

УНИВЕРЗИТЕТ Св. "КИРИЛ И МЕТОДИЈ"
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ-СКОПЈЕ
КЛИНИКА ЗА ОРАЛНА ХИРУРГИЈА



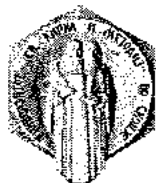
Асс.Д-р Едвард Јанев

**ИМПЛИКАЦИЈА НА КОНТИНУИРАНАТА
АНТИТРОМБОЦИТНА ТЕРАПИЈА ВРЗ ИНТРАОПЕРАТИВНОТО
И ПОСТОПЕРАТИВНОТО КРВАВЕЊЕ ПРИ ИЗВЕДУВАЊЕТО
НА ОРАЛНОХИРУРШКИТЕ ИНТЕРВЕНЦИИ**

-докторска дисертација-

Скопје 2012 година

УНИВЕРЗИТЕТ Св. "КИРИЛ И МЕТОДИЈ"
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ-СКОПЈЕ
КЛИНИКА ЗА ОРАЛНА ХИРУРГИЈА



Асс.Д-р Едвард Јанев

**ИМПЛИКАЦИЈА НА КОНТИНУИРАНАТА
АНТИТРОМБОЦИТНА ТЕРАПИЈА ВРЗ ИНТРАОПЕРАТИВНОТО
И ПОСТОПЕРАТИВНОТО КРВАВЕЊЕ ПРИ ИЗВЕДУВАЊЕТО
НА ОРАЛНОХИРУРШКИТЕ ИНТЕРВЕНЦИИ**

-докторска дисертација-

Скопје 2012 година

Ментор:

**Проф.д-р. ВЛАДИМИР ПОПОВСКИ
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ-СКОПЈЕ**

Членови на комисија:

**Проф. д-р. СТОЈАНКА КОСТОВСКА
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ-СКОПЈЕ**

**Проф.д-р. МАРИЈА НАКОВА
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ-СКОПЈЕ**

**Проф. д-р. МИТКО КАЕВ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ-СКОПЈЕ**

**Проф.д-р. БОРИС ВЕЛИЧКОВСКИ
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ-СКОПЈЕ**

**Проф.д-р. ВЛАДИМИР ПОПОВСКИ
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ-СКОПЈЕ**

СТОМАТОЛОШКИ НАУКИ-ОРАЛНА ХИРУРГИЈА

HA MOETO CEMEJCTBO

БЛАГОДАРНОСТ

- ✓ Проф.д-р. Владимир Поповски,мојот ментор кој искрено и несебично ми помагаше во стручноста, советите,насоките и научните аспекти на истражувачката дејност при изработката на докторската дисертација.
- ✓ Колегите од Одделот за хемостаза и тромбоза при Републичкиот завод за трансфузиологија во Скопје, кои при лабораториските испитувања темелно ме воведоа и запознаваа со најсовремената технолошка функционалност и компатибилност на хематолошките агрегометриски анализи, заедно со резултатите од комплетната хемостаза.
- ✓ Колегите од Институтот за срцеви болни и кардиоваскуларни заболувања при Клиничкиот центар,Скопје,со чија помош и кооперативност успеавме полесно да ги дефинираме, комплетираме и разјасниме актуелните терапевтски ставови при третманот на пациентите со антиромбоцитна терапија.
- ✓ Колегите од Клиниката за орална хирургија при ЈЗУ Универзитетскиот Стоматолошки Клинички центар,каде со евидентна тимска работа ги ефектуиравме однапред поставените цели.
- ✓ Кристијан и Татјана,за мотивацијата,љубовта, внимателноста,емотивната поддршка,трпението и одземеното време.
- ✓ Мојата мајка на која и го посветувам овој научно истражувачки труд како извор на безрезервна љубов,инспирација и верба во семејните вредности.
- ✓ Мојот татко и брат кој како постари колеги, учители се виновни за љубовта кон струката,науката,работата и животот.

ИМПЛИКАЦИЈА НА КОНТИНУИРАНАТА АНТИТРОМБОЦИТНАТА ТЕРАПИЈА ВРЗ ИНТРАОПЕРАТИВНОТО И ПОСТОПРАТИВНОТО КРВАВЕЊЕ ПРИ ИЗВЕДУВАЊЕТО НА ОРАЛНОХИРУРШКИТЕ ИНТЕРВЕНЦИИ

АПСТРАКТ

Вовед и цел на трудот Антитромбоцитната терапија се употребува како примарна и секундарна превенција на кардиоваскуларните и цереброваскуларните заболувања. Со цел да би се редуцирале периперативните крвавења како компликација, неколку дена пред изведување на денталните и оралнохируршките процедури, традиционално се прекинува континуитетот на антиагрегационската терапија. Но секако суспензијата на антитромбоцитните агенси потенцијално го зголемува ризикот од тромбоемболички настани. Ефектот на антиагрегационската терапија врз количината на крвавењето која се јавува во текот на оралнохируршките зафати е контравезна, а со тоа и препораките за администрација, односно повлекување на антитромбоцитната терапија не би требало да влијае врз текот на ваквите интервенции.

Една од главните цели на оваа студија е да се евалуира количината на крвавењето за време на интраоперативниот период при изведувањето на оралнохируршките интервенции кај пациентите со кардиоваскуларни и цереброваскуларни заболувања кој се под континуирана или прекината терапија со ацетилсалицилна киселина (аспирин), или клопидогрел (plavix), антитромбоцитни препарати.

Материјал и методи: испитувани се 200 индивидуи индицирани за оралнохируршки интервенции со коронарно и цереброваскуларни заболувања поделени во 5 групи според нивната основна дијагноза (ангина пекторис, миокарден инфаркт, вграден интракоронарен артеријален стент или бајпас и цереброваскуларен инсулт). Сите испитаници со антитромбоцитна терапија примаа 100 mg аспирин или 75 mg клопидогрел, беа поделени непосредно пред изведувањето на оралнохируршките интервенции во две групи и тоа: група 1 со прекината антиагрегационска терапија 5 до 7 дена пред изведувањето на оралнохируршките зафати и група 2 каде терапијата не беше прекината ниту модифицирана.

Неколку дена пред изведувањето на оперативните зафати се одредуваше агрегацијата и бројот на тромбоцитите, времето на крвање, а додека при изведувањето на оралнохируршките интервенции се нотираше интраоперативното крвање преку мерење на волуменот на аспирираната крв, додека индексот на крвање беше одредуван во првиот, вториот, четвртиот и седмиот ден постоперативно. Сите оралнохируршки зафати беа изведувани под идентични услови и стандарди без разлика на тоа дали кај испитаниците беше прекината или продолжена антиагрегационската терапија.

Резултати: основниот волумен на крвање изнесуваше 12.10 ± 9.37 mL кај испитаниците со прекината антитромбоцитна терапија, додека 16.38 ± 13.54 mL беше забележан кај индивидуите со континуирана антиагрегационска терапија ($P = .151$). Локалните мерки на хемостаза се покажаа како ефикасни во контролата на крвањето и не беа забележани драматични ниту животозагрозувачки епизоди на хеморагијата за време на интра и постоперативниот период.

Индексот на тромбоцитната реактивност изнесуваше со вредности статистички сигнификантно различни помеѓу двете испитувани групи ($P = .004$). Резултатите од агрегометриските анализи на тромбоцитите кај групата со прекината и континуирана антиагрегационска терапија забележаа вредности 242.58 ± 71.26 и 192.09 ± 60.54 .

Заклучок: Кај двете испитувани групи со прекината и континуирана антитромбоцитна терапија не беше регистрирана статистичка разлика во поглед на количината на интраоперативното крвање. Тромбоцитниот тест на реактивност покажа редукција на тромбоцитната агрегација кај испитаниците со континуирана антитромбоцитна терапија (група 2), но сепак оваа редукција беше проследена без клиничко евидентни консеквенци.

Според релевантните статистички податоци и добиените резултати од оваа научно истражувачка студија постои релативна потреба од воспоставување на:
- стандарден протокол за третирањето на индивидуите со антиагрегационска терапија при изведувањето на оралнохируршките зафати,
- категоризација на пациентите според потенцијалниот ризик од појава на тромбоемболички и хеморагични настани преку воспоставување на мултидисциплинарен пристап,
- задолжителна употреба на локални мерки на хемостаза (ZnOOC звој, транексемична киселина, almetex, surgical), како соопфатна терапевтска постапка,
- генерализирана стандардизација на тромбоцитната агрегометрија како неопходна дијагностичка мерка,
- задржување на континуитетот на антитромбоцитната терапија за време на оралнохируршките интервенции без никаква модификација.

Клучни зборови: антитромбоцитна терапија, оралнохируршки зафати, транексемична киселина, локална хемостаза, крвање, тромбоемболизам

CONTINUED ANTIPLATELET THERAPY IMPLICATIONS ON INTRAOPERATIVE AND POSTOPERATIVE BLEEDING DURING ORAL SURGERY PROCEDURES

ABSTRACT

Purpose: Antiplatelet therapy (APA) has been used for the primary and secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. To reduce bleeding, the administration of APA has traditionally been suspended before dental and oral surgery procedures. However, this suspension potentially increases the risk of thromboembolic events. The effect of APA on the amount of bleeding that occurs during oral surgery interventions is controversial, and perioperative guidelines recommend that APA administration should not be altered for such procedures. The aim of this study was to evaluate the amount of bleeding that occurs during the intraoperative period of oral surgery procedures in patients with cardiovascular or cerebrovascular artery disease who are either undergoing acetylsalicylic acid (aspirin) or clopidogrel (plavix), (APA) therapy or who have been instructed to suspend their APA use.

Patients and Methods: 200 patients with coronary artery and cerebrovascular disease (angina pectoris, myocardial infarction, implanted coronary stent and bypass), who required dental surgery were enrolled in this study. All patients were receiving 100 mg/d of ASA or 75 mg clopidogrel at the time of enrollment and were randomly placed into 2 groups: group 1, which was comprised of patients whose APA therapy was suspended 5-7 days before oral surgery procedure, and group 2, comprised of patients whose APA therapy was unaltered. A platelet aggregation test and time bleeding test were carried out on the day of the operation, and the amount of bleeding was measured during the intraoperative period by means of aspirated blood collection. All the oral surgery procedures were performed by the same surgeon team, who was unaware of whether the patient's APA therapy had been suspended.

Results: The mean (\pm SD) volume of bleeding was 12.10 \pm 9.37 mL for patients who underwent APA therapy suspension and 16.38 \pm 13.54 mL for those patients whose treatments were unaltered ($P = .151$). Local hemostatic methods were sufficient to control bleeding, and there were no reported episodes of hemorrhaging during the intra- and postoperative periods. The platelet reactivity index values exhibited statistically significant differences between the 2 investigated groups ($P = .004$). The platelet reactivity index values for group 1 and group 2 were 242.58 \pm 71.26 and 192.09 \pm 60.54, respectively.

Conclusion: There was no difference in the amount of bleeding that occurred during tooth extraction between patients who continued APA therapy versus patients who suspended their APA therapy. The platelet reactivity test demonstrated a reduction in platelet aggregation in the APA therapy group (group 2), but this reduction was without clinical consequence. According to the obtained results and statistical analysis of this study there is a certain need of making a :

- protocol for oral surgery procedures in patients with antiplatelet therapy;
- patients categorization and multidisciplinary interaction due to potential risk of prolonged bleeding or risk for thromboembolism;
- using a local haemostatic measures (ZnOOC gauze, tranexamic acid, almetex, surgicel), as a comprehensive therapeutic procedure;
- standardization of platelet aggregation analysis as a necessary diagnostic method;
- no need of modification or interruption of antiplatelet drugs during oral-surgery interventions.

Key words : oral surgery, antiplatelet drugs, local haemostasis, bleeding, thromboembolism, tranexamic acid

ЛИСТА НА КРАТЕНКИ И ОЗНАКИ

ACA	ацетилсалицилна киселина
ADP	аденозиндиофосфат
APA	антиромбоцитни агенси
ASVD	артерослеротична васкуларна болест
ATP	аденозинтрифосфат
BDS	Bernard Soulier синдром
BT	време на крвавење
CAD	Коронарна артериска болест
COX1	циклооксигеназа
CVA	цереброваскуларни испади
CYP2C19	ген цитохром
DHF	Денга хеморагична треска
GP IIb/IIIa	гликопротеински комплекс
HIT	хепарин-индуцирана тромбоцитопенија
HPS	Hermansky-Pudlak синдром
HUS	Хемолитично уремичен синдром
IG	испитувана група
KG	контролна група
PAOD	Периферната артериска оклузивна болест
PCI	перкутана коронарна интервенција
PDGF	тромбоцитно изведен фактор на раст
PDE3	3-тип фосфодиестераза
PFA	анализатор на тромбоцитната функција
PRP	тромбоцитно богата плазма
PT	протромбинско време
PTT	парцијално тромбoplastинско време
PVD	Периферна васкуларна болест
NSAID	нестероидни антиинфламаторни лекови
SSRI	серотонин
vWF	von Willebrand фактор
TXA2	тромбоксан
TTP	тромботична тромбоцитопенична пурпура

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД СО ПРЕГЛЕД ОД ЛИТЕРАТУРА 1

<i>Хемостаза</i>	6
<i>Тромбоцити</i>	10
<i>Медикаменти кои влијаат врз функцијата на тромбоцитите</i>	15
<i>Болести и нарушувања што доведуваат до намален број на тромбоцити</i>	32
<i>Нарушувања кои водат до тромбоцитна дисфункција или намален број</i>	32
<i>Нарушувања на тромбоцитната адхезија и агрегација</i>	42
<i>Заболувања во кои тромбоцитите имаат клучна улога</i>	52

2. ЦЕЛ НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА 72

3. МАТЕРИЈАЛ /Истражувачки примерок/ 74

4. МЕТОДИ НА ИСПИТУВАЊЕ 76

<i>Анамнеза, клинички преглед</i>	77
<i>Лабораториски анализи</i>	78
<i>Категоризација на испитаниците</i>	81
<i>Локални мерки на хемостаза</i>	82
<i>Контролни прегледи</i>	82
<i>Статистичка обработка на податоците</i>	83

5. РЕЗУЛТАТИ 84

<i>Дистрибуција на испитаници</i>	84
<i>Интраоперативно и постоперативно крвавење категоризирано према:</i>	
<i>Дијагнози</i>	93
<i>Оралнохируршки интервенции</i>	103
<i>Антитромбоцитна терапија</i>	113
<i>Локални средства за хемостаза</i>	144

6. ДИСКУСИЈА 152

7. ЗАКЛУЧОК 184

8. БИБЛИОГРАФИЈА 191

ВОВЕД

ВОВЕД

Докторите стоматолози во секојдневната пракса се повеќе се соочуваат со голем број на пациенти со различни хронични заболувања. Еден значаен дел од нив се третирани со антитромбоцитна терапија и тоа најчесто заради превенција на артериската и венската тромбоза. Најчестите дијагнози, каде постои континуирана потреба од антиагрегационата терапија претставуваат кардиоваскуларните, цереброваскуларните и периферните васкуларни заболувања како што се : атеротромбозата, ангина пекторис, миокарден инфаркт, атријалната фибрилација, коронарен артеријален бајпас, интракоронарен артеријален стент и цереброваскуларен инсулт.

Атеротромбозата е животно загрозувачка болест со прогресивен карактер која може да терминализира во исхемичен шок, срцев или мозочен удар. Непредвидливо знае да формира руптура и атеросклеротичен плак на крвните садови. Понатамошни ерозии, фисури и руптури на овие плакови ги активираат тромбоцитите од крвта да локализираат тромб кој парцијално или тотално ги блокира артериите, резултирајќи атеротромботични настани.

Акутниот коронарен синдром (АКС), е заеднички термин за опис на група клинички дијагнози, предизвикани со стеснување на коронарните артерии и формирање на низа клинички симптоми компатибилни со миокардна исхемија, предизвикана како нарушен баланс меѓу снабдувањето со кислород и заболувањето на коронарните артерии. Нестабилна ангина, недостаток на елевација на СТ сегментот, миокардна инфракција се сметаат за серија на патолошки состојби референтни за миокардната исхемија и клиничкиот синдром.

Во терапијата на овие заболувања потребен е имедијатен третман за побрзо враќање на крвотокот во артериите на виталните органи и редуцијата на потребата за кислород на срцето. Реставрацијата на крвта во срцето може да се постигне со одредени лекаства (фибринолитици), кои ги разоруваат крвните тромбови или по механички пат со оперативен зафат перкутана коронарна интервенција (PCI). Фармаколошките опции за третман на акутниот коронарен синдром се и антиагрегационите препарати. Тие го спречуваат формирањето на тромбот на тој начин што го оневозможуваат меѓусебното лепење на тромбоцитите.

Антитромбоцитните агенси, успеваат да го редуцираат mortalitetot кај васкуларните заболувања во 15%, а ефикасно ги намалуваат васкуларните компликации во 30%, преку намалувањето на способноста за агрегација на тромбоцитите.

Класичен прототип на оваа терапија претставува ацетилсалицилната киселина, аспирилот кој влијае во антитромботичката активност преку ирреверзибилна инхибиција на тромбоцитната циклооксигеназа спречувајќи ја синтезата на тромбоксанот A₂, кој на тој начин ја инактивира тромбоцитната секреција и агрегација. Периодот на инхибиција трае од 5 до 8 дена, се додека не се формираат нови тромбоцити.

Clopidogrel-Plavix го превенира врзувањето на АДФ за рецепторите кои се наоѓаат на површината на тромбоцитите, а со тоа и активацијата на глокопротеинскиот комплекс GP IIb/IIIa, кој претставува главен рецептор за фибриногенот, локализиран на тромбоцитната површина. Инхибицијата е иреверзибилна и тромбоцитите кои се изложени на дејството на овој препарат остануваат инактивни до крајот на својот животен век 7 до 10 дена. Инхибицијата е специфична и не ја зафаќа сигнификантно циклооксигеназата (COX), или метаболизмот на арахидонската киселина. Clopidogrel -от е во последно време повеќе употербуван, поради тоа што е поефективен од аспирирот, посебно во третманот на периферните артериски заболувања. Во дневна доза од 75mg, дава значително помало крвање и може да се препорача кај оние пациенти кој се алергични или нетолерантни према аспирирот Samson.J.(46).

Главна грижа на оралните хирурзи, во третманот на овие пациенти, е потенцијалниот ризик од екцесивно крвање во изведувањето на инвазивните дентални процедури поради ефектот од терапијата која ја примаат. Во последно време, главната дилема при третманот кај оваа групација е тоа дали треба да се прекине или продолжи со антиромбоцитната терапија пред и за време на изведувањето на оралнохируршките интервенции.

Chassot и Delabays во своите последни студии укажуваат на тоа дека повлекувањето на антиагрегациската терапија дава голем ризик од појава на коронарна тромбоза. Авторите препорачуваат аспирирот да не се прекине како секундарна превенција кај пациенти со миокарден инфаркт, истакнувајќи ја при тоа минорноста на ризикот од крвање при хируршките интервенции компарирано со опасноста од рекурентноста на исхемичните настани.

Fairb A, го споредува ризикот од крвање при оперативните зафати кај индивидуи со стопирана антиромбоцитна терапија, со ризикот од појава на тромбоза на претходно поставените коронарни стентови, нагласувајќи при тоа дека ризикот од стеноза на стентот изнесува 29%, а морталитетот од истата компликација 20-45%. Хирурзите секогаш треба да ја имаат предвид оваја статистика пред да се одлучат да ја прекинат антиагрегациската терапија кај оваа група на пациенти.

Persac S., Boland F. во својата студија сакаат да ја прикажат можноста за екстракција на заби без модификација на антиромбоцитната терапија. Од 2003 до 2006 година, кај 200 пациенти биле изведени екстракции на заби без промена на терапискиот режим, само 137 од нив биле хоспитализирани. Нарушување на крвање било дијагностицирано по изведени 1016 екстракции, во 40% од случаите, хеморагијата успешно е решена со употреба на локални хемостатици. Со тоа авторите заклучуваат дека изведувањето на екстракциите според нивниот протокол го намалува ризикот и компликациите од крвање, докажувајќи на тој начин валидноста на нивната техника.

Auidan M.S. и Hunt B.J. во неколку клинички студии јасно покажале дека аспирирот го зголемува крвање при хируршките интервенции. Авторите нагласуваат дека во текот на некои видови на оперативни процедури хеморагијата може да биде потенцирана во поголеми размери. Знаејќи ја улогата на аспирирот во исхемичните коронарни заболувања, тие сметаат дека потребни се препораки и клинички тестирања за да се детерминира ризикот и придобивката од хируршките интервенции. Предоперативниот бенефит од аспирирот треба да се балансира со ризикот од зголеменото постоперативно губење на крв преку процена на екцесивното крвање и потреба од трансфузија.

Alexander G.G., Turpie M.B. ја истакнуваат важноста на дејството на антиагрегациските агенси во надополнувањето на антикоагулантната терапија при третманот на пациенти со вградени вештачки срцеви валвули. Тие заклучуваат дека дневната доза на аспирин од 100 mg додадена на warfarin-от значително го намалуваат морталитетот, васкуларните компликации и системскиот емболизам.

Arauz Antonio го споредува дејството на аспиринот со антикоагулантната терапија кај пациенти со цервикална артериска дисекција, како стандарден третман за спречување на тромбоемболички компликации. Авторот сакал да ја фаворизира улогата на аспиринот како поедноставен за употреба и со помал ризик од зголемена хеморагија во однос на антикоагулантните агенси. Во поглед на рекурентноста и функционалноста кај двете тестирани групи немало сигнификантна разлика, дури третманот со аспирин се покажал за попрактичен во смисла на периодичниот мониторинг и крвавењето кај пациентите со антикоагулантна терапија.

Stephanie Thune, Patrono C. разработуваат статистика за појавата на срцевите и мозочни удари, и сметаат дека во 88% се од исхемична природа. Како столб во превенцијата на нивната повторна појава ја карактеризираат антиагрегациската терапија. Оваа терапија ја препорачуваат повеќе од антикоагулантната, па затоа аспиринот во дневни дози 50-1300 mg го сметаат за доста ефективен во спречувањето на рекурентноста на кардиоемболичните и исхемичните удари. Clopidogrel-от го опишуваат како поефикасен во третманот на периферните артериски заболувања.

Ferrari E. во својата студија нагласува дека повлекувањето на аспиринот може да биде посебно штетно кај акутниот коронарен синдром и коронарната артериска болест. Од 1999 до 2000 година истражувала 1236 хоспитализирани пациенти со акутен коронарен синдром распределени према прекилот, односно континуитетот на аспиринот. Инциденцата за елевација на ST сегментот била поголема кај тие испитаници кој го стопирале аспиринот компарирани со 332 пациенти кој не го прекинале (39% наспроти 18%, $p=0.001$). Причина за прекинувањето на антиагрегациската терапија биле мали хируршки интервенции во 7 случаи, дентални интервенции 13 и 8 со фиброскопија. Само кај 3 пациенти имало нарушување на хемостазата, а 20 биле без хеморагични компликации. Оваа студија го потврдува фактот дека стопирањето на аспиринот може да биде реален ризик за појава на коронарни настани.

Aland Sonia реализира анализа на 2159 пациенти со периферни артериски заболувања, следени 35 месеци со просечна старосна граница од 65 години. По случаен избор таа ги поделила испитаниците во 2 групи: со соло антитромбоцитна терапија $n=1081$ и со комбинирана терапија (антитромбоцитна терапија + антикоагулантна). Инциденцата на кардиоваскуларните настани била сигнификантно различна во двете групи: 17.4% со монотерапија и 15.9% со комбинирана терапија, но инциденцата на фатално крвавење била сигнификантно поголема во корист на групата со комбинирана терапија. Со помош на овие резултати таа го потврдува ефективниот момент на соло антиагрегациската терапија, без потреба од додаток на антикоагулантни препарати.

Duran I. Roberto, Aguilar Oscar ја опишуваат потребата од повисоки дози на аспирин кај дијабетичарите во однос на другите пациенти. Овој факт го поткрепуваат со тоа што дијабетичарите се хиперсензитивни на тромбоцитите и имаат поголема секрција на тромбоксан A₂, па затоа и кај нив тромбоцитите покажуваат поголем афинитет за агрегација, адхезија и тромбин генерираност. Високите дози на аспирин би биле ефективни во примарната и секундарната превенција на кардиоваскуларните заболувања.

Долготрајниот ефект на аспирирот врз пациентите со инфективен ендокардитис го проучувале Kwan-Leung Chan, James Tam, во нивната студија ги поделиле испитаниците во 2 групи: пациенти со аспирин уште од раниот стадиум на ендокардитисот (n=84), и тие со антиагрегациска терапија само за време на нивната хоспитализација (n=55). Статистичката разлика во поглед на тромбоемболичките настани не била сигнификантна, но во поглед на експесивното крвање разликата била во корист на испитаниците со долготрајна терапија на аспирин ratio 2,35 (p=0,59) и 2,08 (p=118). Со тоа авторите го произнеле заклучокот дека кај пациентите со долго дејство на аспирирот не се редуира ризикот од емболија, но посоти реална опасност од зголемено крвање.

Brilakis E.S., Fry R.A., Garfunkel A.A. го истакнуваат ризикот од појава на коронарна артериска тромбоза во предоперативниот и постоперативниот циклус поради стопирање на антиагрегациската терапија. Компликациите кој би можеле да се манифестираат во овој период поради нарушувањето на континуитетот на терапијата се многу посериозни, споредени со ризикот од хируршкото крвање.

Gao Run-Lin, Iakovou I. ги истакнуваат ризиците од повлекувањето на антиромбоцитната терапија кај стентираниите пациенти. Прогнозата на инциденцата и терминалниот ефект од тромбозата на стентот како доцна компликација од прекирот на clopidogrel-от ја спречуваат со благовремено планирање на терапискиот режим пред имплантацијата на стентовите. Стриктниот курс на антиагрегациската терапија може и треба да се прекине само во согласност на кардиолог.

Cindy L. Grines, Jeremias A., Rabbat M.G. укажуваат на фактот дека прераното прекинување на двојната антиагрегациската терапија на аспирин и clopidogrel во голема мера го зголемува ризикот од тромбоза на стентот, миокарден инфаркт и смртност. Пациентите со вградени стентови DE (drug eluting), кои не смеат 12 месеци никако да ја стопираат двојната антиромбоцитна терапија. Авторите ја истакнуваат потребата од едукацијата на стоматолозите и хирурзите за одложувањето на оперативните интервенции, а доколку станува збор за ургентни состојби, дека треба сериозно да се размисли окулу продолжувањето на аспирирот во постоперативниот период.

McCann Andrew ја истакнува важноста на двојната антиромбоцитна терапија во редуцијата на ризикот од рекурентни исхемични настани во терапијата на акутниот коронарен синдром кај пациенти со DE (drug eluting) стентови. Повлекувањето на терапијата може да се случи само во согласност со кардиологот кој го имплантирал стентот.

Cindy L.Grines нагласува дека за спречување на компликациите потребно е консултирање со кардиолозите околу прекинувањето и рестартирањето на терапијата или евентуалното одложување на хируршките интервенции.

Howard W.Roberts смета дека оралните хирурзи треба да се особено информирани за улогата на коронарните стентови, нивниот успех во третманот на срцевата исхемија и ризикот од појава на компликации. Стоматолозите треба да разграничат дали стентирањето е изведено како елективна или ургентна постапка. Пациентите стентирани при ургентни состојби се со висок ризик од појава на понатамошни кардиолошки компликации и тие треба да се менаџираат во деналната пракса со стандардните мерки како кај пациентите со прележан инфаркт.

Richard S.Irwin, O'Rourke Robert укажуваат на фактот дека кај пациентите со коронарна артериска болест, прекинувањето на терапијата со антиромбоцитни агенси ги изложува на ризик од развивање на кардиолошки настани. Според резултатите од нивните студии, пациентите кои имале претходно стабилен статус во првата недела од повлекувањето на аспирирот доживуваат ангина пекторис и миокарден инфаркт.

Samson Jacky, Casamayor Philippe во нивните истражувања покажуваат дека прекирот на антиромбоцитна терапија, дури и за кратко време е причина за појава на акутен коронарен синдром, клаудикација и цереброваскуларни заболувања. Во стоматологијата бенефитот од прекирот на антиромбоцитна терапија се смета за спореден, компариран со сериозноста на тромбоемболичките испади.

Wilson H.Stephanie, Orford L.James ја детерминираат фреквенцијата на компликациите настанати по изведените оперативни зафати, 2 месеци по стентирањето. Оптималниот период за одложувањето на хируршките интервенции по стентирањето не е точно утврден. Во период од 10 години тие анализирале 207 пациенти кои биле оперирани 2 месеци по стентирањето. Летално завршиле 8 пациенти (4,0%), поради тромбоза на стентот или инфекција на миокардот, 6 недели по стентирањето биле изведени оперативните зафати со фреквенција на овие настани од 3,8-7,1%. Без никакви промени биле нотирани 39 пациенти (0% према 95%, 0-9,0). Според резултатите добиени од оваа студија тие заклучуваат дека секогаш кога е возможно оперативните зафати треба да се одложат 6 недели по стентирањето, време доволно за да дојде до ендотелизација на стентовите, согласно со комплетирањето на курсот на антиромбоцитната терапија.

Ardekian Leon го проучувал ефектот од ниските дози на аспирирот врз влијанието на оралнохируршките интервенции, преку споредување на интраоперативното и постоперативното крвавење кај пациенти со прекинат и пациенти со континуиран антиагрегационски третман. На крајот тој заклучува дека ниските дози на аспирин не треба да се прекинат пред хируршките зафати, бидејќи локалните мерки на хемостаза се покажале доволни во контролата на хеморагијата.

James W. Little, и Craig S. Miller ја регистрираат улогата на дозата на clopidogrel-от во антиромбоцитната терапија при инвазивните стоматолошки процедури. Нивната сугестија е да најпрво екцесивното крвање се контролира со локални мерки на хемостаза. Доколку се очекува зголемено крвање при планирањето на потешки оралнохируршки интервенции, потребно е 7 дена пред интервенцијата да се прекине clopidogrel-от, строго само во согласност на интернист, специјалист кардиолог, кој го одредува терминот за продолжување на терапијата.

Досегашната пракса укажува на фактот дека, основно правило пред секоја оралнохируршка интервенција кај индивидуите со антиромбоцитна терапија е да се прекине, стопира или редуцира 7 до 10 дена пред оперативните зафати, поради ризикот од неконтролирано интраоперативно и постоперативно крвање. Но денес, според најновите доктринарни ставови и основани теории добиени врз база на темелни научни истражувања, се поставува прашањето дали бенефитот добиен со повлекувањето на антиагрегационската терапија може да се спореди со зголемената опасност од појава на артериска тромбоемболија, миокарден инфаркт, клаудикација и леталитет. Ниските дози на антиромбоцитните препарати кај кардиоваскуларните и периферноваскуларните заболувања, нудат извесна доза на толеранција во стопирањето на регуларната терапија пред идните оперативни зафати. Нарушувањето на континуитетот на антиромбоцитната терапија значително, дури и за кратко време го зголемува ризикот од развивање на тромбоемболизам, акутен коронарен синдром, цереброваскуларни инциденти и рестеноза на коронарните крвни садови.

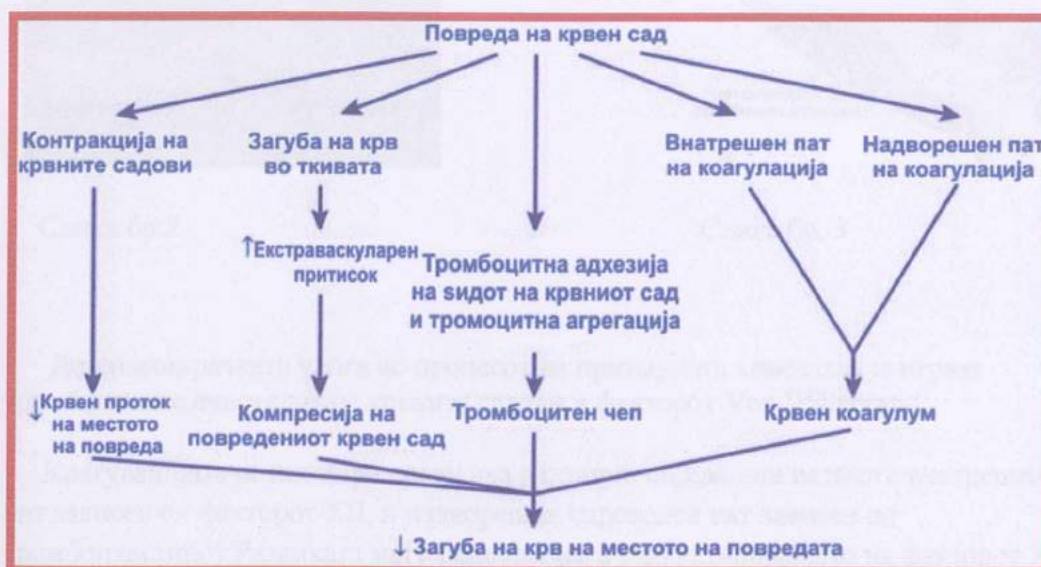
ХЕМОСТАЗА

Хемостазата е физиолошки процес кој претставува одговор на повредените крвни садови со цел, да се спречи губењето на крвта и прекумерното крвање. Нормалната хемостаза е интеракција, односно заедничката функција на крвните садови, тромбоцитите и коагулационските фактори. Основната цел на хемостазата е одржувањето на течната агрегатна состојба на крвта, се до моментот кога се јавува потреба од запирање на крвање, со зачувување на интегритетот на васкуларниот систем. Преку физиолошката фибринолиза, хемостатскиот систем ја потврдува својата високо функционална улога во превенцијата од создавање на тромбови, задржувајќи ја на тој начин циркулаторната моќ.

Хемостазата во себе интегрира четири компоненти кои во различни фази се подеднакво важни, заеднички ја остваруваат својата улога, тоа се: васкуларниот систем, тромбоцитите, коагулацијата и фибринолизата.

Процесот се одвива етапно, по следниот редослед (слика бр. 1):

- Локална вазоконстрикција(со запечатување на малите дефекти и оштетувања).
- Тромбоцитна агрегација и адхезија со формирање на тромбоцитен чеп.
- Активација на Хагеман –ов фактор.
- Внатрешен тип на активација на коагулацијата,со конверзија на протромбинот во тромбин.
- Надворешен тип на активација со коагулирањето на крвта која истекува надвор од крвните садови.
- Фибринолиза разложување на тромбот и отстранување од крвните садови,за воспостаување на нормален крвен проток.



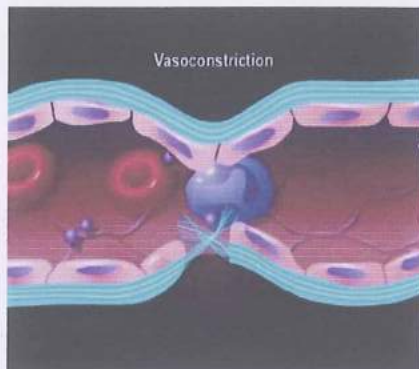
Слика бр.1

Васкуларниот систем,тромбоцитите и коагулацијата

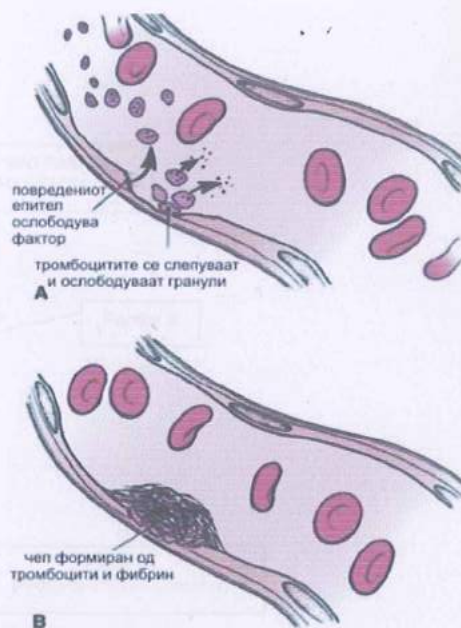
Локаланата вазоконстрикција е краткотраен процес со кој се намалува крвотокот на местото на повредата на крвниот сад (слика бр.2),со што се овозможува истовремено повисока концентрација на вазоконстрикторните агенси,контактот и активацијата на тромбоцитите заедно со коагулациските фактори започнувањето на процесот на коагулација.

Тромбоцитите најпрвин адхерираат на местото на повредениот крвен сад. Со својата реверзибилна агрегација формираат примарен,лабав тромб.Примарната хемостаза ја дефинираат со иреверзибилната агрегација и контактната метаморфоза(слика бр.3).

Коагулацијата претставува високо комплексен, каскаден процес на активирање на коагулациските фактори по низа на протеолитички реакции кој се одвиваат во неколку фази: контактна фаза,фаза на создавање на крвен тромбопластин,генерирање на тромбинот,создавање на фибринот и на крај фибринолизата.



Слика бр.2



Слика бр. 3

Детерминирачката улога во процесот на примарната хемостаза ја играат тромбоцитите, ендотелот на крвните садови и факторот Von Willebrand.

Коагулацијата се иницира преку два различни спроводни патишта внатрешен спроводен пат, зависен од факторот XII, и надворешен спроводен пат зависен од тромбопластинот. Разликата меѓу овие два пата е во активирањето на факторот X, за да потоа заеднички го делат понатамошниот тек по конверзијата на факторот X. Внатрешниот пат на коагулација започнува со врзувањето на факторот XII на локацијата на повредениот крвен сад. Претварањето на прекаликреинот во каликреин го трансформира факторот XII во неговата активна форма. Активирањето на надворешниот пат е иницирано од ткивниот тромбопластин, присутен во различни клетки на крвниот сад, вклучувајќи ги ендотелните клетки, мазните мускулни клетки и фибробластите, а докажан е и во моноцитите и макрофагите. По активацијата на факторот X надворешниот и внатрешниот пат се составуваат (слика бр.4).

Фибринолизата го разградува фибринов ензимски со помош на плазминот. Конверзијата на проензимот плазминоген во плазмин е фундаментален процес во неговата активација, односно разложувањето на интраваскуларниот тромб. Активирањето на плазминогенот се одвива по два различни механизми и тоа *надворешен* систем, зависен од активаторите врзани за ткивата и *внатрешен* фибринолитички систем зависен од хуморалните прекурсори кои циркулираат во крвта.

Тромбоцити

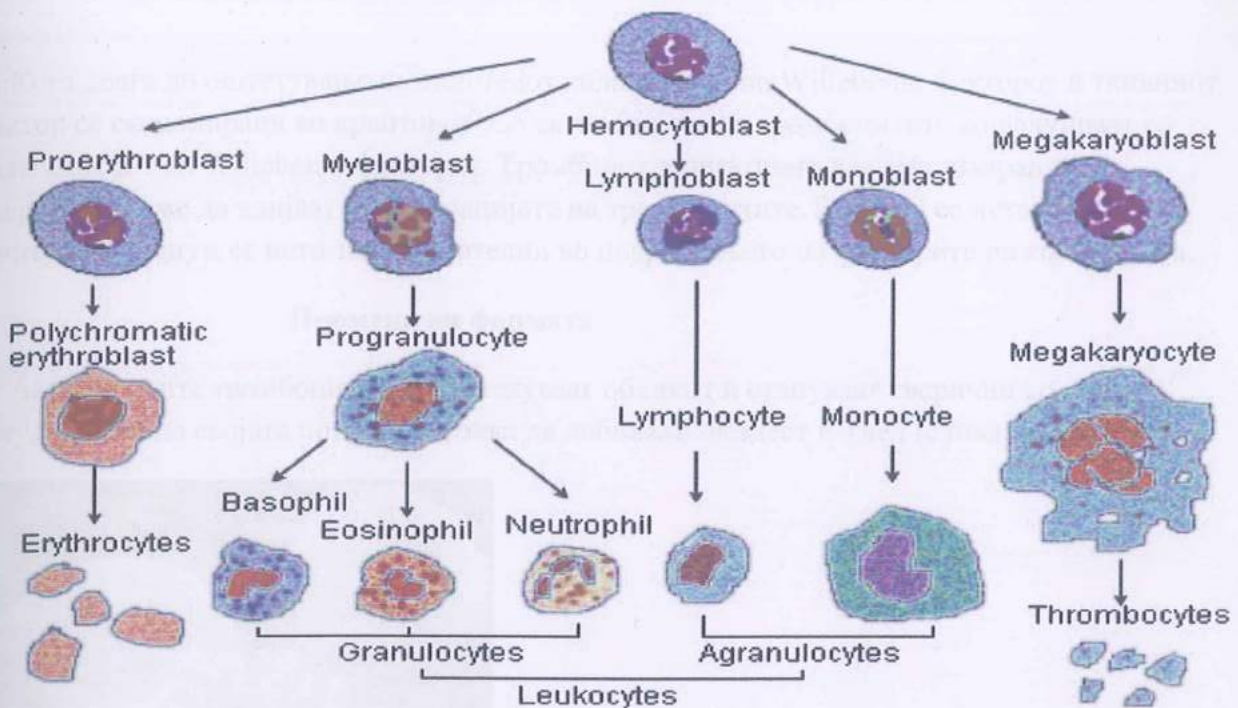
Зборот тромбоцити доаѓа од грчкиот израз (θρομβος -коагулум,клот и китос -клетка),претставуваат големи клеточни фрагменти со јасно ограничена форма,пречник од 2-3 μm . Тие во себе не носат јадро,а произлегуваат со фрагментација на прекурсорот-мегакариоцитите.Просечниот животен век на тромбоцитите изнесува 5 до 9 дена.Тие играат клучна улога во хемостазата и претставуваат природен извор на факторите на раст.Циркулирајќи во крвта на цицачите имаат сигнификантно значење во формирањето на крвниот клот.Доколку бројот на тромбоцитите значајно опадне,може да доведе до прекумерно крвавење,ако пак тој е многу висок се јавува ризик од појава на тромбоза на крвните садови,а со тоа и појава на миокарден инфаркт,мозочен удар,белодробна емболија или пак блокада на крвните садови во другите делови на телото,како што се екстремитетите.Абнормалноста на тромбоцитите се нарекува *тромбоцитопатија*,што може да значи и намален број на тромбоцити или *тромбоцитопенија*.*Тромбоцитоза* е поим за зголемен број на тромбоцити,додека *тромбостенија* е намалена функција на тромбоцитите.

Постојат заболувања кои го намалуваат бројот на тромбоцитите,како хепарин индуцираната тромбоцитопенија (НПТ),или тромботично тромбоцитопеничната пурпура (ТТР),која типично предизвикува тромбоза наместо крвавење

Тромбоцитите ослободуваат мноштво фактори на раст,како што е Platelet-derived growth factor (PDGF), потентен хемотактичен агент или Transforming growth factor beta (TGF- β) кој ја стимулира депозицијата на екстрацелуларниот матрикс. Сите овие фактори даваат сигнификантен придонес во репарацијата и регенерацијата на сврзното ткиво. Преостанатите фактори на раст (fibroblast growth factor, insulin-like growth factor 1, platelet-derived epidermal growth factor и vascular endothelial growth factor), изолирани во покачена концентracија од тромбоцитно богатата плазма Platelet-rich plasma (PRP), значајно влијаат во зараснувањето на раните при нивна локална апликација.

Кинетика

Тромбоцитите настануваат при процесот на тромбопоетезата во коскената срцевина, со делбата на мегакариоцитите. Физиолошкиот опсег на тромбоцитите изнесува $150-400 \times 10^9$ на литар.Окулу 1×10^{11} на ден тромбоцити е произведуваат кај нормално здрави индивидуи. Животниот век на тромбоцитите изнесува 5 до 9 дена во циркулацијата.Регулацијата на производството на мегакариоцитите е под дејство на тромбопоетинот, хормон кој се создава во хепарот и бубрезите(слика бр.5).Старите тромбоцити се уништуваат при процесот на фагоцитоза во слезената,хепарот и, Kupffer -овите клетки.Резервните тромбоцити се ослободуваат по потреба со контракција на слезената индуцирана од симпатикусот.



Слика бр.5

Формирање на тромбот

Функцијата на тромбоцитите е во одржувањето на хемостазата, тоа се постигнува со формацијата на тромбот, кога доаѓа до оштетувањето на ендотелот на крвниот сад. Од друга страна овој процес се инхибира во услови кога немаме вакво оштетување на крвните садови.

Активирање на тромбоцитите

Внатрешната страна на крвните садови е обложена со тенок слој на ендотел, кој во нормални услови на хемостаза ја инхибира активацијата на тромбоцитите со продукција на азотен оксид, ендотелијалниот АДФ и PGI_2 . Ендотелијалната аденозинфосфатаза ја оневозможува активацијата на тромбоцитите. Ендотелните клетки продуцираат протеин наречен von Willebrand фактор (vWF), клеточен адхезив кој ја помага врската на ендотелните клетки со колагенот во базалната мембрана. Колагенот во физиолошки услови не е присутен во крвотокот. Von Willebrand факторот (vWF), се лачи континуирано во плазмата од ендотелните клетки, складиран во гранулите заедно со тромбоцитите.

Кога доаѓа до оштетување на ендотелот, колагенот Von Willebrand факторот и ткивниот фактор се експонирани во крвотокот. Со активацијата на тромбоцитите конfluираат со колагенот и Von Willebrand факторот. Тромбинот и негативно наелектризираните површини може да влијаат во активацијата на тромбоцитите. Треба да се истакне дека и јоните на калциум се исто така влијателни во поврзувањето на факторите на коагулација.

Промена на формата

Активираните тромбоцити го променуваат обликот и стануваат свечички со псевдоподии на својата површина, така да добиваат звездест изглед (слика бр.6).



Слика бр.6

Секреција на гранули

Тромбоцитите содржат алфа, ламда и делта гранули, при нивната активација ја излучуваат својата содржина од овие гранули преку кануларните системи во околната крв.

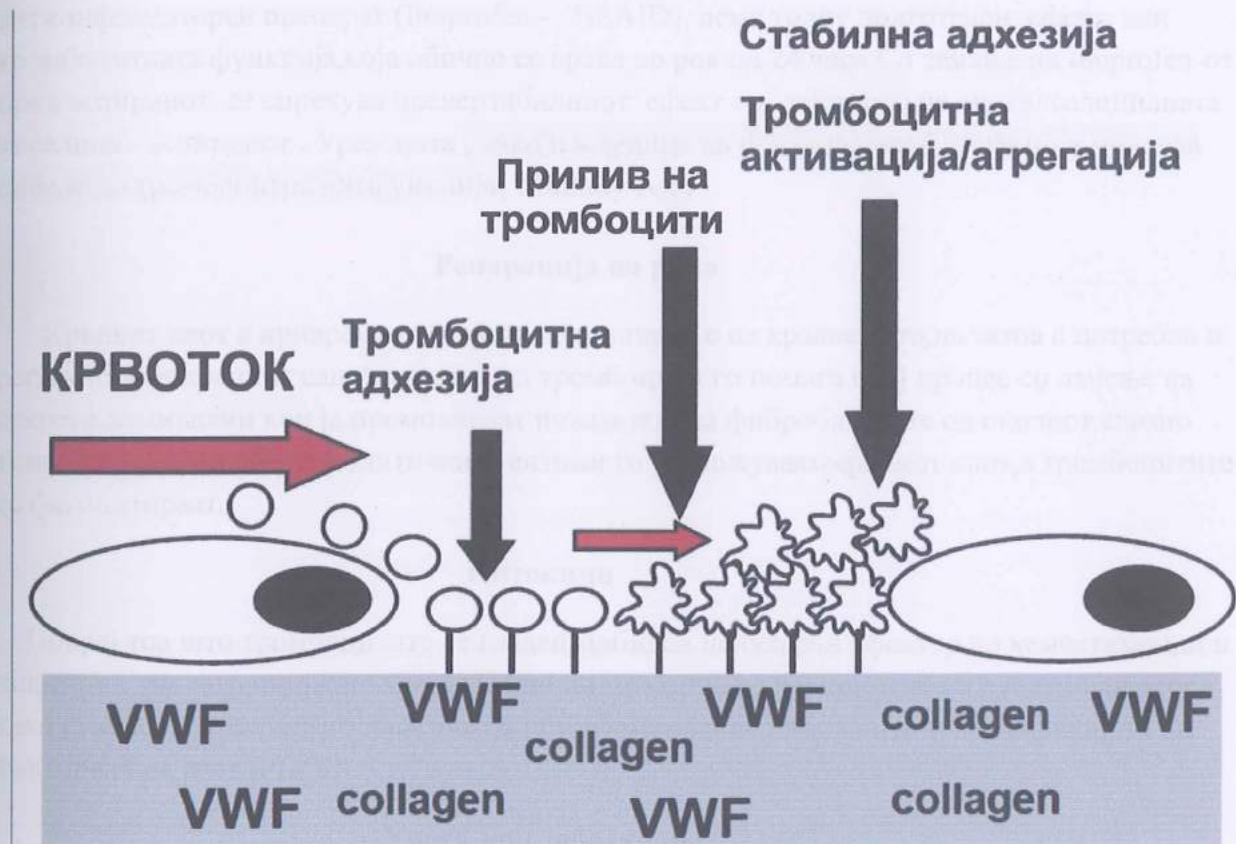
- Делта гранулите содржат (АДФ, АТФ, калциум и серотонин).
- Ламда гранулите се слични на лизозомите и поседуваат неколку хидролитични ензими.
- Алфа гранулите содржат: platelet factor 4, transforming growth factor- β 1, platelet-derived growth factor, fibronectin, B-thromboglobulin, vWF, fibrinogen, и факторите на коагулација coagulation factors V и XIII.

Синтеза на А2 Тромбоксан

Активирањето на тромбоцитите иницира пат за арахидонската киселина во продукцијата на А2 тромбоксан, кој пак стимулира активација на други тромбоцити. Формацијата на А2 тромбоксанот е спречена од страна на инхибитори на циклооксигеназата како што е ацетилсалицилната киселина-аспиринот.

Адхезија и агрегација

Тромбоцитите меѓу себе се спојуваат и создаваат агрегат користејќи го фибриногенот и Von Willebrand факторот како поврзувачки агенти(слика бр.7). Гликопротеинскиот комплекс IIb и IIIa се најзастапени рецептори при агрегацијата на тромбоцитите, тоа е калциум зависен рецептор за фибриногенот. На местото на оштетениот дел од ендотелот на крвниот сад активираните тромбоцити се адхерираат со колагенот преку гликопротеинскиот комплекс(Poliachik SL, Chandler WL, Mourad PD, Ollos RJ, Crum LA).



слика бр.7

Агрегацијата и адхезијата делуваат заедно при формирањето на тромбоцитниот плак. Миозинот и актинските филаменти во тромбоцитите стимулираат контракција за време на агрегацијата, додатоно зајакнувајќи го чепот. Агрегацијата на тромбоцитите е стимулирана од страна на АДФ и А2 тромбоксанот, но е инхибирана од други инфламаторни продукти како што се PGI₂ и PGD₂. Таа може да биде зајакната и со помош на егзогена администрација на анаболички стероиди.

Нормалениот број на тромбоцити не е гаранција за нивна соодветна функција. Во некои случаи, тромбоцитите, се доволно на број, но се нефункционални. На пример, аспирирот иреверзибилно ја нарушува тромбоцитната функција со инхибиција на циклооксигеназата-1 (COX1), а со тоа и нормалната хемостаза. Како резултат на тоа тромбоцитите не се во можност да произведат нова циклооксигеназа, бидејќи тие немаат ДНК. Функцијата на тромбоцитите нема да се нормализира се додека трае дејството на ацетилсалицилната киселина и кога доволниот број од погодените тромбоцити не се заменат со нови, што може да потрае повеќе од една недела. Нестероидниот антиинфламаторен препарат (Ibuprofen - NSAID), нема толку долготраен ефект, кон тромбоцитната функција, која обично се враќа во рок од 24 часа. Со земање на Ibuprofen-от пред аспирирот се спречува иреверзибилниот ефект од дејството на ацетилсалицилната киселина - аспирирот. Уремијата, како последица на ренална инсуфициенција, може да доведе до тромбоцитна дисфункција (Mullally A.).

Репарација на рана

Крвниот клот е привремена солудија за запирање на крвавењето, па затоа е потребна и репарација на крвниот сад. Агрегатот од тромбоцити го помага овој процес со лачење на секретите, хемикалии кои ја промовираат инвазијата на фибробластите од околниот сврзно ткиво кон раната. Фибринолитичките ензими го разложуваат крвниот клот, а тромбоцитите се фагоцитираат.

Цитокини

Покрај тоа што тромбоцитите се главен мобилен целуларен ефектор во хемостазата, при инфекции тие потенцијално влегуваат во интеракција со леукоцитите и лачат медијатори како што се цитокиноот и хемокиноот, а истовремено и се инволвирани во секрецијата на факторите на раст (PDGF).

Улога при заболување

Високи и ниски вредности

Нормалниот број на тромбоцити кај здрави индивидуи се движи од 150.000 и 450.000 по μl микролитар крв (150-450 k 10⁹ / l), 95% од здравата популација располага со вредности во овој ранг. Во некои случаи се јавуваат абнормален број на тромбоцити без докажани пореметувања, но сепак доколку вредностите се многу ниски или високи, веројатноста за појава на нарушувања се поголеми (McMillan R.).

Тромбоцитопенијата и тромбоцитозата може да јават проблем во коагулацијата, во принцип нискиот број на тромбоцити јавува зголемен ризик од крвање. Хепарин индуцираната тромбоцитопенија и тромбоцитоза може да доведе до тромбоза во услови на подигнати вредности заради миелопролиферативни нарушувања.

Нискиот број на тромбоцити не може да се корегира со трансфузија, само восостојба на енормно крвање или кога вредностите се паднати под $5 \times 10^9/L$. Како супститутивна постапка е валидна при оперативни зафати и потенцирани крваења. Епидуралната анестезија се забранува да се изведе кога вредностите се под 80-100.

МЕДИКАМЕНТИ КОИ ВЛИЈААТ ВРЗ ФУНКЦИЈАТА НА ТРОМБОЦИТИТЕ

Ова се група на лекови кои значително влијаат и ја супримираат улогата на тромбоцитите во хемостазата :

- aspirin
- clopidogrel
- cilostazol
- ticlopidine

Aspirin

Аспирин (USAN), исто така познат како ацетилсалицилна киселина, е салицилат дрога, често се користи како аналгетик за ублажување на мали болки, како антипиретик за намалување на температура, и како анти-инфламаторен лек. Аспиринот, исто така, има антитромбоцитен ефект со инхибиција на производство на тромбоксан, што во нормални околности ги поврзува тромбоцитните молекули заедно за да се создаде лепенка на оштетениот дел од ѕидовите на крвните садови. Тромбоцитните чепови може да станат преголеми и, можат да го блокираат протокот на крв, локално. Аспиринот е исто така се користи долгорочно, во мали дози, за да помогне во спречување на инфаркти, мозочни удари, згрутчување на крвта кај луѓе со висок ризик од развој на тромбови (Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA).

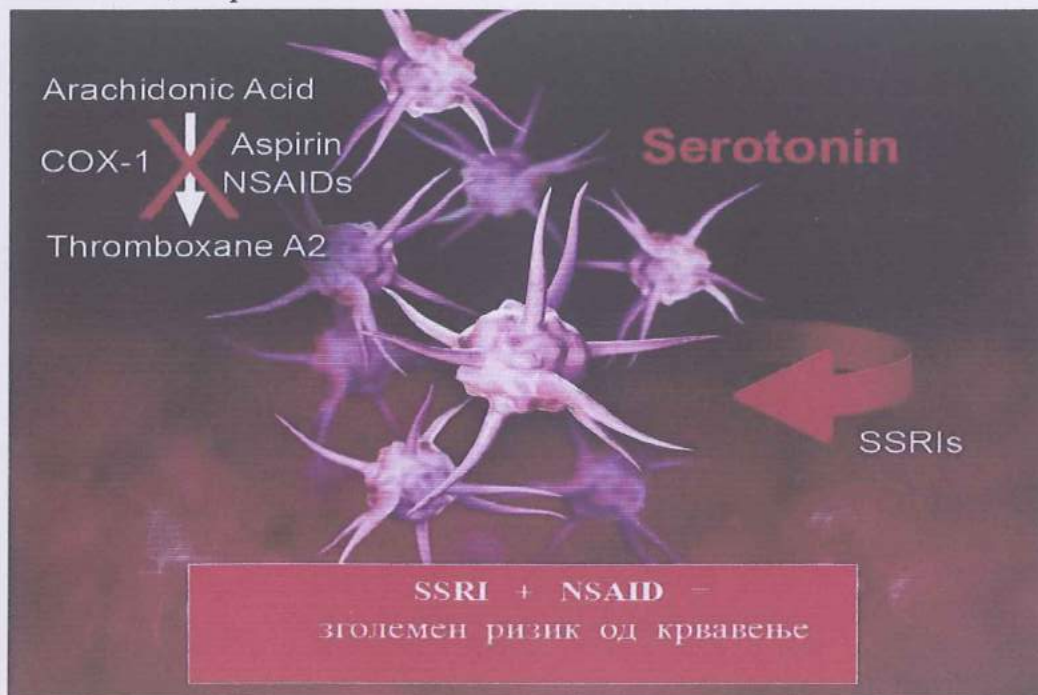
Исто така е утврдено дека ниски дози на аспирин може да се дадат веднаш по срцев удар за да се намали ризикот од уште еден срцев удар или од смртта на срцевото ткиво. Главните несакани дејства од аспиринот се гастроинтестинални чирови, крвање во стомакот и тинитус. Особено во повисоки дози, кај децата и адолесцентите, аспиринот веќе не се користи за контрола на симптоми од грип или симптоми од варичела или други вирусни болести, поради ризик од синдромот на Reyes.

Овој синдром е потенцијално фатална болест која предизвикува бројни штетни ефекти на многу органи, особено во мозокот и црниот дроб, како и предизвикување на хипогликемија. Точната причина е непозната и се додека таа е поврзана со аспирин ингестијата од страна на децата при вирусни заболувања, се претпоставува дека болеста може да се јави и во отсуство на аспирин.

- Аспиринот е првиот откриен член од класата на лекови познати како нестероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ), а не сите од нив се салицилати, иако сите тие имаат сличен ефект и повеќето имаат инхибиција на ензимот циклооксигеназа, како механизам на дејствување.
- Денес, аспиринот е еден од најшироко користените лекови во светот, со околу 40.000 тони од него се конзумира секоја година. Во земјите каде што аспиринот е регистриран како трговска марка во сопственост на Ваег, генеричкиот термин е ацетилсалицилна киселина (АСА).

Потиснување на простагландините и thromboxan-от

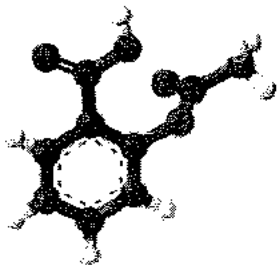
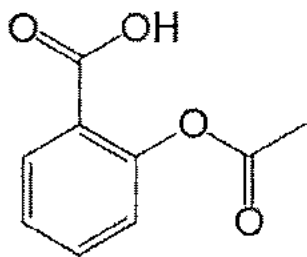
Способноста на Аспиринот е за сузбивање на производството на простагландините и thromboxan-от се должи на неговото иреверзибилно деактивирање на циклооксигеназата (PTGS) ензим(слика бр.8).Циклооксигеназата е потребна за синтеза на простагландините и тромбоксанот. Аспиринот делува како агент каде ацетил групата е ковалентно прикачена кон остатоците на серинот во активниот центар на ензимот PTGS.



Слика бр.8

- Ова го прави различен од другите НСАИЛ (како што се Ibuprofen, diclofenac), кои се реверзибилни инхибитори. Ниската доза, при долгорочната употреба на аспирирот неповратно го блокира формирањето на тромбоксанот А2 во тромбоцитите, со што се добива инхибиторен ефект врз тромбоцитната агрегација. Ова антикоагулантно својство го прави аспирирот корисен за намалување на инциденцата од срцевите напади. Дневна доза од 40 mg аспирин може да спречи голема пропорција на тромбоксан А2, акутно предизвикана . Меѓутоа, поголем дози на аспирин се потребни за постигнување на понатамошна инхибиција(Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB.). Простагландините се локални хормони произведени во телото и имаат различни ефекти. Вклучувајќи го и преносот на болка до мозокот, информации и модулација на хипоталамусот . Thromboxan-от е одговорен за агрегацијата на тромбоцитите, кои формираат крвни агрегати. Срцевите напади се главно предизвикани од згрутчувањето на крвта, и превенција со ниски дози на аспирин се смета како ефикасна медицинска интервенција од акутен миокарден инфаркт. Главниот несакан ефект од од употребата на аспирирот е појавата на прекумерно крвавење.

Aspirin



Chemical data

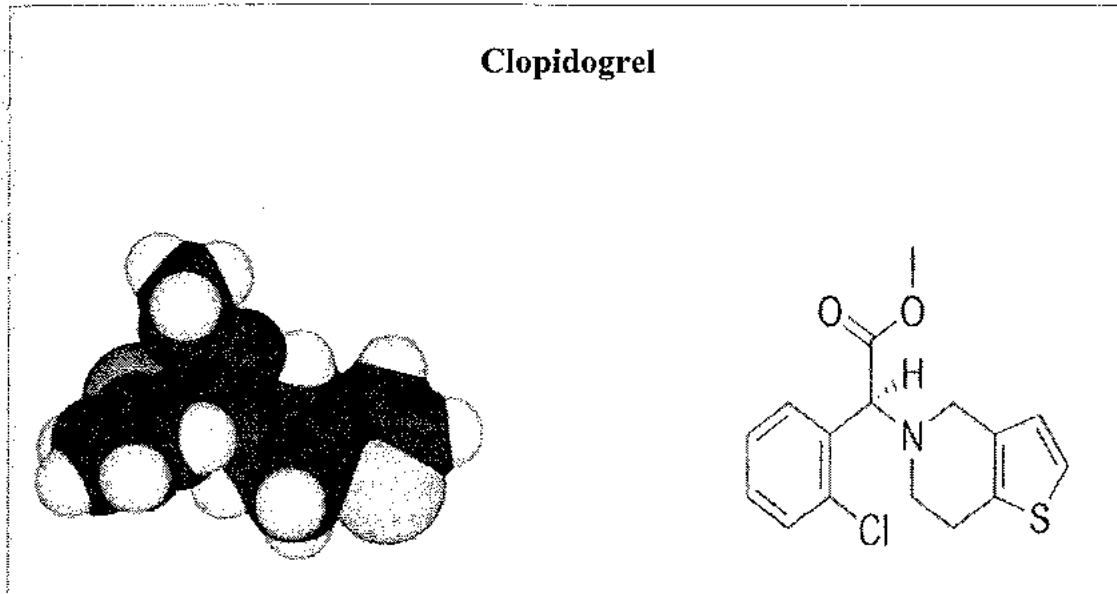
Formula $C_9H_8O_4$

Mol. mass 180.157 g/mol

Clopidogrel

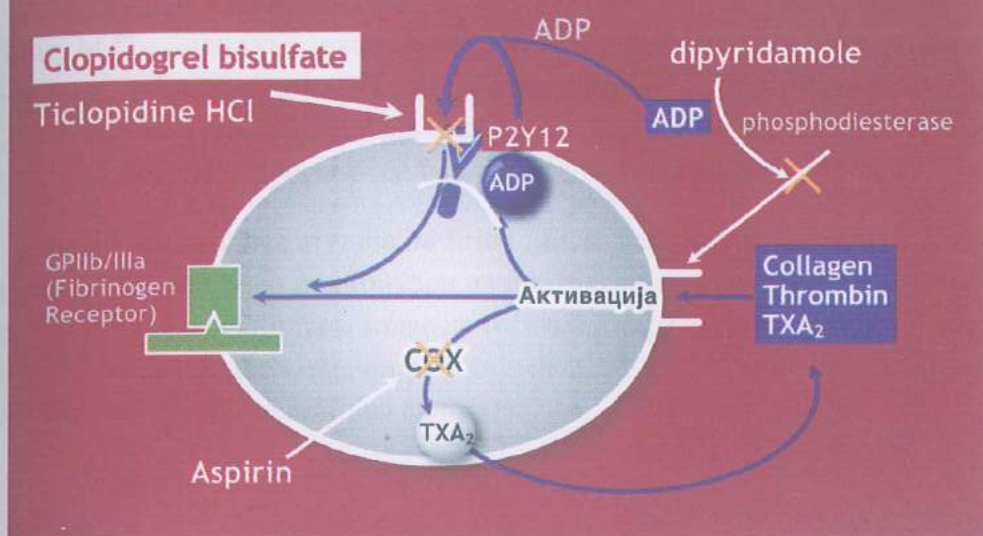
Тиенопиридините се класа на антитромбоцитни агенти кои се користат за спречување на згрутчувањето на крвта кај коронарна артериска болест, периферна васкуларна болест, цереброваскуларна болест. Се продава од Bristol-Myers Squibb и Sanofi-Aventis под заштитното име Plavix. Лекот делува ирверзибилно инхибиторно на рецепторот наречен P2Y₁₂, аденозин дифосфат на АДФ хеморецептор. Несаканите ефекти вклучуваат крвање, тешка неутропенија, и тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТПП).

Фармакологија



Clopidogrel е про-лек, чие делување може да биде поврзано со аденозин дифосфат (АДФ), рецептор на клеточните мембрани на тромбоцитите. Лекот конкретно и неповратно го инхибира АДФ, P2Y₁₂ подтип на рецепторот, што е важно во агрегацијата на тромбоцитите и крос-поврзување со протеинскиот фибрин(слика бр 9). Овој рецептор ја инхибира тромбоцитната агрегација со блокирање на активацијата на гликопротеинскиот комплекс П₂б / П₂а. Комплексот П₂б / П₂а служи како рецептор главно за фибриноген и витронектин но исто така и за фибронектин и Von Willebrand фактор. Активирањето на овој рецепторски комплекс е финален чин за тромбоцитната агрегација и е важно во крос поврзување на тромбоцитите со фибрилот. Тромбоцитната инхибиција може да се демонстрира два часа по една доза на орално ординиран 300-600mg clopidogrel, но на почеток дејството е бавно (Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE).

МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО НА ОРАЛНИТЕ
АНТИТРОМБОЦИТНИ ЛЕКОВИ:



Слика бр.9

Индикации

Clopidogrel е индициран за:

- превенција на кардиоваскуларна исхемија, кај пациенти со симптоматска атеросклероза
- акутен коронарен синдром без СТ -сегмент елевација (NSTEMI),
- СТ елевација (STEMI)

Chemical data	
Formula	C₁₆H₁₆ClNO₂S
Mol. mass	321.82 g/mol

Се користи исто така, заедно со аспирин, за превенција од тромбоза после ставањето на интракоронарен стент или како алтернатива за пациентите кои се нетолерантни на аспирин. Меѓународните директиви доделуваат највисока оценка за препорака на clopidogrel, во однос на аспиринот. Направен е консензус со упатство во терапевтски насоки за употреба на clopidogrel-от, наместо аспиринот, кај пациенти кои имаат потреба од антиагрегациска терапија но со историја на гастрични улцерации, како и при инхибиција на синтезата на простагландините од дејството на аспиринот (ацетилсалицилна киселина), кој би можел да ја влоши оваа состојба (Heeg VM, Peters RJ, Botteman M, van Hout BA).

