

ИНВАЗИВНЫЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ У БОЛЬНЫХ, ПРИНИМАЮЩИХ ВАРФАРИН: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ БЕЗОПАСНОСТИ

Т.В. Козлова*, И.М. Макеева, В.Ю. Дорошина, С.И. Бокарева

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Инвазивные стоматологические процедуры у больных, принимающих варфарин: возможности и перспективы безопасности

Т.В. Козлова*, И.М. Макеева, В.Ю. Дорошина, С.И. Бокарева

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Обсуждаются особенности ведения больных, длительное время получающих лечение оральными антикоагулянтами (антагонистами витамина К) и нуждающихся в стоматологических вмешательствах. Дается оценка риска кровоточивости и возникновения тромбоэмболизма при периоперационном продолжении или прекращении приема варфарина. Уточняются возможности местных гемостатических препаратов. Предлагаются дополнения в карту здоровья стоматологического пациента с целью предупреждения осложнений, связанных с нарушениями свертывания крови.

Ключевые слова: варфарин, инвазивные стоматологические процедуры, кровотечение, тромбоэмболизм, тромбофилия.

РФК 2010;6(5):685-690

The invasive dental procedures in patients treating with warfarin: possibilities and prospects for safety

T.V. Kozlova*, I.M. Makeyeva, V.Y. Doroshina, S.I. Bokareva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8/2, Moscow, 119991 Russia

Details of the management of patients receiving oral anticoagulants (vitamin K antagonists) for a long time and needed in dental treatment are discussed. Assessment of bleeding and thromboembolism risk in the perioperative continuation or termination of warfarin therapy is shown. Potential of the local hemostatic agents is specified. Modifications of the patient dental health care are offered to prevent complications associated with blood clotting disorders.

Key words: warfarin, invasive dental procedures, bleeding, thromboembolism, thrombophilia.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):685-690

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dockozlova@gmail.com

История применения Варфарина в качестве антикоагулянта ведет свое начало с 1954 года [1]. С этого времени не прекращаются дискуссии относительно продолжения или прекращения приема этого препарата перед различными инвазивными процедурами. Хорошо известно, что терапия Варфарином снижает риск артериальных тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий на 70% и предупреждает риск повторного венозного тромбоза на 90% [2,3]. Тактика ведения больных, длительно принимающих Варфарин или другие оральные антикоагулянты — антагонисты витамина К (ОАК-АВК) и нуждающихся в хирургической или иной инвазивной помощи, является определенной проблемой. Клиницистам необходимо постоянно взвешивать как риск послеоперационного кровотечения при продолжении терапии, так и риск тромбоэмболических осложнений при отмене препарата. В ежедневной клинической практике подходы к антикоагулянтному лечению больных при стоматоло-

гическом вмешательстве во многом различаются [4-6]. Предоперационная тактика может представлять собой продолжение принимаемой дозы Варфарина, ее уменьшение или полную отмену. Иная практика состоит в прекращении приема Варфарина за 3-5 дней до планируемой процедуры и использовании bridge-терапии гепаринами [7]. Различия в протоколах лечения зависят от заболеваний, по причине которых назначены ОАК-АВК, а также от степени инвазивности стоматологического вмешательства. Однако среди большинства практикующих стоматологов распространена точка зрения, что оральные антикоагулянты должны быть отменены перед любой стоматологической процедурой, чтобы избежать геморрагических осложнений [8,9]. Международные рекомендации (The Eighth ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, 2008) не поддерживают подобную позицию [10]. Следует принять во внимание, что данные руководства касаются лишь "minor dental procedures". Относительно тактики антикоагулянтной терапии при более травматичных стоматологических вмешательствах отмечается недостаток рандомизированных клинических испытаний и окончательных рекомендаций для решения периоперационных вопросов у пациентов, находящихся на антитромботической терапии. Более того, нет общепринятых стандартов определения степени тяжести кровотечения при стоматологических операциях.

Сведения об авторах:

Козлова Татьяна Викторовна — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Макеева Ирина Михайловна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Дорошина Владлена Юрьевна — к.м.н., доцент той же кафедры

Бокарева Светлана Игоревна — студентка 5-го курса стоматологического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Что включает стоматологическое вмешательство?

Многие процедуры, входящие в базовую стоматологическую помощь, являются относительно неинвазивными и, соответственно, не требуют определения значения Международного Нормализованного Отношения (МНО) и отмены ОАК-АВК. К таким процедурам относят протезирование зубов, снятие зубного камня, шлифовку и другие консервативные манипуляции (пломбирование, постановку коронок, мостов) [10].

