

WYCHOTA, Marta, BIENIASZ, Jan, DENDYS, Konrad, KAZZI, Marcel and PUŁA, Michał. The Chronic antiplatelet therapy in prevention of cardiovascular diseases (in population of elderly) from the perspective of oral health: Cardiologic safety versus complications risk. Influence of oral diseases on global health risk in elderly. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;20(1):114-126. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.20.01.012>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/44780>  
<https://zenodo.org/record/8167801>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 28.06.2023. Revised: 28.06.2023. Accepted: 20.07.2023. Published: 25.07.2023.

## CHRONIC ANTIPLATELET THERAPY IN PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES (IN POPULATION OF ELDERLY) FROM THE PERSPECTIVE OF ORAL HEALTH: CARDIOLOGIC SAFETY VERSUS COMPLICATIONS RISK. INFLUENCE OF ORAL DISEASES ON GLOBAL HEALTH RISK IN ELDERLY.

### PRZEWLEKŁA TERAPIA PRZECIWPŁYTKOWA W PREWENCJI CHOROÓB SECOWO-NACZYNIOWYCH (W POPULACJI CHORYCH W WIEKU PODESZŁYM) A SANACJA JAMY USTNEJ: BEZPIECZEŃSTWO KARDIOLOGICZNE A RYZYKO POWIKŁAŃ. WPŁYW CHOROÓB JAMY USTNEJ NA GLOBALNE RYZYKO ZDROWOTNE OSÓB STARSZYCH.

Marta Wychota<sup>1\*</sup>, Jan Bieniasz<sup>2</sup>, Konrad Dendys<sup>3</sup>, Marcel Kazzi<sup>4</sup>, Michał Puła<sup>5</sup>,

<sup>1</sup>Lower Silesian Oncology, Pulmonology and Hematology Center, Hirszfelda sq. 12, 53-413 Wrocław; [wmartajelenia@wp.pl](mailto:wmartajelenia@wp.pl); ORCID iD: 0000-0001-6261-5762

<sup>2</sup>Jan Mikulicz-Radecki University Teaching Hospital Borowska 213, 50-556 Wrocław; [bjasiekb@interia.pl](mailto:bjasiekb@interia.pl); ORCID iD: 0000-0001-9139-9309

<sup>3</sup>Jan Mikulicz-Radecki University Teaching Hospital Borowska 213, 50-556 Wrocław; [Konrad.dendys1@gmail.com](mailto:Konrad.dendys1@gmail.com); ORCID iD: 0000-0002-5631-9948

<sup>4</sup>Lower Silesian Oncology, Pulmonology and Hematology Center, Hirszfelda sq. 12, 53-413 Wrocław; [kazzi.mar@gmail.com](mailto:kazzi.mar@gmail.com); ORCID iD: 0000-0003-3133-9819

<sup>5</sup>Lower Silesian Oncology, Pulmonology and Hematology Center, Hirszfelda sq. 12, 53-413 Wrocław; [michal.pula97@gmail.com](mailto:michal.pula97@gmail.com); ORCID iD: 0000-0002-3265-7424

\*Corresponding Author

#### ABSTRACT:

##### Introduction and purpose:

Oral cavity diseases are a common problem in everyday clinical practice, particularly important in the context of elderly people affected by numerous chronic diseases, on the verge of frailty. These patients are often characterized by an increased risk of cardiovascular events, but also an increased risk of bleeding, which is the reason for dentists' doubts regarding the maintenance or suspension of chronic antiplatelet therapy in the periprocedural period. The aim of our work is to present the risks of untreated oral diseases and to summarize the current knowledge and recommendations on the use of antiplatelet drugs during surgical dental treatment.

##### Description of the state of knowledge:

It has been proven that the ongoing disease processes in the oral cavity exacerbate the course of chronic diseases by several different mechanisms, the best known of which are: opening the gates to the bloodstream, blood circulation of inflammatory mediators and direct colonization of the respiratory tract by microorganisms from the focal point in the oral cavity.

According to current research, standard dental surgeries can be safely performed in patients taking antiplatelet drug(s) chronically without the need to discontinue therapy in the periprocedural period. The risk of prolonged or excessive bleeding in such patients is not significantly increased, and bleeding complications that occur can be managed with local haemostasis measures.

#### **Conclusions:**

Prevention and early treatment of oral diseases can protect against their negative global impact on health. There is no indication to interrupt chronic antiplatelet therapy with one or two drugs prior to standard dental procedures.

**Key words:** Platelet Aggregation Inhibitors; Frailty; Hemorrhage; Hemostasis; Chronic Disease

#### **ABSTRAKT:**

##### **Wprowadzenie i cel pracy:**

Choroby jamy ustnej stanowią częsty problem w codziennej praktyce klinicznej, szczególnie istotny w kontekście osób w wieku podeszłym obciążonych licznymi chorobami przewlekłymi, na granicy zespołu kruchości. Pacjentów tych charakteryzuje często zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale również podwyższone ryzyko krwawienia, co jest przyczyną wątpliwości stomatologów odnośnie podtrzymania lub zawieszenia przewlekłej terapii przeciwplateletowej w okresie okołozabiegowym. Celem naszej pracy jest przedstawienie zagrożeń płynących z nieleczonych chorób jamy ustnej oraz podsumowanie aktualnej wiedzy i zaleceń na temat stosowania leków przeciwplateletowych w czasie zabiegowego leczenia stomatologicznego.

##### **Opis stanu wiedzy:**

Udowodniono, że toczące się procesy chorobowe w jamie ustnej wpływają na zaostrzenie przebiegu chorób przewlekłych na drodze kilku różnych mechanizmów, z których najlepiej poznane są: otwarcie wrót do krwioobiegu, szerzenie się drogą krwionośną mediatorów zapalnych oraz bezpośrednia kolonizacja dróg oddechowych przez drobnoustroje z ogniska w jamie ustnej.

Według aktualnych badań standardowe operacje stomatologiczne mogą być bezpiecznie przeprowadzane u pacjentów przyjmujących przewlekle lek/-i przeciwplateletowe bez konieczności przerywania terapii w okresie okołozabiegowym. Ryzyko przedłużonego lub nadmiernego krwawienia u takich pacjentów nie jest istotnie podwyższone, a zaistniałe powikłania krwotoczne są możliwe do zaopatrzenia za pomocą środków miejscowej hemostazy.

##### **Wnioski:**

Profilaktyka i wczesne leczenie chorób jamy ustnej może uchronić przed ich negatywnym globalnym wpływem na zdrowie.

Nie ma wskazań do przerywania przewlekłej terapii przeciwplateletowej jednym bądź dwoma lekami przed standardowymi zabiegami stomatologicznymi.

**Key words:** Platelet Aggregation Inhibitors; Frailty; Hemorrhage; Hemostasis; Chronic Disease

#### **Skróty:**

ADP- adenozyndifosforan

ASA- kwas acetylosalicylowy

ATP- adenozyntrifosforan

CVD (Cardiovascular disease) - choroba sercowo-naczyniowa

DAPT (Dual antiplatelet therapy) - podwójna terapia przeciwplateletowa

ESC (European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

MACE (Major Adverse Cardiac Events) - poważne zdarzenia sercowe

RA (Rheumatoid arthritis) - reumatoidalne zapalenie stawów

WHO (World Health Organisation) - Światowa Organizacja Zdrowia

#### **Wstęp**

„Today, for the first time in history most people can expect to live into their 60s and beyond” - “Obecnie, po raz pierwszy w historii większość osób może spodziewać się żyć 60 lat i dłużej”; tym zdaniem rozpoczyna się raport

WHO „World report on Aging and Health”.<sup>1</sup> Starzenie się społeczeństw skłania do przyjrzenia się wyzwaniom zdrowotnym szczególnie dla wieku podeszłego, między innymi zjawisku nakładania się jednostek chorobowych, których częstość występowania z wiekiem wzrasta. W naszej pracy skoncentrowaliśmy się na konsekwencjach współistnienia incydentów sercowo naczyniowych i chorób jamy ustnej, oraz implikacjach płynących z konieczności leczenia i profilaktyki tych schorzeń jednocześnie. Z perspektywy lekarskiej istotne są jasne wytyczne działania w momencie, gdy zalecane jest przewlekłe stosowanie terapii przeciwplatekowej oraz zabiegowe leczenia chorób jamy ustnej.

