

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

OLEG ZĂNOAGĂ

**CHIRURGIA ORALĂ ȘI TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC –
INCIDENTE ȘI RISCURI**



CHIȘINĂU, 2017

CUPRINS

CUVÂNT-ÎNAINTE	5
PREFAȚĂ	6
INTRODUCERE	8
CAPITOLUL 1	
BAZELE HEMOSTAZEI FIZIOLOGICE	10
1.1. Hemostaza fiziologică. Definiție. Clasificare. Componentele hemostazei fiziologice	10
1.2. Hemostaza primară vasculo-trombocitară	11
1.3. Hemostaza secundară (plasmatică)	16
1.4. Mecanismele antitrombotice	22
1.4.1. Sistemul anticoagulant	22
1.4.2. Sistemul fibrinolitic	25
1.5. Teste pentru determinarea tulburărilor sistemului hemostatic	26
1.5.1. Teste pentru determinarea modificărilor vasotrombocitare	26
1.5.2. Teste pentru determinarea dereglărilor de coagulare	27
1.5.3. Teste pentru determinarea tulburărilor sistemului anticoagulant	28
1.5.4. Teste pentru evaluarea activității sistemului fibrinolitic	29
CAPITOLUL 2	
CARACTERISTICA FARMACOLOGICĂ A MEDICAȚIEI ANTITROMBOTICE	30
2.1. Medicația antitrombotică. Definiție. Clasificare	30
2.2. Caracteristica anticoagulantelor	30
2.2.1. Anticoagulantele cu acțiune directă	30
2.2.2. Anticoagulantele cu acțiune indirectă	36
2.3. Caracteristica antiagregantelor plachetare	39
2.4. Caracteristica medicației fibrinolitice	42
CAPITOLUL 3	
PARTICULARITĂȚILE TRATAMENTULUI STOMATOLOGIC LA PACIENȚII CU SINDROM HEMORAGIPAR.....	44
3.1. Metodele hemostatice locale	44
3.1.1. Tamponamentul compresiv	44
3.1.2. Aplicarea suturilor	46
3.1.3. Electrocoagularea țesuturilor sângerânde	49
3.1.4. Aplicarea agenților chimici	50

3.1.5. Agenții hemostatici activi.....	51
3.1.5.1. Trombina	51
3.1.5.2. Adezivul fibrinic	53
3.1.6. Metoda de asigurare a hemostazei postextractionale dentare prin aplicarea locală a trombinei umane și acidului aminocaproic de 5%.....	54
3.1.7. Agenții hemostatici pasivi	61
3.1.7.1. Produsele pe bază de colagen	61
3.1.7.2. Celuloza oxidată.....	62
3.1.7.3. Bureții resorbabili din gelatină	64
3.1.7.4. Ceara osoasă	64
3.1.8. Proprietățile agentului hemostatic ideal	66
3.2. Tratamentul general al pacienților cu sindrom hemoragipar	66
CAPITOLUL 4	
PROFILAXIA ACCIDENTELOR HEMORAGICE SEVERE ȘI TROMBOEMBOLICE LA PACIENȚII AFLAȚI SUB TRATAMENT ANTITROMBOTIC	
68	
4.1. Evaluarea preoperatorie a stării sistemului hemostatic	68
4.2. Valoarea INR-lui în identificarea riscului hemoragic și tromboembolic	70
4.3. Managementul intervențiilor chirurgicale la pacienții aflați sub medicație antitrombotică ...	73
4.3.1. Particularitățile extracțiilor dentare.....	73
4.3.2. Particularitățile instalării implantelor dentare.....	77
4.4. Algoritmul de conduită.....	81
CAPITOLUL 5	
ANTIBIOTICOPROFILAXIA ENDOCARDITEI INFECȚIOASE LA PACIENȚII CU RISC CRESCUT DE ENDOCARDITĂ	
82	
5.1. Informație epidemiologică.....	82
5.2. Factorii de risc pentru dezvoltarea endocarditei infecțioase	82
5.3. Regimurile de profilaxie antibacteriană	83
CONCLUZII	
85	
ABREVIERI.....	
86	
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	
87	
ANEXE.....	
103	
Anexa 1. Teste de coagulare în diverse boli hemoragice	103
Anexa 2. Chestionar de identificare a stării sistemului hemostatic.....	104

Anexa 3. Indicațiile terapiei cu anticoagulante orale, valorile recomandate ale INR-lui și durata tratamentului la pacienții aflați pe fondal de tratament anticoagulant oral	105
Anexa 4. Algoritmul de conduită a pacienților aflați sub tratament antitrombotic care necesită intervenții de chirurgie orală	106
Anexa 5. Comorbidități, factori de risc suplimentari pentru dezvoltarea endocarditei infecțioase care necesită profilaxie opțională	107

CUVÂNT-ÎNAINTE

Monografia este consacrată unei probleme actuale a chirurgiei orale și anume managementului intervențiilor chirurgicale orale la pacienții aflați sub tratament antitrombotic. Creșterea frecvenței patologiilor generale și a numărului de persoane aflate sub medicație antitrombotică impune elaborarea acestei monografii. În lucrare autorul face referință la publicațiile din literatura de specialitate și experiența proprie dedicată problemei abordate. Astfel, sunt descrise mecanismele hemostazei fiziologice, ceea ce reprezintă baza raționamentului diagnostic și terapeutic. La utilizarea medicației antitrombotice deseori apar efecte și/sau complicații. În contextul celor relatate, consider binevenită descrierea proprietăților farmacologice ale preparatelor antitrombotice, utilizate frecvent de către pacienți. În monografie sunt descrise detaliat metodele de tratament al pacienților cu sindrom hemoragiar cu prezentarea datelor științifice ale cercetărilor proprii. O importanță deosebită se acordă profilaxiei accidentelor hemoragice și tromboembolice la pacienții aflați sub tratament antitrombotic. Implementarea în practică a algoritmului de conduită a pacienților aflați sub tratament antitrombotic va fi utilă medicului stomatolog și va contribui la reducerea semnificativă a apariției atât a accidentelor hemoragice cât și a celor tromboembolice. În opinia mea, descrierea factorilor de risc pentru dezvoltarea endocarditei infecțioase, cât și a regimurilor de profilaxie antibacteriană va micșora numărul cazurilor de endocardite după intervenții chirurgicale orale la pacienții cu risc crescut.

În final, datorită aspectelor complexe pe care le impun problemele abordate, consider oportună apariția acestei monografii și felicit eforturile autorului în elaborarea acesteia.

Monografia este destinată studenților, rezidenților și medicilor stomatologi practicieni.

Valentin TOPALO,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar,
Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială
și implantologie orală „Arsenie Gușan”

PREFAȚĂ

Elaborarea prezentei monografii, adresată studenților, rezidenților și medicilor stomatologi practicieni, este o necesitate impusă de creșterea numărului de persoane aflate sub medicație antitrombotică. La elaborarea ei au fost luate în considerație atât rezultatele cercetărilor proprii, cât și materialele descrise în protocoalele clinice naționale și internaționale de specialitate. De asemenea, am folosit unele materiale din reviste științifice internaționale cu impact factor. Toate acestea au permis o expunere echilibrată, originală, contemporană și bine argumentată a materialului.

Monografia dată, o premieră reală în literatura medicală națională atât prin formă, cât și conținut, cuprinde mai multe capitole și anume: bazele hemostazei fiziologice, caracteristica farmacologică a medicației antitrombotice, particularitățile tratamentului stomatologic la pacienții cu sindrom hemoragipar, profilaxia accidentelor hemoragice severe și tromboembolice la pacienții aflați sub tratament antitrombotic, antibioticoprofilaxia endocarditei infecțioase la pacienții cu risc crescut de endocardită.

Pe parcursul multor ani medicii, și mai ales chirurgii, au considerat riscurile hemoragice ca fiind cu mult mai frecvente și mai importante decât riscurile trombotice. Dacă până la un moment dat practicianul consideră că prima grijă și obligație a lui este să realizeze hemostaza chirurgicală și abia apoi să monitorizeze evoluția în timp a pacientului, acum obiectivul principal a devenit asigurarea hemostazei locale fără a expune pacientul riscului major de complicații tromboembolice, cu pronostic vital. Astfel, în opinia mea, decizia de a modifica terapia anticoagulantă trebuie apreciată din punct de vedere a riscului și beneficiului. Algoritmul de conduită a pacienților aflați sub tratament antitrombotic care necesită intervenții de chirurgie orală orientează medicii practicieni spre selectarea metodei optimale de tratament. Respectarea algoritmului descris în monografie va contribui la reducerea semnificativă a apariției sindromului hemoragipar sau a evenimentelor tromboembolice și prin urmare, la îmbunătățirea calității asistenței medicale și a sănătății populației.

Aduc sincere mulțumiri întregului corp didactic al USMF “Nicolae Testemițanu” care a contribuit la formarea mea ca specialist.

Îmi exprim înalta apreciere și aduc mulțumiri cordiale învățătorului și îndrumătorului meu, ilustrului pedagog Valentin Topalo, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, pentru sfaturile utile oferite la realizarea acestei lucrări. De asemenea, îmi exprim gratitudinea profesorului universitar Dumitru Șcerbatiuc, doctor habilitat în științe medicale; conferențiarului universitar Nicolae Chele, doctor în științe medicale; conferențiarului universitar

Dumitru Sîrbu, doctor în științe medicale, pentru contribuția lor la elaborarea acestei lucrări. Sunt profund recunoscător profesorului universitar Ion Corcimaru, doctor habilitat în științe medicale, Membru Corespondent al AȘ RM, datorită căruia am însușit mecanismele de bază ale hemostazei fiziologice, ceea ce reprezintă baza raționamentului diagnostic și terapeutic.

Aduc sincere mulțumiri tuturor colegilor de la Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială și implantologie orală „Arsenie Guțan” pentru ajutorul acordat și participarea activă la tratamentul pacienților aflați sub medicație antitrombotică.

Sper ca prezenta lucrare să fie apreciată la justa valoare de către specialiști și întreaga comunitate academică, devenind un material indispensabil în activitatea lor profesională.

Oleg ZĂNOAGĂ

INTRODUCERE

Informațiile despre sănătate atât pe plan mondial, cât și în Republica Moldova dovedesc că suntem încă departe de soluționarea problemelor medicale majore. La acestea se referă în primul rând afecțiunile cardiovasculare care fac adevărate ravagii în majoritatea țărilor de pe glob. În ultimii ani indicațiile pentru administrarea remediilor antitrombotice s-au extins. Milioane de pacienți sunt supuși terapiei trombolitice pentru profilaxia și tratamentul maladiilor degenerative și cardiovasculare, precum și profilaxia accidentelor tromboembolice etc. Astfel, doar în SUA se consumă 12 mii de tone de salicilați pe an. În același timp se constată o creștere a asistenței angio- și cardiocirurgicale acordate populației (protezări valvulare cardiace, by-passuri coronariene, plastii valvulare etc.). În 1997, în toată Europa au fost efectuate 64 de mii de intervenții valvulare, dintre care în 2/3 dintre cazuri au fost folosite proteze mecanice. În prezent în Instituția Medico-Sanitară Publică (IMSP) Spitalul Clinic Republican, secția de cardiocirurgie, din or. Chișinău se efectuează aproximativ 700 de operații cardiocirurgicale anual, iar în cadrul Spitalului Internațional Medpark - circa 150 de intervenții pe cord anual. Este necesar de remarcat că valvele mecanice reprezintă niște corpuri străine pentru organism, care comportă un risc sporit de complicații infecțioase și tromboembolice, fapt ce necesită o terapie anticoagulantă pe parcursul vieții întregi și antibioticoterapie profilactică. Din aceste considerente, pacienții aflați sub tratament antitrombotic sunt expuși riscului de apariție atât a complicațiilor hemoragice, cât și a evenimentelor tromboembolice. Accidentele hemoragice la această grupă de pacienți se întâlnesc relativ frecvent. Ele sunt favorizate de riscul mare de supradozare legat de variațiile individuale în comportamentul farmacocinetic, precum și interferențele dictate de diferite stări patologice sau medicamente asociate. Pericolul hemoragiilor abundente este mare, ținând cont de efectul prelungit al anticoagulantelor după oprirea tratamentului. Conform datelor din literatură, frecvența hemoragiilor la pacienții aflați sub medicație anticoagulantă orală (MAO) variază între 5-10%. Rata sângerărilor severe este 2,4-8,1%, iar a celor fatale – 0-4,8%. Pe de altă parte, boala tromboembolică reprezintă o complicație majoră a bolnavului chirurgical. Importanța acestei probleme medicale se datorează, pe de o parte, creșterii frecvenței, iar pe de altă parte, dificultăților diagnosticului intravital și letalității foarte mari. Statistica anatomoclinică a SUA arată că embolia masivă este a treia cauză de mortalitate subită. Anual sunt spitalizați circa 300 de mii de pacienți cu tromboză venoasă profundă (TVP), ce produce aproximativ 50 de mii de decese prin tromboembolie pulmonară (TEP). În Europa incidența TVP raportată în ultimii ani atinge 160 de cazuri la 100 de mii de locuitori. În Franța se produc anual peste 80 de mii de TEP, cu minimum 20 de mii de decese.

Managementul extracțiilor dentare și/sau al altor intervenții chirurgicale orale la pacienții aflați sub medicație antitrombotică este discutabil. Pentru a preveni accidentele hemoragice, unii autori recomandă pacienților anularea terapiei antiagregante și/sau anticoagulante orale cu câteva zile preoperator, alții – substituirea obligatorie cu heparină pe toată perioada tratamentului, până la revenirea la anticoagulantele orale. Alți cercetători pledează pentru ca extracțiile dentare sau alte intervenții chirurgicale orale la pacienții aflați sub medicație antitrombotică să fie efectuate fără suspendarea acestor remedii. Prin urmare, dilema discutată amplu pe parcursul ultimilor ani în literatura de specialitate: Este oare necesară întreruperea tratamentului antitrombotic la pacienții ce necesită intervenții chirurgicale orale? – rămâne actuală și orice experiență acumulată contribuie la elaborarea unui management optimal de tratament al acestor pacienți. Este necesar de menționat că publicațiile dedicate intervențiilor chirurgicale orale la pacienții aflați sub tratament antitrombotic sunt deseori contradictorii, iar un număr mare de întrebări necesită să fie precizate. Nu sunt clarificate definitiv condițiile în care intervențiile chirurgicale vor fi efectuate la acești pacienți (ambulator sau în staționar). Nu există opinie unică despre atitudinea terapeutică în cazuri urgente la pacienții al căror INR este în afara limitelor diapazonului terapeutic (supra- sau subdozaj) fără anularea anticoagulantului oral, situație frecvent întâlnită la pacienții care nu-și monitorizează efectul anticoagulantului. Nu este studiată corelația dintre frecvența accidentelor hemoragice și diverse valori ale INR-lui. Nu este determinată definitiv metoda optimă de asigurare a hemostazei locale la acești pacienți, dat fiind faptul că, conform unor surse incidența hemoragiilor postoperatorii, care nu pot fi controlate prin măsuri hemostatice locale la pacienții sub MAO, variază între 0% și 3,5%.

În pofida faptului că în prezent preparatele hemostatice vechi sunt înlocuite cu cele noi, create pe baza unor tehnologii contemporane și cercetărilor științifice în domeniul respectiv, problema asigurării hemostazei după intervențiile chirurgicale orale nu și-a pierdut actualitatea sa. Aceasta și explică dificultățile ce apar în realizarea hemostazei locale, ceea ce contribuie la alterarea stării generale, scăderea capacității de muncă, având consecințe negative și asupra sferei psiho-emoționale a pacienților.

Așadar, având o însemnătate practică certă, evaluarea condițiilor optime pentru efectuarea intervențiilor chirurgicale la pacienții aflați sub tratament antitrombotic reprezintă o sarcină actuală în chirurgia orală și este insuficient reflectată în literatura de specialitate. Aceasta explică complicațiile ce apar în aceste cazuri și alegerea variată, deseori neargumentată, a tacticii medicale.

CAPITOLUL 1

BAZELE HEMOSTAZEI FIZIOLOGICE

Orice intervenție chirurgicală, inclusiv extracția dentară, este însoțită de apariția unei hemoragii, oprirea căreia solicită intervenția unor mecanisme hemostatice deosebit de eficiente. N. Gănuță (1998) menționează că extracția dentară este o intervenție chirurgicală ce poate fi considerată un adevărat test pentru mecanismele hemostatice ale organismului din mai multe motive:

- Țesuturile orale și maxilarele sunt foarte bine vascularizate;
- În urma extracției rezultă o plagă deschisă, care permite o sângerare suplimentară;
- Este aproape imposibil să se asigure o compresiune supraalveolară eficientă în oprirea hemoragiei;
- Limba are tendința de a explora plaga postoperatorie, dislocând uneori cheagul și determinând apariția unei sângerări suplimentare;
- Enzimele salivare pot leza cheagul înainte de formarea lui și de dezvoltarea țesutului de granulație.

Pentru a putea institui măsurile corespunzătoare ce se impun în cazul apariției hemoragiei este necesar să se precizeze tipul dezechilibrului hemostazei. Acest lucru nu este posibil decât dacă se cunosc mecanismele acestui proces ce reprezintă baza raționamentului diagnostic și terapeutic.

1.1. Hemostaza fiziologică. Definiție. Clasificare. Componentele hemostazei fiziologice

Hemostaza este un sistem biologic, care asigură, pe de o parte, păstrarea sângelui circulant în stare lichidă, iar pe de altă parte, previne și stopează hemoragia (A.II. MOMOT, 2006).

Hemostaza fiziologică este asigurată de acțiunea reciprocă a 3 componente funcționale – structurale: vascular, trombocitar, plasmatic (sistemul de coagulare, fibrinoliza ș.a.). Dereglarea funcției unuia din aceste componente are ca urmare dereglarea hemostazei în întregime. De aceea, subestimarea unui component poate avea consecințe nefaste în ceea ce privește diagnosticul și tratamentul.

Peretele vascular (stratul endotelial și subendotelial) împreună cu trombocitele (Tr) realizează hemostaza primară sau hemostaza vasculo-trombocitară. Hemostaza secundară presupune intervenția factorilor plasmatici ai coagulării. Dat fiind faptul că hemostaza de coagulare se declanșează puțin mai târziu decât hemostaza primară, ea este definită ca hemostază secundară (I. Corcimaru, 2007; A.H. Окопoкoв, 2007).

Structura și proprietățile capilarului

Vorbind despre vasele sangvine și rolul lor în hemostază, în primul rând se au în vedere microvasele - capilarele. Structura capilarului este simplă. Peretele capilarului constă dintr-un strat de celule endoteliale, așezate pe membrana bazală, care se sprijină pe țesutul conjunctiv pericapilar de susținere, bogat în fibre de colagen. Celulele endoteliale sunt unite între ele cu ciment interendotelial care umple spațiile interendoteliale. Lângă celulele endoteliale din partea lumenului se află o peliculă de fibrină care permanent se reînnoiește. Pe toată suprafața internă a capilarului are loc absorbția unui strat fin de plasmă cu circulație foarte lentă, care formează atmosfera plasmatică endotelială. La găurile spațiilor intercelulare din partea lumenului capilarului sunt lipite trombocite, care se află de gardă. La fiecare 5 zile ele se schimbă, deoarece odată cu „îmbătrânirea” ele își pierd funcția de adezivitate, fiind substituite de trombocite mai tinere (figura 1.1).

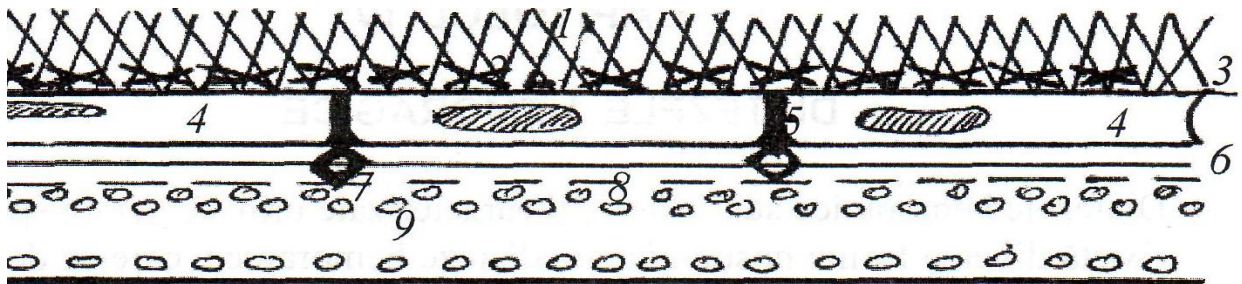


Fig. 1.1. Structura capilarului: 1 - țesut de susținere pericapilar; 2 - fibre de colagen; 3 - membrană bazală; 4 - celulă endotelială; 5 - spațiu interendotelial; 6 - peliculă de fibrină; 7 - trombocite; 8 - atmosferă endotelială plasmatică; 9 - trombocite în circulație (citată din I. Corcimaru. Hematologie, 2007, p. 318)

Toate elementele structurale ale capilarului descrise mai sus contribuie nemijlocit la hemostază. Structura morfofuncțională normală a peretelui capilarelor nu permite eritrocitelor și altor elemente figurate ale sângelui să pătrundă în afara capilarelor. Elasticitatea le permite vaselor să reziste nu numai la presiunea sângelui, dar și la acțiuni exterioare traumatiche, prevenind astfel dezvoltarea hemoragiilor.

1.2. Hemostaza primară vasculo-trombocitară

Primul se încadrează în procesul de hemostază capilarul lezat care răspunde la afectare prin vasoconstricție reflexă locală pronunțată, ce duce la îngustarea lumenului lor, scăderea vitezei de circulație și micșorarea sângerării. Astfel, spasmul capilar constituie prima reacție protectoare, care apare la traumarea țesuturilor. Reacția vasospastică a microvaselor este condiționată de contracția celulelor musculare netede ale peretelui vascular, care apare sub influența substanțelor biologice active eliberate din trombocite (serotonina, tromboxanul A₂) și din endoteliu (endoteline). Intensitatea vasoconstricției depinde și de calitatea membranei bazale,

anume de conținutul acidului hialuronic în componența ei, care se sintetizează cu participarea activă a vitaminelor C, P, glucocorticoizilor, ionilor de calciu și catecolaminelor (adrenalină, noradrenalină). Deficitul acestor elemente cauzează creșterea sângerării.

Importanța trombocitelor pentru hemostază este invers proporțională dimensiunii lor, fapt pentru care ele au fost numite „pitici ai circulației, giganți ai hemostazei”.

Trombocitele participă în hemostază, realizând următoarele funcții importante (3.C. Баркаган, А.П. Момот, 2000):

- Funcția angiotropică – alimentează endoteliul și contribuie la menținerea structurii și funcției normale a microvaselor sangvine. Prin urmare, starea peretelui microvaselor depinde în mare măsură de cantitatea și calitatea trombocitelor. În caz de micșorare a numărului de trombocite și defecte calitative ale lor, se intensifică fragilitatea microvaselor și se creează condiții de sângerare prin diapedeză: ușor apar peteșii și echimoze, probele de fragilitate a capilarelor devin pozitive.
- Funcția angiospastică – mențin spasmul capilarelor lezate, secretând substanțe vasoconstrictoare (serotonina, catecolamine, β -trombomoduline) ce se conțin în α -granulele trombocitelor;
- Funcția de adezivitate și agregabilitate – posedă proprietatea de a se alipi la structurile subendoteliale și de aderare (încleiere) a trombocitelor activate unul la altul. În urma acestor procese are loc formarea dopului trombocitar la nivelul vasului lezat;
- Funcția de coagulare – factorii trombocitari participă la procesele de coagulare a sângelui și la reglarea fibrinolizei;
- Funcția reparatorie – în procesul de adezivitate trombocitele secretă factori de creștere care stimulează multiplicarea și migrarea celulelor musculare netede și endoteliocitelor, ceea ce activează procesele reparative la nivelul vasului lezat.

Așadar, Tr pot fi considerate „cheia” procesului de coagulare, având în vedere că ele se implică în fiecare fază a procesului hemostatic. Funcțiile hemostatice ale Tr-lor se realizează numai dacă ele există într-un număr anumit și cu o funcție adecvată. În condiții fiziologice există un echilibru dintre numărul de Tr formate în măduva oaselor și numărul de Tr ce se distrug într-o unitate de timp. S-a dovedit că într-o secundă se produc și se distrug aproximativ 5 mln de Tr. Durata de supraviețuire a Tr-lor constituie 7-10 zile. Echilibrul proceselor descrise asigură cifrele normale ale Tr-lor care variază de la $150,0 \cdot 10^9/l$ până la $400,0 \cdot 10^9/l$. Acest echilibru fiziologic al trombocitopoiezei poate fi dereglat prin formarea insuficientă a Tr-lor, distrucția excesivă sau consumul lor sporit.

Trombocitele conțin o serie de factori ai coagulării. Actualmente sunt mai multe variante de evaluare a factorilor trombocitari. Florica Enache (2000) enumeră factorii plachetari în următoarea ordine (tabelul 1.1).

Tabelul 1.1

Factorii plachetari (citată din V. Cojocaru. Dereglări hemostazice în stări patologice critice, 2006, p. 31)

Denumire	Funcția pe care o îndeplinește
F1p	Participă la conversiunea protrombinei în trombină
F2p	Participă la conversiunea fibrinogenului în fibrină
F3p (fosfolipoid plachetar PTF)	Participă la formarea protrombinazei
F4p	Antiheparina – amplifică formarea cheagului la nivelul leziunii
F5p	Serotonina (5-HT)
F6p	Fibrinogenul plachetar
F7p	Trombostenina – efectuează retracția cheagului
F8p	Antifibrinolizina plachetară (antiplasmina de tip α_2)
F9p	Factorul stabilizant al fibrinei identic cu F XIIIa plasmatic
FXI	Identic cu FXI plasmatic
AT-II și AT-III	Antitrombine, țin sub control coagularea
Agentele LASS (labile aggregating stimulation substance)	ADP, Prostaglandina, Tromboxanul – efectuează agregarea plachetară
β -Tromboglobulina	Inhibă prostaciclina endotelială (PGI ₂)
Galmodulin	Activator al F7p
PGF1 și 2 (Platelet growth factor)	Stimulează creșterea fibrelor musculare netede
PSF (Permeability stimulation factor)	Mărește permeabilitatea capilară

Micșorarea vitezei circulației sangvine ca rezultat al spasmului capilarului permite Tr-ilor să contacteze mai ușor cu fibrele de colagen golite în locul de leziune a vaselor. Mecanismul de aderare a Tr-ilor la fibrele de colagen se realizează printr-un fenomen electrostatic de cuplare, în cadrul căruia Tr (încărcate negativ grație bogăției membranei lor în acid N-acetil-neuraminic)

aderă la încărcăturile pozitive ale grupelor aminice din molecula de colagen. Urmează o modificare dinamică a arhitecturii plăcuțelor – din formă discoidă (normală) ea se schimbă în formă sferică cu spini, expunând receptorii de pe suprafața lor.

Astfel, colagenul este stimulatorul principal al adezivității Tr-lor. Dacă fibrele de colagen sunt slab dezvoltate, procesul de adezivitate a Tr se diminuează, din care cauză se dezvoltă o tendință de sângerare, ce are loc în cazurile de maladie Rendu-Osler.

O foarte mare importanță în accelerarea adezivității Tr-lor în locul de leziune îl are și factorul Willebrand, produs și eliminat de celulele endoteliale ale capilarelor. Deficitul acestui factor dereglează adeziunea Tr-lor, ducând la apariția sindromului hemoragic.

Paralel cu adezivitatea are loc procesul de agregare a Tr-lor – înclieirea între ele cu formarea prelungirilor și depunerea porțiunilor noi de Tr în sectorul afectat al capilarului, iar ca urmare dopul hemostatic sau trombusul trombocitar crește repede. Stimularea primară de agregare o realizează fibrele de colagen și cu un grad și mai mare, adenzin-difosfatul (ADP), catecolaminele și serotonina, care se elimină din peretele vasului sangvin, din eritrocitele ce se hemolizează în zona lezării vasului și din Tr care primar s-au supus procesului de adezivitate.

Din Tr, în procesul de adezivitate și agregabilitate, are loc activ eliminarea granulelor de către Tr, care conțin substanțe ce accelerează agregabilitatea Tr-lor. Aceste substanțe includ granule, care conțin în cantitate mare ADP, adrenalină, noradrenalină, serotonină, α -granule, în care se află factorul 4 antiheparinic, β -tromboglobulina, stimulatorul trombocitar de creștere ș.a. ADP-ul promovează aderența și degranularea Tr-lor din jurul leziunii, prin transformarea membranei trombocitare „netede” într-una „denivelată”, lipicioasă. În final reacția duce la agregarea Tr-lor și formarea dopului plachetar care astupă endoteliul lezat.

În așa fel, procesul de adezivitate și agregabilitate a Tr-lor se autocatalizează de înseși Tr prin eliminarea stimulatorilor de adezivitate și agregabilitate.

Un rol important în hemostaza trombocitară îl au derivatele acidului arahidonic, care se formează din fosfolipidele membranei trombocitelor în urma activării fosfolipazelor („cascada arahidonică”) (figura 1.2). Ulterior, sub influența ciclooxygenazei, din acidul arahidonic se formează prostaglandine (PGG_2 , PGH_2). Din acestea, sub acțiunea tromboxansintetazei în Tr se formează un agregant foarte puternic – tromboxan A_2 (TxA_2), care are totodată acțiune vasoconstrictoare datorită însușirii lui de a contracta fibrele mușchilor netezi. TxA_2 promovează degranularea plachetară care eliberează și mai mult ADP.

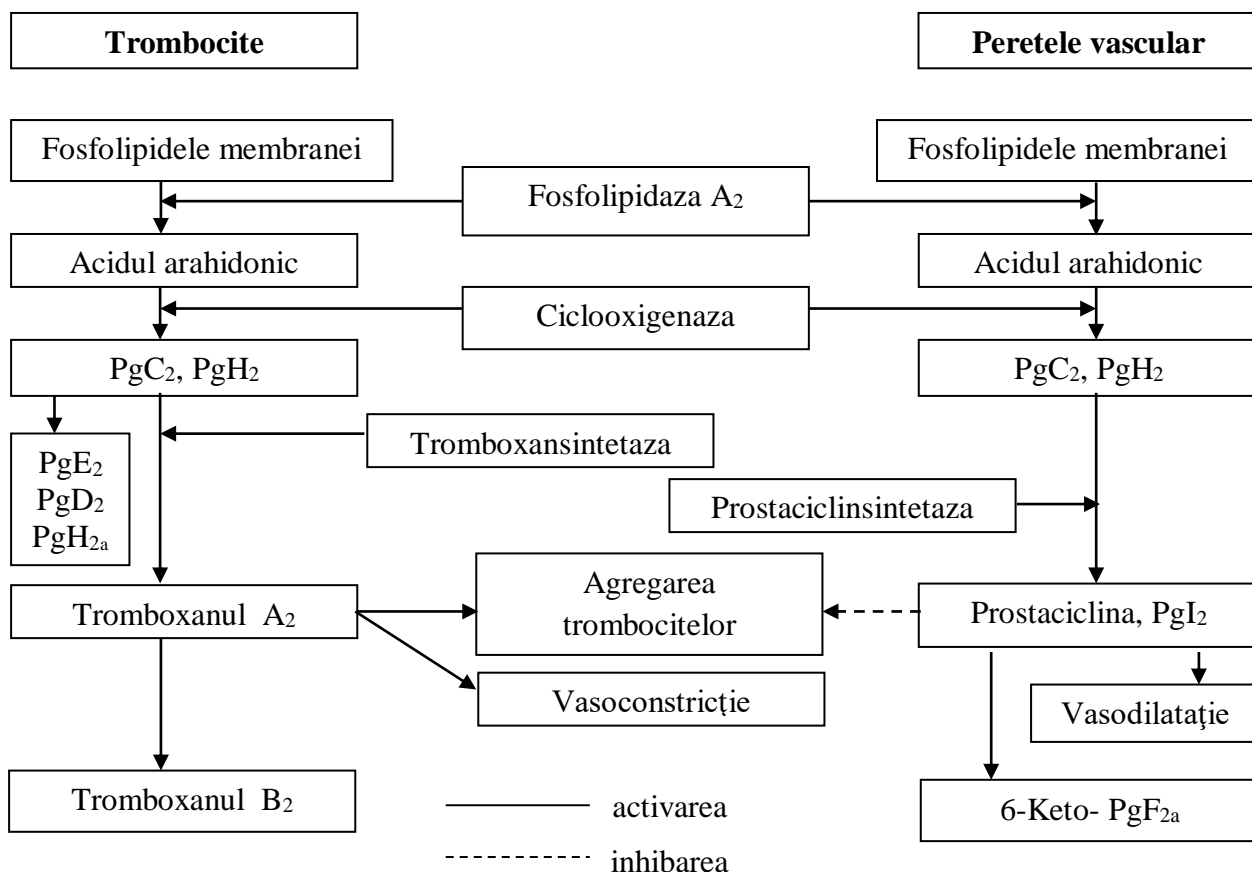


Fig. 1.2. Schema sintezei prostacilinei și tromboxanului A_2 și participarea lor în reglarea funcțiilor trombocitelor (3.C. Баркаган, А.П. Момом, 2000)

Dereglaarea formării TxA_2 în urma scăderii activității sau blocadei ciclooxigenazei sau tromboxansintetazei duce la diminuarea pronunțată a funcției Tr-lor, predispune la dezvoltarea hemoragiei ce se observă la un șir de trombocitopatii ereditare sau dobândite.

Acidul acetilsalicilic, cel mai frecvent antiagregant plachetar administrat, blochează sinteza TxA_2 datorită inactivării ireversibile, prin acetilare a ciclooxigenazei; inhibă agregarea plachetară provocată de collagen, ADP, adrenalină, serotonină. De menționat că, există o sensibilitate diferită a bolnavilor față de aspirină. După sensibilitatea lor se disting următoarele grupe de pacienți: reactivi (aspirina în doză de 0,5 g micșorează agregarea cu 50-40%); hiperreactivi (aspirina inhibă agregarea maximal sau până la 80-90%) și areactivi (efectul antiagregant lipsește).

De rând cu adezivitatea și agregabilitatea Tr-lor, în zona de leziune a capilarelor din țesuturile traumatate și celulele endoteliale se elimină tromboplastină tisulară (factorul III de coagulare), care prin calea extrinsecă formează doze mici de trombină. Trombina provoacă agregarea trombocitelor prin 3 căi:

- Stimulează eliberarea ADP-ului, care produce agregarea ireversibilă a trombocitelor;

- Activează fosfolipaza membranelor trombocitare, inițiind astfel sinteza TxA_2 ;
- Trombina poate induce agregarea nemijlocită a Tr-lor, independent de cele două mecanisme menționate anterior.

Așadar, trombina brusc intensifică și finalizează procesul de agregare a Tr-lor și concomitent inițiază local coagularea sângelui cu formarea fibrinei. Fibrele de fibrină servesc ca armatură pentru trombul trombocitar, care devine mai compact. După acțiunea trombinei agregarea Tr-lor devine ireversibilă. Ca rezultat apar hidrolaze, fibrinogen, factorul V, ADP, serotonina, adrenalina, noradrenalina, fibronectina, factorul von Willebrand. Sub acțiunea acestor substanțe se finalizează formarea trombului trombocitar care blochează hemoragia din vasele microcirculației lezate.