Потенциально инвазивными процедурами, выполняемыми на уровне первичной помощи, могут рассматриваться:

- эндодонтическое лечение (лечение корневого канала пульпы зуба);
- проведение местной анестезии (инфильтрационной, блокады нижнего альвеолярного нерва, мандибулярной анестезии);
- осложненные одиночные и множественные удаления зубов;
- малые хирургические вмешательства;
- хирургическое лечение периодонтита;
- биопсия;
- поддесневое снятие зубного камня;
- стоматологическая имплантация.

В подобных ситуациях МНО следует определять за 72 часа до начала операции. Этого времени достаточно для изменения дозы (при необходимости) с целью достижения безопасного показателя МНО до дня операции. Следует знать показатели МНО при проведении блокады нижнечелюстного нерва, так как существует определенный риск образования гематомы. Эту процедуру следует выполнять с осторожностью при значениях МНО < 3 [11].

Риск кровотечения при хирургическом стоматологическом вмешательстве у пациентов, принимающих оральные антикоагулянты

До внедрения в клиническую практику метода определения МНО в качестве способа контроля над гипокоагуляцией, вызываемой ОАК-АВК, стоматологическое вмешательство у больных, которым была показана данная терапия, вызывало определенную тревогу по причине возникновения серьезных кровотечений [12]. В настоящее время клиницисты располагают полным арсеналом управления терапией оральными антикоагулянтами: имеются высокочувствительные тромбопластины, алгоритмы подбора дозы, устройства определения МНО, в том числе и портативные.

По данным Randall C. и Al-Mubarak S. et al., частота локальных кровотечений при удалении зубов у пациентов, не принимающих ОАК-АВК, составляет около 1% [13, 14].

Одним из первых в 1998 году Wahl M.J. [15], учи-

таявая показатели МНО для оценки риска кровотечений, проанализировал данные 26 рандомизированных и нерандомизированных исследований, суммарно составивших результаты 2 014 различных стоматологических вмешательств (в т.ч. одиночное, множественное или полное удаление зубов) у 774 пациентов, принимавших Варфарин. У более чем 98% пациентов серьезные кровотечения не возникали. У 12 больных возникли кровотечения, не контролируемые локальными мерами. 8 из этих 12 эпизодов объяснялись тем, что уровень МНО во время вмешательства и даже неделю спустя был выше терапевтического диапазона. У пациентов со значением МНО < 4,0 серьезные кровотечения встречались редко (0,2%).

После этого мета-анализа был опубликован ряд результатов исследований, подробно изучавших проблему кровоточивости после дентологических процедур.

В исследовании Devani P. у 65 пациентов, длительно принимающих Варфарин, было произведено 133 удаления зубов. В одной группе больных прием Варфарина прекращался за 2-3 дня до операции, в результате чего уровень МНО варьировал от 2,6 до 1,6. Во второй — прием Варфарина не прекращался, его доза не менялась и значение МНО перед операцией составляло от 2,2 до 3,9. Послеоперационные кровотечения у всех пациентов контролировались локальными мерами (гемостатический материал "Surgicel" и швы). Ни у одного пациента не возникло послеоперационных кровотечений и только по одному пациенту в каждой группе имели место умеренные отсроченные кровотечения, контролируемые локальными методами [16].

Campbell J.H. et al. рандомизировали 25 пациентов, которые в одном случае прекращали прием Варфарина за 72-96 часов до начала операции (13 пациентов, диапазон МНО от 1,2 до 2,9), а в другом случае продолжали его прием (12 пациентов, диапазон МНО от 1,1 до 3,0). Чтобы определить исходный риск кровотечений, в качестве контрольной была выбрана группа из 10 пациентов, которые не принимали антикоагулянты. Таких серьезных кровотечений, которые бы потребовали терапевтическую помощь, не было отмечено ни в одной группе. Значимой разницы объема кровопотери между тремя группами выявлено не было [17].

Evans I.L. et al. проводили рандомизированное исследование у 109 пациентов, непрерывно принимающих ОАК-АВК. В первой группе прием Варфарина не прекращался (57 пациентов), но если уровень МНО был больше 4-х в день операции, пациента из исследования исключали. Контрольная группа (52 пациента) прекращала приём Варфарина за 2 дня до операции, и если уровень МНО был >2, процедура переносилась на следующий день. Полоскание рта транексамовой кислотой исключалось. Среднее значение МНО в группе, при-

нимающей антикоагулянт во время лечения, составляло 2,5 (от 1,2 до 4,7), а в группе, где прием препарата был прекращен — 1,6 (от 1,2 до 2,3). Частота кровотечений была больше в группе больных, принимающих Варфарин (15/57 — 26%) в сравнении с контрольной группой (7/52 — 14%), но эта разница не была достоверной [18].