Według dostępnych źródeł prowadzenie zabiegowego leczenia w obrębie jamy ustnej u pacjentów przewlekłe przyjmujących leki przeciwplatekowe spotyka się z obawami wśród niektórych stomatologów<sup>2,3</sup>. W konsekwencji pacjenci spotykają się z poleceniem odstawienia leczenia kilka dni przed zabiegiem, a niekiedy również zasięgnięcia konsultacji kardiologicznej w tym celu.<sup>2,3</sup> Takie postępowanie nie ma odzwierciedlenia w bieżących wytycznych<sup>4</sup>, naraża pacjentów na konsekwencje zakrzepowo-zatorowe przedwczesnego odstawienia leków przeciwplatekowych<sup>4-6</sup> i nie zmniejsza ryzyka istotnych klinicznie krwawień oraz powikłań leczenia stomatologicznego<sup>2,4,7-11</sup>. W naszej pracy przedstawimy współczesne wyniki badań poświęcone temu zagadnieniu, omówimy również choroby jamy ustnej mogące wymagać leczenia zabiegowego, szczególnie w kontekście populacji osób starszych oraz zalecenia dotyczące podtrzymywania terapii przeciwplatekowej.

### **Patofizjologia zależnego od płytek krzepnięcia**

Płytki odpowiedzialne są za pierwotny, natychmiastowy etap krzepnięcia, w warunkach fizjologicznych zachodzący bezpośrednio po uszkodzeniu naczynia i mający na celu zahamowanie wypływu krwi. W procesie tym możemy wyróżnić następujące, zachodzące na siebie etapy:

- aktywacja i adhezja pojedynczej warstwy płytek do ściany naczynia w wyniku interakcji płytkowych receptorów z wyeksponowanymi w wyniku przerwania ciągłości ściany naczynia makrocząsteczkami macierzy podścieliskowej; m.in. czynnikiem von Willebranda i kolagenem
- skurcz naczynia pod wpływem uwolnionej serotoniny
- uwolnienie przez aktywowane płytki rozpuszczalnych substancji czynnych- m.in. tromboksanu A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), ADP/ATP i prostaglandyn, prowadzących do dalszej ich aktywacji i adhezji na drodze szlaków zależnych od białka G
- na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego uwolnione mediatory agregacji nasilają ich dalszą syntezę i uwalnianie, a także zmianę kształtu i agregację płytek.

Hemostaza wtórna, zachodząca właściwie równocześnie z pierwotną, odbywa się na drodze aktywacji osoczowych czynników krzepnięcia. Dochodzi do wytworzenia sieci nierozpuszczalnego włókna, który stabilizuje i konsoliduje agregat płytek formując ostatecznie skrzep.<sup>12</sup>

### **Mechanizm działania przeciwplatekowego kwasu acetylosalicylowego**

Mimo nieznamość samej cząsteczki o mechanizmie działania nie wspominając, salicylany pozyskiwane z roślin wykorzystywane były w medycynie od czasów Sumerów, a znane były ze swoich właściwości przeciwbólowych, przeciwzapalnych oraz przeciwgorączkowych.<sup>13 14</sup>

W późniejszych okresach różne aspekty działania salicylanów były wybiórczo wykorzystywane w lecznictwie. W XVIII wieku ekstrakt z kory białej wierzby wykorzystywany był jako środek przeciwgorączkowy w leczeniu malarii, w XIX wieku natomiast, po udanej izolacji kwasu salicylowego z jego naturalnego źródła, stosowano go w leczeniu reumatyzmu oraz gorączki reumatycznej. Pierwsze wzmianki o wpływie kwasu acetylosalicylowego na krzepnięcie krwi pochodzą z lat 50. XX wieku.<sup>14</sup>

Molekularny mechanizm działania kwasu acetylosalicylowego jako inhibitora syntezy prostaglandyn odkrył w roku 1971 brytyjski farmakolog John Robert Vane, za co w '82 dostał Nagrodę Nobla razem z Sune Bergstrom i Bengtem Ingemarem Samuelssonem.<sup>14</sup> Już wówczas ASA sprzedawany był w postaci leku pod nazwą „Aspiryna”, obecnie niekiedy potocznie stosowanej jako synonim substancji aktywnej.

Zgodnie z bieżącą wiedzą, podstawowym mechanizmem działania przeciwplatekowego kwasu acetylosalicylowego jest przerwanie szlaku syntezy czynników biorących udział w formowaniu czopu płytkowego. Z punktu widzenia biochemicznego jest to nieodwracalny, neselektywny inhibitor cyklooksygenazy (z większym powinowactwem do jednej z jej izoform, cyklooksygenazy-1): do inaktywacji enzymu dochodzi na drodze acetylowania grupy

hydroksylowej seryny w jego cząsteczce. W ten sposób kwas acetylosalicylowy blokuje szlak syntezy prostaglandyn i tromboksanów odpowiedzialnych za efekt prozapalny i wyżej opisany mechanizm prozakrzepowy.<sup>12</sup>

### **Prewencja wtórna, prewencja pierwotna**

Skuteczność ASA w prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych wykazano w opublikowanym w czasopiśmie Lancet w 1988 roku sławnym badaniu ISIS-2: udowodniono wówczas między innymi 20% redukcję śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w okresie 5 tygodni po zawale serca w populacji przyjmującej przez ten czas ASA, w porównaniu z populacją nie leczoną przeciwplatekowo.<sup>15</sup> W tym samym roku, na łanach czasopisma The New England Journal of Medicine ukazało się inne badanie, skupiające się na wpływie stosowania ASA, heparyny oraz obu tych substancji jednocześnie w niestabilnej dławicy. Wykazano, że zarówno oba leki razem jak i każdy osobno w ostrej fazie UA redukują ryzyko zawału serca, jednak ze względu na ograniczenia badania niemożliwe było wyciągnięcie wniosków dotyczących redukcji śmiertelności w grupie przyjmującej leki wobec grupy placebo.<sup>16</sup> Stanowisko powyższych badań pozostaje aktualne i ma swoje miejsce w wytycznych ESC<sup>17</sup>

Inaczej przedstawia się pozycja ASA w wytycznych dotyczących prewencji pierwotnej chorób związanych z miażdżycą naczyń. Korzyści ze stosowania ASA, aby zapobiec zdarzeniom sercowo-naczyniowym w grupie osób starszych obarczonych czynnikami ryzyka nie są jednoznaczne, znacząco rośnie natomiast ryzyko krwawień<sup>18,19</sup>. W najnowszych wytycznych ESC jedyną sytuacją, w której można rozważyć zastosowanie ASA mimo braku incydentów naczyniowych w przeszłości są pacjenci z cukrzycą z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem CVD w razie braku jednoznacznych przeciwwskazań. Takie zalecenie nie widniało w wytycznych z 2016 roku, które nie sformułowały zalecenia przyjmowania kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej w żadnym kontekście klinicznym. Wzmocnienie roli ASA wynika z faktu, iż na podstawie wziętej pod uwagę metaanalizy, mimo że nie stwierdzono zmniejszenia śmiertelności CV ani całkowitej, wykazano niższe ryzyko zawału serca niezakończonego zgonem (RR, 0,82) oraz udaru niedokrwienego mózgu (RR, 0,87). Powikłania krwotoczne, mimo że częstsze w grupie przyjmującej ASA nie były krwawieniami wewnątrzczaszkowymi ani zakończonymi zgonem. Biorąc pod uwagę powyższe fakty ustalono, że w grupie osób cierpiących na cukrzycę z dużym lub bardzo dużym ryzykiem CVD korzyści z prewencji pierwotnej z użyciem ASA mogą przewyższać ryzyko.<sup>20,21</sup>

Bilans zysków i zagrożeń związanych z przyjmowaniem ASA w prewencji pierwotnej był przedmiotem randomizowanego badania grupy ASPREE, przeprowadzonego przez badaczy na populacji USA oraz Australii, do którego łącznie zrekrutowano ponad 19 tysięcy osób. Jako grupę badawczą wybrano osoby w wieku podeszłym (powyżej 65 roku życia dla osób należących do mniejszości narodowych oraz powyżej 70 roku życia dla osób nie należących do mniejszości narodowych w USA), nieobciążone ciężkimi chorobami w tym układu sercowo-naczyniowego. Badanie to, na tle wielu innych oceniających skuteczność ASA w prewencji pierwotnej, wyróżniają dwie cechy: po pierwsze dotyczy ono wyłącznie populacji w wieku podeszłym, podczas gdy w większości badań osoby po 65 r.ż. stanowią do 12% populacji badanej, po drugie zaś punkt końcowy badania ASPREE nie koncentruje się wyłącznie na redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale na sumarycznym wpływie przewlekłego zażywania niskich dawek ASA, zarówno w kontekście ryzyka i korzyści, na długość życia w zdrowiu zapewniającym osobom starszym niezależne funkcjonowanie (definiowane jako disability-free survival).<sup>22</sup> Wyniki badania opublikowano w 2018 r. po około 5 latach obserwacji (mediana follow-up: 4,7 lat): łącznie 19 114 osób wzięło udział, przy czym 9525 osób przyjmowało ASA, a 9589 placebo, mediana wieku wynosiła 74 lata. (tu też źródło?)

