.). W przypadku zastawek biologicznych zazwyczaj leczenie przeciwkrzepliwie jest zalecane przez 3 miesiące po ich implantacji. Długotrwała antykoagulacja z reguły nie jest wskazana, chyba że współistnieją inne przesłanki do takiej terapii (np. AF).

3.3. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u osób z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) obejmuje zatorowość płucną i zakrzepicę żył głębokich. W jej terapii stosuje się leki z różnych grup farmakologicznych: głównie heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH), VKA i DANonVK. Czas antykoagulacji jest indywidualny i waha się od co najmniej 3 miesięcy aż do terapii dożywotniej. Przyjmuje się, że 3-miesięczny okres antykoagulacji jest wystarczający dla chorych z pierwszorazowym epizodem ŻChZZ i przemijającym czynnikiem ryzyka (np. osoby z zakrzepicą żylną, która była związana z unieruchomieniem kończyny w opatrunku gipsowym). Podczas gdy osoby np. po przebytych kilku epizodach ŻChZZ lub z ciężkimi postaciami wrodzonych lub nabytych trombofilii (szczegółowe omawianie trombofilii przekracza zakres niniejszego opracowania) lub bez usuwalnego czynnika ryzyka, np. z chorobą nowotworową, stanowią grupę wysokiego ryzyka nawrotu i wymagają długotrwałej, a często dożywotniej terapii w celu uniknięcia kolejnych nawrotów ŻChZZ [2]. Pierwsze 3 miesiące po każdym ostrym epizodzie ŻChZZ to w przypadku zaprzestania antykoagulacji okres wysokiego ryzyka nawrotu, jednak w miarę upływu czasu ryzyko nawrotu choroby stopniowo się zmniejsza. Podsumowując, należy przyjąć, że chorzy z ostrym epizodem

ŻChZZ w ciągu 3 miesięcy od epizodu oraz osoby z ciężkimi postaciami wrodzonych lub nabytych trombofilii, a także pacjenci z nawrotową ŻChZZ stanowią grupę wysokiego ryzyka nawrotu choroby.

3.4. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u osób po przebytych ostrym zespole wieńcowym i innych postaciach choroby wieńcowej

Chorzy z różnymi postaciami klinicznymi miażdżycy, w tym choroby wieńcowej, wymagają dożywotniego leczenia przeciwplatekowego. Wyjątek stanowią pacjenci z chorobą wieńcową stabilną przez okres ostatnich 12 miesięcy, którzy wymagają przewlekłej antykoagulacji, np. z powodu AF. Takich chorych należy leczyć jedynie przeciwkrzepliwie za pomocą VKA lub DANonVK, rezygnując z leczenia przeciwplatekowego. Intensywność terapii przeciwplatekowej zależy od ryzyka wystąpienia ostrego niedokrwienego epizodu sercowo-naczyniowego, w tym zawału serca i udaru mózgu. I tak, wszyscy pacjenci z udokumentowaną stabilną chorobą wieńcową lub objawową miażdżycą tętnic (np. tętnic kończyn dolnych) wymagają przewlekłego stosowania 1 leku przeciwplatekowego. W warunkach polskich najczęściej jest to ASA w dawce 75–100 mg/d.

Szczególną grupę stanowią chorzy po przebytych w ciągu poprzedzających 12 miesięcy ostrym epizodzie wieńcowym (ACS), tj. zawale serca z lub bez uniesienia odcinka ST, czy epizodzie niestabilnej choroby wieńcowej. U pacjentów takich, niezależnie od zastosowanego w ostrym okresie sposobu leczenia: zachowawczego, wykonania przeszłkowej interwencji wieńcowej lub leczenia kardiologicznego z wykonaniem pomostów aortalno-wieńcowych, powinno się przez 12 miesięcy zastosować podwójną terapię przeciwplatekową: ASA w połączeniu z kłopidogrelem albo ASA w połączeniu z jednym z nowych leków antyagregacyjnych, tj. tikagrelorem (Brilique®) lub prasugrelem (Effient®) [3]. Taka intensywna terapia antyagregacyjna w ciągu pierwszych 12 miesięcy po ACS wynika z wysokiego ryzyka wystąpienia kolejnych ostrych epizodów niedokrwienych i należy przyjąć, że bez konsultacji kardiologicznej lub internistycznej takiego leczenia nie można w tym okresie modyfikować. Wyjątek może stanowić wystąpienie maszynego krwawienia. W późniejszym okresie, tj. po 12 miesiącach od ACS, zastosowanie pojedynczego leku jest wystarczające. Po wszczęciu stentu do tętnic wieńcowych z powodu ACS szczególnie ważne jest stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej [3]. W odniesieniu do osób ze stabilną chorobą wieńcową, planowo poddanych zabiegowi angioplastyki, obecne zalecenia rekomendują co najmniej 1-miesięczny czas trwania podwójnej terapii przeciwplatekowej po implantacji stentu niepowlekanego lekiem (BMS) oraz 6-miesięczny po implantacji stentu nowej generacji uwalniającego lek (DES) [3].

Pewne kontrowersje i nieporozumienia wiążą się ze stosowaniem, a więc i z odstawianiem ASA w prewencji pierwot-

nej zdarzeń sercowo-naczyniowych, tj. u osób bez klinicznie istotnej miażdżycy. Jest coraz więcej danych wskazujących na brak uzasadnienia dla stosowania leków antyagregacyjnych w tej grupie pacjentów. W najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2012 roku dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego nie rekomenduje się ASA i kłopidogrelu w prewencji pierwotnej u osób bez klinicznie jawnej miażdżycy ze względu na zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych.

4. LEKI STOSOWANE W TERAPII PRZECIWPŁYTKOWEJ I PRZECIWKRZEPLIWEJ

4.1. Leki przeciwplatekowe

Kwas acetylosalicylowy. Należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych o właściwościach przeciwbólowych, przeciwgorączkowych i przeciwzapalnych. Działa poprzez nieodwracalne hamowanie cyklooksygenazy kwasu arachidonowego. Hamując syntezę tromboksanu A₂, ASA nieodwracalnie hamuje agregację płytek krwi. Początek działania przeciwplatekowego ujawnia się po 60 min od doustnego przyjęcia leku. Główne kardiologiczne wskazania do stosowania ASA to: stabilna choroba wieńcowa, ACS, stan po przebytych udarze mózgu lub przemijającym niedokrwieniu mózgu, miażdżycą tętnic obwodowych. Dawka podtrzymująca stosowana przewlekle wynosi 75–100 mg/d. *p.o.* Po odstawieniu leku kliniczny efekt przeciwplatekowy utrzymuje się przez ok. 5 dni.