Pentru realizarea funcției de adezivitate și agregabilitate a Tr-lor sunt necesari un șir de cofactori ai agregării din plasmă – ionii de calciu și magneziu, fibrinogenul, albumina și doi cofactori proteici, denumiți în literatura din ultimii ani agrexonii A și B, cofactorul fosfolipidic ș.a. Pentru realizarea funcției de agregare, de asemenea, sunt foarte importante glicoproteinele membranei Tr-lor ce interacționează cu agenții de agregare.

Așadar, primar hemoragia este oprită de microvasele sangvine și Tr prin spasmul capilarelor și formarea trombului trombocitar.

În cazurile de vasopatii, trombocitopenii sau trombocitopatii se va deregla hemostaza primară ce se va manifesta prin sângerare sporită. De menționat că, 70-80% dintre hemoragiile care ajung în observație sunt cauzate de alterarea hemostazei primare.

Hemostaza primară este suficientă pentru oprirea completă a hemoragiei în zona de microcirculație. Însă în vasele de calibru mai mare decât capilarele (venule și arteriole) trombul trombocitar nu este în stare să mențină marginile peretelui traumat în timpul dilatării vaselor și se rupe. Chiar dacă aceasta nu are loc, trombul trombocitar în vasele cu tensiunea sângelui ridicată nu este destul de rezistent, deoarece prin el, ca prin sită, trec plasma și elementele figurate. Astfel, deși hemoragia este mai mică, ea continuă. Trombul format primar din Tr este insuficient pentru o hemostază definitivă. La persoanele sănătoase, pe baza trombului primar (alb) trombocitar, se formează trombul roșu, a cărui bază o constituie fibrina.

1.3. Hemostaza secundară (plasmatică)

Concomitent cu instalarea trombului trombocitar primar începe să acționeze și procesul de coagulare, fenomenele cărui se desfășoară în decurs de 5-7 minute de la producerea leziunii.

Coagularea sângelui este un proces enzimatic complex, prin care fibrinogenul solubil se transformă într-o rețea de fibrină unde se fixează elementele figurate ale sângelui. Consecința acestor procese este formarea trombusului de fibrină care se retractează ulterior.

În hemostaza plasmatică participă factorii plasmatici ai coagulării, care se nominalizează prin numere romane, spre deosebire de factorii trombocitari, nominalizați prin cifre arabe. Această nomenclatură a fost stabilită în raport cu cronologia descoperirii factorilor și nu cu ordinea participării lor în mecanismul coagulării. Starea activă a factorilor coagulării este indicată prin adăugarea literei „a”. În procesul de coagulare participă 13 factori, precum și prekalicreina (factorul Fletcher), kininogenul cu moleculă mare (HMWK) (factorul Fitzgerald) și alți factori.

Nomenclatura internațională a factorilor plasmatici ai coagulării, conținutul lor în sânge și perioada de înjumătățire sunt redate în tabelul 1.2.

Tabelul 1.2

Nomenclatura internațională a factorilor plasmatici ai coagulării, conținutul lor în sânge și perioada de înjumătățire (citată din V. Cojocar. Dereglări hemostazice în stări patologice critice, 2006, p. 33)

Factorii	Sinonimele lor	Conținutul în plasmă g/l (%)	Perioada de înjumătățire (ore)
I	Fibrinogenul	1,7-3,5	72-120
II	Protrombina	0,07	48-96
III	Tromboplastina tisulară	-	-
IV	Ionii de Ca ⁺⁺	0,09-0,1	-
V	Proaccelerina	12-17 (70-150)	15-18
VII	Proconvertina	0,05 (80-120)	4-6
VIII	Globulina antihemofilică A	0,03-0,05 (50-120)	12-18
IX	Factorul Christmas, globulina antihemofilică B	0,003-0,005 (70-120)	15-30
X	Factorul Stuart – Prower, autoprotoalbumina C	0,01 (80-120)	30-70
XI	Predecesorul plasmatic al tromboplastinei, factorul antihemofilic C	0,5-1,85	30-70
XII	Factorul Hageman, factorul de contact	0,03-0,04 (70-150)	50-70
XIII	Factorul Laki-Lorand, fibrinaza, factorul fibrinstabilizator	0,019	72
	Factorul Fletcher (prekalicreina)	0,05 (60-150)	-
	Factorul Fitzgerald (chininogenul)	0,06 (80-130)	-

Cu câteva excepții, aproape toți factorii coagulării sunt sintetizați în ficat. De aceea, deficitul de sinteză a factorilor de coagulare, ce se instalează odată cu progresarea patologiei hepatice, poate duce la apariția sindromului hemoragipar. De menționat că, anticoagulantele cu acțiune indirectă (Acenocumarol, Warfarina etc.), având structură identică cu vitamina K₁, ocupă

locul ei în sistema enzimatică, implicată în procesul de formare a factorilor coagulării II, VII, IX, X, dereglând astfel formarea moleculelor lor și inactivându-i. Deficitul consecutiv al acestor factori poate duce la o sângerare severă.

Conform concepțiilor moderne, activarea factorilor plasmatici ai coagulării se realizează în formă de transformări enzimactice consecutive care decurg în așa fel că fiecare factor precedent este activatorul următorului factor. Are loc o reacție în lanț și dacă lipsește sau scade activitatea doar a unuia din acești factori, imediat suferă tot procesul de coagulare a sângelui. Așadar, procesul de coagulare a sângelui are loc sub formă de cascadă, pe etape. De aceea, schema de coagulare este numită schema de cascadă. În prezent există mai multe teorii ale coagulării. Teoria cascadei enzimactice a lui Mc Farlane este cea mai răspândită (figura 1.3).

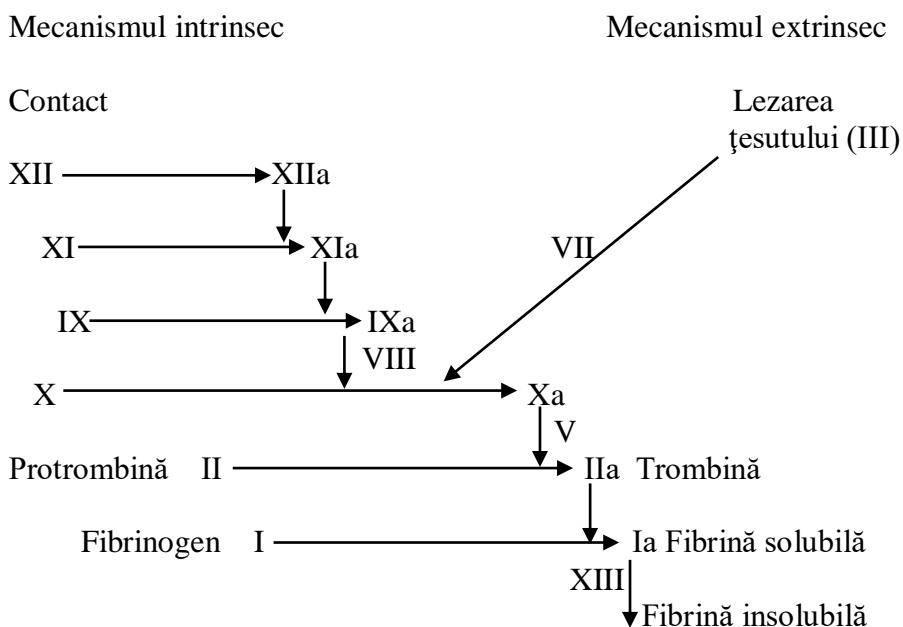


Fig. 1.3. Schema de cascadă a coagulării sângelui (citată din I. Corcimaru. Hematologie, 2007, p. 324)

Schematic, hemostaza plasmatică poate fi împărțită în trei faze: faza de formare a protrombinazei (formarea activatorilor protrombinazei), faza de formare a trombinei și faza de formare a fibrinei.

1. Faza de formare a protrombinazei durează 5-7 minute, timp în care are loc formarea unui complex de factori capabili să transforme protrombina în trombină. Acest complex (factorul Xa+factorul Va+ ionii de Ca⁺⁺⁺+fosfolipidele trombocitare) se numește protrombinază. Factorii care participă la acest proces sunt de origine tisulară sau sangvină. Acest argument a fost pus la baza descrierii mecanismului extrinsec și mecanismului intrinsec de coagulare.

În mecanismul extrinsec coagularea sângelui este stimulată de pătrunderea în plasmă a tromboplastinei tisulare (F III) eliberată din celulele țesutului lezat. Ca urmare, tromboplastina tisulară și ionii de Ca^{++} (F IV) împreună cu proconvertina (F VII) formează un complex cu activitate enzimatică, care se fixează pe factorul Stuart-Prower (F X), transformându-l în formă activată (F Xa), capabilă să activeze la rândul său proaccelerina (F V). Astfel, se formează activatorul extrinsec cu activitate protrombinazică.

În mecanismul intrinsec coagularea sângelui se realizează fără participarea tromboplastinei tisulare. Factorul de inițiere a acestui mecanism este factorul XII, care se activează prin contactul sângelui cu o suprafață heterogenă (sticlă, metal, caolină etc.) sau prin contactul sângelui cu subendoteliul (colagenul) și alți componenți ai țesutului conjunctiv, ce are loc în cazurile de traumatism al pereților vaselor sangvine (traumatisme mecanice, vasculite, ateroscleroză etc.). În afară de aceasta, activarea factorului XII se poate realiza și prin fragmentarea lui fermentativă, cu participarea factorului Fitzgerald, Fletcher și altor proteaze. După factorul XII, se activează consecutiv factorii XI, IX și VIII. Se consideră că factorul VIIIa împreună cu factorul IXa, factorul 3 plachetar, factorul IV formează un complex cu activitate enzimatică, care activează factorul X. Într-un ultim moment, prin acțiune asupra factorului V se formează activatorul protrombinic intrinsec.

Atât în mecanismul extrinsec, cât și în cel intrinsec de coagulare a sângelui interacțiunea și activarea factorilor se face pe fosfolipidele membranei celulare care joacă rol de matrițe pe care se fixează factorii proteici cu ajutorul ionilor de calciu și interacționează intensiv unul cu altul. Rolul acestor matrițe îl îndeplinesc membranele peliculelor și granulelor Tr-lor (factorul 3 plachetar) și componentele din membranele altor celule (eritrocite ș.a.). După etapa de activizare a factorului X ambele mecanisme (extrinsec și intrinsec) se produc la fel.

2. Faza de formare a trombinei se desfășoară în 2-5 secunde. La această etapă are loc transformarea protrombinei plasmatică în trombină sub influența complexului protrombinazic.

3. Faza de formare a fibrinei durează 2-5 secunde. Esența mecanismului de transformare a fibrinogenului în fibrină constă în faptul că enzima proteolitică, trombina, care se formează din protrombină, rupe de la molecula fibrinogenului 4 peptide: două peptide A și două peptide B. Ca rezultat se formează monomeri ai fibrinei, fiecare din ei având 4 legături libere. Unindu-se prin aceste legături unul cu altul, la început câte 2 (dimeri), apoi în polimeri, ei formează fibre de fibrină. Etapele acestui proces sunt redată schematic în figura 1.4.

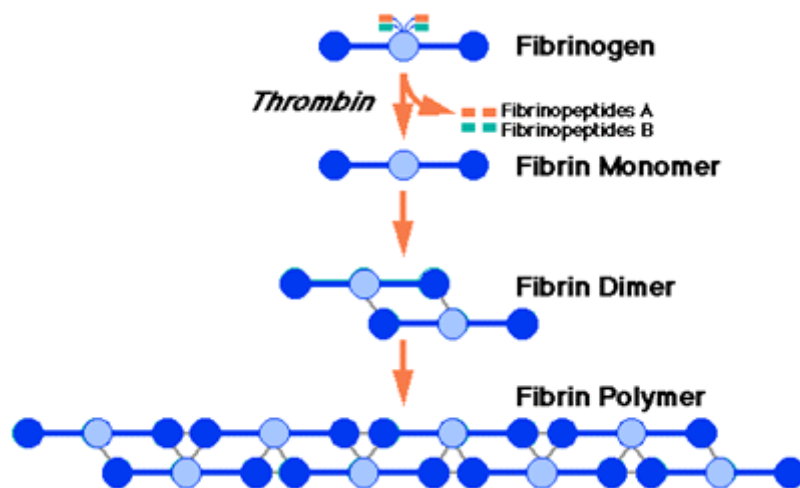


Fig. 1.4. Schema de polimerizare a fibrinei

Fibrina care se formează, la început este instabilă (solubilă). Sub influența factorului XIII, care la fel este activat de trombină în prezența ionilor de calciu, în fibrină se formează legături suplimentare disulfidice și ea devine stabilă (fibrina insolubilă). În caz de deficit al factorului XIII se dezvoltă sindromul hemoragic, care preponderent se manifestă prin apariția hematoamelor.

Afel, trombul sangvin format este alcătuit dintr-o rețea de fibre de fibrină care sunt dispuse în toate direcțiile și care înglobează elemente figurate sangvine, plachete și plasmă. Fibrele de fibrină au și ele proprietatea de a se atașa de suprafețele lezate ale vaselor sangvine; de aceea, trombul sangvin devine aderent la orice fisură vasculară și, în consecință, împiedică pierderile suplimentare de sânge.

În decurs de câteva minute după formarea trombului, acesta începe să se retracteze și elimină, de obicei, în următoarele 20-60 de minute cea mai mare parte a lichidului conținut. Lichidul eliminat poartă numele de ser deoarece întreaga cantitate de fibrinogen și cea mai mare parte a celorlalți factori de coagulare au fost înlăturate; prin aceasta serul diferă de plasmă. Serul nu se poate coagula deoarece îi lipsesc acești factori.

Retracția trombului necesită prezența Tr-lor. De aceea, un deficit al retracției trombului constituie un indiciu că numărul plachetelor circulante ar putea fi scăzut. Înregistrarea prin microscopie electronică a Tr-lor din trombul sangvin arată că ele se atașează la fibrele de fibrină într-un asemenea mod încât, practic, leagă mai multe fibre unele de altele. În plus, Tr înglobate în tromb continuă să elibereze substanțe procoagulante, una din cele mai importante fiind factorul de stazilizare a fibrinei, care determină tot mai multe legături încrucișate între fibrele de fibrină adiacente. Totodată, plachetele contribuie direct la contracția trombului prin activarea

trombosteninei, a moleculelor de actină și miozină, care toate sunt proteine contractile trombocitare ce determină contracții puternice ale spicuilor plachetari atașați de fibrină. Acest fapt facilitează comprimarea rețelei de fibrină până la o dimensiune mai mică. Contractia este activată și accelerată de trombină, dar și de ionii de calciu eliberați din depozitele de calciu din mitocondrii, reticulul endoplasmic și aparatul Golgi plachetar.

Astfel, în urma retracției cheagul devine mai mic și dens, fiind numit cheag retractat sau ferm, spre deosebire de cheagul lax care a fost până la retracție. Acest fenomen de retracție contribuie și la apropierea capetelor peretelui lezat al capilarului, restabilind integritatea acestuia.

Unii autori tratează acest fenomen ca stadiul 4, numit retracția cheagului.

Cheagul stabilizat începe să fie colonizat de fibroblaștii țesutului conjunctiv din jur. Acest fenomen are loc cu participarea factorului XIII. Cercetările recente au arătat mecanismul intim de fixare a fibroblaștilor pe fibrele de fibrină. Fibroblastul sintetizează în membrana sa o proteină denumită „*cold insoluble globulin*”, care este fixată pe fibra de fibrină numai prin acțiunea transpeptidazică a factorului XIII-B₂. După colonizare, factorul XIII-B₂ exercită o stimulare puternică a proliferării fibroblaștilor care, prin sinteza sporită de colagen (componentul de bază al țesutului de susținere), contribuie activ la creșterea rapidității și calității vindecării plăgii. Fibroblaștii din culturi au o creștere slabă, dacă nu au în mediul de cultură factorul XIII. La adăugarea acestuia creșterea se multiplică de 4-6 ori. După intervenții chirurgicale pacienții cu deficit ereditar de factor XIII prezintă o vindecare dificilă a plăgii; fiind tratați cu factorul XIII, acești pacienți prezintă o vindecare normală.

Cercul vicios al formării trombului sangvin

Odată ce trombul sangvin a început să se dezvolte, el se extinde, în mod normal, în sângele înconjurător timp de câteva minute. Cu alte cuvinte, trombul însuși inițiază un cerc vicios (feedback pozitiv) care stimulează coagularea suplimentară. Una dintre cele mai importante cauze ale acestui proces este faptul că acțiunea proteolitică a trombinei îi permite să acționeze și asupra multor alți factori de coagulare, în afara fibrinogenului. De exemplu, trombina are un efect proteolitic direct chiar și asupra protrombinei, stimulând conversia acesteia într-o cantitate suplimentară de trombină, și acționează asupra unor factori ai coagulării responsabili de formarea activatorului protrombinei. Aceste efecte includ potențarea acțiunii factorilor VIII, IX, X, XI, XII, precum și a agregării plachetare. După ce se formează o cantitate critică de trombină, se dezvoltă un cerc vicios, care determină amplificarea coagulării și formarea unei cantități mai mari de trombină. Astfel, trombul sangvin continuă să crească până când se oprește sângerarea.

1.4. Mecanismele antitrombotice

Potențialul anticoagulant al organismului este programat cu siguranță sporită. Este cunoscut faptul că concentrația factorilor coagulanți depășește necesitatea lor pentru coagulare normală de 2-100 ori. În pofida acestui fapt, sângele omului sănătos rămâne în stare fluidă, chiar și atunci când țesuturile și vasele sunt traumatizate intens (operații, traumatisme, naștere etc.), formându-se trombi în locul impactului, neantrenând în proces tot sângele circulant. Menținerea sângelui în stare fluidă, controlul vitezei activării factorilor de coagulare și interacțiunea dintre ei, înlăturarea trombilor fibrinici și trombocitari, care și-au îndeplinit funcția, intră în componența sistemului antitrombotic al sângelui, care participă la menținerea homeostazei hemostatice prin intermediul sistemelor anticoagulant și fibrinolitik.

1.4.1. Sistemul anticoagulant

Din sistemul anticoagulant fac parte diverse substanțe care se sintetizează ca compuși genetic determinați sau apar în rezultatul coagulării sângelui și fibrinolizei. Funcția acestor substanțe este de a împiedica activarea factorilor coagulării, de a inhiba factorii activi de coagulare, de a bloca activarea trombocitelor și factorilor trombocitari în stadiile de formare a protrombinazei și trombinei, inhibarea fibrin-monomerilor.

În funcție de mecanismul de acțiune, anticoagulantele se împart în antitromboplastine, antitrombine, antifibrine. Cea mai mare importanță clinică o au antitrombinele, care se împart în următoarele grupe:

- Antitrombina I – fibrina.
- Antitrombina II – globulină, cofactorul heparinei.
- Antitrombina III – lipoproteină, inactivează lent trombina.
- Antitrombina IV – proteină, grăbește acțiunea antitrombinei III.
- Antitrombina V – paraproteine, inhibă hemocoagularea.
- Antitrombina VI – produs de degradare a fibrinogenului de către plasmină care inhibă reacția trombin-fibrinogen.

În dependență de calea de formare, anticoagulantele se împart în primare și secundare.

Anticoagulantele primare se sintetizează permanent în organism și se elimină în sânge cu o viteză constantă. Ele mențin sângele în stare fluidă prin interacțiunea cu factorii activi de coagulare, neexercitând nici o acțiune asupra factorilor inactivi (procoagulanți, profermenți). Din această grupă fac parte: antitrombina III, heparina, α_1 -antitripsina, anti C1-factor, α_2 -macroglobulina, inhibitorul de contact, antitromboplastinele, inhibitorul lipidic, fosfatidilserina, proteina C, proteina S.

Antitrombina III (AT-III) – proteină plasmatică sintetizată în ficat.

În timpul formării trombului sangvin, aproximativ 85-90% din trombina provenită din protrombină este absorbită de către fibrele de fibrină, pe măsură ce acestea se formează. Această acțiune contribuie la împiedicarea răspândirii trombinei în circulație și, în felul acesta, previne dezvoltarea excesivă a trombului. Trombina care nu este absorbită pe fibrele de fibrină intră în reacție cu AT-III, care blochează inițial efectul trombinei asupra fibrinogenului și o inactivează în următoarele 12-20 minute.

AT-III permanent circulă prin plasma sangvină și formează legături covalente cu factorii XIIa, XIa, IXa, Xa, trombina pe care îi inactivează. Viteza de neutralizare a acestor factori de către AT-III crește imediat în prezența heparinei. Cuplarea heparinei cu AT-III intensifică formarea complexului trombin+AT-III+heparin, ceea ce inactivează rapid trombina. Fără heparină AT-III inactivează trombina foarte lent. AT-III îndeplinește rolul de cofactor plasmatic de bază al heparinei și fără AT-III heparina are un efect anticoagulant foarte redus sau absent. La interacțiunea heparinei cu AT-III pe suprafața endoteliului se mărește trombo rezistența intimei vasculare. AT-III inhibă, de asemenea, plasmina și calicreina.

Astfel, AT-III joacă un rol important în monitorizarea sistemului coagulant, fibrinolitic, calicrein-chininic și sistemului complement (tabelul 1.3).

Tabelul 1.3

Rolul antitrombinei-III (citată din A.H. Okoroikov. Диагностика болезней внутренних органов, 2007, p. 49)

Sisteme	Efecte normale ale AT-III	Efecte ale scăderii nivelului AT-III
Sistemul coagulant	Inhibă factorii XIIa, XIa, IXa, Xa, trombina	Crește nivelul factorilor XIIa, XIa, IXa, Xa, trombina → tromboze
Sistemul fibrinolitic	Inhibă plasmina, activatorii plasminogenului (XIIa, calicreina), inhibă fibrinoliza	Crește nivelul plasminei, activatorilor plasminogenului (XIIa, calicreina) → hemoragii
Sistemul calicrein-chininic	Inhibă calicreina, previne hiperproducerea chininelor	Crește nivelul chininilor, bradichininei; crește permeabilitatea pereților vasculari; apare vasodilatația → șoc
Sistemul complement	Inhibă plasmina necesară pentru activarea sistemului complement	Creșterea nivelului plasminei contribuie la hiperactivarea sistemului complement → dereglarea mecanismelor imunologice de protecție.

Scăderea nivelului activității AT-III poate fi cauzat de:

1. Micșorarea sintezei de AT-III (ciroză hepatică, hepatită cronică, toxine hepatotrope, contraceptive orale).
2. Mărirea consumului AT-III (CID, septicemie, endocardită septică, infarct miocardic complicat, diabet zaharat decompensat, cancer cu metastazare, tromboză venoasă, hemoragii profuze, insuficiență respiratorie, insuficiență hepatică).
3. Sporirea pierderilor de AT-III (sindrom nefrotic, enteropatie exudativă, plasmafereză).

Heparina reprezintă un polizaharid acid cu o puternică încărcătură negativă. Ea este produsă de o multitudine de celule din corpul uman, dar cantități mari sunt sintetizate de către mastocitele bazofile localizate în țesuturile conjunctive pericapilare din întregul organism. Aceste celule secretă continuu cantități mici de heparină care pătrund în sistemul circulator. Ea se conține în cantități mari în ficat și plămâni, având efect anticoagulant rapid de durată relativ scurtă care se datorează cuplării sale cu AT-III. În lipsa heparinei, AT-III inactivează lent trombina, factorii XIIa, XIa, IXa, Xa, plasmina, caliceina. Prin cuplarea cu heparina, ea își modifică conformația, mărindu-și afinitatea pentru factorii menționați.

α_2 -macroglobulina – glicoproteină, care, circulând prin plasmă, se cuplează cu diverse enzime proteolitice, inclusiv cu trombina; de asemenea inhibă caliceina și fibrinoliza.

Proteinele C și S – sunt glicoproteine, sinteza cărora are loc în ficat și depinde de vitamina K. Proteina C circulă în sânge, se fixează de suprafața celulelor endoteliale și se activează sub influența trombinei, proteinei S și trombomodulinei. Complexul proteina C + proteina S inhibă factorii Va, VIII, accelerează fibrinoliza prin inactivarea inhibitorului activatorului plasminogenului.

Trombomodulina - proteină de pe suprafața celulelor endoteliale, care, formând un complex cu trombina, inactivează trombina și activează proteina C.

Anticoagulantele secundare se formează din factorii de coagulare în urma hemocoagulării și fibrinolizei. Din această grupă fac parte (З.С. Баркаган, К.М. Бишевский, 1986):

- antitrombina I (absoarbe și inactivează trombina și factorul Xa);
- metafactor Va (inhibă factorul Xa);
- metafactor XIa (inhibă complexul factorilor XIIa+XIa);
- produsele fibrinolizei (produsele degradării fibrinogenului inhibă formarea fibrinei, factorul IXa și agregarea trombocitelor).

1.4.2. Sistemul fibrinolitic

Sistemul dat are funcția de distrugere a fibrinei care se formează în permanență, datorită procesului de hemostază locală, la diferite etape de formare a trombului de fibrină. Acțiunea principală este de a dizolva cheagurile formate în circulație și asigurarea permeabilității permanente a vaselor.

Sistemul fibrinolitic include componentul plasmatic și neplasmatic. Componentul plasmatic constă din plasminogen, activatorul endotelial al plasminogenului, kinazele tisulare și bacteriene, antiactivatorii plasminogenului. Componentul neplasmatic include factorii fibrinolitici ai leucocitelor, trombocitelor și eritrocitelor.

Plasminogenul este un proferment sintetizat în ficat, măduvă osoasă și rinichi. Cantitatea de plasminogen este scăzută la nou-născuți și bolnavii de ciroză hepatică. La gravide, bolnavii oncologici, precum și în infecții, nivelul de plasminogen este ridicat, ceea ce indică o reacție acută a organismului.

Sub acțiunea activatorilor, plasminogenul se transformă în plasmină (fibrinolizină) – enzimă proteolitică care scindează fibrina, fibrinogenul, factorii V, VII, IX, X, factorul von Willebrand. În sânge nu este plasmină liberă, deoarece α_2 -antiplasmina conjugă și inactivează complet plasmina.

Activarea fibrinolizei, precum și activarea coagulării sângelui se poate realiza prin calea extrinsecă și intrinsecă. Activarea intrinsecă a fibrinolizei poate fi determinată de aceiași factori ca și coagularea sângelui – de complexul XIIa sau XII_f cu kalicreina și kininogenul macromolecular. Activarea extrinsecă a fibrinolizei se realizează în temei de activatorul tisular al fibrinolizei care se sintetizează în endoteliul vascular. Eliminarea intensivă a acestui activator are loc în toate cazurile de ocluzie a vaselor, inclusiv și în cazurile de compresie mecanică a vaselor, la eforturi fizice, sub influența substanțelor vasoactive și medicamentelor – acidul nicotinic, adrenalina, noradrenalina, analogi ai vasopresinei.

Activatori puternici ai plasminogenului există, de asemenea, în celulele sangvine – eritrocite, trombocite, leucocite, în diferite țesuturi, secrete și excrete – urină, bilă, salivă ș.a. O cantitate foarte mare de activatori este produsă și de celulele unor tumori (melanomul).

Indiferent de calea de activare a fibrinolizei, în sânge se produce transformarea proactivatorului plasminogenului în activator, care transformă plasminogenul în plasmină. Ultima duce la descompunerea fibrinei și fibrinogenului cu formarea produselor de degradare a fibrinei (PDF) (X, Y, D, E), care nu se coagulează sub influența trombinei și posedă o activitate anticoagulantă, conjugă fibrinmonomerii, împiedicând polimerizarea lor (figura 1.5). În literatură

produsele macromoleculare ale fibrinolizei (fragmentele X și Y) sunt numite produse „precoce”, iar fragmentele D și E – produse „tardive”.

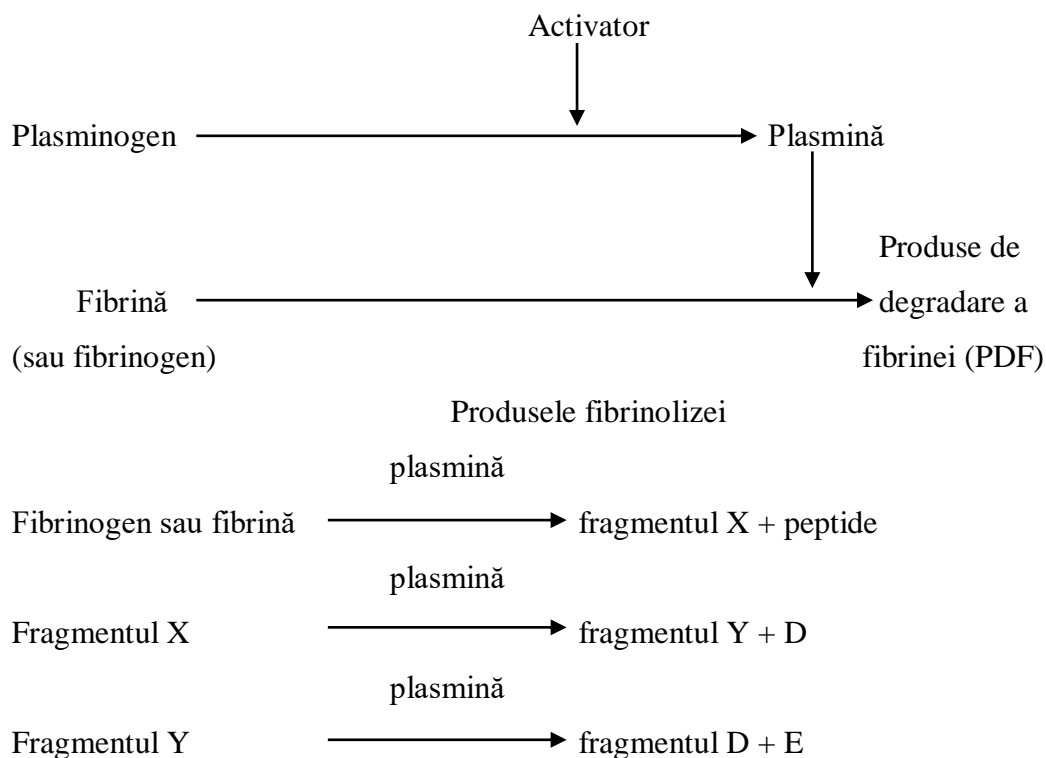


Fig. 1.5. Sistemul fibrinolic: X - inhibă formarea cheagului; Y - cel mai puternic anticoagulant; D - inhibă polimerizarea monomerilor de fibrină; E - inhibă complet coagularea fibrinogenului sub influența trombinei și agregarea trombocitelor (citată din I. Corcimaru. Hematologie, 2007, p. 329)

Conținutul majorat în sânge al PDF confirmă că fibrinoliza este activată. Însă nu întotdeauna există o corelație între activitatea fibrinolică a sângelui și conținutul în sânge al PDF, deoarece PDF uneori apar în sânge în urma proteolizei intravasculare locale, dar nu numai ca rezultat al activării generalizate a fibrinolizei.

1.5. Teste pentru determinarea tulburărilor sistemului hemostatic

1.5.1. Teste pentru determinarea modificărilor vasotrombotice

Examinarea hemostazei primare se efectuează prin determinarea următoarelor teste:

- Timpul de sângerare Duke (norma 2-4 minute). Principiul metodei constă în determinarea timpului de sângerare după înțeparea pulpei degetului cu ajutorul scarificatorului la o profunzime de 3,5 mm. Acest test reflectă elasticitatea vaselor sangvine, capacitatea lor de a se spasma la traumare, funcția de adezivitate și agregabilitate a trombocitelor. Creșterea timpului dat indică trombocitopenie, trombocitopatie, boala von Willebrand, vasopatie.
- Testul garoului Rumpel-Leed – se efectuează prin aplicarea pe braț a unui manșon de tensiometru cărui i se imprimă o presiune în jur de 100 mmHg. După menținerea pe loc timp de

5 minute a manșonului, se pot observa pete hemoragice capilare distal față de presiunea aplicată, ceea ce denotă un rezultat pozitiv, indicând o fragilitate vasculară, cu alte cuvinte, o tulburare a timpului vascular (semnul garoului pozitiv). Astfel, această probă se apreciază după numărul și dimensiunile hemoragiilor formate într-un cerc cu diametrul de 5 cm. Numărul de peteșii în cerc mai mare de 10 indică o fragilitate sporită a capilarelor, cauzată frecvent de trombocitopenie sau trombocitopatie.

- Numărul trombocitelor (norma $150-400 \cdot 10^9/l$).
- Diametrul trombocitelor și morfologia lor (norma 1,5-3 mkm):
 - < 1,5 mkm – sindrom Viscott-Woldrich.
 - > 3 mkm – sindrom Bernard-Surie.
- Adezia trombocitelor pe sticlă (norma > 50%). Reflectă proprietatea trombocitelor de a se alipi la suprafețe neplachetare. Micșorarea adezivității trombocitelor – trombocitopatie, boala von Willebrand, insuficiență renală acută și cronică, sindromul CID. Creșterea adezivității a fost semnalată la diabetici și în arteriopatii de diversă etiologie.
- Agregarea trombocitelor indusă de ADP, adrenalină, colagen, trombină, ristomicină. Micșorarea agregării trombocitelor – trombocitopatie, boala von Willebrand, afibrinogenemie, uremie, sindromul CID, deficit de vitamina B₁₂, septicemie bacteriană, prezența anticorpilor antitrombocitari, administrarea aspirinei.
- Retracția cheagului – schimbarea volumului cheagului la o oră după formare (norma 48-64 %):
 - < 48 % – trombocitopenie, trombocitopatie.
 - > 70 % – hipofibrinogenemie, anemie.
- Timpul activat de recalcificare – timpul caolinic (norma 50-70 secunde). Indică deficit de factor 3 plachetar.
- Aprecierea factorului trombocitar 3 – test pentru determinarea indirectă a activității trombocitare în comparație cu coagularea plasmei bogată sau săracă în trombocite (norma 100%). Scăderea activității – trombocitopenie sau trombocitopatie.
- Aprecierea factorului trombocitar 4 (norma 0-5 secunde). Scăderea activității indică trombocitopatie ereditară sau dobândită. Creșterea activității indică tromboze, CID.

1.5.2. Teste pentru determinarea dereglărilor de coagulare

Examinarea hemostazei secundare se efectuează prin determinarea următoarelor teste:

- Timpul de coagulare Lee-White (norma 8-12 minute). Principiul metodei constă în recoltarea sângelui venos (1 ml) într-o eprubetă de sticlă la temperatura camerei și apoi agitarea periodică a acesteia, la fiecare 30 secunde, până când sângele se coagulează. Acest timp ne

indică activitatea procesului de formare a activatorilor protrombinei. Creșterea timpului de coagulare indică o insuficiență severă a factorilor de coagulare, trombocitopenie, supradozarea anticoagulantelor. Micșorarea acestui timp indică o stare de hipercoagulare, tromboze.

➤ Timpul tromboplastinei parțial activate (norma 40-50 secunde) – reflectă calea intrinsecă de coagulare a sângelui. Mărirea timpului indică deficitul factorilor de coagulare sau heparinizare excesivă (metoda cea mai sensibilă). Micșorarea timpului indică sindromul CID (faza de hipercoagulare), tromboze.

