

การจัดการยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจและต้องได้รับ การทำหัตถการทางทันตกรรมและการผ่าตัด

นพดล ชำนาญผล

Antiplatelet Therapy in the Patient with Coronary Stent Undergoing Surgery and Dental Procedure.

Noppadol Chamnarnphol

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand

E-mail: cnoppado@hotmail.com

Songkla Med J 2011;29(2):77-87

บทคัดย่อ:

ยาต้านเกล็ดเลือดมีบทบาทสำคัญในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี โดยเฉพะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจเพื่อการรักษาหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีตีบหรืออุดตัน การหยุดยาต้านเกล็ดเลือดก่อนกำหนดเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจ ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจตาย และผู้ป่วยอาจเสียชีวิตได้ โดยทั่วไปแล้วความเสี่ยงและอันตรายจากการหยุดยาต้านเกล็ดเลือดเพื่อการทำหัตถการหรือการผ่าตัดจะมากกว่าความเสี่ยงจากภาวะเลือดออกเนื่องจากการไม่หยุดยา การทำหัตถการทางทันตกรรมส่วนใหญ่สามารถทำได้ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับยาแอสไพรินหรือยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดควบคู่กัน เช่นเดียวกับกับการผ่าตัดหลายชนิดที่สามารถทำได้ในผู้ป่วยที่ได้ยาต้านเกล็ดเลือดอย่างต่อเนื่อง

คำสำคัญ: การทำหัตถการทางทันตกรรมและการผ่าตัด, ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจ, โครพิโดเกรล, ยาต้านเกล็ดเลือด, แอสไพริน

Abstract:

Antiplatelet drugs are recommended for patients with coronary artery disease, especially if the patient has a coronary stent implantation. Premature discontinuation of antiplatelet drugs either by the patient or medical personnel is the most important risk factor of stent thrombosis which may be complicated by acute myocardial infarction and death. In general, discontinuation of antiplatelet drugs in the patient undergoing dental procedure or some kind of surgery carries a higher risk. Most dental procedures as well as many types of surgery can be performed safely in the patient who continues with antiplatelet therapy.

Key words: antiplatelet, aspirin, clopidogrel, dental procedure and surgery, stent

บทนำ

เมื่อผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) โดยเฉพาะผู้ที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจ (coronary stent) และต้องได้รับยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet drug) จำเป็นต้องได้รับการทำหัตถการทางทันตกรรมหรือการผ่าตัดอื่นๆ มักจะทำให้เกิดปัญหาในการรักษาผู้ป่วยว่าจะจัดการอย่างไรกับยาต้านเกล็ดเลือด เนื่องจากเกรงว่าหากผู้ป่วยยังคงได้รับยาต้านเกล็ดเลือดอย่างต่อเนื่อง ไม่หยุดยาก่อนการทำหัตถการทางทันตกรรมหรือการผ่าตัด ก็อาจทำให้เกิดปัญหาในการห้ามเลือด มีเลือดออกมากในระหว่างหรือหลังการผ่าตัด ในทางตรงกันข้าม ก็เกรงว่าการหยุดยาต้านเกล็ดเลือดอาจทำให้ปัญหาโรคหัวใจกำเริบขึ้นในระหว่างหรือหลังการผ่าตัดได้ จึงมีผู้ป่วยบางรายที่ไม่ได้รับการรักษาทางทันตกรรมหรือการผ่าตัดอื่นๆ ตามความเหมาะสม ผู้ป่วยบางรายถูกให้หยุดยาต้านเกล็ดเลือดโดยไม่จำเป็น ซึ่งอาจเกิดอันตรายอย่างมาก ดังนั้นจึงเป็นเรื่องสำคัญที่บุคลากรทางการแพทย์ผู้เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยจะต้องเข้าใจและทราบแนวทางการจัดการยาต้านเกล็ดเลือดที่ถูกต้อง

บทบาทและความจำเป็นของยาต้านเกล็ดเลือด (Antiplatelet drug)

การเกิดลิ่มเลือดอย่างเฉียบพลัน (acute thrombosis) ในหลอดเลือดโคโรนารี (coronary artery) บริเวณที่มีการแตกหรือปริ (rupture or fissuring) ของ atherosclerotic plaque ทำให้เกิดการตีบหรือการอุดตันของหลอดเลือดอย่างเฉียบพลัน เป็นสาเหตุสำคัญทำให้การไหลเวียนเลือดผิดปกติ เกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial ischemia) และหากรุนแรงพอจะทำให้กล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) การเกิดลิ่มเลือดอย่างเฉียบพลันนี้ เกิดจากมีการกระตุ้นเกล็ดเลือด (platelet activation) ทำให้เกล็ดเลือดจับตัวกัน (platelet aggregation) โดยตรวจพบว่าลิ่มเลือด (thrombus) ที่ขัดขวางการไหลเวียนเลือดมีเกล็ดเลือดเป็นองค์ประกอบอยู่เป็นจำนวนมาก (platelet-rich thrombus)¹ ดังนั้นยาต้านเกล็ดเลือดจึงเป็นยาหลักในการป้องกันและรักษาโรคหลอดเลือดโคโรนารี (coronary artery disease) รวมทั้งโรคของหลอดเลือดแดงอื่นๆ เช่น หลอดเลือดสมอง และหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (cerebral and peripheral vascular disease) ด้วย²⁻⁴

