

# Invazivni stomatološki zahvati u pacijenata koji uzimaju nove oralne antikoagulanse

---

**Vršić, Paula**

**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:127:914817>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-03**



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Paula Vršić

**INVAZIVNI STOMATOLOŠKI ZAHVATI U  
PACIJENATA KOJI UZIMAJU NOVE  
ORALNE ANTIKOAGULANSE**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2022.

Rad je ostvaren u: Zavod za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Salarić, Zavod za oralnu kirurgiju

Lektor hrvatskog jezika: Valentina Perčić Štefok, prof. hrvatskog jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Marta Jambrović, prof. engleskog i njemačkog jezika

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

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

Rad sadrži: 46 stranica

3 tablice

5 slika

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 izvorni su doprinos autorice diplomskog rada. Autorica je odgovorna za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njezin izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **Zahvala**

*Zahvaljujem svome mentoru, doc. dr. sc. Ivanu Salariću na pomoći, savjetima i susretljivosti prilikom pisanja ovog rada.*

*Zahvaljujem svojim roditeljima na podršci, ljubavi, motivaciji i prilici da studiram, hvala što se vjerovali u mene, bez vas ovo ne bi bilo moguće.*

*Zahvaljujem najboljoj grupi na prekrasnih šest godina druženja: hvala Daria, Marina, Tea, Saša, Matija i Marijan.*

*Zahvaljujem i dragim prijateljicama Petri i Luciji na svim zajedničkim trenucima tijekom studiranja i izvan toga.*

*Zahvaljujem Filipu na bezuvjetnom razumijevanju, ljubavi i podršci u svim teškim trenucima i dijeljenju radosti u sretnim.*

*Posebno hvala Tei, Borisu i Robertu na stručnim savjetima i novim iskustvima.*

## **INVAZIVNI STOMATOLOŠKI ZAHVATI U PACIJENATA KOJI UZIMAJU NOVE ORALNE ANTIKOAGULANSE**

### **Sažetak**

Novi oralni antikoagulantni lijekovi u sve su češćoj uporabi kod pacijenata s rizikom od nastanka tromboembolija. Njihova je primarna funkcija utjecaj na mehanizam koagulacije blokadom na neki od čimbenika zgrušavanja krvi pritom onemogućujući nastanak krvnog ugruška. Zbog stabilne farmakokinetike i dinamike nisu potrebne redovite kontrole zgrušavanja krvi. NOAK-i se mogu podijeliti u dvije skupine: izravni inhibitori trombina u koje se ubraja dabigatran i izravni inhibitori FXa u koje su ubrajaju apiksaban, rivaroksaban i edoksaban. Invazivni stomatološki zahvati tijekom kojih se ne očekuje krvarenje ili je rizik od nastanka produljenog krvarenja minimalan mogu se izvoditi bez prekidanja terapije NOAK-ima. Zahvati koji imaju veći rizik od nastanka produljenog krvarenja zahtijevaju konzultacije o prekidanju terapije sa nadležnim liječnikom koji ju je ordinirao. Bolesnici s određenim stupnjem renalnog oštećenja također zahtijevaju modifikaciju doze ili prekid terapije zbog dužeg zadržavanja djelatne tvari NOAK-a u krvnoj plazmi. Poželjno je nakon operacijskog zahvata primijeniti nekoliko mjera lokalne hemostaze koje uz tamponadu sterilnom gazom uključuju moguće postavljanje šavova i primjenu nekog antifibrinolitika i apsorbirajućeg spužvastog sredstva.

**Ključne riječi:** hemostaza, krvarenje, antikoagulantni lijekovi, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, oralna kirurgija

## **INVASIVE DENTAL PROCEDURES ON PATIENTS WHO TAKE NEW ORAL ANTICOAGULANTS**

### **Summary**

New oral anticoagulant drugs are being increasingly used in patients with a risk of thromboembolism. The primary function of these drugs is the influence on the coagulation mechanism by blocking some of the blood clotting factors and thereby preventing the formation of a blood clot. Due to their stable pharmacokinetics and pharmacodynamics, there is no need for regular blood clotting control. There are two groups of NOACs: direct thrombin inhibitors which include dabigatran and direct FXa inhibitors which include apixaban, rivaroxaban and edoxaban. Invasive dental procedures in which bleeding is not expected or procedures in which the risk of prolonged bleeding is minimal can be performed without discontinuation of the NOACs therapy. Procedures which have a high risk of prolonged bleeding demand consultations about the discontinuation of the therapy with the competent doctor who has prescribed it. Patients with a certain degree of renal impairment also need a dose modification or therapy discontinuation due to the longer retention of the active substance of NOAK in the blood plasma. After surgery, it is preferable to apply several measures of local haemostasis, which, in addition to tamponade with sterile gauze, include the placement of sutures, and if possible, the application of some antifibrinolytic and absorbent sponge agent.

**Key words:** Hemostasis, Bleeding, Anticoagulant drugs, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Oral Surgery

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. HEMOSTAZA I ZGRUŠAVANJ KRVI.....	3
2.1. Mehanizam zgrušavanja krvi .....	4
2.2. Testovi zgrušavanja krvi .....	8
3. NOVI ORALNI ANTIKOAGULANTNI LIJEKOVI .....	10
3.1. Direktni inhibitori trombina .....	11
3.2. Izravni inhibitori faktora Xa .....	12
3.2.1. Rivaroksaban .....	13
3.2.2. Apiksaban.....	14
3.2.3. Edoksaban .....	15
3.3. Procjena učinka novih antikoagulansa .....	16
4. DIREKTNI ORALNI ANTIKOAGULANTI I ORALNOKIRURŠKI ZAHVATI ...	19
4.1. Postupak s pacijentima na novoj antikoagulantnoj terapiji .....	20
4.2. Mjere lokalne hemostaze .....	24
5. RASPRAVA.....	27
6. ZAKLJUČAK .....	31
7. LITERATURA.....	33
8. ŽIVOTOPIS .....	38

## **Popis skraćenica**

aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinstinsko vrijeme

CrCL – klirens kreatinina

CVD – kardiovaskularne bolesti (prema eng. *cardiovascular diseases*)

DOAK – direktni oralni antikoagulant

DTI – direktni inhibitori trombina

DVT – duboka venska tromboza

ECT – ekarinsko vrijeme zgrušavanja

FXa – aktiviranog faktora zgrušavanja X

INR - internacionalni normalizirani omjer

ISI - internacionalni indeks osjetljivosti

NOAK - novi oralni antikoagulant

NVAF – nevalvularna fibrilacija atrijska (prema eng. *non valvular atrial fibrillation*)

PE – plućna embolija

PV - protrombinsko vrijeme

TIA – tranzitorna ishemična ataka

TV – trombinsko vrijeme

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija



## **1. UVOD**

Životne navike modernog čovjeka uzrokuju sve češću prisutnost kardiovaskularnih bolesti među populacijom (1). Porast oboljelih od navedenih bolesti zabilježen je u gotovo svim zemljama svijeta. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), 2019. godine od istih umrlo je gotovo 17.9 milijuna ljudi što predstavlja čak 32 % od ukupnog broja smrtnih slučajeva na svijetu (2). Utvrđeno je također da je kod 85 % umrlih od kardiovaskularnih bolesti (eng. cardiovascular diseases, CVDs) uzrok smrti bio srčani infarkt ili moždani udar (2).

U skupinu CVD-a ubrajaju se, među ostalim, visoki krvni tlak i ateroskleroza. Visoki krvni tlak, odnosno arterijska hipertenzija, ako se adekvatno ne liječi, može nakon dužeg vremena uzrokovati mikrooštećenja unutarnjih stijenki krvnih žila. Svako takvo oštećenje ili hrapava površina endotela nastala posljedicom nakupljanja aterosklerotskog plaka može aktivirati unutarnji put zgrušavanja krvi i pokrenuto kaskadu reakcija koje za posljedicu imaju nastanak tromba. Tromb ili abnormalni krvni ugrušak vrlo se lako, zbog krvne struje čija snaga biva još veća pri hipertenziji, može otkinuti sa svog hvatišta i tada se naziva embolus. Upravo trombi i embolusi mogu okludirati arterije i vene u mozgu, srcu, bubrezima i drugim vitalnim organima i uzrokovati stanja koja se jednim imenom nazivaju tromboembolije. Ako embolus koji je nastao u venskom sustavu ili u desnoj strani srca dospije u pluća, razvija se stanje koje se naziva plućna embolija. Te bolesti nerijetko vode do fatalnih posljedica ukoliko se ne preveniraju ili liječe na način da se uspori ili djelomično spriječi proces zgrušavanja. Lijekovi koji se upotrebljavaju u tu svrhu upravo su antikoagulantni lijekovi (3). Najznačajniji predstavnici ove skupine lijekova dugo su godina bili heparin i kumarinski pripravci, no prije petnaestak godina na tržištu se pojavila nova skupina lijekova sa sličnim učinkom, tzv. novi oralni antikoagulansi.

Svrha ovoga rada je prikazati način djelovanja novih oralnih antikoagulantnih lijekova na hemostazu i njihov utjecaj na planiranje i izvođenje invazivnih stomatoloških zahvata.

## **2. HEMOSTAZA I ZGRUŠAVANJE KRVI**

Svako oštećenje ili diskontinuitet krvne žile u ljudskom organizmu uzrokuje nepoželjno istjecanje krvi. Riječ hemostaza, koja nastaje iz grčkih riječi *haeme* koja prevedeno označava krv i *stasis* što znači zaustaviti, odnosno zaustavljanje krvarenja, složen je fiziološki proces pomoću kojeg organizam nastoji spriječiti pretjerani gubitak krvi (3). Sam mehanizam kaskada je kemijskih reakcija u kojoj sudjeluju trombociti, faktori zgrušavanja, endotel, kao i inhibicijski mehanizmi agregacije trombocita, zgrušavanja i fibrinolize (5).

