

# Pristup kod pacijenta s poremećajem krvarenja u dentalnoj medicini

---

**Petrić, Karmen**

**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:127:524611>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-28**



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Karmen Petrić

**PRISTUP KOD PACIJENTA S  
POREMEĆAJEM KRVARENJA U  
DENTALNOJ MEDICINI**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2022.

Rad je ostvaren na Zavodu za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor rada: doc. dr. sc. Marko Granić

Lektor hrvatskog jezika: Sanja Ranogajec, prof. kroatistike i južnoslavenskih filologija

Lektor engleskog jezika: Aleksandra Lovrenčić Došen, prof. engleskog i hrvatskog jezika i književnosti

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

Datum obrane rada: \_\_\_\_\_

Rad sadrži: 41 stranicu

7 tablica

3 slike

CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran 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**

Hvala mentoru doc. dr. sc. Marku Graniću na suradnji, naputcima i korisnim savjetima koji su omogućili izradu mog diplomskog rada te obogatili i unaprijedili moje znanje iz veoma korisnog područja zauvijek.

Hvala mojim najdražima, mami Klementini, tati Tomi, sestri Klari, baki Miri i zaručniku Darku na neizmjerljivoj podršci, ljubavi i potpori koju su mi pružali tijekom studiranja. Zahvaljujem i ujni Marijani i ujaku Branku koji su mi svojim riječima, dobrotom i toplinom uvijek davali vjetar u leđa. Puno hvala i svim mojim prijateljicama, posebice Dori, Sari, Emmi i Mihaeli i ostatku obitelji koji su uvijek bili uz mene. Hvala i dr. med. dent. Nenadu Kukovačecu koji je unaprijedio moje praktično znanje i pripremio me za samostalan rad.

# PRISTUP KOD PACIJENTA S POREMEĆAJEM KRVARENJA U DENTALNOJ MEDICINI

## Sažetak

Sve veći broj pacijenta koji se liječe u ordinaciji dentalne medicine svakodnevno uzima antikoagulacijsku ili antiagregacijsku terapiju. Ovi lijekovi se propisuju kod kardiovaskularnih bolesti te ti pacijenti spadaju u rizičnu skupinu za razne stomatološke zahvate.

Antikoagulacijski lijekovi koje koristi najveći dio pacijenata su varfarinska skupina i novi antikoagulacijski lijekovi (NOAK), koje čine dabigatran, apiksaban i rivaroksaban. Varfarin inhibira sintezu faktora zgrušavanja koji su ovisni o djelovanju vitamina K. Dabigatran inhibira trombin, dok apiksaban i rivaroksaban inhibiraju faktor Xa. U antiagregacijskoj terapiji najkorišteniji su acetilsalicilna kiselina, koja inhibira sintezu tromboksana A<sub>2</sub>, i klopidoogrel, koji inhibira agregaciju trombocita preko posrednika adenozin difosfata. Antikoagulacijski i antiagregacijski lijekovi, osim što sprječavaju tromboembolijske događaje, produljuju vrijeme krvarenja. Pacijenti na takvoj terapiji svakodnevno se susreću u ordinaciji dentalne medicine te je njihovom liječenju, posebice zahvatima kod kojih dolazi do pojačanog krvarenja, potrebno pristupiti s oprezom zbog mogućih komplikacija produljenog postoperativnog krvarenja.

**Ključne riječi:** krvarenje, antikoagulacijski lijekovi, antiagregacijski lijekovi, hemostaza, koagulacija

## **APPROACH IN TREATING PATIENT WITH BLEEDING DISORDER IN DENTAL MEDICINE**

### **Summary**

More and more patients treated in dental offices are taking daily anticoagulant or antiplatelet therapy. These drugs are prescribed for cardiovascular diseases, and these patients belong to the risk group for various dental procedures.

The anticoagulants taken by most patients belong to the warfarin group and the new anticoagulants (NOAC), which include dabigatran, apixaban, and rivaroxaban. Warfarin inhibits the synthesis of clotting factors that are dependent on the action of vitamin K. Dabigatran inhibits thrombin, while apixaban and rivaroxaban inhibit factor Xa. For antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, which inhibits thromboxane A<sub>2</sub> synthesis, and clopidogrel, which inhibits platelet aggregation via adenosine diphosphate mediators, are the most commonly used drugs. Anticoagulant and antiplatelet drugs not only prevent thromboembolic events but also prolong bleeding time. Patients receiving such therapy are encountered daily in dental practice, and caution should be exercised in their treatment, especially during procedures involving increased bleeding, because of possible complications from prolonged postoperative bleeding.

**Key words:** bleeding, anticoagulant drugs, antiplatelet drug, hemostasis, coagulation

## SADRŽAJ:

|   |    |
|---|----|
| <b>1. UVOD</b> .....  | 1  |
| <b>2. KRVARENJE I VRSTE KRVARENJA</b> .....   | 3  |
| <b>2.1. HEMOSTAZA</b> .....   | 4  |
| <b>2.2. OPĆI MEHANIZAM ZGRUŠAVANJA KRVI</b> .....   | 4  |
| <b>2.2.1. VANJSKI PUT ZGRUŠAVANJA</b> .....   | 5  |
| <b>2.2.2. UNUTARNJI PUT ZGRUŠAVANJA</b> .....   | 7  |
| <b>3. ANTIKOAGULACIJSKI I ANTIAGREGACIJSKI LIJEKOVI</b> .....   | 9  |
| <b>3.1. PRIMJENA ANTIKOAGULACIJSKIH I ANTIAGREGACIJSKIH LIJEKOVA</b> .....  | 10 |
| <b>3.2. ANTIAGREGACIJSKI LIJEKOVI</b> .....   | 11 |
| 3.2.1. ACETILSALICILNA KISELINA .....   | 11 |
| 3.2.2. KLOPIDOGREL .....  | 12 |
| 3.2.3. NOVE GENERACIJE ANTIAGREGACIJSKIH LIJEKOVA.....  | 12 |
| <b>3.3. ANTIKOAGULACIJSKI LIJEKOVI</b> .....  | 13 |
| 3.3.1. VARFARIN .....   | 13 |
| 3.3.2. NOVI ANTIKOAGULACIJSKI LIJEKOVI (NOAK) .....   | 14 |
| 3.3.3. FARMAKOKINETIKA ANTIKOAGULACIJSKIH LIJEKOVA.....   | 16 |
| <b>3.4. INTERAKCIJE ANTIAGREGACIJSKIH I ANTIKOAGULACIJSKIH LIJEKOVA S DRUGIM LIJEKOVIMA</b> .....                                       | 18 |
| <b>4. PROTOKOLI LIJEČENJA PACIJENATA S POREMEĆAJIMA KRVARENJA</b> .....   | 22 |
| <b>4.1. STOMATOLOŠKI ZAHVATA S RIZIKOM OD KRVARENJA</b> .....   | 23 |
| <b>4.2. RIZIK OD NASTANKA KRVARENJA KOD PACIJENATA NA TERAPIJI RAZLIČITIM ANTIKOAGULACIJSKIM ILI ANTIAGREGACIJSKIM LIJEKOVIMA</b> ..... | 24 |
| <b>4.3. INR I PV</b> .....  | 26 |
| <b>4.4. PACIJENTI NA TERAPIJI ANTIAGREGACIJSKIM LIJEKOVIMA</b> .....  | 26 |
| <b>4.5. PACIJENTI NA TERAPIJI VARFARINSKIM ANTIKOAGULACIJSKIM LIJEKOVIMA</b> .....  | 27 |
| <b>4.6. PACIJENTI NA TERAPIJI NOVIM ANTIKOAGULACIJSKIM LIJEKOVIMA</b> .....   | 27 |
| <b>4.7. MJERE OPREZA</b> .....  | 28 |
| <b>4.8. HEMOSTATICI</b> .....   | 28 |
| <b>5. RASPRAVA</b> .....  | 31 |
| <b>6. ZAKLJUČAK</b> .....   | 33 |
| <b>7. LITERATURA</b> .....  | 35 |

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| <b>8. ŽIVOTOPIS .....</b> | <b>40</b> |
|---------------------------|-----------|



## **POPIS SKRAĆENICA**

ASK – acetilsalicilna kiselina

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi

INR – internacionalni normalizirani omjer

NOAK – novi oralni antikoagulacijski lijekovi

PT – protrombinsko vrijeme

faktor IIa – aktivirani faktor II

faktor VIIa – aktivirani faktor VII

faktor VIIIa – aktivirani faktor VIII

faktor IXa – aktivirani faktor IX

faktor Xa – aktivirani faktor X

faktor XIa – aktivirani faktor XI

faktor XIIa – aktivirani faktor XII

TIA – tranzitorna ishemijska ataka

KVB – kardiovaskularne bolesti

CVB – cerebrovaskularne bolesti

COX-2 – inhibitori ciklooksigenaze 2

CrCl – klirens kreatinina

MU – moždani udar

SE – sustavna embolija

DVT – duboka venska tromboza

PE – plućna embolija

FFP – svježe smrznuta plazma

PCC – koncentrat protrombinskog kompleksa

## **1. UVOD**

Pacijenti koji boluju od kardiovaskularnih bolesti su česti pacijenti u ordinaciji dentalne medicine te predstavljaju rizičnu skupinu za razne invazivne stomatološke zahvate. Ovi su pacijenti često na terapiji raznim lijekovima koji utječu na hemostazu te se kod njih češće javljaju razni poremećaji krvarenja. Prepoznavanje pacijenta s poremećajem krvarenja ključno je za sigurno pružanje stomatološkog tretmana sa smanjenom mogućnošću nastanka postoperativnih komplikacija. Postoperativne komplikacije mogu biti diskretne, od blagog produljenog vremena krvarenja, pa do znatnijih postoperativnih krvarenja i rijetko do opasnog krvarenja koje može u najtežim slučajevima dovesti do hemoragičnog šoka. Postoperativna krvarenja se u dentalnoj medicini najčešće javljaju nakon parodontoloških i oralno kirurških zahvata. Ove komplikacije su izravno povezane sa antikoagulacijskim i antiagregacijskim lijekovima. Ti lijekovi se uzimaju za razna medicinska stanja poput fibrilacije atrijske, raznih aritmija, dubokih venskih tromboza (DVT), preboljenih infarkta miokarda (IM), cerebrovaskularnog (CV) infarkta, hemofilije i drugih kardiovaskularnih (KV) bolesti. U ovom će se radu prikazati mehanizmi nastanka raznih komplikacija vezanih za prije spomenute lijekove te protokoli liječenja ukoliko se te komplikacije dogode.

