

# Uloga antikoagulantne terapije u oralnoj krurgiji

---

Pap, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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:127:236149>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 3.0 Unported / Imenovanje-Nekomercijalno 3.0](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-02**



Repository / Repozitorij:

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





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Ana Pap

**ULOGA ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE U  
ORALNOJ KIRURGIJI**

Diplomski rad

Zagreb, 2018.

Rad je ostvaren na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, na Zavodu za oralnu kirurgiju

Mentor rada: dr. sc. Ana Kotarac-Knežević, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za oralnu kirurgiju

Lektor hrvatskog jezika: Valentina Šinjori, prof. hrvatskoga jezika

Lektor engleskog jezika: Sanela Kanić, mag. educ. philol. angl. et paed.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1.

---

—

2.

---

—

3.

---

—

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

Rad sadrži: 46 stranica

1 CD

Osim ako nije drugačije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu izvorni su 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**

Zahvaljujem mentorici dr. sc. Ani Kotarac-Knežević na pomoći, savjetima, susretljivosti i strpljenju.

Zahvaljujem i doc. dr. sc. Marku Graniću i doc. dr. sc. Jurici Matijeviću na mentorstvu i pomoći tijekom mojega fakultetskog obrazovanja.

Posebno zahvaljujem obitelji i Matiji na ljubavi i podršci. Hvala i prijateljima na predivnim uspomenama.

## **Uloga antikoagulantne terapije u oralnoj kirurgiji**

### **Sažetak**

Antikoagulantni su lijekovi kao terapijsko i preventivno sredstvo indicirani u velikom broju cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih bolesti. Razlikujemo antikoagulantne i antitrombocitne lijekove. Antikoagulantni lijekovi utječu na fazu koagulacije i kaskadne reakcije, a razlikujemo one koji se primjenjuju oralno (derivati kumarina od kojih je najpoznatiji varfarin i novi antikoagulantni lijekovi dabigatran, rivaroksaban, apiksaban) i one koji se primjenjuju parenteralno (nefrakcionirani heparin, heparin niske molekularne težine, inhibitori trombina). Antitrombocitni lijekovi sprečavaju fazu agregacije trombocita, a najpoznatiji su acetilsalicilna kiselina i klopidogrel. Danas literatura ne preporučuje prekidanje terapije, čak ni dualne terapije za većinu

dentalnih zahvata jer se smatra da to povećava rizik od tromboemboličkih komplikacija koji nadmašuje rizik od krvarenja. Postoperativno krvarenje koje se javlja nije fatalno i može se zaustaviti lokalnim mjerama hemostaze.

**Ključne riječi:** hemostaza; krvarenje; antikoagulantni lijekovi; tromboembolija

## **The role of anticoagulation therapy in oral surgery**

### **Summary**

Anticoagulant drugs are prescribed as a therapeutic and preventative agent in a large number of cerebrovascular and cardiovascular diseases. We distinguish anticoagulant and antithrombotic drugs. Anticoagulant drugs affect the coagulation phase and the cascade reaction, and we distinguish those administered orally (coumarin derivatives, of which the most common is warfarin, and new anticoagulant drugs dabigatran, rivaroxaban, and apixaban) from those administered parenterally (unfractionated heparin, low molecular weight heparin, thrombin inhibitors). Antithrombotic drugs prevent the platelet aggregation phase, and the most known are acetylsalicylic acid and clopidogrel. Nowadays, scholarly literature does not recommend discontinuation of therapy, even of a dual one, for most dental procedures, as it is believed that it increases the risk of thromboembolic complications, which exceeds the risk of bleeding. Postoperative bleeding that occurs is not fatal and can be stopped by local hemostasis measures.

**Keywords:** hemostasis; bleeding; anticoagulant drugs; thromboembolism

## **SADRŽAJ**

### **Popis skraćenica**

ADP – adenzin difosfat

aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

ASK – acetilsalicilna kiselina

ATP – adenzin trifosfat

cAMP – ciklički adenzin monofosfat

COX – 1 – enzim ciklooksigenaza

CYP3A4 – citokrom P450 3A4

Da – dalton

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

INR – internacionalni normalizirani omjer

ISI – internacionalni indeks osjetljivosti

LMWH – heparin male molekularne težine

NOAK – novi oralni antikoagulantni lijekovi

PT – protrombinsko vrijeme

t-Pa – tkivni aktivatori plazminogena

TT – trombinsko vrijeme

UFH – standardni nefrakcionirani heparin

vWF – von Willebrandov faktor





## **1. UVOD**

Kirurški zahvati uvijek dovode do poremećaja hemostaze pa tako i oni u području oralne kirurgije. Čak i kada je kirurška tehnika atraumatska, ponekad se krvarenje ne može zaustaviti na vrijeme prirodnim putem zgrušavanja. Jedan od tih faktora rizika koji ometaju prirodnu hemostazu jesu antitrombotski lijekovi. Uz već poznate

antagoniste vitamina K danas se na tržištu javlja sve više novih oralnih antikoagulantnih lijekova, poboljšanih farmakodinamičkih i farmakokinetičkih osobina. Terapijski je cilj antitrombotskih lijekova spriječiti nastanak tromboemboličkih komplikacija koje mogu izrazito smanjiti kvalitetu života pacijenta ili u najgorem slučaju imati smrtne posljedice.

U ovom preglednom radu opisana je patofiziologija procesa zgrušavanja, prikupljene su informacije o antikoagulantnim i antitrombocitnim lijekovima i o protokolu i smjernicama kako postupati s pacijentima na terapiji antitrombotskim lijekovima kojima je indiciran oralnokirurški zahvat te o mjerama hemostaze ako se javi produženo ili naknadno krvarenje.

Svrha je ovog rada prikazati opasnosti ukidanja antikoagulantne terapije i ukazati na potrebu za individualnim pristupom svakom pacijentu kao i potrebu za suradnjom s liječnikom koji je propisao terapiju.

## **2. HEMOSTAZA**

Hemostaza je fiziološki, dobro kontrolirani proces koji odgovara na ozljedu krvne žile stvaranjem ugruška i prekida krvarenja. Hemostaza je zapravo ravnoteža između dvaju patoloških stanja, hiperkoagulabilnosti i hipokoagulabilnosti krvi. Elementi su hemostaze trombociti, faktori zgrušavanja, endotel te inhibicijski mehanizmi (1). Hemostaza se postiže pomoću nekoliko mehanizama:

- stezanje žile (vazokonstriksijska faza)
- stvaranje trombocitnog čepa (primarna hemostaza)
- stvaranje konačnog ugruška (sekundarna hemostaza) (2).

### **2.1.Vazokonstriksijska faza**

Nakon ozljede krvne žile dolazi do kontrakcije glatkog mišićja u stijenci krvne žile kako bi se smanjio krvni protok i odmah tako smanjilo otjecanje krvi iz ozlijeđene žile. Kontrakcija nastaje:

- zbog lokalnih miogenih kontrakcija potaknutih izravnim oštećenjem žilne stijenke
- zbog živčanih refleksa bolnih ili drugih osjetnih impulsa iz ozlijeđene krvne žile ili okolnog tkiva
- zbog lokalnih autakoidnih čimbenika iz oštećenog tkiva i trombocita (tromboksana  $A_2$ , adenozin difosfata (ADP), serotonin) (2,3).