➤ Timpul recalcificării plasmei citrate (norma 80-140 secunde) – reflectă coagularea plasmei la adaosul CaCl_2 :

> 140 sec – deficit pronunțat al factorilor de coagulare, trombocitopenie, heparinizare.

< 80 sec – hipercoagulare (tromboze, CID, vâscozitate crescută, eritrocitoză).

➤ Indicile protrombinic (norma 90-105%) – reflectă raportul timpului de protrombină la pacient și donator:

< 90 % – fibrinogenemie, deficitul factorilor VII, X, V, II, heparinizare, supradozare cu anticoagulante indirecte.

> 105 % – trombinemie în cadrul CID.

➤ Timpul de protrombină Quick (norma 12-15 secunde) – indică fazele de formare a protrombinei și trombinei, reflectă calea extrinsecă de coagulare:

> 15 sec – hipofibrinogenemie, deficitul factorilor complexului protrombinic (VII, X, II), heparinizare, supradozare cu anticoagulante indirecte.

< 12 sec – trombinemie în cadrul CID.

➤ Timpul de trombină (norma 15-18 secunde) – caracterizează faza finală a coagulării (formarea fibrinei).

Creșterea timpului indică hipofibrinogenemie, heparinizare, creșterea nivelului de PDF.

Micșorarea timpului indică fibrinogenemie, paraproteinemie.

➤ Fibrinogenul (norma 2,0-4,0 g/l).

< 2,0 – hipocoagulare, deficit congenital.

> 4,0 – proces infecțios, inflamator, vasculite imune, distrucție tisulară, tumori, traume, stări de hipercoagulare.

➤ Determinarea cantitativă a factorilor de coagulare (II, V, VII, VIII, IX, X, XII).

1.5.3. Teste pentru determinarea tulburărilor sistemului anticoagulant

➤ Antitrombina III (norma 85-110%) – anticoagulant plasmatic de bază.

< 85% – deficit congenital, epuizare în tromboze, CID.

> 110% – CID-sindrom forma cronică, forme patologice de antitrombină (PDF).

➤ Toleranța plasmei la heparină (norma 6-13 min) – timpul de recalcificare a plasmei prin adaos de heparină în doze mici.

< 6 min – deficit de antitrombină III, pericol de trombogeneză.

1.5.4. Teste pentru evaluarea activității sistemului fibrinolitic

➤ Testul cu protamin-sulfat (norma – negativ) – indică prezența complexelor fibrin-monomere solubile. Este pozitiv în tromboze, CID, tratament cu trombolitice.

➤ Testul cu etanol (norma – negativ) – este pozitiv în tromboze, CID, tratament cu fibrinolitice.

➤ Produsele degradării fibrinogenului PDF (norma 5-10 mkg/l). Mărirea concentrației indică activarea sistemului fibrinolitic.

➤ Fibrinoliza euglobulinică (norma 120-140 min). Micșorarea timpului indică activarea fibrinolizei. Prelungirea timpului indică inhibarea sistemului fibrinolitic.

➤ Fibrinoliza XIIa - dependentă (norma 6-12 min). Micșorarea timpului sugerează activarea fibrinolizei. Prelungirea timpului indică epuizarea rezervelor sistemului fibrinolitic.

➤ Indexul rezervei plasminogenului (norma 90-110%).

CAPITOLUL 2

CARACTERISTICA FARMACOLOGICĂ A MEDICAȚIEI ANTITROMBOTICE

2.1. Medicația antitrombotică. Definiție. Clasificare

Antitromboticele sunt substanțele care inhibă procesul de coagulare a sângelui și intensifică sistemul fibrinolitic. Aceste preparate sunt administrate cu scop de profilaxie și tratament al complicațiilor tromboembolice.

În dependență de mecanismul de acțiune asupra diferitelor verigi ale patogenezei trombozei, ele pot fi divizate în următoarele trei grupe:

1) Anticoagulante:

a) Cu acțiune directă: preparatele heparinei standard (heparina), preparatele heparinei cu masă moleculară mică (HMMM - dalteparina sodică, nadroparina de calciu, enoxaparina, reviparina), citratul de sodiu, preparatele antitrombinei III (chibernina), heparinoizii (danaparoidă, pentosan, sulodexid), hirudina și analogii ei (bivaluridină);

b) Cu acțiune indirectă: acenocumarol, warfarina, fenprocumona, fenindiona etc.

2) Antiagregante: acid acetilsalicilic, sulfpirazina, dipiridamol, ticlopidina etc .

3) Fibrinolitice (trombolitice):

1. Cu acțiune directă: fibrinolizina, tripsina, chimotripsina;

2. Cu acțiune indirectă: streptochinaza, urochinaza, streptodecaza, anistreplaza, alteplaza.

2.2. Caracteristica anticoagulantelor

Anticoagulantele sunt grupa substanțelor medicamentoase care împiedică formarea fibrinei. În funcție de mecanismul și condițiile acțiunii, distingem:

1) Anticoagulante cu acțiune directă asupra unor factori plasmatici ai coagulării. Efectul apare imediat, are o durată relativ scurtă, își manifestă acțiunea atât *in vitro*, cât și *in vivo*.

2) Anticoagulante cu acțiune indirectă, ce inhibă activarea factorilor plasmatici ai coagulării. Efectul lor se instalează lent, este de lungă durată, fiind prezent numai *in vivo*.

2.2.1. Anticoagulantele cu acțiune directă

În practica medicală se utilizează îndeosebi heparina și HMMM, celelalte preparate fiind folosite mai rar.

Heparine nefracționate (Heparina)

Istoric

- în 1916 a fost extrasă din ficat de McLean;
- în 1918 denumită heparină de Howell de la cuvântul grec *hepar* = ficat;
- în 1939 Jorpes reușește să purifice heparina astfel încât să nu mai producă reacții alergice.

Ce sunt heparinele?

- amestecuri de lanțuri polizaharidice cu secvențe specifice, cu lungimi și greutate moleculare diferite, având efect anticoagulant;
- extrase din mucoasa intestinală porcine sau din plămân de bovină.

Structura chimică

- lanțuri de glucozaminglicani, constituite prin repetiția de segmente zaharidice; cuplarea a două segmente zaharidice formează un dizaharid. Cuplarea acidului iduronic 2 sulfat cu glucozamin N sulfat 6-O-sulfat formează un dizaharid regular. Pe alocuri aceste secvențe de dizaharide regulate cuplate sunt întrerupte de „dizaharide iregulare”. Alternanța între dizaharidele regulate și cele iregulare duce la structura diferită a diverselor heparine fracționate.

Cum acționează heparinele?

1. Efect anticoagulant:

- Howell a arătat în 1925 că pentru a acționa heparina are nevoie de un cofactor numit antitrombină (AT). Heparina acționează asupra trombinei, formând un complex macromolecular: Heparină – AT III – Trombină;
- se produce o modificare conformațională la nivelul AT care determină o inhibiție rapidă a trombinei și a factorului Xa;
- complexul H – AT III inhibă o serie de alți factori ai coagulării II, X, XI, XII – activați.

2. Efecte anticoagulante complementare ale heparinei:

- inhibă funcția agregantă trombocitară;
- inhibă factorii V și VIII;
- stimulează secreția endotelială de TFPI (tissue factor pathway inhibitor);
- reduce activitatea factorului VIIa.

3. Efecte metabolice:

- stimulează eliberarea lipoproteinlipazei din țesuturi;
- hidrolizează trigliceridele plasmatiche;
- crește nivelul plasmatic al acizilor grași liberi.

4. Alte efecte:

- crește permeabilitatea vasculară;
- inhibă proliferarea celulelor musculare netede vasculare;
- inhibă formarea osteoblastelor;
- stimulează formarea osteoclastelor.

Este necesar de remarcat că heparina nu produce liza trombului deja format, dar împiedică creșterea acestuia și permite mecanismelor fiziologice ale organismului să lizeze cheagul.

Când folosim heparine?

1. În prevenirea și tratamentul unor boli:
 - prevenirea tromboembolismului venos (TEV);
 - tratamentul tromboemboliei pulmonare (TEP);
 - tratamentul infarctului miocardic acut și al anginei instabile;
 - chirurgia vasculară;
 - angioplastia coronariană;
 - chirurgia cardiacă;
 - etapa hipercoagulantă a CID;
 - tratamentul perioperator al pacienților cu afecțiuni care necesită administrare de anticoagulante orale.
2. Proceduri:
 - recoltarea probelor biologice;
 - anticoagulant pentru catetere venoase arteriale;
 - laborator, anticoagulant „*in vitro*”;
 - by-pass cardiac, circulație extracorporală;
 - hemodializă.

Farmacocinetică

1. Administrarea i/v realizează volum de distribuție egal cu cel plasmatic. După administrarea i/v concentrația în plasmă este maximă la moment, urmând să dispară peste 5 min. circa 30% din preparat, apoi cantitatea rămasă – peste 60 min.
2. Administrarea s.c. – resorbție mai lentă, peak plasmatic 3-4 ore, $T^{1/2}$ mai lung.
3. Administrarea orală – inactivarea heparinei de sucul gastric.

La injectarea parenterală heparina este rapid captată de celulele endoteliului vascular, de celulele sistemului reticuloendotelial și de macrofagi. Nu trece bariera fetoplacentară. $T^{1/2}$ este aproximativ de 1,5 ore. Este metabolizată în sistemul reticuloendotelial din ficat și numai 20% din doza administrată se elimină sub formă neschimbată pe cale renală.

Doze – cât administrăm?

Modul de posologie și dozare a heparinei depinde de scopul utilizării (profilaxie, tratament) și caracterul patologiei. În general, se administrează i/v o doză inițială de 10.000 U.I. heparină sodică urmată de 5.000-10.000 U.I. la fiecare 4-6 ore. În scop profilactic se administrează s/c heparină câte 5.000 U.I. la fiecare 8-12 ore.

Contraindicații – când nu administrăm heparine?

- manifestări hemoragice active;

- tulburări de coagulare prin hipofuncție (boli hipocoagulante);
- alergie la heparine;
- TIH (trombocitopenie indusă de heparine) (trombocite sub 50.000/mm³);
- endocardite lente;
- HTA severă;
- ulcer gastroduodenal activ;
- după intervenții chirurgicale la nivelul SNC, organelor interne (pericol de hemoragii postoperatorii);
- disfuncții grave renale, hepatice;
- iminență de avort;
- TBC activă.

Cum neutralizăm efectul anticoagulant al heparinelor?

Protamina: proteină cationică extrasă din lapții de pește – realizează legături ionice puternice cu heparine. Neutralizarea se face:

- 1 mg heparină la 1 mg protamină pentru administrare cu injecții intermitente;
- pentru administrare continuă: mg protamină = (mg heparină/h) x 2,5 (durata medie de acțiune a heparinei este de 2-3 ore) (2,5).

Reacții secundare ale protaminei:

- reacții alergice sau anafilactice;
- hipotensiune, bradicardie – eliberare histamină.

Reacții adverse

Preparatele bine purificate rar produc reacții adverse, deoarece sunt imediat captate de celule. Complicațiile apar când una din verigile ce controlează hemostaza (coagularea sângelui, peretele vascular, trombocitele, circulația și presiunea sangvină) se schimbă într-o direcție nefavorabilă.

- complicații hemoragice (cele mai frecvente, în 20% cazuri): melenă, hematoame, hematurie, mai rar echimoze, epistaxis, hematemeză;
- trombocitopenie (trombocitopenia heparin-indusă) cu 2 forme: precoce (apare la inițierea terapiei, de etiologie necunoscută) sau tardivă (apare la 6-12 zile de la începutul tratamentului, presupune un mecanism imun și se asociază cu tromboze arteriale);
- mai rar: tromboze, reacții alergice, osteoporoză, alopecie, necroze cutanate.

Teste de coagulare pentru monitorizarea heparinoterapiei

- Timpul de coagulare Lee-White – trebuie menținut de 2-3 ori mai mare decât valoarea normală;

- Timpul de recalcifiere Howell – trebuie menținut de 2-2,5 ori mai mare decât valoarea normală;
- Timpul tromboplastinei parțial activate (TTPA) – trebuie menținut de 2 ori mai mare decât valoarea normală;
- Timpul de trombină – valoarea nu trebuie să depășească de 2-3 ori norma.

Heparine fracționate - heparinele cu masă moleculară mică (HMMM)

Istoric

- obținute prima dată în 1976 de Anderson și Johnson prin fracționarea heparinei sodice;
- prima observație: administrarea heparinei fracționate modifică foarte puțin sau deloc TTPA. TTPA reflectă gradul de inhibiție a factorului IIa – există disociere a efectului IIa – anticoagulant de efectul Xa – antitrombotic.

Ce sunt heparinele fracționate?

- Frațiuni ale heparinei sodice obținute prin diverse procedee: biochimice, enzimatic. Se mai numesc LMWH (*low molecular weight heparins*).

Diferențele între heparinele fracționate și nefracționate sunt redate în tabelul 2.1.

Tabelul 2.1

Diferențele între heparinele fracționate și nefracționate

	Heparine nefracționate	HMMM
Acțiune	anti VIIa, IXa, XIa, XIIa anti Xa, anti IIa (raport 1:1)	anti Xa, anti IIa (raport 4:1)
Calea de administrare	i.v., s.c.	s.c., i.v.
Absorbție subcutană	lentă	medie
Biodisponibilitate	s.c. 30% i.v. 100%	s.c. 90% i.v. 100%
Legare de proteine plasmatic	Se leagă de proteinele plasmatic și de endoteliu	Legare slabă de proteinele plasmatic
Timp de înjumătățire	30 minute – 1,5 h	4,5 h
Efect terapeutic	neprevizibil	previzibil
Monitorizare uzuală	da (TTPA)	nu
Eliminare	ficat și rinichi	rinichi, captare celulară

Cum acționează LMWH?

LMWH acționează la fel ca și heparinele nefracționate. Dar, pentru formarea complexului Heparină-AT III-Trombină sunt necesare lanțuri zaharidice de minim 18 secvențe care să inactiveze trombina (IIa). Toate HMMM au o activitate intensă antifactor Xa și o slabă activitate antifactor IIa (deoarece trombina (IIa) nu se poate lega cu heparina de dimensiune mică). Durata acțiunii e până la 24 ore.

Alte caracteristici ale HMMM comparativ cu heparinele nefracționate

- legarea mai redusă de trombocite;
- incidența mai redusă a trombocitopeniei indusă de heparine (TIH);
- interacțiune redusă cu osteoblastele și osteoclastele;
- nu modifică TTPA, nu necesită monitorizare (insuficiență hepatică sau renală);
- timp de înjumătățire mai lung;
- pot fi administrate s.c. sau i.v.;
- efecte secundare mai reduse procentual, dar de durată mai lungă.

Caracteristicile principale ale HMMM comparativ cu heparinele nefracționate sunt redată în tabelul 2.2.

Tabelul 2.2

Caracteristicile principale ale HMMM comparativ cu heparinele nefracționate

Caracteristica	Heparina standard	HMMM
Biodisponibilitate	30%	90%
Sistem reticulohistiocitar	captată	nu
Influența trombocitară	da	nu
Inhibată de PF4	da	nu
Eliminare renală	scăzută	crescută
Activitate anti IIa	crescută	scăzută
Activitate anti Xa	crescută	crescută
Efecte secundare	moderată	scăzută
Administrare profilactică în doze	2-3	1-2
Control laborator	da	nu

2.2.2. Anticoagulantele cu acțiune indirectă (Antivitaminele K)

După structura chimică, se subdivizează:

1. Derivații cumarinici: etilbiscumacetat (neodicumarina, pelentan, tromexan), fepromarona, nitrofarina, acenocumarol (sincumar, trombostop), warfarina (cumadin, panwarfin), fenprocumona (marcumar, falitrom).
2. Derivații indandionici: fenindiona (fenilina, trombosol), omefina, difenadiona (depaxin).

După durata de acțiune și capacitatea de cumulare, se subdivizează:

1. Preparate cu acțiune de scurtă durată – efectul maxim se dezvoltă peste 12-48 ore, cu o durată de 36-72 ore după suspendare și $T^{1/2}$ aprox. 2-11 ore (acenocumarolul, etilbiscumacetatul, fenindiona).
2. Preparate cu acțiune de durată medie – efectul maxim se dezvoltă peste 48-72 ore, cu o durată de 48-96 ore după suspendare și $T^{1/2}$ aprox. 8-12 ore (omefina).
3. Preparate cu acțiune de lungă durată – efectul maxim se dezvoltă peste 48-96 ore, cu o durată de 5-20 zile după suspendare și $T^{1/2}$ aprox. 14-47 ore (fepromarona, fenprocumona, warfarina, difenadiona).

Mecanismul de acțiune

Având structură identică cu vit K₁, ele ocupă locul ei în sistemul enzimatic (inhibă epoxireductaza vit K necesară pentru sinteza unor proteine procoagulante în ficat), implicată în procesul de formare a factorilor coagulării (II, VII, IX, X), dereglând astfel formarea moleculelor lor și inactivându-i. În urma inhibării epoxireductazei de către AAI, ficatul sintetizează și secretă procoagulanți parțial carboxilați sau necarboxilați care sunt inactivi.

Factorii inactivați (II, VII, IX, X) sunt necesari, în primul rând, pentru formarea trombului venos, de aceea AAI au o importanță mare în profilaxia și tratamentul bolilor legate de formarea trombului roșu în vene (în sistemul arterial se formează trombul alb, plachetar).

Farmacocinetica

Se absorb bine și rapid din tubul digestiv. În sânge 90-99% se cuplează cu albuminele plasmatică. Sunt metabolizate în ficat. Metaboliții se elimină prin bilă în intestin, de unde se reabsorb și apoi se elimină prin urină și parțial prin scaun. Penetrează bariera placentară și în cantități mici laptele matern.

Actualmente se folosesc câteva preparate anticoagulante orale cu structură cumarinică sau indandionică, care diferă prin timpul de instalare a efectului, dozele active, durata efectului (tabelul 2.3).

Tabelul 2.3

Timpul de instalare a efectului, dozele active și durata efectului preparatelor anticoagulante orale

Denumirea MAO	Latența	Durata efectului	T ^{1/2}	Doze nictimerale	
				Doza inițială	Doza de întreținere
Acenocumarol	24-36 ore	48-72 ore	8,5-24 ore	4 mg	1-2 mg
Etilbiscumacetat	18-24 ore	36-48 ore	2-3,5 ore	0,6-1,2 g	0,3-0,45 g
Warfarina	37-60 ore	5-7 zile	37 ore	10-15 mg	2-15 mg
Fenprocumona	48-72 ore	8-10 zile	2,7-7 zile	15-21 mg	0,5-4,5 mg
Difenadiona	36-72 ore	20 zile	2-3 săpt.	20 mg	2,5-5 mg

În virtutea particularităților farmacologice avantajoase (este mai puțin toxică, are T_{1/2} plasmatic potrivit), warfarina a devenit în ultimii ani, în majoritatea țărilor europene și în SUA, preparatul de primă alegere în terapia anticoagulantă orală de durată. În România singurul anticoagulant oral înregistrat la ora actuală este acenocumarolul (trombostopul). Totodată, din tot spectrul preparatelor antitrombotice, un loc central îi revine acidului acetilsalicilic (aspirinei). Studiile noastre au relatat că din cei 38 de pacienți aflați sub medicație antitrombotică, majoritatea (21 pacienți sau 55,3%) bolnavilor urmau cura cu trombostop, urmați de cei aflați sub warfarină (9 pacienți sau 23,7%), aspirină (5 pacienți sau 13,1%) și fenilină (3 pacienți sau 7,9%).

Factorii care pot influența efectul AAI

I. Factorii ce sporesc efectul AAI:

- Factori endogeni: hipertermia, hipertireoza, deficitul vit K în organism, diareea, colagenozele, patologia ficatului, tumorile maligne, insuficiența cardiacă cronică.
- Factori exogeni: antibioticele (aminoglicozidele, penicilinele, tetraciclinele, cefalosporinele, ftorkinolonele, macrolidele), antiinflamatoarele nesteroidiene (aspirina, analgina, indometacina, diclofenac, ibuprofen, paracetamol), steroizii anabolici, heparina și heparinoizii, metronidazol, omeprazol, pentoxifilina, antidiabeticele orale, streptokinaza, urokinaza, ticlopidina, hormonii tiroidieni, antidepresivele triciclice, fenotiazinele, kinidina, cimetidina, estrogenii, alopurinol, amiodaron, vaccina antigripală, preparatele hipolipemiante.

II. Factorii ce reduc efectul AAI:

1. Factorii endogeni: rezistența congenitală, hiperlipidemia, hipotireoza, sindromul edematos, tulburări de absorbție intestinală.
2. Factorii exogeni: antacizii, antihistaminele, vit C, K1 și K2, barbiturații, haloperidol, grizeofulvina, carbamazepina, contraceptivele orale, rifampicina, colesteramina, ciclosporina.
- III. Factorii cu ambele efecte: alcoolul, diureticele, difenina, moricizina, ranitidina.

Indicațiile terapiei cu MAO:

MAO este indicată în scopul reducerii îndelungate a coagulabilității sângelui, ceea ce permite de a micșora probabilitatea apariției trombilor, iar în cazul apariției – de a opri creșterea lor ulterioară. Astfel, MAO este indicată în profilaxia și tratamentul tromboembolismului venos, la pacienții cu boli cardiace și valvulare (prevenirea și tratamentul infarctului miocardic acut, la purtătorii de proteze valvulare mitrale, aortice, biovalve, în fibrilația atrială).

În cadrul studiului efectuat în secția de chirurgie oro-maxilo-facială a Institutului de Medicină Urgentă (IMU) din or. Chișinău în perioada anilor 2007-2009, cauzele administrării medicației antitrombotice au fost următoarele: în 32 de cazuri (84,2%) – intervențiile cardiocirurgicale (protezări valvulare, implantarea cardiostimulatorului), în 4 (10,5%) – cardiopatiile ischemice, în 1 (2,6%) – antecedentele tromboembolice și la 1 pacient (2,6%) – tromboflebita membrului inferior (figura 2.1).

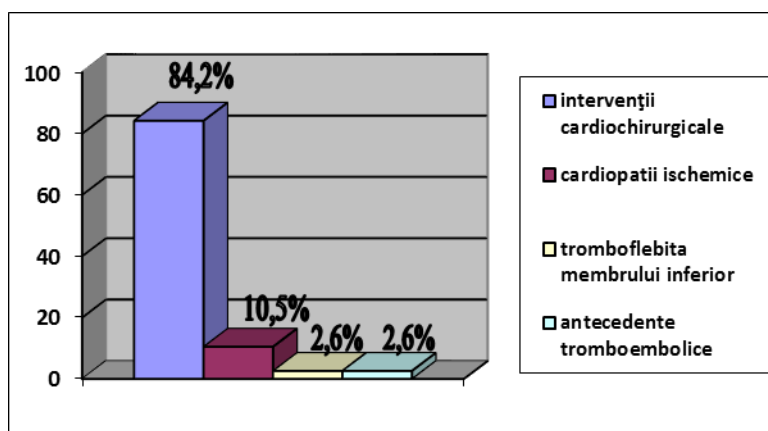


Fig. 2.1. Cauzele administrării medicației antitrombotice la pacienții cu risc tromboembolic (%)

Contraindicații la utilizarea MAO

- sindroamele hemoragice;
- tulburări de coagulare prin hipofuncție (boli hipocoagulante);
- accidente cerebrovasculare hemoragice;
- alergie specifică;
- pericardite;
- HTA severă;

- ulcer gastroduodenal activ;
- operații neurologice, oftalmologice;
- disfuncții grave renale, hepatice;
- graviditate, lactație;
- lipsa posibilității controlului periodic al coagulabilității.

Precauții în caz de:

- intervenții chirurgicale, inclusiv extracții dentare;
- injecții i/m sau puncții seroase;
- menstruație (se suspendează cu 2 zile înainte);
- boli intercurrente (mărirea efectului se atestă în deficiență de vit.K, boli hepatice; efectul scade în diabet zaharat, hipotiroidism, hiperlipidemii);
- asocierea altor medicamente.

Complicații

Accidentele hemoragice la această grupă de pacienți se întâlnesc relativ frecvent. Ele sunt favorizate de riscul mare de supradozare, legat de variațiile individuale în comportamentul farmacocinetic, precum și interferențele dictate de diferite stări patologice sau de medicamente asociate. Pericolul hemoragiilor abundente este mare, ținând cont de efectul prelungit al anticoagulantelor. Conform datelor din literatură, frecvența hemoragiilor la pacienții aflați sub tratament cu anticoagulante indirecte variază între 5-10%. Rata sângerărilor severe este 2,4-8,1%, iar a celor fatale – 0-4,8%.

MAO în timpul sarcinii pot provoca hemoragii letale la făt, iar utilizarea lor în primul trimestru poate fi cauza unor malformații.

Alte reacții adverse, mai rar întâlnite sunt erupții cutanate, febră, leucopenie, leziuni necrotice ale pielii, leziuni hepatice sau renale, diaree.

Cum neutralizăm efectul anticoagulant al MAO?

Hemoragiile provocate de MAO se tratează cu Fitomenadionă (vit.K) – antidot specific; vit.P, C, clorură de calciu. În cazuri grave se administrează plasmă proaspăt congelată sau concentrate de complex protrombinic.

2.3. Caracteristica antiagregantelor plachetare

Antiagregantele plachetare sunt medicamente capabile să inhibe agregarea plachetară și alte procese responsabile de formarea trombusului plachetar.

Clasificarea antiagregantelor plachetare:

I. Inhibitorii metabolismului acidului arahidonic al plachetelor:

1. Inhibitorii fosfolipazei – glucocorticoizi (hidrocortizon, prednisolon), papaverina, acridina;

2. Inhibitorii ciclooxigenazei – antiinflamatoarele nesteroidiene (acid acetilsalicilic, indometacina, ibuprofen, diclofenac sodic), sulfinpirazona;

3. Inhibitorii selectivi ai tromboxansintetazei – indobufen, derivații imidazolinici (levamizol, imidazol).

II. Preparatele ce cresc concentrația și durata acțiunii AMPc:

1. Activatorii adenilatciclazei – prostaciclina, epoprostenol, alprostadil, etc;

2. Inhibitorii fosfodiesterazei și adenozindezaminazei – dipiridamol, derivații xantinici (pentoxifilina, aminofilina, xantinol nicotinat), alcaloizii din Vinca minor (vinpocetina), etc.

III. Medicamentele ce influențează receptorii tromboxanului A₂ – dextransii 40, 70.

IV. Preparatele ce împiedică expunerea și /sau blochează receptorii trombocitari specifici – ticlopidina, clopidogrel.

V. Preparatele ce stimulează sinteza prostacilinei - derivații pirazolinici, cumarinici, acidul nicotinic, pnetoxifilina.

VI. Inhibitorii eliberării componentelor trombocitari – piracetam.

VII. Remedii cu mecanisme antiagregante nedefinitivate:

1. Blocantele canalelor calciului – verapamil, nifedipina, diltiazem, cinarizina.

2. Antihistaminicele și antiserotoninicele – lidoflazina, cimatizina.

3. Antidepresivele triciclice – amitriptilina, imipramina.

4. Antibioticele șirului penicilinic.

5. Nitroprusiatul de sodiu.

Acidul acetilsalicilic, cel mai frecvent antiagregant plachetar administrat, blochează sinteza TxA₂ datorită inactivării ireversibile, prin acetilarea ciclooxigenazei; inhibă agregarea plachetară provocată de colagen, ADP, adrenalină, serotonină. Aspirina inhibă atât formarea tromboxanului (efect terapeutic favorabil), cât și formarea prostacilinei (efect defavorabil). În cazul dozelor mici, prostaciclina din celulele endoteliului vascular se poate reface, deoarece aceste celule conțin setul necesar de organite pentru resinteza ciclooxigenazei. Plachetele, fiind anucleate și neposedând setul de organite pentru sinteza proteică, nu pot reface ciclooxigenaza, deci nici tromboxanul. Dozele mari de aspirină deprimă durabil sinteza prostacilinei endoteliale, ceea ce este dezavantajos. Aceasta explică eficacitatea superioară a dozelor mici de acid acetilsalicilic ca antiagregant plachetar.

Farmacocinetica

Administrat oral, acidul acetilsalicilic este hidrolizat în proporție mare în mucoasa gastro-intestinală, sânge și ficat. Forma neschimbată, activă (capabilă de acetilare) realizează în sânge concentrații mici, dar suficiente pentru eficacitate. Circa 50% de medicament se leagă cu

proteine, îndeosebi cu albumina. Perioada de înjumătățire este de 15-30 minute. Deja la prima trecere a acidului acetilsalicilic prin ficat se formează acidul salicilic, care este mai puțin activ. Acidul salicilic se elimină cu urina, parțial sub formă pură și conjugată cu glicina și cu acidul glucuronic.

Indicațiile terapiei cu acid acetilsalicilic:

1. Profilaxia și tratamentul tulburărilor circulației cerebrale.
2. Profilaxia trombozelor și emboliilor:
 - în tromboze arteriale, în caz de HTA, ateroscleroză, diabet zaharat, fumat excesiv, hipodinamie;
 - tromboflebite, varice, perioada postoperatorie, imobilizare îndelungată;
 - la bolnavii după protezarea valvelor cordului sau vaselor.
3. Angina pectorală instabilă, infarct miocardic acut, profilaxia secundară a infarctului miocardic.

Este necesar de remarcat că, dacă în sistemul venos formarea trombusului este legată în egală măsură de participarea trombocitelor și factorilor plasmatici ai coagulării, atunci în vasele arteriale trombocitelor le revine rolul de bază în formarea trombusului. De aceea, este preferabil de a utiliza antiagregantele plachetare în profilaxia și tratamentul trombozelor arteriale, iar anticoagulantele – în profilaxia și tratamentul trombozelor venoase.

Doze – cât administrăm?

Ca antiagregant, acidul acetilsalicilic se recomandă de indicat în doze care preponderent inhibă agregarea trombocitelor și slab influențează proprietățile antiagregante ale endoteliului vascular. Doza optimă este de 2-4 mg la 1 kg corp. Efectul antiagregant se menține câteva zile (nu mai puțin de 3-4), iar influența preparatului asupra ciclooxygenazei endoteliului vaselor durează până la 24 ore. De aceea, pentru obținerea efectului antiagregant aspirina nu se indică zilnic, ci odată în 3-4 zile.

Regimul de dozare ca antiagregant variază între 30 mg și 1,5 g zilnic sau peste 2-3 zile. De regulă, în profilaxia afecțiunilor ischemice cerebrale sunt recomandate doze între 50-500 mg/zi; în maladiile cardio-vasculare: 300-325 mg/zi sau 0,5 g o dată în 3-4 zile.

De menționat că, există o sensibilitate diferită a bolnavilor față de aspirină. După sensibilitatea lor se disting următoarele grupe de pacienți: reactivi (aspirina în doză de 0,5 g micșorează agregarea cu 40-50%); hiperreactivi (aspirina inhibă agregarea complet sau până la 80-90%) și areactivi (efectul antiagregant lipsește).

2.4. Caracteristica medicației fibrinolitice

Fibrinoliticele (tromboliticele) sunt substanțele medicamentoase capabile să lizeze cheagul de fibrină prin activarea sistemului fibrinolitic.

Din această categorie de preparate fac parte:

1. Fibrinolitice cu acțiune directă: fibrinolizina, tripsina, himotripsina;
2. Fibrinolitice cu acțiune indirectă: streptochinaza, urochinaza, streptodecaza, anistreplaza, alteplaza.

Fibrinoliticele cu acțiune directă practic nu sunt folosite, cele mai utile fiind substanțele cu activitate fibrinolitică indirectă.

Farmacodinamia

Preparatele fibrinolitice exercită acțiune indirectă asupra fibrinei, măresc activitatea fibrinolitică a sângelui datorită activării directe a plasminogenului, posedă activitate trombolitică care se datorează capacității de a transforma plasminogenul sângelui în plasmină. După introducerea intravenoasă o parte din preparat se fixează cu anticorpi, iar alta - cu plasminogenul, formând un complex echimolecular. Acesta din urmă acționează specific asupra plasminogenului liber și contribuie la trecerea lui în plasmină. Sub acțiunea plasminei are loc liza fibrinei în complexe fibrin-monomere solubile și formarea produselor solubile intermediare ale transformării fibrinei. Acestea, fiind biologic active, inhibă agregarea trombocitelor, condensarea monomerilor fibrinei, manifestând acțiune antiagregantă și anticoagulantă.

Farmacocinetica

La administrarea intravenoasă, medicația fibrinolitică se leagă de anticorpii săi. După saturația acestora preparatele fibrinolitice acționează cu proactivatorii plasmatici, transformându-i în activatori ai formării plasminei din plasminogen. În organism medicamentul este inactivat, fiind eliminat cu urina sub formă de peptide și aminoacizi. Timpul de înjumătățire a acestui grup de preparate este de la 11 până la 83 min, dar timpul de trombină se menține ridicat până la 24 ore.

Indicațiile terapiei cu fibrinolitice:

Infarct miocardic acut (cu condiția administrării în primele 12 ore), tromboembolie pulmonară, tromboze venoase și arteriale, tromboflebită, afecțiuni patologice însoțite de tromboză acută și embolie, ocluzii lombare sau segmentare.

Contraindicații la utilizarea fibrinoliticelor:

- diateze hemoragice;
- hipertensiune arterială marcată (200/100 mmHg);
- viciu cardiac;

- diabet zaharat;
- sarcină;
- fibrilație atrială;
- afecțiuni hepatice și renale;
- boli ale tractului gastro-intestinal cu pericol de hemoragie;
- tuberculoză pulmonară;
- vârstnici (peste 70 de ani).

Fibrinoliticele pot provoca accidente hemoragice, interferând cu procesul de hemostază. După injecții intravenoase sau subcutanate pot surveni sângerări ușoare, hematoame, microhematurie, gingivoragie, sângerări hemoroidale, precum și sângerări după angiografie. Mai rare sunt hemoragiile masive intestinale și urologice (apar în leziuni preexistente). Hemoragiile intracraniene pot avea consecințe grave. Pretratamentul sau asocierea cu heparină, anticoagulantele cumarinice, precum și antiagregantele plachetare cresc riscul hemoragiei. Dacă apar hemoragii severe se administrează aprotinină, acid aminocaproic, fibrinogen uman.

Pentru asigurarea eficacității și evitarea hemoragiilor, tratamentul fibrinolitic se face sub supraveghere clinică și de laborator. Se controlează timpul de trombină care trebuie menținut de 2-4 ori mai mare decât valoarea normală. Dacă nu este posibil de realizat prin reglarea dozei, se asociază heparina (500-800 UI/oră), pentru mărirea eficacității sau se întrerupe medicația pentru evitarea sângerării.

CAPITOLUL 3

PARTICULARITĂȚILE TRATAMENTULUI STOMATOLOGIC LA PACIENȚII CU SINDROM HEMORAGIPAR

În cavitatea bucală se deosebesc hemoragiile idiopatice și iatrogene. Hemoragiile idiopatice apar spontan în cazul exulcerării tumorilor, bolilor hemoragipare și în cadrul unor forme ale parodontopatiilor, iar cele iatrogene – în urma intervențiilor chirurgicale.