## **2. KRVARENJE I VRSTE KRVARENJA**

Krvarenje (hemoragija) se odnosi na izlaženje krvi iz krvnog optoka zbog oštećenja stijenke krvne žile (1). Krvarenje je često prisutno tijekom i nakon brojnih stomatoloških zahvata. Krvarenje može biti fiziološko, produljeno, sekundarno i naknadno. Produljeno krvarenje je ono krvarenje koje ne prestaje 20 minuta nakon samog zahvata. Sekundarno se krvarenje javlja 24 sata nakon obavljenog zahvata te nastaje najčešće zbog infekcije zubne alveole i raspada formiranog krvnog ugruška. Naknadno krvarenje nastaje 72 sata nakon zahvata.

## **2.1. HEMOSTAZA**

Hemostaza označava fiziološki proces zaustavljanja krvarenja. Zadatak hemostaze je da spriječi gubitak krvi iz ozlijeđene krvne žile odnosno da zaustavi krvarenje. Hemostaza se odvija u nekoliko faza.

## **2.2. OPĆI MEHANIZAM ZGRUŠAVANJA KRVI**

Zgrušavanje krvi ili koagulacija fiziološki je proces u organizmu. U čovjekovom organizmu postoji više različitih tvari koje mogu uzrokovati zgrušavanje krvi ili svojim učinkom djelovati na sam proces zgrušavanja. Samim time razlikujemo tvari koje se zovu prokoagulancije, od tvari koje se zovu antikoagulancije. Prokoagulancije su tvari koje pospješuju koagulaciju, odnosno pospješuju proces zgrušavanja krvi. S druge strane, tvari koje sprječavaju koagulaciju zovu se antikoagulancije (2). U krvi i tkivima u normalnom stanju prevladavaju antikoagulancije čija je zadaća sprječavanje zgrušavanja krvi kad ona struji kroz krvne žile. Kada je krvna žila oštećena, počinju se aktivirati prokoagulancije koje tada preuzimaju glavnu ulogu te dovode do koagulacije i posljedično do stvaranja krvnog ugruška (2).

Zgrušavanje krvi odvija se u tri bitna koraka: (2)

1. Kao posljedica ozljede krvne žile ili oštećenja same krvi započinje kompleksna kaskada kemijskih reakcija u krvi koja rezultira stvaranjem kompleksa aktiviranih tvari, odnosno

stvaranjem aktivatora protrombina.

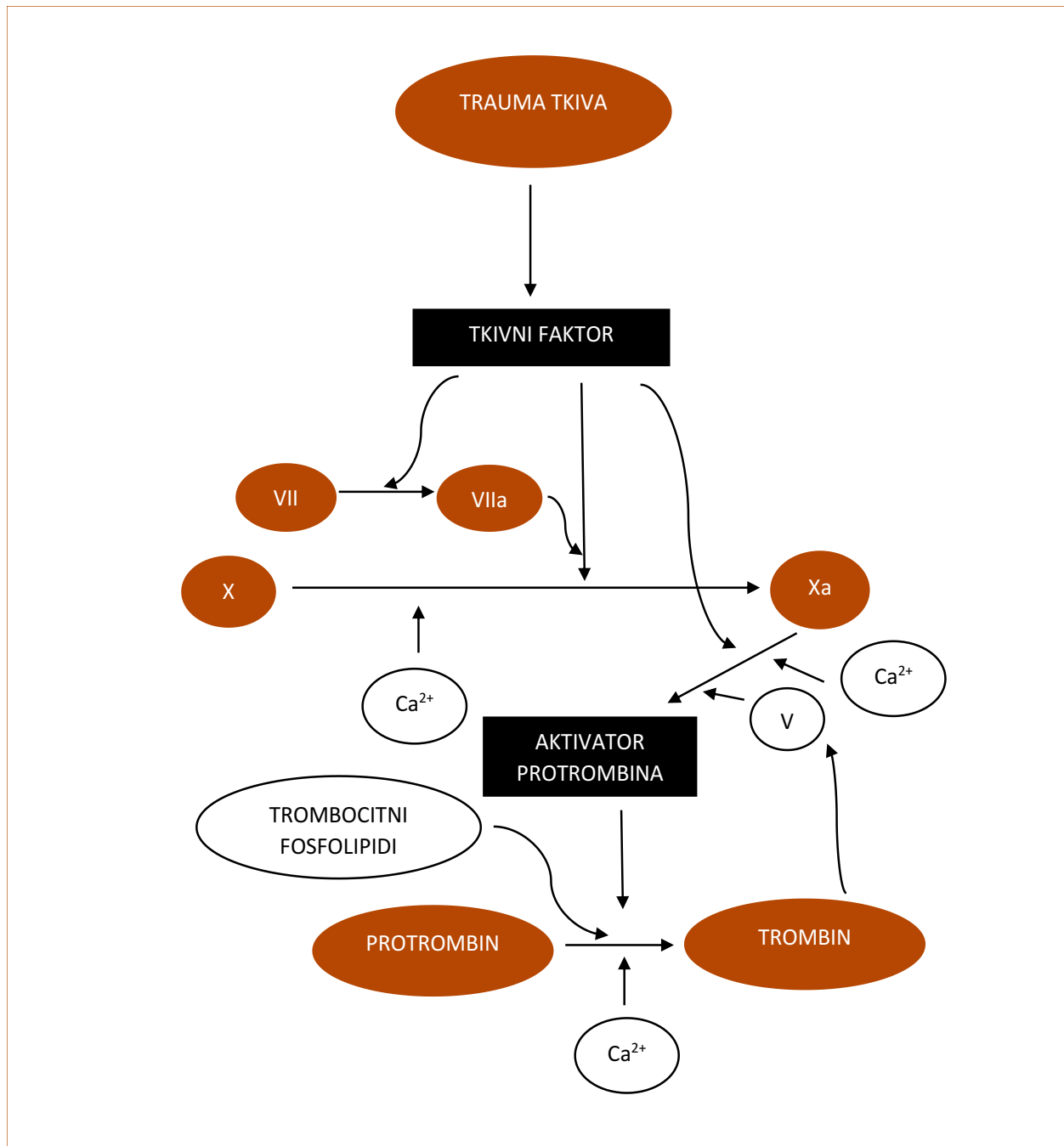
2. Aktivator protrombina dovodi do pretvorbe protrombina u trombin.

3. Trombin ima enzimsko djelovanje te dovodi do pretvorbe fibrinogena u fibrinske niti koje stvaraju krvni ugrušak umrežujući trombocite, krvne stanice i plazmu.

Stvaranje aktivatora protrombina, kao prvog koraka u procesu zgrušavanja krvi, odvija se na nekoliko načina. Aktivator protrombina može biti stvoren ozljedom stijenke krvne žile ili ozljedom okolnih tkiva, ozljedom same krvi i kontaktom krvi s oštećenim endotelnim stanicama ili s kolagenim vlaknima. Aktivator protrombina nastaje na dva osnovna načina, vanjskim i unutarnjim putem (2). Vanjski put započinje oštećenjem stijenke krvne žile ili oštećenjem okolnog tkiva. Unutarnji put započinje u samoj krvi. Vanjski put pokreće tkivni faktor, dok unutarnji put pokreće faktor XII i trombociti u dodiru s kolagenom koji je prisutan u stijenci krvne žile (2). Oba puta se međusobno isprepliću i neprekidno djeluju jedan na drugog, a sastaju se na razini čimbenika X, koji je početak zajedničkog puta (3). Osnovna razlika vanjskog i unutarnjeg puta leži u činjenici da je vanjski put puno brži i dovodi do zgrušavanja krvi već za 15 sekundi dok je unutarnji put mnogo sporiji i zgrušavanje će nastati tek nakon 1 do 6 minuta. Faktori zgrušavanja krvi imaju veliku ulogu u oba puta, posebice njihovi inaktivni oblici. S obzirom da je zgrušavanje krvi kaskadna reakcija, inhibicija bilo kojeg čimbenika rezultirat će inhibicijom sljedećih koraka u procesu zgrušavanja krvi.

### **2.2.1. VANJSKI PUT ZGRUŠAVANJA**

Vanjski put zgrušavanja krvi započinje oštećenjem stijenke krvne žile ili okolnog tkiva koje se nalazi izvan same krvne žile, ali dođe u dodir s krvi. Vanjski put aktivira se čimbenikom koji se nalazi izvan seruma pa se zato naziva vanjskim (3). Prvi korak vanjskog puta je otpuštanje tkivnog faktora, čiji su sastavni dijelovi fosfolipidi i lipoproteinski kompleks. Lipoproteinski kompleks tkivnog faktora spaja se s koagulacijskim faktorom VII te uz pomoć kalcijevih iona nastaje aktivirani faktor X (Xa). Faktor Xa spaja se s fosfolipidima i faktorom V što dovodi do nastanka aktivatora protrombina. U prisutstvu kalcijevih iona, aktivator protrombina razgrađuje protrombin na trombin (2).