ในปัจจุบันบทบาทของยาต้านเกล็ดเลือดยิ่งเด่นชัดมากขึ้น เพราะผู้ป่วยโรคหลอดเลือดโคโรนารีเป็นจำนวนมากได้รับการรักษาเพื่อแก้ไขการตีบหรือการอุดตันของหลอดเลือดโดยการทำการหัตถการรักษาโรคหลอดเลือดโคโรนารีผ่านสายสวน (percutaneous coronary intervention; PCI) ผู้ป่วยมักได้รับการขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูน (percutaneous transluminal coronary angioplasty; PTCA) แล้วตามด้วยการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจ (coronary stent) ซึ่งมีลักษณะเป็นโครงลวดทำด้วย stainless steel หรือโลหะผสมอื่นๆ เช่น โคบอลต์ (cobalt) กับโครเมียม (chromium) เพื่อป้องกันการอุดตันอย่างเฉียบพลันของหลอดเลือด (abrupt vessel closure) โดยขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจ จะทำหน้าที่ปิดรอยฉีกขาดของหลอดเลือดที่เกิดจากการขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูน (sealing coronary artery dissection) และป้องกันการหดตัวกลับของหลอดเลือด (elastic recoil)^{5,6} ในระยะแรกขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจเป็นชนิดไม่เคลือบยา (bare-metal stent; BMS) มีปัญหาเรื่องการเกิด neointimal hyperplasia ค่อนข้างมาก ทำให้เกิดการตีบซ้ำภายในขดลวด (in-stent restenosis)⁷ จึงได้มีการพัฒนาโดยนำยา เช่น sirolimus และ paclitaxel มาเคลือบที่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจ ยาจะค่อยๆ ละลายมาออกฤทธิ์ที่ผนังด้านในของหลอดเลือดหัวใจ เรียกว่า ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจชนิดเคลือบยา (drug-eluting stent; DES) ยาที่นำมาเคลือบนี้สามารถลด neointimal hyperplasia ได้โดยยับยั้งการเจริญเติบโตและการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (smooth muscle cell) จึงลดการตีบซ้ำภายในขดลวดได้ ทำให้ความจำเป็นที่ต้องทำการหัตถการหลอดเลือดหัวใจเพื่อแก้ปัญหาการตีบซ้ำภายในขดลวด (target vessel revascularization) และการผ่าตัดบายพาสหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery bypass graft; CABG) ลดลงอย่างมาก⁸

ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจเป็นสิ่งแปลกปลอมที่ใส่ไว้ในหลอดเลือด จึงสามารถกระตุ้นเกล็ดเลือดและระบบการแข็งตัวของเลือดให้เกิดลิ่มเลือดได้ตลอดเวลา จนกว่าจะมีการเจริญของชั้นเยื่อผิวภายในหลอดเลือด (endothelium cell) เข้ามาปกคลุมผิวของขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจทั้งหมด (complete endothelialization) และไม่มีการสัมผัสกันของระบบเลือดและผิวของขดลวด กระบวนการนี้ใช้เวลา 2-6 สัปดาห์ ในกรณีของขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจชนิดไม่เคลือบยา และใช้เวลานานหลายเดือนหากเป็นขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจชนิดเคลือบยา⁹ พบว่าผู้ป่วยบางรายอาจต้องใช้เวลาจนถึง 2-4 ปี¹⁰⁻¹² จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจจะต้องได้รับยาต้านเกล็ดเลือด เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันภายในขดลวด (stent thrombosis) โดยพบว่าการให้ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจรับประทานยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดควบคู่กัน (dual anti-platelet therapy) คือ ยาแอสไพริน (aspirin) ร่วมกับยาในกลุ่มไทโรไพรีดีน (thienopyrine) ได้แก่ ยาโครพิโดเกรล (clopidogrel) หรือยาทิโคลปีดีน (ticlopidine) จะลดโอกาสเกิดปัญหาแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด (major adverse cardiac events) เมื่อเปรียบเทียบกับการได้ยาแอสไพรินเพียงอย่างเดียว^{13,14} ประโยชน์ที่สำคัญที่สุดของการได้รับยาต้านเกล็ดเลือดควบคู่กัน คือลดการเกิดลิ่มเลือดอุดตันภายในขดลวด ตามคำแนะนำ American College of Cardiology, American Heart Association ผู้ป่วยควรได้ยาต้านเกล็ดเลือดควบคู่กันอย่างน้อย 1 ปี ในกรณีที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจชนิดเคลือบยาและนาน 1 เดือน - 1 ปี สำหรับขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจชนิดไม่เคลือบยา¹⁵ หลังจากได้ยาต้านเกล็ดเลือดทั้ง 2 ชนิดควบคู่กันจนครบกำหนดเวลาข้างต้นแล้ว ผู้ป่วยยังคงต้องได้รับยาแอสไพรินต่อไปตลอดชีวิต