În timpul procedurilor de chirurgie orală, sângerările minore și persistente sunt frecvente, dar, ocazional, un episod important de sângerare poate stopa continuarea procedurii și determina trecerea la măsuri speciale de hemostază. În aceste cazuri se recurge la utilizarea meșelor compresive, aplicarea suturilor, cristalelor permanganatului de potasiu, electrocoagularea țesuturilor sângerânde sau a preparatelor hemostatice.

Relatări despre tratamentul hemoragiilor cu preparate hemostatice întâlnim din cele mai vechi timpuri. Astfel, în scopuri hemostatice locale, au fost propuse multiple preparate de sânge: cheagul sangvin (Н.И. Пирогов, 1840), meșă de tifon, imbibată în plasma animalelor (С.И. Рубашев, 1911), vivakol (И.С. Бревда, 1928), sangos (Б.И. Фуке și А.З. Коздоба, 1933), hemostol (А.Ю. Созон-Ярошевич și coaut., 1935), autocitovivakol (Ф.А. Поемный și Е.И. Нестеренко, 1937), pelicule de fibrină (А.Н. Филатов, 1945), plasmă uscată (С.С. Гробштейн, 1949; Д.Л. Парменшов, 1952; А.Н.Филатов, 1949; Л.Г. Богомоллова, 1963), burete de fibrină (Г.Я. Розенберг și Г.Н. Ганкевич, Н.В. Мясищева și coaut., 1954), tamponul biologic antiseptic (Л.Г. Богомоллова și Н.А. Александрова, 1954) etc. Unele dintre acestea prezintă doar un interes istoric, altele sunt utilizate și în prezent. Chiar dacă actualmente unele dintre ele au rămas în umbră, ele au servit la o acumulare substanțială a experienței, aducând o contribuție considerabilă la apariția noilor metode și preparate hemostatice.

În pofida faptului că în prezent preparatele hemostatice vechi sunt înlocuite cu cele noi, create pe baza unor tehnologii contemporane și cercetări științifice în domeniul respectiv, problema asigurării hemostazei în chirurgia orală nu și-a pierdut actualitatea sa. Aceasta explică dificultățile ce apar în realizarea hemostazei locale, ceea ce contribuie la alterarea stării generale, scăderea capacității de muncă, având consecințe negative și asupra sferei psiho-emoționale a pacienților. Prin urmare, având o însemnătate practică certă, consider binevenită descrierea metodelor de tratament al pacienților cu sindrom hemoragipar cu prezentarea datelor științifice ale cercetărilor proprii.

3.1. Metodele hemostatice locale

3.1.1. Tamponamentul compresiv

Unele dintre cele mai simple și mai accesibile metode hemostatice locale sunt utilizarea tamponamentelor compresive supra- și/sau intraalveolare. Unii cercetători (C. Burlibașa, 2007) recomandă aplicarea tamponamentului compresiv supraalveolar în cazul hemoragiilor marginale din plaga gingivomucoasă sau în cazul hemoragiilor în masă, când sîngerarea se produce atât din gingivomucoasă, cât și din os. N. Gănuță (1998) consideră că este aproape imposibil să se asigure o compresie supraalveolară eficientă în oprirea hemoragiei. C.G. Stelea și coaut. (2008) preferă, indiferent dacă se realizează sutura sau nu, aplicarea obligatorie a tamponului iodoformat, ușor compresiv, peste plaga postextractională. Acest tampon va fi menținut pe loc timp de 48-72 de ore, urmând a fi schimbat apoi la fiecare două zile, până la cicatrizare. Dacă tamponamentul compresiv este menținut mai mult, prin compresiunea pe care o exercită asupra țesuturilor provoacă ischemia acestora, cu apariția unor leziuni necrotice, favorizând complicațiile septice și întărziind cicatrizarea. De asemenea, sub tamponament compresiv prelungit se produce fibrinoliza care dizolvă cheagul, cauzând uneori recidiva hemoragiei.

Tamponamentul compresiv supraalveolar poate fi menținut prin mai multe procedee de contenție:

- Imobilizarea mandibulei printr-un bandaj mentocefalic sau cu o frondă mentonieră elastică;
- Ligaturi de sârmă în 8 pe dinții vecini;
- Gutiere confecționate din mase termoplastice (Kerr, Stents), materiale siliconate (Dentaflex, Optosil) sau din acrilat autopolimerizabil;
- La purtătorii de proteză se pot folosi, pentru menținerea tamponamentului, protezele proprii, după o completare cu Stents, Dentaflex sau acrilat autopolimerizabil;
- La edentații întinse și neprotezate se pot confecționa de urgență plăci de protecție din acrilat, care mențin bine aplicat tamponamentul compresiv hemostatic.

În cazurile în care există hemoragii abundente profunde, care nu pot fi oprite prin tamponament supraalveolar, unii autori recomandă aplicarea tamponamentului compresiv intraalveolar. Una dintre cele mai simple și mai accesibile metode este tamponarea alveolei cu meșă iodoformată. În acest scop meșa se îndeasă (cu lățimea de 0,5-0,7 cm) de la fundul spre gura alveolei, fiind aplicată perfect și bine apăsată pe toată suprafața osoasă. Pentru apropierea marginilor plăgii și menținerea tamponului în alveolă, unii autori recomandă aplicarea suturilor la o distanță de 0,5-0,75 cm de la marginea gingivală, urmată apoi de aplicarea tamponului supraalveolar. Totodată, durata de menținere a meșei iodoformate în alveolă nu este clară. C. Burlibașa (2007) recomandă înlăturarea meșei din alveolă la a 2-3 zi. А.А. Тимофеев (2002), Т.Г. Побустрова (2003) consideră că tamponul intraalveolar e necesar de înlăturat la a 5-6 zi, când are loc depunerea țesutului de granulație pe pereții alveolei, în caz contrar, înlăturarea

precoce a meșei poate contribui la recidiva hemoragiei. Ю.И. Бернадский (2007) menționează faptul că meșa iodoformată nu necesită a fi înlăturată din alveolă, deoarece peste 6-8 zile tamponul va fi împins de către țesutul de granulație.

În acest mod, aplicarea tamponamentelor compresive (supra și/sau intraalveolare) cu meșă iodoformată reprezintă o modalitate de asigurare a hemostazei locale. Trebuie de menționat faptul că, deși este aparent simplă și accesibilă, aplicarea acestora comportă un șir de dezavantaje:

- Aceste metode nu întotdeauna asigură o hemostază definitivă, mai ales la pacienții cu diateze hemoragice;
- Aplicarea în alveola postextractională a diverselor substanțe, în scop hemostatic sau antiseptic, poate împiedica formarea unui cheag viguros. Astfel, unele surse menționează că iodoformul, introdus în plăgile postextractionale, este un corp străin neresorbabil care împiedică formarea cheagului;
- Introducerea intraalveolară a meșelor compresive este unul dintre factorii favorizanți ai alveolitei postextractionale, ceea ce influențează durata procesului de vindecare a plăgii postextractionale;
- Creează probleme de menținere a igienei orale;
- În unele situații clinice (la pacienții cu secreții bronșice abundente sau cu reflexe de vomă, uneori la copii) este imposibil de aplicat și menținut tamponamentele endobucale;
- Creează dificultăți și discomfort în alimentația pacienților pe perioada de menținere a meșei supraalveolare.

3.1.2. Aplicarea suturilor

Aplicarea suturilor în scopuri hemostatice reprezintă un abord standard și una dintre cele mai răspândite metode de tratament al pacienților cu sindrom hemoragipar. Conform datelor din literatură, unii autori (Т.Г. Робустова, 2003; С. Burlibașa, 2007; Ю.И. Бернадский, 2007) menționează faptul că hemostaza suficientă poate fi obținută prin aplicarea suturilor. С.С. Stelea și coaut. (2008) recomandă efectuarea suturii dacă lățimea crestei alveolare nu este prea mare, iar marginile gingivo-mucoasei pot fi apropiate peste alveolă. Pe lângă affrontarea lambourilor de mucoasa sângerândă, aceasta asigură o protecție mai bună a cheagului. Însă, unele studii menționează că aplicarea suturilor nu întotdeauna asigură o hemostază suficientă. Astfel, S.Al-Mubarak și coaut. (2007), С.Walker (2008) au ajuns la concluzia că decizia de a aplica sutura trebuie luată de la caz la caz, deoarece trauma suplimentară a țesuturilor moi poate depăși beneficiul său, în unele situații cum ar fi extracțiile simple la pacienții aflați sub medicație anticoagulantă orală.

Așadar, această metodă de asigurare a hemostazei locale continuă să constituie subiectul multiplelor dezbateri științifice. Acest fapt se datorează, pe de o parte, dificultăților ce apar uneori în realizarea hemostazei locale, iar pe de altă parte, traumatismului operator ce apare inevitabil la aplicarea metodei. Astfel, apare necesitatea prezentării datelor științifice ale cercetărilor proprii vizavi de eficacitatea aplicării suturilor în vederea asigurării hemostazei locale la pacienții cu HPD de diversă etiologie.

Prin urmare, metoda de asigurare a hemostazei locale prin aplicarea suturilor a fost aplicată la 42 de pacienți cu HPD de diversă etiologie. Cauzele apariției hemoragiei la acești pacienți au fost următoarele: în 15 (35,7±7,4%) cazuri – factorii locali, în 13 (31,0±7,1%) – hipertensiunea arterială, în 10 (23,8±6,6%) – trombocitopenia și la 4 (9,5±4,5%) pacienți – medicația anticoagulantă orală (figura 3.1). Bărbații (26) au constituit 61,9%, iar femeile (16) – 38,1%. Vârsta medie a fost de 50,7±2,7 ani (de la 18 până la 77 de ani).

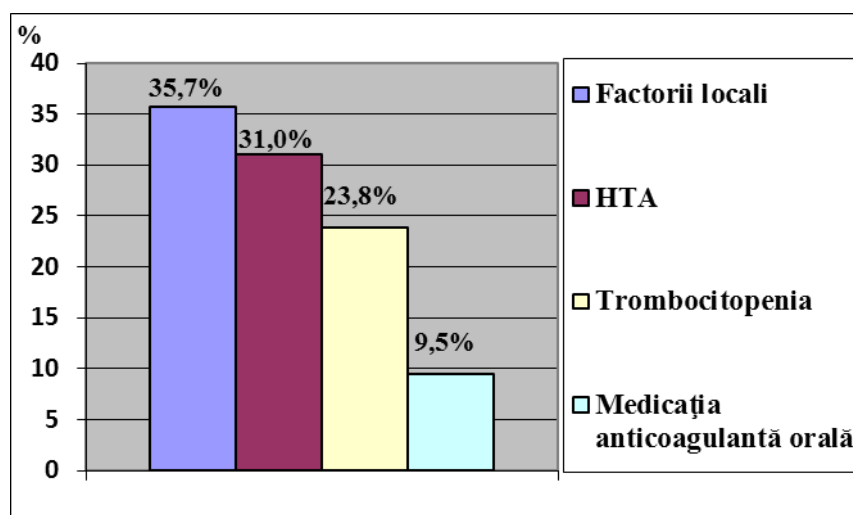


Fig. 3.1. Frecvența factorilor etiologici ai HPD controlate prin aplicarea suturilor (%)

Din cei 42 de pacienți la care au fost aplicate suturi, la 8 (19,0±6,1%, $p < 0,05$) pacienți, în perioada aflării în staționar (4,3±0,2 zile), au fost înregistrate recidive hemoragice (RH). RH a fost diagnosticată în baza semnelor din nou apărute ale sângerării – salivă cu sânge, apariția sângelui „proaspăt” în cavitatea bucală.

Analiza clinico-paraclinică a celor 8 pacienți cu RH după aplicarea suturilor a constatat faptul că 6 (75,0%) dintre ei au avut trombocitopenie, iar alții 2 (25,0%) erau pe fondal de medicație anticoagulantă orală (warfarină, trombostop). Cauzele trombocitopeniei la acești pacienți au fost patologii hepatice cronice (hepatita cronică virală B, hepatita cronică virală C, ciroza hepatică).

Aspectul plăgii postextractionale dentare sângerânde după aplicarea ineficientă a suturilor este prezentat în figura 3.2.

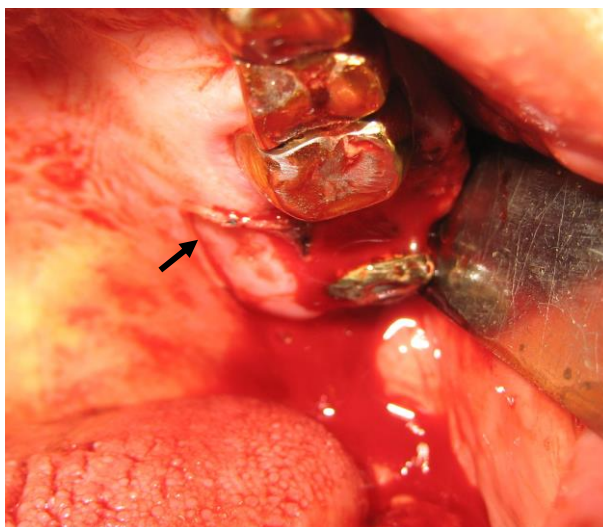


Fig. 3.2. Aspectul plăgii postextractionale dentare sângerânde după aplicarea ineficientă a suturilor la pacientul C.A. cu HPD din alveola d.27, aflat pe fondal de medicație anticoagulantă orală (trombostop) (cu săgeată este indicat prezența suturilor), nr. fișei medicale 7617

Evaluarea sistemului hemostatic al pacienților cu HPD, supuși primar tratamentului local prin aplicarea suturilor, a remarcat prezența dereglărilor pronunțate în hemostaza primară și cea secundară la bolnavii cu RH. Valorile medii ale indicilor de bază ai sistemului hemostatic și valorile medii ale timpului de sângerare Duke și timpului de coagulare Lee-White sunt prezentate în tabelul 3.1.

Analizând indicii hemostazei primare și secundare la pacienții cu și fără RH după aplicarea suturilor, se observă că valorile medii ale indicelui protrombinic și numărul Tr-lor au fost deviate de la limitele normei la bolnavii cu RH. Astfel, valoarea medie a indicelui protrombinic la acești 8 pacienți a fost egală cu $80,8 \pm 9,5\%$, ceea ce indică o dereglare a hemostazei secundare (plasmatică). Acest fapt se datorează atât patologiei hepatice cronice prezente la 6 (75,0%) pacienți (deoarece anume hepatocitul este locul de sinteză a majorității factorilor de coagulare, inclusiv și a protrombinei), cât și medicației anticoagulante orale în 2 (25,0%) cazuri, care inhibă formarea în organism a protrombinei. În cazul hemostazei primare s-a determinat o diferență statistică a valorilor medii ale Tr-lor ($114,6 \pm 26,5 \times 10^9/l$) la pacienții cu RH versus bolnavii fără RH ($225,2 \pm 16,7 \times 10^9/l$). Mai mult ca atât, alterarea pronunțată a hemostazei primare la pacienții cu RH, inițial a fost suspectată prin creșterea timpului de sângerare, valorile medii ale acestui test fiind egale cu $4,4 \pm 0,7$ minute versus $2,6 \pm 0,2$ minute la pacienții fără RH ($p < 0,05$).

Tabelul 3.1

Indicii hemostazei și valorile medii ale timpului de sângerare Duke, timpului de coagulare Lee-White la pacienții cu HPD supuși primar tratamentului local prin aplicarea suturilor (n=42)

Indicii studiați	Grupul de pacienți fără RH (n=34)	Grupul de pacienți cu RH (n=8)	t	P
Protrombina (%)	91,6±1,6	80,8±9,5	1,13	*
Fibrinogenul (g/l)	3,0±0,1	2,7±0,2	1,5	*
TTPA (sec.)	34,8±1,1	35,4±2,0	0,26	*
Timpul trombinic (sec.)	27,4±0,9	25,4±1,1	1,41	*
Testul cu etanol	negativ	negativ	-	-
Nr. trombocite (x 10 ⁹ /l)	225,2±16,7	114,6±26,5	3,53	***
Timpul de sângerare Duke (min.)	2,6±0,2	4,4±0,7	2,57	**
Timpul de coagulare Lee-White (min.)	8,6±0,3	9,4±0,9	0,89	*

* p>0,05 ** p<0,05 *** p<0,01

Din cei 8 pacienți cu RH după aplicarea suturilor, în 7 (87,5%) cazuri hemoragia a fost controlată prin aplicarea locală a trombinei umane și acidului aminocaproic de 5%. Este necesar de menționat că la începutul studiului, din cauza lipsei trombinei umane, la un (12,5%) pacient cu RH aplicarea repetată a suturilor a fost ineficace, hemoragia continua și, prin urmare, acesta a fost transferat în secția de reanimare pentru efectuarea unui tratament medicamentos intensiv. Astfel, în urma aplicării repetate a suturilor am apreciat că această tentativă de stopare a hemoragiei a provocat o traumă suplimentară a țesuturilor, ceea ce a contribuit inevitabil la mărirea defectului vascular și, în consecință, la intensificarea hemoragiei.

Așadar, datele prezentate demonstrează convingător că aplicarea suturilor la pacienții cu HPD apărute pe fondal trombocitopenic și anticoagulant oral sunt asociate cu creșterea considerabilă a ratei RH. În același timp, s-a constatat că aplicarea suturilor are o influență pozitivă asupra rezultatelor tratamentului la pacienții cu HPD provocate de HTA și de factorii locali.

3.1.3. Electrocoagularea țesuturilor sângerânde

Conform unor opinii (Т.Г. Робустова, 2003; М. Панчишин, И. Готь, З. Масный, 2004), hemostaza locală poate fi obținută și prin utilizarea agenților termici. Din punct de vedere istoric, susținerea cauterizării de către Galen a influențat medicina timp de 1500 de ani. Utilizarea

cauterului a fost revitalizată în 1928, când Cushing și Bovie au aplicat această tehnică pentru realizarea hemostazei vaselor delicate din ariile profunde, precum creierul. Ulterior, metodele termice de hemostază au devenit pe larg utilizate în practica medicală, inclusiv în teritoriul oro-maxilo-facial. Conform unor date din literatura de specialitate, HPD pot fi controlate prin electrocoagularea țesuturilor sângerânde. În cazul utilizării acestei metode energia curentului electric de înaltă frecvență se transformă în energie termică, măbind temperatura în punctul de contact cu țesuturile până la 60°-100°C, cauzând distrucția lor termică – coagulare. Astfel, căldura realizează hemostaza prin denaturarea proteinelor, ceea ce determină coagularea țesuturilor.

Rezultatele cercetărilor care apreciază eficacitatea și importanța clinică a utilizării metodelor termice de contact în cazul HPD sunt divergente. Unii autori (C. Burlibașa, 2007) au recomandat electrocoagularea marginilor sângerânde ale plăgii postextractionale în cazurile în care mucoasa este inflamată, tumefiată, iar aplicarea suturilor fiind contraindicată. A.A. Тимофеев (2002) susține că această metodă poate duce, pentru moment, la oprirea sângerării, dar hemoragia poate reapărea după eliminarea zonei de combustie.

Deși are unele avantaje (rapiditatea execuției, nu lasă material străin în plagă), electrocoagularea țesuturilor sângerânde comportă multiple neajunsuri:

- Prin producerea excesivă de căldură, provoacă o necroză tisulară, încetinind considerabil procesele de vindecare a plăgii postextractionale;
- Deteriorarea țesuturilor poate conduce la mărirea defectului vascular și intensificarea hemoragiei;
- Persistența durerilor postoperatorii din jurul zonei cauterizate;
- Necesită prezența utilajului respectiv, în condiții de urgență, la îndemâna medicului.

3.1.4. Aplicarea agenților chimici

Un alt procedeu posibil în cazul HPD este utilizarea substanțelor chimice cu efect coagulant, necrozant, cum ar fi acizii sau sărurile acestora (cauterizarea chimică). De menționat că, substanțele caustice (acid tricloracetic, nitrat de argint, clorură de zinc, perhidrol, cristalele permanganatului de potasiu) folosite pentru hemostaza locală sunt nebiologice deoarece prin leziunile necrotice favorizează apariția infecțiilor și chiar a hemoragiei. Mai mult ca atât, prin producerea excesivă de căldură, provoacă o necroză tisulară, încetinind procesele de vindecare a plăgii postoperatorii.

Totuși, unele substanțe caustice, cum ar fi cristalele permanganatului de potasiu, sunt încă folosite în prezent în practica medicală pentru asigurarea hemostazei locale. Conform cercetărilor personale, cristalele permanganatului de potasiu utilizate în scopuri hemostatice sunt

ineficiente, mai ales (în 93,3% de cazuri) la pacienții cu un teren general trombocitopenic, hipertensiv și medicamentos. Prin urmare, utilizarea în practica medicală a cristalelor permanganatului de potasiu la pacienții cu HPD trebuie abandonată, indiferent de factorul etiologic al HPD, și calificată drept o metodă inefficientă de stopare a hemoragiei.

Aspectul plăgii postextractionale dentare sângerânde după aplicarea inefficientă a cristalelor permanganatului de potasiu este prezentat în figura 3.3.

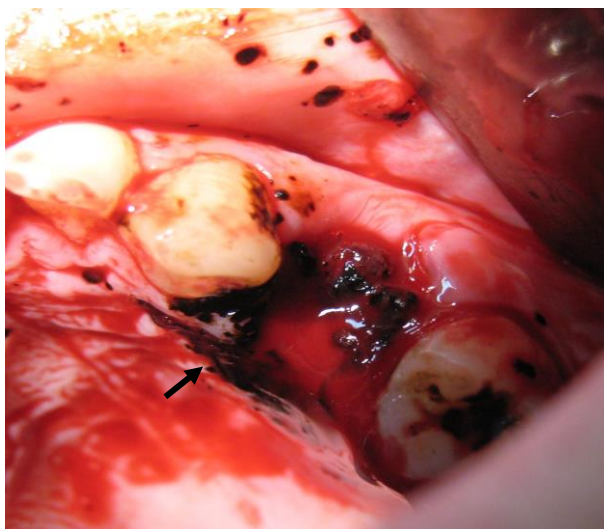


Fig. 3.3. Aspectul plăgii postextractionale dentare sângerânde după aplicarea inefficientă a cristalelor permanganatului de potasiu la pacientul R.A. cu HPD din alveola d. 24 (nr. fișei medicale 22063) (cu săgeată este indicată prezența cristalelor permanganatului de potasiu)

3.1.5. Agenții hemostatici activi

Agenții hemostatici activi sunt preparate hemostatice care au o activitate biologică și participă direct la sfârșitul cascadei de coagulare pentru a induce formarea cheagului sangvin la locul de sângerare. De exemplu: trombina și produsele în care trombina este inclusă în calitate de component hemostatic.

3.1.5.1. Trombina

Relatări despre utilizarea trombinei pot fi găsite în literatura europeană încă din 1892, când pentru prima dată trombina a fost descrisă ca „ferment al fibrinei” (*fibrin ferment*), substanță care reacționează cu fibrinogenul pentru a forma un cheag sangvin. La început trombina a fost utilizată de către frizeri și boxeri. Înregistrări despre utilizarea trombinei în chirurgie au apărut prin anii 1940. Astfel, în premieră, trombina a fost utilizată ca agent hemostatic în cazul hemoragiei gastrice de către P.M. Daly în anul 1947. De atunci, utilizarea sa a crescut exponențial în diverse ramuri ale medicinei, fiind aplicată în chirurgia generală, cardiovasculară, ortopedie, ginecologie, neurochirurgie fie ca agent de sine stătător sau în combinație cu bureți hemostatici, devenind un pilon principal al hemostazei chirurgicale. În acest

context, conform unor date din literatura de specialitate, se estimează că în SUA cel puțin 1 milion de pacienți sunt tratați anual prin aplicații topice de trombină, fiind necesare aproximativ 250 de milioane de dolari SUA. La sfârșitul anului 1970, Biroul de monitorizare a calității produselor alimentare și a medicamentelor (*FDA - Food and Drug Administration, USA*) a aprobat trombina bovină în calitate de agent hemostatic în intervențiile chirurgicale. De menționat că, sursa inițială de trombină a fost de origine bovină, dar utilizarea sa a fost complicată cu formarea anticorpilor care reacționează încrucișat cu factorii umani de coagulare. Aceste coagulopatii imune s-au manifestat prin apariția hemoragiilor severe, hipotensiune arterială, reacții anafilactice, tromboze și decese. Prima relatare în literatura de specialitate care a pus la îndoială inofensivitatea trombinei bovine a fost efectuată în 1989 de către M. Flaherty et al. El a raportat patru pacienți cardiaci care au dezvoltat în mod semnificativ o creștere a timpului trombinic și apariția imunoglobulinelor contra trombinei bovine după o intervenție chirurgicală. M. Flaherty a menționat faptul că anticorpii formați împotriva trombinei bovine pot reacționa încrucișat cu trombina umană și împiedica coagularea sângelui. Potrivit lui M. Flaherty, imunizarea trombinică iatrogenă a stat la baza mecanismului observat anterior (în 1988) de către R. Stricker et al., care a descris creșterea timpului trombinic și două cazuri letale la trei pacienți cardiaci. Ulterior, cazuri similare au fost descrise de către J. Zehnder în 1990, apoi de către T. Ortel în 1994. Până în prezent, în literatura de specialitate au fost raportate peste 100 de cazuri de apariție a anticorpilor după utilizarea trombinei bovine. Deși au fost acumulate date cu privire la efectele adverse ale utilizării trombinei bovine, comercializarea acesteia continua și chiar a crescut. Totuși, în 1996 FDA a anexat la prospectul trombinei bovine un avertisment referitor la posibilitatea apariției complicațiilor imunologice. În pofida acestor mărturii, trombina bovină continuă să fie utilizată pe scară largă. Începând cu 2001 trombina a fost utilizată la mai mult de patru milioane de proceduri în întreaga lume. De menționat că, principala cauză care a determinat popularitatea continuă a trombinei bovine a fost lipsa unui preparat trombinic de alternativă. Astfel, până la mijlocul anului 2007 trombina bovină a fost unicul produs trombinic disponibil. Efectele imunologice adverse asociate cu utilizarea trombinei bovine au contribuit la dezvoltarea unor surse alternative ale trombinei. Prin urmare, în august 2007 FDA a aprobat primul preparat trombinic uman, Evithrom[®] (OmrixTM Biopharmaceuticals, USA), iar în ianuarie 2008 a fost aprobată trombina umană recombinantă, Recothrom[®] (Zymogenetics Inc, USA). Studiile clinice recente cu trombină umană și recombinantă au demonstrat o eficacitate echivalentă și o siguranță imunogenică îmbunătățită în comparație cu trombina bovină.

Interesul sporit pentru utilizarea trombinei ca agent hemostatic se explică prin mecanismul său de acțiune (figura 3.4).

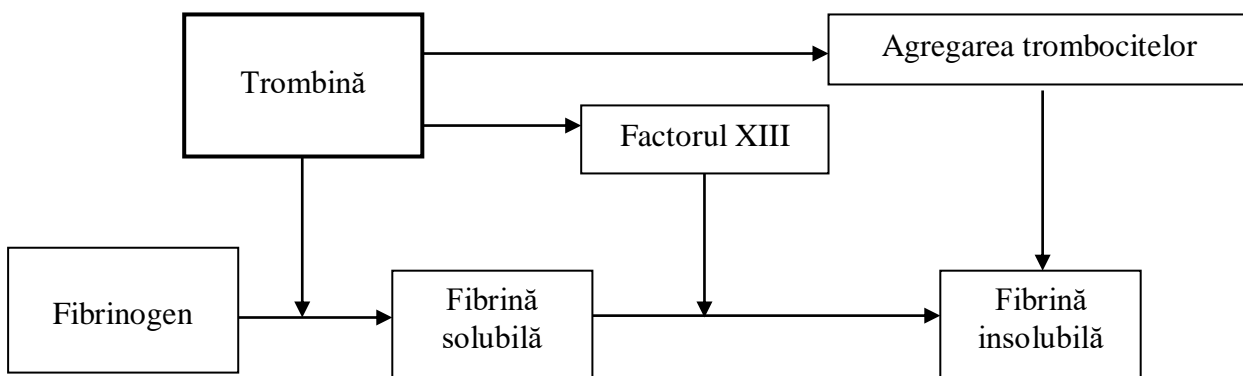


Fig. 3.4. Principiul acțiunii hemostatice a trombinei

Trombina inițiază efectul trombogenezei, utilizând fibrinogenul țesuturilor subiacente ca al doilea component. Trombina convertește fibrinogenul nemijlocit în fibrină (fundamentul unui cheag de sânge), activând concomitent factorul XIII. Acesta din urmă facilitează împletirea și stabilizarea filamentelor de fibrină, ceea ce corespunde fazei de transformare a fibrinei solubile în insolubilă. În afară de aceasta, trombina stimulează agregarea trombocitelor, care, la rândul său, conduce la eliberarea factorilor trombocitari, activatori ai sistemului de coagulare.

Totuși, trebuie de menționat faptul că, prezența fibrinogenului circulant este necesară pentru eficacitatea hemostatică, deoarece trombina își exercită acțiunea sa primară prin interacțiune cu fibrinogenul din sângele pacientului pentru a forma cheagul de fibrină. Prin urmare, se consideră că insuccesul trombinei de a forma cheagul sangvin are loc la pacienții cu afibrinogenemie, o condiție rar întâlnită (un caz la un milion de oameni). Rezultatele cercetărilor autohtone în ceea ce privește eficacitatea trombinei la pacienții cu HPD vor fi prezentate ulterior în punctul 3.1.6.

3.1.5.2. Adezivul fibrinic

O altă etapă novatoare în aplicarea preparatelor trombinice trebuie considerată implementarea adezivului fibrinic (AF), care conține fibrinogen și trombină. AF este ambalat într-o seringă cu cameră dublă, care permite introducerea simultană a trombinei și fibrinogenului la nivelul zonei sângerânde. Trombina descompune fibrinogenul în monomeri de fibrină cu polimerizarea ulterioară și convertirea fibrinei solubile în insolubilă, fapt ce formează un cheag stabil. Produsele comercializate disponibile includ Tisseel® și Evicel®. De menționat că, actualmente toate componentele acestor produse sunt de origine umană. Datele accesibile nu au demonstrat concludent avantajele adezivului fibrinic față de alte remedii hemostatice utilizate în asigurarea hemostazei postextractionale dentare. Astfel, W. Halfpenny și coaut. (2001), în urma

comparării eficacității hemostatice a celulozei oxidate și adezivului fibrinic la pacienții aflați sub medicație anticoagulantă orală (warfarina) în limitele diapazonului terapeutic, au concluzionat că aceste preparate sunt la fel de eficiente și nu prezintă deosebiri semnificative. Totuși, teoretic, un potențial avantaj al utilizării AF ar consta în posibilitatea asigurării hemostazei locale și la pacienții cu un deficit sever de fibrinogen. La neajunsurile acestui produs hemostatic se referă necesitatea utilizării unei seringi speciale cu cameră dublă.

Așadar, agenții hemostatici activi (preparatele trombinice) sunt implicați direct în evenimentele fiziologice finale ale cascadei de coagulare și ocolesc fazele enzimatice inițiale. Acest fapt are o importanță practică majoră în asigurarea hemostazei, deoarece acțiunea sa este mai puțin influențată de posibila carență a propriilor factori de coagulare a sângelui sau de prezența trombocitopatiilor calitative. Preparatele trombinice pot fi utilizate și în prezența medicației antiplachetare și/sau anticoagulante, care sunt frecvent utilizate în medicină.

3.1.6. Metoda de asigurare a hemostazei postextractionale dentare prin aplicarea locală a trombinei umane și acidului aminocaproic de 5%

Luând în considerație neajunsurile metodelor hemostatice tradiționale (descrise mai sus), recent este observată o tendință nouă în asigurarea hemostazei prin aplicarea unor tehnici cât mai puțin traumatizante, minim invazive, care au ca scop micșorarea traumatismului operator. De aceea, este importantă elaborarea și implementarea în practica clinică a metodelor hemostatice locale cu utilizarea agenților „fiziologici” (trombină), capabili de a produce trombogeneza locală rapidă, fără lezarea țesuturilor și cu efect hemostatic sigur.

Pentru asigurarea hemostazei locale, în cadrul studiului efectuat în secția de chirurgie oro-maxilo-facială a IMU din or. Chișinău în perioada anilor 2007-2009 a fost utilizată trombina umană liofilizată, fabricată din plasma sângelui uman în Centrul de hemotransfuzie, Bălți, Republica Moldova. La producerea preparatului plasma donatorilor era testată prin analiza imunoenzimatică ELISA pentru depistarea HbsAg, anticorpilor anti-HBc la hepatita B, anticorpilor anti-VHC la hepatita C, anti-HIV 1 și 2 la HIV-infecție și, de asemenea, se efectua reacția serologică la lues. Suplimentar, în procesul de producere se utilizau diferite metode de inactivare a virușilor: sterilizarea prin ultrafiltrare, utilizând filtrul Millipore, Billerica, SUA; fracționarea în alcool de 96° conform metodei Cohn; congelarea până la -40°C; liofilizarea prin încălzire până la +56°C.

Soluția de trombină umană reprezintă un stimulator similar celui „fiziologic” al trombogenezei locale. Astfel, funcțiile de bază ale trombinei în procesul de hemocoagulare se rezumă la transformarea fibrinogenului în fibrină cu stimularea concomitentă a procesului de agregare a trombocitelor. Principiul acțiunii hemostatice a trombinei umane a fost schematic

demonstrat în figura 3.4. Soluția de trombină, injectată endoalveolar, inițiază efectul trombogenezei, utilizând fibrinogenul țesuturilor subiacente ca al doilea component. Trombina contribuie la transformarea fibrinogenului în fibrină, activând concomitent factorul XIII. Fibrina care se formează, la început este instabilă (solubilă). Sub influența factorului XIII (activat de către trombină) în fibrină se formează legături suplimentare disulfidice și ea devine stabilă (fibrină insolubilă). În afară de aceasta, trombina stimulează agregarea trombocitelor, care, la rândul său, conduce la eliberarea factorilor trombocitari, activatori ai sistemului de coagulare. În acest fel, din punct de vedere teoretic trombina reprezintă un agent hemostatic ideal pentru asigurarea hemostazei în cadrul HPD, administrarea căruia accentuează și stimulează cascada fiziologică de coagulare și nu condiționează necroza țesuturilor.

În literatura de specialitate există unele comunicări referitoare la asigurarea hemostazei locale postextractionale dentare prin utilizarea trombinei, ca agent hemostatic de sine stătător. Astfel, unii autori (Т.Г. Робустова, 2003; Ю.И. Бернадский, 2007) au propus îmbibarea meșelor cu trombină și aplicarea ulterioară a acestora supraalveolar sau tamponarea alveolei cu meșă îmbibată în soluția respectivă. În opinia noastră, soluția de trombină, fiind aplicată pe meșă supraalveolar, inițiază efectul trombogenezei doar pe suprafața marginii alveolare, ci nu pe tot traiectul alveolei. Tamponamentele intraalveolare cu meșe îmbibate în soluție hemostatică întrețin hemostaza inclusiv și prin presiunea mecanică exercitată, astfel împiedicând formarea cheagului sangvin, ceea ce influențează ulterior vindecarea plăgii postextractionale. Pentru evitarea acestor neajunsuri noi am perfecționat metoda de asigurare a hemostazei postextractionale dentare prin utilizarea trombinei umane (Brevet de invenție. MD 84 Z 2009.09.30, BOPI nr. 9/2009) (figura 3.5.A).