Во студијата на Francis K.L. Chan, M.D., Jessica Y.L. Ching, M.P.H., Lawrence C.T. Hung, M.D. , покажува дека кај пациентите со излечен улкус предизвикан од терапија со аспирин , кај испитаниците кои примаат аспирин плус инхибитор на протонската пумпа (esomeprazole), имале пониска инциденца на рекурентен улкус со крвавење, како компликација компарирано со пациенти кои примале clopidogrel.

Сепак, една понова студија на Eric L., Eisenstein, Kevin J. Anstrom, David F. Kong, сугерира дека профилаксата со инхибитори на протонската пумпа заедно со clopidogrel по настанат акутен коронарен синдром може да го зголеми ризикот од несакани срцеви компликации, што веројатно се должи на инхибиција на CYP2C19 кој е потребен за конверзија на clopidogrel во својата активна форма.

Дозирање

Clopidogrel се пласира како clopidogrel бисулфат (клопидогрел водород сулфат), најчесто во рамките на заштитните имиња Plavix 75 mg, како орални таблети.

Фармакокинетиката и метаболизам

Активниот метаболит на clopidogrel по повторена 75mg орална доза на clopidogrel (база), нема ефект на тромбоцитната инхибиција . Концентрацијата на матичното соединение во плазмата, е многу ниско и е генерално под квантниот лимит (0,000258 mg / L), два часа по примената доза.

Clopidogrel е про-лек активиран во црниот дроб преку цитохром P450 ензимите, вклучувајќи го CYP2C19. Активниот метаболит има полуживот од околу осум часа и дејствува со формирање на дисулфиден мост со тромбоцитниот АДФ рецептор. Пациентите со варијанта алел на CYP2C19 се со 1,5 до 3,5 пати поголеми шанси да егзистираат или да имаат компликации од пациентите со висок алел на функционирање .

Ефектот врз храната: администрацијата на clopidogrel бисулфат со храната значително не ја модифицира биорасположивоста на clopidogrel ot, проценет од страна на фармакокинетиката на неговиот главен циркулирачки метаболит .

Апсорпција и дистрибуција

Clopidogrel брзо се апсорбира по орална администрација на ретитивните дози од 75 mg клопидогрел (база), со максимално ниво во плазмата (3 mg / L), на главниот метаболит кој циркулира околу еден час по дозирањето. Фармакокинетиката на главниот циркулирачки метаболит е линеарна (зголемени плазматски концентрации се пропорционални на дозата), во доза од 50 до 150 mg на clopidogrel. Апсорпција е најмалку 50% врз основа на уринарната екскреција на clopidogrel поврзаните метаболити.

Clopidogrel и главниот метаболит се врзуваат реверзибилно *in vitro* со човековите плазма протеини (98% и 94%, соодветно). Врзувањето е *in vitro* е до концентрација од 110 mg. / ml. *Метаболизам и елиминација*: *In vitro* и *in vivo*, clopidogrel подложува брза хидролиза на својата карбоксилна киселина дериват. Во плазмата и урината се забележани глюкуронидни деривати на карбоксилна киселина.

Фармакогенетика

CYP2C19 е важен медикамент метаболизиран ензим кој ја катализира биотрансформацијата на многу клинички корисни лекови, вклучувајќи антидепресиви, барбитурати, инхибитори на протонската пумпа, антималяриски и антиканцерогени дроги.

Неколку неодамнешни студии ја истакнаа важноста на 2C19 генотипизација во третман со или Plavix. Во март 2010, ФДУ објавува предупредување на пациентите кои примаат Plavix и давателите на здравствена заштита свесни дека CYP2C19 сиромашните метаболизери, (претставувајќи до 14% од пациентите), се изложени на висок ризик од неуспех на третманот.

Истражувачите откриле дека пациентите со варијанти во цитохром P-450 2C19 (CYP2C19) имаат пониски нивоа на активниот метаболит на clopidogrel, со што се добива помалку ефикасна инхибиција на тромбоцитите, и 3,58 пати поголем ризик за кардиоваскуларни настани како што се смрт, срцев удар, и мозочен удар. Ризикот е најголем во CYP2C19 сиромашните метаболизери (Andrew L. Frelinger, III, Deepak L. Bhatt, Ronald D. Lee, Darcy J. Mulford, Jingtao Wu, and Alan D. Michelson).

Несакани ефекти

Несакани реакции на лекови се поврзани со терапијата со clopidogrel вклучуваат:

Тешка неутропенија (ниски бели крвни зрна, инциденца: 1 / 2, 000).

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) (инциденца: 4 / 1, 000.000 пациенти третирани).

Крвавење - Годишната стапка на крвавење може да биде зголемена за ко-администрација на аспирин.

Гастроинтестинални крвавења (инциденца: 2,0% на годишно ниво)

Церебрална хеморагија (инциденца: 0,1 до 0,4% годишно)

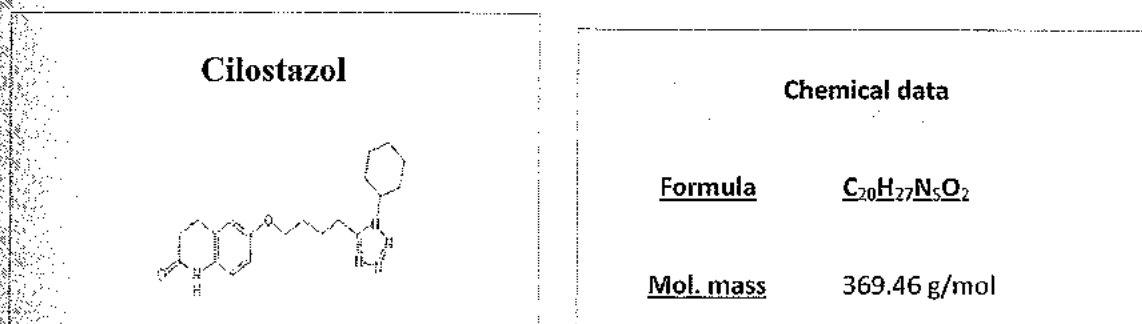
Употреба на нестероидни анти-инфламаторни лекови дава зголемен ризик од крвавење во дигестивниот тракт.

Cilostazol

Медикамент кој се користи во ублажување на симптомите на интермитентната клаудикација кај лицата со периферна васкуларна болест. Тој е произведен од страна "Otsuka" фармацевтска компанија под заштитното име Pletal. Иако лекови слични на cilostazol-от го зголемуваат ризикот од смртност кај пациентите со конгестивна срцева слабост, студиите покажуваат дека ова не се однесува на здрави индивидуи. Cilostazol е инхибитор на фосфодиестеразата со терапевтски фокус на cAMP. Тој ја инхибира тромбоцитната агрегација и е директен артериски вазодилататор. Негови главни ефекти се дилатација на артериите, кои снабдуваат крв во долните екстремитетите и ја намалуваат тромбоцитната коагулација (Kim SH, Chang HW, Choi TH, Kim JH, Son D, Han K, Lee SY, Park J, Suh EH, Park SH).

Механизам на делување

Cilostazol е селективен инхибитор на 3-тип фосфодиестераза (PDE3), терапевтски се фокусира на зголемување на cAMP. Зголемување на cAMP резултира со зголемување на активната форма на PKA, која е директно поврзана со инхибицијата на тромбоцитната агрегација.



Клиничка употреба

Cilostazol е одобрен за третман на интермитентна клаудикација. Вообичаена доза е 100 mg два пати на ден. Ефектите се јасно видливи 3 месеци по примањето на континуираната терапија. Кај лицата со срцева слабост Cilostazol-от е јасно ефикасен. Индивидуи со ослабена кондиција, каде претходниот тековен третман бил несоодветен. Cilostazol е член на фармаколошки класа на лекови, која е опасна за луѓе со тешка срцева слабост (Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P). Cilostazol е проучен како делува кај луѓето без срцева инсуфициенција, без евидентен доказ за неуспех, по многу повеќе податоци ќе бидат потребни да се соберат за да се утврди дека не постои ризик кај сите индивидуи. Иако cilostazol нема да биде одобрен за тривијални состојби, кардио-бубрежниот комитет и од FDA заклучуваат дека пациентите и лекарите треба да бидат целосно информирани, за лекување на интермитентната клаудикација (Iida O, Nanto S, Uematsu M, Morozumi T, Kitakaze M, Nagata S.).

Несакани ефекти

Можни несакани ефекти од употребата cilostazol вклучуваат главоболка (најчеста), дијареа, абнормалности на столицата, зголемување на срцевата фреквенција, и палпитации.

Ticlopidine

Комерцијалното име Ticlid е антиромбоцитен лек во семејството на тиенопиридините. Како и clopidogrel -от, тој е аденозин дифосфат (АДФ) рецептор инхибитор. Се употребува кај пациенти кај кои не се толериранти на аспиринот или кога е пожелна двојна антиагрегациска терапија. Забележано е зголемување на ризикот од тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТПП) и неутропенија. Употребата на овој медикамент е заменет со понова генерација на антиагрегациски препарати, clopidogrel, кои имаат многу помал ризик од хематолошки настани. Вообичаената дневна доза е 250 mg два пати по орален пат (Cuyun Lira O., Kaneko M., Takafuta T., Satoh K., Ohnishi M., Yatomi Y., Ozaki Y).

Механизам на делување

Ја инхибира тромбоцитната агрегација со менување на функцијата на мембраните на тромбоцитите, преку блокирање на рецепторите за АДФ. Ова го спречува со конформациска промена на гликопротеинскиот комплекс П_б / П_а, кој им овозможува на крвните плочки врзување со фибриногенот.

Го продолжува времето на крвавење (Cosmi B, Rubboli A, Castelvetti CC, Milandri M).

Намалена е инциденцата за мозочен удар кај пациенти со висок ризик.

Контраиндикации:

Преосетливост на препаратот, хематолошки нарушувања, активно крвавење или кога постојат тешки заболувања на црниот дроб.

Мерки на претпазливост:

Ризикот од крвавење (траума, операција, историја на пептичен улкус)

Бубрежните или продробните нарушувања

Геријатриските пациенти (зголемена чувствителност)

Бременост, доење, или деца под 18 години

Неутропенија

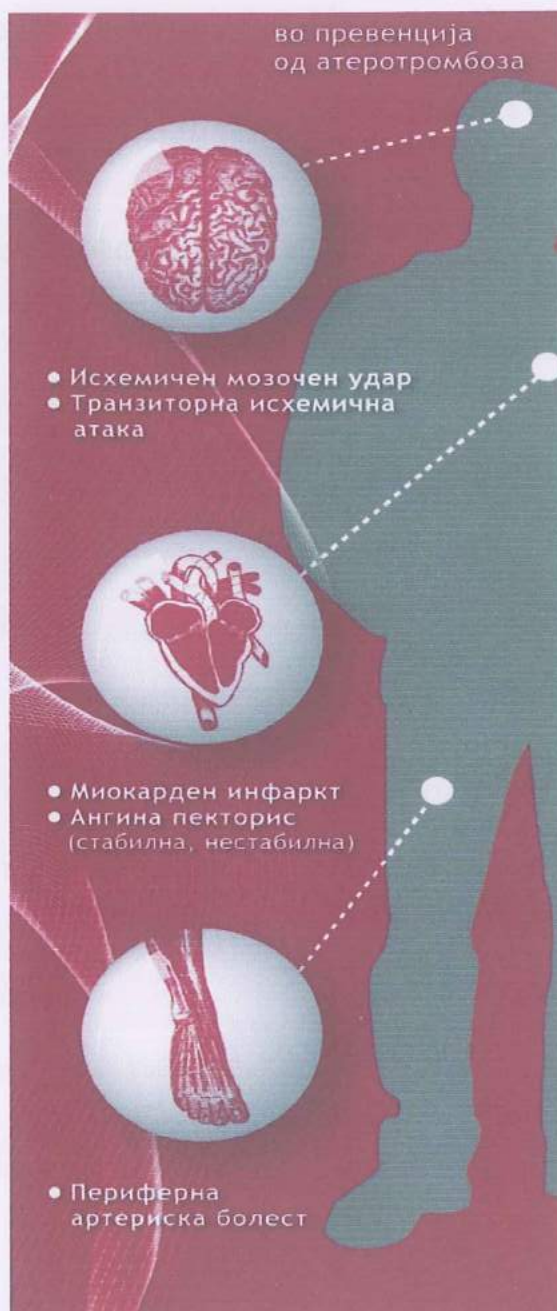
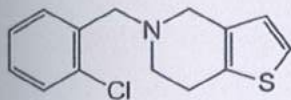
Тромботична тромбоцитопенична пурпура

Ниските дози на антитромбоцитните препарати кај кардиоваскуларните и периферноваскуларните заболувања, нудат извесна доза на толеранција во стопирањето на регуларната терапија пред идните оперативни зафати. Нарушувањето на континуитетот на антитромбоцитната терапија значително, дури и за кратко време го зголемува ризикот од развивање на тромбоемболизам, кардиоваскуларни, цереброваскуларни инциденти и периферна артериска тромбоза (слика бр.10).

Formula $C_{14}H_{14}ClNS$

Mol. mass 263.786 g/mol

Ticlopidine



Слика бр.10

Антитромбоцитни и Антикоаулантни препарати
(thrombolytics, anticoagulants and antiplatelet drugs) (B01)

Антигтримбоцитни

лекови

<u>Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors</u>	<u>Abciximab</u> • <u>Eptifibatide</u> • <u>Tirofiban</u>
<u>ADP receptor/P2Y₁₂ inhibitors</u>	<u>thienopyridines</u> (<u>Clopidogrel</u> , <u>Prasugrel</u> , <u>Ticlopidine</u>) • <u>Ticagrelor</u> [†]
<u>Prostaglandin analogue (PGI₂)</u>	<u>Beraprost</u> • <u>Prostacyclin</u> • <u>Iloprost</u> • <u>Treprostinil</u>
<u>COX inhibitors</u>	<u>Acetylsalicylic acid/Aspirin</u> [#] • <u>Aloxiprin</u> • <u>Carbasalate calcium</u> • <u>Indobufen</u> • <u>Triflusal</u>
<u>Thromboxane inhibitors</u>	<u>thromboxane synthase inhibitors</u> (<u>Dipyridamole</u> , <u>Picotamide</u>) • <u>receptor antagonist</u> (<u>Terutroban</u> [†])
<u>Phosphodiesterase inhibitors</u>	<u>Clostazol</u> • <u>Dipyridamole</u> • <u>Triflusal</u>
<u>Other</u>	<u>Cloricromen</u> • <u>Ditazole</u>
<u>Vitamin K antagonists</u> (inhibit II, VII, IX, X)	<u>coumarins</u> : <u>Acenocoumarol</u> • <u>Coumatetralyl</u> • <u>Dicoumarol</u> • <u>Ethyl biscoumacetate</u> • <u>Phenprocoumon</u> • <u>Warfarin</u>

Антикоагулатни

лекови

Табеларен приказ на антитромбоцитните и антикоагулантните препарати класифицирани според начинот на делување и генеричката формулација.

Интравенски препарати кои се употребуваат за супресија на функцијата на тромбоцитите

- abciximab
- eptifibatide
- tirofiban

Abciximab

Chemical data	
Formula	$C_{2101}H_{3229}N_{551}O_{673}S_{15}$
Mol. mass	47455.4 g/mol

Abciximab (претходно познат како c7E3 Fab), е антагонист на гликопротеинскиот комплекс (IIb / IIIa рецептор), произведени од Centocor и дистрибуиран од страна на Eli Lilly под заштитното име ReoPro. Инхибитор на тромбоцитна агрегација главно се користи во текот и по коронарно артериски инвазивни терапевтски постапки како на пр. ангиопластика за да се спречи взаемното лепење на тромбоцитите и предизвикување формацијата на тромб (згрутчување на крвта), во рамките на коронарните артерии. Додека Abciximab има краток полуживот во крвната плазма, поради неговата силна склоност кон рецепторите на тромбоцитите, може да се случи да окупираат некои рецептори, дури и за време од неколку недели. Во пракса, тромбоцитната агрегација постепено се враќа во нормала за 96-120 часа по прекинот на дејството на лекот. Abciximab е направен од Fab фрагменти од имуноглобулинот кој го атакува гликопротеинскиот комплекс IIb / IIIa, рецептор локализиран на тромбоцитната мембрана (Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A, Boutron C, Collet JP, Vicaut E.).

Индикации за употреба

Abciximab е индициран за употреба при индивидуи подложени на перкутана коронарна интервенција (ангиопластика со или без стентирање). Употребата на abciximab при оваа терапевтска постапка е поврзан со намалена појава на исхемични компликации. Со тоа е намалена потребата за повторна коронарна артериска реваскуларизација во првиот месец по изведувањето на оваа инвазивна метода. Истражувањето исто така покажува дека овој лек може да биде од корист за пациенти со дијабетес и хронична бубрежна инсуфициенција. Тоа не е соодветен лек на избор ако пациентот е закажан за итна операција (на пр: на операција на срцето), бидејќи времето на крвање може да трае околу 12 часа пред да се нормализира.

Фармакокинетиката

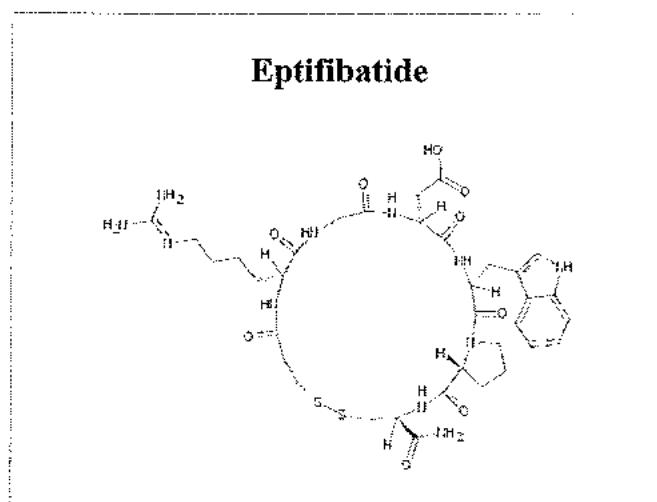
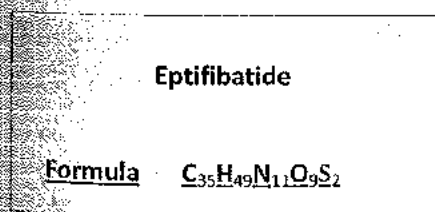
Абсџимаб има полуживот во плазмата од околу десет минути, во втората фаза полуживот од околу 30 минути. Сепак, неговите ефекти врз тромбоцитната функција може да се видат до 48 часа по прекилот на инфузијата, и ниските нивоа на инхибиторот на гликопротеинскиот комплекс IIb / IIIa рецептор се присутни до 15 дена по внесот на препаратот (Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Bolognese L, Vassanelli C, Colangelo S, de Cesare N, Rodriguez AE, Ferrario M, Moreno R, Piva T, Sheiban I, Paschetto G, Prati F, Nazzaro MS, Parrinello G, Ferrari R.).

Несакани ефекти

Голям број од несаканите ефекти од абсџимаб се поради неговиот анти-тромбоцитен ефект. Тоа значи зголемен ризик од крвање. Најчестиот тип на крвање поради абсџимаб се гастроинтестиналните крвавења. Тромбоцитопенијата е ретка компликација, но сепак постои сериозен ризик од нејзино појавување. Абсџимаб-индуцирана тромбоцитопенија обично може да се третира со трансфузија на тромбоцити. Абсџимаб индуцирана тромбоцитопенија може да трае седум дена по првичното ординирање. Внесувањето на тромбоцитите со трансфузија е единствениот познат третман кој може да има ограничена ефикасност како метода. Бројот на тромбоцитите треба да има просек 250,000-400,000.

Eptifibatide

Eptifibatide (INTEGRILIN, Милениумските Фармацевтски производи, исто така, ко-промовирана од Schering-Plough/Essex), е анти-тромбоцитен лек, класа инхибитор на гликопротеинскиот комплекс IIb / IIIa. Eptifibatide е цикличен хептапептиден дериват добиен од протеинот пронајден во отровот на југоисточната мала звечарка (*Sistrurus miliaris barbouri*).



Тој припаѓа на класата на т.н. аргинин-глицин-аспартаг-миметици и реверзибилно се врзува за тромбоцитите. Eptifibatide има краток полу-живот. Лекот е трет инхибитор на GPIIb / IIIa . широката прифатеност ја наоѓа по специфичните антители abciximab и не-пептидниот тирофибан (Daniel B. Mark, ; Robert A. Harrington, ; A. Michael Lincoff, ; Robert M. Califf, ; Charlotte L. Nelson, ; Anastasios A. Tsiatis, PhD; Hope Buell, ; Kenneth W. Mahaffey, ; Linda Davidson-Ray, BA; Eric J. Topol).

Индикации

Eptifibatidot се користи во превенција од акутни исхемични настани кај пациенти со нестабилна ангина, без ST сегмент елевација, акутен коронарен синдром, миокарден инфаркт, смртност како и кај индивидуи кои конзервативно се третираат или пак се во постапка на перкутана коронарна интервенција (PCI). Овој медикамент обично се дава во комбинација со аспирин, clopidogrel и хепарин. Дополнителен третман со нитрати, бета-блокатори, лидокаин, бензодиазепани и опијати се препорачува според индикациите. Пред започнувањето на третманот со eptifibatid-от, треба да се земат во предвид ангиографијата и другите екстензивни дијагностички методи. Посебно се нагласува потребата од земањето на медикаментот исклучиво во хоспитални услови поради можните несакани ефекти и компликации од дејството на овој лек.

Контраиндикации и мерки на препазливост

Тромбоцитопенија: Лекот е контраиндициран кај пациенти со број на тромбоцити на помалку од 100.000 на μl бидејќи не постои клиничко искуство во однос на таквите пациенти. Бубрежна инсуфициенција: eptifibatid се подложува на ренална елиминација. Кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, каде што инхибиторот на гликопротеинскиот комплекс GPIIb / IIIa , најверојатно ќе биде од корист, Abciximab (трговско име: ReoPro), како алтернативен лек. Пред започнувањето на терапијата со eptifibatid потребни се релевантни параметри за евентуални тековни крвавења, тенденции за продолжена или абнормална коагулација. Параметрите на коагулација како што се АСТ, aPTT, TT, и PT треба да се следат одблизу во текот на терапијата и потоа. Алергија на eptifibatid или други состојки. Тешка, неконтролирана хипертензија. Бременост: нема податоци, бремените пациенти треба да се третираат само кога има јасна потреба. Лактација: податоци не постојат, додека треба да се избегнува за време на терапијата со цел да се спречи загрозување на новороденчињата. Кај геријатриските пациенти нема разлики во несаканите ефекти во споредба со помладите . Сепак, геријатриските пациенти треба внимателно да се набљудуваат од крвавење и други несакани последици. Кај педијатриските пациенти eptifibatid не е индициран кај пациенти под 18 годишна возраст, бидејќи такво искуство не постои.

Несакани ефекти

Треба да се напомене дека сите пациенти кои примаат eptifibatid биле сериозно болни, а ефектот од нив биле истовремено третирани со други лекови се знаело дека имаат потенцијал да предизвика значителни несакани ефекти. Затоа, не сите несакани ефекти, треба да се дождат само од третманот со eptifibatid изолирано.

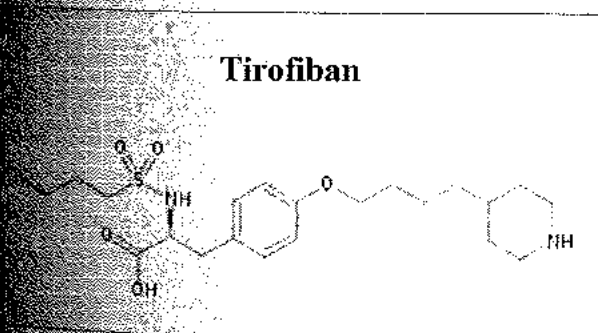
Дозирање

Препорачаната доза за возрасни е i.v. ударна доза од 180 mg / kg во текот 1 до 2 минути, а потоа по дијагнозата, проследено со континуирана iv инфузија на 2- mg. / kg на минута до отпуштањето од болница или до 72 часа., при вградување на коронарен стентски бајпас. Најмалку 4 часа пред завршувањето на хоспитализацијата на пациентот, сите локални и системски крвавења треба да бидат контролирани (Kong DF, Hill RM, Miller DP, Moliterno D, White HD, Harrington RA, Tcheng JE, Lincoff AM, Basselblad V, Topol EJ).

Дополнителни информации

Иногда лекарите бараат од пациентот по излегувањето од болницата да го избегнат лекувањето со аспирин или clopidogrel за неколку недели, неколку месеци, па ду и до крајот на животот (како што тоа обично се случува со аспирин), како би се избегало повторување на симптомите, развој на миокарден инфаркт или смртни исходи поврзани со кардиоваскуларните болести. Овие совети треба да се почитуваат иако Eptifibatid е еден од многуте антитромбоцитни медикаменти кои имаат различни механизми врз активноста на тромбоцитите, Cindy L.Grines, Jeremias A., Rabbat M.G.

Tirofiban



Chemical data

<u>Formula</u>	<u>C₂₂H₃₆N₂O₅S</u>
<u>Mol. mass</u>	440.598 g/mol

INN, трговското име Aggrastat е антиромбоцитен лек. Тој припаѓа на класата на антиромбоцитни инхибитори на гликопротеинскиот комплекс П₂ / И₃. Tirofiban е прв кандидат чие потекло може да се проследи со Фармакофор-базираниот виртуелен скрининг.

Основни хемиски и фармаколошки информации

Tirofiban е синтетички, не-пептиден инхибитор кои делува на гликопротеинскиот комплекс (GP) IIb / IIIa, локализиран на рецепторите во хуманите тромбоцити. Според тоа, претставува антикоагулантен инхибитор на тромбоцитна агрегација. Лекот се продава под брендот Aggrastat во САД од страна Medicare Farm и во остатокот од светот од страна на меѓународниот irokocardio Sari, Женева.

Се продава во парентерални дозирани форми наменети според IV администрација содржани во 5 mg или 12,5 mg. Tirofibanpt има брз почеток на делување и кратко времетраење на дејството по соодветната IV администрација. Параметрите на коагулација се претвораат во нормала 4 до 8 часа по повлскувањето на лекот.

Тој е модифицирана верзија на антикоагулант локализиран во отровот на еден вид - отровница Echis carinatus.

Индикации

Tirofiban во комбинација со хепарин и аспирин е индициран во третман на пациентите со нестабилна ангина или не-Q-бран миокарден инфаркт, вклучувајќи ги и пациентите кои потоа може да подлежат на перкутана транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA), за намалување на стапката на рефракторни исхемични епизоди, нов миокарден инфаркт и смрт (Ganesh Shanmugam).

Контраиндикации и мерки на претпазливост

Tirofiban е контраиндициран кај пациенти со:

- позната преосетливост кон било која компонента на производот
- активно (внатрешно) крвање или историја на абнормално крвање
- артериовенска малформација или аневризма ,историја на интракранијална хеморагија или неоплазма,
- пациенти кои развиле тромбоцитопенија по претходно изложување на tirofiban
- познати коагулопатии, растројство на тромбоцитите или историја на тромбоцитопенија
- удар во рок од 30 дена пред хоспитализација или историја на хеморагичен удар
- голема хируршка процедура или тешка физичка траума во рамките на претходниот месец
- историја, симптоми или наоди укажуваат на аортна дисекција
- тешка неконтролирана хипертензија
- акутен перикардитис
- цироза на црниот дроб или други клинички значајни заболувања на црниот дроб
- ангина предизвикана од провоцирачки фактори (аритмија, тешка анемија, хипертироидизам или хипотензија).

Несакани ефекти

Следниве несакани ефекти биле забележани под третман со tirofiban и хепарин (и аспирин, ако се толерира). Други лекови се користат колку што е потребно.

Пост-маркетинг настани се појавата на интракранијални крварења, ретроперитонеално крвање, пулмонална хеморагија и 'рбетно-епидурален хематом. Фатални крвањеа биле ретко пријавени .

Понекогаш, тромбоцитопенијата била поврзана со треска, или компликации од крвањее.

Случаи на хиперсензитивност, вклучувајќи акутна анафилакса се веќе видени.

Интеракции

На истовремена примена на варфарин или други орални антикоагуланси можат да го зголемат ризикот од сериозни крвањеа . Одлуката дали терапијата на одржување со овие лекови треба да се прекине за време на tirofiban третманот треба да биде направена од страна на клиничарите(Genoni M, Zeller D, Bertel O, Maloigne M, Turina M.).

Дозирање

Tirofiban е првично даден како брза интравенска инфузија со брзина од 0,4 mg / kg на минута и за 30 минути. По завршувањето на иницијалната инфузија, стапката е намалена на 0,1 mg / kg на минута и е претставено како континуирана инфузија.

Времетраење на терапијата

Пациенти кои не покажуваат никакви знаци на рекурентни исхемични симптоми и не се подложени на ангиографија и ангиопластика треба да се третираат најмалку 48 часа.

Пациентите во постапка на ангиографија и ангиопластика треба да продолжат со терапијата за најмалку 12 часа, а не повеќе од 24 часа по ангиопластиката. Штом пациентот е клинички стабилен и нема понатаму планирана коронарна интервенција , инфузијата треба да се прекине.

Резиме на резултатите

Во мултицентрична, рандомизирана, паралелно, двојно-слепа Призмата-плус студија на Cohen M., Theroux P., Borzak S. одредени заклучоци биле дефинирани за период од 7 дена, 30 дена, а 6 месеци, соодветно. За 7 дена период биле добиени следниве резултати:

Миокарден инфаркт и смрт: за намалување на ризикот од tirofiban / хепарин во споредба со хепарин сам: 42,8%.

Инфаркт на миокардот: намалување на ризикот од tirofiban / хепарин во споредба со хепарин сам: 46,6%.

Смртта: Нема значајна разлика. Рефракторна исхемија: намалување на ризикот од tirofiban / хепарин во споредба со хепарин сам: 29,6%.

Заклучок: намалување на ризикот од tirofiban / хепарин во споредба со хепарин сам: 31,6%. Сите резултати за период од 7 дена биле статистички значајни. На 30 дена и 6 месеци за придобивките од tirofiban / хепарин останале статистички значајни, иако разликите со контролната група се намалиле.

Болести и нарушувања што доведуваат до намален број на тромбоцити:

ТРОМБОЦИТОПЕНИЈА

ИДИОПАТСКА ТРОМБОЦИТОПЕНИЧНА ПУРПУРА - исто така позната како

ИМУНОЛОШКА ТРОМБОЦИТОПЕНИЧНА ПУРПУРА (ИТП)

ТРОМБОТИЧНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЧНА ПУРПУРА

ЛЕК-ИНДУЦИРАНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЧНА ПУРПУРА (на пример ХЕПАРИН-

ИНДУЦИРАНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЈА (ХИТ))

Gaucher БОЛЕСТ

АПЛАСТИЧНА АНЕМИЈА

Alloimmune НАРУШУВАЊЕ

Fetomaternal alloimmune ТРОМБОЦИТОПЕНИЈА

РЕАКЦИЈА ОД ТРАНСФУЗИЈА

Нарушувања кои водат до тромбоцитна дисфункција или намален број:

HELLP СИНДРОМ

ХЕМОЛИТИЧНО –УРЕМИЧЕН СИНДРОМ

ХЕМОТЕРАПИЈА

ДЕНГА ТРЕСКА

HELLP синдром

HELLP синдром е опасен по живот ,компликација која се јавува при гравидноста , обично се смета за една варијанта на преклампсија. Двете состојби обично се јавуваат во текот на подоцнежните фази од бременоста, или понекогаш и по раѓањето.HELLP е кратенка од главните сосостојби : Хемолитична анемија, покачени црнодробни ензими и низок број на тромбоцити.

Знаци и симптоми

Често, пациентот кој развива HELLP синдром е веќе надоврзан за бременоста-индуцирана хипертензија (гестациска хипертензија), или се смета дека развива преклампсија (висок крвен притисок и протеинурија),до 8% од сите случаи кои се јавуваат по породувањето. Настанува постепено, на почетокот со главоболки (30%), заматен вид, слабост (90%), гадење / повраќање (30%), "бенд болка" околу горниот дел на stomакот (65%) и парестезија (трпнење во екстремитетите) .

Едем може да се јави но неговото отсуство не го исклучува HELLP синдром. Артериската хипертензија може да биде лесно изразена. Руптура на капсулата на црниот дроб може да се случи како резултат на присуството на хематомот . Ако пациентот има напад или кома, состојбата напредува во целосна еклампсија. Дисеминирана интраваскуларна коагулација се јавува кај 20% од сите жени со HELLP синдром, а во 84% како компликација HELLP се манифестира со акутна ренална инсуфициенција (Gleeson R, Farrell J, Doyle M, Walshe JJ).

Пациентите кои презентираат симптоми на HELLP може да бидат погрешно дијагностицирани во рана фаза, а со тоа и зголемување на ризикот од откажување на црниот дроб и морбидитет . Ретко, пациентите по породувањето со царски рез може да јават шок состојба, белодробна емболија или реакциска хеморагија.

Дијагноза

Кај пациент со можен HELLP синдром, потребни се серија на тестови на крвта со целосна крвна слика, хепатални ензими, бубрежната функција , електролити и проверка на коагулацијата. Често, деградацијата на фибринските производи (FDPs) се детерминирани и покачени. Лактат дехидрогеназата - маркер на хемолизата е покачен ($> 600 \text{ U / l}$). Присутна протсинурија, која може да биде и лесно изразена.

Позитивен Д-димер тест, во присуство на прееклампсија неодамна се претпостави како предвидлив фактор кај пациенти кои развиваат HELLP синдром. Д-димеровиот тест е почувствителен индикатор на субклиничката коагулопатија и може да биде позитивна пред добивањето на резултатите од коагулациските анализи.

Класификација

Бројот на тромбоцитите може да се карактеризира според сериозноста: под $50.000 / \text{mm}^3$ е од класа I (тежок), меѓу 50.000 и 100.000 е класа II (умерено тешка) и > 100.000 е класа III (лесна). Овој систем се нарекува класификација Мисисипи.

Патофизиологија

Точната причина за HELLP е непознат, но воопшто активирањето на коагулациската каскада се смета за основниот проблем. Фибринските форми полимерно се поврзани мрежно, во малите крвни садови. Тоа доведува до микроангиопатска хемолитична анемија: решетката предизвикува уништување на црвените крвни клетки како тие да биле принудени да поминат низ цедилка. Покрај тоа, тромбоцитите се консумираат. Црниот дроб се чини дека е главната локација на овој процес, клетките на црниот дроб страдаат од исхемија, што доведува до перипортална некроза. Другите органи можат да бидат исто така погодени. HELLP синдромот води кон една форма на дисеминирана интраваскуларна коагулација (ДИК), што доведува до парадоксално крвавење, кое може да ја направи итната операција сериозен предизвик.

Епидемиологија

Неговата инциденца е пријавена како 0,2-0,6% од сите бремености, и 10-20% од жените со коморбидна прееклампсија. HELLP обично започнува во текот на третото тромесечје, а обично кај жените на возраст над 25 години. (Padden, 1999) Ретко биле пријавени случаи уште во раните 23 гестациски недели. Генерално прогнозата за мајките со HELLP синдром е добра. Со третман, смртноста на мајките изнесува околу 1 %. Од компликациите се забележуваат, вклучувајќи плацентарна абрупција, акутна ренална инсуфициенција, субкапсуларен хематом на црниот дроб, одвојување на ретината (Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA.).

Третман

Единствениот ефикасен третман е навремена испорака на бебето. Неколку лекови се под истрага за третман на HELLP синдром, но доказите се спротивставени за тоа дали магнезиум сулфатот го намалува ризикот од напади и напредокот на еклампсијата. ДИК се третира со свежо замрзната плазма како би ја надополнувала коагулацијата. Протеините и анемијата може да се надоместат со трансфузија на крв. Во благи случаи, кортикостероиди и антихипертензивни (лабетолол, хидралазин, нифедипин) може да бидат доволни. Интравенозни течности обично се задолжителни. Хепаталните крвавења може да бидат третирани со емболизација, доколку се развивива крвавење опасно по живот .

Хемолитично уремичен синдром

Hemolytic-uremic syndrome Хемолитично уремичен синдром (или хемолитичен уремичен синдром, со кратенка HUS) е болест која се карактеризира со хемолитична анемија, акутна ренална инсуфициенција (uremia) и низок број на тромбоцити (тромбоцитопенија). Тоа претежно но не исклучиво се јавува кај децата. Повеќето случаи им претходат една епизода на дијареа предизвикана од *E. coli* O157: H7, која се стекнува како болест при варењето. Тоа е медицинска ургентност и носи 5-10% смртност. Од остатокот, поголемиот дел се без поголеми последици, но мал дел можат да развијат хронична бубрежна болест и да станат зависни од ренална супституциона терапија. HUS првпат беше дефиниран како синдром во 1955 година.

Знаци и симптоми

Детски HUS

HUS е дел од тромботична микроангиопатија која опфаќа тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТПП) и HUS. Класичен случај на детскиот HUS се случува по крвава дијареа предизвикана од вирус на *E. coli*, ја изразува веротоксин (исто така наречени Shiga-како отрови) кој е познат како STEC (Shiga токсин за производство на *E. coli*) или EHEC (Enterohemorrhagic *E. coli*).

HUS следи грип-допаѓа или гастроинтестинално (ГИ) продромално со крвање (особено хематомесис и мелена), тешка олигурија, хематоурија, а микроангиопатска хемолитична анемија, и (кај некои пациенти) истакнати невролошки промени. А нешто помалку најчестиот облик на HUS (10% од случаите), не го следи STEC инфекцијата и се смета дека е резултат на факторот X дефицит (дополнување регулаторни протени), што резултира во неконтролирана активација на комплементот по мала повреда на ендотелот, која резултира со тромбоза. Во класичната форма (90% од случаите), отровот STEC влегува во крвотокот, се врзува за гломеруларниот ендотел предизвикувајќи оштетување на крвните садови (не само во бубрезите, но во сите ткива на телото), и иницира една не-воспалителна реакција која доведува до акутна бубрежна слабост и тромбоцитна активација која предизвикува тромбоцитопенија (низок број на тромбоцити). Типичната патофизиологија вклучува врзување на шига-токсинот за протеините на површината со ендотелот на гломерулите и инактивација на металопротеиназата ADAMTS13 (што е исто така вклучен во ТТП). Откако ADAMTS13 е исклучен полимер на VWF форма и иницира тромбоцитна активација, предизвикувајќи формација на микротромби. Во контраст со Дисеминираната интраваскуларна коагулација (ДИК) која може да се јави и кај други причинители за септикемија и повремено кај напреднат стадиум на карцином (George JN.).

Коагулационите фактори не се вклучени во HUS (или ТТП). Коагулацискиот статус живото на фибриноген како и анализите за деградација на фибринските производи како што се "Д-димери", обично се нормални и покрај нискиот број на тромбоцити (тромбоцитопенија). Артериолите и капиларите на телото стануваат обструирани од прежата на активираниот тромбоцити, кои се придржувале врз ендотелот преку големи мултимерични VWF. Формираната мрежа од тромби ги уништува црвените крвни зрна, кои поминуваат низ стеснетиот лумен на крвните садови формирајќи шестоцисти (звездичка РБЦ е). Овој механизам е познат како "микроангиопатска хемолита", која е споредувана со ефектот на cheesewire или garotte. Ова може да доведе до тешка тромбоцитопенија. Состојба поврзана со тромботичната тромбоцитопенична пурпура (ТТП), го намалува протокот на крв низ крвните садови на стеснетата микроваскуларна мрежа. Тоа доведува до намалување на протокот на крв во виталните органи и може да развие исхемија. Бубрезите и централниот нервен систем (мозокот и 'рбетниот мозок), се делови од телото најмногу критички зависни од високиот крвен проток. Сите витални органи се најчесто засегнати. Вообичаената возраст за почетокот на болеста е помеѓу 2 години и адолесценцијата. Грубо, бубрезите може да манифестираат трнлива или дифузна кортикална бубрежна некроза. Хистолошки, гломерулите покажуваат задебелување, а понекогаш и разделување на капиларните садови што во голема мера се должи на ендотелијалниот оток.

HUS кај возрасни

HUS кај возрасната популација има слични симптоми и патологија, но е невообичаена појавата при : ХИВ; антифосфолипиден синдром (поврзани со еритематозен лупус и генерализирана хиперкоагулабилност); пост партална ренална инсуфициенција; малигна хипертензија; склеродермија и одредени лекови, вклучувајќи некои хемотераписки лекови и други имunosупресивни агенси (митомицин, циклоспорин, дисплатиног и блеомицин).

Фамилијарна HUS

Третата категорија се нарекува фамилијарна HUS.

Тоа претставува 5-10% од случаите HUS и во голема мера се должи на мутација во комплеметарниот протеински фактор X, протеински кофактор и фактор I, доведувајќи до неконтролирано активирање на комплеметарниот систем. Рекурентна тромбоза резултира со висока стапка на смртност.

Дијагноза

Клинички, HUS многу тешко се разликува од тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП). Лабораториските карактеристики се речиси идентични, а не секој случај на HUS започнува со дијагноза.

HUS се карактеризира со тријада на патологија: хемолитична анемија, тромбоцитопенија и акутна бубрежна инсуфициенција. Единствената разлика е тоа што во ТТП, треска и невролошките симптоми често се присутни, но ова не е секогаш случај.

Двете состојби понекогаш се третираат како единствена целина наречена "ТТП / HUS."

Меѓутоа, некои ја оспоруваат оваа групација, и за ТТП сега е познато дека е предизвикана од страна на стекнат дефект во протеинот ADAMTS13.

Третман

Понатамошното стимулирање на веротоксинот производството го зголемува ризикот од HUS. Третманот е обично надополнување на дијализата според потребите. Сепак доколку не се лекува HUS кај возрасните, може да доведе до оштетување на органите.

Тромбоцитната трансфузија всушност може да го влоши крајниот исход.

Кај повеќето деца со пост-дијауреален HUSyndrom, постои добра шанса за спонтанa резолуција, со редовен мониторинг во болница адекватна терапија и заштита како што е хемодијализата. Кај децата со невролошки или други заболувања од не-бубрежен карактер, и кај возрасни случаи особено кога има дијагностичка небулоза меѓу HUS и ТТП, плазмаферезата ("плазма размена") е третман на избор. Ова генерално се врши секојдневно, додека бројот на тромбоцитите не се нормализира, со користење на свежо замрзната плазма како течност за замена за загубената плазма на пациентот.

Плазмаферезата може да ја преусмери тековната потрошувачка на тромбоцитите.

Прогнозата

Со агресивен третман > 90% преживуваат акутна фаза. Околу 9% може да се развие краен стадиум на бубрежна болест. Околу една третина од лицата со хемолитично-уремичен синдром имаат абнормална функција на бубрезите, многу години подоцна, и неколку со потреба од долгорочна дијализа. Уште 8% од лицата со хемолитично-уремичен синдром имаат други доживотно прзистентни компликации, како што се висок крвен притисок, напади, слепило, парализа, и сл. Целокупната стапка на смртност од HUS е 5-15%. Деца и постари лица имаат полоша прогноза (Niaudet P., Noris M.).

Хемотерапија

Хемотерапија, во општа смисла, е третман на болеста од страна на хемикалии, особено со убивање на микроорганизми или канцерогени клетки. Во популарната употреба, тоа се однесува на антинеопластични лекови кои се користат за лекување на рак или на комбинација на овие лекови во цитотоксични стандардизиран третман. Во својата не-онколошка употреба, поимот исто така може да се однесува и на антибиотици (антибактериски хемотерапија). Во таа смисла, првиот модерен хемотерапевтски агенс беше arsphenamine, соединение на арсен откриено во 1909 година и се користи за лекување на сифилис. Ова подоцна беше проследено со сулфонамиди и пеницилин. Најчесто, хемотерапијата делува со убивање на клетките, кои се делат многу брзо, една од главните карактеристики на повеќето канцерогени клетки. Ова значи дека, исто така, им штети на сите клетки кои се делат брзо под нормални околности: клетки во коскената ерцевина, дигестивниот тракт и фоликулите на косата; ова резултира во најчестите несакани ефекти од хемотерапијата-myelosuppression (намаленото производство на крвни зрна), мукозит (воспаление на на облогата на дигестивниот тракт) и алопеција (опаѓање на косата). Други начини на употреба на цитостатици како хемотераписки агенси (вклучувајќи ги и оние споменати подолу), се на третман на автоимуни болести како мултиплекс склероза, дерматомиозитис, полимиозитис, лупус, ревматоиден артритис и сузбивање на одбивањето од трансплантација. Поновите антиканцерогени лекови делуваат директно против абнормални протеини во клетките на ракот, наречена насочена терапија.

Принципи

Ракот е неконтролиран раст на клетките во комбинација со малигното однесување: инвазија и метастази. Ракот се смета дека е предизвикан од страна на интеракцијата помеѓу генетската чувствителност и еколошките токсини. Во поширока смисла, повеќето хемотерапевтски лекови работат на принцип на слаба митоза (делба на клетките), ефикасно насочување со брзо делење на клетките. Овие лекови предизвикуваат општегување на клетките, затоа се нарекуваат цитотоксични. Некои лекови предизвикуваат клетките да се подложат на апоптоза (т.н. "само програмирана клеточна смрт").

Научниците допрва треба да ги идентификуваат специфичните карактеристики на малигните и имуните клетки што ќе ги направи уникатна мета (забрана некои неодамнешни примери, како што е Филадельфија хромозом како мета на imatinib). Ова значи дека брзото делење на клетките, како што се оние што се одговорни за растот на косата и за замена на цревниот епител (обвивката), исто така често се погодени. Сепак, некои лекови имаат подобар пропратен ефект, овозможувајќи им на лекарите да се прилагодат на терапискиот режим во корист на пациентите (Ignoffo RJ, Rosenbaum EH).

Хемотерапијата влијае на клеточната делба, кај туморите со фракција на висок раст (како акутна леукемија миелогена и агресивни лимфоми, вклучувајќи болест Хочкинов), кој се поосетливи на хемотерапија, како што поголем дел од target- клетките се подложени на делба.

Шеми на третманот

Постојат голем број на стратегии во администрацијата на хемотераписките лекови кои се користат денес. Хемотерапијата може да се даде со куративна намера, да се продолжи животот или да даде палијативни симптоми. Комбиниран модалитет на хемотерапијата е употребата на лекови со други третмани за рак, како што се зрачната терапија или оперативната техника. Повеќето случаи на рак се лекуваат сега на овој начин.

Комбинирана хемотерапија е слична практика која вклучува лекување на еден пациент со голем број на различни лекови истовремено. Лековите се разликуваат во нивните механизми и несакани ефекти. Најголемата предност е минимизирање на шансите за развивање на отпорност кон некој агенс. Во неоадјувантна хемотерапија (предоперативна терапија) почетната хемотерапија е дизајнирана да се намали примарниот тумор, со што локалната терапија (хирургија или радиотерапија) е помалку деструктивна или поефективна.

Адјувантната хемотерапија (постоперативен третман) може да се користи кога има малку докази за присутен, постоечки рак, но кога постои ризик од повторување. Ова може да помогне да се намалат шансите од развивање на отпорност, доколку туморот се развива. Исто така е корисно во уништувањето на канцерогените клетки кои се прошириле во другите делови на телото. Ова често е ефикасна терапија кон ново растечките тумори со брза поделба.

Палијативна хемотерапија се дава без куративна намера, туку едноставно да се намали туморот и да се зголеми животниот век. За овие режими, подобар токсичен профил генерално се очекува.

Статус на ефикасност често се користи како мерка за да се утврди дали пациентот може да прима хемотерапија, или дали е потребна редукција на дозата. Затоа што само мал дел од клетките во туморот умираат со секој третман, повторувачки дози мора да се даваат за да продолжи, да се намалува големината на туморот.

Тековни хемотераписки режими се применуваат со лекови во циклуси, фреквенција и траењето се ограничени од токсичноста на пациентот (Dale DC.,Almenar D.).

Негативни ефекти

Хемотерапевтски техники имаат голем број на несакани ефекти, кои зависат од типот на лековите кои се користат. Најчестите медикаменти кои влијаат на брзото делење на клетките од телото, како што се крвните клетки и клетките од лигавицата на устата, желудникот и цревата. Најчестите несакани дејства се:

- Депресија на имунолошкиот систем, која може да резултира со потенцијално фатални инфекции.

- Замор, третманот може да биде физички исцрпувачки за пациентот, кој веќе може да биде многу истоштен од самата болест поврзани со замор. Тоа може да предизвика блага до тешка анемија

- Тенденција за лесно крвање. Лекови што го убиваат брзото делење на клетките или крвните клетки, го намалуваат бројот на тромбоцитите во крвта, што може да резултира со појава на модринки и крвање.

- Гастроинтестинални тешкотии. Гадење и повраќање се честа појава на несакани ефекти од хемотерапевтските лекови што ги убиваат брзо делечките клетки. Ова исто така може да произведе пролив или запек.

- Губење на косата. Некои лекови што ги убиваат брзо делечките клетки предизвикуваат драматично губење на косата, други лекови може да предизвикаат тенчење на влакното.

- Оштетување на одредени органи : кардиотоксичност хепатотоксичност, нефротоксичност , ототоксичност ,Vertigo-вртоглавица,имуносупресија и миелосупресија.

Гадење, повраќање, секундарна неоплазма, стерилитет.

Денга треска

Денга хеморагична треска (DHF), акутно фебрилно заболување кое го пренесуваат комарци, кои се јавуваат во тропските предели, може да биде опасна по живот .

Предизвикана е од четири тесно поврзани вируси. Серотипови од родот флавивирусни, семејството Flaviviridae, идентификувана и именувани во 1779. Таа е исто така позната како кршечкокоскена (breakbone) треска, бидејќи може да биде многу болна. За разлика од маларија, денга е исто толку распространета во урбаните области , како и во руралните средини.

Секој серотип е доста различен, затоа не постои крос заштита и може да се случат епидемии предизвикани од повеќе серотипови (hyperendemicity) . Денга се пренесува на луѓето од страна на *Aedes stegomyia aegypti* или поретко на *Aedes albopictus* комарец. СЗО посочува дека некои 2,5 милијарди луѓе, две петтини од светското население, се изложени на ризик од денга и проценуваат дека може да има 50 милиони случаи на денга инфекција во светот секоја година. Болеста е сега ендемична во повеќе од 100 земји.

Знаци и симптоми

Болеста се манифестира како треска со ненадеен почеток поврзан со главоболка, болки во мускулите и болки во зглобовите (и мијалгии артралгии-силна болка која му дава прекарот скрши коска треска или bonecrusher болест), специфичена ретроорбитала болка. Класичен денга осип е во генерализирана форма, макулопапуларен осип со изолирани острови на поштеда. Хеморагичен налет на карактеристично светло црвени точки, познати како петехии може да се јават подоцна во текот на болеста и поврзани се со тромбоцитопенија. Исто така, може да се јави тешка ретроорбитала болка, (болка од зад очите што е карактеристична за Денга инфекцији), и гастритис со некоја комбинација на поврзана абдоминална болка, гадење, повраќање, или тешка дијареа (Vaughn DW, Barrett A, Solomon T.).

Вирологија

Денга треската е предизвикана од Денга вирусот (DENV), а комарците флавиовирусни. DENV е позитивен RNA вирусот на семејството род флавиовирусни. Постојат четири серотипови на DENV. Вирусот има геномот од околу 11000 основи кои кодови за три структурни протеини, Ц, ПРМ, Е; седум (nonstructural) протеини, NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5 и кратко некодирани региони на двете 5 и 3 "завршува.

Дијагноза

Дијагнозата на денга обично се прави клинички. Класичната слика е висока температура без локализацијата на изворот на инфекција, осип со тромбоцитопенија и леукопенија. Денга инфекцијата може да влијае врз многу органи, а со тоа може да се претстави како невообичаена дисфункција на црниот дроб, ренални оштетувања, менинго-енцефалит или гастроентеритис.

- Треска, главоболки, болки во очите, тешка вртоглавица и губење на апетитот.
- Хеморагична тенденција (позитивен тест турникет, спонтани модринки, крварење од слузницата, гингива, инјектирање, итн; повраќање на крв, или крвава дијареа)
- Тромбоцитопенија (<100.000 тромбоцити по mm^3 или оценети како помалку од 3 тромбоцити по висока моќност поле)
- Доказ за губење на плазма (хематокрит повеќе од 20% повисоки отколку што се очекуваше, или пад на хематокритот од 20% или повеќе од следните основни IV течност, плеурална ефузија, асцит, хипопротеинемија).

Појава на енцефалит. Денга шок-синдром денга се дефинира како хеморагична треска со слаб забрзан пулс, тесен пулсен притисок (помалку од 20 mm Hg), ладно, леплива кожа и немир.

Превенција

Нема тестирана и одобрена вакцина за денга флавиовирусни. Постојат многу програми за развој на вакцината кои се во тек. Меѓу нив е и детска Денга Вакцина. Иницијатива постои од 2003 година со цел за забрзување на развојот и воведувањето на денга вакцината се прифатливи и достапни за сиромашните деца во ендемични земји. Тајландски истражувачи тестирале вакцина за денга треска на 3,000-5,000 човечки волонтери, откако успешно ги спровеле тестовите на животните и на една мала група на повеќегодишни волонтери.

Третман

Главна цел на третманот е навремена терапија, која треба да се справи со циркулаторниот шок поради хемоконцентрацијата и крвавењето. Внимателно следење на виталните знаци во критичниот период (до 2 дена по смирувањето на треската). Орална рехидратациона терапија се препорачува да се спречи дехидрацијата во умерени до тешки случаи. Дополнување со интравенски течности може да биде неопходно да се спречи дехидрацијата и значајна концентрација на крв, ако пациентот не е во состојба да се одржи со орална доза. Тромбоцитна трансфузија може да биде индицирана ако тромбоцитното ниво се намали значително (под 20.000), или ако постои значително крвавење. Присуството на мелена може да укаже на внатрешни гастроинтестинални крвавења кои бараат трансфузија на тромбоцитите или црвените крвни клетки (Naides SJ.).

Аспирин и нестероидни антиинфламаторни лекови треба да се избегнуваат, бидејќи овие лекови може да ја влошат тенденцијата за крвавење, поврзана со некоја од овие инфекции. Сите видови на интрамускулни инекции се контраиндицирани. Пациентите можат да добијат парацетамол, ацетаминофен, подготвени да се справат со овие симптоми ако се сомневаме за денга вирусот.

Нарушувања во кои се зголемува бројот на тромбоцитите

Тромбоцитоза, (покачен број, како израз на реактивно или миелопролиферативно заболување), може да произлезе и со појава на дисфункционални тромбоцити.

Нарушувања на тромбоцитната адхезија и агрегација :

BERNARD-SOULIER СИНДРОМ
GLANZMANN'S ТРОМБОСТЕНИЈА
SCOTT'S СИНДРОМ
VON WILLEBRAND ЗАБОЛУВАЊЕ
HERMANSKY-PUDLAK СИНДРОМ
GRAY ТРОМБОЦИТЕН СИНДРОМ

BERNARD-SOULIER СИНДРОМ

Bernard Soulier синдром (БДС), исто така, се вика hemoragiparous хеморагипирозна тромбоцитична дистрофија, е ретка автозомна рецесивна коагулопатија (крвавење), која предизвикува недостаток на гликопротеин Ib (GpIb), на рецепторот за Вон Вилебрандов фактор, што е важно во формацијата на тромбот. Инциденцата е проценета на помалку од 1 на 1 милион лица, врз основа на пријавените случаи од Европа, Северна Америка и Јапонија (Bellucci S, Zini JM, Bitoun P, Dupuy Y, Drouet L, Tobelem G, Caen JP) . Тоа е цитовски Тромбоцит синдром кој се карактеризира со абнормално големи тромбоцити.

Презентација

Се карактеризира со продолжено време на крвавење, тромбоцитопенија, појава на гигантски тромбоцити и намалувањето на бројот на тромбоцитите опстанок. Bernard Soulier синдром (БДС) е поврзан со квантитативни или квалитативни нарушувања на тромбоцитниот гликопротеински комплекс GPIb / V / IX. Степенот на тромбоцитопенија може да се процени погрешно, поради можноста да бројот на тромбоцитите се изведува со автоматски бројачи, гигант тромбоцитите, (која може да биде чест што се 70-80%) , може да ја достигнат големината на црвените крвни зрнца и , како последица на тоа тромбоцитите не се пресметуваат од страна на бројачите. Типично, БДС тромбоцитите не аглутенираат со ристоциот , и овој дефект не се корегира со додавање на нормална плазма, за разлика од Вон Вилебрандовата болест. Тромбоцитите реагираат нормално на физиолошките агонисти, со исклучок на ниски концентрации на тромбин. Крвавењето кое може да биде многу тешко, може да се контролира со тромбоцитна трансфузија. Повеќето хетерозиготи, со неколку исклучоци, немаат крвава дијатеза. Крвавсње се јавува поради неможноста на тромбоцитите да се поврзат на местата на васкуларниот ендотел каде постои повреда(Ludlow LB, Schick BP, Budarf ML, Driscoll DA, Zackai EH, Cohen A, Konkle BA.).

Генетика

Постојат три форми: Тип А - GP1BA, Тип Б - GP1BB, Тип Ц -- GP

GLANZMANN-OVA ТРОМБОСТЕНИЈА

Glanzmann-ова тромбостенија е абнормалност на тромбоцитите. Таа е екстремно ретка коагулопатија (пореметување на крвта), во која недостасува тромбоцитниот гликопротеин IIb / IIIa, па и затоа не се случува премостувањето на фибриногенот и времето на крвање е значително продолжено (Laursen-B; Jacobsen-SE; Taaning-E; Grunnet-N.).

Патофизиологија

Гликопротеинскиот IIb / IIIa е рецептор од страна на тромбоцитите. Овој рецептор се активира кога тромбоцитите се стимулирани од АДФ, епинефрин, колаген и тромбин. GrIIb / IIIa комплекс е од суштинско значење за коагулацијата на крвта, бидејќи тој ја има способноста да се поврзе со фибриногенот, фибронектинот и витронектинот. Гликопротеинскиот агрегат IIb овозможува тромбоцитите да се активираат преку контактот со колаген-Вон Вилебрандов фактор, кој е експониран кога е оштетен ендотелот и потоа агрегацијата продолжува со другите тромбоцити преку фибриногенот. Пациентите кои страдаат од Glanzmann-ова тромбостенија имаат тромбоцити помалку способни да се придржуваат едни со други на основата на оштетените крвни садови. Разбирањето на неговата патофизиологија доведува до развој на GrIIb / IIIa инхибитори, класа на моќни антиромбоцитни агенти.

Причинители

Glanzmann-ова тромбостенија може да се наследува автосомно рецесивно заболување или стекнато како автоимунно нарушување.

Клинички карактеристики

Карактеристично, постои зголемено мукозно крвање: крварење од носот, менорагија, зголемено постоперативно крвање. Тенденцијата за крвање е променлива, но може да биде и многу изразена. Пациенти со умерени крвавења имаат нормална морфологија на тромбоцитите. Агрегацијата на тромбоцитите се јавува како одговор на ристоцетинот, но не и на другите АДФ агонисти, како што се, тромбинот, колагенот или епинефринот (Schlegel-N; Gayet-O; Morel-Kopp-Mc; Wyler-B; Hurtaud-Roux-M-F; Kaplan-C; McGregor-J.).

На табеларниот приказ се евидентираат разликите во протромбинското, парцијалното тромбoplastинско време, времето на крвање и бројот на тромбоцитите кај родените, стекнатите коагулопатии, како и кај пациентите со антиромбоцитна терапија.

<u>Состојба</u>	<u>Протромбинско време</u>	<u>Парцијално тромбoplastинско време</u>	<u>Време на крвавење е</u>	<u>Број на тромбоцити</u>
<u>Витамин К дефицитарност или Warfarin</u>	пролонгирано	пролонгирано	непроменето	непроменето
<u>Дисеминирана интраваскуларна коагулација</u>	пролонгирано	пролонгирано	пролонгирано	намалено
<u>Von Willebrand заболување</u>	непроменето	пролонгирано	пролонгирано	непроменето
<u>Хемофилија</u>	непроменето	пролонгирано	непроменето	непроменето
<u>Aspirin</u>	непроменето	непроменето	пролонгирано	непроменето
<u>Тромбоцитопенија</u>	непроменето	непроменето	пролонгирано	намалено
<u>Рана болест на хепарот</u>	пролонгирано	непроменето	непроменето	непроменето
<u>Доцна болест на хепарот</u>	пролонгирано	пролонгирано	пролонгирано	намалено
<u>Уремија</u>	непроменето	непроменето	пролонгирано	непроменето
<u>Конгенитална афибриногенемија</u>	пролонгирано	пролонгирано	пролонгирано	непроменето
<u>Фактор V дефицитарност</u>	пролонгирано	пролонгирано	непроменето	непроменето
<u>Фактор X дефицитарност</u>	пролонгирано	пролонгирано	непроменето	непроменето
<u>Glanzmann-ова тромбостенија</u>	непроменето	непроменето	пролонгирано	непроменето
<u>Bernard-Soulier синдром</u>	непроменето	непроменето	пролонгирано	намалено

SCOTT СИНДРОМ

Scott синдром е ретко конгенитално крвање кое се должи на дефект во тромбоцитниот механизам потребен за коагулацијата на крвта. Кога нормалните тромбоцити се активираат, на местото на васкуларната повреда, фосфатидилсерин (КС) од внатрешниот сегмент на на тромбоцитната мембрана се пренесува до надворешната мембрана (површината) на тромбоцитите, каде што обезбедува место за врзување за плазма протеинските комплекси, како што се фактор VIIa-IXa (Тенеси) и фактор Ва-Ха (протромбиназа), кои се вклучени во конверзијата на протромбинот во тромбин. Кај Scott синдромот, механизмот за транслокација на ПС низ тромбоцитната мембрана е неисправен, што резултира со оштетена, намалена формација на тромбин. Сличен дефект во ИМ транслокацијата, се покажува идентично кај Scott синдром кај црвените крвни зрна и Епштајн-Бар вирус трансформирачки лимфоцити. Ова укажува дека Scott синдромот се одразува на мутацијата на матичните клетки, кои влијаат на повеќе различни хематолошки лози (Kojima H, Newton-Nash D, Weiss HJ, Zhao J, Sims PJ, Wiedmer T.). Основата за дефект во ИМ транслокацијата во моментот е непозната. Протеинот кандидат скрамблаза, кој може да биде вклучен во овој процес се чини дека е нормален во тромбоцитите кај Scott синдромот. Други можни дефекти во ИМ транслокацијата пријавени кај некои пациенти, бараат дополнителна студија. Во моментот, единствениот третман за епизодите на крвање е трансфузијата со нормални тромбоцити (Beyers EM, Wiedmer T, Comfurius P, Shattil SJ, Weiss HJ, Zwaal RF, Sims PJ.).

VON WILLEBRAND

Вон Вилебрандов болест (vWD) е најчестата наследна абнормалност во коагулацијата опишана кај луѓето, иако може да биде стекната како резултат на други медицински состојби. Тоа произлегува од квалитативниот или квантитативниот недостаток на Вон Вилебрандовиот фактор (VWF), а мултимеричен протеин кој е потребен за адхезија на тромбоцитите. Познато е дека влијае на луѓето и кучињата (посебно доберман Pinschers), а ретко кај свињи, говеда, коњи, и мачките. Постојат четири видови на наследни vWD. Други фактори, вклучувајќи различните крвни групи (АБО), може да играат улога во сериозноста на оваа состојба (Lethagen S, Kyle PA, Castaman G, Haertel S, Mannucci PM.).

Знаци и симптоми

Различните видови на vWD присутни се со различни степени на тенденција за крвање, обично во форма на лесни модрици, крвање од носот и крвање од непцата. Жените може да доживеат тежок менструален циклус и голема загуба на крв за време на породувањето. Потенцирано внатрешно или генерализирано (зглобови) крвање е невообичаено, (кое најчесто се јавува кај типот vWD 3).

Дијагноза

Кога постои сомневање за ваков тип на заболување, крвната плазма на пациентот треба да се испитува за евентуални квантитативни и квалитативни недостатоци на VWF. Ова се постигнува со мерење/анализа на количината на VWF во VWF антигените и одредување на функционалноста на VWF со гликопротеинскиот комплекс (GP) Ib. Потребни се додатни испитувања како што е процена на врзувањето со колагенот, анализа на активноста на ристоцетин кофакторот (RiCof) и анализа на ристоцетин тромбоцитно индуцираната аглутинација (RIPA). Одредувањето на нивото на факторот VIII се изведува, бидејќи VWF е обврзан да го штити факторот VIII од брзото распаѓање во крвта. Недостатокот на VWF може да доведе до намалување на нивото на фактор VIII. Нормалното ниво не ги исклучува сите форми на vWD:

Нормално ниво не ги исклучува сите форми на vWD: особено тип 2, кој само може да биде откриена од интеракцијата на тромбоцитите со субендотелиумот под проток (Ф3Т), високо специјализираното испитување на коагулацијата рутински не се врши во повеќето медицински лаборатории. Анализата на тромбоцитната агрегација покажува абнормален одговор на ристоцетинот, со нормална реакција на другите агонисти. Анализата на тромбоцитната функција во повеќето случаи (но не во сите), ќе даде нарушено време на затворање на колаген / адреналин и нормално време на колаген / АДФ. Типот 2N само може да се дијагностицира преку изведувањето на анализата за врзувањето на "фактор VIII". Детекцијата на vWD е комплицирано во акутната фаза за VWF поради зголемувањето на нивото на инфекцијата, бременост и стрес. Други потребни тестови кај секој пациент со нарушено време на крварење се: комплетна крвна слика (особено бр. тромбоцити), АРТТ (активирано парцијално тромбoplastинско време), протромбинско време, тромбинско време и одредувањето на нивото на фибриногенот. Доколку постои сомневање за хемофилија Б исто така може да се врши тестирање за факторот IX. Додатни анализи на коагулациските фактори може да се вршат во зависност од резултатите на коагулацискиот скрининг. Пациенти со Вон Вилебранд обично прикажуваат, нормално протромбинското време и варијабилно продолжување на парцијалното тромбoplastинско време (Thompson AR, Gill JC, Ewenstein BM, Mueller-Velten G, Schwartz BA; Humate-P.).

Класификација и видови

Класификација

Постојат четири видови на наследни vWD опишани се - тип 1, тип 2, тип 3, и тромбоцитен-тип. Таму се вклучени наследени и стекнати форми на vWD. Повеќето случаи се наследни, но стекнати форми на vWD се опишани исто така. Класификацијата според меѓународната заедница (ISTH), за тромбоза и хемостаза зависи од дефинирањето на квалитативните и квантитативните нарушувања.

Тип 1

Тип 1 vWD (60-80% од сите случаи vWD) е квантитативен дефект (хетерозиготни за дефектни гени), но немаат јасно нарушување на коагулацијата, повеќето пациенти обично подат скоро нормален живот. Проблеми може да настанат во форма на крвање по оперативни зафати (вклучувајќи и стоматолошки процедури), лесно забележливи модрички, или менорагија (тешки периоди). Намалените нивоа на VWF се откриени (10-45% од нормалното, односно 10-45 ИЕ).

Тип 2

Тип 2 vWD (20-30%) е квалитативен дефект и тенденцијата за крвање може да варира меѓу поединците. Постојат нормални нивоа на VWF, но мултимерите се структурно абнормални, а подгрупи на големи или мали мултимери се отсутни. Четири подвида постојат: 2A, 2B, 2M и 2N.