## **2.2.Primarna hemostaza**

Važnu ulogu u ovoj fazi imaju trombociti, sitne krvne pločice koje su nastale u koštanoj srži iz megakariocita. Nemaju jezgre i ne mogu se dijeliti, a njihov je poluvijek u krvi 8 do 12 dana te ih iz cirkulacije uklanjaju makrofagi. Normalan je broj trombocita u krvi  $150 - 300 \times 10^9$ . U njihovoj citoplazmi nalaze se kontraktilne bjelančevine (aktin, miozin, trombostenin), mitohondriji i enzimski sustavi koji stvaraju adenozin trifosfat (ATP), ADP, prostaglandine, faktor stabilizacije fibrina i čimbenik rasta. Stanična membrana trombocita sastoji se od glikoproteinskog omotača koji onemogućuje prianjanje trombocita na normalan endotel, a uzrokuje njihovo prianjanje na oštećene endotelne stanice i kolagen u krvnoj žili. Tu su još važni i fosfolipidi koji također sudjeluju u procesu zgrušavanja (2).

Kada trombociti dođu u dodir s oštećenom stijenkom krvne žile, pogotovo s kolagenskim vlaknima, dolazi do njihove transformacije. Kontraktilne bjelančevine kontrahiraju trombocite i ispuštaju se aktivni čimbenici. Zatim trombociti prianjaju za tkivni kolagen i von Willebrandov faktor (vWF), koji potječe iz plazme. Također se izlučuju i velike količine ADP-a, a enzimi stvaraju tromboksan  $A_2$ . ADP i tromboksan privlače susjedne trombocite i počinje njihova agregacija i stvaranje trombocitnog čepa. Isprva je on rahli, ali ako je ozljeda mala, dovoljan je da zaustavi krvarenje (2).

## **2.3.Sekundarna hemostaza / faza koagulacije**

Ugrušak se počinje stvarati za 15 do 20 sekundi i nastaje u trima fazama:

- stvaranje aktivatora protrombina
- pretvorba protrombina u trombin
- pretvorba fibrinogena u fibrin (2).

Mehanizam stvaranja aktivatora protrombina niz je kaskadnih reakcija i sastoji se od dvaju putova: vanjskog koji započinje oštećenjem krvne žile ili okolnih tkiva, i unutarnjeg koji započinje u krvi. Ta dva puta na kraju čine jedan zajednički put koji omogućuje pretvorbu protrombina u trombin. Glavnu ulogu u oba puta imaju bjelančevine, faktori zgrušavanja krvi koji prelaze iz inaktivnog u aktivni oblik i svojim djelovanjem sudjeluju u kaskadnim reakcijama. Vanjski je put eksplozivan i zgrušavanje može nastati već za 15 sekundi, dok je unutarnji put sporiji i treba barem 1 do 6 minuta za zgrušavanje krvi (2,3).

### **2.3.1. Vanjski put zgrušavanja**

S mjesta ozljede oslobađa se tkivni tromboplastin, kompleks koji sadrži fosfolipide tkivnih membrana i lipoproteinski kompleks. Lipoproteinski kompleks s faktorom VII i u prisutnosti kalcijevih iona djeluje enzimatski na faktor X koji prelazi u svoj aktivni oblik, aktivirani faktor X (Xa). Faktor Xa odmah se spaja s fosfolipidima (iz dijela tkivnog tromboplastina ili iz trombocita) i s faktorom V te stvara kompleks aktivatora protrombina. Za nekoliko sekundi uz pomoć kalcijevih iona razgrađuje protrombin i stvara trombin. Kako počinje zgrušavanje i stvaranje trombina, trombin povratno aktivira faktor V, koji je od početka u kompleksu bio inaktivan pa time faktor V još više ubrzava aktivaciju protrombina (2).

### **2.3.2. Unutarnji put zgrušavanja**

Unutarnji put počinje izlaganjem krvi kolagenu ili kontaktom krvi sa stranom površinom što uzrokuje aktivaciju faktora XII (Hagemanova faktora) u aktivirani oblik XII (XIIa) i oslobađanje trombocitnih fosfolipida koji sadrže lipoprotein trombocitni faktor 3 (2,3). Faktor XIIa tad aktivira faktor XI uz pomoć kininogena velike molekularne mase. Cijeli taj proces ubrza prekalikrein. Faktor XIa aktivira faktor IX i tada faktor IXa, zajedno s aktiviranim faktorom VIII (VIIIa, antihemofilijski faktor) i trombocitnim fosfolipidima i trombocitnim faktorom 3, aktivira faktor X (2).

Slijedi korak koji je identičan onom iz vanjskog puta. Faktor Xa zajedno s faktorom V i trombocitnim ili tkivnim fosfolipidima stvara kompleks aktivatora protrombina. Kompleks za nekoliko sekundi uz kalcijeve ione počinje razgradnju protrombina u trombin i pokrene završni dio zgrušavanja (2).

Protrombin je nestabilna bjelančevina koja se neprestano stvara u jetri, a za to je potreban i vitamin K. Nakon pretvorbe protrombina u trombin, za 10 do 15 sekundi trombin omogućuje polimerizaciju fibrinogena u fibrinske niti. Fibrinogen je protein u

plazmi koji kao i protrombin nastaje u jetri. Zbog velike molekularne mase ne prolazi u međustaničnu tekućinu pa se ona ne zgrušava (2).

Trombin iz fibrinogena odcjepljuje četiri peptida i stvara molekulu fibrinskog monomera koji se zajedno s ostalim monomerima polimerizira u duge fibrinske niti koje čine mrežicu ugruška i stabilizirane su faktorom XIII (2,3). U početku je ugrušak slab, ali kroz nekoliko se minuta učvrsti uz pomoć faktora stabilizacije fibrina kojega aktivira trombin. Fibrinske niti prijanjaju za oštećene krvne žile i time sprečavaju krvarenje. Već za nekoliko minuta dolazi do retrakcije ugruška uz pomoć trombocita zarobljenih u ugrušku i time se privuku rubovi oštećene krvne žile i dolazi do konačne hemostaze (2).

#### **2.4.Fibrinoliza**

Plazminogen je cirkulirajući protein plazme koji se sintetizira u jetri i aktivira se pomoću tkivnog tromboplastina i humoralnih prekursora koji cirkuliraju u krvi (2,3) Nekoliko dana nakon što je ugrušak zaustavio krvarenje, dolazi do pretvorbe plazminogena u plazmin i uklanjanja preostalog ugruška. Plazmin (fibrinolizin) enzim je koji probavlja fibrinske niti, fibrinogen, faktor V, faktor VIII, protrombin i faktor XII (2). Fibrin nastao u usnoj šupljini može se razgraditi krvnim putem, ali i pomoću aktivatora plazminogena koji se nalazi u usnoj šupljini. Također se navodi prisutnost aktivatora fibrinolize i odsutnost inhibitora fibrinolize u slini (3). Povećana fibrinolitička aktivnost zabilježena je u gingivalnoj tekućini u pacijenata s parodontnom bolešću (3,4).

### **3. ANTITROMBOTSKI LIJEKOVI**

Antitrombotske lijekove, uključujući antikoagulanse i antitrombocitne lijekove, koriste mnogobrojni pacijenti za prevenciju srčanog i moždanog udara. Antikoagulansi uključuju antagonist vitamina K kao varfarin (Coumadin), dabigatran (Pradaxa) i rivaroksaban (Xarelto). Antitrombocitni lijekovi uključuju aspirin, klopido-rel (Plavix), tiklopidin (Ticlid), cilostazol (Pletal) i dypiridamol (Persantine). Ti lijekovi usporavaju proces zgrušavanja i često se nazivaju *razrjeđivačima krvi*.

#### **3.1. Antikoagulantni lijekovi**

Antikoagulantne lijekove dijelimo na derivate kumarina (acenokumarol i od njih najpoznatiji, varfarin) i nove antikoagulantne lijekove kao što su inhibitor faktora IIa (dabigatran) i inhibitori faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban). Njih primjenjujemo oralno, a u skupinu antikoagulantnih lijekova pripada još i heparin kojeg primjenjujemo intravenski.

