

항혈소판제를 투여받는 환자의 치과치료

전남대학교 치과병원 구강악안면외과
박홍주

ABSTRACT

Dental treatment of the patient with antiplatelet agent

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Chonnam National University Dental Hospital
Hongju Park, DDS, MS, PhD

Antiplatelet agent is administered to the patients who have ischemic heart disease, transient cerebral infarction, as well as hypertension, etc. Antiplatelet agent prevents thromboembolism by inhibition of platelet aggregation by various mechanism. Due to that reason, patient who administered antiplatelet agent has bleeding tendency. Surgeon does not want to make a complication by bleeding during and after operation, and want to stop taking antiplatelet agent. However, It is very dangerous for the patient to stop antiplatelet agent. Local bleeding as a complication after operation is considered minor one, whereas thromboembolism is life threatening serious complication. Most dental intervention can be performed without withdrawal of antiplatelet agent. Dental intervention should be limited area, and surgeon should do active bleeding control.

Keywords: antiplatelet agent, bleeding tendency, dental treatment

Corresponding Author : Hongju Park, DDS, MS, PhD
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Chonnam National University 33, Yongbongro, Bukku,
Gwangju, Korea.
Tel : +82-62-220-5236, Fax : +82-62-220-5435, E-mail : omspark@jnu.ac.kr

1. 서론

발치를 포함하여 치주수술은 전통적으로 치과치료 중 외과적인 치료 방법으로 일상적으로 이용되고 있다. 임플란트 기술이 치아가 소실된 부위의 주된 치료방법으로 이용되면서 치과에서 수술이 차지하는 비중도 높아지고 있다. 치아상실 이후에 임플란트 기술을 위해서 골이식 또한 빼 놓을 수 없는 수술 중 하나이다. 이와 더불어 흔한 성인병으로 고혈압, 당뇨 외에도 심장질환이나 뇌혈관질환도 증가하면서 환자들이 복용하는 약제들도 다양해지고, 새로운 약제들이 개발되고 있다. 이 중 혈소판의 기능을 억제하여 혈전형성을 억제하는 약물을 복용하고 있는 환자도 늘어나서 이제는 치과에서도 흔하게 접할 수 있다.

아스피린은 치과 의사들에게 가장 많이 알려진 혈소판 기능을 억제하여 혈전형성을 억제하는 약제이다. 치과에서 외과적인 치료를 하기 전 출혈성 경향을 줄이기 위해 아스피린을 수술 5일 전부터 복용을 중단해야 한다는 정보도 널리 알려져 있다. 과거에는 아스피린의 복용을 중단하기 위해 약을 처방한 내과에 의뢰하여 회신을 받고 중단하였으나, 최근에는 아스피린을 내과에 의뢰하지 않고 치과수술 전에 임의로 중단시키는 경향이 있다. 환자들이 아스피린을 복용하는 경우는 개개인의 상태에 따라 다양하게 복용하고 있다¹⁾. 항혈전제를 복용하는 다양한 이유 중 가장 문제가 될 수 있는 것이 심장에 스텐트시술을 받은 경우이다. 따라서 본 논문에서는 항혈전제 복용을 심장에 스텐트 시술을 받은 경우에 맞추어 이야기하고자 한다.

단순히 혈전의 예방목적이 아닌 관상동맥 중재시술을 받은 환자에서 아스피린과 클로피도그렐을 동시에 투여하는 이제 항혈소판요법(dual antiplatelet therapy)이 스텐트 혈전증을 예방하기 위해 널리 사용되고 있다^{2,3)}. 이제 항혈소판요법은 스텐트 혈전증을 예방하기 위해 최소한 1년간 유지할 것을 권장하고 있다²⁾. 스텐트도 종류에 따라 크게 금속스텐트와 약물용출 스텐트가 있고, 관상동맥이 좁아지거나 막힌 경우 풍선확장성형술이나 관상동맥우

회로술 등이 이용되고 있다. 이 중 약물용출 스텐트가 이용되는 경우에는 혈전증이 더 잘 발생하는 것으로 알려져 있다. 스텐트 시술을 받은 환자 중 5% 정도는 부가적인 심장에 대한 처치가 시행되었고, 술 후 출혈방지를 위해 항혈소판제를 수술 전에 중단한 경우에 혈전이 중단한 환자의 40%에서 발생할 수 있다는 보고도 있다⁴⁾.

