

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

OLEG ZĂNOAGĂ

**CONDUITA ÎN INTERVENȚIILE CHIRURGICALE ORALE LA
PACIENȚII AFLAȚI PE FONDAL DE TRATAMENT ANTITROMBOTIC
ÎNDRUMARE METODICĂ**



CHIȘINĂU, 2015

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR	3
1. ACTUALITATEA TEMEI	4
2. CARACTERISTICA FARMACOLOGICĂ A MEDICAȚIEI ANTITROMBOTICE ...	5
2.1. CARACTERISTICA ANTICOAGULANTELOR ORALE	6
2.2. CARACTERISTICA ANTIAGREGANTELOR PLACHETARE	9
3. VALOAREA INR-LUI ÎN IDENTIFICAREA RISCULUI HEMORAGIC ȘI TROMBOEMBOLIC	11
4. PARTICULARITĂȚILE EXTRAȚIILOR DENTARE	13
5. PARTICULARITĂȚILE INSTALĂRII IMPLANTELOR DENTARE	18
6. ALGORITMUL DE CONDUITĂ	21
7. CONCLUZII	23
8. TESTE DE AUTOEVALUARE	23
9. RĂSPUNSURI	31
10. BIBLIOGRAFIE	32

LISTA ABREVIERILOR

- HPD – hemoragie postextractională dentară
- HTA – hipertensiune arterială
- IMA – infarct miocardic acut
- IMSP – Instituția Medico-Sanitară Publică
- IMU – Institutul de Medicină Urgentă
- INR – *International Normalized Ratio* (coeficientul internațional de normalizare)
- MAO – medicația anticoagulantă orală
- OMF – oro-maxilo-facială
- OMS – Organizația Mondială a Sănătății
- SCR – Spitalul Clinic Republican
- TA – tensiunea arterială
- TEP – tromboembolie pulmonară
- TVP – tromboză venoasă profundă
- UI – unități internaționale

1. ACTUALITATEA TEMEI

În ultimii ani indicațiile către administrarea remediilor antitrombotice s-au extins [1]. Milioane de pacienți sunt supuși terapiei trombolitice pentru tratamentul, profilaxia maladiilor degenerative și cardiovasculare, profilaxia accidentelor tromboembolice etc. [1,2,3,4]. Astfel, doar în SUA pe an se consumă 12 mii de tone de salicilați [5]. În același timp se constată o creștere a asistenței angio- și cardiocirurgicale acordate populației (protezări valvulare cardiace, by-passuri coronariene, plastii valvulare etc.) [6]. 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 [7]. În prezent în IMSP SCR secția de cardiocirurgie din or. Chișinău se efectuează aproximativ 700 de operații cardiocirurgicale anual [6], iar în cadrul Spitalului Internațional Medpark - circa 150 de intervenții la 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 [8,9]. 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 [10]. 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 [10]. Pericolul hemoragiilor abundente este mare, ținând cont de efectul prelungit al anticoagulantelor după oprirea tratamentului [10]. Conform datelor din literatură, frecvența hemoragiilor la pacienții aflați sub MAO variază între 5-10% [11]. Rata sângerărilor severe este 2,4-8,1%, iar a celor fatale – 0-4,8% [11]. Pe de altă parte, boala tromboembolică reprezintă o complicație majoră a bolnavului chirurgical. Importanța acestei probleme medicale se datorește, pe de o parte, creșterii frecvenței, iar pe de altă parte, dificultăților diagnosticului intravital și letalității foarte mari [12]. 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 [12].

Managementul extracțiilor dentare la pacienții aflați sub medicație antitrombotică este discutabil [13,14]. Pentru a preveni accidentele hemoragice, unii autori recomandă pacienților anularea terapiei antiagregante și/sau anticoagulante orale cu câteva zile preextrațional [15,16], alții – substituirea obligatorie cu heparină pe toată perioada tratamentului, până la revenirea la anticoagulantele orale [17,18]. Alți cercetători pledează pentru ca extracțiile dentare la pacienții

aflați sub medicație antitrombotică să fie efectuate fără suspendarea acestor remedii [19,20,21,22,23,24]. Prin urmare, dilema discutată amplu pe parcursul ultimilor ani în literatura de specialitate: „Este oare necesară întreruperea tratamentului antitrombotic la pacienții ce necesită extracții dentare?” – rămâne actuală și orice experiență acumulată contribuie la elaborarea unui management optimal de tratament al acestor pacienți. Este necesar de menționat, că publicațiile dedicate problemei extracțiilor dentare la pacienții aflați sub tratamentul antitrombotic sunt deseori contradictorii, iar un număr mare de întrebări necesită să fie precizate. Nu sunt clarificate definitiv condițiile în care extracțiile dentare 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 [25], incidența hemoragiilor postoperatorii, care nu pot fi controlate prin măsuri hemostatice locale la pacienții sub MAO, variază între 0% și 3,5%.

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. Cu aceasta pot fi lămurite complicațiile ce apar în aceste cazuri și alegerea variată, deseori neargumentată, a tacticii medicale.

2. CARACTERISTICA FARMACOLOGICĂ A MEDICAȚIEI ANTITROMBOTICE

Antitrombotice sunt substanțele care inhibă procesul de coagulare a sângelui și intensifică sistemul fibrinolitic [26]. Aceste preparate sunt administrate cu scop de profilaxie și tratament a 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, himotripsina;
2. Cu acțiune indirectă: streptochinaza, urochinaza, streptodecaza, anistreplaza, alteplaza.

Prin urmare, medicația antitrombotică cuprinde mai multe grupe de preparate medicamentoase, dintre care medicul stomatolog se confruntă mai frecvent cu pacienți aflați pe fondal de anticoagulante orale (acenocumarol, warfarină etc.) și/sau antiagregante plachetare (acid acetilsalicilic etc.)

2.1. CARACTERISTICA ANTICOAGULANTELOR ORALE

Anticoagulantele cu acțiune indirectă sunt remediile ce inhibă activarea factorilor plasmatici ai coagulării. Efectul lor se instalează lent, este de lungă durată, fiind prezent numai în vivo [26].

Farmacodinamia

Având structură identică cu vit K₁, anticoagulantele orale ocupă locul vit K₁ în sistema enzimatică (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 MAO 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 MAO 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 în 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 1). 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 [11]. În România, singurul anticoagulant oral înregistrat la ora actuală este acenocumarolul (trombostopul) [27]. Totodată, din tot spectrul preparatelor antitrombotice, un loc central îi revine acidului acetilsalicilic [2,11]. Studiile noastre [28] au relatat că din 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%).