W publikacji dotyczącej pierwotnego punktu końcowego (disability free survival) wykazano, że nie ma istotnych różnic w zapadalności na choroby przyczyniające się do pogorszenia funkcjonowania w życiu codziennym między grupą badawczą a placebo- z tego powodu również zakończono follow-up. Wskaźnik zdarzeń, do których zaliczono: śmierć, demencję lub utrzymującą się niepełnosprawność fizyczną w grupie badanej wynosił 21,5 zdarzenia na 1000 osobolat, zaś w grupie placebo 21,2 na 1000 osobolat. Także w zakresie wskaźnika śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny nie odnotowano znaczących różnic między populacjami przyjmującymi ASA a placebo, kolejno: 12.7 zdarzeń na 1000 osobo-lat oraz 11.1 zdarzeń na 1000 osobo-lat.

W odrębnej publikacji opartej na rezultatach badania ASPREE przedstawiono selektywne wnioski dotyczące ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych: również w tym przypadku nie udokumentowano istotnych różnic między grupą badawczą a kontrolną: wskaźnik zdarzeń CV wynosił 10.7 na 1000 osobolat w grupie przyjmującej ASA, oraz 11.3 na 1000 osobolat w grupie placebo.

W obydwu badaniach odniesiono się do zaobserwowanej zwiększonej częstości krwawień w grupie pacjentów przyjmujących regularnie 100 mg ASA: w badaniu dotyczącym primary endpoint opisano częstość krwotoków jako 3,8% w grupie badawczej vs 2,8% w grupie kontrolnej, natomiast w drugiej z opisywanych publikacji posłużono się wskaźnikiem znacznego krwawienia na 1000 osobolat: w grupie badawczej wynosił 8,6, zaś w grupie kontrolnej 6,2.<sup>19 18</sup>

### **Populacja osób w wieku podeszłym- ogólna charakterystyka zespołu kruchości**

Zespół kruchości (frailty syndrome) - zgodnie z definicją wprowadzoną przez Lindę P. Fried jest to „syndrom fizjologiczny z charakterystycznym zmniejszaniem się rezerw i odporności na czynniki stresogenne, wynikające ze skumulowania się obniżonej wydolności różnych systemów fizjologicznych, co w konsekwencji prowadzi do podatności na wystąpienie niektórych następstw”<sup>23</sup>. Według American Geriatrics Society główne wyznaczniki zespołu kruchości to:

- zmniejszona odporność na czynniki stresogenne (fizjologiczne, psychospołeczne, środowiskowe, choroby, urazy),
- zmniejszenie rezerwy adaptacyjnej organizmu na poziomie wielonarządowym,
- zmniejszenie rezerwy fizjologicznej, połączonej z zaburzeniem regulacji endokrynologicznej i dysfunkcją układu immunologicznego.<sup>24</sup>

Zespół kruchości w grupie osób po 65 roku życia poza środowiskiem szpitalnym dotyczy 10% społeczeństwa, lecz wśród hospitalizowanych sięga już 18-40%<sup>25</sup> a według niektórych badań nawet do 60%<sup>26</sup>. W 2013 roku grupa złożona z delegatów 6 międzynarodowych, europejskich i amerykańskich społeczeństw ustaliła, że dla optymalnego leczenia i opieki nad pacjentami zasadny jest screening pod kątem zespołu kruchości wszystkich przyjmowanych osób po 70 roku życia<sup>27</sup>. Nie ma zatem wątpliwości, że holistyczne podejście do zdrowia osób w wieku podeszłym jest kluczowe dla utrzymania delikatnej homeostazy i wydłużenia czasu życia w zdrowiu.<sup>25</sup>

Jednym z aspektów, często pomijanym w programach profilaktyki oraz przesiewowych<sup>1</sup>, są choroby jamy ustnej. Problem ten dotyczy zarówno mieszkańców krajów wysoko rozwiniętych jak i rozwijających się; statystyki przytoczone w raporcie WHO z 2015 roku występowanie chorób zębów i dziąseł w populacji osób starszych określały na 42% w krajach z niskim przychodem, oraz 29% w krajach z wysokim przychodem. Osoby w wieku podeszłym cierpią przede wszystkim z powodu próchnicy, zapalenia przyzębia, utraty zębów, suchości jamy ustnej oraz stanów przedrakowych i chorób rozrostowych w obrębie jamy ustnej. Nierzadko stan zdrowia zębów i dziąseł jest zaniedbywany, a nieleczone choroby osiągają zaawansowane stadia.

Zły stan zdrowia jamy ustnej w opisywanej grupie pacjentów może mieć głęboki wpływ na ich stan ogólny i samopoczucie, między innymi poprzez wpływ na odżywianie w następstwie problemów z prawidłowym żuciem, dolegliwości bólowych towarzyszących jedzeniu, a także zubożenia diety. Nie do pominięcia jest także aspekt społeczny funkcjonowania osób starszych: utrudnienie w mówieniu, żywieniu czy uśmiechaniu się na skutek braków, przebarwień i uszkodzeń uzębienia stanowi dodatkowy ciężar życia codziennego.<sup>1</sup>

W raporcie zdrowotnym WHO zwrócono uwagę, że ciężkie choroby przewlekłe oraz choroby jamy ustnej mają wspólne czynniki ryzyka: używki (nikotynizm, alkohol), dieta bogata w cukry proste, otyłość i cukrzyca.<sup>1</sup> Ponadto odnaleźliśmy liczne źródła wskazujące na możliwość zaostrzenia, a nawet spowodowania przewlekłych chorób systemowych przez nieleczone choroby jamy ustnej (co zostało omówione dokładniej w kolejnym akapicie).

### **Choroby jamy ustnej a obciążenia internistyczne- dlaczego leczenie schorzeń jamy ustnej jest istotne w kontekście osób narażonych na problemy zdrowotne**

Choroby jamy ustnej są powszechne w populacji i stanowią problem zdrowotny zarówno ze względu na bezpośrednie dolegliwości jakie powodują, jak i ich wpływ na stan całego ustroju.

Jama ustna stanowi środowisko ogromnej różnorodności mikroorganizmów. Mimo licznych badań nie wszystkie gatunki zostały dotąd zidentyfikowane, zakłada się, że ich całkowita liczba sięga 750. Największą populację mają bakterie należące do flory fizjologicznej: Streptococcus, Actinomyces, Veillonella, Fusobacterium, Porphyromonas, Prevotella, Treponema, Nisseria, Haemophilis, Eubacteria, Lactobacterium, Capnocytophaga, Eikenella, Leptotrichia, Peptostreptococcus, Staphylococcus, i Propionibacterium. Większość mieszkańców jamy ustnej to bakterie symbiotyczne- nie wyrządzają krzywdy gospodarzowi, a co więcej powstrzymują patogeny przed ekspansją i wywołaniem stanu zapalnego na powierzchni błon śluzowych zapobiegając ich adhezji.<sup>28</sup>

Mimo pozytywnego wpływu mikroflory na stan zdrowia w warunkach fizjologii tak liczna populacja bakterii może stanowić zagrożenie dla organizmu, jeśli przekroczy granice swojego prawidłowego występowania bądź na skutek nierównowagi w składzie bakteryjnym. Niezależnie od etiologii każdy stan zapalny w jamie ustnej może stanowić potencjalny punkt wyjścia dla zaburzenia homeostazy całego ustroju.<sup>29</sup>

