

Direktni oralni antikoagulansi u stomatološkoj praksi

Nekić, Jurica

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:781795>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#) / [Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-06**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu
Stomatološki fakultet

Jurica Nekić

DIREKTNI ORALNI ANTIKOAGULANSI U STOMATOLOŠKOJ PRAKSI

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2022.

Rad je ostvaren na Katedri za internu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Petar Gaćina, Katedra za internu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Lektorica hrvatskog jezika: Marija Pepelko, prof. savjet. za hrvatski jezik

Lektor engleskog jezika: Matko Marković, mag. educ. philol. angl. et mag. educ. hist.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 27 stranica

2 tablice

0 slika

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Sve su ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu izvorni doprinos autora diplomskog rada, osim drukčije navedenih. Autor ovoga rada odgovoran je za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala

Zahvaljujem svom mentoru izv. prof. dr. sc. Petru Gaćini na pomoći, savjetima, povjerenju i strpljenju tijekom pripreme i pisanja ovog rada koji mi je bio izazov i poticaj za dublje promišljanje stručnih tema i problema.

Hvala mojoj obitelji – majci Evi, ocu Siniši i baki Nevenki, koji su oduvijek bezuvjetno stajali uz mene i podupirali me moralno i materijalno, posebice tijekom odrastanja i studiranja.

Hvala mojoj zaručnici Ivani na ljubavi, ohrabrenju i podršci kad mi je bilo najteže.

Nadasve hvala dragom Bogu za sve što jesam i što imam!

DIREKTNI ORALNI ANTIKOAGULANSI U STOMATOLOŠKOJ PRAKSI

Sažetak

Direktni oralni antikoagulantni lijekovi relativno su novi lijekovi na tržištu. Indicirani su za liječenje i prevenciju nekih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. Na tržištu su trenutno dostupna 4 DOAK-a, a to su: dabigatran (Pradaxa®), rivaroksaban (Xarelto®), apiksaban (Eliquis®) i edoksaban (Lixiana®). Dabigatran je direktni blokator trombina, a rivaroksaban, apiksaban i edoksaban direktni su blokatori FXa. U ovom trenutku ne postoje specifični testovi za određivanje djelotvornosti ovih lijekova, kao što je slučaj u bolesnika liječenih antagonistima vitamina K. Zbog svojih poboljšanih svojstava i jednostavnijeg korištenja, DOAC-i se sve više primjenjuju. Trenutno ima relativno malo podataka o ovim lijekovima u stomatološkoj praksi, što često dovodi do nejasnoća u postupanju prema tim bolesnicima. Konsenzus u literaturi je takav da se terapija DOAC-ima u većini slučajeva ne prekida jer prekid terapije povećava rizik od tromboembolijskog incidenta i od većeg je značaja u odnosu na krvarenje koje se u pravilu rješava mjerama lokalne hemostaze. U bolesnika koji trebaju biti podvrgnuti ekstenzivnijim zahvatima i onih koji imaju neko pridruženo stanje koje ih svrstava u skupinu povećanog rizika za krvarenje, terapija može biti prekinuta uz konzultaciju s nadležnim liječnikom.

Ključne riječi: DOAK, krvarenje, stomatologija, hemostaza

DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN DENTAL PRACTICE

Summary

The direct oral anticoagulant medicaments (later found as DOAC's) are a relatively novel concept on the current medical market. Their administration is intended for both treatment, and prevention of certain cardiovascular and cerebrovascular diseases. As of now, there are four prevalent medicaments: dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®), and edoxaban (Lixiana®). Dabigatran is utilized as a direct inhibitor of thrombin, while the rest of the listed substances are applied as FXa inhibitors. At this particular moment in time there are no specific tests that would precisely define the coagulation status with patients who actively use these drugs, unlike with patients that were prescribed a vitamin K antagonists. Due to their improved properties and ease of use, DOAC's are being prescribed more and more. We currently have relatively little data on these drugs in dental practice and this often leads to ambiguities in the treatment of these patients. The consensus in the literature is that DOAC therapy is not discontinued in most cases, as discontinuation of therapy increases the risk of thromboembolic events and is of greater importance in relation to bleeding, which is usually resolved by local hemostasis measures. With patients who are in need of a more comprehensive medical procedure, or with patients who have underlying conditions that may lead to severe hemorrhaging, the therapy may be terminated after consulting with the supervising physician.

Key words: DOAC, bleeding, dentistry, hemostasis

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. DIREKTNI ORALNI ANTIKOAGULANSI U STOMATOLOŠKOJ PRAKSI.....	3
2.1. Hemostaza.....	4
2.1.1. Vazokonstriksijska faza.....	4
2.1.2. Primarna hemostaza.....	4
2.1.3. Sekundarna hemostaza.....	5
2.1.3.1. Vanjski put zgrušavanja.....	5
2.1.3.2. Unutarnji put zgrušavanja.....	5
2.1.4. Fibrinoliza.....	6
2.2. Direktni oralni antikoagulansi.....	7
2.2.1. Dabigatran.....	7
2.2.2. Rivaroksaban.....	8
2.2.3. Apiksaban.....	8
2.2.4. Edoksaban.....	9
2.2.5. Procjena težine krvarenja i djelotvornosti DOAK-a.....	9
2.3. Smjernice za rad s bolesnicima na direktnim oralnim antikoagulansima.....	10
2.4. Mjere hemostaze u stomatološkoj ordinaciji.....	12
2.4.1. Jodoform gaza.....	12
2.4.2. Traneksamična kiselina.....	12
2.4.3. Spužvaste tvari.....	12
2.4.4. Oksidirana regenerirana celuloza.....	13
2.4.5. Kolagen.....	13
2.4.6. Fibrinsko ljepilo.....	13
2.4.7. Koštani vosak.....	13
2.4.8. Željezni sulfat.....	14
2.4.9. Kalcijev sulfat.....	14
2.4.10. Biokompatibilni polimer.....	14
3. RASPRAVA.....	15
4. ZAKLJUČAK.....	18
5. LITERATURA.....	20
6. ŽIVOTOPIS.....	26

Popis skraćenica

ADP – adenzin difosfat

aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

ATP – adenzin trifosfat

CVI – cerebrovaskularni inzult

DOAK – direktni oralni antikoagulans

DVT – duboka venska tromboza

FIII – koagulacijski faktor III/tromboplastin

FIX – faktor IX

FIXa – aktivirani faktor IX

FV – faktor V

FVII – faktor VII

FVIIa – aktivirani faktor VII

FVIIIa – aktivirani faktor VIII

FX – faktor X

FXa – aktivirani faktor X

FXI – faktor XI

FXIa – aktivirani faktor XI

FXII – faktor XII/Hagemanov faktor

FXIIa – aktivirani faktor XII

INR – internacionalni normalizirani omjer

NOAK – novi oralni antikoagulans

PE – plućna embolija

PV – protrombinsko vrijeme

RH – Republika Hrvatska

TV – trombinsko vrijeme

VTE – venska tromboza

vWF – von Willebrandov faktor

1. UVOD

Krvarenje zbog stomatoloških zahvata neizbježna je i svakodnevna pojava u kliničkom radu. S krvarenjem se susrećemo u svim područjima stomatologije, od restaurativnih postupaka koji uključuju duboku subgingivnu preparaciju ili postavljanje interdentalne matrice, parodontološke subgingivne manipulacije pa do oralno kirurških zahvata. Najprofuznija krvarenja u pravilu su uzrokovana kirurškim zahvatima kao što su npr., ekstrakcija zuba ili odizanje mukogingivnog režnja. Uzevši u obzir da stomatološki zahvati učestalo izazivaju poremećaje u hemostazi, postavlja se pitanje što činiti i kako postupati s bolesnicima koji koriste protuzgrušavajuću terapiju.

