

การบริหารยาต้านเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือด ในผู้ป่วยที่เข้ารับการทำหัตถการทางทันตกรรม

พาวุฒิ เมฆวิชัย, พ.บ.*

ในปัจจุบันยาต้านการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือด (antithrombotic drugs) ซึ่งประกอบด้วยยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet drugs) และยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant drugs) ได้ถูกใช้อย่างแพร่หลายในการป้องกันและรักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด แต่ในทางตรงข้ามยาทั้ง 2 กลุ่มนี้มีผลทำให้ระยะเวลาการแข็งตัวของเลือด (bleeding time) เพิ่มขึ้น และอาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกหลังการทำหัตถการทางการแพทย์ และหัตถการทางทันตกรรม (postoperative hemorrhage) ได้ง่าย ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดมีความจำเป็นต้องรับการรักษาทางทันตกรรมจึงมักได้รับคำแนะนำจากแพทย์ที่ดูแลหรือทันตแพทย์ผู้ให้การรักษาให้หยุดยากลุ่มนี้อย่างน้อย 1 สัปดาห์ก่อนเข้ารับการรักษา เพื่อลดปัญหาการเกิดเลือดออกผิดปกติภายหลังการทำฟัน แต่การหยุดยาเหล่านี้อาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolic events) ได้ เช่น กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) หรือหลอดเลือด

สมองตีบ (ischemic stroke) ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดความพิการอย่างถาวรหรือเสียชีวิตได้ จุดมุ่งหมายของบทความนี้คือ ทบทวน โอกาสการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันอันเนื่องมาจากการหยุดยาต้านการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดเปรียบเทียบกับโอกาสในการเกิดปัญหาเลือดออกผิดปกติภายหลังการทำหัตถการทางทันตกรรมเพื่อเป็นแนวทางแก่แพทย์และทันตแพทย์ในการประเมินและวางแผนการรักษาผู้ป่วยก่อนการทำหัตถการทางทันตกรรม

ยาต้านเกล็ดเลือด

Sibon และคณะ⁽¹⁾ ได้ทำการศึกษาอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาแอสไพรินแล้วหยุดยา พบว่าการหยุดยาแอสไพรินทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะโรคหลอดเลือดสมองตีบร้อยละ 4.5 โดยทั้งหมดเกิดภายในระยะเวลา 6-10 วัน หลังจากหยุดยาแอสไพริน นอกจากนี้ Burger และคณะ⁽²⁾ พบว่าการหยุดยาแอสไพรินส่งผลให้เกิด ภาวะหลอดเลือด

* กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จ.นครราชสีมา 30000

สมองตีบภายใน 14.3 ± 11.3 วัน หลอดเลือดหัวใจตีบภายใน 8.5 ± 3.6 วันและหลอดเลือดส่วนปลายตีบ 25.8 ± 18.1 วันหลังจากหยุดยา

การศึกษาเกี่ยวกับหัตถการทางทันตกรรมนั้น Ardekian และคณะ⁽³⁾ ได้ศึกษาผู้ป่วย 39 ราย ที่ได้รับยาแอสไพรินขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวันและเข้ารับการหัตถการทางทันตกรรมทั้งการถอนฟันตามปกติและหัตถการทางทันตกรรมที่ซับซ้อน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาแอสไพรินอย่างน้อย 7-10 วันก่อนการเข้ารับการหัตถการ พบว่ากลุ่มที่ได้รับแอสไพรินมี bleeding time นานกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพรินอย่างมีนัยสำคัญ (3.1 ± 0.7 นาทีเทียบกับ 1.8 ± 0.5 นาที, $p=0.004$) แต่ไม่มีความแตกต่างกันในอุบัติการณ์ของเลือดออกผิดปกติทั้งในขณะที่ทำและหลังทำหัตถการ นอกจากนี้ในรายที่มีปัญหาเลือดออกผิดปกติก็สามารถควบคุมด้วยการห้ามเลือดเฉพาะที่เท่านั้น (local homeostatis) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Madan และคณะ⁽⁴⁾ ซึ่งไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์ของเลือดออกผิดปกติทั้งในขณะที่ทำและหลังทำหัตถการเช่นกัน นอกจากนี้ยังมีผลการศึกษาของ Cardona-Tortajada และคณะ⁽⁵⁾ พบว่าการเกิดเลือดออกหลังการถอนฟันไม่สัมพันธ์กับการได้รับยาด้านเกล็ดเลือด แต่สัมพันธ์กับจำนวนฟันที่ถอน โดยเลือดจะออกมากหากถอนฟันมากกว่า 3 ซี่

จากข้อมูลทั้งหมดพบว่าผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพริน จะมีค่า bleeding time นานขึ้น แต่ไม่มีความสำคัญทางคลินิก เนื่องจากการเกิดภาวะเลือดออกทั้งในขณะที่ทำและหลังทำหัตถการทางทันตกรรมไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยาแอสไพริน รวมทั้งสามารถควบคุมได้โดยใช้การห้ามเลือดเฉพาะที่และไม่เคยมีรายงานการเสียชีวิตเพราะการไม่หยุดยาด้านเกล็ดเลือด แต่การหยุดยาแอสไพรินสามารถทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดสมองตีบและหลอดเลือดหัวใจตีบในช่วงที่หยุดยาได้ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อผู้ป่วย ดังนั้นเมื่อพิจารณาถึง