Tabelul 1. Latența, durata efectului, timpul de înjumătățire și dozele nictimerale ale anticoagulantelor 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

Factorii care pot influența efectul MAO

I. Factorii ce sporesc efectul MAO:

1. Factori endogeni: hipertermia, hipertireoza, deficitul vit K în organism, diareea, colagenozele, patologia ficatului, tumorile maligne, insuficiența cardiacă cronică.
2. Factori exogeni: antibioticele (aminoglicozidele, penicilinele, tetraciclonele, 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 antigripala, preparatele hipolipemiente.

II. Factorii ce reduc efectul MAO:

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 studiilor noastre efectuate [28] 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 1).

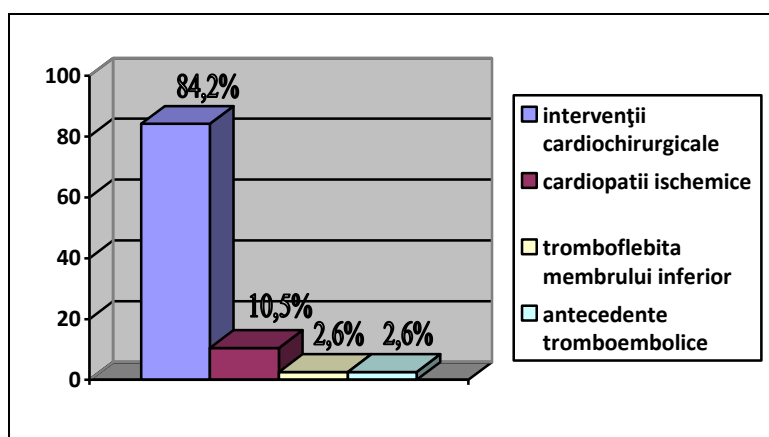


Fig.1. Cauzele administrării medicației antitrombotice la pacienții cu risc tromboembolic (%)

Contraindicații la utilizarea MAO:

- sindroamele hemoragice
- tulburările 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.

2.2. CARACTERISTICA ANTIAGREGANTELOR PLACHETARE

Antiagregantele plachetare sunt medicamente capabile să inhibe agregarea plachetară și alte procese responsabile de formarea trombusului plachetar [26].

Clasificarea antiagregantelor plachetare

- I. Inhibitorii metabolismului acidului arahidonic al plachetelor:
 1. Inhibitorii fosfolipazei – glucocorticoizii (hidrocortizon, prednisolonul), papaverina.
 2. Inhibitorii ciclooxygenazei – antiinflamatoarele nesteroidiene (acidul acetilsalicilic, indometacina, ibuprofenul, diclofenacul sodic), sulfinpirazona.
 3. Inhibitorii selectivi ai tromboxansintetazei – indobufenul, derivații imidazolinici (levamizolul, imidazolul).
- II. Preparatele ce cresc concentrația și durata acțiunii AMPc:
 1. Activatorii adenilatciclazei – prostaciclina, epoprostenolul, alprostadilul, etc.
 2. Inhibitorii fosfodiesterazei și adenozindezaminazei – dipiridamolul, derivații xantinici (pentoxifilina, aminofilina, xantinolul nicotinat), vinpocetina etc.
- III. Medicamentele ce influențează receptorii tromboxanului A₂ – dextransii 40, 70.
- IV. Preparatele, ce împiedică expunerea și /sau blochează receptorii trombocitari specifici – ticlopidina, clopidogrelul.
- V. Preparatele ce stimulează sinteza prostaciclinei - derivații pirazolinici, cumarinici, acidul nicotinic, pentoxifilina.
- VI. Inhibitorii eliberării componentelor trombocitari – piracetamul.
- VII. Remedii cu mecanisme antiagregante nedefinitivate:
 1. Blocantele canalelor calciului – verapamilul, nifedipina, diltiazemul, cinarizina.
 2. Antihistaminicele și antiserotoninicele – lidoflazina, cimatizina.
 3. Antidepresivele triciclice – amitriptilina, imipramina.
 4. Antibioticele șirului penicilinic.
 5. Nitroprusiatul de sodiu.

Farmacodinamia

Acidul acetilsalicilic, cel mai frecvent antiagregant plachetar administrat, blochează sinteza tromboxanului A₂ datorită inactivării ireversibile, prin acilare a ciclooxygenazei; inhibă agregarea plachetară provocată de collagen, ADP, adrenalina, serotonina. Aspirina inhibă atât formarea tromboxanului (efect terapeutic favorabil), cât și formarea prostaciclinei (efect defavorabil). În cazul dozelor mici, prostaciclina din celulele endoteliului vascular se poate reface, deoarece aceste celule conțin setul necesar de organite pentru resinteza ciclooxygenazei. Plachetele, fiind anucleate și neposedând setul de organite pentru sinteza proteică, nu pot reface ciclooxygenaza, 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.

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).

Farmacocinetica

Administarat oral, este hidrolizat în proporție mare în mucoasa gastro-intestinală, în sânge și în 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 prin ficat a acidului acetilsalicilic 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 trombozele 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 acut de miocard, 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, antiagregantele plachetare sunt preferabili a fi utilizați în profilaxia și tratamentul trombozelor arteriale, iar anticoagulantele – în profilaxia și tratamentul trombozelor venoase.

Contraindicații la utilizarea antiagregantelor plachetare:

- diatezele hemoragice
- ulcerele gastro-duodenale
- ictusul hemoragic în perioada acută și subacută
- bolile hipocoagulante
- alergii specifice
- disfuncțiile renale și hepatice grave.

3. 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 [11]. În acest scop, efectul anticoagulant al cumarinicelor se apreciază prin monitorizarea timpului de protrombină, reprezentat de coeficientul internațional de normalizare, denumit (în engleză) *International Normalized Ratio* (INR) [29]. INR-ul a fost introdus în 1983 de către Comitetul Standardelor Biologice ale OMS (World Health Organisation Committee on Biological Standards) [30]. 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) [29]. Datele despre ISI se anexează la descrierea tuturor seturilor pentru determinarea TP [29]. Un pacient cu un sistem de coagulare normal are un INR de 1,0 sau aproape de 1,0 (0,7-1,3) [29]. 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 [29].

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 [29].

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 [31,32], dar, pentru pacienții care au un INR stabil, este acceptabilă aprecierea acestuia în termen de 72 de ore preoperator.

Nivelul terapeutic al anticoagulării depinde de indicația pentru care se administrează și valorile INR-lui variază în limitele 2,0-4,0 [29]. Indicațiile terapiei cu MAO, valorile recomandate ale INR-lui și durata tratamentului sunt prezentate în următorul tabel (Tabelul 2).