Danas se u Republici Hrvatskoj (RH), uz već dobro poznate antagoniste vitamina K, kao što je varfarin (Martefarin[®]) koriste novi oralni protuzgrušavajući lijekovi, primjerice: dabigatran (Pradaxa[®]), rivaroksaban (Xarelto[®]), apiksaban (Eliquis[®]) i najnoviji edoksaban (Lixiana[®]).

Uloga protuzgrušavajućih lijekova nezamjenjiva je u prevenciji i liječenju tromboembolijskih bolesti. Uz činjenicu da te bolesti imaju visoku stopu incidenije i mortaliteta u općoj populaciji, kako u svijetu tako i u Hrvatskoj, jasno je da predstavljaju značajan zdravstveni i društveni problem (1,2).

Od ostalih lijekova s učinkom na zgrušavanje krvi, koji se uzimaju peroralno, treba spomenuti: acetilsalicilnu kiselinu (Aspirin[®]), klopidogetrel (Plavix[®]), tiklodipin (Ticlid[®]), cilostazol (Pletal[®]) i dipiridamol (Persantine[®]).

U ovom radu bit će opisani patofiziološki mehanizmi zgrušavanja krvi te izneseni podaci o direktnim oralnim antikoagulansima. Uz to, bit će iznesen protokol i smjernice o postupanju s bolesnicima na terapiji direktnim oralnim antikoagulansima kao i mjere hemostaze.

2. DIREKTNI ORALNI ANTIKOAGULANSI U STOMATOLOŠKOJ PRAKSI

2.1. Hemostaza

Hemostaza je fiziološki odgovor organizma, koji nastaje kao reakcija na prekid kontinuiteta ili ozljedu krvne žile, a rezultira stvaranjem ugruška i prekidom krvarenja. Hemostaza predstavlja ekvilibrij između dvaju patološka stanja, hipokoagulabilnosti i hiperkoagulabilnosti krvi. Čimbenici hemostaze su: trombociti, faktori zgrušavanja, endotel i inhibicijski mehanizmi (3). Organizam hemostazu uspostavlja uz pomoć nekoliko mehanizama: stezanje žile (vazokonstriksijska faza), stvaranje trombocitnog čepa (primarna hemostaza) i stvaranje konačnog ugruška (sekundarna hemostaza) (4).

2.1.1. Vazokonstriksijska faza

Odmah po ozljedi krvne žile dolazi do stezanja glatkog mišićja u njezinoj stijenci. Svrha toga je smanjenje istjecanja krvi iz ozlijeđene žile. Vazokonstrikcija nastaje zbog lokalnih kontrakcija mišića krvne žile potaknutih vanjskim oštećenjem, živčanih refleksa posredovanih bolnim ili drugim osjetnim impulsima iz ozlijeđene žile ili okolnog tkiva te lokalnih autakoidnih čimbenika iz oštećenog tkiva i trombocita (tromboksen A_2 , adenzin difosfata (ADP), serotonin) (4,5).

2.1.2. Primarna hemostaza

U ovoj fazi glavnu ulogu imaju trombociti. Trombociti ili krvne pločice su stanice u krvi, koje nastaju u koštanoj srži iz megakariocita. Nemaju staničnu jezgru te se ne mogu dijeliti. Njihov poluvijek u krvi iznosi otprilike 8 do 12 dana te ih iz cirkulacije uklanjaju makrofazi. Normalan broj trombocita u krvi je $150 - 300 \times 10^9/L$. Trombociti u svojoj citoplazmi sadrže kontraktilne bjelancevine kao što su: aktin, miozin i trombostenin. Mitohondriji i enzimski sustavi prisutni u trombocitima stvaraju adenzin trifosfat (ATP), ADP, prostaglandine, čimbenik stabilizacije fibrina i čimbenik rasta. Trombocitna stanična membrana izgrađena je od glikoproteinskog omotača koji ne dopuštaju prijanjanje trombocita na netaknuti endotel, ali zato uzrokuje njihovo prijanjanje na oštećene stanice endotela i eksponirani kolagen krvne žile (4).

Dolaskom u kontakt s oštećenjem na krvnoj žili, trombociti počinju bubriti i poprimaju nepravilan zrakasti oblik. Trombocitna membrana postaje ljepljiva pa tako promijenjeni trombociti prijanjaju za von Willebrandov faktor (vWF) i tkivni kolagen. Već spomenuti tromboksen A_2 i ADP potiču vazokonstrikciju i privlače okolne trombocite te tako počinje agregacija trombocita i stvaranje trombocitnog čepa (4).

2.1.3. Sekundarna hemostaza

Formacija ugruška započinje već nakon 15 do 20 sekundi od ozljede i sastoji se od tri faze: stvaranje aktivatora protrombina, pretvorba protrombina u trombin i pretvorba fibrinogena u fibrin (4).

Stvaranje aktivatora protrombina niz je kaskadnih reakcija i sastoji se od vanjskog puta koji započinje oštećenjem krvne žile ili okolnih tkiva, te unutarnjeg puta koji započinje u krvi. Vanjski i unutarnji put zgrušavanja na kraju čine jedan zajednički put koji omogućuje pretvorbu protrombina u trombin. Glavni čimbenici u oba puta su faktori zgrušavanja krvi. Vanjski put zgrušavanja znatno je brži te zgrušavanje može nastati već za 15 sekundi, dok je unutarnji put sporiji i treba barem 1 – 6 minuta za zgrušavanje krvi (4,5).