##### **3.1.1. Derivati kumarina**

###### **3.1.1.1. Acenokumarol**

Derivat 4-hidroksikumarina antagonist je vitamina K i tako sprečava sintezu faktora II, VII, IX i X te proteina S. Kad se reducirani oblik vitamina K modificira u epoksid, daljnje pretvaranje epoksida u hidrokinon inhibirano je oralnim antikoagulantnim lijekovima (5).

Koristi se za prevenciju i terapiju duboke venske tromboze, plućne embolije, infarkta miokarda i tranzitornih ishemičkih napada. Početne doze iznose 4 - 12 mg prvi dan i 4 - 8 mg drugi dan. Kasnije doze održavanja ovise o INR vrijednostima i variraju od 1 – 8 mg. Na doziranje jako utječe količina vitamina K pa se pacijentima preporučuje dijeta bez vitamina K kako bi se poboljšao učinak acenokumarola (5).

Nakon peroralne primjene, brzo se apsorbira i maksimalna koncentracija u plazmi postiže se nakon 1 do 3 sati od uzimanja. 98,7% vezano je za albumine, a poluvrijeme eliminacije mu je 8 do 11 sati. 60% izlučuje se bubrezima, a 28% fecesom (5).

Potrebne su laboratorijske, hematološke pretrage; protrombinsko vrijeme (PT) i internacionalni normalizirani omjer (INR) za odlučivanje i prilagodbu doze, ali i za odlučivanje o nastavku ili prekidu terapije za stomatološke zahvate (5).

Mogu se pojaviti nuspojave poput krvarenja (gingivalno krvarenje, epistaksa, ekhimoza, subkutani hematomi, purpura, hematurija) koja su bila povezana s velikim dozama lijeka. Mogu se javiti i gastrointestinalni i alergijski simptomi. Kontraindicirano je korištenje u prisutnosti krvnih diskrazija pri kojima je rizik od krvarenja veći od kliničke korisnosti lijeka te kod krvarenja u gastrointestinalnom traktu (5).

U slučaju predoziranja antidot je vitamin K. Ako je došlo do manjeg krvarenja, ono se može liječiti smanjenjem terapijske doze lijeka. Kod umjerenog krvarenja trebati dati peroralno 2 – 5 mg vitamina K. U slučaju teških krvarenja, daje se vitamin K 1 – 10 mg intravenski (brzina ne veća od 1 mg/min). Ako pak dođe do krvarenja opasnog po život, za neutralizaciju učinka acenokumarola potrebne su intravenske infuzije svježe smrznute plazme ili transfuzija svježe krvi kako bi se nadomjestili faktori zgrušavanja (II, VII, IX, X) (5).

#### **3.1.1.2. Warfarin sodium**

Varfarinnatrij je sintetički kumarinski antikoagulans, lako topljiva sol koja se može davati i oralno i parenteralno. Djeluje tako da se u jetri veže na enzim K 2,3 – epoksid reduktazu i kompetitivno blokira redukciju vitamina K u  $KH_2$  koji je potreban kako bi faktori zgrušavanja (II, VII, IX, X) postali aktivni (6,7). Najdominantniji je efekt na protrombin (faktor II) čiji je poluvijek 96 sati. Protein C i njegov kofaktor protein S su također zahvaćeni (6,8). Warfarin utječe i na vanjski i unutarnji put zgrušavanja (3). Indiciran je u liječenju i prevenciji duboke venske tromboze i plućne embolije, kao sekundarna prevencija infarkta miokarda i tromboembolijskih komplikacija (moždanog udara, sistemske embolije) nakon infarkta miokarda i kao prevencija tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s fibrilacijom atrijske, s bolešću srčanih zalistaka ili s umjetnim srčanim zaliscima (6).

Potrebne su hematološke pretrage, PT i INR. Nakon uspostavljanja terapijske doze, potrebne su kontrole INR razina svakih 4 tjedna, a u slučaju velikih kolebanja u INR razinama i u jetrenih bolesnika, potrebno je i češće (6).

Doziranje ovisi o INR razini (npr. ako je INR manji od 1,2, preporučena doza je 10 mg prvih triju dana). Doza se podešava pomoću kontrole INR razine dok se ne dosegne terapijska razina. INR od 2,0 do 3,0 ciljna je razina za prevenciju tromboembolijskih komplikacija, dok je INR od 2,5 do 3,5 ciljna razina u pacijenata s umjetnim srčanim zaliscima (6). INR manji od 2 predstavlja povećanu opasnost od tromboembolijskih komplikacija, a veći od 4 opasnost od krvarenja.

Varfarin se apsorbira brzo, veže se za albumin (98 – 99%), a samo mali slobodni dio zapravo je farmakološki aktivan. Metabolizira se skoro u potpunosti u jetri, a eliminira bubrezima (90%) (3,6,8). Maksimalna koncentracija u plazmi postignuta je već nakon 1 sata, a poluvrijeme eliminacije je 48 – 72 sata (8,9).

Nuspojave koje se javljaju uz korištenje varfarina jesu komplikacije krvarenja (1 – 10%), najčešće zbog nekontrolirane hipertenzije kao čimbenika rizika. Prisutne su još i mučnina, povraćanje i proljev. Kontraindicirano je propisivanje varfarina u osoba s visokom sklonošću krvarenju (von Willebrandova bolest, hemofilija, trombocitopenija), s teškim zatajivanjem jetre i cirozom jetre i s neliječenom ili nekontroliranom hipertenzijom (6).

Varfarin ima zabilježene brojne interakcije s lijekovima ili dodacima prehrani. Lijekovi koji pojačavaju učinak varfarina jesu nesteroidni protuupalni lijekovi zbog njihova antiagregacijskog učinka, antibakterijski lijekovi (amoksisilin, eritromicin, azitromicin, tetraciklin, metronidazol) zbog supresije gastrointestinalne flore pa postoji rizik od povišenja INR razina zbog vitamin K deficijencije, zatim antimikotici i mnogi drugi (3,6). Učinak mu pak smanjuju barbiturati, dikloksacilin, rifampicin, askorbinska kiselina i dr. (6).

Za reverziju učinka koristi se vitamin K, oralno ili intravenski. Ako dođe do spontanog krvarenja daje se vitamin K u manjim dozama (1,5 – 5 mg intravenski), a u slučaju teškog krvarenja daje se koncentrat protrombinskog kompleksa ili svježe smrznuta plazma za nadomjestak faktora zgrušavanja (3,6).

### **3.1.2. Derivati indandiona**

To su vrlo otrovni sintetički lijekovi i stoga se ne koriste, osim u Španjolskoj. Oni su posebno povezani s reakcijama preosjetljivosti (9).

### **3.1.3. Novi oralni antikoagulantni lijekovi**

Danas se na tržištu javlja sve više novih oralnih antikoagulantnih lijekova (NOAK). U usporedbi s antagonistima vitamina K imaju bolja farmakodinamička i farmakokinetička svojstva, doziranje im je fiksno i nema potrebe za koagulacijskim pretragama. Također imaju manje nuspojava nego npr. varfarin koji ima zabilježene interakcije s mnogo lijekova, ali i hranom. Najpoznatiji u toj skupini su dabigatran, rivaroksaban i apiksaban.

#### **3.1.3.1. Dabigatran (Pradaxa)**



Dabigatran eteksilat je prolijek koji uz pomoć jetrenih enzima prelazi u svoj aktivni oblik dabigatran, selektivni, reverzibilni, direktni inhibitor trombina onemogućavajući konverziju fibrinogena u fibrin (10).