Tabelul 2. Indicațiile terapiei cu anticoagulante orale, valorile recomandate ale INR-lui și durata tratamentului

Indicația	INR	Durata
1. Profilaxia TEV: - neoplazii - chirurgie ginecologică - chirurgie ortopedică	2-3	≥ 6 săptămâni
2. Tratamentul TEV: a. TVP proximală b. EP, tromboză venoasă profundă idiopatică c. TVP idiopatică recurentă - EP recurentă - tulburări genetice ale coagulării (deficitul proteinelor C, S, factor V Leyden) - sindrom 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

Este necesar de menționat faptul, că în virtutea proprietăților sale farmacologice, acidul acetilsalicilic, spre deosebire de anticoagulantele indirecte (acenocumarol, warfarină), nu necesită monitorizare de laborator a coagulării [11]. 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 [27,33]. Acest fapt expune pacienții la un risc crescut atât hemoragic cât și tromboembolic. Conform cercetărilor noastre efectuate [28], 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 anticoagulantelor este deseori neargumentată în practica medicală. 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 [34]. Totuși, anularea acestor medicamente expune pacientul riscului major de apariție a complicațiilor tromboembolice cu potențial semnificativ de morbiditate [35,36,37,38]. Astfel, M. Wahl (1998) [39] 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 fost de 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 [40]. Totuși, există mai multe cazuri documentate de complicații embolice grave la pacienții al căror tratament cu warfarină a fost retras pentru tratament stomatologic [1,41]. În acest context, unele surse [39] 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 [42, p.315].

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) [43] 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 standarde 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. 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 preextrațional [15,16];

2. Suspendarea anticoagulantelor orale și administrarea heparinei înainte de tratamentul stomatologic [17,18];
3. Reducerea (fără suspendare) terapiei anticoagulante [44];
4. Menținerea neschimbată a tratamentului anticoagulant și aplicarea diferitelor măsuri hemostatice locale, cu menținerea valorilor INR-lui < 2,5 [14,45] sau INR < 4,0 [46,47].

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 noastre efectuate [28], 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 preextrațional) până la ajustarea INR-lui la limitele terapeutice. Rezultatele obținute în urma ajustării dozei medicației anticoagulante orale sunt prezentate în Tabelul 3.

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 constatată o supradozare cu anticoagulante indirecte, valorile INR-lui la internare fiind în limitele 4,6-5,0.

Tabelul 3. 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

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 oglindită 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 (câte 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 SCR 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-pală. 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, immobili. 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 după Duke=3 minute, iar timpul de coagulare a sângelui după 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 [8,9,48]. În pofida acestui fapt, preextrațional, a fost administrat un tratament antimicrobian.

Rezultatele analizelor paraclinice efectuate (analiza generală a sângelui, a 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 postextrațional 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 postextrațional, în urma transformării sângelui din stare lichidă în stare de gel (Figura 2.A). În același timp, s-a observat că cheagul neoformat a fost omogen, la nivelul alveolei, cu prezența contactului cheagului cu marginile alveolei. În al 10-lea minut postextrațional 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 a coincis cu „migrarea” acestuia sub marginea alveolei (Figura 2.B).

Perioada postoperatorie a decurs fără particularități: la inspecția plăgii postextraționale, efectuate la 12 ore după extracție, s-a determinat prezența cheagurilor sangvine retractate (Figura 2.C), iar la 36 de ore după extracție - practic refacerea integrității gingivale (Figura 2.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.

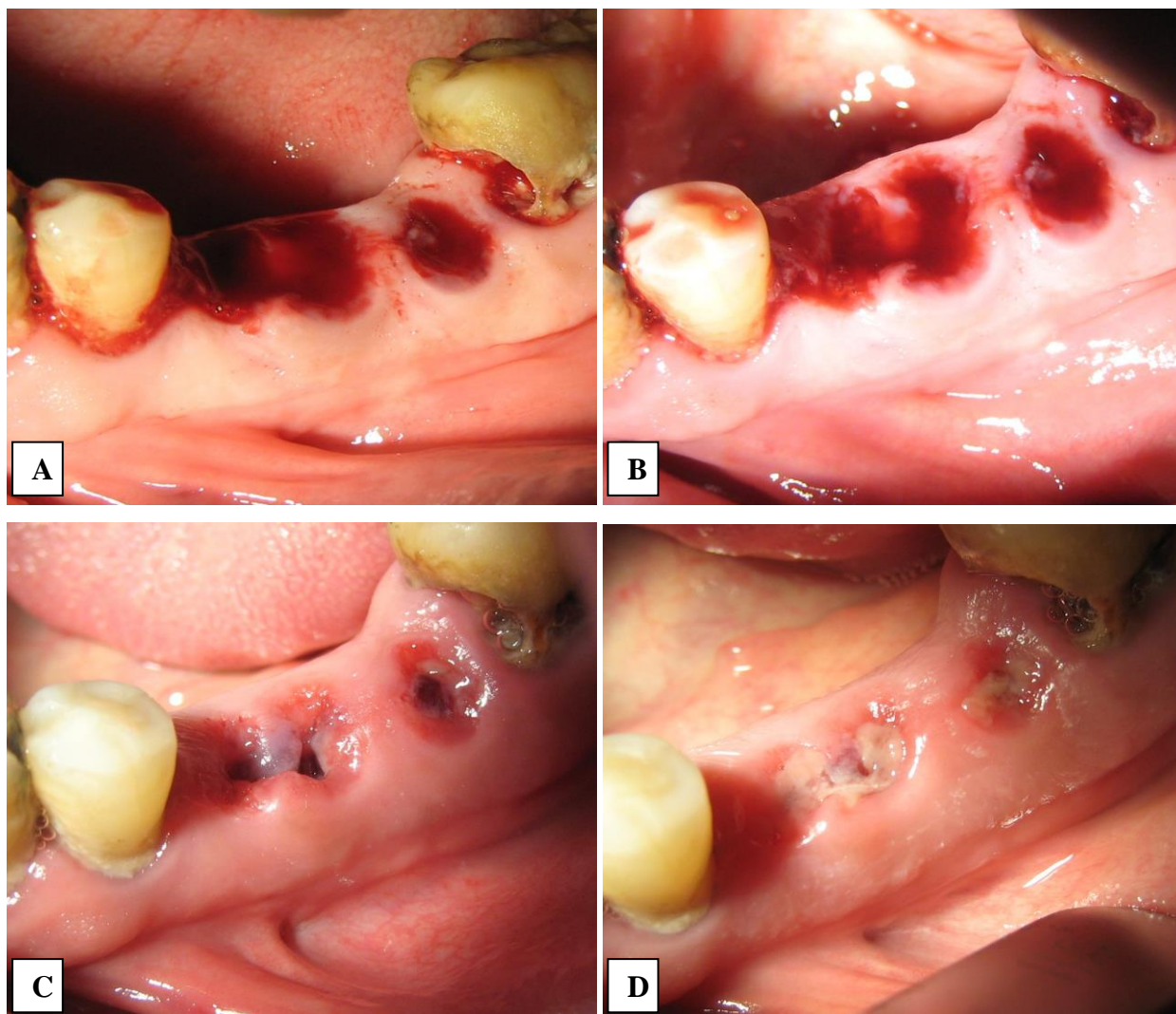


Fig.2. Formarea și aspectul cheagului sangvin după extracția rădăcinilor d. 35, 36 la pacientul C.V. aflat pe fondal de medicație anticoagulantă orală (trombostop)

A – Formarea cheagului sangvin în al 3-lea minut postextractional; B – Aspectul cheagului neomogen și poziția acestuia sub marginea alveolei; C – Aspectul plăgii postextractionale peste 12 ore de la extracție; D – Aspectul plăgii postextractionale peste 36 de ore de la extracție

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) vizavi de 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) vizavi de timpul mediu de formare a cheagului sangvin la pacienții cu un sistem hemostatic necompromis (în al $5,2 \pm 0,1$ minut).