การหยุดยาด้านเกล็ดเลือดและการเกิดลิ่มเลือดอุดตันภายในหลอดเลือดหัวใจ

การหยุดยาด้านเกล็ดเลือดไม่ว่าจะด้วยการหยุดยาโดยตัวผู้ป่วยเองหรือหยุดโดยคำแนะนำของบุคลากรทางการแพทย์ เช่น หยุดเพื่อเตรียมทำหัตถการต่างๆ เช่น การทำฟันหรือเพื่อการผ่าตัด อาจทำให้เกิดปัญหารุนแรงตามมา การหยุดยาด้านเกล็ดเลือดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันภายในหลอดเลือดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจ¹⁶ จากรายงานผลการศึกษาของ Iakovou และคณะ¹⁷ พบว่าโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตันภายในหลอดเลือดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจพบถึงร้อยละ 29 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่หยุดยาด้านเกล็ดเลือดก่อนกำหนด โดยมีความเสี่ยง (hazard ratio) เท่ากับ 161 เท่า สำหรับการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลังจาก 24 ชั่วโมงแรก แต่ไม่เกิน 30 วันหลังการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจ (subacute stent thrombosis) และเท่ากับ 57 เท่า สำหรับการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลังการใส่เกินกว่า 30 วันไปแล้ว (late stent thrombosis) หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งก็คือโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตันภายในหลอดเลือดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจยิ่งมากขึ้นหากระยะเวลาที่ได้รับการใส่ขดลวดจนกระทั่งหยุดยาด้านเกล็ดเลือดยิ่งสั้นลง ภาวะลิ่มเลือดอุดตันภายในหลอดเลือดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจทำให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันได้ร้อยละ 40-60 และอาจเสียชีวิตได้ รายงานอัตราการเสียชีวิตอยู่ระหว่างร้อยละ 20-45 การได้รับยาด้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดควบคู่กัน ทำให้โอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตันภายในหลอดเลือดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจลดลงเหลือน้อยกว่าร้อยละ 1 Jeremias และคณะ¹⁸ รายงานผู้ป่วย 652 ราย ที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจชนิดเคลือบยา Sirolimus (Sirolimus-eluting stent) พบว่าผู้ป่วยที่หยุดยาด้านเกล็ดเลือดก่อนกำหนดมีโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตันภายในหลอดเลือดได้มากกว่าผู้ที่ยังคงได้รับยาอย่างต่อเนื่องถึงประมาณ 30 เท่า และผู้ป่วยที่หยุดยาภายในเดือนแรกมีโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตันภายในหลอดเลือดร้อยละ 25

การหยุดยาแอสไพรินในผู้ป่วยที่ได้รับยาเพื่อป้องกันการเกิดโรคซ้ำ (secondary prevention) จะเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดได้ 3 เท่า และมากถึง 90 เท่า หากเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจ¹⁹ การเกิดลิ่มเลือดอุดตันภายในหลอดเลือดจากการหยุดยาแอสไพรินยังสามารถเกิดได้ แม้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจชนิดเคลือบยามานานมากกว่า 1 ปีแล้วก็ตาม²⁰ ระยะเวลาโดยเฉลี่ยตั้งแต่หยุดยาแอสไพรินจนกระทั่งเกิดปัญหาทางแทรกซ้อนทางหัวใจเท่ากับ 8.5 วัน ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งชนิดเคลือบยา จึงไม่ควรหยุดยาแอสไพริน^{15,21,22} นอกจากกรณีที่จำเป็นมากๆ เช่น การผ่าตัดภายในโพรงกะโหลกศีรษะ (intracranial neurosurgery) ที่หยุดยาแอสไพรินได้ แต่ไม่ควรเกิน 1 สัปดาห์ และเริ่มยาอีกครั้งภายใน 12-24 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด

รายงานของ Eisenstein และคณะ²³ ที่ติดตามผู้ป่วยจำนวน 4,666 ราย ที่ระยะเวลา 6, 12 และ 24 เดือนหลังการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจ พบว่าการหยุดยาโคโรฟิโดเกรลหลังจาก 6 เดือนไปแล้วในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจชนิดไม่เคลือบยา จะไม่ส่งผลต่ออัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันและอัตราการเสียชีวิตที่ระยะเวลาระหว่าง 6-24 เดือน ในทางตรงกันข้ามกับผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจชนิดเคลือบยา การได้รับยาโคโรฟิโดเกรลอย่างต่อเนื่องที่ 6, 12 และ 24 เดือน สัมพันธ์กับการลดลงของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันและอัตราการเสียชีวิตในทุกช่วงเวลา

การทำหัตถการทางทันตกรรมโดยไม่หยุดยาด้านเกล็ดเลือด

Ardekian และคณะ²⁴ รายงานการทำหัตถการทางทันตกรรมทั้งการถอนฟันตามปกติและหัตถการทางทันตกรรมที่ซับซ้อนขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังคงได้รับ