Вид 2A

Ова е абнормалност на синтезата или протеолизата на VWF мултимерите, која резултира со присуство на намалени мултимерни единици во оптек. Фактор VIII им е нормален. Се забележува несразмерно ниска активност на кофакторот ристоцетин, во споредба со антигенот на Вон Вилебранд.

Вид 2B

Ова е "добивка од функцијата" дефектот доведува до спонтано врзување на тромбоцитите и потоа брзо одобрение на тромбоцитите и на голем VWF мултимери. Блага тромбоцитопенија може да се случи.

Вид 2N

Ова состојба е "пораст на функциите" аномалија која доведува до спонтано врзување на тромбоцитите и потоа брзо чистење на тромбоцитите и на голем број на VWF мултимери. Блага тромбоцитопенија може да се случи. Големите VWF мултимери отсутуваат во циркулацијата а врзувањето на факторот VIII е нормално. Како тип 2A, на RiCof: VWF антиген анализата е ниска, кога тромбоцитно сиромашната плазма на пациентот се анализира со формалин-фиксираната, од здрав донор.

Кога анализата се изведува со сопствени тромбоцити на пациентот ("тромбоцитната богата плазма"), агрегацијата е пониска од нормалната. Ова се должи на големите VWF мултимери кои остануваат врзани со тромбоцитите на пациентот. Пациентите со овој подвид не можат да користат дезмопресин како третман за крвање, бидејќи тоа може да доведе до несакана агрегација на тромбоцитите.

Вид 2M

Вид 2M Вон Вилебранд болест е квалитативен дефицит во Вон Вилебрандовиот фактор. Нормално ниво на антиген се забележува, намалена функција е забележана (намален RiCOF) и, се разликува од типот 2A, функционалниот дефицит не е резултат на отсуство на високо молекуларната тежина на мултимерите.

Вид 2N (Нормандија)

Ова е недостаток на врзувањето на VWF со фактор VIII. Овој тип дава нормално VWF антиген ниво и нормално функционални резултатите од тестот, но има ниско ниво на фактор VIII. Ова е најверојатно се јавува кај некои 2N пациенти кои се погрешно дијагностицирани во минатото, како што е хемофилијата А, и треба да се сомневаме, ако пациентот има клинички наоди на хемофилија А, но со педигре што укажува автозомно, отколку X-поврзани, наследување.

Тип 3

Тип 3 е најтежок облик на vWD (хомозиготни за дефектен ген) и може да има тешки мукозни крвавења, нема забележливи VWF антигени, а имаат суфициентно ниско ниво на фактор VIII. Овде се јавуваат повремени хемоартрози (крвавење од зглобовите), како и во случаи на лесна хемофилија. Тромбоцитен-тип (исто така познат како псевдо-vWD) Тромбоцитен тип vWD е автосомно доминантен тип на vWD предизвикани од збир на функционални мутации на рецепторот на тромбоцитите VWF конкретно, алфа синцирот на гликопротеин Ib рецептор (GPIb). Овој протеин е дел од поголемиот комплекс (GPIb / V / IX), кој го формира целосниот VWF рецептор на тромбоцитите. Активноста на ристоцетинот и губењето на голем VWF мултимери е сличен на типот 2Б, но генетското тестирање на VWF не открива појава на мутации.

Стектата вон Вилебрандова болест

Стектата vWD може да настане кај пациенти со автоантитела. Во овој случај функцијата на VWF не е загубена, но VWF-антитела комплекс брзо се ослободуваат од циркулацијата. Една форма на vWD се јавува кај пациенти со аортна валвуларна стеноза, што доведува до гастроинтестинални крвавења (синдром Heyde's). Оваа форма на стекнатите vWD можат да бидат многу поприсутни отколку што генерално се претпоставува. Стектата vWD исто така е опишана во следните нарушувања: WILMS тумор, хипотироидизам и мезенхимални дисплазии.

Патофизиологија

VWF се најчесто активни во услови на висок крвен проток и стрес. Недостатокот на VWF затоа се манифестира првенствено во органите со екстензивно мали крвни садови, како што се на кожата, на гастроинтестиналниот тракт и на матката. При ангиодисплазија, форма на телеангиектазија на дебелото црево, стресот е многу повисок отколку кај просечните капилари, а со тоа и ризикот од крвавење, е зголемен истовремено. Во потешки случаи на тип 1 vWD, генетските промени се вообичаени во VWF ген и се високо пенетрантни. Во поблаги случаи на тип 1 vWD може да има сложен спектар на молекуларна патологија во прилог на полиморфизми на VWF генот изолиран поединечно (Lillicrap D, Poon M-C, Walker I, Xie F, Schwartz BA.).

Генетика

Видовите I и II од Вон Вилебрандовата болест се наследува автозомно доминантно. Вон Вилебрандовата болест тип III (понекогаш и II) се наследува автосомно рецесивно. Генот на VWF се наоѓа на дванаесетиот хромозом (12p13.2). Таа има 52 екسونи опфаќа 178kbp. Видови 1 и 2 се наследуваат како автосомно доминантни особини и типот 3 се наследува автозомно рецесивно. Понекогаш тип 2, исто така, се наследува рецесивно.

Епидемиологија

Преваленцијата на vWD е околу 1 од 100 индивидуи. Меѓутоа, мнозинството од овие луѓе немаат симптоми. Преваленцијата на клинички значајни случаи е 1 на 10.000. Бидејќи повеќето форми се доста лесни, тие се откриени почесто кај жените, чија тенденција за крвање се манифестира за време на менструацијата. Тоа може да биде потешко или очигледно кај луѓето со крвна група O.

Терапија

Пациентите со vWD обично, не бараат редовен третман, иако тие секогаш се изложени од зголемен ризик за крвање. За жените со обилни менструални крваења, комбинирани орални контрацептивни пилули можат да бидат ефикасни во намалувањето на крваењето или намалувањето на должината или фреквенцијата на периодите. Профилактичкиот третман понекогаш се дава кај пациентите со vWD кои се закажани за оперативен зафат. Тие можат да бидат третирани со човечки добиени медиум чисти фактори VIII, комплексен концентрат VWF (антихемофиличен фактор, попознат како Humate-P). Благите случаи на vWD може да се испробани со дезмопресин (1-десамина-8-Д-аргинин вазопресин, DDAVP) (дезмопресин ацетат, Stimate), кој дејствува со подигнувањето на нивото на VWF, од плазмата на пациентите. Тоа се поттикнува со ослободување на VWF складирани во Weibel-Palade тела, во ендотелијалните клетки.

HERMANSKY-PUDLAK СИНДРОМ

Hermansky-Pudlak синдром (HEP) е ретко автозомно рецесивно заболување, што резултира со појава на окулокутанозен албинизам (намален пигмент), крвање, проблеми поради абнормалност на тромбоцитите (дефект на тромбоцитното складирање), складирање на абнормално протеинско соединение (лизозомална акумулација на церииден липофусцин). Постојат осум класични форми на заболувањето врз основа на генетската мутација, од која произлегува ова растројство (Nazarian R, Falcon-Perez JM, Dell'Angelica EC.).

Прогнозата

Во текот на HPS е блага во ретки случаи на заболувањето, сепак, генералната прогноза се уште се смета за сиромашна. Болеста може да предизвика растројства на белите дробови, цревата, бубрезите или срцето.

Најчеста голема компликација кај повеќето форми од ова нарушување е белодробната фиброза, која обично се пројавува кај пациенти возраст 40 - 50 години. Ова е фатална компликација се гледа во многу форми на HPS, и е вообичаен причинител за смрт од ова нарушување. Ова нарушување е почесто во Порторико, каде многумина од клиничките истражувања на болеста се спроведуваат.

Дијагноза

Дијагнозата на HPS е базирана според клинички наоди на хипопигментацијата на кожата и косата, карактеристични наоди на очите, и демонстрација на отсуство густо тела на тромбоцитите гледано на електронска микроскопија. Молекуларните генетски испитувања на HPS1 ген се достапни на клиничка основа за физички лица северозападно од Порторико. Молекуларни тестови за HPS3 генот се достапни на клиничка основа за поединците од централниот дел на Порторико или Ашкенази. Низа анализи се достапни на клиничка основа за мутациите во HPS1 и HPS4. Дијагноза на лицата со други типови на HPS се достапни на основа на самите истражувања.

Причини

HPS можат да бидат предизвикани од мутациите во неколку гени: HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6 и HPS7.

ВЕЦ тип 2, кој вклучува имунодефициенција во својот фенотип, е предизвикана од мутација на генот AP3B1.

HPS тип 7 може да резултира од мутација на генот за кодирање dysbindin протеини. Hermansky-Pudlak синдром се смета дека се наследува автозомно рецесивна генетска особина. Дефектниот ген, наречен HPS, одговорен за ова пореметување се наоѓа на долгиот крак на хромозомот 10 (10q2). Некои истражувања покажуваат дека абнормалност на лизозомалната функција може да биде одговорна за развој на болеста. HPS1, AP3B1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1 и BLOC1S3 се поврзани со Hermansky Pudlak синдром.

Симптоматологија

Постојат три главни нарушувања предизвикани од синдромот Hermansky-Pudlak, која резултира во овие нарушувања: албинизам и проблеми со очите - лицата имаат различни локализиран промени на кожата пигментации (меланин). Бидејќи кај албинизамот се јавува проблеми со очите како што се чувствителност на светлина (фотофобија), страбизам и нистагмус (несакани движења на очите). Hermansky-Pudlak синдром исто така го нарушува видот.

Крвањење - кај поединци синдромот дава тромбоцитна дисфункција. Тромбоцитите се неопходни за коагулација на крвта, кај овие поединци се јавуваат модринки и крварат лесно. Болест на клеточните резерви, Hermansky-Pudlak синдром предизвикува акумулирање на восок - супстанца (ceroid), која предизвикува штета во ткивните тела, особено во белите дробови и бубрезите, (Huizing M, Pederson B, Hess RA, Griffin A, Helip-Wooley A, Westbroek W, Dorward H, O'Brien KJ, Golas G, Tsilou E, White JG.).

Третман

Иако нема лек за HPS, третманот за хроничната хеморагија поврзана со нарушувањето вклучува терапија со витамин Е и со антидиуретичен dDAVP. Предоперативната консултација со хематолог е препорачлива особено кај офтамолошките оперативни зафати. Од пациентите со синдромот HPS имаат тенденција за крвање, интраоперативно, периоперативно, и постоперативно, кое треба да се спречи и да се третира. Ако тромбоцитната агрегација се подобрува со дезмопресин, тој може да се администрира во предоперативниот период. Сепак, понекогаш плазмаферезата е потребна во периоперативниот период. Факоемулзификација (Phacoemulsification) може да помогне во спречување на постоперативното крвање. Продолжено крвање е пријавено кај пациенти со HPS синдром, подложени на третман за страбизам.

GRAY ТРОМБОЦИТЕН СИНДРОМ

Сив тромбоцитен синдром (ГПС) дефицит на, тромбоцитите или алфа-гранули е ретко конгенитално крвање предизвикано со намалување или отсуство на тромбоцитите, алфа-гранулите во крвните плочки, или на протеините се содржани во овие гранули. Тоа генерално се наследува автозомно доминантно, иако неколку автозомни рецесивни случаи биле забележани (Falik-Zaccai TC, Anikster Y, Rivera CE, Horne MK, Schliamser L, Phomphutkul C, Attias D, Hyman T, White JG, Gahl WA.).

Генетика

GPS се наследува автозомно доминантно. Ова покажува дека дефектниот ген одговорен за ова нарушување се наоѓа на автозомите, и само една копија на генот е доволна за да се предизвика ваков тип на нарушување, кога е наследен од еден од родителите кој има растројство (Alkhaigy KS.).

Нарушувања на метаболизмот тромбоцитите:

- Намалена активност на циклооксигеназата, предизвикана или вродена.
- Дефект на тромбоцитното складирање, стекнати или вродени.
- Нарушувања кои индиректно ја компромитираат тромбоцитната функција: хемофилија.

ЗАБОЛУВАЊА ВО КОИ ТРОМБОЦИТИТЕ ИМААТ КЛУЧНА УЛОГА :

АТЕРОСКЛЕРОЗА

КОРОНАРНА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ (САД), ИНФАРКТ НА МИОКАРДОТ (МИ)

ЦЕРЕБРОВАСКУЛАРНИ ЗАБОЛУВАЊА, МОЗОЧЕН УДАР (СВА -

ЦЕРЕБРОВАСКУЛАРНИ ИСПАДИ)

ПЕРИФЕРНА АРТЕРИСКА ОКЛУЗИВНА БОЛЕСТ (РАОД)

КАНЦЕР

АТЕРОСКЛЕРОЗА

Атеросклероза (исто така позната како артеросклеротична васкуларна болест или ASVD) е состојба во која артерискиот ѕид се задебелува како резултат на зголемување на масните материји како што е холестеролот. Тоа е синдром што се јавува на артериските крвни садови, хронична воспалителна реакција на ѕидовите на артериите, во голем дел се должи на акумулацијата на макрофагите бели крвни клетки, промовирани од страна на липопротеините со ниска густина (плазма протеини кои носат холестерол и триглицериди) без соодветно отстранување на масните и холестеролот од макрофагите (HDL).

Тоа е општо познато како стврднување (furring), на артериите, а е предизвикано од формирањето на мултипли плакови во рамките на артериите (Libby P.).

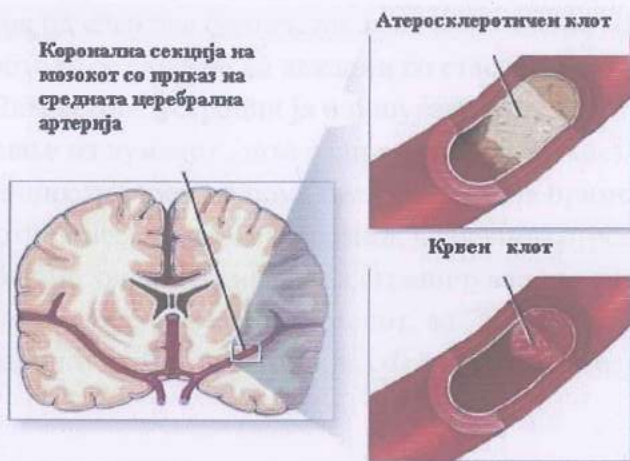
Атероматозна плоча е поделена на три различни компоненти:

- На атероми ("грутка чорба", од $\alpha\theta\eta\rho\alpha$, athera, чорба на грчки), која е нодуларна акумулација на мека, ронлива, жолтеникава материја во центарот големи плакови, составени од макрофагите во најблискиот лумен на артеријата.
- Основните, подметнати слоеви на холестеролските кристали.
- Калцификати во надворешната база на постарите, понапредни лезии.

Следните зборови се слични, а сепак различни, во двете спелување и значење, и лесно може да се збунат: артериосклероза, артериолосклероза и атеросклероза. Артериосклероза е општ термин и опишува било какво стврднување и губење на еластичноста на средни или големи артерии (од грчки arteria, што значи артерија, и склероза, што значи стврднување). Артериолосклероза (arteriolosclerosis), е било стврднување и губење на еластичноста на артериолите, малите артерии. Атеросклероза е стврднување на артеријата што конкретно се должи на атероматозна плоча. Терминот се користи за атерогени ступстанции или процеси кои предизвикуваат атеросклероза.

Атеросклерозата обично е асимптоматска со децении, за да потоа конечно индуцира два главни проблеми: прво, формирање на атероматозни плаки, иако долго компензирани со проширување на артериите, за на крајот да доведе до формирање на плак руптури и згрутчување внатрв во луменот артеријата.

Згрутчувањето обично се лекува и намалува, но остава зад себе стеноза ,стеснување на артеријата (локално и во помали гранки десцедентно), или уште полошо, завршува со затворање и, според тоа недоволно снабдување со крв на ткивата и органите кои ги храни (слика бр.7).



Слика бр.7

Второ, ако компензаторниот процес на проширување на артеријата е прекумерен, тогаш доаѓа до формирање на нето аневризма . Овие компликации на напредна атеросклероза се хронични, бавни прогресивни и кумулативни. Најчесто, меките наслаги наеднаш пукаат и предизвикуваат формирање на тромб што брзо ќе го забави или запре протокот на крв, што доведува до смрт на пациентот за околу 5 минути. Овој катастрофален настан се нарекува инфаркт. Еден од најчестите сценарија признати се нарекува коронарна тромбоза на коронарната артерија, предизвикувајќи миокарден инфаркт (срцев удар). Овој процес во артеријата на мозокот, мозочен удар најчесто се нарекува. Уште едно често сценарио во многу напредната фаза на болеста е од недоволна клаудикација снабдување со крв на нозете, најчесто се должи на комбинација од двете стенози и аневризмални сегменти кои се стеснети со згрутчување. Атеросклероза е органски широк процес, слични настани се случуваат и во артериите на мозокот, цревата, бубрезите и нозете(Gennest J, Libby P.).

Знаци и симптоми

Атеросклерозата обично започнува во почетокот на адолесценцијата, и таа обично се локализира во повеќето големи артерии, но сепак е асимптоматска и не се пронајдени никакви знаци од страна на повеќето дијагностички методи за време на животот. Атероми на горните екстремитети, или долните почесто во артериите, кои даваат намален протокот на крв се вика периферна артериска оклузивна болест (PAOD).

Според податоците во САД за 2004 година, за околу 65% од мажите и 47% од жените, првиот симптом на атеросклеротични кардиоваскуларни болести е срцевиот удар или ненадејна срцева смрт (смрт во рок од еден час од почетокот на симптомите). Поголемо попречување на артерискиот проток се случува на локации со стеснат лумен за помалку од 50% (20% стеноза е просек). Повеќето илустрации ја опишуваат артериската болест како прекумерно изразено затворање на луменот, што е спротивно од компензаторното надворешно проширување на пречникот (барем во помалите артерии, на пример, срцевите артерии) е типично за напредниот процес на атеросклерозата. Срцевиот стрес тест, најчесто се врши како неинвазивен метод на тестирање за ограничувањето на протокот на крвта во принцип, го детектира само стеснувањето на луменот во 75% или повеќе, иако некои доктори тврдат дека нуклеарниот стрес тест може да се открие само во околу 50%.

Причинители

Атеросклерозата се развива од ниска густина на липопротеинските молекули (ЛДЛ), станува оксидирана (LDL-вол) од страна на слободните радикали, особено од видовите на реактивниот кислород (ROS). Кога оксидира ЛДЛ доаѓа во контакт со артерискиот ѕид, серија реакции се случуваат да се поправи штетата на артерискиот ѕид предизвикани од оксидираната ЛДЛ. Молекулата ЛДЛ е со топчеста форма, во шупливото јадро го носат холестеролот во телото. Холестеролот се движи во крвотокот, транспортиран само во форма на липопротеини. Имунолошкиот систем на телото реагира на штетата на артерискиот ѕид предизвикани од оксидирата ЛДЛ со испраќање на специјализирани бели крвни клетки (макрофагите и Т-лимфоцити) да го ансорбираат формирањето на оксидираната-ЛДЛ формирајќи специјализирани пенасти клетки. Овие бели крвни зрнца не се во можност да ја процесираат оксидираната-ЛДЛ. Со текот на растот руптираат депонирајќи поголема сума на оксидиран холестерол во ѕидот на артеријата. Ова предизвикува формација на повеќе бели крвни клетки, во понатамошниот тек на циклусот. Конечно, артеријата се воспалува, холестерол плаковите предизвикуваат зголемување на мускулните клетки кои ја покриваат погодената област. Ова тешко покритие е она што предизвикува стеснување на артериите, го намалува протокот на крвта и го зголемува крвниот притисок (Holewijn S, den Heijer M, Swinkels DW, Stalenhoef AF, de Graff J.).

Фактори на ризик

Различни анатомски, физиолошки и однесувањето на факторите на ризик за атеросклерозата се познати. Тие може да се поделат во разни категории. Вродени или стекнати, приспособени или не, класични или не класични. Точките означени '+' во следнава листа форма на основните компоненти на метаболниот синдром. Хиперлипидемија, хипертензијата и цигарите заедно го зголемуваат ризикот седум пати.

Приспособени

Дијабетес или нарушена толеранција на глукоза (IGT) + дислиппротеинемија (нездрави начини на носење на серумски протеини). Висока серум концентрација на ниско-густина ЛДЛ, или многу ниска густина (ВЛДЛ) честички, т.е. "липопротеин подкласа".

Ниска серумска концентрација на функционална висока густина (ХДЛ "защитни ако голем и доволно високо" честички), односно "липопротеин подкласа"

На ЛДЛ: ХДЛ соодносот е поголем од 03:01 протеини масти и холестерол : +

Пушење тутун, го зголемува ризикот од 200%, по неколку години пакет

Хипертензијата +, на свој ризик се зголемува за 60%

Покачени серумски С-реактивни протеински концентрации

Неприспособени ,напредната возраст, машки пол, блиски роднини, кои имале некоја компликација на атеросклероза (на пример, коронарна срцева болест или мозочен удар) Генетски аномалии, на пример, фамилијарна хиперхолестеролемија

Руптура и стеноза

Иако процесот на болеста има тенденција да биде бавно прогресивен со децении, обично останува асимптоматски додека атеромот не улцерира, што води кон згрутчување на крвта веднаш на местото на атероматозниот улкус. Ова предизвикува каскада од настани што води кон згрутчување на пропирувањето, што може брзо да го попречи протокот на крв. Комплетната блокада води до исхемија на миокардот и негово оштетување. Овој процес е миокарден инфаркт или "срцев удар." Ако срцевиот удар не е фатален, влакнести тромбови се развиваат во рамките на луменот, за покривање на руптурата пратени со стеноза или затворање на луменот. Со текот на времето после формирањето на повторувачките руптури, резултираат во постојана, најчесто локализирана стеноза или блокада во луменот на артеријата. Стенозата може да биде бавно прогресивна, а плак ударацијата е ненадеен настан кој се случува конкретно во атеромот со потенки послаби влакнести капи кои стануваат "нестабилни".

Дијагноза

Микрофотографските наоди на артерискиот ѕид со калцифицирани атеросклеротични плаки подрачја на тешко стеснување, стеноза, забележливи со ангиографија, а во помала мера со "стрес тест", веќе долго време се во фокусот на човековите дијагностички техники за кардиоваскуларните болести, во целина. Сепак, овие методи се фокусираат на откривање само на потенцирано екстензивно стеснување, а не на основната болест атеросклерозата. Плак руптурата може да доведе до артериска оклузија во луменот на секунди или минути пред потенцијалната слабост, а понекогаш и ненадејна смрт. Плаковите кои пукаат се нарекуваат сложени плакови. Липидниот матрикс пробива преку колагената пукнатина и кога липидите доаѓаат во контакт со крв, се јавува коагулација.

По настанатата руптура тромбоцитите адхерираат предизвикувајќи каскадно згрутчување а при контакт со липидите формирација на тромб . Овој тромб на крајот расте и патува низ телото. Тромбот ќе патува низ артериите и вените и на крајот се лоцира во област која се стеснува. Откако областа е блокирана, крвта и кислородот нема да бидат во можност да ги снабдуваат садовите и настанува смрт на клетките со некроза (Insull W.).

Третман

Ако атеросклерозата доведува до симптомите, како што се ангина пекторис кои може да се третираат. Нефармацевтски средства се обично првиот метод на лекување, како што е престанок на пушење и редовно вежбање. Ако овие методи не работат, лековите обично се со следниот чекор во лекувањето на кардиоваскуларните заболувања, а со подобрувањето, се повеќе станува најефективниот метод во текот на подолг рок. Сепак, лековите се критикувани за нивната цена, патентирана контрола и повремени несакани ефекти.

Статините

Во принцип, во групата на лекови познати како статини се најпопуларни и се широко пропишани за лекување на атеросклерозата. Најновиот статин, rosuvastatin, е првиот кој демонстрира регресија на атеросклеротични наслаги во рамките на коронарните артерии од IVUS (интраваскуларна ултразвук евалуација).

Примарна и секундарна превенција

Комбинации на статините, ниацин, цревни холестерол апсорпција-инхибиторни суплементи (ezetimibe и други, и во многу помала мера фибрати) се најуспешните во менување на заедничкиот, под-оптимален липопротеински статус и конечен резултат. Секундарната превенција и неколку основни превентивни испитувања, неколку класи на агенти на липопротеинското-експресивно влијание (помалку правилно се нарекува "за намалување на холестеролот") значително влијаат во намалувањето не само срцевиот удар, мозочниот удар и во хоспитални услови намалена стапка на смртност .

Хируриските интервенции

Други физички третмани, корисни на краток рок, се минимално инвазивни процедури ангиопластика кои може да вклучуваат стентови и физички да се прошират стеснетите артерии и главна инвазивна хирургија, како што бајпас хирургијата, да се формираат дополнителни врски за снабдување со крв ,кои одат околу потешко стеснетите области.

Профилактика

Пациентите со ризик за атеросклеротични болести се повеќе се третираат профилактички ,со ниски дози на аспирин и статин. На високата стапка на кардиоваскуларни болести предводена од Валд предлог а Polypill, дневна доза на пилули кои ги содржат овие два вида на лекови во прилог на инхибитор АКЕ, диуретик, бета-блокатор, и фолна киселина.

КОРОНАРНА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ

Атеросклеротична болест на срцето е краен резултат на акумулацијата на атероматозните плаки во рамките на ѕидовите на коронарните артерии. Лимитирано е снабдувањето на миокардот со кислород и хранливи материи. Тоа понекогаш се нарекува коронарна срцева болест (КСБ), иако CAD е најчеста причина за смрт во светот. Покрај тоа што симптомите и знаците на коронарната артериска болест се забележуваат во напредната состојба на болеста, повеќето индивидуи со коронарна артериска болест не покажуваат знаци со децении, како што болеста напредува првите симптоми, често "неочекувано" (срцев удар), конечно се појавуваат (Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM). Како степенот на коронарната артериска болест напредува, може да има речиси комплетна опструкција на луменот на коронарна артерија, сериозно ограничување на протокот на кислород и крв на миокардот.

Поединци со овој степен на коронарна артериска болест обично се жртви на еден или повеќе миокардени инфаркти (срцев удар), и може да се јават знаците и симптомите на хронична коронарна исхемија, вклучувајќи ги и симптомите на ангина и белодробен едем. Треба да се направи дистинкција помеѓу миокардната исхемија и инфаркт на миокардот. Исхемија значи дека количеството на крв доставени до ткиво е несоодветна за снабдување за потребите на ткивото. Кога станува исхемиичен напад, тоа не функционира оптимално. Кога големи области на миокардот стануваат исхемиични, може да има нарушувања во релаксацијата и контракцијата на миокардот. Ако протокот на крв во ткивата е подобрен, миокардната исхемија може да биде прекината. Инфарктот значи дека ткивото претрпело неповратна некроза, смрт поради недостаток на доволно количество крв богата со кислород. Еден поединец може да се развие руптура на атероматозните плакови во која било фаза од спектарот на коронарната артериска болест. Акутна руптура на плакот може да доведе до акутен миокарден инфаркт (срцев удар).

Патофизиологија

Ограничување на протокот на крв до срцето предизвикува исхемија (секундарен недостаток на кислород) на миокардните клетки. Миокардните клетки може да умрат од недостаток на кислород и тоа се нарекува миокарден инфаркт (најчесто се нарекува срцев удар). Тоа доведува до оштетување на срцевиот мускул, и смрт подоцна миокардна лузна без регенерација на миокардот. Хронична високо квалитетна стеноза на коронарните артерии може да предизвика минлива исхемија која води до индукција на вентрикуларна аритмија, која може да го премине во вентрикуларна фибрилација која доведува до смрт. CAD е поврзан со пушењето, дијабетесот, и хипертензијата. Семејна историја на почетокот на CAD е една од помалку важните предвесници на CAD. Фамилијарната поврзаност на коронарна артериска болест со заедничките навики во исхраната. Скрининг за CAD вклучува и оценка со високата густина и малата густина (холестерол) и нивото на триглицериди.

Ангина

Ангина (болка во градите), која се јавува редовно со активност, по обилните оброци, или во друга предвидлива сосотојба се нарекува стабилна ангина и е поврзана со висок степен на стеснување на срцевите артерии. Симптомите на ангина, често се третирани со терапија, како што бетаблокери, метопролол или атенолол. Нитратни препарати како што се нитроглицерин, доаѓаат со кратко дејство и долго дејство исто така се ефикасни во ослободување на симптомите, но не се познати да ги намалуваат шансите за идните срцеви напади. Многу други поефикасни третмани, особено на основната атероматозна болест се развиени. Ангината која се менува во интензитет, карактер или фреквенцијата се нарекува нестабилна. Нестабилна ангина може да претходи на миокардниот инфаркт и бара итно медицинско внимание. Таа може да се третира со кислород, интравенско користење на нитроглицерин и аспирин. Интервентни процедури како ангиопластика може да се направат (Gaziano JM, Ridker PM, Libby P.).

Симптоми

Срцевиот синдром X често е дијагноза на ексклузија каде што присуството на типични болки во градите не е придружено со коронарно артериско стеснување при правењето на ангиографијата. Во разгледувањето синдром-X, важно е да се разбере дека околу 80% од болките во градите немаат ништо заедничко со срцето. Затоа, карактеристиките за типичните болки во градите мораат да бидат внимателно документирани како би се избегнало непотребното стикетирање на пациентите со срцевата болест:

- Болка во градите или Ангина пекторис со физички стрес, болката може да се шири кон левата рака или на вратот, грбот, или вилицата. Може да биде присутна и вкочанетост (парестезија) или губење на чувството во рацете, рамената и зглобовите.

- Коронарната ангиографија покажува "нормални" коронарни артерии без блокади или стенози во поголемите епикардијални садови.

- Неиндуктибилен коронарен артериски спазам присутен за време на срцевата катетеризација.

- Карактеристична исхемична ЕКГ промена за време на вежба тестирање

- Депресија на СТ сегментот и ангина во присуство на левиот вентрикуларен сид абнормалности на перфузијата во текот на талиум или друг стрес тест.

- Конзистентен одговор на подјазичните нитрати.

- Постменопаузален или менопаузален статус.

Дијагнозата на "Срцевиот синдром X" - ретка коронарна артериска болест, која е почеста кај жените, како што споменавме, на "ексклузија" дијагноза (Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA). Затоа обично се истите тестови се користат кај секој пациент под сомнение за коронарна артериска болест:

- Базично ЕКГ (ECG)
- ЕКГ при напор - стрес тест
- Радиоизотопен тест при напор (нуклеарен стрес тест, миокардијална спинтинографија)
- Ехокардиографија (стрес ехокардиографија)
- Коронарна ангиографија
- Интраваскуларна магнетна резонанца (MRI)

Терапија

Различни лекови се користат во обидот да се третираат синдром-Х коронарна артериска болест: нитрати, калциум антагонисти канал, АКЕ-инхибитори, статините, имипрамин (аналгезија), аминофилин, хормонска супституциона терапија (естроген), дури и електрична стимулација на рбетниот мозок се обидува да ги надмине сите симптоматологија-мешани резултати. На листата специфични техники за превенција, за болести на срцето, здравите навики може да биде добар почеток. Тие вклучуваат надзор на холестеролот и крвниот притисок, одржување на исхрана со малку маснотии, вежбање, одјавување од пушењето, избегнување рекреативни дроги, и модерирање алкохол. Протеини базирани на ангиогенезата. Овој нов протеин базиран ангиогенска терапија - користење на фибробластен фактор на раст 1 (FGF-1) - може да се користи како единствена терапија.

Аспиринот

Аспиринот, во дози од помалку од 75-81 mg / g, може да ја намали инциденцата на кардиоваскуларните настани. Во САД превентивни услуги Task Force препорачуваат дека лекарите дискутираат за аспирин хемопревенција кај возрасни, кои се изложени на зголемен ризик за коронарна артериска болест. Работната група го дефинира зголемениот ризик кај мажите постари од 90 години, постменопаузални жени и помлади лица со фактори на ризик за коронарна артериска болест (на пример, хипертензија, дијабетес, или пушење) кој се со зголемен ризик за срцеви заболувања и може да посакаат да се разгледа терапијата со аспирин. Поконкретно, со висок ризик лица се оние со 5-годишен ризик $\geq 3\%$. А ризик калкулатор е достапен.

Секундарната превенција

Секундарната превенција е да се спречи дополнителна компликација на веќе утврдената болест. Кај коронарната артериска болест, тоа може да значи и фактор на ризик, откако е завршена срцевата рехабилитација, во 4 фаза процес кој започнува во болница по настанатите М-инфаркт, ангиопластика или операција на срцето и тој продолжува уште три месеци. Вежбањето е главна компонента на срцевата рехабилитација заедно со диетата, престанок со пушењето и контролата на крвниот притисок заедно со холестеролот. Бета-блокатори може да се користат за оваа намена.

Анти-тромбоцитна терапија

Мета-анализите на рандомизирани контролни испитувања од страна на меѓународната Cochrane Collaboration е пронајдено дека употребата на аспирин плус клопидогрел е поврзано со намалување на ризикот од кардиоваскуларни настани во споредба со аспиринот сам кај пациенти со акутен не-СТ коронарен синдром, Cindy L. Grines, Robert O. Bonow.

Омега-3 масни киселини

Терапија - Принципи на лекување

Терапевтски опции за коронарна артериска болест и денес се базира на три принципи:

1. Медицински третман - лекови (на пример, намалување на холестеролот лекови, бета блокаторите, нитроглицерин, калциум антагонисти, итн);
2. Коронарни интервенции, како ангиопластика и коронарна стент имплантација;
3. Коронарно артериско байпас вградување (CABG - коронарна артериска байпас хирургија).

Неодамнешните истражувања се фокусира на нови ангиогенски третман модалитети (ангиогенеза) и терапија со матични клетки .

МИОКАРДЕН ИНФАРКТ

Миокарден инфаркт (МИ) или акутен миокарден инфаркт (АМИ), познат како срцев удар, е прекин на снабдување со крв до дел од срцето, што предизвикува смрт на срцевите клетки . Ова е најчесто резултат на оклузија на коронарните артерии по руптурата на ранливите атеросклеротични плаки, кој се нестабилни колекции на липиди и бели крвни клетки ,особено макрофаги во ѕидот на артеријата. Како резултат на исхемија (рестрикција во снабдувањето со крв) и недостаток на кислород, ако не се лекува за доволно долг период може да предизвика општетување или смрт (инфаркт) на ткивото на срцевиот мускул . Класични симптоми за акутен миокарден инфаркт се ненадејна болка во градите (обично рефлектира кон левата рака или левата страна на вратот), останување без здив, гадење, повраќање, палпитации, потење и анксиозност. Жените може да почувствуваат помалку типични симптоми отколку мажите, најчесто краток здив, слабост, чувство на замор. Околу една четвртина од сите миокардните инфаркти се "тивки", без болка во градите или други симптоми. Меѓу дијагностичките тестови достапни за откривање оштетувањето на срцевиот мускул се електрокардиограмот (ЕКГ), градните X-зраци, и разни тестирања на крвта. Најчесто користени маркери се креатин киназата-МВ (СК-МВ) и одредувањето на нивото на тропонинот. Непосреден третман за суспектен акутен миокарден инфаркт вклучува кислород, аспирин, и сублингвалните нитроглицерини. Повеќето случаи на STEMI (СТ елевација) се третираат со тромболиза или перкутана коронарна интервенција (PCI).

NSTEMI (не-СТ елевација) треба да се третираат со лекови, иако PCI често се изведува за време на приемот во болница. Кај луѓе кои имаат повеќе блокади а кои се релативно стабилни или во неколку итни случаи, бајпас хирургијата можеби е најдобра опција (Kumar A, Cannon CP).

Класификација

Постојат два основни вида на акутен миокарден инфаркт:

Трансмурален: поврзан со атеросклерозата кои ја вклучува големата коронарна артерија. Тој може да биде подкласифициран во преден, заден, или инфериорен. Трансмуралниот инфаркт се проширува низ целата дебелина на срцевиот мускул и обично е резултат на целосна оклузија на снабдувањето со крв во таа област.

Субендокардијален: вклучува мали површини, во субендокардијалниот ѕид на левата комора, септумот или папиларните мускули. Субендокардијалените инфаркти се сметаат дека се резултат на локалното намалено снабдување со крв, поради стеснувањето на коронарните артерии. Субендокардијалната регија е оддалечена од снабдувањето со крв на срцето и се повеќе се подложни на овој вид на патологија. Клинички, срцевиот удар може да биде дополнително класифициран во СТ елевација (STEMI) наспроти не-СТ елевација (не-STEMI) врз основа на ЕКГ промените.

Тип 2 – секундарен миокарден инфаркт се должи на зголемената побарувачка на кислород или намалено снабдување, на пример коронарен артериски спазам, коронарна емболија, анемија, аритмии, хипертензија, хипотензија .

Тип 3 - Ненадејна срцева смрт неочекувана, вклучувајќи го и срцевиот удар, често со симптоми кои укажуваат на миокардна исхемија, придружуван од веројатно нова СТ елевација или нов LBBB, или доказ за свеж тромб во коронарната артерија евидентни со ангиографија, обдукција.

Тип 4 - асоцијативен со коронарна ангиопластика или стентови: Тип 4a - Миокарден инфаркт поврзан со PCI Тип 4b - Миокарден инфаркт поврзан со стент тромбоза , документирано со помош на ангиографија или на обдукција.

Тип 5 - Миокарден инфаркт се поврзани со CABG.

Патофизиологија

Акутен миокарден инфаркт се однесува на два подтипа на акутен коронарен синдром, односно не-СТ-покачен миокарден инфаркт и СТ-покачен миокарден инфаркт, кои се најчесто манифестација на коронарната артериска болест. Најчесто активиран настан е нарушувањето на атеросклеротичните наслаги во епикардијалните коронарни артерии, кои доведуваат до каскада на згрутчување , кои понекогаш резултираат со вкупна оклузија на артеријата.

Ако оштетенот проток на крвта до срцето трае доволно долго, го поттикнува процесот наречен исхемична каскада (Saenger AK, Jaffe AS.). Срцевите клетки на територијата на оклудираниот коронарна артерија изумраат и се формира колаген лузна на тоа место. Повреденото срцево ткиво ги спроведува електричните импулси побавно од нормалното срцево ткиво. Една од повеќето сериозни аритмии е вентрикуларна фибрилација (V-Fib/VF), која е водечка причина за ненадејна срцева смрт. Друга опасна по живот аритмија е вентрикуларна тахикардија (V-Tach/VT), која може и не мора да предизвика ненадејна срцева смрт. Сепак вентрикуларна тахикардија обично резултира со брза срцева рата која го спречува ефективното срцево пумпање. Срцевиот минутен волумен и крвниот притисок може да паднат до опасно ниво, што може да доведе до понатамошна коронарна исхемија и продолжување на инфарктот. Срцевиот дефибрилатор е уред специјално дизајниран да ги прекине овие потенцијално фатални аритмии (White HD, Chew DP.).

Дијагноза

Дијагнозата на миокардниот инфаркт се прави со негово интегрирање во историјата на болеста и физикалниот преглед со електрокардиограм и срцевите маркери (тест на крвта за оштетување на клетките од срцевиот мускул). Коронарниот ангиограм овозможува визуелизација на стеснетите или опструираните крвни садови, кои и терапевтски може да следат веднаш. На обдукција, патологот може да дијагностицира срцев удар врз основа на анатомопатолошките наоди.

Менаџмент на Срцевиот удар

Миокардниот инфаркт е итен медицински случај кој бара итна лекарска помош. Третманот се обидува да го спаси колку што е можно миокардот и да се спречат понатамошните компликации. Кислород, аспирин, и нитроглицерин обично се даваат што е можно побрзо. Морфиумот класично се користи ако нитроглицеринот не е ефикасен меѓутоа тоа може да ја зголеми смртноста во амбиент на NSTEMI.

ЦЕРЕБРОВАСКУЛАРНА БОЛЕСТ

Цереброваскуларната болест е група дисфункции на мозокот поврзани со болеста на крвните садови кои го снабдуваат мозокот. Хипертензијата е најважната причина, ги оштетува поставата на крвните садови (ендетелот), со изложување на базичниот колаген врз кој подоцна се врзува тромбоцитниот агрегат како би се извршил репаративниот процес кој не е секогаш комплетен и совршен. Континуираната хипертензија перманентно ја променува архитектурата на крвните садови што ги прави тесни, вкочанети, деформирани, нерамни и поподложни на флукуации на крвниот притисок.

Пад на крвниот притисок во текот на спиењето може да доведе до значително намалување на протокот на крвта во стеснетите крвни садови кои предизвикуваат исхемичен мозочен удар во утринските часови. Спротивно на тоа, ненадеен пораст на крвниот притисок поради возбудувањето во текот на денот може да предизвика кинење на крвните садови што резултира со интракранијална хеморагија (Shoamanesh A., Kwok C.S., Benavente O.)

Цереброваскуларната болест примарно влијае на луѓето кои се постари или имаат историја на дијабетес, пушење, или исхемични болести на срцето. Резултатите од цереброваскуларната болест може да вклучува и мозочен удар, или повремено хеморагичен мозочен удар. Исхемија или други дисфункции на крвните садови може да влијаат на лицата за време на цереброваскуларните испади.

Класификација

Транзиторен исхемичен напад (ТИА) остава малку простор за трајни оштетувања во мозокот. Симптомите на оваа болест се општа слабост, оштетување на видот, губиток на координација и рамнотежа со ненадејна главоболка. Тешка блокада на артериите на мозокот е познато како каротидна стеноза. Ова обично резултира голема траума на главата.

Мозочен удар

Мозочниот удар ги зафаќа:

каротидната артерија, ретината, церебралната хемисфера, едната или двете, ретинална мивлива блокада, во смисла сенка повлечена преку очите.

Церебрална контралатерална парализа на еден дел од телото, парализа на едната страна од телото, локализирана вкочанетост, хемипаноптична визуелна загуба, афазија (губење на говор), ретки губења на свеста. Вертебробазиларни билатерални визуелни нарушувања, заматен вид или привремено вкупно слепило, диплопија (двојно гледање). Непостојано гадење и повраќање. Мозочно развлекување дизартрија (оштетувања на говор), дисфагија (отежнато голтање), вкочанетост, слабост, парестезија на сите четири екстремитети (Harms H., Reimnitz P., Bohner G., Werich T., Klingebel R., Meisel C.).

Причини

Цереброваскуларната болест може да се подели во емболија, аневризми и низок проток во зависност од различните причинители. Фактори на ризик вклучуваат хипертензија, пушење, дебелина и дијабетес.

Патофизиологија

Кај една здрава, анатомска структура на телото, каротидните артерии го обезбедуваат главното снабдување крв до мозокот. По мозочниот удар, доброволната контрола на мускулите може да се изгуби. Ударот, може да биде како резултат од емболија или поради пукнат крвен сад. Емболични блокови на малите артерии во мозокот, може да предизвикаат дисфункција. Спонтанa руптура на крвните садови во мозокот предизвикуваат хеморагичен мозочен удар.

Друга форма на цереброваскуларната болест вклучува аневризми. Кај жените со аномалии на колагенот, слабите точки на артериското разгранување доведуваат до изданија со многу тенка покривка од ендотелот кои можат лесно да искрваат со минимален пораст на крвниот притисок. Ако крвавењето се јавува во овој процес, ефектот е хеморагичен удар во форма на субарахноидална хеморагија, интрацеребрална хеморагија или и двете.

Класификација

Исхемични и хеморагични. Исхемичниот мозочен удар е оној кој е предизвикан од прекин на снабдување со крв, додека хеморагичната поетеза е онаа која е резултат на прскање на крвните садови или абнормалната васкуларна структура. Околу 87% од ударите се предизвикани од исхемија, а остатокот од крвавење.

Исхемичниот мозочен удар

Во исхемичниот мозочен удар, снабдувањето со крв кон делот од мозокот се намалува, што доведува до дисфункција на мозочното ткиво во таа област. Постојат четири причини зошто може да се случи ова: тромбоза, опструкција на крвните садови од згрутчување на крвта на локално ниво.

Емболија -опструкција поради емболија од друго место во телото.

Системска хипоperfузија -општо намалување на снабдувањето со крв, на пример, во шок.

Венска тромбоза

Хеморагичен удар

Знаци и симптоми

Симптомите на ударот обично почнуваат одеднаш, во текот на неколку секунди или минути и во најголем број случаи не напредуваат понатаму. Симптомите зависат од областа на мозокот која е погодена. Во пошироките области на мозокот кои се под влијание на повеќе функции, веројатно е дека ќе бидат изгубени. Некои форми на мозочен удар може да предизвикаат дополнителни симптоми. На пример, интракранијалните крвавења, во погодената област може да вршат компресија на други структури. Повеќето форми на мозочен удар не се поврзани со главоболка, за разлика од субарахноидалната хеморагија и церебралната венска тромбоза или повремено интрацеребралната хеморагија.

Дијагноза

Мозочниот удар е дијагностициран преку неколку техники: невролошки преглед (NIHSS), КТ скенови или MRI скеновите. Доплер ултразвук и ангиографија. Се уште не постои вообичаен тест на крвта за дијагностицирање на мозочниот удар, иако некои крвни тестови може да помогнат во изнаоѓање на можната причина за мозочниот удар.

Превенција

Спротивно на тоа, аспирирот го спречува првиот мозочен удар кај пациенти кои претрпеле инфаркт на миокардот или пациенти со висок кардиоваскуларен ризик.

Фактори на ризик

Преткоморна фибрилација, крвен притисок, крвни липиди и дијабетес мелитус.

Антикоагулантни и антитромбоцитни лекови

Орални антикоагуланси, како што се варфарин биле основа за превенција на мозочен удар повеќе од 50 години. Сепак, неколку студии покажаа дека аспирирот и антитромбоцитните лекови се многу ефикасни во секундарната превенција по мозочниот удар или кај транзиторните исхемични напади. Ниските дози на аспирин (на пример 75-150 mg) се ефективни, како високите дози, но има помалку несакани ефекти. Најниската ефективна доза на тиаенопиридините останува непозната (клопидогрел, ticlopidine) "може да биде малку поефикасна" од аспирирот затоа што имаат намален ризик од гастроинтестинално крвавење, и поскапа цена на чинење. Нивната точна улога останува контроверзна. Ticlopidine дава повеќе осип по кожата, пролив, неутропенија и тромботична тромбоцитопенична пурпура. Dipyridamole може да се додаде на терапијата со цел да се обезбеди мала дополнителна корист, иако главоболката е чест несакан ефект. Ниската доза на аспирирот исто така е ефикасна за превенција од мозочен удар по претрпениот миокарден инфаркт. Оралните антикоагуланси не се препорачуваат за превенција на мозочниот удар како бенефит од евентуалниот ризик за крвавење. Во примарната превенција сепак, антитромбоцитните лекови не го намалуваат ризикот од исхемичен мозочен удар (James R., Couch), додека се зголемува ризикот од големи крвавења. Понатамошни истражувања се потребни за да се испита можната заштита на аспирирот против исхемичен мозочен удар кај жените.

Хирургија

Хируршките процедури, како што се каротидната ендартеректомија или каротидна ангиопластика може да се користат за отстранување на значајни атеросклеротични стеснувања (стенози), на каротидната артерија, која го снабдува мозокот со крв.

Ендартеректомијата може да биде корисна за значајни стенози во секундарната превенција по претходните симптоми од мозочен удар. Стентирањето на каротидната артерија не се покажа дека е подеднакво корисна метода. Пациентите се избрани за операција врз основа на возраст, пол, степен на стеноза, време, според симптомите и параметрите. Операцијата е најефикасна, кога не е одложена премногу долго за евентуално постоечки ризик од рекурентен мозочен удар кај пациенти кои имаат 50% или поголема стеноза е до 20%, по 5 години, но ендартеректомијата го намалува овој ризик значително. Храна и метаболните интервенции, третман на исхемичниот мозочен удар, тромболизата, механичка тромбоектомија, ангиопластиката и стентирањето, терапевтската хипотермија, секундарната превенција од исхемичен мозочен удар, третман на хеморагичен удар се терапевтските модалитети.

Епидемиологија

Мозочниот удар може наскоро да се смета како најчеста причина за смрт во светот. Мозочниот удар е моментално втора водечка причина за смрт во западниот свет, пласман по болести на срцето, пред ракот и ги предизвикува 10% од смртните случаи во светот.

ПЕРИФЕРНА ВАСКУЛАРНА БОЛЕСТ

Периферна васкуларна болест (PVD), позната како периферна артериска болест (ПАБ) или периферна артериска оклузивна болест (PAOD), се однесува на опструкција на големите артерии кои не се во рамките на коронарните, аортниот лак крвни садови, или мозокот. ПАБ може да резултира од атеросклероза, воспалителни процеси кои водат до стеноза, емболија, или формирање на тромби. Таа предизвикува акутна или хронична исхемија (недостаток на крв). Често ПАБ е термин кој се користи за означување на атеросклеротичните блокади локализирани во долните екстремитети. ПАБ, исто така, вклучува подмножество на болести класифицирани како микроваскуларни болести кои произлегуваат од епизодалното стеснување на артериите (феномен Raynaud), или проширување на него (еритромегалија), васкуларни спазми, грчеви (Jones L, Griffin S, Palmer S, Main C, Orton V, Sculpher M.).

Класификација

Периферна артериска оклузивна болест е поделена во Фонтен фази, воведена од страна на Рене Фонтен во 1954 година за исхемија:

- благи болки при одење (клаудикација), нецелосна опструкција на крвните садови;
- тешка болка при одење во релативно пократки растојанија (интермитентна клаудикација), болката предизвикана од проодување ", по дистанца од > 150 метри во втората фаза Па и по < 150 метри во втората фаза П-б";
- болка при одморање, претежно во нозете, со зголемување кога ногата е подигната;
- биолошка загуба на ткиво (гангрена) и тешкотии при одењето.

Понова класификација од страна на Радерфорд е составена од три одделенија и шест категории: Лесна клаудикација; Умерен клаудикација; Тешка клаудикација;

Ишемична болка за време на одмор

Мала загуба на ткиво

Голема загуба на ткиво

Симптоми

Околу 20% од пациентите со лесни прогласи може да биде асимптоматски, други симптоми вклучуваат:

Клаудикација - болка, слабост, вкочанетост, или грчеви во мускулите поради намален проток на крв

Рани, сор или чиреви, кои се лечат бавно или воопшто не се лекуваат. Забележлива промена во бојата (синило или бледило) или температура (свежина) во споредба со другите екстремитети. Намален раст на косата и ноктите на засегнатите екстремитети.

Причинители

Ризик фактори кои придонесуваат за ПАД се исти како и оние за атеросклерозата:

Пушење, *Дијабетес мелитус*, *Дислипидемија* (високо ниво со ниска густина [ЛДЛ]

холестерол, липопротеин со голема густина ниска [HDL] холестерол – пораст на

тоталниот холестерол, ЛДЛ-холестерол, триглицериди и секој од нив е поврзан со

забрзаниот развој на ПАБ. *Хипертензија* - покачен крвен притисок е во корелација со

зголемувањето на ризикот од развој на ПАБ, како и коронарните и цереброваскуларните настани (срцев напад и мозочен удар).

Дијагноза

При сомневањето на ПАБ, во прва линија е брахијалниот притисок на глуждот, индекс

(АВР / АБИ). Кога читањето на крвниот притисок на зглобовите е помал од оној во

рацете, се сомневаме за блокади во артериите, кои обезбедуваат крв од срцето до глуждот

. Еден сооднос АБИ помалку од 0,9 е во согласност со ПАБ вредностите на АБИ под 0,8

укажуваат на умерена болест и под 0,4 имплицира сериозна исхемична болест.

Ако АВIs се ненормални следниот чекор е генерално ултразвучно испитување на

долните екстремитети доплеров тест за да се одреди степенот на атеросклерозата. Може

да се врши ангиографија, каде се вметнува катетер во заедничката феморална артерија

која селективно води до артеријата која се испитува. Претходно е инјектиран

радиолусцентен контраст агент на X-зраците. Секое ограничување на протококот на

местото на стенозата локализирано на x-зраците може да се идентификува и третира со

атеректомија, ангиопластика или стентирање. Современата повеќе сегментирана

компјутеризирана томографија (СТ), обезбедува директно снимање на артерискиот систем

како алтернатива за ангиографијата. КТ дава целосна евалуација на аортата и артериите на

долните екстремитети, без потреба за артериско вбригување на контраст.

Третман

Зависно од тежината на болеста, следните чекори да се преземат:

Престанување со пушење (цигари промовира ПАБ и се фактор на ризик за кардиоваскуларните болести).

Менаџмент со дијабетес.

Менаџмент на хипертензија.

Менаџмент на холестерол со антиромбоцитни лекови : аспирин, статини и клопидогрел, со што се намалува згрутчувањето и нивото на холестерол.

Редовните вежби за оние со клаудикација помага отворање на нови алтернативни мали крвни садови (коллатерален проток) и ограничување при одењето често се подобрува.

Cilostazol или pentoxifylline при третманот за ублажување на симптомите на клаудикација .Доколку медикаментозниот третман не е успешен , а симптомите перстануваат неприфатливи , пациентите можат да се повикуваат васкуларен или ендovasкуларен хирург .Ангиопластика, (РТА или перкутана транслуминална ангиопластика) може да се направи на солитарни лезии во големите артерии, како на пример феморална артерија, но ангиопластиката не може да има одржливи бенефиции.

Екцизија на плакот се прави со гребење од внатрешноста на сидот на крвниот сад. Повремено, бајпас графтување е потребно за да се избегне сериозна стеноза во областа на артериските крвни садови. Ретко,симпатектомија се користи - отстранување на нервите кои го котрахираат артериите, ефикасно доведува до вазодилатација.Кога гангрената е локализирана на нозете ,ампутацијата често е последна шанса да престанат да умираат заразените ткива од сепса.Артериската тромбоза или емболијата имаат лоша прогноза, по повремено се лекуваат успешно со тромболиза(Morgan MB, Crayford T, Murrin B, Fraser SC).

Епидемиологија

Преваленцијата на периферната васкуларна болест во општата популација е 12-14%, што влијае и до 20% од оние кои имаат над 70. Во 70% -80% од засегнатите поединци се асимптоматски, само едно мал број на пациенти понекогаш бараат реваскуларизација или ампутација. Периферната васкуларна болест влијае 1 од 3 дијабетичари во текот на 50-годишна возраст.

ТРАНСФУЗИЈА

Тромбоцитниот концентрат на крвните плочки ги изолира од собраните единици крв и ги обединува за да се направи терапевтска доза. Тромбоцитите можат да бидат собрани со афереза, понекогаш истовремено заедно со плазма клетките или црвените крвни зрнца. Индустрискиот стандард бара бактериско тестирање на тромбоцитите пред трансфузијата за да се избегнат септички реакции, кои можат да бидат фатални (Slichter SJ, Murphy S, Buchholz D).

Во САД единицата на крв се става во голема центрифуга која се нарекува "мек спин". При оваа постапка, тромбоцитите остануваат суспендирани во плазмата. Тромбоцитно-богатата плазма (PRP) е отстранета од RBCs, со центрофугирање на побрзо ниво изолирајќи ги тромбоцитите од плазмата. Во другите региони во светот, единицата на целата крв се центрофугира со користење поставки, каде крвните плочки остануваат суспендирани во "Buffy coat" слој, кој ги вклучува тромбоцитите и белите крвни зрнца. "Buffy coat" е изолиран во мало стерилно пакување на црвените крвни зрнца и плазмата, поаѓајќи се центрофугираат повторно за одделување на тромбоцитите од плазмата и од црвените и белите крвни зрнца. Аферезата како постапка тромбоцитите ги собира со користење на механички уред каде крвта од донаторот ја центрифугира собраната крв од која ги издвојува тромбоцитите од другите компоненти.

Обиди се прават за изолирање специфичен тип на тромбоцити, но ова не е толку критична метода како што е со RBCs.

Тромбоцитите собрани по било која метода имаат многу краток рок на траење, обично од пет дена. Бидејќи не постојат ефективни решенија за конзервирање на крвните плочки, тие ја губат јачината брзо и се најдобри кога се свежи. Тромбоцитите се чуваат под постојана агитација на температура од 20-24 ° C. Складирањето на собна температура обезбедува средина каде што сите бактериите кои се фамилијарни со крвната компонента за време на процесот може да се размножуваат и потоа да предизвикаат бактериемија кај пациентите. Тромбоцитите, било преку аферезата или рандомизиран донор, се изолираат, па потоа може да се обработат преку намалување на обемот. Во овој процес, тромбоцитите ги изолира центрифугата (вишокот на плазма е отстранета), оставајќи 10 до 100 мл концентрат на крвни плочки. Волуменозно намалените тромбоцити се нормално наменети за неонатални и педијатриски пациенти кога големиот волумен на плазмата може да биде преоптоварен за детето поради малиот циркулаторен систем. Намалениот обем на плазмата, исто така, ги намалува шансите за несакани реакции од трансфузијата на плазма протеините. Намалените тромбоцити имаат рок на траење од само четири часа (Tinmouth AT, Freedman J.).

Тромбоферезата (plateletpheresis, исто така наречена thrombapheresis или thrombocytapheresis) е процес на собирање на тромбоцитите, на дел од крвта која е вклучена во хемостазата (згрутчување на крвта). Тоа може да биде постапка на спасување, спречување или лекување на сериозни компликации од крвавења и крвавење кај пациенти кои имаат нарушувања како тромбоцитопенијата (низок број на тромбоцити) или дисфункција на тромбоцитите. Овој процес може да се користи за лекување на терапевтски болести резултирајќи со извонредно висок број на тромбоцити, како што се есенцијалната тромбоцитоза.

Индикации за трансфузија

Тромбоцитни трансфузии традиционално се даваат на оние лица подложени на хемотерапија за леукемија, мултиплекс миелом, оние со апластична анемија, СИДА, хиперспленизам, ГТР, сепса, трансплантација на коскена срцевина, терапија со зрачење, трансплантација на органи или операција, како што кардиопулмонален байпас. Тромбоцитната трансфузија треба да се избегнува кај оние со ТТП, бидејќи може да ги влошат невролошките симптоми и кај акутната бубрежна инсуфициенција, веројатно поради создавањето на нови тромби од конзумираните тромбоцити. Исто така, треба да се избегнува кај пациенти со хепарин индуцирана тромбоцитопенија (ХИТ) или дисеминирана интраваскуларна коагулација (ДИК).

Променета тромбоцитната функција.

Нарушувања на тромбоцитната функција може да биде вродена или стекната. Повеќето од овие нарушувања се благи и може да реагираат на терапија со дезмопресин (dDAVP). Трансфузијата не е неопходно потребна. Сепак, кај некои потешки нарушувања како Glanzmann болест, трансфузија со големо количество на тромбоцити може да бидат потребни. Бројот на трансфузиите може да варира, ако на овие пациенти им се дава рекомбинантен хуман фактор VIIa бидејќи основната причина се антителата на крвните плочки гликопротеините IIb / IIIa. Кардиопулмоналната байпас операција може да резултира уништување на голем дел од тромбоцитите на пациентот и може да се случи да останатите одржливи тромбоцити да бидат нефункционални. Индикациите за трансфузија кај овие пациенти е контроверзна. Профилактички се препорачува, само кога постои претерано крвавење, а во исто време даваат дезмопресин (Delaflor-Weiss E, Mintz PD.).

Лек-индуцирана тромбоцитна дисфункција.

Најчестите препарати се аспирирот и clopidogrel, а слична класа се и нестероидните антиинфламаторни лекови, НСАИД. Други антитромбоцитни дроги најчесто се пропишани за пациенти со акутен коронарен синдром како clopidogrel и ticlopidine. Кога операцијата е преземна по администрацијата на овие лекови, крвавењето може да биде сериозно. Трансфузијата под овие околности не е јасно дефинирана и мора да се користи на одговорност на клиничарот за овие случаи.

Очекувано зголемување на тромбоцитите по трансфузија

Бројот на тромбоцитите се зголемува, како и опстанокот на тромбоцитите. Трансфузијата е зависна од дозата на тромбоцитите внесени, со површината на телото на пациентот (BSA). Обично овие вредности се помали од она што би се очекувало. Поправен тромбоцитен прираст (ЦГИ) = тромбоцитите прираст во еден час x BSA (m²) / # тромбоцити внесени x 10¹¹. Очекувано зголемување на тромбоцитите (на μL) = x тромбоцити внесени ЦГИ / BSA (m²) Теоретската вредност на ЦГИ е 20.000 / μL но клинички, вредноста се повеќе блиску до 10.000 / μL . Ако ЦГИ е помалку од 5.000 / μL , пациентите се вели дека "рефракторност" на тромбоцитна трансфузија.

ЛЕУКОРЕДУКЦИЈА

Поради својата висока релативна густина, белите крвни клетки се собираат како несакана компонента со тромбоцитите. Од вкупно 3 литри крв (износот на десетина кеси крв), за да би се генерирала дозата на тромбоцитите, белите крвни клетки од еден или неколку донатори, исто така ќе бидат собрани заедно со тромбоцитите. Човек со телесна тежина од 70 килограми (154 lb), има само околу 6 литри крв. При трансфузијата заедно со случајно собраните бели крвни клетки, значително отфрлање на крвните плочки може да се случи. Затоа, стандардна пракса е да се филтрираат белите крвни клетки пред трансфузијата со процесот на леукоредукција.

Секоја земја има свои правила за заштита на безбедноста и на донорот и примателот. Во еден типичен сет на правила, тромбоцитите на донаторот мора да тежат најмалку 50 килограми (110 lb) и бројот на тромбоцитите од најмалку $150 \times 10^9 / \text{L}$ (150.000 тромбоцити по mm^3). Една единица има околу 3×10^{11} тромбоцити. Затоа, потребно е во 2 литри крв да има број на тромбоцити од $150.000 / \text{mm}^3$, за да се произведе една единица на тромбоцити. Некои донатори редовно имаат поголем број на тромбоцити (над $300.000 / \text{mm}^3$), каде е потребно само околу еден литар земена крв, за да се произведе една единица на крвни плочки. Машината за извршување на постапката, користи вшмукување за да се повлече крв од телото. Некои луѓе кои донираат крв може да имаат вени премногу мали за да се користат за тромбоцитна донација (Bryant BJ, Bianchi M, Wesley RA, Stroncek DF, Leitman SF).

Крвта изнесува околу 8% од телесната тежина, давајќи 50 килограми (110 lb) Број на околу четири литри крв. Не повеќе од 50% на тромбоцитите се досега извадени во една сесанса, а тие можат да се обновуваат од страна на телото за околу три дена.

ЦЕЛ НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА

ЦЕЛ НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА

Современиот начин на живот, како и менаџментот во стоматологијата го фаворизираат актуелниот концепт на третирање на пациентите под антиромбоцитна терапија како симплифицирана и еднофазна постапка со скратено време на клиничко оперативно делување. Сепак гледано од страна на терапевтот истовремено се зголемува ризикот од неуспех, стравот и одговорноста, наметнувајќи го прашањето за предиктибилноста и можноста за развој на евентуални компликации од оралнохируршкиот процес како стандардна процедура.

Оваа студија има за цел да го евалуира влијанието на континуираната и прекината антиагрегациска терапија врз интраоперативното и постоперативното крвање, компарирао со ризикот од инциденцата за развивање тромбоемболички настани.

Водени од желбата за разјаснување на многу прашања окулу поимот и постапката за третман на пациентите под антиромбоцитна терапија, сакаме преку сопствени искуства да ги поставиме целите на овој труд како би можеле поедноставно да ја формулираме успешноста, односно неуспешноста на оралнохируршката процедура со применување на најнови ставови и сознанија за безбеден третман на оваа популација преку одредување на :

-Ефектот од антиагрегациската терапија врз изведувањето на секојдневните оралнохируршки интервенции и тоа највеќе проценуван во поглед на обемот и интензитетот на периперативното и постоперативното крвање ;

-Влијанието на рзличните типови на изведени оралнохируршки зафати врз интраоперативното и постоперативното крвање, кај пациентите под антиагрегациска терапија, према изведената градација во поглед на опсежноста и тежината на интервенцијата;

-Зависноста на активниот временски период на делувањето на антиромбоцитните агенси согласно со развојот на клиничката слика кај пациентите (ангина пекторис, миокарден инфаркт, итракоронарен стент, бајпас и цереброваскуларен инсулт), во периперативниот и постоперативниот циклус;

-Утврдување на значајноста на обемот, интензитетот и времето на крвање во интраоперативниот и постоперативниот период, зависно од типот на антиагрегациска терапија (моно и двојната комбинирана терапија), при изведувањето на оралнохируршките интервенции

-Утврдување на ефектите од применетите мерки на локална хемостаза врз постоперативното крвање, кај пациентите под антиромбоцитна терапија по изведените инвазивни дентални процедури;

-Утврдување на тромбоемболичките испади во предоперативниот и постоперативниот контролен (прв, втор, четврти, седми и десети ден) период кај пациентите под антиромбоцитна терапија со различни видови на дијагнози;

Апликативните вредности на оваа студија јасно би ги формулирале новите актуелни научни основи преку создавање на строго дефиниран план во третманот на индивидуите со антиагрегациски препарати. Во обидот за проектирање на една исклучително важна цел, а тоа е елиминирањена веројатноста од настанување на тромбоемболички епизоди и истовремено редуцирајќи ја опасноста од пролонгирано и неконтролирано крвање преку примена на соодветни локални мерки на хемостаза при изведувањето на оралнохируршките интервенции.

Постигнатите резултати од оваа научно стручна дејност би се рефлектирале врз идните протоколи и доктринарни ставови во мултидисциплинарна насока при третманот на пациентите со антиромбоцитна терапија.

МАТЕРИЈАЛ

МЕТОДИ НА ИСПИТУВАЊЕ

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД НА РАБОТА

За реализација на поставената цел во оваа студија беа вклучени вкупно 235 возрасни испитаници од двата пола.

Испитуваната група броеше 200 испитаници.

Испитаниците од тестираната група беа поделени во пет групи, според основната дијагноза која иницираше примена на антиромбоцитна терапија :

- Прва група 40 индивидуи со ангина пекторис;
- Втора група 40 индивидуи со миокарден инфаркт ;
- Трета група 40 индивидуи со вграден артеријален стент;
- Четврта група 40 индивидуи со коронарен артеријален бајпас ;
- Пета група 40 индивидуи со цереброваскуларен инсулт ;

Според динамиката на антиромбоцитната терапија испитаниците беа поделни на :

- Пациенти со континуирана антиромбоцитна терапија за време на оралнохируршките интервенции;
- Пациенти со прекината антиромбоцитна терапија 5 до 7 дена пред изведувањето на оралнохируршките интервенции;

Контролната група броеше 35 здрави испитаници ослободени од било каков вид на медикаментозна терапија,индицирани за оралнохируршки интервенции.

Од антиагрегациската терапија беа застапени двата најчесто применувани препарати aspirin со дневна доза од 100-325mg и clopidogrel со дневна доза од 75mg.