Koristi se kao tromboembolička profilaksa u pacijenata kojima je nedavno ugrađen umjetan kuk ili koljeno (preporučena doza 220 mg, točnije 110 mg dva puta dnevno) te za potencijalno smanjenje rizika od ishemijskog moždanog udara i sistemske embolije kod nevalvularne fibrilacije atrijske (preporučena doza 300 mg, točnije 150 mg dva puta dnevno) (10,11).

Nakon peroralne primjene, brzo se apsorbira i u plazmi se veže za proteine (34 – 35%). (12). Poluvrijeme eliminacije je 12 – 14 sati u zdravih pacijenata, dok se u pacijenata s bubrežnom bolesti to vrijeme produžuje (i do 27 sati) (10). Zbog toga je prije propisivanja dabigatrana potrebna procjena bubrežne funkcije. Pacijenti na dijalizi i kojima je klirens niži od 15 mL/min ne smiju koristiti nove oralne antikoagulantne lijekove te im je tada jedina opcija varfarin (11,13).

Zahvaljujući predvidljivosti farmakokinetike i stabilnosti doziranja, hematološke pretrage i monitoring antikoagulacije nisu potrebni, osim u slučaju hitnih operacija, intrakranijalnog krvarenja i predoziranja (10). Trombinsko vrijeme (TT) mjeri sposobnost fibrinogena u stvaranju ugruška te je taj test vrlo osjetljiv na dabigatran i koristan za procjenu antikoagulacijskog efekta (14,15).

Nuspojave koje su zabilježene nakon korištenja dabigatrana jesu simptomi gastritisa (15%), manja (8 – 33%) i obilnija krvarenja (6%) i alergijske reakcije (0.1%) (10). Kontraindicirano je istovremeno korištenje snažnih inhibitora P-glikoproteina (ketokonazola, ciklosporina, itrakonazola) (10,11).

Za reverziju učinka dabigatrana koristi se idarucizumab (Praxbind), fragment humaniziranog monoklalnog protutijela. Njegov učinak počinje već unutar nekoliko minuta od primjene i potpuno poništava antikoagulantni učinak (16).

### **3.1.3.2. Rivaroksaban (Xarelto)**

Derivat oksazilidinona, selektivan je, reverzibilan i direktni je inhibitor faktora Xa koji prekida i vanjski i unutarnji put zgrušavanja čime se sprečava formacija trombina (10).

Indikacije su mu slične onima za dabigatran; koristi se kao tromboembolička profilaksa u pacijenata kojima je nedavno ugrađen umjetni kuk ili koljeno (preporučena doza 10 mg jednom dnevno) i za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod nevalvularne fibrilacije atrijske (preporučena doza 20 mg jednom dnevno uz jelo) (11).

Nakon peroralne primjene brzo se apsorbira i dvije trećine lijeka metabolizirano je u jetri pomoću citokroma P450. Veže se 92 – 95% za albumin plazme, a 66% se izlučuje bubrezima (36% nepromijenjeno) i 28% fecesom (7% nepromijenjeno) (10). Poluvrijeme je eliminacije 5 do 9 sati u zdravih odraslih, a 11 do 13 sati u starijih pacijenata (zbog smanjene bubrežne funkcije) (10). Ovisno o klirensu, mijenja se i doza rivaroksabana. Ako je klirens iznad 50 mL/min, doza ostaje 20 mg jednom dnevno. Ako je klirens između 15 i 49 mL/min, doza se smanjuje na 15 mg. Klirens ispod 15 mL/min kontraindikacija je za korištenje rivaroksabana i tad se umjesto njega koristi varfarin (11).

Kao i dabigatran rivaroksaban ne zahtijeva rutinsko praćenje. No, u hitnim slučajevima i predoziranju mjerenje razina lijeka može biti od pomoći, a to je moguće danas uz pomoć anti-faktor Xa testova, posebnim kalibratorima specifičnim za rivaroksaban (17).

Nuspojave koje se mogu javiti jesu mučnina (1%) te malo (4 – 7%) i obilno krvarenje (1 – 2%) (10). Ne preporučuje se istodobna primjena s inhibitorima CYP3A4 i P-glikoproteina (eritromicinom, ketokonazolom, amjodaronom) (10,11).

Ne postoji antidot, ali za reverziju antikoagulantnog učinka može se dati rekombinantni faktor VIIa ili koncentrat protrombinskog kompleksa (10).

### **3.1.3.3. Apiksaban (Eliquis)**

Kao i rivaroksaban apiksaban je snažan, visokoselektivni inhibitor aktivnog mjesta faktora Xa za peroralnu primjenu. On inhibira slobodan faktor Xa, faktor Xa vezan za ugruške i aktivnost protrombinaze. Neizravno inhibira agregaciju trombocita izazvanu trombinom; inhibicijom aktivnosti faktora Xa sprečava stvaranje trombina i nastanak tromba (18).

Indikacije su mu za korištenje kao i kod rivaroksabana, tromboembolička profilaksa kod pacijenata podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena (preporučena doza 2,5 mg jednom dnevno) i za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod nevalvularne fibrilacije atrijske (5 mg dvaput dnevno) (11).

Nakon peroralne primjene, brzo se apsorbira i postiže maksimalnu koncentraciju za 3 do 4 sata od uzimanja. Oko 87% veže se za proteine u plazmi. Poluvrijeme eliminacije iznosi 12 sati. Najvećim dijelom se izlučuje bilijarno-fekalnim putem (55%), a izlučivanje putem bubrega iznosi 28% (13,18). Ovisno o klirensu, mijenja se i doza lijeka. Ako je klirens između 15 i 49 mL/min, doza se smanjuje s 5 na 2,5 mg dvaput dnevno. Ako je klirens ispod 15 mL/min, kontraindicirano je korištenje apiksabana (11).

Kao i za dabigatran i rivaroksaban, nije potrebno rutinsko praćenje. Zahvaljujući inhibiciji aktivnosti Xa, produljuje parametre testova zgrušavanja PT, INR, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV), ali su promjene male i podložne visokom stupnju varijabilnosti (18).

Kontraindicirano je korištenje lijeka u osoba s jetrenom bolešću udruženom s koagulopatijom i kliničkim značajnim rizikom od krvarenja te istovremeno korištenje s ostalim antikoagulantnim lijekovima (11).

### **3.1.4. Heparin**

Heparin je parenteralni antikoagulant koji je po svojoj strukturi glikozaminoglikan koji se sastoji od sulfatiranog glukozamina i iduronske kiseline. Heparin je prvotno izoliran iz jetre, no danas se on izolira iz životinjskih izvora (svinja, govedo). Učinak antikoagulacije postiže vezanjem za antitrombin čime pojačava njegovu aktivnost (7,19). Iako se samo trećina heparina veže za antitrombin, taj dio je dovoljan za postizanje učinka. Kompleks heparin – antitrombin inaktivira trombin, ali i faktore IIa, IXa, Xa, XIa i XIIa. Od svih njih, trombin je najosjetljiviji na inaktivaciju (8). Heparin također onemogućava pretvorbu fibrinogena u fibrin (20).

Indikacije su za primjenu heparina terapija venske tromboze ili tromboembolije, akutne miokardijalne infrakcije i pacijenti koji podliježu vaskularnoj kirurgiji (8).