ยาแอสไพรินอย่างต่อเนื่อง ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับคำแนะนำให้หยุดยาแอสไพริน 7 วันก่อนการทำหัตถการ พบว่าปัญหาเลือดออกไม่แตกต่างกัน จึงไม่มีความจำเป็นที่จะต้องแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยาแอสไพรินก่อนทำหัตถการทางทันตกรรม เช่นเดียวกับรายงานของ Brennan และคณะ²⁵ ที่แสดงให้เห็นว่าการเกิดเลือดออกหลังการถอนฟันในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพริน ขนาด 325 มิลลิกรัม เป็นเวลา 4 วัน ก่อนการถอนฟัน ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้ยาหลอก (placebo) นอกจากนี้ยังมีผลการศึกษาของ Cardona-Tortajada และคณะ²⁶ พบว่าการเกิดเลือดออกหลังการถอนฟันไม่สัมพันธ์กับการได้ยาต้านเกล็ดเลือด แต่สัมพันธ์กับปริมาณฟันที่ถอน เลือดจะออกมากหากถอนฟันมากกว่า 3 ซี่

Napenas²⁷ รายงานการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ผู้ป่วยจำนวน 43 รายที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 67 ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดควบคู่กัน ได้แก่ ยาแอสไพรินควบคู่กับยาโครฟีโดเกรล หรือยาทีโคลพิดีน และต้องได้รับการทำหัตถการทางทันตกรรม ได้แก่ การถอนฟัน (dental extraction) การขูดหินน้ำลายใต้เหงือก (subgingival scaling) การผ่าตัดปริทันต์ (periodontal surgery) และการปลูกรากฟันเทียม (root planting) พบว่าสามารถทำหัตถการได้อย่างปลอดภัยโดยไม่ต้องหยุดยาต้านเกล็ดเลือดก่อน

แม้ว่าจะยังไม่มีข้อมูลที่เป็นชนิดแบบไปข้างหน้า (prospective) แต่ก็ยังไม่เคยมีรายงานการเกิดเลือดออกอย่างรุนแรงหลังการทำหัตถการทางทันตกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพริน หรือให้ยาแอสไพรินร่วมกับยาโครฟีโดเกรล และไม่เคยมีรายงานการเสียชีวิตเพราะการไม่หยุดยาต้านเกล็ดเลือด ดังนั้นเมื่อพิจารณาปัจจัยต่างๆ โดยรวมทั้งในแง่อุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิดเลือดออก ความสามารถในการห้ามเลือดหลังการทำหัตถการด้วยวิธีการต่างๆ ทางทันตกรรม ตั้งแต่การให้ผู้ป่วยกัดผ้าก๊อช (gauze) จนถึงการเย็บแผล (suture) เปรียบเทียบกับอุบัติการณ์และความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนที่อาจ

เกิดขึ้นจากการหยุดยาที่อาจเกิดลิ่มเลือดอุดตันภายในหลอดเลือดและเสียชีวิตได้ จึงไม่ควรหยุดยาต้านเกล็ดเลือดก่อนการทำหัตถการทางทันตกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจ²⁸

การผ่าตัดโดยไม่หยุดยาด้านเกล็ดเลือด

โดยภาพรวมแล้วภาวะเลือดออกในระหว่างและหลังการผ่าตัดเพิ่มขึ้นเป็น 1.5 เท่า หากผู้ป่วยไม่หยุดยาแอสไพริน ขนาดไม่เกิน 100 มิลลิกรัมต่อวันก่อนการผ่าตัด โดยภาวะเลือดออกนี้ไม่ส่งผลกระทบต่อภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ หลังการผ่าตัดและไม่เพิ่มอัตราการเสียชีวิต²⁹ แต่เนื่องจากการผ่าตัดมีความหลากหลาย โอกาสเกิดเลือดออกและผลของการเกิดเลือดออกในขณะและหลังการผ่าตัดแต่ละชนิดไม่เหมือนกัน พบว่าการได้รับยาแอสไพรินอย่างต่อเนื่องโดยไม่หยุดยา ก่อนการผ่าตัดนั้นไม่มีผลเสียต่อการทำหัตถการและการผ่าตัดหลายชนิด การเกิดเลือดออกไม่แตกต่างกับกลุ่มควบคุม เช่น การผ่าตัดต้อกระจก (cataract surgery)³⁰ การส่องกล้อง (endoscopy) การใส่สายสวน (catheter insertion) การผ่าตัดทางศัลยกรรมกระดูก ได้แก่ การผ่าตัดคอกระดูกต้นขาหัก (femoral neck fracture) การผ่าตัดกระดูกสันหลัง (spinal instrument, fusion surgery) ในกรณีที่มีเลือดออกเกิดขึ้นในระหว่างและหลังการผ่าตัด ปริมาณเลือดที่ออกและความยากง่ายในการห้ามเลือดที่ออกในทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน แพทย์ผู้ผ่าตัดจึงไม่สามารถแยกได้ว่าผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกนั้นได้รับยาแอสไพรินอย่างต่อเนื่องอยู่หรือไม่³¹