Дополнителна категоризација на испитуваната група беше реализирана соодветно со препаратот кој се употребуваше како антиромбоцитен агенс и тоа на:

- испитаници со континуирана и прекината терапија со aspirin;
- испитаници со континуирана и прекината терапија со clopidogrel;
- испитаници со континуирана и прекината двојна антиромбоцитна терапија (aspirin и clopidogrel);

Према времетраењето на антитромбоцитната терапија испитаниците беа поделени во три групи:

- испитаници под континуирана антитромбоцитна терапија со времетраење до 6 месеци;
- испитаници под континуирана антитромбоцитна терапија со времетраење од 6 месеци до 12 месеци;
- испитаници под континуирана антитромбоцитна терапија со времетраење преку 12 месеци;

Оралнохируршките интервенции беа поделени во три категории, во зависност од ризикот за крвање и видот на оперативниот третман на:

- рутински екстракции, каде вадењето на забите беше изведено без подигнување на мукопериостален флап и алвеолопластика;
- сложени процедури како атипични, мултипни екстракции, ицизии и екцизии, без подигнување на мукопериостален флап со минимална алвеолопластика;
- комплексни оперативни процедури со подигнување на мукопериостален флап и поголема остеотомија;

Според применетите локални мерки на хемостаза по изведените оралнохируршки интервенции во секоја од групите кај испитаниците локално се аплицираше: трансексемична киселина, сорбацел газа, желатински препарати, цинкоскид еугенол, *almetex* и сугури.

Трансексемична киселина или позната уште како циклокапронска (САД), трансаминска (Азија), често ја пренишувавме при прекумерното, екцесивно крвање. Антифибринолитик кој компетитивно ја инхибира активацијата на плазминогенот во плазмин, молекула одговорна за деградацијата, распаѓањето на фибрилот. Фибрилот претставува базична рамка во формирањето на крвниот коагулум при хемостазата. Може да се даде интравенски (10 mg/kg дневна доза 3 до 4 пати во времетраење од 2 до 8 дена), парантерално и како 5% раствор за иригација. Ампуларно трансексемичната киселина не трсба да се меша со крв и солүции кои содржат пеницилин. Несаканите ефекти се ретки а најчесто се јавуваат гадење, повраќање и дијареа.

Сорбацел газа *Surgicel*, претставува ресорптивен синтетички густо плетен материјал со докажани бактерицидни својства. Најчесто го користевме при тешките, упорни крвавења. По изведените оралнохируршки зафати го користевме за воспоставување на локална хемостаза, изолиран или во комбинација со сугури. Го има на располагање во димензии (1.25cmx5cm; 2.5cmx2.5cm; 5cmx7.5cm; 7.5x10cm; 15cmx23cm), од кога ќе биде заситен со крв ја менува бојата од бела во темно кафеава. Основната индикација е контрола на капиларното, венско и артериското крвање. Сорбацел газата се апсорбира на местото на апликација без ткивна реакција и иритација, а не се препорачува во пополнување на големи коскени дефекти и при затварање на ороантрални комуникации.

Желатинските препарати внесени во хируршките и екстракциони рани се ресорбираат *in situ*, по пат на фагоцитоза, за време од 3 до 5 недели. Лесни се и безболни за апликација а нивното дејство се базира на ресорпција на оформентите крвни елементи од плазмата, особено тромбоцитите кој ја забрзуваат коагулацијата и ги спречуваат секундарните крвавења. Покрај абсорпција на течностите овие препарати вршат притисок на крвавата површина. Некој од нив содржат пеницилински кристали може да доведат до сензибилизација. Најпознати препарати кои ги користевме во оваа студија беа *gelastip*, *gelaspon* и желатинската пена.

Цинк оксид еугенол завој (*oleum kariofilorum*), го користевме како локален хемостатик кај крвавењата од мултипните екстракции, свежо ранливи површини на лигавицата, при изведени циркумцизии, екцизии, гингивектомии и крвавења кај пациенти со хеморагичен синдром. Поседува каустично, антисептично и благо анестетичко дејство, недостаток е тоа што ја успорува цикатризаацијата, а може и да предизвика некроза.

Almetex или *Emex* го користевме како локално и општо хемиско средство за хемостаза, кое не делува директно на процесот на коагулација, туку само ја зголемува отпорноста на крвните садови. Најчести индикации се спонтани и провоцирани крвавења, после поголема траума, оралнохируршки зафати, опекотини, едеми и уртикарии. Се аплицира *per os*, парентерално (1 ампула на 6 часа), и локално со накапување на стерилна газа при изведување на длабока или површна тампонада.

Поставувањето на сутури, како еден вид на локален метод на хемостаза го практикувавме после сите изведени оралнохируршки интервенции, мултипни а понекогаш и поединечни екстракции. Шевовите беа поединечни, хоризонтални (дупек шев), и продолжени со атрауматски нересорптивне конец *Mersilk 3/0; 4/0 Ethicon*

Изборот на пациентите и оралнохируршките интервенции беше реализирано на Клиниката за орална хирургија при стоматолошкиот Факултет Скопје, додека хематолошките испитувања и проценувања се изведуваа на Одделот за хемостаза и тромбоза при Републичкиот завод за трансфузиологија и Институтот за кардиологија при медицинскиот Факултет во Скопје.

Метод и техники

1. Детална лична анамнеза од оралнохируршки аспект земавме за:

- проценување на општата здравствена состојба,
- утврдување на точната дијагноза за основното заболување,
- времетраењето на основното заболување,
- видот на антитромбоцитното средство и трапискиот спектар,
- времетраењето на тераписката доза,
- детерминација и проценка на дополнителни фактори на ризик за крвавење,
- минати искуства со крвавење, лоши навики, хигиена.

АНКЕТЕН ЛИСТ
оралнохируршки третман на пациенти под континуирана
антитромбоцитна терапија

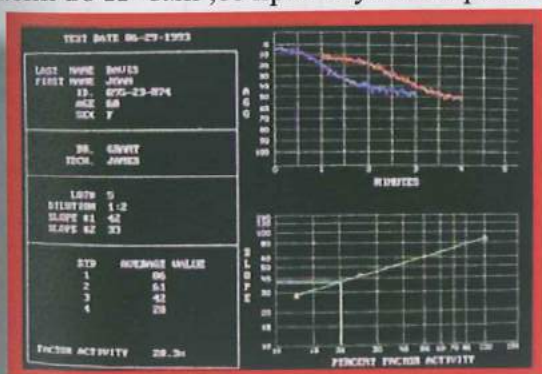
Име Презиме _____		
Амбулантен број _____		
Dg. _____		
Th :		
1.aspirin	2.clopidogrel	3.комбинирана
0-6 месеци	6-12 месеци	преку 12 месеци
Оралнохируршки сѐајтус		
Дијагноза:		
Терапија:		
а. екстракции б. оралнохируршки зафати		
Хемостаза:		
а. gelastip,ZnooC завој,almetex,Трансексемична киселина		б. сутурирање
Интраоперативно крвавење:		
под 20 ml.	20-50 ml	преку 50 ml
Индекс на крвавење:		
0	1	2 3

1. Клиничкиот преглед го изведувавме преку клинички и параклинички испитувања со :
 - поставување на точната дијагноза и индикација за оралнохируршка интервенција
 - утврдување на степенот на угрентност за реализација на оралнохируршката интервенција;
 - утврдување на тежината и обемот на оралнохируршката интервенција според потенцијалниот ризик на интраоперативното и постоперативното крвавење;
2. Крв за лабораториските анализи земавме пред оралнохируршките интервенции за :
- 3.1. Определувањето на бројот на тромбоцитите и хематокритот, бројот на тромбоцитите го одредувавме со електронски бројач Trombocounter нормални вредности $150 \times 10^9 - 400 \times 10^9$.

3.2. Одредувањето на агрегацијата и адхезијата на тромбоцитите ја изведуваме преку Chrono-log, impedance методата.

WHOLE BLOOD AGGREGOMETERS- агрегометријата на целата крв, ги детектираше абнормалните функции на тромбоцитите, преку мерење на тромбоцитната агрегација и секреција на гранулите, симултано во физиолошки услови при симулиран проток на крвта. Ефикасна и економична метода, високо технолошки изведена за точно и сензитивно тестирање на целата крв со терпевтски мониторинг програм, каде лесно можеме да ги идентификуваме пациентите со висок ризик од тромбоемболички компликации. По голема сензитивност на овој тест му даваше присуството на еритроцитите и леукоцитите. Мониторингот на ефективната доза на аспирирот сам или во комбинација со clopidogrel -от лесно можеше да се изведе со одредување на тромбоцитната агрегација со арахидонската киселина или со ниското ниво на колаген преку симултаното мерење на тромбоксанот зависното АТП ослободување. Хронолог методата беше наменета за тестирање на ефектите од антиагрегационската терапија врз тромбоцитната функција, со оглед на тоа што тромбоцитите беа тестирани во нивната природна животна средина. Точните резултати од тромбоцитната агрегација ги добивавме во рок од 7 минути, непосредно по пункцијата од вената 0,5 ml.

Апаратот е сместен во мала шасија, конфигурација со 4 канали наменети за агрегација и луминоценција (слика бр.2). Предниот дел од апаратот има поединечен дисплеј (LCD), за секој канал поединечно. Грејниот блокатор, луминоцентната единица, вредностите, брзината на мешање, управувачката единица, како и предупредувачките сигнали се поставени на LCD екранот. Овој мерен инструмент располага со електроди за impedance, односно попречена агрегација. Агрегационската амплитуда беше дигитално прикажувана на предниот панел со автоматско софтверско пресметување на базичните вредности и резултати (слика бр.1). Формираните агрегати со налепувањето на електродите го менуваа напонот на струјата, а преку вредностите израени во Ω -оми, се прикажуваше промената на отпорот.



Слика бр.1

Како агонисти(реагенси), беа користени АДФ и колагенот. АДФ предизивикуваше хипоагрегација кај испитаниците кој како антиромбоцитна терапија користеа clopidogrel, секое шишенце содржи 2,3 mg на аденозин дифосфат лиофилизиран. Колагенот предизивикуваше хипоагрегација кај индивидуи кои како антиромбоцитна терапија користеа аспирин, секое шишенце содржи 1 mg на изворни колагени влакна суспендирани во изотоничен раствор на гликоза со рН 2,7. Гранични вредности беа за АДФ од 69 до 88%, а за колаген од 70 до 94%, се што беше над овие вредности се сметаше за хиперагрегација, додека вредностите под овој лимит за хипоагрегација.

Софтверскиот програм вредностите ги прикажуваше и графички со пресметување на максималната амплитуда, нејзиниот пад, заостанување во време и област на кривините, анализирани на секоја поединечна лента. Секој графикон ја вреднуваше демографијата на испитаникот заедно со информацијата на реагенсот, сортирана на компјутерски диск, која подоцна беше печатена и вчитувана.



Слика бр.2

Резултати добиени при испитување на аспирилот



2ug/mL Collagen
(reduced)

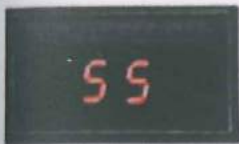


5 ug/mL collagen
(normal)



Мониторинг на ефектот од антитромбоцитната терапија

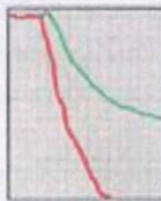
Хиперагрегациски резултат



Any 1 agonist
(increased)



(normal)



Детектира и превенира испитаници со висок ризик од крвавења или тромбоза



5 ug/ML collagen
2 hours
after bolus



5 ug/ML collagen
48 hours
after bolus



Потврдување на ефикасноста од GPIIb/IIIa препаратите, антитромбоцитната терапија

3.3 Определувањето на ензимскиот статус од лабораториските анализи го опфаќаше испитувањето на:

Неспецифичните ензими:

- CPK,(U/L),- Кератин киназа, нормални вредности до 70;
- AST,(U/L),- Аспартат аминотрансфераза ,нормални вредности 4-34;
- LDH,(U/L),- Лактат дехидрогеназа, нормални вредности 120-240;

Вредностите на овие ензими(CPK, AST),растат 5-6 часа по миокардниот инфаркт,а по 24 часа го достигнуваат својот максимум CPK и AST, по 3 до 5 дена се нормализираат а LDH, 6 до 8 дена.

Специфични ензими:

- CK-MB,(U/L), -креатин киназа миоглобулин нормални вредности 10 -13;
- LDH¹,(U/L), -лактат дехидрогеназа (изосензим LDH¹);
- troponin I -изразито сензитивен маркер за рана детекција на миокардна некроза кој се детектира восерумот 3-6 часа по миокардниот инфаркт остапува покачен до 14 дена.

4. Донесувањето на одлука за изведувањето на оралнохируршката интервенција беше зависно од:

- податоците од историјата на болеста,
- сугестијата на интернистот,кардиологот,неврологот,
- резултатите од лабораториските анализи(тромбоцитен статус и функција, ензимскиот статус),
- видот на оралнохируршката интервенција согласно со ризикот за интраоперативното и постоперативното крвавење.

Кај пациентите во тестираната група не ја прекинувавме антитромбоцитната терапија пред изведувањето на оперативните процедури,додека кај пациентите со прекинатата антиагрегациска терапија, aspirin-от го стопиравме 3 до 5 дена,а clopidogrel-от 5 до 7 дена пред хируршкиот зафат,согласно со одлуката на матичниот лекар.

5.Оралнохируршките интервенции ги изведувавме со:

- апликација на локална терминална и спроводна анестезија(3% mepivacain),,со или без присуство на вазоконстриктор,во зависност од анамнезата,
- индицираната оперативна постапка ја изведувавме со максимално внимателна и атрауматска работа,
- контролата на интраоперативното крвавење се пресметуваше од целокупниот волумен на крвта акумулиран во аспирациониот систем со одземањето на волумснот на течноста од растворите за пригација.

Индексот на интраоперативното крвање беше категоризиран како:

-минимален,кога губењето на крвта беше помал од 20 ml;

-среден, кога губењето на крвта беше помеѓу 20-50 ml;

-обилен, кога губењето на крвта беше преу 50 ml;

-применувањето на локалните мерки на хемостаза по ефектуираните оралнохируршки интервенции беа изведени според предложените методи,

-по секоја интервенција беа давани упатства,терапија,хигиенски мерки и режим на исхрана.

6. Контролните прегледи беа изведени непосредно по завршениот оперативен третман,првиот,вториот,четвртиот,седмиот и десетиот ден по отстранувањето на шевовите. Овие дополнителни прегледи го евалуираа:

-ефектот од аплицираните локални хемостатици,

-појавата или отсуство на евентуални локални компликации(едем,болка,хематотм,тризмус),

-појавата на продолжило постоперативно крвање го категоризираме како:

0-отсуство на знаци на крвање и траги од коагулум на околните ткива;

1-знаци на првично крвање,кое прекинуваше со површна тампонада со клинички евидентни траги од коагулум на околните ткива;

2-минимално свежо крвање,каде покрај траги од коагулум се јавуваше и пребојување на плунката;

3-свежо крвање,клинички евидентно кое не можеше да се контролира и да се стопира со апликација на газа;

-посебни контролни прегледи беа изведувани кај групата на испитаници со прекинатата антиромбоцитна терапија од аспект на евентуални тромбоемболички испади,кој се вршеа во првиот, вториот,четвртиот,седмиот и десетиот ден по оперативните интервенции,за појава на:

-тромбоза на коронарните артериски садови,

-рестеноза на интракоронарните артериски стентови,

-миокарден инфаркт,

-пулмонална емболија,

-цереброваскуларни испади.

7. Статистичката анализа беше изведена според статистичкиот програм:
Statistica for Windows/Release 7.0

Во анализата беа употребени следниве методи :

7.1. Кај сериите со нумерчки белези дистрибуцијата на податоците беше тестирана:
Со Kolomogorov Smirnov тест Lillifors тест и Shapiro-Wilk тест;

7.1a. Сериите со нумерички белези беа одредувани просечната вредност, стандардна девијација, ± 95.0 Confidens интервал, минимална и максимална вредност на анализираните параметри;

7.2. Сериите со нумерички вредности, кај кои не постоеше отстапување од нормалната дистрибуција, разликите помеѓу повеќе групи беа тестирани со анализа на варијанса (F), разликата помеѓу два примерока со t тест;

7.2a. Сериите со нумерички вредности, кај кои не постоеше отстапување од нормалната дистрибуција, разликите помеѓу повеќе групи (независни примероци), беа тестирани со Kruskal-Wallis (H) ANOVA тест, а разликата помеѓу два примерока со Mann-Whitney (U/2) тест;

7.3. Кај сериите со атрибутивни белези беа одредувани проценти на структура;

7.3a. Разликите кај повеќе групи на независни примероци со атрибутивни белези беа тестирани со Kruskal-Wallis (H) ANOVA тест, разликата помеѓу два примерока со Mann-Whitney (U/2) тест;

7.4. Кај сериите со атрибутивни белези (зависни примероци), разликите помеѓу повеќе примероци беа утврдени со Friedman ANOVA X^2 тест, а разликите помеѓу два зависни примероци со Wilcoxon (Z) тест;

7.5. Односот кај сериите со атрибутивни белези кај кои постои рангирање беше испитуван со Spearman ранг на корелација;

Резултатите беа табеларно и графички прикажани.

РЕЗУЛТАТИ

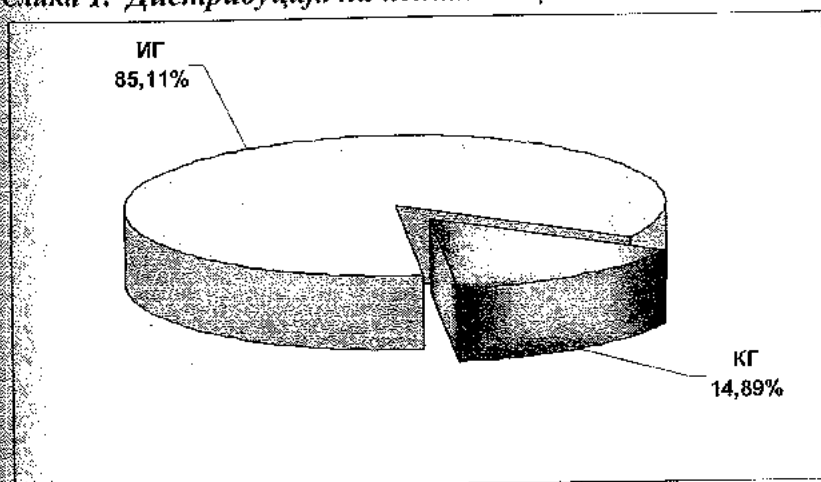
I. ДИСТРИБУЦИЈА НА ИСПИТАНИЦИ

Во овој дел од истражувањето прикажани се резултатите добиени со обработка и статистичка анализа на 235 испитаници, пациенти регистрирани на Клиниката за орална хирургија при Стоматолошкиот факултет во Скопје. Во Институтот за срцеви болни, Клиниката за неврологија и Клиниката за васкуларни болести при Медицинскиот факултет во Скопје, нотирани се 200 испитаници кои примаат антиромбоцитна терапија заради одредено кардиоваскуларно, цереброваскуларно или периферно васкуларно пореметување и тие ја сочинуваат испитуваната група. Останатите 35 испитаници се условно здрави пациенти на Клиниката за орална хирургија, ослободени од било кој вид на медикаментозна терапија, и тие ја сочинуваат КГ. табела 1, слика 1.

Табела 1. Дистрибуција на испитаници- КГ/ИГ

Групи	N	%
КГ	35	14,89
ИГ	200	85,11
вкупно	235	100,0

Слика 1. Дистрибуција на испитаници- КГ/ИГ

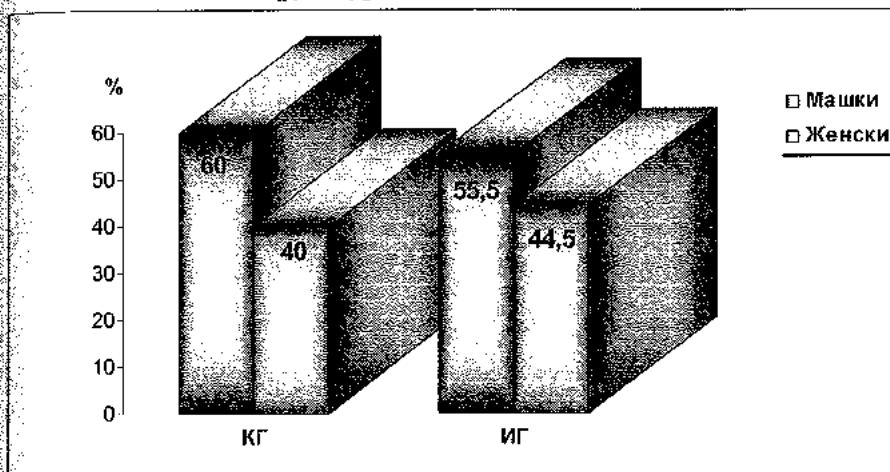


Половата структура на контролната група ја сочинуваат 21(60) испитаници од машки пол, и 14(40%) женски испитаници, додека во испитуваната група партиципираат 111(55,5%) машки испитаници и 89(44,5%) испитаници од женски пол. табела 2, слика 2.

Табела 2. Полова структура на испитаниците – КГ/ИГ

пол	КГ		ИГ	
	N	%	N	%
Машки	21	60,0	111	55,50
Женски	14	40,0	89	44,50
вкупно	35	100,0	200	100,0

Слика 2. Полова структура на испитаниците – КГ/ИГ



Возраста на испитаниците од КГ се движи во интервал од 10 до 65 години, и просечно изнесува $33,3 \pm 16$ години, додека возраста на испитаниците од ИГ се движи во границите од 10 до 87 години, и просечно изнесува $57,4 \pm 14,4$ години. Испитаниците на антиромбоцитна терапија се на сигнификантно постара возраст споредено со здравите испитаници.

Табела 3. Возраст на испитаниците – КГ/ИГ

Descriptive Statistics								
Возраст	N	Mean	Confidence -95,0%	Confidence +95,0%	Min.	Max.	SD	Std.Err.
КГ	35	33,31	27,81	38,82	10,0	65,0	16,02	2,71
ИГ	235	57,38	55,54	59,24	10,0	87,0	14,39	0,94

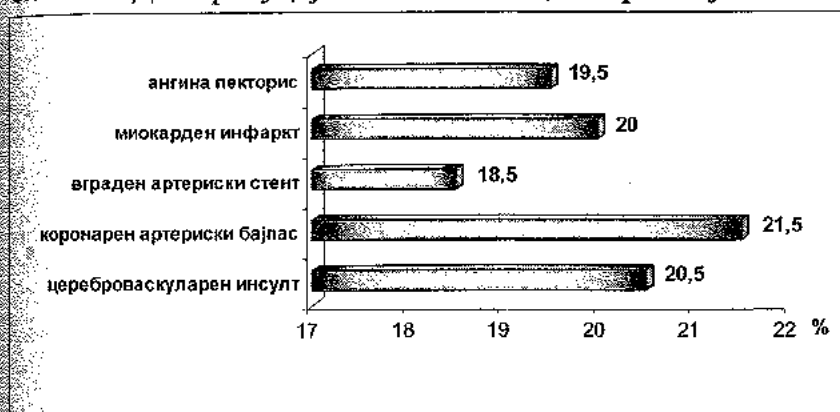
t-test for independent samples $t=15,02$ $p=0,00$

Во табела 4 и слика 3 прикажана е структурата на испитаниците, поделени според основната дијагноза која индицирала примање на антиромбоцитна терапија.

Табела 4. Дистрибуција на испитаници според дијагноза по индикација

Дијагноза по индикација	N	%
Ангина пекторис	39	19,5
Миокарден инфаркт	40	20,0
Вграден артеријален стент	37	18,5
Коронарен артеријален бајпас	43	21,5
Цереброваскуларен инсулт	41	20,5
Вкупно	200	100,0

Слика 3. Дистрибуција на испитаници според дијагноза по индикација

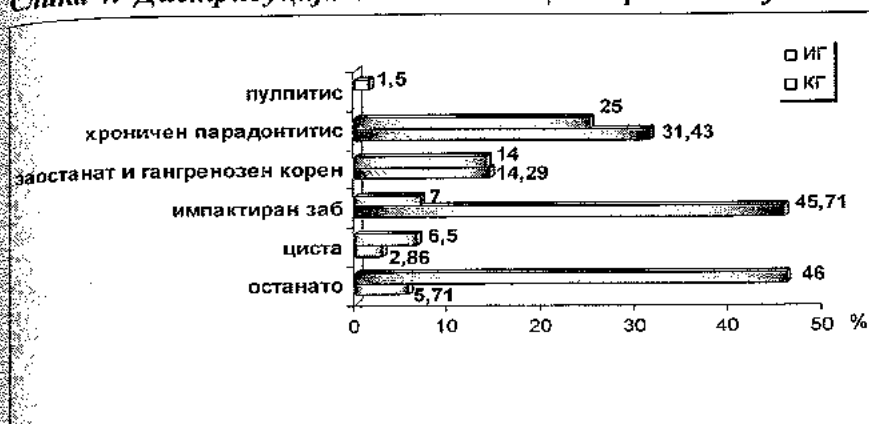


Дистрибуцијата на испитаници од КГ и од ИГ во однос на дијагнозата поставена од стоматолог, која индицирала оралнохируршка интервенција презентирана е во табела 5 и слика 4.

Табела 5. Дистрибуција на испитаници според ОХ дијагноза-КГ/ИГ

ОХ дијагноза	КГ		ИГ	
	N	%	N	%
Пулпитис	/	/	3	1,5
Хроничен парадонтитис	11	31,43	50	25,0
Заостанат и гангренозен корен	5	14,29	28	14,0
Импактиран заб	16	45,71	14	7,0
Циста	1	2,86	13	6,5
Останато	2	5,71	92	46,0
Вкупно	35		200	100,0

Слика 4. Дистрибуција на испитаници според ОХ дијагноза-КГ/ИГ

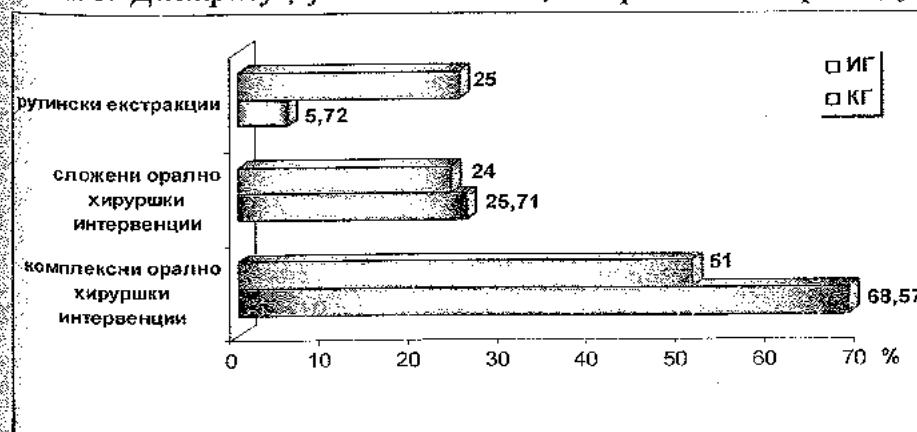


Во однос на опсежноста и тежината на оралнохируршките интервенции, рутинските екстракции на заби се застапени кај само 2(5,7%) испитаници од КГ, а кај 50(25%) испитаници од ИГ. Во двете групи доминираат пациенти подложени на комплексни орално-хируршки интервенции каде е интервенирано со подигнување на мукопериостален флап и поголема остеотомија.(68,6% vs 51%). табела 6, слика 5.

Табела 6. Дистрибуција на испитаници според ОХ интервенција-КГ/ИГ

ОХ интервенција	КГ		ИГ	
	N	%	N	%
Рутински екстракции	2	5,72	50	25,0
Сложени орално хируршки интервенции	9	25,71	48	24,0
Комплексни орално хируршки интервенции	24	68,57	102	51,0
Вкупно	35	100	200	100

Слика 5. Дистрибуција на испитаници според ОХ интервенција-КГ/ИГ



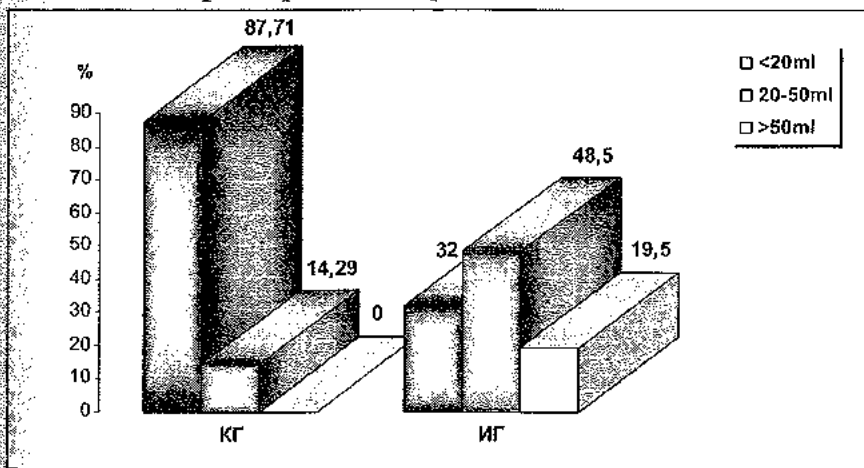
Волуменот на крвање при изведувањето на оралнохируршките интервенции статистички високо сигнификантно се разликува кај испитаниците од КГ и од ИГ. Значајно помало е интраоперативното крвање кај здравите испитаници споредено со испитаниците на антиромбоцитна терапија. Така, помалку од 20 ml на крв губат во тек на самата интервенција 30(85,7%) испитаници од КГ, и 64(32%) испитаници од ИГ. Нема испитаници од КГ со количина на интраоперативно крвање поголема од 50 ml, додека во ИГ тој број и % е 39(19,5%). табела 7, слика 6.

Табела 7. Интраоперативно крвање – КГ/ИС

Интраоперативно крвање		КГ	ИГ	Row
Count	< 20 ml	30	64	94
Column Percent	< 20 ml	85,71%	32,00%	
Count	20 – 50 ml	5	97	102
Column Percent	20 – 50 ml	14,29%	48,50%	
Count	> 50 ml	0	39	39
Column Percent	> 50 ml	0,00%	19,50%	
Count	Вкупно	35	200	235

Chi-square=36,34 df=2 p=0,000000

Слика 6. Интраоперативно крвање – КГ/ИС



Јачината, односно интензитетот и обемот на крвање е одредуван и преку т.н. Индексот на крвање, кој се состои од 4 скорa од 0 до 3, при што 0 означува отсуство на крвање, додека 3 значи свежо, евидентно крвање кое не може да се контролира.

Во табела 8 и слика 7 прикажана е дистрибуцијата на испитаници од двете групи, во однос на вредноста на Индексот на крвање, одредуван во тек на самата орално-хируршка интервенција.

Во КГ мнозинството на испитаници – 32(91,4%) имаат Индекс на крвање 0, што значи дека кај нив периоперативното крвање не се регистрира. Во ИГ без крвање се 136(68%) пациенти, со Индекс на крвање 1, или значи на првично крвање кое бргу прекинува се 34(17%).

Со Индекс на крвање 2, односно со минимално крвање се 23(11,5%), додека кај 7(3,5%) од овие пациенти се детектира крвање кое не може да се контролира.

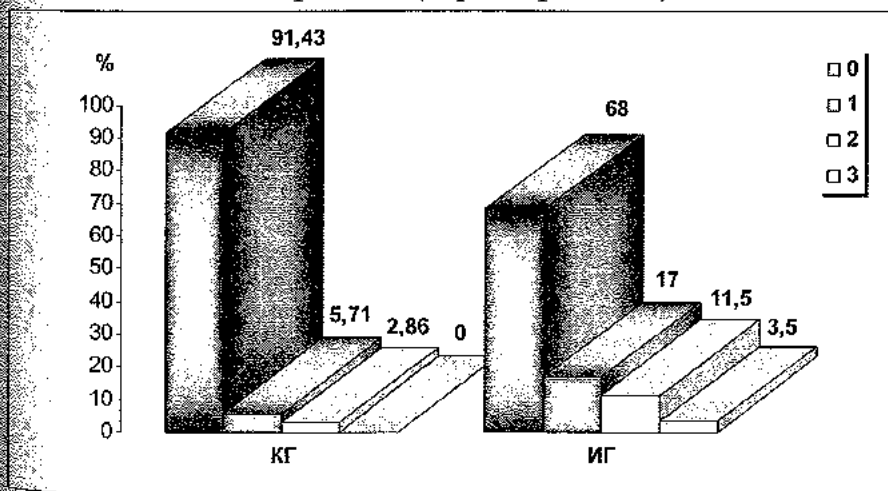
Овие опишани разлики во скоровите на Индексот на крвање меѓу здравите испитаници и испитаниците на антиромбоцитна терапија се потврдуваат и статистички како сигнификантни, односно значајни.

Табела 8. Индекс на крвање (периоперативно) – КГ/ИГ

Индекс на крвање / периоперативно		КГ	ИГ	Row
Count	0-Отсуство на крвање	32	136	168
Column Percent		91,43%	68,00%	
Count	1-Знаци на првично крвање кое брзо прекинува	2	34	36
Column Percent		5,71%	17,00%	
Count	2-Минимално свежо крвање кое ја пребојува плунката и остава траги на коагулум	1	23	24
Column Percent		2,86%	11,50%	
Count	3-Свежо,евидентно крвање кое не може да се контролира	0	7	7
Column Percent		0,00%	3,50%	
Count	Вкупно	35	200	235

Mann-Whitney U=2663,5 Z=-2,25 p=0,024

Слика 7. Индекс на крвање (периоперативно) – КГ/ИГ



Еден ден по извршените оралнохируршки интервенции, Индексот на крвање има вредност 0 кај сите испитаници од КГ, и кај 174(87%) испитаници од ИГ. Регистрирани се 7 пациенти со антиромбоцитна терапија кои имаат крвање кое е евидентно и не може да се контролира.

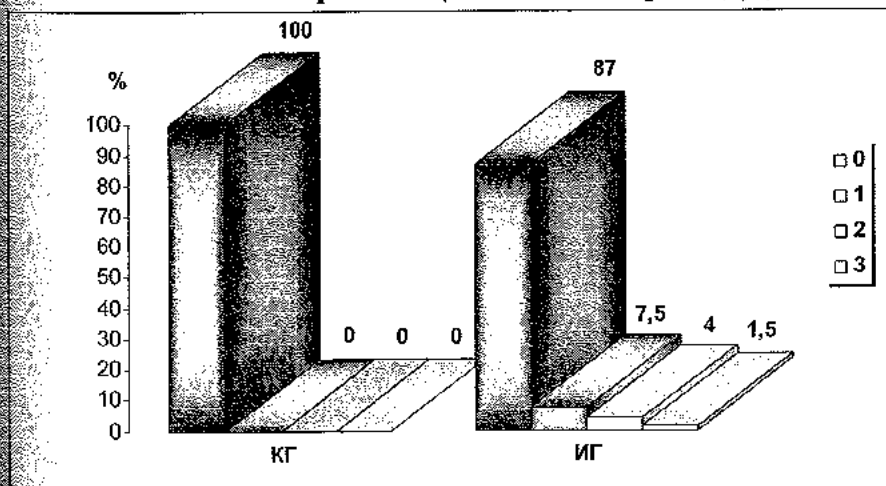
Статистичката анализа потврди сигнификантна, односно значајна разлика меѓу испитаниците од КГ и од ИГ во однос на вредностите на Индексот на крвање по еден ден од извршената орално-хируршка интервенција. табела 9, слика 8.

Табела 9. Индекс на крвање (1 ден по интервенција) – КГ/ИГ

Индекс на крвање / 1 ден по интервенцијата		КГ	ИГ	Row
Count	0-Отсуство на крвање	35	174	209
Column Percent		100,00%	87,00%	
Count	1-Знаци на првично крвање кое брзо прекинува	0	15	15
Column Percent		0,00%	7,50%	
Count	2-Минимално свежо крвање кое ја пребојува плунката и остава траги на коагулум	0	8	8
Column Percent		0,00%	4,00%	
Count	3-Свежо,евидентно крвање кое не може да се контролира	0	3	3
Column Percent		0,00%	1,50%	
Count	Вкупно	35	200	235

Mann-Whitney U=3045,0 Z=-1,23 p=0,02

Слика 8. Индекс на крвање (1 ден по интервенција) – КГ/ИГ



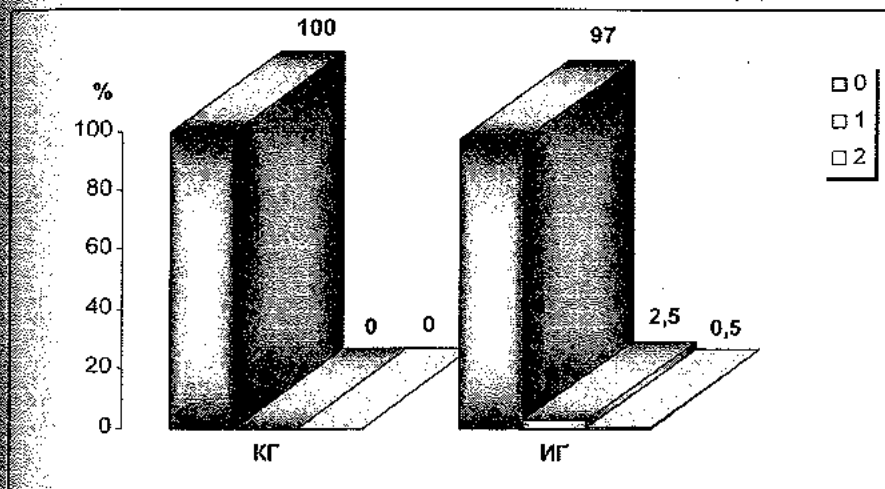
На контролниот преглед направен два дена по интервенциите, пресметаниот Индекс на крвање има вредност, односно скор 0 кај сите испитаници од контролната група, и кај 194(97%) од ИГ. Со вредност 1 на Индексот на крвање се регистрирани 5(2,5%) испитаници од ИГ, а со вредност 2 е само еден пациент од ИГ. Овие разлики во Индексот на крвање се недоволни за да се потврдат статистички како сигнификантни. табела 10, слика 9.

Табела 10. Индекс на крвање (2 дена по интервенција) – КГ/ИГ

Индекс на крвање / 2 дена по интервенцијата		КГ	ИГ	Row
Count	0-Отсуство на крвање	35	194	229
Column Percent		100,00%	97,00%	
Count	1-Знаци на првично крвање кое брзо прекинува	0	5	5
Column Percent		0,00%	2,50%	
Count	2-Минимално свежо крвање кое ја пребојува плунката и остава траги на коагулум	0	1	1
Column Percent		0,00%	0,50%	
Count	Вкупно	35	200	235

Mann-Whitney U=3395,0 Z=-0,28 p=0,78

Слика 9. Индекс на крвање (2 дена по интервенција) – КГ/ИГ



Четири дена по интервенциите не се регистрира крвање кај ниту еден испитаник од контролната и од испитуваната група, односно Индексот на крвање има вредност 0 кај сите испитаници.

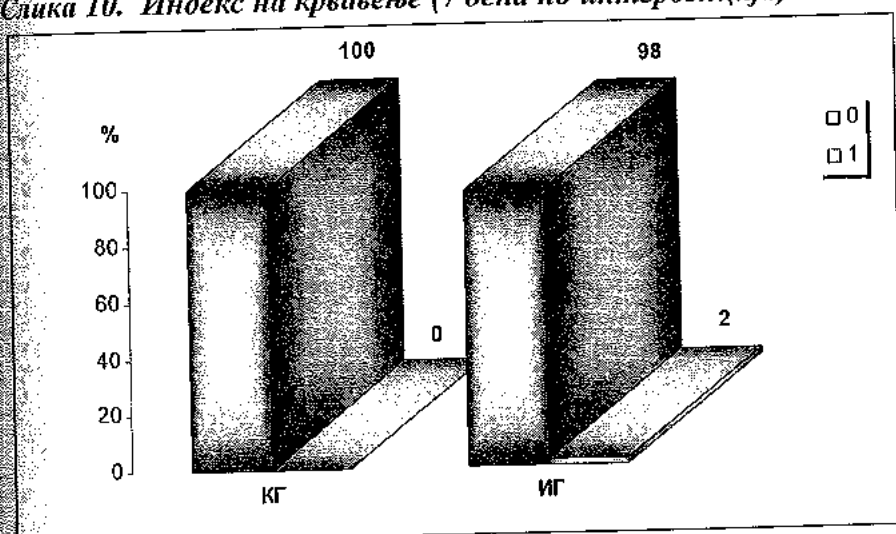
Седум дена по интервенциите, без крвање се сите 35 здрави испитаници, и 196(98%) испитаници со антиромбоцитна терапија. Знаци на првично крвање кое брзо прекинува се регистрира кај 4(2%) од овие пациенти. Индексот на крвање нема значајно различни вредности кај здравите испитаници и испитаниците на антиромбоцитна терапија 7 дена интервенцијата. табела 11, слика 10.

Табела 11. Индекс на крвање (7 дена по интервенција) – КГ/ИГ

Индекс на крвање / 7 дена по интервенцијата		КГ	ИГ	Row
Count	0-Отсуство на крвање	35	196	231
Column Percent		100,00%	98,00%	
Count	1-Знаци на првично крвање кое брзо прекинува	0	4	4
Column Percent		0,00%	2,00%	
Count	Вкупно	35	200	235

Yates Chi-square=0,18 df=1 p=0,89

Слика 10. Индекс на крвање (7 дена по интервенција) – КГ/ИГ



ДИЈАГНОЗИ

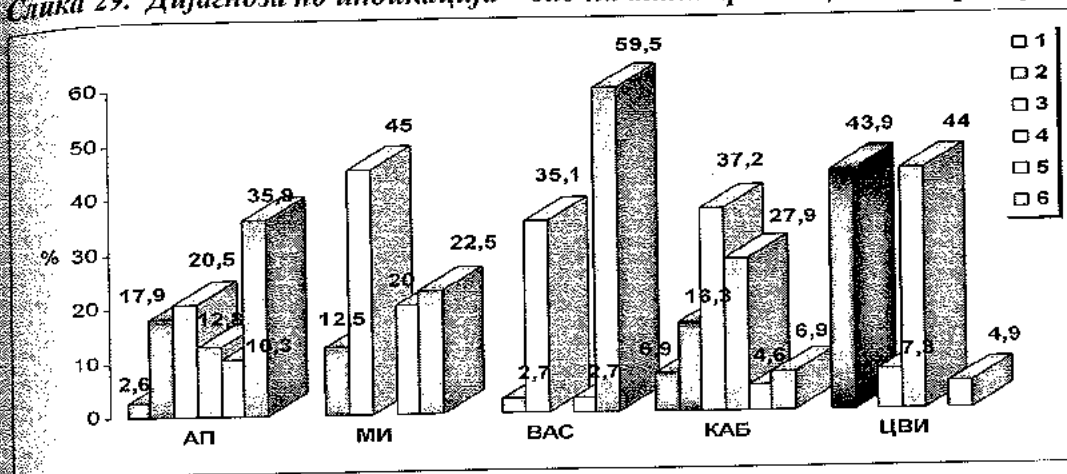
Во овој дел од истражувањето прикажани се резултатите добиени со анализирање на испитаниците од ИГ, кои во однос на основната дијагноза се поделени во 5 групи: 35 испитаници со ангина пекторис (АП), 40 испитаници со прележан миокарден инфаркт (МИ), 37 испитаници со вграден артериски стент (ВАС), 43 испитаници со бај-пас (КАБ), 41 испитаник со прележан цереброваскуларен инсулт.

Видот на антиромбоцитна терапија која им е ординирана на испитаниците, во зависност од основната дијагноза која индицирала примена на антиромбоцитна терапија е презентирани во табела 38 и слика 29.

Табела 38. Дијагноза по индикација – вид на антиромбоцитна терапија

Терапија		Дијагноза по индикација					Row
		АП	МИ	ВАС	КАБ	ЦВИ	
Count	Aspirin	1	0	0	3	18	22
Column Percent	прекинат	2,56%	0,00%	0,00%	6,98%	43,90%	
Count	Clopedogrel	7	5	1	7	0	20
Column Percent	прекинат	17,95%	12,50%	2,70%	16,28%	0,00%	
Count	Dvojna	8	18	13	16	3	58
Column Percent	прекината	20,51%	45,00%	35,14%	37,21%	7,32%	
Count	Aspirin	5	0	0	12	18	35
Column Percent	континуиран	12,82%	0,00%	0,00%	27,91%	43,90%	
Count	Clopedogrel	4	8	1	2	0	15
Column Percent	континуиран	10,26%	20,00%	2,70%	4,65%	0,00%	
Count	Dvojna	14	9	22	3	2	50
Column Percent	прекината	35,90%	22,50%	59,46%	6,98%	4,88%	
Count	Вкупно	39	40	37	43	41	200

Слика 29. Дијагнози по индикација – вид на антиромбоцитна терапија



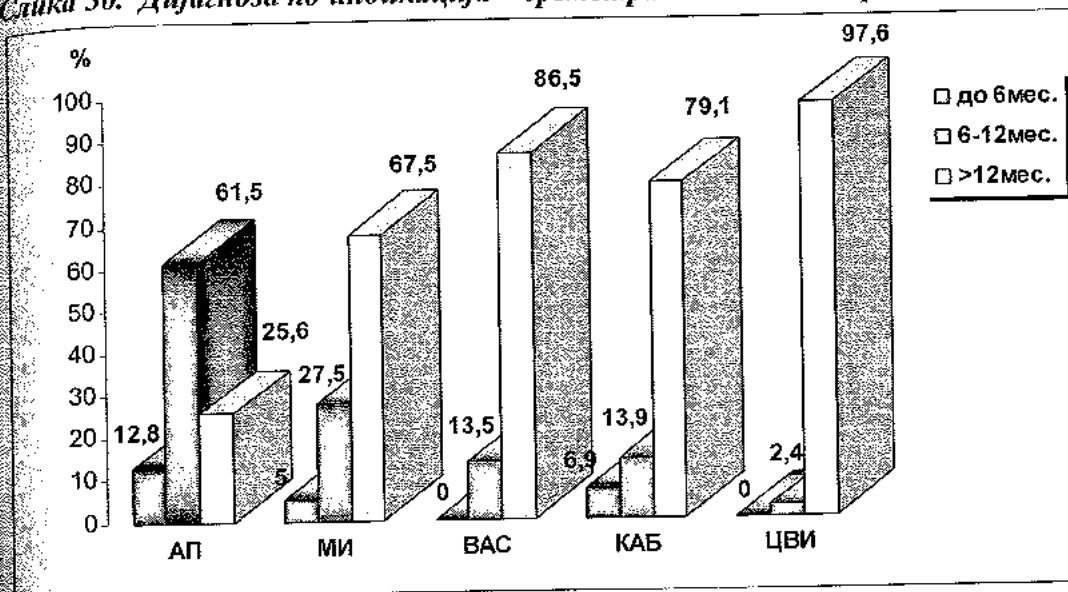
Времетраењето на терапијата сигнификантно се разликува кај различните видови на дијагнози. Повеќе од една година терапија примале 25,6% испитаници со АП, 67,5% со МИ, 86,5% стентирани испитаници, 79,1% испитаници со бај-пас, и најголем број испитаници-97,6% со мозочен удар. табела 39, слика 30.

Табела 39. Дијагноза по индикација – времетраење на антиромбоцитна терапија

Времетраење на th		Дијагноза по индикација					Row
		АП	МИ	ВАС	КАБ	ЦВИ	
Count	До 6 мес.	5	2	0	3	0	10
Column Percent		12,82%	5,00%	0,00%	6,98%	0,00%	
Count	6 – 12 мес.	24	11	5	6	1	47
Column Percent		61,54%	27,50%	13,51%	13,95%	2,44%	
Count	> 12 мес.	10	27	32	34	40	143
Column Percent		25,64%	67,50%	86,49%	79,07%	97,56%	
Count	All Grps	39	40	37	43	41	200

Kruskal-Wallis H=58,34 p=0,0000

Слика 30. Дијагноза по индикација – времетраење на антитромбоцитна терапија



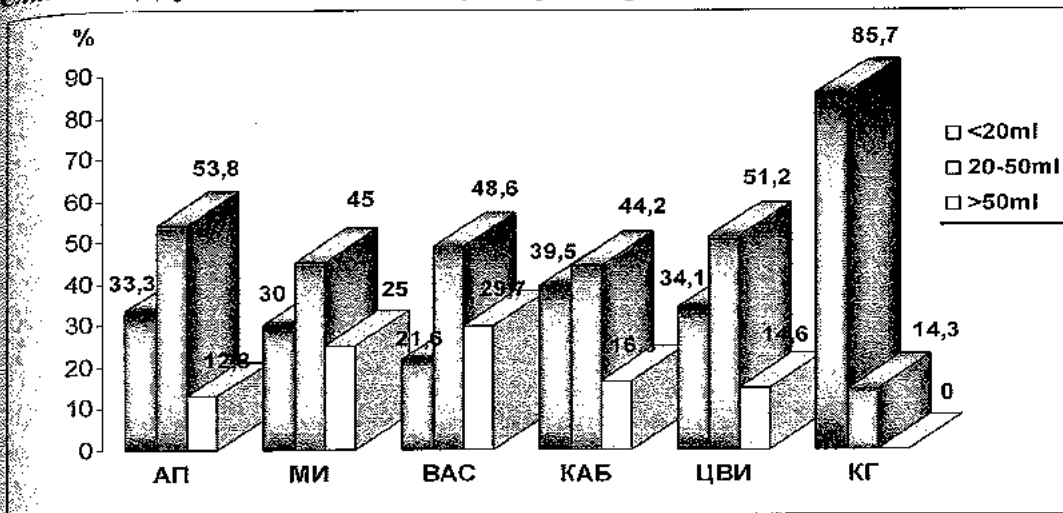
Во однос на количината на интраоперативното крвање, резултатите од табела покажуваат дека помалку од 20 ml крв изгубиле 33,3% испитаници со АП, 30% со МИ, 21,6% со ВАС, 34,15% со КАБ, и дури 85,7% испитаници од контролната група. Интраоперативно крвање поголемо од 50 ml е регистрирано кај 12,8% испитаници со АП, 25% со МИ, 29,7% стентирани, 14,6% бајпасирани испитаници, и ниту еден испитаник од контролната група. Количината на интраоперативното крвање не е сигнификантно се разликува кај пациентите со различна основна дијагноза, но високо сигнификантно се разликува меѓу здравите испитаници и испитаниците со антитромбоцитна терапија. Количината на крвање во тек на самата интервенција е значајно помало кај здравите испитаници, споредено со сите дијагностицирани испитаници индицирани за антиагрегациска терапија. Табела 40, слика 31.

Табела 40. Дијагноза по индикација – интраоперативно крвање

Интраоперативно крвање		Дијагноза по индикација					
		АП	МИ	ВАС	КАБ	ЦВИ	КГ
Count	< 20 ml	13	12	8	17	14	30
Column Percent	< 20 ml	33,33%	30,00%	21,62%	39,53%	34,15%	85,71%
Count	20 – 50 ml	21	18	18	19	21	5
Column Percent	20 – 50 ml	53,85%	45,00%	48,65%	44,19%	51,22%	14,29%
Count	> 50 ml	5	10	11	7	6	0
Column Percent	> 50 ml	12,82%	25,00%	29,73%	16,28%	14,63%	0,00%
Count	All Grps	39	40	37	43	41	35

Kruskal-Wallis $H=5,3$ $p=0,26$ сите болни
 Mann-Whitney $U=312,5$ $Z=-4,0$ $p=0,000004$ КГ / АП
 Mann-Whitney $U=285,0$ $Z=-4,3$ $p=0,0000017$ КГ / МИ
 Mann-Whitney $U=205,0$ $Z=-4,99$ $p=0,000001$ КГ / ВАС
 Mann-Whitney $U=342,5$ $Z=-3,68$ $p=0,00023$ КГ / КАБ
 Mann-Whitney $U=292,5$ $Z=-4,22$ $p=0,000024$ КГ / ЦВИ

Слика 31. Дијагноза по индикација – времетраење на антиромбоцитна терапија



Индексот на крвавење одреден периоперативно има скор 0 кај 28(71,8%) испитаници со АП, 29(72,5%) испитаници со МИ, 27(73%) стентирани испитаници, 20(48,8%) бајпасирани испитаници, и 32(91,4%) здрави испитаници. Скор 3 за Индексот на крвавење имаат 2(5,1%) испитаници со АП, 2(5,4%) со ВАС, 3(7,3%) со ЦВИ, ниту еден испитаник со МИ, КАБ, и од КГ.

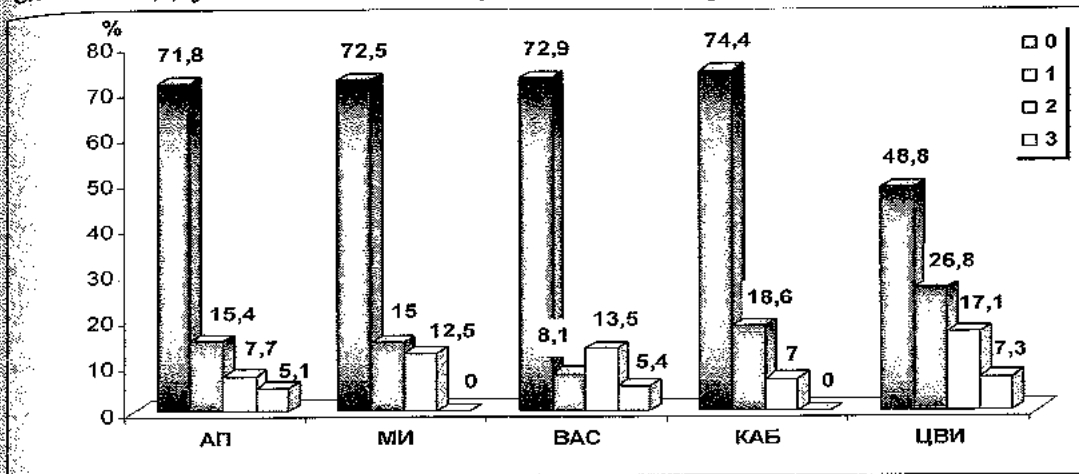
Статистичката анализа покажа дека вредностите на Индексот на крвавење одедени во тек на оралната интервенција неситнификантно се разликуваат меѓу испитаниците со различни дијагнози. Здравите испитаници пак, имаат сигнификантно различни вредности споредено со сите видови дијагнози кои биле индикација за ординирање на антиромбоцитна терапија. табела 41, слика 32.

Табела 41. Дијагноза по индикација – Индекс на крвавење/периоперативно

Индекс на крвавење/ периоперативно		Дијагноза по индикација					
		АП	МИ	ВАС	КАБ	ЦВИ	КГ
Count	0	28	29	27	32	20	32
Column Percent	0	71,79%	72,50%	72,97%	74,42%	48,78%	91,43%
Count	1	6	6	3	8	11	2
Column Percent	1	15,38%	15,00%	8,11%	18,60%	26,83%	5,71%
Count	2	3	5	5	3	7	1
Column Percent	2	7,69%	12,50%	13,51%	6,98%	17,07%	2,86%
Count	3	2	0	2	0	3	0
Column Percent	3	5,13%	0,00%	5,41%	0,00%	7,32%	0,00%
Count	All Grps	39	40	37	43	41	35

Kruskal-Wallis $H=9,01$ $p=0,061$ сите болни
 Mann-Whitney $U=545,5$ $Z=-2,17$ $p=0,0029$ КГ / АП
 Mann-Whitney $U=546,5$ $Z=-2,16$ $p=0,03$ КГ / МИ
 Mann-Whitney $U=521,5$ $Z=-2,12$ $p=0,034$ КГ / ВАС
 Mann-Whitney $U=549,5$ $Z=-2,11$ $p=0,034$ КГ / КАБ
 Mann-Whitney $U=367,5$ $Z=-3,41$ $p=0,00065$ КГ / ЦВИ

Слика 32. Дијагноза по индикација – Индекс на крвање/периоперативно



Еден ден по интервенцијата сите здрави испитаници имаат Индекс на крвање 0, додека меѓу испитаниците на антиромбоцитна терапија ваков скор имале 89,7% испитаници со АП, 97,5% со МИ, 78,4% со стент, 88,4% со бајпас, и 80,5% испитаници со мозочен инсулт. Во групите испитаници со АП и МИ не се регистрираат испитаници со Индекс на крвање 3. Индекс на крвање 2 имаат 5,1% испитаници со АП, 5,4% со ВАС, 2,3% со КАБ, 7,3% со ЦВИ, и ниту еден испитаник со МИ. Овие разлики во вредностите на Индексот на крвање меѓу испитаниците со различни дијагнози, еден ден по интервенциите, се недоволни за да се потврдат како статистички сигнификантни. Таб. 42.

Табела 42. Дијагноза по индикација – Индекс на крвање/1 ден по интервенција

Индекс на крвање/ 1 ден по интервенцијата		Дијагноза по индикација					
		АП	МИ	ВАС	КАБ	ЦВИ	КГ
Count	0	35	39	29	38	33	35
Column Percent	0	89,74%	97,50%	78,38%	88,37%	80,49%	100,0%
Count	1	2	1	5	3	4	0
Column Percent	1	5,13%	2,50%	13,51%	6,98%	9,76%	0,00%
Count	2	2	0	2	1	3	0
Column Percent	2	5,13%	0,00%	5,41%	2,33%	7,32%	0,00%
Count	3	0	0	1	1	1	0
Column Percent	3	0,00%	0,00%	2,70%	2,33%	2,44%	0,00%
Count	All Grps	39	40	37	43	41	35

Kruskal-Wallis H=8,24 p=0,08 сите болни

Два дена по извршените оралнохируршки интервенции, 0 скор за Индексот на крвавење, односно без крвавење се сите испитаници со АП, МИ, и сите испитаници од КГ, како и 97,3% стентирани испитаници, 97,7% бајпасирани испитаници, и 90,2% испитаници со прележан мозочен удар. Скор 1, односно првични знаци на крвавење се детектирани кај 1 испитаник со КАБ и 4 со ЦВИ, додека скор 2, односно со минимално крвавење е детектирано само кај 1 испитаник со ВАС. Тестираните разлики во вредностите на Индексот на крвавење 2 дена по интервенцијата, меѓу испитаниците со различна основна дијагноза се статистички несигнификантни, односно незначајни. табела 43.

Табела 43. Дијагноза по индикација – Индекс на крвавење/2 дена по интервенција

Индекс на крвавење/ 2 дена по интервенцијата		Дијагноза по индикација					
		АП	МИ	ВАС	КАБ	ЦВИ	КГ
Count	0	39	40	36	42	37	35
Column Percent		100,00%	100,00%	97,30%	97,67%	90,24%	100,0%
Count	1	0	0	0	1	4	0
Column Percent		0,00%	0,00%	0,00%	2,33%	9,76%	0,00%
Count	2	0	0	1	0	0	0
Column Percent		0,00%	0,00%	2,70%	0,00%	0,00%	0,00%
Count	All Grps	39	40	37	43	41	35

Kruskal-Wallis H=8,81 p=0,066

Седум дена по интервенциите, без крвавење, односно со скор 0 за Индексот на крвавење, регистрирани се 38(97,4%) испитаници со АП, сите испитаници со МИ, 36(97,3%) со ВАС, 42(97,7%) со КАБ, 40(97,6%) со ЦВИ, и сите испитаници од КГ. Кај останатите еден испитаник со АП, еден со ВАС, еден со КАБ, и еден со ЦВИ се детектираат само првични знаци на крвавење коѕ брзо прскинува. Статистички несигнификантни се разликите во вредностите на Индексот на крвавење 7 дена по оралнохируршките интервенции, а во зависност од основната дијагноза која била индикација за антиромбоцитна терапија,(табела 44).

Табела 44. Дијагноза по индикација – Индекс на крвавење/7 дена по интервенција

Индекс на крвавење/ 7 дена по интервенцијата		Дијагноза по индикација					
		АП	МИ	ВАС	КАБ	ЦВИ	КГ
Count	0	38	40	36	42	40	35
Column Percent		97,44%	100,00%	97,30%	97,67%	97,56%	100,0%
Count	1	1	0	1	1	1	0
Column Percent		2,56%	0,00%	2,70%	2,33%	2,44%	0,00%
Count	All Grps	39	40	37	43	41	35

Kruskal-Wallis H=1,03 p=0,9

Просечниот број на тромбоцити несигнификантно се разликува кај испитаниците со антиромбоцитна терапија со дијагноза АП, МИ, ВАС, КАБ и ЦВИ. (табела 45, слика 33).

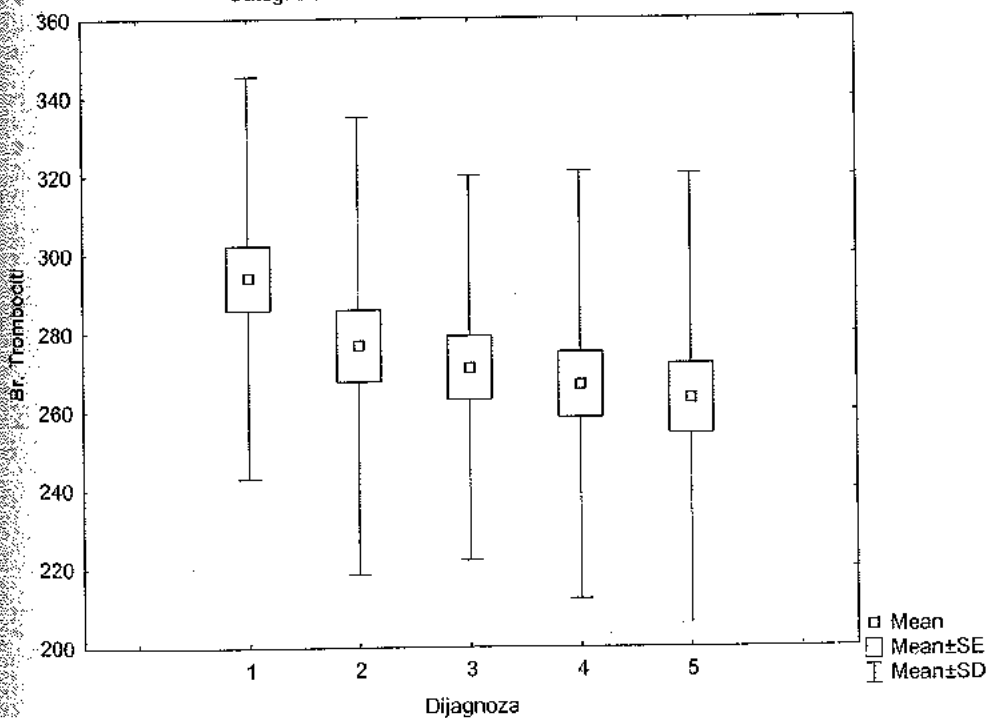
Табела 45. Дијагноза по индикација – број на тромбоцити

Analysis of Variance F=1,99 p=0,096

Дијагноза по индикација	тромбоцити mean	тромбоцити N	тромбоцити SD
1 АП	294,15	39	51,19
2 МИ	276,80	40	58,24
3 ВАС	271,03	37	48,94
4 КАБ	266,72	43	54,47
5 ЦВИ	263,22	41	57,26
Вкупно	274,16	200	54,79

Слика 33. Дијагноза по индикација – број на тромбоцити

Categ. Box & Whisker Plot: Br. Trombociti



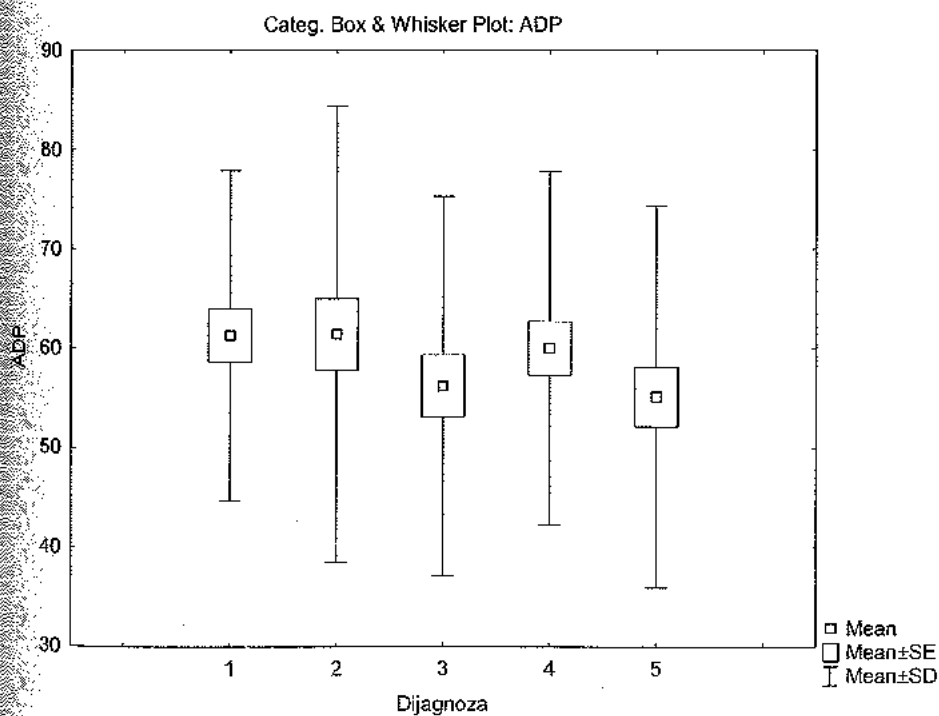
Просечните вредности на агрегометријата на тромбоцитите кај испитаниците со ангина пекторис, прележан миокарден инфаркт, стентирани, бајпасирани пациенти, и пациенти со прележан мозочен удар, а кои се под антиагрегациска терапија, несигнификантно се разликуваат, (табела 46, слика 34).

Табела 46. Дијагноза по индикација – ADP на тромбоцити

Analysis of Variance F=0,93 p=0,45

Дијагноза по индикација	ADP mean	ADP N	ADP SD
1 АП	61,31	39	16,58
2 МИ	61,42	40	22,91
3 ВАС	56,22	37	19,06
4 КАБ	60,05	43	17,75
5 ЦВИ	55,17	41	19,21
Вкупно	58,86000	200	19,20

Слика 34. Дијагноза по индикација – ADP на тромбоцити



Тестираните разлики во просечните вредности на колагенот кај испитаниците со антитромбоцитна терапија со дијагноза АП, МИ, ВАС, КАБ и ЦВИ статистички се несигнификантни, односно незначајни. табела 47, слика 35.