Ovisno o veličini oštećenja krvne žile zaustavljanje krvarenja i sprečavanje gubitka krvi postiže na nekoliko načina: spazmom sloja glatkih mišićnih stanica unutar stijenke krvne žile (vazokonstrikcija), stvaranjem trombocitnog čepa i stvaranjem krvnog ugruška (koagulacija).

Spazam, odnosno kontrakcija glatkog mišićja u stijenkama krvnih žila, nastaje neposredno nakon povrede stijenke žile i smanjuje otvor pa tako i istjecanje krvi (9). No, kontrakcija žile je naime, kod većih oštećenja, iako tada bila jača, samo privremeno rješenje jer za to se vrijeme stvara ili trombocitni čep ili krvni ugrušak kojim organizam nastoji trajno zatvoriti otvor na žili. Trombocitni čep nastaje kao posljedica sanacije diskontinuiteta manjih opsega, adhezijom i bubrenjem trombocita na oštećeni endotel krvne stijenke. Krvni ugrušak, kao rezultat hemostaze veće ozljede stijenke krvne žile, stvara fizičku barijeru na mjestu diskontinuiteta stijenke krvne žile i okolnih tkiva (4). On je građen od umreženih fibrinskih niti, trombocita, eritrocita i krvne plazme i konačna je posljedica složenog procesa zgrušavanja krvi.

## **2. 1. Mehanizam zgrušavanja krvi**

Kao što je već i prije spomenuto, u procesu zgrušavanja krvi sudjeluje mnogo različitih tvari od kojih se one koje pospješuju proces koagulacije nazivaju prokoagulancije, a one koje ga sprečavaju antikoagulancije (4). U fiziološkim uvjetima u krvi prevladavaju antikoagulancije, što krvi omogućuje normalno protjecanje kroz krvne žile, dok pri nastanku bilo kakvog diskontinuiteta epitela stijenke vaskularnih struktura dolazi do aktivacije prokoagulanata i pokretanja mehanizma zgrušavanja krvi.

Mehanizam zgrušavanja krvi može se podijeliti na dva načina, koja se naposljetku međusobno povezuju i imaju jednaki konačan produkt, krvni ugrušak, a to su vanjski i unutarnji mehanizam.

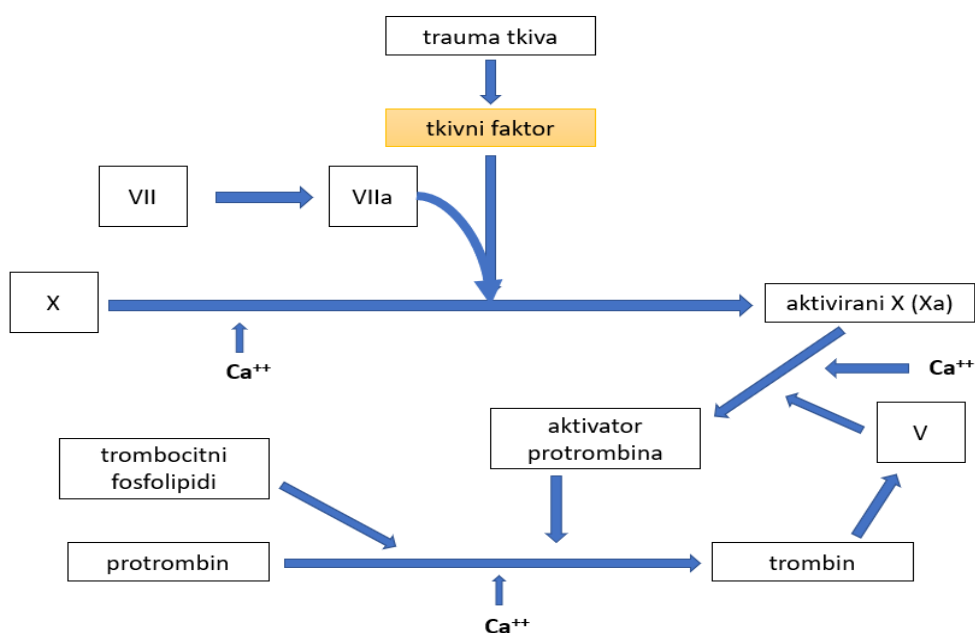
Oba mehanizma imaju isti cilj, a to je stvaranje aktivatora protrombina, kompleks aktivnih tvari koji pospješuje pretvorbu protrombina, jednog od proteina krvne plazme, u trombin. Jednom stvoreni protrombin djeluje enzimski na fibrinogen, također jedan od proteina krvne plazme, pretvarajući ga u fibrin. Tako stvoreni fibrin, odnosno fibrinski monomeri, međusobno polimeriziraju u dugačke lance tvoreći tzv. fibrinske niti koje se kao što je već i prije spomenutu umrežuju i ugrađuju u krvni ugrušak te ga tako čine stabilnijim (4,9). U oba sustava koagulacije ključnu ulogu imaju i drugi proteini krvne plazme koji se jednim imenom nazivaju faktori zgrušavanja krvi. Oni su uglavnom neaktivni enzimi proteolitičkog djelovanja i u takvom stanju označavaju se rimskim brojevima (npr. XII), a kada konvertiraju u svoj aktivni oblik uz rimski broj dodaje se malo tiskano slovo *a* (npr. XIIa) (4). U tablici 1. prikazani su svi dosad istraženi faktori zgrušavanja krvi i njihovi sinonimi. Većina koagulacijskih faktora bude sintetizirana u jetri, a za njihovo normalno stvaranje potreban je vitamin K.

Tablica 1. Prikaz faktora zgrušavanja krvi i njihovih sinonima.

FAKTOR ZGRUŠAVANJA KRVI	SINONIM
fibrinogen	Faktor I
protrombin	Faktor II
Tkivni faktor	Faktor III, tkivni tromboplastin
Kalcij	Faktor IV
Faktor V	Proakcelerin; labilni faktor; Ac globulin (Ac-G)
Faktor VII	Serumski akcelerator pretvorbe protrombina (spca); prokonvertin; stabilni faktor
Faktor VIII	Antihemofiljski faktor (AHF); antihemofiljski globulin (ahg); antihemofiljski faktor A
Faktor IX	Komponenta plazmatskog tromboplastina (PTC); Christmasov faktor; antihemofiljski faktor
Faktor X	Stuartov faktor; Stuart-Powerov faktor
fakotr XI	Preteča plazmatskog tromboplastina (PTA); antihemofiljski faktor C
faktor XII	Hagemanov faktor
faktor XIII	Faktor stabilizacije fibrina
prekalikrein	Fletcherov faktor
kininogen velike molekularne mase	Fitzgeraldov faktor
trombociti	

Vanjski mehanizam zgrušavanja krvi započinje ozljedom same krvne žile ili kontaktom krvi s ozlijeđenim tkivom, odnosno otpuštanjem specifičnog kompleksa koji se naziva tkivni faktor (TF; tkivni tromboplastin; faktor III). Tkivni faktor građen je od različitih fosfolipida iz membrana oštećenog tkiva i lipoproteinskog kompleksa te ima svojstva proteaza (4,9).

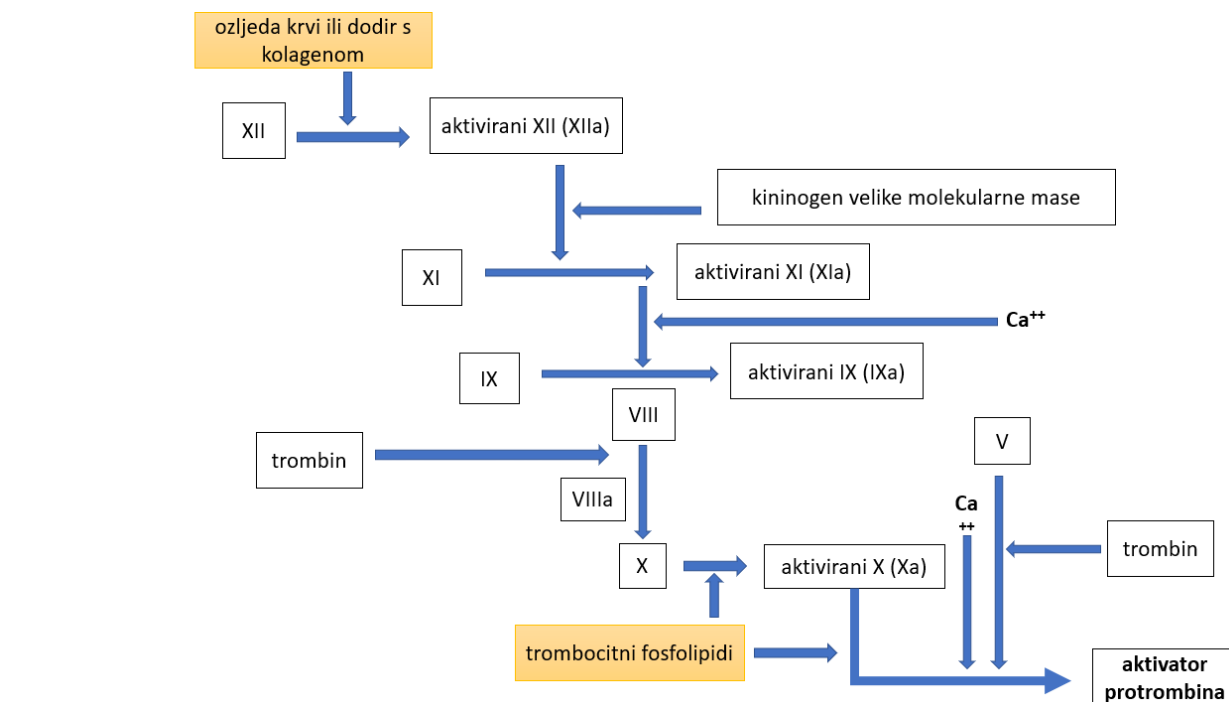
Navedeni lipoproteinski kompleks tkivnog faktora zatim se veže za faktor VII (prokonvertin) te zajedno aktiviraju koagulacijski faktor X (Stuartov faktor). Tako se aktivirani faktor Xa veže sa tkivnim faktorom, točnije fosfolipidima koji su dio njegova sastava te s faktorom V (proakcelerin) i u konačnici dolazi do stvaranja aktivatora protrombina. Za odvijanje posljednjih tri opisane reakcije potrebno je prisustvo kalcijevih iona (faktor IV). Aktivator protrombina zatim djeluje na protrombin i razlaže ga na molekule trombina koje kao što je već prije bilo navedeno djeluju na fibrinogen cijepajući ga na manje molekule fibrina (slika 1.) (4,9).