W przypadku gdy zapalenie rozprzestrzenia się przez ciągłość stopniowo zajmowane są przyległe struktury: tkanki głowy, szyi, klatki piersiowej (szerzenie w przedziałach powięziowych) zagrożona jest przestrzeń wewnątrzczaszkowa. Inną drogę szerzenia się infekcji stanowi krwiopochodny rozsiew drobnoustrojów do odległych lokalizacji w tym zastawek serca, mózgowia, śledziony, trzustki, wątroby czy kości.<sup>29</sup> Takim powikłaniem sprzyja w szczególności defekt układu immunologicznego bądź osłabiająca go inna, tocząca się równocześnie w ustroju patologia. Według niektórych źródeł zaniedbanie zdrowotne jamy ustnej jest istotniejszym czynnikiem ryzyka bakteriemii niż nawet inwazyjne procedury dentystyczne<sup>30</sup>. Oprócz rozprzestrzeniania się mikroorganizmów z tworzeniem ogniskowych przerzutów infekcji poza jamą ustną, może dojść do aspiracji treści z jamy ustnej zawierającej florę biologiczną/ przejściowych kolonizatorów do dróg oddechowych, skutkujące zapaleniem płuc. Nie do pominięcia jest także wpływ na organizm innych zjawisk towarzyszących infekcji- wyrzutu cytokin prozapalnych, mobilizacji mechanizmów immunologicznych.<sup>31</sup>

Poniżej omówione zostały krótko wybrane jednostki chorobowe w obrębie jamy ustnej korelujące z przebiegiem chorób systemowych, które jednocześnie mogą wymagać leczenia chirurgicznego. Chcemy w ten sposób przybliżyć, dlaczego leczenie tych schorzeń przynosi globalne korzyści zdrowotne, szczególnie w populacji osób starszych, bardziej obciążonych internistycznie.<sup>1</sup>

Jednostką chorobową, której negatywny wpływ na przebieg lub rozwój towarzyszących chorób internistycznych dobrze udokumentowano jest zapalenie przyzębia (periodontitis)<sup>31 32 29</sup>. Jednocześnie stanowi ono najczęstszą zapalną niezakaźną chorobę ludzi- dotyczy nawet do 50% populacji światowej.<sup>33 34</sup> Patofizjologicznie jest to wieloczynnikowa choroba zapalna wynikająca z zaburzeń równowagi flory jamy ustnej, jej rozrostu oraz tworzenia blaszek biofilmu na powierzchni zębów. Ów biofilm stanowi stabilne środowisko promujące rozrost mikroorganizmów, a dzięki bogatej, ustrukturyzowanej macierzy utrudnia mechanizmom obrony gospodarza oraz antybiotekom dostęp do nich. W wyniku nagromadzenia drobnoustrojów oraz produkcji przez nie enzymów trawiennych na powierzchni zęba dochodzi do mobilizacji układu odpornościowego i odpowiedzi zapalnej, która w pierwszej kolejności odpowiada za postępującą destrukcję struktur mocujących ząb (cementu, ozębnej, wyrostka zębodołowego, dziąsła). Klinicznie manifestuje się to pojawieniem się kieszonek przyzębnych, krwawieniem dziąsła oraz niestabilnością zęba w zębodole, radiograficznie uwidocznili można utratę kośćca wyrostka zębodołowego. W przypadku niewdrożenia odpowiedniego leczenia choroba może prowadzić do utraty zęba.<sup>33 34</sup> Dobrze udokumentowane są również globalne konsekwencje zdrowotne współistnienia zapalenia przyzębia z chorobami systemowymi.

Zaczynając od dróg oddechowych: udowodniono istotny związek zapalenie przyzębia z zapaleniem płuc- według niektórych badań ryzyko zachorowania wzrasta aż 3-krotnie u pacjentów z nieleczonym periodontitis. Do zapalenia płuc może zająć na drodze aspiracji drobnoustrojów które odpowiadają równocześnie za periodontit, jednak istnieje również teoria, że aspiracja do płuc może dotyczyć także mediatorów zapalnych: cytokin oraz enzymów hydrolitycznych uwalnianych z przyzębia, które promują procesy zapalne w tkance płucnej i w ten sposób zwiększają podatność na infekcje<sup>29</sup>. Korelacje wykazano także w przypadku chorób reumatycznych- zapalenie przyzębia należy do czynników potencjalnie prowokujących pierwszą manifestację reumatoidalnego zapalenia stawów. Wydaje się, że te dwie jednostki mają wspólne czynniki ryzyka: te same predyspozycje genetyczne i środowiskowe (nikotynizm, otyłość, niski status socjoekonomiczny), dzielą także część szlaków patofizjologicznych. Przyczyną, dla której periodontitis może wyzwolić lub zaostrzyć objawy reumatyczne jest najprawdopodobniej uogólniona stymulacja odpowiedzi zapalnej układu odpornościowego pod wpływem antygenów w jamie ustnej, a także produkcja przeciwciał przeciwko bakteryjnym czynnikiem etiologicznym zapalenia przyzębia, które są charakterystyczne właśnie dla RA. Znaleźliśmy także publikację, w której udało się potwierdzić hipotezę, że sanacja jamy ustnej może poprawić odpowiedź na leczenie RA u pacjentów wcześniej nieodpowiadających na terapię wieloma lekami modyfikującymi przebieg choroby. W niewielkiej próbie 8 pacjentów u 5 z nich po niechirurgicznej sanacji jamy ustnej udało się uzyskać poprawę odpowiedzi na leczenie wyrażoną w postaci wzrostu punktacji w DAS28.<sup>35</sup>

Podobnie tłumaczy się wpływ zapalenia przyzębia na przebieg chorób zapalnych jelit- patomechanizmem stojącym za zaostrzeniami Colitis ulcerosa wydaje się być pobudzenie reakcji zapalnej. Podejrzewa się także wpływ bakteriemii mającej źródło w ognisku w jamie ustnej.

W przypadku chorób układu wydalniczego wykazano pozytywną zależność między przewlekłą chorobą nerek a periodontitis, a szczególnie, gdy tłem dla niewydolności była cukrzyca z zajęciem nerek. Udowodniono też, że leczenie jamy ustnej w tym przypadku statystycznie prowadziło do wzrostu GFR.

Piśmiennictwo opisuje również związek zapalenia przyzębia z wieloma innymi chorobami układowymi w tym zapaleniem wątroby, zespołem metabolicznym, cukrzycą, osteoartrozą a nawet zespołem Alzheimera. Jakkolwiek zróżnicowana wydaje się ta grupa jednostek w większości patomechanizm korelacji z periodontitis jest jednakowy:

zaostrenie choroby systemowej na skutek przewlekłego, przeważnie subklinicznego stanu zapalnego, szerzącego się przez układ krwionośny z jamy ustnej.<sup>31</sup>

Próchnica (dental caries, tooth decay) jest kolejną po zapaleniu przyzębia chorobą, której znaczenie dla zdrowia oraz interakcje ze schorzeniami systemowymi stanowi przedmiot badań. Podobnie jak wyżej opisana jednostka chorobowa, próchnica jest zapalną, bakteryjną chorobą jamy ustnej, w której patogeny tworzą na powierzchni zęba biofilm. Dalszy patogenetyczny rozwój próchnicy odbiega jednak znacznie od procesów mających miejsce w zapaleniu przyzębia- na skutek działania bakteryjnych kwasów dochodzi do destrukcji tkanek twardych zęba, co przebiega w pierwszym etapie jako demineralizacja substancji nieorganicznych, a następnie jako proteoliza substancji organicznych. Warunkiem, bez którego kaskada destrukcji nie może zachodzić jest źródło cukrów dla bakterii, które metabolizując je zakwaszają środowisko. W miarę upływu czasu podatne zęby ulegają zniszczeniu. Najważniejsze patogeny odpowiedzialne za rozwój próchnicy to *L. acidophilus* oraz paciorkowce, a wśród nich *Streptococcus mutans*, poza tym *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *Enterococcus faecalis*<sup>36 32</sup> Mimo, że próchnica również stanowi globalny problem zdrowotny, jej znaczenie w kontekście holistycznego wpływu na zdrowie jest znacznie mniej poznane niż w przypadku periodontitis- nie tylko dostępność źródeł jest w naszej ocenie mniejsza, ale także wnioski płynące z istniejących badań nie są jednoznaczne. Podobne obserwacje odnośnie do zasobów literatury odnotowali autorzy znalezionych przez nas badań przeglądowych na ten temat, w tym opublikowanych w ostatnich latach. W poniższych wnioskach opieraliśmy się na przeglądowej pracy „Associations between dental caries and systemic diseases: a scoping review” z dziennika BMC Oral Health.