ความเสี่ยงที่เกิดขึ้นระหว่างการหยุดยาแอสไพรินเปรียบเทียบกับ การรับประทานยาอย่างต่อเนื่องก่อนทำหัตถการทางทันตกรรมแล้วสรุปว่าผู้ป่วยสามารถรับการรักษาทันตกรรมได้โดยไม่จำเป็นต้องหยุดยาแอสไพรินก่อน แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลในขณะนี้มีเพียงยาแอสไพรินเท่านั้น ส่วนข้อมูลในยาด้านเกล็ดเลือดชนิดอื่นยังมีไม่เพียงพอจะทำการสรุปถึงข้อดี ข้อเสียในการบริหารยาขณะทำหัตถการทางทันตกรรมได้

ยาด้านการแข็งตัวของเลือด

ในผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านการแข็งตัวของเลือดนั้น หากหยุดยาด้านการแข็งตัวของเลือดประมาณ 4 วัน พบว่าค่าการแข็งตัวของเลือดในระบบ INR (International Normalized Ratio) จะลดลงถึงประมาณ 1.5 เกือบทุกราย (คนปกติ INR เท่ากับ 1) ซึ่งสามารถทำการผ่าตัดได้อย่างปลอดภัย⁽⁶⁾ และหากเริ่มรับประทานยาด้านการแข็งตัวของเลือดต่อหลังจากนั้น โดยประมาณแล้วต้องใช้เวลาประมาณ 3 วัน ค่า INR จึงจะเท่ากับ 2 ดังนั้นหากหยุดยาด้านการแข็งตัวของเลือดเป็นเวลา 4 วัน ก่อนผ่าตัดและเริ่มรับประทานต่อทันทีหลังการผ่าตัด ผู้ป่วยจะมีค่า INR ที่ต่ำกว่าระดับการรักษา (subtherapeutic INR) ประมาณ 2 วัน ก่อนการผ่าตัด และ 2 วัน หลังการผ่าตัด ซึ่งช่วงเวลานี้ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงของภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดตันเพิ่มขึ้น⁽⁷⁾ โดยมีความเสี่ยงร้อยละ 0.012-0.3 ในผู้ป่วยหัวใจห้องบนสั่นระริก (atrial fibrillation) ร้อยละ 0.08-0.36 ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจและร้อยละ 4-6 ในผู้ป่วยลิ่มเลือดดำที่ขาอุดตันที่เกิดภายในระยะเวลา 1 เดือน⁽⁸⁾ นอกจากนี้ Kearon และคณะ⁽⁹⁾ รายงานว่าหากเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันขึ้น ผู้ป่วยจะมีอัตราการความพิการ ร้อยละ 40 และอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 40 ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลจากผู้ป่วย 493 ราย ที่หยุดยาด้านการแข็งตัวของเลือดก่อนทำหัตถการทางทันตกรรม พบว่ามีผู้ป่วยเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันจำนวน 5 ราย (ร้อยละ

1) ในจำนวนนี้เสียชีวิตถึง 4 ราย⁽¹⁰⁾

การศึกษาเกี่ยวกับหัตถการทางด้านทันตกรรม มีการรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วย 774 ราย ที่ได้รับการทำหัตถการทางทันตกรรมโดยไม่หยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 2 มีภาวะเลือดออกรุนแรง (จำเป็นต้องใช้ส่วนประกอบของเลือดในการรักษา) แต่รายงานนี้ได้รวบรวมผู้ป่วยที่มีระดับ INR สูงกว่า 3.5 เข้าในการศึกษาด้วย⁽¹¹⁾ ต่อมาการศึกษาเปรียบเทียบภาวะเลือดออกจากการทำหัตถการทางทันตกรรมในผู้ป่วยที่หยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นระยะเวลา 72-96 ชั่วโมงก่อน กับกลุ่มที่ไม่หยุดยาโดย Campbell และคณะ⁽¹²⁾ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของปริมาณเลือดที่ออกในขณะที่ทำหัตถการ (วัดโดยชั่งน้ำหนักผ้าซับเลือด) สอดคล้องกับผลของการศึกษาโดย Blinder และคณะ⁽¹³⁾ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาต้านการแข็งตัวของเลือด 249 ราย ที่ได้รับการถอนฟัน ในการศึกษานี้ได้แบ่งผู้ป่วยเป็น 5 กลุ่มตามระดับ INR ในวันที่เข้ารับการถอนฟัน ดังนี้ 1.5-1.99, 2.0-2.49, 2.5-2.99, 3.0-3.49 และมากกว่า 3.5 พบว่ามีภาวะเลือดออกหลังถอนฟันใน ผู้ป่วยจำนวน 30 ราย (ร้อยละ 12) แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยระดับ INR ระหว่าง 1.5-1.99 จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 5) กลุ่มผู้ป่วยระดับ INR ระหว่าง 2.0-2.49 จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 12) กลุ่มผู้ป่วยระดับ INR ระหว่าง 2.5-2.99 จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 15.2) กลุ่มผู้ป่วยระดับ INR ระหว่าง 3.0-3.49 จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 16.6) และกลุ่มผู้ป่วยระดับ INR มากกว่า 3.5 จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 13) ซึ่งทั้งหมดไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติและสามารถหยุดได้ด้วยวิธีการห้ามเลือดเฉพาะที่ (โดยวิธี gelatin sponge และ multiple silk suture) และมีรายงานจากการทบทวนเชิงระบบของ Dunn และ Alexander⁽¹⁴⁾ (จากงานวิจัย 31 ฉบับ พบว่าไม่มีงานวิจัยใดที่มีการควบคุมแบบสุ่ม และช่วงของระยะเวลาในการติดตามผลมีความหลากหลาย) พบว่าจากผู้ป่วย 2,014 ราย ซึ่งไม่ได้หยุดยาก่อนเข้ารับการรักษา