Slika 1. Vanjski mehanizam zgrušavanja krvi.

Unutarnji mehanizam zgrušavanja krvi postaje aktivan usred ozljede same krvi ili pak izlaganja krvi kolagenu (4). Nakon tog oštećenja unutar krvne žile, dolazi do aktivne transformacije faktora XII (Hagemanov faktor) i trombocita. Trombociti svojom „aktivacijom“ oslobađaju fosfolipide i lipoprotein trombocitni faktor 3 (4). Druga važna reakcija unutarnjeg mehanizma zgrušavanja krvi je aktivacija faktora XI (preteča plazmatskog tromboplastina) koju pospješuju sada aktivirani faktor XIIa i kinogeni velike molekularne mase (Fitzgeraldov faktor) te akcelerator prekalikrein (Fletcherov faktor). Faktor XIa djeluje na sljedeći faktor koagulacije,

faktor IX (komponenta plazmatskog tromboplastina), koji se tim putem aktivira te zajedno sa faktorom VIII, trombocitnim fosfolipidima i faktorom III (tkivni faktor) aktivira faktor X (Stuartov faktor) (4). Posljednja skupina reakcija unutarnjeg puta preklapa se i jednaka je reakcijama vanjskog puta, a to je stvaranje aktivatora protrombina koji nastaje spajanjem aktiviranog faktora Xa, faktora V i trombocitnih ili tkivnih fosfolipida (4). Zatim aktivator protrombina protrombin razlaže na trombin koji pak pokreće reakciju pretvorbe fibrinogena u fibrin. Konačni produkt su dugačke fibrinse niti koje umrežuju aglutinirane trombocite i na taj način stabiliziraju tada stvoreni krvni ugrušak. Cijeli unutarnji put zgrušavanja krvi prikazan je na slici 2.



Slika 2. Unutarnji mehanizma zgrušavanja krvi.

## 2. 2. Testovi zgrušavanja krvi

Razne bolesti i stanja koja zahvaćaju krv, ali i lijekovi koji djeluju na koagulaciju, zahtijevaju redovitu kontrolu zgrušavanja krvi. Ta se kontrola omogućuje raznim testovima od kojih je najznačajniji mjerenje protrombinskog vremena (PV), odnosno određivanje internacionalnog normaliziranog omjera (INR). Protrombinsko je vrijeme mjera kojom se može procijeniti



koncentracija protrombina u krvi. Veća koncentracija protrombina u krvi smanjuje vrijeme zgrušavanja, odnosno period formiranja ugruška traje kraće. Dakle, čim je koncentracija protrombina u krvi veća, to je vrijeme stvaranja ugruška kraće, odnosno razina PV niža. Da bi se moglo odrediti PV u krvi ispitanika, koriste se pripravci tkivnih faktora koji su prethodno izolirani iz ljudskog tkiva. Tako različiti pripravci mogu imati varijacije aktivnosti u dodiru sa krvlju ispitanika te dobiveni rezultati mogu varirati čak i u iste osobe ako se aktivnosti tkivnog faktora razlikuju. Iz tih razloga uveden je internacionalni normalizirani omjer (INR; prema eng. international normalized ratio) kao način standardiziranja dobivenih rezultata PV-a. INR se definira na način da se odredi omjer PV-a ispitanikove krvi i PV-a normalnog kontrolnog uzorka te se sve potencira na vrijednost ISI-a (slika 3.). ISI je internacionalni indeks osjetljivosti (prema eng. International sensitivity indeks) kojim proizvođač označava aktivnost tkivnog faktora pripravka u odnosu na standardni uzorak. Normalne vrijednosti INR-a nalaze se u rasponu od 0,9 do 1,3. Ako su vrijednosti INR-a veće od 4,0 to ukazuje na smanjenu sposobnost organizma za stvaranje hemostaze i veću opasnost od mogućih krvarenja. Kod vrijednosti INR-a koje su pak manje od 0,5 postoji veća vjerojatnost za nastanak ugruška (4).

$$INR = \left( \frac{PV_{uzorak}}{PV_{normalno}} \right)^{ISI}$$

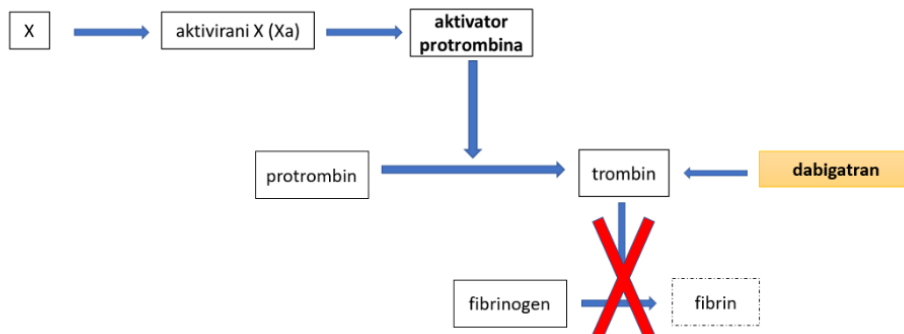
Slika 3. Prikaz formule za izračunavanja INR-a.

### **3. NOVI ORALNI ANTIKOAGULANTNI LIJEKOVI**

Nova generacija oralnih antikoagulantnih lijekova ili skraćeno NOAK-a prvi put na tržište izlazi 2008. godine, a od proljeća 2013. nalazi se i na listi lijekova HZZO-a (10). 2015. godine ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) u svojim smjernicama za nomenklaturu antikoagulantnih lijekova predlaže da se akronim NOAK zamjeni za naziv direktni oralni antikoagulant, odnosno DOAK (17). Razlog promjene naziva bio je taj da izraz *direktni oralni antikoagulansi* točnije opisuje mehanizam djelovanja navedenih lijekova, dakle, direktno vezanje na specifične faktore zgrušavanja (18) što će kasnije biti detaljnije objašnjeno. Kao i tzv. tradicionalni antikoagulantni lijekovi, ova skupina antikoagulanata isto se tako koristi za prevenciju i liječenje posljedica tromboembolija (6). NOAK-i međutim imaju predvidljiviju farmakokinetiku jer je njihovo poluvrijeme eliminacije relativno kratko. Isto tako, inhibiraju samo jedan od faktora zgrušavanja te se na taj način lakše uočava i prognozira odgovor tijela na njihovu dozu. DOAK-i se dijele u dvije skupine: inhibitori aktiviranog faktora Xa (tzv. *ksabani*, izravni inhibitori čimbenika Xa – rivaroksaban, apiksaban i edoksaban) i izravni inhibitori trombina (dabigatran) (6,7).

### **3. 1. Direktni inhibitori trombina**

Među prvim lijekovima nove generacije antikoagulanata koje je lansiralo tržište, bio je dabigatran eteksilat, koji je poznatiji pod tržišnim imenom Pradaxa®, tvrtke Boehringer Ingelheim. On je direktni reverzibilni inhibitor trombina i djeluje na način da se nakon primjene *per os* brzo apsorbira i u jetri i plazmi hidrolizom konvertira u svoj aktivni oblik; dabigatran. Tako se u aktivnom obliku u krvnoj plazmi veže za aktivno mjesto trombina i na taj način onemogućuje njegovo djelovanje na fibrinogen, odnosno pretvorbu fibrinogena u fibrin (slika 3.). Uz to, učinak dabigatrana očituje se i njegovim vezanjem za slobodni trombin i trombin u krvnom ugrušku, a onemogućuje i agregaciju trombocita induciranu trombinom (8,14).



Slika 4. Prikaz djelovanja direktnih inhibitora trombina.

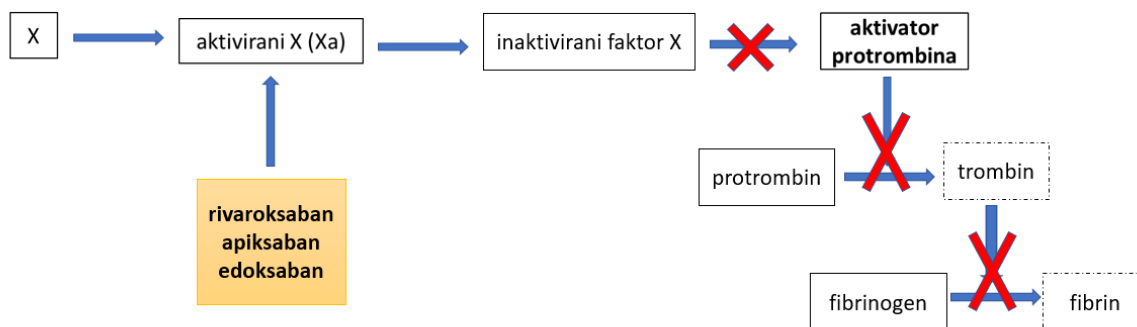
Eliminacija ovoga lijeka većinskim dijelom odvija se putem bubrega (oko 80 %, što je jasno prikazano u tablici 2.) i time kontraindiciran kod teških nefroloških oštećenje (klirens kreatinina; CrCL < 30 ml/min) u odraslih bolesnika (10,13). Funkcija bubrega utječe i na poluvrijeme eliminacije, koje je 12-14 sati u zdravih pacijenata, dok se to vrijeme u pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom produljuje čak i do 27 sati (9,14).