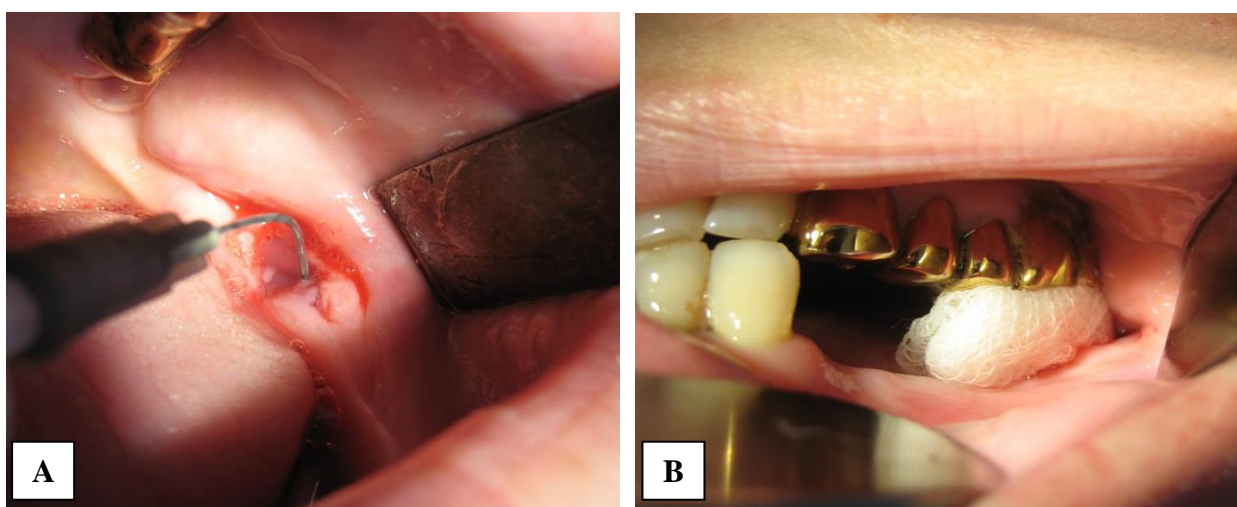


Fig. 3.5. Efectuarea hemostazei locale cu trombină umană și protejarea ulterioară a cheagului sangvin cu acid aminocaproic de 5%: A – Injectarea endoalveolară a trombinei umane; B – Aplicarea locală, necompresivă, a meșei îmbibate în acid aminocaproic de 5%

În acest scop, pulberea uscată de trombină, eliberată în flacoane în doză de 125 UI sau 250 UI, era dizolvată nemijlocit înainte de utilizare în circa 2 ml de soluție fiziologică sterilă. Soluția obținută a fost injectată cu seringă în alveolă lent și fără presiune, prin spațiul dintre marginea cheagului sangvin și marginea alveolei.

În salivă există activatori puternici ai plasminogenului, sub influența cărora are loc transformarea plasminogenului în plasmină, cu descompunerea ulterioară a fibrinei și fibrinogenului. Pentru a inhiba temporar acest proces și a proteja ulterior cheagul sangvin de acțiunea fibrinolitică a plasmiei, noi am utilizat acidul aminocaproic de 5%. Acest preparat antifibrinolitic a fost sintetizat pentru prima dată de către Gabriel și Maas în 1899. Efectele sale biologice au rămas neelucidate până în anul 1957, când, în premieră, a fost demonstrat *in vitro* că acidul aminocaproic blochează activitatea fibrinolitică. Totuși, în practica medicală acidul aminocaproic a căpătat o răspândire largă din 1959, când Okamoto și coaut. au demonstrat *in vivo* efectele acestui preparat. Așadar, efectul antifibrinolitic este datorat inhibării activatorului plasminogenului (fibrinolizinei) și supresiei directe (în măsură mai mică) a plasminei. Astfel, protejarea ulterioară a cheagului sangvin de acțiunea fibrinolitică a plasmiei a fost obținută prin aplicarea locală, necompresivă, a meșei îmbibate în acid aminocaproic de 5% (figura 3.5.B).

Pentru aprecierea eficienței utilizării primare a trombinei umane și acidului aminocaproic de 5% și, de asemenea, pentru relevarea efectelor secundare posibile și complicațiilor potențiale, induse de aplicarea metodei, am efectuat analiza rezultatelor obținute într-un grup de 41 de pacienți cu HPD de diversă etiologie. Vârsta pacienților a variat de la 22 până la 75 de ani, constituind în medie $55,9 \pm 2,3$ ani. Din cei 41 de pacienți supuși hemostazei locale cu trombină umană și acid aminocaproic de 5%, au fost 24 ($58,5 \pm 7,6\%$) femei și 17 ($41,5 \pm 7,6\%$) bărbați.

Cauzele apariției hemoragiei la acești 41 de pacienți au fost următoarele: în 15 ($36,6 \pm 7,5\%$) cazuri – hipertensiunea arterială, în 12 ($29,3 \pm 7,1\%$) – trombocitopenia, în 12 ($29,3 \pm 7,1\%$) – medicația antitrombotică și la 2 ($4,8 \pm 3,3\%$) pacienți – hemofilia (figura 3.6).

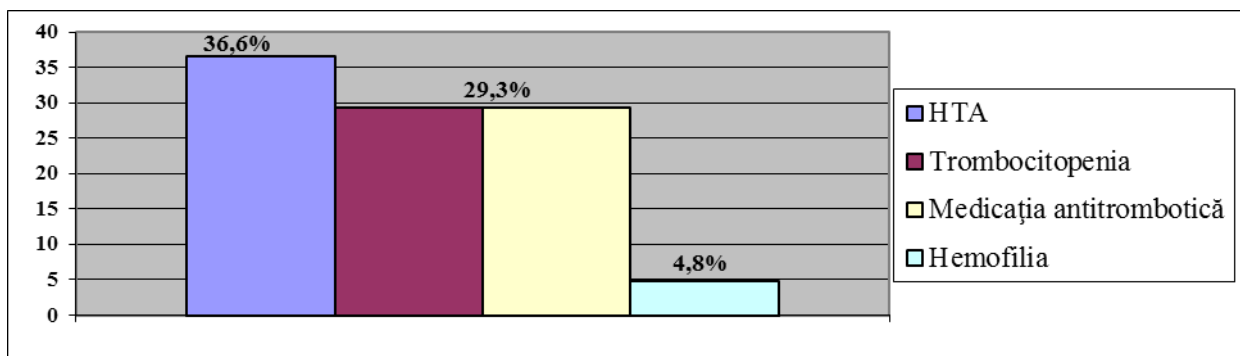


Fig. 3.6. Frecvența factorilor etiologici ai HPD controlate prin aplicarea trombinei umane și acidului aminocaproic de 5% (%)

Din cei 41 de pacienți supuși primar hemostazei locale cu trombină umană și acid aminocaproic de 5%, doar în 6 (14,6±5,5%) cazuri nu s-a reușit obținerea hemostazei inițiale. La 3 (7,3±4,1%) pacienți, în perioada internării în staționar (6,7±1,7 zile), au fost înregistrate RH.

Importanța practică majoră a constat în evaluarea cauzelor ineficienței hemostazei primare prin metoda sus menționată. La un pacient HPD de tip capilar a fost cauzată de o supradozare cu trombostop, suspectată inițial prin creșterea timpului de coagulare Lee-White (16 minute) și confirmată ulterior paraclinic (INR=4,6). La 5 (12,2±5,1%) pacienți, în urma evaluării plăgii postextracționale dentare, s-a constatat prezența hemoragiei arteriale și a supravalorilor tensionale: TA sistolică varia în limitele 160-200 mmHg, iar cea diastolică – 100-110 mmHg. Așadar, la etapa inițială de examinare a acestor 5 (12,2±5,1%) pacienți, s-a presupus ineficiența trombinei umane și a acidului aminocaproic de 5% în cazul hemoragiilor arteriale și prezenței concomitente a HTA moderate (TA sistolică 160-179 mmHg, TA diastolică 100-109 mmHg) sau a HTA severe (TA sistolică \geq 180 mmHg, TA diastolică \geq 110 mmHg), clasificare recomandată de către *World Health Organization/International Society of Hypertension* în 1999.

Bazându-ne pe datele din literatura de specialitate, conform cărora prezența fibrinogenului circulant este absolut necesară pentru eficacitatea hemostatică a trombinei, am considerat importantă studierea parametrilor coagulogramei, inclusiv a conținutului de fibrinogen și a numărului de Tr în sângele pacienților examinați. Valorile medii ale indicilor de bază ai sistemului hemostatic și valorile medii ale timpului de sângerare Duke, timpului de coagulare Lee-White sunt prezentate în tabelul 3.1.

Deși se consideră că insuccesul trombinei de a forma cheagul sangvin are loc la pacienții cu afibrinogenemie, o condiție rar întâlnită (un caz la un milion de oameni), totuși, la cei 6 pacienți, valoarea medie a concentrației fibrinogenului a fost de 2,9±0,1 g/l, cu limita minimă de 2,6 g/l și maximă – 3,3 g/l.

Astfel, studiile noastre au constatat cu certitudine ineficiența metodei propuse la pacienții cu HPD pe un fondal hipertensiv moderat și sever, cu prezența hemoragiei de tip arterial și a sistemului hemostatic intact. Aceste cazuri clinice au fost rezolvate prin aplicarea suturilor și a meșei supraalveolare.

Tabelul 3.1

Indicii hemostazei și valorile medii ale timpului de sângerare Duke, timpului de coagulare Lee-White la pacienții cu HPD supuși primar tratamentului local cu trombină umană și acid aminocaproic de 5% (n=41)

Indicii studiați	Grupul de pacienți la care trombina primară a fost eficientă (n=35)	Grupul de pacienți la care trombina primară a fost ineficientă (n=6)	t	p
Protrombina (%)	83,0±3,2	85,8±10,4	0,35	*
Fibrinogenul (g/l)	2,8±0,1	2,9±0,1	0,71	*
TTPA (sec.)	37,4±1,2	31,7±1,1	3,56	***
Timpul trombinic (sec.)	25,6±1,4	25,2±2,1	0,16	*
Testul cu etanol	negativ	negativ	-	-
Nr. trombocite (x 10 ⁹ /l)	174,9±18,5	216,8±16,4	1,70	*
Timpul de sângerare Duke (min.)	3,4±0,2	2,0±0,0	7,0	****
Timpul de coagulare Lee-White (min.)	9,2±0,5	9,3±1,3	0,14	*

* p>0,05 *** p<0,01 **** p<0,001

La începutul studiului nostru am determinat că aplicarea suturilor la pacienții cu HPD provocată de o supradozare cu anticoagulante orale, provoacă o traumă suplimentară a țesuturilor, ceea ce contribuie inevitabil la mărirea defectului vascular și, în consecință, la intensificarea hemoragiei. Luând în considerație acest fapt, la pacientul cu HPD aflat pe fondal de supradozare cu trombostop au fost utilizate atât măsurile hemostatice locale prin aplicarea repetată a trombinei umane și acidului aminocaproic de 5%, cât și generale (conform indicațiilor medicilor de profil general) prin administrarea în jet a 500 ml de PPC.

Din cei 3 (7,3±4,1%) pacienți cu RH, după aplicarea trombinei umane și a acidului aminocaproic de 5%, la 2 (66,7%) bolnavi cu trombocitopenie hemoragia a fost controlată prin aplicarea repetată a trombinei umane și acidului aminocaproic de 5%. La un (33,3%) pacient cu hemofilie, RH a fost rezolvată prin măsuri hemostatice generale (PPC) și locale (injectarea endoalveolară a soluției de trombină umană și aplicarea necompresivă a meșei îmbibate în acid aminocaproic de 5%).

În același timp, s-a observat eficacitatea metodei propuse la ceilalți 35 de pacienți cu HPD de diversă etiologie (hipertensivă, trombocitopenică, antitrombotică, hemofilică). Este necesar de menționat că, deși în literatura de specialitate sunt discuții largi în ceea ce privește

asigurarea hemostazei postextractionale dentare la pacienții aflați sub medicație antitrombotică cu sau fără anularea acestor remedii, studiul nostru a demonstrat eficacitatea înaltă a trombinei umane și a acidului aminocaproic de 5% la această categorie de pacienți fără suspendarea acestor preparate, cu menținerea INR-lui în limitele diapazonului terapeutic individual recomandat de către medicul curant de profil general al bolnavului.

O analiză deosebită necesită a fi efectuată pentru a determina eficacitatea metodei hemostatice prin utilizarea trombinei umane și a acidului aminocaproic de 5% în cadrul HPD la pacienții cu hemofilie. De menționat că, metoda de bază de tratament al hemofiliei constă în substituția factorului deficitar de coagulare. Totuși, tratamentul transfuzional cu crioplasma nu poate fi apreciat ca optimal. Utilizarea crioplasmei și a crioprecipitatului este însoțită de un șir de complicații care includ și infecțiile hemotransmisibile (hepatita B, C, SIDA etc.), formarea anticorpilor (inhibitorilor) contra factorilor VIII și IX, reacțiile alergice. Deși succesele obținute în transfuziologie au permis de a pregăti preparate moderne pure (concentrate ale factorilor VIII, IX), utilizate pe larg în tratamentul hemofiliei și care sunt supuse unei duble inactivări a virușilor hemotransmisibili, problema asigurării hemostazei la pacienții cu hemofilie rămâne actuală și în prezent. Pentru a utiliza mai puțin tratamentul transfuzional sau a-l evita complet în cazurile posibile, sunt elaborate multiple scheme de terapie a hemofiliei. În ultimii ani o deosebită importanță se acordă măsurilor de hemostază locală care includ aplicarea diverselor substanțe hemostatice: trombină, adeziv fibrinic, acid aminocaproic, acid tranexamic etc. Deși sunt cunoscute multiple preparate și metode hemostatice, apariția dificultăților în realizarea hemostazei locale după extracțiile dentare la pacienții cu hemofilie a servit ca imbold pentru aprecierea eficacității metodei propuse la această categorie de pacienți. În pofida faptului că în studiul respectiv au fost incluși doar 2 pacienți cu hemofilie, totuși, în opinia noastră, orice experiență acumulată contribuie la elaborarea unui management optimal de tratament al acestor pacienți.

Așadar, în primul caz clinic, la indicația medicilor de profil general, cu scop de corecție a factorilor de coagulare, preoperator a fost administrat plasmă proaspăt congelată (PPC) A(II) – 300 ml și crioprecipitat A(II) – 100 ml. Deși în al 10-lea minut postextractional a fost apreciată formarea cheagului sangvin, totuși, în perioada aflării pacientului în staționar (timp de 5 zile) au fost înregistrate 5 recidive hemoragice, care au fost rezolvate prin măsuri hemostatice generale (PPC) și locale (injectarea endoalveolară a soluției de trombină umană și aplicarea necompresivă a meșei îmbibate în acid aminocaproic de 5%). Este necesar de menționat că, la începutul studiului, din cauza experienței limitate la pacienții cu hemofilie, meșa îmbibată cu acid aminocaproic de 5% a fost aplicată doar timp de circa 30 de minute. În al doilea caz clinic (fără

administrarea crioprecipitatului sau a PPC) HPD a fost controlată imediat postextractional doar prin măsuri hemostatice locale cu trombină umană și acid aminocaproic de 5%. În acest caz clinic protejarea ulterioară a cheagului sangvin de acțiunea fibrinolitică a plasmei a fost obținută zilnic prin aplicarea locală necompresivă, de 5 ori/zi, a meșei îmbibate în soluție de acid aminocaproic de 5%. În perioada aflării în staționar (timp de 7 zile) nu au fost înregistrate accidente hemoragice.

Astfel, în calitate de alternativă a tratamentului transfuzional la pacienții cu hemofilie pot fi folosite măsurile hemostatice locale prin aplicații de trombină umană și acid aminocaproic de 5%. Pentru a preveni apariția recidivelor hemoragice la acești pacienți, considerăm obligatorie aplicarea zilnică (supraalveolar, necompresiv) a meșelor îmbibate în soluție de acid aminocaproic de 5% până la vindecarea plăgii postextractionale dentare. Utilizarea metodei propuse permite de a reduce semnificativ administrarea preparatelor antihemofilice, micșorează riscul de apariție a infecțiilor hemotransmisibile și a reacțiilor alergice. Mai mult ca atât, procesul de coagulare a sângelui a fost asigurat local fără aplicarea suturilor, evitând astfel dezavantajele acestora (trauma suplimentară a țesuturilor, creșterea riscului de reapariție a hemoragiei la înlăturarea lor).

În studiul respectiv nu a fost înregistrat nici un caz de reacție alergică la administrarea trombinei umane, nici la utilizarea ei repetată. Trebuie de menționat că toate raportările referitoare la reacția anafilactică, întâlnite în literatura medicală, sunt atribuite în exclusivitate utilizării trombinei bovine. Este cunoscut și un alt efect advers al utilizării trombinei bovine, ce constă în influența acesteia asupra sistemului general de hemocoagulare, cu dezvoltarea unei coagulopatii severe și a hemoragiei masive ulterioare. Mecanismul dezvoltării complicației menționate este legat de formarea anticorpilor (în urma administrării trombinei bovine) care conjugă trombina, fibrinogenul și accelerina (forma activă a factorului V), neutralizând activitatea procoagulantă a acestora. Din aceste considerente, noi intenționat nu am utilizat trombina bovină, dar cea de origine umană. Mai mult ca atât, conform datelor din literatura de specialitate, utilizarea trombinei umane nu se asociază cu dereglări de coagulare și este inofensivă în ceea ce privește dezvoltarea ulterioară a complicațiilor hemoragice și/sau imunologice.

Așadar, metoda propusă de asigurare a hemostazei locale prin utilizarea trombinei umane și a acidului aminocaproic de 5% are următoarele avantaje:

- Este o metodă fiziologică de asigurare a hemostazei postextractionale dentare;
- Este eficientă la pacienții cu HPD de diversă etiologie;

- Este minimal invazivă, ce permite formarea cheagului sangvin, favorizând vindecarea plăgii postextractionale dentare;
- Permite de a reduce semnificativ administrarea preparatelor antihemofilice sau a numărului necesar de hemotransfuzii, astfel micșorând riscul de apariție a diverselor complicații posttransfuzionale (infecțiilor hemotransmisibile, reacțiilor alergice etc);
- În urma utilizării trombinei umane, în alveolă nu rămân produse reziduale sau corpi străini, care eventual ar putea influența vindecarea plăgii postextractionale dentare;
- Tehnica de efectuare este simplă și, prin urmare, poate fi efectuată de orice medic în condiții de ambulator sau staționar fără o pregătire specială;
- Efectul economic al metodei este evidențiat prin lipsa necesității în aparatură și instrumentar deosebit în timpul intervenției, nu este costisitoare;
- Durata scurtă a procedurii;
- Acționează local și nu expune pacientul la complicații sistemice (reacții alergice, coagulopatii etc).

Dezavantajele metodei propuse se reduc la incapacitatea hemostatică a trombinei umane la pacienții cu HPD pe un fondal hipertensiv moderat și sever cu prezența concomitentă a hemoragiei de tip arterial. Aceste cazuri clinice pot fi rezolvate prin aplicarea suturilor și a meșei supraalveolare. De asemenea, teoretic, un potențial dezavantaj al utilizării trombinei umane ar consta în imposibilitatea asigurării hemostazei locale și la pacienții cu un deficit sever al fibrinogenului.

În concluzie este necesar de menționat că, deși posedă unele dezavantaje, metoda propusă de asigurare a hemostazei locale prin utilizarea trombinei umane și a acidului aminocaproic de 5% comportă un grad înalt de siguranță, manifestată prin lipsa acțiunii locale distructive, a efectului coagulării sistemice și a reacțiilor alergice, cu o influență pozitivă semnificativă asupra rezultatelor de bază ale tratamentului la pacienții cu HPD de diversă etiologie.

3.1.7. Agenții hemostatici pasivi

O altă categorie de preparate utilizate frecvent în controlul hemoragiilor reprezintă agenții hemostatici pasivi, cum ar fi colagenul, celuloza, gelatina. Acestea au o structură poroasă care oferă o matrice pentru trombocite și pentru activarea factorilor de coagulare. Însă, acest lucru presupune că trebuie să existe factori de coagulare funcționali pentru formarea cheagului sangvin.

3.1.7.1. Produsele pe bază de colagen

Produsele pe bază de colagen (Collaplug[®], Collatape[®], Helistat[®] etc), în afara presiunii mecanice pe care o realizează, întrețin hemostaza printr-o activare de contact și de promovare a agregării plachetare, ceea ce apare în urma contactului direct dintre sânge și colagen. Produsele

se vor menține la nivelul plăgii postextractionale timp de 2-5 minute pentru obținerea hemostazei și apoi vor fi îndepărtate, repuse sau lăsate. Toate materialele pe bază de colagen se vor resorbi după 14-56 de zile. Deși sunt fabricate din colagen de origine bovină, C. G. Stelea, M. Voroneanu, C. Popa (2008) menționează că acest produs nu prezintă fenomene de alergizare și nu sunt toxice. Totuși, M. Gabay (2006) consideră că colagenul bovin are potențialul de a provoca reacții alergice sau imune. Mai mult ca atât, unii autori (A.K. Lynn, I.V. Yannas, W. Bonfield, 2004) menționează că aproximativ 2%-4% din toată populația are o alergie la colagenul bovin, deși această incidență este relativ scăzută în comparație cu alte manifestări alergice răspândite. Un alt dezavantaj al produselor pe bază de colagen constă în faptul că acestea nu trebuie folosite în plăgile infectate deoarece potențiază multiplicarea bacteriană și pot servi ca suport pentru apariția abceselor.

3.1.7.2. Celuloza oxidată

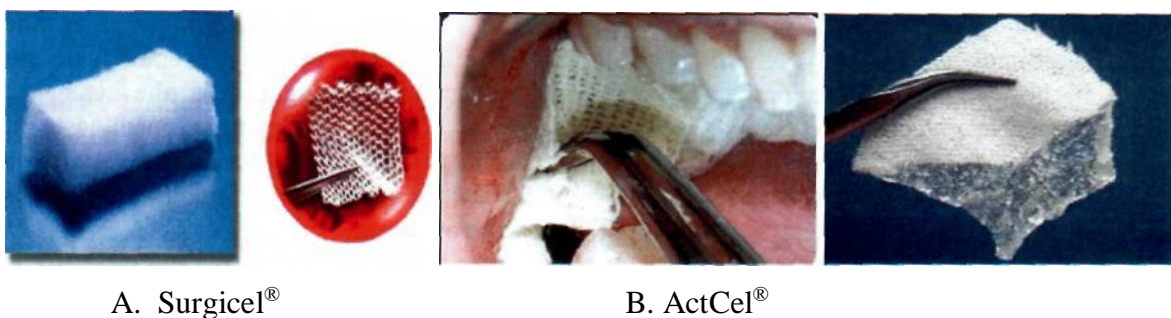
Introdusă în anii 1940, celuloza oxidată este în prezent comercializată sub denumirea Surgicel® (Johnson & Johnson) (figura 3.7.A). Sub formă uscată, aplicată în alveola dintelui extras, celuloza oxidată în contact cu sângele devine o masă brună și adezivă, formând un cheag din săruri ale acidului polianhidroglucuronic și hemoglobină. Suprafața sa electronegativă accelerează formarea cheagului, dând fibrinei o matrice valabilă la care aderă.

Avantajele utilizării produselor pe bază de celuloză sunt:

- ușor de manipulat;
- nu se lipesc de instrumente;
- pot fi tăiate în conformitate cu dimensiunile plăgii sângerânde;
- nu provoacă nici iritații locale, nici reacții alergice.

Aceste produse se supun resorbției într-o perioadă care durează de la 7 la 40 de zile. Cu toate acestea, celuloza oxidată nu se absoarbe precum alte produse. În acest context, câteva cazuri raportate au indicat că celuloza oxidată poate fi recunoscută în urma reintervențiilor chirurgicale. Astfel, Y. Tomizawa (2005) consideră că diferențele în biodegradabilitate (capacitatea de descompunere biologică) pot depinde de cantitatea utilizată, de locul de implantare și de mulți alți factori. De aceea, unii autori (M. Sabel, W. Stummer, 2004; Y. Tomizawa, 2005) recomandă utilizarea materialului în cantități minim posibile, iar dacă hemostaza este obținută, aceste materiale trebuie să fie înlăturate din locul de aplicare. Se estimează că aceste produse inhibă epitelizarea plăgilor, au capacitatea de a întârzia osteoformarea și de a da naștere la chisturi. Un alt neajuns al celulozei oxidate este costul scump al acesteia.

ActCel[®] (figura 3.7.B) este un agent hemostatic topic nou realizat din celuloză tratată și sterilizată și disponibil într-o formă asemănătoare Surgicel-ului deși este ușor mai friabil. Acest material nu conține aditivi chimici, trombină sau colagen și este hipoalergenic. În contact cu sângele se mărește de 3-4 ori față de dimensiunea inițială și este aproape imediat convertit în gel. Disoluția completă a produsului se produce în 1-2 săptămâni. Datorită purității și degradării sale rapide în produși finali biocompatibili (glucoză, apă), ActCel[®] nu afectează vindecarea plăgii. Mecanismele de acțiune a ActCel[®]-ului sunt multiple, stimulând procesul de coagulare biochimic prin stimularea agregării plachetare și fizic prin stabilizarea tridimensională a cheagului.



A. Surgicel[®]

B. ActCel[®]

Fig. 3.7. Preparatele hemostatice pe bază de celuloză oxidată (A - Surgicel[®]; B - ActCel[®]) (citată din C.G. Stelea, M. Voroneanu, C. Popa. Vindecarea postextracțională – între complicație locală, iatrogenie și malpraxis, 2008, p. 143)

După o leziune plachetele sunt activate, modificându-și forma discoidă într-o formă sferică. Plachetele eliberează factori cum ar fi tromboxanul A₂ care stimulează la rândul lui activarea altor plachete. Plachetele prezintă receptori care ajută la adeziunea lor la pereții vasculari, colagen și la alte plachete. S-a demonstrat faptul că ActCel[®]-ul, prin textura sa, încetinește fluxul vascular și reduce timpul de eliberare a trombinei. Astfel, crește adeziunea plachetară, fiind redus timpul de stabilizare a cheagului.

Cheagul instabil va fi înlocuit cu un cheag puternic, rezilient printr-o cascadă de evenimente. Această cascadă implică o serie de reacții interdependente, mediate enzimatic și inițiate de degranularea plachetară sau de eliberarea tromboplastinei activate de la nivelul pereților vasculari lezați. Reacția fundamentală este generarea trombinei și fibrinei din protrombină, respectiv fibrinogen.

O altă caracteristică specială a ActCel[®]-ului o reprezintă proprietățile sale bacteriostatice. Această caracteristică este importantă pentru aplicarea în plăgile contaminate sau în cavități unde este dificil de menținut un câmp steril.

Indicațiile de utilizare a ActCel[®]-ului sunt controlul sângerării și protecția plăgilor din cavitatea orală. Acestea includ hemoragii minore, prevenirea osteitei alveolare în momentul extracției molarilor de minte mandibulari sau ca adjuvant pentru controlul hemoragiei arteriale

(la început se oprește hemoragia arterială prin alte metode, iar apoi se plasează ActCel® în scopul stabilizării cheagului).

3.1.7.3. Bureții resorbabili din gelatină

Bureții resorbabili din gelatină au fost introduși pentru prima dată în anii 1940 pentru intervențiile neurochirurgicale. Produsele pe bază de gelatină sunt disponibile sub formă de bureți de origine bovină sau porcină. Gelfoamul® (Pharmacia) este unul din cei mai comuni agenți utilizați pentru controlul sângerărilor minore (figura 3.8).



Fig. 3.8. Gelfoam®

Este un burete poropliabil, realizat din gelatină de la nivelul pielii de porc, uscată și sterilizată. Modul de acțiune a Gelfoamului nu este pe deplin înțeles, dar, spre deosebire de colagen, se pare că este legat de formarea unei matrici mecanice care facilitează coagularea mai mult decât să afecteze mecanismul de formare a cheagului. Astfel, acest agent poate absorbi de 45 de ori mai mult decât greutatea sa proprie și să se extindă la aproximativ 200% din volumul său inițial. Acest lucru facilitează concentrarea factorilor de coagulare la locul de sângerare. Gelfoamul se lichefiază într-o săptămână și este complet resorbit în 4-6 săptămâni. Deși sunt frecvent utilizate, produsele pe bază de gelatină au un șir de neajunsuri: gelatina înmuiată în sânge tinde să se lipească de instrumentele chirurgicale, ceea ce creează dificultăți în manipulare. În plus, bureții de gelatină sunt ușor de dislocat, deoarece aceștea nu formează o legătură strânsă cu sursa sângerândă. Extrem de rar se pot înregistra reacții adverse sub formă de hematoame, reacții la corpi străini, fibroză excesivă, sindromul de șoc toxic, febră și nerealizarea absorbției.

3.1.7.4. Ceara osoasă

Ceara osoasă (Ethicon) este un amestec steril de ceară de albine, parafină și isopropil palmitat (un agent de înmuiere) împachetat în ambalaje individuale (figura 3.9).



Fig. 3.9. Ceara osoasă

Ea este utilă atunci când sângerarea își are originea într-un canal vascular local vizibil din os și cunoscut sub denumirea de „*bone bleeder*”. Sîngerarea are loc în general după extracția molarilor de minte mandibulari.

Ceara este suficient de pliabilă astfel încât să fie plasată în canalul vascular, tamponând sursa hemoragică. Ceara osoasă nu este resorbabilă, iar datorită efectului său advers posibil asupra osteogenezei, trebuie să avem mare grijă atunci când ne așteptăm la o regenerare osoasă (ex. un viitor situs implantar). Au fost raportate reacții inflamatorii ușoare ale țesuturilor adiacente situsului de plasare a cerii osoase. Ceara osoasă poate preveni curățarea bacteriilor din regiunile infectate.

Deși agenții hemostatici pasivi se folosesc pe larg în practica medicală, rezultatele unor studii clinice sunt contradictorii și demonstrează, totuși, prezența unor neajunsuri comune:

- Extinderea unui agent hemostatic pasiv poate duce la afectarea terminațiilor nervoase;
- Agenții hemostatici pasivi nu aderă puternic la țesutul umed și, prin urmare, au un impact redus asupra sângerărilor active din plagă;
- Prezența fizică a acestor agenți poate contribui la confuzii în stabilirea ulterioară a diagnosticului imagistic, deoarece pot fi deosebite cu dificultate de o tumoră sau abces. Din acest motiv, unii autori recomandă ca informațiile cu privire la utilizarea agenților hemostatici, inclusiv denumirea agentului, locul aplicării, precum și cantitatea utilizată, să fie documentate în fișa de înregistrare a pacientului chirurgical pentru a evita interpretarea greșită a eventualului diagnostic imagistic;
- Orice produs rezidual, rămas la locul aplicării, poate provoca o eventuală reacție a organismului la prezența corpului străin, inflamație cronică sau infecție, care ar putea provoca formarea unui granulom și împiedica vindecarea optimală a plăgii. În acest sens, au fost raportate cazuri de apariție a granuloamelor după utilizarea agenților hemostatici pasivi.

Astfel, conform datelor din literatură, este atestată lărgirea diapazonului preparatelor utilizate în cadrul HPD, din contul implementării pe larg a preparatelor hemostatice active și pasive, fiecare având avantajele și dezavantajele sale.

Pentru a crește eficacitatea produsului final, unii autori (A.A. Тимофеев, 2002; K. Björnses, J. Holst, 2007; M.J. Hartman, 2007; W.D. Spotnitz, 2007) recomandă combinarea agenților hemostatici absorbabili (bureți din gelatină, celuloză oxidată, produse pe bază de colagen) cu trombină, iar alții (D. Blinder, 2001; F.A. Al-Belasy, M.Z. Amer, 2003; S. Salam, H. Yusuf, A. Milosevic, 2007; Y. Morimoto, H. Niwa, K. Minematsu, 2008) – cu aplicarea suturilor.

3.1.8. Proprietățile agentului hemostatic ideal

Deși proprietățile unui agent hemostatic ideal variază în funcție de specialitatea chirurgicală, ca urmare a diferitor cerințe, unele caracteristici sunt evaluate ca universale și anume:

- Rapide și eficiente în controlul hemoragiei;
- Capacitatea de a lua contact eficient cu suprafața sângerândă;
- Un profil acceptabil de reacții adverse;
- Ușor de manevrat;
- Simple în preparare;
- Disponibile în multiple forme de livrare corespunzătoare pentru diferite tipuri de sângerări;
- Active și compatibile cu particularitățile fiziologice ale pacienților.

Conform unor surse (T.W. Kraus et al., 2005), prin participarea activă la cascada de coagulare și ocolind fazele enzimatică inițiale, agenții hemostatici activi corespund în măsură mai mare criteriilor unui agent hemostatic ideal. Aceste preparate au un debut rapid de acțiune, oferind o hemostază în decurs de 10 minute la mulți pacienți. Mai mult ca atât, sunt utilizați cu ușurință, au un profil acceptabil de reacții adverse, au mai multe opțiuni de livrare, contribuie la scăderea numărului necesar de hemotransfuzii, reduc durata procedurilor chirurgicale și sunt comercializați la preț avantajos. Acțiunea lor este mai puțin influențată de posibila carență a propriilor factori de coagulare a sângelui sau de prezența trombotopatiilor calitative. În plus, în urma utilizării trombinei, în alveolă nu rămân produse reziduale sau corpi străini care eventual ar putea influența vindecarea plăgii postextractionale.

3.2. Tratamentul general al pacienților cu sindrom hemoragipar

Hemoragiile postoperatorii endobucale, reprezentând în foarte multe cazuri manifestarea clinică locală a unor stări generale care tulbură mecanismul hemostazei, este indispensabil ca îngrijirile locale să fie asociate cu un tratament general adecvat.

Tratamentul general va urmări: restabilirea condițiilor normale ale hemostazei spontane, oprirea hemoragiei, tratând cauza generală care a favorizat-o.

Până la concretizarea factorului etiologic al hemoragiei poate fi administrat:

- intravenos, lent 10 ml soluție clorură de calciu (gluconat de calciu) de 10%.
- intravenos sau intramuscular soluție Etamsilat (Dicinon) de 12,5%, 2-4 ml la prima injecție, apoi la fiecare 4-6 ore câte 2 ml sau 2 comprimate (500 mg).

Etamsilatul posedă efect angioprotector și procoagulant prin stimularea formării tromboplastinei, fără a modifica indicele protrombinic. Efectul hemostatic se manifestă după introducerea i/v peste 5-15 min., i/m – 30-40 min., cu efect maxim la 1-2 ore, menținându-se 4-6

ore și treptat micșorându-se până la 24 de ore. După ingerarea orală efectul maxim se manifestă peste 3 ore.