Razlikujemo dvije vrste heparina:

- nefrakcionirani heparin
- heparin male molekularne težine

#### **3.1.4.1. Nefrakcionirani heparin**

Standardni, nefrankcionirani heparin (UFH) mješavina je glikozaminoglikana različite molekularne težine nađen u sekretornim granulama masnih stanica. Molekularna masa varira mu od 5 000 do 35 000 daltona (Da), prosječno 15 000 Da (21). Njegov učinak počinje za nekoliko minuta i ima kratki poluvijek (50 – 90 minuta) (20). Učinak skoro u potpunosti nestane za 6 sati (7,20). Ponajprije djeluje na faktor Xa i IIa (trombin) u otprilike jednakom omjeru 1:1 (21).

Za primjenu UFH-a potrebna je hospitalizacija pacijenta. Kad postoji visoki rizik od tromboembolijskih komplikacija, što ne dopušta prekid antikoagulantne terapije varfarinom, nekoliko dana prije operacije uvodi se heparinska terapija (intravenski) kao supstitucijska terapija. Nakon otpuštanja iz bolnice zamjenjuje se ponovno kumarinskim preparatima (21,22).

Potrebno je oprezno monitoriranje aPTV razina. Terapeutska razina je između 46 i 70 sekundi i ako pretrage nisu u toj terapeutskoj razini, potrebno je podešavanje doza (7).

Kod terapije UFH-om duže od 5 dana, postoji potencijalna opasnost od pojave lijekovima uzrokovane trombocitopenije. Zbog toga je potrebno kontrolirati i broj trombocita (7,20).

U hitnim slučajevima, antidot heparinu je protamin sulfat koji se primjenjuje intravenski, doza od 1 mg po 100 i.j. heparina (7).

#### **3.1.4.2. Heparin male molekularne težine**

Kao učinkovita alternativa nefrakcioniranom heparinu predstavljeni su heparini male molekularne težine (LMWH), fragmenti standardnog UFH-a proizvedeni kemijskom ili enzimatskom depolarizacijom. Čine trećinu veličine UFH-a, a molekularna težina kreće im se od 3 500 do 6 500 Da. Postiže svoj antikoagulacijski učinak na isti način kao i UFH, vezanjem za antitrombin III, no omjer djelovanja na faktor Xa i IIa je veći nego kod UFH-a zbog procesa depolarizacije te varira od 2:1 do 8:1 (20,21).

Koriste se u prevenciji duboke venske tromboze i plućne embolije, liječenje akutnog koronarnog sindroma te kao zamjena za varfarin prije stomatoloških zahvata, preskačući dozu LMWH-a 4 do 6 sata prije operacije (20,21). Nisu još odobreni za liječenje fibrilacije atrijske i za prevenciju koagulacije na umjetnim srčanim zaliscima. Tu još uvijek danas prednost ima UFH (20,22).

Danas prisutni lijekovi su: enoksaparin, ardeparin, certoparin, dalteparin, tinzaparin. Primjenjuju se supkutano u abdomen, može ga primijeniti sam pacijent i nije potrebna hospitalizacija. Potpuno su apsorbirani s mjesta primjene te im je vrijeme učinka duže (do 24 sata) (7,22). Doziranje ovisi o indikaciji te se primjenjuje jednom ili dvaput dnevno (21).

LMWH fragmenti premali su za vezanje na protrombin što reducira nespecifično vezanje za proteine plazme i rezultira u poboljšanoj predvidljivosti u doziranju. Također, smanjeno je vezanje na makrofage i endotelne stanice što produžuje poluvrijeme eliminacije te je smanjeno vezanje na trombocite što smanjuje rizik od nastanka trombocitopenije kao kod UFH-a (20).

Poluvijek LMWH-a je 3 do 5 sati, maksimalnu koncentraciju postiže nakon 2 do 4 sata, a vrijeme eliminacije je između 12 i 24 sati. Ima veću bioraspoloživost (90%) i uzrokuje manje komplikacija krvarenja od UFH-a (8,20).

Nije potrebno mjerenje aPTV razina zbog smanjenog vezanja za proteine što omogućuje stabilnije i predvidljivije doziranje (20). No, preporučuje se kontrola anti – Xa faktora za morbidno pretile i osobe sa zatajenjem bubrega (8).

Nuspojave koje se mogu javiti nakon korištenja jesu krvarenje, trombocitopenija, preosjetljivost i alergijska reakcija te osteoporoza nakon duljeg korištenja. Za poništavanje, tj. reverziju učinka koristi se protamin sulfat (1 mg neutralizira 100 anti – Xa jedinica) ili svježe smrznuta plazma. Kontraindicirano je korištenje LMWH kod bolesnika s nedavnom operacijom na središnjem živčanom sustavu, kod oštećenja jetre težeg stupnja, trombocitopenije, teško arterijske hipertenzije i dr. (21).

## **3.2. Antitrombotični lijekovi**

### **3.2.1. Acetilsalicilna kiselina (Aspirin)**

Acetilsalicilna kiselina (ASK) pripada skupini kiselih nesteroidnih protuupalnih lijekova s antipiretičkim, analgetičkim, protuupalnim i antiagregacijskim djelovanjem (23,24). Njezino djelovanje posljedica je ireverzibilne inhibicije ciklooksigenaze (COX-1) koja sudjeluje u sintezi prostaglandina te tako postiže antiagregacijsko djelovanje inhibicijom sinteze tromboksana  $A_2$  u trombocitima koji ima vazokonstriktorsko i agregacijsko djelovanje (23,24,25). Budući da je ovaj učinak ireverzibilan, traje cijeli vijek trombocita (7 – 10 dana) (23,25).

Njezine antitrombotične indikacije su fibrilacija atriya, povijest angine i infarkta miokarda i prevencija koronarne bolesti. U liječenju vaskularnih bolesti koristi se u dozama od 75 do 300 mg na dan. Također se koristi u dozama od 300 mg do 1 g za snižavanje povišene temperature i ublažavanje bolova. Primjenjuje se i kod reumatoidnog artritisa i osteoartritisa. Najveća dnevna doza od 4g ne smije se prekoračiti (23).

Nakon peroralne primjene brzo se i u potpunosti apsorbira u probavnom sustavu i pretvara u aktivni oblik – salicilatnu kiselinu koja postiže svoju maksimalnu koncentraciju nakon 2 sata (8). Veže se za proteine plazme i raspodjeljuje po cijelom tijelu. Metabolizira se u jetri, a brzina ovisi o dozi lijeka. Što je viša doza, duže je poluvrijeme eliminacije (od 3 do 5 sati pa sve do 15 sati). Izlučuje se većinom kroz bubrege (23).

Učinak ASK može se mjeriti uz pomoć testa koji analizira agregaciju trombocita (PFA-100) (26).

Zbog svog antiagregacijskog djelovanja može povećati rizik od krvarenja nakon kirurškog zahvata pa je potreban oprez. Kontraindikacije za korištenje jesu

preosjetljivost, teško zatajenje bubrega, jetre i srca, aktivni ulkus u probavnom sustavu i djeca mlađa od 16 godina (zbog rizika od nastanka Reyeovog sindroma). Također je kontraindicirana istovremena primjena ASK i metotreksata (15 mg tjedno ili više) (23).

### **3.2.2. Klopido­grel (Plavix, Pigrel)**

Klopido­grel je prolijek čiji je tiolni metabolit direktni inhibitor agregacije trombocita posredovan ADP-om tako da direktno, ireverzibilno inhibira vezanje ADP-a za receptor P2Y<sub>12</sub> na trombocitima, a time i posljedičnu aktivaciju glikoprotein GIIb/IIIa kompleksa posredovanu ADP-om (25,27).