Kłopidogrel. Jest pochodną tienopirydyny o właściwościach hamujących agregację płytek krwi. Jest prolekiem, ulegającym przekształceniu do postaci czynnej biologicznie, nieodwracalnie reagującej z receptorami P2Y₁₂ znajdującymi się na powierzchni płytek krwi. Po podaniu doustnym kłopidogrel osiąga szczyt swego działania po 60 min. Wskazania do stosowania kłopidogrelu obejmują różne postaci choroby wieńcowej. U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową poddawanych planowej angioplastyce naczyń wieńcowych zaleca się podanie dawki nasycającej 600 mg przed procedurą w przypadku znanej anatomii tętnic wieńcowych, a następnie kontynuowanie w dawce 75 mg/d. przez co najmniej 1 miesiąc w przypadku implantacji stentu niepowlekanego lekiem (BMS) i przez 6 miesięcy przy użyciu stentu powlekanego (DES) [3]. U pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) jak i bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) oraz niestabilną chorobą wieńcową kłopidogrel powinien być podany w dawce nasycającej 600 mg i kontynuowany w dawce 75 mg/d. przez 12 miesięcy.

Prasugrel (Effient®) hamuje agregację płytek krwi przez trwałe związanie aktywnego metabolitu z receptorami P2Y₁₂ na płytkach krwi. Po podaniu doustnej dawki nasycającej początek działania prasugrelu następuje już po 15–30 min. Wskazania do stosowania prasugrelu obejmują: pacjentów z STEMI i NSTEMI oraz z niestabilną chorobą wieńcową. Dawka nasycająca prasugrelu wynosi 60 mg, a następnie należy kontynuować podawanie leku w dawce 10 mg/d. przez 12 miesięcy.

Tikagrelor (Brilique®) jest kolejnym lekiem hamującym agregację płytek krwi poprzez wiązanie z płytkowym receptorem P2Y₁₂. Początek działania po podaniu dawki nasycającej następuje już po ok. 30 min. Leczenie tikagrelorem jest wskazane u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (niestabilna choroba wieńcowa, STEMI, NSTEMI) w dawce nasycającej 180 mg, a następnie 90 mg 2 razy na dobę przez 12 miesięcy.

5. LEKI PRZECIWKRZEPLIWE

5.1. Antagoniści witaminy K (VKA)

Witamina K bierze udział w syntezie czynników krzepnięcia II, VII, IX, X oraz białek C i S. VKA są pochodnymi kumaryny, blokującymi karboksylację białek zależnych od witaminy K, czego wynikiem jest wytwarzanie w wątrobie czynników krzepnięcia o zmniejszonej aktywności prokoagulacyjnej. Mechanizm działania VKA warunkuje ich opóźnione o kilka dni działanie od rozpoczęcia podawania leku. Analogicznie, po zaprzestaniu przyjmowania VKA potrzeba kilku dni na ustąpienie efektu przeciwwkrzepliwego, co wiąże się z koniecznością wytworzenia w wątrobie aktywnych czynników krzepnięcia.

W Polsce stosuje się acenokumarol i warfarynę. Warfarynę cechuje dłuższy czas do osiągnięcia maksymalnego działania i dłuższy okres działania. Po odstawieniu warfaryny efekt przeciwwkrzepliwu utrzymują się ok. 5 dni, podczas gdy acenokumarolu 2–3 dni. Ma to istotne znaczenie podczas planowania zabiegów wymagających czasowego zaprzestania antykoagulacji. Główne wskazania do stosowania VKA to: zapobieganie powikłaniom zatorowym u pacjentów z AF, prewencja powikłań zakrzepowo-zatorowych u osób z protezami mechanicznymi zastawek serca oraz leczenie ŻChZZ. Terapia za pomocą VKA wymaga regularnego monitorowania INR, ponieważ zapotrzebowanie na VKA jest indywidualne i zmienne w czasie. Wynika to z licznych interakcji VKA z żywieniem szczególnie bogatym w witaminę K oraz z interakcji z lekami. U pacjentów z zakrzepicą ich podawanie zawsze należy rozpoczynać przy jednoczesnym stosowaniu heparyny niefrakcjonowanej (UFH) lub LMWH. Efekt przeciwwkrzepliwu pojawia się po 2–3 dniach stosowania VKA. Jeżeli leczenie za pomocą VKA rozpoczęto jednocześnie z UFH lub LMWH, można ją odstawić, gdy uzyskano terapeutyczną wartość INR (zazwyczaj 2,0–3,0, a w przypadku większości mechanicznych zastawek serca 2,5–3,5) przez 2 kolejne dni. Dawkowanie VKA musi być indywidualnie dobrane dla każdego pacjenta na podstawie monitorowanego INR. W leczeniu ŻChZZ oraz w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z AF zaleca się INR 2,0–3,0.

5.2. Heparyny i pentasacharydy

W praktyce klinicznej stosuje się UFH oraz różne preparaty LMWH, które różnią się od UFH i między sobą profilem działania. Heparyna niefrakcjonowana nie wchłania się z przewodu pokarmowego, dlatego jest stosowana we wlewach

dożylnych lub iniekcjach podskórnych. Podawana dożylnie jest wykorzystywana w początkowym okresie leczenia ŻChZZ, ACS, ostrych tętniczych zatorów obwodowych, skrzeplin wewnątrzsercowych, zakrzepicy sztucznych zastawek serca lub zakrzepicy na cewnikach wewnątrznaczyniowych. Heparyna niefrakcjonowana ma również zastosowanie w wewnątrzszpitalnej profilaktyce zatorów u pacjentów z AF lub sztucznymi zastawkami serca. Główny mechanizm jej działania przeciwwkrzepliwego polega na aktywacji antytrombiny, co powoduje hamowanie trombiny (czynnika IIa). Heparyna niefrakcjonowana słabiej hamuje czynniki Xa, IXa, XIa i XIIa. Po podaniu dożylnym efekt jej działania jest natychmiastowy, a okres półtrwania zależy od podanej dawki — im większa dawka, tym dłuższy czas połowicznej eliminacji, który może wynosić 1–5 h. Po wstrzyknięciu podskórnym biodostępność UFH wynosi ok. 30%, efekt przeciwwkrzepliwu jest opóźniony i występuje po 2–4 h. Heparyna niefrakcjonowana jest metabolizowana w wątrobie, a następnie wydalana przez nerki w postaci nieaktywnej. Terapię za pomocą UFH należy monitorować, oceniając czas koalinowo-kefalinowy (APTT). Zalecane wydłużenie APTT wynosi najczęściej 1,5–2,5 razy w stosunku do wartości wyjściowych. Brak wydłużenia APTT przy stosowaniu dużych dawek UFH nasuwa podejrzenie znacznego niedoboru antytrombiny.