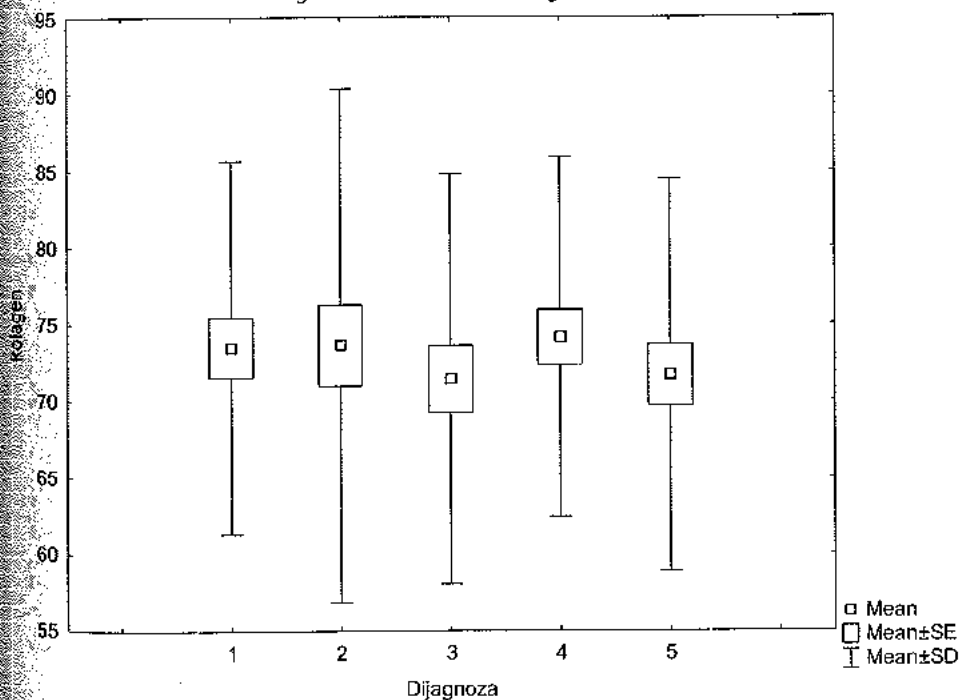
Табела 47. Дијагноза по индикација – колаген

Analysis of Variance F=0,34 p=0,85

Дијагноза по индикација	колаген mean	колаген N	колаген SD
1 АП	73,49	39	12,16
2 МИ	73,62	40	16,75
3 ВАС	71,40	37	13,35
4 КАБ	74,14	43	11,72
5 ЦВИ	71,68	41	12,79
Вкупно	72,90	200	13,36

Слика 35. Дијагноза по индикација – колаген

Categ. Box & Whisker Plot: kolagen



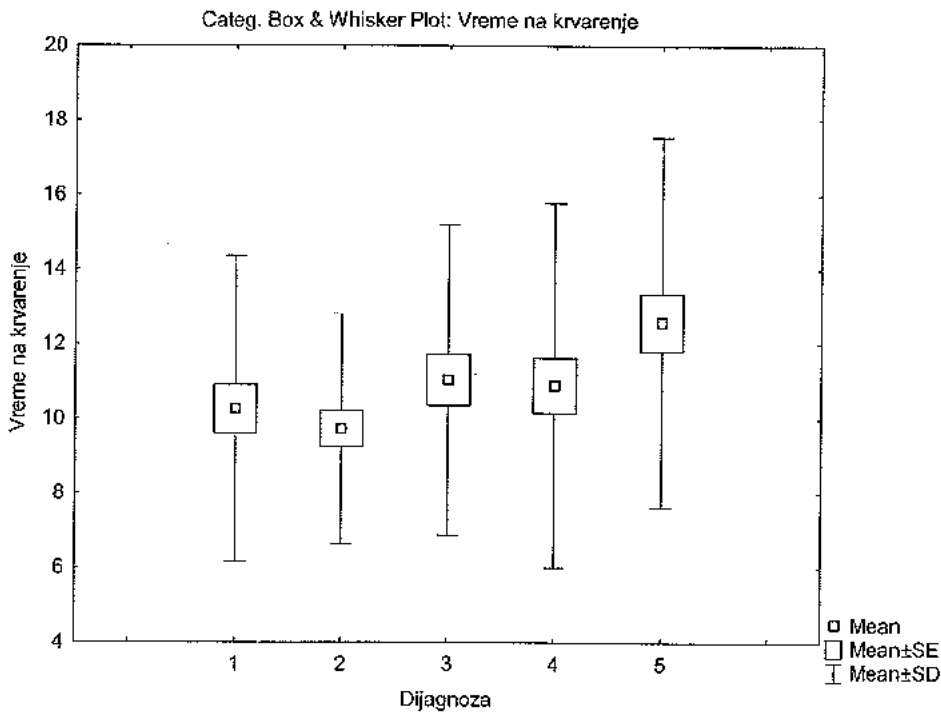
Тестираните разлики во просечното време на крвање кај испитаниците со антиромбоцитна терапија со дијагноза АП, МИ, ВАС, КАБ и ЦВИ статистички се сигнификантни, односно значајни. Post-hoc-овата анализа покажува дека оваа сигнификантност се должи на значајно пократко просечно време на крвање во групата испитаници со основна дијагноза миокарден инфаркт компарирано со просечното време на крвање кај испитаниците со прележан цереброваскуларен инсулт ($p=0,023$). табела 47, 47а, слика 36.

Табела 47. Дијагноза по индикација – време на крвање

Analysis of Variance F=2,55 p=0,04

	Дијагноза по индикација	време на крвање mean	време на крвање N	време на крвање SD
1	АП	10,26	39	4,10
2	МИ	9,72	40	3,09
3	ВАС	11,04	37	4,16
4	КАБ	10,89	43	4,88
5	ЦВИ	12,59	41	4,95
	Вкупно	10,91	200	4,374099

Слика 36. Дијагноза по индикација – време на крвање



Табела 47а. Дијагноза по индикација – време на крвање

Tukey HSD test; Variable: Време на крвање (EDI BOLNI) Marked differences are significant at $p < ,05000$

	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}
1 {1}		0,980914	0,934833	0,964402	0,111186
2 {2}	0,980914		0,665102	0,728689	0,022921
3 {3}	0,934833	0,665102		0,999883	0,505624
4 {4}	0,964402	0,728689	0,999883		0,371044
5 {5}	0,111186	0,022921	0,505624	0,371044	

III. ОРАЛНОХИРУРШКИ ИНТЕРВЕНЦИИ

Во овој дел од истражувањето прикажани се резултатите добиени со анализирање на испитаниците од ИГ, кои во однос на тежината и сложеноста на орално-хируршката интервенција се поделени во 3 групи: 50 испитаници кај кои се извршени рутински екстракции на заби (РЕ), 48 испитаници кај кои е извршена сложена орално-хируршка интервенција (СОХИ), и 102 испитаници подложени на комплексна орална интервенција (КОХИ).

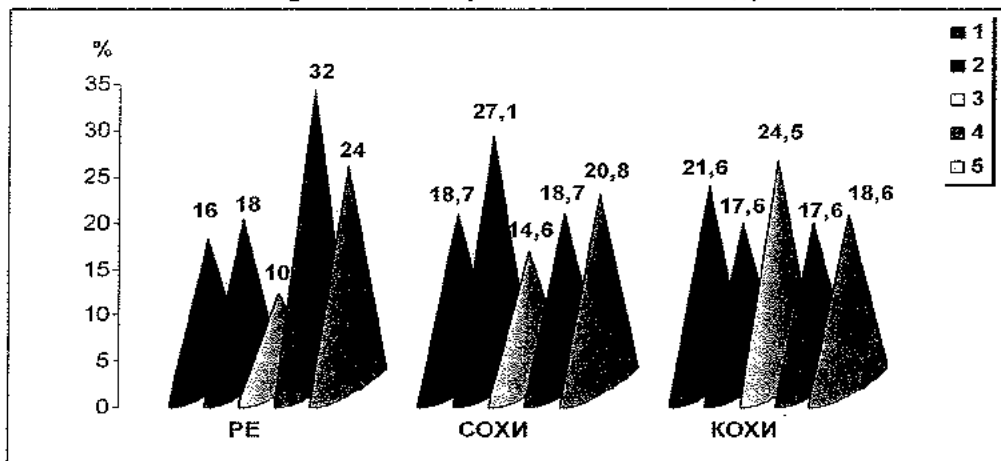
Табела 26 и слика 21 ја презентира дистрибуцијата на испитаниците од трите анализирани групи, во однос на основната дијагноза која иницирала ординирање на антиагрегациона терапија.

Табела 26. ОХ интервенции – дијагноза по индикација

Дијагноза по индикација		РЕ	СОХИ	КОХИ	Row
Count	Ангина пекторис	8	9	22	39
Column Percent		16,00%	18,75%	21,57%	
Count	Миокарден инфаркт	9	13	18	40
Column Percent		18,00%	27,08%	17,65%	
Count	Вграден артеријален стент	5	7	25	37
Column Percent		10,00%	14,58%	24,51%	
Count	Коронарен артеријален бајпас	16	9	18	43
Column Percent		32,00%	18,75%	17,65%	
Count	Цереброваскуларен инсулт	12	10	19	41
Column Percent		24,00%	20,83%	18,63%	
Count	Вкупно	50	48	102	200

Chi-square=10,35 df=8 $p=0,24$

Слика 21. ОХ интервенции – дијагноза по индикација



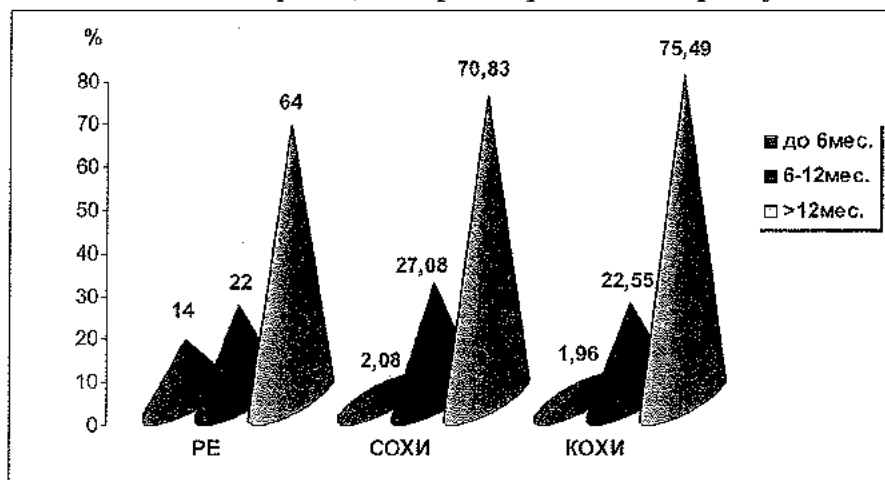
Во однос на времетраењето на примањето на антиагрегациската терапија, дистрибуцијата прикажана во табела 27 и слика 22 презентира дека до 6 месеци терапијата пред интервенцијата им била ординирана на 14% испитаници кај кои биле извршени рутински екстракции на заби, и само кај 2,1% и 1,96% испитаници подложени на сложени, односно комплексни оралнохируршки интервенции. Антиагрегациска терапија подолго од една година ја примале 64% испитаници од групата со PE, 70,8% од групата COXI, и 75,5% испитаници од групата KOXI.

Табела 27. ОХ интервенции – времетраење на терапија

Времетраење на th		PE	COXI	KOXI	Row
Count	До 6 месеци	7	1	2	10
Column Percent		14,00%	2,08%	1,96%	
Count	6 – 12 месеци	11	13	23	47
Column Percent		22,00%	27,08%	22,55%	
Count	> 12 месеци	32	34	77	143
Column Percent		64,00%	70,83%	75,49%	
Count	All Grps	50	48	102	200

Chi-square=4,69 df=2 p=0,095 PE/COXI
 Chi-square=8,84 df=2 p=0,012 PE/KOXI
 Chi-square=0,38 df=2 p=0,83 COXI/KOXI

Слика 22. ОХ интервенции – времетраење на терапија

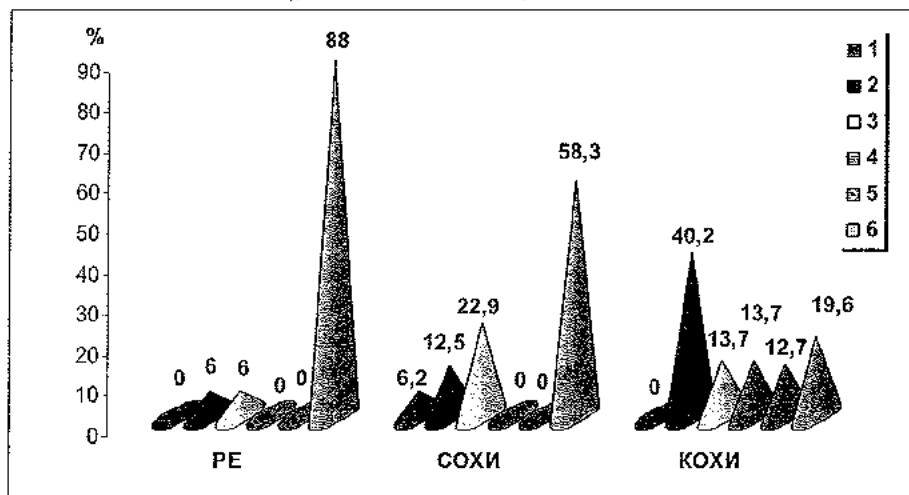


Во табела 28 и слика 23 прикажана е дистрибуцијата на испитаниците кај кои биле извршени рутински екстракции на заби, сложени и комплексни оралнохируршки зафати во зависност од оралната дијагноза која била индикација за интервенцијата.

Табела 28. ОХ интервенции – ОХ дијагноза

ОХ дијагноза		PE	COXI	KOXI	Row
Count	Пулпитис	0	3	0	3
Column Percent		0,00%	6,25%	0,00%	
Count	Хроничен парадонтитис	3	6	41	50
Column Percent		6,00%	12,50%	40,20%	
Count	Заостанат и гангренозен корен	3	11	14	28
Column Percent		6,00%	22,92%	13,73%	
Count	Импактиран заб	0	0	14	14
Column Percent		0,00%	0,00%	13,73%	
Count	Циста	0	0	13	13
Column Percent		0,00%	0,00%	12,75%	
Count	Друго	44	28	20	92
Column Percent		88,00%	58,33%	19,61%	
Count	Вкупно	50	48	102	200

Слика 23. ОХ интервенции – ОХ дијагноза



Интраоперативното крвање е помало од 20 ml кај 48(96%) испитаници со PE на заби, кај 13(27,1%) испитаници со сложени оралнохируршки интервенции, и кај само 3(2,9%) испитаници со комплексно оралнохируршки интервенции. Нема испитаници од првата група кои во тек на интервенцијата имале крвање поголемо од 50 ml, во втората група тој процент е 4,2%, додека во третата група голем процент на испитаници-36,3% имале интраоперативно крвање поголемо од 50 ml. Овие опишани разлики се потврдуваат и статистички, односно кај испитаниците со рутински екстракции на заби се регистрира високо сигнификантно помало интраоперативно крвање споредено со испитаниците со сложени и комплексни оралнохируршки интервенции. Исто така, интраоперативното крвање е високо сигнификантно помало во текот на сложените оралнохируршки интервенции споредено со истото во текот на комплексните оралнохируршки зафати. табела 29, слика 24.

Табела 29. ОХ интервенции – интраоперативно крвање

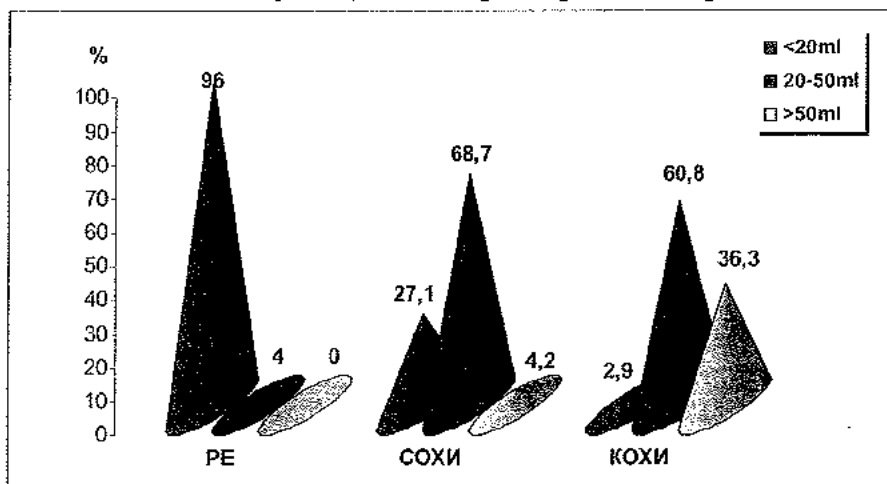
Интраоперативно крвање		PE	СОХИ	КОХИ	Row
Count	< 20 ml	48	13	3	64
Column Percent	< 20 ml	96,00%	27,08%	2,94%	
Count	20 – 50 ml	2	33	62	97
Column Percent	20 – 50 ml	4,00%	68,75%	60,78%	
Count	> 50 ml	0	2	37	39
Column Percent	> 50 ml	0,00%	4,17%	36,27%	
Count	Вкупно	50	48	102	200

Chi-square=49,52 df=2 p=0,0000000 PE/СОХИ

Chi-square=130,43 df=2 p=0,000000 PE/КОХИ

Chi-square=31,1 df=2 p=0,00000018 СОХИ/КОХИ

Слика 24. ОХ интервенции – интраоперативно крвање



Периоперативно одреден Индексот на крвање неситнификантно се разликува меѓу трите анализирани групи. Скор 0 Индексот на крвање имаат 39(78%) испитаници од групата со PE, 31(64,6%) од групата со COXI, и 66(64,7%) испитаници од групата со KOXI. Свежо, евидентно крвање кое не може да се контролира, односно Индекс 3 имаат 2(4%) испитаници со PE на заби, 5(4,9%) испитаници со комплексно орално-хируршки зафати, и ниту еден испитаник кој бил подложен на сложена орално хируршка интервенција. табела 30.

Табела 30. ОХ интервенции – Индекс на крвање/периоперативно

Индекс на крвање / периоперативно		PE	COXI	KOXI	Row
Count	0-Отсуство на крвање	39	31	66	136
Column Percent		78,00%	64,58%	64,71%	
Count	1-Знаци на првично крвање кое брзо прекинува	7	12	15	34
Column Percent		14,00%	25,00%	14,71%	
Count	2-Минимално свежо крвање кое ја пребојува плунката и остава траги на коагулум	2	5	16	23
Column Percent		4,00%	10,42%	15,69%	
Count	3-Свежо, евидентно крвање кое не може да се контролира	2	0	5	7
Column Percent		4,00%	0,00%	4,90%	
Count	All Grps	50	48	102	200

Mann-Whitney U=1050,0 Z=-1,06 p=0,29 PE/COXI

Mann-Whitney U=1037,5 Z=-1,15 p=0,25 PE/KOXI

Mann-Whitney U=1195,0 Z=-0,036 p=0,97 COXI/KOXI

Индексот на крвање одреден еден ден по интервенцијата не се разликува сигнификантно во зависност од сложеноста и тежината на оралнохируршките интервенции. Разликите во вредностите на Индексот кај трите групи се недоволни за да бидат статистички значајни. Во трите групи доминираат испитаници без крвање еден ден по интервенцијата (88% vs 89,6% vs 85,3%). табела 31.

Табела 31. ОХ интервенции – Индекс на крвање/1 ден по интервенција

Индекс на крвање / 1 ден по интервенцијата		РЕ	СОХИ	КОХИ	Row
Count	0-Отсуство на крвање	44	43	87	174
Column Percent		88,00%	89,58%	85,29%	
Count	1-Знаци на првично крвање кое брзо прекинува	3	2	10	15
Column Percent		6,00%	4,17%	9,80%	
Count	2-Минимално свежо крвање кое ја пребојува плунката и остава траги на коагулум	3	1	4	8
Column Percent		6,00%	2,08%	3,92%	
Count	3-Свежо,евидентно крвање кое не може да се контролира	0	2	1	3
Column Percent		0,00%	4,17%	0,98%	
Count	Вкупно	50	48	102	200

Mann-Whitney U=1185,5 Z=0,1 p=0,92 РЕ/СОХИ

Mann-Whitney U=1142,5 Z=-0,41 p=0,68 РЕ/КОХИ

Mann-Whitney U=1137,5 Z=-0,44 p=0,66 СОХИ/КОХИ

Два дена по интервенцијата знаци на првично крвање кое брзо прекинува, односно скор 1 имале само еден испитаник од групата со РЕ, и по два испитаници од другите две групи. Минимално свежо крвање, односно скор 2 за Индексот има само еден испитаник со сложена оралнохируршка интервенција. Трите групи испитаници несигнификантно се разликуваат во однос на вредностите на Индексот на крвање одреден два дена по интервенциите. табела 32.

Табела 32. ОХ интервенции – Индекс на крвање/2 дена по интервенција

Индекс на крвање / 2 дена по интервенцијата		РЕ	СОХИ	КОХИ	Row
Count	0-Отсуство на крвање	49	45	100	194
Column Percent		98,00%	93,75%	98,04%	
Count	1-Знаци на првично крвање кое брзо прекинува	1	2	2	5
Column Percent		2,00%	4,17%	1,96%	
Count	2-Минимално свежо крвање кое ја пребојува плунката и остава траги на коагулум	0	1	0	1
Column Percent		0,00%	2,08%	0,00%	
Count	All Grps	50	48	102	200

Mann-Whitney U=1148,5 Z=-0,37 p=0,71 PE/COXI

Mann-Whitney U=1174,0 Z=-0,18 p=0,86 PE/KOXI

Mann-Whitney U=1172,0 Z=0,19 p=0,84 COXI/KOXI

Четири дена по интервенциите Индексот на крвавење кај сите испитаници има скор 0. На контролниот преглед по една недела од интервенцијата, регистрирани се само по еден испитаник од првата и втората група, и два испитаници од групата со комплексни оралнохируршки интервенции кај кои се детектирани знаци на првично крвавење кое брзо прекинува(табела 33).

Табела 33. ОХ интервенции – Индекс на крвавење/17дена по интервенција

Индекс на крвавење / 7 дена по интервенцијата		PE	COXI	KOXI	Row
Count	0-Отсуство на крвавење	49	47	100	196
Column Percent		98,00%	97,92%	98,04%	
Count	1-Знаци на првично крвавење кое брзо прекинува	1	1	2	4
Column Percent		2,00%	2,08%	1,96%	
Count	Вкупно	50	48	102	200

Chi-square=0,00 df=2 p=0,99

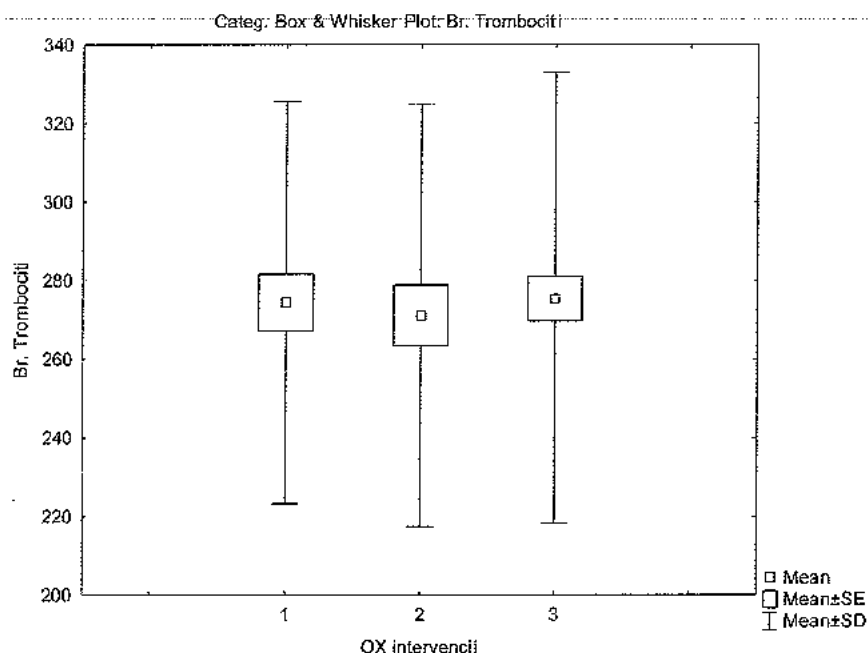
Просечниот број на тромбоцити несигнификантно, односно незначајно се разликува кај трите групи испитаници формирани во зависност од тежината и сложеноста на оралнохируршките интервенции. табела 34, слика 25

Табела 34. ОХ интервенции – број на тромбоцити

Analysis of Variance F=0,1 p=0,9

	ОХ интервенција	тромбоцити mean	тромбоцити N	тромбоцити SD
1	PE	274,48	50	51,16
2	COXI	271,10	48	53,75
3	KOXI	275,45	102	57,39
	All Grps	274,17	200	54,79

Слика 25. ОХ интервенции – број на тромбоцити



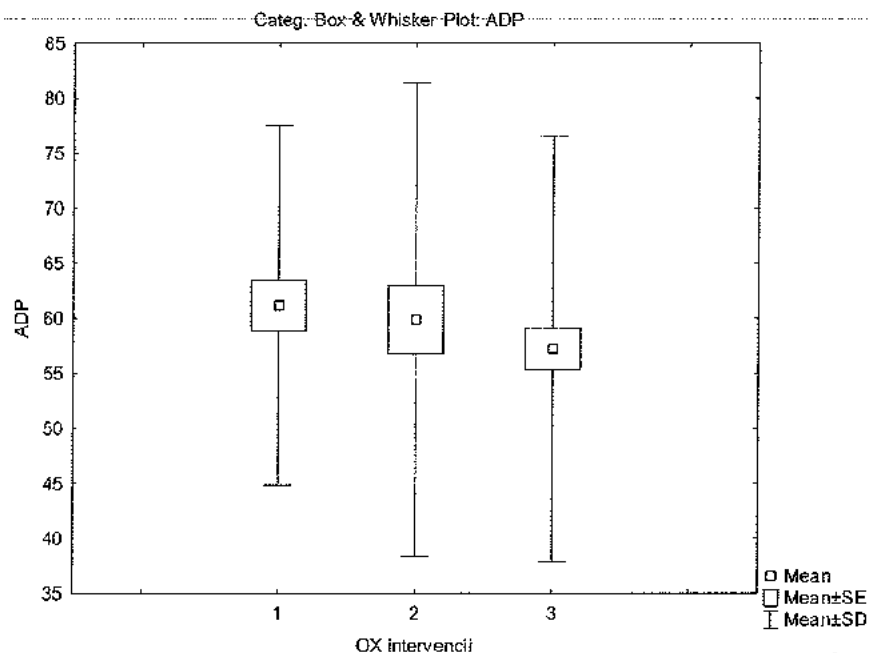
Просечните вредности на агрегометријата на тромбоцитите (ADP) неситнификантно, односно незначајно се разликуваат кај испитаниците кај кои се извршени рутински екстракции на заби, сложени оралнохируршки интервенции, и комплексно оралнохируршки зафати. табела 35, слика 26.

Табела 35. ОХ интервенции – ADP

Analysis of Variance F=0,8 p=0,45

OX интервенција	ADP mean	ADP	ADP SD
1 PE	61,18	50	16,31
2 COXI	59,89	48	21,54
3 KOXI	57,23	102	19,37
All Grps	58,86	200	19,20

Слика 26. ОХ интервенции – ADP



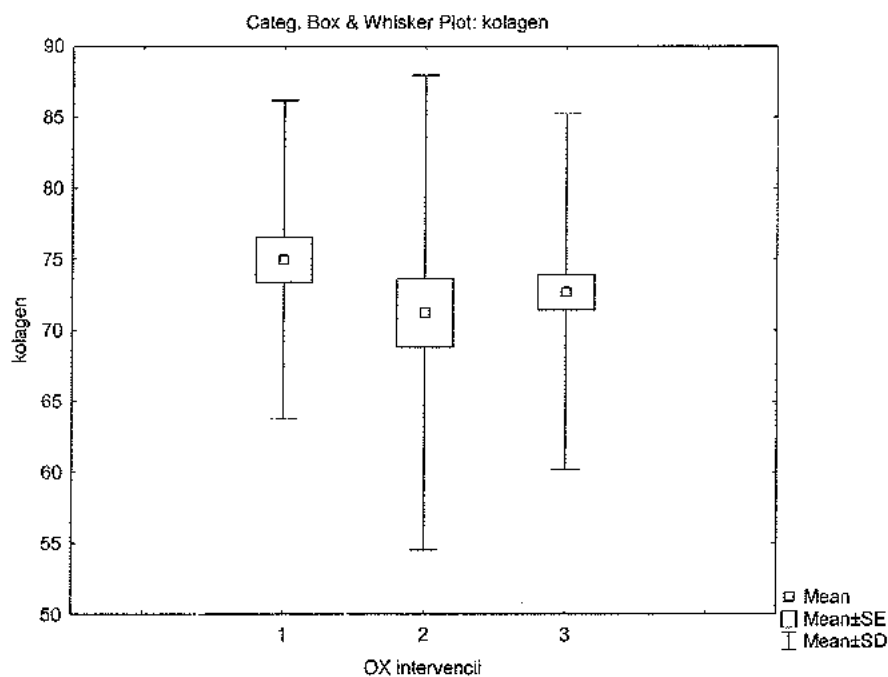
Тестираните разлики во просечните вредности на колаген од $74,96 \pm 11,2\%$ кај испитаниците со РЕ, $71,2 \pm 16,7\%$ кај испитаниците со СОХИ, и $72,7 \pm 12,5\%$ кај испитаниците со КОХИ статистички се несигнификантни, односно незначајни. табела 36, слика 27.

Табела 36. ОХ интервенции – колаген

Analysis of Variance $F=0,98$ $p=0,38$

OX интервенција	Колаген mean	Kolagen N	Kolagen SD
1 РЕ	74,96	50	11,20
2 СОХИ	71,23	48	16,72
3 КОХИ	72,68	102	12,54
All Grps	72,90	200	13,36

Слика 27. ОХ интервенции – колаген



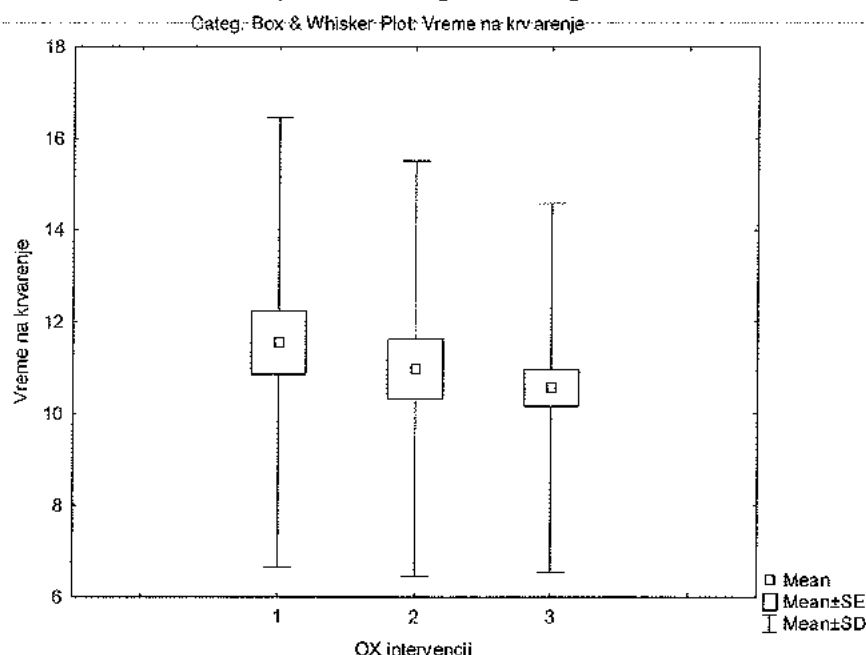
Испитаниците со рутински екстракции на заби, со сложени оралнохируршки интервенции, и со комплексни оралнохируршки интервенции несигнификантно се разликуваат во однос на просечното време на крвање. табела 37, слика 28.

Табела 37. ОХ интервенции – време на крвање

Analysis of Variance $F=0,86$ $p=0,42$

OX интервенција	Време на крвање mean	Време на крвање N	Време на крвање SD
1 PE	11,56	50	4,89
2 COXI	10,97	48	4,53
3 KOXI	10,57	102	4,02
All Grps	10,91	200	4,37

Слика 28. ОХ интервенции – време на кривење



III. КОНТИНУИРАНА / ПРЕКИНАТА АНТИТРОМБОЦИТНА ТЕРАПИЈА

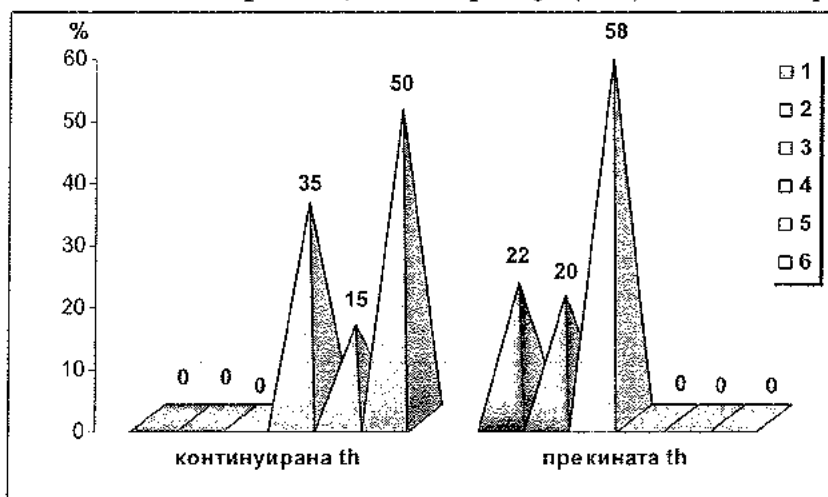
Во овој дел од истражувањето прикажани се резултатите добиени со анализирање на испитаниците од ИГ, кои се поделени во две групи, 100 испитаници со континуирана антиромбоцитна терапија (К) за време на орално-хируршката интервенција, и 100 испитаници со прекината антиагрегациска терапија 5 до 7 дена пред изведување на оралнохируршките интервенции (П).

Во табела 12 и слика 11 прикажана е дистрибуцијата на испитаници од групата со континуирана и прекината антиромбоцитна терапија, а во однос на видот на истата: Aspirin, Clopidogrel или двата истовремено.

Табела 12. Антитромбоцитна терапија (К/П) – вид на терапија

Антитромбоцитна терапија		К	П	Row
Count	Aspirin прекинат	0	22	22
Column Percent		0,00%	22,00%	
Count	Clopidogrel прекинат	0	20	20
Column Percent		0,00%	20,00%	
Count	Двојна прекината	0	58	58
Column Percent		0,00%	58,00%	
Count	Aspirin континуирана	35	0	35
Column Percent		35,00%	0,00%	
Count	Clopidogrel континуирана	15	0	15
Column Percent		15,00%	0,00%	
Count	Двојна континуирана	50	0	50
Column Percent		50,00%	0,00%	
Count	Вкупно	100	100	200

Слика 11. Антитромбоцитна терапија (К/П) – вид на терапија



Во групата испитаници кои се под континуирана антитромбоцитна терапија, со 23% застапеност најчесто регистрирани дијагнози се ангина пекторис и вграден артеријален стент, додека во групата испитаници кај кои заради изведување на оралнохируршките интервенции антитромбоцитната терапија е прекината најчеста дијагноза е коронарен артеријален бајпас. Групите испитаници со континуирана и прекината терапија неситнифкантно, односно незначајно се разликуваат во однос на основната дијагноза која била индикација за ставање на пациентот на овој вид на терапија, (табела 13).

Табела 13. Антиромбоцитна терапија (К/П) – дијагноза по индикација

Дијагноза по индикација		Антиромбоцитна th		Row
		К	П	
Count	Ангина пекторис	23	16	39
Column Percent		23,00%	16,00%	
Count	Миокарден инфаркт	17	23	40
Column Percent		17,00%	23,00%	
Count	Вграден артеријален стент	23	14	37
Column Percent		23,00%	14,00%	
Count	Коронарен артеријален бајпас	17	26	43
Column Percent		17,00%	26,00%	
Count	Цереброваскуларен инсулт	20	21	41
Column Percent		20,00%	21,00%	
Count	Вкупно	100	100	200

Chi-square=6,25 df=4 p=0,18

Испитаниците од групите со континуирана и прекината антиагрегациска терапија не се разликуваат значајно и во однос на времетраењето на примање на терапијата. И во двете групи најголем процент на пациенти ја примале оваа терапија повеќе од 12 месеци (66% vs 77%), (табела 14).

Табела 14. Антиромбоцитна терапија (К/П) – времетраење на терапија

Времетраење на th		Антиромбоцитна th		Row
		К	П	
Count	До 6 месеци	5	5	10
Column Percent		5,00%	5,00%	
Count	6 – 12 месеци	29	18	47
Column Percent		29,00%	18,00%	
Count	Повеќе од 12 месеци	66	77	143
Column Percent		66,00%	77,00%	
Count	Вкупно	100	100	200

Chi-square=3,42 df=2 p=0,18

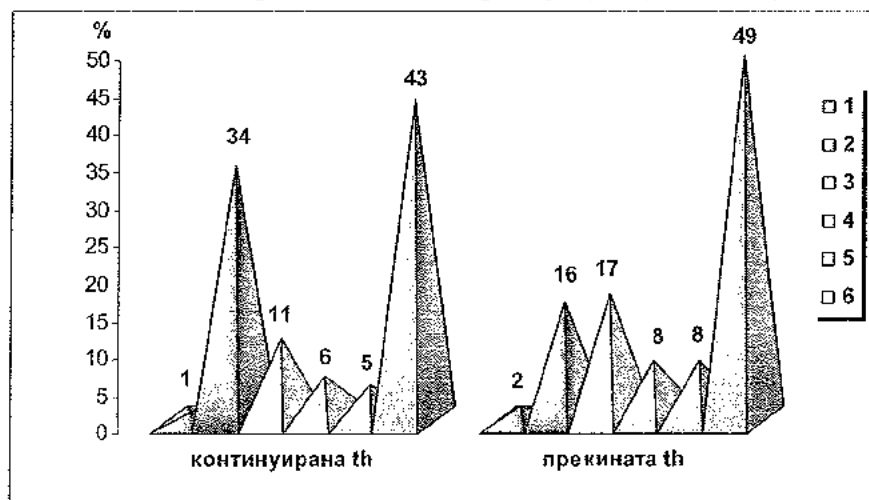
Во табела 15 и слика 12 прикажана е дистрибуција на испитаниците со континуирана и прекината антиромбоцитна терапија во однос на дијагнозата која била индикација за оралнохируршката интервенција.

Табела 15. Антитромбоцитна терапија (К/П) – ОХ дијагноза

ОХ дијагноза		Антитромбоцитна th		Row
		К	П	
Count	Пулпитис	1	2	3
Column Percent		1,00%	2,00%	
Count	Хроничен парадонтит	34	16	50
Column Percent		34,00%	16,00%	
Count	Заостанат и гангренозен корен	11	17	28
Column Percent		11,00%	17,00%	
Count	Импактиран заб	6	8	14
Column Percent		6,00%	8,00%	
Count	Циста	5	8	13
Column Percent		5,00%	8,00%	
Count	Друго	43	49	92
Column Percent		43,00%	49,00%	
Count	Вкупно	100	100	200

Chi-square=9,47 df=5 p=0,09

Слика 12. Антитромбоцитна терапија (К/П) – ОХ дијагноза



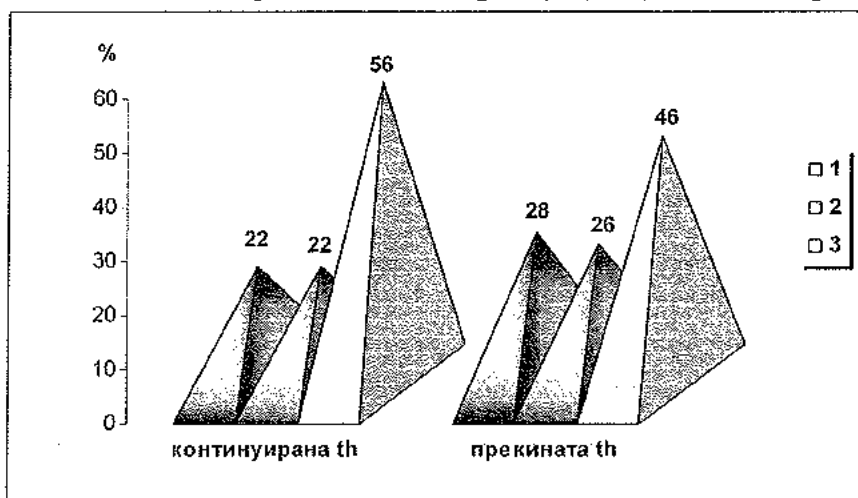
Испитаниците од двете групи не се разликуваат сигнификантно во однос на сложеноста и тежината на оралнохируршката дијагноза. Пациентите со континуирана и прекината антитромбоцитна терапија најчесто биле подложени на комплексни оралнохируршки интервенции (56% vs 46%). (табела 16, слика 13).

Табела 16. Антитромбоцитна терапија (К/П) – ОХ интервенција

	ОХ интервенција	Антитромбоцитна th		Row
		К	П	
Count	Рутински екстракции	22	28	50
Column Percent		22,00%	28,00%	
Count	Сложено орални хируршки интервенции	22	26	48
Column Percent		22,00%	26,00%	
Count	Комплексни орално хируршки интервенции	56	46	102
Column Percent		56,00%	46,00%	
Count	All Grps	100	100	200

Chi-square=2,03 df=2 p=0,36

Слика 13. Антитромбоцитна терапија (К/П) – ОХ интервенција



Во однос на обемот и количината на интраоперативното крвање, анализата која ја демонстрира табела 17 и слика 14 покажува дека крвање помало од 20 ml е регистрирано кај 30(85,7%) здрави испитаници, 28(28%) од групата со континуирана и 36% испитаници од групата со прекината терапија. Крвање поголемо од 50 ml имале 16% пациенти со континуирана и 23% со прекината антиагрегациска терапија.

Разликите во количината на интраоперативното крвање се статистички незначителни меѓу испитаниците со континуирана и прекината антитромбоцитна терапија, но интраоперативното крвање е значајно поголемо кај овие две групи испитаници споредно со здравите испитаници, ослободени од било кој вид на медикаментозна терапија.

Табела 17. Антиромбоцитна терапија (К/П) – интраоперативно крвање

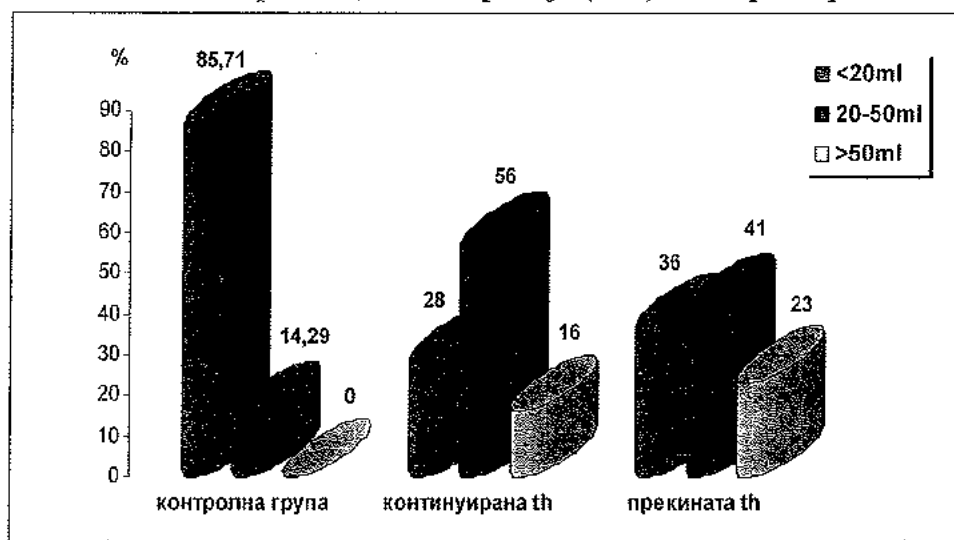
Интраоперативно крвање		КГ	Антиромбоцитна th	
			К	П
Count	< 20 ml	30	28	36
Column Percent		85,71	28,00%	36,00%
Count	20 – 50 ml	5	56	41
Column Percent		14,29	56,00%	41,00%
Count	> 50 ml	0	16	23
Column Percent		0	16,00%	23,00%
Count	All Grps	35	100	100

Chi-square=35,68 df=2 p=0,00000002 КГ/К

Chi-square=26,59 df=2 p=0,0000017 КГ/П

Chi-square=4,58 df=2 p=0,1 К/П

Слика 14. Антиромбоцитна терапија (К/П) – интраоперативно крвање



Индексот на крвање одреден периоперативно, односно во тек на самата интервенција не се разликува сигнификантно меѓу пациентите со континуирана и прекината терапија, но се разликува сигнификантно меѓу здравите испитаници споредено со пациентите со континуирана терапија ($p=0,006$), и здравите испитаници споредено со пациентите со прекината антиромбоцитна терапија ($p=0,029$).

Индексот на крвање има скор 0 кај 91,4% здрави испитаници, кај 60% пациенти со континуирана, и кај 76% со прекината терапија. Со Индекс на крвање 2 регистрирани се 8% испитаници со континуирана, и 15% со прекината терапија, но разликите се недоволни за статистичка сигнификантност. (Табела 18, слика 15).

Табела 18. Антитромбоцитна терапија (К/П) – Индекс на крвање/периоперативно

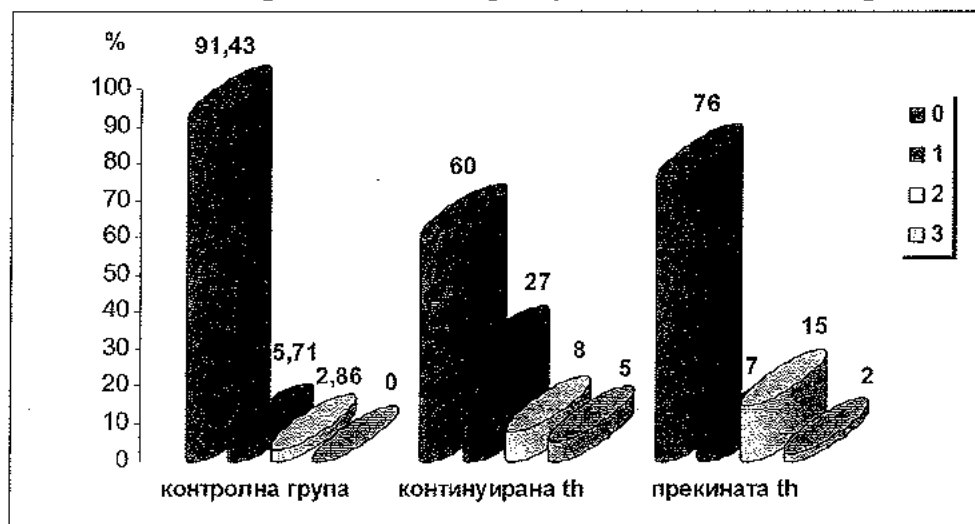
Индекс на крвање / периоперативно		КГ	Антитромбоцитна th	
			К	П
Count	0-Отсуство на крвање	32	60	76
Column Percent		91,43%	60,00%	76,00%
Count	1-Знаци на првично крвање кое брзо прекинува	2	27	7
Column Percent		5,71%	27,00%	7,00%
Count	2-Минимално свежо крвање кое ја пребојува плунката и остава траги на коагулум	1	8	15
Column Percent		2,86%	8,00%	15,00%
Count	3-Свежо,евидентно крвање кое не може да се контролира	0	5	2
Column Percent		0,00%	5,00%	2,00%
Count	Вкупно	35	100	100

Mann-Whitney U=1217,0 Z=-2,74 p=0,006 КГ/К

Mann-Whitney U=1521,5 Z=-1,52 p=0,029 КГ/П

Mann-Whitney U=1725,0 Z=-0,21 p=0,83 К/П

Слика 15. Антитромбоцитна терапија (К/П) – Индекс на крвање/периоперативно



Еден ден по оралнохирурските интервенции, вредностите на Индексот на крвање статистички сигнификантно се разликуваат меѓу испитаниците со континуирана и прекината антиагрегациска терапија. Со скор 0 за Индекс на крвање (немаат крвање) се 80% испитаници со континуирана, и 94% со прекината терапија.

Но, пациентите со континуирана терапија значајно почесто од оние со прекината терапија имаат знаци на првично крвање кое брзо прекинува-скор 1, и почесто имаат минимално крвање кое коагулира-скор 2 на индексот на крвање.

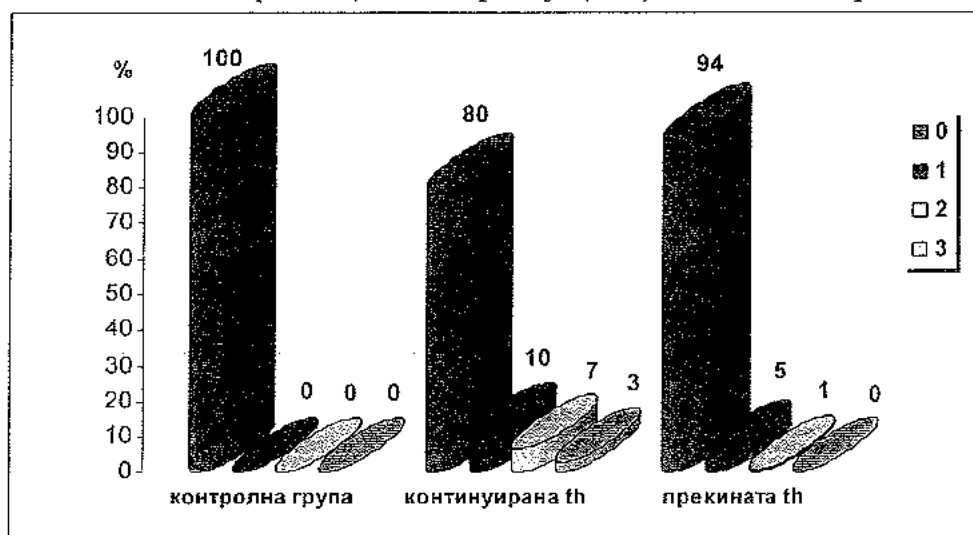
Сите испитаници од КГ, по еден ден од интервенцијата се без крвање,(табела 19, слика 16).

Табела 19. Анти тромбоцитна терапија (К/П) – Индекс на крвање/1 ден по интервенција

Индекс на крвање / 1 ден по интервенцијата		КГ	Анти тромбоцитна th	
			К	П
Count		35	80	94
Column Percent	0-Отсуство на крвање	100,00%	80,00%	94,00%
Count	1-Знаци на првично крвање кое брзо прекинува	0	10	5
Column Percent		0,00%	10,00%	5,00%
Count	2-Минимално свежо крвање кое ја пребојува плунката и остава траги на коагулум	0	7	1
Column Percent		0,00%	7,00%	1,00%
Count	3-Свежо,евидентно крвање кое не може да се контролира	0	3	0
Column Percent		0,00%	3,00%	0,00%
Count	Вкупно	35	100	100

Mann-Whitney U=4278,5 Z=1,76 p=0,0025 К/П

Слика 16. Анти тромбоцитна терапија (К/П) – Индекс на крвање/периоперативно



На контролниот преглед по 2 дена од интервенцијата, сите испитаници од КГ, 95% испитаници од групата со континуирана терапија, и 99% од групата со прекината терапија имаат Индекс на крвање 0, што е еквивалент за отсутно крвање. Само кај 1% испитаници со континуирана терапија Индексот на крвање е 2, што укажува на минимално свежо крвање кое остава траги на коагулум. Тестираната разлика меѓу испитаниците со континуирана и прекината анти тромбоцитна терапија во однос на вредностите на Индексот на крвање вториот ден по интервенцијата е статистички несигнификантна, (табела 20).

Табела 20. Анти тромбоцитна терапија (К/П) – Индекс на крвање/ 2 дена по интервенција

Индекс на крвање / 2 дена по интервенцијата		Анти тромбоцитна th		
		КГ	К	П
Count		35	95	99
Column Percent	0-Отсуство на крвање	100,00%	95,00%	99,00%
Count	1-Знаци на првично крвање кое брзо прекинува	0	4	1
Column Percent		0,00%	4,00%	1,00%
Count	2-Минимално свежо крвање кое ја пребојува плунката и остава траги на коагулум	0	1	0
Column Percent		0,00%	1,00%	0,00%
Count	3-Свежо,евидентно крвање кое, не може да се контролира	0	0	0
Column Percent		0,00%	0,00%	0,00%
Count	Вкупно	35	100	100

Mann-Whitney U=4799,5 Z=0,49 p=0,62

Четири дена по извршените оралнохируршките интервенции сите испитаници имаат скор 0 за Индексот на крвање.

Една недела по интервенциите, само кај 4% испитаници кои континуираа примаат анти тромбоцитна терапија се детектираат знаци за првично крвање кое брзо прекинува.

табела 21

Табела 21. Анти тромбоцитна терапија (К/П) – Индекс на крвање/ 7 дена по интервенција

Индекс на крвање / 7 дена по интервенцијата		КГ	Анти тромбоцитна th	
			К	П
Count		35	96	100
Column Percent	0-Отсуство на крвање	100,00%	96,00%	100,00%
Count	1-Знаци на првично крвање кое брзо прекинува	0	4	0
Column Percent		0,00%	4,00%	0,00%
Count	2-Минимално свежо крвање кое ја пребојува плунката и остава траги на коагулум	0	0	0
Column Percent		0,00%	0,00%	0,00%
Count	3-Свежо,евидентно крвање кое не може да се контролира	0	0	0
Column Percent		0,00%	0,00%	0,00%
Count	Вкупно	35	100	100

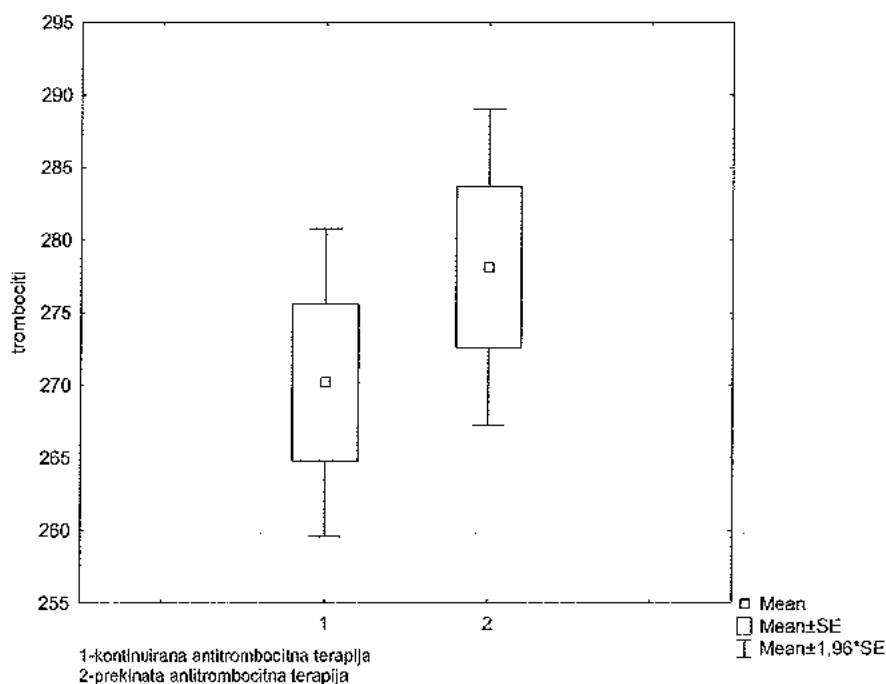
Просечниот број на тромбоцити во групата испитаници кои примаат континуирана антотромбоцитна терапија изнесува $270,2 \pm 54,1 \times 10^9/L$ и е несигнификантно помал од просечниот број на тромбоцити за групата испитаници кај кои терапијата е прекината 5 до 7 дена пред изведување на оралнохируршките интервенции, а кој изнесува $278,1 \pm 55,5 \times 10^9/L$. (Табела 22, слика 17).

Табела 22. Антиромбоцитна терапија (К/П) – Број на тромбоцити

Descriptive Statistics								
Тромбоцити	N	Mean	Confidence -95,0%	Confidence +95,0%	Min.	Max.	SD	Std.Err.
К	100	270,20	259,47	280,93	154,0	411,0	54,09	5,41
П	100	278,13	267,12	289,14	169,0	414,0	55,47	5,55

t-test for independent samples $t=1,02$ $p=0,31$

Слика 17. Антиромбоцитна терапија (К/П) – Број на тромбоцити



Просечната вредност на агрегометријата на тромбоцитите во групата испитаници кои се со континуирана антиагрегациска терапија е пониска од нормалната и изнесува $46,9 \pm 17,9\%$. Испитаниците од групата со прекин на терапијата имаат просечна вредност за агрегометрија на тромбоцитите од $70,8 \pm 11,5\%$, која е во границите на референтните вредности.

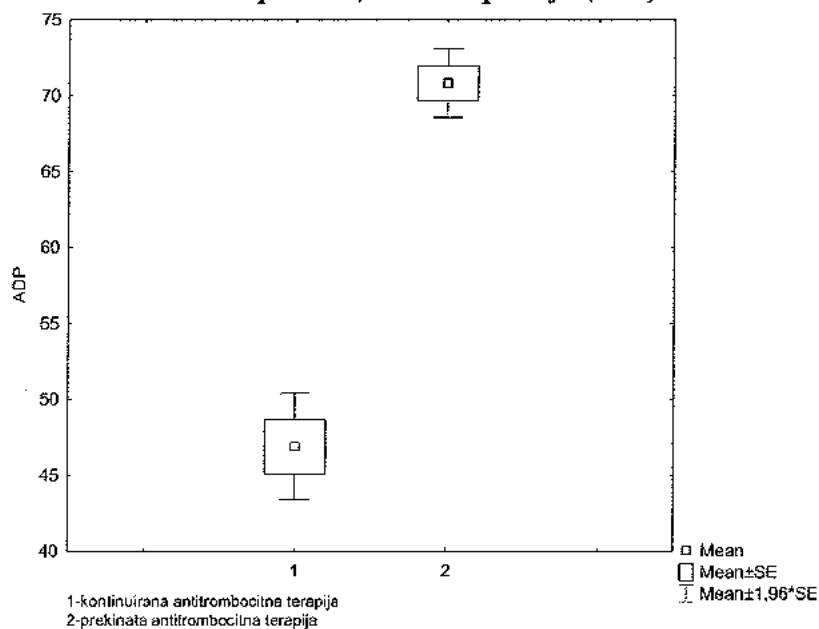
Тестираната разлика во просечните вредности на ADP меѓу двете групи статистички е високо сигнификантна, односно значајна, (табела 23, слика 18).

Табела 23. Антитромбоцитна терапија (К/П) – ADP на тромбоцити

Descriptive Statistics								
ADP	N	Mean	Confidence -95,0%	Confidence +95,0%	Min.	Max.	SD	Std.Err.
К	100	46,90	43,35	50,45	2,0	84,0	17,89	1,79
П	100	70,82	68,53	73,10	38,0	89,0	11,49	1,15

t-test for independent samples $t=11,26$ $p=0,000000$

Слика 18. Антитромбоцитна терапија (К/П) – ADP на тромбоцити



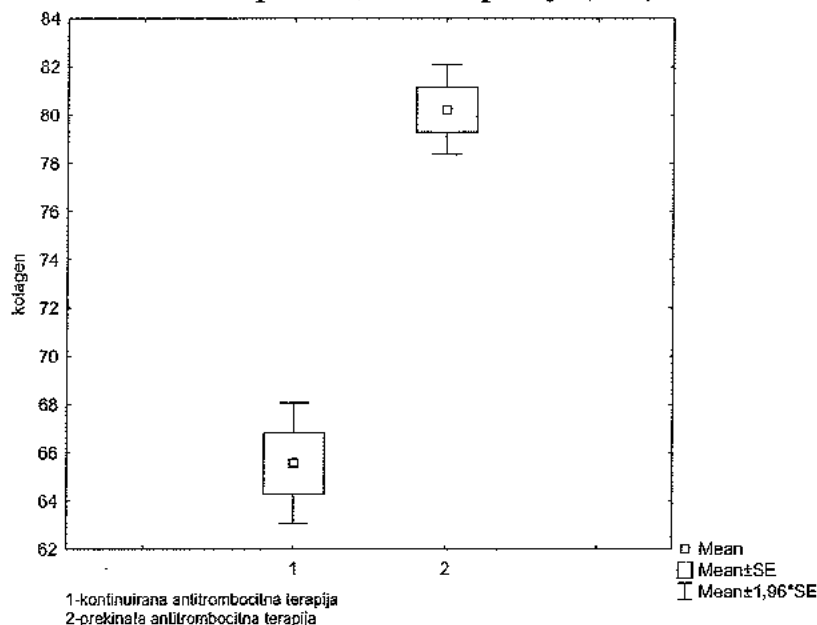
Испитаниците со континуирана антитромбоцитна терапија имаат високо сигнификантно пониска просечна вредност на колагенот од испитаниците од групата со прекината терапија ($65,6 \pm 12,7\%$ vs $80,2 \pm 9,4\%$), (табела 24, слика 19).

Табела 24. Антитромбоцитна терапија (К/П) – колаген

Descriptive Statistics								
колаген	N	Mean	Confidence -95,0%	Confidence +95,0%	Min.	Max.	SD	Std.Err.
К	100	65,57	63,05	68,09	14,0	96,0	12,71	1,27
П	100	80,23	78,36	82,11	55,0	97,0	9,43	0,94

t-test for independent samples $t=9,27$ $p=0,000000$

Слика 19. Антитромбоцитна терапија (К/П) – колаген



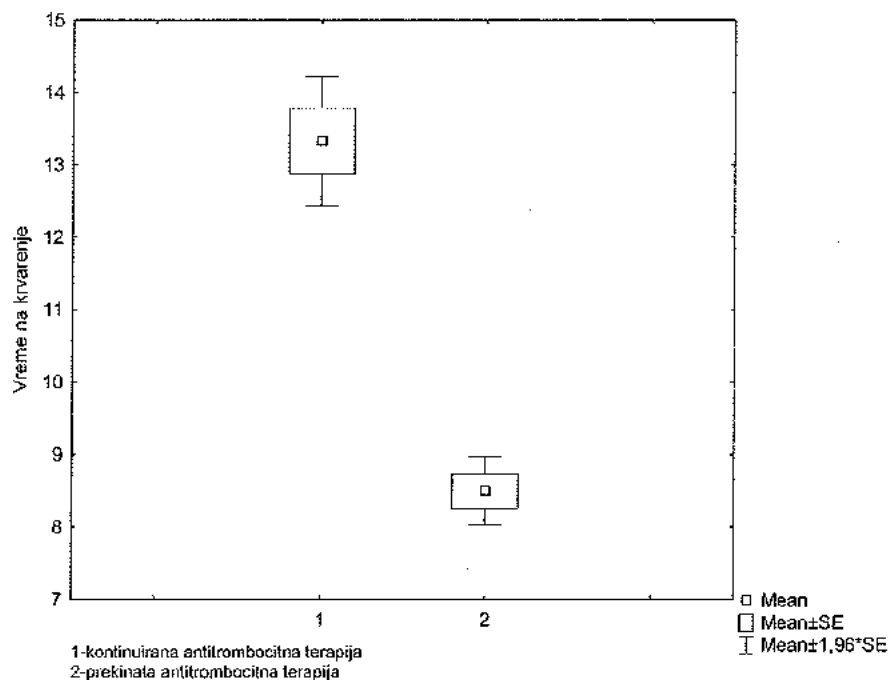
Времето на крвање во групата испитаници кои примаат антиагрегациска терапија и за време на интервенцијата просечно изнесува $13,3 \pm 4,6$ мин и е високо сигнификантно подолго од просечното време на крвање во групата испитаници кои за време на оралнохируршките интервенции биле ослободени од овој вид на терапија, а чија вредност е $8,5 \pm 2,4$ мин. (табела 25, слика 20).

Табела 25. Антитромбоцитна терапија (К/П) – време на крвање

Descriptive Statistics								
Време на крвање	N	Mean	Confidence -95,0%	Confidence +95,0%	Min.	Max.	SD	Std.Err.
К	100	13,33	12,42	14,24	5,56	26,17	4,57	0,46
П	100	8,50	8,02	8,97	3,53	18,04	2,41	0,24

t-test for independent samples $t=9,36$ $p=0,000000$

Слика 20. Антитромбоцитна терапија (К/П) – време на крвање



IIIa. МОНО / ДВОЈНА АНТИТРОМБОЦИТНА ТЕРАПИЈА

Во овој дел од истражувањето прикажани се резултатите добиени со анализирање на испитаниците од ИГ, кои се анализирани и поделени во две групи, во однос на моно или двојна антитромбоцитна терапија, при што групата пациенти кои примаат само еден вид на антитромбоцитна терапија (Aspirin или Clopidogrel) ја сочинуваат 92 испитаници, додека во групата кај која е ординирана двојна терапија партиципираат 108 испитаници.

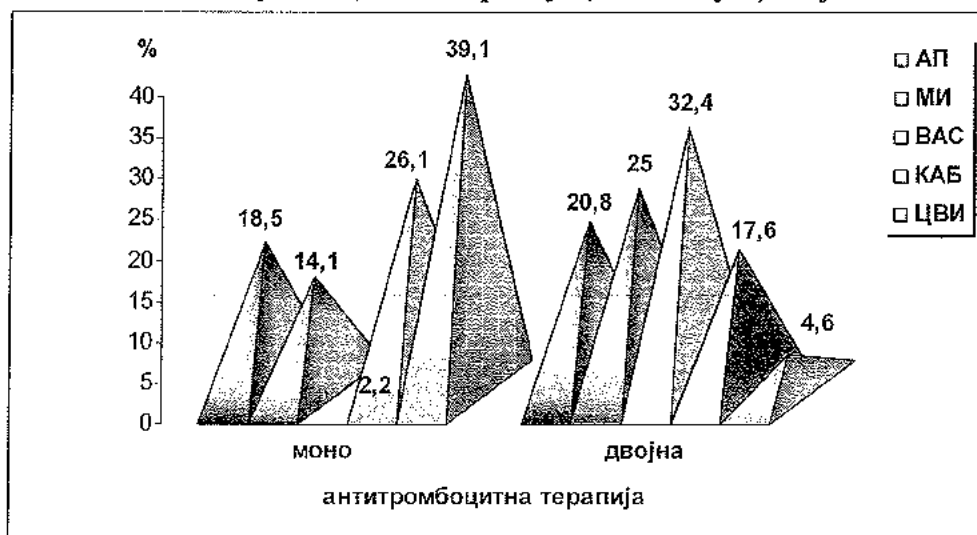
Дистрибуцијата на испитаници кои примаат моно или двојна терапија, во зависност од основната дијагноза која била индикација за ординирање на антитромбоцитна терапија е прикажана во табела 48 и слика 37. Статистичката анализа покажува дека основната дијагноза има сигнификантно влијание на примање моно или двојна терапија. Во групата испитаници кои примаат еден вид на антитромбоцитна терапија најретко се среќаваат стентирани пациенти – 2(2,5), најчеста дијагноза е цереброваскуларниот инсулт- 36(39,1%). Во групата испитаници кои примаат двојна антитромбоцитна терапија со најмала застапеност е дијагнозата цереброваскуларен инсулт-5(4,6%), со најголема застапеност е дијагнозата ВАС-35(32,4%).