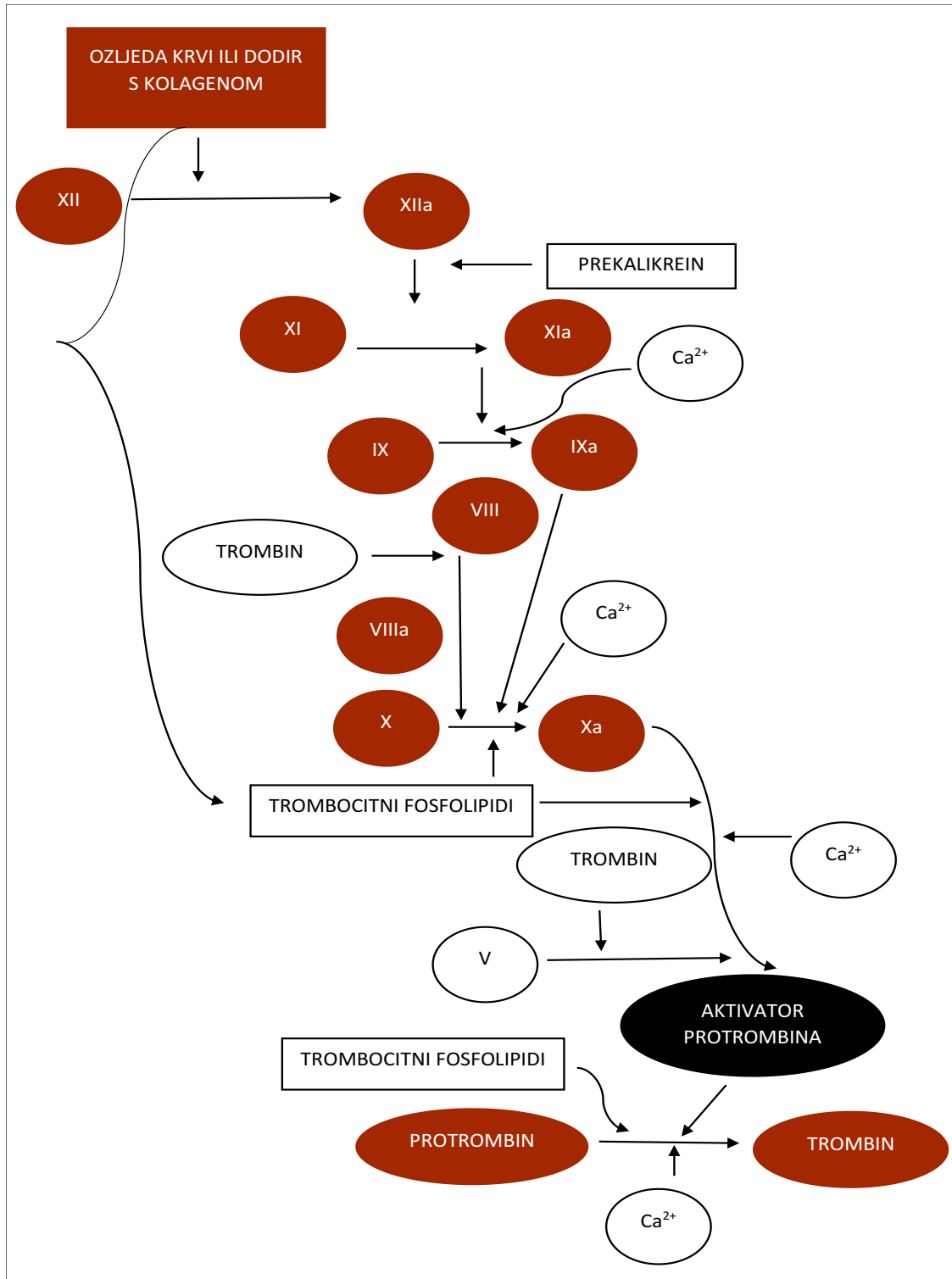


Slika 1. Vanjski put zgrušavanja krvi.



### **2.2.2. UNUTARNJI PUT ZGRUŠAVANJA**

Unutarnji put zgrušavanja krvi započinje u samoj krvi, njezinom ozljedom ili izlaganjem krvi kolagenu koji se nalazi u oštećenoj stijenci krvne žile. Prvi korak u unutarnjem putu je aktivacija faktora XII, čime nastaje aktivirani faktor XII (XIIa). Isto tako dolazi i do oslobađanja trombocitnih fosfolipida. Faktor XIIa djeluje na faktor XI i uz pomoć kininogena velike molekularne mase i prekalikreina uzrokuje njegovu aktivaciju te nastaje aktivirani faktor XI (XIa). Uz prisustvo kalcijevih iona, faktor XIa dovodi do aktivacije faktora IX te nastaje aktivirani faktor IX (IXa). Faktor IXa i faktor VIIIa uz pomoć trombocitnih fosfolipida dovode do aktivacije faktora X čime nastaje aktivirani faktor X (Xa). Zadnji korak vanjskog i unutarnjeg puta zgrušavanja krvi su isti. Faktor Xa spaja se s faktorom V i trombocitnim fosfolipidima te uz pomoć kalcijevih iona dovodi do nastanka aktivatora protrombina. Aktivator protrombina dovodi do razgradnje protrombina u trombin (2).



Slika 2. Unutarnji put zgrušavanja krvi.

### **3. ANTIKOAGULACIJSKI I ANTIAGREGACIJSKI LIJEKOVI**

Antikoagulacijski i antiagregacijski lijekovi su sredstva koja smanjuju sposobnost krvi da stvara ugruške, odnosno da koagulira. Zgrušavanje krvi je proces koji se prirodno pokreće kao odgovor na oštećenje krvnih žila uslijed invazivnih postupaka ili trauma. Trombociti u krvi se aktiviraju lokalno, što rezultira povećanom sklonošću međusobne adhezije i oštećenjem endotela krvnih žila. Taj proces naziva se primarna hemostaza. Istodobno se pokreće kaskada kemijskih reakcija u kojima se neaktivni faktori koagulacije pretvaraju u aktivne oblike, što u konačnici dovodi do proizvodnje proteina fibrina, aktiviranog umreženog oblika fibrinogena. Fibrin stabilizira primarni čep trombocita poprečnim povezivanjem trombocita jednih s drugima i s oštećenom stijenkom krvnih žila kako bi se spriječio daljnji gubitak krvi. Taj proces naziva se sekundarna hemostaza (4).

### **3.1. PRIMJENA ANTIKOAGULACIJSKIH I ANTIAGREGACIJSKIH LIJEKOVA**

Bilo kakvo oštećenje krvne žile, ono uzrokovano traumom ili nekim invazivnim postupkom, rezultira zgrušavanjem krvi. Zgrušavanje krvi kao odgovor na traumu veoma je bitan proces. No u nekim stanjima nastanak ugruška ili tromba može biti životno ugrožavajući. Primjerice, pacijenti koji boluju od ateroskleroze imaju povećan rizik za nastanak ugruška koji može blokirati krvnu žilu i dovesti do infarkta miokarda, plućne embolije ili moždanog udara (4). Antikoagulacijski i antiagregacijski lijekovi primjenjuju se kako bi se smanjio rizik od mogućeg nastanka takvih, životno ugrožavajućih medicinskih stanja kod rizičnih pacijenata. S druge strane, primjenom tih lijekova dolazi do povećanog rizika od nastanka krvarenja tijekom invazivnih stomatoloških zahvata. Idealni antikoagulans trebao bi inhibirati patološku trombozu i ograničiti reperfuzijsku ozljedu, a uz to omogućiti normalan odgovor na ozljedu stijenke krvne žile i ograničiti nastanak pojačanog i nekontroliranog krvarenja (3). Iz tog je razloga veoma bitno prije svakog invazivnog stomatološkog zahvata konzultirati se s pacijentovim nadležnim liječnikom ili hematologom o potrebi privremenog ukidanja lijeka.

Antikoagulacijski lijekovi se propisuju u stanjima koja uključuju fibrilaciju atriya, kod umjetnih srčanih zalistaka, ventrikularne srčane bolesti, disfunkcije lijeve klijetke, DVT-e ili plućne

embolije (PE) te kod preboljenog IM-a ili moždanog udara (MU). Antiagregacijski lijekovi propisuju se za različita stanja, uključujući fibrilaciju atrijsku, anginu pectoris ili IM, prevenciju bolesti koronarnih arterija, u slučaju operacije srčane prenosnice, preboljenog IM-a ili MU-a te asimptomatske karotidne arterijske bolesti (5).

### 3.2. ANTIAGREGACIJSKI LIJEKOVI

Antiagregacijski ili antitrombocitni lijekovi najčešće se primjenjuju kod pacijenata koji boluju od KVB i CVB s ciljem prevencije nastanka tromboze (6). Antiagregacijski lijekovi ometaju agregaciju trombocita na način da reverzibilno ili ireverzibilno inhibiraju različite korake u aktivaciji trombocita koji su potrebni za proces primarne hemostaze (4).