Sacco R. et al. наблюдали группу из 131 пациента, принимающего ОАК-АВК, которым проводилось удаление зубов. Одна группа пациентов прекращала прием Варфарина за 72 часа с целью достичь значения МНО=1,5-2,0 в день операции, другая — продолжала его прием. В последнем случае во время операции применялись различные гемостатические агенты и полоскания транексамовой кислотой в течение 6 дней. У 15% больных первой группы потребовались дополнительные гемостатические методы (среднее МНО 1,77±0,26). Подобная помощь применялась у 9% пациентов второй группы (среднее МНО 2,89±0,42) [19].

В исследовании Al-Mubarak S. et al. 168 пациентов, принимающих Варфарин, были разделены на 4 группы: без ушивания лунки зуба с прекращением/без прекращения приема Варфарина и с ушиванием лунки с прекращением/без прекращения приема Варфарина. Кровотечения во время операции возникли у 12% пациентов в группе с ушиванием лунки и прекращением приема Варфарина (МНО перед операцией 1,79) в сравнении с 36% больных, продолжавших прием Варфарина (МНО перед операцией 2,6) без ушивания лунки. Однако эта разница в кровотечениях не была клинически значимой и не потребовала дополнительного хирургического вмешательства [13].

В 2009 году был опубликован мета-анализ пяти контролируемых рандомизированных исследований (553 больных). В этом анализе оценивалась частота возникновения кровотечений при небольших стоматологических процедурах у пациентов, которые продолжали или прекращали постоянный прием ОАК-АВК. Авторы классифицировали кровотечения как "небольшие клинически значимые" и "малые". По сравнению с прерыванием терапии Варфарином, периоперативное продолжение приема прежней дозы не сопровождалось увеличенным риском клинически значимых (RR=0.71, 95% CI 0.39–1.28) и малых кровотечений (RR=1.19, 95% CI 0.90–1.50) [20].

Таким образом, по мнению большинства специалистов, продолжение приема регулярной дозы Варфарина без какой либо коррекции перед так называемой "малой" стоматологической процедурой не создает повышенного риска клинически значимого кровотечения по сравнению с прекращением или уменьшением дозы Варфарина. Следует отметить, что в приведенных исследованиях стоматологическое лечение было представлено удалением зубов (единичными

и более), установлением имплантов, вскрытием кист, поддесневым скейлингом, альвеоэктомией. Более сложной является ситуация, когда приходится оценивать частоту возникновения кровотечений различной степени интенсивности у пациентов при более инвазивных хирургических стоматологических манипуляциях. На сегодняшний день точная регистрация эпизодов кровотечений осложняется различными методическими подходами к классификации геморрагий. При этом определения, используемые для описания тяжести кровотечений, различаются так же, как и лечебные мероприятия, используемые для их остановки.

Локальные меры остановки кровотечений

Транексамовая кислота, соединяясь плазминогеном, впоследствии ингибирует лизис фибрина. При приеме внутрь она не обнаруживается в слюне, но в виде раствора для полоскания полости рта концентрация её остаётся достаточно высокой, чтобы обеспечить ингибирование фибринолиза в течение нескольких часов [21].

Blinder D. et al. в исследовании с участием 150 пациентов, которым проводилось удаление зубов без прекращения приема антикоагулянтов, рандомизировали их в 3 группы. В первой группе (50 пациентов; МНО=2,3) использовались желатиновые губки и швы, во второй группе (50 пациентов; МНО=2,7) использовались желатиновые губки, швы и полоскание рта транексамовой кислотой, а в третьей группе (50 пациентов; МНО=2,2) — фибриновый клей, желатиновые губки и швы. У 13 пациентов (8,6%) возникли послеоперационные кровотечения: у 3-х пациентов в первой группе, у 6 — во второй, у 4-х — в третьей. Таким образом, использование желатиновых губок и швов обеспечило адекватную остановку кровотечения при удалении зубов у пациентов без прерывания приема антикоагулянтов. Полоскание рта транексамовой кислотой и использование фибринового клея не имело преимуществ перед растворяющейся желатиновой губкой и наложением швов [22].