2.1.3.1. Vanjski put zgrušavanja

Vanjski put zgrušavanja započinje u trenutku oštećenja krvne žile i dodiranjem krvi s perivaskularnim tkivom. U tom trenutku dolazi do otpuštanja tkivnog faktora (tromboplastin ili koagulacijski faktor III; FIII). Tromboplastin je kompleks koji sadrži fosfolipide oslobođene ozljedom stanica i lipoproteinski kompleks. Lipoproteinski kompleks spaja se s faktorom VII (FVII) te u prisutnosti kalcijevih iona aktivira faktor X (FX) pa tako nastaje aktivirani faktor X (FXa). FXa u kombinaciji s faktorom V (FV) i tkivnim fosfolipidima stvara aktivator protrombina. Kroz nekoliko sekundi uz pomoć kalcijevih iona razgrađuje se protrombin i nastaje trombin. Progresijom samog zgrušavanja trombin povratno aktivira FV te se još više ubrzava aktivacija protrombina (4).

2.1.3.2. Unutarnji put zgrušavanja

Izlaganjem krvi kolagenu ili njenim kontaktom sa stranom površinom započinje unutarnji put zgrušavanja. Tako dolazi do aktivacije faktora XII (Hagemanov faktor; FXII) u aktivirani oblik faktora XII (FXIIa). Uz to dolazi do otpuštanja trombocitnih fosfolipida koji sadrže lipoprotein trombocitni faktor 3 (4,5). Uz pomoć kininogena velike molekularne mase FXIIa aktivira faktor XI (FXI), a cijeli taj proces ubrzan je prekalikreinom. Zatim aktivirani faktor XI (FXIa) aktivira faktor IX (FIX). Aktivirani faktor IX (FIXa) zajedno s aktiviranim faktorom VIII (FVIIIa) i trombocitnim fosfolipidima te trombocitnim faktorom 3 aktivira FX. Zatim slijedi korak identičan onom iz vanjskog puta. FXa u interakciji s FV i trombocitnim ili tkivnim fosfolipidima stvara aktivator protrombina. Djelovanjem kalcijevih iona počinje razgradnja protrombina u trombin (4).

Protrombin je nestabilan protein koji se neprekidno stvara u jetri uz prisustvo vitamina K. Pretvorbom protrombina u trombin, nakon 10 – 15 sekundi trombin omogućuje umrežavanje fibrinogena u fibrinske niti. Fibrinogen je bjelančevina plazme koja također nastaje u jetri. Zahvaljujući svojoj velikoj molarnoj masi ne može proći u međustaničnu tekućinu, te se stoga ona ne zgrušava (4).

Trombin djeluje tako da od fibrinogena odcijepi četiri peptida i stvori molekulu fibrinskog monomera. Taj novonastali monomer povezuje se s drugim monomerima i tvori duge fibrinske niti koje čine kostur ugruška. Fibrinske niti stabilizira faktor stabilizacije fibrina, tj. faktor XIII koji aktivira trombin te tako učvršćuje novonastali ugrušak (4,5). Fibrinske niti ostvaruju blizak dodir s oštećenim stjenkama krvnih žila te na taj način onemogućuju krvarenje. Nakon nekoliko minuta od početka stvaranja ugruška dolazi do retrakcije samog ugruška. Za to su odgovorni trombociti koji kontrakcijom svojih aktinskih i miozinskih niti omogućuju približavanje rubova rane (4).

Cijeljenje nakon jednom stvorenog krvnog ugruška može ići na dva načina. Ako postoji veće oštećenje, dolazi do migracije fibroblasta u ugrušak i do organizacije veziva. Druga mogućnost je da se ugrušak razgradi djelovanjem plazmina. Na taj način krvotok biva ponovno uspostavljen u manjim krvnim žilama (4).

2.1.4. Fibrinoliza

Plazminogen je plazmatska bjelančevina koja ima ulogu u razgradnji formiranog ugruška. Sintetizira se u jetri, a aktivira se pomoću tkivnog tromboplastina i humoralnih prekursora koji cirkuliraju u krvi (4,5). Jednom aktiviran plazminogen prelazi u plazmin koji uklanja formirani ugrušak. Do te pretvorbe dolazi nekoliko dana nakon što je ugrušak zaustavio krvarenje. Plazmin razgrađuje fibrinogen i fibrinske niti, FV, FVIII, FXII i protrombin (4).

Fibrin u usnoj šupljini može se razgraditi ili plazminom iz krvi ili pomoću aktivatora plazminogena koji se nalazi u ustima. U literaturi se navodi postojanje aktivatora fibrinolize i odsutnost inhibitora fibrinolize u slini (5). U bolesnika s upalom parodontnog tkiva primijećena je pojačana fibrinolitička aktivnost u gingivnoj tekućini (5,6).

2.2. Direktni oralni antikoagulansi

Direktni oralni antikoagulansi (DOAK), poznati i kao novi oralni antikoagulansi (NOAK) relativno su novi lijekovi na tržištu. Indicirani su za primjenu u sljedećim stanjima:

1. za prevenciju venske tromboembolije (VTE) nakon kirurškog zahvata ugradnje endoproteze koljena ili kuka,
2. za prevenciju i liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE);
3. za prevenciju rekurirajuće VTE,
4. za prevenciju cerebrovaskularnog infarkta (CVI),
5. za prevenciju sustavne embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija ili fibrilacijom atrija, koja se pojavljuje bez prisustva bolesti ili reparacije mitralnog zalistka, mehaničke ili bioprostetičke valvule na mitralnom ušću, a koji imaju jedan ili više rizičnih čimbenika kao što je prethodni CVI, hipertenzija, šećerna bolest i zatajenje srca (7 – 10).

Tablici 1. prikazuje podjelu DOAK-a prema mehanizmu djelovanja (7 – 10).

Tablica 1. Podjela DOAK-a prema mehanizmu djelovanja.

Izravni inhibitor trombina	Izravni inhibitori FXa
Dabigatran (Pradaxa [®] , Boehringer Ingelheim, Njemačka)	Rivaroksaban (Xarelto [®] ; Bayer, Njemačka)
	Apiksaban (Eliquis [®] ; Pfizer, SAD)
	Edoksaban (Lixiana [®] ; Daiichi-Sankyo, Japan)

2.2.1. Dabigatran

Aktivna tvar u dabigatranu je tzv. dabigatran eteksilat koji je predlijek dabigatrana, a uz pomoć jetrenih enzima prelazi u svoj aktivni oblik. Dabigatran je reverzibilni, selektivni i izravni inhibitor trombina, koji onemogućava pretvorbu fibrinogena u fibrin (11).

Upotrebljava se kao profilaksa u bolesnika kod kojih postoji rizik od tromboembolije, a kojima je nedavno ugrađen umjetni kuk ili koljeno (doziranje 2x110 mg) (11,12). Također, koristi se za liječenje DVT i PE (doziranje 2x150 mg nakon najmanje 5 dana od početka terapije heparinom), redukciju rizika od ishemijskog CVI-a i sustavne embolije kod nevalvularne fibrilacije atrija (doziranje 2x150 mg).