#### 3.2.1. ACETILSALICILNA KISELINA

Acetilsalicilna kiselina (ASK) najčešće je korištena antiagregacijski lijek. ASK inhibira sintezu tromboksan A<sub>2</sub> čime dovodi do inhibicije aktivnosti ciklooksigenaze, a to posljedično ometa, odnosno smanjuje agregaciju trombocita. Pri većim terapijskim dozama, ASK smanjuje otpuštanje trombocita iz koštane srži. Kao antiagregacijski lijek primjenjuje se u liječenju ishemične bolesti srca i MU-a. Koristi se i kao protuupalni lijek u liječenju reumatskih bolesti. Koristan je i kao analgetik- antipiretik pa ga pacijenti često uzimaju nekritički u većim količinama bez konzultacije s nadležnim liječnikom (7).

Primjena ASK-e smanjuje mogućnost nastanka IM-a ili MU-a za 25 %, stoga se najčešće primjenjuje kod bolesnika starijih od 40 godina. Preporučene doze iznose 75- 100 mg. Ukoliko se želi postići brza inhibicija trombocita, početne doze moraju biti minimalno 160 mg (8,9). Primjena ASK kontraindicirana je u trudnoći, kod pacijenata koji su mlađi od 16 godina i onih koji uzimaju  $\geq 15$  mg metotreksata tjedno (8,9). Neke od nuspojava koje mogu nastati tijekom terapije ASK-om

su omaglica, tinitus, dispepsija, krvarenje u gastrointestinalnom sustavu, osip, rinitis, urogenitalno krvarenje (10).

### 3.2.2. KLOPIDOGREL

Klopidogrel je antiagregacijski lijek koji ireverzibilno inhibira funkciju trombocita (11). Primjenjuje se kod pacijenata koji su preboljeli IM (u rasponu od nekoliko do maksimalno 35 dana), preboljeli ishemijski MU (u rasponu od 7 dana do maksimalno 6 mjeseci), koji imaju bolest perifernih arterija, koji boluju od akutnog koronarnog sindroma, kao prevencija tromboembolijskih događaja kod pacijenata s fibrilacijom atriya (12). Predstavlja lijek izbora u sekundarnoj prevenciji MU-a- kod bolesnika koji ne podnose ASK-u (13). Primjenjuje se jednom dnevno u dozi od 75 mg (12). Od nuspojava koje može izazvati terapija klopidogrelom, najčešće se javlja krvarenje i to posebice tijekom prvog mjeseca terapije (12). Ukoliko dođe do nastanka postoperativnog krvarenja tijekom stomatoloških zahvata kod pacijenata na terapiji klopidogrelom, primjenjuje se transfuzija trombocita koja može smanjiti učinak klopidogrela, a njegov antidot još nije pronađen (12).

### 3.2.3. NOVE GENERACIJE ANTIAGREGACIJSKIH LIJEKOVA

Posljednih godina na tržište dolaze i dvije nove generacije antiagregacijskih lijekova, prasugrel (Efient) i ticagrelor (Brilique) kao alternativa klopidogrelu (14). To su snažniji antiagregacijski lijekovi koji imaju brži početak djelovanja, predvidljiviju apsorpciju i poboljšanu učinkovitost. Njihova je primjena trenutno ograničena na pacijente s akutnim koronarnim sindromom i ugrađenim koronarnim stentom (4). Prasugrel i ticagrelor propisuju se samo u kombinaciji s aspirinom kao dvostruka terapija (15,16). Kao dvostruka terapija propisuje se i dipiridamol s aspirinom nakon MU-a ili tranzitorne ishemijske atake (TIA). Takva dvostruka terapija propisuje se znatno rjeđe jer se jednostruka terapija klopidogrelom smatra učinkovitijom i bolje podnošljivom.

### 3.3. ANTIKOAGULACIJSKI LIJEKOVI

Antikoagulacijski lijekovi inhibiraju proizvodnju ili aktivnost čimbenika koji su potrebni za kaskadnu reakciju procesa zgrušavanja. Primjerice, varfarin i drugi antagonisti vitamina K inhibiraju modifikaciju protrombina i drugih faktora koagulacije ovisne o vitaminu K, koja je potrebna za njihovu normalnu funkciju te na taj način narušavaju proces sekundarne hemostaze (4).

#### 3.3.1. VARFARIN

Varfarin je najpropisivaniji oralni antikoagulacijski lijek koji spada u skupinu antagonista vitamina K. Varfarin inhibira sintezu faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K. Primjenjuje se prvenstveno kao profilaksa i u liječenju venske tromboembolije te za prevenciju sistemskog embolusa sa srcem kao njegovim izvorom (17). Ima dugotrajno djelovanje te vrijeme poluraspada od 48 do 72 sata. Potrebno mu je 48 do 72 sata da bi počelo antikoagulantno djelovanje (ako je potreban neposredan učinak, primjenjuje se heparin) (5). Varfarin se daje u niskim dozama za liječenje i prevenciju DVT-e, dok se u većim dozama daje kod pacijenata koji imaju umjetne srčane zaliske te kao prevencija ponovnog IM-a (17).

Kod pacijenata koji su na terapiji varfarinom potrebno je kontrolirati INR. Preporučena vrijednost za pacijente koji su na terapiji niskom dozom varfarina, INR kreće se u intervalu od 2,0 do 3,0, dok se kod pacijenata na terapiji visokim dozama varfarina taj interval kreće od vrijednosti 2,5 do 3,5 (18). Rizik od nastanka krvarenja pojavljuje se kada vrijednosti INR-a prijeđu 3, a posebice kada prijeđu vrijednosti 4 i više (17).

Od neželjenih nuspojava tijekom terapije varfarinom mogu se javiti krvarenja u fetusu jer varfarin slobodno prelazi placentalnu barijeru pa su stoga kontraindicirani za primjenu tijekom trudnoće (19). Osim toga, može doći i do nekroze kože tijekom prvih tjedana terapije te infarkta dojke, masnog tkiva i crijeva (19). Bitno je napomenuti da se pacijentima koji su na terapiji varfarinom,

ne propisuju NSAID jer kombinacija tih lijekova istodobno s varfarinom može uzrokovati komplikacije povećavajući pacijentov INR za više od 15%, što može dovesti do gastrointestinalnog krvarenja (20). Međutim, u situacijama u kojima pacijentovo stanje zahtijeva primjenu NSAID-a, ordiniraju se selektivni inhibitori ciklooksigenaze 2 (COX-2) jer su povezani s manjim brojem hospitalizacija zbog komplikacija gastrointestinalnog krvarenja (21).

Ukoliko varfarin uzrokuje pretjerani antikoagulatni učinak i posljedično krvarenje, ono se može zaustaviti primjenom oralnog ili parenteralnog vitamina K (fitonadiona), svježe smrznute plazme (FFP), rekombinantnog faktora VIIa ili koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) (19). Ukoliko je potrebno vrlo brzo smanjiti antikoagulacijski učinak, preporuča se oralna primjena navedenih tvari (22).

### 3.3.2. NOVI ANTIKOAGULACIJSKI LIJEKOVI (NOAK)

Varfarin je više od 50 godina bio najčešće korišteni antikoagulacijski lijek (23). S obzirom na niz njegovih nedostataka, kao što su uski terapijski raspon, osjetljivost na prehranu i interakcije lijekova te potreba za čestim praćenjem i prilagodbom doze, od 2008. godine dostupna je skupina novih oralnih antikoagulacijskih lijekova (NOAK) u koju spadaju dabigatran (Pradaxa), apiksaban (Eliquis) i rivaroksaban (Xarelto) (24). Dabigatran je izravni inhibitor faktora zgrušavanja trombina, dok apiksaban i rivaroksaban inhibiraju faktor Xa kaskadne reakcije koagulacije. Ovi lijekovi ne zahtijevaju često praćenje, lakši su za upravljanje i potencijalno su učinkovitiji i sigurniji od najčešće primjenjivanog varfarina (4). U usporedbi s varfarinom, NOAK pokazuju brz početak djelovanja (2-4 sata) i imaju relativno kratak poluživot (5-13 sati za rivaroksaban, ~12 sati za apiksaban i ~13 sati za dabigatran, ovisno o bubrežnoj funkciji i dobi) (25,26,27). Kratki poluživot ovih lijekova omogućuje relativno brzo smanjenje njihovih antikoagulacijskih učinaka. Apiksaban i dabigatran uzimaju se dva puta dnevno, dok se rivaroksaban najčešće uzima jednom dnevno, ujutro ili navečer (4). Budući da se NOAK propisuju kao lijekovi s fiksnom dozom, oni ne zahtijevaju rutinsko praćenje (28). Zbog svih tih prednosti sve veći broj liječnika propisuje NOAK-e umjesto antagonista vitamina K pacijentima kojima je potrebna antikoagulacijska terapija. Važno je napomenuti da se NOAK ne smiju koristiti u bolesnika s



umjetnim srčanim zaliscima (29).

Prije propisivanja terapija NOAK-a, potrebno je napraviti testove bubrežne funkcije da bi se procijenilo i utvrdilo stanje bubrega. Ako je prisutna disfunkcija bubrega, primjerice kod starijih pacijenata, potrebne su znatno niže doze NOAK-a te češća praćenja bubrežne funkcije. Kod pacijenata kod kojih se testovima bubrežne funkcije utvrdi da je klirens kreatinina (CrCl) manji od 15 ml/min, ne smije se ordinirati terapija NOAK-a (29). Kod takvih bolesnika indicirana je primjena varfarina kao antikoagulacijskog lijeka. NOAK se ne smiju propisivati ni kod pacijenata koji su na hemodijalizi te je kod njih isto tako indicirana terapija varfarinom (30).