ยาแอสไพรินจะเพิ่มการเกิดเลือดออกและทำให้ต้องได้รับเลือด (blood transfusion) ในกรณีของการผ่าตัดข้อสะโพก (hip arthroplasty) ในกรณีที่ได้รับการผ่าตัดทางหลอดเลือด (vascular surgery) จะทำให้ภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้นเล็กน้อย (น้อยกว่าร้อยละ 2.5) การได้รับยาแอสไพรินอย่างต่อเนื่อง เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกอย่างชัดเจนหรือเกิดผลเสียบางอย่างจากการผ่าตัดบางชนิดเช่นกัน ได้แก่ การผ่าตัดต่อมทอนซิล (tonsillectomy) การผ่าตัดบายพาสหลอดเลือด

หัวใจ ที่เพิ่มภาวะเลือดออกหลังการผ่าตัด แต่อย่างไรก็ตาม กลับพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินอย่างต่อเนื่องก่อนการผ่าตัดบายพาสหลอดเลือดหัวใจ มีอัตราการเสียชีวิตลดลงถึงร้อยละ 45 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่หยุดยาแอสไพรินก่อนการผ่าตัด³² การศึกษาของ Thurston และคณะ³³ พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะเลือดออกมากและการได้รับยาแอสไพรินในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมลูกหมากผ่านทางท่อปัสสาวะ (trans-urethral prostatectomy; TURP) เช่นเดียวกันกับผู้ป่วยที่ต้องรับการผ่าตัดจอประสาทตา (retina surgery) และการผ่าตัดในโพรงกะโหลกศีรษะ (intracranial surgery) การได้รับแอสไพรินเพิ่มโอกาสเสียชีวิตและการมีก้อนเลือดในสมองหลังจากการผ่าตัด (post-operative intracerebral hematoma)³⁴

การผ่าตัดในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินควบคู่กับยาโครพิโดเกรล ทำให้โอกาสเกิดภาวะเลือดออกมากขึ้น โดยพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดบายพาสหลอดเลือดหัวใจและได้รับยาด้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดควบคู่กัน จะเพิ่มความเสี่ยงของการผ่าตัดซ้ำเพื่อห้ามเลือดเพิ่มโอกาสได้รับเลือดและระยะเวลาในการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วย (intensive care unit) โดยไม่เพิ่มอัตราการเสียชีวิต^{13,35} เช่นเดียวกับการผ่าตัดหลอดเลือด (vascular surgery) การผ่าตัดทางศัลยกรรมกระดูก (orthopedics surgery) และการผ่าตัดภายในช่องท้อง (visceral surgery) ในผู้ป่วยที่ใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจและได้ยาด้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดควบคู่กัน จะทำให้มีโอกาสต้องได้รับเลือดมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เท่ากับร้อยละ 42.6 ในกลุ่มได้ยาเทียบกับร้อยละ 38.5 ในกลุ่มควบคุม³¹

หากจะสรุปความเสี่ยงของการผ่าตัดโดยผู้ป่วยยังคงได้รับยาด้านเกล็ดเลือดอย่างต่อเนื่อง เปรียบเทียบกับการหยุดยาด้านเกล็ดเลือดก่อนการผ่าตัด จะได้ว่าดังนี้³¹

การได้รับยาด้านเกล็ดเลือดอย่างต่อเนื่อง

1. ในกรณีที่ได้ยาแอสไพรินอย่างเดียว เพิ่มการเกิดเลือดออกร้อยละ 2.5-20 เมื่อเปรียบเทียบกับ

โอกาสเกิดเลือดออกในการผ่าตัดชนิดเดียวกัน และเลือดออกเพิ่มขึ้นร้อยละ 30-50 หากได้ยาแอสไพรินควบคู่กับยาโครพิโดเกรล โดยภาวะเลือดออกไม่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต ยกเว้นการผ่าตัดในโพรงกะโหลกศีรษะ

2. เพิ่มโอกาสได้รับเลือดร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับการผ่าตัดชนิดเดียวกัน และมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการให้เลือดร้อยละ 0.4

3. อัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย ร้อยละ 2-6 และอัตราการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจ (cardiac mortality) ทั้งหมดร้อยละ 1-5

การหยุดยาด้านเกล็ดเลือดก่อนการผ่าตัด

1. ในระยะที่ชั้นเยื่อหุ้มภายในหลอดเลือดยังเจริญมาปิดผิวของขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจไม่หมดสมบูรณ์ การหยุดยาทำให้มีโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตันในขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดร้อยละ 20-35 ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันหากได้รับการรักษาไม่ทัน และผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดอุดตันในขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือด เสียชีวิตร้อยละ 20-45 ดังนั้น การหยุดยาด้านเกล็ดเลือดก่อนการผ่าตัดทำให้มีโอกาสเสียชีวิตร้อยละ 4-16 ของผู้ป่วยทั้งหมด มากกว่าโอกาสเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับยาอย่างต่อเนื่องก่อนการผ่าตัด ที่มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 1-5

2. การทำหัตถการหลอดเลือดหัวใจฉุกเฉินเพื่อรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดมีความเสี่ยงมากกว่าความเสี่ยงจากการให้เลือดและความเสี่ยงจากการห้ามเลือดในระหว่างการผ่าตัด