Indiciran je u prevenciji aterotrombotskih događaja – u bolesnika s infarktom miokarda (od nekoliko dana do 35. dana od infarkta), u bolesnika s ishemičkim moždanim udarom (od 7. dana do nepunih 6 mjeseci od udara) i u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (zajedno s ASK). Doza iznosi 75 mg jednom dnevno, a slučaju akutnog koronarnog sindroma daje se početna, udarna doza od 300 mg i nastavlja dalje s dozom od 75 mg s ASK od 75 - 325 mg (preporuka je ne više od 100 mg zbog povećanog rizika od krvarenja) (25).

Nakon oralne primjene brzo se apsorbira pa se klopido­grel i njegov cirkulirajući metabolit reverzibilno vežu za proteine plazme (98% i 94%). Metabolizira se u jetri u tiolni derivat, svoj djelatni metabolit. Nakon pojedinačne oralne doze od 75 mg poluvrijeme eliminacije je 6 sati. Približno 50% izlučuje se urinom, a 46% fecesom (25).

Kontraindicirana je primjena kod preosjetljivosti, akutnog patološkog krvarenja (ulkus, intrakranijalno krvarenje) i kod teškog oštećenja jetre. Potreban je oprez kod dualne terapije klopido­grela s ASK jer zajednička upotreba može povećati rizik od krvarenja (25).

### **3.2.3. Tiklopidin hidroklorid (Tagren)**

Tiklopidin mijenja funkciju membrane trombocita i inhibira vezanje trombocita i fibrinogena inducirano ADP-om te interakciju trombocita međusobno. Učinak je ireverzibilan te se njegov učinak poništava unutar tjedan dana nakon prekida terapije. Za razliku od ASK nema učinak koji djeluje na antagonizam prostaciklina i tromboksana (25,28).

Indiciran je za prevenciju tromboembolijskog moždanog udara nakon prolaznog ishemijskog napada ili za sekundarnu profilaksu u bolesnika koji su preživjeli

tromboembolijski moždani udar. Također se koristi za sprečavanje agregacije trombocita u bolesnika na hemodijalizi ili s arterijskim šantom. Sve ove indikacije vrijede kad nije moguće liječenje acetilsalicilnom kiselinom (28).

Doza je jedna tableta od 250 mg dva puta na dan. Većinom je indicirana dugotrajna terapija. Ne smije se prekoračiti dnevna doza od 500 mg. U slučaju predoziranja treba uzeti u obzir povećan rizik od krvarenja. Potreban je oprez kod istodobnog liječenja s antikoagulantnim i ostalim antiagregacijskim lijekovima zbog povećanog rizika od krvarenja pa su nužne kontrole aPTV-a (kod istodobne primjene heparina) i PT, INR-a (kod istodobne primjene oralnih antikoagulanata) (28).

Nakon oralne primjene se brzo apsorbira, a svoju maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže 2 sata nakon primjene. Reverzibilno se veže za proteine plazme (98%), ponajviše za albumin i lipoproteine. Stanje ravnoteže u plazmi postiže se za 7 do 10 dana. Poluvrijeme eliminacije u tom stanju ravnoteže iznosi oko 30 do 50 sati. Metabolizira se u jetri te je potreban oprez kod jetrenih bolesnika. Dok u urinu nije pronađen njegov nepromijenjeni oblik, metabolit tiklopidina nađe se i u urinu (50 – 60%) i u fecesu (23 – 30%) (28).

Neke od češćih nuspojava koje se mogu pojaviti uz terapiju tiklopidinom jesu promjene u krvnoj slici (neutropenija, agranulocitoza), glavobolje, vrtoglavica, gastrointestinalni simptomi, porast jetrenih enzima i alergijski simptomi (28).

#### **3.2.4. Dipiridamol (Persantin)**

Dipiridamol blokira prijenos adenzina u trombocite, eritrocite i endotelne stanice (inhibicija iznosi maksimalno 80%, ovisno o dozi) (25,29). Dolazi do lokalnog ekstracelularnog porasta adenzina te to izravno djeluje na A<sub>2</sub> receptore trombocita i povisuje razinu trombocitnog cikličkog adenzin monofosfata (cAMP). Sve to rezultira sprečavanjem agregacije trombocita i produžuje vrijeme krvarenja (25). Također, adenzin ima vazodilatatorni učinak te je to jedan od mehanizama kojima dipiridamol uzrokuje vazodilataciju (29).

Indiciran je kao dodatak oralnim antikoagulantima za profilaksu tromboembolije povezane s ugradnjom umjetnih srčanih zalistaka (29).

Preporučena doza je 300 – 450 mg dnevno, raspodijeljeno u nekoliko doza. Maksimalna dnevna doza je 600 mg (29).

Nakon oralne primjene brzo se apsorbira i postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi nakon 1 sata. Vežanje je za proteine 97 – 99%, prvenstveno za albumin. Zahvaljujući svojoj lipofilnosti, distribuira se uglavnom u jetru, ali i pluća, bubrege,

slezenu i srce. Metabolizam se događa u jetri, metaboliti se većinom (95%) izlučuju putem žuči u stolicu, a prosječno mu je poluvrijeme eliminacije 8 sati (29).

Najčešće su nuspojave glavobolja i mučnine koje nestaju nakon duljeg vremena terapije. Budući da je dipiridamol vazodilatator, potreban je oprez u osoba s teškim oštećenjem koronarnih žila (nestabilna angina, svježi infarkt miokarda i dekompenzacija srca) (29).

### **3.2.5. Triflusal (Disgren)**

Triflusal je derivat salicilne kiseline koji inhibira sintezu tromboksana i povisuje razinu cAMP-a. Uz antitrombogenično, ima i neuroprotektivno djelovanje (antioksidantni i protuupalni efekt u moždanom tkivu) (30).

Uspješnost mu je u prevenciji infarkta miokarda i moždanog udara kao i acetilsalicilnoj kiseline, čak ima i manje štetnih učinaka i manji rizik od krvarenja (30,31).

Nakon oralne primjene, apsorbira se u tankom crijevu, a bioraspoloživost mu se kreće od 83 do 100%. Veže se na proteine plazme (99%) te su mu zbog toga razine u krvi puno više nego razine u tkivu. Metabolizira se u jetri i stvara aktivan metabolit čije poluvrijeme iznosi skoro 58 sati, za razliku od triflusana čije vrijeme iznosi 30 minuta (30).

Ima manje nuspojava od acetilsalicilne kiseline (manji rizik od krvarenja), no potreban je poseban oprez ako se primjenjuju zajedno. Kod triflusala javlja se češći rizik od nastanka dispepsije i peptičkog ulkusa (30).

### **3.3.Fibrinolitici**

Fibrinolitici su sredstva koja razgrađuju i otapaju ugruške, i tromboembolie i hemostatske trombe. Djeluju tako da kataliziraju serumsku proteazu plazmina iz prekursora plazminogena. Cilj je razgradnja tromba i prohodnost krvne žile (12).

Intravenska fibrinoliza indicirana je u akutnom infarktu miokarda, akutnom moždanom udaru (samo unutar 3 sata od pojave simptoma), plućnoj emboliji, dubokoj venskoj trombozi i uzlaznog tromboflebitisa (12).

Potreban je oprez zbog povećanog rizika od krvarenja. Kontraindikacije su za primjenu fibrinolitika prijašnji hemoragijski moždani udar, moždani udar unutar godine dana, aktivno unutarnje ili vanjsko krvarenje, kardiopulmonalna reanimacija (12).

Razlikujemo:

- streptokinazu



- urokinazu
- tkivne aktivatore plazminogena

### **3.3.1. Streptokinaza (Streptase)**

Streptokinaza je protein dobiven iz beta-hemolitičkog streptokoka. On vezanjem za plazminogen stvara aktivan kompleks koji pretvara plazminogen u plazmin (12).