Concomitent cu aceste medicamente, este necesar de administrat intravenos 2-4 ml soluție acid ascorbic de 5%.

În hipoprotrombinemii se indică preparate din grupul vitaminei K: fitomenadiona (vitamina K₁) administrată pe cale orală, la 30 minute postprandial, câte 0,01-0,02 g de 3-4 ori pe zi (până la 6 ori pe zi) sau vicasol (vitamina K₃, menadionă) oral câte 0,015-0,03 g de 2-3 ori pe zi sau i/m câte 1-2 ml de 1% pe zi timp de 3-4 zile. În cazul activității fibrinolitice crescute a sângelui se indică câte 100 ml de acid aminocaproic de 5% în perfuzie, lent, i/v. În cazul permeabilității vasculare crescute se indică rutină câte 1 comprimat (0,02-0,05 g) de 2-3 ori pe zi sau ascorutin (conține acid ascorbic și rutină câte 0,05 g și 0,2 g de glucoză). La pacienții cu hipertensiune arterială se administrează antihipertensive.

În hemoragii grave se impune de urgență refacerea masei circulante prin administrarea de plasmă, soluții macromoleculare și sânge.

Metoda de bază de tratament al hemofiliei constă în substituția factorului deficitar de coagulare. Astfel, la pacienții cu hemofilie se administrează plasma antihemofilică sau crioprecipitat de plasmă antihemofilică. Crioprecipitatul, în afară de factorul VIII, fibrinogen, factorul Willebrand, factorul fibrinstabilizator, conține în cantități mici și alți factori de coagulare a sângelui, inclusiv și factorii VII și X. Utilizarea crioplasmei și a crioprecipitatului este însoțită de un șir de complicații serioase care includ și infecțiile hemotransmisibile (hepatita B, C, SIDA etc.), formarea anticorpilor (inhibitorilor) contra factorilor VIII și IX, reacțiile alergice.

Necesită menționare faptul că, tratamentul general în cadrul hemoragiilor apărute pe un teren hemoragipar reprezintă o problemă extrem de complexă, foarte costisitoare și care se realizează numai în echipă interdisciplinară, în condiții obligatorii de spitalizare, succesul acesteia depinzând de coordonarea reciprocă a acțiunilor medicului stomatolog, terapeutului și/sau a hematologului.

CAPITOLUL 4

PROFILAXIA ACCIDENTELOR HEMORAGICE SEVERE ȘI TROMBOEMBOLICE LA PACIENȚII AFLAȚI SUB TRATAMENT ANTITROMBOTIC

4.1. Evaluarea preoperatorie a stării sistemului hemostatic

Managementul cel mai corect al hemoragiei îl reprezintă prevenția. Aceasta include un istoric preoperator corect, examen clinic atent, familiarizarea medicului cu afecțiunile hemoragice, o tehnică intraoperatorie meticuloasă, recomandări și îngrijiri postoperatorii adecvate.

Pacienții care urmează să fie supuși intervențiilor chirurgicale pot avea mai mult sau mai puțin o combinație de probleme generale, cunoscute sau necunoscute atât de medic, cât și de pacient, care pot influența asupra hemostazei. În mod tradițional, evaluarea preoperatorie a riscului hemoragic cuprinde anamneza, examenul clinic și testarea de laborator. În pofida faptului că în condiții de ambulator efectuarea unui examen general complet este relativ dificilă, am propus un chestionar (Anexa 2) ce conține întrebări precise (țintite), în scopul obținerii datelor necesare și suficiente pentru precizarea stării sistemului hemostatic al pacientului. Astfel, pentru depistarea semnelor de sângerare sporită, la interogare, preoperator, pacienții vor răspunde la un șir de întrebări. Concomitent, prin aceste întrebări pot fi decelate informații despre prezența sau lipsa unor afecțiuni generale preexistente, cât și a medicamentelor care pot influența asupra hemostazei.

Prin colectarea datelor cu ajutorul chestionarului propus, am constatat că riscul de apariție a complicațiilor hemoragice poate fi apreciat preoperator prin răspunsurile la întrebările chestionarului. Dacă răspunsurile la aceste întrebări au fost negative, cu mare probabilitate se poate presupune că la bolnavul examinat sunt în normă funcțiile sistemului de hemostază. În mod invers, pacienții cu datele anamnezei suspecte la dereglarea hemostazei (prezența în anamneză a episodului hemoragic) necesită o investigație preoperatorie. În acest context, unele diateze hemoragice (trombocitopenia, trombocitopatia, vasopatiile) pot fi depistate prin creșterea timpului de sângerare Duke (>5 minute), iar insuficiența severă a factorilor de coagulare, supradozarea cu anticoagulante - prin creșterea timpului de coagulare Lee-White (>12 minute).

Astfel, pentru a aprecia prezența sau absența patologiei hemostazei primare, este necesar de a determina timpul de sângerare Duke (figura 4.1). În acest scop, pulpa degetului IV se înțeapă cu ajutorul scarificatorului la o profunzime de 3,5 mm (marcată prin prezența stoperului), fără a aplica o presiune asupra degetului respectiv (figura 4.1.A). Acest moment se cronometrează cu ajutorul acelor de ceasornic. Ulterior, fiecare picătură de sânge se absoarbe cu ajutorul hârtiei absorbabile, astfel se evită, prin inspecție, apariția contactului dintre hârtie și

piele (figura 4.1.B). Acest procedeu se repetă în continuare până la ultima picătură sangvină apărută pe suprafața pielii. Absența următoarei picături se va interpreta ca sfârșitul timpului de sângerare (figura 4.1.C). Conform datelor din literatura de specialitate, valorile normale ale timpului de sângerare Duke, la pacienții cu un sistem hemostatic necompromis, variază în limitele 2-4 minute. Acest test reflectă elasticitatea vaselor sangvine, capacitatea lor de a se spasma la traumare, funcția de adezivitate și agregabilitate a trombocitelor. Așadar, creșterea timpului de sângerare peste 5 minute sugerează prezența unei eventuale dereglări a hemostazei primare (vasculo-trombocitare), ceea ce poate fi întâlnită în caz de trombocitopenie, trombocitopatie, boala von Willebrand, vasopatie.

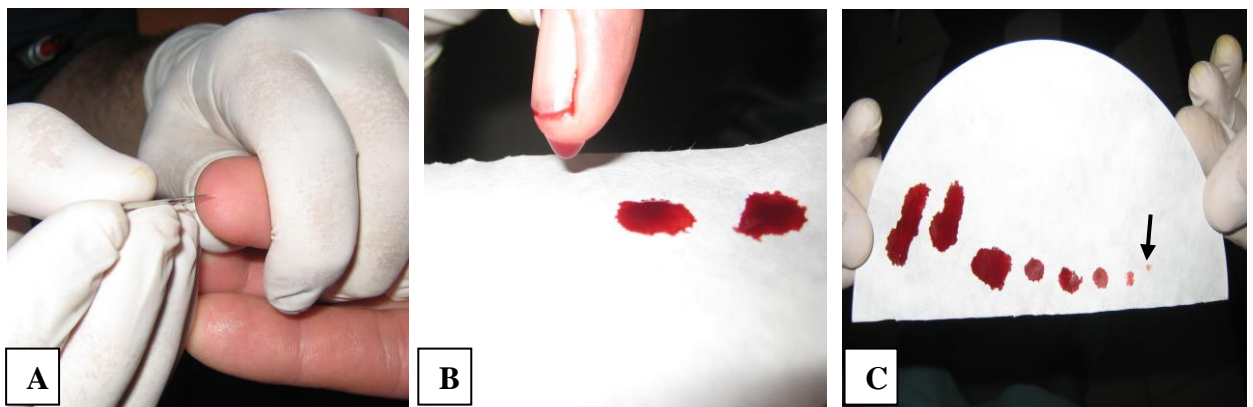


Fig. 4.1. Determinarea timpului de sângerare Duke: A - Înțeparea pulpei degetului IV cu ajutorul scarificatorului; B - Absorbirea picăturilor de sânge prin intermediul hârtiei absorbabile; C - Ultima picătură sangvină absorbită (indicată cu săgeată)

Pentru a aprecia prezența sau absența patologiei hemostazei secundare este necesar de a determina timpul de coagulare Lee-White (figura 4.2). În acest scop, într-o eprubetă de sticlă (fără conservanți), la temperatura camerei se recoltează circa 1 ml de sânge venos, cronometrând timpul (figura 4.2.A). Ulterior, eprubeta se înclină periodic (la fiecare 20-30 de secunde) la aproximativ 45° (figura 4.2.B), până când se apreciază, prin inspecție, coagularea sângelui (figura 4.2.C). Astfel, formarea cheagului sangvin în eprubetă este interpretată ca sfârșitul timpului de coagulare. Acest timp reflectă activitatea procesului de formare a activatorilor protrombinei și în normă variază între 8-12 minute. Creșterea timpului de coagulare indică o eventuală insuficiență severă a factorilor de coagulare, trombocitopenie, supradozare cu anticoagulante. Micșorarea acestui timp indică o stare de hipercoagulare, tromboze. Necesită menționare faptul că, deși determinarea timpului de coagulare a sângelui depistează numai schimbări considerabile în sistemul de coagulare, la acest test se apelează des în practica medicală.

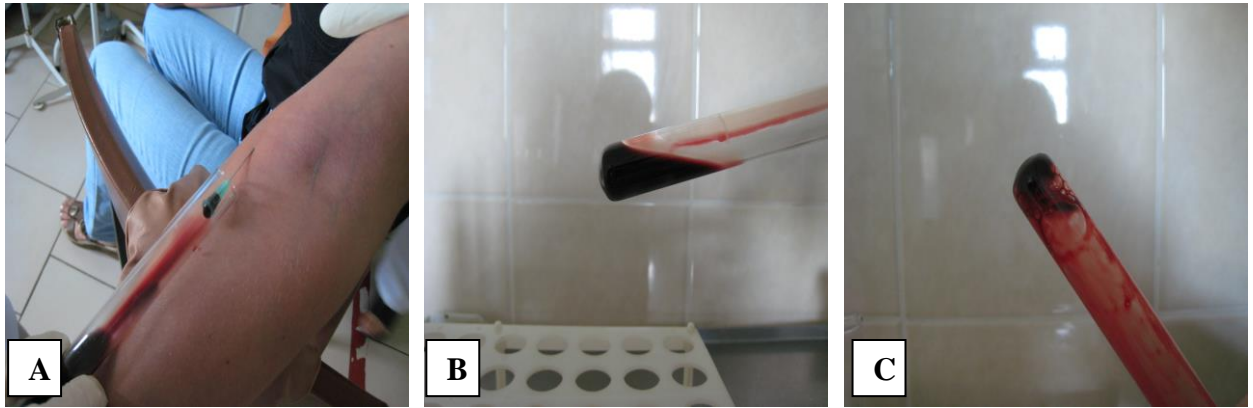


Fig. 4.2. Determinarea timpului de coagulare Lee-White: A - Recoltarea sângelui venos; B - Înclinarea periodică a eprubetei; C - Coagularea sângelui în eprubetă

Aceste investigații (teste de orientare) au un șir de avantaje: pot fi efectuate de orice medic în policlinică sau în condiții de staționar, tehnica de efectuare este simplă, durata procedurii e scurtă, nu necesită aparatură și instrumentar deosebit.

4.2. Valoarea INR-lui în identificarea riscului hemoragic și tromboembolic

Monitorizarea frecventă a tratamentului anticoagulant este obligatorie pentru a ști în permanență care este necesarul individual de medicament pentru obținerea efectului terapeutic, influența potențială asupra coagulării a altor factori asociați și care este riscul de hemoragie apreciabil când anticoagularea depășește limitele terapeutice. În acest scop, efectul anticoagulant al cumarinicelor se apreciază prin monitorizarea timpului de protrombină, reprezentat de Raportul Internațional Normalizat, denumit (în engleză) *International Normalized Ratio* (INR). INR-ul a fost introdus în 1983 de către Comitetul Standardelor Biologice ale OMS (*World Health Organisation Committee on Biological Standards*). INR-ul se calculează prin raportul dintre timpul protrombinic (TP) al pacientului și TP al plasmei normale de control, ridicat la puterea valorii indicelui internațional de sensibilitate, denumit (în engleză) *International Sensitivity Index* (ISI). Datele despre ISI se anexează la descrierea tuturor seturilor pentru determinarea TP. Un pacient cu un sistem de coagulare normal are un INR de 1,0 sau aproape de 1,0 (0,7-1,3). El crește la pacienții cu afecțiuni hepatice, deficit de vitamină K, coagulare intravasculară diseminată, deficite de factorii VII, X, V și la cei tratați cu anticoagulante orale.

Cu cât INR-ul e mai înalt, cu atât hipocoagularea e mai pronunțată și prin urmare complicațiile hemoragice sunt mai frecvente, mai periculoase și invers, cu micșorarea valorilor INR-lui sub limitele diapazonului terapeutic crește riscul de apariție a evenimentelor tromboembolice.

Frecvența măsurării INR-lui trebuie să fie:

- zilnică de la instituirea tratamentului și până la obținerea valorii dorite a INR-lui, cel puțin 2 zile la rând;
- săptămânală în prima lună de tratament;
- lunară în perioada următoare de tratament.

În mod ideal, INR-ul trebuie să fie apreciat în termen de 24 de ore înainte de orice intervenție chirurgicală orală, dar, pentru pacienții care au un INR stabil, este acceptabilă aprecierea acestuia în termen de 72 de ore preoperator.

Nivelul terapeutic al anticoagurării depinde de indicația pentru care se administrează și valorile INR-lui (în majoritatea situațiilor clinice) variază în limitele 2,0-4,0. Însă, uneori (la pacienții cu un prim episod neprovocat de tromboza venoasă profundă sau embolism pulmonar, după primele 3 luni de tratament, în cazul în care nu este posibilă testarea INR-lui la interval de 4 săptămâni pentru monitorizarea tratamentului; prevenția primară a infarctului miocardic la pacienții cu risc crescut), intervalul terapeutic al INR-lui este în limitele 1,5-1,9. Indicațiile terapiei cu MAO, valorile recomandate ale INR-lui și durata tratamentului sunt prezentate în anexa 3.

Este necesar de menționat faptul că, în virtutea proprietăților sale farmacologice, acidul acetilsalicilic, spre deosebire de anticoagurantele indirecte (acenocumarol, warfarină), nu necesită monitorizare de laborator a coagurării. În pofida acestui fapt, pacienții aflați pe fondal de antiagregante plachetare, nu necesită monitorizare prin aprecierea INR-lui.

Deși sunt publicate multiple ghiduri și recomandări în tromboprofilaxie, modul în care sunt aplicate recomandările în practica medicală reprezintă o problemă doar parțial rezolvată. Studiile care au urmărit acest aspect sugerează că tromboprofilaxia farmacologică este subutilizată la 30-50% dintre pacienții cu risc tromboembolic. Acest fapt expune pacienții la un risc crescut atât hemoragic, cât și tromboembolic. Conform cercetărilor efectuate, din 33 de pacienți aflați sub MAO, în 11 (33,3%) cazuri efectul acestor preparate nu a fost monitorizat. În acest context, timp de 2-3 luni valorile INR-lui nu au fost apreciate la 6 pacienți, între 4-6 luni – la 3 pacienți și > 12 luni – la 2 pacienți.

Anularea anticoagurantelor este deseori neargumentată în practica medicală. Astfel, în cadrul studiului nostru, în urma anamnezei s-a constatat că din cei 38 de pacienți, în 7 (18,4±6,3%) cazuri (figura 4.3), pentru a preveni apariția hemoragiei, medicația anticoagurantă orală a fost anulată cu o zi preextractional. În 4 (57,1%) cazuri pacientul a anulat anticoagurantul de sine stătător, în 2 (28,6%) cazuri – la recomandarea medicului stomatolog și într-un caz (14,3%) – la indicația medicului de familie. În pofida faptului că durata efectului trombostopului

după sistarea tratamentului este de 48-72 de ore, iar în cadrul warfarinei și mai mult (5-7 zile), constatăm că anularea acestor preparate cu o zi preoperator nu a fost justificată, cel puțin din punct de vedere teoretic. În cele din urmă, sângerarea plăgilor postoperatorii a continuat, pacienții fiind nevoiți să solicite acordarea asistenței medicale specializate. Totodată, este necesar de recunoscut faptul că acești pacienți, în urma anulării neargumentate a medicației anticoagulante, au fost expuși riscului tromboembolic.

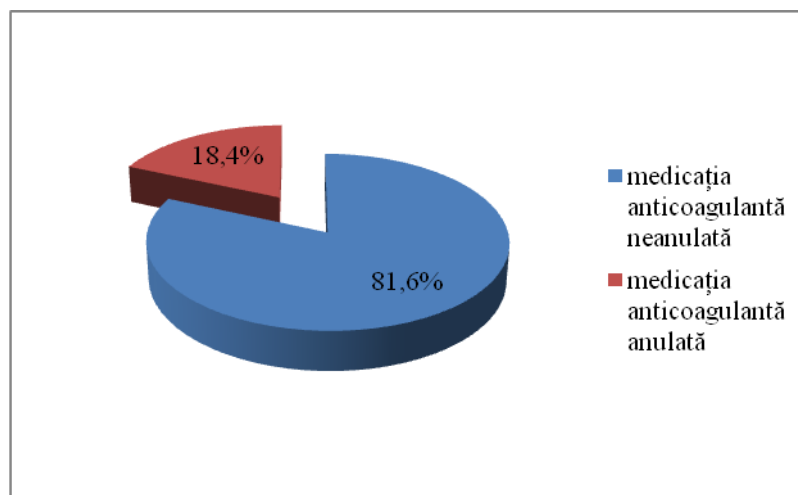


Fig. 4.3. Frecvența anulării medicației anticoagulante orale apreciate în urma anamnezei (%)

M. Wahl și J. Howell, în urma sondajului efectuat în 1995, au constatat că majoritatea medicilor practicieni (73%) au recomandat anularea terapiei cu warfarină în unele proceduri dentare, inclusiv extracții dentare. Totuși, anularea acestor medicamente expune pacientul riscului major de apariție a complicațiilor tromboembolice cu potențial semnificativ de morbiditate. Astfel, M. Wahl (1998) a studiat impactul anulării terapiei anticoagulante în stomatologie, prin analizarea a 542 de cazuri documentate, implicând 493 de pacienți, la care tratamentul anticoagulant a fost întrerupt înaintea procedurilor dentare variate. El a raportat că 4 pacienți au prezentat evenimente tromboembolice letale (2 tromboze cerebrale, un infarct miocardic, o embolie neidentificată); un pacient a prezentat 2 complicații tromboembolice neletale (o embolie cerebrală, o embolie a arterei brahiale). Incidența complicațiilor tromboembolice grave a constituit 1%. Această cercetare a fost mult criticată din cauza că durata stopării medicației anticoagulante a fost mai lungă decât de obicei (5-19 zile) sau necunoscută. Totuși, există mai multe cazuri documentate de complicații embolice grave la pacienții la care a fost retras tratamentul cu warfarină pentru tratament stomatologic. În acest context, unele surse au raportat că la 14 din 17 pacienți (71% din cazuri), la care warfarina a fost anulată, au apărut evenimente embolice. Trei dintre aceste embolii au avut loc în termen de 5 zile de la întreruperea tratamentului. Mai mult ca atât, unele surse bibliografice menționează că la protezații cu valve

mecanice, chiar și în terapia cu warfarină (menținând valorile INR-ului între 3,0-4,5), riscul tromboembolismului rămâne majorat (în special pe parcursul primului an după intervenție) și constituie 0,2% incidente fatale și 2% nefatale pe an.

Deși teoretic este posibil, totuși nu există cazuri grave bine documentate de complicații hemoragice postoperatorii după intervențiile chirurgicale stomatologice la pacienții care urmează un tratament anticoagulant oral în limitele diapazonului terapeutic. M. Wahl (2000) a estimat incidența accidentelor hemoragice la 950 de pacienți aflați sub tratament anticoagulant și supuși la 2400 de proceduri dentare individuale. Numai 12 pacienți (<1,3%) au prezentat hemoragie necontrolată prin măsuri locale și nici un pacient nu a decedat. Din acești 12 pacienți, 7 au avut un nivel anticoagulant mai mare decât cel recomandat, 3 au urmat un curs de antibiotice postoperator, care probabil au interacționat cu warfarina și 2 au efectuat băi bucale de 4 ori/zi imediat postoperator, ceea ce vine în contradicție cu recomandările standard care susțin că băile bucale sunt contraindicate până la 24 de ore.

Așadar, aprecierea valorilor INR constituie o metodă obligatorie de evaluare preoperatorie a efectului anticoagulantelor orale la această grupă de pacienți.

4.3. Managementul intervențiilor chirurgicale la pacienții aflați sub medicație antitrombotică

4.3.1. Particularitățile extracțiilor dentare

În literatura de specialitate au fost raportate multiple studii de evaluare a extracțiilor dentare la pacienții aflați sub MAO, fiind propuse diferite abordări, și anume:

1. Suspendarea tratamentului anticoagulant oral cu câteva zile preextractional;
2. Suspendarea anticoagulantelor orale și administrarea heparinei înainte de tratamentul stomatologic;
3. Reducerea (fără suspendare) terapiei anticoagulante;
4. Menținerea neschimbată a tratamentului anticoagulant și aplicarea diferitelor măsuri hemostatice locale, cu menținerea valorilor INR-ului <2,5 sau INR <4,0.

Deși teoretic este posibil, totuși nu există cazuri grave bine documentate de complicații hemoragice postoperatorii după intervenții stomatologice chirurgicale la pacienții cărora li s-a administrat MAO în limitele diapazonului terapeutic. Există, însă, cazuri documentate de apariție a complicațiilor tromboembolice, cu incidente fatale sau de invaliditate, în urma anulării MAO.

Conform studiilor efectuate, la pacienții, INR-ul cărora (la internare) a fost sub limitele diapazonului terapeutic (<2), pentru a preveni accidentele tromboembolice, doza anticoagulantului a fost majorată individual (inclusiv preextractional) până la ajustarea INR-ului

la limitele terapeutice. Rezultatele obținute în urma ajustării dozei medicației anticoagulante orale sunt prezentate în tabelul 4.1.

Tabelul 4.1

Valorile INR-lui la internare și la externare al pacienților aflați sub MAO (n=33)

Valorile INR	La internare		La externare		P
	N	P±ES%	N	P±ES%	
1,0 – 1,9	15	45,5±8,7	-	-	****
2,0 – 2,5	10	30,3±7,9	28	84,8±6,2	****
2,6 – 3,0	3	9,1±5,0	4	12,1±5,7	*
3,1 – 3,5	1	3,0±2,9	1	3,0±2,9	*
3,6 – 4,0	1	3,0±2,9	-	-	*
4,1 – 4,5	-	-	-	-	-
4,6 – 5,0	3	9,1±5,0	-	-	*

* p>0,05 **** p<0,001

După cum se observă din tabel, INR-ul (la internare) $\leq 1,9$ a fost apreciat la 15 (45,5±8,7%) pacienți, la care, cu scop de micșorare a riscului de apariție a evenimentelor tromboembolice, doza de anticoagulant a fost mărită până la ajustarea INR-lui la valorile diapazonului terapeutic (2,0-4,0). În 15 (45,5±8,7%) cazuri INR-ul a fost în limitele diapazonului terapeutic și doza de anticoagulant nu a fost modificată. La 3 (9,1±5,0%) pacienți a fost constată o supradozare cu anticoagulante indirecte, valorile INR-lui la internare fiind în limitele 4,6-5,0.

La pacienții cu supradozaj, doza anticoagulantului a fost micșorată și ulterior menținută în limitele terapeutice. În rezultat am determinat că toți pacienții, în urma administrării dozei individuale de anticoagulant, au fost externați cu INR-ul în limitele 2,0-3,5, adică în limitele diapazonului terapeutic. Astfel, au fost evitate complicațiile tromboembolice, mai ales la pacienții internați cu valorile INR-lui sub limitele terapeutice.

Modificarea (majorarea) preextrațională a dozei MAO la pacienții cu INR-ul (la internare) sub limitele diapazonului terapeutic este reflectată în următorul caz clinic.

Pacientul C. V., în vârstă de 57 de ani, nr. fișei medicale 21485, a fost internat în secția de chirurgie OMF pe 18.11.2008, cu următoarele acuze: prezența resturilor radiculare la mandibulă pe stînga, care periodic provoacă senzații dureroase și discomfort; slăbiciuni generale pronunțate.

Din anamneză – senzațiile dentare dureroase au apărut cu 10-11 zile înainte de adresare. Dinții respectivi au fost tratați endodontic cu 8 ani în urmă. Din spusele pacientului și conform datelor din fișa de ambulatoriu, în 2005 a fost efectuată o intervenție cardiochirurgicală (protezarea valvei mitrale), după care i s-a administrat trombostop (2 mg/zi). Ultimul control al INR-lui a fost efectuat pe 15.03.2007, valorile acestuia fiind egale cu 2,0. Astfel, s-a constatat faptul că efectul trombostopului nu a fost monitorizat timp de un an de zile, deși, la externarea pacientului din IMSP Spitalul Clinic Republican, secția de cardiochirurgie, medicul curant a recomandat aprecierea lunară a INR-lui cu menținerea acestuia în limitele 2,5-3,5.

Examenul obiectiv: fața simetrică, pielea feței de culoare roz pal. Nodulii limfatici regionali nu se palpează. Gura se deschide liber. La examenul endobucal s-a constatat prezența rădăcinilor dinților 35, 36, indolori la percuția în ax, imobili. Palparea ambelor versante ale apofizei alveolare a d. 35, 36 era indoloră.

Indicii hemodinamici la adresare: TA=110/70 mmHg, pulsul=78 b/min. Timpul de sângerare Duke=3 minute, iar timpul de coagulare Lee-White=12 minute. Pacientul a fost consultat de către medicul internist.

Ortopantomografia: prezența formațiunilor ovale, radiotransparente, cu contur bine delimitat în jurul apexurilor d. 35, 36, cu dimensiuni < 0,5 cm.

În baza examenului clinic și paraclinic a fost stabilit diagnosticul: *Periodontită cronică granulomatoasă la d. 35, 36. Valvulopatie reumatismală. Stare după protezarea valvei mitrale (2005). Medicație anticoagulantă orală (trombostop).*

Luând în considerație lipsa monitorizării MAO și prezența riscului major atât hemoragic, cât și tromboembolic, la internare s-a colectat sânge venos pentru aprecierea indicilor coagulogramei. Au fost obținute următoarele rezultate: indicele de protrombină=93%; fibrinogenul=2,4 g/l; timpul tromboplastinei parțial activate=37 sec.; timpul trombinic=24 sec.; testul cu etanol „negativ”; INR=1,10. La evaluarea indicilor respectivi a fost observată majorarea indicelui de protrombină (93%) și micșorarea valorilor INR-lui (1,10) sub limitele terapeutice, ceea ce a sugerat prezența riscului major de apariție a evenimentelor tromboembolice. Constatarea acestui fapt a servit drept indicație pentru majorarea dozei trombostopului de la 2.0 mg/zi la 3.0 mg/zi sub controlul în dinamică al INR-lui.

Este bine cunoscut că valvele mecanice reprezintă niște corpuri străine pentru organism, care comportă un risc sporit de complicații infecțioase, ceea ce necesită o antibioticoterapie profilactică. În pofida acestui fapt, preextracțional a fost administrat un tratament antimicrobian.

Rezultatele analizelor paraclinice efectuate (analiza generală a sângelui și urinei, analiza biochimică a sângelui) au fost în limitele valorilor normale.

Pe 19.11.2008, la nivelul INR-lui de 1,14, s-a efectuat extracția rădăcinilor d. 35, 36. Imediat postextracțional alveolele dinților extrași s-au umplut cu sânge care s-a revărsat spre fundul de sac vestibular și lingual. Durata sângerării a fost 30-40 sec., de intensitate nesemnificativă. Formarea cheagului sangvin a fost apreciată în al 3-lea minut postextracțional, în urma transformării sângelui din stare lichidă în stare de gel (figura 4.4.A). În același timp s-a observat că cheagul neformat a fost omogen la nivelul alveolei cu prezența contactului cheagului cu marginile alveolei.

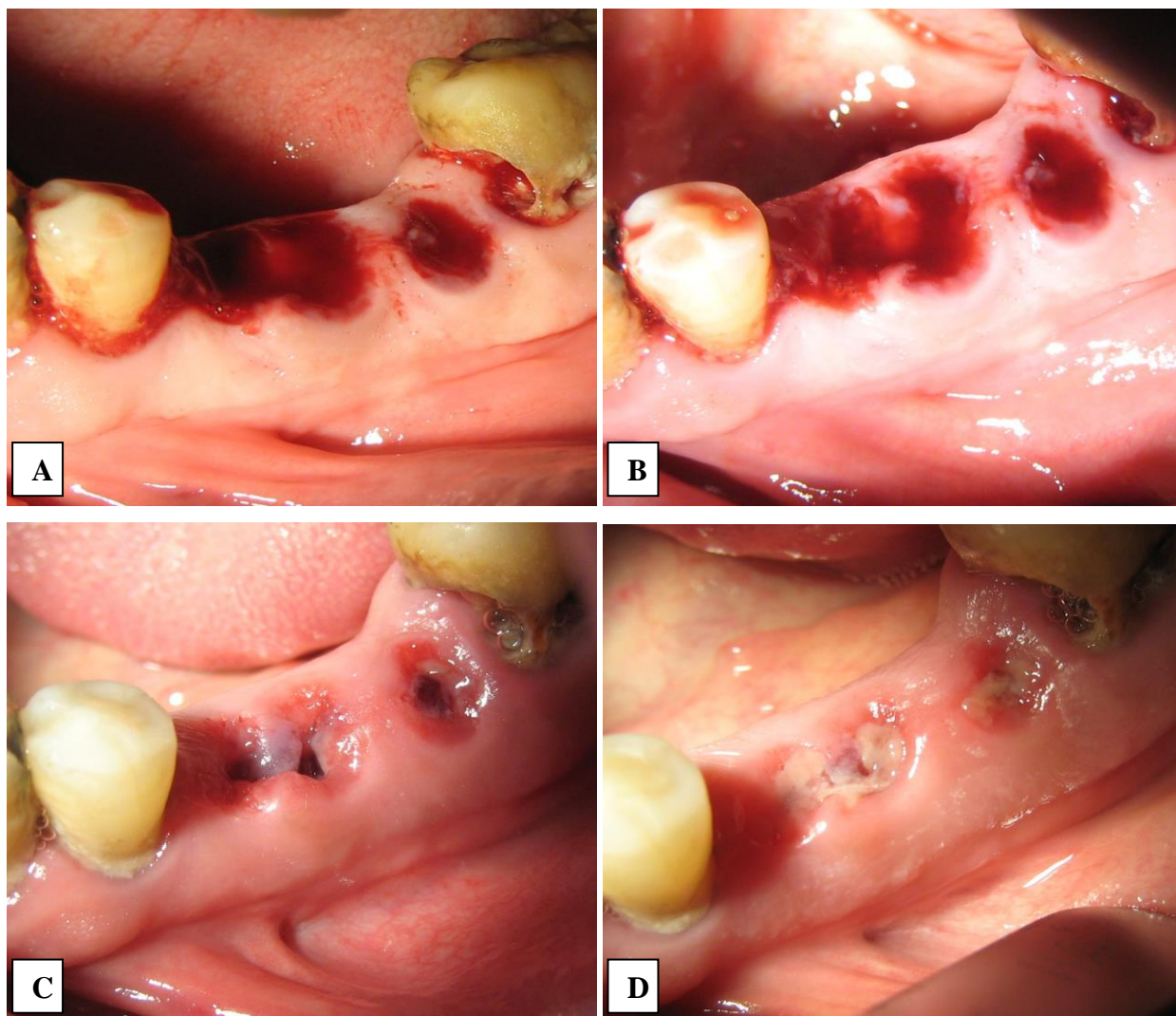


Fig. 4.4. Formarea și aspectul cheagului sangvin după extracția rădăcinilor d. 35, 36 la pacientul C.V. aflat pe fondal de medicație anticoagulantă orală (trombostop): A – Formarea cheagului sangvin în al 3-lea minut postextracțional; B – Aspectul cheagului neomogen și poziția acestuia sub marginea alveolei; C – Aspectul plăgii postextracționale peste 12 ore de la extracție; D – Aspectul plăgii postextracționale peste 36 de ore de la extracție

În al 10-lea minut postextracțional s-a observat apariția unui lizereu roșu-deschis la periferie, comparativ cu culoarea roșu-închis din centrul cheagului. Astfel, s-a constatat apariția

cheagului neomogen, ceea ce coincide cu „migrarea” acestuia sub marginea alveolei (figura 4.4.B).

Perioada postoperatorie a decurs fără particularități: la inspecția plăgii postextractionale, efectuate la 12 ore după extracție, s-a determinat prezența cheagurilor sangvine retractate (figura 4.4.C), iar la 36 de ore după extracție - practic refacerea integrității gingivale (figura 4.4.D).

Pe 21.11.2008, în urma majorării dozei trombostopului, s-a constatat restabilirea INR-lui în limitele diapazonului terapeutic (2,84). Astfel, pacientul nu a fost expus riscului de apariție a complicațiilor tromboembolice. Mai mult ca atât, din spusele bolnavului slăbiciunile generale au dispărut. Acest fapt se datorează, probabil, ameliorării proprietăților reologice ale sângelui în urma ajustării INR-lui la valorile terapeutice. Pe 22.11.2008 pacientul a fost externat în stare generală satisfăcătoare.

Din cele menționate putem conchide că în cazul în care, la pacienții aflați sub MAO, valorile INR-lui sunt sub limitele diapazonului terapeutic, doza acestor preparate poate și trebuie să fie majorată (inclusiv preextractional) în scopul profilaxiei complicațiilor tromboembolice. Mai mult ca atât, în urma evaluării hemostazei postextractionale dentare, la acest pacient s-a constatat prezența fenomenului de hipercoagulare a sângelui apreciat prin:

- durata scurtă a sângerării plăgii postoperatorii (30-40 de secunde) versus durata medie a sângerării la pacienții cu un sistem hemostatic necompromis ($1,2 \pm 0,2$ minute);
- formarea precoce a cheagului sangvin (în al 3-lea minut postextractional) versus timpul mediu de formare a cheagului sangvin la pacienții cu un sistem hemostatic necompromis (în al $5,2 \pm 0,1$ minut).

Așadar, pacienții aflați sub medicație anticoagulantă nemonitorizată prezintă un risc crescut atât hemoragic, cât și tromboembolic. Extracția dentară la acești pacienți poate fi efectuată fără stoparea administrării anticoagulantului (cu menținerea INR-lui în limitele terapeutice individuale recomandate pacienților de către medicul curant de profil general) și pe fondal de medicație antimicrobiană.

4.3.2. Particularitățile instalării implantelor dentare

În ultimii ani au fost extinse indicațiile pentru utilizarea implantelor dentare și a crescut considerabil ponderea protezelor cu suport implantar în reabilitarea protetică a pacienților. Deși implantologia dentară a evoluat vertiginos și a obținut succese remarcabile în reabilitarea pacienților cu diverse edentații, există încă multe aspecte controversate și discutabile, care solicită studieri ulterioare. Disputele vizează nu numai aplicarea procedurilor miniinvazive în implantologia orală, dar și modalitățile (condițiile) de instalare a implantelor dentare la pacienții cu un statut medical general compromis. Astfel, anumiți factori sistemici sau medicația asociată

unor patologii generale pot eventual influența efectuarea intervenției chirurgicale, creează dificultăți în vindecarea adecvată a țesuturilor moi și dure, iar ulterior poate compromite integrarea tisulară a implantelor dentare.