Dabigatran je indiciran u prevenciji tromboembolija u koje se ubraja ishemijski moždani udar i sistemska embolija s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (engl. non valvular atrial fibrillation, NVAf) i to prvenstveno kod osoba koje su preboljele moždani udar, tranzitornu ishemičnu ataku (TIA) ili zatajenje srca i čija je životna dob veća od 75 godina. Osim toga, koristi se u liječenju duboke venske tromboze (DTV) i plućne embolije (PE) (9).

### 3. 2. Izravni inhibitori faktora Xa

Druga vrsta NOAK-a jesu direktni, odnosno izravni inhibitori aktiviranog faktora X, odnosno inhibitori faktora Xa. Njihov mehanizam inhibicije zgrušavanja krvi temelji se na svojstvu da se vežu za aktivno mjesto faktora zgrušavanja Xa što rezultira blokadom odvijanja daljnjeg puta koagulacije (16). Aktivirani faktor X s faktorom V i trombocitnim ili tkivnih fosfolipida tvori aktivator protrombina i čini spojnicu između vanjskog i unutarnjeg puta pa se njegovom inhibicijom zaustavlja daljnje stvaranje trombina i razvoj tromba što je prikazano na slici 4. (16,

19). U ovu skupinu lijekova ubrajaju se lijekovi koji u svom imenu sadržavaju nastavak - *ksaban*; rivaroksaban, apiksaban i edoksaban (10).



Slika 5. Prikaz djelovanja direktnih inhibitora faktora Xa.

### 3. 2. 1. Rivaroksaban

Rivaroksaban je prvi selektivni oralni izravni inhibitor faktora Xa (5). Na tržište ga je prva lansirala farmaceutska kompanija Bayer AG pod zaštićenim nazivom Xarelto®. Njegove su karakteristike kako i kod ostalih izravnih inhibitora faktora Xa da sprečava razvoj tromba ne inhibirajući putem trombin (aktivirani faktor II), a isto tako nije dokazano ni djelovanje na trombocite (19).

Nakon peroralne primjene dobro se apsorbira iz crijeva i svoju maksimalnu koncentraciju postiže unutar 2 do 4 sata uz bioraspodivnost od 80 % (tablica 2.). Maksimalan učinak inhibicije faktora Xa postiže se 1 do 4 sata nakon unosa i traje 8 do 12 sati, no aktivnost faktora Xa vraća se u normalu tek nakon 24 sata, što omogućuje primjenu lijeka jednom dnevno (5,19).

U odraslih osoba se oko 66% unesene doze farmaceutika metabolički razgradi. Polovica tih metabolita se zatim eliminira bubrežnim putem dok se druga polovica uklanja putem probavnog sustava. Preostalih 33% aktivne tvari, koja farmakološki ostaje nepromijenjena, organizam uklanja izravno renalnim sustavom kroz mokraću pomoću aktivne bubrežne

sekrecije (tablica 2.) (5,19). Iako se dakle putem bubrega izlučuje samo oko 1/3 nepromijenjenog lijeka, uočena je povezanost plazmatske koncentracije aktivne tvari sa smanjenom funkcijom bubrega. U osoba s blagim (CrCL 50 – 80 ml/min), umjerenim (CrCL 30 – 49 ml/min) i teškim (CrCL 15– 29 ml/min) oštećenjima bubrežne funkcije, koncentracije rivaroksabana u plazmi povećale su se, redom, 1,4, 1,5 i 1,6 puta (19).

Danas, u RH, Xarelto®, ali i drugi preparati rivaroksabana, odobreni su za terapijske indikacije kao što su prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija. Isto tako, koriste se i za liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) (19)

### **3. 2. 2. Apiksaban**

Još jedan od odobrenih NOAK-a jest apiksaban, koji se na tržištu može naći i pod imenom Eliquis® tvrtke Pfizer. To je snažan, reverzibilan, izravan i visoko selektivan inhibitor aktivnog mjesta faktora Xa za oralnu primjenu koji inhibira slobodan faktor Xa, faktor Xa koji je vezan za ugruške te aktivnost aktivatora protrombina (protrombinaza) (21). Iako nema izravno djelovanje na agregaciju trombocita, onemogućavajući stvaranje protrombinaze onemogućuje tako i stvaranje trombina pa na reakciju stvaranja trombocitnog čepa djeluje neposrednim putem (20).

Apiksaban se brzo apsorbira nakon peroralne administracije i maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže za 3 do 4 sata nakon primjene te mu poluvrijeme eliminacije iznosi otprilike 12 sati (tablica 2.) (14,20,21). Eliminacija ovog lijeka odvija se kroz više organskih sustava koji uključuju hepatobilijarni, probavni i bubrežni sustav. Više od polovice, točnije oko 56 % nepromijenjene djelatne tvari biva izlučeno fecesom, dok se samo oko 25 % posto lijeka izlučuje nepromijenjeno urinom bubrežnom sekrecijom (20, 21). Preostali dio apiksabana prema kliničkim istraživanjima biva izlučen putem žuči i izravno putem crijeva (21). Bez obzira što se samo mali udio lijeka eliminira putem bubrega, zabilježena je povezanost bubrežne funkcije sa povećanom izloženosti organizma apiksabanu tako da se kod osoba s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem bubrežne funkcije koncentracija apiksabana u plazmi povećava

za 16 %, 29 % i 44 % u usporedbi s osobama s normalnom bubrežnom funkcijom, što uzrokuje njegov dugotrajniji farmakokinetički učinak u tijelu (21).

Eliquis® i drugi pripravci apiksabana odobreni su za kliničku upotrebu za nekoliko tromboembolijskih poremećaja uključujući liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije te kao prevencija za rekurentne duboke venske tromboze i PE. Osim toga koristi se za prevenciju moždanog udara kod osoba s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (20)

### 3. 2. 3. Edoksaban

Posljednje odobreni NOAK u RH, ali i u Europi jest edoksaban koji na tržište dolazi kao Lixiana® tvrtke Daiichi Sankyo, a od 2020. godine dostupan je i kao Roteas® tvrtke Berlin-Chemie AG (22). To je oralni, selektivni, direktni i reverzibilni inhibitor aktiviranog faktora zgrušavanja X (FXa), serinske proteaze koja je odgovorna za daljnje generiranje trombina (23). Djelatna tvar lijeka veže se direktno na aktivno mjesto faktora Xa i blokira interakciju sa protrombinom tako izazivajući svoju antikoagulantnu aktivnost.

Nakon brze apsorpcije polovica peroralno primijenjenog edoksabana veže se za proteine plazme (22), što je prikazano u tablici 2., i maksimalnu plazmatsku koncentraciju postiže unutar 1 do 2 sata (24). Edoksaban se primarno eliminira nepromijenjen urinom i putem hepatobilijarnog sustava s vremenom polueliminacije od 10 do 14 sati, što je također prikazano u tablici 2. (23) te se, kao i kod njegovih prethodnika, njegova koncentracija u plazmi u osoba s teškim bubrežnim oštećenjima (CrCL 15 – 29 ml/min) povećava i to na gotovo dvostruki iznos u odnosu na onu kod pacijenata bez oštećenja bubrežne funkcije (22, 24)

Lixiana® i Roteas® koriste se u profilaksi nastanka tromba u osoba s nevalvularnom fibrilacijom atrijske te kao prevencija i za liječenje venskih tromboembolija (22-24). U pacijenata s drugim morbiditetima administracija drugih lijekova može uzrokovati interakcije s edoksabanom i poremetiti farmakokinetiku i farmakodinamiku lijeka, što se posebno naglašava kod Roteas®-a, s obzirom na to da je ona na hrvatskom tržištu tek dvije godine te je pod dodatnim praćenjem, čime se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija (23) (25).

Tablica 2. Prikaz farmakoloških karakteristika novih antikoagulanata.

NOAK	Vežanje za proteine plazme	Biološka raspoloživost	Poluvrijeme eliminacije	Bubrežno izlučivanje
dabigatran	3 %	6 %	12-14 sati	80 %
rivaroksaban	90 %	80 %	11 sati	33 %
apiksaban	87 %	50 %	12 sati	25 %
edoksaban	50 %	50 %	10 sati	35 %

### 3. 3. Procjena učinka novih antikoagulanata

Za razliku od tradicionalne antikoagulantne terapije, koja uključuje antagoniste vitamina K i heparin, novi antikoagulantni lijekovi, koji utječu samo na jedan od faktora zgrušavanja krvi i imaju relativno kratak period poluvremena eliminacije, ne zahtijevaju redovito kontroliranje zgrušavanja krvi (10). No, prisutnost ovih lijekova u plazmi ipak se može očitati u rezultatima brojnih pretraga hemostaze, koje uključujući osnovne, probirne, ali i one specijalističke (26). Oboljenja sustava za izlučivanje kao što je bubrežni sustav mogu poremetiti predvidivu farmakokinetiku i uzrokovati produljeni učinak primijenjenog NOAK-a pošto se u takvim slučajevima lijek duže zadržava u organizmu.