รักษาทางทันตกรรม ได้แก่ ถอนฟันหนึ่งซี่ ถอนฟันหลายซี่ ถอนฟันทั้งปากหรือการตัดแต่งกระดูกขากรรไกร (alveo-lectomies) เกิดภาวะเลือดออกรุนแรง 12 ราย (ร้อยละ 0.6) ซึ่งในผู้ป่วยเหล่านี้มี ผู้ป่วย 8 ราย มีค่า INR สูงกว่าค่าที่ใช้ในการรักษา ในขณะที่มีผู้ป่วยเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลังจากการหยุดยาเพื่อการรักษาทางทันตกรรม 2 ราย (ร้อยละ 0.4) จากผู้ป่วย 537 ราย

จากข้อมูลทั้งหมดสรุปว่าอัตราการเกิดเลือดออกผิดปกติจากการถอนฟันไม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยที่รักษาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างต่อเนื่องหรือหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดก่อนการถอนฟัน แม้ในผู้ป่วยบางรายจะมีเลือดออกผิดปกติได้เมื่อทำการถอนฟัน แต่ก็พบได้น้อย และสามารถหยุดได้ด้วยวิธีการห้ามเลือดเฉพาะที่ ความเสี่ยงของการเกิดเลือดไหลที่ไม่สามารถควบคุมได้พบน้อยมาก ขณะที่การหยุดยาอาจทำให้เกิดความเสี่ยงสูงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันและเกิดอันตรายต่อชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นในกรณีที่ผู้ป่วยที่รักษาต้านการแข็งตัวของเลือดและมีค่า INR น้อยกว่า 3.5 สามารถทำหัตถการทางทันตกรรมได้โดยไม่ต้องหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด แต่ควรวางแผนการรักษาที่เหมาะสมเช่น กรณีที่มีฟันที่ต้องถอนมากกว่า 3 ซี่ ควรแบ่งทำหลายครั้ง งานชุดหินปูนหรืองานศัลยกรรมช่องปาก ควรเตรียมวิธีการห้ามเลือดเฉพาะที่แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่า 3.5 ควรปรึกษาแพทย์เพื่อควบคุมให้อยู่ในช่วงค่าที่เหมาะสมก่อนการรักษาและผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่า 4 ไม่ควรทำหัตถการใด ๆ⁽¹⁵⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology* 2004; 62: 1187-9.
2. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention cardiovascular risks after its perioperative withdrawal

- versus bleeding risks with its continuation review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257: 399-414.
3. Ardekian L, Gaspar R, Peled M, Brener B, Laufer D. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 331-5.
 4. Madan GA, Madan SG, Madan G, Madan AD. Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: a study of 51 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1262-5.
 5. Cardona-Tortajada F, Sainz-Gomes E, Figuerido-Garmendia J, de Robles-Adsuar AL, Morte-Casabo A, Giner-Munoz F, et al. Dental extractions in patients on antiplatelet therapy. A study conducted by the oral health department of the Navarre Health Service (Spain). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14: 588-92.
 6. White RH, McKittrick T, Hutchinson R, Twitchell J. Temporary discontinuation of warfarin therapy: changes in the international normalized ratio. *Ann Intern Med* 1995; 122: 40-2.
 7. Grip L, Blomback M, Schulman S. Hypercoagulable state and thromboembolism following warfarin withdrawal in post-myocardial-infarction patients. *Eur Heart J* 1991; 12: 1225-33.
 8. Spandorfer J. The management of anticoagulation before and after procedures. *Med Clin North Am* 2001; 85: 1109-16.
 9. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336: 1506-11.
 10. Wahl MJ. Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 77-81.
 11. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1610-6.
 12. Campbell JH, Alvarado F, Murray RA. Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered? *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 131-5.
 13. 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: 518-21.
 14. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 901-8.
 15. Mariele P, Jose MA. Dental Management of Patients Receiving Anticoagulation and Antiplatelet Treatment. *J Oral Sci* 2007; 49: 253-8.