Peroralno uzet dabigatran se vrlo brzo apsorbira i 34 – 35 % veže za bjelančevine plazme (13). U zdravih bolesnika očekivano vrijeme polueliminacije iznosi 12 – 14 sati, dok u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom to vrijeme može iznositi i do 27 sati (11). Prije

prepisivanja dabigatrana nužna je procjena bubrežne funkcije. Ako su bolesnici na dijalizi ili im je klirens niži od 15 mL/min, kontraindicirana je primjena dabigatrana (12, 14).

Zbog stabilnosti doziranja i predvidljive farmakokinetike nisu potrebne redovite hematološke pretrage radi kontrola djelotvornosti (11). Kao antidot koristi se idarucizumab, fragment humaniziranog monoklonskog protutijela. Njegovo djelovanje očituje se gotovo odmah i potpuno poništava protuzgrušavajući učinak (15). Od nuspojava opisani su simptomi gastritisa, blaža i teža krvarenja te vrlo rijetko alergijske reakcije. Kontraindicirana je istodobna primjena inhibitora P – glikoproteina (ketokonazol, ciklosporin i itakonazol) (11, 12).

2.2.2. Rivaroksaban

Rivaroksaban je reverzibilni, selektivni i izravni inhibitor FXa. Svojom djelovanjem prekida vanjski i unutarnji put zgrušavanja te tako onemogućuje stvaranje trombina (11).

Indiciran je za liječenje DVT i PE (2x15 mg tijekom 3 tjedna, a potom 1x20 mg) te kao tromboembolijska profilaksa kod bolesnika s nedavno ugrađenim umjetnim kukom ili koljenom (1x10 mg) te za prevenciju ishemijskog CVI-a i sustavne embolije kod nevalvularne fibrilacije atrija (1x20 mg) (12). Brzo se apsorbira nakon peroralne primjene. Dvije trećine lijeka budu metabolizirane u jetri preko enzima citokrom P450. U plazmi se 92 – 95 % lijeka veže za albumin. Iz organizma se eliminira bubrezima (66 %, od kojih 36 % nepromijenjeno) i stolicom (28 %, od kojih 7 % nepromijenjeno) (11). U zdravih odraslih bolesnika vrijeme polueliminacije iznosi 5 do 9 sati, dok kod starije populacije, zbog smanjene bubrežne funkcije, ono iznosi od 11 – 13 sati (11). Doziranje rivaroksabana ovisi o klirensu kreatinina. Kod klirensa većeg ili jednakog od 50 mL/min doza je 20 mg jednom dnevno. Kod klirensa između 15 i 49 mL/min doza se smanjuje na 15 mg dnevno. Kod klirensa ispod 15 mL/min upotreba rivaroksabana je kontraindicirana i preporuča se korištenje antagonista vitamina K (12). Do sada u Republici Hrvatskoj još nije odobren specifičan antidot za izravne inhibitore FXa, ali kao sredstvo za reverziju učinka lijeka može se primijeniti rekombinantni FVIIa ili koncentrat protrombinskog kompleksa (11). Najčešće nuspojave opisane uz ovaj lijek su mučnina te blaža i obilnija krvarenja. Kontraindicirana je istodobna primjena s inhibitorima CYP3A4 i P – glikoproteina (amiodaron, eritromicin i ketokonazol) (11, 12).

2.2.3. Apiksaban

Apiksaban pokazao se kao potentan, visokoselektivan inhibitor FXa. Uz slobodni FXa, inhibira i FXa koji je vezan za ugruške te inhibira aktivnost protrombinaze. Neizravno

inhibira nakupljanje trombocita uzrokovano trombinom. Inhibicijom aktivnosti FXa zaustavlja stvaranje trombina i ugruška (16). Indiciran je kao tromboembolijska profilaksa u bolesnika s nedavno ugrađenim umjetnim kukom ili koljenom (1x2,5 mg) za prevenciju ishemijskog CVI-a i sustavne embolije kod nevalvularne fibrilacije atrijske (2x5 mg) te liječenje DVT i PE (2x10mg u trajanju 7 dana, potom 2x5 mg) (12). Primijenjen *per os* maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže za 3 do 4 sata. Za bjelančevine plazme veže se oko 87 % lijeka. Polueliminacija traje 12 sati. Stolicom se izlučuje 55 % lijeka, a 28 % putem bubrega (14, 16). Doziranje ovisi o klirensu. Kod klirensa većeg ili jednakog od 50 mL/min primjenjuje se 5 mg dva puta dnevno, kod klirensa između 15 i 49 mL/min doza je 2,5 mg dva puta dnevno, a kod klirensa manjeg od 15 mL/min apiksaban je kontraindiciran. U bolesnika s bolestima jetre i udruženim poremećajem zgrušavanja ili u onih koji istovremeno koriste neki drugi protuzgrušavajući lijek, ne preporuča se korištenje apiksabana (12).

2.2.4. Edoksaban

Edoksaban je inhibitor FXa, koji se veže za FXa vezan za stvorene ugruške. Svojim djelovanjem inhibira pretvorbu protrombina u trombin (17).

Indiciran je kao profilaksa CVI-a i sustavne embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, za liječenje i sprječavanje DVT i PE (10).

Prije uvođenja edoksabana bolesnici koji se liječe zbog DVT ili PE trebaju biti najmanje 5 dana na parenteralnoj terapiji heparinom (18). Nakon toga primjenjuje se edoksaban u dozi od 60 mg jednom dnevno. U svrhu prevencije moždanog udara i sustavne embolije preporuča se 60 mg jednom dnevno. Ako bolesnici s nevalvularnom fibrilacijom atrijske ili VTE imaju klirens kreatinina između 15 i 50 mL/min, tjelesnu težinu ispod 60 kg ili istodobno koriste neki od inhibitora P – glikoproteina kao što su ciklosporin, dronedaron, eritromicin ili ketokonazol, doza se smanjuje na 30 mg jednom dnevno (18). Isto se odnosi na bolesnike s tjelesnom težinom ≤ 60 kg.

2.2.5. Procjena težine krvarenja i djelotvornosti DOAK-a

Za procjenu težine krvarenja i djelotvornosti DOAK-a bitno je znati o kojem se lijeku radi, doziranje, vrijeme primjene, funkcija bubrega i jetre te mjesto krvarenja i količina izgubljene krvi. Kao što je već ranije spomenuto, terapija DOAC-ima ne zahtijeva rutinsko praćenje djelotvornosti niti za to u kliničkoj praksi postoje specifični testovi. Testovi koji se inače koriste za procjenu djelotvornosti antagonista vitamina K i heparina, kao što su internacionalni normalizirani omjer, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) i

trombinsko vrijeme (TV), u bolesnika liječenih DOAC-ima nisu od većeg značaja (19). DOAC-i se u određenoj mjeri izlučuju putem bubrega pa ako bolesnik ima insuficijenciju bubrega i/ili jetre, postoji rizik od produljenog krvarenja (20). Iz toga proizlazi jasan zaključak da je prije uvođenja protuzgrušavajuće terapije DOAC-ima nužna procjena bubrežne i jetrene funkcije. Većina smjernica o doziranju DOAK-a procjenjuje funkciju bubrega Cockcroft Gault formulom jer je ta metoda procjene klirensa kreatinina korištena u velikom broju istraživanja o DOAC-ima. Također se koriste laboratorijska analiza krvne slike i testovi jetrene funkcije. Za potpuni prestanak protuzgrušavajućeg učinka lijeka treba proći najmanje pet poluvremena života, kao što prikazuje Tablica 2. (19, 21).