Heparyny drobnocząsteczkowe mają masę cząsteczkową mniejszą niż UFH, a poszczególne LMWH różnią się między sobą. Preparaty LMWH silniej niż UFH hamują aktywność czynnika Xa (główny efekt przeciwwkrzepliwu), słabiej natomiast wpływają na reakcję trombina-antytrombina i tym samym nie powodują istotnego wydłużenia APTT. Heparyny drobnocząsteczkowe różnią się między sobą składem i mają odmienny wpływ na II i X czynnik krzepnięcia, dlatego nieuzasadnione jest założenie, że dwa preparaty charakteryzujące się podobną aktywnością anty-Xa spowodują podobny efekt przeciwwkrzepliwu. Heparyny drobnocząsteczkowe są stosowane podskórnie, rzadziej dożylnie, cechuje je wysoka biodostępność i przewidywalny profil farmakokinetyczny. Po jednorazowym podaniu podskórnym maksymalny efekt przeciwwkrzepliwu LMWH występuje po 2–3 h, a działanie przeciwwkrzepliwu jednorazowej dawki utrzymuje się do 24 h. Heparyny drobnocząsteczkowe są wydane głównie przez nerki, co powoduje, że u chorych z ciężką dysfunkcją nerek ich dawkowanie musi być ostrożne, a dawki niektórych z nich są redukowane.

Fondaparinux jest syntetycznym pentasacharydem wybiórczo hamującym aktywność czynnika Xa krzepnięcia i jest podawany podskórnie. Mimo wielu zalet w Polsce jest rzadko stosowany.

5.3. Doustne antykoagulanty nieantagoniści witaminy K (DAnonVK)

Doustne antykoagulanty nieantagoniści witaminy K należą do dwóch grup farmakologicznych: bezpośrednich inhibitorów

trombiny (dabigatran) lub inhibitorów aktywnego czynnika X (riwaroksaban, apiksaban i edoksaban). W przeciwieństwie do innych antykoagulantów: LMWH, UFH i VKA leki te bezpośrednio i wybiórczo hamują jeden czynnik krzepnięcia krwi i nie wymagają do swego działania kofaktorów. DAnonVK są stosowane głównie w zapobieganiu powikłaniom zatorowym u chorych z niezastawkowym AF, w leczeniu ŻChZZ oraz w jej pierwotnej profilaktyce u osób poddawanych wymianie stawu biodrowego lub kolanowego.

Obecnie nie ma powszechnie dostępnej, wystandaryzowanej laboratoryjnej metody monitorowania antykoagulacyjnego efektu dabigatranu [4, 5], riwaroksabanu [6–8] i apiksabanu [9]. Dlatego też zaleca się, aby u każdego pacjenta przed włączeniem antykoagulantu, w tym DAnonVK, określić grupę krwi i ocenić podstawowe parametry hemostazy oraz liczbę płytek krwi. DAnonVK nie wymagają monitorowania parametrów krzepnięcia podczas ich stosowania. Chociaż w różny sposób wydłużają one niektóre parametry hemostazy, takie jak APTT, czas protrombinowy i INR, to zmiany tych wskaźników nie odzwierciedlają stopnia antykoagulacji i nie mogą być podstawą do modyfikowania dawek leków. DAnonVK w różnym stopniu są wydalane przez nerki, dlatego też ich stosowanie jest przeciwwskazane u chorych ze znacznym upośledzeniem czynności nerek [estymowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) < 30 ml/min; wyliczany w każdym laboratorium na podstawie stężenia kreatyniny we krwi, wieku i płci pacjenta]. Czynność nerek powinna być regularnie kontrolowana, szczególnie u chorych z eGFR < 60 ml/min (co ok. 3 miesiące). Po podaniu doustnym szybko (bo po 2–3 h) uzyskuje się pełen efekt przeciwkrzepliwy, dlatego też nie należy tych leków stosować łącznie z innymi antykoagulantami, np. LMWH. Ze względu na nerkową eliminację DAnonVK czas trwania efektu przeciwkrzepliwego waha się zależnie od czynności nerek i u chorych ze znacznym jej upośledzeniem okres ten może być wydłużony, co ma istotne znaczenie przy planowaniu zabiegów inwazyjnych.

Bezpośrednie inhibitory trombiny. Dabigatran, aktywny metabolit leku prekursorowego eteksyłanu dabigatranu (Pradaxa®), swoiście i odwracalnie blokuje trombinę. Lek jest podawany doustnie w dawce 2×150 mg/d. lub 2×110 mg/d. Jego działanie jest szybkie (po 2–3 h od podania) i utrzymuje się około doby. Dabigatran wydalany jest głównie z moczem (ok. 80%) i dlatego też u chorych z upośledzeniem czynności nerek efekt przeciwkrzepliwy utrzymuje się dłużej, nawet do kilku dni. Jak wspomniano, klasyczne laboratoryjne parametry krzepnięcia nie odzwierciedlają stopnia antykoagulacji w trakcie stosowania dabigatranu. Przy przewlekłym leczeniu dabigatranem w dawce 150 mg co 12 h APTT ulega istotnemu (1,5–3-krotnemu) wydłużeniu, ale stopień tego wydłużenia nie koreluje ściśle ze stężeniem dabigatranu w osoczu. Opracowano wskaźnik dTT (rozcieńczony czas trombinowy — *diluted thrombin time*), który pozwala na ilościowy pomiar dabigatranu w osoczu (wynik wyrażony w sekundach

lub ng/ml). Nie zaleca się rutynowego monitorowania terapii DAnonVK, ale określenie dTT jest pomocne w ocenie stężenia dabigatranu w szczególnych sytuacjach klinicznych (poważne krwawienia, konieczność natychmiastowej operacji, ocena stosowania się chorego do zaleceń), chociaż dostępność tego testu jest bardzo ograniczona.