*Tablica 1. Preporuka za praćenje bubrežne funkcije pacijenta koji su na terapiji NOAK.*

| <b>UČESTALOST PRAĆENJA BUBREŽNE FUNKCIJE</b> | <b>STADIJ KRONIČNE BOLESTI BUBREGA</b> |
|--|--|
| Jednom godišnje                              | I-II (CrCl $\geq$ 60 ml/min)           |
| Svakih 6 mjeseci                             | III (CrCl 30 – 60 ml/min)              |
| Svaka 3 mjeseca                              | IV (CrCl 15 – 30 ml/min)               |

### 3.3.2.1. DABIGATRAN

Dabigatran (Pradaxa) je antikoagulacijski lijek koji spada u skupinu izravnih inhibitora trombina, odnosno faktora IIa (29). Djelotvoran je u prevenciji MU-a i sustavne embolije (SE). Koristi se i u liječenju DVT-e i PE-e (29). Dabigatran se uzima oralno dva puta dnevno u dozama od 110 mg ili 150 mg. Najvišu koncentraciju u plazmi postiže za 1,5 h, a poluživot mu je 12-17 h. (28). Od nuspojava koje se mogu javiti tijekom terapije dabigatranom, najčešća je krvarenje, no rizik od nastanka krvarenja dokazano je manji kod primjene dabigatrana, nego kod primjene varfarina (31). Mogu se, no rjeđe, javiti i dispepsija, povraćanje, dijareja, anemija te poremećena funkcija jetre (29). Ako je došlo do uzimanja prevelikih doza dabigatrana i posljedičnog predoziranja, primjenjuje se lijek idarucizumab (33).

### 3.3.2.2. RIVAROKSABAN I APIKSABAN

Rivaroksaban (Eliquis) i rivaroksaban (Xarelto) su antikoagulacijski lijekovi koji pripadaju skupini “ksabana”, a djeluju tako da izravno inhibiraju faktor Xa (29). Djelotvorni su lijekovi, kao i dabigatran, u prevenciji MU-a i SE-e te liječenju DVT-e i PE-e (29). Ovi lijekovi se uzimaju oralno jednom dnevno ili ponekad dva puta ako se uzimaju neposredno nakon operacije i pokazuju brzi početak od 1,5-3 h, ovisno na određeni lijek (28). Tijekom terapije rivaroksabanom, mogu se javiti nuspojave od kojih su najčešće krvarenja, anemije i omaglice. Mogu se, no znatno rjeđe, javiti i tahikardija te urtikarije. (29,34,35) Tijekom terapije apiksabanom od nuspojava se mogu javiti krvarenja i mučnine (29). U slučaju da je došlo do predoziranja navedenim lijekovima ili do nekontroliranih krvarenja, antidot koji se koristi je andeksanet-alfa (30).

### 3.3.3. FARMAKOKINETIKA ANTIKOAGULACIJSKIH LIJEKOVA

Navedena tablica ukratko prikazuje farmakokinetiku antikoagulacijskih lijekova, varfarina i NOAK-a.

Tablica 2. Farmakokinetika varfarina i NOAK-a.

|  | <b>VARFARIN</b>                 | <b>DABIGATRAN</b>   | <b>RIVAROKSABAN</b>   | <b>APIKSABAN</b>   |
|--|---------------------------------|---|---|--|
| <b>Doza</b>  | 1 mg dnevno<br>/<br>4 mg dnevno | 110 mg dvaput<br>dnevno/<br>150 mg dvaput<br>dnevno                 | 20 mg dnevno  | 5 mg dvaput<br>dnevno  |
| <b>Mehanizam djelovanja</b>                              | Antagonist<br>vitamina K        | Inhibitor<br>trombina (faktora<br>IIa)                              | Inhibitor<br>faktora Xa   | Inhibitor<br>faktora Xa  |
| <b>Bioraspoloživost</b>                                  | 100%                            | 6- 7.2%   | 80%   | 50%  |
| <b>Vrijeme postizanja najveće koncentracije u plazmi</b> | 48-72 h                         | 1.5 h   | 3 h   | 3-4 h  |
| <b>Vrijeme poluraspada</b>                               | 36- 42 h                        | 12- 17 h  | 7- 11 h   | 8- 15 h  |
| <b>Metabolizam</b>                                       | jetreni                         | 80% bubrežni<br>20% jetreni   | Bubrežni  | 55% jetreni<br>25% bubrežni                                      |
| <b>Praćenje</b>  | potrebno                        | nije potrebno*  | nije potrebno*  | nije potrebno*   |
| <b>Preporučeni test koagulacije</b>                      | INR**                           | Trombinsko<br>vrijeme,<br>aktivirano<br>tromboplastinsko<br>vrijeme | Protrombinsko<br>vrijeme,<br>kromogeni test anti-<br>faktora Xa | Protrombinsko<br>vrijeme<br>kromogeni test<br>anti-faktora<br>Xa |

*\*Iako rutinsko praćenje za NOAK-e nije potrebno, liječnici ga mogu preporučiti pretilim pacijentima, pacijentima s niskom tjelesnom težinom ili onima sa zatajenjem bubrega (28).*

*\*\* INR je razvijen za varfarin i ne može se koristiti za NOAK-e (29).*

### **3.4. INTERAKCIJE ANTIAGREGACIJSKIH I ANTIKOAGULACIJSKIH LIJEKOVA S DRUGIM LIJEKOVIMA**

Brojni lijekovi koji se svakodnevno propisuju za liječenje različitih bolesti i stanja u ordinaciji dentalne medicine, mogu utjecati na učinak antiagregacijskih i antikoagulacijskih lijekova. Neki lijekovi mogu povećati antikoagulacijski ili antiagregacijski učinak postojećeg lijeka i posljedično mogu povećati rizik od krvarenja. Neki pak mogu smanjiti antikoagulacijski ili antiagregacijski učinak postojećeg lijeka i time povećati rizik od nastanka tromboembolije (4, 11).

*Tablica 3. Interakcije antikoagulacijskih lijekovima s drugim lijekovima.*

| <b>ANTIKOAGULACIJSKI LIJEK</b> | <b>INTERAKCIJA I NJEZIN UČINAK</b>   |
|--------------------------------|--|
| <b>VARFARIN</b>                | Amoksicilin- povećava INR<br><br>Metronidazol, eritromicin, klaritromicin- povećan antikoagulacijski učinak kod manjeg broja pacijenta<br><br>NSAID; Aspirin, ibuprofen, diklofenak- mogu povećati rizik od nastanka krvarenja<br><br>Karbamazepin- smanjuje antikoagulacijski učinak<br><br>Mikonazol, flukonazol- znatno povećava antikoagulacijski učinak |

Tablica 4. Interakcije NOAK-a s drugim lijekovima.

| NOAK                | INTERAKCIJA I NJEZIN UČINAK   |
|---------------------|---|
| <b>APIKSABAN</b>    | NSAID; Aspirin, ibuprofen i diklofenak- mogu povećati rizik od nastanka krvarenja<br><br>Karbamazepin- može smanjiti koncentraciju apiksabana u plazmi  |
| <b>DABIGATRAN</b>   | NSAID; Aspirin, ibuprofen i diklofenak- mogu povećati rizik od nastanka krvarenja<br><br>Klaritromicin- može povećati rizik od nastanka krvarenja<br><br>Karbamazepin- može smanjiti koncentraciju dabigatrana u plazmi |
| <b>RIVAROKSABAN</b> | NSAID; Aspirin, ibuprofen i diklofenak- mogu povećati rizik od nastanka krvarenja<br><br>Karbamazepin- može smanjiti koncentraciju rivaroksabana u plazmi   |

Tablica 5. Interakcije antiagregacijskih lijekova s drugim lijekovima.

| ANTIAGREGACIJSKI LIJEK | INTERAKCIJA I NJEZIN UČINAK  |
|------------------------|--|
| <b>ASPIRIN</b>         | NSAID; Ibuprofen i diklofenak- mogu povećati rizik od nastanka krvarenja, ibuprofen može smanjiti antiagregacijski učinak aspirina ako se redovito koristi   |
| <b>KLOPIDOGREL</b>     | NSAID; Aspirin, ibuprofen i diklofenak- mogu povećati rizik od nastanka krvarenja<br><br>Eritromicin, karbamazepin, flukonazol, omeprazol- mogu smanjiti antiagregacijski učinak   |
| <b>PRASUGREL</b>       | NSAID; Aspirin, ibuprofen i diklofenak- mogu povećati rizik od nastanka krvarenja  |
| <b>TICAGRELOR</b>      | NSAID; Aspirin, ibuprofen i diklofenak- mogu povećati rizik od nastanka krvarenja<br><br>Klaritromicin- može povećati koncentraciju tikagrelora u plazmi<br><br>Karbamazepin- može smanjiti koncentraciju tikagrelora u plazmi |

#### **4. PROTOKOLI LIJEČENJA PACIJENATA S POREMEĆAJIMA KRVARENJA**



#### 4.1. STOMATOLOŠKI ZAHVATA S RIZIKOM OD KRVARENJA

Tablica 6. Rizik od postoperativnog krvarenja nakon stomatoloških zahvata.