Na podstawie patofizjologii choroby w powyższym artykule zasugerowano, iż próchnica podobnie jak periodontitis może wpływać na zaostrenie przewlekłych lub zainicjowanie nowych chorób systemowych poprzez szerzenie się procesu zapalnego oraz drobnoustrojów drogą układu krwionośnego. Potencjalnymi wrotami łączącymi miejsce infekcji z organizmem byłyby kanały korzeni zęba (gdy dotrze do nich proces chorobowy) oraz przyległe przyzębie. W większości przypadków korelacja między chorobami internistycznymi a próchnicą nie była jednoznacznie potwierdzana w przeprowadzonych pod tym kątem badaniach. Autorzy z BMC Oral Health odnaleźli pojedyncze doniesienia o negatywnym wpływie próchnicy na choroby układu sercowo-naczyniowego: wnioski z badań kliniczno-kontrolnych mówią o możliwości rozwoju nadciśnienia u dzieci i osób młodych na tle próchnicy, jeżeli inne potencjalne przyczyny zostały wykluczone, a w badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że *S. mutans* sprzyja narastaniu blaszek miażdżycowych oraz inwazję makroflagów po uszkodzeniu aorty przez balonową angioplastykę.

Pewne przesłanki dotyczą korelacji próchnicy z chorobami zapalnymi jelit, choć są to pośrednie wnioski oparte na badaniach z wykorzystaniem modelu zwierzęcego. Naukowcy z Kojima et. al. w badaniu na myszach chorujących na wrzodziejące zapalenie jelit, infekowanych serotypem *k S. mutans* wykazali, że bakterie te wykazują oporność wobec mechanizmów układu odpornościowego, i są wychwytywane z krwioobiegu przez hepatocyty. Skutkowało to zwiększona produkcją INF-gamma przez wątrobę, co w konsekwencji prowadziło do zaostrenia przebiegu colitis ulcerosa.

Więcej dostępnych badań dotyczy odwrotnej interakcji niż rozpatrywana w naszym artykule: dowiedziono, że to choroby przewlekłe, m.in. astma oskrzelowa, schorzenia neurologiczne i metaboliczne mogą stanowić czynnik ryzyka rozwoju próchnicy.<sup>37 38 39 40</sup>

Patologiczne starcie zębów (pathological tooth wear) lub bardziej ogólnie- zużycie zębów jest efektem wielu procesów zachodzących w przebiegu życia. Jako czynniki bezpośrednio odpowiedzialne wymieniane są klasycznie: erozja (erosion) spowodowana przez kwasy, według niektórych źródeł uznawana za właściwy proces etiopatologiczny), starcie (attrition)- skutek tarcia zębów o siebie nawzajem i abrazja (abrasion)- skutek tarcia zębów o inne powierzchnie jak szczoteczka, przeżuwane cząstki pokarmu.<sup>41,42</sup>

Zużycie zębów jest naturalną ścieżką ich starzenia i postępuje wraz z wiekiem, granice fizjologii nie są zatem łatwe do zdefiniowania. Po 65 roku życia stan ten obserwuje się ponad trzy razy częściej niż w populacji osób młodych<sup>42</sup>, jakkolwiek ciężkie stadium zaawansowania dotyczy tylko 10% w tej grupie wiekowej (u osób młodych jest to 2-3%)<sup>41</sup>. Starcie zębów uznaje się za patologiczne, jeśli przekracza granice akceptowalne funkcjonalnie i szybko postępuje. Aby nie powodować nieścisłości w terminologii oddzielono tak zwane ciężkie starcie zębów, definiowane wg punktacji w adekwatnych skalach, od patologicznego starcia zębów- klinicznej diagnozy stawianej w momencie, gdy dolegliwości lub dyskomfort prowadzą do zaburzeń funkcjonalnych oraz estetycznych zgryzu, a także gdy przybierają nieadekwatne nasilenie m.in. do młodego wieku.<sup>43</sup>

Poza dokuczliwymi objawami zgłaszanymi przez pacjentów erozja i starcie zęba mają także globalne znaczenie zdrowotne- poprzez odsłonięcie miazgi zęba tworzy otwarte wrota dla bakterii kolonizujących jamę ustną. Jednym z

najpoważniejszych następstw bakteriemii wywodzącej się z jamy ustnej jest infekcyjne zapalenie wsierdza o etiologii *Streptococcus* z grupy viridans. Ponadto możliwe są zakażenia innych narządów m.in. wątroby, trzustki, śledziony czy kości.<sup>29</sup>

### **Terapia przeciwplatekowa- przeciwnik zabiegowego leczenia chorób jamy ustnej? Ryzyko przedwczesnego odstawienia ASA i DAPT**

Aby lepiej zrozumieć ryzyko zakrzepowe związane z odstawieniem leku przeciwplatekowego warto przeanalizować, jakie procesy zachodzą wówczas na poziomie molekularnym. W artykule Prospective Comparative Evaluation of Post-extraction Bleeding in Cardiovascular-Compromised Patients with and without Antiplatelet Medications opublikowanym w *Journal of Maxillofacial and Oral surgery*<sup>11</sup> zostały przybliżone dwa istotne następstwa dla układu krzepnięcia, jakie ma przerwanie terapii przeciwplatekowej w okresie poprzedzającym zabiegi chirurgiczne.

#### **1. Reakcja z odbicia**

ASA jest nieodwracalnym inhibitorem płytkowej cyklooksygenazy 1 niezbędnej w szlaku syntezy tromboksanu A2 uczestniczącego w procesie agregacji płytek. Przywrócenie fizjologicznego poziomu aktywności tego enzymu wymaga zatem odtworzenia populacji płytek z aktywną jego formą, co po przyjęciu pojedynczej dawki ASA zajmuje około 10 dni. Przerwanie przewlekłego leczenia przeciwplatekowego wiąże się z istotną reakcją z odbicia w zakresie syntezy produktów COX 1- tromboksanu A2, a także obniżeniem poziomu fibrynolizy.

#### **2. Aktywacja zjawisk prozakrzepowych w konsekwencji przerwania ciągłości tkanek**

Zabiegi chirurgiczne poprzez przerwanie ciągłości tkanek, mechaniczną hemostazę oraz okoliczności towarzyszące interwencji, do których należą między innymi wychłodzenie pacjenta i narażenie na zakażenie miejsca operowanego sprzyjają procesom zakrzepowym. Uszkodzenie naczyń krwionośnych, nieuniknione w większości zabiegów, prowadzi do uwolnienia tkankowych czynników aktywujących płytki i kaskadę krzepnięcia. Ponadto stymulacja układu współczulnego w odpowiedzi na ingerencję chirurgiczną ma taki sam wpływ na hemostazę.

Łącznie dwa wyżej opisane zjawiska skutkują stanem szczególnie zwiększonej krzepliwości i stanowią istotny czynnik ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Zostało to udowodnione w licznych przytoczonych w artykule badaniach, między innymi w randomizowanym badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym przez Oscarsson et al. (2010) z Wydziału Medycznego Uniwersytetu Linköping w Szwecji<sup>44</sup>. Objęto nim 220 pacjentów hospitalizowanych z powodu operacji nie-kardiochirurgicznych. Wykazano, iż przyjmowanie ASA w okresie okołoperacyjnym obniżało ryzyko MACE (Major Adverse Cardiac Events) w ciągu kolejnych 30 dni w stosunku do grupy placebo, przy czym nie zwiększało ryzyka krwawienia.<sup>44</sup> Inne, retrospektywne badanie<sup>45</sup> obejmujące 3637 pacjentów po przeszłokórnej interwencji wieńcowej skupiało się na analizie częstości MACE w zależności od czasu, jaki upłynął od zabiegu do odstawienia leku bądź leków przeciwplatekowych. Wykazano, że wczesne przerwanie przyjmowania DAPT lub ASA (do 12 miesięcy od zabiegu) wiąże się z większą częstością niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych niż późne odstawienie tych leków. W przypadku późnego zaprzestania terapii przeciwplatekowej zaobserwowano natomiast istotnie większą niż w populacji ogólnej częstość zawałów serca oraz niezakończonych zgonem udarów mózgu. Obliczono także, że najwięcej zdarzeń definiowanych jako MACE nastąpiło 5,5 dnia od przerwania przyjmowania leków. Vaclavic et al.<sup>46</sup> na podstawie meta analizy obejmującej 50.000 pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową ustalili, iż przerwanie terapii ASA wiązało się z aż trzykrotnym wzrostem ryzyka śmierci lub zawału serca. Dane dotyczyły pacjentów niepoddawanych interwencji chirurgicznej w okresie bezpośrednio po odstawieniu leku przeciwplatekowego, na podstawie wyżej opisanych patomechanizmów można się więc spodziewać, że operacja z naruszeniem ciągłości naczyń krwionośnych dodatkowo zwiększyłaby obliczone ryzyko do nawet pięć- dziesięć-krotności ryzyka populacji ogólnej.<sup>11</sup> Średni okres między odstawieniem leku przeciwplatekowego a powikłaniem sercowo-naczyniowym wynosił w badaniu Vaclavic et al. od 8 do 11 dni.