Jak wspomniano, APTT nie nadaje się do precyzyjnego określenia stopnia antykoagulacji, jednak wydłużony APTT wskazuje na utrzymujący się efekt przeciwkrzepliwy, i odwrotnie, prawidłowy APTT sugeruje brak istotnego klinicznie działania przeciwkrzepliwego (ocena wyłącznie orientacyjna) dabigatranu. Tym samym, np. w przypadku wystąpienia krwawienia u chorego leczonego dabigatranem prawidłowa wartość APTT sugeruje inną przyczynę krwawienia niż dabigatran.

Bezpośrednie doustne inhibitory aktywnego czynnika X.

Do tej grupy należy riwaroksaban (Xarelto®) i apiksaban (Eliquis®) oraz ostatnio dopuszczony do obrotu edoksaban (Lixiana®), które wybiórczo hamują działanie aktywnego czynnika X krzepnięcia. W profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z AF riwaroksaban podawany jest raz dziennie w dawce 20 mg/d. lub 15 mg/d. W leczeniu ŻChZZ stosuje się dawkę 2×15 mg/d. przez pierwsze 21 dni leczenia, a następnie 1×20 mg/d. lub 1×15 mg/d. Apiksaban jest stosowany w dawce 2×5 mg/d. lub 2×2.5 mg/d.

U osób przyjmujących riwaroksaban i apiksaban APTT i INR ulegają zwiększeniu. Brakuje jednak ścisłej korelacji między dawką antykoagulantu a stopniem wydłużenia APTT i dlatego test ten nie jest zalecany do monitorowania antykoagulacyjnego działania tych leków.

W tabeli 3 przedstawiono właściwości farmakokinetyczne inhibitorów trombiny i antagonistów aktywnego czynnika X krzepnięcia [8–10].

6. INWAZYJNE ZABIEGI STOMATOLOGICZNE U PACJENTÓW STOSUJĄCYCH LEKI PRZECIWPŁYTKOWE

6.1. Inwazyjne zabiegi stomatologiczne u pacjentów leczonych za pomocą ASA

Istnieją dowody potwierdzające zwiększenie liczby powikłań sercowo-naczyniowych u chorych, u których odstawiono ASA w okresie okołozabiegowym [11]. Należy mocno podkreślić, że nie wykazano, aby wykonywanie nawet bardzo rozległych zabiegów stomatologicznych i operacji z zakresu chirurgii szczękowo-twarzowej podczas stosowania ASA zwiększało ryzyko wystąpienia dużych krwawień okołoperacyjnych. Na podstawie aktualnej wiedzy można stwierdzić, że przyjmowanie niewielkich dawek ASA (75–100 mg/d.) powinno być utrzymane w okresie okołozabiegowym. W przypadku istotnych wskazań do stosowania ASA jego odstawianie przed zabiegami jest uzasadnione jedynie w bardzo rzadkich przypadkach. Ryzyko ponownego zawału serca i udaru mózgu po odstawieniu ASA zwiększa się istotnie i najczęściej występuje w ok. 10. dobie po zaprzestaniu przyjmowania leku.

Tabela 3. Właściwości farmakologiczne inhibitorów trombiny i antagonistów aktywnego czynnika X krzepnięcia (opracowano na podstawie charakterystyk produktów leczniczych) [8–10]

Parametr	dabigatran	riwaroksaban	apiksaban
Biodostępność	6,5%	80–100%	50%
Cmax	0,5–2 h	2–4 h	3–4 h
Pokarm	Bez wpływu na biodostępność, wydłuża Cmax o 2 h	Zwiększa biodostępność, należy przyjmować z posiłkiem	Bez wpływu
Okres półtrwania	11–14 h (zależy od CCr)	7–11 h	12 h
Wydalanie	85% z moczem, 6% z kałem	33% niezmieniona z moczem	27% z moczem, 25% — metabolity z kałem, reszta z żółcią i bezpośrednio drogą jelitową
Chorzy w podeszłym wieku	Zwiększenie AUC i Cmax — dawka 2 razy 110 mg	Zwiększenie AUC i Cmax — bez konieczności modyfikacji dawki	Zwiększenie AUC i Cmax — bez konieczności modyfikacji dawki
Dawkowanie	2 razy na dobę	Raz na dobę	2 razy na dobę
Przewlekła choroba nerek	Nie stosować, gdy CCr < 30 ml/min	Nie stosować, gdy CCr < 30 ml/min	Nie stosować, gdy CCr < 30 ml/min
Niewydolność wątroby	Brak danych i z tej przyczyny przeciwwskazany w zaburzeniach czynności wątroby	Nie w ciężkiej niewydolności wątroby i przebiegającej z koagulopatią	Nie w ciężkiej niewydolności wątroby i przebiegającej z koagulopatią

AUC — pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu; CCr — klirens kreatyniny; Cmax — czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia we krwi

6.2. Inwazyjne zabiegi stomatologiczne u osób stosujących podwójną terapię przeciwplateklową

Zakrzepica w stencie wiąże się ze znacznie gorszym rokowaniem niż zakrzepica *de novo* w naczyniu wieńcowym i jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia. Przedwczesne przerwanie podwójnego leczenia przeciwplatekowego jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka zakrzepicy w stencie. Podwójna terapia przeciwplatekowa za pomocą ASA i kłopidogrelu powinna być stosowana u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową przez co najmniej 1 miesiąc po wszczęciu stentu niepowlekanego lekiem (BMS) i przez co najmniej 6 miesięcy po implantacji stentu powlekanego (DES). U chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (niestabilna choroba wieńcowa, STEMI, NSTEMI) optymalny okres podwójnej terapii przeciwplatekowej (ASA w połączeniu z kłopidogrelem lub prasugrelem lub tikagrelorom) wynosi 12 miesięcy. W wymienionych wyżej okresach, bez konsultacji specjalistycznej, nie należy zaprzestawać podawania nawet jednego z leków przeciwplatekowych. Po konsultacji specjalistycznej w wybranych przypadkach bardzo rozległych zabiegów dopuszczalne jest czasowe odstawienie jednego z leków przeciwplatekowych, np. rozległe zabiegi neurochirurgiczne. Jednak nawet w przypadku pilnych zabiegów minimalny okres podwójnej terapii przeciwplatekowej wynosi 1 miesiąc po implantacji stentu typu BMS i 3 miesiące po implantacji stentu typu DES, niezależnie od postaci choroby wieńcowej. Po odstawieniu leku przeciwplatekowego jego efekt utrzymuje się przez kilka dni. I tak, w odniesieniu do kłopidogrelu i tikagreloru okres ten wynosi 5 dni, a w przypadku prasugrelu 7 dni. Podwójna terapia przeciwplatekowa powinna być zastosowana ponownie wkrótce po zabiegu, jeżeli to możliwe w ciągu pierwszych