ข้อแนะนำเกี่ยวกับยาด้านเกล็ดเลือด

จากคำแนะนำของ American College of Cardiology, American Heart Association, ร่วมกับ Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons และ American Dental Association เน้นให้เห็น

ความสำคัญที่ผู้ป่วยควรได้ยาแอสไพรินและยาในกลุ่ม ไทโรไพรีดีนควบคู่กันอย่างน้อย 1 ปี หลังจากได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจชนิดเคลือบยา และนานอย่างน้อย 1 เดือนหากได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจชนิดไม่เคลือบยา นอกจากนี้ยังเน้นการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยตลอดจนบุคลากรผู้ให้บริการทางการแพทย์เกี่ยวกับอันตรายในการหยุดยาหรือแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยาด้านเกล็ดเลือดก่อนกำหนด¹⁵ โดยทั่วไปแล้ว การผ่าตัดผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจ หากเป็นการผ่าตัดที่สามารถรอได้ ควรชะลอการผ่าตัดออกไปก่อนจนกว่ายาในกลุ่ม ไทโรไพรีดีนจะครบกำหนด คืออย่างน้อย 1 ปีหลังจากได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจชนิดเคลือบยา³⁶ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจชนิดไม่เคลือบยา ควรผ่าตัดหลังจากใส่ไปแล้ว 3 เดือน³⁷ โดยหยุดยาในกลุ่มไทโรไพรีดีนก่อนการผ่าตัด แต่ผู้ป่วยควรได้รับยาแอสไพรินต่อไปอย่างต่อเนื่อง ยกเว้นการผ่าตัดบางชนิดเท่านั้นที่ต้องหยุดยาด้านเกล็ดเลือดทั้ง 2 ชนิดก่อน

กรณีที่มีการผ่าตัดไม่สามารถรอตามระยะเวลาข้างต้นได้ จะต้องพิจารณาถึง 2 ปัจจัยหลักๆ คือ ชนิดของการผ่าตัดหรือความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก ความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจ หรือความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (ตารางที่ 1, 2 และ 3) หากเป็นการผ่าตัดที่มีโอกาสเกิดเลือดออกไม่มาก หรือเลือดออกแล้วไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงมาก ควรให้ผู้ป่วยได้รับยาด้านเกล็ดเลือดทั้ง 2 ชนิดอย่างต่อเนื่อง เช่นเดียวกับกับการผ่าตัดมีความเสี่ยงต่อเลือดออกปานกลาง

ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งได้แก่ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจ

ชนิดเคลือบยา ผู้ป่วยที่เคยเกิดลิ่มเลือดอุดตันในขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจมาก่อน ผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ป่วยมะเร็ง และผู้ป่วยที่มีการบีบตัวของหัวใจน้อย (low ejection fraction) ควรให้ได้รับยาด้านเกล็ดเลือดทั้ง 2 ชนิดอย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามในหลายกรณีก็ยังไม่มีความปฏิบัติที่แน่ชัด การตัดสินใจที่จะหยุดยาด้านเกล็ดเลือดก่อนการผ่าตัดหรือไม่ ควรพิจารณาเป็นรายๆ ไป โดยอยู่บนพื้นฐานของการชั่งความเสี่ยงของภาวะเลือดออกกับความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจ การตัดสินใจร่วมกันระหว่างศัลยแพทย์ อายุรแพทย์โรคหัวใจและผู้ป่วย

สรุป

การให้ยาแอสไพรินควบคู่กับยาโคโรพิโดเกรลหรือยาทีโคลพิดีน เป็นการรักษาที่สำคัญมากสำหรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจมาก่อน การหยุดยาด้านเกล็ดเลือดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุด ทำให้โอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตันในภายในขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจเพิ่มขึ้นอย่างมากและอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงตามมา ได้แก่ กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ผู้ป่วยอาจเสียชีวิต การทำหัตถการทางทันตกรรมและการผ่าตัดบางอย่างสามารถทำได้โดยไม่มีความจำเป็นต้องหยุดยาด้านเกล็ดเลือด การผ่าตัดใหญ่ที่อาจมีเลือดออกมาก ถ้าสามารถรอได้ ควรชะลอการผ่าตัดออกไปอย่างน้อย 1 ปี โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจชนิดเคลือบยา แต่ในรายที่ไม่สามารถรอได้ ควรพิจารณาให้ได้รับยาแอสไพรินอย่างต่อเนื่องตลอดการผ่าตัด อย่างไรก็ตามการผ่าตัดบางชนิดมีโอกาที่จะมีเลือดออกมากหลังการผ่าตัด การหยุดยาหรือไม่นั้นยังคงต้องพิจารณาเป็นรายๆ ไป