| STOMATOLOŠKI ZAHVATI KOJI NEĆE UZROKOVATI VEĆE KRVARENJE                          | STOMATOLOŠKI ZAHVATI KOJI ĆE UZROKOVATI VEĆE KRVARENJE           |  |
|---|--|--|
|   | Niski rizik  | Visoki rizik   |
| Infiltracijska anestezija, intraligamentarna anestezija, anestezija na n.mentalis | Jednostavna vađenja zuba (1-3 zuba, mala rana)                   | Komplicirana vađenja zuba (velika rana ili više od 3 vađenja odjednom) |
| Lokalna anestezija donjeg zubnog niza   | Incizija i drenaža intraoralnih oteklina                         | Postupci podizanja režnjeva:   |
| Klasični parodontološki pregled   | Detaljan parodontološki pregled u 6 točaka                       | -elektivna kirurška ekstrakcija  |
| Supragingivno uklanjanje zubnog plaka i kamenca                                   | Kiretaža površine korijena i subgingivno čišćenje zubnih naslaga | -parodontna kirurgija<br>-implantološka kirurgija                      |
| Direktne i indirektne restauracije iznad razine gingive                           | Direktne i indirektne restauracije ispod razine gingive          | -pretprotetska kirurgija   |
| Ortogradna endodoncija  |  | -periradikalarna kirurgija   |
| Otisci i drugi protetski zahvati  |  | -produljenje krune zuba  |
| Ugradnja i prilagodba ortodontskih aparata  |  | Biopsija   |

#### **4.2. RIZIK OD NASTANKA KRVARENJA KOD PACIJENATA NA TERAPIJI RAZLIČITIM ANTIKOAGULACIJSKIM ILI ANTIAGREGACIJSKIM LIJEKOVIMA**

Prema kliničkim ispitivanjima koja su proveli proizvođači lijekova, incidencija nastanka velikih krvarenja kod pacijenata s fibrilacijom atrijske pretamnice koji su na terapiji dabigatranom, apiksabanom ili rivaroksabanom, bile su slične ili niže nego za one koji su na terapiji varfarinom (4). Bolesnici koji su na dvostrukoj ili kombiniranoj terapiji i uzimaju više od jednog antikoagulacijskog ili antiagregacijskog lijeka, vjerojatno će imati veći rizik od krvarenja od onih na terapiji samo jednim lijekom. Kod pacijenata koji su na terapiji dvostrukim antiagregacijskim lijekovima može doći do produljenog krvarenja nakon invazivnog stomatološkog zahvata (4). Međutim, kada se jednom formira, ugrušak je prilično stabilan. S druge strane, kod pacijenata koji uzimaju antikoagulacijske lijekove, krvni se ugrušci mogu formirati brže nego kod pacijenata na terapiji antiagregacijskim lijekovima, ali se također mogu lakše ukloniti (4). Šivanje rane nakon svakog invazivnijeg stomatološkog zahvata i korištenje mjera lokalne hemostaze, obično stabilizira ranu i može smanjiti vjerojatnost produljenog ili naknadnog krvarenja.

Rizik od nastanka krvarenja ne javlja se samo kod pacijenata na terapiji antikoagulacijskim i antiagregacijskim lijekovima, već može nastati i zbog drugih medicinskih stanja. Ta stanja uključuju bolesti jetre, bubrega i koštane srži (36). Iako ti učinci ne ovise o pacijentovoj terapiji antikoagulacijskim ili antiagregacijskim lijekovima, posebno je važno da ih stomatolog prepozna kao dodatne čimbenike rizika koji mogu doprinijeti postoperativnom krvarenju.

Tablica 7. Medicinska stanja kod kojih se javlja pojačano krvarenje.

| <b>MEDICINSKA STANJA</b>  | <b>UZROK NASTANKA POJAČANOG KRVARENJA</b>  |
|---|--|
| Kronično zatajenje bubrega  | Povezana disfunkcija trombocita  |
| Bolesti jetre- alkoholna ciroza, kronični virusni hepatitis, autoimuni hepatitis                | Smanjena proizvodnja koagulacijskih faktora, smanjenje broja trombocita i njihove funkcije |
| Mijelodisplastični poremećaj  | Poremećaj koagulacije ili funkcije trombocita  |
| Nedavna ili trenutna kemoterapija   | Pancitopenija uključujući smanjen broj trombocita  |
| Uznapredovalo zatajenje srca  | Posljedično zatajenje jetre  |
| Blaži oblici nasljednih poremećaja krvarenja (svi tipovi hemofilija i von Willebrandova bolest) | Smanjena razina faktora koagulacije  |
| Idiopatska trombocitopenična purpura  | Smanjen broj trombocita  |

### **4.3. INR I PV**

PV (protrombinsko vrijeme) je brzi test koagulacije kojim se mjeri vrijeme potrebno da dođe do zgrušavanja krvi, odnosno mjeri se brzina potrebna da se protrombin pretvori u trombin. Rezultati protrombinskog vremena se kod pacijenata koji su na terapiji antikoagulacijskim lijekovima izražavaju preko vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (INR-a, engl. International Normalized Ratio). INR tako služi za mjerenje protrombinskog vremena. Veći brojevi ukazuju na dulje vrijeme potrebno za zaustavljanje krvarenja, odnosno za postizanje hemostaze (28). Kod zdravih ljudi INR se nalazi u granicama vrijednosti od 0,9 do 1,3. Ukoliko su vrijednosti INR puno veće od normalnih, primjerice vrijednosti u rasponu od 4,0 do 5,0, postoji povećani rizik od nastanka pojačanog postoperativnog krvarenja nakon stomatoloških zahvata. S druge strane, ukoliko su vrijednosti INR manje od normalnih, primjerice vrijednosti manje od 0,5, postoji povećani rizik od nastanka krvnog ugruška. Kod bolesnika koji su na terapiji antikoagulacijskim lijekom varfarinom, INR vrijednosti kreću se u rasponu od 2,0 do 3,0 (2,3).

### **4.4. PACIJENTI NA TERAPIJI ANTIAGREGACIJSKIM LIJEKOVIMA**

Antiagregacijska terapija može biti jednostruka, gdje se primjenjuje samo jedan antiagregacijski lijek ili dvostruka kada se kombiniraju dva antiagregacijska lijeka. Pacijentima koji su pod jednostrukom terapijom antiagregacijskim lijekovima nije potrebno prekidati terapiju prije stomatoloških zahvata u kojima se očekuje pojačano krvarenje. Ukoliko je pacijent na dvostrukoj terapiji antiagregacijskim lijekovima nije potreban prekid u slučaju neinvazivnih zahvata, a za invazivne zahvate (tablica 4.) potrebna je konzultacija s nadležnim liječnikom ili hematologom. Pacijenti na dvostrukoj antiagregacijskoj terapiji mogu imati veći rizik od produljenog krvarenja u usporedbi s onima na terapiji jednim antiagregacijskim lijekom (4).

Za uobičajene oralno kirurške zahvate terapiju ASK-om uglavnom nije potrebno prekinuti (17). Ako se u konzultaciji s hematologom zaključi da je terapiju poželjno prekinuti, treba ju prekinuti

minimalno 5 dana prije planiranog zahvata. Ako se nakon zahvata formira normalni krvni ugrušak i nema produženog krvarenja, terapiju ASK-om može se nastaviti dan nakon provedenog zahvata.

#### **4.5. PACIJENTI NA TERAPIJI VARFARINSKIM ANTIKOAGULACIJSKIM LIJEKOVIMA**

Za stomatološki zahvat, kod pacijenata na terapiji varfarinom, koje će vjerojatno uzrokovati postoperativno krvarenje, bitno je 24 sata prije zahvata provjeriti pacijentov INR. Ako je pacijentov INR 4 ili veći, potrebno je obavijestiti pacijentovog nadležnog liječnika ili hematologa i odgoditi stomatološki zahvat sve dok se pacijentov INR ne smanji na vrijednosti manje od 4 (4). Druga opcija je da se terapija varfarinom ukine 3 dana prije zahvata i uvede ponovno jedan dan nakon zahvata. Ako je pacijentov INR manji od 4, stomatološki zahvat može se izvesti bez privremenog prekida terapije antikoagulacijskim lijekom varfarinom uz poštivanje mjera opreza (tablica 6.) (4).

#### **4.6. PACIJENTI NA TERAPIJI NOVIM ANTIKOAGULACIJSKIM LIJEKOVIMA**

U slučaju neinvazivnih stomatoloških zahvata s malim rizikom od postoperativnog krvarenja, nije potrebno prekidati antikoagulacijsku terapiju. Za invazivne stomatološke zahvate (tablica 4.) s većim rizikom od postoperativnog krvarenja, pacijent treba propustiti (ako uzima apiksaban ili dabigatran) ili odgoditi (ako uzima rivaroksaban) jutarnju dozu na dan stomatološkog zahvata (4). Za rivaroksaban (uzima se jednom dnevno), odgođena jutarnja doza može se uzeti 4 sata nakon postizanja hemostaze. Sljedeću dozu treba uzeti kao i obično sljedećeg jutra. Ako pacijent normalno uzima rivaroksaban navečer, može ga uzeti u uobičajeno vrijeme na dan liječenja nakon što prođe 4 sata od postizanja hemostaze. Za apiksaban ili dabigatran (uzimaju se dva puta dnevno), nakon što je propustio jutarnju dozu, pacijent bi trebao uzeti svoju večernju dozu u uobičajeno vrijeme nakon što prođe 4 sata od postizanja hemostaze (4).