48 h. Ponadto w takiej sytuacji pilne zabiegi z zakresu chirurgii szczękowo-twarzowej powinny być wykonane w ośrodku dysponującym pracownią kardiologii inwazyjnej, tak aby w przypadku wystąpienia zakrzepicy w stencie bezzwłocznie wykonać przeszskórny zabieg wieńcowy [3].

Należy mocno podkreślić, że okresowa zamiana jednego z leków przeciwplatekowych na podawaną podskórnie LMWH jest błędem i takie postępowanie nie powinno być stosowane. Po zakończeniu zaplanowanego okresu podwójnej terapii przeciwplatekowej chory powinien być leczony jednym lekiem przeciwplatekowym.

W tabeli 4 przedstawiono grupy chorych wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w przypadku odstawienia podwójnego leczenia przeciwplatekowego.

Szczegółowe postępowanie przed zabiegami dentystycznymi u pacjentów poddanych podwójnej terapii przeciwplatekowej przedstawiono w tabeli 5.

7. INWAZYJNE ZABIEGI STOMATOLOGICZNE U OSÓB STOSUJĄCYCH LEKI PRZECIWKRZEPLIWE LUB SKOJARZONĄ TERAPIĘ PRZECIWKRZEPLIwą I PRZECIWPŁYTKOWĄ

Decyzja o modyfikacji leczenia przeciwkrzepliwego w okresie okołozabiegowym zależy od łącznej oceny ryzyka krwawienia przy kontynuacji antykoagulacji oraz ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych przy nawet czasowym zaniechaniu terapii.

W przypadku **niskiego ryzyka krwawień** (tab. 1) nie należy odstawiać leczenia przeciwkrzepliwego. U pacjentów leczonych VKA należy przed zabiegiem skontrolować INR, który powinien wynosić < 3,0. W przypadku wartości INR > 3,0 trzeba odroczyć zabieg. U pacjentów otrzymu-

jących DAnonVK ostatnia dawka leku powinna być podana 24 h przed zabiegiem w przypadku riaroksabanu i 1–2 dni u pacjentów leczonych dabigatranem (patrz tab. 7).

W przypadku **pośredniego (umiarkowanego) ryzyka krwawień** należy zachować ostrożność przy wykonywaniu zabiegów, zwiększyć reżim homeostazy pozabiegowej,

Tabela 4. Chorzy z grupy wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w przypadku odstawienia podwójnego leczenia przeciwplatekowego

1. Przebyty ACS w ciągu poprzednich 12 miesięcy niezależnie od sposobu leczenia
2. Stabilna choroba wieńcowa
— co najmniej 1 miesiąc po wszczępieniu stentu typu BMS
— co najmniej 6 miesięcy po wszczępieniu stentu typu DES
Uwaga! Obligatoryjny minimalny okres podwójnego leczenia przeciwplatekowego niezależnie od tego, czy występuje ACS, czy stabilna choroba wieńcowa:
— 1 miesiąc po wszczępieniu stentu typu BMS
— 3 miesiące po wszczępieniu stentu typu DES
Uwaga! U chorych po przebytych ACS lub po implantacji stentu obowiązuje dożywnia terapia jednym lekiem przeciwplatekowym, której nie należy przerywać przed zabiegami stomatologicznymi również wysokiego ryzyka krwawień

ACS — ostry zespół wieńcowy; BMS — stent niepowlekany lekiem; DES — stent powlekany lekiem

a w uzasadnionych przypadkach trzeba rozważyć zmniejszenie intensywności terapii przeciwzakrzepowej. Postępowanie u chorych otrzymujących VKA lub DAnonVK jest takie samo jak przy niskim ryzyku krwawienia.

W przypadku **wysokiego ryzyka krwawień** należy odstawiać leczenie przeciwkrzepliwie u większości chorych. UWAGA: u chorych z grupy bardzo wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (tab. 6) nawet takie zabiegi należy wykonywać z zabezpieczeniem przeciwkrzepliwym przed powikłaniami zatorowymi. Zawsze w takich przypadkach warto rozważyć konsultację internistyczną lub kardiologiczną.

W tabeli 6 przedstawiono kategorie chorych wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, u których nie należy przerywać antykoagulacji przed zabiegami.

W okresie okołozabiegowym u chorych leczonych VKA przejściowo należy obniżyć intensywność antykoagulacji do wartości INR 2,0–2,5. Jedynie w wybranych przypadkach można zastosować terapię pomostową. W przypadku stosowania DAnonVK konieczne jest bardzo precyzyjne zaplanowanie czasu odstawienia tych leków (patrz rozdz. 7.1.). Zwiększenie siły antykoagulacji u chorych leczonych VKA do wartości INR 2,0–3,0 oraz ponowne włączenie DAnonVK powinno nastąpić po uzyskaniu zadowalającej hemostazy miejscowej, czyli zazwyczaj 24–48 h po zabiegu.

