

ยาต้านเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือดกับการรักษาทางทันตกรรม: บทความปริทัศน์

กฤษณ์สิทธิ์ เชียงเงินธัญกุล*

บทคัดย่อ

ยาต้านเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือดมีบทบาทสำคัญในการบำบัดโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยเฉพาะอย่างยิ่งป้องกันการเกิดหลอดเลือดอุดตัน ลิ่มเลือดอุดตันในปอด และสมอง ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะสมองขาดเลือดได้ ผู้ป่วยที่ได้รับยาเหล่านี้แนวโน้มเกิดเลือดออกได้ง่ายและมีผลต่อการรักษาทางทันตกรรม บทความนี้นำเสนอเกี่ยวกับยาต้านเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือดในด้านกลไกการออกฤทธิ์ การใช้ทางการแพทย์ ภาวะเลือดออกในงานศัลยกรรมช่องปาก รวมทั้งการวางแผนการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับยา

คำไชรหัส: ยาต้านเกล็ดเลือด/ ยาต้านการแข็งตัวของเลือด/ การรักษาทางทันตกรรม

บทนำ

ยาต้านเกล็ดเลือด (Antiplatelet drugs) และยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulants) เป็นยาที่ใช้รักษาความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือดโดยป้องกันไม่ให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันในอวัยวะ เช่น ภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (Deep vein thrombosis: DVT) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด (Pulmonary embolism: PE) รวมทั้งลิ้นหัวใจเทียมสังเคราะห์ (Mechanical prosthetic valve) ยาต้านเกล็ดเลือด เช่น แอสไพริน (Aspirin) โคลพิโดเกรล (Clopidogrel) เป็นยาที่ใช้ป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบซ้ำ (Recurrent ischemic stroke) ที่ไม่ได้มีสาเหตุจากหัวใจ (Non-cardioembolic stroke) ในขณะที่การป้องกันโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุจากหัวใจ (Cardioembolic stroke) มักเลือกใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นยาลำดับแรกในการรักษา¹⁻³ ซึ่งสมาคมโรคหัวใจแห่งสหรัฐอเมริกาและวิทยาลัยแพทย์โรคหัวใจแห่งสหรัฐอเมริกา (American Heart Association/American College of Cardiology: AHA/ACC) ได้แนะนำให้ใช้ยาในหลายกรณี (ตารางที่ 1) จึงนับว่าเป็นยาที่มีบทบาทสำคัญต่อการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นอย่างมาก ขณะเดียวกันยากลุ่มนี้ส่งผลโดยตรงทำให้เกิดเลือดออกได้ง่าย ดังนั้น การรักษาทางทันตกรรมโดยเฉพาะอย่างยิ่งศัลยกรรมช่องปาก จึงควรวางแผนการรักษาให้เหมาะสมทั้งการประเมินหัตถการ ความเสี่ยงเกิดเลือดออก รวมทั้งข้อควรระวังในการใช้ร่วมกับยาอื่น

ยาต้านเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือดกับการรักษาทางทันตกรรม

ยาต้านเกล็ดเลือด มีกลไกการออกฤทธิ์หลากหลายทั้งในลักษณะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส (Cyclooxygenase : COX) ตัวแข่งขันจับกับตัวรับพิวเวทเวลฟ์ (P2Y12 receptor antagonist) ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ฟอสโฟไดเอสเตอเรส (Phosphodiesterase : PDE inhibitor) ตัวแข่งขันจับกับไกลโคโปรตีนแอลฟาทูบีเบต้าตรี^{6, 7} ($\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ antagonist) เป็นต้น (ตารางที่ 2) ในที่นี้จะกล่าวถึงยาต้านเกล็ดเลือดที่นิยมใช้มาก ได้แก่

1) อะซีติลซาลิซิลิก แอซิด (Acetylsalicylic acid : ASA) หรือ แอสไพริน เป็นยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAID) ชนิดหนึ่ง มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส โดยกระบวนการอะซีติเลชัน (Acetylation) ที่ส่วนซีรีน (Ser 530) ที่อยู่บนปลายคาร์บอน (C-terminus) ของกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 70 เป็นผลให้กรดอะราคิโดนิก (Arachidonic acid) ไม่ถูกเปลี่ยนเป็นพรอสตาแกลนดิน (Prostaglandin) และ thromboxane เอทู (Thromboxane A_2 : TXA₂) ที่ส่งเสริมการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด ดังนั้น เมื่อกลไกนี้ถูกยับยั้ง เกล็ดเลือดจึงไม่รวมตัวกัน^{7, 8} ยาแอสไพรินมีสมบัติเฉพาะคือ ยับยั้งการรวมตัวของเกล็ดเลือดอย่างถาวร

* โรงพยาบาลศิริราชศิริสวัสดิ์ อำเภอศรีสวัสดิ์ จังหวัดกาญจนบุรี

โดยฤทธิ์ของยายังคงอยู่นานชั่วชีวิตของเกล็ดเลือดที่ไปจับประมาณ 14 วัน การใช้ยาแอสไพรินมักมีวัตถุประสงค์เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนรุนแรงของหลอดเลือด เช่น เกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เป็นต้น ขนาดที่ใช้มีตั้งแต่ 75-100 mg ซึ่งพบได้บ่อยเพื่อป้องกันเลือดอุดตันซ้ำในหลอดเลือด ส่วนขนาด 160 - 325 mg เพื่อรักษาหลอดเลือดอุดตันในระยะแรกที่มีอาการ

2) โคลพิโดเกรล (ชื่อการค้า Plavix®) ออกฤทธิ์จับกับตัวรับที่หน่วยเซลล์ของเกล็ดเลือดเกิดเป็นสะพานไดซัลไฟด์ (Disulfide bridge) ยับยั้งการรวมตัวของเกล็ดเลือดทางระบบเอดีพี (Adenosine diphosphate: ADP) อย่างถาวร จึงทำให้เกิดเลือดออกได้ง่าย ผู้ป่วยบางรายจะได้รับทั้งยาแอสไพรินและโคลพิโดเกรลในรูปแบบผสมผสาน (Combination therapy)⁷

Ardekian และคณะ (2000)⁹ รายงานการถอนฟันและศัลยกรรมช่องปากที่ซับซ้อนขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินอย่างต่อเนื่องขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่หยุดยา 7 วันก่อนการทำหัตถการพบว่า แม้ระยะเวลาเกิดเลือดออก (Bleeding time) ในกลุ่มที่หยุดยาน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่หยุดยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ค่าดังกล่าวยังอยู่ในพิสัยปกติ จึงไม่มีความจำเป็นต้องให้ผู้ป่วยหยุดยาก่อนทำหัตถการทางทันตกรรม¹⁰ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Brennan และคณะ (2009)¹¹ ที่พบว่าระยะเวลาเกิดเลือดออกที่ตรวจในช่องปากและผิวหนังภายหลังถอนฟันซี่เดียวในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินขนาด 325 มิลลิกรัม เป็นเวลา 4 วันก่อนการถอนฟันไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ทั้งนี้ การศึกษาของ Cardona-Tortajada และคณะ (2009)¹² ในหัตถการถอนฟันซึ่งผู้ป่วยทุกคนยังคงได้รับยาด้านเกล็ดเลือด ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์เลือดออกมากกับชนิดยาที่ให้และแนะนำว่าไม่ควรถอนฟันมากกว่า 3 ซี่ในเวลาเดียวกันเนื่องจากมีโอกาสทำให้มีบาดแผลใหญ่และเกิดเลือดออกมากขึ้น นอกจากนี้ Napenas และคณะ (2009)¹³ รายงานการศึกษาแบบ Retrospective ในผู้ป่วย 43 ราย ที่ได้รับยาด้านเกล็ดเลือดทั้งแบบชนิดเดียวและแบบควบคู่กัน ได้แก่ ยาแอสไพรินควบคู่กับโคลพิโดเกรลหรือทิกโลพิดีน (Ticlopidine) โดยผู้ป่วยได้รับหัตถการถอนฟัน ขูดหินน้ำลายใต้เหงือกและเกลารากฟัน และศัลยกรรมปริทันต์ พบว่าสามารถทำหัตถการได้อย่างปลอดภัยโดยไม่ต้องหยุดหรือเปลี่ยนแปลงยาและควรเตรียมวัสดุห้ามเลือดให้พร้อม