Najčešće korišteni test koji se koristi kako bi se dobio uvid u sposobnost zgrušavanja krvi kod pacijenata koji su na terapiji tradicionalnim antikoagulantima jest mjerenje protrombinskog vremena odnosno INR, odnosno internacionalni normalizirani omjer. Zbog toga što nove generacije antikoagulanata, točnije direktni inhibitori trombina, inhibiraju kaskadni mehanizam zgrušavanja tek nakon što se protrombin konvertira u trombin, dakle ne utječu na koncentraciju trombina, testovi mjerenja PV-a, odnosno INR-a, nisu mjerodavni pokazatelji antikoagulantnog učinka ovih lijekova u krvnoj plazmi. Osim toga, INR kao standardiziran omjer kalibrirana je i odobrena mjera samo za kumarinske pripravke (antagoniste vitamina K), ne može se koristiti ni za koji drugi antikoagulantni lijek (19).

Ukoliko pak postoji sumnja na povećanu vjerojatnost krvarenja, primjerice zbog predoziranja, učinak dabigatrana, predstavnika direktnih inhibitora trombina, može se relativno procijeniti



testovima kao što su to aPTV (aktivirano parcijalno tromboplastinstinsko vrijeme), ECT- test (ekarinsko vrijeme zgrušavanja) ili modificirani test TV (trombinsko vrijeme; mjera sposobnost fibrinogena za stvaranje ugruška) (9,11). No, mjerenje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena smatra se nepreciznim za određivanje učinka kada se radi o velikim koncentracijama dabigatrana u plazmi (11). Osim navedenih testova procjena učinkovitosti direktnih inhibitora trombina, dakle dabigatrana, može se učiniti i HemoClot™ Thrombin Inhibitors testom tvrtke HYPHEN BioMed (11). To je set kojim je moguće odrediti koncentraciju dabigatrana i drugih direktnih inhibitora trombina (DTI) u krvnoj plazmi anti-IIa (anti-protrombin) metodom zgrušavanja koja se temelji na inhibiciji konstantne kvantiteta trombina kako bi se odredila anti-IIa aktivnosti DTI-a uz posebne kalibracije (27). Prednosti ove pretrage jesu što je relativno precizna i jednostavna te ne zahtjeva posebne aparature za izvođenje no, zbog visoke cijene nije dostupna u svim laboratorijima i rijetko se izvodi. Životno ugrožavajuće hemoragije za koje pomoću navedenih pretraga ustanovili da su posljedica predoziranja dabigatranom mogu se zaustaviti primjenom antidota, tzv. Praxbind®, odnosno idarucizumab, lijek koji je 2015. godine bio odobren od strane FDA (Američka Agencija za hranu i lijekove) kojim se rapidno može zaustaviti učinak Pradaxe ® (28,33). No isto kao i HemoClot™, ovaj je antidot zbog visoke tržišne cijene rijetko dostupan u kliničkoj praksi.

Za relativnu procjenu antikoagulantnog učinka direktnih inhibitora čimbenika zgrušavanja Xa, ako je klinički ustanovljena potreba, može se koristiti mjerenje kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima, no nedostatak je tih testova također visoka cijena i relativna nedostupnost. Za razliku od DTI-a, inhibicijom faktora Xa ne utječe se na koncentraciju protrombina u krvnoj plazmi što znači da se za relativnu procjenu učinka ovih lijekova može koristiti i PV i INR, ali samo ako je kalibriran za lijek koji se testira. Primjerice, mjerenje za rivaroksaban, za koji je ustanovljeno da utječe na protrombinsko vrijeme i to ovisno o primijenjenoj dozi, zahtjeva korištenje *Neoplastina*, kao specifičnog reagensa kako bi se dobili rezultati koji imaju blisku korelaciju s koncentracijom rivaroksabana u plazmi (19). Isto tako, očitovanja INR-a potrebno je mjeriti i iskazati u sekundama zbog već prije spomenute činjenice da je taj test dizajniran prvenstveno za kumarinske pripravke. Veće doze rivaroksabana uzrokuju sve manju korelaciju rezultata PV-a, tako i INR-a sa stvarnom koncentracijom cirkulirajuće djelatne tvari. No, kao što vrijedi i za preparate dabigatrana tako i za liječenje

*ksabanima* nije potrebno rutinsko praćenje koagulacijskih parametara (19,21,24,28). Još jedna važna činjenica jest da se na tržištu nedavno pojavio odobreni antidot za izravne inhibitore faktora Xa pa se u svrhu zaustavljanja, za život opasnog krvarenja nastalog primjerice predoziranje jednog od *ksabana*, koristi andeksaneta alfa, na tržištu dostupna pod nazivom Ondexxya®, koja antagonizira farmakodinamički učinak primijenjenog antikoagulant (32). Važno je također spomenuti da se navedeni antidot za sad može koristiti samo za reviziju učinka rivaroksabana i apiksabana što edoksaban čini jedinim od DOAK-a bez odobrenog specifičnog agensa za reviziju inhibitornog djelovanja (19,21,24).

#### **4. DIREKTNI ORALNI ANTIKOAGULANTI I ORALNOKIRURŠKI ZAHVATI**

#### **4. 1. Postupak s pacijentima na novoj antikoagulantnoj terapiji**

Zbog konstantnog povećanja potrebe i prepisivanja antikoagulantne terapije, a tako i sve veće vjerojatnosti da se upravo osobe na takvoj terapiji nađu na stomatološkoj stolici, potrebno je te pacijente liječiti s većim oprezom i obratiti veću pozornost na moguće negativne posljedice. Kao što je bilo naznačeno i u prethodnim odlomcima, pacijenti na antikoagulantnoj terapiji, bilo tradicionalnim ili novim antikoagulantnim lijekovima, imaju veći rizik od krvarenja nakon određenih oralno kirurških zahvata (14,15). Sve češćom zamjenom antagonista vitamina K i antiagregacijske terapije DOAK-ima, tema mnogih rasprava jest upravo zbrinjavanje i postupak s pacijentima čija je sposobnost stvaranja fiziološke hemostaze nakon kirurških zahvata kompromitirana novom generacijom antikoagulantne terapije. Kod tradicionalnih antikoagulanata preporučljivo je da je krv pacijenta kontrolirana testovima kao što su to protrombinsko vrijeme, odnosno INR unutar 24 sata prije invazivnih zahvata. Terapijski interval INR-a unutar kojeg je rizik od produljenog krvarenja pacijenta najmanji i unutar kojeg je opravdano izvođenje zahvata jest 2 do 3.5, a za sve ostale vrijednosti potrebno je odgoditi invazivne stomatološke postupke i uputiti pacijenta liječniku koji je propisao antikoagulantni lijek (8,15).

Invazivni stomatološki zahvati u koje se ubrajaju ekstrakcija zuba, ugradnja implantata, uzimanje uzorka za PHD- analizu i ostali kod kojih se očekuje određeni stupanj krvarenja, u pacijenata koji uzimaju nove antikoagulantne lijekove taj se stupanj može, ali i ne mora povećati. Ovisno o zdravstvenom stanju osobe i postojanju komorbiditeta kao što su to bolesti bubrega ili jetre odlučuju se o daljnjim postupcima u skladu sa smjericama koje donosi propisani lijek i preporukama koje se temelje na rezultatima raznih kliničkih istraživanja (29).

Dabigatran, kao prvi predstavnik farmaceutika protiv zgrušavanja novije generacije dosad je najdetaljnije istražen te nekoliko studija dokazalo da je rizik za nastanak produljenog krvarenja, odnosno krvarenja koje traje dulje od 20 minuta, kod pacijenta koji primjenjuju ovaj izravni inhibitor trombina, sličan onome kod pacijenata koji su na terapiji varfarinom, jednim od tradicionalnih antikoagulanata, kada INR tih pacijenata u rasponu od 2 do 3 (14). Na temelju moguće pojave i rizika od produljenog krvarenja stomatološki se postupci u oralnoj kirurgiji i parodontologiji mogu podijeliti na one koji donose nizak, srednje visok i visok rizik od nastanka

krvarenja (14,15). U nisko rizične zahvate ubrajaju se ekstrakcija jednog do tri zuba, kirurški zahvati koji ne traju dulje od 45 minuta i ne uključuju opsežnu manipulaciju gingive, inicijalna parodontološka terapija, incizije i drenaže intraoralnih apscesa te direktne i indirektna restauracije sa subgingivalnim rubovima (14,15,29). Predoperativni postupak, na temelju raznih studija, kod pacijenata prije navedenih tretmana nije potreban iz razloga što terapija dabigatranom ne zahtjeva privremeno ukidanje lijeka, posebice iz razloga što se ukidanjem povećava rizik od primarne bolesti koji je u ovim slučajevima veći od produljenog krvarenja (29). Ukoliko dođe do krvarenja, nastanak hemostaze može se potaknuti pomoću nekih od lokalnih mjera koje će kasnije biti spomenute. U zahvate koji donose srednje velik ili velik rizik od krvarenja ubrajaju se serijske ekstrakcije koje uključuju više od 3 zuba, kirurški zahvati koji traju duže od 45 minuta, parodontološki i kirurški postupci koji zahtijevaju opsežnu manipulaciju gingive kao što je produljenje kliničke krune zuba i apikotomija, ugradnja implantata koje uključuje podizanje režnja, uzimanje biopsije te maksilofacijalna kirurgija (15).

Neki autori smatraju da bi se opsežniji zahvati sa većim rizikom od mogućeg krvarenja trebali izvoditi u periodu kada je koncentracija DOAK-a najniža, tj. 12 ili 24 h nakon zadnje primjene, ovisno o tome kako je propisano doziranje lijeka; dva puta dnevno ili jednom dnevno. Isto tako, preporučuju da bi se čak i kirurške intervencije manjeg rizika od krvarenja trebale izbjegavati pri vršnim koncentracijama DOAK-a u plazmi koje većina njih postiže u vremenskom periodu od 2 do 4 sata nakon primjene (29).