В 2001 году эта же группа ученых [23] завершила исследование с участием 249 пациентов. Было проведено 543 удаления зубов без прекращения приема антикоагулянтов. Было выделено 5 групп больных в соответствии со значением МНО на момент операции. В качестве локальных мер остановки кровотечений использовали желатиновые губки и шелковый шовный материал. В конечном итоге в 12% случаев возникли послеоперационные кровотечения, но значительного различия степени тяжести кровотечений между первой группой (59 пациентов; МНО=1,74) и пятой группой (23 пациента; МНО=3,8) не обнаружили.

В 2003 году Zanon E. et al. провели анализ про-

спективного исследования с участием 515 пациентов, которым проводились различные хирургические стоматологические вмешательства. Часть больных (n=250) принимали антикоагулянты с контролируемым значением МНО от 1,8 до 5,0, а другие (n=265) — антикоагулянты не принимали. В группе, где терапия ОАК-АВК не прекращалась, местная остановка кровотечения обеспечивалась с помощью оксигеллюлозы и шёлкового шовного материала в сочетании с наложением марлевого тампона, пропитанного транексамовой кислотой на 30-60 минут после операции. Между двумя группами разницы в тяжести кровотечений (4/250 — в группе, где принимались антикоагулянты и 3/265 — в контрольной группе) выявлено не было [24].

Эти исследования помогли оценить роль транексамовой кислоты и других местных гемостатических средств у пациентов, принимающих ОАК-АВК, которым проводилось хирургическое стоматологическое вмешательство.

Следующие исследования определили методики применения местных гемостатических средств.

В исследовании Sindet-Pedersen S. et al. с участием 39 пациентов с болезнями клапанов сердца, протезами клапанов сердца и протезированными сосудами, принимающими ОАК-АВК, стоматологическая операция проводилась без изменения режима приема антикоагулянтов. Операционное поле перед ушиванием орошалось 10 мл 4,8% раствором транексамовой кислоты (19 пациентов), а у 20 пациентов использовалось плацебо. Значение МНО варьировало от 2,5 до 4,8. После операции больные полоскали полость рта транексамовой кислотой или плацебо по 2 минуты 4 раза в день в течение недели. Между двумя группами были выявлены значительные различия: 8/20 (40%) кровотечений в группе, где использовалось плацебо, и 1/19 (5%) в группе, где использовалась транексамовая кислота [25].

В исследовании G. Carter и A. Goss с участием 49 пациентов (152 удаления зубов) у 26 пациентов использовалась транексамовая кислота, у 23-х — аутологический фибрин. Кровотечения возникли у двух пациентов в группе, где использовался аутологический фибрин, но у этих пациентов уровень МНО во время операции достигал 5,9/7,9 [26].

Таким образом, применение транексамовой кислоты для полоскания полости рта пациентам, подвергающимся хирургическим стоматологическим вмешательствам без прекращения приема антикоагулянтов, является значимым способом предупреждения кровоточивости. Кроме того, пациентам, которым проводится удаление зубов, кровотечение может быть остановлено с помощью использования оксигеллюлозы ("Surgicel"), коллагеновых губок, наложения швов.

Использование противовоспалительных средств и антибиотиков у пациентов, принимающих Варфарин и подвергающихся хирургическим стоматологическим вмешательствам

В последние годы внимание исследователей привлекают геморрагические состояния, ассоциируемые с сопутствующей терапией у пациентов, принимающих Варфарин. Так, нередко в качестве болеутоляющих при проведении хирургических стоматологических вмешательств назначаются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Следует осторожно использовать НПВС у пациентов, принимающих антикоагулянты. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) являются более безопасными, чем неселективные НПВС, и, соответственно, имеют более широкое применение у таких пациентов. Однако имеются данные, что ингибиторы ЦОГ-2 могут способствовать повышению МНО через взаимодействие с системой Цитохрома P450, и недавние исследования подчеркивают, что в результате степень риска возникновения кровотечений приближается к аналогичному показателю у пациентов, принимающих Варфарин одновременно с неизбирательными НПВС [27].

Пациентам, подвергающимся хирургическим стоматологическим вмешательствам, могут назначаться антибиотики в качестве профилактики эндокардита — чаще всего ампициллин, амоксициллин, клиндамицин и азитромицин. Единичная доза антибиотиков не оказывает какого-либо значимого эффекта на уровень МНО. Но у пациентов, принимающих более 1 дозы антибиотиков, следует измерять уровень МНО через 2-3 дня от начала лечения [28].