Tablica 2. Vrijeme polueliminacije i vrijeme potrebno za potpuni prestanak djelovanja DOAK-a.

	T/2	Potpuni prestanak protuzgrušavajućeg učinka
dabigatran	12 – 17 h	2,5 – 3,5 dana
rivaroksaban	5 – 9 h	1 – 2 dana
apiksaban	8 – 15 h	1,5 – 3 dana
edoksaban	6 – 11 h	1,3 – 2 dana

2.3. Smjernice za rad s bolesnicima na direktnim oralnim antikoagulansima u stomatološkoj praksi

S porastom broja bolesnika u kojih je indicirana protuzgrušavajuća terapija, uočava se i porast broja za to dostupnih lijekova. U ovom trenutku postoje značajni dokazi te jasnije određene i dobro poznate smjernice za stomatološke zahvate u bolesnika koji koriste „starije“ protuzgrušavajuće lijekove, kao što su varfarin i antitrombocitni lijekovi. Glede DOAK-a dokazi kojima raspolažemo još uvijek su limitirani. Trenutni konsenzus je da kod većine bolesnika nije potrebno mijenjati ili ukidati protuzgrušavajuću ili antitrombocitnu terapiju te da je kod takvih bolesnika dovoljno primijeniti mjere lokalne hemostaze (22). Poseban oprez potreban je kod bolesnika koji koriste višestruku protuzgrušavajuću terapiju ili uzimaju jedan protuzgrušavajući lijek, a boluju od nekih stanja odnosno koriste terapiju koja može povećati rizik od produljenog krvarenja. Takva stanja uključuju: zatajenje jetre, alkoholizam, zatajenje bubrega (posebno značajno kod DOAK-a), trombocitopenija, hemofilija ili drugi hematološki poremećaji kao i trenutna kemoterapija. U takvim stanjima stomatolozima se preporuča konzultacija o daljnjim terapijskim postupcima s bolesnikom

nadležnim liječnikom (23, 24). Sve moguće promjene terapije prije stomatološkog zahvata, trebale bi biti donesene uz konzultaciju s bolesnikovim liječnikom koji je tu terapiju odredio (25 – 28).

Prospektivne studije koje su istraživale različite protokole zbrinjavanja stomatoloških bolesnika koji koriste DOAK-e nisu nam pružile nikakve direktne dokaze (29 – 34). Također, iz tih studija ne možemo izvući konkretne zaključke o ishodu provedenih liječenja. Unatoč tome, kao što je u ovom radu već ranije spomenuto, u većini slučajeva nije potrebna izmjena režima protuzgrušavajuće terapije.

Smjernice Europskog društva za srčani ritam iz 2015. godine navode da prekid terapije DOAC-ima nije potreban ako zahvat uključuje ekstrakciju 1 – 3 zuba, parodontnu kirurgiju, inciziju apscesa ili ugradnju implantata (35).

Sustavni pregledni rad i meta-analiza iz 2019. godine o praćenju stomatoloških bolesnika na terapiji DOAC-ima uključivala je 21 istraživanje, od kojih ni jedno nije bilo randomizirano kliničko istraživanje (36). Šest istraživanja, koja su na kraju bila uključena u ovu meta-analizu, uspoređivala su ishode prekidanja i neprekidanja terapije DOAC-ima prije stomatološkog zahvata. Zaključeno je da ne postoji statistički značajna razlika u postoperativnom krvarenju između ljudi koji su nastavili, odnosno nisu nastavili terapiju DOAC-ima. Unatoč tome, autori upozoravaju da bi se dobiveni rezultati trebali tumačiti oprezno zbog niske kvalitete dokaza i malog broja ispitanika uključenih u istraživanje. Sustavni pregledni članak iz 2018. godine tražio je odgovor na pitanje kako sigurno postupati sa stomatološkim bolesnicima na protuzgrušavajućoj terapiji, kojima je indiciran zahvat s malim do umjerenim rizikom od krvarenja (37). Zahvati klasificirani s malim rizikom krvarenja uključivali su: primjenu lokalne anestezije, jednostavne restauracije, supragingivno uklanjanje kamenca i ekstrakciju jednog zuba. Zahvati srednjeg rizika za krvarenje klasificirani su kao: ekstrakcija dva do četiri zuba i operacija gingive oko 5 ili manje zubi. Kod svih bolesnika, neovisno je li zahvat kojem su podvrgnuti bio niskog ili srednjeg rizika za krvarenje, razine krvarenja bile su niske bez obzira je li protuzgrušavajuća terapija bila ukinuta ili ne. Sva krvarenja bila su zaustavljena lokalnim mjerama hemostaze.

Dva istraživanja iz 2015. godine predlažu da vrijeme od zadnje doze protuzgrušavajućeg lijeka do stomatološkog zahvata bude najdulje moguće, pogotovo u bolesnika kod kojih postoji značajan rizik od perioperativnog ili postoperativnog krvarenja (25, 38).

2.4. Mjere hemostaze u stomatološkoj ordinaciji

Stomatološki zahvati koji uzrokuju krvarenje mogu biti smatrani uspješno provedenima samo ako hemostaza bude uspostavljena. Normalno vrijeme za nastanak hemostaze poslije invazivnog stomatološkog zahvata je 15 – 20 minuta. Pojmovi koji su značajni za hemostazu su produljeno (primarno) i naknadno (sekundarno) krvarenje. Produljeno krvarenje je pojam kojim se opisuje svako krvarenje koje nije zaustavljeno 20 – 30 minuta poslije provedenog zahvata (npr. ekstrakcija zuba), a može biti uzrokovano sustavnim (hemofilija, trombocitopenija, šećerna bolest, skorbut) ili lokalnim čimbenicima (upala, trauma veće krvne žile u operativnom području). Naknadnim krvarenjem nazivamo ono krvarenje koje se javi 24 sata nakon invazivnog zahvata, a nastaje zbog otplavlivanja ili infekcije ugruška u rani (39, 40). U stanjima kada hemostazu ne možemo postići prirodnim putem, koristimo se lokalnim hemostaticima.