5. PARTICULARITĂȚILE INSTALĂRII IMPLANTELOR DENTARE

În ultimii ani indicațiile către utilizarea implantelor dentare au fost extinse și ponderea protezelor cu suport implantar în reabilitarea protetică a pacienților a crescut considerabil. Deși implantologia dentară a evoluat vertiginos și a obținut succese remarcabile în reabilitarea pacienților cu diverse edentații, există încă multe aspecte controversate, discutabile, care solicită studieri ulterioare. Disputele vizează nu numai aplicarea procedeeelor miniinvazive în implantologia orală [49,50,51], dar și modalitățile (condițiile) de instalare a implantelor dentare la pacienții cu un statut medical general compromis [52,53]. Astfel, anumiți factori sistemici sau medicația asociată unor patologii generale pot eventual influența efectuarea intervenției chirurgicale, crează 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? V-or fi oare suficiente măsurile hemostatice locale în cazul hemoragiilor intra și/sau postoperatorii la această grupă de pacienți? Nu v-or 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 către instalarea implantelor dentare sunt pacienții cu proteze valvulare, cu coagulopatii [54]. Cu toate acestea, C. Madrid și M. Sanz (2009) nu au găsit nici o contraindicație pentru instalarea implantelor dentare la pacienții aflați sub MAO [53]. 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 v-or fi efectuate fără lambouri

extinse. De menționat că, pentru evitarea traumatismului operator exagerat al metodei standarde 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 [50] 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 răspandire 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 [51], 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 experiența respectivă în implantologia orală.

Într-un studiu efectuat recent, în 2011, C. Bacci și colaboratorii [52] 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, la 4 pacienți aflați sub tratament anticoagulant (acenocumarol, warfarină), au efectuat următoarele intervenții: instalarea implantelor dentare de stadiul doi în mod convențional, fără decolarea lambourilor mucoperiostale [50], sinus lift crestal [55], sinus lift lateral (tabelul 4).

Tabelul 4. 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, preoperator, 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) și doza medicației nu a fost modificată. Astfel, la toți pacienții medicația anticoagulantă nu a fost suspendată, iar doza acestor remedii a fost modificată în dependență de valorile INR-lui. În timpul intervențiilor chirurgicale semne de sângerare sporită nu au fost depistate. La a 2-a zi postoperator, la pacienții nr.1,2,4 au fost depistate hematoame în lojile învecinate (Figura 3).



Fig.3. 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 4A), care a fost ușor stopată prin aplicații locale de trombină umană și acid aminocaproic de 5% (Figura 4B). În acest scop, pulbera 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.

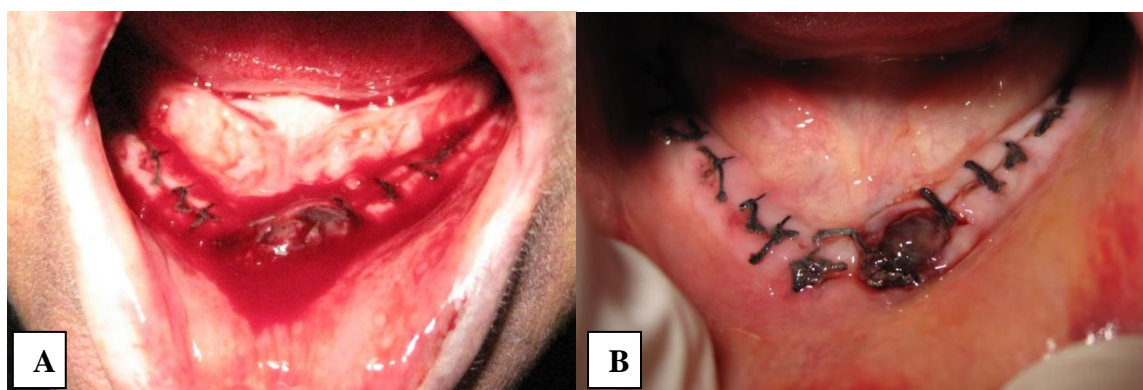


Fig.4. Aspectul zonei sângerânde (A) și prezența cheagului sangvin format în urma aplicării locale a trombinei umane (B)

Trombina contribuie la transformarea fibrinogenului în fibrină și stimulează agregarea trombocitelor [56]. 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 ne semnificativă și ușor controlată prin aplicații locale de trombină umană și acid aminocaproic de 5%.

6. ALGORITMUL DE CONDUITĂ

Analiza rezultatelor obținute în urma studiului efectuat a servit ca imbold pentru elaborarea algoritmului de conduită al pacienților aflați sub tratament antitrombotic (Figura 5). Conform algoritmului propus, acordarea asistenței stomatologice pacienților aflați sub medicație antiagregantă prevede inițial aprecierea timpului de sângerare după 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 după 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 coeficientului respectiv.