Coraz większą grupę pacjentów stanowią chorzy poddani terapii potrójnej VKA/DAnonVK łącznie z ASA i kłopidogrelem. Są to osoby mające wskazania do antykoagulacji (np. z powodu AF), które przeżyły interwencję wieńcową

Tabela 5. Postępowanie przed zabiegami dentystycznymi u pacjentów poddanych podwójnej terapii przeciwplatekowej

Ryzyko krwawienia związane z zabiegiem	Ryzyko zakrzepowe		
	Niskie	Pośrednie	Wysokie
Niskie	ASA: kontynuacja Inhibitory P2Y ₁₂ : kontynuacja	ASA: kontynuacja Inhibitory P2Y ₁₂ : kontynuacja	ASA: kontynuacja Inhibitory P2Y ₁₂ : kontynuacja
Pośrednie	ASA: kontynuacja Inhibitory P2Y ₁₂ : kontynuacja	Elektywne zabiegi: odroczyć Zabiegi pilne: ASA: kontynuacja Inhibitory P2Y ₁₂ : kontynuacja	Elektywne zabiegi: odroczyć Zabiegi pilne: ASA: kontynuacja Inhibitory P2Y ₁₂ : kontynuacja
Wysokie	ASA: kontynuacja Inhibitory P2Y ₁₂ : przerwać 5 dni przed zabiegiem ^a Włączyć 24–72 h po zabiegu z dawką nasycającą ^b	Elektywne zabiegi: odroczyć Zabiegi pilne: ASA: kontynuacja Inhibitory P2Y ₁₂ : przerwać 5 dni przed zabiegiem ^a Włączyć 24–72 h po zabiegu z dawką nasycającą ^b	Elektywne zabiegi: odroczyć Zabiegi pilne: ASA: kontynuacja Inhibitory P2Y ₁₂ : przerwać 5 dni przed zabiegiem ^a Włączyć 24–72 h po zabiegu z dawką nasycającą Rozważyć terapię pomostową inhibitorami glikoproteinowymi IIb/IIIa ^{b, c}

ASA — kwas acetylosalicylowy; ^a7 dni dla prasugrelu; ^bodstawienie nawet jednego leku przeciwplatekowego w grupie pośredniego, a szczególnie wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych zawsze powinno być poprzedzone konsultacją kardiologiczną lub internistyczną; ^c5 dni przed planowanym zabiegiem należy odstawić kłopidogrel i wdrożyć tirofiban lub eptifibatid, które trzeba wstrzymać 4 h przed zabiegiem

Tabela 6. Chorzy z grupy bardzo wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, u których nie należy przerywać antykoagulacji przed zabiegami (w przypadkach wątpliwych wskazana jest konsultacja kardiologiczna)

1. Zastawki mechaniczne
 - a. Chorzy z mechanicznymi zastawkami serca, niezależnie od czasu, jaki upłynął od ich wszczęcia
 - b. Pacjenci z implantowanymi w ciągu ostatnich 3 miesięcy protezami biologicznymi lub po plastyce zastawki mitralnej wykonanymi w ciągu ostatnich 3 miesięcy
2. Migotanie przedsionków
 - a. Zastawkowe migotanie przedsionków, tj. u chorych z protezą zastawkową lub wadą reumatyczną zastawki mitralnej
 - b. Niezastawkowe migotanie przedsionków z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, tj. w grupie z $CHA_2DS_2-VASC > 3$
3. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna)
 - a. Ostry epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ciągu poprzednich 3 miesięcy
 - b. Nawrotowa żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa
 - c. Ciężkie postaci trombofilii (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, zespół antyfosfolipidowy albo współwystępowanie kilku postaci trombofilii)

z powodu ACS lub stabilnej choroby wieńcowej. Planowe zabiegi stomatologiczne u pacjentów stosujących terapię potrójną należy odroczyć. W przypadku zabiegów pilnych wskazana jest konsultacja kardiologiczna/internistyczna w celu ustalenia właściwego postępowania.

Do gabinetów stomatologicznych będą trafiali także pacjenci poddani terapii podwójnej VKA/DAnonVK łącznie z ASA lub z kłopidogrelem. Jest to grupa chorych ze wskazaniami do leczenia przeciwkrzepliowego oraz już po okresie 1–6 miesięcy od rewaskularyzacji. Leczenie przeciwplateletowe należy prowadzić zgodnie z zasadami omówionymi w rozdziale 6.1., natomiast postępowanie przeciwkrzepliwe omówiono w niniejszym rozdziale.

7.1. Terapia pomostowa

Terapię pomostową stosuje się u chorych z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych leczonych VKA jedynie w przypadku konieczności czasowego przerwania antykoagulacji wynikającej z bardzo dużego ryzyka krwawień związanych z zabiegiem. Konieczność terapii pomostowej wynika z rozwijającego się z kilkudniowym opóźnieniem efektu antykoagulacyjnego VKA. Natomiast po podaniu DAnonVK pełen efekt przeciwkrzepliwy uzyskuje się już po 2–3 h, czyli podobnie jak po podaniu podskórnym LMWH. Analogicznie, po zaprzestaniu terapii VKA efekt antykoagulacyjny ustępuje zazwyczaj po 3–6 dniach. Natomiast po przerwaniu stosowania DAnonVK czas ten jest bardziej przewidywalny i zależy od podawanego leku oraz czynności nerek. Tym samym terapia pomostowa nie jest uzasadniona przy stosowaniu DAnonVK, a kluczowe znaczenie odgrywa czas od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Zalecana terapia pomostowa u chorych leczonych antagonistami witaminy K. Acenokumarol należy odstawić 3–4 dni (warfarynę 5–6 dni, co jest spowodowane jej dłuższym czasem półtrwania) przed planowanym zabiegiem. Przez kolejne dni należy monitorować INR. W dniu obniżenia

INR poniżej zakresu terapeutycznego (INR zazwyczaj $< 2,0$) należy rozpocząć terapię pomostową UFH podawaną dożylnie w ciągłym wlewie z terapeutycznym APTT (wydłużenie 1,5–2,5-krotne) lub LMWH w podawanej podskórnie pełnej dawce przeciwkrzepliwej, np. enoksaparynę 1 mg/kg mc. 2 razy dziennie lub nadroparynę 0,1 ml/10 kg mc. preparatu 9,5 tys. jm. aXa/1 ml co 12 h lub co 24 h, tj. 0,1 ml/10 kg mc. preparatu 19 tys. jm. aXa/1 ml. Stosowanie UFH wymaga hospitalizacji i jest preferowane u chorych z mechanicznymi zastawkami serca. W pozostałych przypadkach w terapii pomostowej zalecane jest stosowanie LMWH. Ostatnią dawkę LMWH należy podać 12 h przed planowanym zabiegiem. Natomiast wlew z UFH jest przerywany 6 h przed zabiegiem. W dniu zabiegu, po uzyskaniu hemostazy należy ponownie włączyć LMWH w pełnej dawce przeciwkrzepliwej lub wlew z UFH. W przypadku przedłużającego się pooperacyjnego okresu braku hemostazy trzeba rozważyć zastosowanie heparyn w zmniejszonych dawkach, jednak możliwie zbliżonych do terapeutycznych. Jednocześnie z pełną dawką heparyn należy rozpocząć stosowanie acenokumarolu lub warfaryny w dawce stosowanej przed zabiegiem, a heparynę trzeba odstawić po uzyskaniu terapeutycznego INR przez 2 kolejne dni.