Druge studije, koje su se prvenstveno bavile učinkom dabigatrana, pokazale su da kod opsežnijih terapijskih tretmana uz prekidanje terapije potrebno uzeti u obzir jednokratnu primjenu heparina subkutano kao alternativnu terapiju na dan zahvata kako bi se smanjio rizik od nastanka primarne bolesti. No, također se navodi da već od pojave DOAK-a, pri planiranju predoperativnih tretmana postoje polemike oko obustave ili izmjene antikoagulantne terapije prije invazivnih stomatoloških tretmana i da bi upute o prekidu uzimanja dabigatrana bilo potrebno dobiti u konzultacijama s liječnikom specijalistom koji je propisao terapiju (14).

Autori preglednih članaka koji su u razmatranje uz dabigatran, uzeli u obzir i izravne inhibitore FXa (*ksabani*), preporučuju da pacijenti, kod kojih će se izvoditi zahvati s većim rizikom od krvarenja, preskoče jutarnju dozu lijeka koji se uzima jednom dnevno (*rivaroksaban*) na dan

zahvata, odnosno preskoče jednu dozu lijeka koji se uzima dva puta dnevno (apiksaban, dabigatran). Također, preporučuju da kod pacijenata koji dozu rivaroksabana uzimaju navečer, nema potrebe modificirati predoperativni tretman niti raspored uzimanja lijeka ukoliko se zahvat izvodi ujutro drugi dan, jer će tada koncentracija ovog *ksabana* u plazmi biti relativno niska. Nakon što se uspostavi hemostaza, DOAK-i se mogu ponovno uvesti 6 do 8 sati nakon kirurške intervencije. Zbog relativno kratkog vremena potrebnog za postizanje maksimalne plazmatske koncentracije, nakon uspostavljenosti hemostaze, DOAK-i i kod prekida terapije omogućuju brzu restauraciju potrebne koncentracije antikoagulanata u krvi. Iz tih se razloga smatra da nije potrebno uvoditi alternativne antikoagulanate u terapiju pacijenata nakon zahvata. Zaključno, autori navode da se u hitnim stanjima, kada se treba izvoditi intervencija koja se ubraja u skupinu većeg rizika od nastanka produljenog krvarenja i kada se ne uspije isplanirati raspored uzimanja DOAK-a, takvi pacijenti upute specijalistu oralne kirurgije (29,14).

Ostali praktični savjeti kod tretmana pacijenata kod kojih se planira zahvat većeg rizika, s čime se slaže veliki broj autora studija, uključuju dogovaranje stomatološke terapije rano ujutro kako bi se omogućilo praćenje i ukoliko se pojave, kontrola mogućih komplikacija krvarenja. Isto tako, savjetuje se da se kirurško radno polje ograniči izvođenjem samo jedne ekstrakcije prilikom svakog dogovorenog termina, odnosno da se, primjerice, prilikom uklanjanja subgingivalnih naslaga parodontološko liječenje limitira na dva do tri korijena po posjetu (15,29,30).

Posljednje uvršteni DOAK, edoksaban, još uvijek je na kliničkim promatranjima pogotovo u sastavu lijekova koji su tek izašli na tržište. Iako se i ovdje radi o vrsti DOAK-a s predvidivom farmakokinetikom i farmakodinamikom kod osoba koje nemaju dodatnih morbiditeta, smjernice namijenjene liječnicima za propisivanje lijeka Roteas® navode da bi se njegova primjena trebala obustaviti barem 24 sata prije invazivnog ili kirurškog zahvata, koji uključuju i klasičnu ekstrakciju zuba, uz odgovarajući oprez od rizika nastanka tromboze (25).

Važna je činjenica da je kod planiranja bilo operacija u sklopu opće ili oralne kirurgije potrebno poznavati i farmakokinetiku, odnosno način eliminacije DOAK-a iz organizma. Budući da se dabigatran, u odnosu na ostale DOAK-e u najvećoj mjeri izlučuje nepromijenjen putem bubrega (oko 80 %, tablica 2.), za pacijente s određenim stupnjem oštećenja bubrežne

funkcije ipak vrijede drukčije smjernice kako postupati i planirati sam oralnokirurški zahvat. Zbog dužeg zadržavanja u organizmu, dabigatran u navedenih pacijenata postiže veće koncentracije i na taj način uzrokuje povećanje rizika od postoperativnog produljenog krvarenja (14). U tablici 3. prikazane su preporuke koje su izdane uz smjernice za primjenu lijeka za različite stupnjeve oštećenja bubrežne funkcije za korištenje lijeka Pradaxa®. One se isključivo odnose na farmakokinetiku, odnosno na farmakokinetiku dabigatran eteksilata. Iz smjernica je jasno vidljivo da se povećanjem rizika od krvarenja, dabigatran prije zahvata mora ukinuti na više dana zbog produljenja njegovog poluvremena eliminacije iz organizma (9).

Tablica 3. Prikaz smjernica za ukidanje dabigatrana prije kirurških zahvata visokog i standardnog rizika od krvarenja kod bubrežne insuficijencije.

		Primjenu dabigatran eteksilata potrebno je prekinuti prije elektivnog kirurškog zahvata	
Bubrežna funkcija (CrCL u ml/min)	Procijenjeno poluvrijeme eliminacije dabigatran eteksilata (sati)	Standardni rizik	Visoki rizik od krvarenja
$\geq 80$	13	24 sata prije	2 dana prije
$\geq 50 < 80$	15	1-2 dana prije	2-3 dana prije
$\geq 30 < 50$	18	2-3 dana prije (> 48 sati)	4 dana prije

Postoperativni postupak s pacijentima na DOAC-ima prvenstveno uključuje procjenu krvarenja te korištenje hemostatskih mjera za postizanje koagulacije i stvaranje krvnog ugruška što je prije moguće. Bez obzira na vrstu zahvata, ako je moguće preporučuje se postavljanje jednog ili više šavova kako bi se zatvorila rana i fizički onemogućilo daljnje istjecanje krvi. Također, savjetuje se da nakon zahvata pacijent bude opskrbljen sa bar dvije dodatne lokalne mjere hemostaze uz klasičnu kompresiju sterilne gaze na ranu najmanje 30 minuta. Produljeno krvarenje, odnosno stabilnost hemostaze, obavezno se mora kontrolirati nakon pola sata do sat

vremena te se pacijent može otpustiti ako se ustanovi da je stvoren krvni ugrušak (15). Spomenute studije također savjetuju da bi postoperativni postupci trebali biti optimizirani za svakog pacijenta individualno i da se ovisno o procjeni krvarenja nakon zahvata s visokim rizikom krvarenja ponovno nastavi propisana terapija DOAC-ima. Kod pacijenata na terapiji dabigatranom, ali i drugim antikoagulantima novije generacije, savjetuje se da, ako se pojavi postoperativno produljeno krvarenje koje ne prestaje, pojačava se i ne može se kontrolirati, terapija lijekovima i dalje diskontinuirati i to po dogovoru sa nadležnim liječnikom. Nekontrolirano krvarenje potrebno je zaustaviti dodatnim mjerama lokalne hemostaze koji uključuju primjenu kemijskih i bioloških lokalnih hemostatika (14,16).

#### **4. 2. Mjere lokalne hemostaze**

Krvarenje koje se javlja nakon invazivnih oralno kirurških tretmana kao što je ekstrakcija zuba, biva zaustavljeno procesom hemostaze 5 do 10 minuta nakon završetka zahvata. Svako krvarenje koje traje dulje od 20 minuta ili čak postaje obilnije naziva se produljeno krvarenje, o kojem je bilo riječi i u prethodnom poglavlju (31). Pažljivim planiranjem i individualnim pristupom svakome pacijentu na terapiji DOAK-ima produljeno krvarenje može se svesti na minimum. Osim toga, različite literature navode da je poželjno uz mehaničku kompresiju gaze na ranu, korištenje još dodatne metode lokalne hemostaze (15).

Lokalni hemostatici jedan su od najefikasnijih privremenih, ali i dugotrajnih načina zaustavljanja krvarenja kod invazivnih zahvata u dentalnoj medicini. Mogu se podijeliti u nekoliko skupina; kemijske, biološke, mehaničke i fizičke mjere lokalne hemostaze. Najčešće korištena metoda zaustavljanja krvarenja ujedno je i najmanje zahtjeva i najjeftinija, a to je mehanički pritisak na ranu, točnije digitalna kompresija pomoću sterilne gaze koju pacijent može i sam izvesti zagrizom u gazu (31). Osim tamponade sterilnim gazama, krvarenje se također može komprimirati i postavljanjem preventivnih šavova kako bi se rana zatvorila i mogla cijeliti primarnim putem ili bar približavanje njenih rubova pogotovo ako se radi o ekstrakcijskim ranama (15).



Traneksamična kiselina (Cyclokapron®, Trenolk®) i drugi preparati kao što je aminokapronska kiselina (Capramol®) privremena su mjera i izravno se upotrebljuju na ranu ili se njima natopi gaza koja se zatim kompresijom primjenjuje na mjesto koje krvvari, odlične su kemijske metode za postizanje hemostaze i jedne od preporučenih dodatnih mjera u postoperativnom tretmanu pacijenata na DOAK-ima. To su antifibrinolitici, što ukazuje da sprečavaju lizu, odnosno otapanje krvnog ugruška, na način da kompetitivno inhibiraju aktivaciju plazminogena i plazmina (bjelančevine koje sudjeluju u razgradnji fibrina) i na taj način pospješuju zaustavljanje krvarenja (8,10,15,31).