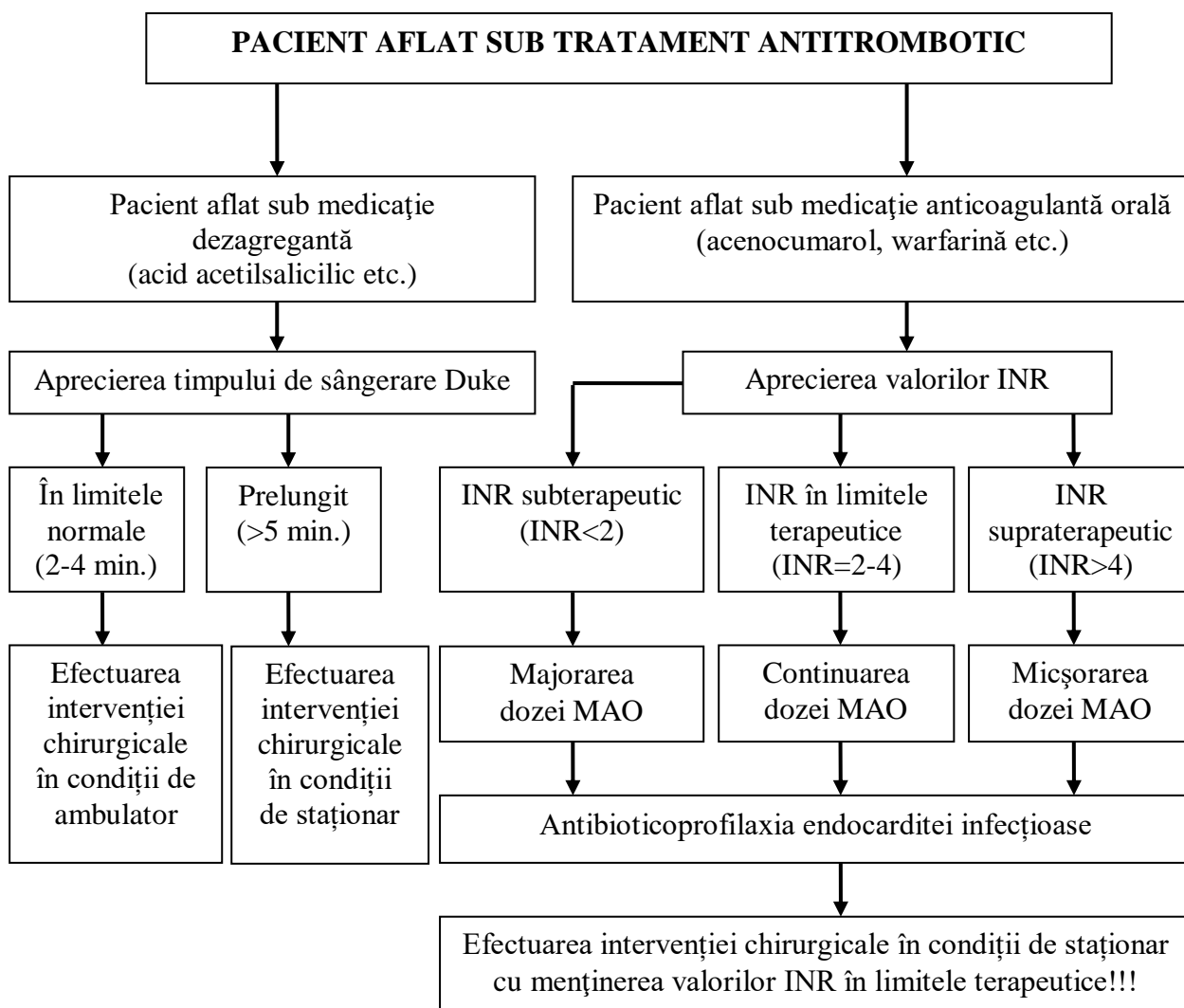


Fig.5. Algoritmul de conduită al pacienților aflați sub tratament antitrombotic

De menționat că, pentru profilaxia endocarditei infecțioase la persoanele cu risc infecțios, inclusiv și la cei cu patologie cardio-vasculară, este necesar de administrat preoperator (cu 30-60 de minute) Amoxicilină sau Ampicilină 2.0 g p/o sau i/v. În caz de alergie la Penicilină sau Ampicilină se va administra Clindamicină 600 mg p/o sau i/v [8,57].

7. 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 este posibilă 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.

8. TESTE DE AUTOEVALUARE

1. C.M. Antitromboticele sunt substanțe care:
 - A. inhibă procesul de coagulare a sângelui;
 - B. stimulează procesul de coagulare a sângelui;
 - C. intensifică sistemul fibrinolitic;
 - D. inhibă sistemul fibrinolitic;
 - E. inhibă specific formarea trombinei.
2. C.M. În dependență de mecanismul de acțiune asupra diferitelor verigi ale patogenzei trombozei, antitromboticele pot fi divizate în următoarele grupe:
 - A. anticoagulante;
 - B. angioprotectoare;
 - C. antiagregante;
 - D. agregante;
 - E. fibrinolitice.
3. C.S. Anticoagulantele sunt grupa substanțelor medicamentoase care:
 - A. împiedică formarea fibrinei;
 - B. inhibă funcția de adezivitate a trombocitelor;
 - C. inhibă funcția de agregabilitate a trombocitelor;
 - D. inhibă funcțiile de adezivitate și agregabilitate a trombocitelor;
 - E. lizează cheagul de fibrină prin activarea sistemului fibrinolitic.
4. C.S. Antiagregantele sunt grupa substanțelor medicamentoase care:
 - A. împiedică formarea fibrinei;
 - B. stimulează funcția de adezivitate a trombocitelor;
 - C. stimulează funcția de agregabilitate a trombocitelor;
 - D. inhibă funcțiile de adezivitate și agregabilitate a trombocitelor;
 - E. lizează cheagul de fibrină prin activarea sistemului fibrinolitic.

5. C.S. Fibrinoliticele (tromboliticele) sunt grupa substanțelor medicamentoase care:
 - A. împiedică formarea fibrinei;
 - B. stimulează funcția de adezivitate a trombocitelor;
 - C. stimulează funcția de agregabilitate a trombocitelor;
 - D. inhibă funcțiile de adezivitate și agregabilitate a trombocitelor;
 - E. lizează cheagul de fibrină prin activarea sistemului fibrinolitic.

6. C.M. Din grupa anticoagulantelor cu acțiune directă fac parte:
 - A. preparatele heparinei standard (heparina);
 - B. preparatele heparinei cu masă moleculară mică (HMMM);
 - C. citratul de sodiu;
 - D. heparinoizii;
 - E. hirudina și analogii ei.

7. C.S. Cele mai frecvente complicații ale terapiei cu heparină sunt:
 - A. complicații hemoragice (melenă, hematoame, hematurie);
 - B. tromboze;
 - C. reacții alergice;
 - D. osteoporoză;
 - E. nici una dintre ele.

8. C.M. Din grupa anticoagulantelor cu acțiune indirectă fac parte:
 - A. acenocumarolul (sincumar, trombostop);
 - B. warfarina (cumadin, panwarfin);
 - C. etilbiscumacetat (neodicumarina, pelentan);
 - D. fenprocumona (marcumar, falitrom);
 - E. fenindiona (fenilina, trombosol).

9. C.S. Anticoagulantele cu acțiune indirectă sunt remediile care:
 - A. inhibă activarea factorilor plasmatici ai coagulării;
 - B. stimulează procesul de coagulare a sângelui;
 - C. intensifică sistemul fibrinolitic;
 - D. inhibă sistemul fibrinolitic;
 - E. inhibă specific formarea trombinei.