จากการที่ยังไม่เคยมีรายงานการเกิดเลือดออกอย่างรุนแรงหลังหัตถการทางทันตกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินหรือให้ยาแอสไพรินควบคู่กับโคลพิโดเกรลและไม่เคยมีรายงานการเสียชีวิตเพราะการไม่หยุดยาด้านเกล็ดเลือด ดังนั้น เมื่อพิจารณาปัจจัยต่างๆ โดยรวมทั้งในด้านอุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิดเลือดออก จึงมีข้อเสนอแนะว่าควรให้การรักษามีความกระชับกระเทือนน้อยที่สุด ร่วมกับห้ามเลือดด้วยวิธีการต่าง ๆ เช่น ให้ผู้ป่วยกัดผ้าก๊อชที่ชุบน้ำยาห้ามเลือด ใช้วัสดุห้ามเลือด ไปจนถึงการเย็บ เป็นต้น^{10, 14, 15}

เนื่องจากยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์มักจับกับอาร์จินีน¹²⁰ (Arginine¹²⁰) ที่ช่อง (Channel) ของโซโค-ออกซีจีเนสของเกล็ดเลือด ทำให้แอสไพรินไม่สามารถเข้าไปจับได้ ดังนั้น จึงอาจมีผลลดการทำงานของแอสไพริน¹⁶ การศึกษาของ Catella-Lawson และคณะ (2001)¹⁷ ได้ศึกษาปฏิกิริยาระหว่างไอบูโพรเฟน (Ibuprofen) กับแอสไพรินโดยพบว่า ไอบูโพรเฟนมีผลลดการยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดที่ถูกเหนี่ยวนำโดยแอสไพริน ซึ่งไม่พบในกรณีที่ใช้ร่วมกับอะเซตามิโนเฟน (Acetaminophen) ไดโคลฟีแนก (Diclofenac) โรเฟค็อกซิบ (Rofecoxib) สอดคล้องกับการศึกษาของ Kurth และคณะ (2003)¹⁸ ที่ทำการศึกษแบบ Randomized trial ว่าการให้ยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์เป็นประจำร่วมกับแอสไพรินมีความเสี่ยงเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายซ้ำเพิ่มขึ้น แต่การใช้ร่วมกันเป็นครั้งคราวพบว่า แนวโน้มเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายซ้ำไม่ได้เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ จึงสรุปว่าการใช้ยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์เป็นประจำจะยับยั้งผลการทำงานของแอสไพรินได้

การศึกษาแบบ Case-control ของ Kimmel และคณะ (2004)¹⁹ พบความสัมพันธ์ระหว่างการใช้แอสไพรินเพียงอย่างเดียวกับภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ลดลงเมื่อเทียบกับกรณีใช้ร่วมกับยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์และการใช้ร่วมกับไอบูโพรเฟนเป็นเวลานานจะเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดมากขึ้น สอดคล้องกับการศึกษาของ MacDonald และคณะ (2006)²⁰ ที่สรุปว่าหากได้รับไอบูโพรเฟนเป็นเวลานานจะมีผลต่อการทำงานของแอสไพริน ในขณะที่การศึกษาของ Yokohama และคณะ (2013)²¹ พบว่าเมื่อบริหารไอบูโพรเฟนและกรดเมเฟนามิก (Mefenamic acid) ก่อนบริหารแอสไพรินจะรบกวนหน้าที่การต้านเกล็ดเลือดของแอสไพริน แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของผลต้านเกล็ดเลือดจากแอสไพรินกรณีการบริหารยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ภายหลัง

ตารางที่ 1 ตัวอย่างคำแนะนำการบำบัดด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด

Table 1 Example of recommendation for anticoagulant therapy

COR ^a	LOE ^b	Recommendation
I	A	Use of OAC with a VKA and INR monitoring in patients with a mechanical prosthetic valve ²
I	A	Use of VKA for patients with ischemic stroke or TIA with paroxysmal (intermittent) or permanent AF, target INR: 2.5; range, 2.0 to 3.0 Use of aspirin for patients who unable to take oral anticoagulants ³
I	A A B	Use of the following OACs for patients with nonvalvular AF with prior stroke, TIA, or a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 2 or greater; warfarin (INR 2.0 to 3.0) dabigatran, rivaroxaban, or apixaban ⁴
I	B C	Anticoagulation with VKA for patients with RMS and AF Anticoagulation in patients with AF and a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 2 or greater with native aortic valve disease, tricuspid valve disease, or MR ⁵

Abbreviations: AF: atrial fibrillation, INR: international normalized ratio, MR: mitral regurgitation, OAC: oral anticoagulant, RMS: rheumatic mitral stenosis, TIA: transient ischemic attack, VKA: vitamin K antagonist

^aclass of recommendation

^blevel of evidence

ตารางที่ 2 ชนิด กลไกการออกฤทธิ์ วิธีการบริหาร และการใช้ยาต้านเกล็ดเลือด^{6,7}

Table 2 Class, mechanism of action, route of administration and use of antiplatelet drugs^{6,7}

Drugs	Class	Mechanism of action	Route of administration	Use
Aspirin (Aspirin [®])	Salicylate	Cyclooxygenase Enzyme inhibition	Oral	Secondary stroke prevention
Clopidogrel (Plavix [®])	Thienopyridine	P2Y ₁₂ receptor blockade	Oral	NSTEMI, STEMI, PCI, recent stroke, or established PAD
Ticlopidine (Ticlid [®])	Thienopyridine	P2Y ₁₂ receptor blockade	Oral	TIA, patients undergoing PCI
Prasugrel (Effient [®])	Thienopyridine	P2Y ₁₂ receptor blockade	Oral	Patients with ACS undergoing PCI
Ticagrelor (Brilinta [®])	Cyclopentyltriazolo pyrimidine	P2Y ₁₂ receptor blockade	Oral	STEMI, ACS
Abciximab (ReoPro [®])	Monoclonal antibody	α IIb β 3 inhibition	Intravenous	PCI
Cilostazol (Pletal [®])	Phosphodiesterase III inhibitor	PDE III inhibition	Oral	Intermittent claudication, PAD, PCI
Dipyridamole +Aspirin (Aggrenox [®])	Phosphodiesterase inhibitor	PDE inhibition	Oral	TIA

Abbreviations: ACS: acute coronary syndromes, NSTEMI: non-ST elevation myocardial infarction, PAD: peripheral arterial disease, PCI: percutaneous coronary intervention, PDE: phosphodiesterase, STEMI: ST elevation myocardial infarction, TIA: transient ischemic attacks