Druge mjere postizanja lokalne hemostaze u koje se ubraja korištenje i postavljanje apsorbirajućih sredstava poput raznih hemostatskih spužvica, koje imaju veliku sposobnost upijanja tekućine, svojom ekspanzijom izvode kompresiju na krvne žilice unutar rane (10,31). Osim bubrenja, ove biološke metode postizanja hemostaze mogu se u potpunosti resorbirati, a šupljine onih koje se djelomično resorbiraju mogu poslužiti kao mrežica u koju se ugrađuju trombociti, a kasnije se zajedno s krvnim ugruškom organizirati u vezivno tkivo (31). U skupinu bioloških hemostatika ubrajaju se preparati kao što su Gelaspon®, Gelatamp® i Gelastrip® (31). U svom sastavu želatinaste spužvice poput Gelatampa® imaju i raspršeno koloidalno srebrno antibakterijskog djelovanja, što omogućuje bolje i brže uvjete cijeljena rane u koju biva postavljen te se za osiguravanje njegovog ispravnog djelovanja preporučuje postavljanje u koliko je god moguće osušeno područje (32,36). Tissucol®, hemofibrin i druga fibrinska ljepila kombinacija su fibrinogena humanog podrijetla i trombina, koja miješanjem na mjestu primjene daju fibrin i predstavljaju još jednu su izvrsnu metodu zaustavljanja produljenog krvarenja (8). U uporabi je također i Surgicel®, oksigenirana i regenerirana celuloza koja u ekstrakcijskim ranama čini stabilnu kemijsku i fizičku strukturu (31).

Manje poznati hemostatici koji su isto tako našli primjenu u stomatološkim ordinacijama, ujedno su se pokazali učinkovitima u zaustavljanju krvarenja uzrokovanog medikacijama poput NOAK-a jesu preparati kolagena koji pospješuju agregaciju i bubrenje trombocita i na tržištu se mogu naći kao mikrofibrilarnog i visoko kondenzirani oblik (Collaplug®, Collatape®) (8). Osim kolagena u uporabi su i koštani voskovi, željezov sulfat, kalcijev sulfat, biokompatibilni

polimeri i jodoform gaze za koje neki autori smatraju da su jedna od najučinkovitijih načina zaustavljanja krvarenja postekstrakcijskih rana (8, 31).

Posebna metoda izvođenja hemostaze je stvaranje fizičke barijere korištenjem topline i električne struje, odnosno termokauterizacija i elektrokauterizacija kojima se oštećene i intaktne krvne žile kauteriziraju i time zaustavlja krvarenje (31). No, za izvođenje postupka potrebne su posebne aparature što ih čini manje povoljnim i dostupnim metodama.

## **5. RASPRAVA**

Kirurško zbrinjavanje pacijenta na antikoagulantnoj terapiji oduvijek je bila tema mnogih rasprava, kako kod doktora medicine, tako i kod doktora dentalne medicine. Jasno je i više puta dokazano da upravo takvi pacijenti imaju veći rizik od nastanka komplikacija nakon provedbe invazivnih zahvata, među kojima se na prvom mjestu nalazi nastanak produljenog krvarenja zbog toga što je proces zgrušavanja i nastanka hemostaze kompromitiran.

Dugogodišnja istraživanja jasno su ukazala kako bi smjernice za pacijente na terapiji antagonistima vitamina K, kao što je varfarin, trebale uključivati redovitu kontrolu zgrušavanja krvi i valjano izmjeren INR maksimalno 24 sata prije samog invazivnog zahvata. INR bi, kao standardizirana mjera PV-a, za izvođenje zahvata s minimalnim rizikom od krvarenja trebao biti u rasponu od 2 do 3,5 te bi se za svaki iznos izvan ovog intervala trebalo konzultirati s nadležnim liječnikom. Ukidanje antagonista vitamina K, odnosno antiagregacijske terapije kako bi se prilikom kirurških procedura mogla stvoriti hemostaza, na vlastitu ruku, nije preporučljivo i pacijent se tim postupkom ujedno izlaže i riziku nastanka tromboembolijskog stanja, koji je u većini slučajeva veći od nastanka produljenog krvarenja nakon zahvata (10,15).

Odobrenjem nove skupine oranih antikoagulantnih lijekova, razvijenih posljednjih godina, sa znatno boljim svojstvima od svojih prethodnika, liječnici se nalaze pred novim izazovima. Ova je alternativna terapijska opcija boljih svojstava i predvidive farmakodinamike i relativno kratkog poluvremena eliminacije. Uz to, DOAK-i imaju zabilježen mali broj interakcija sa drugim lijekovima, što ih čini odličnim lijekom izbora kod osoba koje su primorane uzimati i druge terapije. Točno definirane smjernice za postupak sa pacijentima na terapiji DOAK-ima ipak još nisu službene, no dostupni su dokazi koji upućuju na to da nije potrebno prekinuti uzimanje lijeka kod jednostavnijih invazivnih stomatoloških zahvata kao što je ekstrakcija jednokorijenskog zuba (30,32,33).

Curto i suradnici u svom preglednom članku na temelju analize dostupne literature navode da za dabigatran, jednog od direktnih inhibitora trombina, nije potrebna redovita analiza i kontrola zgrušavanja krvi. Oralno-kirurški zahvati dijele se na one sa niskim, srednjim i visokim rizikom od nastanka produljenog krvarenja. U skupinu nisko-rizičnih zahvata ubrajaju se jednostavne ekstrakcije jednog do najviše tri zuba, kratkotrajni kirurški zahvati i parodontološki zahvati s minimalnom invazijom gingive. Budući da je mogućnost nastanka produljenog krvarenja za

ove postupke relativno niska, predoperativni postupci idu u prilog nastavku liječenja dabigatranom bez modifikacija, kako bi se izbjegao nastanak tromboembolija. Zahvate većeg rizika potrebno je isplanirati sa liječnikom koji je propisao terapiju te u dogovoru s njim prekinuti ili modificirati dozu lijeka (11, 14, 29).

Dabigatran je, međutim, budući da se većinski eliminira renalnom sekrecijom, potrebno prekinuti uzimati prije invazivnih dentalnih tretmana ukoliko se ustanovi smanjenje bubrežne funkcije. Ovisno o stupnju bubrežne insuficijencije, dabigatran se ukida najmanje 24 sata prije zahvata niskih rizika i barem dva dana prije zahvata visokih rizika od nastanka produljenog krvarenja (14).

Autori Elad, Marshall, Meyerowitz i Connolly navode kako bi, osim procjene rizika krvarenja u planiranju predoperativnog tretmana, za elektivne zahvate trebalo uzeti u obzir i indikacije zbog kojih je propisan antikoagulant i rizik od ponovne pojave tromboembolijske bolesti ako se prekine terapija DOAK-ima. Bazirajući se na činjenici da je opasnost od nastanka tromba ili embolusa u periodu prekida terapije radi dentalnog zahvata puno veća od pojave produljenog krvarenja nakon istog, pacijente dijele na one s visokim i niskim rizikom od nastanka tromboembolije, pritom misleći samo na one bez komorbiditeta. Nadalje, autori spominju da faktori kao što su broj zuba koje treba ekstrahirati, veličina operativnog polja, opseg mekog tkiva koje će biti traumatizirano te ozbiljnost i proširenost upale, ako ona postoji, igraju važnu ulogu u procjeni rizika postoperativnog produljenog krvarenja. Druga oboljenja, poput renalne insuficijencije, jetrenih oštećenja ili primjena drugi antikoagulantih lijekova također su važan čimbenik u planiranju oralno kirurških zahvata jer utječu na farmakokinetiku i dinamiku NOAK-a. Naposljetku, Marshall spominje tri moguća načina postupanja sa pacijentima ako se anamnestički uvidi da su na terapiji jednim od direktnih oralnih antikoagulanith lijekova: 1. Provođenje dentalnog zahvata bez prekidanja terapije, 2. Odgađanje dnevne ili jutarnje doze lijeka prije zahvata i uzimanje jutarnje neposredno nakon zahvata (navedena je i modifikacija ove mogućnosti: izvođenje zahvata čim kasnije moguće od primitka posljednje doze), 3. Privremeni prekid medikacije (na 1 do 2 dana). Prva se mogućnost prvenstveno odnosi na svakodnevne dentalne zahvate kod kojih se ne očekuje pojava ekstenzivnog krvarenja i kod kojih se krvarenje lako može zaustaviti lokanim mjerama hemostaze. Druga opcija omogućuje

sniženje plazmatske koncentracije DOAK-a, ali neće u potpunosti reducirati antikoagulacijski efekt na mehanizam zgrušavanja. Ova mogućnost pokazuje se kao efektna kod opsežnijih operacija kod pacijenta koji imaju visok rizik od nastanka tromboembolije. Treća se mogućnost prvenstveno odnosi na osobe s bubrežnim i hepatobilijarnim oštećenjima jer kod njih diskontinuitet lijeka od 1 do 2 dana također neće u potpunosti poništiti funkciju DOAK-a. Općenito, autori Elad, Marshall, Meyerowitz i Connolly zaključku da bi težnja prema promjeni doze NOAK-a trebala biti što manja te se slažu s većinom autora da prekidanje terapije za zahvate s većim rizikom od krvarenja i nastanka tromboembolije nikako nije pouzdano učiniti bez konzultacije s hematologom i nadležnim liječnicima (16).

Song u svom radu isto tako ustanovljuje da klasifikacija zahvata bazirana na nekom očekivanom riziku od krvarenja u većini literature predstavlja neku vrstu vodiča u postupanju s pacijentima na NOAK-ima. No, za predoperativno modificiranje doze lijekova ipak se ne bi trebalo voditi isključivo takvim smjernicama, već sve postupke individualizirati prema pacijentovom trenutnom zdravstvenom stanju (33).