#### **4.7. MJERE OPREZA**

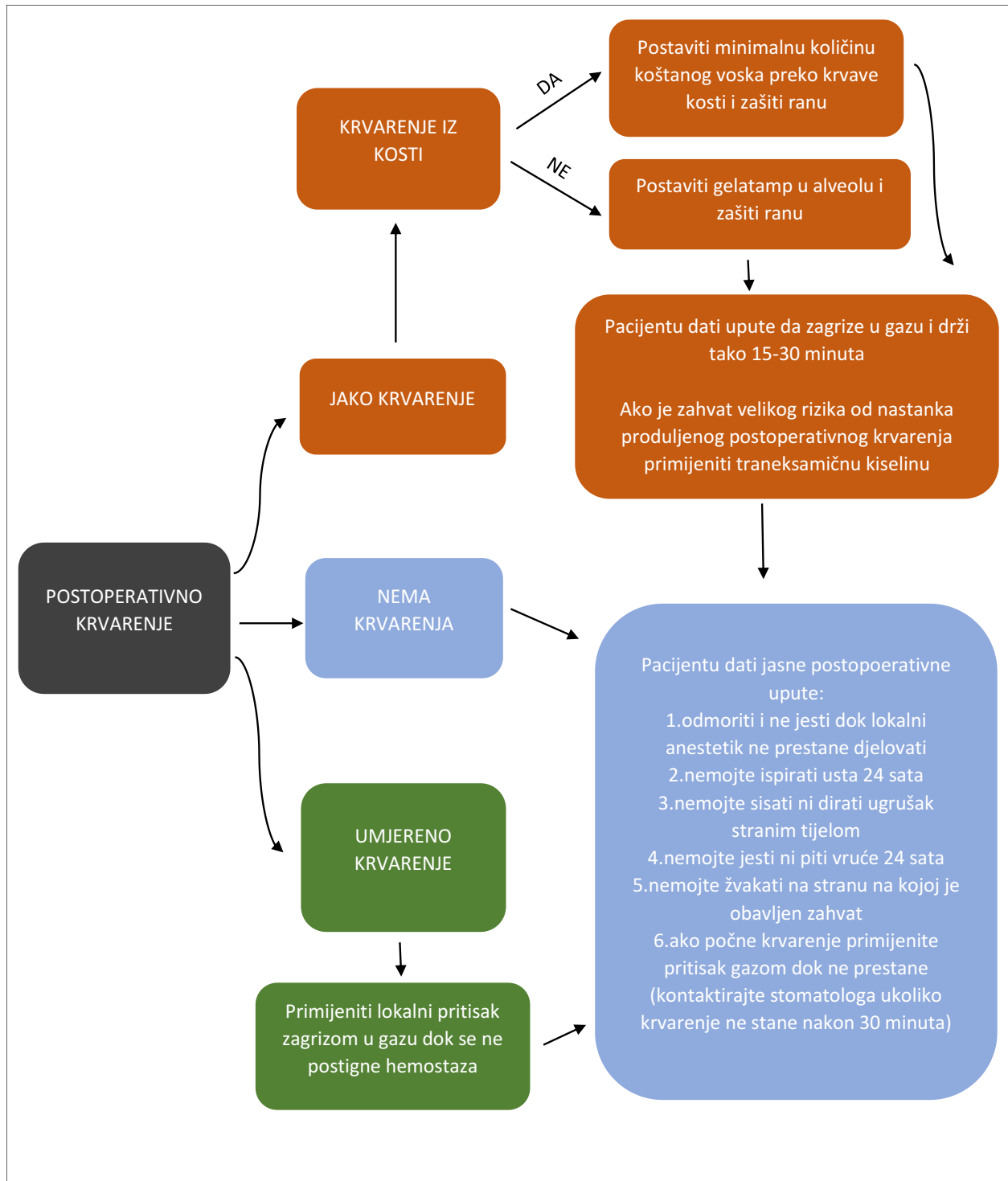
Iako se mnogi stomatološki zahvati mogu provesti dok pacijent uzima antikoagulacijske ili antiagregacijske lijekove, moraju se poduzeti mjere opreza kako bi se postoperativno krvarenje svelo na minimum. Kod svih pacijenata s nekim poremećajem krvarenja potrebno se prije invazivnih stomatoloških zahvata konzultirati s nadležnim liječnikom ili hematologom o mogućem privremenom ukidanju terapije. Svaki stomatološki zahvat potrebno je obaviti što poštenije i sa što manje traume tvrdih i mekih zubnih tkiva. Pacijenta je potrebno promatrati nakon zahvata i ne otpustiti ga dok ne prestane krvarenje i formira se ugrušak. Pacijenta naručujemo na kontrolni pregled za 2 - 3 dana da bismo provjerili je li rana zacijelila. Potrebno je naglasiti da u slučaju postoperativne boli pacijent uzme Paracetamol, a obavezno izbjegava upotrebu NSAID-a, posebice ASK-e kao analgetika jer će se krvarenje tada produljiti, a ne smanjiti (7).

#### **4.8. HEMOSTATICI**

Hemostatici su sredstva ili tvari koje služe kako bi se zaustavilo krvarenje. Mogu biti opći i lokalni. Opći hemostatici koriste se kada je potrebno zaustaviti veća unutarnja krvarenja. Najpoznatiji i najdjelotvorniji opći hemostatik je transfuzija svježe krvi (5). U dentalnoj medicini se puno češće koriste lokalni hemostatici. Nakon invazivnog stomatološkog zahvata, primjerice nakon ekstrakcije zuba, nastaje krvarenje iz alveole i gingive. Zbog lokalnog spazma oštećene krvne žile, odmah dolazi do nastanka fiziološke hemostaze koja pomaže u zaustavljanju krvarenja. Krvarenje potpuno prestaje tek kada dođe do formiranja krvnog ugruška, a to se događa otprilike nakon 5 do 6 minuta. Krvarenje nakon zahvata trebalo bi u potpunosti stati nakon 15 do 20 minuta (5). Nekad krvarenje ne stane ni nakon 20 minuta pa je hemostazu nužno uspostaviti upotrebom hemostatika. Često se takva situacija događa kod pacijenata koji su na terapiji antikoagulacijskim ili antiagregacijskim lijekovima. Kod takvih je pacijenata potrebno nakon stomatološkog zahvata postići lokalnu hemostazu prije njihovog otpuštanja iz ordinacije. Najčešći hemostatici koji se koriste u ordinaciji dentalne medicine su apsorbirajuće gelatinske spužvice, oksidirani celulozni polimeri, željezov sulfat, koštani vosak, kalcijev sulfat i jodoform gaza. Celuloza i apsorbirajuće gelatinske spužvice djeluju tako da osiguravaju matricu za adheziju i aktivaciju trombocita. Koštani vosak se koristi kao tamponada kada je izvor krvarenja iz kosti, s naglaskom da korištena količina treba biti što je

moguće manja jer se vosak ne može resorbirati (28). Kao hemostatik primjenjuje se i antifibrinolitik traneksamična kiselina. Pokazalo se da korištenje 10 mL 4,8% otopine traneksamične kiseline 4 puta dnevno tijekom 7 dana smanjuje postoperativno krvarenje (38). Osim korištenja hemostatika tijekom i nakon stomatoloških zahvata, pacijentima treba dati jasne upute o zbrinjavanju rane i formiranog krvnog ugruška u postoperativnom razdoblju. Treba izbjegavati snažno ispiranje usta, pljuvanje, sisanje i žvakanje na zahvaćenoj strani (28). Preporuča se mekša prehrana i izbjegavanje vrućih napitaka te direktno dodirivanje rane jezikom (24).

Važno je napomenuti da je tijekom invazivnih stomatoloških zahvata indicirana primjena lokalne anestezije koju je poželjno primjenjivati s vazokonstriktorom. Najčešće se primjenjuje adrenalin (epinefrin) u razrjeđenju 1: 100 000. Samim dodatkom vazokonstriktora produžuje se vrijeme trajanja lokalne anestezije, smanjuje njegova toksičnost i postiže lokalna hemostaza, čime anestezirano područje manje krvari što je poželjno kod pacijenata na terapiji antikoagulacijskim i antiagregacijskim lijekovima. Vazokonstriktor se ne primjenjuje samo ako je kontradindiciran, a to je u slučajevima preosjetljivosti, upale na mjestu apliciranja, kod 2. i 3. stupnja AV- bloka, feokromocitoma, pri angiospazmu, u bolesnika koji su preboljeli IM ili MU unutar posljednjih 6 mjeseci (38).



Slika 3. Postupak nakon stomatološkog zahvata.



## **5. RASPRAVA**

Za doktora dentalne medicine veoma je važno da u potpunosti razumije invazivnost svakog stomatološkog zahvata, da nauči prepoznati i liječiti postoperativne komplikacije te da detaljno prouči pacijentovu medicinsku i stomatološku anamnezu. Kod invazivnih zahvata na pacijentima koji boluju od raznih oblika KVB, potrebno je pristupiti multidisciplinarno i konzultirati se s pacijentovim liječnikom o potrebi ukidanja terapije prije stomatološkog zahvata. Cilj antikoagulacijske terapije je smanjiti sposobnost koagulacije, odnosno zgrušavanja krvi na optimalan razmjer unutar kojeg je pacijent zaštićen od mogućeg nastanka krvnog ugruška, a da se pri tome izlaže veoma malom riziku od nastanka pojačanog krvarenja tijekom stomatološkog zahvata te je stoga veoma bitno poznavati mehanizam djelovanja takvih lijekova. Za uobičajene oralno kirurške zahvate terapiju najčešće korištenim antiagregacijskim lijekom, ASK-om, uglavnom nije potrebno prekinuti te se preporuča nastaviti uzimati lijek zbog prevencije IM-a ili MU-a. Kod pacijenata koji su na terapiji varfarinom potrebno je 24 sata prije zahvata provjeriti INR te ako je on manji od 3, terapiju nije potrebno ukidati i zahvat se može izvesti. NOAK se u slučaju stomatoloških zahvata s malim rizikom od nastanka krvarenja ne ukidaju. Dokazano je da dabigatran ima manji rizik od nastanka krvarenja od varfarina. U slučaju invazivnih zahvata propušta se jedna doza lijeka. Kod svih pacijenata na antikoagulacijskoj i antiagregacijskoj terapiji, bez obzira je li zahvat koji se mora provesti invazivan ili ne, potrebno je pristupati s oprezom i koristiti mjere lokalne hemostaze. Svaki zahvat mora se provesti sa što manje traume tvrdih i mekih zubnih tkiva čime se smanjuju komplikacije postoperativnog krvarenja. Pacijenti se moraju pratiti sve dok se krvarenje ne zaustavi te im je potrebno dati detaljne upute kako postupati nakon zahvata. Ne smiju konzumirati vruću hranu ni napitke, pušiti, ispirati usta, gristi na stranu na kojoj je obavljen zahvat. Pacijentima se naglasi da u slučaju postoperativne boli uzmu Paracetamol, a nikako ne ASK-u kao analgetik jer će ona produljiti krvarenje.