จะเห็นได้ว่า แม้หลายการศึกษาไม่ได้สรุปให้การใช้ยาต้านอัสเปรีนที่ไม่ใช่สเตียรอยด์เป็นข้อห้ามใช้ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด แต่ควรพิจารณาหลักเสี่ยง ถ้ามีความจำเป็นต้องใช้ยาทั้งสองร่วมกันโดยเฉพาะโอบูโพรเฟนซึ่งมีโอกาสเกิดปัญหาของระบบหัวใจและหลอดเลือด จำเป็นต้องเปรียบเทียบความเสี่ยงและผลประโยชน์ที่จะได้รับ (Risk and benefit) หากการใช้ในระยะสั้นเพื่อบรรเทาอาการจะเป็นผลดีต่อผู้ป่วยมากกว่าแล้ว อาจพิจารณาใช้ได้ตามความเหมาะสม

ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulants)

1) เฮพาริน (Heparin) เป็นสารในกลุ่มไกลโคซามิโนไกลแคน (Glycosaminoglycan: GAG) ในรูปยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือใต้ผิวหนัง ออกฤทธิ์โดยจับกับแอนติทรอมบิน (Antithrombin III) ซึ่งมีผลยับยั้งการทำงานของปัจจัย Xa และ IIa หรือทรอมบิน (Thrombin) จึงมีผลลดการทำงานของปัจจัยสร้างลิ่มเลือดอื่นๆ ด้วย มักใช้ในรักษาหรือป้องกันหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (Acute coronary syndrome: ACS) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดดำอุดตันและลิ่มเลือดอุดตันในปอด เฮพาริน แบ่งเป็น 2 ประเภท ได้แก่ เฮพารินมาตรฐาน (Standard heparin or Unfractionated heparin: UFH) ออกฤทธิ์ยับยั้งปัจจัย Xa และ IIa (สัดส่วน anti Xa : anti IIa activity ประมาณ 1:1) มีครึ่งอายุ 1-2 ชั่วโมง หมดฤทธิ์ใน 6 ชั่วโมง มักใช้ในผู้ป่วยที่รับการบำบัดทดแทนไต (Renal replacement therapy) เฮพารินอีกประเภทคือ เฮพารินน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (Low molecular weight heparin-LMWH) ออกฤทธิ์ยับยั้งปัจจัย Xa ได้มากกว่าปัจจัย IIa (สัดส่วน anti Xa : anti IIa activity ประมาณ 2:1) มีครึ่งอายุ 2-4 ชั่วโมง เช่น อีโนกซาพาริน (Enoxaparin) ดาลทีพาริน (Dalteparin) ทินซาพาริน (Tinzaparin) นาโดรพาริน (Nadroparin) มีลักษณะเด่นจากเฮพารินมาตรฐานคือ มีชีวประสิทธิผล (Bioavailability) ที่สูงกว่าออกฤทธิ์นาน ผลข้างเคียงน้อย และเมื่อพิจารณาจากกลไกการออกฤทธิ์ที่ยับยั้งปัจจัย Xa เป็นหลักจึงทำให้มีความเสี่ยงเกิดเลือดออกน้อยกว่า นอกจากนี้สมาคมโรคหัวใจแห่งสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ใช้ในการปรับยา (Bridging) ในผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟารินและจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด ยาต้านฤทธิ์ของเฮพารินคือ โปรตามีนซัลเฟต (Protamine sulfate)^{22, 23}

ในการรักษาทางทันตกรรมสามารถพบผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยวิธีบำบัดทดแทนไต ซึ่งจากการที่เฮพารินมาตรฐานมีบทบาทเด่นในการยับยั้งปัจจัย IIa ทำให้มีผลต่อกระบวนการสร้างลิ่มเลือดในวิถีภายในระบบเลือด (Intrinsic pathway) ดังนั้น ผู้ป่วยที่ได้รับเฮพารินมาตรฐานในปริมาณสูงจำเป็นต้องตรวจค่าเอพีทีที (activated partial thromboplastin time:aPTT) ก่อนการรักษาทางศัลยกรรมใหญ่หรือศัลยกรรมที่เร่งด่วน แต่ไม่มีความจำเป็นในกรณีที่ได้รับเฮพารินน้ำหนักโมเลกุลต่ำ²⁴ ส่วนศัลยกรรมเล็กในช่องปากสามารถทำได้ในวันถัดไปจากวันที่บำบัดทดแทนไตเนื่องจากเฮพารินหมดฤทธิ์แล้ว โดยให้การรักษาย่างนุ่มนวล ระมัดระวังบาดแผลฉีกขาด และเตรียมวัสดุห้ามเลือดร่วมด้วย

2) วาร์ฟาริน (Warfarin) (ชื่อการค้า Coumadin® Orfarin®) ออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดโดยยับยั้งกระบวนการสร้างปัจจัยสร้างลิ่มเลือดที่ขึ้นกับวิตามินเค (Vitamin K-dependent coagulation factors) ได้แก่ ปัจจัยที่ II VII IX และ X โดยยับยั้งกระบวนการไซคลิก อินเตอร์คอนเวอร์ชัน (Cyclic interconversion) ของวิตามินเคและวิตามิน เคอีพอกไซด์ (Vitamin K epoxide) เป็นผลให้เลือดแข็งตัวช้าลง นอกจากนี้ยารวาร์ฟารินยังจำกัดกระบวนการคาร์บอกซิเลชันที่ขึ้นกับวิตามินเค (Vitamin K-dependent carboxylation) ส่งผลให้การทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดผิดปกติไป จากกลไกที่กล่าวมานี้ จึงเรียกวาร์ฟารินได้ว่าเป็นตัวต้านวิตามินเค (Vitamin K antagonist: VKA)

วาร์ฟารินมีเมตาบอลิซึมผ่านระบบไซโตโครมพี 450 (CYP450) มีสมบัติเด่นคือ มีชีวประสิทธิผลสูง แต่ดัชนีการรักษา (Therapeutic index) แคบ สามารถทำนายระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยาจนเห็นผลในการรักษา (Onset) ได้ การใช้วาร์ฟารินจำเป็นต้องติดตามค่าไอเอ็นอาร์ (International Normalized Ratio: INR) อย่างต่อเนื่อง^{25, 26}

Morimoto และคณะ (2008)²⁷ รายงานผู้ป่วยถอนฟันที่ได้รับยาต้านการสร้างลิ่มเลือดโดยใช้วัสดุห้ามเลือดเซอจิเซล (Surgicel®) และเย็บแผลด้วยวิธีเย็บซ้อนแนวนอน

(Horizontal mattress sutures) พบว่าเกิดภาวะเลือดออกหลังหัตถการ 11 ครั้ง จากหัตถการถอนฟัน 306 ครั้ง ในผู้ป่วยทั้งหมด 270 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.6 โดยมีจำนวน 7 ราย เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินเพียงอย่างเดียวอีก 2 ราย เกิดในผู้ที่ได้รับวาร์ฟารินร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดโดยค่าไอเอ็นอาร์ในผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินอยู่ระหว่าง 1.50 - 2.49 และอีก 2 ราย เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ ยังพบว่าอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกภายหลังการถอนฟันไม่สัมพันธ์กับค่าไอเอ็นอาร์และไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างการให้วาร์ฟารินเพียงอย่างเดียวกับการให้วาร์ฟารินควบคู่กับยาต้านเกล็ดเลือด โดยส่วนใหญ่สามารถให้การถอนฟันในผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินที่มีค่าไอเอ็นอาร์ไม่เกิน 3.0 ได้โดยร่วมกับการห้ามเลือดเฉพาะที่ที่เหมาะสม