Табела 48. Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- дијагноза по индикација

Дијагноза по индикација		Антитромбоцитна терапија		Row
		моно	двојна	
Count	АП	17	22	39
Column Percent		18,48%	20,37%	
Count	МИ	13	27	40
Column Percent		14,13%	25,00%	
Count	ВАС	2	35	37
Column Percent		2,17%	32,41%	
Count	КАБ	24	19	43
Column Percent		26,09%	17,59%	
Count	ЦВИ	36	5	41
Column Percent		39,13%	4,63%	
Count	Вкупно	92	108	200

Chi-square=58,09 df=4 p=0,000000

Слика 37. Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- дијагноза по индикација



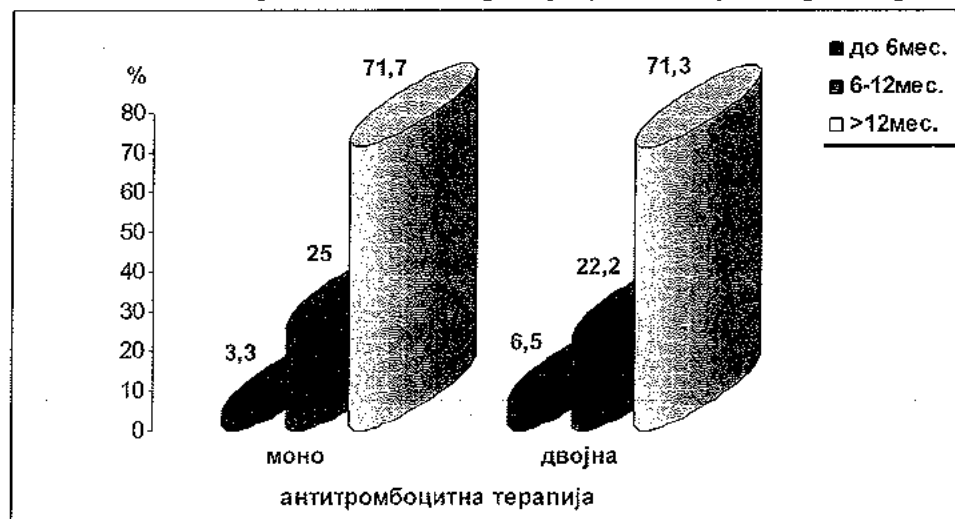
Примањето на моно или двојната антитромбоцитна терапија нема сигнификантно влијание на времетраењето на таа терапија. Повеќе од една година примаат антитромбоцитна терапија и двете групи пациенти (71,7% vs 71,3%). (Табела 49, слика 38).

Табела 49. Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- времетраење на терапија

Времетраење на th		Антитромбоцитна терапија		Row
		моно	двојна	
Count	до 6 мес.	3	7	10
Column Percent		3,26%	6,48%	
Count	6 – 12 мес.	23	24	47
Column Percent		25,00%	22,22%	
Count	> 12 мес.	66	77	143
Column Percent		71,74%	71,30%	
Count	Вкупно	92	108	200

Chi-square=1,19 df=2 p=0,55

Слика 38. Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- времетраење на терапија

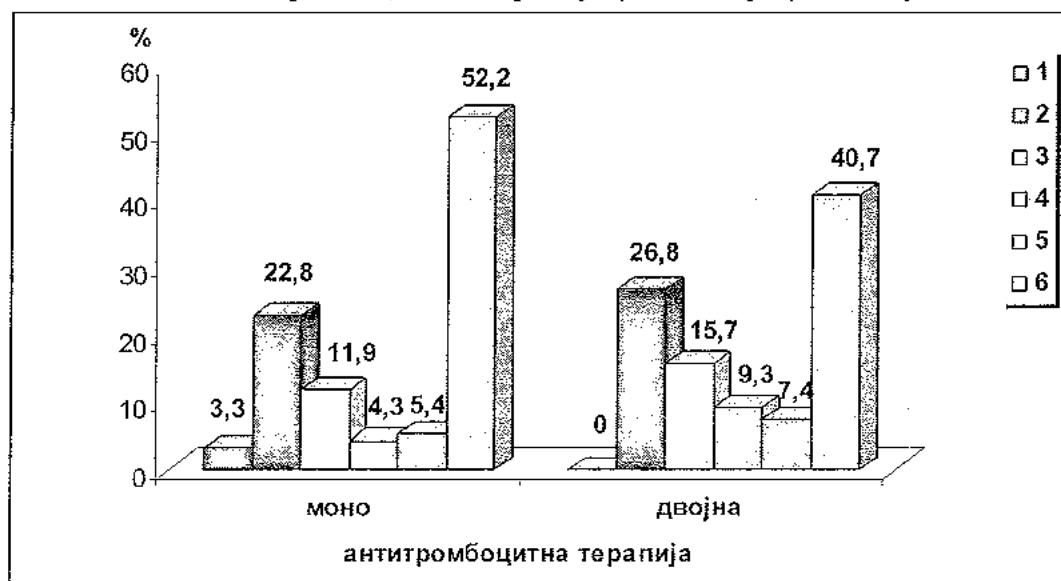


Во однос на дијагнозата која била индикација за оралнохируршката интервенција, дијагнозата хроничен пародонтит, со исклучок на дијагнозите под име “останато” е најчеста и кај испитаниците на моно и кај испитаниците на двојна терапија (22,8% vs 26,85%),(табела 50, слика 39).

Табела 50. Анти тромбоцитна терапија (моно/двојна)- ОХ дијагноза

ОХ дијагноза		Анти тромбоцитна терапија		Row
		моно	двојна	
Count	1 Пулпитис	3	0	3
Column Percent		3,26%	0,00%	
Count	2 Хриничен пародонтит	21	29	50
Column Percent		22,83%	26,85%	
Count	3 Заостанат и гангренозен корен	11	17	28
Column Percent		11,96%	15,74%	
Count	4 Импактиран заб	4	10	14
Column Percent		4,35%	9,26%	
Count	5 Циста	5	8	13
Column Percent		5,43%	7,41%	
Count	6 Останато	48	44	92
Column Percent		52,17%	40,74%	
Count	Вкупно	92	108	200

Слика 39. Анти тромбоцитна терапија (моно/двојна)- ОХ дијагноза



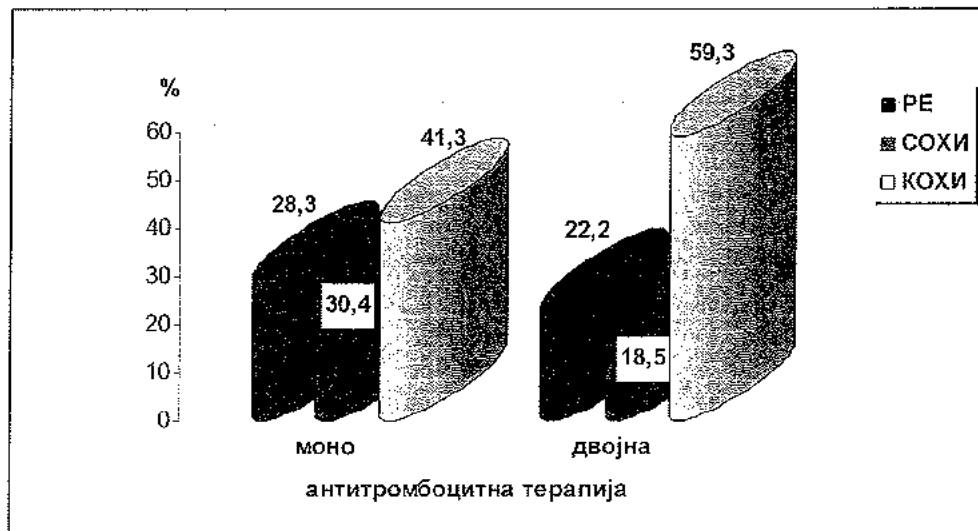
Рутинските екстракции на заби почесто се регистрираат кај испитаниците со моно терапија (28,3% vs 22,2%), сложените оралнохируршки интервенции исто така се почести кај испитаниците со моно терапија (30,4% vs 18,5%), додека кај пациентите кои примаат еден вид на антитромбоцитна терапија поретко се изведувани комплексни орално-хируршки интервенции во споредба со пациентите со двојна терапија (41,3% vs 59,3%). Овие опишани разлики меѓу групите со моно и двојна терапија, во зависност од сложеноста на оралнохируршката интервенција и статистички се потврдуваат како сигнификантни, односно значајни, (Табела 51, слика 40).

Табела 51. Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- ОХ интервенција

ОХ интервенција		Антитромбоцитна терапија		Row
		моно	двојна	
Count	PE	26	24	50
Column Percent		28,26%	22,22%	
Count	СОХИ	28	20	48
Column Percent		30,43%	18,52%	
Count	КОХИ	38	64	102
Column Percent		41,30%	59,26%	
Count	Вкупно	92	108	200

Chi-square=6,8 df=2 p=0,033

Слика 40. Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- ОХ интервенција



Пациентите со моно и двоја антитромбоцитна терапија незначајно се разликуваат во однос на количината на интраоперативното крвање ($p>0,05$). И во двете групи доминираат пациенти кај кои е измерено крвање во текот на самата интервенција со количина од 20 до 50 ml (51,1% vs 46,3%). Но, споредено со крваењето кај пациентите кои не примаат антитромбоцитна терапија, статистичката анализа потврди висока сигнификантна разлика и кај пациентите со моно и кај пациентите со двојна терапија, како резултат на значајно помала количина на интраоперативно крвање кај испитаниците од контролната група. Меѓу здравите испитаници доминираат 30(85,7%) со интраоперативно крвање помало од 20 ml. табела 52, слика 41

Табела 52. Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- интраоперативно крвање

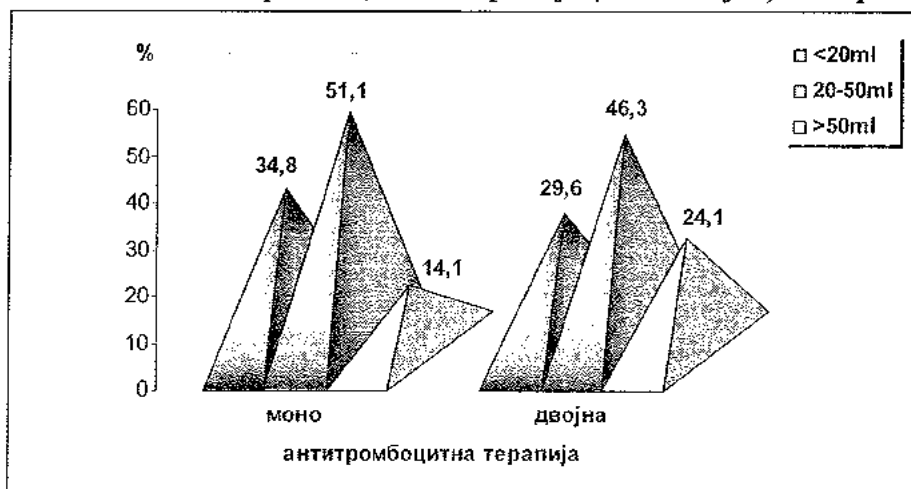
Интраоперативно крвање		Антитромбоцитна терапија		КГ
		моно	двојна	
Count	< 20 ml	32	32	30
Column Percent		34,78%	29,63%	85,71%
Count	20 – 50 ml	47	50	5
Column Percent		51,09%	46,30%	14,29%
Count	> 50 ml	13	26	0
Column Percent		14,13%	24,07%	0,00%
Count	Вкупно	92	108	35

Mann-Whitney $U=4405,0$ $Z=-1,36$ $p=0,17$ моно/двојна

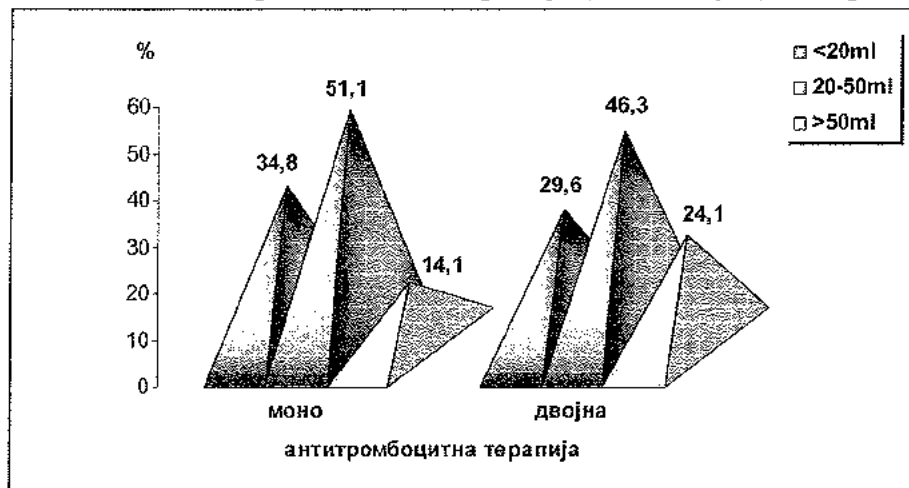
Mann-Whitney $U=755,0$ $Z=-4,56$ $p=0,000005$ моно/КГ

Mann-Whitney $U=767,5$ $Z=-10,28$ $p=0,000000$ двојна/КГ

Слика 41. Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- интраоперативно крвање



Слика 41. Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- интраоперативно крвање



Во групата на моно антитромбоцитна терапија повеќе од половина пациенти, односно 52(56,5%) имале Индекс на крвање периперативно одреден 0, што значи отсутно крвање, а најмал број и процент-3(3,3%) пациенти имале скор 3 за Индексот на крвање, што укажува на едидентно, свежо крвање кое не може да се контролира. Во групата испитаници со двојна антитромбоцитна терапија исто така доминираат пациенти-84(77,8%) со 0 скор на Индексот, а најмал е бројот и процентот на пациенти со скор 3 за Индексот на крвање. Во групата пак испитаници кои не примаат антитромбоцитна терапија 32(91,4%) имаат периперативно скор 0 за Индексот на крвање, додека испитаници со скор 3 за Индексот не се регистрираат.

Статистичката анализа покажа дека испитаниците со моно и двојна антитромбоцитна терапија сигнификантно се разликуваат во однос на вредностите на Индексот на крвање одреден периперативно ($p < 0,05$), дека испитаниците со моно терапија имаат високо сигнификантно ($p < 0,01$), а испитаниците со двојна терапија имаат сигнификантно ($p < 0,05$) различни скорови, односно вредности за Индексот на крвање одреден периперативно споредено со КГ, (табела 53, слика 42).

Табела 53. Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- Индекс на крвање/периперативно

Индекс на крвање/ периперативно		Антитромбоцитна терапија		КГ
		моно	двојна	
Count	0	52	84	32
Column Percent		56,52%	77,78%	91,43%
Count	1	24	10	2
Column Percent		26,09%	9,26%	5,71%
Count	2	13	10	1
Column Percent		14,13%	9,26%	2,86%
Count	3	3	4	0
Column Percent		3,26%	3,70%	0,00%

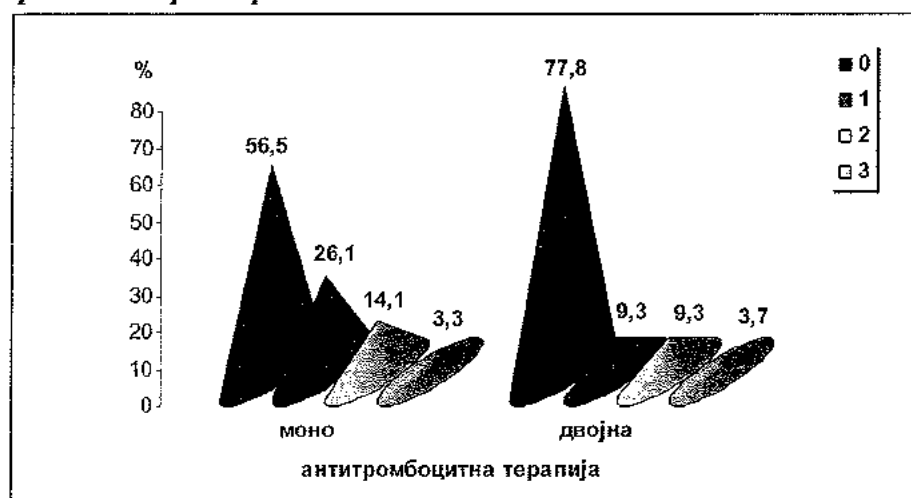
Count	Вкупно	92	108	35
-------	--------	----	-----	----

Mann-Whitney U=3970,5 Z=2,43 p=0,015 моно/двојна

Mann-Whitney U=1023,5 Z=-3,1 p=0,0019 моно/КГ

Mann-Whitney U=4020,0 Z=-2,3 p=0,021 двојна/КГ

Слика 42. Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- Индекс на крвање/периоперативно



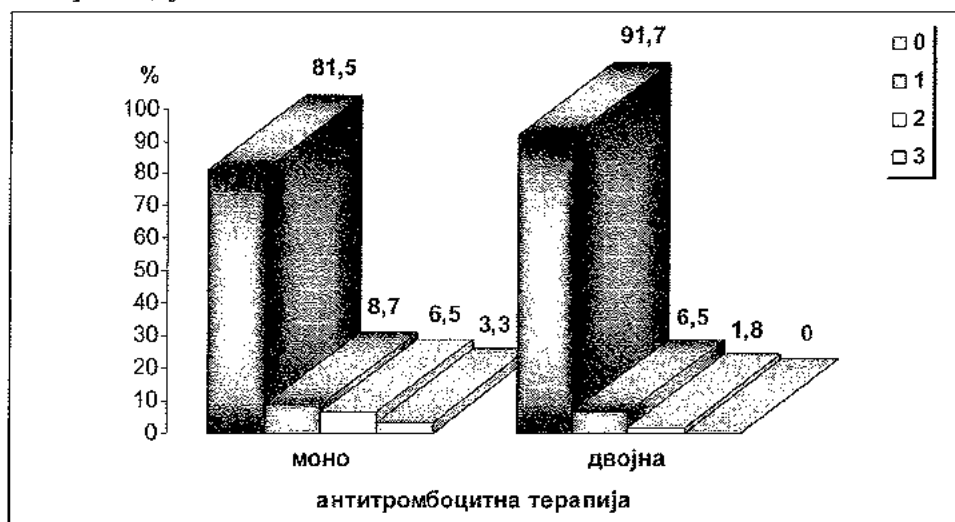
На контролниот преглед направен еден ден по интервенцијата, со скор 0 за Индексот на крвање биле 75(81,5%) испитаници со моно терапија, 99(91,7%) испитаници со двојна терапија, и сите 35 испитаници без антитромбоцитна терапија. Скор 2 за Индексот имале 6(6,5%) испитаници со моно, и само 2(1,85%) пациенти со двојна терапија. Скор 3 имале 3(3,3%) пациенти со моно терапија, и ниту еден со двојна терапија. И статистички се потврдува дека испитаниците со моно терапија имаат сигнификантно повисоки скорови за Индексот на крвање одредени еден ден по интервенциите во споредба со испитаниците со двојна терапија,(табела 54, слика 43).

Табела 54. Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- Индекс на крвање/1 ден по интервенција

Индекс на крвање/ 1 ден по интервенцијата		Антитромбоцитна терапија		КГ
		моно	двојна	
Count	0	75	99	35
Column Percent	0	81,52%	91,67%	0,00%
Count	1	8	7	0
Column Percent	1	8,70%	6,48%	0,00%
Count	2	6	2	0
Column Percent	2	6,52%	1,85%	0,00%
Count	3	3	0	0
Column Percent	3	3,26%	0,00%	0,00%
Count	Вкупно	92	108	35

Mann-Whitney U=4437,5 Z=-2,23 df=0,026 моно/двојна

Слика 43. . Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- Индекс на крвање/1 ден по интервенција



Два дена по оралнохируршките интервенции, скор 0 за Индексот на крвање е регистриран кај 86 (93,5%) испитаници со моно терапија , сите 108 испитаници со двојна антитромбоцитна терапија, и сите 35 испитаници без антитромбоцитна терапија. Во групата со моно терапија 5(5,4%) испитаници имале скор 1, и еден пациент имал скор 2,(табела 55).

Табела 55. . Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- Индекс на крвање/2 дена по интервенција

Индекс на крвање/ 2 дена по интервенцијата		Антитромбоцитна терапија		КГ
		моно	двојна	
Count	0	86	108	35
Column Percent	0	93,48%	100,00%	0,00%
Count	1	5	0	0
Column Percent	1	5,43%	0,00%	0,00%
Count	2	1	0	0
Column Percent	2	1,09%	0,00%	0,00%
Count	Вкупно	92	108	35

Седум дена по оралнохируршките интервенции, одредениот Индекс на крвање покажува дека речиси сите испитаници од сите групи се без крвање или со скор 0, односно само кај 2 пациенти со моно и исто толку со двојна антитромбоцитна терапија регистриран е скор 1 за Индексот, што укажува на постоење само на првични знаци на крвање кое брзо прекинува. Во сите анализирани релации, моно/двојна терапија, моно терапија/КГ, и двојна терапија/КГ, тестираните разлики во однос на вредноста на Индексот на крвање се статистички несигнификантни,(табела 56).

Табела 56. Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- Индекс на крвање/7 дена по интервенција

Индекс на крвање/ 7 дена по интервенцијата		Антитромбоцитна терапија		КГ
		моно	двојна	
Count	0	90	106	35
Column Percent		97,83%	98,15%	0,00%
Count	1	2	2	0
Column Percent		2,17%	1,85%	0,00%
Count	All Grps	92	108	35

Yates corrected=0,12 df=1 p=0,73 моно/двојна

Yates corrected=0,01 df=1 p=0,93 моно/КГ

Yates corrected=0,00 df=1 p=0,98 двојна/КГ

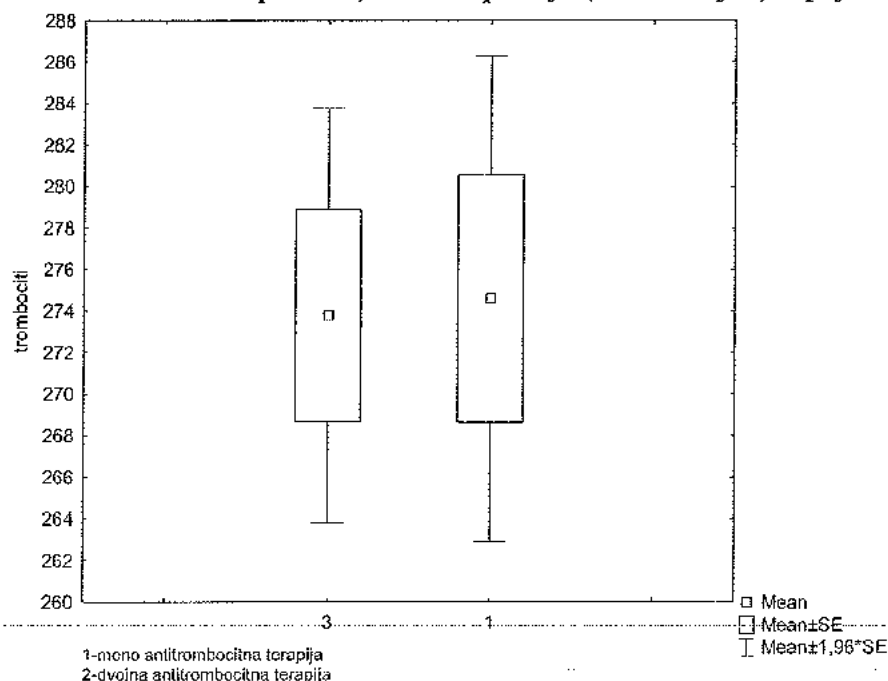
Просечниот број на тромбоцити во групата испитаници кои примаат еден вид на антитромбоцитна терапија од $274,6 \pm 57,2 \times 10^9 / L$ е несигнификантно поголем од просечниот број на тромбоцити во групата испитаници кои примаат двојна антитромбоцитна терапија, а кој има вредност од $273,8 \pm 52,9 \times 10^9 / L$. (табела 57, слика 44).

Табела 57. Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- број на тромбоцити

Descriptive Statistics								
Тромбоцити	N	Mean	Confidence -95,0%	Confidence +95,0%	Min.	Max.	SD	Std.err.
моно	92	274,61	262,77	286,45	154,0	414,0	57,2	5,9
двојна	108	273,78	263,68	283,89	168,0	412,0	52,9	5,1

t-test for independent samples=0,1 p=0,92

Слика 44. Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- број на тромбоцити



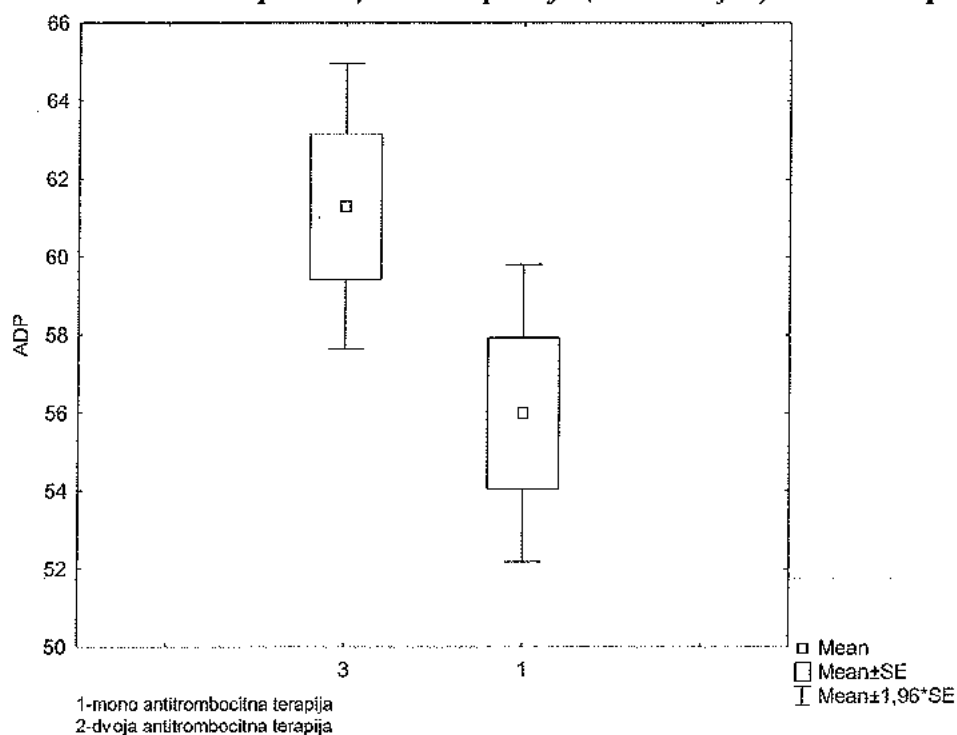
Тестираната разлика во просечната вредност на агрегометријата на тромбоцитите, меѓу групата испитаници со моно терапија ($56 \pm 18,6\%$) и групата испитаници со двојна антитромбоцитна терапија ($61,3 \pm 19,4\%$) има тренд на статистичка сигнификантност, односно значајност. табела 58, слика 45

Табела 58. Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- ADP на тромбоцити

Descriptive Statistics								
ADP	N	Mean	Confidence - 95,0%	Confidence +95,0%	Min.	Max.	SD	Std.err.
моно	92	56,00	52,14	59,85	2,0	88,0	18,6	1,9
двојна	108	61,29	57,59	65,00	7,0	89,0	19,4	1,9

t-test for independent samples=1,96 p=0,052

Слика 45. Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- ADP на тромбоцити



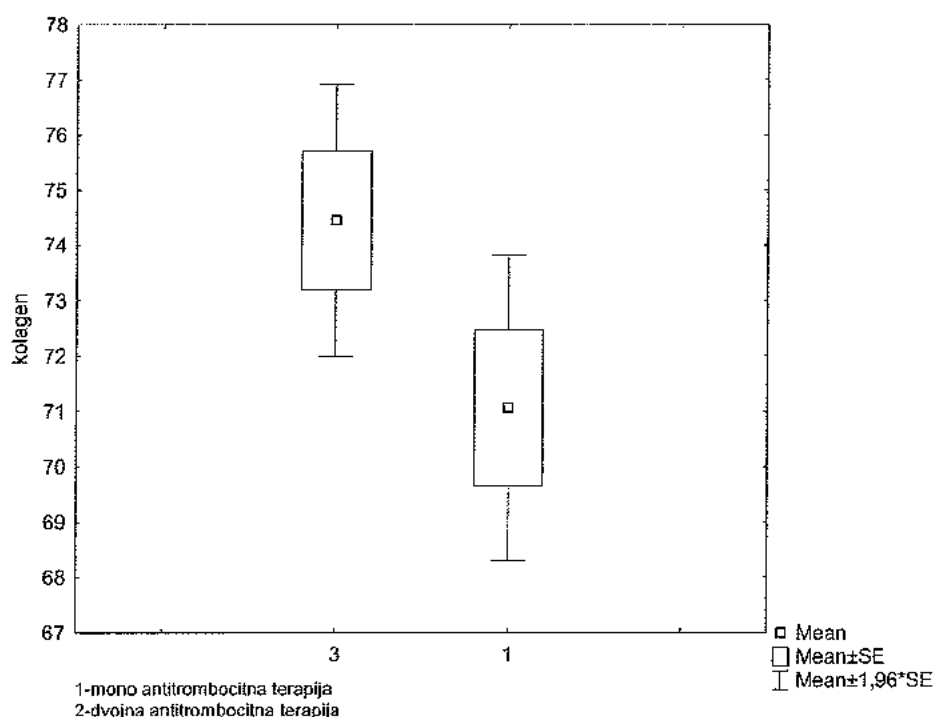
Просечната вредност на колагенот во групата испитаници со моно антитромбоцитна терапија изнесува $71,1 \pm 13,5\%$, додека во групата испитаници со двојна терапија изнесува $74,5 \pm 13,1\%$. Разликата во просечната вредност на колагенот меѓу двете групи испитаници статистички е несигнификантна, односно незначајна, (табела 59, слика 46).

Табела 59. Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- колаген

колаген	N	Mean	Confidence - 95,0%	Confidence +95,0%	Min.	Max.	SD	Std.err.
моно	92	71,06	68,26	73,86	23,0	96,0	13,5	1,4
двојна	108	74,46	71,97	76,96	14,0	97,0	13,1	1,3

t-test for independent samples=1,8 p=0,07

Слика 46. Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- колаген



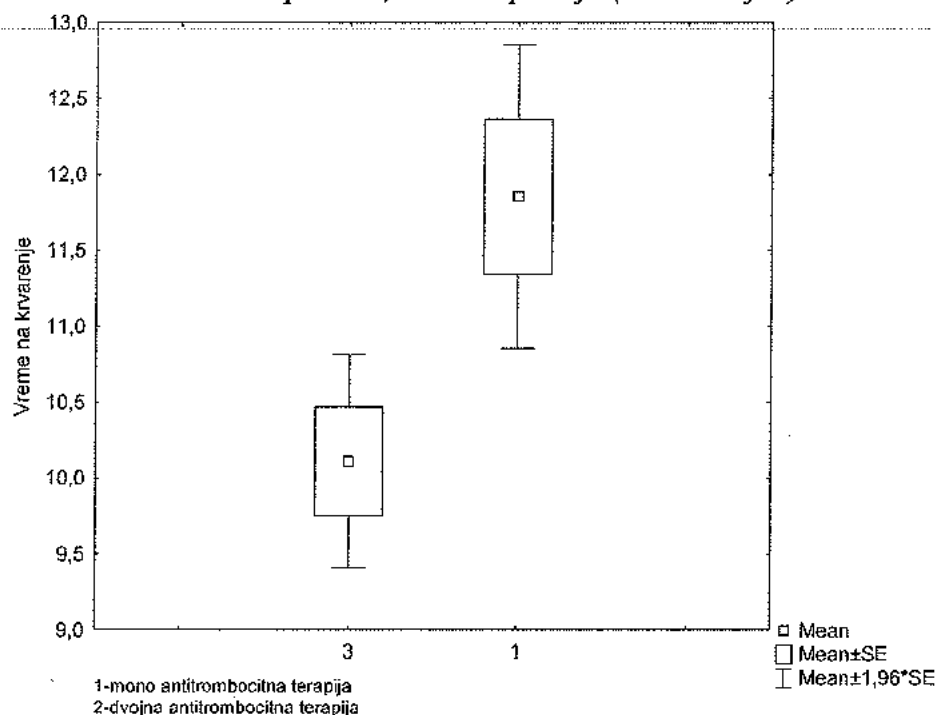
Тестираната разлика во просечното време на крвање меѓу анализираниите две групи испитаници е статистички високо сигнификантна ($p < 0,01$), како резултат на значајно повисо продолжено просечно време на крвање кај испитаниците со моно антитромбоцитна терапија во споредба со испитаниците со двојна терапија ($11,85 \pm 4,9$ мин vs $10,1 \pm 3,7$ мин). (табела 60, слика 47).

Табела 60. Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- колаген

Време на крвање	N	Mean	Confidence - 95,0%	Confidence +95,0%	Min.	Max.	SD	Std.err.
моно	92	11,85	10,84	12,86	4,38	26,17	4,9	0,5
двојна	108	10,11	9,4	10,82	3,53	21,54	3,7	0,4

t-test for independent samples=2,87 p=0,0047

Слика 47. . Антитромбоцитна терапија (моно/двојна)- колаген



ШЬ. ВРЕМЕТРАЕЊЕ НА ТЕРАПИЈАТА

Во овој дел од истражувањето прикажани се резултатите добиени со испитување на испитаниците од ИГ, кои се анализирани и поделени во три групи, во однос на времетраењето на антиромбоцитната терапија, и тоа група од 10 пациенти кои примале антиромбоцитна терапија во времетраење до 6 месеци, група од 47 испитаници кои 6 до 12 месеци биле ставени на антиромбоцитна терапија, и 143 пациенти кај кои основната дијагноза индицирала примена на антиромбоцитна терапија повеќе од една година.

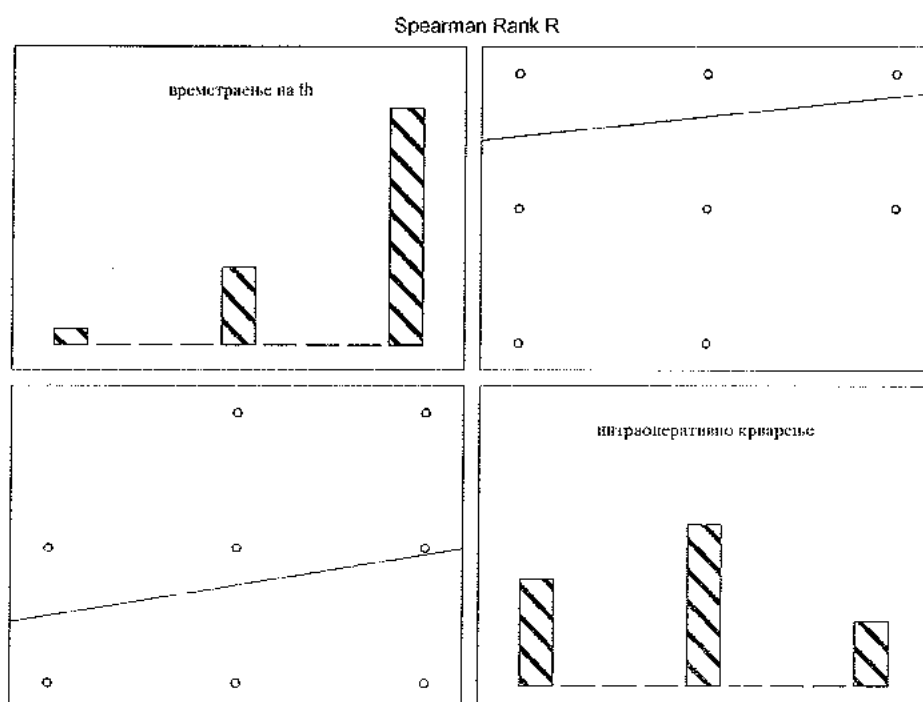
Во табела 70 прикажана е дистрибуцијата на испитаниците кои примаат антиромбоцитна терапија до 6 месеци, од 6 до 12 месеци, и повеќе од 12 месеци, во однос на количината на интраоперативно крвање.

Табела 70. Времетраење на антитромбоцитна th/ интраоперативно крвање

Интраоперативно крвање		Времетраење на антитромбоцитната терапија			Row
		до 6 мес.	6-12 мес.	повеќе од 12 мес.	
Count	< 20 ml	7	15	42	64
Column Percent		70,00%	31,91%	29,37%	
Count	20 – 50 ml	3	26	68	97
Column Percent		30,00%	55,32%	47,55%	
Count	> 50 ml	0	6	33	39
Column Percent		0,00%	12,77%	23,08%	
Count	ВКУПНО	10	47	143	200

Со непараметарскиот Spearman-ов коефициент на ранг корелација ја испитувавме поврзаноста, односно корелацијата меѓу времетраењето на антитромбоцитната терапија и количината на интраоперативното крвање. Меѓу овие две варијабли постои статистички сигнификантна позитивна, директна корелација, што значи дека со зголемување на времетраењето на антитромбоцитната терапија се зголемува и јачината на интраоперативното крвање, и обратното, кај испитаниците кои помалку време примале ваков вид на терапија измерена е и помала количина на крв во тек на изведување на оралнохируршките интервенции.

Слика 47. Времетраење на антитромбоцитна th/ интраоперативно крвање



Spearman Rank R=0,15 t=2,19 p=0,029

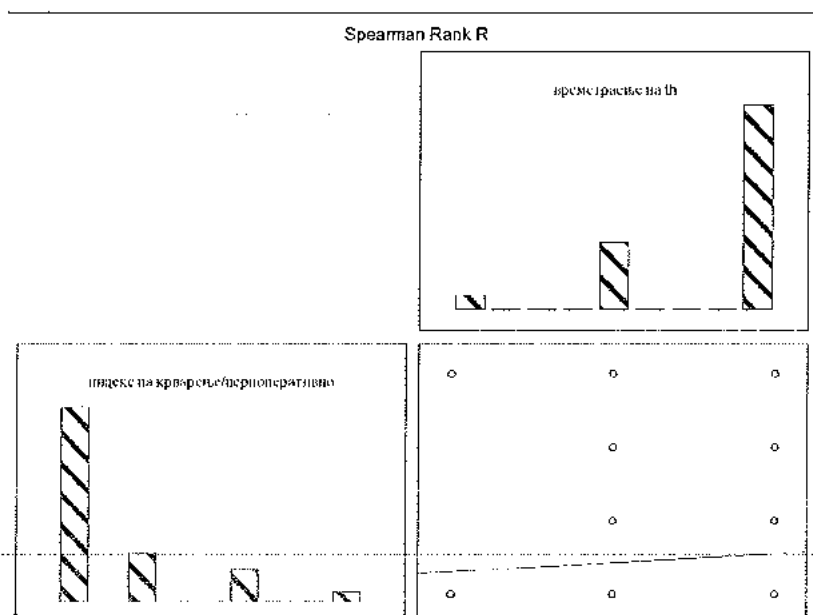
Вредностите на Индексот на крвање одредени периоперативно кај испитаниците со антитромбоцитната терапија, во зависност од должината на примање на таа терапија, до 6 месеци, од 6 до 12 месеци, и повеќе од една година се прикажани во табела 71 .

Табела 71. Времетраење на антитромбоцитна th/ Индекс на крвање-периоперативно

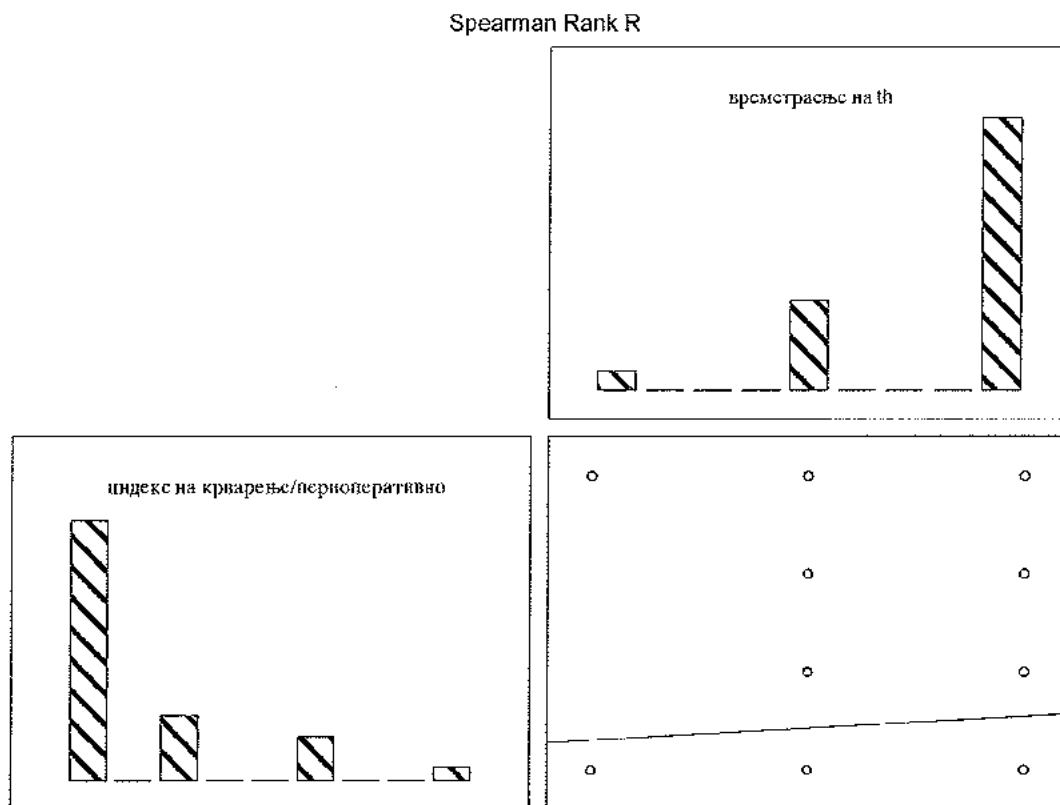
Индекс на крвање/ периоперативно		Времетраење на антитромбоцитната терапија			Row
		до 6 мес.	6-12 мес.	повеќе од 12 мес.	
Count	0	9	33	94	136
Column Percent	0	90,00%	70,21%	65,73%	
Count	1	0	9	25	34
Column Percent	1	0,00%	19,15%	17,48%	
Count	2	0	4	19	23
Column Percent	2	0,00%	8,51%	13,29%	
Count	3	1	1	5	7
Column Percent	3	10,00%	2,13%	3,50%	
Count	All Grps	10	47	143	200

Spearman Rank R=0,089 t=1,26 p=0,21

Меѓу времетраењето на антитромбоцитната терапија и Индексот на крвање одреден во текот на оралнохируршките интервенции, постои позитивна, односно директна корелација, која укажува дека подолго време на примање антитромбоцитна терапија е поврзано и со поголеми скорови за Индексот на крвање во тек на интервенциите. Но, оваа корелација, односно поврзаност статистички е несигнификантна, односно незначајна.



Слика 48. Времетраење на антиромбоцитна th/ Индекс на крвање-периперативно



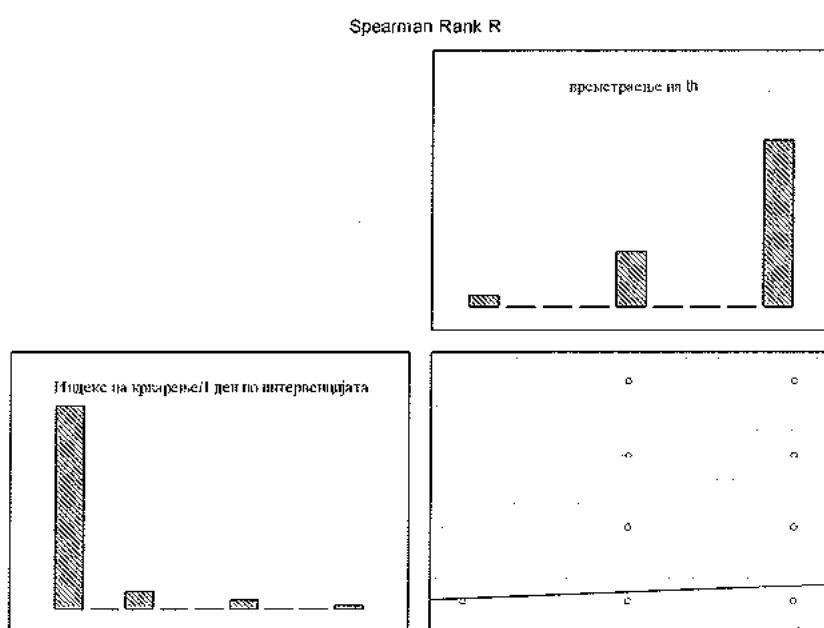
Вредностите на Индексот на крвање одредени еден ден по направените оралнохируршки интервенции, кај испитаниците на антиромбоцитната терапија, во зависност од должината на примање на таа терапија (до 6 месеци, од 6 до 12 месеци, и повеќе од една година) се прикажани во табела 72.

Табела 72. Времетраење на антиромбоцитна th/ Индекс на крвање- 1 ден по интервенција

Индекс на крвање/ 1 ден по интервенција		Времетраење на антиромбоцитната терапија			Row
		до 6 мес.	6-12 мес.	повеќе од 12 мес.	
Count	0	10	43	121	174
Column Percent	0	100,00%	91,49%	84,62%	
Count	1	0	1	14	15
Column Percent	1	0,00%	2,13%	9,79%	
Count	2	0	2	6	8
Column Percent	2	0,00%	4,26%	4,20%	
Count	3	0	1	2	3
Column Percent	3	0,00%	2,13%	1,40%	
Count	Вкупно	10	47	143	200

Испитуваната корелација меѓу времетраењето на антиромбоцитната терапија и Индексот на крвање првиот ден по оралнохируршките интервенции е позитивна, статистички несигнификантна.

Слика 49. Времетраење на антиромбоцитна th/ Индекс на крвање- 1 ден по интервенција



Spearman Rank R=0,11 t=1,59 p=0,11

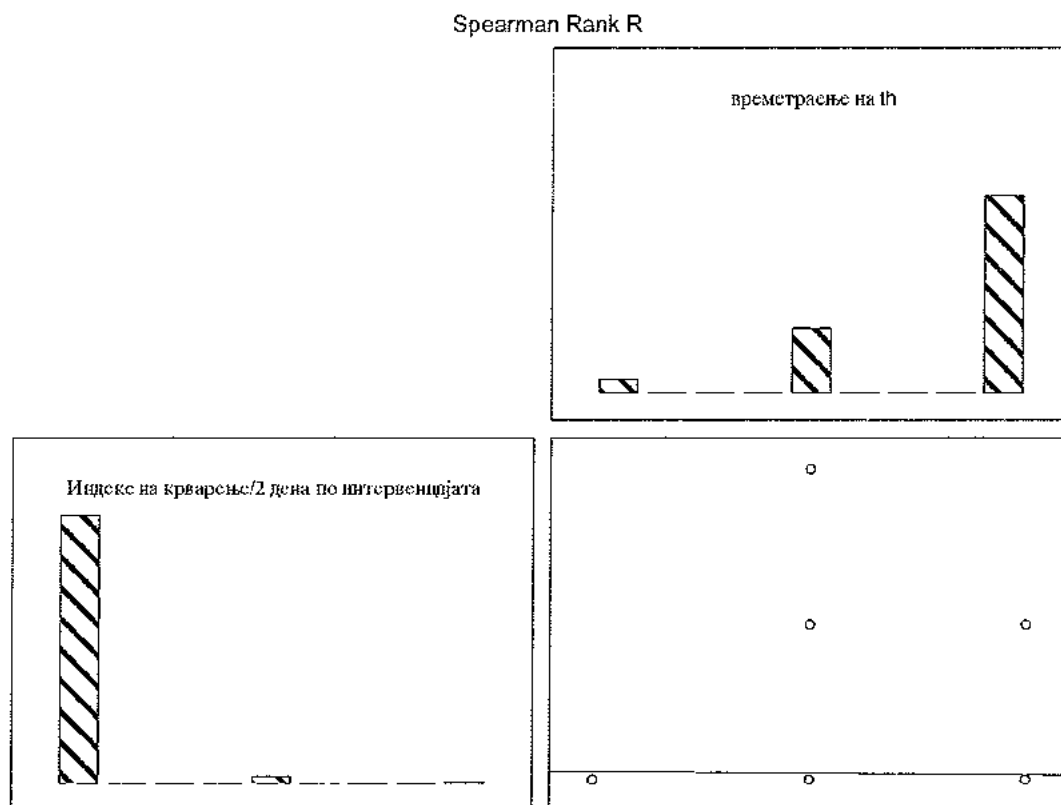
Вредностите на Индексот на крвање одредени вториот ден по направените оралнохируршки интервенции, кај испитаниците со антиромбоцитната терапија, во зависност од должината на примање на таа терапија (до 6 месеци, од 6 до 12 месеци, и повеќе од една година) се прикажани во табела 73.

Табела 73. Времетраење на антиромбоцитна th/ Индекс на крвање - 2 ден по интервенција

Индекс на крвање/ 2 дена по интервенција		Времетраење на антиромбоцитната терапија			Row
		до 6 мес.	6-12 мес.	повеќе од 12 мес.	
Count	0	10	45	139	194
Column Percent		100,00%	95,74%	97,20%	
Count	1	0	1	4	5
Column Percent		0,00%	2,13%	2,80%	
Count	2	0	1	0	1
Column Percent		0,00%	2,13%	0,00%	
Count	All Grps	10	47	143	200

Вредностите на Индексот на крвање 2 дена по интервенциите се обратно пропорционално поврзани со должината на антиотромбоцитната терапија. Таа поврзаност е негативна, индиректна, и покажува дека кај испитаниците кои примаат подолго време антиагрегациска терапија се регистрираат пониски вредности за Индексот, но статистички оваа поврзаност е несигнификантна.

Слика 50. Времетраење на антиотромбоцитна th/ Индекс на крвање - 2 ден по интервенција



Spearman Rank R=-0,013 t=-0,19 p=0,85

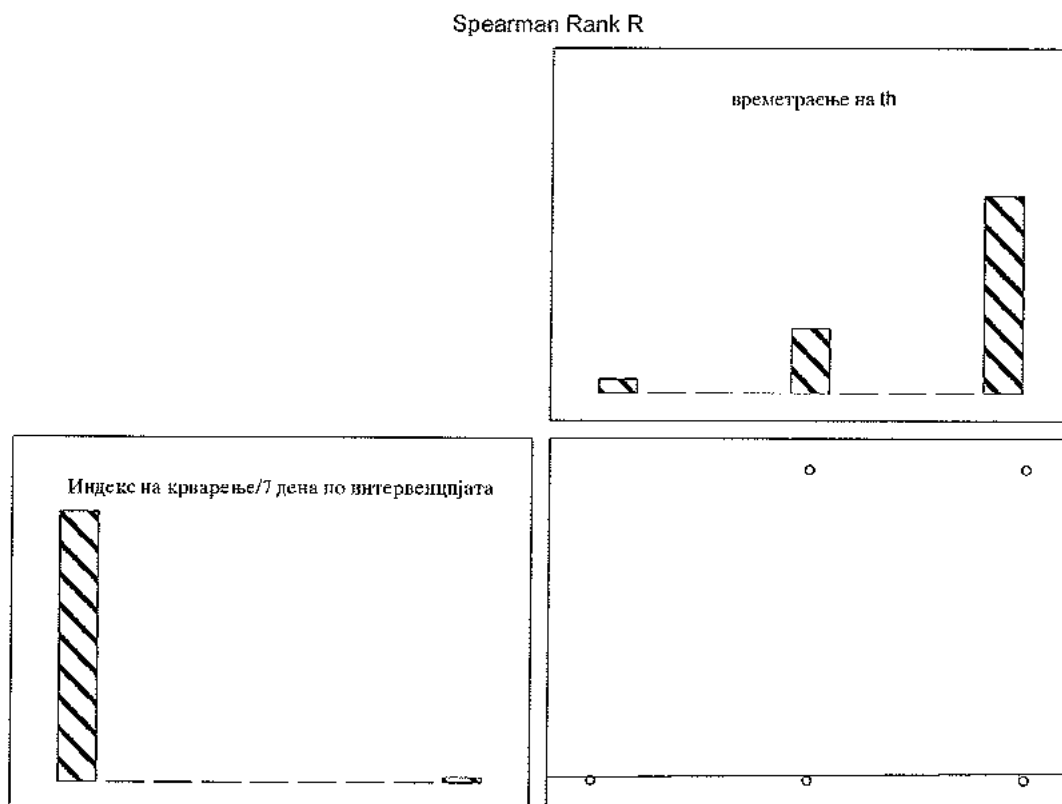
Во табела 74 прикажани се вредностите на Индексот на крвање една недела по извршените интервенции, а во зависност од должината на примање на антиотромбоцитна терапија (до 6 месеци, од 6 до 12 месеци, и повеќе од 12 месеци).

Табела 74. Времетраење на антиотромбоцитна th/ Индекс на крвање - 7 ден по интервенција

Индекс на крвање/ 7 дена по интервенција		Времетраење на антиотромбоцитната терапија			Row
		до 6 мес.	6-12 мес.	повеќе од 12 мес.	
Count	0	10	46	140	196
Column Percent		100,00%	97,87%	97,90%	
Count	1	0	1	3	4
Column Percent		0,00%	2,13%	2,10%	
Count	All Grps	10	47	143	200

Помеѓу времетраењето на антиромбоцитната терапија и вредностите на Индексот на крвање одреден една недела по денталната интервенција, постои позитивна, статистички несигнификантна корелација, односно поврзаност.

Слика 51. Времетраење на антиромбоцитна тн/ Индекс на крвање - 7 ден по интервенција



Spearman Rank R=0,015 t=0,21 p=0,83

IV. СРЕДСТВА ЗА ЛОКАЛНА ХЕМОСТАЗА

Во овој дел од истражувањето прикажани се ефектите од применетите мерки на локална хемостаза врз постоперативното крвавење по изведените инвазивни дентални процедури.

Во табела 61 прикажана е структурата на користените средства за локална хемостаза кај испитаниците од контролната група, и кај испитаниците кои примаат антитромбоцитна терапија. Трансексемична киселина е аплицирана само кај пациентит кои примаат одредена антитромбоцитна терапија. Surgicel е аплицирано кај 33(29,7%) здрави испитаници, и кај 78(70,3%) испитаници на антитромбоцитна терапија. ZnooC завој е ставено кај 2(2,9%) испитаници од КГ, и кај 68(97,1%) испитаници од ИГ, додека Almetex по оралнохируршките интервенции добиле само пациентите на антитромбоцитна терапија.

Табела 61. Средства за локална хемостаза- КГ/ИГ

групи		Средства за локална хемостаза				Row
		Трансексемична киселина	Surgicel	ZnooC zavoj	Almetex	
Count	КГ	0	33	2	0	35
Column Percent		0,00%	29,73%	2,86%	0,00%	
Count	ИГ	22	78	68	32	200
Column Percent		100,00%	70,27%	97,14%	100,00%	
Count	Вкупно	22	111	70	32	235

Во табела 62 прикажана е дистрибуцијата на пациентите класифицирани според основната дијагноза ангина пекторис, миокарден инфаркт, стентирани, бајпасирани пациенти, и пациенти со мозочен инсулт, во зависност од видот на средството за локална хемостаза, кое им било аплицирано по извршените оралнохируршки интервенции. Пациентите со ангина пекторис, со миокарден инфаркт и стентирани пациенти најчесто добиле како локално хемостатско средство Surgicel, додека кај бајпасираните пациенти и пациентите со цереброваскуларен инсулт најчесто било аплицирано ZnooC завој.

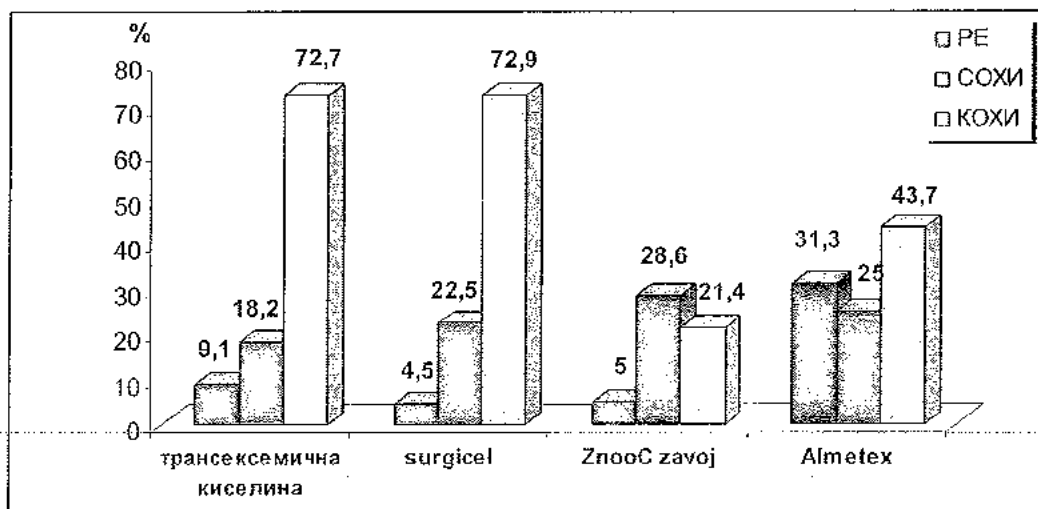
Статистичката анализа покажа дека групите на пациенти не се разликуваат сигнификантно во однос на користеното средство за локална хемостаза.

Табела 62. Средства за локална хемостаза- КГ/ИГ

Дијагноза по индикација		Средства за локална хемостаза				Row
		Трансексемична киселина	Surgicel	ZnooC zavoј	Almetex	
Count	АП	5	17	12	5	39
Row Percent		12,82%	43,59%	30,77%	12,82%	
Count	МИ	1	17	16	6	40
Row Percent		2,50%	42,50%	40,00%	15,00%	
Count	ВАС	5	18	10	4	37
Row Percent		13,51%	48,65%	27,03%	10,81%	
Count	КАБ	3	16	18	6	43
Row Percent		6,98%	37,21%	41,86%	13,95%	
Count	ЦВИ	8	10	12	11	41
Row Percent		19,51%	24,39%	29,27%	26,83%	
Count	Вкупно	22	78	68	32	200

Chi-square=15,93 df=12 p=0,19

Дистрибуцијата на испитаниците со различна дијагноза која била индикација за оралнохируршка интервенција, а во зависност од типот на аплицирано средство за локална хемостаза е прикажана во табела 63. Од прикажаното може да се заклучи дека Almetex не е аплицирано кај ниту еден пациент со пулпитис, останатите средства се аплицирани кај подеднаков прцент на пациенти со пулпитис. Кај најголем број и процент на испитаници со хроничен пародонтит – 51(83,6%), кај најголем број и процент на пациенти со екстракција на заостанати и гангренозни корени – 23(69,7%), импактирани заби – 26(86,7%), и повеќе од половина пациенти со цисти – 8(57,1%) како локално средство за хемостаза користен е Surgicel.



Табела 63. Средства за локална хемостаза- ОХ дијагноза

ОХ дијагноза		Средства за локална хемостаза				Row
		Трансексемична киселина	Surgicel	ZnooC zavoј	Almetex	
Count	Пулпитис	1	1	1	0	3
Row Percent		33,33%	33,33%	33,33%	0,00%	
Count	Хронична парадентопатија	6	51	1	3	61
Row Percent		9,84%	83,61%	1,64%	4,92%	
Count	Заостанат и гангренозен заб	1	23	1	8	33
Row Percent		3,03%	69,70%	3,03%	24,24%	
Count	Импактиран заб	2	26	0	2	30
Row Percent		6,67%	86,67%	0,00%	6,67%	
Count	Циста	5	8	0	1	14
Row Percent		35,71%	57,14%	0,00%	7,14%	
Count	Останато	7	2	67	18	94
Row Percent		7,45%	2,13%	71,28%	19,15%	
Count	All Grps	22	111	70	32	235

Во однос на сложеноста и комплексноста на оралнохируршките интервенции, и користените средства за локална хемостаза дистрибуцијата прикажана во табела 64 и слика 42 презентира дека од 22 испитаници кај кои е аплицирана трансексемична киселина 16(72,7%) биле пациенти со комплексна дентална интервенција, од 111 испитаници кај кои е дадено Surgicel исто така доминантен дел – 81(73%) се третирани со комплексни оралнохируршки интервенции, 50% пациенти кај кои е аплициран ZnooC zavoј се во групата со рутински екстракции на заби, додека Almetex е ординиран кај 32 испитаници од кои 43,75% се со комплексни оралнохируршки интервенции, 31,25% се со рутински екстракции на заб. Овие опишани разлики и статистички се потврдуваат како високо сигнификантни, односно значајни.

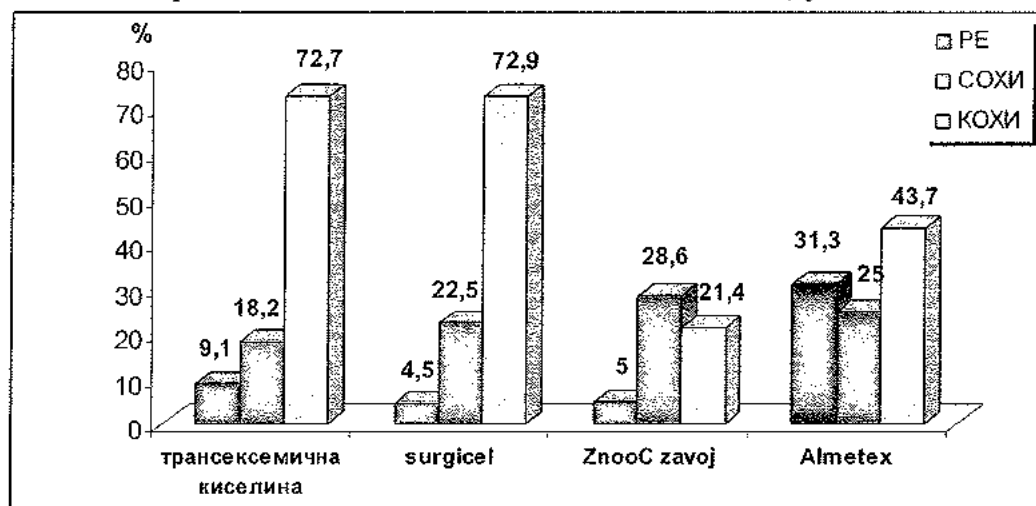
Табела 64. Средства за локална хемостаза- ОХ индикација

ОХ индикација		Средства за локална хемостаза				Row
		Трансексемична киселина	Surgicel	ZnooC zavoј	Almetex	
Count	PE	2	5	35	10	52
Column Percent		9,09%	4,50%	50,00%	31,25%	
Count	COXI	4	25	20	8	57
Column Percent		18,18%	22,52%	28,57%	25,00%	
Count	KOXI	16	81	15	14	126
Column Percent		72,73%	72,97%	21,43%	43,75%	

Count	All Grps	22	111	70	32	235
-------	----------	----	-----	----	----	-----

Pearson Chi-square=67,43 df=6 p=0,000000

Слика 42. Средства за локална хемостаза- ОХ индикација



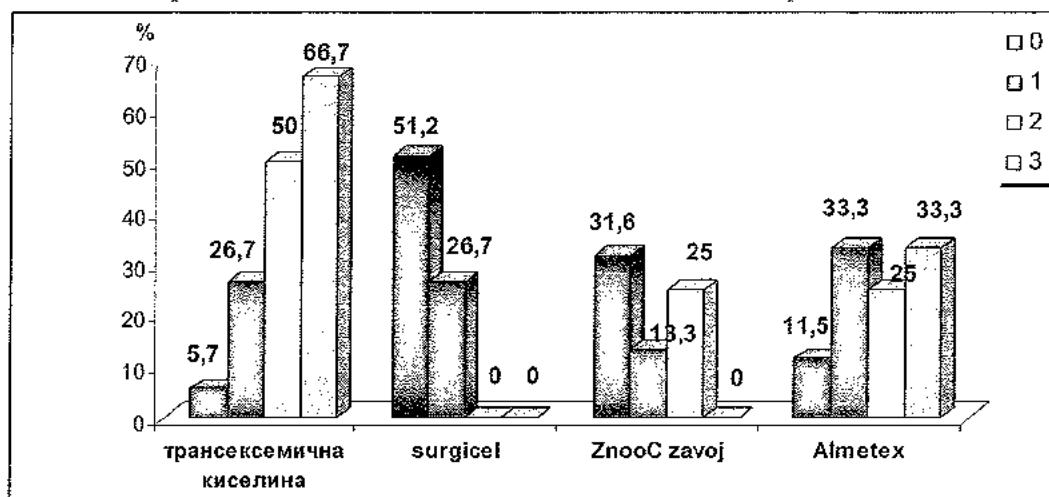
Индексот на крвање одреден еден ден по интервенцијата, сигнификантно се разликува кај испитаниците во зависност од видот на локалното средство за хемостаза. Околу 50% пациенти кои имале Индекс на крвање 0, односно немале крвање, примиле локално Surgicel, а најмал процент од нив-5,7% трансексемична киселина. Во групата пациенти кои имале Индекс на крвање 1, 33,3% примиле Almetex, најмал е процентот-13,3% кај кои локално е аплициран ZnooC завој. Половина од пациентите кои имале еден ден по интервенцијата скор 2 за Индексот на крвање примиле трансексемична киселина, нема испитаници во оваа група со аплициран Surgicel. и во групата испитаници со скор 3 за Индексот на крвање, трансексемична киселина примиле доминаантен процент на испитаници-66,7%, нема испитаници кај кои било аплицирано Surgicel и завој ZnooC. (табела 65, слика 43).

Табела 65. Средства за локална хемостаза- Индекс на крвање/1 ден по интервенција

Индекс на крвање/ 1 ден по интервенцијата		Средства за локална хемостаза				Row
		Трансексемична киселина	Surgicel	ZnooC zavoј	Almetex	
Count	0	12	107	66	24	209
Row Percent	0	5,74%	51,20%	31,58%	11,48%	
Count	1	4	4	2	5	15
Row Percent	1	26,67%	26,67%	13,33%	33,33%	
Count	2	4	0	2	2	8
Row Percent	2	50,00%	0,00%	25,00%	25,00%	
Count	3	2	0	0	1	3
Row Percent	3	66,67%	0,00%	0,00%	33,33%	
Count	All Grps	22	111	70	32	235

Kruskal-Wallis H=42,43 p=0,0000

Слика 43. Средства за локална хемостаза- Индекс на крвавење/1 ден по интервенција



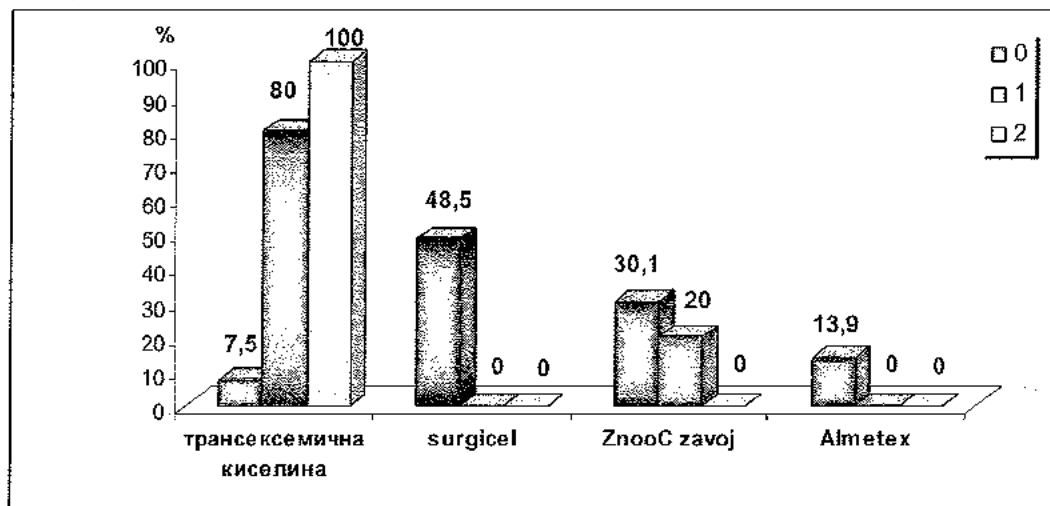
Два дена по интервенцијата, 229 пациенти имале скор 0 за Индексот на крвавење, меѓу кои 111(48,5%) добиле локално Surgicel, најмал дел од нив-17(7,4%) добиле трансексемична киселина. Од 5-те испитаници со скор 1 за Индексот на крвавење, 4(80%) добиле трансексемична киселина, 1(20%) завој ZnOOZ завој. Еден пациент по 2 дена од интервенцијата имла скор 2 за Индексот на крвавење и кај него била аплицирана трансексемична киселина. Тестираните разлики во дистрибуцијата на испитаници со скор 0, 1 и 2 за Индексот на крвавење, а во зависност од видот на аплицирано средство за локална хемостаза се статистички високо сигнификантни, односно значајни, (табела 66, слика 44).