## **6. ZAKLJUČAK**

Kardiovaskularni pacijenti spadaju u rizičnu skupinu u ordinaciji dentalne medicine. Dokazana je poveznica antikoagulacijskih i antiagregacijskih lijekova sa poremećajem krvarenja nakon invazivnih stomatoloških zahvata. Od iznimne je važnosti uzeti detaljnu medicinsku anamnezu u kojoj od pacijenata moramo saznati koje lijekove uzimaju te od kojih poremećaja boluju. Također je veoma važno da svaki doktor dentalne medicine zna kako djeluju antikoagulacijski i antiagregacijski lijekovi, za što se primjenjuju te koje komplikacije tijekom stomatoloških zahvata mogu izazvati. Zbog velikog broja bolesti i stanja koje mogu uzrokovati povećano krvarenje, najbolje se prije provođenja invazivnih stomatoloških zahvata konzultirati s pacijentovim nadležnim liječnikom o potrebi privremenog ukidanja terapije prije samog stomatološkog zahvata. Doktor dentalne medicine ne smije prekidati pacijentovu terapiju.

## **7. LITERATURA**

1. Krvarenje. *Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje*. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021. Available from: <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=34303>.
2. Guyton, Hall. *Medicinska fiziologija: udžbenik*. 12.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. 1089.
3. Šoša T., Sutlić Ž., Stanec Z., Tonković I. i suradnici. *Kirurgija*. 1.izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. 1202.
4. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. *Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs: Dental Clinical Guidance*. 2015. Available from: <https://www.dental-referrals.org/wp-content/uploads/2015/09/SDCEP-Anticoagulants-Guidance.pdf>.
5. Kotarac Knežević A, Gabrić D. Antikoagulantna terapija u dentalnoj medicine. In: Mravak-Stipetić M, Sertić J, Jurišić Kvesić A. *Opće zdravlje kroz oralno zdravlje - multidisciplinarni pristup*. 1.izd. Zagreb: Matica hrvatska; 2019.:148-59.
6. Duraković Z. Primjena antiagregacijskih lijekova u starijoj dobi. *Medix*. 2011; 27:200-4.
7. 2. Par M, Španović N, Filipović Zore I. Rizični pacijenti (II.dio). *Sonda*. 2009; 68-70.
8. Weitz Jeffrey I. Antiplatelet, Anticoagulat and Fibrinolytic drugs. U: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J. *Harrison's Hematology and Oncology*, 17th edition, New York; McGraw – Hill Education ISBN: 978-0-07-166335-9, MHID: 0-07-166335-5. c2010: str. 265-66.
9. Halmed [Internet]. Zagreb: HALMED; 2007[cited 2022 Apr 04]. Available from: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I530-09-09-02-463.pdf>.
10. Mediatelly [Internet]. Ljubljana: Mediatelly; 20.[cited 2022 Apr 06]. Available from: <https://mediately.co/hr/drugs/GljQ87yJIWfz7xZmyL64wrlPvjk/aspirin-protect-100-mg-zelucanootporne-tablete#undesirable>.
11. Samardžić J, Jurin H, Planinc I, Pašalić M, Ljubas Maček J, Skorić B, et al. Osobitosti otpornosti na antitrombocitne lijekove u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. *Medix*. 2016;121/122:94-9.
12. Mediatelly [Internet]. Ljubljana: Mediatelly; 20 .[cited 2022 Apr 06]. Available from: <https://mediately.co/hr/drugs/PePkqMjASo4G1pKNSDdZZiSv9Ru/klopidogrel-pharmas-75-mg-filmom-oblozene-tablete#indications>.

13. Trkanjec Z. Optimalna primjena antiagregacijske terapije u prevenciji moždanog udara. Liječnički vjesnik. 2006;16-7.
14. Capodanno D, Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy: new pharmacological agents and changing paradigms. *J Thromb Haemost.* 2013;11 Suppl 1:316-29.
15. Armstrong MJ, Gronseth G, Anderson DC, Biller J, Cucchiara B, Dafer R, Goldstein LB, Schneck M, Messé SR. Summary of evidence-based guideline: periprocedural management of antithrombotic medications in patients with ischemic cerebrovascular disease: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2013;80(22):2065-9.
16. Eli L, Company Ltd. Effient 5mg & 10mg film-coated tablets: Summary of Product Characteristics. [Internet]. Uxbridge: Eli Lilly and Company Ltd, Daiichi Sankyo UK Limited; c2020 [cited 2022 Apr 10]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21504#companyDetails>.
17. Klarić E, Filipović Zore I. Ekstrakcije zuba kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji. *Sonda.* 2009;28-32.
18. Little JW, Miller CS, Henry RG, McIntosh BA. Antithrombotic agents: Implications in dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;;93(5):544-51.
19. Katzung G. B, Masters B. S, Trevor J. A. Temeljna i klinička farmakologija. 11.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. 1212.
20. Choi KH, Kim AJ, Son IJ, Kim KH, Kim KB, Ahn H, Lee EB. Risk factors of drug interaction between warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in practical setting. *J Korean Med Sci.* 2010;25(3):337-41.
21. Cheetham TC, Levy G, Niu F, Bixler F. Gastrointestinal safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients on warfarin. *Ann Pharmacother.* 2009;43(11):1765-73.
22. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, Harper PL, Salem HH, Wood EM; Warfarin Reversal Consensus Group. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust.* 2004 :1;181(9):492-7.
23. Hawkins D. Limitations od traditional anticuagulants. *Pharmacotherapy.* 2004; 24(7):62S-5.

24. 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(4):431-41.
25. Bayer pls. Xarelto 29mg film-coated tablets: Summary of Product Characteristics. [Internet]. Berkshire: Bayer pls; c2021 [cited 2022 Apr 10]. Available from: [www.medicines.org.uk/emc/medicine/25586](http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25586).
26. Bristol- Myers Squibb- Pfizer. Eliquis 5mg film-coated tablets: Summary of Product Characteristics. [Internet]. Uxbridge: Bristol-Myers Squibb- Pfizer; c2022 [cited 2022 Apr 10]. Available from: [www.medicines.org.uk/emc/medicine/27220](http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27220).
27. Boehringer Ingelheim Limited. Pradaxa 150mg hard capsules: Summary of Product Characteristics. [Internet]. Berkshire: Boehringer Ingelheim Limited; c2021 [cited 2022 Apr 10]. Available from: [www.medicines.org.uk/emc/medicine/24839](http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24839).
28. Felix J, Chaban P, Ouanounou A. Dental Management of Patients Undergoing Antithrombotic Therapy. *J Can Dent Assoc.* 2020;86:k17.
29. Miličić D, Manola Š, Balint I, Soldo S, Počanić D, Zaputović L. Vodič za praktičnu primjenu novih oralnih antikoagulanasa. Zagreb: Kerschoffset Zagreb d.o.o. 2015.
30. Connolly JS, Crowther M, Fikelboom WJ, Gibson MC et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *The New England Journal Of Medicine.* 2019;380:1326-35.
31. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010;103(6):1116-27.
32. Halmed [Internet]. Zagreb: HALMED; 2007.[cited 2022 Apr 02]. Available from: <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/UPI-530-09-08-01-182>.
33. Sié P. Spotlight on idarucizumab and its potential for the reversal of anticoagulant effects of dabigatran. *Drug Des Devel Ther.* 2016;18;10:1683-9.
34. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet.* 2014 Jan;53(1):1-16.
35. Halmed [Internet]. Zagreb: HALMED; 2007.[cited 2022 Apr 03]. Available from: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I530-09-08-01-451.pdf>.



36. Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, Leitch J. Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 1: Coagulopathies from systemic disease. Br Dent J. 2003;25;195(8):439-45.
37. Carter G, Goss A, Lloyd J, Tocchetti R. Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61(12):1432-5.
38. Linčir I. Farmakologija za stomatologe. 2.izd. Zagreb: Moderna vremena; 2000. 465.

## **8. ŽIVOTOPIS**

Karmen Petrić rođena je 31.05.1997. u Zaboku. Cijeli život živi u Krapini gdje je pohađala i završila Osnovnu školu Augusta Cesarca te Srednju školu Krapina, prirodoslovno-matematičku gimnaziju. Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2016. godine i završava ga 2022. godine. Na četvrtoj i polovici pete godine asistira u privatnoj stomatološkoj ordinaciji u Zagrebu. U slobodno vrijeme, u odmoru od fakultetskih obveza, za opuštanje peče torte i razne slastice.