การศึกษาของ Blinder และคณะ (2001)²⁸ ในผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟาริน 249 ราย ที่รับการถอนฟันโดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 5 กลุ่ม ตามระดับค่าไอเอ็นอาร์ในวันที่ถอนฟัน (1.5 ถึง >3.5) ห้ามเลือดโดยใช้ฟองน้ำเจลาติน (Gelatin sponge) และเย็บแผลแบบมัลติเพิลซิลค์ (Multiple silk suture) พบว่าเกิดเลือดออกหลังหัตถการในผู้ป่วย 30 ราย หรือร้อยละ 12 และภาวะเลือดออกหลังหัตถการในกลุ่มที่ศึกษาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและ ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับค่าไอเอ็นอาร์จึงไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงระดับยาและสามารถห้ามเลือดได้ด้วยวิธีเฉพาะที่ สอดคล้องกับการทบทวนวรรณกรรมของ Wahi และคณะ (2015)²⁹ ที่กล่าวว่า แม้มีโอกาสเพียง 0.8 % ที่จะเกิดปัญหาลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดจากการหยุดยา แต่เป็นปัญหาที่รุนแรงจนอาจถึงแก่ชีวิตได้

ระดับความเสี่ยงของหัตถการต่อการเกิดเลือดไหลไม่หยุดหลังได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด

1. ความเสี่ยงน้อยมาก เช่น ฉีดยาชาโดยใช้กระบอกฉีดแบบดูดกลับได้ (Aspirate) ตรวจอวัยวะปริทันต์พื้นฐาน ขูดหินน้ำลายเหนือเหงือก บำรุงฟันขอบเหนือเหงือก รักษาคลองรากฟันโดยไม่ใช้วิธีศัลยกรรม งานทันตกรรมประดิษฐ์ เปลี่ยนเครื่องมือจัดฟัน

2. ความเสี่ยงน้อย เช่น ถอนฟันไม่เกิน 3 ซี่ ที่แผลขนาดเล็กไม่ใหญ่มากนัก การเจาะระบายหนองภายในช่องปาก วัดความลึกร่องเหงือก เคลารากฟัน บำรุงฟันขอบใต้เหงือก

3. มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น เช่น ถอนฟันมากกว่า 3 ซี่ หรือถอนฟันที่แผลมีขนาดใหญ่ ศัลยกรรมที่มีการเปิดแผลเหงือก³⁰

ดังนั้น ในหัตถการที่มีความเสี่ยงน้อยถึงน้อยมาก ระดับไอเอ็นอาร์ไม่เกิน 3.5 จึงไม่จำเป็นต้องหยุดยาก่อนการรักษา ส่วนหัตถการที่มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น หากจำเป็นต้องทำหัตถการควรปรึกษาแพทย์ก่อนอย่างละเอียด และไม่ให้ผู้ป่วยหยุดยาเอง

วาร์ฟารินมีอันตรกิริยา (Drug interaction) กับยาหลายชนิด เช่น อะเซตามิโนเฟน (ขนาด 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน) มีผลรบกวนกระบวนการเมตาบอลิซึมของวาร์ฟาริน ยาต้านเชื้อรา เช่น ฟลูโคนาโซล (Fluconazole) ไมโคนาโซล (Miconazole) คีโทโคนาโซล (Ketoconazole) มีผลยับยั้งไซโตโครมพีทูซีไนน์ (CYP2C9) ซึ่งเป็นไอโซฟอร์ม (Isoform) หนึ่งของไซโตโครมพีโฟร์ฟตี ส่วนยาปฏิชีวนะมีผลเพิ่มค่าไอเอ็นอาร์แม้ปัญหาเลือดออกจะไม่ได้เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยคาดว่ายาปฏิชีวนะมีผลทำลายจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้ที่ทำหน้าที่สร้างวิตามินเคและยับยั้งการทำงานของไซโตโครมพีโฟร์ฟตี ยกเว้นคลินดาไมซิน (Clindamycin) ไม่มีอันตรกิริยากับวาร์ฟาริน การศึกษาแบบ Cohort ของ Ghaswalla และคณะ (2012)³¹ พบว่าอะม็อกซิซิลลิน (Amoxicillin) อะซิโทรไมซิน (Azithromycin) ซิโปรฟล็อกซาซิน (Ciprofloxacin) ลีโวฟล็อกซาซิน (Levofloxacin) โมซิฟล็อกซาซิน (Moxifloxacin) มีความสัมพันธ์ทำให้ค่าไอเอ็นอาร์สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีผลกับการเกิดเลือดออกรุนแรงจนถึงขั้นเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล รายงานกรณีศึกษาผู้ป่วยของ Goodchild และคณะ (2013)³² ที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วและหัตถการถอนเศษรากฟัน 6 ซี่ มีค่าไอเอ็นอาร์ 2.8 ต่อมาหลังจ่ายยาอะม็อกซิซิลลิน 5 วัน ค่าไอเอ็นอาร์เพิ่มเป็น 5.8 และลดเหลือ 2.0 หลังจากหยุดอะม็อกซิซิลลินได้ 12 วัน โดยสามารถห้ามเลือดด้วยวิธี

เฉพาะที่ ในขณะที่รายงานผู้ป่วยของ Davydov และคณะ (2003)³³ และ Larsen และคณะ (2014)³⁴ รายงานว่า เมื่อใช้วาร์ฟารินร่วมกับอะม็อกซิซิลลิน/คลาวูลานเนต (Amoxicillin/clavulanate) จะเพิ่มค่าไอเอ็นอาร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและเกิดปัญหาแทรกซ้อนจากการสูญเสียเลือด ส่วนเมโทรนิดาโซล (Metronidazole) มีผลยับยั้งไซโตโครมพีทูซีไนน์ทำให้ลดเมตาบอลิซึมของวาร์ฟารินเป็นเหตุให้เลือดออกมากขึ้นได้ นอกจากนี้ ยาด้านอีกเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ยังเป็นยาที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้ที่ได้รับวาร์ฟารินเนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงเกิดเลือดออกได้ง่าย ซึ่งในทางทันตกรรมหากจำเป็นต้องใช้ยาเหล่านี้ควรเฝ้าระวังค่าไอเอ็นอาร์อย่างใกล้ชิด ใช้อย่างสมเหตุสมผลเท่าที่จำเป็นและควรปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกร

3) ยาด้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (Direct oral anticoagulant : DOAC) เป็นยาด้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์แบบเจาะจงมากขึ้น³⁵ (ตารางที่ 3) โดยมีระดับยาในเลือดที่ให้ผลรักษาโดยไม่เกิดอันตราย (Therapeutic window) มากขึ้น มีข้อบ่งชี้คล้ายกับกรณีของวาร์ฟาริน เช่น ใช้เพื่อลดความเสี่ยงเกิดโรคหลอดเลือดสมองและลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วที่ไม่มีโรคของลิ้นหัวใจ (Nonvalvular atrial fibrillation) รักษาและป้องกันภาวะหลอดเลือดดำอุดตันหรือลิ่มเลือดอุดตันในปอด เป็นต้น แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ ตัวยับยั้งทรอมบินโดยตรง (Direct oral factor IIa inhibitor) ได้แก่ ดาปิกาแตรน อีเทกซิเลต (Dabigatran etexilate) อีกประเภทคือ ตัวยับยั้งปัจจัย Xa โดยตรง (Direct oral factor Xa inhibitors) ได้แก่ ไรวาร์็อกซาแบน (Rivaroxaban) เอพิซาแบน (Apixaban) อีโดกซาแบน (Edoxabann) ยากลุ่มนี้มีข้อดีคือออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจง คาดการณ์ผลการรักษาได้^{35,36} ยาด้านฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดคือ ไอदारูซิซุมแม็บ (Idarucizumab) ซึ่งองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาให้การยอมรับ (FDA approval) ส่วนแอนเด็กซานเนต แอลฟา (Andexanet alfa) เป็นยาด้านฤทธิ์ของตัวต้านปัจจัย Xa³⁷ การพิจารณา

ความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกและความจำเป็นของการหยุดยาเหมือนกับกรณีผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินโดยไม่จำเป็นต้องเฝ้าระวังค่าไอเอ็นอาร์³⁸

Dinkova และคณะ (2017)³⁹ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาดาปิกาแตรนและมีค่าครีเอตินิน เคลียร์เรนซ์ (Creatinin clearance) ในพิสัยปกติ สามารถให้การถอนพิษอย่างง่ายได้ และห้ามเลือดด้วยวิธีเฉพาะที่ได้ง่ายปลอดภัย โดยแนะนำให้ถอนพิษหลังจากบริหารยาไปแล้วอย่างน้อย 12 ชั่วโมง

Morimoto และคณะ (2016)⁴⁰ ศึกษาในผู้ป่วย 19 ราย (ได้รับยาไรวาร์็อกซาแบน 9 ราย เอพิซาแบน 6 ราย และดาปิกาแตรน 4 ราย) ที่ได้รับการถอนพิษ 23 ซี พบว่าผู้ป่วยที่ถอนพิษโดยวิธีผ่าตัด 1 ราย มีปัญหาเลือดออกนาน ผู้ป่วยที่ได้รับยาไรวาร์็อกซาแบน 2 ราย และเอพิซาแบน 3 ราย มีเลือดออกในระดับปานกลาง ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับดาปิกาแตรนไม่มีปัญหาเลือดออกนาน รวมทั้งแนะนำให้ประเมินโอกาสเกิดเลือดออกในเบื้องต้นด้วยค่าเอพีทีที ในผู้ป่วยที่ได้รับดาปิกาแตรน และประเมินค่าพีที (Prothrombin time:PT) ในกรณีได้รับยาไรวาร์็อกซาแบน นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับข้อแนะนำของ Breik และคณะ (2014)⁴¹ ที่เสนอแนวปฏิบัติการประเมินโอกาสเกิดเลือดออกโดยอ้อมได้จากค่าเอพีทีทีกรณีได้รับดาปิกาแตรน

จากการทบทวนวรรณกรรมของ Fawole และคณะ (2013)⁴² ได้สรุปแนวทางการเตรียมผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มนี้คือ ควรมีการทบทวนประวัติการเจ็บป่วย การให้ยา สภาวะร่างกายอย่างละเอียด วัตถุประสงค์ ประเมินความเสี่ยงของเหตุการณ์ที่จะทำ รักษาหรือแพทย์ ตรวจการแข็งตัวของเลือด เป็นต้น หากเกิดปัญหาเลือดออกเหตุจากยาอาจพิจารณาหยุดยาตามความเห็นของแพทย์ ให้รับประทานยาเม็ดคาร์บอน (Activated charcoal) ภายใน 3 ชั่วโมง นับตั้งแต่รับประทานยาในกลุ่ม DOACs เข้าไป โดยมีจุดประสงค์เพื่อลดการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย หากเกิดเลือดออกมากจนอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตอาจพิจารณาฟอกเลือด (Hemodialysis) ในกรณีที่ได้รับยาดาปิกาแตรน รวมทั้งเตรียม

สารส่งเสริมการหยุดเลือด เช่น แอกติเวตเตด โพรท롬บิน คอมเพล็กซ์ คอนเซนเทรต (Activated prothrombin complex concentrate: aPCC) เข้าทางหลอดเลือดดำ โพรท롬บิน คอมเพล็กซ์ คอนเซนเทรต (Prothrombin complex concentrate: PCC) และรีคอมบิแนนต์แฟกเตอร์ VIIa (Recombinant factor VIIa: rVIIa)

ดาบิกาแตรน มีอันตรกิริยากับยาต้านเชื้อราบางชนิด คือ อีทราโคนาโซล (Itraconazole) โวริโคนาโซล (Voriconazole) เช่นเดียวกับยากดภูมิคุ้มกัน เช่น ไซโคลสปอริน (Cyclosporin) ทาโคลิมุส (Tacrolimus) ซึ่งเป็นข้อห้ามใช้ร่วมกันเนื่องจากเพิ่มการออกฤทธิ์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือด ส่วนฟลูโคนาโซลสามารถใช้ได้ด้วยความปลอดภัยเป็นพิเศษ

เอพิซาแบน และไรวาร์็อกซาแบนเอพิซาแบนห้ามใช้ร่วมกับอีทราโคนาโซล โวริโคนาโซลเนื่องจากเพิ่มการทำงานของยาต้านการแข็งตัวของเลือดเช่นเดียวกับดาบิกาแตรน^{34, 42, 43}

นอกจากการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว ยังมีหลายการศึกษาเกี่ยวกับการรักษาทางศัลยกรรมช่องปากในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือด (ตารางที่ 4) ซึ่งพบว่าสามารถให้การรักษาได้โดยไม่จำเป็นต้องหยุดยาต้านเกล็ดเลือด ตรวจค่าไอเอ็นอาร์ในผู้ที่ได้รับยา วาร์ฟาริน ห้ามเลือดด้วยวิธีเฉพาะที่การเย็บแผลและการใช้กรดทรานซามิกพบว่า มีประสิทธิภาพดีในการห้ามเลือด กรณีเกิดปัญหาเลือดออกหลังหัตถการ

ตารางที่ 3 สมบัติทางเภสัชวิทยาของยาวาร์ฟารินและต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่^{35, 36}

Table 3 Pharmacological properties of warfarin and direct oral anticoagulants^{35, 36}

	Warfarin (Coumadin®)	Dabigatran etexilate (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Site(s) of action	Factor II, VII, IX, X Protein C and S	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa
Usual dosage	Vary	110–150 mg twice a day	20 mg/day	2.5–5 mg twice a day
Half-life in plasma ($T_{1/2}$)	20–60 hours	12–17 hours	5–9 hours (young) 11–13 hours (elderly)	8–13 hours
Peak in Plasma (T_{max})	2–8 hours	0.5–2 hours	2–4 hours	3–4 hours
Renal excretion	minor	80 %	35 %	25 %
Need for monitoring	Regular INR	No need (TT, aPTT If desire)	No need (PT may help)	No need (PT may help)

Abbreviations: aPTT: activated partial thromboplastin time, INR: international normalised ratio, PT: prothrombin time, TT: thrombin time

ตารางที่ 4 ตัวอย่างการศึกษาเกี่ยวกับศัลยกรรมช่องปากในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือด

Table 4 Example of the studies of oral surgery in the patients undergoing antiplatelet drugs and anticoagulants

Sources	Medication	No.of patients	No. of teeth	Laboratory test	Hemostatic measures	No. of post-op bleeding events	Management of post-op bleeding
Sanchez-Palomino <i>et al.</i> (2015) ¹⁵	aspirin + clopidogrel	32	N/A	Collagen/epinephrine fraction: 264 ± 55.624 s Collagen/ADP reaction: 119.41±44.216 s	pressure, suturing, gauze soaked with tranexamic acid 30 min	0	-
Madan <i>et al.</i> (2005) ⁴⁴	aspirin	51	51 Ext	Bleeding time 2.86 ± 0.54 min Mean platelet count 289 ± 47.55 x 10 ³ /mm ³	Pressure, Suturing, 1 patient: 1 % feracrylum and pressure application	0	-
Cardona-Tortajada <i>et al.</i> (2009) ¹²	aspirin clopidogrel trifusal ticlopidine	118 20 15 2 (155)	222 Ext		Pressure, gel plug (Gelatamp®)	26	pressure with gauze, normal saline rinsing, Only one had moderate bleeding which required emergency care.