В приложении к проблеме кровоточивости при стоматологических процедурах у больных, принимающих Варфарин, нельзя не отметить такие факторы риска, как сопутствующие заболевания пациента и сопутствующую терапию.

Риск внутрисосудистого тромбообразования при прекращении приема оральных антикоагулянтов перед хирургическим стоматологическим вмешательством

Риск тромбоза, связанного с кратковременным прекращением приема оральных антикоагулянтов, оценивается по данным различных специалистов от 0,7% до 1% [15,29]. Руководства о безопасности отмены Варфарина в основном основаны на существующих рекомендациях American College of Chest Physicians (2008) и Guidelines for the management of atrial Fibrillation (2010), которые позволяют отменить Варфарин на 4-7 дней до процедуры в случае низкого риска тромбоземболии. Пациенты с высоким риском тромбоземболии перипроцедурально нуждаются в bridgелечении гепаринами [10,30]. Несмотря на наличие

большого количества публикаций, в которых анализируется опасность тромбообразования на фоне прекращения варфаринотерапии [31-35], тем не менее, сообщений о частоте тромбозов при стоматологическом лечении оказывается недостаточно.

Так, в известном исследовании M.J. Wahl [15] у 5 из 493 (1%) пациентов возникли серьезные тромбоэмболические осложнения после прекращения приема антикоагулянтов и проведения различных хирургических стоматологических вмешательств. Из них летальный исход был в результате: церебральной тромбоэмболии (спустя 17 дней после прекращения приема Варфарина), инфаркта миокарда (через 19 дней после прекращения приема противотромботической терапии на 9 дней) и церебральной тромбоэмболии (через 5 дней после хирургического вмешательства). Четвертый больной умер от венозной тромбоэмболии. В проспективном исследовании P. Mehra et al. [36] у 104 больных, которым на 2 дня прерывали прием Варфарина, тромбоэмболических событий зарегистрировано не было. Такие же результаты, полученные в результате рандомизированных контролируемых исследований, приводят другие группы исследователей [18, 19, 29].

Из-за малого количества фактического материала достаточно затруднительно составить объективное представление о распространенности подобного рода нарушений и, как следствие, точно указать, насколько вообще увеличивается риск тромбообразования. В особенности это касается пациентов с очень высоким риском внутрисосудистого тромбообразования, например по причине генетически обусловленной тромбофилии, недавно перенесенных тромбозов и тромбоэмболии и др.

Перед врачами возникают следующие вопросы:

1. Насколько опасно стоматологическое вмешательство у лиц с тромбофилией?
2. Надо ли осуществлять первичную профилактику тромбозов при инвазивном стоматологическом вмешательстве у лиц с тромбофилией?

При проведении стоматологических процедур нет стандартизированного консенсуса по поводу риска тромбоза в сравнении с риском кровотечения процедуры.

Имеющаяся карта здоровья стоматологического пациента значительно упрощает сбор анамнеза, однако не содержит вопросов, которые давали бы представление стоматологу о состоянии гемостаза. Представляется целесообразным добавить к стандартному опросу следующее:

- Возникало ли у Вас длительное кровотечение после удаления зуба, небольшой травмы или хирургического вмешательства?
- Принимали ли Вы накануне лечения аспирин или другие препараты, влияющие на свертываемость крови?
- Принимаете ли Вы оральные контрацептивы?
- Были ли у Ваших близких родственников тромбозы?
- Принимаете ли Вы Варфарин, знаете ли последние показатели МНО?

Мы полагаем, что это данные дополнения позволят улучшить качество стоматологической помощи и избежать нежелательных осложнений, связанных с нарушениями свертывания крови (как геморрагических, так и тромбоэмболических) у пациентов, которым проводится различной степени тяжести инвазивное стоматологическое вмешательство, а также выявить лиц с повышенной склонностью к тромбозам и кровотечениям.