손상이 일어나면 지혈은 크게 세가지 단계로 일어나게 되는데, 손상직 후 실혈방지를 위해 혈관단이 수축하게 된다. 이 후 수축된 혈관단에 혈소판이 응집해서 플러그를 만들어 혈관단을 폐쇄하여 실혈을 임시로 막고, 마지막 단계로 응고인자들이 작용하여 피브린이 작용하여 잘린 혈관단의 영구폐쇄가 이루어진다. 수술을 하기 위해서는 지혈이 필수이고 출혈경향이 있는 환자는 수술 후에도 합병증으로 지연출혈이 일어날 수 있게 된다. 수술의 종류에 따라서 술 후 출혈이 매우 위험한 비가역적인 기능적 손상을 일으키거나 경미하게 국소적으로 문제를 일으키는 경우도 있다. 수술 중, 후 출혈을 줄이고 합병증을 예방하기 위해서는 항혈소판제를 중단하는 것이 외과 의사에게는 필수적이나, 항혈소판제의 중단은 심장이나 뇌혈관에 혈전을 발생시켜 환자의 생명을 위협하는 치명적인 합병증을 일으킬 수 있다. 결국 많은 연구보고에서 수술 후 출혈은 국소적인 합병증이고 해결 가능한 것이나 항혈소판의 중단에 의한 혈전형성으로 환자의 생명이 위협받을 수 있기 때문에 항혈소판제는 유지되어야 한다고 한다^{3,5-11)}. 이에 본 논문에서는 이와 관련된 부분을 살펴보고 수술 전 후 항혈소판제 및 이와 관련된 출혈에 대해 알아보하고자 한다.

2. 본론

1) 항혈소판제의 종류와 혈전증

혈전의 형성은 혈소판이 활성화되어 응집됨으로써 시

작되기 때문에 혈전의 형성을 예방하기 위해서는 혈소판의 활성화되는 것을 차단하여 서로 응집되지 못하게 하는 것이 매우 중요하다. 항혈소판제는 혈소판의 활성화기전 중 어느 단계에 작용하는가에 따라 다음과 같이 분류할 수 있다.

항혈소판제로 잘 알려진 아스피린은 cyclooxygenase의 비가역적인 억제로 인해 thromboxane A2 형성을 차단하여 혈소판의 활성화를 억제하여 혈전형성을 예방한다.

클로피도그렐(plavix)은 P2Y12를 가역적으로 차단하여 혈소판의 응집을 방해하는 약제이다. 클로피도그렐은 이차혈전형성 예방에 아스피린과 함께 이용하면 더 효과적인 것으로 되어 있어 이제 항혈소판요법으로 널리 사용되는 약제이다. 최근에 개발된 약제인 prasugrel은 클로피도그렐이 대사되어 나타나는 약제이다. 클로피도그렐은 간에서 분비되는 효소인 CYP2C19에 크게 의존하는 약제인데, 이는 각 개인마다 유전적 변이에 의해 영향을 많이 받는 약제이다. 따라서 prasugrel은 클로피도그렐을 분해하는 효소의 영향을 덜 받아 개인에 따른 변이의 영향을 덜 받고, 작용도 더 빠른 것으로 알려져 있다¹²⁾. Ticagrelor도 P2Y12 수용체를 가역적으로 차단하는 약제이며, prasugrel과 함께 클로피도그렐보다 더 강력하게 혈전을 예방하지만 출혈경향은 약간 더 높은 약제이다³⁾.