Abbreviations: ADP: adenosine diphosphate, Ext: dental extraction, N/A: not available

ตารางที่ 4 ตัวอย่างการศึกษาเกี่ยวกับศัลยกรรมช่องปากในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือด (ต่อ)
Table 4 Example of the studies of oral surgery in the patients undergoing antiplatelet drugs and anticoagulants (Cont.)

Sources	Medication	No. of patients	No. of teeth	Laboratory test	Hemostatic measures	No. of post-op bleeding events	Management of post-op bleeding
Morimoto <i>et al.</i> (2008) ²⁷	warfarin, warfarin+ antiplatelet, antiplatelet	134 49 87 (270)	513 teeth (306 visits)	Platelet count: $10 \times 10^4 / \text{mm}^3$ INR: 1.5-3.7	pressure, horizontal mattress suturing, oxidized cellulose	11 events (warfarin 7 events, warfarin+ antiplatelet 2 events, antiplatelet 2 events)	pressure with gauzes, suturing, splint, oxidized cellulose, electrocautery, warfarin dose reduction, vitamin K administration
Morimoto <i>et al.</i> (2011) ⁴⁵	warfarin, warfarin+ antiplatelet, antiplatelet	188 66 128 (382)	341 Ext 92 SR (433)	Platelet count: $10 \times 10^4 / \text{mm}^3$ INR before surgery: N/A	pressure, horizontal mattress suturing, Surgicel [®] , electrocautery in soft tissue	17 events (8 events- surgical removal, 7 events - acute inflammation) mostly occurred within 6 days.	pressure with gauzes, suturing, splinting, Surgicel [®]
Lillis <i>et al.</i> (2011) ⁴⁶	aspirin, clopidogrel, aspirin + clopidogrel	42 36 33 (111)	169	N/A	pressure, Surgicel [®] if pressure was insufficient.	24 events (22 events- dual, 1 event-aspirin, 1 event - clopidogrel) presented prolong immediate bleeding.	pressure, Surgicel [®] if pressure was insufficient.

Abbreviations: Ext: dental extraction, INR: international normalized ratio, N/A: not available, SR: surgical removal

ตารางที่ 4 ตัวอย่างการศึกษาเกี่ยวกับศัลยกรรมช่องปากในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือด (ต่อ)
Table 4 Example of the studies of oral surgery in the patients undergoing antiplatelet drugs and anticoagulants (Cont.)

Sources	Medication	No. of patients	No. of teeth	Laboratory test	Hemostatic measures	No. of post-op bleeding events	Management of post-op bleeding
Ciccelik-Bielecka <i>et al.</i> (2005) ⁴⁷	Coumarin-type anticoagulants and/or acetylsalicylic acid	40	181 Ext 3 cystectomies 2 hypertrophic oral mucosa	INR: 1-4 aPTT: 26-88 s	suturing, Spongostan [®] (assumed)	2 patients developed prolonged postoperative bleeding on 2 nd and 3 rd postoperative day	New suturing and IV cyclonamine giving
Karsh <i>et al.</i> (2011) ⁴⁸	Warfarin, Warfarin bridged with LMWH, Warfarin bridged with UFH, Control group	27 13 (40)	39 Ext 13 Ext (52)	INR: < 4 (all group)	Gauze tamponade, oxycellulose dressing, suturing	0	
Svensson <i>et al.</i> (2013) ⁴⁹	warfarin	124	194	INR: 1.0-3.5 (average 2.4)	Spongostan [®] , collagen fleece, suturing, gauzes soaked in tranexamic acid	5 cases (2 of these also medicated with aspirin)	local hemostatic measures (unspecified)

Abbreviations: aPTT: activated partial thromboplastin time, Ext: dental extraction, INR: international normalized ratio, IV: intravenous, LMWH: low molecular weight heparin, UFH: unfractionated heparin

ตารางที่ 4 ตัวอย่างการศึกษาเกี่ยวกับศัลยกรรมช่องปากในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือด (ต่อ)
 Table 4 Example of the studies of oral surgery in the patients undergoing antiplatelet drugs and anticoagulants (Cont.)

Sources	Medication	No. of patients	No. of teeth	Laboratory test	Hemostatic measures	No. of post-op bleeding events	Management of post-op bleeding
Hong <i>et al.</i> (2012) ⁵⁰	Warfarin (some patients took concomitant drug specifically aspirin, enoxaparin, clopidogrel, and NSAIDs)	122	~ 248 teeth and 2 – DIP (240 visits)	Average INR: 2.4 ± 1.2	Gelatin sponge + suturing, Surgicel® + suturing, topical suturing, thrombin + suturing	5 episodes in patients with surgical procedures (1 patient was with post-liver transplantation, ESRD, hemodialysis and combined warfarin-aspirin therapy)	Gelfoam®, suturing, 25 % aminocaproic acid suspension, 1 patient needed hospital admission, vitamin K, FFP, and local hemostasis.
Gomez-Monero <i>et al.</i> (2016) ⁵¹	rivaroxaban control group	18 39	43 DIP 79 DIP	CBC, Hb, renal function, PT (no value notified)	suturing, gauze soaked in tranexamic acid biting	1 event in patient with rivaroxaban, 2 events in control group	gauze soaked in tranexamic acid biting
Mauprerez <i>et al.</i> (2016) ⁵²	DOAC (dabigatran, apixaban, rivaroxaban) VKA (acenocumarol, fluidione, warfarin)	31 20	73 Ext 53 Ext	CrCl: 82.13 ± 4.85 INR: 2-3	Gelitaspon®, suturing, tranexamic acid mouthwaching	5 cases (2 dabigatran, 3 rivaroxaban) with 7 bleeding episodes 4 cases with 5 bleeding episodes (total 12 episodes)	11 episodes could be controlled by biting gauze soaked in tranexamic acid, another one was achieved by fibrin glue applying and resuturing.

Abbreviations: CBC: complete blood count, CrCl: creatinine clearance, DIP: dental implant placement, DOAC: direct oral anticoagulant,

ESRD: end stage renal disease, Ext: dental extraction, FFP: fresh frozen plasma, Hb: hemoglobin, INR: international normalized ratio,

NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug, PT: prothrombin time, VKA: vitamin K antagonist

ตารางที่ 4 ตัวอย่างการศึกษาเกี่ยวกับศัลยกรรมช่องปากในผู้ป่วยที่ได้รับการตัดฟันและเย็บแผล (ต่อ)
Table 4 Example of the studies of oral surgery in the patients undergoing antiplatelet drugs and anticoagulants (Cont.)