Czasowe odstawienie i przywrócenie leczenia za pomocą DAnonVK. Jak wspomniano, w przypadku DAnonVK nie ma konieczności stosowania terapii pomostowej, a okres przerwy w przyjmowaniu DAnonVK przed zabiegiem zależy od stosowanego leku, czynności nerek określanej klirenssem kreatyniny oraz ryzyka krwawienia związanego z operacją (tab. 7). Tym samym przed czasowym odstawieniem DAnonVK należy oznaczyć eGFR wyliczany w każdym laboratorium na podstawie stężenia kreatyniny we krwi, wieku i płci pacjenta. Należy powrócić do stosowania DAnonVK w dniu zabiegu, po uzyskaniu hemostazy. W przypadku przedłużającego się pooperacyjnego okresu braku hemostazy trzeba rozważyć zastosowanie heparyn w zmniejszonych dawkach, jednak możliwie zbliżonych do terapeutycznych. Powrót do stoso-

Tabela 7. Czas przyjęcia ostatniej dawki doustnego antykoagulantu niebędącego antagonistą witaminy K przed zabiegiem stomatologicznym

Klirens kreatyniny	riwaroksaban		dabigatran		apiksaban	
	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko
≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
50–80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
30–50 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
< 30 ml/min	Nie stosować	Nie stosować	Nie stosować	Nie stosować	Nie stosować	Nie stosować

Niskie ryzyko — zabieg związany z niskim ryzykiem krwawienia; wysokie ryzyko — zabieg związany z wysokim ryzykiem krwawienia

wania DAnonVK u chorych przyjmujących LMWH jest prosty. Dawkę leku przyjmowaną przed zabiegiem należy podać 2 h przed zaplanowanym terminem lub w czasie przypadającym na kolejną iniekcję LMWH.

Postępowanie w powikłaniach krwotocznych. Leczenie przeciwkrzepliwe i przeciwplatekcyjne wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych. Nasilenie powikłań krwotocznych wg Lockhart i wsp. [12] można podzielić na cztery stopnie:

1. krwawienie trwające ponad 12 h;
2. krwawienie powodujące zgłoszenie się pacjenta do stomatologa lub szpitalnego oddziału ratunkowego;
3. krwawienie powodujące duży krwiak w tkankach miękkich;
4. krwawienie wymagające przetoczenia krwi.

Aktualnie brakuje obiektywnych testów oceniających podwyższone ryzyko powikłań krwotocznych u pacjentów przyjmujących leki przeciwplatekcyjne poddawanych zabiegom stomatologicznym.

W przypadku masywnego krwawienia u chorych otrzymujących doustne leki przeciwkrzepliwe zaleca się odstawienie przyjmowanego leku. Gdy jest to możliwe, należy mechanicznie ucisnąć miejsce krwawienia lub chirurgicznie je zabezpieczyć.

U pacjentów otrzymujących VKA, u których wystąpiło masywne krwawienie, zaleca się podanie świeżo mrożonego osocza lub koncentratu czynników kompleksu protrombiny razem z małą dawką (2,5–5,0 mg) witaminy K dożylnie lub doustnie i przetoczenie masy erythrocytarnej, gdy stężenie hemoglobiny wynosi poniżej 7 g/dl [13]. W przypadku chorych otrzymujących UFH we wlewie dożylnym po 4 h od zaprzestania wlewu należy się spodziewać normalizacji układu krzepnięcia. Jako antidotum stosuje się siarczan protaminy. Dawkę siarczanu protaminy można obliczyć, oceniając ilość heparyny podaną w ciągu poprzednich 2 h. W celu odwrócenia działania wlewu UFH dawka siarczanu protaminy wynosi 1 j./1 j. soli sodowej heparyny.

Chorym otrzymującym LMWH, u których wystąpi masywne krwawienie, można podać dożylnie siarczan protaminy, ale aktywność anti-Xa nigdy nie zostaje całkowicie zneutralizowana (maksymalnie w 50%).

Preparaty DAnonVK cechują się krótkim okresem półtrwania, dlatego po 12–24 h od podania ostatniej dawki leku należy się spodziewać znormalizowania układu krzepnięcia. Dabigatran w ok. 80% wydalą się przez nerki, więc przy przedawkowaniu tego leku bardzo ważne jest utrzymanie odpowiedniej diurezy. W celu przyspieszenia eliminacji leku z krwiobiegu należy rozważyć hemodializę. W przypadku krwawienia zagrażającego życiu u pacjenta będącego pod wpływem dabigatranu można zastosować dożylnie idarucyzumab, lek swoiście odwracający działanie dabigatranu. Jak dotąd nie ma swoistych antidotów (są one obecnie opracowywane) neutralizujących działanie pozostałych DAnonVK. Istnieją doniesienia wskazujące na korzystne działanie koncentratu aktywowanych czynników kompleksu protrombiny (aPCC) i rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rFVIIa). Opierając się na wynikach badań *in vitro*, doświadczeniu uzyskanym podczas leczenia pacjentów z wrodzonymi skazami krwotocznymi oraz testach przeprowadzonych wśród ochotników, sugerowana dawka rFVIIa wynosi 90 µg/kg mc., zaś aPCC — 50–100 j./kg mc.

W przypadku masywnego lub zagrażającemu życiu krwawienia u pacjentów stosujących leczenie przeciwplatekcyjne zaleca się przetoczenie płytek krwi.

Postępowanie miejscowe u pacjentów poddawanych zabiegom stomatologicznym stosujących leki przeciwkrzepliwe lub skojarzone leczenie przeciwkrzepliwe i przeciwplatekcyjne. U pacjentów leczonych przeciwkrzepliwe lub poddanych skojarzonej terapii przeciwkrzepliwej i przeciwplatekcyjnej planowanie zabiegu powinno zakładać minimalną inwazyjność procedury. W przypadku zabiegów chirurgicznych i periochirurgicznych oraz implantologicznych wskazane jest przestrzeganie omówionych poniżej zasad.