ตารางที่ 1 การจัดการยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วยที่ต้องได้รับการผ่าตัดและมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดน้อย (low CVD/CHD risk) ได้แก่ ผู้ป่วยดังต่อไปนี้ที่เป็นมานานกว่า 6 เดือนและมักได้รับยา aspirin อยู่เพียงอย่างเดียว ประกอบด้วย ผู้ป่วยมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายมานานกว่า 6 เดือน ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจชนิดไม่เคลือบยา นานกว่า 6 เดือน ผู้ป่วยหลังการผ่าตัดบายพาสหลอดเลือดหัวใจหรือผู้ป่วยหลอดเลือดสมอง (stroke) ที่เป็นมานานกว่า 6 เดือน

ความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก	คำแนะนำ
<p>ความเสี่ยงน้อย</p> <p>Peripheral, plastic, general, biopsies; minor orthopedic, ENT, endoscopy; eye anterior chamber; dental (any type) Transfusion seldom required</p>	สามารถทำ elective surgery ได้ โดยให้ยาแอสไพรินอย่างต่อเนื่อง
<p>ความเสี่ยงปานกลาง</p> <p>Visceral; CV; major orthopedic, ENT, reconstructive; endoscopic urology Transfusions often required</p>	สามารถทำ elective surgery ได้ โดยให้ยาแอสไพรินอย่างต่อเนื่อง
<p>ความเสี่ยงสูง</p> <p>Possible bleeding in a closed space; intracranial neurosurgery; spinal canal surgery; eye posterior chamber surgery</p>	สามารถทำ elective surgery ได้ หยุดยาแอสไพรินได้ไม่เกิน 7 วัน

ตารางที่ 2 การจัดการยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วยที่ต้องได้รับการผ่าตัดและมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดปานกลาง (Intermediate CVD/CHD risk) ได้แก่ ผู้ป่วยที่รับการใส่ขดลวดขยายหลอดเลือดหัวใจชนิดเคลือบยามาไม่มานานกว่า 12 เดือนในรอยโรคที่ไม่ใช่ความเสี่ยงสูง ผู้ป่วยที่ประสิทธิภาพการทำงานของหัวใจลดลง (Low ejection fraction) ผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจชนิดไม่เคลือบยาแต่เป็นรอยโรคที่มีความเสี่ยงสูง (high-risk stents: long, proximal, multiple, overlapping, small vessels, bifurcation)

ความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก	คำแนะนำ
<p>ความเสี่ยงน้อย</p> <p>Peripheral, plastic, general, biopsies; minor orthopedic, ENT, endoscopy; eye anterior chamber; dental/facial Transfusion seldom required</p>	สามารถทำ elective surgery ได้ ให้ยาแอสไพรินและโครพิโดกรลอย่างต่อเนื่อง (หากยังไม่ครบกำหนดหยุดยา)

ตารางที่ 2 (ต่อ)

ความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก	คำแนะนำ
<p>ความเสี่ยงปานกลาง</p> <p>Visceral; cardiovascular surgery; major orthopaedic, ENT, reconstructive; endoscopic urology Transfusions often required</p>	<p>งด elective surgery หากเป็นการผ่าตัดที่ไม่สามารถรอได้ ให้ยาแอสไพรินและ โครพิโดกรลอย่างต่อเนื่อง (หากยังไม่ครบกำหนดหยุดยา)</p>
<p>ความเสี่ยงสูง</p> <p>Possible bleeding in a closed space; intracranial neurosurgery; spinal canal surgery; eye posterior chamber surgery</p>	<p>งด elective surgery หากเป็นการผ่าตัดที่ไม่สามารถรอได้ ให้ยาแอสไพริน อย่างต่อเนื่อง หยุดยาโครพิโดกรล</p>

ตารางที่ 3 การจัดการยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วยที่ต้องได้รับการผ่าตัดและมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดสูง (high CVD/CHD risk) ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่มีภาวะดังต่อไปนี้ภายใน 6 สัปดาห์ก่อนการผ่าตัด คือ ผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตาย ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจทั้งชนิดเคลือบยาและไม่เคลือบยา และผู้ป่วยหลังการผ่าตัดบายพาสหลอดเลือดหัวใจ 2) ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจชนิดเคลือบยาในระยะเวลาไม่เกิน 12 เดือน และเป็นรอยโรคที่มีความเสี่ยงสูง 3) เป็นโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) มาไม่เกิน 2 สัปดาห์

ความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก	คำแนะนำ
<p>ความเสี่ยงน้อย</p> <p>Peripheral, plastic, and general surgery, biopsies; minor orthopaedic, ENT, and general surgery; endoscopy; eye anterior chamber; dental extraction and surgery. Transfusion seldom required</p>	<p>งด elective surgery หากเป็นการผ่าตัดที่ไม่สามารถรอได้ ให้ยาแอสไพริน และ ยาโครพิโดกรลอย่างต่อเนื่อง</p>
<p>ความเสี่ยงปานกลาง</p> <p>Visceral surgery; cardiovascular surgery; major orthopaedic, ENT, reconstructive surgery; endoscopic urology Transfusions often required</p>	<p>งด elective surgery หากเป็นการผ่าตัดที่ไม่สามารถรอได้ ให้ยาแอสไพริน และ ยาโครพิโดกรลอย่างต่อเนื่อง</p>
<p>ความเสี่ยงสูง</p> <p>Possible bleeding in a closed space; intracranial neurosurgery; spinal canal surgery; eye posterior chamber surgery</p>	<p>งด elective surgery หากเป็นการผ่าตัดที่ไม่สามารถรอได้ ให้หยุดยาแอสไพรินและ ยาโครพิโดกรล พิจารณาให้ยา tirofiban/eptifibatid และ heparin แทน</p>