Sources	Medication	No. of patients	No. of teeth	Laboratory test	Hemostatic measures	No. of post-op bleeding events	Management of post-op bleeding
Hanken <i>et al.</i> (2015) ⁵³	Rivaroxaban Rivaroxaban + aspirin Control group	50 2 285 (337)	327 (osteotomy: extraction) 10 (dental implantation)	N/A	Collagen fleece implanting, suturing	6 events (rivaroxaban group with extraction, occurred 1-6 days after surgery) 2 events (control group, occurred on the day of surgery)	individual difference - gauze biting, fibrin glue, additional suturing, re-suturing
Clemm <i>et al.</i> (2016) ⁵⁴	antiplatelet drugs, VKA, VKA bridging with LMWH, DOACs; dabigatran rivaroxaban apixaban control group	63 30 8 16 6 8 2 447 (564)	564 procedures (implant insertion and bone grafting)	INR: 2.62 ± 0.52 INR: 1.95 ± 0.47	Primary closure	7 patients (4 patients were anticoagulated patients, 3 patients were control group.)	individual difference - tranexamic acid gauze biting, suturing, electrocoagulation, re-suturing

Abbreviations: DOAC: direct oral anticoagulant, INR: international normalized ratio, LMWH: low molecular weight heparin, N/A: not available, VKA: vitamin K antagonist

สรุป

การรักษาทางทันตกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือดจำเป็นต้องทบทวนโรคประจำตัวอย่างละเอียด รูปแบบการบริหารยาอื่นๆ ที่ส่งเสริมให้เกิดเลือดออกมากขึ้น การรักษาทางทันตกรรมและศัลยกรรมเล็กในช่องปากมักไม่จำเป็นต้องหยุดยา เนื่องจากจะเพิ่มความเสี่ยงเกิดหลอดเลือดอุดตันซึ่งเป็นอันตรายมากกว่าปัญหาเกิดเลือดออกซึ่งมักห้ามเลือดได้ด้วยวิธีเฉพาะที่ การประเมินแนวโน้มเกิดเลือดออกของผู้ที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด สามารถตรวจได้จากระยะเวลาเกิดเลือดออกซึ่งในทางปฏิบัติอาจพิจารณาสังเกตหรือไม่ตรวจก็ได้ตามความเหมาะสม ในกรณีที่รับยาด้านการแข็งตัวของเลือด ประเมินแนวโน้มเกิดเลือดออกได้จากค่าไอเอ็นอาร์หรือเอพีทีที่ตามชนิดของยา หากต้องทำหัตถการศัลยกรรมเล็กในผู้ป่วยที่ได้รับยา วาร์ฟาริน จำเป็นต้องเผื่อระยะค่าไอเอ็นอาร์ ซึ่งไม่ควรเกิน 3.5 ในขณะที่ในยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ไม่จำเป็นต้องติดตามค่าไอเอ็นอาร์ ผู้ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตซึ่งได้รับเฮพารินมาตรฐานสามารถให้การรักษาศัลยกรรมเล็กในช่องปากได้ในวันถัดไป ทั้งนี้ การรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือดต้องประเมินความเสี่ยงเกิดเลือดออกทุกครั้ง ทำการรักษาอย่างนุ่มนวล ระวังระวังไม่ให้เกิดความชอกช้ำต่อเนื้อเยื่อมากเกินไป เตรียมอุปกรณ์เย็บ วัสดุห้ามเลือดให้พร้อม การจ่ายยาแก้ปวดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์โดยเฉพาะไอบูโพรเฟนอาจมีผลยับยั้งการทำงานของแอสไพรินได้ ยาด้านจุลชีพส่วนใหญ่มีผลต่อการทำงานของวาร์ฟาริน แต่สามารถใช้ได้ในระยะสั้น ส่วนอิทรากอนาโซล วอริโคนาโซลเป็นข้อห้ามใช้ร่วมกับดาบิกาเทรน ไรวาร็อกซาเบน และเอพิซาเบน หากมีข้อสงสัยควรปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกร นอกจากการวางแผนก่อนและระหว่างการรักษาแล้ว การให้คำแนะนำตนเองกับผู้ป่วยหลังศัลยกรรมยังมีความสำคัญมากที่จะช่วยลดปัญหาเกิดเลือดออกได้อีกด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ภก.นันทกร พิชัยวัฒนพร กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี อ.ศรีสวัสดิ์ จ.กาญจนบุรี ที่กรุณาให้คำปรึกษาประกอบการเรียบเรียงบทความนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Yip S, Benavente O. Antiplatelet Agents for Stroke Prevention. *Neurotherapeutics* 2011;8(3):475–87
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:521–643.
3. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42.
4. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64–76.
5. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; DOI: 10.1161/CIR.0000000000000503
6. Yeung J, Holinstat M. Newer agents in antiplatelet therapy: a review. *J Blood Med* 2012;3:33–42
7. Hall R, Mazer CD. Antiplatelet Drugs: A Review of Their Pharmacology and Management in the Perioperative Period. *Anesth Analg* 2011;112(2):292–318
8. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 2003;110(5–6):255–8
9. Ardekian L, Gaspar R, Peled M, Brenner B, Laufer D. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedure? *JADA* 2000;131(3):331–5
10. Chamnamphol N. Antiplatelet Therapy in the Patient with Coronary Stent Undergoing Surgery and Dental Procedure. *Songkla Med J* 2011;29(2):77–87