- Higienizacja przedzabiegowa (skaling naddziąsłowy z polerowaniem powierzchni zębowych, skaling poddziąsłowy i „root debridement”, skaling, kiretaż zamknięty, „root planning”).
- Przeprowadzenie zaplanowanego zabiegu z wykorzystaniem procedur i urządzeń zmniejszających inwazyjność zabiegu i nasilenia krwawienia, m.in. mikroskalpele, luksatory, periotomy oraz kontrolowane miejscowe płukanie i odsysanie pola operacyjnego, stosowanie ssaków,

stosowanie miejscowe gąbek kolagenowych, ciepłej soli fizjologicznej w celu uzyskania i utrzymania homeostazy. Rana powinna zostać zaopatrzona szwami cienkimi o grubości 4,0–6,0, warstwowymi w zależności od potrzeb. Pozabiegowo stosuje się tamponadę miejsca operacyjnego do 30 min. Ponadto wskazane jest chłodzenie powłok twarzy okolicy operowanej w celu zmniejszenia obrzmienia tkanek i ograniczenia syntezy mediatorów prozapalnych. Farmakologiczne postępowanie pozabiegowe należy stosować w zależności od wskazań i potrzeb.

- W okresie pozabiegowym pacjent jest zobowiązany do przestrzegania zaleceń lekarskich i utrzymania wysokiej higieny jamy ustnej (zastosowanie płynów i żeli z zawartością chlorheksydyny). Ponadto rekomenduje się pozabiegowe szczoteczki do czyszczenia zębów (typu „soft”) lub delikatne programy szczoteczek sonicznych lub elektrycznych, nie rekomenduje się irygatorów „dental waterpik” ze względu na możliwość rozejścia się szwów.
- Zdjęcie szwów zwykle planuje się między 7. a 14. dniem po zabiegu, natomiast ambulatoryjną kontrolę pozabiegową — 24–48 h po zabiegu oraz po 5 dniach od zabiegu. Powyższe zasady wymagają współpracy pacjenta z lekarzem. Pacjent powinien otrzymać pisemne wskazania dotyczące postępowania pozabiegowego w domu.

8. PODSUMOWANIE

1. U pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo poddawanych zabiegom stomatologicznym należy przed procedurą ocenić ryzyko zakrzepowo-zatorowe oraz ryzyko powikłań krwotocznych.
2. W przypadku istotnych wskazań do stosowania ASA lub klopidogrelu ich odstawianie przed zabiegami jest uzasadnione jedynie w bardzo rzadkich przypadkach.
3. Przedwczesne przerwanie podwójnego leczenia przeciwplatekowego jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka zakrzepicy w stencie.
4. Nawet w przypadku pilnych zabiegów minimalny okres podwójnej terapii przeciwplatekowej wynosi 1 miesiąc po implantacji stentu typu BMS i 3 miesiące po implantacji stentu typu DES niezależnie od postaci choroby wieńcowej.
5. U chorych z grupy bardzo wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych nie należy przerywać leczenia VKA/DAnonVK przed zabiegami.
6. W okresie okołozabiegowym u chorych leczonych VKA przejściowo należy obniżyć intensywność antykoagulacji do INR 2,0–2,5. Jedynie w wybranych przypadkach można zastosować terapię pomostową.
7. W przypadku stosowania DAnonVK konieczne jest bardzo precyzyjne zaplanowanie czasu odstawienia tych leków.

Konflikt interesów: Piotr Pruszczyk — honoraria wykładowe i komitety doradcze: Bayer, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca; Michał Ciurzyński — honoraria wykładowe: Bayer, Boehringer Ingelheim; Grzegorz Opolski — honoraria wykładowe i komitety doradcze: Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer; Janina Stępińska — granty, badania naukowe, honoraria za wykłady, komitety doradcze: Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS, Pfizer, Roche Diagnostic, Sanofi, AstraZeneca; Zbigniew Kalarus — wykłady dla firm: Pfizer, Boehringer Ingelheim, Bayer, komitety doradcze: Boehringer Ingelheim, AstraZeneca; Waldemar Banasiak — konsultacje, komitety doradcze, honoraria za wykłady: Bayer, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Pfizer.

Piśmiennictwo

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2719–2747. doi: [10.1093/eurheartj/ehs253](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253).
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2014; 35: 3033–3069 doi: [10.1093/eurheartj/ehu283](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283).
3. Kolh P, Windecker S. ESC/EACTS myocardial revascularization guidelines 2014. *Eur Heart J*, 2014; 35: 3235–3236. doi: [10.1093/eurheartj/ehu422](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu422).
4. Cotton BA, McCarthy JJ, Holcomb JB. Acutely injured patients on dabigatran. *N Engl J Med*, 2011; 365: 2039–2040. doi: [10.1056/NEJMc1111095](https://doi.org/10.1056/NEJMc1111095).
5. van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate: a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*, 2010; 103: 1116–1127. doi: [10.1160/TH09-11-0758](https://doi.org/10.1160/TH09-11-0758).
6. Mani H, Hesse C, Stratmann G, Lindhoff-Last E. Rivaroxaban differentially influences ex vivo global coagulation assays based on the administration time. *Thromb Haemost*, 2011; 106: 156–164. doi: [10.1160/TH10-10-0667](https://doi.org/10.1160/TH10-10-0667).
7. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost*, 2011; 9: 133–139. doi: [10.1111/j.1538-7836.2010.04098.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04098.x).
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xarelto. Dostępne: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Xarelto.pdf>.
9. Summary of produkt characteristics Eliquis. Dostępne: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf.
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Pradaxa. Dostępne: http://leki.urpl.gov.pl/files/Pradaxa_110.pdf.
11. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention — cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation — review and meta-analysis. *J Internal Med*, 2005; 257: 399–414.
12. Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, Leitch J. Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 1: Coagulopathies from systemic disease. *Br Dental J*, 2003; 195: 439–445.
13. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*, 2014; 35: 2383–2431. doi: [10.1093/eurheartj/ehu282](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282).

Cite this article as: Pruszczyk P, Ciurzyński M, Opolski G et al. Wspólne stanowisko kardiologiczno-stomatologiczne dotyczące postępowania u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo poddawanych zabiegom stomatologicznym. *Kardiologia Polska*, 2016; 74: 87–98. doi: [10.5603/KP.2016.0014](https://doi.org/10.5603/KP.2016.0014).