2.4.1. Jodoform gaza

Jodoform gaza (75 %) načinjena je od sterilne trake, praška jodoforma, glicerina, 96% etanola i etera. U postekstrakcijsku ranu slaže se serpentinasto te se prekrije sterilnom kompresom i zagriže (pritisak na mjesto krvarenja pospješuje hemostazu). Jodoform gazu potrebno je vaditi postupno, počevši od 2. dana jer se formirani ugrušak ispreplete nitima trake te ako ju uklonimo odjednom, odstranit ćemo i ugrušak (39).

2.4.2. Traneksamična kiselina

Traneksamična kiselina je sintetizirani oblik lizina. Djeluje kao antifibrinolitik tako da kompetitivno inhibira aktivaciju plazminogena i nekompetitivno inhibira razgradnju fibrina (5, 39, 41). U bolesnika na protuzgrušavajućoj terapiji može se koristiti kao otopina za ispiranje u koncentraciji od 4,8 %. Koristi se na način da bolesnik ispire usnu šupljinu tijekom 7 dana s 10 mL otopine po 2 minute, 4 puta na dan. Traneksamična kiselina u slini ostaje na učinkovitoj razini 8 sati nakon korištenja (5). Može se koristiti i tako da se resorptivna spužvica ili sterilna gaza umoče u nju te postave u ranu odnosno na ranu (5).

2.4.3. Spužvaste tvari

Spužvaste tvari izrađene su od životinjskog kolagena. Zbog svoje iznimne sposobnosti upijanja tekućine spužvaste tvari povećavaju svoj volumen kad su postavljene u alveolu. Na taj način vrše pritisak i smanjuju razinu krvarenja. Uz to, zbog svoje strukture djeluju kao fibrinska mrežica i potiču agregaciju trombocita. Postoje u obliku kockica koje se unose u

ranu te se fiksiraju šavom. U potpunosti se resorbiraju tijekom 4 tjedna. Zbog dodanog koloidnog srebra djeluje i antibaktericidno (39).

2.4.4. Oksidirana regenerirana celuloza

Ova skupina proizvoda su biodegradirajući hemostatski materijali, djeluju slično kao i spužvaste tvari, ali uspješniji su u poticanju nastanka ugruška jer se lakše kondenziraju u ekstrakcijsku ranu. Oksigenirana regenerirana celuloza posjeduje baktericidan učinak te se resorbira tijekom 1 – 2 tjedna (39).

2.4.5. Kolagen

Kolagen kao hemostatik dostupan je u dva oblika: mikrofibrilarnom i visokokondenziranom. Kolagen djeluje tako da stimulira nakupljanje trombocita, ali uz to i aktivira FXI te FXIII. Njegova upotreba indicirana je pri težim krvarenjima. Pripravak sadrži goveđi kolagen i trombin iz ljudske plazme. Pri rukovanju s ovim materijalom važno je da ne dospije intravaskularno jer može izazvati po život opasnu tromboemboliju i potrebno je izbjegavati njegovu upotrebu u upalnom području jer može služiti kao hranjiva podloga za bakterije (39).

2.4.6. Fibrinsko ljepilo

Fibrinsko ljepilo u osnovi je tkivni adheziv sastavljen od dviju komponenti (39). Jednu komponentu čine: fibrinogen, faktor XIII i fibronektin otopljen u sterilnoj otopini kalijeva klorida. Drugu komponentu čine trombin i antifibrinolitički agens koji ometa fibrinolitički sustav. Prije primjene moraju se te dvije komponente međusobno pomiješati. U ranu se primjenjuju posebnim aplikatorom. Trombin u sastavu ljepila potiče zgrušavanje tako da pretvara fibrinogen u fibrin te simultano, potpomognut kalcijevim ionima, aktivira FXIII koji osnažuje fibrinske niti i konsolidira ugrušak. Ugrušak prirodno podliježe fibrinolizi i biva resorbiran tijekom 2 tjedna.

2.4.7. Koštani vosak

Koštani vosak u osnovi je pčelinji vosak. Njegova funkcija je mehanička hemostaza koštanih krvarenja. Glavni nedostatak mu je to što onemogućava formiranje nove kosti jer ostaje kao strano tijelo i povećava rizik od infekcije (39).

2.4.8. Željezni sulfat

Koristi se u stomatologiji kod zaustavljanja krvarenja iz pulpe, gingive ili kosti. Pokazuje gotovo trenutni učinak, a po završetku upotrebe iznimno je važno u cijelosti ga ukloniti jer izaziva nuspojave u obliku diskoloracije zuba, upale i otežanog cijeljenja (39, 42).

2.4.9. Kalcijev sulfat

Kalcijev sulfat dolazi u obliku praha i tekućine te se nakon miješanja na mjesto krvarenja unosi vlažnom vaticom. Resorbira se u periodu od 2 do 4 tjedna (39).

2.4.10. Biokompatibilni polimer

Ovaj preparat dobiva se od oklopa morskih rakova. Svojim pozitivnim nabojem privlači negativno nabijene krvne stanice te tako pospješuje stvaranje ugruška. Njegova posebnost je u tome što je njegovo djelovanje neovisno o normalnom mehanizmu zgrušavanja (39).

Pojava DOAK-a na tržištu predstavlja veliki izazov u kliničkom radu (43). U ovom trenutku raspolaže se malim brojem informacija o postoperativnom krvarenju bolesnika na DOAC-ima poslije invazivnih stomatoloških zahvata. Također, značajan problem predstavlja i nedostatak specifičnih testova za određivanje djelotvornosti lijeka. Postoji velik broj znanstvenih radova o DOAC-ima, koji iznose dokaze o predvidljivim farmakokinetičkim svojstvima, zato redovito praćenje protuzgrušavajućeg učinka nije potrebno (44 – 47). Bioraspoloživost većine DOAK-a je oko 60 %, osim dabigatrana čija je bioraspoloživost 5%. Ta činjenica značajna je jer omogućuje predvidljivije djelovanje lijekova. Važan je podatak i poluvrijeme života DOAK-a, koje je kraće nego ono od varfarina (48). U ovoj raspravi treba spomenuti i postojanje antidota za dabigatran – idarucizumaba (Praxbind®). Njegovo je postojanje od velikog kliničkog značaja u hitnim stanjima, kao što su predoziranja, nekontrolirana krvarenja ili potreba za hitnom operacijom. Također postoji antidot za blokatore FXa- andexanet alfa (Andexxa®) te u skoroj budućnosti očekujemo odobrenje za primjenu u RH. Iako u literaturi susrećemo nizak rizik za postoperativno krvarenje u bolesnika na DOAC-ima, moramo biti spremni i na tu mogućnost. U slučajevima ekstremnog i perzistentnog krvarenja bolesnika na DOAC-ima bit će potrebna primjena rekombinantnog FVIIa, protrombinskog kompleksa ili transfuzija svježe smrznute plazme te koncentrata eritrocita (49).