#### **3. Ryzyko powikłań krwotocznych zabiegów w jamie ustnej**

Z definicji chirurgia stomatologiczna obejmuje każdą interwencję, w której dokonuje się przerwania ciągłości błony śluzowej jamy ustnej lub dziąseł, sięgając od prostej ekstrakcji zęba aż po skomplikowane operacje ortopedyczne szczęki i żuchwy.<sup>47</sup> Wdrożenie leczenia chirurgicznego jako uzupełnienie lub substytut leczenia zachowawczego w

przypadku wielu chorób jamy ustnej stanowi najczęściej konsekwencję ich długotrwałego zaniedbywania, a przez to, progresji.<sup>48</sup>

Potwierdzają to dane statystyczne: w populacji osób dorosłych najczęstszą przyczyną ekstrakcji zębów jest, zależnie od przyjętych źródeł, zaawansowana próchnica bądź zapalenie przyzębia, przy czym zapalenie przyzębia wydaje się przeważać w grupie osób starszych<sup>49</sup>. W przypadku pozostania nielicznych zębów w jamie ustnej, a także mając na uwadze względy ekonomiczne również patologiczne starcie jest wśród osób w wieku podeszłym podstawą do usunięcia zęba zamiast podjęcia jego naprawy i nadbudowy<sup>50</sup>. Nieco rzadsze przyczyny ekstrakcji to powikłania leczenia kanałowego oraz niepowodzenie wcześniejszego leczenia.<sup>49,50</sup>

Ekstrakcja jest także pierwszym etapem w planowym procesie prostetycznym, wówczas zwykle dotyczy więcej niż jednego zęba na raz.<sup>50</sup>

Szereg operacji stomatologicznych wykonuje się w ramach terapii trzeciego stopnia zapalenia przyzębia, wdrażanej w przypadku obecności głębokich kieszonek dziąsłowych (co najmniej 4 mm), krwawiących w trakcie inspekcji. Wykonuje się wówczas między innymi operację płatową dziąseł, resekcje oraz zabiegi regeneracyjne dziąseł co pozwala na uzyskanie lepszego dostępu do instrumentacji osłoniętych części zęba, a także leczenie ubytków kostnych powstałych w przebiegu choroby.<sup>33</sup>

Jak wszystkie operacje, także te stomatologiczne obciążone są ryzykiem powikłań, spośród których przedmiotem zainteresowania naszej pracy są krwawienia, ze względu na ich potencjalne zaostrzenie przez terapię przeciwpłytkową podtrzymywaną w okresie okołoperacyjnym.

Aby lepiej zdefiniować powikłania krwotoczne w stomatologii zostały one podzielone ze względu na czas od zabiegu: pierwotne (primary hemorrhage), gdy krwawienie pojawia się w trakcie procedury, reaktywne (reactionary hemorrhage), jeśli wystąpi w ciągu 2-3 godzin od końca zabiegu oraz wtórne (secondary hemorrhage), w przedziale do 14 dni od zabiegu (o prawdopodobnej etiologii infekcyjnej).<sup>47</sup>

W odpowiedzi na ryzyko krwotoczne zostały opracowane liczne, nowoczesne metody hemostazy pozwalające w większości przypadków opanować powikłania. Aby odpowiednio przygotować się do ich wdrożenia przed zabiegiem niezbędna jest ocena pacjenta pod kątem czynników ryzyka krwawienia, a także ocena ryzyka związanego z samym rodzajem procedury.

Operacje stomatologiczne w większości klasyfikowane są ogólnie jako zabiegi niskiego ryzyka krwawienia, o samoograniczającym się charakterze, którego opanowanie wymaga jedynie miejscowych środków hemostatycznych.<sup>47,51,52</sup> Relatywnie podwyższone ryzyko dotyczy rozległych operacji takich jak ekstrakcje więcej niż 3 zębów na raz czy augmentacja kości.<sup>52</sup> Do zabiegów obciążonych niskim ryzykiem zaliczane są: ekstrakcje (do 3 zębów), nacięcie i drenaż ropni, badanie sondą periodontologiczną, skaling poddziąsłowy, odbudowy z marginesem poddziąsłowym, procedury implantacji czy biopsje miękkotkankowe.<sup>47</sup>

Do najważniejszych czynników ryzyka ze strony pacjenta należą podeszły wiek, płeć żeńska, rodzinny wywiad krwawień i wcześniejsze wystąpienie powikłań krwotocznych po zabiegach stomatologicznych, obecność chorób towarzyszących zaburzających krzepnięcie krwi (między innymi hemofilia, białaczka, niewydolność wątroby), niekontrolowane nadciśnienie, niewydolność nerek i inne ciężkie niewydolności narządowe. Ponadto zaawansowane zapalenie przyzębia stanowi niezależny czynnik ryzyka nasilonego krwawienia.<sup>47</sup>

Nie można także pominąć roli przyjmowanych przez pacjenta leków: antykoagulanty, substancje o działaniu przeciwpłytkowym czy przewlekła antybiotykoterapia również wymieniane są wśród czynników ryzyka nasilonego krwawienia.<sup>47</sup>

Biorąc pod uwagę, że z wiekiem wzrasta zarówno zapadalność na choroby jamy ustnej<sup>1</sup> jak i choroby układu sercowo-naczyniowego<sup>21</sup> prawdopodobieństwo, iż pacjent wymagający interwencji dentystrycznej będzie również przyjmował ASA bądź inne leki przeciwpłytkowe w populacji osób starszych jest istotne.

W kolejnym akapicie przedstawiamy badania i wnioski dotyczące bezpieczeństwa zabiegu w takich okolicznościach.

### **Wyniki badań porównujące powikłania krwotoczne operacji w trakcie i po przerwaniu terapii przeciwpłytkowej**

Wszystkie przeanalizowane przez nas badania wykazały, iż mimo istnienia ryzyka krwawienia w przypadku podjęcia leczenia zabiegowego bez wcześniejszego odstawienia leków przeciwpłytkowych- zarówno w przypadku przyjmowania samego ASA jak i przy DAPT, ryzyko poważnych powikłań nie jest istotne klinicznie. W badaniu opublikowanym przez Doganay et al. (2018) w *The Journal of the American Dental Association*<sup>7</sup>, w którym pod kątem krwawień obserwowano 168 pacjentów po ekstrakcji 1 lub kilku zębów oraz 54 pacjentów po drobnych zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy ustnej, ogólna częstość krwawień wynosiła 4,9 %, z czego 3,6% pacjentów doświadczyło łagodnego, a 1,3% umiarkowanego krwawienia. Wszyscy uczestnicy badania przyjmowali co najmniej jeden lek przeciwpłytkowy, a częstość krwawień była najmniejsza w grupie stosującej jedynie ASA

(3,2%) - jednocześnie była to najliczniejsza grupa pacjentów badanych, zaś największa w grupie osób w trakcie podwójnej terapii przeciwplatekowej (8,7%). Warto zaznaczyć, że różnice te nie były statystycznie istotne. Zaistniałe powikłania krwotoczne były możliwe do opanowania za pomocą opatrunku z gazy lub, w razie jego nieskuteczności po 30 minutach ucisku, metodami takimi jak: opatrunek kolagenowy, opatrunek z oksydowanej celulozy, szycie chirurgiczne, koagulacja, kompresja gazą nasączaną preparatem kwasu traneksamowego. Nie zaobserwowano ani jednego przypadku przedłużonego lub niedającego się powstrzymać za pomocą wyżej wymienionych sposobów krwawienia.