Табела 66. Средства за локална хемостаза- Индекс на крвавење/2 дена по интервенција

Индекс на крвавење/ 2 дена по интервенцијата		Средства за локална хемостаза				Row
		Трансексемична киселина	Surgicel	ZnooC zavoј	Almetex	
Count	0	17	111	69	32	229
Column Percent	0	7,42%	48,47%	30,13%	13,97%	
Count	1	4	0	1	0	5
Column Percent	1	80,00%	0,00%	20,00%	0,00%	
Count	2	1	0	0	0	1
Column Percent	2	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
Count	All Grps	22	111	70	32	235

Kruskal-Wallis H=39,99 p=0,0000

Слика 44. Средства за локална хемостаза- Индекс на крвање/2 дена по интервенција



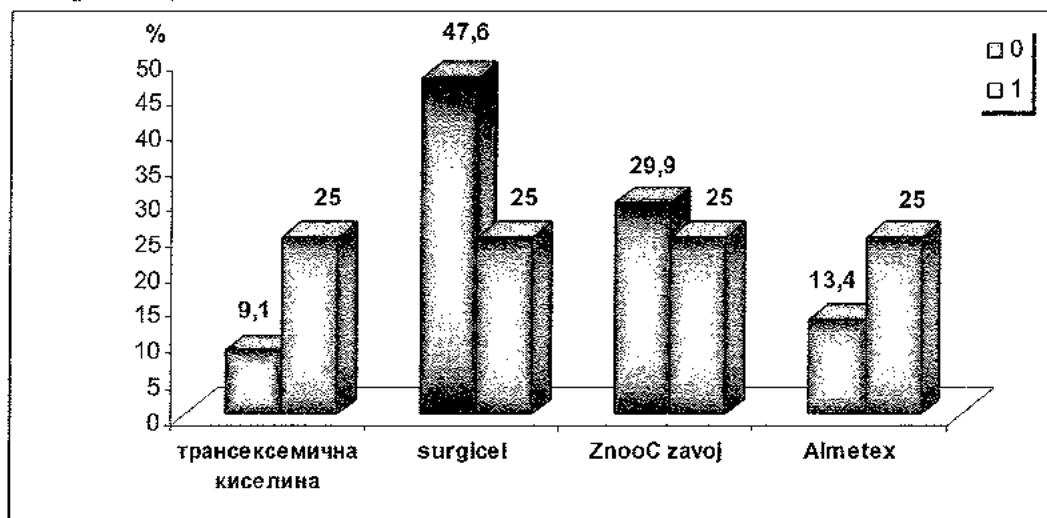
Нема значајна разлика меѓу вредностите на Индексот на крвање одреден една недела по оралнохируршките интервенции, и видот на аплицираното средство за локална хемостаза. Меѓу испитаниците со скор 0 за Индексот на крвање, 47,6% примиле локално Surgicel, 29,9% ZnооС завој, 13,4% Almetex, кај останатите 9,1% било аплицирана трансексемична киселина. Во групата од 4 пациенти кои имале скор 1 за Индексот на крвање, подеднаков е процентот на испитаници-25% кои локално примиле трансексемична киселина, Surgicel, завој ZnооС, и Almetex..(табела 67, слика 45).

Табела 67. Средства за локална хемостаза- Индекс на крвање/7 дена по интервенција

Индекс на крвање/ 7 дена по интервенцијата		Средства за локална хемостаза				Row
		Трансексемична киселина	Surgicel	ZnooC zavoј	Almetex	
Count	0	21	110	69	31	231
Column Percent		9,09%	47,62%	29,87%	13,42%	
Count	1	1	1	1	1	4
Column Percent		25,00%	25,00%	25,00%	25,00%	
Count	All Grps	22	111	70	32	235

Kruskal-Wallis H=1,9 p=0,59

Слика 45. Средства за локална хемостаза- Индекс на крвавење/7 дена по интервенција



Во табела 68 прикажана е дистрибуцијата на испитаниците со континуирана и прекината антитромбоцитна терапија, во однос на типот на применето средство за локална хемостаза. Меѓу испитаниците кои се со континуирана антитромбоцитна терапија, превалираат 41% пациенти кои по извршената оралнохируршка интервенција добиле Surgicel, најмал процент-13% добиле трансексемична киселина. Во групата испитаници кај кои антитромбоцитната терапија била прекината, исто така најмал процент пациенти-9% примиле локално трансексемична киселина, додека кај најголем процент-41% било ставено ZnooC zavoј.

Статистичката анализа направена со Pearson Chi-square тестот не потврди дека разликите во користените средства за локална хемостаза меѓу групата испитаници со континуирана и прекината антитромбоцитна терапија е статистички сигнификантна, односно значајна.

Табела 68. Средства за локална хемостаза- К/П антитромбоцитна терапија

Континуирана/прекината антитромбоцитна терапија		Средства за локална хемостаза				Row
		Трансексемична киселина	Surgicel	ZnooC zavoј	Almetex	
Count	К	13	41	27	19	100
Row Percent		13,00%	41,00%	27,00%	19,00%	
Count	П	9	37	41	13	100
Row Percent		9,00%	37,00%	41,00%	13,00%	
Count	вкупно	22	78	68	32	200

Pearson Chi-square=4,94 df=3 p=0,18

Испитаниците кои примаат моно или двојна антитромбоцитна терапија, сигнификантно се разликуваат во однос на средствата за хемостаза кои им биле аплицирани локално. Овој статистички коментар е резултат на тестираната разлика во дистрибуцијата прикажана во табела 69 и слика 46. Така, ZnooC

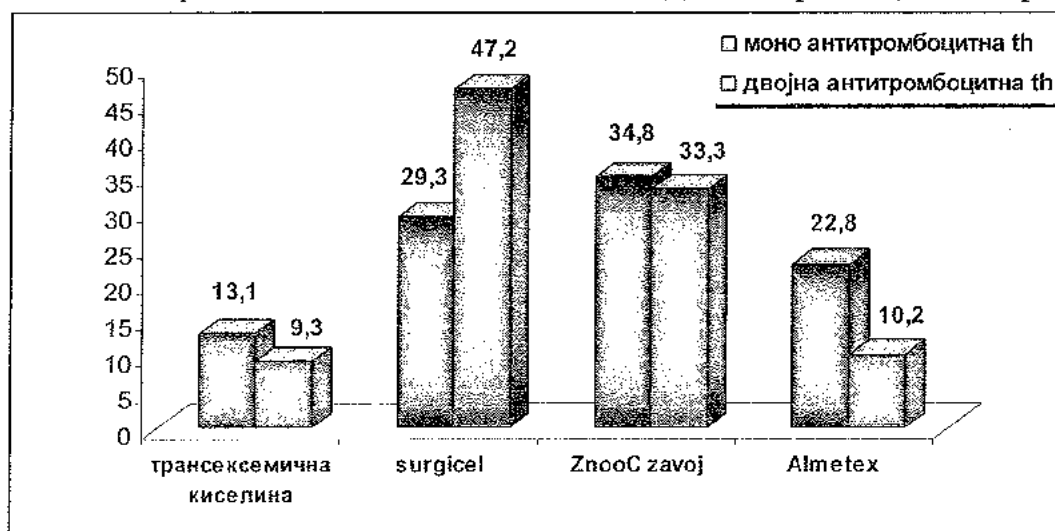
завој е најчесто користено средство кај испитаниците кои примаат еден вид на антиагрегациски лек-32(34,8%), додека кај најголем број и процент на пациенти кои истовремено примаат два вида антиагрегациски препарати-51(47,2%) локално како средство за хемостаза е аплициран Surgicel.

Табела 69. Средства за локална хемостаза- М/Д антитромбоцитна терапија

моно/двојна антитромбоцитна терапија		Средства за локална хемостаза				Row
		Трансексемична киселина	Surgicel	ZnooC zavoј	Almetex	
Count	М	12	27	32	21	92
Row Percent		13,04%	29,35%	34,78%	22,83%	
Count	Д	10	51	36	11	108
Row Percent		9,26%	47,22%	33,33%	10,19%	
Count	вкупно	22	78	68	32	200

Pearson Chi-square=9,71 df=3 p=0,02

Слика 46. Средства за локална хемостаза- М/Д антитромбоцитна терапија



ДИСКУСИЈА

ДИСКУСИЈА

Кардиоваскуларните заболувања во моментот претставуваат примарна причина за морбидитетот и морталитетот во нашата земја како и во светот пошироко.

Проширувањето на индикациите за употреба на антитромбоцитините агенси во третманот на овие болести води кон тоа да стоматолозите се соочуваат со се повеќе индивидуи кои примаат антиагрегациска терапија. Оваа терапија значително се рефлектира во интегритетот на примарната хемостаза, која пак непосредно влијае во изведувањето на едноставните дентални процедури или покомплексните оралнохируршки зафати. Токму затоа поставувањето на двата базични модалитети на третман претставуваат актуелна тема на дискусија во оваа студија:

- прекин на антиагрегациската терапија(АРА), со или без предлог на алтернативен третман, или

-продолжување на антиагрегациската терапија(АРА), без апсолутно никаква модификација.

Прекинувањето на третманот на АРА сигурно го намалува периоперативното крвање. Од друга страна, овој став не нуди најдобра заштита за евентуална појава на тромбоемболични испади. Обратно, продолжување на АРА третманот, гарантира спречување на појава на ризик од тромбоемболизам, кој секако е посигнификантен од ризикот на пер и постоперативното крвање. Целта на овие правила е да се идентификува кохерентен и кодифициран пристап за менаџирање на пациентите третирани со антиагрегациски пренарати кога ќе се соочат со стоматолошките процедури, како и оралните, пародонталните и имплантолошките хируршки зафати. Овие насоки се ограничени на амбулантен долгорочен АРА третман и се однесуваат, главно на аспирирот и clopidogrel-от. Антиагрегациските лекарства се користат во оперативната кардиологија, посебно кога гликопротеинските рецептори(GP IIb / IIIa), се исклучени.

Индивидуите со нестабилизирана срцева патологија, како и оние кои страдаат од конституционални или стекнати нарушувања на хемостазата, не се засегнати со овие стратегии. Тоа претставуваат исклучителни каузи кои имаат потребна од болничка нега, мултидисциплинарен пристап и консултации, заедно со специфична контрола на хемостазата за секој конкретен случај со посебна стратегија,(Van Diemen DE, Aartman IH, Baart JA, Hoogstraten J, Van der Waal I).

Аспирирот користен во високи дози се поставува исто така како издвоена референца, кој се анализира одделно. Овие насоки се наменети за стоматолозите, општите лекари и специјалистите (интернисти, хематолози, кардиолози, невролози, анестезиолози) интердисциплинарно.

Пред започнувањето на било каков стоматолошки третман или хируршка интервенција кај пациентите под антиагрегациска терапија, можеби се смета за логично прекилот на дејството АРА лекарствата, со цел да се спречи ризикот од пер и постоперативното крварење. Овој тераписки модалитет инсинуира присуство на тромбоемболичен ризик за време на периодот од 8 -10 дена. Појавата на тромбоемболочките епизоди поврзани со прекилот на антиагрегациската АРА терапија се многу малку, односно недоволно проценети. Истражувањата покажуваат дека прекилот на дејството антиагрегациските препарати, дури и за краток временски период, може да биде причина за појава на тромбоемболични настани како што се : акутен коронарен синдром, церебрално васкуларни заболувања, клаудикација и сл. Во оралната хирургија како и стоматологијата воопшто, користи од запирањето на антиромбоцитната терапијата се чини минорно во споредба со сериозноста од појавата на тромбоемболични настани и нивното повторување, (Krishnan B, Shenoy NA, Alexander M.).

Продолжувањето на АРА терапијата, во текот на денталните или оралните, пародонталните и имплантолошките оперативни зафати овозможува континуирано спречување на појавата од тромбоемболички испади кај индивидуите со кардиоваскуларни и цереброваскуларни нарушувања (Ardekain Leon, James W. Richard L. Wynn). Од друга страна, овој пристап го изложува пациентот теоретски, на поголем ризик од крварење во периоперативниот период. Покрај отсуството на релевантни клинички студии за евалуирање на инциденцата од појава на крварењето заради дејството на антиромбоцитните лекарства, ризикот за појава на таа компликација се смета за незначителен и минорен со поволна прогноза. Индивидуите под антиагрегациски третман, кои имаат потреба од дентални или орални, пародонтални и имплантолошки оперативни зафати потенцијално имаат поголем ризик од периоперативно крварење, но тоа може да се контролира ако се спроведат адекватни мерки на локална хемостаза. Според овие релевантни постулати произлегува ставот за продолжувањето на дејството на антиромбоцитната терапија.

Императивот на оваа научно-истражувачка студија се основаше во изнаоѓањето на врска и релација меѓу ризикот од крварење при одредени дентални процедури и постојаниот ризик за развој на тромбоемболизам поради постоење на кардиоваскуларни и цереброваскуларни заболувања кај испитаниците.

Поради комплексноста на поставените цели, сметаме дека истражувањето спроведено во оваа студија дава реален и објективен клинички приказ за индивидуите со различни дијагнози кои примаат анти тромбоцитна терапија а имаат реална потреба од оралнохируршка интервенција.

Најсовремените резултати добиени од научните истражувања според клиничката валоризација и категоризација на болните со тромбофилични состојби, се почесто го насочуваат вниманието кон безбедно и квалитетно изведување на оралнохируршките интервенции (Jeske H. Arthur , George D.).

Добиените резултати заедно со обработените податоци од спроведената анализа може да се коментираат и споредат со резултатите и искуствата на останатите автори од светската литература. Со реализацијата на зададените цели можеме да го истакнеме најсовремениот начин на видување на зададениот комплексен проблем и објективно да го искажеме мислењето за ова испитување преку добиените резултати.

Потребно е да се истакне дека не беше возможно да се добијат одговорите на сите поставени прашања за целокупната активност на комплексниот хемостатски систем кај индивидуите со тромботични заболувања со антиагрегациска терапија. За таа цел е потребно спроведување на поопсежни и подетални испитувања со многу поголем број на испитаници, кои би биле предмет на некои идни научни студии и истражувања.

Непрецизните податоци од литературата кои се однесуваат на ризикот од крвање кај пациенти под анти тромбоцитна терапија во стоматологијата, а особено во оралната хирургија, доведе да Франкофонската организација на орална медицина и орална хирургија (Société Francophone de Médecine buccale et Chirurgie buccale или SFMBCB) за формирање на работна група чија цел е да се напишат, препораки кои би се однесувале за менаџментот на пациентите под антиагрегациски препарати.

Дефиницијата на дисертацијата за правилно изведуваната пракса беше базирана врз основа на нашата систематска проценка и критичка анализа на литературата. Дефиницијата на овие упатства е основана во согласност со најсигурни докази за такви критики, кои веќе подолго време се применуваат и функционираат како прагматично официјални ставови при денталниот третман на индивидуите со анти тромбоцитна терапија.

Библиографските истражувања се извршени врз основа на мноштво информации од MEDLINE, Embase, и Bibliodent од периодот од јануари 1960 до февруари 2011 година. Избрани јазици се францускиот и англискиот. Клучни зборови кои се користат се: (ANTIPLATELETS AGENTS); (ACETYLSALICYLIC ACID or ASPIRIN); (TICLOPIDINE); (CLOPIDOGREL); (HEMORRHAGE or BLEEDING); (HEMATOMA); (THROMBOTIC EVENTS or THROMBOEMBOLIC EVENTS); (WITHDRAWAL or DISCONTINUATION); (PREDISPOSING FACTORS); (DENTAL MANAGEMENT or DENTAL CARE); (OPERATIVE DENTISTRY); (ORAL SURGERY); (TOOTH EXTRACTION or DENTAL EXTRACTION); (PERIODONTAL SURGERY); (DENTAL IMPLANT); (LABORATORY TEST or PLATELET FUNCTION TEST); (BLEEDING TIME); (PFA-100); (DENTAL ANESTHESIA); (LOCAL ANESTHESIA); (LOCOREGIONAL ANESTHESIA); (GENERAL ANESTHESIA). Ова истражување беше библиографски комплетирано со мануелно истражување и анализа на аштракти на англиски (British Dental Journal, Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, International Journal of Oral Maxillofacial Surgery, Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology) и француски (Annales françaises d'Anesthésiologie et de Réanimation, Annales de Médecine Interne, Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillofaciale, Sang Thrombose Vaisseaux) општи прегледи и критики. На веќе идентификување референци споменати во статиите кои веќе биле консултирани. Конечно, рачно добиеното библиографско пребарување беше завршено по предавањето на трудот за повикување и консултирање со електронски сајтови. Вкупно 265 препораки беа избрани и анализирани.

За уредување и пишување на листата на аргументи и насоки за дисертацијата беа реализирани врз основа на методологијата предложена од страна на здравствената национална агенција за акредитација и евалуација (HNAAS). Секоја статија е анализирана и компарирана со резултатите добиени од нашите испитаници, земајќи ги во предвид методолошките целини на овие студии, со цел да им се припишува на секој еден научен доказ и евидентност. Упатствата се класифицирани и оценети, земајќи го во предвид нивото на актуелните доктринарни ставови на кој тие се потпираат (референтни).

Упатствата се дефинираа според листата на аргументации од експерти, врз основа на нивното професионално искуство. Консензусот на групата на експерти беше составена од претставници со различни специјалности: интерна медицина, хематологија, кардиологија, анестезиологија и фармакологија, полиња од практиката (универзитет, болница, приватен сектор). Експертите од групата можеа да го дадат своето мислење за квалитетот на методологијата и на степенот на научната валидност на студијата. Нивните коментари беа поднесени во работната група за модификација пред валидното вреднување на финалните резултати.

Студијата опфаќаше анализа на 5 групи во кој беа вклучени вкупно 200 испитаници и контролна група на 35 здрави испитаници ослободени од било каков тип на терапија. Во испитуваната група од женски пол беа 89(44,5%) а од машки 111(55,5%), на возраст од 43 до 87 години, додека во контролната група женска популација 14(40%) и машка 21(60%) со старосна граница од 17 до 65 години. Примарната класификација беше направена според основната дијагноза заради која била препишана антиромбоцитната терапија и тоа 40 испитаници со ангина пекторис, 40 со прележан миокарден инфаркт, 40 стентирани, 40 бајпасирани и 40 испитаници со церебро васкуларен инсулт. Возраста на испитаниците од ИГ се движи во границите до 87 години, и просечно изнесува $57,4 \pm 14,4$ години. Испитаниците на антиромбоцитна терапија се на сигнификантно постара возраст споредено со здравите испитаници.

Додатна класификација беше направена според видот на терапијата наменета за нивното основно заболување во три групи: моно терапија со аспирин, монотерапија со clopidogrel и двојна или комбинирана терапија на двата споменати препарати. Статистички се покажа дека најдоминантна од претходно напоменатите беше двојната терапија: аспирин со clopidogrel(plavix), најзастапена кај пациентите со нестабилна ангина и стентираниите, па потоа нешто помалку присутна кај испитаниците со вграден бајпас и миокарден инфаркт. Изолирано како монотерапија аспиринот беше најфреквентно користен кај пациентите со прележан цереброваскуларен инсулт, додека како монотерапија clopidogrel-от се употребуваше во случаи кога кај испитаниците била забележана резистентност кон аспиринот, нетолеранција поради гастроинтестинални проблеми како и при појава на хиперагрегабилност на тромбоцитите од дејството на ацетилсалицилната киселина.

Комплетарно групирање на испитаниците беше направено според временскиот рок на примање на терапијата наменета за нивното основно заболување до моментот кога на пациентите им беше потребна оралнохируршка интервенција во три групи и тоа: до 6 месеци, од 6 до 12 месеци и преку 12 месеци. Статистички највеќе беа застапени испитаниците од третата група каде времетраењето на терапијата траеше преку 12 месеци. Кај испитаниците со ангина пекторис најдоминантна беше втората група каде пациентите ја примале терапијата од 6 до 12 месеци. Индивидите со прележан миокарден инфаркт, вградени интракоронарни стентови, бајпас и со цереброваскуларен инсулт имаа статистички најголема застапеност во третата група, каде времетраењето на терапијата изнесуваше преку 12 месеци. Статистички сигнификантно најмалку беа присутни испитаниците од првата група каде терапијата се примала за помалку од 6 месеци.

Меѓу овие две варијабли постои статистички сигнификантна позитивна, директна корелација, што значи дека со зголемување на времетраењето на антиромбоцитната терапија се зголемува и јачината на интраоперативното крвање, и обратното, кај испитаниците кои помалку време примале ваков вид на терапија измерена е и помала количина на крв во тек на изведување на денталната интервенција, што се совпаѓа со резултатите од студијата на Ofir Chechik, Roy Inbar, Barry Danino. Испитуваната корелација меѓу времетраењето на антиромбоцитната терапија и Индексот на крвање 24 часа по интервенцијата е позитивна, статистички несигнификантна. Вредностите на Индексот на крвање 48 часа по интервенцијата се обратно пропорционално поврзани со должината на антиромбоцитната терапија. Таа поврзаност е негативна, индиректна, и покажува дека кај испитаниците кои примаат подолго време антиагрегациона терапија се регистрираат пониски вредности за Индексот, но статистички оваа поврзаност е несигнификантна. Помеѓу времетраењето на антиромбоцитната терапија и вредностите на Индексот на крвање одреден една недела по оралнохируршките интервенции, постои позитивна, статистички несигнификантна корелација, односно поврзаност.

Пациентите на моно и двоја антиромбоцитна терапија незначајно се разликуваат во однос на количината на интраоперативното крвање ($p > 0,05$). И во двете групи доминираат пациенти кај кои е измерено крвање во текот на самата интервенција во количина од 20 до 50 ml (51,1% vs 46,3%). Но, споредено со крвање кај пациентите кои не примаат антиромбоцитна терапија, статистичката анализа потврди висока сигнификантна разлика и кај пациентите на моно и кај пациентите на двојна терапија (Shah PR, Yepes JF, Valenza JA.).

Во однос на интраоперативното крвање, што всушност и беше една од главните цели на оваа научно-истражувачка студија поделбата се одвиваше во 3 групи, според пресметувањето на целокупниот волумен на крвта акумулиран во аспирациониот систем со одземањето на волуменот на течноста од растворот за иригација, непосредно по завршувањето на оралнохируршките процедури. Индексот на интраоперативното крвање беше категоризиран како минимално, кога губењето на крвта беше помалку од 20ml, средно од 20 до 50 ml и обилно кога губењето на крвта беше измерено преку 50 ml.

Во контролната група доминатно беше минималното интраоперативно крвање дури кај 30 испитаници, додека само кај 5 беше нотирано средно, кога губењето на крвта во текот на оралнохируршките интервенции изнесуваше од 20 до 50 ml.

Значајно помало е интраоперативното крвање кај здравите испитаници споредено со испитаниците под антиромбоцитна терапија. Така, помалку од 20 ml на крв губат во тек на самата интервенција 30(85,7%) испитаници од контролната група, и 64(32%) испитаници од испитуваната група. Нема испитаници од контролната група со количина на интраоперативно крвање поголемо од 50 ml, додека во испитуваната група тој број и % е 39 (19,5%).

Кај испитуваната група со континуирана антитромбоцитна терапија доминантен беше индексот на средно интраоперативно крвање дури кај 57 испитаници, што беше поголемо во однос на минималното интраоперативно крвање кај 28 индивидуи и само 15 со обилна хеморагија во истата анализирана група. Пациентите со прекината антиагрегациска терапија покажаа доминантен индекс на средно интраоперативно крвање кај 40 испитаници статистички помал во однос на компарираната група со континуирана антитромбоцитна терапија, што се совпаѓа со испитувањето на Gautam A. Madan. Интересно е да се истакне според добиените резултати од оваа научно-истражувачка студија дека бројот на испитаници со континуирана антитромбоцитна терапија е поголем во однос на испитаниците со прекината антитромбоцитна терапија, исклучиво само кај индексот на средно интраоперативно крвање од 20 до 50 ml (57 : 40). Во другите две категории на интраоперативно крвање, кај минималното под 20 ml, доминираа индивидуите со прекината антиагрегациска терапија (36 : 28), и кај обилното преку 50 ml, повеќебројни беа пациентите со прекината антиагрегациска терапија во однос на тие со продолжената антитромбоцитна терапија (24 : 15), што се совпаѓа со резултатите од студијата на Leon Ardekian, Jacky Samson, Cédric Mauprivez, Alp Alantar, Daniel Perrin, Mosshine Tazi.

Испитаниците со среден индекс на интраоперативно крвање покажуваат доминација кај двојната антиагрегациска терапија (аспирин со clopidogrel), каде се нотирани 30 индивидуи. Регистрирани се 20 пациенти со континуирана антитромбоцитна терапија со аспирин и 7 со clopidogrel, каде интраоперативното крвање изнесуваше од 20 до 50 ml. Интересно е да се спомене дека кај индивидуите со прекината антитромбоцитна терапија каде индексот на крвање беше од 20 до 50 ml, регистрирани беа 21 пациенти кои примале двојна антиагрегациска терапија (аспирин со clopidogrel), 6 пациенти кои примале само аспирин, а 13 изолирано clopidogrel што е карактеристично и за студијата на Nadar Zigdon, Liran Levin, Margarita Filatov, Orit Oettinger-Barak, Eli E. Machtei.

Испитаниците со континуирана антиагрегациска терапија, забележуваат среден индекс на интраоперативно крвање од 20 до 50 ml при изведување на комплексни оралнохируршки интервенции кај 37 индивидуи, додека 15 пациенти со континуирана антитромбоцитна терапија даваат обилно интраоперативно крвање преку 50 ml, кај комплексно изведените оралнохируршки зафати.

Во групацијата со прекината антитромбоцитна терапија, среден индекс на интраоперативно крвање од 20 до 50 ml се јавуваше кај вкупно 23 индивидуи при изведување на комплексни оралнохируршки интервенции, додека кај 16 пациенти со прекината антиагрегациска терапија идентичен индекс на интраоперативно крвање се јавуваше при изведувањето на сложените оралнохируршки интервенции.

Обилно интраоперативно крвање преку 50 ml, кај комплексно изведените оралнохируршки зафати се регистрираше кај 22 испитаници со прекината антитромбоцитна терапија, додека само кај еден испитаник од истата група се јави идентичен индекс на интраоперативно крвање при изведувањето на сложени оралнохируршки зафати.

Кај регистрирани 40 испитаници со континуирана антиагрегациска терапија со времетраење преку 12 месеци од моментот на изведувањето на оралнохируршката интервенција забележан е среден индекс на интраоперативно крвање од 20 до 50 ml, додека кај 12 индивидуи со континуирана антиагрегациска терапија со времетраење преку 12 месеци, даваат индекс на обилно интраоперативно крвање преку 50 ml. Средниот индекс на интраоперативното крвање беше застапен кај 15 испитаници со континуирана терапија во времетраење од 6 до 12 месеци, кај преостанатите 29 индивидуи од оваа група беше регистриран минимален индекс на крвање до 20 ml. Само кај 4 пациенти со континуирана антитромбоцитна терапија кои ја примале од 6 до 12 месеци (до моментот на прием на Клиниката за орална хирургија), измерено е интраоперативно крвање преку 50 ml.

Во групата со прекината антитромбоцитна терапија (која претходно била со времетраење преку 12 месеци), јавува кај 28 индивидуи среден индекс на интраоперативно крвање од 20 до 50 ml, а кај 20 испитаници нотиран е индекс на обилно интраоперативно крвање преку 50 ml. Од вкупно 13 пациенти со прекината антитромбоцитна терапија (која претходно била со времетраење од 6 до 12 месеци), кај 11 забележуваме среден индекс на интраоперативно крвање, а кај само 2 испитаници измерен е индекс на обилно интраоперативно крвање преку 50 ml. Минималниот индекс на интраоперативно крвање до 20 ml, беше забележан кај 39 испитаници со прекината антиагрегациска терапија.

Според спроведените анализи на интраоперативното крвање со среден индекс, кога испитаниците во двете групи ги примале лекарствата во временска рамка преку 12 месеци, карактеристично е тоа што бројчано доминираат индивидуите со продолжена антитромбоцитна терапија наспроти оние со прекината (40: 28). Кај регистрираните пациенти со идентичен индекс на интраоперативно крвање, но со времетраење на терапијата од 6 до 12 месеци, повторно е забележана блага доминација на индивидуите од групата со континуирана терапија (15 : 11). Интересно е тоа што при појавата на обилно интраоперативно крвање преку 50 ml кај испитаниците кои користеле антиагрегациска терапија преку 12 месеци, забележуваме доминација на групацијата со прекината терапија во однос на континуираната (20 : 12). Кај пациентите со идентичен индекс на крвање, но со времетраење на антитромбоцитните агенси од 6 до 12 месеци, регистрираме 4 испитаници со континуирана и 2 испитаника со прекината терапија. Минималниот индекс на интраоперативното крвање до 20 ml, беше повеќе застапен кај групата на испитаници со прекината антитромбоцитна терапија, наспроти индивидуите со продолжена (39 : 29).

Разликите во количината на интраоперативното крвање се статистички несигнификантни меѓу испитаниците со континуирана и прекината антитромбоцитна терапија, но интраоперативното крвање е сигнификантно поголемо кај овие две групи испитаници споредено со здравите испитаници, ослободени од било кој вид на медикаментозна терапија, што е карактеристично за студијата на Aranza Cañigal, Francisco-Javier Silvestre.

Студијата на Nadar Zigdon го одредува интраоперативното крвање при пародонтални флап дебридмент интервенции на 26 испитаници под антиагрегациска терапија со аспирин. Просечното количество на губење на крв при овие оперативни процедури се движело меѓу 59.47 +/- 38.2 ml, пациентите кои земале аспирин покажале интраоперативно крвање меѓу 43.26 +/- 31.5 ml, за разлика од тие испитаници кои немале земено антиагрегациска терапија, кои покажале поголеми вредности од 65.4 +/- 39.4 ml, но сепак статистички несигнификантни. Количината на дадениот анестетик, големината на оперативното поле и времетраењето на оперативните зафати не влијаело на волуменот на изгубената крв.

Индексот на крвање беше еден од исклучително релевантните индикатори на постоечката хеморагија кај контролната и испитуваната група, кој се одредуваше во постоперативниот период со клиничка инспекција на индивидуите со прекината и продолжена антитромбоцитна терапија, непосредно по изведените оралнохируршки интервенции во првиот, вториот, четвртиот и седмиот ден потоа, се до отстранувањето на сутурите. Овој индекс го категоризира продолженото крвање од 0 до 3 и тоа како:

0-отсуство на знаци на крвање и траги на коагулум на околните ткива;

1-знаци на првично крвање со клиничко евидентни траги од коагулум на околните ткива, кое прекинува со површна тампонада;

2-минимално свежо крвање кое покрај траги на коагулум ја пребојува и плунката;

3-свежо крвање, клинички евидентно, кое не може да се контролира и да се стопира со апликација на газа;

Во постоперативниот период покрај евалуацијата на индексот на крвање се проверуваше и ефектот од аплицираните локални хемостатици со евентуалното присуство на едем, болка, хематом, тризмус, парестезии и сл.

Во контролната група на здрави испитаници, ослободени од било каков вид на терапија, регистриравме индекс на крвање "1", кај две индивидуи, и индекс "2", кај една индивидуа.

Заедничко беше за сите испитаници тоа што крвавењето беше потенцирано само неколку часови по завршените интервенции, и кај сите од нив беа изведени комплексни оперативни зафати, што и до некаде ја оправдува вакавата состојба. Веќе во наредните контролни денови индексот на крвавење изнесуваше "0" кај сите пациенти, што се совпаѓа со студијата на Arrieta Blanco J.J, Bartolomé Villar B, Juzgado A, Mourelle Martínez R.

Во групата на испитаници со континуирана антиагрегациска терапија регистриравме вкупно 26 пациенти со индекс на крвавење "1", осум пациенти со индекс "2" и пет пациенти со индекс "3", во првите неколку часа постоперативно.

Кај четири индивидуи од вкупните 26 истиот индекс се повтори во првиот контролен ден по изведените оралнохируршки зафати, три индивидуи од вкупните 26 во првиот контролен период забележаа индекс "2", а кај само еден пациент од вкупните 26 индекс "3" во првиот постоперативен ден.

Од вкупните осум пациенти каде се јави минималното свежо крвавење со пребојување на плунката во првите неколку часа постоперативно, нотиравме шест индивидуи со повторен индекс во првиот контролен ден (три испитаници со индекс "1", два испитаници со индекс "3" и еден испитаник со индекс "2"). Само кај четири индивидуи се повтори оваа компликација и во вториот контролен ден.

Кај останатите пет испитаници со континуирана антиагрегациска терапија нотиравме свежо, клинички евидентно крвавење кое не можеше да се стопира со апликација на газа во првите неколку часа постоперативно. Само кај еден од нив оваа компликација се повтори во првиот и вториот контролен ден со индекс "2" и индекс "1".

Преостанатите 69 испитаници со континуирана антиагрегациска терапија пројавија индекс на крвавење "0", односно отсуство на знаци на крвавење и траги на коагулум на околните ткива во првите неколку часа постоперативно како и во наредните неколку контролни дена, идентично како кај испитувањето на M.T.Brennan, M.A.Valerin, J.L.Noll J.J., Napenas, M.L.Ken, P.C.Fox, H.C. Sasser, P.B.Lockhart.

Групата на испитаници со прекината антитромбоцитна терапија броеа вкупно 27 индивидуи со индекс на постоперативно крвавење и тоа седум со индекс "1", петнаесет со индекс "2" и два со индекс "3". Преостанатите три пациенти нотираа знаци на првично крвавење, кое се регулираше со површина тампонада, исклучиво во првиот и вториот контролен ден.

Седумте пациенти со индекс "1" на постоперативно крвавење не даваа знаци на продолжена хеморагија во наредните неколку контролни денови, за разлика од нив кај 15 испитаници со индекс "2", регистрираа три индивидуи со индекс "1" на постоперативно крвавење во првиот контролен ден.

Од вкупно двата испитаника со индекс "3" на постоперативно крвање во првите неколку часа по завршените оралнохируршки зафати, забележавме минималното свежо крвање со пребојување на плунката во првиот контролен ден само кај еден пациент.

Кај останатите 75 испитаници со прекината антиагрегациска терапија пројавија индекс на крвање "0", односно отсуство на знаци на крвање и траги на коагулум на околните ткива во првите неколку часа постоперативно како и во наредните неколку контролни дена. Индексот на крвање одреден периоперативно, односно, непосредно **неколку часа** по изведувањето на оралнохируршките интервенции не се разликува сигнификантно меѓу пациентите на континуирана и прекината терапија, но се разликува сигнификантно меѓу здравите испитаници споредено со пациентите на континуирана терапија ($p=0,006$), и здравите испитаници споредено со пациентите на прекината антиромбоцитна терапија ($p=0,029$). **Еден ден** по оралната интервенција, вредностите на Индексот на крвање статистички сигнификантно се разликуваат меѓу испитаниците со континуирана и прекината антиагрегациска терапија.

Со скор 0 за Индекс на крвање (немаат крвање) се 80% испитаници на континуирана, и 94% на прекината терапија. Но, пациентите со континуирана терапија значајно почесто од оние на прекината терапија имаат знаци на првично крвање кое брзо прекинува - скор 1, и почесто имаат минимално крвање - скор 2 на индексот на крвање. На контролниот преглед по два дена од интервенцијата, сите испитаници од КГ, 95% испитаници од групата на континуирана терапија, и 99% од групата на прекината терапија имаат Индекс на крвање 0, што е еквивалент за отсуство крвање. Само кај 1% испитаници со континуирана терапија Индексот на крвање е 2, што укажува на минимално свежо крвање кое остава траги на коагулум. Тестираната разлика меѓу испитаниците на континуирана и прекината антиромбоцитна терапија во однос на вредностите на Индексот на крвање вториот ден по интервенцијата е статистички несигнификантна.

Една недела по изведувањето на оралнохируршките интервенции, само кај 4% испитаници кои континуирано примаат антиромбоцитна терапија се детектираат знаци за првично крвање кое брзо прекинува.

Chrono-log методата беше наменета за тестирање на тромбоцитната функција (агрегација и адхезија), со оглед на тоа што тромбоцитите беа тестирани во нивната природна животна средина. Одредувањето на ефектите од антиромбоцитната терапија се одвиваше со додавањето на реагсите АДФ и колагенот (Mengistu AM, Wolf MW, Boldt J, Röhm KD, Lang J, Piper SN.).

АДФ, предизвикуваше хипоагрегација кај пациенти кои како антиагрегациска терапија користеа clopidogrel-от. Колагенот провоцираше хипоагрегација кај пациенти кои како антиагрегациска терапија користеа аспирирот. Нормалните вредности за агрегација на тромбоцитите кога како реагенс беше додаден АДФ беа од 69 до 88%, кога како реагенс беше употребен колаген од 70 до 94%. Сите вредности зголемени над овие физиолошки граници се сметаа за хиперагрегација на тромбоцитите, додека падот на процентот под овој просек за хипоагрегација на тромбоцитите (Chanarin I.).

Контролната група на здрави испитаници, ослободени од било каков вид на терапија, дадоа нормални вредности за агрегацијата на тромбоцитите кои се движеа кај АДФ во рангот од 63%, најниска вредност до 98% највисока вредност, а додека кај колагенот од 77% најниска вредност до 97% највисока вредност.

Групата на испитаници со континуирана антиагрегациска терапија, генерално покажуваа агрегометриски вредности под нормалата, што го потврдува хипоагрегацискиот ефект на лекарствата. Кога како реагенс се користеше АДФ, добивме 8 испитаници со амплитуда на агрегацијата над 69%, додека кај 92 испитаници со вредности под 69%. Кога као реагенс беше употребен колагенот, нотиравме 33 индивидуи со агрегација над 70%, односно 67 пациенти со агрегација под 70%.

Групата на испитаници со прекината антиагрегациска терапија три до осум дена пред оралнохируршките зафати, генерално покажуваа агрегометриски вредности во границите на нормалата. Кога како реагенс се користеше АДФ, добивме 35 испитаници со амплитуда на агрегацијата под 69%, а 65 индивидуи со вредности над 69%. Кога као реагенс беше употребен колагенот, нотиравме 14 индивидуи со агрегација на тромбоцитите под 70%, а 86 испитаници со вредности над 70%. Просечната вредност на агрегометријата на тромбоцитите во групата испитаници кои се на континуирана антиагрегациска терапија е пониска од нормалната и изнесува $46,9 \pm 17,9\%$. Испитаниците од групата со прекин на терапијата имаат просечна вредност за агрегометрија на тромбоцитите од $70,8 \pm 11,5\%$, која е во границите на референтните вредности. Тестираната разлика во просечните вредности на АДФ меѓу двете групи статистички е високо сигнификантна, односно значајна. Испитаниците на континуирана антитромбоцитна терапија имаат високо сигнификантно пониска просечна вредност на колагенот од испитаниците од групата со прекината терапија ($65,6 \pm 12,7\%$ vs $80,2 \pm 9,4\%$).

Агрегометриските резултатите добиени од оваа студија потполно коренсподираат со анализите на E.J. Walter Bowie и Charles A. Owen, Jr. кои го потврдуваат инхибиторниот ефект на аспирирот врз агрегацијата на тромбоцитите, преку дефектната колаген индуцирана агрегација, во пивната студија каде ја евалуираат корелацијата на аспирирот, тромбоцитите и крвавењето.

Се покажало дека 2 часа по ингестијата на 1,3 g аспирин или кога ќе се додадел аспиринот во крвта *in vitro*, ослободувањето на АДФ од тромбоцитите е блокирано и секундарната фаза на агрегација е блокирана. Способноста на колаген партиклите да индуцираат тромбоцитна агрегација е нарушена. Секундарната агрегација индуцирана од епинефринот е блокирана, како и агрегацијата продуцирана од антиген-антитело комплексот.

Целосниот антиагрегациски ефект на аспиринот се очекува во рок од 48 часа од последната ингестија на лекот. Обновувањето на функцијата на тромбоцитите во студијата на Mielke CH Jr., се случувало ако се прекинел аспиринот 96 часа, 4 дена претходно, кај овие пациенти е бескорисно периперативно функционално тестирање на тромбоцитите.

Да би се одредувало било каков резидуален ефект од аспиринот, кој го повлекле аспиринот 48 до 96 часа пред оперативните зафати, тестовите би имале поголема дијагностичка прецизност.

Во студијата на Samra S., Harrison RL., De Bee, Valera V. ги одредува индуцираните промени под дејство на аспиринот, преку мерење на времето на крвавење, тромбоцитната агрегација и Sonoclot коагулацијата, кај 22 возрасни волонтери. Била забележана интерсубјективна варијабилност во ефектот на аспиринот врз времето на крвавење, намалување на тромбоцитната агрегација како одговор на арахидонската киселина, колагенот и епинефринот. Sonoclot анализите не дале сигнификантен ефект во администрацијата на аспиринот и не забележале корелација меѓу промените во времето на крвавење, тромбоцитната агрегација и Sonoclot тест на коагулацијата. Пет пациенти со познати нарушувања на тромбоцитната функција и пролонгирано време на крвавење (основно = 18,5, ранг од 14-22), без било какви други абнормалности на коагулацијата биле испитувани. Кај 4 испитаници имале нормален број на тромбоцити, Sonoclot графиконот бил морфолошки сличен, со нормално време на крвавење, само кај еден пациент со тромбоцитопенија морфологијата била нарушена. Sonoclot коагулационата анализа не се покажала најадекватна за идентификација на пациентите со продолжено време на крвавење, кога бројот на тромбоцитите и другите фактори на коагулација се во нормален ранг.

Времето на крвавење по Ivy се одредуваше кај сите три групи подеднакво, овој тест обично дава зголемени вредности по ингестијата на ацетилсалицилната киселина кај нормални индивидуи кои немаат хередитарни или други стекнати нарушувања на хемостатскиот систем. Степенот на пролонгацијата на времето на крвавење зависи од дозата на лекот и времето помеѓу ингестијата и перформирањето на тестот.

Механизмот одговорен за пролонгираното време на крвавење по ингестијата на антиромбоцитните препарати е поврзана со способноста на агенсот да ја наруши способноста на тромбоцитите да го ослободат аденозиндифосфатот. Нормалното време на крвавење по Ivy (3 до 8 минути), се смета за помало од 5 минути од границите на стандардизираната вредност се додека не настане комплетна хемостаза на раната. Некој автори го екстендираат нормалниот ранг до осум минути (Arrieta Blanco J.J, Bartolomé Villar B, Juzgado A, Mourelle Martínez R).

Нормалните вредности го дефинираат методот до 8 минути, додека модифицираната дефиниција и до 10 минути го сметаат за регуларно. Нормалниот ранг на методата по Duke е до 3 минути. Абнормални резултати, за времето на крвавење подолго од нормалните граници се смета за абнормално. Тестот треба да се прекине доколку крвавењето не престане во наредните 20-30 минути.

Времето на крвавење е зголемено најчесто поради нарушена функција на тромбоцитите, или пак кога е намален бројот на тромбоцити во крвта. Зголеменото време на крвавење индицира дека еден од неколкуте дефекти е присутен во хемостазата, вклучувајќи ги тромбоцитопенијата, тромбоцитната дисфункција, васкуларните дефекти, Von Willebrand' заболувањето или други абнормалности.

Контролната група на здрави испитаници, ослободени од било каков вид на терапија дадоа време на крвавење во временскиот ранг од 3 до 8 минути со исклучок на два испитаници кои регистрираа време на крвавење 10,45.

Групата на испитаници со континуирана антиагрегациска терапија покажаа време на крвавење во рангот од 3 до 8 минути само кај 10 испитаници. Продолжено време на крвавење до 10 минути се појави кај 29 индивидуи (вклучувајќи ги и тие со нормален ранг), преостанатите 71 субјекти покажаа пролонгирано крвавење над 10 минути, а кај 6 од нив регистрираа време на крвавење над 20 минути.

Групата на испитаници со прекината антиагрегациска терапија покажува регуларно време на крвавење од 3 до 8 минути кај вкупно 40 испитаници. Само кај 22 индивидуи регистрираа време на крвавење над 10 минути, преостанатите 78 испитаника нотираа време на крвавење под 10 минути, вклучувајќи ги и тие со нормалниот ранг на крвавење, што би значело дека имавме 38 индивидуи со временски опсег на крвавење меѓу 8 и 10 минути.

Времето на крвавење во групата испитаници кои примаат антиагрегациска терапија и за време на интервенцијата просечно изнесува $13,3 \pm 4,6$ минути и е високо сигнификантно подолго од просечното време на крвавење во групата испитаници кои за време на оралната интервенција биле ослободени од овој вид на терапија, а чија вредност е $8,5 \pm 2,4$ минути.

Компаративната анализа помеѓу двете групи на испитаници со прекината и континуирана антитромбоцитна терапија ги издвојува разликите добиени од оваа студија во поглед на продолженото време на крвавење, секако во корист на пациентите со продолжена антиагрегациска терапија. Овие резултати значително се совпаѓаат со истражувањата на Fiore LD, Brophy MT, Lopez A., Janson P., Deykin D. Авторите го мереле времето на крвавење кај 11 нормални индивидуи пред и 2, 4, 12, 24 и 48 часа по ингестија на поединечна доза на аспирин од 74 mg.

Целиот експеримент се повторувал во два наврата за време од две недели со зголемување на дозата од 325 до 3,900 mg. Основното време на крвавење изнесувало 5.2 минути (SD +/- 1.4), со пролонгација од 2.1 минути (SD +/- 1.9) по земањето на аспирин.

Авторите идентификувале 5 од 37 (14%), хиперсензитивни испитаници со пролонгација на крвавењето поголемо од 5.9 минути. Ниту основната линија на времето на крвавење, прагот на чувствителност на колаген индуцираната тромбоцитна агрегација, ниту други тестови на хемостазата ги дискриминираат хиперсензитивните испитаници од нормалните. Авторите заклучиле дека субјектите со нормално време на крвавење, како и пролонгацијата поголема од 5.9 минути, измерена 7 часа по примањето на 325 mg поединечна доза аспирин може да ги дискриминира хиперсензитивните испитаници од нормалните.

E. J. WALTER BOWIE и CHARLES A. OWEN, JR. опишуваат дека повеќе од половина од групата на нормалните субјекти покажале мало но значајно зголемување на времето на крвавење 2 часа по ингестијата на 1,3 g аспирин.

Samra S., во својата научноистражувачка студија на 22 возрасни волонтери, го анализира времето на крвавење по земањето на аспирин, каде регистрира покачување на овој параметар од $5,32 \pm 2,16$ минути до $7,34 \pm 2,1$ минути, но сепак во рамките на нормалниот ранг од 2,5 до 9 минути, што во нашата студија е нотирано кај 40 испитаници од групата со прекината антиагрегациска терапија и само 10 испитаници со континуирана антиагрегациска терапија.

Локалните мерки на хемостаза беа одредувани према видот на терапијата, тежината на оралнохируршката интервенција, индексот на постоперативното крвавење и секако резултатите од хематолошките анализи. Тие беа комбинирани со поставување на сутури по завршувањето на оралнохируршките интервенции (Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K.).

Кај контролната група на здрави испитаници, ослободени од било каков тип на терапија најзастапено средство на локална хемостаза беше Surgicel, само кај 2 испитаника беше употребен цинк оксид еугенол-завој (*Oleum kariofilorum*).

Групата на испитаници со континуирана антиагрегациска терапија како најдоминантно средство на локална хемостаза го нотираше Surgicel кај 43 испитаници, цинк оксид еугенол-завој кај 25 испитаници, Almetex кај 19 испитаници и транексемична киселина кај 13 испитаници.

Во групата на испитаници со прекината антиагрегациска терапија Surgicel-от беше употребен кај 37 испитаници, цинк оксид еугенол-завој кај 41 испитаници, Almetex кај 13 испитаници и транексемична киселина само кај 9 испитаници.

Транексемичната киселина употребена како локално средство на хемостаза во групата на испитаници со континуирана антиагрегациска терапија покажа индекс "1" на крвавење по првите 24 часа кај три испитаника, индекс "2" на крвавење идентично кај три испитаника и индекс "3" на крвавење кај два испитаници.

Surgicel, како локален хемостатик употребен во групата на пациенти со континуирана антиагрегациска терапија покажа индекс "1" на крвавење по првите 24 часа само кај 2 испитаника.

Цинк оксид еугенол-завој (*Oleum kariofilorum*), како локален хемостатик употребен во групата на испитаници со континуирана антиагрегациска терапија покажа индекс "1" на крвавење по првите 24 часа само кај два испитаника и индекс "2" кај само еден испитаник.

Almetex, како локален хемостатик употребен во групата на испитаници со континуирана антиагрегациска терапија покажа индекс "1" на крвавење по првите 24 часа само кај два испитаника и индекс "2" исто така кај два испитаника, а само кај еден испитаник индекс "3" на крвавење.

Кај истата група на испитаници со континуирана антиагрегациска терапија, само транексемичната киселина употребена како локално средство за хемостаза, јави постоперативно крвавење во наредните контролни 48 часа со индекс "1" кај четири испитаници и индекс "2" кај еден испитаник.

Транексемичната киселина употребена како локално средство на хемостаза во групата на испитаници со прекината антиагрегациска терапија покажа индекс "1" на крвавење по првите 24 часа кај еден испитаник, индекс "2" на крвавење идентично кај само еден испитаник.

Surgicel, како локален хемостатик употребен во групата на испитаници со прекината антиагрегациска терапија покажа индекс “1” на крвање по првите 24 часа само кај два испитаника.

Цинк оксид еугенол-завој (*Oleum kariofilorum*), како локален хемостатик употребен во групата на испитаници со прекината антиагрегациска терапија покажа индекс “1” на крвање по првите 48 часа само кај еден испитаник.

Almetex, како локален хемостатик употребен во групата на испитаници со прекината антиагрегациска терапија покажа индекс “1” на крвање по првите 24 часа само кај два испитаника.

На посебните контролни прегледи извршени во првиот, вториот, четвртиот и седмиот ден по изведувањето на оралнохируршките интервенции, кај испитаниците со прекината и континуирана антиромбоцитна терапија не се регистрирани никакви тромбоемболички испади или било какви други нарушувања на општата состојба (акутен миокарден инфаркт, рестеноза на коронарните садови, церебро васкуларен инсулт, клаудикација, пулмонална емболија, тромбоза на длабоките вени и сл).

Веќе неколку години наназад, со цел да се намалат хеморагичните компликации, честа пракса е донесување на одлука за прекин на антиромбоцитна терапија пред лицето да има конзервативен стоматолошки третман или орално, пародонтолошки или имплантолошки хируршки зафати.

Овој пристап веќе не е прифатлив. Всушност, последните истражувања ја потврдија појавата на тромбоемболични компликации во текот на постоперативниот период (1-3 недели), најверојатно, како последица на прекин на лекувањето антиромбоцитна терапија, дури и откако била спроведена нивната замена со flurbiprofene. Во исто време, ниту една студија не беше во можност да демонстрира поголем ризик од појава на хеморагични компликации по продолжување на третманот со антиромбоцитната терапија. Така, да во моментот е препорачливо е да не се запре лекувањето со антиагрегациски агенси поради изведување на конзервативен стоматолошки третман или орални, пародонтолошки и имплантолошки хируршки зафати, со полагањето на точни мерки на претпазливост (хируршки хемостаза, постоперативни совети и надзор). Конечно, за контролата на хеморагијата не треба да се направи занемарување на останатите оперативни ризици.

Само една глобална, мултидисциплинарна евалуација на постоперативниот ризик навистина може да се гарантира со коректен третман на пациентите под антиромбоцитна терапија во стоматолошката пракса.

ЛИСТА НА АРГУМЕНТИ

• Руптура на атером плаковите и нејзините последици

Атеросклерозата е системска и мултифокална болест, која се манифестира со коронарен синдром (миокарден инфаркт), исхемичен церебрален васкуларен напад (минлива церебрален напад, церебрален инфаркт), или облитерна хронична артериска болест на долните екстремитети (клаудикација, улкус, гангрена). Руптура или ерозија на атером плаковите е активирањето на механизмот за тромбоза.

Губење на интегритетот на ендотелот, предизвикува изложување на структурите на влакнестата наметка, се фаворизира адхезија, а потоа агрегација на крвните плочки, па од тука и формирање фибринско-тромбоцитна емболија. Овие емболуси може да предизвикаат делумна или целосна опструкција на артеријата, но најчесто, може да се распадат и да мигрираат во дисталните артерии. Заканата од атеросклероза е поврзана со постојаниот ризик од тромбоза и емболија, поради нестабилноста на атероматозните плакови.

Антитромбоцитна терапија главно се користи со цел да се ограничи артериската тромбоза која од своја страна ја комплицира атеросклерозата. Антитромбоцитните препарати можат да бидат поделени во две основни групи: тромбоцитни анти-активатори и тромбоцитни анти-агрегати. Анти-активатори се конституирани од ацетилсалицилна киселина или аспирин, flurbiprofene, dipyramidol и тиенопирамидини (ticlopidine и clopidogrel).

Тие се дадени per os и најчесто се пренишани амбулантно за долготраен третман. Аспиринот е антиагрегациски препарат од прв ред. Неколку студии ја покажале ефикасноста на аспиринот во секундарната превенција по исхемичен срцев удар (IMA), Duran J.Roberto, Oscar Aguilar, или по исхемичен церебрален напад (IOR), Stephanie Thune. Аспиринот, исто така го намалува ризикот од венска опструкција по изведен аортокоронарен бајпас. Згора на тоа, и покрај отсуството на индикации, некои автори препорачуваат замена на некои антикоагуланти со аспирин, на пример во случај на аурикуларна фибрилација, дури и со отсуството на придружниот тромбоемболичен отежнувачки фактор.

Ризикот поврзан со прекилот на лекувањето со антитромбоцитни препарати

Прекилот на третманот со антитромбоцитните агенси, иако ефикасен и врз основа на добро дефинирани препораки, не може да се сфати без зголемување на тромбоемболичниот ризик. Повеќе од 700,000 пациенти кои страдаат од атеросклероза во мета-анализите на антитромбоцитните случаи (*Antiplatelet trialists*), анализи. Оваа студија покажуваат дека на долгорочен третман со антиагрегациска терапија овозможува намалување на смртноста за 16%, намалување за 31% на релативниот ризик за појава на ИМА и до 18% на релативниот ризик за појава на ИОР поврзани со атеросклерозата (Gennest J, Libby P Libby P).

Обратно, ризикот од спонтани крвавења е зголемен за 0,12%. Затоа, приодот кој се состои од прекилот на антитромбоцитната терапија кај пациентите кои морале да се подложат на оперативни зафати, ги изложува на поголем ризик за повторна појава на тромбоза. Не постојат никакви контролирани серии на објективно оценување на ефектите од транзиторното прекинување на антиагрегациските препарати за време на периоперативниот период кај коронарно или церебрално васкуларните нарушувања на пациентите. Сепак, одделни обсервации индицираат појава на акутни напади на тромбоемболија (инфаркт на миокардот, церебрално васкуларна напад, облитаерационен артритис на долните екстремитети), по прекилот на антитромбоцитната терапија. Неколку неодамнешни епидемиолошки пребарувања го привлекоа вниманието од постоењето на потенцијална опасност при прекин на антиагрегацискиот третман кај пациенти кои страдаат од коронарно или церебрално васкуларни болести (Brett L., Steven R Messe).

Прекин на антитромбоцитната терапија без посебна претпазливост

Ретроспективните анализи на Chassot P., Delabays A. вклучуваат 475 пациенти хоспитализирани на интензивна нега поради миокарден инфаркт, 11 испитаници го прекинуваат аспирилот 15 дена пред појавата на инфарктот. Истите индивидуи биле третирани со ацетилсалицилна киселина долг период поради коронарна инсуфициенција перфектно стабилна се до прекилот на аспирилот. Кај 9 од овие 11, прекилот на аспирилот бил непосредно пред планирана хируршка интервенција.

Друга ретроспективна студија на хоспитализирани пациенти со акутен коронарен синдром од 1999 до 2002 на Bernard Iung, Damien Metz, забележуваат 51 пациенти, кои го прекинуваат аспирирот 1 до 2 дена пред настапот на коронарниот миокарден инфаркт. Оваа група е претставена со 4.1% од вкупниот број на пациенти кои го прекинале аспирирот, но 13.3% со акутна исхемична рекурентца (повторување). Причините за прекирот на аспирирот биле мали хируршки интервенции (n=7), фиброскопија (n=8), оралнохируршки зафати (n=13), крвање (n=3), и поради недисциплираност на пациентите (n=20).

Овие резултати демонстрираат потенцијален ризик од тромботични епизоди во случај на прекин на антиромбоцитниот третман кај перфектно стабилни коронарни пациенти. Слични резултати се откриени кај пациенти со историја на исхемичен коронарен напад. Washman, репортира 12 случаи со појава на церебрален инфаркт, месец дена по прекирот на антиромбоцитната терапија.

Michel, демонстрира ретроспективна студија, приказ на случаи на вкупно 618 пациенти, при што заклучува дека рекурентцата на исхемичен коронарен напад пациентите се 3.5 пати повеќе сомнителни поради прекирот на аспирирот, за разлика од тие кои немале исхемичен коронарен напад. Штетниот ефект од прекирот на антиромбоцитната терапија едноставно се објаснува со супресијата на антиагрегациската заштита. Ризикот од тромбоемболични испади може да се отфрли со феноменот на скокање на тромбоцитната активност при прекирот на антиагрегацискиот третман.

Приметено е зголемување на уринарните метаболити од тромбоксанот В2, по прекирот на аспирирот. Сите овие студии јасно манифестираат сигнификантно зголемување на патологијата за појава на тромбоемболични испади кај перфектно стабилни пациенти со коронарно и церебрално васкуларни болести, при прекин на антиромбоцитната терапија. Кај повеќе автори фреквенцијата за појава на тромболични релапси е пропорционална со патологијата на кардиоваскуларниот ризик. Кај високо ризичните пациенти антиромбоемболичниот субститутивен третман, често се препорачува во случај на планирана хирургија, особено ако е поврзана со подоцнежен оперативен хеморагичен ризик.

Прекинување на антиромбоцитната терапија и вовед во субститутивен третман со друг вид на антиромбоцитна терапија

Целата е да се продолжи антиромбоцитната терапија во блиското време на оперативниот период како би се намалиле ризиците од тромбоемболичките компликации, но во исто време би се контролирало и крвавењето. Нестероидните антиинфламаторни препарати- NSAИ со краток полувременски период на дејство или нискомолекуларниот хепарин – LMWH, теоретски би можел да се употребува како би го заменил аспиринот или тиенопиридините.

Само flurbiprofenot има марка на авторизација во Франција за субституција. Процедурата на замена на антиромбоцитната терапија -flurbiprofen- антиромбоцитната терапија се изведува на следниот начин : прекин на антиромбоцитната терапија 8 до 10 дена пред интервенцијата, замена со flurbiprofenot 50mg x 2j⁻¹ со инхибиција за време на хируршкиот зафат, што е можно побрзо враќање на антиромбоцитната терапија. Според мислењето на неколку автори, не е неопходно да се чека тромбоцитите да се обноват, како би се воспоставила коректна хемостаза. Прекин на антиромбоцитната терапија 5 дена пред операцијата изгледа сосема доволно. Кога еден од десетте циркулирачки тромбоцити се обновуваат секојдневно, периодот од 5 дена овозможува 50% од тромбоцитите да се обноват, што е доволно за обезбедување на примарната хемостаза. За несреќа овој терапевтски модалитет не гарантира оптимална сигурност од тромбоемболички испади.

Неодамнешна лонгитудинална ретроспективна студија на Matteo Nicola, Dario Di Minno, Domenico Prisco, Anna Lilia Ruocco, Pasquale Mastronardi, вклучува вкупно 1358 пациенти хоспитализирани со акутен коронарен синдром, која покажала 355 од нив (26.1%), биле третирани со антиромбоцитната терапија, а 73 пациенти (5.4%), го стопирале третманот со аспирин/ticlopidin во деновите блиску до тромбоемболичкиот напад (11 ± 0.8 denovi). Од оваа група 26 го прекинале третманот поради мали оперативни зафати, а 47 поради хируршки процедури од поголем размер. Само 31 од овие 47 пациенти имале бенефит од субститутивниот антиромбоцитен третман : 16 од нив со LMWH (1 до 2 инекции дневно), 15 пациенти со LMWH и flurbiprofen. Од вкупните 73 пациенти кои ја прекинале антиагрегационската терапија, 14 починале следниот месец. Ризикот за смртност е двапати поголем кај овие пациенти кои ја прекинале антиромбоцитната терапија, за разлика од тие кои ја продолжиле.

Во меѓувреме ниту една контролна студија не покажа на фактот дека прекинот на антиагрегационската терапија пред интервенцијата ја зголемува фреквенцијата на тромбоемболички напади непосредно во постоперативниот период. Но од друга страна прекинот на антиагрегационската терапија со или без субституција, сигнификантно ја зголемува стапката на смртност во случај на појава на тромбоемболички напади за време на постоперативниот период. Консеквентно на ова, прекинот на антиагрегационските препарати за оралнохируршки, пародонтални и имплантолошки зафати не е оправдано, ниту препорачливо.

Ризикот поврзан со продолжување на антиромбоцитната терапија

Продолжување на антиагрегационската терапија пред оперативниот период обезбедува превенција од тромбоемболички испади поврзани со кардиоваскуларната патологија. Овој терапевтски пристап ги надминува пер и постоперативните ризици од крвање. Аспиринот е единствен примерок од антиромбоцитната терапија на кој се правени студии за одредување на ефектот од периоперативното крвање во стоматологијата (Conti CR.). Аргументацијата околу евентуалниот ризик од крвање поради продолжување на антиагрегационската терапија е многу слабо проценет, во смисла на фреквенност и на сериозност. Постоперативните хеморагични компликации по сериозност, обемност може да се поделат во две :

- изразено крвање кое може да ги загрози виталните функции и
- крвање од помал размер.

Силно изразените крваења имаат изразено постоперативно крвање, екстезивно со активни хематоми во длабоките регији (подот на усната шуплина, субмандибуларната регија, латерофарингијалната регија), каде е потребна хоспитализација. Овие случаи се ретки во стоматологијата. Како најчеста кауза во вакви случаи е трауматската регија, и тоа лингвалната артерија или нејзините гранки. Помалите крваења вклучуваат перзистентни, капкасти крваења со присуство на хиперпластичен клот и ехимоза. Тие се досега најзастапени. Продолжувањето на антиагрегационскиот третман изложува само на помал ризик од хеморагичен напад. Литературата открива само еден случај на силен напад на крвање поврзан со непрекинувањето на аспиринот. Маж на 30 годишна возраст со трансплантиран бубрег, под имunosупресивна терапија и антихипертензивна терапија и аспирин од 150 mg, манифестираат перзистентно крвање по изведена гингивоктомија. Локалната хемостаза се покажала за недоволна, трансфузија со тромбоцити биле потребна. Но многу е тешко да се земе во предвид аспиринот во вакви ситуации, земајќи ги во предвид сите можни фактори на ризик за хеморагија (White HD, Gersh BJ, Opie LH).

Инциденцата на хеморагични испади при продолжувањето на антиагрегациската терапија при изведување на оралнохируршките зафати и екстракции е многу слабо студирано во литературата. Една клиничка студија на Burger W., со соработниците прави обид да го процени ефектот на продолжената антиагрегациска терапија при оралнохируршките интервенции. Таа опфаќа рандомизирана компаративна студија на 39 пациенти. Тие биле поделени во 2 групи :20 пациенти со стопиран аспирин 100 mg, седум дена пред денталните екстракции, и 19 испитаници со продолжена терапија. Дополнително пациентите биле поделени според тежината на изведената интервенција, комплексноста, бројот на екстрахиран забии и состојбата на локалната инфламација. Во двете групи е воспоставена локална хемостаза, сутурирање и компресија. Кај двете групи волуменот на загубена крв бил минимален без перзистентно постоперативно крвање, во наредните неколку дена. Испитувањето покажува дека нема забележлива разлика кај двете групи во однос на периоперативното крвање (со аспирин и контролната група).

Се уште не е регистрирана клиничка студија за проценка на периоперативното крвање кај пациенти со терапија на тиенопиридинови (ticlopidine и clopidogrel), по изведени оралнохируршки, пародонтални и имплантолошки интервенции. Иако хеморагичниот ризик поврзан со земањето на тиенопиридиновите теоретски е сигнификантно проценет. Клиничките испитувања укажуваат дека ризикот од постоперативното крвање може успешно да се контролира со оперативна локална хемостаза (Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma).

Денес ниту една единствена клиничка студија може да го докаже зголемувањето на хеморагичните инциденти или хируршки ревизии на хемостазата следствена по изведувањето на оралнохируршките, пародонталните и имплантолошките зафати, кај пациенти под антиагрегациска терапија (Partridge CG, Campbell JH, Alvarado F.).

Покрај отсуство на конкретна студија, можеме да сублимираме дека зголемувањето на ризикот од периоперативното крвање поврзано со продолжувањето на антиромбоцитната терапија изгледа мало, незначително.

Ниту една неодамнешна студија не покажува висока фреквенција и тежина на крвање, во случај на продолжување на антиромбоцитната терапија во стоматологijата. Пациентите под антиагрегациска терапија на кои им е потребна конзервативна или дентална оперативна услуга имаат повисок потенцијал за крвање, кој не е сериозен доколку се воспостави адекватна локална хемостаза. Па затоа и реално, постои неопходна потреба од продолжување на антиромбоцитната терапија.

Практични модалитети во менаџментот на пациентите под антитромбоцитната терапија при изведувањето на оралнохируршките интервенции

Денес стоматолозите не смеат да го прекинат циклусот на антиагрегационската терапија кога пациентите се изложени на конзервативни и дентално оперативни интервенции. При различни кардиоваскуларни патологии, континуитетот на антитромбоцитната терапија е круцијален.

Евалуација на оперативниот ризик

Проценувањето на оперативниот ризик треба да биде од глобален карактер со поставување на цели, како на пример:

- барање и идентификување на додатни терапевтски фактори покрај антиагрегационската терапија, кои би можеле да влијаат во зголемувањето на ризикот од крвање

- евалуација на медицинскиот ризик

- вреднување на степенот на кооперативност и автономија на пациентот.