### **3.3.2. Urokinaza**

Urokinaza je humani enzim nastao u bubregu. Za razliku od streptokinaze, ona direktno pretvara plazminogen u plazmin, ali joj je terapijska primjena ograničena jer prirodni antiplazmini blokiraju učinak (12).

### **3.3.3. Tkivni aktivatori plazminogena**

Uz pomoć tkivnih aktivatora plazminogena (t-Pa) moguća je endogena aktivacija plazminogena i to samo onog vezanog za fibrin pa se time izbjegava sistemno litičko stanje jer se učinak ograničava na samo već stvoreni tromb. Na primjer, ako ga primijenimo tijekom prvog sata nakon začepljenja koronarne arterije trombom, najčešće ne nastane teže oštećenje srca (2,12).

Njegovi predstavnici (alteplaza, reteplaza, tenekteplaza) nastaju postupcima rekombinantne DNA tehnologije (12).

Alteplaza je trombolitik koji otapa trombe u arterijama (i cerebralne, koronarne i pulmonalne arterije). Ona je pročišćeni glikoprotein od 527 aminokiselina. Ima niski afinitet na plazminogen, ali visok za fibrin pa kad se za njega veže i aktivira, pretvara plazminogen u plazmin što rezultira lokalnim otapanjem ugruška (32).

Reteplaza je strukturom vrlo slična alteplazi, ali ima slabiji afinitet vezanja za fibrin što može povećati količinu nevezanog lijeka i omogućuje poboljšanu penetraciju u ugrušak i djelovanje na nekom drugom mjestu (33).

Tenekteplaza ima izmijenjenu aminokiselinsku sekvencu te je rezultat dulje poluvrijeme eliminacije. Ona također ima veću fibrinsku specifičnost i veći otpor na inaktivaciju pomoću svog endogenog inhibitora u usporedbi s fiziološkim t-PA (12,34).

## **4. POSTUPAK S PACIJENTIMA NA ANTITROMBOTSKOJ TERAPIJI**

### **4.1. Postupak s pacijentima na antikoagulantnoj terapiji**

Učinak oralnih antikoagulantnih lijekova, preciznije antagonista vitamina K, mjeri se uz pomoć testova PT i INR. Protrombinsko vrijeme služi za procjenu koncentracije protrombina u krvi te prikazuje vrijeme potrebno za zgrušavanje. Normalno vrijeme iznosi 12 sekundi. No, PT može varirati od osobe do osobe. Tkivni se faktor izolira iz ljudskog tkiva pa pripravci mogu imati različite aktivnosti. Kako bi se prilagodile različite osjetljivosti tromboplastina, umjesto PT-a danas se mjeri INR. INR je način standardiziranja mjerenja PT-a. Za svaki tkivni faktor određen je internacionalni indeks osjetljivosti (ISI) koji varira između 1,0 i 2,0. INR je omjer PT-a uzorka i normalnog PT-a potenciran na ISI. Normalan raspon INR-a za zdravu osobu je između 0,9 i 1,3 (2).

Pacijenti na varfarinu većinom ciljaju terapijski raspon INR-a između 2,0 i 3,0, dok pacijenti s umjetnim srčanim zaliscima između 2,5 i 3,5. Uz pomoć INR mjerenja stomatolog odlučuje može li se sigurno odraditi oralnokirurški zahvat (35). INR se mjeri na dan zahvata, a kod pacijenata koji imaju konstantan INR do 2,5 može se uzeti u obzir i zadnje mjerenje, samo ako je unutar 72 sata (7,36).

Danas je preporuka da se oralna antikoagulantna terapija prije manjih kirurških zahvata (jednostavne ekstrakcije do 3,4 zuba) ne prekida i može se provesti zahvat uz obavezne lokalne mjere hemostaze, ali samo ako su INR mjerenja unutar terapijske razine (37,38). INR manji od 2 povisuje rizik od tromboemboličkih komplikacija, dok je INR veći od 5 kontraindikacija za zahvat i postoji povećani rizik od krvarenja (39,40). U oba slučaja treba kontaktirati pacijentova liječnika da podese dozu varfarina.

Ako je INR iznad 3,5, očekuje se obilno krvarenje uslijed većeg kirurškog zahvata ili postoje drugi faktori rizika (istovremena antitrombocitna terapija, koagulopatije, jetrene bolesti), preporučuje se supstitucijska terapija heparinom (7).

Ako pacijent nije visokog rizika od tromboembolije, neki autori preporučuju smanjenje doze ili ukidanje varfarina na 2 dana i vraćanje terapije istu večer nakon zahvata.

Problem je s tom idejom što varfarin ima dugi poluživot i potrebno mu je nekoliko dana da njegov učinak prestane kako bi se INR spustio na odgovarajuću razinu. No, i nakon što se vrati, njemu je ponovno potrebno nekoliko dana da bi dostigao terapijsku razinu INR-a. Zbog toga što su pacijenti izloženi tromboemboličnom riziku tijekom duljeg perioda vremena (ne samo za vrijeme ukidanja varfarina), ne preporučuje se ukidanje terapije varfarinom (3).

Antibiotici kao što su amoksisilin, metronidazol, azitromicin utječu na djelovanje varfarina tako da ga pojačavaju i postoji rizik od povišenja INR-a i posljedičnog povišenog rizika od krvarenja. No, ovi antibiotici u jednoj dozi ne utječu na varfarin i mogu se sigurno propisati kao profilaksa (36).

Pacijenti na varfarinu trebali bi izbjegavati nesteroidne protuupalne lijekove zbog njihova antiagregacijskog učinka te posljedične povećane antikoagulacije (36). Analgetik izbora je paracetamol.

Ako se prekine antikoagulantna terapija, opasniji je rizik od tromboemboličkih komplikacija koje mogu rezultirati smrću nego rizik od krvarenja tijekom ili poslije operacije (41).

#### **4.2. Postupak s pacijentima na heparinskoj terapiji**

Ako je pacijentu koji je na terapiji oralnim antikoagulantima potreban veliki i komplicirani oralnokirurški zahvat, stomatolog je dužan posavjetovati se s pacijentovim liječnikom o mogućnosti supstitucijske terapije heparinom kako bi se smanjilo vrijeme subterapijske antikoagulacijske razine dok čekamo da se poništi utjecaj oralnih antikoagulanata. Za osobe s niskim rizikom od tromboembolije nije preporučena supstitucijska terapija jer njena učinkovitost ne nadmašuje rizik od postoperativnog krvarenja. Također, ako se ne očekuje veliko, opasno krvarenje, nije potrebna supstitucijska terapija (22).

UFH se primjenjuje intravenski i samo u hospitaliziranih bolesnika. Potrebno je monitoriranje aPTV-a (8). Koagulacijski put u aPTV-u predstavlja unutarnji put zgrušavanja (14). Kad pacijent uzima oralnu antikoagulantnu terapiju (varfarin) i stomatolog odluči da je zbog opsežnosti zahvata i visokog rizika od tromboembolije potrebno uvesti supstitucijsku terapiju nefrakcioniranim heparinom, 3 do 5 dana prije operacijskog zahvata ukida se varfarin. Dan ili dva nakon stopiranja varfarina pacijent se hospitalizira i uvodi se UFH. 6 do 8 sati prije operacijskog zahvata ukida se i UFH te treba napraviti aPTV nakon prekida terapije i prije samog zahvata (8,22). 6 do 24 sati nakon zahvata ponovno se uvodi UFH s varfarinom. UFH se može ukinuti kad se INR vrati u terapijske granice (2,0 – 3,0 ili 2,5 – 3,5 za pacijente s umjetnim

srčanim zaliscima) za 3 do 5 dana (6,22,42). Ako je pak potreban hitan zahvat i hitna reverzija učinka heparina, primjenjuje se protamin sulfat u dozi od 1 mg/100 i.j. heparina (7).