Podobne wnioski są wynikiem prospektywnego badania klinicznego Bajkin et al. (2014) opublikowanego w *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Grupa badawcza obejmowała 160 pacjentów poddawanych ekstrakcji zębów, spośród których 43 przyjmowało 2 leki przeciwplatekowe, pozostali zaś jeden, z czego 84 osoby ASA. W grupie kontrolnej znalazło się 105 zdrowych uczestników, którzy poddani byli porównywalnej liczbie zabiegów usunięcia zębów- były to każdorazowo proste ekstrakcje z zastosowaniem miejscowej hemostazy z użyciem gąbek kolagenowych. Pooperacyjnie nie wykazano istotnej różnicy w krwawieniu między grupami pacjentów, jednak w grupie kontrolnej nie było konieczności chirurgicznego szycia rany po zastosowaniu hemostazy, czego wymagało 6,8% pacjentów w grupie przyjmującej dwa leki przeciwplatekowe oraz 1,6% pacjentów stosujących jeden lek przeciwplatekowy. Jeden pacjent z grupy otrzymującej DAPT po ekstrakcji 3 zębów trzonowych zgłosił się ponownie do kliniki w dniu zabiegu z powodu krwawienia, które zostało bez trudności opanowane za pomocą standardowej hemostazy miejscowej i szwu chirurgicznego.

Shenoy et al. (2019)<sup>11</sup> odnosząc się do powszechnego zjawiska odstawiania leków przeciwplatekowych przed zabiegiem przeprowadzili prospektywne badanie porównawcze obejmujące 170 osób o udokumentowanej chorobie wieńcowej, przyjmujących przewlekłe niskie dawki ASA albo Kropidogrelu od co najmniej 10 lat. Uczestników przydzielono na dwie grupy liczące po 85 osób; w Grupie 1 przerwano terapię przeciwplatekową 5 dni przed ekstrakcją pojedynczego zęba trzonowego, natomiast w Grupie 2 utrzymano dotychczasowe leczenie przez cały okres okołozabiegowy. W obu grupach wdrożono te same techniki miejscowej hemostazy oraz wazokonstryktor obserwując jedynie nieistotną klinicznie różnicę w czasie krwawienia miejsca operowanego: u pacjentów w Grupie 2 był on średnio 35 sekund dłuższy niż w Grupie 1. Żaden z badanych nie prezentował krwawienia po 60 minutach ani w następnej dobie po zabiegu.

### **Wnioski i zalecenia**

Podeszły wiek nieodwracalnie wiąże się ze zwiększonym, szeroko pojętym ryzykiem zdrowotnym, czego sumarycznym rezultatem może być rozwinięcie klinicznego zespołu kruchości. Z tego względu priorytetowe w tej grupie pacjentów wydaje się wczesne rozpoznawanie i reagowanie na zagrożenia zdrowia, aby uniknąć amplifikacji objawów i nakładania się działań niepożądanych leczenia kilku odrębnych jednostek chorobowych, często współistniejących u osób w wieku podeszłym.

Współcześnie wciąż powracającym tematem dyskusji jest ryzyko stosowania przez starszych pacjentów leków przeciwplatekowych w okresie poprzedzającym bezpośrednio operacje stomatologiczne, ze względu na obawę wśród lekarzy o zwiększone ryzyko krwawienia. Takie postępowanie nie ma oparcia w obowiązujących wytycznych ani nie jest poparte rezultatami badań klinicznych. Pacjenci narażeni są na zbędną zwłokę w postępowaniu terapeutycznym, potencjalnie mogąca prowadzić do kollapsu zdrowotnego oraz na incydenty sercowo-naczyniowe wtórne do przerwania antyagregantów.

Badania dowodzą, iż rutynowe, nierozległe operacje stomatologiczne można bezpiecznie przeprowadzać u pacjentów przyjmujących długotrwałe leki przeciwplatekowe (ASA), bez przerywania lub zmiany tych leków. Tacy pacjenci nie mają istotnie zwiększonego ryzyka przedłużonego lub nadmiernego krwawienia pooperacyjnego, nie dającego się opanować środkami miejscowej hemostazy.

DAPT może nasilić krwotok pooperacyjny, który można jednak kontrolować stosując metody wzmacniające hemostazę, między innymi zakładając szew chirurgiczny.

Ryzyko krwawienia w przypadku egzodoncji jest na ogół mniejsze niż ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowozatorowych z powodu zaprzestania leczenia, zatem zgodnie ze współczesną wiedzą medyczną zaleca się kontynuację prowadzonej przed zabiegiem terapii przeciwplatekowej przez cały okres okołoperacyjny.

### **Po wnioskach**

Wkład Autorski:

Konceptualizacja, MW; Dochodzenie, JB, MK i MP; Pisanie —oryginalne przygotowanie projektu, KD, MP i MW recenzja i edycja, JB i MK; Nadzór, KD i MW. Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się na opublikowaną wersję manuskryptu.

#### Finansowanie

Badania te nie otrzymały żadnego zewnętrznego finansowania.

#### Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej

Nie dotyczy.

#### Oświadczenie o świadomej zgodzie

Nie dotyczy.

#### Oświadczenie o dostępności danych

Nie dotyczy.

#### Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

#### Bibliografia

1. World report on Ageing And HeAlth. Published online 2015. Accessed March 29, 2023. [www.who.int](http://www.who.int)
2. Krishnan B, Shenoy NA, Alexander M. Exodontia and antiplatelet therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(10):2063-2066. doi:10.1016/J.JOMS.2008.06.027
3. Shenoy A, Panicker P, Vijayan A, George AL. Prospective Comparative Evaluation of Post-extraction Bleeding in Cardiovascular-Compromised Patients with and without Antiplatelet Medications. *J Maxillofac Oral Surg.* 2021;20(3):486-495. doi:10.1007/S12663-019-01315-9
4. Oral Anticoagulant and Antiplatelet Medications and Dental Procedures | American Dental Association. Accessed April 22, 2023. <https://www.ada.org/resources/research/science-and-research-institute/oral-health-topics/oral-anticoagulant-and-antiplatelet-medications-and-dental-procedures>
5. Rossini R, Musumeci G, Capodanno D, et al. Perioperative management of oral antiplatelet therapy and clinical outcomes in coronary stent patients undergoing surgery. Results of a multicentre registry. *Thromb Haemost.* 2015;113(2):272-282. doi:10.1160/TH14-05-0436
6. Redfors B, Kirtane AJ, Liu M, et al. Dual Antiplatelet Therapy Discontinuation, Platelet Reactivity, and Adverse Outcomes After Successful Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15(8):797-806. doi:10.1016/J.JCIN.2022.01.300
7. Doganay O, Atalay B, Karadag E, Aga U, Tugrul M. Bleeding frequency of patients taking ticagrelor, aspirin, clopidogrel, and dual antiplatelet therapy after tooth extraction and minor oral surgery. *J Am Dent Assoc.* 2018;149(2):132-138. doi:10.1016/J.ADAJ.2017.09.052
8. Schreuder WH, Peacock ZS. Antiplatelet therapy and exodontia. *J Am Dent Assoc.* 2015;146(11):851-856. doi:10.1016/J.ADAJ.2015.04.024
9. Li L, Zhang W, Yang Y, Zhao L, Zhou X, Zhang J. Dental management of patient with dual antiplatelet therapy: a meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2019;23(4):1615-1623. doi:10.1007/S00784-018-2591-Y
10. Bajkin B V., Urosevic IM, Stankov KM, Petrovic BB, Bajkin IA. Dental extractions and risk of bleeding in patients taking single and dual antiplatelet treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015;53(1):39-43. doi:10.1016/J.BJOMS.2014.09.009