Литература

1. Young K.M. Laboratory medicine: Yesterday, Today, Tomorrow. *Vet Clin Path* 2005;34(1):76.
2. Singer D.E., Albers G., Dalen J.E. et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl):546S-592S.
3. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G. et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl):454S-545S.
4. Lim W., Wang M., Crowther M., Douketis J. The management of anticoagulated patients requiring dental extraction: a cross-sectional survey of oral and maxillofacial surgeons and hematologists. *J Thromb Haemost* 2007; 5(10):2157-9.
5. Linnebur S.A., Ellis S., Astroth J.D. Educational practices regarding anticoagulation and dental procedures in US dental schools. *J Dent Educ* 2007;71(2):296-303.
6. Ward B.B., Smith M.H. Dentoalveolar procedures for the anticoagulated patient: literature recommendations versus current practice. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(8):1454-60.
7. Douketis J.D. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb Res* 2002; 108(1):3-13.
8. Dugdale M., Smith R.M. The patient with bleeding problems. *Dent Clin North Am* 1983;27(2): 271-88.
9. Patton L.L., Ship J.A. Treatment of patients with bleeding disorders. *Dent Clin North Am* 1994;38(3): 465-82.
10. Douketis J.D., Berger P.B., Dunn A.S. et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl):299S-339S.
11. Perry D.J., Noakes T.J., Helliwell P.S. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *British Dental Journal* 2007; 203(7): 389-393.
12. Ziffer A.M., Scopp I.W., Beck J. et al. Profound bleeding after dental extractions during dicumarol therapy. *N Engl J Med* 1957; 256(8): 351-353.
13. Al-Mubarak S., Rass M.A., Alsuwied A. et al. Thromboembolic risk and bleeding in patients maintaining or stopping oral anticoagulant therapy during dental extraction. *J Thromb Haemost* 2006; 4(3): 689-691.
14. Randall C. Surgical management of the primary care dental patient on warfarin. *Dent Update* 2005; 32(7): 414-416, 419-420, 423-424.
15. Wahl M.J. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998; 158(15): 1610-1616.
16. Devani P., Lavery K.M., Howell C.J. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998; 36(2): 107-111.
17. Campbell J.H., Alvarado F., Murray R.A. Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered? *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58(2): 131-136.

18. Evans I.L., Sayers M.S., Gibbons A.J. et al. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40(3): 248-252.
19. Sacco R, Sacco M, Carpenedo M., Moia M. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different INR targets. *J Thromb Haemost* 2006; 4(3): 688-689.
20. Nematullah A, Alabousi A, Blanas N. et al. Dental surgery for patients on anticoagulant therapy with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Tex Dent J* 2009; 126(12): 1183-93.
21. Sindet-Pedersen S. Distribution of tranexamic acid to plasma and saliva after oral administration and mouth rinsing: a pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol* 1987; 27(12): 1005-1008.
22. Blinder D., Manor Y., Martinowitz U. et al. Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88(2): 137-140.
23. Blinder D., Manor Y., Martinowitz U., Taicher S. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30(6): 518-521.
24. Zanon E., Martinelli F., Bacci C. et al. Safety of dental extraction among consecutive patients on oral anticoagulant treatment managed using a specific dental management protocol. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14(1): 27-30.
25. Sindet-Pedersen S., Ramstrom G., Bernvil S., Blomback M. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med* 1989; 320(13): 840-843.
26. 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. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32(5): 504-507.
27. Stading J.A., Skrabal M.Z., Faulkner M.A. Seven cases of interaction between warfarin and cyclooxygenase-2 inhibitors. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58(21): 2076-2080.
28. Gould F.K., Elliott T.S., Foweraker J. et al. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(6): 1035-1042.
29. Garcia D.A., Regan S., Henault L.E. et al. Risk of Thromboembolism With Short-term Interruption of Warfarin Therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168(1): 63-69
30. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 29 [Epub ahead of print].
31. Kovacs M.J., Kearon C., Rodger M. et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004; 110(12): 1658-1663
32. Douketis J.D., Johnson J.A., Turpie A.G. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004; 164(12): 1319-1326.
33. McBane R.D., Wysokinski W.E., Daniels P.R. et al. Periprocedural Anticoagulation Management of Patients With Venous Thromboembolism. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2010; 30(3): 442-448.
34. Hong C.H., Napeñas J.J., Brennan M.T. et al. Frequency of bleeding following invasive dental procedures in patients on low-molecular-weight heparin therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68(5): 975-9.
35. Murphy J., Twohig E., McWilliams S.R. Dentists' approach to patients on anti-platelet agents and warfarin: a survey of practice. *J Ir Dent Assoc* 2010; 56(1): 28-31.
36. Mehra P., Cottrell D.A., Bestgen S.C., Booth D.F. Management of heparin therapy in the high-risk, chronically anticoagulated oral surgery patient: a review and a proposed nomogram. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58(2): 198-202.

Поступила 07.09.2010
Принята в печать 21.09.2010