La momentul actual au rămas încă neelucidate un șir de probleme ce țin de particularitățile instalării implantelor dentare la pacienții aflați sub MAO. În urma analizei surselor disponibile din literatura de specialitate, am constatat atât lipsa unor date detaliate despre alegerea condițiilor optime de instalare a implantelor dentare la acești pacienți, cât și prezența multiplelor lacune sau opinii contradictorii în acest sens. Luând în considerație cele menționate, au apărut unele întrebări: Este oare posibil de reabilitat pacienții edentați (aflați sub tratament anticoagulant) prin instalarea implantelor dentare fără suspendarea acestor remedii? Este oare posibil de efectuat grefarea sinusului maxilar (SM) printr-o fereastră creată în peretele lateral sau elevarea planșeului SM prin acces transalveolar fără anularea anticoagulantului? Care va fi oare atitudinea terapeutică în cadrul unor hemoragii din plaga osoasă a planșeului SM sau hemoragii endosinusale fără a compromite integritatea membranei Schneideriene? Vor fi oare suficiente măsurile hemostatice locale în cazul hemoragiilor intra și/sau postoperatorii la această grupă de pacienți? Nu vor apărea oare postoperator hematoame masive care eventual pot pune viața pacientului în pericol?

D. Hwang și H.L. Wang (2006) consideră că una dintre contraindicațiile absolute pentru instalarea implantelor dentare sunt pacienții cu proteze valvulare, cu coagulopatii. Cu toate acestea, C. Madrid și M. Sanz (2009) nu au găsit nici o contraindicație pentru instalarea implantelor dentare la pacienții aflați sub MAO. Mai mult ca atât, conform opiniei lor, implantele dentare la pacienții aflați sub medicație antitrombotică pot fi instalate fără suspendarea acestor remedii cu condiția că acestea din urmă vor fi efectuate fără lambouri extinse. De menționat că, pentru evitarea traumatismului operator exagerat al metodei standard de instalare a implantelor dentare (cu decolarea lambourilor mucoperiostale) au fost propuse tehnici de instalare a implantelor fără decolarea lambourilor (*flapless surgery*). În acest context, unele studii autohtone au demonstrat că metoda de instalare a implantelor dentare în doi timpi chirurgicali, fără crearea lambourilor mucoperiostale, este minimal invazivă, iar probabilitatea de dezvoltare a hematoamelor în perioada postoperatorie și alți indici studiați (intensitatea sindromului algic, gradul de răspândire a edemului și regresivitatea lui) sunt semnificativ ($p < 0,001$) mai reduse, decât la instalarea implantelor cu decolarea lambourilor mucoperiostale. În această ordine de idei, considerăm binevenită utilizarea metodei respective de instalare a implantelor dentare (fără lambou), inclusiv și a conformatoarelor gingivale, astfel evitând a doua etapă chirurgicală, la pacienții aflați sub medicație antitrombotică. În același timp menționăm că

tehnica de instalare fără lambou a implantelor dentare endoosoase este dificilă și poate fi utilizată de medicii cu experiență respectivă în implantologia orală.

Într-un studiu efectuat în 2011, C. Bacci și colaboratorii au evaluat incidența complicațiilor hemoragice după instalarea implantelor dentare prin tehnica cu lambou, după sinus lift lateral și crestal la 50 de pacienți aflați sub MAO (warfarină), fără întreruperea sau modificarea dozei medicației anticoagulante. De menționat că, valorile preoperatorii ale INR-lui la pacienții studiați au variat între 1,8 și 2,98. Autorii au relatat că din cei 50 de pacienți, doar 2 (4%) au prezentat hemoragii tardive (la a 2-a zi postoperator). Aceste hemoragii au fost ușor stopate prin aplicarea meșei compresive îmbibate cu acid tranexamic, iar pacienții nu au necesitat spitalizare sau tratament sistemic.

V. Topalo și colaboratorii au efectuat o serie de intervenții la 4 pacienți aflați sub tratament anticoagulant (acenocumarol, warfarină), precum: instalarea implantelor dentare de stadiul doi în mod convențional, fără decolarea lambourilor mucoperiostale, sinus lift crestal, sinus lift lateral (tabelul 4.2).

Tabelul 4.2

Volumul intervențiilor chirurgicale efectuate la fiecare pacient (n=4)

N	Volumul intervențiilor chirurgicale
1	10 implante instalate prin tehnica cu lambou
2	3 implante instalate prin tehnica cu lambou
3	2 implante - sinus lift crestal fără decolarea lambourilor
4	6 implante - sinus lift lateral bilateral 2 implante instalate într-o ședință chirurgicală fără lambou

În urma aprecierii preoperatorii a valorilor INR-lui s-a constatat că din cei 4 pacienți incluși în studiu, la 3 persoane INR-ul a fost de la 1,3 până la 1,6, fiind sub limitele diapazonului terapeutic (<2.0). În aceste cazuri, pentru profilaxia accidentelor tromboembolice, doza anticoagulantului a fost majorată sub controlul în dinamică al INR-lui. La pacientul nr.3 valorile INR au fost 2,1, adică în limitele diapazonului terapeutic (2,0-4,0), iar doza medicației nu a fost modificată. Astfel, medicația anticoagulantă nu a fost suspendată la nici un pacient, iar doza acestor remedii a fost modificată în dependență de valorile INR-lui. În timpul intervențiilor chirurgicale nu au fost depistate semne de sângerare sporită. La a 2-a zi postoperator, la pacienții nr.1,2,4 au fost depistate hematoame în lojile învecinate (figura 4.5).



Fig. 4.5. Prezența hematoamelor postoperatorii în lojile învecinate

Edemul gingiei și al țesuturilor moi adiacente au fost mai pronunțate în cazurile practicării chirurgiei cu lambou versus fără lambou. În perioada postoperatorie, la pacientul nr.1 a apărut o hemoragie nesemnificativă (figura 4.6.A), care a fost ușor stopată prin aplicații locale de trombină umană și acid aminocaproic de 5% (figura 4.6.B). În acest scop, pulberea uscată de trombină, eliberată în flacoane în doză de 125 UI, a fost dizolvată nemijlocit înainte de utilizare în circa 2 ml de soluție fiziologică sterilă.

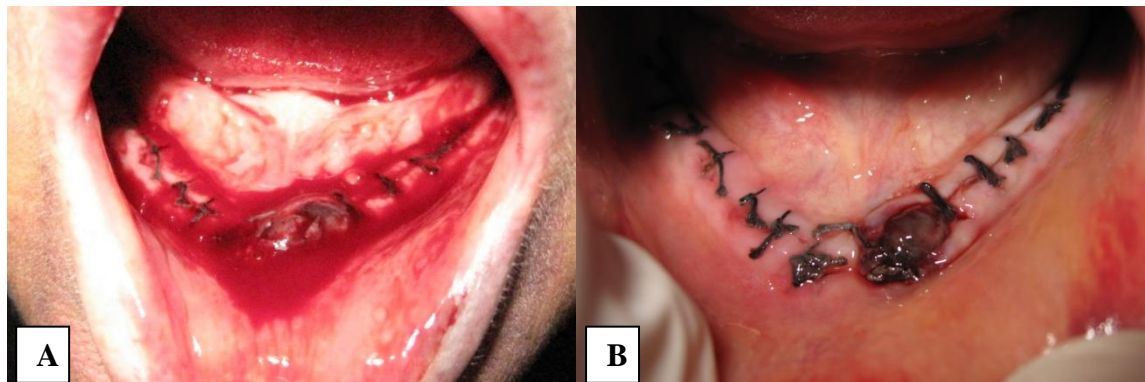


Fig. 4.6. Aspectul zonei sângerânde (A) și prezența cheagului sangvin format în urma aplicării locale a trombinei umane (B)

Trombina contribuie la transformarea fibrinogenului în fibrină și stimulează agregarea trombocitelor. Aplicat local, acidul aminocaproic de 5% se depune pe fibrină și o protejează de acțiunea fibrinolitică a plasmei și a salivei, păstrând astfel trombul. Considerăm că acest procedeu de asigurare a hemostazei locale este minimal invaziv, ce permite atât formarea, cât și protejarea trombului sangvin.

Conform rezultatelor obținute în cadrul studiului nostru, instalarea implantelor dentare la pacienții aflați sub MAO este posibilă fără suspendarea acestor remedii. O condiție obligatorie pentru aceasta este aprecierea, cu 24 de ore preoperator, a INR-lui. În studiul respectiv, intervențiile chirurgicale au fost efectuate la valorile INR-lui între 1,3 și 2,1. Pentru a preveni evenimentele tromboembolice, la necesitate ($INR < 2$), doza medicației a fost majorată, inclusiv

preoperator. În același timp menționăm că intraoperator semne de sângerare sporită (atât din suportul osos, cât și din țesuturile moi) nu au fost depistate. Acest fenomen poate fi explicat și prin faptul că plasarea implantului endoosos, prin presiunea pe care o exercită asupra spongiei, permite primar închiderea plăgii osoase, ceea ce, probabil, contribuie la o hemostază mai bună cu un potențial mai redus de apariție a complicațiilor hemoragice. Deși în perioada postoperatorie a fost înregistrat un caz de hemoragie tardivă (la a 7-ea zi după inserarea implantelor), ea a fost de intensitate nesemnificativă și ușor controlată prin aplicații locale de trombină umană și acid aminocaproic de 5%.

4.4. Algoritm de conduită

Analiza rezultatelor obținute în urma studiului efectuat a servit ca imbold pentru elaborarea algoritmului de conduită a pacienților aflați sub tratament antitrombotic (Anexa 4).

Conform algoritmului propus, acordarea asistenței stomatologice pacienților aflați sub medicație antiagregantă prevede inițial aprecierea timpului de sângerare Duke. În cazul valorilor normale (2-4 min.) ale acestui test recomandăm efectuarea intervenției chirurgicale în condiții de ambulator. Viceversa, pacienții cu timpul de sângerare Duke prelungit (>5 min.) necesită efectuarea intervenției chirurgicale în condiții de staționar.

La pacienții aflați sub MAO (acenocumarol, warfarină) este necesară aprecierea preoperatorie a valorilor INR, care pot fi în diverse limite (subterapeutic, în limitele diapazonului terapeutic și supraterapeutic).

Luând în considerație creșterea frecvenței și letalitatea foarte mare a complicațiilor tromboembolice, decizia de a modifica terapia anticoagulantă, în opinia noastră, trebuie apreciată din punct de vedere a riscului și beneficiului. În acest context, la pacienții, INR-ul cărora (preoperator) este sub limitele diapazonului terapeutic (<2), pentru a preveni accidentele tromboembolice, doza anticoagulantului trebuie majorată până la ajustarea INR-lui la limitele terapeutice. Și invers, în cazul în care valoarea INR-lui este mai mare decât limitele terapeutice individuale recomandate de către medicul curant de profil general, doza anticoagulantului va fi micșorată, iar intervenția chirurgicală temporizată. La pacienții, INR-ul cărora este în limitele terapeutice, doza medicației va fi menținută în aceleași limite. Astfel, pentru profilaxia accidentelor hemoragice și tromboembolice recomandăm ca doza anticoagulantului să fie modificată în dependență de INR sub controlul în dinamică a indicatorului respectiv.

CAPITOLUL 5

ANTIBIOTICOPROFILAXIA ENDOCARDITEI INFECȚIOASE LA PACIENȚII CU RISC CRESCUT DE ENDOCARDITĂ

Antibioticoprofilaxia reprezintă totalitatea mijloacelor de prevenire a diseminării bacteriene prin torentul sangvin, determinate de traumatismul sau manoperele stomatologice/chirurgicale de la nivelul țesuturilor oro-maxilo-faciale. La un organism sănătos, această bacteriemie este de obicei tranzitorie, fără urmări clinice, deoarece ea este destul de repede combătută de ofensiva biologică normală a organismului. Dacă este vorba însă de un pacient purtător al unei leziuni valvulare cicatriciale dobândite sau al unei malformații congenitale, există riscul ca bacteriemia să fie cauza unei endocardite infecțioase.

Endocardita infecțioasă (EI) este o boală infecțioasă gravă în care grefele septice localizate pe endoteliul valvular sau pe alte structuri cardiace normale sau patologice produc leziuni vegetante sau ulcero-vegetante care determină deteriorări structurale și funcționale locale și embolii sistemice.

5.1. Informație epidemiologică

În pofida tuturor progreselor înregistrate în domeniul patologiilor cardiovasculare și bolilor infecțioase, endocardita infecțioasă rămâne o formă severă de afectare valvulară asociată cu un pronostic prost și o mortalitate înaltă. EI este o afecțiune rară cu o incidență de 3-10 episoade/100 de mii de persoane pe an. Dacă inițial ea a fost considerată o afecțiune a adultului tânăr cu boală valvulară preexistentă (mai frecvent postreumatică), acum este întâlnită și la pacienții vârstnici. EI netratată este o afecțiune fatală. În cazul în care diagnosticul se stabilește cu întârziere sau măsurile terapeutice necesare sunt temporizate, indicele mortalității se menține la un nivel înalt: 16-20% pentru EI comunitare și 24-50% pentru EI nozocomiale.

5.2. Factorii de risc pentru dezvoltarea endocarditei infecțioase

Apariția și dezvoltarea EI se face ca urmare a unor bacteriemii de diferite origini (faringo-amigdaliană, sinuzite, otite, infecții ale aparatului genital, urinar, digestiv etc.). Cea mai frecventă bacteriemie se consideră cea de origine odontogenă cu o incidență ce variază între 20-74%. Streptococii orali sunt în mod normal saprofiți ai cavității orale, dar în timpul unor intervenții chirurgicale orale (cel mai frecvent postextrațional) determină bacteriemii. Odată ajunși la nivelul endocardului cu leziuni preexistente, ei aderă, proliferază și colonizează, producând EI. Poarta de intrare orală nu se referă însă numai la extracții dentare, ci și la orice proceduri asociate cu sângerări din țesuturile moi sau dure orale, inclusiv detartraj, implantare dentară, intervenții chirurgicale parodontale, tratamente endodontice care depășesc apexul

dentar, la pacienții care folosesc diferite dispozitive pentru irigații orale sau chiar după periajul dinților.

Riscul de inducere a bacteriemiei depinde de 2 factori importanți:

- gradul de traumatizare a țesuturilor, determinat de manoperele dentare brutale, sângerânde;
- gradul inflamației gingivo-parodontale preexistente.

Antibioticoprofilaxia trebuie luată în considerare doar pentru pacienții cu risc crescut de endocardită infecțioasă:

1. Pacienții cu proteze valvulare.
2. Pacienții cu antecedente de EI.
3. Pacienții cu cardiopatii congenitale cianogene.

Antibioticoprofilaxia nu mai este recomandată în alte forme de valvulopatii sau boli cardiace congenitale.

Comorbiditățile și factorii de risc suplimentari pentru dezvoltarea EI care necesită profilaxie opțională sunt redate în Anexa 5.

5.3. Regimurile de profilaxie antibacteriană

Pentru a se împiedica fixarea agenților patogeni pe valvulele cardiace lezate, logic este ca orice procedură sângerândă să fie precedată de o profilaxie antibiotică, astfel încât în momentul în care microbi au pătruns în sânge, ei să fie întâmpinați de un antibiotic circulant, înainte de a se fixa pe endocard. În acest scop schemele moderne de antibioticoprofilaxie urmăresc administrarea unui singur antibiotic bactericid cu spectru larg, administrat cu 30-60 de minute înainte de procedură (tabelul 5.1).

Tabelul 5.1

Regimurile de profilaxie antibacteriană (citată din E. Vataman, A. Știrbul, Gh. Manolache ș.a. Endocardita infecțioasă la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2014)

		Doză unică cu 30-60 de minute înainte de procedură	
Situația	Medicament	Adulți	Copii
Fără alergie la Penicilină sau Ampicilină	Amoxicilină sau Ampicilină	2.0 g p/o sau i/v	50 mg/kg p/o sau i/v
Alergie la Penicilină sau Ampicilină	Clindamicină	600 mg p/o sau i/v	20 mg/kg p/o sau i/v

Notă: Alternativă – Cefalexin 2.0 g i/v sau 50 mg/kg i/v la copii. Cefazolin sau Ceftriaxonă 1.0 g i/v la adulți sau 50 mg/kg i/v la copii. Cefalosporinele nu trebuie utilizate la pacienții cu anafilaxie, angioedem sau urticarie, apărute după administrarea de Penicilină sau Ampicilină (citată din E. Vataman, A. Știrbul, Gh. Manolache ș.a. Endocardita infecțioasă la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2014).

Procedurile dentare care necesită profilaxia EI sunt:

- Extracția dentară;
- Chirurgia parodontală, inclusiv detartrajul și surfasajul radicular, sondajul parodontal și tratamentul de menținere;
- Implantarea dentară;
- Reimplantarea dinților extrași;
- Tratamentele endodontice ce depășesc apexul dentar;
- Plasarea subgingivală de fibre sau benzi cu antibiotice;
- Plasarea inelelor ortodontice;
- Injecțiile pentru anestezia intraligamentară;
- Igienizarea dinților sau implantelor când se anticipează o sângerare.

Procedurile dentare în care nu se recomandă profilaxia EI sunt:

- Stomatologia restaurativă (operativă și protetică) cu sau fără fir retractor;
- Anestezia locală prin injecție, dar nu intraligamentară;
- Tratamente endodontice fără suprainstrumentare;
- Îndepărtarea firelor de sutură postoperatorie;
- Plasarea de aparate ortodontice sau protetice mobile;
- Amprentare;
- Fluorizare;
- Radiografii orale.

Așadar, medicii stomatologi sunt responsabili medical, medico-legal și moral față de pacienții care au declanșat o EI prin unele proceduri chirurgicale sau de îngrijiri dentare. Pentru a fi siguri că nu vor fi autorii unei asemenea iatrogenii, medicii practicieni trebuie să privească cu toată seriozitatea și cu mare profesionalism orice manoperă dentară care se poate complica cu sângerare gingivală.

CONCLUZII

1. Extracțiile dentare, instalarea implantelor dentare și alte intervenții de chirurgie orală (sinus lift transcrestal, sinus lift lateral) la pacienții aflați sub medicație antitrombotică sunt posibile fără suspendarea acestor remedii.
2. Aprecierea valorilor INR constituie o metodă obligatorie de evaluare preoperatorie a efectului anticoagulantelor la pacienții aflați sub MAO.
3. Pentru profilaxia accidentelor hemoragice severe și tromboembolice doza anticoagulantului va fi modificată în dependență de valorile INR cu menținerea acestora în limitele diapazonului terapeutic recomandat de către medicul curant de profil general.
4. Hemoragiile apărute la nivelul diapazonului terapeutic al INR-lui sunt de intensitate ne semnificativă și nu se deosebesc de hemoragiile apărute la pacienții cu un sistem hemostatic necompromis, însă, la necesitate, ele pot fi ușor controlate prin măsuri hemostatice locale.
5. Antibioticoprofilaxia este o măsură absolut necesară la pacienții cu risc crescut de endocardită infecțioasă (pacienții cu proteze valvulare, cu antecedente de EI, cu cardiopatii congenitale cianogene).

ABREVIERI

AAI – anticoagulante cu acțiune indirectă
ADP – adenzin-difosfat
AF – adeziv fibrinic
AT-III – antitrombina III
EI – endocardită infecțioasă
FDA – *Food and Drug Administration*
Hb – hemoglobină
HMMM – heparine cu masă moleculară mică
HPD – hemoragie postextractională dentară
Ht – hematocrit
HTA – hipertensiune arterială
IMA – infarct miocardic acut
IMSP – Instituția Medico-Sanitară Publică
IMU – Institutul de Medicină Urgentă
INR – *International Normalized Ratio*
LMWH – *low molecular weight heparins*
MAO – medicație anticoagulantă orală
PDF – produse de degradare a fibrinei
PPC – plasmă proaspăt congelată
RH – recidiva hemoragiei
SM – sinus maxilar
TA – tensiune arterială
TEP – tromboembolie pulmonară
TEV – tromboembolie venoasă
TP – timp protrombinic
Tr – trombocite
TS – timp de sângerare
TTPA – timp al tromboplastinei parțial activate
TVP – tromboză venoasă profundă
T_xA₂ – tromboxan A₂
UI – unități internaționale

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Andreica R., Vicol C., Voroneanu M. Managementul hemoragiei postextractionale de cauză generală în chirurgia orală de ambulator. În: Medicina stomatologică, ianuarie 2007, p. 17-20.
2. Antonescu D. și al. Ghid de prevenție a tromboembolismului venos. În: Medicina Internă, 2007, nr 5 (5), p. 23-39.
3. Băciuț G. Urgențe medico-chirurgicale în stomatologie. Cluj-Napoca: Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", 2002. 296 p.
4. Botnaru V. Boli cardiovasculare. Chișinău: FEP "Tipografia Centrală", 2004. 516 p.
5. Bucur A., Cioacă R. Urgențe și afecțiuni medicale în cabinetul stomatologic: note de curs. București: Editura Etna, 2004. 241 p.
6. Burlibașa C. Chirurgie orală și maxilo-facială. București: Editura Medicală, 2007. 1312 p.
7. Cheptanaru E. Conceptul ingineriei tisulare – o nouă pagină în evoluția metodelor de preparare a valvelor cardiace biologice umane. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2006, nr 5 (9), p. 266-272.
8. Ciubotaru A., Manolache Gh., Chișlaru L. Istoricul și prezentul chirurgiei cardiovasculare în Republica Moldova. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2006, nr 5 (9), p. 8-13.
9. Cojocar V. Dereglări hemostazice în stări patologice critice. Chișinău: Art-Grup Brivet, 2006. 180 p.
10. Corcimaru I. Hematologie. Chișinău: CEP Medicina, 2007. 388 p.
11. Gănuță N. Chirurgie oro-maxilo-facială. Vol.II. București: Editura Medicală Națională, 1998. 496 p.
12. Ghicavii V. și al. Farmacoterapia afecțiunilor stomatologice, ediția a II-a. Revăzută și completată. Chișinău: Tipar, 2002. 628 p.
13. Grosu A. Profilaxia accidentului vascular cerebral ischemic și a altor complicații tromboembolice în fibrilația atrială. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2006, nr 1 (5), p. 189-202.
14. Grosu A., Răducan A., David L. ș.a. Tromboembolismul pulmonar. Protocol clinic național. Chișinău, 2011, 25 p.
15. Guțu E. Prognozarea și prevenirea recidivei hemoragiei ulceroase gastroduodenale. Teză de dr. hab. în medicină. Chișinău, 2005. 266 p.
16. Guyton A. C., Hall J. E. Tratat de fiziologie a omului, ediția a 11-a. București: Editura Medicală Callisto, 2007. 1154 p.

17. Hotineanu V. și al. Chirurgie: curs selectiv. Chișinău: CEP Medicina, 2008. 848 p.
18. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău: FEP “Tipografia Centrală”, 2006. 1424 p.
19. Munteanu I. Urgențe, riscuri și accidente în practica stomatologică. În: Medicina stomatologică, 2008, nr 3 (8), p. 21-22.
20. Oros C., Voroneanu M., Fanea R. Urgența cardio-vasculară în cabinetul de medicină dentară – cauze de risc major. În: Rev. Med. Chir. Soc. Med. din Iași, 2009, vol. 113, nr 2, supl. 2, p. 42-45.
21. Popescu D. M. Hematologie clinică: note de curs, ediția a II-a. București: Editura Medicală, 2003. 340 p.
22. Rotaru A., Băciuț G., Rotaru H. Chirurgie maxilo-facială. Vol. I. Cluj-Napoca: Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, 2003. 572 p.
23. Șandru S., Ciobanu Gh., Ghidirim Gh. ș.a. Profilaxia trombembolismului venos. Protocol clinic național. Chișinău, 2015, 41 p.
24. Schwartz S. și al. Principiile chirurgiei. Vol. 1. București: Teora, 2005. 1100 p.
25. Spânu A. Chirurgie generală și semiologie chirurgicală. Chișinău: Medicina, 2008. 592 p.
26. Stelea C. G., Voroneanu M., Popa C. Vindecarea postextractională – între complicație locală, iatrogenie și malpraxis. Iași: Casa Editorială Demiurg, 2008. 189 p.
27. Știrbul A., Mazur M., Mazur-Nicorici L. ș.a. Valvulopatiile la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2015, 63 p.
28. Vataman E., Știrbul A., Manolache Gh. ș.a. Endocardita infecțioasă la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2014, 38 p.
29. Voroneanu M., Bucur A., Vicol C., Nicolae D.N. Actualități privind riscul urgențelor medicale în cabinetul de medicină dentară. Iași: Editura PIM, 2007. 282 p.
30. Voroneanu M., Vicol C., Ștefănescu O. Actualități privind algoritmul profilactic și terapeutic al urgențelor medicale în cabinetul de medicină dentară și chirurgie orală de ambulator. În: Medicina stomatologică, ianuarie 2007, p. 14-17.
31. Zănoagă O. Conduita în intervențiile chirurgicale orale la pacienții aflați pe fondal de tratament antitrombotic. Chișinău: S.n., 2015, 48 p.
32. Zănoagă O. Hemoragiile postextractionale dentare. Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2010. 142 p.
33. Zănoagă O., Topalo V. Hemoragia postextractională dentară la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2015, 23 p.

34. Zănoagă O., Topalo V. Metodă de hemostază după extracția dentară. MD 84 Z 2009.09.30. În: BOPI nr. 9/2009, p. 39-40.
35. Zănoagă O., Topalo V., Corcimaru I. ș.a. Pre-extractiional value of the International Normalized Ratio in identification of the hemorrhagic and thromboembolic risk in patients undergoing oral anticoagulant treatment. In: Romanian Journal of Oral Rehabilitation. Iași, România, 2010, vol. 2, nr. 3, p. 40-49.
36. Zănoagă O., Topalo V., Sîrbu D. Ensuring of haemostasis in patients with postextractiional dental hemorrhages. In: 16th Congress of the Balkan Stomatological Society. Bucharest, Romania, 2011, p. 112.
37. Zănoagă O., Topalo V., Sirbu D., Cucu Gh., Mostovei A. Particularities of dental implant placement in patients under anticoagulant treatment. In: Clinical Oral Implants Research. Rome, Italy, 2014, vol. 25, 10 (suppl.), p. 217.
38. Алексеева А. С. Клинико-морфологические проявления хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии во взаимосвязи с соматопсихическими нарушениями и качеством жизни пациентов. Автореф. дисс. на соискание учёной степени д.м.н. Томск, 2009. 42 с.
39. Базилян Э. А. и др. Хирургическое стоматологическое лечение пациентов с приобретенными пороками клапанного аппарата сердца на фоне применения местных коагулирующих средств и антибактериальной терапии. Стоматология для всех, 2009, № 2, с. 32-36.
40. Бернадский Ю. И. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, 3-е изд. Перераб. и доп. Москва: Медицинская литература, 2007. 416 с.
41. Болотова Е. В. Клинико-социальные особенности больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и оптимизация отбора на кардиохирургические методы диагностики и лечения (популяционное исследование). Автореф. дисс. на соискание учёной степени д.м.н. Москва, 2009. 46 с.
42. Воробьев А. И. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови: сер. рук. для практикующих врачей. Москва: Литтерра, 2009, том 20. 688 с.
43. Караванов А. Г., Уманский М. А. Повышенная кровоточивость в хирургии. Киев: «Здоров'я», 1969. 396 с.
44. Козинец Г. И., Макарова В. А. Исследование системы крови в клинической практике. Москва: «Триада-Х», 1998. 480 с.
45. Козлов А. А. и др. Пособие для врачей-лаборантов по методам исследования гемостаза. Москва: НПО «Ренам», 2001. 94 с.

46. Лысенко С. И. Профилактика и патогенетическое лечение кровотечений после удаления зубов. Автореф. дисс. на соискание учёной степени канд.м.н. Киев, 1991. 16 с.
47. Мильто А. С. Проблема артериальной гипертонии в многопрофильном скорпомощном стационаре: пути оптимизации ведения пациентов и взаимодействия с амбулаторным звеном здравоохранения. Автореф. дисс. на соискание учёной степени д.м.н. Москва, 2009. 36 с.
48. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. Санкт-Петербург: ФормаТ, 2006. 208 с.
49. Окорочков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. Диагностика болезней системы крови. Диагностика болезней почек. Москва: Мед. лит., 2007, том 5. 512 с.
50. Панчишин М., Готь И., Масный З. Неотложные состояния в стоматологической практике. Львов: ГалДент, 2004. 42 с.
51. Робустова Т. Г. Хирургическая стоматология, 3-е изд. Перераб. и доп. Москва: Медицина, 2003. 504 с.
52. Тимофеев А. А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. Киев: 000 «Червона Рута-Туре», 2002. 1024 с.
53. Топало В. М., Чебанаки Г. В. Луночковые кровотечения. Здравоохранение (Кишинев), 1984, №1, с. 47-49.
54. Щербатюк Д. И. Профилактика и лечение воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Кишинев: «Штиинца», 1987. 168 с.
55. Adams G. L. et al. The balance of thrombosis and hemorrhage in surgery. In: Hematol Oncol Clin North Am, 2007, vol. 21, no. 1, p. 13-24.
56. Al-Belasy F. A., Amer M. Z. Hemostatic effect of n-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue in warfarin-treated patients undergoing oral surgery. In: J Oral Maxillofac Surg, 2003, vol. 61, no. 12, p. 1405-1409.
57. Alexander R., Ferretti A. C., Sorensen J. R. Stop the nonsense not the anticoagulants: a matter of life and death. In: N Y State Dent J, 2002, vol. 68, no. 9, p. 24-26.
58. Al-Mubarak S. et al. Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. In: Br Dent J, 2007, vol. 203, no. 7, p. 410-411.
59. Amer M. Z. et al. Correlation between International Normalized Ratio values and sufficiency of two different local hemostatic measures in anticoagulated patients. In: Eur J Dent., 2014, vol. 8, no. 4, p. 475-480.

60. Anderson C. D., Bowman L. J., Chapman W. C. Topical use of recombinant human thrombin for operative hemostasis. In: *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2009, vol. 9, no. 1, p. 133-137.
61. Ansell J. et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. In: *Chest*, 2004, vol. 126, suppl. 3, p. 204S-233S.
62. Ardekian L. et al. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? In: *J Am Dent Assoc*, 2000, vol. 131, no. 3, p. 331-335.
63. Armbruster H. L. et al. Safety of novel oral anticoagulants compared with uninterrupted warfarin for catheter ablation of atrial fibrillation. In: *Ann Pharmacother*, 2015, vol. 49, no. 3, p. 278-284.
64. Bajkin B V. et al. Risk factors for bleeding after oral surgery in patients who continued using oral anticoagulant therapy. In: *J Am Dent Assoc.*, 2015, vol. 146, no. 6, p. 375-381.
65. Bajkin B. V. et al. Comparison of efficacy of local hemostatic modalities in anticoagulated patients undergoing tooth extractions. In: *Vojnosanit Pregl.*, 2014, vol. 71, no. 12, p. 1097-1101.
66. Baker R. Pre-operative hemostatic assessment and management. In: *Transfusion and Apheresis Science*, 2002, vol. 27, no. 1, p. 45-53.
67. Bashore T. M., Cabell C., Fowler V. Update on Infective Endocarditis. In: *Current Problems in Cardiology*, 2006, vol. 31, no. 4, p. 274-352.
68. Beirne O. R. Evidence to continue oral anticoagulant therapy for ambulatory oral surgery. In: *J Oral Maxillofac Surg*, 2005, vol. 63, no. 4, p. 540-545.
69. Bernardoni-Socorro C. et al. Mouth-washing with tranexamic acid in patients treated with oral anticoagulants subjected to oral surgery procedures. In: *Invest Clin*, 1998, vol. 39, no. 2, p. 77-83.
70. Bishop P. D. et al. Comparison of recombinant human thrombin and plasma-derived human alpha-thrombin. In: *Semin Thromb Hemost*, 2006, vol. 32, suppl. 1, p. 86-97.
71. Björnses K., Holst J. Various local hemostatic agents with different modes of action; an in vivo comparative randomized vascular surgical experimental study. In: *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007, vol. 33, no. 3, p. 363-370.
72. Blinder D. et al. Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities. In: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1999, vol. 88, no. 2, p. 137-140.

73. Blinder D. et al. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. In: *J Oral Maxillofac Surg*, 2001, vol. 30, no. 6, p. 518-521.
74. Bloomer C. R. Excessive hemorrhage after dental extractions using low-molecular-weight heparin (Lovenox) anticoagulation therapy. In: *J Oral Maxillofac Surg*, 2004, vol. 62, no. 1, p. 101-103.
75. Bochicchio G. et al. The combination of platelet-enriched autologous plasma with bovine collagen and thrombin decreases the need for multiple blood transfusions in trauma patients with retroperitoneal bleeding. In: *J Trauma*, 2004, vol. 56, no. 1, p. 76-79.
76. Bodner L., Weinstein J. M., Baumgarten A. K. Efficacy of fibrin sealant in patients on various levels of oral anticoagulant undergoing oral surgery. In: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1998, vol. 86, no. 4, p. 421-424.
77. Brennan M. T. et al. Aspirin use and post-operative bleeding from dental extractions. In: *J Dent Res*, 2008, vol. 87, no. 8, p. 740-744.
78. Brennan M. T., Wynn R. L., Miller C. S. Aspirin and bleeding in dentistry: an update and recommendations. In: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007, vol. 104, no. 3, p. 316-323.
79. British Society of Haematology. British committee for standards in haematology guidelines on oral anticoagulation, 3rd ed. In: *Br J Haematol*, 1998, vol. 101, p. 374-387.
80. Brodbelt A. R. et al. Intraspinal oxidised cellulose (Surgicel) causing delayed paraplegia after thoracotomy-a report of three cases. In: *Ann R Coll Surg Engl*, 2002, vol. 84, no.2, p.97-99.
81. Burnett B. et al. Health Care Guideline: Antithrombotic Therapy Supplement. Seventh Edition. April 2009. 69 p.
82. Cannegieter S. C., Rosendaal F. R., Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical valve prostheses. In: *Circulation*, 1994, vol. 89, p. 635-641.
83. Cannon P. D., Dharmar V. T. Minor oral surgical procedures in patients on oral anticoagulants-a controlled study. In: *Aust Dent J*, 2003, vol. 48, no. 2, p. 115-118.
84. Carter G. et al. Current concepts of the management of dental extractions for patients taking warfarin. In: *Aust Dent J*, 2003, vol. 48, no. 2, p. 89-96.
85. Carter G. et al. Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study. In: *J Oral Maxillofac. Surg*, 2003, vol. 61, no. 12, p. 1432-1435.