Što se tiče postupka s pacijentima nakon provedenih operacijskih zahvata, mogućnost postizanja lokalne hemostaze predstavlja se kao imperativ postoperacijskog tretmana, bilo kakvog invazivnog oralno-kirurškog pothvata. Prema navodima iz literature, većina studija usuglasila se da je na ranu potrebno aplicirati više vrsta lokalnih hemostatika kako bi se osigurala kvalitetna i dugotrajna hemostaza. Uz šavove, u ranu se preporučuje postavljanje apsorbirajućih fibrinskih spužvica i kolagenskih pripravaka. Uz to, savjetuje se korištenje antifibrinolitičkih pripravaka kojima se mogu natopiti sterilne gaze u koje pacijent može zagristi (16,2).

## **6. ZAKLJUČAK**

Sve češće prisutne kardiovaskularne bolesti, a posljedično tome i veći rizici od nastanka tromboembolija uzrokovale su rastuće potrebe za antikoagulantnom terapijom kao jednom od farmakoloških preventivnih mjera i metoda liječenja istih. Tradicionalna antikoagulantna terapija danas se sve frekventnije zamjenjuje tzv. direktnim oralnim antikoagulantima, lijekovima s boljom i predvidivom farmakokinetikom i farmakodinamikom koji ne zahtijevaju redovite pretrage i kontrole krvi.

Invazivni stomatološki zahvati, kao što je ekstrakcija zuba, u pacijenata koji uzimaju nove oralne antikoagulanse ne zahtijevaju ukidanje ni modifikaciju terapije. Postoperativni tretman trebao bi uključivati tamponadu rane gazom koja se prethodno natopi nekim od antifibrinolitikama (traneksemična kiselina), uz dodatne mjere lokalne hemostaze.

Ukidanje NOAK-a kod oralnokirurški zahvata kod kojih se očekuje opsežnije krvarenje, kao što je ugradnja implantata ili kod pacijenata sa renalnim oštećenjima, trebalo bi detaljno isplanirati u suradnji s nadležnim liječnikom koji je ordinirao lijek, jer je svaka antikoagulantna terapija propisana za značajne kliničke indikacije i ne smije se nepotrebno prekidati.



## **8. LITERATURA**

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet] [Pristupljeno 2022 Aug 10]. Dostupno na: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. World Health Organization. Health topics [Internet] [Pristupljeno 2022 Aug 10]. Dostupno na: [https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1)
3. Guyton AC, Hall JE. Hemostaza i zgrušavanje krvi. U: Medicinska fiziologija: udžbenik. 12. hrv. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. p. 451- 61.
4. Zupančić-Šalek S. Uvod u hemostazu. Paediatr Croat. 2005;49(1):237- 9.
5. Zupančić-Šalek S, Noban A, Pulanić D. Novi antikoagulantni lijekovi. Medicina. 2011;47(4):366-9.
6. Miličić D, Manola Š, Balint I, Butković Soldo S, Počanić D, Zaputović L. Vodič za praktičnu primjenu novih oralnih antikoagulanasa [Internet] [Pristupljeno 2022. Aug 20]. Dostupno na: <http://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2015/12/Vodic-za-oralne-antikoag.pdf>
7. U.S. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information Savaysa [Internet] [Pristupljeno 2022 Aug 20]. Dostupno na: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/206316lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf)
8. Kotarac Knežević A, Gabrić D. Antikoagulantna terapija u dentalnoj medicini. U: Mravak-Stipetić M, Sertić J, Jurišić Kvesić A. Opće zdravlje kroz oralno zdravlje - multidisciplinarni pristup. 1.hrv. izd. Zagreb: Matica hrvatska; 2019. p.148-159.
9. Mediatly Baza Lijekova. Pradaxa 150 mg tvrde kapsule [Internet] [pristupljeno 2022 Aug 3]. Dostupno na: <https://mediately.co/hr/drugs/7542dqRFFfGP4GnXn4mkkY8SDTb/pradaxa-150-mg-tvrde-kapsule>
10. Komar K, Kovačić I, Filipović- Zore I. Novi lijekovi u antikoagulantnoj terapiji-što doktor dentalne medicine treba znati. Sonda: list studenata Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. 2014;15(27):38-42.
11. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M. 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.

12. Firriolo FJ, Hupp WS. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulant and their implications for management of dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(4):431-41.
13. Bronić A, Leniček Krleža J. Nove perspektive i strategije u liječenju tromboembolijskih bolesti. *Cardiol Croat.* 2013;8(1-2):11-23.
14. Curto A, Albaladejo A, Alvarado A. Dental management of patients taking novel oral anticoagulants (NOAs): Dabigatran; *J Clin Exp Dent.* 2017;9(2):e289-93.
15. Lukač P, Jukić A. Pristup pacijentu na antikoagulantnoj terapiji u ordinaciji dentalne medicine. *DentiST: Časopis studenata dentalne medicine u Splitu.* 2019;6:32-5.
16. Elad S, Marshall J, Meyerowitz C, Connolly G. Novel anticoagulants: general overview and practical considerations for dental practitioners. *Oral Diseases.* 2016; 22, 23–32.
17. Barnes GD, Ageno W, Ansell J, Kaatz S, Anticoagulation the S on the C of. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):1154–6.
18. Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation Drug Therapy: A Review. *West J Emerg Med.* 2015 Jan;16(1):11–7.
19. Mediatelly Baza Lijekova. Xarelto 20 mg filmom obložene tablete [Internet] [pristupljeno 2022. Aug 23]. Dostupno na :  
<https://mediately.co/hr/drugs/BDPG4339uCOFgURBPAQdus62mzP/xarelto-20-mg-filmom-oblozene-tablete>
20. Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(10):1265–79.
21. Mediatelly Baza Lijekova. Eliquis 5 mg filmom obložene tablete [Internet] [pristupljeno 2022. Aug 23]. Dostupno na:  
<https://mediately.co/hr/drugs/BDPG4339uCOFgURBPAQdus62mzP/xarelto-20-mg-filmom-oblozene-tablete>

22. Mediatelly Baza Lijekova. Lixiana 15 mg filmom obložene tablete [Internet] [pristupljeno 2022. Aug 25]. Dostupno na :  
<https://mediately.co/hr/drugs/7542dqRFFfGP4GnXn4mkkY8SDTb/pradaxa-150-mg-tvrde-kapsule#pharmacokinetic>
23. Corsini A, Ferri N, Proietti M, Boriani G. Edoxaban and the Issue of Drug-Drug Interactions: From Pharmacology to Clinical Practice. *Drugs*. 2020;80(11):1065–83.
24. Mediatelly Baza Lijekova. Roteas 30 mg filmom obložene tablete [Internet] [pristupljeno 2022. Aug 28]. Dostupno na:  
<https://mediately.co/hr/drugs/X4lGutxN05DmrIw9JLmUMBsJTG4/roteas-30-mg-filmom-oblozene-tablete>
25. HALMED. Vodic za liječnike koji propisuju lijek Roteas® (edoksaban) [Internet].[prestupljeno 2022 Sep 1]. Dostupno na:  
[https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/lijekovi\\_docs/Vodic-za-lijeecnike-verzija-1-2909.pdf](https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/lijekovi_docs/Vodic-za-lijeecnike-verzija-1-2909.pdf)
26. Buben J. Utjecaj novih oralnih antikoagulacijskih lijekova na probirne pretrage hemostaze [diplomski rad]. Sveučilište u Zagrebu. Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2020.
27. Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(2):138–43.
28. Lesko L. Primjena direktnih oralnih antikoagulansa u kliničkoj praksi [Završni specijalistički rad]. Sveučilište u Zagrebu. Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2019.
29. Dézsi CA, Dézsi BB, Dézsi AD. Management of dental patients receiving antiplatelet therapy or chronic oral anticoagulation: A review of the latest evidence. *Eur J Gen Pract*. 2017;23(1):197–202.

30. Kwak EJ, Nam S, Park K mee, Kim S yul, Huh J, Park W. Bleeding related to dental treatment in patients taking novel oral anticoagulants (NOACs): a retrospective study. *Clin Oral Investig.* 2019;23(1):477–84.
31. Čabov T. Komplikacije nakon vađenja zuba. U: *Oralnokirurški priručnik*. 1.hrv izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. 88 p.
32. Mena-Álvarez J, Quispe-López N, Zubizarreta-Macho Á, Rico-Romano C, Rodero-Villanueva R, Fernández-Aceñero MJ. Histological analysis of different local haemostatic agents used for periapical surgery: An experimental study with Sprague-Dawley rats. *Aust Endod J J Aust Soc Endodontology Inc.* 2019;45(3):357–64.
33. Song J. Consideration of NOACs (novel or non-vitamin K-dependent oral anticoagulants) in dental procedure. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2021;47(6):409–10.
34. FDA. Sažetak opisa svojstva lijeka Ondexxya [Internet] [pristupljeno 2022. Aug 22]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_hr.pdf)
35. HEMOCLOT™ Thrombin Inhibitors. Hyphen BioMed [Internet] [pristupljeno 2022. Aug 22]. Dostupno na: <https://www.coachrom.com/fileadmin/docs/hbm/en/CK002K.pdf>
36. COLTENE. Gelatamp by Roeko [Internet] [pristupljeno 2022. Aug 22]. Dostupno na: <https://ap.coltene.com/pim/DOC/BRO/docbro60011803-07-13-hr-gelatampshraindv1.pdf>

## **9. ŽIVOTOPIS**

Paula Vršić rođena je 8. rujna 1997. godine u Čakovcu. Završila je opći smjer Gimnazije Josipa Slavenskog Čakovec 2016. te iste godine upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Višegodišnja je demonstratorica na kolegiju Pretklinička restaurativna dentalna medicina.