또 다른 기전으로 phosphodiesterase 3의 억제에 의해 작용하는 dipyridamole이나 glycoprotein IIb/IIIa 억제제인 Abciximab, protease activated receptor 1 inhibitor인 Vorapaxar 등이 있다.

혈관이 손상되면 혈관 내피세포가 화학물질을 분비하고 손상된 혈관의 노출된 콜라겐이 혈소판을 활성화시키게 된다. 혈소판의 응집의 생화학적 기전은 glycoprotein GPIIb-IIIa의 노출에 의해 활성화된 혈소판이 서로 부착하게 되면서 시작된다⁹⁾. 이렇게 응집이 일어나면 주변의 혈소판들도 응집작용이 촉진되면서 부서지기 쉬운 혈소판 응집체가 만들어지게 된다. 혈소판으로부터 분비되는 platelet activating factor는 혈소판의 막에 있는 phospho-

lipid를 thromboxane A2로 변환되며, 혈관을 수축시키고 혈소판의 응집을 촉진시키는 역할을 한다⁹⁾. 혈소판만 응집이 된 상태는 그 자체는 부서지기 쉬운 플러그 역할을 하고, 혈소판과 혈소판 사이에 피브린이 부착되어 가교 역할을 하게되면 더 단단한 플러그로 변한다.

건강한 혈관내피세포에서 분비되는 프로스타글란딘은 혈소판의 부착을 억제한다. 아스피린은 cyclooxygenase type 1을 비가역적으로 억제하여 프로스타글란딘의 합성을 억제하여 혈소판의 부착이 억제되지 않도록 하여 혈전형성을 방해하게 된다⁹⁾.

스텐트 혈전증은 항혈소판제를 사용해도 발생가능한 것으로 알려져 있으며, 발생시기에 따라 스텐트 삽입 후 24시간 이내에 나타나는 것을 급성, 24시간 이후에서 30일까지 발생하는 경우 아급성, 1개월에서 12개월 사이에 발생하는 것을 후기, 그리고 1년 이후에 발생하는 것을 아주 후기로 구분한다⁵⁾. 스텐트 혈전증의 60%정도가 급성이나 아급성으로 발생하는 것으로 알려져 있다. 스텐트가 혈관에 삽입되면 혈관내피세포가 스텐트 위로 자라게 되는데, 6개월에서 1년 사이에 재내피화가 이루어지는 것으로 알려져 있으며, 스텐트의 종류에 따라 다르다. 따라서 급성이나 아급성 혈전형성은 시술과 관련되고, 그 이후 1년까지는 불완전한 내피화와, 1년 이후에는 과민증이나 비정상적인 혈관 반응에 의해 나타난다⁵⁾. 이는 항혈소판제의 중단이 스텐트 시술 후 1년이 지나서도 혈전을 발생시킬 수 있으며, 이로 인해 환자에게 치명적인 부작용이 나타날 수 있다.

2) 스텐트 혈전증과 관련된 위험도

오⁵⁾는 여러 문헌을 종합하여 혈전증이 발생할 수 있는 고위험군으로 약물송출스텐트로 시술받은 지 12개월 이내이거나, 다음과 같은 시술 후 6주 이내인 경우의 환자가 해당된다; 금속스텐트나 percutaneous coronary angioplasty, 급성심근경색증상 발현, 관상동맥외회술 등. 중등