10. C.M. Efectul anticoagulantelor cu acțiune indirectă:
 - A. se instalează lent;
 - B. se instalează rapid;
 - C. este de lungă durată;
 - D. este de scurtă durată;
 - E. este prezent numai *in vivo*.

11. C.S. Acenocumarolul face parte din grupa:
 - A. anticoagulantelor cu acțiune directă;
 - B. anticoagulantelor cu acțiune indirectă;
 - C. preparatelor heparinei standard;
 - D. preparatelor heparinei cu masă moleculară mică (HMMM);
 - E. nici una dintre ele.

12. C.S. Perioada de latență la administrarea acenocumarolului este de:
 - A. 1-12 ore;
 - B. 12-24 ore;

- C. 24-36 ore;
 - D. 48-72 ore;
 - E. 5-7 zile.
13. C.S. Warfarina face parte din grupa:
- A. anticoagulantelor cu acțiune directă;
 - B. anticoagulantelor cu acțiune indirectă;
 - C. preparatelor heparinei standard;
 - D. preparatelor heparinei cu masă moleculară mică (HMMM);
 - E. nici una dintre ele.
14. C.S. Perioada de latență la administrarea Warfarinei este de:
- A. 1-12 ore;
 - B. 12-24 ore;
 - C. 24-36 ore;
 - D. 37-60 ore;
 - E. 5-7 zile.
15. C.S. După oprirea tratamentului cu acenocumarol efectul anticoagulant se menține:
- A. 1-12 ore;
 - B. 12-24 ore;
 - C. 24-48 ore;
 - D. 48-72 ore;
 - E. 5-7 zile.
16. C.S. După oprirea tratamentului cu Warfarină efectul anticoagulant se menține:
- A. 1-12 ore;
 - B. 12-24 ore;
 - C. 24-48 ore;
 - D. 48-72 ore;
 - E. 5-7 zile.
17. C.S. Efectul antiagregant al acidului acetilsalicilic se menține:
- A. 1-5 ore;
 - B. 6-12 ore;
 - C. 12-24 ore;
 - D. 24-48 ore;
 - E. câteva zile (nu mai puțin de 3-4).
18. C.S. Factorii endogeni ce sporesc efectul medicației anticoagulante orale:
- A. deficitul vitaminei K în organism;
 - B. patologia ficatului;
 - C. tumorile maligne;
 - D. diareea;
 - E. toate.
19. C.S. Factorii exogeni ce sporesc efectul medicației anticoagulante orale:
- A. penicilinele;
 - B. antiinflamatoarele nesteroidiene;
 - C. heparina și heparinoizii;
 - D. antidiabeticele orale;
 - E. toate.

20. C.M. Factorii endogeni ce reduc efectul medicației anticoagulante orale:
- A. rezistența congenitală;
 - B. hiperlipidemia;
 - C. hipotireoza;
 - D. sindromul edematos;
 - E. tulburările de absorbție intestinală.
21. C.M. Factorii exogeni ce reduc efectul medicației anticoagulante orale:
- A. antihistaminele;
 - B. vitaminele grupei C, K1 și K2;
 - C. contraceptivele orale;
 - D. sindromul edematos;
 - E. tulburările de absorbție intestinală.
22. C.M. Indicațiile terapiei cu medicație anticoagulantă orală:
- A. profilaxia tromboembolismului venos;
 - B. tratamentul tromboembolismului venos;
 - C. prevenirea și tratamentul infarctului miocardic acut;
 - D. la purtătorii de proteze valvulare;
 - E. fibrilația atrială.
23. C.M. Indicațiile terapiei cu medicație anticoagulantă orală:
- A. la purtătorii de proteze valvulare;
 - B. implantarea cardiostimulatorului;
 - C. cardiopatiile ischemice;
 - D. antecedentele tromboembolice;
 - E. tromboflebita membrului inferior.
24. C.S. Contraindicațiile terapiei cu medicație anticoagulantă orală:
- A. la purtătorii de proteze valvulare;
 - B. implantarea cardiostimulatorului;
 - C. cardiopatiile ischemice;
 - D. antecedentele tromboembolice;
 - E. nici una dintre ele.
25. C.M. Contraindicațiile terapiei cu medicație anticoagulantă orală:
- A. sindroamele hemoragice;
 - B. bolile hipocoagulante;
 - C. accidente cerebrovasculare hemoragice;
 - D. antecedentele tromboembolice;
 - E. tromboflebita membrului inferior.
26. C.M. Contraindicațiile terapiei cu medicație anticoagulantă orală:
- A. alergie specifică;
 - B. ulcer gastro-duodenal activ;
 - C. disfuncții grave renale, hepatice;
 - D. graviditate, lactație;
 - E. lipsa posibilității controlului periodic al coagulabilității.
27. C.M. Trombina inițiază efectul trombogenezei prin:
- A. transformarea fibrinogenului țesuturilor subiacente în fibrină;
 - B. stimularea mecanismului extrinsec de coagulare a sângelui;

- C. stimularea agregării trombocitelor;
 - D. stimularea mecanismului intrinsec de coagulare a sângelui;
 - E. formarea activatorilor protrombinei.
28. C.M. Efectul antifibrinolic al acidului aminocaproic este datorat:
- A. inhibării activatorului plasminogenului (fibrinolizinei);
 - B. supresiei directe (în măsură mai mică) a plasminei;
 - C. inhibării mecanismului extrinsec de coagulare a sângelui;
 - D. inhibării mecanismului intrinsec de coagulare a sângelui;
 - E. inhibării activatorilor protrombinei.
29. C.S. Efectul anticoagulant al cumarinicelor se apreciază prin monitorizarea:
- A. timpului de protrombină, reprezentat de coeficientul internațional de normalizare;
 - B. timpului trombinic;
 - C. timpului tromboplastinei parțial activate;
 - D. concentrația fibrinogenului în sângele periferic;
 - E. nici una dintre ele.
30. C.M. Frecvența măsurării INR-lui trebuie să fie:
- A. zilnică de la instituirea tratamentului;
 - B. săptămânală în prima lună de tratament;
 - C. lunară în perioada următoare de tratament;
 - D. anuală;
 - E. nici una dintre ele.
31. C.S. Frecvența măsurării INR-lui trebuie să fie:
- A. zilnică;
 - B. săptămânală;
 - C. lunară, iar la necesitate mai frecvent;
 - D. anuală;
 - E. nici una dintre ele.
32. C.S. INR-ul trebuie să fie apreciat în termen de:
- A. 24 de ore înainte de orice intervenție chirurgicală orală;
 - B. 24 de ore după orice intervenție chirurgicală orală;
 - C. 24-48 de ore după orice intervenție chirurgicală orală;
 - D. 48-72 de ore după orice intervenție chirurgicală orală;
 - E. nici una dintre ele.
33. C.S. Anularea terapiei anticoagulante cu scopul prevenirii accidentelor hemoragice expune pacientul riscului de apariție a:
- A. complicațiilor tromboembolice cu potențial semnificativ de morbiditate;
 - B. reacțiilor alergice;
 - C. modificărilor neuro-endocrine;
 - D. toate acestea;
 - E. nici una dintre ele.
34. C.S. Pacienții aflați sub medicație anticoagulantă orală prezintă un risc crescut:
- A. hemoragic;
 - B. tromboembolic;
 - C. atât hemoragic cât și tromboembolic;
 - D. dismetabolic;