11. Brennan MT, Valerin MA, Noll JL, Napeñas JJ, Kent ML, Fox PC, et al. Aspirin Use and Post-operative Bleeding from Dental Extractions. *J Dent Res* 2009;87(8):740-4.
 12. Cardona-Tortajada F, Sainz-Gómez E, Figuerido-Garmendia J, de Robles-Adsuar AL, Morte-Casabó A, Giner-Muñoz F, et al. Dental extractions in patients on antiplatelet therapy. A study conducted by the Oral Health Department of the Navarre Health Service (Spain). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(11):588-92
 13. Napeñas JJ, HL Hong C, Brennan MT, Furney SL, Fox PC, Lockhart PB. The Frequency of Bleeding Complications After Invasive Dental Treatment in Patients Receiving Single and Dual Antiplatelet Therapy. *J Am Dent Assoc* 2009; 140(6):690-5
 14. Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, Leitch J. Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 2: Coagulopathies from drugs. *Br Dent J* 2003;195(9):495-500.
 15. Sánchez-Palomino P, Sánchez-Cobo P, Rodríguez-Archilla A, González-Jaranay M, Moreu G, Calvo-Guirado JL, et al. Dental extraction in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015;20(5):616-20.
 16. Ouellet N, Riendeau D, Percival MD. A high level of cyclooxygenase-2 inhibitor selectivity is associated with a reduced interference of platelet cyclooxygenase-1 inactivation by aspirin. *PNAS* 2001;98(25):14583-8.
 17. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, Demacro S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345(25):1809-17.
 18. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Chan KA, Buring JE, Hennekens CH, et al. Inhibition of Clinical Benefits of Aspirin on First Myocardial Infarction by Non steroidal Antiinflammatory Drugs. *Circulation* 2003;108(10):1191-5.
 19. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly N, Jaskowiak J, Kishel L, Chittams J, et al. The Effects of Nonselective Non-Aspirin Non-Steroidal Anti-Inflammatory Medications on the Risk of Nonfatal Myocardial Infarction and Their Interaction with Aspirin. *Am Coll Cardiol* 2004;43(6):985-90
 20. MacDonald TM, Wei L. Is there an Interaction between the Cardiovascular Protective Effects of Low-Dose Aspirin and Ibuprofen? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98(3):275-80
 21. Yokoyama H, Ito N, Soeda S, Ozaki M, Suzuki Y, Watanabe M, et al. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antiplatelet effect of Aspirin. *J Clin Pharm Ther* 2013;38(1):12-5
 22. Krishnaswamy A, Lincoff AM, Cannon CP. The Use and Limitations of Unfractionated Heparin. *Crit Pathways in Cardiol* 2010;9(1):35-40.
 23. Gray E, Mulloy B1, Barrowcliffe TW. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost* 2008;99(5): 807-18.
 24. Bounameux H, DeMoerloose P. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? *No. J Thromb Haemost* 2004;2(4):551-4.
 25. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(9):1633-52.
 26. Becker DE. Antithrombotic Drugs: Pharmacology and Implications for Dental Practice. *Anesth Prog* 2013;60(2): 72-80.
 27. Morimoto Y, Niwa H, and Minematsu K. Hemostatic Management of Tooth Extractions in Patients on Oral Antithrombotic Therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(1): 51-7.
 28. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, and Taicher S. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: Comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001 30(6):518-21.
 29. Wahl MJ, Pinto A, Kilham J, Lalla RV. Dental surgery in anticoagulated patients - stop the interruption. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;119(2):136-57.
 30. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs. *Dental Clinical Guidance* 2015.
 31. Ghaswalla PK, Harpe SE, Tassone D, Slattum PW. Warfarin-Antibiotic Interactions in Older Adults of an Outpatient Anticoagulation Clinic. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10(6):352-60.
 32. Goodchild JH, Donaldson M. A clinically significant drug interaction between warfarin and amoxicillin resulting in persistent postoperative bleeding in a dental patient. *Gen Dent* 2013;60(4):50-4.
 33. Davydov L, Yermolnik M, Cuni LJ. Case report Warfarin and Amoxicillin/Clavulanate Drug Interaction. *Ann Pharmacother* 2003;37(3):367-70.
 34. Larsen TR, Gelaye A, Durando C. Acute warfarin toxicity: An unanticipated consequence of amoxicillin/clavulanate administration. *Am J Case Rep* 2014;15:45-8.
 35. Lanau N, Mareque J, Giner L, Zabalza M. Direct oral anticoagulants and its implications in dentistry. A review of literature. *J Clin Exp Dent* 2017;9(11):346-54.
-

36. Hinojar R, Jime'nez-Natcher JJ, Fern'andez-Golfi'n C, Zamorano JJ. New oral anticoagulants: a practical guide for physicians. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015; 1:134–45.
37. Tummala R, Kavtaradze A, Gupta A, Ghosh RK. Review specific antidotes against direct oral anticoagulants: A comprehensive review of clinical trials data. *Int J Cardiol* 2016;1: 214:292–8.
38. Schward H, and Tsakiris DA. Review New Direct Oral Anticoagulants (DOAC) and Their Use Today. *Dent J* 2016;4(5):1–11.
39. Dinkova AS, Atanasov DT, Vladimirova–Kitova LG. Dabigatran and dental extraction. *J of IMAB* 2017;23(2):1536–40.
40. Morimoto Y, Yokoe C, Imai Y, Sugihara M, Futatsuki T. Tooth extraction in patients taking nonvitamin K antagonist oral anticoagulants. *J Dent Sci* 2016;11(1):59–64.
41. Breik O, Cheng A, Sambrook PJ, Goss AN. Protocol in managing oral surgical patients taking dabigatran. *Aust Dent J* 2014;59(3):296–301.
42. Fawole A, Daw HA, Crowther MA. Practical management of bleeding due to the anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Cleve Clin J Med* 2013;80(7):443–51.
43. Clinical Excellence Commission. NOAC Guidelines Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant 2017.
44. Madan GA, Madan SG, Madan G, Madan AD. Minor Oral Surgery Without Stopping Daily Low-Dose Aspirin Therapy: A Study of 51 Patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:1262–65
45. Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Risk Factors Affecting Postoperative Hemorrhage After Tooth Extraction in Patients Receiving Oral Antithrombotic Therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:1550–6
46. Lillis T, Ziakas A, Koskinas K, Tsirlis A, Giannoglou G. Safety of Dental Extractions During Uninterrupted Single or Dual Antiplatelet Treatment. *Am J Cardiol* 2011;108:964–7
47. Ciecelik–Bielecka A, Pelc R, Ciecelik T. Oral surgery procedures in patients on anticoagulants. Preliminary report. *Kardiologia Pol* 2005; 63: 137–40
48. Karsli ED, Erdogan O, Esen E, Acartürk E. Comparison of the Effects of Warfarin and Heparin on Bleeding Caused by Dental Extraction: A Clinical Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:2500–7
49. Svensson R, Hallmer F, Engleson CS, Svensson PJ, Becktor JP. Treatment with local hemostatic agents and primary closure after tooth extraction in warfarin treated patients. *Swed Dent J* 2013;37(2):71–7.
50. Hong C, Napenas JJ, Brennan M, Furney S, Lockhart P. Risk of postoperative bleeding after dental procedures in patients on warfarin: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114(4): 464–8
51. Gomez–Moreno G, Aguilar–Salvatierra A, Fernandez–Cejas E, Delgado–Ruiz RA, Markovic A, Calvo–Guirado JL. Dental implant surgery in patients in treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban. *Clin Oral Implants Res* 2016; 27(6):730–3
52. Mauprivez C, Khonsari, RH, Razouk O, Goudot P, Lesclois P, Descroix, V. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016; 122 e146–e55
53. Hanken H, Gröbe A, Heiland M, Smeets R, Kluwe L, Wikner J, et al. Postoperative bleeding risk for oral surgery under continued rivaroxaban anticoagulant therapy. *Clin Oral Investig* 2016;20:1279–82
54. Clemm R, Neukam FW, Rusche B, Bauersachs A, Musazada S, Schmitt CM. Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. *Clin Oral Impl Res* 2016;27(10):1274–82.

ผู้รับผิดชอบบทความ

กิจนัสต์ เชียงเงินัญกุล

โรงพยาบาลศุภศิริศรีสวัสดิ์

อำเภอศรีสวัสดิ์ จังหวัดกาญจนบุรี 71250

โทรศัพท์: 0 3459 7111 #108

จดหมายอิเล็กทรอนิกส์: kittanutks@gmail.com

Antiplatelet drugs, Anticoagulants and Dental Treatment: A Review Article

Chiang-ngernthanyakun K*

Abstract

Antiplatelet drugs and anticoagulants play an important role in cardiovascular disease therapy especially prevention of thromboembolism in vein, lung and brain which can lead to ischemic stroke. Patients receiving these drugs are prone to have bleeding problems that effect dental procedures. This article reviews antiplatelet drugs and anticoagulants with respect to their mechanism of action, medical uses, studies of bleeding in oral surgery and proper dental treatment planning.

Keywords Antiplatelet drugs/ Anticoagulants/ Dental Treatment

Corresponding author

Kittanat Chiang-ngernthanyakun

Suksirisrisawat Hospital,

Amphur Si Sawat, Kanchanaburi 71250

Tel.: +66 3459 7111 #108

E-mail address: kittanutks@gmail.com

* Suksirisrisawat Hospital, Dan Mae Chalaep, Amphur Si Sawat, Kanchanaburi.