도위험군은 상기 환자 중 약물송출스텐트 시술받은 후 12개월 이상 지난 환자와 상기 시술 중 약물송출스텐트 시술 후 6주에서 4개월이내의 환자이다. 저위험군은 약물송출스텐트를 제외한 나머지 시술을 받은 환자로 6개월 이상 지난 환자가 이에 해당된다⁵⁾. 많은 저자들이 수술과 항혈소판제 중단과 관련된 보고에서 수술 후 부작용으로 출혈이 환자에게 미치는 영향에 따라 수술도 고위험군, 중등도 위험군 및 저위험군으로 분류해왔다^{5,13,14)}. 고위험군에 해당하는 수술은 두개내 신경외과수술, 척추관에 대한 수술, 안구 후방의 출혈로 출혈이 환자의 생명이나 심각한 기능장애를 초래할 가능성이 있는 수술이 이에 해당한다. 중등도 위험군으로는 장수술이나 심혈관계 수술, 정형외과나 이비인후과의 심한 수술, 재건수술이 이에 해당하며, 저위험군으로는 내시경, 치과에서 발치에 준하는 수술, 경미한 정형외과나 이비인후과 수술 등이 이에 해당한다.

스텐트 혈전증은 약물송출스텐트 삽입 후 2년이 지난 환자에서도 급성 혈전증이 발생할 수 있다고 한다⁴⁾. 아스피린의 중단부터 혈전증이 발생한 시기까지는 평균 7일이 걸렸다는 보고도 있다⁵⁾. 심근경색증이나 급성관상동맥증후군 및 percutaneous coronary intervention을 시행받은 환자는 이제 항혈소판요법을 1년간 시행하고, 아스피린을 평생 복용하는 것이 추천된다³⁾. 그러므로 치과 수술을 위해 아스피린을 임의로 중단하는 것은 환자의 심장에 중대한 합병증을 일으킬 수 있는 원인이 될 수 있다.

3) 항혈소판제 복용과 치과치료시 출혈 위험도

치과치료와 관련하여 항혈소판제를 복용하는 환자에서 치료 후 출혈 위험도에 대한 많은 연구가 진행되어 왔다^{3,5-10,13,14,16)}. 많은 선학들의 연구결과를 종합해보면, 출혈을 거의 유발하지 않는 치료로 국소마취(침윤마취, 이신경 전달마취, 하치조신경 전달마취), 기본적인 치주검사, 전통적인 근관치료, 치은연상 치석제거, 치은연상에 경계를 가지는 수복물, 인상채득을 포함한 보철치료, 그리고

교정장치의 조정이나 수정 등이 있다.

출혈을 유발하는 치료방법 중 출혈의 위험도가 낮은 치료로 연속된 3개 이하의 단순발치, 크기가 1-3cm 이하의 연조직 생검, 구강내 절개 및 배농술, 치아당 6개의 부위를 탐침하는 치주검사, 치은연하 치근면활택술, 치은연하 경계를 가지는 수복물 등이 있다.

출혈의 위험도가 높은 치료에는 동일한 부위에서 동시에 연속된 3개 치아를 초과하는 발치, 피판의 거상이 필요한 수술 (외과적 발치, 치주수술, 보철전 수술, 치근단 수술, 치관연장술 및 임플란트 수술), 크기가 3cm 을 초과하는 연조직 생검, 경조직 생검, 상악이나 하악의 골용기 제거, 3개 이상의 임플란트 매식술이 해당된다.

수술 전 후 항혈소판제의 관리는 출혈의 위험도에 따라 생각해볼 수 있다. 전반적인 가이드라인은 항혈소판제의 중단 없이 치과치료를 하고 출혈의 위험도가 높을 때는 치료범위를 일부에 국한시키고 국소지혈방법을 이용하는 것이다^{3,5-10,13,14,16)}. 치료 24시간 전에 측정된 INR이 3.5 이하이면 특별한 조치 없이 치료를 하고, 3.5 이상이면 와파린 같은 비타민 K 길항제가 투여되고 있는 경우가 많으며, 치료 전에 와파린의 용량을 조절하여 INR이 3.5 이하로 되도록 조절하는 것이 필요하다¹⁶⁾.