11. Shenoy A, Panicker P, Vijayan A, George AL. Prospective Comparative Evaluation of Post-extraction Bleeding in Cardiovascular-Compromised Patients with and without Antiplatelet Medications. *J Maxillofac Oral Surg.* 2021;20(3):486-495. doi:10.1007/S12663-019-01315-9
12. Offermanns S. Activation of Platelet Function Through G Protein-Coupled Receptors. Published online 2006. doi:10.1161/01.RES.0000251742.71301.16
13. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *Vascul Pharmacol.* 2019;113:1-8. doi:10.1016/J.VPH.2018.10.008
14. Jeffreys Diarmuid, Recorded Books Inc. Aspirin : the Remarkable Story Of A Wonder Drug. Published online 2008. Accessed March 12, 2023. <https://web.archive.org/web/20181124232342/https://books.google.com/books/about/Aspirin.html?hl=de&id=a9gkBwAAQBAJ>
15. RANDOMISED TRIAL OF INTRAVENOUS STREPTOKINASE, ORAL ASPIRIN, BOTH, OR NEITHER AMONG 17 187 CASES OF SUSPECTED ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: ISIS-2. *The Lancet.* 1988;332(8607):349-360. doi:10.1016/S0140-6736(88)92833-4
16. Thérout P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, Heparin, or Both to Treat Acute Unstable Angina. *New England Journal of Medicine.* 1988;319(17):1105-1111. doi:10.1056/NEJM198810273191701
17. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European As. *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-260. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHX419
18. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *New England Journal of Medicine.* 2018;379(16):1509-1518. doi:10.1056/NEJMoa1805819
19. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1499-1508. doi:10.1056/NEJMOA1800722
20. Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej. Accessed March 16, 2023. [https://ptkardio.pl/wytyczne/14-wytyczne\\_esc\\_dotyczace\\_prewencji\\_chorob\\_ukladu\\_sercowo\\_naczyniowego\\_w\\_praktyce\\_klinicznej](https://ptkardio.pl/wytyczne/14-wytyczne_esc_dotyczace_prewencji_chorob_ukladu_sercowo_naczyniowego_w_praktyce_klinicznej)
21. Wytyczne ESC 2021 dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej. Accessed March 16, 2023. [https://ptkardio.pl/wytyczne/42-wytyczne\\_esc\\_2021\\_dotyczace\\_prewencji\\_chorob\\_ukladu\\_sercowo\\_naczyniowego\\_w\\_praktyce\\_klinicznej](https://ptkardio.pl/wytyczne/42-wytyczne_esc_2021_dotyczace_prewencji_chorob_ukladu_sercowo_naczyniowego_w_praktyce_klinicznej)
22. Grimm R, McNeil JJ, Applegate W, et al. Study design of ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE): A randomized, controlled trial. *Contemp Clin Trials.* 2013;36(2):555-564. doi:10.1016/J.CCT.2013.09.014
23. Gabrys T, Bajorek A, Malinowska-Lipień I. Zespół słabości – zasadniczy problem zdrowotny osób starszych. Część I. *Gerontologia Polska 2015, 1, 29-33.* 2015;1:29-33.
24. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research Agenda for Frailty in Older Adults: Toward a Better Understanding of Physiology and Etiology: Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(6):991-1001. doi:10.1111/J.1532-5415.2006.00745.X
25. Pilotto A, Custodero C, Maggi S, Polidori MC, Veronese N, Ferrucci L. A multidimensional approach to frailty in older people. *Ageing Res Rev.* 2020;60:101047. doi:10.1016/J.ARR.2020.101047
26. Lee H, Lee E, Jang IY. Frailty and Comprehensive Geriatric Assessment. *J Korean Med Sci.* 2020;35(3). doi:10.3346/JKMS.2020.35.E16
27. Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, et al. Frailty Consensus: A Call to Action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(6):392. doi:10.1016/J.JAMDA.2013.03.022
28. Avila M, Ojcius DM, Yilmaz Ö. The Oral Microbiota: Living with a Permanent Guest. *DNA Cell Biol.* 2009;28(8):405. doi:10.1089/DNA.2009.0874
29. Scannapieco FA. The oral microbiome: Its role in health and in oral and systemic infections. *Clin Microbiol Newsl.* 2013;35(20):163-169. doi:10.1016/J.CLINMICNEWS.2013.09.003
30. Thayer W. Thayer: Studies on bacterial (infective) endocarditis - Google Scholar. Studies on bacterial (infective) endocarditis. Johns Hopkins Hosp Rep. 1926. Published 1926. Accessed April 10, 2023. [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?journal=Johns+Hopkins+Hosp+Rep&title=Studies+on+bacterial+\(infective\)+endocarditis&author=WS+Thayer&volume=22&publication\\_year=1926&pages=1-8&](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Johns+Hopkins+Hosp+Rep&title=Studies+on+bacterial+(infective)+endocarditis&author=WS+Thayer&volume=22&publication_year=1926&pages=1-8&)
31. Meurman JH, Bascones-Martinez A. Oral Infections and Systemic Health-More than Just Links to Cardiovascular Diseases. doi:10.3290/j.ohpd.b1993965
32. Sabharwal A, Stellrecht E, Scannapieco FA. Associations between dental caries and systemic diseases: a scoping review. *BMC Oral Health.* 2021;21(1). doi:10.1186/S12903-021-01803-W

33. Di Stefano M, Polizzi A, Santonocito S, Romano A, Lombardi T, Isola G. Impact of Oral Microbiome in Periodontal Health and Periodontitis: A Critical Review on Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9). doi:10.3390/IJMS23095142
34. Sanz M, Herrera D, Kepschull M, et al. Treatment of stage I-III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2020;47(Suppl 22(Suppl 22)):4-60. doi:10.1111/JCPE.13290
35. Möller B, Bender P, Eick S, et al. Treatment of severe periodontitis may improve clinical disease activity in otherwise treatment-refractory rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(1):243. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEZ287
36. Jańczuk Z. *Stomatologia Zachowawcza Zarys Kliniczny.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2002.
37. Botelho MPJ, MacIel SM, Cerci Neto A, Dezan CC, Fernandes KBP, De Andrade FB. Cariogenic microorganisms and oral conditions in asthmatic children. *Caries Res.* 2011;45(4):386-392. doi:10.1159/000330233
38. Ergöz N, Seymen F, Gencay K, et al. Genetic Variation in Ameloblastin Is Associated with Caries in Asthmatic Children. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2014;15(3):211. doi:10.1007/S40368-013-0096-6
39. Cardoso AMR, Gomes LN, Silva CRD, et al. Dental caries and periodontal disease in Brazilian children and adolescents with cerebral palsy. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;12(1):335-353. doi:10.3390/IJERPH120100335
40. Paszynska E, Dmitrzak-Węglarz M, Perczak A, et al. Excessive Weight Gain and Dental Caries Experience among Children Affected by ADHD. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(16):1-12. doi:10.3390/IJERPH17165870
41. Bartlett D, O'Toole S. Tooth wear and aging. *Aust Dent J.* 2019;64(S1):S59-S62. doi:10.1111/ADJ.12681
42. Bartlett D. A new look at erosive tooth wear in elderly people. *J Am Dent Assoc.* 2007;138(Suppl(9 SUPPL.)):S21-S25. doi:10.14219/JADA.ARCHIVE.2007.0356
43. Loomans B, Opdam N, Attin T, et al. Severe Tooth Wear: European Consensus Statement on Management Guidelines. *J Adhes Dent.* 2017;19(2):111-119. doi:10.3290/J.JAD.A38102
44. Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: A randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth.* 2010;104(3):305-312. doi:10.1093/bja/aeq003
45. Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, et al. Prevalence, predictors, and long-term prognosis of premature discontinuation of oral antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation. *American Journal of Cardiology.* 2011;107(2):186-194. doi:10.1016/j.amjcard.2010.08.067
46. Václavík J, Táborský M. Antiplatelet therapy in the perioperative period. *Eur J Intern Med.* 2011;22(1):26-31. doi:10.1016/j.ejim.2010.10.007
47. Campos N de, Furlaneto F, Buischi YDP, Campos N de, Furlaneto F, Buischi YDP. Bleeding in Dental Surgery. *Contemporary Applications of Biologic Hemostatic Agents across Surgical Specialties - Volume 2 [Working Title].* Published online November 6, 2019. doi:10.5772/INTECHOPEN.89992
48. Sanz M, Herrera D, Kepschull M, et al. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2020;47(Suppl 22):4. doi:10.1111/JCPE.13290
49. Passarelli PC, Pagnoni S, Piccirillo GB, et al. Reasons for Tooth Extractions and Related Risk Factors in Adult Patients: A Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(7). doi:10.3390/IJERPH17072575
50. Tooth Wear Guidelines for the BSRD. Accessed April 22, 2023. www.dentsplysirona.com/pbactiveuk
51. Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, Douketis JD. Perioperative management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost.* 2016;14(5):875-885. doi:10.1111/JTH.13305
52. Kaplovitch E, Dounaevskaia V. Treatment in the dental practice of the patient receiving anticoagulation therapy. *J Am Dent Assoc.* 2019;150(7):602-608. doi:10.1016/J.ADAJ.2019.02.011