Идентификација на другите фактори кои го репрезентираат хеморагичниот ризик

Покрај продолжувањето на антиагрегационската терапија постојат и други фактори кои би можеле да влијаат врз крваењето. Хеморагичниот напад има најчесто мултифакторијална кауза. Принципиелни фактори кои коренсподираат со хеморагичниот ризик во литературата се опишани: локалната инфламација, прегзистирачка инфекција, деламинација на лингвалната мукоза или недоволно хируршко искуство на терапевтот. Оперативните зафати кои покажуваат висок ризик од крвање се: мултипли дентални екстракции, имплантирање во симфизната регија и екстракции на трети мандибуларни молари (Amir K. Jaffer, Alex C. Spyropoulos, M. Richard C. Becker, Jack Ansell).

Треба да се истакне дека особено е важно да се исклучат други патолошки нарушувања како и асоцијација со други антикоагулантни и антиагрегационски препарати. Асоцијацијата на аспирилот со clopidogrel е се повеќе застапена во препишувањето кај пациентите со акутен коронарен синдром и елевација на ST сегментот, со или без ревакуларизација и стентирање. Коректната евалуација на ризик факторите треба да се бараат во прецизната медицинска екзаминација и испитување. Во никој случај овие фактори не треба да се игнорираат или потценат. Кулминацијата на неколку ризик фактори доведуваат до клиничка состојба со висок ризик од перооперативно крвање, состојба која бара хоспитална средина и екстензивни превентивни процедури.

Биолошки тестови

Главните биолошки тестови адекватни за проценување на реперкусијата на антиагрегационската терапија врз хемостазата се: мерењето на времето на крвање (BT), PFA (тромбоцитната функција анализатор), анализа на тромбоцитите функции со агрегометрија или со проточна цитометрија. Освен мерењето на времето на крвање, сите други биолошки тестови бараат специјализирани лаборатории, тие од таму не може да се користат во рутинска систематска пракса. Со оваа техника Ivy, се одредува времето на крвање, при што се забележува дека аспирирот го зголемува времето на крвање (1,5 до 2 пати повеќе од нормалната вредност). Постои важна варијабилност во поединечната чувствителност према аспирирот. Зголемувањето на времето на крвање е поважно со тиеопиридинот отколку со аспирирот, и уште поважно здружувањето на аспирирот со clopidogrel, отколку со секоја одделна антиагрегационската терапија. Dipyridamol е единствен антитромбоцитен препарат кој не го менува времето на крвање. Со цел да се предвидат шансите за хеморагичен ризик, времето на крвање не ни дозволува да се идентификуваат пациентите со хеморагичен ризик. Зголемување на времето на крвање не е нужно поврзано со зголемувањето хеморагичениот ризик. Зголемување на времето на крвање на повеќе од 20 мин се чини дека е поврзано со повисока фреквенција на пероперативното крвање. Обратно, нормалното време на крвање не ја исклучува можноста за појава на хеморагични компликации и ризици да предизвикаат лажна безбедност. Сите истражувања покажуваат дека времето на крвање има слаба позитивна предвидувачка вредност, и како скрининг биолошките тестови, претставуваат негативен показател за клиничкиот хеморагичен ризик кај пациенти под антиагрегационската терапија (АРА). Во моментов, ние не поседуваме валидни систематски биолошки тестови кои би дозволиле рутинска идентификација на пациенти под антиагрегационската терапија и кои претставуваат висок хеморагичен ризик за време на хируршките интервенции (Lecompte T. Hardy J.F.).x Времето на крвање не нуди никаква валидна прогностичка информација. Нејзината предоперативна прескрипција и така е бескорисна. Во отсуство на еден валиден биолошки тест за предвидување на хеморагичниот ризик, точна проценка на ризикот за крвање, главно се темели на медицинските испитувања и клинички прегледи. Стандардизација на антитромбоцитната терапија, може да се спроведе преку агрегометријата која служи како исклучително сигнификантен параметар при планирањето на оралнохируршките интервенции, идентично како што претставува INR кај антикоагулантната терапија.

Оценување на медицинскиот статус

Менаџирањето на пациентите под антиагрегационската терапија кај кои треба да се изведат дентални третмани или оралнохируршки зафати, очигледно не смеат да бидат ограничени само на евалуацијата на ризикот од периперативниот крвање. Како и за секој пациент, глобална проценка на медицинскиот статус е од клучно значење. Важно е да се биде информиран конкретно за кардиоваскуларната состојба на пациентот и други придружни патологии. Матичниот доктор (општ лекар или специјалист кардиолог, невролог), треба да бидат консултиран во случај на сомнеж врз сериозноста на актуелната патологија. Ризикот од повторување на тромбоемболична патологија е посебно висока кај следниве клинички состојби: првата година по првиот тромбоемболичен настан, или по коронарната стент имплантација, пациенти под аспирин и clopidogrel терапија, и конечно пациентите со нестабилизирана состојба на кардиоваскуларно ниво.

Избор на менаџмент : ординациска пракса или хоспитални услови

Важен елемент во третманот на пациентите под антиромбоцитната терапија е тоа дали да се определат за специјална нега или не. Во повеќето случаи стоматолозите конзервативниот и оперативниот третман го изведуваат во ординација. Секако дека во случај на појава на компликации во однос на крвање или присуство на кардиоваскуларни патологии, кои се одразуваат на општиот статус на пациентите, препорачлива е нивна хоспитализација. Пациентите кои примаат истовремено комбинација на аспирин со clopidogrel треба да се третираат во хоспитални услови. Соочувањето со овие индивидуи бара посебно внимание поради зголемениот ризик од крвање и кардиоваскуларни испади. Како и да е, во целост оперативните ризици се определени според релевантните медицински и клинички претраги. Па затоа ако постои реална потреба, треба да се контактира интернист или специјалист кардиолог, невролог, хематолог како би се остварила мултидисциплинарна соработка. Идентификацијата на пациентите во категорија на висок ризик, било да е од хируршки или медицински аспект, потребно е да се изведе во строго хоспитални услови (James D.Douketis, Peter B.Berger, Andrew S.).

Оперативен период

Многу е важно да бидеме свесни за зголемувањето на крвање при задржувањето на антиромбоцитната терапија при изведувањето на анестезијата, конзервативниот и оперативниот третман.

Анестезија

Локална анестезија

Ризикот од крвање е поврзан со локалната анестезија (парапикална, интерлигаментарна, интерасептална), се базира на појавата на хематом на местото на уодот. Овие хематоми покрај дискомфортот кој го даваат, го одложуваат процесот на репарација на ткивото, во суштина не претставуваат клиничка закана и опасност. Зголемувањето на ризикот од крвање од локалната анестезија не е документиран во литературата. Голем број на пациенти под НСАИ (нестроидните антиинфламаторни препарати), имаат бенефит од локалната анестезија без некоја опасност, со забележан мал ризик од оперативните зафати. Сепак како заклучок може да се истакне дека локалната анестезија не е контраиндицирана кај пациентите со антиромбоцитната терапија во стоматологијата.

Локално регионална анестезија ЛРА

Хеморагичниот ризик поврзан со употребата на ЛРА резултира повисоко крвање, секундарно од ткивото или поради васкуларната траума, предизвикувајќи големи и компресивни хематоми. Ниту еден единствен случај не е пријавен во литературата, каде што се ставаат хеморагичниот инцидент и третманот со антиромбоцитната терапија во компарација, кога се употребува периферната блокада. Отсуствува значајна аргументација која укажува на ризикот од латерофарингијален хематом поради зголемување на дозата на антиагрегационската терапија кога се користи ЛРА на долниот алвеоларен нерв. Неколку автори не го препорачуваат овој принцип.

Покрај тоа, кај пациентите под антиромбоцитната терапија, се препорачува да се користи ЛРА само во случај на откажување или кога не може да се даде ефикасна локална анестезија.

Како и обично, вистинскиот проблем треба да се позанимава со внимателна евалуација на односот помеѓу предностите и недостатоците, односно постоечките ризици. Изборот на игла со максимален дијаметар од 0.40mm, заедно со бавното инјектирање, гарантира ограничување на трауматизирањето на ткивото.

Општа анестезија

Трахејалната интубација може да биде причината за пер или постоперативното крвање, поради директна траума. Најчести компликации се хеморагија по назотрахеалната интубација како резултат на траума на конхата. Земањето на антиромбоцитната терапија може да резултира со значајно периоперативно крвање од носот, наметнувајќи ја потребата од локалните постапки: приклучување на предна и задна газа, многу ретко, електрокоагулација.

Крвавење од носот, исто така, може да се случи во периодот меѓу 8 и 15 ден по операцијата, по падот на крустата. Така, за спречување на носното крварење лежи во суштина во изведувањето на атрауматска интубација. Дополнително, за пациенти под антиагрегациски третман, Eurin и Fishler советуваат оротрахеална, што е спротивна на назотрахеалната интубација, заради фактот дека би можела да биде поставена во подобра состојба.

Конзервативни стоматолошки третмани

Ниту еден инцидент на секундарно крвавење од конзервативни третмани (реставративна стоматологија или протетика) кај пациентите под антиромбоцитната терапија не е пријавена. Зголемувањето на периоперативниот ризик од крвавење на пациенти подложени на третманот под антиромбоцитна терапија, од конзервативните стоматолошки третмани може да се смета како многу мал, па дури и непостоечки. Следствено, тие не бараат никакви дополнителни мерки на претпазливост. Слично на тоа, ниту еден случај на хеморагична компликација во периоперативниот период кој би следел по не хируршкото, пародонтално лекување секундарно по ингестијата на антиагрегациските препарати, не се опишани во литературата. Во случај на перзистентно постоперативно крвавење, локална компресија во времетраење од 10 минути се препорачува.

Оралнохируршки пародонтален и имплантолошки третман

Хеморагичниот ризик поврзан со денталните екстракции е ретка компликација. Инциденцата на постекстракционите хеморагични компликации, вклучувајќи и другите фактори на ризик, не го надминуваат просекот од 0,2 и 2,3%. Хеморагичните компликации при изведувањето на оралните, пародонталните и имплантолошките хируршки зафати се ограничени, освен во случај на субсеквентна артериска траума. Во повеќето случаи тие се со упорни, локални капкасти крвавења, заедно со појавата на згрутчување на хиперпластичниот клот, кој не е во состојба ефикасно да ја запечати васкуларната лезија, или уште полошо резултира појава на повеќе сериозни, не естетски ехимози.

Покрај отсуството на публикации кои го споредуваат ризикот од крвавењето при продолжување на антиромбоцитниот третман. Зголемувањето на ризикот поврзан со крвавењето се чини многу мал, скромно под услов да се почитуваат сите локални превентивни мерки кои се претходно напоменати: локална хемостаза, набљудување и постоперативни совети (Persac S., Boland F., Lavis J., Tardif A.).

Ниту една современа студија не обезбедува докази за поголем процент или зголемена фреквенција и сериозност на крвавењето во случај на продолжување на антиромбоцитниот третман за време на оралните, пародонталните или имплантолошките хируршки зафати. Превенцијата на преоперативното крвавење за време на оперативниот период е во аплицирањето на генерално рутински превентивни мерки на локална хемостаза. Па затоа и се препорачува да се изведе конзервативен пародонтален третман, пред секоја хируршка интервенција, како би се лимитирала колку е можно инфламаторната предоперативна состојба. За време на оперативните зафати елиминацијата на гранулационото и инфламаторно ткиво е задолжително. Киретажа на денталните алвеоли треба да се изведува внимателно, заедно со екзизија на хиперпластичната гингива. Целата постапка треба да се изведе со задолжителна хируршка хемостаза.

Хируршка хемостаза

Хируршката хемостаза е валидна и едноставна постапка наменета за превенција на постоперативното крвавење кај пациентите под антиагрегациска терапија. Практичните модалитети за пациентите под антиромбоцитна терапија не се сеуште јасно дефинирани. Неколку терапевтски пристапи се предложени:

- сутура со компресија,
- сутура со ресорптивен хемостатски ублажувач и компресија,
- сутура со фибрински лепак.

Листа на основни хемостатски агенси постојат во анексот на овој текст кои и каде се употребени. Улогата на транексемичната киселина како хемостатско средство употребено кај пациентите со антиромбоцитна терапија при изведувањето на оралнохируршките зафати никогаш не е евалуирана. Не постои ниту една студија која ја компарира ефикасотата на различните методи на хемостаза, кај пациенти под антиромбоцитна терапија при денталните екстракции. Единствена клиничка студија која го испитува хеморагичниот ризик при земање на аспирин, кој би можел да се контролира со ресорптивна газа, сутура и локална компресија. Не постои еквивалентна студија за тиаенопиридинови или други видови на антиагрегациски препарати. Покрај одсуство на значајни клинички студии, се гледа логично да се предложат следните препораки, а тоа се сутурирање на хируршката рана, заедно со локална компресија. Апликација на ресорптивен браник исто така е препорачливо (Garfunkel A.A., Dan Galili D., Findler M.).

Постоперативен период

Постоперативниот период претставува еден од најважните чекори во третманот на пациентите под антиромбоцитна терапија. Никако не треба да се запостави.

Тука е потребна супервизија, постоперативни препораки, совети и инструкции кој пациентот е задолжителен да ги следи во случај да се јави крвање во постоперативниот период (Halfpenny W., Fraser J.S.). Постоперативните препораки и совети треба да се прилагодат според нивото на соработка, односно состојбата на пациентот, како и сервисот на давање на итни услуги во дотичната регија. По изведената операција најдобро е да се дадат напишани препораки за пациентот кои треба да ги следи. Иницијалниот период во наредните три дена е најважен во поглед на постоперативното крвање. Контролите во наредните 24 до 48 часа е со цел да се осигура коректна контрола на компликациите и постоперативните препораки.

Куратива на постоперативните хеморагични компликации

Хеморагичните компликации кои следат по оралнохируршките зафати, кај пациентите под антиромбоцитна терапија, се најчесто од локално потекло и имаат добра прогноза. Некоректната хируршка техника, одсуство на добро оперативна адаптирана хемостаза, заедно со непочитување на постоперативните препораки, се најчестите причини за постоперативната хеморагија. Несекојдневно и необично е да се јави пациент со хеморагични компликации на итна служба поради продолжување на третманот со антиромбоцитна терапија. Литературата опишува само два репортирани случаи на крвање кај пациенти под антиагрегациска терапија по изведени оралнохируршки зафати. Куративниот третман на постоперативните хеморагични компликации лежи во хируршката ревизија на локалната хемостаза, заедно со клинички контролни прегледи. Во случај на неуспех на локалната ревизија или пак влошување на општата здравствена состојба на пациентот, бара итна потреба од трансфер во болнички услови. Хемостатските анализи се водат со цел да се елиминираат сите можни причини за нарушената хемостаза, како што се коагулопатии, болести на хепарот, лиенот и сл. Не постои ниту еден елиминатор против фармаколошкото дејство на аспирирот и clopidogrel-от. Некои автори сугерираат на дезмопресинот или тромбоцитна трансфузија, со цел да се корегираат ефектите на антиромбоцитната терапија. Не се презентирани валидни клинички студии базирани на овие претпоставки (Harder S, Klinkhardt U and Alvarez JM.).

Партикуларни случаи на високи дози на аспирин

Земањето на аспирирот во високи дневни дози од 500mg кореспондира со аналгетичко и антипиретичко дејство или антиинфламаторни индикации. Во случај на вакви клинички состојби терапевтскиот објектив не е насочен во третман на тромбоемболичките компликации. Па затоа и прекирот на аспирирот во такви состојби не претставува никаков ризик, поради тоа што постојат бројни алтернативни лекови порај аспирирот со аналгетичко, антипиретичко и антиинфламаторно дејство.

Аспирирот во високи дози од 350 mg, ја инхибира синтезата на тромбоцитите TXA₂ (проагрегант), но исто и синтезата на ендотелијалниот простациклин (антиагрегант).

Експерименталните студии на покажуваат дека аспирирот во високи дози подеднакво поседува слабо антикоагулантно и фибринолитичко дејство, (Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB.).

Jacky Samson, опишува само еден случај на тешко контролирана хеморагија поврзана со високи дози на аспирин. Маж на 62 годишна возраст без историја на крвање воопшто, презентира силна и упорна хеморагија 24 часа по екстракција на 18 заба. Тромбоцитната трансфузија била неопходна да би се стопирало крвањето. Својствата на аспирирот биле цитирани од многу автори, но никогаш воспоставени.

Skjelbred P., ги опишува двата случаи на одредување на пер и постоперативното крвање при земање на аспирин во високи дози како аналгетик при дентални интервенции. Во двата случаи бројот на испитаници емногу мал 23 и 32. Првиот случај аспитиниот versus плацебо, покажува дека пероперативното крвање е умерено при земање на аспирин 1g нокта пред интервенцијата и $2g.j^{-1}$ во наредните 3 дена. Вториот случај аспирин versus парацетамолот, заклучува дека по ингестијата на аспирин 500mg дента пред интервенцијата и $2g.j^{-1}$ во наредните 3 дена, не е по сигнификантно компарирано со парацетамолот.

Као и да е, конзервативните дентални тертмани не се контраиндицирани кај пациентите со високи дози на аспирин. Во случај на оперативни зафати треба да се стопира аспирирот, а интервенцијата да се одложи 5 дена подоцна, во случај да се превземе хемостатска акција или пак да се одложи 10 дена по комплетното исчезнување на дејството на аспирирот. Доколку постои реална потреба од итна хируршка интервенција може да се изведе без прекин на аспирирот во високи дози. При појава на постоперативни хеморагични компликации се превземаат истите мерки како и кај пациентите третирани со антиромбоцитна терапија.

ЗАКЛУЧОК

ЗАКЛУЧОК

Менаџментот на пациентите под антитромбоцитна терапија се одвива во релативно краток временски период. Се до 2000 година, авторите препорачуваа прекин на терапијата пред хируршките интервенции, со цел да се спречи крвавењето како компликација. Вистината е во тоа што цело време бил потценет ризикот од тромбоемболички компликации компариран со хеморагичните. За несреќа ретроспективните студии покажаа појава на сериозни тромбоемболични компликации во постоперативниот период 1 до 3 недели највероватно поради прекин на антиагрегационската терапија и покрај тоа што некои случаи flurbiprofen-от беше употребен како замена. Од друга страна ниту една студија не покажа присуство за релативен ризик од хеморагични компликации во случај на продолжена антитромбоцитна терапија.

Консенквентно на тоа, денес не се препорачува прекинување на антиагрегационската терапија пред превземање на дентален третман или пародонтална, оралнохируршка или имплантолошка интервенција. Продолжување на антитромбоцитната терапија во стоматолозијата се замислува како тоталитарност на клиничката состојба на пациентите, со превземање на локални мерки на претпазливост како што се хируршка хемостаза, контролни прегледи, препораки и упатства на пациентите.

Финално, контролата на хеморагичниот ризик од страна на практичарите не треба да биде занемарено со другите оперативни ризици. Прецизни и внимателни медицински испитувања, заедно со темелни клинички екзаминации се од круцијално значење.

Консултација и барање на мислење од интернист, или специјалист (кардиолог, невролог, хематолог), високо се препорачува како би се евалуирал кардиоваскуларниот ризик. Во зависност од предвидената постапка (стоматолошки третман, оралнохируршка интервенција), степенот на сериозност на кардиоваскуларната патологија (исхемични компликации, аритмија, кардијална инсуфициенција), практичарот треба да одлучи дали третманот треба да се изведе во хоспитални услови. Само глобална процена на оперативниот ризик, може да гарантира менаџмент на пациентите под антитромбоцитна терапија.

1. Пред започнувањето на оралнохируршките интервенции направена е категоризација на испитаниците со антитромбоцитна терапија според евалуација на ризикот за развој на евентуални тромбоемболички испади (високоризични , нискоризични).Како есенцијален параметар за категоризација на пациентите во однос на ризикот од тромбоемболичките епизоди и постоперативното крвање беа лабораториските анализи. Вредностите од ензимскиот статус беа релевантен индикатор за присуство или отсуство на тромбоемболичките испади (*неспецифичните ензими*: СРК - кератин киназа аспартат аминотрансфераза, АСТ-аспартат аминотрансфераза, LDH- лактат дехидрогеназа, *специфичните ензими*: troponin I -тропонин, СК-МВ кератин киназа миоглобин, LDH¹-изоензим).
2. Од хематолошки аспект агрегометријата, бројот на тромбоцитите и времето на крвање, беа релевантни индикатори за проценување на постоперативното крвање. Функцијата на тромбоцитите беше испитувана преку агрегометриските анализи и со добивањето на вредностите го проценувавме ризикот од постоперативното крвање во трите групи. Кај контролната група изнесуваше за АДФ -75,8% за колаген-87,9%(што е во границите на референтните вредности). Испитаниците со продолжена антитромбоцитна терапија покажаа средна вредност на агрегометријата за АДФ 46,9 %, за колаген 64,8%. Испитаниците со прекината антиагрегациска терапија имаа средна вредност на агрегометријата за АДФ 70,8%, а за колаген 81,0%. Просечната вредност на агрегометријата на тромбоцитите во групата испитаници кои се на континуирана антиагрегациска терапија е пониска од нормалната и изнесува $46,9 \pm 17,9\%$. Испитаниците од групата со прекин на терапијата имаат просечна вредност за агрегометрија на тромбоцитите од $70,8 \pm 11,5\%$, која е во границите на референтните вредности. Тестираната разлика во просечните вредности за АДФ меѓу двете групи статистички е високо сигнификантна, односно значајна. Според добиените резултати можеме да заклучиме дека стандардизација на антитромбоцитната терапија, може да се спроведе преку агрегометријата која служи како исклучително сигнификантен параметар при планирањето на оралнохируршките интервенции, идентично како што претставува INR кај антикоагулантната терапија.

3. Индивидуите со висок ризик за развој на тромбоемболички компликации немаа промени на ниво на антиромбоцитната терапија. Евентуалниот ризик за развивање на тромбоемболија кај високо ризичните пациенти се надминува со премостувачка терапија со помош на нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAID), кои реверзибилно ја инхибираат циклооксигеназата COX-2. Доколку постои потреба од итна хируршка интервенција, а постои крвање поголемо од 20 минути, потребно е да се даде 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP), кој би можел да го скрати времето на крвање. Механизмот на неговото дејство е преку зајакнувањето на активноста на von Willebrand факторот.
4. Ефектот од антиромбоцитната терапија генерално беше споредуван помеѓу двете испитувани групи на продолжена и прекината терапија во поглед на интраоперативното и постоперативното крвање, пред изведувањето на оралнохируршките интервенции. Разликите во количината на интраоперативното крвање се статистички несигнификантни меѓу испитаниците со континуирана и прекината антиромбоцитна терапија, но интраоперативното крвање е сигнификантно поголемо кај овие две групи испитаници споредено со здравите испитаници, ослободени од било кој вид на медикаментозна терапија. Индексот на крвање одреден периоперативно, односно непосредно неколку часа по завршувањето на самата интервенција не се разликува сигнификантно меѓу пациентите со континуирана и прекината терапија, но се разликува сигнификантно меѓу здравите испитаници споредено со пациентите со континуирана терапија ($p=0,006$), и здравите испитаници споредено со пациентите на прекината антиромбоцитна терапија ($p=0,029$).
24 часа по изведувањето на оралнохируршките интервенции, вредностите на Индексот на крвање статистички сигнификантно се разликуваат меѓу испитаниците на континуирана и прекината антиагрегациска терапија. Испитаниците со континуирана антиагрегациска терапија значајно почесто од оние со прекината терапија имаат знаци на првично крвање кое брзо прекинува, и почесто имаат минимално крвање кое ефективно коагулира.
5. Влијанието на различните видови на изведени оралнохируршки зафати врз интраоперативното и постоперативното крвање беше анализирано паралелно кај испитаниците со прекината и континуирана антиагрегациска терапија градуирани според тежината и опсежноста на интервенцијата.

Разликите се потврдуваат и статистички, односно кај испитаниците со рутинска екстракција на заб се регистрира високо сигнификантно помало интраоперативно крварење споредено со испитаниците со сложени и комплексно изведени оралнохируршки интервенции. Исто така, интраоперативното крварење е високо сигнификантно помало во тек на сложените оперативни интервенции споредено со истото во тек на комплексните оралнохируршки зафати. *Периоперативно одреден Индексот на крварење несигнификантно се разликува меѓу трите анализирани групи. Индексот на крварење одреден 24 часа по интервенцијата не се разликува сигнификантно во зависност од сложеноста и тежината на оралнохируршката интервенција. Трите групи испитаници несигнификантно се разликуваат во однос на вредностите на Индексот на крварење одреден 48 часа по интервенцијата.*

б. Зависноста на активниот временски период на делување на антиромбоцитната терапија согласно со развојот на клиничката слика кај пациентите (ангина пекторис, миокарден инфаркт, интракоронарен стент, бајпас и цереброваскуларен инсулт), во перооперативниот и постоперативниот хеморагичен циклус беа анализирани паралелно кај двете групи со прекината и продолжена антиагрегациска терапија. *Меѓу овие две варијабли постои статистички сигнификантна позитивна, директна корелација, што значи дека со зголемување на времетраењето на антиромбоцитната терапија се зголемува и јачината на интраоперативното крварење, и обратно, кај испитаниците кои помалку време примале ваков вид на терапија измерена е и помала количина на крв во тек на изведување на деналната интервенција. Испитуваната корелација меѓу времетраењето на антиромбоцитната терапија и Индексот на крварење 24 часа по интервенцијата е позитивна, статистички несигнификантна. Вредностите на Индексот на крварење 48 часа по интервенцијата се обратно пропорционално поврзани со должината на антиромбоцитната терапија. Таа поврзаност е негативна, индиректна, и покажува дека кај испитаниците кои примаат подолго време антиагрегациона терапија се регистрираат пониски вредности за Индексот, но статистички оваа поврзаност е несигнификантна. Помеѓу времетраењето на антиромбоцитната терапија и вредностите на Индексот на крварење одреден една недела по оралнохируршките интервенции, постои позитивна, статистички несигнификантна корелација, односно поврзаност.*

7. Индексот на интраоперативното крвање беше повеќе застапен кај испитаниците со двојна терапија во однос на моно терапијата само кога волуменот на акумулираната крв беше над 50 ml, додека кај испитаниците со антиагрегациска монотерапија имаа незначително поголем процент на застапеност во однос на двојната кога интраоперативното крвање беше под 20 ml и од 20 – 50 ml. (двојна 29,63% < 20 ml, 46,30% 20 – 50 ml, 24,07% > 50 ml монотерапија 34,78% < 20 ml, 51,09% 20 – 50 ml, 14,13% > 50 ml). Пациентите на моно и двојна анти тромбоцитна терапија незначајно статистички се разликуваа во однос на количината на интраоперативното крвање ($p > 0,05$).

Индексот на постоперативното крвање беше повеќе застапен кај испитаниците со монотерапија (индекс “1” 26,09%, индекс “2” 14,13%), во првите неколку часа по оралнохируршките интервенции. 24 часа по изведувањето на оралнохируршките интервенции во поглед на сите индекси на постоперативното крвање беа повеќе застапени испитаниците со монотерапија компарирани со двојната (индекс “1” 8,70% према 6,48%, индекс “2” 6,52% према 1,85%, индекс “3” 3,26% према 0,00%).

Постоперативно 48 часа индивидуите со моно терапија забележаа поголем индекс на крвање во однос на двојната (индекс “1” 5,43% према 0,00%, индекс “2” 1,09% према 0,00%). Една недела по завршените оперативни зафати кај испитаниците со моно и двојна терапија забележани се знаци на првично крвање со клиничко евидентни траги од коагулум на околните ткива кај вкупно 4 пациенти (по 2 испитаника кај двете групи подеднакво).

Статистичката анализа покажа дека испитаниците на моно и двојна анти тромбоцитна терапија сигнификантно се разликуваа во однос на вредностите на Индексот на крвање одреден периоперативно ($p < 0,05$), дека испитаниците на моно терапија имаат високо сигнификантно ($p < 0,01$), а испитаниците на двојна терапија имаат сигнификантно ($p < 0,05$) различни скорови, односно вредности за Индексот на крвање одреден периоперативно споредено со контролната група. Статистички се потврдува дека испитаниците со моно терапија имаат сигнификантно повисоки скорови за Индексот на крвање одреден 24 часа по интервенцијата во споредба со испитаниците со двојна терапија. Во групата со моно терапија 5 (5,4%) испитаници имале знаци на првично крвање со клиничко евидентни траги од коагулум на околните ткива, и еден пациент имал минимално свежо крвање кое покрај траги на коагулум ја пребојува и плунката.

8. Статистичката анализа покажа дека групите на пациенти не се разликуваат сигнификантно во однос на користеното средства за локална хемостаза. Индексот на крварење одреден еден ден по интервенцијата, сигнификантно се разликува кај испитаниците во зависност од видот на локалното средство за хемостаза. Околу 50% пациенти со Индекс на крварење "0", односно отсуство на крварење, примиле локално Surgicel, а најмал процент од нив-5,7% трансексемична киселина. Во групата пациенти со знаци на првично крварење, 33,3% примиле Almetex, најмал е процентот-13,3% кај кои локално е аплициран завој ZnOoC. Половина од пациентите кои имале 24 часа по интервенцијата минимално свежо крварење примиле трансексемична киселина, нема испитаници во оваа група со аплициран Surgicel. Групата испитаници со свежо крварење, клинички евидентно, трансексемична киселина ја примиле доминаантен процент на испитаници-66,7%, без испитаници со аплициран Surgicel и завој ZnOoC. 48 часа по интервенцијата, 229 пациенти имале скор "0" за Индексот на крварење, меѓу кои 111(48,5%) добиле локално Surgicel, најмал дел од нив-17(7,4%) добиле трансексемична киселина. Од 5-те испитаници со знаци на првично крварење со клиничко евидентни траги од коагулум, 4(80%) добиле трансексемична киселина, 1(20%) завој ZnOoC. Еден пациент 48 часа по од интервенцијата имаше минимално свежо крварење кое покрај траги на коагулум ја пребојуваше и плунката и кај него беше аплицирана трансексемична киселина. Тестираните разлики во дистрибуцијата на испитаници со скор "0", "1" и "2" за Индексот на крварење, а во зависност од видот на аплицирано средство за локална хемостаза се статистички високо сигнификантни, односно значајни.

Средствата кои се користеа во оваа студија (трансексемичната киселина, Surgicel, Цинк оксид еугенол-завој-oleum kariofilorum, Almetex), го потврдуваат нивниот корисен и апликативен ефект, задоволувајќи ги сите перформанси за постигнување на дефинитивна локална хемостаза.

9. На посебните контролни прегледи извршени во првиот, вториот, четвртиот и седмиот ден по изведувањето на оралнохируршките интервенции, кај испитаниците со прекината и континуирана антитромбоцитна терапија не се регистрирани никакви тромбоемболички испади или било какви други нарушувања на општата состојба (акутен миокарден инфаркт, рестеноза на коронарните садови, церебро васкуларен инсулт, клаудикација, пулмонална емболија, тромбоза на длабоките вени и сл).

10. Според добиените резултати од научно-истражувачката студија за третман и менаџмент на пациентите со антитромбоцитна терапија ги предлагаме следните принципи за неургентна грижа, односно спроведување на безбедни оралнохируршки интервенции:

-внимателна и темелна евалуација на пациентот, со земање на детална општа анамнеза и дентален статус, со проценка и планирање на оралнохируршкиот третман (вид и број на интервенции, ризик од крвавење, присуство на додатни локални фактори кој би го потенцирале ризикот од крвавење).

-следење на наодите од лабораториските резултати се од исклучително значење за одредување на вредностите од ензимскиот статус за детерминација на степенот на ризик од тромбоемболички испади, додека хематолошкиот статус за детерминација на постоперативната хеморагија преку верифицирање на бројот на тромбоцитите и агрегометриските анализи.

-интердисциплинарна соработка, консултација и барање на согласност за општиот здравствен статус и терапија на пациентите од специјалисти интернисти, кардиолози, невролози и хематолози.

-извршување на предвидените оралнохируршки процедури со примена на локални мерки на хемостаза.

-следење на пациентите со контролни прегледи во постоперативниот период.

11. Преку искуствата добиени од оваа студија се надеваме дека би можеле да дадеме една скромна но вредна поука во поглед на воспоставувањето на нови ставови и доктринарен протокол за изведување на оралнохируршки зафати кај пациентите со антитромбоцитна терапија.

БИБЛИОГРАФИЈА

БИБЛИОГРАФИЈА

Alam M. Goldberg LH.

Serious adverse vascular events associated with perioperative interruption of antiplatelet and anticoagulant therapy.

Dermatol. Surg. 2002; 28: 992-8.

Alexander G.G., Turpie M.B.

A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warafarin after heart-valve replacement.

New Engl.Jour.Med.1993;329:524-9.

Alkhairy KS.

The gray platelet syndrome in four members of a Palestinian Arab family.

Emirates Med J. 1995; 13: 137-41.

Almenar D.

Pegfilgrastim and daily granulocyte colony stimulating factor: patterns of use and neutropenia.

Eur J Cancer Care. 2009;18:280—286.

American Dental Asociacion,Academy of Orthopaedic Surgeons.

Consideration for prophylactic antibiotics in patients at risk for bacterial endocarditis,cardiac conditions and endocarditis prophylaxis.

Jour.Amer.Dent.Assoc.1997;128:1004-1008.

Anand Sonia

Antiplatelet alone safer for PAD treatment than in combination with anticoagulant.

New.Engl.Jour.Med.2007;357:217-227.

Andrew L. Frelinger, III, Deepak L. Bhatt, Ronald D. Lee, Darcy J. Mulford, Jingtao Wu, and Alan D. Michelson CLOPIDOGREL Pharmacokinetics and pharmacodynamics vary widely,independent of CYP2C19 polymorphisms,diet,smoking,proton pump inhibitors and other co-medications

J Am Coll Cardiol, 2011; 57:927, doi:10.1016/S0735-1097(11)60927-3

Aranza Cañigral 1, Francisco-Javier Silvestre , Guillermo Cañigral, Manuel Alós , Ariadna Garcia-Herraiz

Evaluation of bleeding risk and measurement methods in dental patients

doi:10.4317/medoral.15.e863

Arauz Antonio

Primary and secondary prevention of ischemic stroke.

Nippon Rinsho (2000) Volume: 58 Suppl 2, Issue: 5, Pages: 406-410

Arrieta Blanco J.J, Bartolomé Villar B, Juzgado A, Mourelle Martínez R.

Assessment of PFA-100 system for the measurement of bleeding time in oral surgery.

Med. Oral .Patol. Oral. Cir. Bucal. 2006;11:E514-9.

Ardekian Leon

Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgery procedures?

Jada, Vol.131, March 2000.

Auidan M.S., Hunt B.J.

Preoperative aspirin does increase risk of perioperative bleeding.

BMJ Jul.1999;319:320.

Balevi B.

Should warfarin be discontinued before a dental extraction? A decision-tree analysis.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010; 110:691-7.

Barnett H, Burrill P, Iheanacho I.

Don't use aspirin for primary prevention of cardiovascular disease.

BMJ2010;340:c1805.

Bellucci S, Zini JM, Bitoun P, Dupuy Y, Drouet L, Tobelem G.

Diffuse severe digestive angiodysplasia in Bernard-Soulier syndrome. Improvement of bleeding by oestrogenic therapy. *Thromb. Haemost.* 1995;74:1610.

Bernard Iung, Damien Metz,

Management of patients under antiplatelet agents treatment in odontostomatology

British Dental Journal, Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, International Journal of Oral Maxillofacial Surgery, Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology, February 2005

Bevers EM, Wiedmer T, Comfurius P, Shattil SJ, Weiss HJ, Zwaal RF, Sims PJ.

Defective Ca(2+)-induced microvesiculation and deficient expression of procoagulant activity in erythrocytes from a patient with a bleeding disorder: a study of the red blood cells of Scott syndrome.

Blood. 1992 Jan 15;79(2):380-388.

Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE
Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events.
N. Engl. Jour. Med 2006;354:1706-17.

Blinder D., Manor Y., Martinowitz U., Taicher S.
Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding.
Int. Jour. Oral Maxillofac. Surg. Dec. 2001;30(6):518-21.

Bryant BJ, Bianchi M, Wesley RA, Stroncek DF, Leitman SF
Leukoreduction filtration of whole-blood units from sickle trait donors: effects of a metered citrate anticoagulant system.
Transfusion. 2007;47(12):2233.

Brennan, M.A. Valerin, J.L. Noll J.J., Napenas, M.L. Ken, P.C. Fox, H.C. Sasser, P.B. Lockhart
Aspirin Use and Post-operative Bleeding from Dental Extractions
JDR August 2008 vol. 87 no. 8 740-744

Brett L. Cucchiara, Steven R. Messé, Scott E. Kasner, John F Dashe
Antiplatelet therapy for secondary prevention of stroke
IMAJ. Vol.13 - June 2011

Brett L, Jackson Bryon, Weiner Mark, Messe Steven R:
Usefulness of checking platelet count before thrombolysis in acute ischemic stroke.
Journal of cerebral circulation 38(5): 1639-40, May 2007.

Brilakis E.S., Banerjee S., Berger P.B.
Perioperative management of patients with coronary stents.
Jour. Amer. Colleg. Cardiol. 2007;49:2145-50.

Bonder L., Weinstein J.M.
Efficacy of fibrin sealant in patients on various levels of oral anticoagulant undergoing oral surgery.
Oral. Surg. Med Oral. path. Oral Radiol. Endod. Oct. 1998;86(4):421-4.

Burger W et al.
Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis.
Jour. Intern. Med. 2005;

Burton Adrian
Therapy no better than aspirin for acute spontaneous cervical artery dissection.
ESC., Nov. 2007 Abs. P.141.

Chassot P., Delabays A.
Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy of myocardial infarction.
British Jour. of Anesthes. Jul. 2007; 99(3): 316-328.

Chanarin I.
Platelet function tests,
In Chanarin I (ed): Laboratory Hematology (1st ed; reprint).
London, Churchill Livingstone, 1991, pp 371-399.

Charles A. Owen, Jr., E. J. Walter Bowie, Paul Didisheim, and John H. Thompson, Jr
The Diagnosis of Bleeding Disorders.
Transfusion, Volume 10, Issue 1, page 36, January-February 1970

Cindy L. Grines, Robert O. Bonow
Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents.
Jour. Amer. Dent. Assoc. May 2007; 138(5): 652-5.

Cindy L. Grines
Important issues in stenting and antiplatelet therapy.
Physicians weekly June 2007; vol. XXIV, No. 24.

Cindy L. Grines
Patients receiving drug eluting stents should continue antiplatelet therapy medications.
Amer. Heart Assoc. Jan. 2007; 21(58): 19.

Cindy L. Grines, Jeremias A., Rabbat M.G.
Stent Thrombosis in the Modern Era: A Pooled Analysis of Multicenter Coronary Stent Clinical Trials. Clinical Investigation and
17, 2001. Reports, Circulation. 103(15): 1967-1971, April

Cohen M., Theroux P., Borzak S. .
Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin.
Am. Heart Jour. 2002 Sep; 144(3): 470-7.

Collet JP et al.
Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes.
Circulation 2004; 110: 2361-7.

Collet J-P, Himbert D., Steg PG.
Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients.
Int. Jour. Cardiol. 2000; 76: 257-8.

Conti CR.
Aspirin and elective surgical procedures (editorial).
Clin. Cardiol. 15:709, 1992

Cosmi B, Rubboli A, Castelvetti CC, Milandri M .
Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting.
Jour. Thromb. Thrombolysis. 2009 Jan;27(1):11-7.

Crispian Scully, Andy Wolff,
Oral surgery in patients on anticoagulant therapy
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002;94:57-64

Cuyun Lira O., Kaneko M., Takafuta T., Satoh K., Ohnishi M., Yatomi Y., Ozaki Y.
Inhibitory effects of ticlopidine on platelet function as assessed by three different
methods.
Eur J Pharm Sci. 2007 Jan;30(1):21-5. Epub 2006 Sep 23

Dale DC.
Drugs.
NIH Publication No. 07—7156.

Daniel B. Mark, ; Robert A. Harrington, ; A. Michael Lincoff, ; Robert M. Califf, ;
Charlotte L. Nelson, ; Anastasios A. Tsiatis
Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute
coronary syndromes without persistent ST-segment elevation.
N. Engl. Jour. Med. 1998;339:436–443

Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ.
Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa
receptor inhibitors: a pooled analysis.
Am. Heart Jour. 2000;140:206-211.

DeLaflor-Weiss E, Mintz PD.
The evaluation and management of platelet refractoriness and alloimmunization.
Transfus. Med. Rev. 2000;14:180–196.

Detail-Document,
Managing Anticoagulant and Antiplatelet Drugs Before
Dental Procedures.
Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. May 2011.

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 2008 Jun;133(6 Suppl):299S-339S.

Duran J.Roberto,Oscar Aguilar
Aspirin therapy for prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes.
Amer.Diabeti.assoc.2004;27(1):72-73.

Eileen Merriman, Monash Medical, Huyen Tran
Antiplatelet drugs, anticoagulants and elective surgery
(Aust Prescr 2011;34:139-143).

Eric L.,Eisenstein,Kevin J.Anstrom,David F.Kong.
Clopidogrel use and long term clinical outcomes after DE stent implantation.
JAMA Dec.2006;297:159-168.

Farb A.,Boam A.
Stent thrombosis redux:the FDA perspective.
New.Engl.Jour.Med. 2007;356:984-987.

Falik-Zaccai TC, Anikster Y, Rivera CE, Home MK,Schliamser L, Phornphutkul C,
Attias D, Hyman T, White JG, Gahl WA.
A new genetic isolate of gray platelet syndrome(GPS): clinical, cellular, and
hematologiccharacteristics.
Mol .Genet. Metab. 2001;74(3):303-13.

Ferrari E.,Benhamou M.,Ceroni P.
Coproary syndromes following aspirin withdrawal aspecial risk for late stent thrombosis.
Jour.Amer.Colleg.of Cardiology, 2005; 45(3):456-459.

Fiore LD,Brophy MT,Lopez A.,Janson P.,Deykin D.
The bleeding time response to aspirin. Identifying the hyperresponder.
Am. Jour. Clin. Pathol. 1990 Sep;94(3):292-6.

Fitchett D, Eikelboom J, Fries S, Mazer D, Singh S, Bittira B, et al.
Dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent coronary artery bypass grafting
surgery: a position statement of the Canadian Cardiovascular Society.
Can. Jour. Cardiol. 2009;25:683-9.

Francis K.L. Chan, M.D., Jessica Y.L. Ching, M.P.H., Lawrence C.T. Hung, M.D.,
Vincent W.S. Wong, M.D., Vincent K.S. Leung,
Clopidogrel versus Aspirin and Esomeprazole to Prevent Recurrent Ulcer Bleeding
N Engl J Med 2005; 352:238-244 January 20, 2005

Frederico Buhatem Medeiros, MD, Ana Carolina Porrio de Andrade, Gabriella A. M. C.
Angelis, Valéria C. L. S. Conrado, Lilia Timerman, Pedro Farsky, Luciano Lauria
Bleeding Evaluation During Single Tooth Extraction in Patients With Coronary Artery
Disease and Acetylsalicylic Acid Therapy Suspension: A Prospective, Double-Blinded,
and Randomized Study
Doi:10.1016/j.joms.2011.02.139

Fry R.A.
What is the risk of aspirin withdrawal in the surgical patient?
Anesth. Intes. Care, 2000;28:227-30.

Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ,
Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the
national Registry of Atrial Fibrillation.
JAMA 2001;285:2864-70

Garfunkel A.A., Dan Galili D., Findler M.
A bleeding tendency: a practical approach in dentistry.
Compendium, 1999;20: 836-52.

Gao Run-Lin
Late stent thrombosis: a not negligible issue after drug-eluting stent implantation.
Chinese Med. Jour. 2007;120(7):531-532.

Ganesh Shanmugam
Tirofiban and emergency coronary surgery
Eur J Cardiothorac Surg 2005;28:546-550

Gaziano JM, Ridker PM, Libby P.
Primary and secondary prevention of coronary heart disease. A
Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:
chap 49.

Gautam A. Madan. Sonal G. Madan, Gauri Madan.
Minor Oral Surgery Without Stopping Daily Low-Dose Aspirin Therapy: A Study of 51
Patients
Jour. Oral Maxillofac. Surg. 63:1262-1265, 2005

Genoni M, Zeller D, Bertel O, Maloigne M, Turina M.
Tirofiban therapy does not increase the risk of hemorrhage after emergency coronary surgery.
Jour. Thorac Cardiovasc. Surg. 2001;122(3):630-632.

Gennest J, Libby P.
Lipoprotein disorders and cardiovascular disease. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 47.

George JN.
Causes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome in adults.
Seminars in Hematol 41: 60-67, 2004

Ghassot P.G., Delabays A., Spahn D.R.
Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction.
British Jour. of Anaesth. Jul. 2007; 99(3): 316-328.

Gill JC, Ewenstein BM, Thompson AR, Mueller-Velten G, Schwartz BA.
Successful treatment of urgent bleeding in von Willebrand disease with factor VIII/VWF concentrate (Humate-P): use of the ristocetin cofactor assay (VWF:RCo) to measure potency and to guide therapy.
Haemophilia. 2003;9(6):688-695.

Gleeson R, Farrell J, Doyle M, Walshe JJ.
HELLP syndrome: a condition of varied presentation.
Ir. Jour. Med. Sci. 1996;165:265-7.

Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA.
2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.
Circulation. 2010;122(25):e584-e636.

Gupta A, et al.
Bleeding disorders of importance in dental care and related patient management.
Can Dent Assoc J. 2007; 73: 77-83.

Hadar Zigdon, Liran Levin,, Margarita Filatov, Orit Oettinger-Barak,, Eli E. Machtei
Intra-Operative Bleeding During Open Flap Debridement and Regenerative Periodontal Surgery
Journal of Periodontology(doi:10.1902/jop.2011.110182)

Halfpenny W.,Fraser J.S.

Comparison of 2 hemostatic agents for the prevention of postextraction hemorrhage in patients on anticoagulants.

Oral.Surg.Med Oral.path.Oral Radiol.Endod.Sep.2001;92(3):257-9.

Harder S, Klinkhardt U and Alvarez JM.

Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations.

Clin Pharmacokinet 2004; 43: 963-81.

Handin R.I.

Anticoagulation fibrinolytic and antiplatelet therapy.

Harison Princ.of Internal Med.,New York,1998;Edit.14:744-49.

Harms.H, Reimnitz P., Bohner G., Werich T., Klingebiel R.

Influence of Stroke Localization on Autonomic Activation, Immunodepression, and Post-Stroke Infection

Cerebrovasc. Dis. 2011;32:552-560

Heeg BM, Peters RJ, Botteman M, van Hout BA. Long-term clopidogrel therapy in patients receiving percutaneous coronary intervention.

Pharmacoeconomics2007;25:769-82.

Herion F.,David J.L.

Anti-vitamins K and oral surgery: the end of their prohibition?

Rev.Med.Liege.May 2002;57(5):330-3.

Henry Robert G. D.M.D., M.P.H

Dental Management of Patients Taking Antiplatelet Medications

Tex Dent J (2009); 126(7): 608-616.

Holewijn S, den Heijer M, Swinkels DW, Stalenhoef AF, Graff J. The metabolic syndrome and its traits as risk factors for subclinical atherosclerosis.

Jour. Clin. Endocrinol. Metab. 2009;94(8):2893-9.

Howard W.Roberts,Spencer W.Redding.

Coronary artery stents:review and patients managenent recommendations.

Jour.Amer.Dent.Assoc.2007;131(6):797-801.

Huizing M, Pederson B, Hess RA, Griffin A, Helip-Wooley A, Westbroek W, Dorward H, O'Brien KJ, Golas G, Tsilou E,

Clinical and cellular characterization of Hermansky-Pudlak syndrome type-6.

Jour. Med. Genet. 2009;46:803-10.

Iida O, Nanto S, Uematsu M, Morozumi T, Kitakaze M, Nagata S.
Cilostazol reduces restenosis after endovascular therapy in patients with femoropopliteal lesions
Jour. Vasc. Surg. 2008;48:144-149.

Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E.
Incidence predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of DES.
Jama 2006;293:2126-2130.

Ignoffo RJ, Rosenbaum EH.
What happens in chemotherapy. In: Ko AH, Dollinger M, Rosenbaum EH, eds.
Everyone's Guide to Cancer Therapy, Revised 5th Edition. Kansas City, MS: Andrew
McMeel Publishing; 2008.

Insull W.
The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to
Medical Treatment.
The Amer. Jour. of Med. 2009;122(1).

James R., Couch, Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S.
Effects of aspirin plus extended release dipyridamole versus
clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in
patients with ischaemic stroke in
the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS).
Lancet Neurology 2008; 7:875-884

James W., Little, Craig S. Miller
Antithrombotic agents: Implications in dentistry.
Jour. Oral. Med. Vol. 93 No. 5 May 2002.

James D. Douketis, Peter B. Berger, Andrew S. Dunn, Amir K. Jaffer, Alex
C. Spyropoulos, M. Richard C. Becker, Jack Ansell
The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy
10.1378/chest.08-0675 CHEST June 2008 vol. 133 no. 6 suppl 299S-339S

Janev J.
Primena na "Emex-ot" vo oralnata hirurgija.
Mak. Stom. Preg. 1978;2(4):385-7.

Jeremias A., Sylvia B., Bridges J.
Stent thrombosis after successful sirolimus eluting stent implantation.
Circulation 2004;109:1930-2.

Jones L, Griffin S, Palmer S, Main C, Orton V, Sculpher M.
Clinical effectiveness and cost-effectiveness of clopidogrel and modified-release dipyridamole in the secondary prevention of occlusive vascular events: a systematic review and economic evaluation.
Health Technol Assess. 2004;8(38): 1-196.

Kanaji T, Okamura T, Kuroiwa M, Noda M, Fujimura K, Kuramoto A, Sano M, Nakano S, Niho .
Molecular and genetic analysis of two patients with Bernard-Soulier syndrome: Identification of new mutations in glycoprotein Iba gene.
Thromb. Haemost. 1997;77:1055.

Kedev S., Antov S., Janev E.
Aterotromboza-novi perspektivi vo noviot milenium.
Mak. Stom. Preg. 2003;27(1-4):3-12.

Kim SH, Chang HW, Choi TH, Kim JH, Son D, Han K, Lee SY, Park J, Suh EH, Park SH
Cilostazol effectively reduces the decrease of flow volume in a thrombotic anastomosis model in a rat: a novel application of ultrasonography for evaluation.
Ann Plast. Surg. 2010 Apr.;64(4):482-6.

Kojima H, Newton-Nash D, Weiss HJ, Zhao J, Sims PJ, Wiedmer
Production and characterization of transformed B-lymphocytes expressing the membrane defect of Scott syndrome.
Jour. Clin. Invest. 1994 Dec;94(6):2237-2244.

Kong DF, Califf RM, Miller DP, Moliterno D, White HD, Harrington RA, Tchong JE, Lincoff AM, Hasselblad V, Topol EJ. Clinical outcomes of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. Circulation. 1998;98:2829-2835.

Krishnan B, Shenoy NA, Alexander M.
Exodontia and antiplatelet therapy.
Jour. Oral. Maxillofac. Surg. 2008;66:2063-6.

Kumar A, Cannon CP.
Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I.
Mayo Clin Proc. 2009;84:917-938.

Kwan-Leung Chan, James Tam, Jean G. Dumeshil.
Effect of long term aspirin use on embolic in infective endocarditis.
Clinical Infectious Diseases, 2007; Vol.46.

Lawrence C., Sakuntabhai A., Tiling-Grosse S.
Effect of aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug therapy on bleeding complications in dermatologic surgical patients
Journal of the American Academy of Dermatology
Volume 31, Issue 6 , Pages 988-992, December 1994

Laursen-B; Jacobsen-SE; Taaning-E; Grunnet-N.
Transfusion problems in patients with Glanzmann's thrombasthenia .
Eur-J-Haematol, 1992 Sep; 49 (3) : 143-4

Lecompte T. Hardy J.F.
Antiplatelet agents and perioperative bleeding.
Can Jour. Anesth. 2006; 53: S103-S112

Lethagen S, Kyrle PA, Castaman G, Haertel S, Mannucci.
von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery.
Jour. Thromb .Haemost. 2007;5(7):1420-1430.

Libby P.
The vascular biology of atherosclerosis. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 43.

Lillicrap D, Poon M-C, Walker I, Xie F, Schwartz BA, and . Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, Haemate-P/Humate-P: ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease.
Thromb. Haemost. 2002;87(2):224-230.

Ludlow LB, Schick BP, Budarf ML, Driscoll DA, Zackai EH, Cohen A, Konkle BA.
Identification of a mutation in a GATA binding site of the platelet glycoprotein Ib β promoter resulting in the Bernard-Soulier syndrome.
Jour. Biol .Chem. 1996;271:22076

Madan GA, Madan SG, Madan G, et al.
Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: a study of 51 patients.
Jour. Oral Maxillofac. Surg. 2005; 63: 1262-

Madrid C, Sanz M.
What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review.
Clin. Oral Impl. Res. 20 (Suppl. 4), 2009; 96-106.

Marjanovic M.

Use of thrombin powder after tooth extraction in patients receiving anticoagulant therapy.
Vojnosnitet.Pregl.Juli-Aug.2002;59(4):389-92.

Marjanovic M.

Tooth extraction procedure and postoperative control in patients receiving anticoagulant therapy.
Jour.Stom.2002;6:43-6.

Martinowitz U.,Mazar A.L.,Taicher S.,Varon D.

Dental extraction for patients on oral anticoagulant therapy.
Oral.Surg.Med Oral.path.Oral Radiol.Endod.Sep.1990;70(3):274-7.

Matteo Nicola,Dario Di Minno,Domenico Prisco, Anna Lilia Ruocco,Pasquale
Mastronardi,Giovanni Di Minno

Perioperative handling of patients on antiplatelet therapy with need for surgery
Internal and Emergency Medicine Volume 4, Number 4, 279-288, DOI: 10.1007/s11739-009-0265-0

Maulaz AB et al.

Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischaemic stroke.
Arch Neurol 2005; 62: 1217-20.

Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB.

Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial.
Lancet2010;376:1233-43.

Merritt JC, Bhatt DL.

The efficacy and safety of perioperative antiplatelet therapy.
Jour.Thromb. Thrombolysis 2002; 13: 97-103.

Mengistu AM, Wolf MW, Boldt J, Röhm KD, Lang J, Piper SN.

Evaluation of a new platelet function analyzer in cardiac surgery: a comparison of modified thromboelastography and whole-blood aggregometry.
J Cardiothorac Vasc Anesth. 2008;22:40-6.

Mervyn A. Sahud, M.D., Richard J.Cohen, M.D.

Aspirin-Induced Prolongation of the
Ivy Bleeding Time

Its Diagnostic Usefulness

The Western Journal of Medicine OCTOBER 1971 * 115 * 4

Michel E. Bertrand

When and how to discontinue antiplatelet therapy

Oxford Journals ,Medicine European Heart Journal Supplements Volume10, Issue suppl
Pp. A35-A41

Mielke CH Jr

Influence of aspirin on platelets and the bleeding time.

Am.Jou 1983 Jun 14;74(6A):72-8.

McCann Andrew E. Minar, MD; A. Ahmadi, MD; R. Koppensteiner, MD; Th. Maca, MD; A. Stümpflen, MD; A. Ugurluoglu, MD; H. Ehringer, MD

Comparison of Effects of High-Dose and Low-Dose Aspirin on Restenosis After Femoropopliteal Percutaneous Transluminal Angioplasty

Circulation. 1995;91:2167-2173

McFadden E.P.,Stabile E.,Regar E.

Late thrombosis in DE coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy.

Lancet 2004;364:1519-21.

McMillan R.

Hemorrhagic disorders: Abnormalities of platelet and vascular function.

Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia, Pa.: Saunders Elsevier; 2008.

Morawski W. , M. Sanak, M. Cisowski , M. Szczeklik, W. Szczeklik , J. Dropinski, T. Wacławczyk , R. Ulczok , A. Bochenek

Prediction of the excessive perioperative bleeding in patients undergoing coronary artery bypass grafting: Role of aspirin and platelet glycoprotein IIIa polymorphism

J our.Thorac. Cardiovasc. Surg. 2005;130:791-796

Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A, Boutron C, Collet JP, Vicaut E.

Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up.

Eur Heart J. 2007; 28:

Morgan MB, Crayford T, Murrin B, Fraser SC.

Developing the Vascular Quality of Life Questionnaire: a new disease-specific quality of life measure for use in lower limb ischemia.

Jour. Vasc Surg. 2001;33(4):679-87.

Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K.

Hemostatic management of tooth extractions in patients on oral antithrombotic therapy.
J. Oral. Maxillofac. Surg. 2008;66:51-7.

Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM.

Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women.
Circulation. 2011;123(11):1243-1262.

Murphy J, Twohig E, McWilliams SR.

Dentists' approach to patients on anti-platelet agents and warfarin: a survey of practice.
J. Ir Dent Assoc. 2010;56:28-31.

Mullally A, et al.

Thrombocytopenia. In: Nilsson KR.

The Osler Medical Handbook. 2nd ed. Philadelphia, Pa.: Saunders Elsevier; 2006.

Nach G, Daniel, Jacques Goulet, Marc Bergeron, Robert Paquin, Pierre-Éric Landry.

Antiplatelet Drugs : Is There a Surgical Risk?

Jour. Can. Dent. Assoc. 2002; 68(11):683-7

Naides SJ.

Arthropod-borne viruses causing fever and rash syndromes. In: Goldman L, Ausiello D,
eds. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 390.

Naphtali Savion, David Varon

Impact – The Cone and Plate(let) Analyzer:

Testing Platelet Function and

Anti-Platelet Drug Response

Journal of Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis 2006

Nazarian R, Falcon-Perez JM, Dell'Angelica EC.

Biogenesis of lysosome-related organelles complex 3 (BLOC-3): a complex containing
the Hermansky-Pudlak syndrome (HPS) proteins HPS1 and HPS4.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:8770-5.

Neumann F.J., Ott J., Gawaz M.

Neutrophil and platelet activation at balloon injured coronary artery plaque in patients undergoing
angioplasty.

Jour. Amer. Colleg. Cardiol. 1996;27:819-24.

Niaudet P.

Clinical manifestations and diagnosis of Shiga-like toxin associated (typical) hemolytic uremic syndrome in children.

Int .Jour. Nephrol. 2011;2011:908407. Epub 2011 Aug 17.

Noris M, et al.

Atypical hemolytic-uremic syndrome.

New England Journal of Medicine. 2009;361:1676.

Ofir Checkik , Roy Inbar , Barry Danino , Ran Lador , Ron Greenberg, Shmuel Avital

Anti-Platelet Therapy: No Association with Increased

Blood Loss in Patients Undergoing Open or Laparoscopic Appendectomy

Oral Medicine and Oral Surgery Francophone Society

(Société Francophone de Médecine buccale et Chirurgie buccale or SFMBCB)

Partridge CG, Campbell JH, Alvarado F.

The effect of platelet-altering medications on bleeding from minor oral surgery procedures.

J Oral Maxillofac Surg. 2008;66:93-7.

Patrono C., Collier b., Dalen J.E.

Platelet active drugs: the relationship among dose, effectiveness, and side effects.

Chest 2001;119:39-63.

Patrono C.

Aspirin as an antiplatelet drug.

New Engl. Jour. Med. 1994;330:1287-94.

Persac S., Boland F., Lavis J., Tardif A.

Postoperative hemorrhage, prevention and control.

Rev. Stomat. Chir. Maxillofac. Jun. 2007;108(3):189-92.

Poliachik SL, Chandler WL, Mourad PD, Ollos RJ, Crum LA

Activation, aggregation and adhesion of platelets exposed to high-intensity focused ultrasound.

Ultrasound Med Biol. 2001 Nov;27(11):1567-76

Pototski M, Amenabar JM.

Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment.

J Oral Sci. 2007;49:253-8

PRISM Study Investigators

A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management
N. Engl. Jour. Med. 1998;338(21):1498-1505.

PRISM-PLUS Study Investigators

Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms .
N. Engl. Jour. Med. 1998;338(21):1488-1497.

Rabbat M.G.,Bavry A.A.,Bhat D.L.,Ellis S.G.

Understanding and minimizing late thrombosis of DE-stents.
Cleve.Clin.Jour.Med.2007;74:129-36.

Raborn G.W.,Hohn F.I.,Grace M.G.

Tissea a two component fibrin tissue sealant system:report of trial involving anticoagulant dental patients
Jou.Can.Dent.Assoc.Aug.1990;56(8):779-81.

Raymond Li.

Management of Anticoagulant and Antiplatelet Therapy for Patients Undergoing Dental Procedures
BCPhA's The Tablet. 2011; 19(7): 22-23.

Richard S.Irwin

Aspirin withdrawal may pose risk to coronary patients.
69 Inter.Scient.Assemb.Chest Physicians,Oct.2003,Orlando/Florida.

Richard L.Wynn.

New guidelines regarding antibiotics to prevent infective endocarditis.
JADA,May 2007;138(5):652.

Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA

Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke.
N. Engl. Jour. Med.2008;359:1238-51.

Saenger AK, Jaffe AS.

The use of biomarkers for the evaluation and treatment of patients with acute coronary syndromes.
Med. Clin. North. Am. 2007;91:657-681.

Samama CM et al.

Antiplatelet agents in the perioperative period: Expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001 – Summary.

Can. J our. Anesth. 2002; 49: S26-35

Samra SK.

Accelerated atherosclerosis.

Jour. Indian Med. Assoc. 2002 Aug;100(8):516, 518-21.

Samra Sk., Harrison rl., Bee DE., Valero V.

A study of aspirin induced changes in bleeding time, platelet aggregation, and Sonoclot coagulation analysis in humans.

Ann. Clin. Lab. Sci. 1991 Sep-Oct;21(5):315-27.

Samra SS, Bajaj P, Vijayaraghavan KS, Potdar NP, Vyas D, Devani RG, Ballary c, Desai A. Efficacy and safety of cilostazol, a novel phosphodiesterase inhibitor in patients with intermittent claudication.

Jour. Indian Med. Assoc. 2003 Sep;101(9):561-2, 564

Samson Jacky, Casamayor Philippe, Mauprivez Cedric, Alantar Alp.

Management of patients under antiplatelet agents treatment in odontostomatology.

Oral Medicine and Oral Surgery Francophone Society, May 2004, Montpellier/France.

Schafer AI.

Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis.

Jour. Clin. Pharmacol. 1995; 35: 209-19.

Schlegel-N; Gayet-O; Morel-Kopp-Mc; Wyler-B; Hurtaud-Roux-M-F; Kaplan-C; McGregor-J.

The molecular genetic basis of Glanzmann's thrombasthenia in a gypsy population in France: identification of a new mutation on the alpha IIb gene.

Blood. 1995 Aug 1; 86 (3) : 977-82

Shah PR, Yepes JF, Valenza JA.

Combination of aspirin and clopidogrel for the prevention of thrombosis: implications for the dental practitioner.

Gen Dent. 2007;55:517-22.

Sheharyar Ali, Eduardo S. Antezano, Robert A. O'Rourke

Aspirin withdrawal in coronary artery disease patients: a marker for increased risk of acute coronary syndrome.

Hurst the heart, 2005, Edit. 11.

Shiva Prasad, Viajaya M., Sridhara B. Reddy, Sudhir R. Patil, Nagaraj B. Kalburgi
The effect of ibuprofen on bleeding during periodontal surgery
Year : 2008 , Volume : 19, Issue : 1, Page : 22-25

Shoamenesh A., Kwok C.S. Benavente O.
Cerebral Microbleeds: Histopathological Correlation of Neuroimaging
Cerebrovasc. Dis. 2011;32:528-534

Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA.
Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver
enzymes, and low platelets (HELLP syndrome).
Am J Obstet Gynecol. 1993;169:1000-6.

Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma
B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition
by clopidogrel.
Am. Heart J. 2009;157:148.e1-5.

Slichter SJ, Murphy S, Buchholz D, et al.
Intercept platelets and conventional platelets provide comparable hemostatic responses
in thrombocytopenic patients .
Blood. 2002;100:141b.

Skjelbred P.
Acetylsalicylic acid versus paracetamol : effects on post-operative course
Europ. Jour. Clin. Pharmacol. 1977;12:257-64.

Stephanie Thune
Pharmacotherapy for secondary stroke prevention.
Med. Rew. Aug. 2007.

Sunny A. Lihnebur, Samuel L. Ellis.
Educational practices regarding anticoagulation and dental procedures in U.S. Dental Schools.
Jour. Dent. Educ. 2007;71(2):296-303.

Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P.
Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of
cilostazol on patients with intermittent claudication
Am. Jour. Cardiol. 2002;90:1314-1319.

Thompson AR, Gill JC, Ewenstein BM, Mueller-Velten G, Schwartz BA;
Successful treatment for patients with von Willebrand disease undergoing urgent surgery
using factor VIII/VWF concentrate.
Haemophilia. 2004;10(1):42-51.

Thronsdon R., Walstad W.

Use of the argon beam coagulator for control of postoperative hemorrhage in an anticoagulated patient.

Jour.Oral Maxill.Surg.Nov.1999;57(11):1367-9.

Tinmouth AT, Freedman J.

Prophylactic platelet transfusions: which dose is the best dose? A review of the literature.

Transfus Med Rev. 2003;17:181-193.

U.K. National Health Service.

Surgical management of the primary care dental patient on antiplatelet medication.

January 2010.Evidence/Medicines-Q A/Surgicalmanagement-of-the-primary-care-dental-patienton-antiplatelet-medication/.

Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Bolognese L, Vassanelli C, Colangelo S, de Cesare N, Rodriguez AE, Ferrario M, Moreno R,

Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial.

JAMA. 2008; 299: 1788-1799

Van Diermen DE, Aartman IH, Baart JA, Hoogstraten J, Van der Waal I. Dental management of patients using antithrombotic drugs: critical appraisal of existing guidelines.

Oral. Surg. Oral. Med. Oral. 2009;107:616-24.

Vaughn DW, Barrett A, Solomon T.

Flaviviruses (yellow fever, dengue dengue hemorrhagic fever, Japanese encephalitis, West Nile encephalitis, St. Louis encephalitis, tick-borne encephalitis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed.

Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone: 2009:chap 153.

Walter Bowie E. J. Charles A. Owen, JR.

Aspirin, Platelets, and Bleeding

Circulation 1969, 40:757-760 doi: 10.1161/01.CIR.40.6.757

Wepner F.,Fries R.,Platz H.

The use of the fibrin adhesion system for local hemostasis in oral surgery.

Jour.Oral Maxill.Surg. Sept.1982;40(9):555-8.

White HD, Chew DP.
Acute myocardial infarction.
Lancet. 2008;372:570-584.

White HD, Gersh BJ, Opie LH.
Antithrombotic Agents: Platelet Inhibitors, Anticoagulants, and Fibrinolytics
In Opie LH, Gersh BJ (eds). Drugs for the Heart (5th ed). New Delhi, Saunders
(Indian Edition), 2001, pp 273-322

Wilson H, Stephanie, Fasseas Panayotis, James L. Orford, Ryan J. Lennon
Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the 2 months following
coronary stenting.
Jour. Amer. Coll. Cardiol., 2004;43:714-715.

Wolff Scully.
Oral surgery in patients on anticoagulant therapy.
Oral. Surg. Med Oral. Path. Oral Radiol. Endod. Jul. 2002;94(1):57-64.

Zusman S.P., Lustig J.P.
Postextraction hemostasis in patients on anticoagulant therapy: the use of a fibrin sealant.
Quintessence Int. Oct. 1992;23(10):713-6.