출혈을 거의 유발하지 않는 치과술식

- 국소마취(침윤마취, 이신경 전달마취, 하치조신경 전달마취)
- 기본적인 치주검사
- 전통적인 근관치료
- 치은연상 치석제거
- 치은연상에 경계를 가지는 수복물
- 인상채득을 포함한 보철치료
- 교정장치의 조정이나 수정

출혈의 위험도가 낮은 치과술식

- 연속된 3개 이하 치아의 단순발치
- 크기 3cm 이하의 연조직 생검

- 구강내 치조농양의 절개 및 배농술
- 치아당 6개 부위를 탐침하는 치주검사
- 치은연하 치근면활택술
- 치은연하에 경계를 가지는 수복물

출혈의 위험도가 높은 치과술식

- 동일부위에서 연속된 3개를 초과하는 단순발치
- 피판의 거상이 필요한 수술
 - * 외과적 발치술
 - * 치주수술
 - * 보철전 수술
 - * 치근단 수술
 - * 치관연장술
- 상악이나 하악의 골융기 제거술
- 경조직 생검
- 크기 3cm를 초과하는 연조직 생검
- 3개 이상의 임플란트 매식술
- 치은성형

4) 치과치료 시행 전 항혈소판제를 투여받는 환자의 관리

항혈소판제를 투여받고 있던 환자가 항혈소판제를 갑자기 중단하게 되면, 혈소판의 반응과 반동효과가 증가되어 혈전이 형성되려고 하는 현상을 증강시킬 수 있다^{5,17)}. 환자에게 시행하려고 하는 치과치료가 출혈이 예상되는지 먼저 평가를 하고 출혈이 예상되지 않으면, 항혈소판제의 중단없이 출혈이 되지 않도록 주의하면서 치료를 진행하면 된다. 그러나 치과치료가 출혈이 예상되는 경우에는 항혈소판제 중단 가능성에 대해 내과전문의에게 의뢰 후 치료를 해야한다. 단일약제보다 이중항혈소판요법에서 출혈시간이 더 연장된다¹⁶⁾. 단일약제로 아스피린을 사용한 경우 출혈경향이 2.5~20% 정도로 증가하지만, 아스피린과 클로피도그렐을 병용해서 사용한 경우에는 아스

피린 단독사용보다 3~4배 출혈시간을 증가시키고 결과적으로 출혈경향이 30~50% 정도로 증가한다고 한다^{5,13,17,18)}. 지금까지 연구들은 항혈소판제를 투여받는 환자의 치과 치료시 치료에 의한 합병증은 국소적 출혈인 반면, 항혈소판제의 중단에 의해 생기는 심장이나 뇌 합병증은 환자를 사망에 이르게 하는 중대한 합병증인 관계로, 치과치료시 항혈소판제를 중단하지 않고 치료를 진행하는 것을 권장하고 있다. 이는 근거는 빈약하나 많은 임상적 경험에 의존하는 것이나, 심각한 합병증을 예방하기 위해 강력히 권장되는 사항이다¹⁶⁾.

출혈경향의 검사방법으로 Ivy나 Duke법을 이용한 출혈 시간을 측정하는 방법은 외래에서도 쉽게 할 수 있는 방법이다. 그러나 객관적인 지표로 INR만큼 적절한 검사방법은 없다. 따라서 가능하면 INR을 검사하는 것이 수술 후 출혈위험성에 대해 객관적으로 평가할 수 있는 방법이다. 그러나 치과외래에서 검사하는 것이 쉽지 않기 때문에, 환자가 와파린 같은 비타민 K 길항제를 투여받고 있지 않다면, 항혈소판제의 중단없이 치료부위를 한정시켜서 여러 번에 나누어 치료를 진행할 수 있다. 이 때 술 후 출혈로 인한 합병증을 줄이기 위해 국소지혈요법을 적절하게 사용해야 한다.