Abayon i sur. istraživali su ishode invazivnih stomatoloških zahvata u bolesnika na terapiji DOAC-ima (49). Tako su uspoređivali krvarenja nastala uz primjenu triju različitih pristupa: uobičajeno uzimanje terapije prije i poslije zahvata, prestanak uzimanja DOAK-a jedan dan prije zahvata i prestanak uzimanja DOAK-a najmanje dva dana prije zahvata. Neovisno o pristupu, nije zabilježeno nijedno klinički značajno ili obilno krvarenje. Kao mjera hemostaze korištena je kompresija sterilnom gazom ili kompresija vlažnim vrećicama čaja. Najčešći invazivni stomatološki zahvat koji izaziva značajnije krvarenje je ekstrakcija zuba. Važno je kod svakog bolesnika izvršiti dobru kohleaciju alveole kako bi se uklonio sav upalni sadržaj koji bi mogao izazvati produljeno krvarenje ili infekciju. Nezaobilazan korak je mehanička kompresija koju postizemo zagrizom u sterilnu gazu tijekom 20 – 30 minuta. Preporuča se izbjegavanje mućkanja i ispiranja zbog mogućnosti otplavlivanja ugruška (50, 51). Traneksamična kiselina spominje se u literaturi kao vrhunsko antifibrinolitičko sredstvo. Može se koristiti za ispiranje ili tako da se sterilna gaza umoči u nju i zatim zagriže (5). Kako svojim djelovanjem stabilizira ugrušak na način da inhibira aktivaciju plazminogena i fibrinolize, preporuča se korištenje traneksamične kiseline kao otopine za ispiranje (52). S druge pak strane, samim činom ispiranja postoji povećana mogućnost otplavlivanja svježe stvorenog ugruška te se predlaže zagrizanje sterilne gaze namočene u traneksamičnu kiselinu

(53). Lokalne mjere hemostaze primjenom oksidirane regenerirane celuloze, spužvaste tvari i slično navode se kao odlična alternativa kada traneksamična kiselina nije dostupna. Provedena su istraživanja kojima je cilj bio saznati učinkovitost različitih proizvoda za lokalnu hemostazu (54-58). Nije zabilježena statistički značajna razlika u učinkovitosti različitih proizvoda. Šivanje kao mjera lokalne hemostaze, posebice uz dodatne mjere, kao što su spužvaste tvari ili traneksamična kiselina, ne smije biti zanemareno. Poznato je kako šivanje rane nema velikog utjecaja kod manjih krvarenja, štoviše preporuča se izbjegavanje šivanja jer dodatna manipulacija mekim tkivom može rezultirati većim krvarenjem. Preporuča se šivanje samo kod ozbiljnije traumatizacije mekog tkiva, uz korištenje neresorptivnog konca jer kod uporabe resorptivnih konaca postoji veće mogućnost infekcije i tromboemboličkih incidenata (59).

Direktni oralni antikoagulantni lijekovi su dobrodošla promjena na tržištu lijekova. Posjeduju bolja svojstva nego stariji protuzgrušavajući lijekovi, zabilježeno je manje nuspojava te imaju predvidljiv učinak, zato nije potrebna kontrola djelotvornosti lijeka. Od osobitog je značaja postojanje konsenzusa da je u slučaju prekida protuzgrušavajuće terapije rizik od tromboembolijskog incidenta značajniji u odnosu na rizik od mogućeg krvarenja izazvanog stomatološkim zahvatom u bolesnika s trajnom terapijom, a koje se može kontrolirati lokalnim mjerama hemostaze.

Stoga većina stomatoloških zahvata s kojima se susrećemo u svakodnevnoj praksi ne zahtijeva ukidanje protuzgrušavajuće terapije. Kod bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja, npr. u slučajevima ekstenzivnih kirurških zahvata, treba se konzultirati s bolesnikovim liječnikom, najčešće hematologom ili kardiologom.

Zaključno, informiranost stomatologa o protuzgrušavajućim lijekovima, njihovim indikacijama, načinu djelovanja i protokolu postupanja s takvim bolesnicima apsolutna je potreba u svakodnevnom radu. Od iznimne važnosti je i interdisciplinarna suradnja te provođenje daljnjih istraživanja o ovim relativno novim lijekovima.

1. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41:3–14
2. Kralj V, Hrabak-Žerjavić V, Brkić I. Javnozdravstveni značaj kardiovaskularnih bolesti u Hrvatskoj. *Liječn Vjesn*. 2007; 2007; 129(suppl.1):45.
3. Župančić - Šalek SI. Uvod u hemostazu. *Paediatr Croat*. 2005;49 Suppl:237- 9.
4. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija: udžbenik*. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. poglavlje 36, Hemostaza i zgrušavanje krvi; p. 451- 61.
5. Carter G, Goss AN, Lloyd J, Tocchetti R. Current concepts of the management of dental extractions for patients taking warfarin. *Aust Dent J*. 2003;48(2):89- 96.
6. Hidaka N, Maeda K, Kawakami C, Aono M, Okada H. Fibrinolytic activity in periodontal disease: the relationship between fibrinolytic activity and severity of periodontal disease. *J Periodontol*. 1981;52(4):181- 6.
7. [Internet]. Ema.europa.eu. 2022 [cited 14 May 2022]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_hr.pdf
8. [Internet]. Ema.europa.eu. 2022 [cited 14 May 2022]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_hr.pdf
9. [Internet]. Ema.europa.eu. 2022 [cited 14 May 2022]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_hr.pdf
10. [Internet]. Ema.europa.eu. 2022 [cited 14 May 2022]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_hr.pdf
11. O'Connell JE. New oral anticoagulants and their implications for dental patients. *J Ir Dent Assoc*. 2014;60(3):137- 43.
12. Hrvatsko kardiološko društvo. Vodič za praktičnu primjenu novih oralnih antikoagulanasa za liječnike opće/obiteljske medicine [Internet]. Zagreb: Tisak; 2015 [cited 2022 May 15]. Available from: <http://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2015/12/Vodic- za- oralneantikoag.pdf>.
13. Slišković AM. Novi antikoagulantni lijekovi [master's thesis]. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2016. 49p.
14. Manola Š, Radeljić V, Pavlović N, Golubić K, Zeljković I. Fibrilacija atrija i novi antikoagulansi. *Medix*. 2016;22:112- 6.

15. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511- 20.
16. 8. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstava lijeka Eliquis. [Internet]. Uxbridge: Pfizer; 2016 [cited 2022 May 15]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf.
17. Patient Site | SAVAYSA® (edoxaban) [Internet]. Savaysa.com. 2022 [cited 14 May 2022]. Available from: <https://savaysa.com/>
18. Edoxaban [monograph]. In: Lexicomp Online [online database]. Hudson, OH: Lexicomp (accessed 2022 May 15).
19. Levi M. Management of bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants. *Crit Care*. 2016;20:249.
20. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*,17(10), 1467–507.
21. Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(2):69-82.
22. Oral Anticoagulant and Antiplatelet Medications and Dental Procedures | American Dental Association. <https://www.ada.org/resources/research/science-and-research-institute/oral-health-topics/oral-anticoagulant-and-antiplatelet-medications-and-dental-procedures> (accessed 2022 May 17).
23. Perry DJ, Noakes TJ, Helliwell PS, British Dental Society. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Br Dent J* 2007;203(7):389-93.
24. United Kingdom National Health Service. Surgical management of the primary care dental patient on antiplatelet medication. National Electronic Library of Medicines: 2007. Accessed May 17, 2020.
25. Thean D, Alberghini M. Anticoagulant therapy and its impact on dental patients: a review. *Aust Dent J* 2016;61(2):149-56.
26. AAOM Clinical Practice Statement: Subject: Management of Patients on Warfarin Therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;122(6):702-4.
27. van Diermen DE, van der Waal I, Hoogstraten J. Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic medication, including

- novel oral anticoagulants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;116(6):709-16.
28. Hupp WS. Cardiovascular Diseases. In: Patton LL, Glick M, editors. *The ADA Practical Guide to Patients with Medical Conditions*. 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2016. p. 25-42.
29. Kaplovitch E, Dounaevskaia V. Treatment in the dental practice of the patient receiving anticoagulation therapy. *J Am Dent Assoc* 2019;150(7):602-8.
30. Chahine J, Khoudary MN, Nasr S. Anticoagulation Use prior to Common Dental Procedures: A Systematic Review. *Cardiol Res Pract* 2019;2019:9308631.
31. Johnston S. An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016;45(5):618-30.
32. Lanau N, Mareque J, Giner L, Zabalza M. Direct oral anticoagulants and its implications in dentistry. A review of literature. *J Clin Exp Dent* 2017;9(11):e1346-e54.
33. Miller CS. A perspective on "The mythology of anticoagulation interruption for dental surgery". *J Am Dent Assoc* 2018;149(1):3-6.
34. Mauprivez C, Khonsari RH, Razouk O, et al. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;122(5):146-55.
35. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17(10):1467-507.
36. Manfredi M, Dave B, Percudani D, et al. World workshop on oral medicine VII: Direct anticoagulant agents management for invasive oral procedures: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis* 2019;25 Suppl 1:157-73
37. Lusk KA, Snoga JL, Benitez RM, Sarbacker GB. Management of Direct-Acting Oral Anticoagulants Surrounding Dental Procedures With Low-to-Moderate Risk of Bleeding. *J Pharm Pract* 2018;31(2):202-7.
38. Elad S, Marshall J, Meyerowitz C, Connolly G. Novel anticoagulants: general overview and practical considerations for dental practitioners. *Oral Dis* 2016;22(1):23-32.
39. Katalinić I, Rošna D, Simeon P. Hemostatici u stomatologiji. *Sonda*. 2009;10(19):53-7.

40. Košutić AM. Kako ublažiti komplikacije kod pacijenta nakon alveotomije donjeg umnjaka [master's thesis]. Zagreb: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2017. 45p.
41. Perry DJ, Noakes TJ, Helliwell PS. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Br Dent J*. 2007;203(7):389 – 93.
42. Jurić H editor. Dječja dentalna medicina. Zagreb: Naklada Slap; 2015.
43. Breik O, Cheng A, Sambrook P, Goss A. Protocol in managing oral surgical patients taking dabigatran. *Aust Dent J* 2014;59:296–301.
44. Firriolo FJ, Hupp WS. Beyond warfarin: The new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113:431–41.
45. Pengo V. Laboratory tests during direct oral anticoagulant treatment? Yes. *Intern Emerg Med* 2013;8:371–2.
46. Nagarakanti R, Ellis CR. Dabigatran in clinical practice. *Clin Ther* 2012;34: 2051–60.
47. Weitz JI, Gross PL. New oral anticoagulants: Which one should my patient use? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:536–40.
48. Elad S, Marshall J, Meyerowitz C, Connolly G. Novel anticoagulants: General overview and practical considerations for dental practitioners. *Oral Dis* 2016;22:23–32.
49. Abayon M, Kolokythas A, Harrison S, Elad S. Dental management of patients on direct oral anticoagulants: Case series and literature review. *Quintessence Int*. 2016;47(8):687–96.
50. Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* . 2002;94(1):57–64.
51. Mingarro- de- León A, Chaveli- López B, Gavalda- Esteve C. Dental management of patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet treatment. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2014;6(2):e155.
52. Aframian DJ, Lalla RV, Peterson DE. Management of dental patients taking common hemostasis- altering medications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103 Suppl:S45.e1- 11.
53. Ferrieri GB, Castiglioni S, Carmagnola D, Cargnel M, Strohmenger L, Abati S. Oral surgery in patients on anticoagulant treatment without therapy interruption. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(6):1149- 54.

54. Mingarro- de- León A, Chaveli- López B, Gavalda- Esteve C. Dental manage m e n t of patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet treatm e nt. *Journal of clinical and experiment al dentistry*. 2014;6(2):e155.
55. Halfpenny W, Fraser JS, Adlam DM. Comparison of 2 hemostatic agents for the prevention of postextraction hemorrh a g e in patients on anticoagulants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;92(3):257–9.
56. Bajkin BV, Popovic SL, Selakovic SD. Randomized, prospective trial comparing bridging therapy using low- molecular- weight heparin with maintena nc e of oral anticoagulation during extraction of teeth. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5):990- 5.
57. . Bacci C, Maglione M, Favero L, Perini A, Di Lenarda R, Berengo M et al. Manage m e n t of dental extraction in patients undergoing anticoagulant treatm e n t. Results from a large, multicentre, prospective, case- control study. *Thromb Haemost*. 2010;104(5):972–5.
58. Morimoto Y, Niwa H, Nakata ni T. On the use of prothrombin complex concentrate in patients with coagulopathy requiring tooth extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;110(6):e7–10.
59. Al-Mubarak S, Al-Ali N, Rass MA, Al-Sohail A, Robert A, Al-Zoman K et al. Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postopera tive bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *Br Dent J*. 2007;203(7):1–5.

Jurica Nekić rođen je 7. ožujka 1997. godine u Našicama. Po završetku osnovnoškolskog obrazovanja upisao je opću gimnaziju u SŠ Isidora Kršnjavoga u Našicama, a 2015. godine Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Akademske godine 2019./2020. volontirao je na Zavodu za endodonciju i restaurativnu stomatologiju, a akademske godine 2020./2021. na Zavodu za oralnu kirurgiju. Član je studentske sekcije za protetiku i sekcije za oralnu kirurgiju. Kao predavač i voditelj radionice pod nazivom „Dentalni implantati“ sudjelovao je na 5. Simpoziju studenata dentalne medicine.