- E. nici una dintre ele.
35. C.S. Valorile INR-lui sub 2 la pacienții aflați sub medicație anticoagulantă orală indică prezența unui eventual risc:
- A. hemoragic;
 - B. tromboembolic;
 - C. atât hemoragic cât și tromboembolic;
 - D. dismetabolic;
 - E. nici una dintre ele.
36. C.S. Valorile INR-lui în limitele 2-4 la pacienții aflați sub medicație anticoagulantă orală indică prezența unui eventual risc:
- A. hemoragic sever;
 - B. tromboembolic;
 - C. atât hemoragic sever cât și tromboembolic;
 - D. dismetabolic;
 - E. nici una dintre ele.
37. C.S. Valorile INR-lui ce depășesc limitele de 4 la pacienții aflați sub medicație anticoagulantă orală indică prezența unui eventual risc:
- A. hemoragic sever;
 - B. tromboembolic;
 - C. atât hemoragic cât și tromboembolic;
 - D. dismetabolic;
 - E. nici una dintre ele.
38. C.S. Nivelul optim al anticoagulantelor orale este apreciat prin:
- A. monitorizarea timpului de protrombină, reprezentat de coeficientul internațional de normalizare, denumit (în engleză) *International Normalized Ratio* (INR);
 - B. determinarea conținutului de fibrinogen;
 - C. aprecierea timpului trombinic;
 - D. determinarea timpului de sângerare după Duke;
 - E. determinarea timpului de coagulare a sângelui după Lee-White.
39. C.S. Valorile INR-lui la persoanele cu un sistem de coagulare necompromis sunt:
- A. 0,3-0,6;
 - B. 1,0 sau aproape de 1,0 (0,7-1,3);
 - C. 1,5-2,0;
 - D. 2,0-3,0;
 - E. 3,0-4,0.
40. C.S. Nivelul terapeutic al anticoagulării depinde de indicația pentru care se administrează și valorile INR-lui la pacienții cu proteze valvulare variază în limitele:
- A. 0,5-1,0;
 - B. 1,0-2,0;
 - C. 2,0-4,0;
 - D. 4,0-5,0;
 - E. 5,0-6,0.
41. C.S. Pentru profilaxia accidentelor hemoragice severe și tromboembolice efectul anticoagulantului va fi apreciat prin determinarea valorilor INR-lui:
- A. cu 5-7 zile preoperator;

- B. cu 2-5 zile preoperator;
 - C. în ziua intervenției chirurgicale;
 - D. imediat postoperator;
 - E. nici una dintre ele.
42. C.S. Cum veți proceda în cazul în care valorile INR-lui preextractional sunt sub limitele diapazonului terapeutic (< 2):
- A. majorarea dozei anticoagulantului până la ajustarea INR-lui la limitele terapeutice și apoi efectuarea extracției dentare;
 - B. micșorarea dozei anticoagulantului și apoi efectuarea extracției dentare;
 - C. anularea anticoagulantului și apoi efectuarea extracției dentare;
 - D. micșorarea treptată a dozei, anularea anticoagulantului și apoi efectuarea extracției dentare;
 - E. nici una dintre ele.
43. C.S. Cum veți proceda în cazul în care preextractional valoarea INR-lui este mai mare decât limitele terapeutice individuale recomandate de către medicul curant de profil general:
- A. majorarea dozei anticoagulantului până la ajustarea INR-lui la limitele terapeutice și efectuarea extracției dentare;
 - B. micșorarea dozei anticoagulantului până la ajustarea INR-lui la limitele terapeutice și apoi efectuarea extracției dentare;
 - C. anularea anticoagulantului și efectuarea extracției dentare;
 - D. micșorarea treptată a dozei până la anularea anticoagulantului și apoi efectuarea extracției dentare;
 - E. nici una dintre ele.
44. C.S. Cum veți proceda în cazul în care preextractional INR-ul este în limitele terapeutice:
- A. majorarea dozei anticoagulantului și efectuarea extracției dentare;
 - B. micșorarea dozei anticoagulantului și efectuarea extracției dentare;
 - C. anularea anticoagulantului și efectuarea extracției dentare;
 - D. micșorarea treptată a dozei, apoi anularea anticoagulantului și efectuarea extracției dentare;
 - E. efectuarea extracției dentare, iar doza medicației anticoagulante va fi menținută în aceleași limite.
45. C.S. Este oare posibil de reabilitat pacienții edentați (aflați sub tratament anticoagulant) prin instalarea implantelor dentare fără suspendarea acestor remedii:
- A. da, valorile INR-lui fiind în limitele diapazonului terapeutic;
 - B. da, valorile INR-lui fiind sub limitele diapazonului terapeutic;
 - C. da, valorile INR-lui fiind mai mari decât limitele diapazonului terapeutic;
 - D. da, fără aprecierea valorilor INR;
 - E. nici una dintre ele.
46. C.S. Este oare posibil de reabilitat pacienții edentați prin instalarea implantelor dentare fără suspendarea medicației anticoagulante:
- A. da, sub controlul INR-lui;
 - B. nu;
 - C. depinde de situația clinică;
 - D. da, fără aprecierea valorilor INR;
 - E. nici una dintre ele.