환자가 클로피도그렐과 와파린을 동시에 투여받고 있다면 INR을 검사해서 3.5보다 높다면 와파린의 투여량을 조절하여 3.5 이하로 내린 후 치과치료를 시행해야 한다. 이 경우는 출혈에 의한 부작용과 항혈전제 조절로 인한 부가적인 부작용이 나타날 수 있으므로 반드시 내과전문의에게 의뢰하고, 치료는 숙련된 치과의사에게 의뢰하는 것이 필수적이다.

5) 치과치료시 출혈부위의 지혈

절개 전에 절개 예정부위에 1:100,000 에피네프린이 함유된 2% 리도카인을 주사하여 절개에 의한 출혈가능성을 줄이는 것이 좋다. 어린 환자에서 절개선이 길 경우 주사

용 생리색염수에 두 배로 희석하여 1:200,000 에피네프린 함유 1% 리도카인으로 이용해도 효과는 같으며, 같은 에피네프린 양으로 더 많은 부위에 주사를 할 수 있다.

수술 중 연조직에서 발생하는 출혈은 전기소작기를 이용하여 지혈하는 것이 가장 좋은 방법이다. 출혈이 심하지 않은 경우에는 국소출혈부위에 직접 위에서 언급한 국소마취제를 주사하는 것도 지혈에 많은 도움이 된다. 수술부위가 두경부로 광범위한 경우에는 큰 혈관들은 결찰을 시행하는 것이 술 후 지연출혈을 예방할 수 있는 방법이다.

수술 중 뼈에서 발생하는 출혈은 골 외부와 내부로 구분할 수 있다. 골 외부에서 발생하는 출혈은 전기소작기를 이용하면 잘 지혈되지만, 조그만 동맥을 포함하고 있는 경우에는 겉에만 지혈이 되고 계속해서 출혈이 되는 경우가 있다. 이 때는 골박스를 이용하면 확실하게 전기소작기에 의한 열손상없이 지혈을 확실하게 할 수 있다. 골 내부에서 출혈이 있는 경우에는 하치조신경 같은 기능적인 구조물이 없다면, 부위가 적은 경우 전기소작기를 이용할 수도 있고, 콜라겐 플러그 등을 충전하여 지혈을 시킬 수 있다. 하치조신경 같은 구조물이 있는 경우에는 좀 더 수동적인 지혈이 필요한데, 전기소작기를 사용하더라도 bipolar cautery를 제한적으로 사용할 수 있고, 더 좋은 것은 액체로 된 국소지혈제를 이용하면 신경에 손상을 주지 않고 지혈을 할 수 있다.

수술부위에 연조직이나 경조직에 사강이 남게 된다면 gelfoam이나 surgical 같은 지혈제나 콜라겐플러그 같은 충전물을 이용하여 충전하면 지혈에도 도움이 될 뿐만 아니라 사강의 폐쇄도 도모할 수 있다.

출혈부위에 에피네프린을 적신 거즈를 이용해 압박을 하는 것도 좋은 지혈방법이다. 이 방법을 이용할 경우 5

분정도 충분히 압박시간을 허용해 지혈이 될 때까지 기다리는 것이 매우 중요하다. 압박 후 지혈이 되기 전에 거즈를 제거해 확인한다면 다시 압박하고 지혈될 때까지 충분한 시간이 필요하게 되어 이 중으로 시간과 노력을 들이게 될 것이다.

아스피린 단독 또는 클로피도그렐과 병용해서 투여받고 있는 환자라면 출혈시간이 두 배 이상 늘어날 수 있으므로 압박시간도 그 이상으로 유지하는 것이 수술 후 출혈을 줄이는데 도움이 된다.

봉합은 연조직 출혈을 조절하는 좋은 방법이다. 절개선의 출혈은 봉합만으로도 잘 지혈이 될 수 있다.