86. Carter G., Goss A. Tranexamic acid mouthwash--a prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. In: *J Oral Maxillofac Surg*, 2003, vol. 32, no. 5, p. 504-507.
87. Chacon G. E., Ugalde C. M. Perioperative Management of the Patient with Hematologic Disorders. In: *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 2006, vol. 18, no. 2, p. 161-171.
88. Chapman W. C. et al. A phase 3, randomized, double-blind comparative study of the efficacy and safety of topical recombinant human thrombin and bovine thrombin in surgical hemostasis. In: *J Am Coll Surg*, 2007, vol. 205, no. 2, p. 256-265.
89. Chapman W. C. et al. Effective management of bleeding during tumor resection with a collagen-based hemostatic agent. In: *Am Surg*, 2002, vol. 68, no. 9, p. 802-807.
90. Chugani V. Management of dental patients on warfarin therapy in a primary care setting. In: *Dent Update*, 2004, vol. 31, no. 7, p. 379-382.
91. Clemm R. et al. Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. In: *Clin Oral Implants Res.*, 2016, vol. 27, no. 10, p. 1274-1282.
92. Conti C. R. Aspirin and elective surgical procedures (editorial). In: *Clin Cardiol*, 1992, vol. 15, no. 10, p. 709-710.
93. Correa M. E. et al. Clinical Impact of Oral Health Indexes in Dental Extraction of Hemophilic Patients. In: *J Oral Maxillofac Surg*, 2006, vol. 64, no. 5, p. 785-788.
94. Crow S. S. et al. Postoperative coagulopathy in a pediatric patient after exposure to bovine topical thrombin. In: *Ann Thorac Surg*, 2007, vol. 83, no. 4, p. 1547-1549.
95. Croxtall J. D., Scott L. J. Recombinant human thrombin: in surgical hemostasis. In: *BioDrugs*, 2009, vol. 23, no. 5, p. 333-338.
96. Cunningham L. L., Brandt T. M., Aldridge E. Perioperative Treatment of the Patient Taking Anticoagulation Medication. In: *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 2006, vol. 18, no. 2, p. 151-159.
97. de Vasconcellos SJ et al. Topical application of tranexamic acid in anticoagulated patients undergoing minor oral surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. In: *J Craniomaxillofac Surg.*, 2017, vol. 45, no. 1, p. 20-26.
98. Devani P., Lavery K. M., Howell C. J. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? In: *Br J Oral Maxillofac Surg*, 1998, vol. 36, no. 2, p. 107-111.
99. Diesen D. L., Lawson J. H. Bovine thrombin: history, use, and risk in the surgical patient. In: *Vascular*, 2008, vol. 16, suppl. 1, p. S29-S36.

100. Dodson T. B. Strategies for managing anticoagulated patients requiring dental extractions: an exercise in evidence-based clinical practice. In: *J Mass Dent Soc*, 2002, vol. 50, no. 4, p. 44-50.
101. Dogné J-M. et al. Recent advances in antiplatelet agents. In: *Curr Med Chem*, 2002, vol. 9, no. 5, p. 577-589.
102. Doria C. et al. Phase 3, randomized, double-blind study of plasma-derived human thrombin versus bovine thrombin in achieving hemostasis in patients undergoing surgery. In: *Curr Med Res Opin*, 2008, vol. 24, no. 3, p. 785-794.
103. Doria C., Vaccino S. Topical hemostasis: a valuable adjunct to control bleeding in the operating room, with a special focus on thrombin and fibrin sealants. In: *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2009, vol. 9, no. 2, p. 243-247.
104. Dorion R. P. et al. Risk and clinical significance of developing antibodies induced by topical thrombin preparations. In: *Arch Pathol Lab Med*, 1998, vol. 122, no.10, p. 887-894.
105. Dunn A. S., Turpie A. G. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. In: *Ar Intern Med*, 2003, vol. 163, no. 8, p. 901-908.
106. Evans I. L. et al. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. In: *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2002, vol. 40, no. 3, p. 248-252.
107. Febbo A. et al. Postoperative Bleeding Following Dental Extractions in Patients Anticoagulated With Warfarin. In: *J Oral Maxillofac Surg.*, 2016, vol. 74, no. 8, p. 1518-1523.
108. Ferrieri G. B. et al. Oral surgery in patients on anticoagulant treatment without therapy interruption. In: *J Oral Maxillofac Surg*, 2007, vol. 65, no. 6, p. 1149-1154.
109. Ferro J. M, Fonseca A. C. Infective endocarditis. In: *Handb Clin Neurol.*, 2014, vol. 119, p. 75-91.
110. Flaherty M. J., Henderson R., Wener M. H. Iatrogenic immunization with bovine thrombin: a mechanism for prolonged thrombin times after surgery. In: *Ann Intern Med*, 1989, vol. 111, no. 8, p. 631-634.
111. Flaherty M. J., Wener M. H. Antibodies to thrombin in postsurgical patients. In: *Blood*, 1989, vol. 73, no. 5, p. 1386-1388.
112. Frachon X. et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: A study of 55 extractions (2000–2002). In: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2005, vol. 99, no. 3, p. 270-275.
113. Gabay M. Absorbable hemostatic agents. In: *Am J Health Syst Pharm*, 2006, vol. 63, no. 13, p. 1244-1253.

114. Garcia D. A. et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. In: *Arch Intern Med*, 2008, vol. 168, no. 1, p. 63-69.
115. Garcia-Darenes F. et al. Protocol for adapting treatment with vitamin K antagonists before dental extraction. In: *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 2003, vol. 104, no. 2, p. 69-72.
116. Garnier J. et al. 218 tooth extraction in patients taking platelet aggregation inhibitors. In: *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 2007, vol. 108, no. 5, p. 407-410.
117. Gaspar R. et al. Use of tranexamic acid mouthwash to prevent postoperative bleeding in oral surgery patients on oral anticoagulant medication. In: *Quintessence Int*, 1997, vol. 28, no. 6, p. 375-379.
118. Gohlke-Bärwolf C., Zentrum H., Krozingen B. Anticoagulation in valvar heart disease: new aspects and management during non-cardiac surgery. In: *Heart*, 2000, vol. 84, p. 567-572.
119. Halfpenny W., Fraser J. S., Adlam D. M. Comparison of 2 hemostatic agents for the prevention of postextraction hemorrhage in patients on anticoagulants. In: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2001, vol. 92, no. 3, p. 257-259.
120. Halpern L. R., Feldman S. Perioperative risk assessment in the surgical care of geriatric patients. In: *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 2006, vol. 18, no. 1, p. 19-34.
121. Hartman M. J., Caccamese J. F., Bergman S. A. Perioperative management of a patient with Bernard-Soulier syndrome for third molar surgery. In: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007, vol. 103, no. 5, p. 626-629.
122. Hartmann M. et al. Effects of Cardiac Surgery on Hemostasis. In: *Transfusion Medicine Reviews*, 2006, vol. 20, no. 3, p. 230-241.
123. Henderson J. M. et al. Management of the oral and maxillofacial surgery patient with thrombocytopenia. In: *J Oral Maxillofac Surg*, 2001, vol. 59, no. 4, p. 421-427.
124. Hirsh J. et al. Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). In: *Chest*, 2008, vol. 133, suppl.6, p. 71S-109S.
125. Hirsh J. et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. In: *Chest*, 2001, vol. 119, suppl. 1, p. 8S-21S.
126. Hirsh J. et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. In: *Chest*, 1992, vol. 102, suppl.4, p. 312S-326S.
127. Hirsh J., Fuster V. Guide to anticoagulant therapy, part 2: oral anticoagulants. In: *Circulation*, 1994, vol. 89, no. 3, p. 1469-1480.
128. Hirsh J., Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. In: *Chest*, 2004, vol. 126, suppl. 3, p. 188S-203S.

129. Hugenholtz G. G., Porte R. J., Lisman T. The Platelet and Platelet Function Testing in Liver Disease. In: Clinics in Liver Disease, 2009, vol. 13, no. 1, p. 11-20.
130. Jackson M. R., Alving B. M. Fibrin sealant in preclinical and clinical studies. In: Current Opinion in Hematology, 1999, vol. 6, no. 6, p. 415.
131. Jaffer A.K. et al. Low-molecular-weight-heparins as periprocedural anticoagulation for patients on long-term warfarin therapy: a standardized bridging therapy protocol. In: J Thromb Thrombolysis, 2005, vol. 20, no. 1, p. 11-16.
132. Jeske A. H., Suchko G. D. Lack of a scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. In: J Am Dent Assoc, 2003, vol. 134, no. 11, p. 1492-1497.
133. Jiménez Y. et al. An update on the management of anticoagulated patients programmed for dental extractions and surgery. In: Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2008, vol. 13, no. 3, p. 176-179.
134. Johnson-Leong C., Rada R. E. The use of low-molecular-weight heparins in outpatient oral surgery for patients receiving anticoagulation therapy. In: J Am Dent Assoc, 2002, vol. 133, no. 8, p. 1083-1087.
135. Kajitani M. et al. Severe hemorrhagic complication due to acquired factor V inhibitor after single exposure to bovine thrombin product. In: J Card Surg, 2000, vol. 15, no.6,p.378-382.
136. Keiani-Motlagh K. et al. Prevention of postoperative bleeding in patients taking oral anticoagulants. Effects of tranexamic acid. In: Rev Stomatol Chir Maxillofac, 2003, vol. 104, no. 2, p. 77-79.
137. Keiani-Motlagh K. Post dental extraction buccal hemorrhage. In: Rev Med Brux, 2001, vol. 22, no. 4, p. 296-298.
138. Kessler C. M., Ortel T. L. Recent developments in topical thrombins. In: Thromb Haemost, 2009, vol. 102, no. 1, p. 15-24.
139. Kraus T. W. et al. Scientific evidence for application of topical hemostats, tissue glues, and sealants in hepatobiliary surgery. In: J Am Coll Surg, 2005, vol. 200, no. 3, p. 418-427.
140. Krishnan B., Shenoy N. A., Alexander M. Exodontia and Antiplatelet Therapy. In: J Oral Maxillofac Surg, 2008, vol. 66, no. 10, p. 2063-2066.
141. Kumar A.J. et al. Is anti-platelet therapy interruption a real clinical issue? Its implications in dentistry and particularly in periodontics. In: J Indian Soc Periodontol, 2009, vol. 13, no. 3, p. 121-125.
142. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. In: Gastroenterology, 2001, vol. 120, no. 3, p. 594-606.

143. Lane D. A., Philippou H., Huntington J. A. Directing thrombin. In: *Blood*, 2005, vol. 106, no. 8, p. 2605-2612.
144. Larson B. J., Zumberg M. S., Kitchens C. S. A feasibility study of continuing dose-reduced warfarin for invasive procedures in patients with high thromboembolic risk. In: *Chest*, 2005, vol. 127, no. 3, p. 922-927.
145. Lawson J. H. et al. Antihuman factor V antibodies after use of relatively pure bovine thrombin. In: *Ann Thorac Surg*, 2005, vol. 79, no. 3, p. 1037-1038.
146. Lawson J. H. The clinical use and immunologic impact of thrombin in surgery. In: *Semin Thromb Hemost*, 2006, vol. 32, suppl. 1, p. 98-110.
147. Lévesque H., Péron J. M. Platelet aggregation inhibitors and vitamin K antagonists in stomatology and maxillo-facial surgery. In: *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 2003, vol. 104, no. 2, p. 80-90.
148. Lew W. K., Weaver F. A. Clinical use of topical thrombin as a surgical hemostat. In: *Biologics*, 2008, vol. 2, no. 4, p. 593-599.
149. Little J. W. et al. Antithrombotic agents: Implications in dentistry. In: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2002, vol. 93, no. 5, p. 544-551.
150. Lockhart P. B. et al. Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 1: Coagulopathies from systemic disease. In: *Br Dent J*, 2003, vol. 195, no. 8, p. 439-445.
151. Lockhart P. B. et al. Dental management considerations for the patient with acquired coagulopathy. Part 2: Coagulopathies from drugs. In: *Br Dent J* 2003, vol. 195, no. 9, p. 495-501.
152. Lollar P. Pathogenic antibodies to coagulation factors. Part II. Fibrinogen, prothrombin, thrombin, factor V, factor XI, factor XII, factor XIII, the protein C system and von Willebrand factor. In: *J Thromb Haemost*, 2005, vol. 3, no. 7, p. 1385-1391.
153. Lomax C. Safety of topical thrombins: the ongoing debate. In: *Patient Saf Surg*, 2009, vol. 3, no. 1, p. 21.
154. Lundblad R. L. et al. A review of the therapeutic uses of thrombin. In: *Thromb Haemost*, 2004, vol. 91, no. 5, p. 851-860.
155. Lynn A. K., Yannas I. V., Bonfield W. Antigenicity and immunogenicity of collagen. In: *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2004, vol. 71, no. 2, p. 343-354.
156. Madan G. A. et al. Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: a study of 51 patients. In: *J Oral Maxillofac Surg*, 2005, vol. 63, no. 9, p. 1262-1265.

157. Makubi A. et al. Anticoagulant Control Results among Patients with Mechanical Heart Valves at Muhimbili National hospital, Tanzania (2008). In: Tanzania Medical Journal, 2008, vol. 23, no. 1, p. 12-15.
158. Mehta D. K. Dental Practitioners' Formulary. British Dental Association. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London, 2002-2004. 834 p.
159. Monroe D. M., Hoffman M. The Coagulation Cascade in Cirrhosis. In: Clinics in Liver Disease, 2009, vol. 13, no. 1, p. 1-9.
160. Morikawa T. Tissue sealing. In: Am J Surg, 2001, vol. 182, suppl. 2, p. 29S-35S.
161. Morimoto Y., Niwa H., Minematsu K. Hemostatic management of tooth extractions in patients on oral antithrombotic therapy. In: J Oral Maxillofac Surg, 2008, vol. 66, no. 1, p. 51-57.
162. Mueller M. M., Bomke B., Seifried E. Fresh frozen plasma in patients with disseminated intravascular coagulation or in patients with liver diseases. In: Thrombosis Research, 2002, vol. 107, suppl.1, p. S9-S17.
163. Napeñas J. J. et al. The frequency of bleeding complications after invasive dental treatment in patients receiving single and dual antiplatelet therapy. In: J Am Dent Assoc, 2009, vol. 140, no. 6, p. 690-695.
164. Neschis D. G. et al. Coagulopathy as a result of factor V inhibitor after exposure to bovine topical thrombin. In: J Vasc Surg, 2002, vol. 35, no. 2, p. 400-402.
165. Nielsen J. D. et al. Minor dentoalveolar surgery in patients undergoing antithrombotic therapy. In: Ugeskr Laeger, 2009, vol. 171, no. 17, p. 1407-1409.
166. Ortel T. L. et al. Immunologic impact and clinical outcomes after surgical exposure to bovine thrombin. In: Ann Surg, 2001, vol. 233, no. 1, p. 88-96.
167. Ortel T. L. et al. Topical thrombin and acquired coagulation factor inhibitors: clinical spectrum and laboratory diagnosis. In: Am J Hematol, 1994, vol. 45, no. 2, p. 128-135.
168. Owens C. D., Belkin M. Thrombosis and coagulation: operative management of the anticoagulated patient. In: Surg Clin North Am, 2005, vol. 85, no. 6, p. 1179-1189.
169. Oz M. C., Rondinone J. F., Shargill N. S. FloSeal Matrix: new generation topical hemostatic sealant. In: J Card Surg, 2003, vol. 18, no. 6, p. 486-493.
170. Palareti G. et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). In: Lancet, 1996, vol. 348, no. 9025, p. 423-428.
171. Partridge C. G., Campbell J. H., Alvarado F. The effect of platelet-altering medications on bleeding from minor oral surgery procedures. In: J Oral Maxillofac Surg, 2008, vol. 66, no. 1, p. 93-97.

172. Pasquale L. D, Ferneini E. M. Heparin and Lovenox: What the Oral and Maxillofacial Surgeon Needs to Know. In: *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.*, 2016, vol. 28, no. 4, p. 507-513.
173. Patterson C. et al. New tricks for old dogs: nonthrombotic effects of thrombin in vessel wall biology. In: *Circ Res*, 2001, vol. 88, no. 10, p. 987-997.
174. Persac S. et al. Tooth extraction and anticoagulants. In: *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 2007, vol. 108, no. 3, p. 189-192.
175. Piot B. et al. Dental extraction in patients with bleeding disorders. Proposal of a protocol based on the type of anesthesia used. In: *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 2003, vol. 104, no. 2, p. 73-76.
176. Piot B. et al. Management of dental extractions in patients with bleeding disorders. In: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2002, vol. 93, no. 3, p. 247-250.
177. Pototski M., Amenábar J. M. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. In: *J Oral Sci*, 2007, vol. 49, no. 4, p. 253-258.
178. Randall C. Surgical management of the primary care dental patient on warfarin. In: *Dent Update*, 2005, vol. 32, no. 7, p. 414-416.
179. Renkens K. L. et al. A multicenter, prospective, randomized trial evaluating a new hemostatic agent for spinal surgery. In: *Spine*, 2001, vol. 26, no. 15, p. 1645-1650.
180. Sabel M., Stummer W. The use of local agents: Surgicel and Surgifoam. In: *Eur Spine J*, 2004, vol. 13, suppl. 1, p. S97-S101.
181. Sacco R. et al. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different intensity targets. In: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007, vol. 104, no. 1, p. 18-21.
182. Salam S., Yusuf H., Milosevic A. Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin. In: *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2007, vol. 45, no. 6, p. 463-466.
183. Salem D. N. et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. In: *Chest*, 2004, vol. 126, suppl. 3, p. 457S-482S.
184. Samudrala S. Topical Hemostatic Agents in Surgery: A Surgeon's Perspective. In: *Aorn Journal*, 2008, vol. 88, no. 3, p. S2-S11.
185. Sands J. J. et al. Antibodies to topical bovine thrombin correlate with access thrombosis. In: *Am J Kidney Dis*, 2000, vol. 35, no. 5, p. 796-801.
186. Sarfati M. R. et al. Severe coagulopathy following intraoperative use of topical thrombin. In: *Ann Vasc Surg*, 2004, vol. 18, no. 3, p. 349-351.

187. Savage W. J., Kickler T. S., Takemoto C. M. Acquired coagulation factor inhibitors in children after topical bovine thrombin exposure. In: *Pediatr Blood Cancer*, 2007, vol. 49, no. 7, p. 1025-1029.
188. Schapkaitz E. et al. Thrombo-embolic and bleeding complications in patients with mechanical valve replacements - a prospective observational study (2006). In: *South African Medical Journal*, 2006, vol. 96, no. 8, p. 710-713.
189. Scher K. S. Unplanned reoperation for bleeding. In: *Am Surg*, 1996, vol. 62, no. 1, p. 52-55.
190. Scully C., Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. In: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2002, vol. 94, no. 1, p. 57-64.
191. Semple E. et al. Evaluation of Platelet Gel Characteristics Using Thrombin Produced by the Thrombin Processing Device: A Comparative Study. In: *J Oral Maxillofac Surg*, 2008, vol. 66, no. 4, p. 632-638.
192. Soares E C. et al. Postoperative hemostatic efficacy of gauze soaked in tranexamic acid, fibrin sponge, and dry gauze compression following dental extractions in anticoagulated patients with cardiovascular disease: a prospective, randomized study. In: *Oral Maxillofac Surg.*, 2015, vol. 19, no. 2, p. 209-216.
193. Speechley J. A., Rugman F. P. Some problems with anticoagulants in dental surgery. In: *Dent Update*, 1992, vol. 19, no. 5, p. 204-206.
194. Spotnitz W. D. Active and mechanical hemostatic agents. In: *Surgery*, 2007, vol. 142, suppl. 4, p. S34-S38.
195. Spyropoulos A. C. et al. Periprocedural bridging therapy in patients receiving chronic oral anticoagulation therapy. In: *Curr Med Res Opin*, 2006, vol. 22, no. 6, p. 1109-1122.
196. Stern R. et al. Using the international normalized ratio to standardize prothrombin time. In: *J Am Dent Assoc*, 1997, vol. 128, no. 8, 1121-1122.
197. Streiff M. B., Ness P. M. Acquired FV inhibitors: a needless iatrogenic complication of bovine thrombin exposure. In: *Transfusion*, 2002, vol. 42, no. 1, p. 18-26.
198. Stricker R. B. et al. Development of antithrombin antibodies following surgery in patients with prosthetic cardiac valves. In: *Blood*, 1988, vol. 72, no. 4, p. 1375-1380.
199. Szalma J, Joób-Fancsaly Á. Dental management of hemorrhage-prone patients. In: *Fogorv Sz.*, 2015, vol. 108, no. 2, p. 57-60.
200. Thachil J., Gatt A., Martlew V. Management of surgical patients receiving anticoagulation and antiplatelet agents. In: *British Journal of Surgery*, 2008, vol. 95, no. 12, p. 1437-1448.

201. Todd D. W., Roman A. Outpatient use of low-molecular weight heparin in an anticoagulated patient requiring oral surgery: case report. In: *J Oral Maxillofac Surg*, 2001, vol. 59, no. 9, p. 1090-1092.
202. Todd D.W. Anticoagulated patients and oral surgery. In: *Arch Intern Med*, 2003, vol. 163, no. 10, p. 1242.
203. Tomizawa Y. Clinical benefits and risk analysis of topical hemostats: a review. In: *Journal of Artificial Organs*, 2005, vol. 8, no. 3, p. 137-142.
204. U.S. Food and Drug Administration. FDA, News, August 28, 2007. URL: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01690.html>.
205. Valbonesi M. Fibrin glues of human origin. In: *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2006, vol. 19, no. 1, p. 191-203.
206. Valerin M. A. et al. Modified Child-Pugh score as a marker for postoperative bleeding from invasive dental procedures. In: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007, vol. 104, no. 1, p. 56-60.
207. Vicente B. M. et al. Oral surgery in patients undergoing oral anticoagulant therapy. In: *Med Oral*, 2002, vol. 7, no. 1, p. 63-67.
208. Wagner W. R. et al. Comparative in vitro analysis of topical hemostatic agents. In: *J Surg Res*, 1996, vol. 66, no. 2, p. 100-108.
209. Wahl M. J. Dental surgery in anticoagulated patients. In: *Arch Intern Med*, 1998, vol. 158, no. 15, p. 1610-1616.
210. Wahl M. J. et al. Dental surgery in anticoagulated patients-stop the interruption. In: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.*, 2015, vol. 119, no. 2, p. 136-157.
211. Wahl M. J. Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. In: *J Am Dent Assoc*, 2000, vol. 131, no. 1, p. 77-81.
212. Wahl M. J., Howell J. Altering anticoagulation therapy: a survey of physicians. In: *J Am Dent Assoc*, 1996, vol. 127, no. 5, p. 625-638.
213. Walker C. Suturing extraction sockets on patients maintained on oral anticoagulants. In: *Evid Based Dent*, 2008, vol. 9, no. 1, p. 7.
214. Wallace D. L., Latimer M. D., Belcher H. J. Stopping warfarin therapy is unnecessary for hand surgery. In: *J Hand Surg*, 2004, vol. 29, no. 3, p. 203-205.
215. Ward B. B., Smith M. H. Dentoalveolar procedures for the anticoagulated patient: literature recommendations versus current practice. In: *J Oral Maxillofac Surg*, 2007, vol. 65, no. 8, p. 1454-1460.

216. Ward B. B., Weideman M. E. Long-term postoperative bleeding after dentoalveolar surgery in the pretransplant liver failure patient. In: *J Oral Maxillofac Surg*, 2006, vol. 64, no. 10, p. 1469-1474.
217. Weaver F. A. et al. A comparison of recombinant thrombin to bovine thrombin as a hemostatic ancillary in patients undergoing peripheral arterial bypass and arteriovenous graft procedures. In: *J Vasc Surg*, 2008, vol. 47, no. 6, p. 1266-1273.
218. Webster K., Wilde J. Management of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves undergoing oral and maxillofacial operations. In: *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2000, vol. 38, no. 2, p. 124-126.
219. Yang W. L. et al. Endoscopic use of human thrombin in bleeding gastric varices. In: *Am J Gastroenterol*, 2002, vol. 97, no. 6, p. 1381-1385.
220. Zanon E. et al. Safety of dental extraction among consecutive patients on oral anticoagulant treatment managed using a specific dental management protocol. In: *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2003, vol. 14, no. 1, p. 27-30.
221. Zehnder J. L., Leung L. L. Development of antibodies to thrombin and factor V with recurrent bleeding in a patient exposed to topical bovine thrombin. In: *Blood*, 1990, vol. 76, no. 10, p. 2011-2016.

ANEXE*Anexa 1**Teste de coagulare în diverse boli hemoragice*

Afecțiune	Nr. Trombocite	TS	TP	TTPA	D-dimeri
Vasculite	N	C	N	N	N
Telangiectazii	N	N	N	N	N
Trombocitopenia autoimună	S	C	N	N	N
Purpură trombocitopenică	S	C	N	N	N
Trombocitopenia	C	C	N	N	N
Trombocitopenia	N	C	N	N	N
Hipofibrinogenia	N	N	C	C	N
Hemofiliat	N	N	N	C	N
Boala Von Willebrand	N	C	N	C	N
Deficit vitamina K	N	N	C	C	N
Boli hepatice	S	C	C	C	C
Coagulare intravasculară diseminată	S	C	C	C	C
Terapie heparinică	N	N	C	C	N
Terapie anticoagulantă	N	N	C	C	N
Terapie trombolitică	N	N	C	C	C

N = normal; C = crescut; S = scăzut

CHESTIONAR
de identificare a stării sistemului hemostatic

Pentru precizarea stării sistemului hemostatic și, prin urmare, pentru depistarea semnelor de sângerare sporită, la interogare, preoperator, pacienții vor răspunde la un șir de întrebări.

Nr.	Întrebarea	Varianta de răspuns
1	Ați observat vreodată că hemoragia este prelungită după traumatisme, după intervenții chirurgicale (extracții dentare, tonsilectomie, apendectomie etc)?	Da Nu
2	Au fost sau se observă hemoragii gingivale, nazale, renale, gastrointestinale, hemartroze?	Da Nu
3	Au fost sau se observă apariția hemoragiilor peteșiale (pete cutanate de culoare roșie-vișinie) pe tot corpul sau pe mâini și picioare, în locurile unde îmbrăcămintea e strâns lipită de piele, care apar spontan sau după traume neînsemnate?	Da Nu
4	Aveți în ultimul timp menstrre excesive?	Da Nu
5	Aveți rude apropiate care suferă de o patologie a sistemului hematopoietic sau au avut loc manifestări hemoragipare la rudele apropiate (mai ales la bărbați) ale pacientului pe linia mamei?	Da Nu
6	Aveți așa patologii concomitente cum ar fi hepatite cronice, ciroze hepatice, hipertensiune arterială, diabet zaharat etc.?	Da Nu
7	Folosiți așa medicamente cum ar fi aspirina, trombostop, warfarina, fenilina sau anticoagulante orale noi (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban), sau alte remedii cu impact asupra sistemului hemostatic?	Da Nu

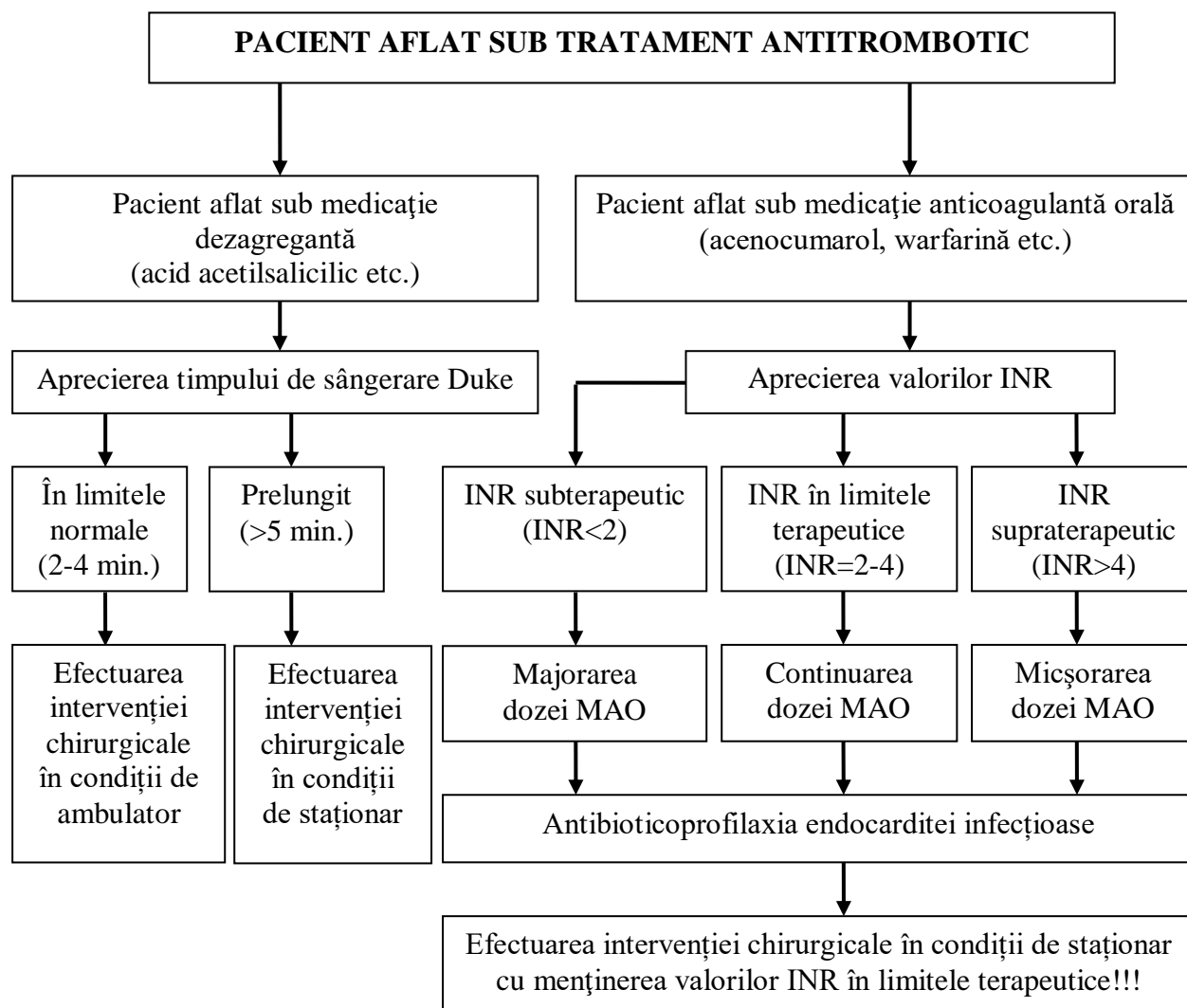
Notă: Dacă răspunsurile la aceste întrebări au fost negative, cu mare probabilitate se poate presupune, că bolnavul examinat are funcțiile sistemului de hemostază în normă.

Pacienții cu datele anamnezei suspecte la dereglarea hemostazei necesită o investigație preextracțională. În acest context, unele diateze hemoragice (trombocitopenia, trombocitopatia, vasopatiile) pot fi depistate prin creșterea timpului de sângerare Duke (>5 minute), iar insuficiența severă a factorilor de coagulare, supradozarea cu anticoagulante - prin creșterea timpului de coagulare Lee-White (>12 minute).

Indicațiile terapiei cu anticoagulante orale, valorile recomandate ale INR-lui și durata tratamentului la pacienții aflați pe fondal de tratament anticoagulant oral


Indicația	INR	Durata
1. Profilaxia TEV în: - neoplazii - chirurgie ginecologică - chirurgie ortopedică	2-3	≥ 6 săptămâni
2. Tratatamentul TEV a. TVP proximală b. TEP, tromboză venoasă profundă idiopatică c. TVP idiopatică recurentă - EP recurentă - tulburări genetice ale coagulării (deficitul proteinelor C, S, factor V Leyden) - sindrom al anticorpilor antifosfolipidici - TVP asociate neoplaziilor d. asocierea de factori din categoria 2c	2-3 2-3 2-3 3-4,5	≥ 3 luni ≥ 6 luni continuă continuă
3. Boli cardiace și valvulare a. prevenirea IMA la coronarieni b. infarctul miocardic acut c. proteze valvulare - mitrale - aortice - biovalve d. fibrilație atrială	1,5 2-3 3-4,5 2,5-3 2-3 2-3	continuă continuă continuă 6 luni continuă continuă

Algoritmul de conduită a pacienților aflați sub tratament antitrombotic care necesită intervenții de chirurgie orală



Comorbidități, factori de risc suplimentari pentru dezvoltarea endocarditei infecțioase care necesită profilaxie opțională (citată din E. Vataman, A. Știrbul, Gh. Manolache ș.a. Endocardita infecțioasă la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2014)

N/r	Factori de risc	Comorbidități
1.	Vârsta înaintată	
2.	Vegetații trombotice abacteriene	
3.	Afecțiuni imunocompromise cu hipercoagulabilitate	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Leucemia ➤ Ciroza hepatică ➤ Carcinom hepatic ➤ Afecțiuni intestinale inflamatorii ➤ Lupus eritematos sistemic ➤ Medicație steroidă
4.	Patologia sistemului imun	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Defecte umorale ➤ Defecte celulare
5.	Compromiterea mecanismelor locale de apărare	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Leziuni ale membranelor mucoase cu creșterea permeabilității (inflamații intestinale cronice) ➤ Clearance-ul capilar redus (fistule arterio-venoase) ➤ Hemodializa cronică
6.	Afecțiuni cronice bacteriemice	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Afecțiuni cutanate în diabet zaharat ➤ Combustii ➤ Politraumatisme ➤ Afecțiuni dentare ➤ Administrarea de droguri intravenos
7.	Colonizarea masivă a colonului cu Streptococcus bovis biotip I și tumoare colorectală sau maladie inflamatorie cronică intestinală	

	<p>OLEG ZĂNOAGĂ doctor în științe medicale, conferențiar universitar Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială și implantologie orală „Arsenie Gușan” IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”</p>
---	---

S-a născut la 7 septembrie 1979, în orașul Briceni, Republica Moldova. După absolvirea școlii medii, în anii 1996-2004 își face studiile la Facultatea de Medicină generală și Facultatea de Stomatologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. A continuat studiile postuniversitare la rezidențiat, specializarea Stomatologie generală (2004-2007). În perioada anilor 2007-2010 a efectuat studiile doctorale și a susținut teza de doctor în științe medicale la tema „Hemoragiile postextractionale dentare”. Lucrul asupra tezei a fost apreciat cu Bursa de excelență a Guvernului Republicii Moldova pe anul 2010. Din 2010 este angajat la Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială și implantologie orală „Arsenie Gușan” în calitate de asistent universitar, iar din 2015 - conferențiar universitar. Ține prelegeri, ore practice, seminare cu studenții, rezidenții și medicii-cursanți. A publicat peste 40 de lucrări științifice, inclusiv 3 în reviste cu impact factor, deține un brevet de invenție. Elaborările de inovație au fost autorizate cu 6 certificate de inovator. A elaborat 2 îndrumări metodice și un Protocol clinic național. A elaborat 3 programe de instruire postuniversitară destinate reciclării medicilor chirurghi-stomatologi și stomatologi generaliști. A participat la elaborarea standardelor medicale de diagnostic și tratament în chirurgia oro-maxilo-facială la adulți (compartimentul tumori benigne). A participat cu diverse rapoarte la foruri științifice naționale și internaționale de specialitate.