47. C.S. Este oare posibil de efectuat sinus lifting lateral la pacienții aflați sub medicație anticoagulantă orală fără anularea acestor remedii:
- A. da, sub controlul INR-lui cu menținerea acestuia în limitele terapeutice;
 - B. nu;
 - C. depinde de situația clinică;
 - D. da, fără aprecierea valorilor INR;
 - E. nici una dintre ele.
48. C.S. Este oare posibil de efectuat sinus lifting crestal la pacienții aflați sub medicație anticoagulantă orală fără anularea acestor remedii:
- A. da, sub controlul INR-lui cu menținerea acestuia în limitele terapeutice;
 - B. nu;
 - C. depinde de situația clinică;
 - D. da, fără aprecierea valorilor INR;
 - E. nici una dintre ele.
49. C.M. Scheme de antibioticoprofilaxie la pacienții cu proteze valvulare:
- A. Amoxicilină 2 g per os, cu 1 oră preoperator sau;
 - B. Ampicilină 2 g im/iv cu 30 minute preoperator sau;
 - C. Clindamicină 600 mg per os cu 1 oră preoperator și 300 mg la 6 ore postoperator sau;
 - D. Azitromicină sau Claritromicină 500 mg cu 1 oră preoperator sau;
 - E. Cefazolină 1 g im/iv cu 30 minute preoperator.
50. C.M. Pacienții cu patologie cardio-vasculară care necesită obligatoriu antibioticoprofilaxie:
- A. pacienții cu proteze valvulare;
 - B. pacienții cu valvulopatii;
 - C. pacienții cu antecedente de endocardită bacteriană;
 - D. pacienții cu cardiopatii congenitale cianogene;
 - E. pacienții cu cardiopatii congenitale necianogene.

9. RĂSPUNSURI

1. A, C.
2. A, C, E.
3. A.
4. D.
5. E.
6. A, B, C, D, E.
7. A.
8. A, B, C, D, E.
9. A.
10. A, C, E.
11. B.
12. C.
13. B.
14. D.
15. D.
16. E.
17. E.
18. E.
19. E.
20. A, B, C, D, E.
21. A, B, C.
22. A, B, C, D, E.
23. A, B, C, D, E.
24. E.
25. A, B, C.
26. A, B, C, D, E.
27. A, C.
28. A, B.
29. A.
30. A, B, C.
31. C.
32. A.
33. A.
34. C.
35. B.
36. E.
37. A.
38. A.
39. B.
40. C.
41. C.
42. A.
43. B.
44. E.
45. A.
46. A.
47. A.
48. A.
49. A, B, C, D, E.
50. A, B, C, D, E.

10. BIBLIOGRAFIE

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. In: *Gastroenterology*, 2001, vol. 120, no. 3, p. 594-606.
6. Ciubotaru A., Manolache Gh., Chişlaru L. Istoricul și prezentul chirurgiei cardiovasculare în Republica Moldova. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale*, 2006, nr. 5 (9), p. 8-13.
7. 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.
8. Bucur A., Cioacă R. Urgențe și afecțiuni medicale în cabinetul stomatologic: note de curs. Bucureşti: Editura Etna, 2004. 241 p.
9. Bashore T. M., Cabell C., Fowler V. Update on Infective Endocarditis. In: *Current Problems in Cardiology*, 2006, vol. 31, no. 4, p. 274-352.
10. Cojocaru V. Dereglări hemostazice în stări patologice critice. Chişinău: Art-Grup Brivet, 2006, 180 p.
11. Grosu A. Profilaxia accidentului vascular cerebral ischemic și a altor complicații tromboembolice în fibrilația atrială. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale*, 2006, nr. 1 (5), p. 189-202.
12. Hotineanu V. și al. Chirurgie: curs selectiv. Chişinău: CEP Medicina, 2008, 848 p.
13. 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.
14. 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.

15. Scher K.S. Unplanned reoperation for bleeding. In: *Am Surg*, 1996, vol. 62, no. 1, p. 52-55.
16. Speechley J.A., Rugman F.P. Some problems with anticoagulants in dental surgery. In: *Dent Update*, 1992, vol. 19, no. 5, p. 204-206.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Nielsen J.D. et al. Minor dentoalveolar surgery in patients undergoing antithrombotic therapy. In: *Ugeskr Laeger*, 2009, vol. 171, no. 17, p. 1407-1409.
24. 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.
25. 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.
26. Ghicavii V., Sârbu S., Bacinschi N., Șcerbatiuc D. *Farmacoterapia afecțiunilor stomatologice*, ediția a II-a. Revăzută și completată. Chișinău: Tipar, 2002, 628 p.
27. Antonescu D. și al. Ghid de prevenție a tromboembolismului venos. În: *Medicina Internă*, 2007, nr 5 (5), p. 23-39.
28. Zănoagă O. *Hemoragiile postextracționale dentare. Teză de dr. în medicină*. Chișinău, 2010.
29. Момот А.П. *Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики*. Санкт-Петербург: ФормаТ, 2006, 208 с.
30. 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.

31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Wahl M.J. Dental surgery in anticoagulated patients. In: *Arch Intern Med*, 1998, vol. 158, no. 15, p. 1610-1616.
40. Todd D.W. Anticoagulated patients and oral surgery. In: *Arch Intern Med*, 2003, vol. 163, no. 10, p. 1242.
41. 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.
42. Botnaru V. Boli cardiovasculare. Chişinău: FEP "Tipografia Centrală", 2004. 516 p.
43. 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.
44. DeClerck D., Vinkier F., Vermynen J. The influence of anticoagulation on blood loss following dental extraction. In: *Journal of Dental Research*, 1992, vol. 71, p. 387-390.
45. 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.

46. 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.
47. Randall C. Surgical management of the primary care dental patient on warfarin. In: *Dent Update*, 2005, vol. 32, no. 7, p. 414-416.
48. Базикян 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.
49. Nkenke E., Eitner S., Radespiel-Tröger M., Vairaktaris E., Neukam FW., Fenner M. Patient-centred outcomes comparing transmucosal implant placement with an open approach in the maxilla: a prospective, non-randomized pilot study. In: *Clinical Oral Implants Research*, 2007, vol. 18, no. 2, p. 197-203.
50. Dobrovolschi O. Aspecte de chirurgie menajantă în implantologia orală. Teză de dr. în medicină. Chişinău, 2010.
51. Mostovei A., Topalo V. Minimally-invasive surgery in two-piece dental implants placement. In: *16th Congress of the Balkan Stomatological Society*, 2011, p. 119.
52. Bacci C., Berengo M., Favero L., Zanon E. Safety of dental implant surgery in patients undergoing anticoagulation therapy: a prospective case-control study. In: *Clinical Oral Implants Research*, 2011, vol. 22, no. 2, p. 151-156.
53. Madrid C., Sanz M. What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review. In: *Clinical Oral Implants Research*, 2009, vol. 20, Suppl. 4, p. 96-106.
54. Hwang D., Wang HL. Medical contraindications to implant therapy: part I: absolute contraindications. In: *Implant Dentistry*, 2006, vol. 15, no. 4, p. 353-360.
55. Topalo V., Atamni F. Metodă de instalare a implantelor dentare prin acces transalveolar cu elevarea planşei sinusului maxilar. În: *BOPI nr. 91/2009*.
56. Corcimar I. Hematologie. Chişinău: CEP Medicina, 2007, 388 p.
57. Băciuş G. Urgenţe medico-chirurgicale în stomatologie. Cluj-Napoca: Editura Medicală Universitară "Iuliu Haţieganu", 2002, 296 p.