3. 결론

- 1) 항혈소판제를 투여받는 환자에서 수술부위 출혈은 경미한 합병증이지만, 항혈소판제 중단에 의한 심장이나 뇌혈관 합병증은 환자의 생명유지에 치명적이다.
- 2) 아스피린 단독투여시 출혈시간은 20%정도, 클로피도그렐과 동시 투여시 50%정도 증가된다고 할 수 있다. 이로 인해 지혈을 시키는데 두 배 이상의 시간이 필요하고, 술 후 출혈의 합병증 가능성이 증가된다.
- 3) 치과치료시 항혈소판제의 중단은 반드시 내과 의사와 상의하여야 하고, 중단없이 치료시 치료부위를 한정시키고, 여러 번에 나누어 시행한다.
- 4) 치과치료시 지혈에 대해서는 지혈제의 충전, 전기소작기, 에피네프린, 및 봉합 등을 이용하여 보다 적극적인 지혈방법을 이용한다.

참고 문헌

1. Ferro A, Garcia DA. Antiplatelet and anticoagulation therapy. Springer. New York, NY, USA, 2013
2. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE. A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary artery stenting. Stent anticoagulation restenosis study investigators. 1998;339:1665-71
3. Ghantous AE, Ferneini EM. Aspirin, Plavix, and other antiplatelet medications. What the oral and maxillofacial surgeon needs to know. Oral Maxillofac Surg Clin N Am 2016;28:497,506
4. Artang R, Dieter R. Analysis of 36 reported cases of late thrombosis in drug eluting stents placed in coronary arteries. Am J Cardiol 2007;99:1039-43
5. Oh SK. Management of perioperative antiplatelet therapy. Korean J Med 2013;85:22-8
6. Lee JK. Dental management of patients on anti-thrombotic agents. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2018;44:143-50
7. Dezzi CA, Dezzi BB, Dezzi AD. Management of dental patients receiving antiplatelet therapy or chronic oral anticoagulation: A review of the latest evidence. Euro J Gen Surg. 2017;23:196-201
8. Zabojszcz M1, Malinowski KP2, Janion-Sadowska A1, Lillis T3, Ziakas A4, Sławowska A5, Janion M1, Siudak Z1. Safety of dental extractions in patients on dual antiplatelet therapy - a meta-analysis. Postepy Kardiol Interwencyjnej. 2019;15(1):68-73
9. Cervino G, Fiorillo L, Monte IP, De Stefano R, Laino L, Crimi S, Bianchi A, Herford AS, Biondi A, Cicci? M. Advances in Antiplatelet Therapy for Dentofacial Surgery Patients: Focus on Past and Present Strategies. Materials (Basel). 2019;9:9:12 pii: E1524
10. Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, Foroutan F, Siemieniuk RA, Guyatt G. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018;363:k5108.
11. Borges JMDM, de Carvalho FO, Gomes IA, Rosa MB, Sousa ACS. Antiplatelet agents in perioperative noncardiac surgeries: to maintain or to suspend? Ther Clin Risk Manag. 2018;14:1887-95
12. Cattaneo M. Response variability to clopidogrel: is tailored treatment, based on laboratory testing, the right solution? J Thromb Haemost 2012;10:327-36
13. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. Br J Anaesth 2007;99:316-28
14. Abualsaud AO, Eisenberg MJ. Perioperative management of patients with drug-eluting stents. JACC Cardiovasc Interv 2010;3:131-42
15. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, et al. Safety of short term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug eluting stents. Circulation 2009;119:1634-42
16. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme(SDCEP). 2015. Management of dental patients taking anticoagulants or antiplatelet drugs. Dental Clinical Guidance. Available from: <http://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2015/09/SDCEP-anticoagulants-Guidance.pdf>
17. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention-cardiovascular risk after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation-review and meta-analysis. J Intern Med 2005;257:399-414
18. Payne DA, Hayes PD, Jones CI, Belham P, Naylor AR, Goodal AH. Combined therapy with clopidogrel and aspirin significantly increases the bleeding time through a synergistic antiplatelet action. J Vasc Surg 2002;35:1204-9