หมายเหตุ ตารางที่ 1, 2 และ 3 รวมถึงผู้ป่วยอื่นๆ ที่จำเป็นต้องได้รับยาต้านเกล็ดเลือด นอกเหนือไปจากผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหัวใจ

เอกสารอ้างอิง

1. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657 - 71.
2. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81 - 106.
3. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. *N Engl J Med* 1983; 309: 396 - 403.
4. Tran H, Anand SS. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease and peripheral arterial disease. *JAMA* 2004; 292: 1867 - 74.
5. Lincoff AM, Topol EJ, Chapekis AT, et al. Intra-coronary stenting compared with conventional therapy for abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: a matched case-control study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 866 - 75.
6. Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, et al. Intra-coronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992; 85: 916 - 27.
7. Dussaillant GR, Mintz GS, Pichard AD, et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 720 - 4.
8. Tu JV, Bowen J, Chiu M, et al. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med* 2007; 357: 1393 - 402.
9. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, et al. Vascular responses to drug eluting stents. Importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1500 - 10.
10. Joner M, Finn AV, Farb A. et al. Pathology of drug-eluting stents in humans. Delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 193 - 202.
11. Chen BX, Ma FY, Luo W, et al. Neointimal coverage of bare-metal and sirolimus-eluting stents evaluated with optical coherence tomography. *Heart* 2008; 94: 566 - 70.
12. Awata M, Kotani J, Uematsu M, et al. Serial angioscopic evidence of incomplete neointimal coverage after sirolimus-eluting stent implantation: comparison with bare-metal stents. *Circulation* 2007; 116: 910 - 6.
13. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, CURE Trial Investigators et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494- 502.
14. ten Berg JM, Plokker H, Verheugt F. Antiplatelet and anticoagulant therapy in elective percutaneous coronary intervention. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 129 - 40.
15. Kushner FG, Hand M, Smith SC, et al. 2009 focused update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guidelines and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American Collage of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2205 - 41.
16. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 734 - 9.
17. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126- 30.

18. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004; 109: 1930 - 2.
19. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostini P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 2667 - 74.
20. McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of Antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519 - 21.
21. Hodgson JM, Stone GW, Lincoff AM, et al. Late stent thrombosis: considerations and practical advice for use of drug eluting stents: a report from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Drug-eluting stent Task Force. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 327 - 33.
22. Albaladejo P, Marret E, Piriou V, et al. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents: recommendations of a French Task Force. *Br J Anaesth* 2006; 97: 580 - 1.
23. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007 297: 159 - 68.
24. Ardekian L, Gaspar R, Peled M, et al. Dose low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedure? *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 331 - 5.
25. Brennan MT, Valerin MA, Noll JL, et al. Aspirin use and post-operative bleeding from dental extractions. *J Dent Res* 2008; 87: 740 - 4.
26. Cardona-Tortajada F, Sainz-Gomes E, Figuerido-Garmendia J, 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: e588 - 92.
27. Napenas JJ, Hong CHL, Brennan MT, et al. The frequency of bleeding complication after invasive dental treatment in patients receiving single and dual antiplatelet therapy. *J Am Dent Assoc* 2009; 140: 690 - 5.
28. Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, et al. Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy: part II coagulopathies from drugs. *Br Dent J* 2003; 195: 495 - 501.
29. Burger W, Chemnitius JM, Kneissl GD, et al. Low dose aspirin for secondary cardiovascular prevention cardiovascular risks after its pre-operative withdrawal versus bleeding risks with continuation-review and meta-analysis. *J Int Med* 2005; 257: 399 - 414.
30. Assia EI, Raskin T, Kaiserman I, et al. Effect of aspirin intake on bleeding during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 1243 - 6.
31. Di Minno MN, Prisco D, Ruocco AL, et al. Perioperative handling of patients on antiplatelet therapy with need for surgery. *Intern Emerg Med* 2009; 4: 279 - 88.
32. Dacey LJ, Munoz JJ, Johnson ER, et al. Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1986 - 90.
33. Thurston AV, Briant SL. Aspirin and Post-prostatectomy hemorrhage. *Br J Urol* 1993; 71: 574 - 6.
34. Palmer JD, Sparrow OC, Iannotti F. Postoperative hematoma: a 5-year survey identification of avoidable risk factors. *Neurosurgery* 1994; 35: 1061 - 4.
35. Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, et al. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur Heart J* 2005; 26: 576 - 83.
36. Rabbitts JA, Nuttall GA, Brown MJ, et al. Cardiac risk of noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Anesthesiology* 2008; 109: 596 - 604.
37. Nuttall GA, Brown MJ, Stombaugh JW, et al. Time and cardiac risk of surgery after bare-metal stent percutaneous coronary intervention. *Anesthesiology* 2008; 109: 588 - 95.