LMWH može primijeniti i sam pacijent van bolnice, a daje se supkutano u abdomen. Monitoriranje nije potrebno, osim u pacijenata s bubrežnim zatajenjem i kod morbidno pretilih osoba. Budući da LMWH više utječe na faktor Xa nego na antitrombin, preporučuje se anti – Xa test (8). Kad se stomatolog odluči na supstitucijsku terapiju LMWH-om, pacijent prestaje uzimati varfarin 3 do 5 dana prije zahvata. Dan ili dva nakon prestanka varfarina, pacijent počinje uzimati LMWH, dvije doze dnevno. Zbog svog dugotrajnog djelovanja (do 24 sata), LMWH se ukida 18 do 24 sata prije zahvata. 12 do 24 sata nakon zahvata, vraća se LMWH terapija, zajedno s varfarinom dok se INR ne dovede u terapijske granice (7,22).

#### **4.3.Postupak s pacijentom na terapiji novim oralnim antikoagulantnim lijekovima**

Budući da su novi oralni antikoagulantni lijekovi tek nedavno stupili na tržište, još uvijek nije dogovoren točan protokol za oralnokirurške zahvate. Velika prednost im je što nije potreban monitoring, osim u hitnim slučajevima. Najosjetljiviji testovi su TT ili aPTV (43).

Pacijenti koji su na dugotrajnoj terapiji varfarinom mogu se prebaciti na terapiju dabigatranom. Ukida se varfarin, mjeri INR te dok INR padne ispod 2, uvodi se dabigatran (42).

U slučaju malih oralnokirurških zahvata (jednostavne ekstrakcije) koji su niskog rizika od postoperativnog krvarenja, nije preporučeno ukidanje terapije novim oralnim antikoagulantnim lijekovima (dabigatran, rivaroksaban). Potrebna je samo pravilna kirurška tehnika i lokalne mjere hemostaze (Surgicel, Gelatamp, traneksamična kiselina). Posebno je važno isključiti bubrežnu bolest ili bilo kakav faktor rizika koji bi mogao utjecati na postoperativnu hemostazu (43).

U slučaju većih oralnokirurških ili maksilofacijalnih zahvata (višestruke ekstrakcije, operacije karcinoma glave i vrata) i prisutnih faktora rizika od povećanog krvarenja, preporučuje se ukidanje terapije dabigatrana i rivaroksabana 24 sata prije operativnog zahvata (i duže ako se radi o bubrežnom bolesniku) (41,43). Potrebno je i provođenje testova (TT ili aPTV) 6 do 12 sati poslije ukidanja kako bismo se uvjerali da je antikoagulantni učinak popustio. 24 – 48 sati nakon zahvata ponovno se uvodi terapija kako bi se omogućilo stvaranje stabilnog ugruška jer dabigatran i rivaroksaban počinju djelovati jako brzo (42,43).

#### **4.4. Postupak s pacijentima na antitrombocitnoj terapiji**

Antitrombocitni lijekovi svojom inhibicijom agregacije trombocita, čak i u malim dozama, mogu produžiti vrijeme krvarenja (7).

Aspirin, najčešće korišten antitrombocitni lijek, i u malim dozama može produžiti vrijeme krvarenja. Za manje oralnokirurške zahvate (jednostavne ekstrakcije, do 3 zuba) nije potrebna modifikacija terapije aspirinom (7,41,44). Ako se i pojavi kakvo dulje krvarenje, u pacijenata s dozom manjom od 100 mg dnevno može se zaustaviti lokalnim mjerama hemostaze (7,8). U pacijenata s većom dozom aspirina potrebno je provjeriti vrijeme krvarenja. Ako je duže od 20 minuta, odgađa se zahvat. U hitnom slučaju može se dati dezmpresin acetat za reverziju učinka. Najkompliciraniji su pacijenti koji uz aspirin koriste još neki antikoagulantni lijek, imaju hemofiliju ili uremiju i tu je potrebna bliska suradnja s pacijentovim liječnikom (7).

Pacijenti na dualnoj antitrombocitnoj terapiji (aspirin i klopidogrel) imaju povećan rizik od produženog, postoperativnog krvarenja. No, ta krvarenja mogu biti zaustavljena lokalnim mjerama hemostaze (Surgicel, šivanje). Sličan je slučaj i u dualnoj terapiji aspirina i dipiridamola (41,44).

Pacijenti koji istovremeno primaju dva antitrombocitna lijeka podložniji su po nekim istraživanjima većem i dužem krvarenju ako terapija nije prekinuta (44,45). Prema drugim pak autorima nema razlike u postoperativnom krvarenju između pacijenata koji primaju istovremeno dva antitrombocitna lijeka i onih koji primaju jedan lijek (25,46). Krvarenje je zaustavljeno lokalnim hemostatskim mjerama. Preporučuju se u takvih pacijenata od dvaju lijekova, jedan lijek (obično klopidogrel) izostaviti na 3 do 5 dana preoperativno s ponovnim uvođenjem terapije 24 sata nakon operacije isključivo po preporuci internista koji je propisao taj lijek (7,45,47). Kod rizične skupine pacijenata treba izbjegavati naglo prekidanje lijeka barem tijekom prve godine. Ako je u liječenju kombinirana antikoagulantna i antitrombocitna terapija, uvijek treba konzultirati internista.

Ne preporučuje se ukidanje ni pojedinačne ni dualne antitrombocitne terapije. Sva krvarenja mogu biti zaustavljena lokalnim hemostatskim mjerama.

#### **5. MJERE HEMOSTAZE**

Za uspješnost ekstrakcije zuba, alveotomije i ostalih oralnokirurških zahvata potrebna je hemostaza. Nakon ekstrakcije krvarenje iz alveole u normalnim uvjetima trebalo bi prestati za 15 do 20 minuta. No, zbog nekih faktora krvarenje ne prestaje. Razlikujemo produljeno (primarno) i naknadno (sekundarno) krvarenje (48). Produljeno krvarenje je svako ono koje ne prestaje 20 do 30 minuta nakon

ekstrakcije, bilo zbog sistemskih (hemofilije, dijabetesa, trombocitopenije, hipovitaminoze C) ili lokalnih faktora (upale, ozljede krvne žile tijekom vađenja). Naknadno krvarenje nastaje 24 sata nakon ekstrakcije zbog raspada ugruška uslijed infekcije u alveoli ili gingivi (48,49). Kad nije moguće zaustavljanje prirodnim putem, koriste se hemostatici, opći ili lokalni.

### **5.1.Opći hemostatici**

Za zaustavljanje većih krvarenja potrebne su opće mjere hemostaze. Odličan je opći hemostatik transfuzija svježe krvi ili svježā smrznuta plazma koja nadomješta faktore zgrušavanja II, V, VII, IX, X, XI i fibrinogen.

Dezmopresin acetat sintetički je analog vazopresina i inducira oslobađanje vWF-a i tkivnog aktivatora plazminogena iz endotela. Dobar je za kontrolu krvarenja u pacijenata s hemofilijom (7).

Protamin je polipeptid koji se koristi za reverziju učinka heparina (i UFH i LMWH) i vrlo je važna njegova točna doza. Daje se polako 1 do 1,3 mg/100 i.j. heparina (50).

Koncentrati protrombinskog kompleksa (faktori II, VII, IX i X) dovode do najbrže korekcije INR-a jer imaju puno manji infuzijski volumen. Koriste se kao hitna reverzija oralnih antikoagulanata ovisnih o vitaminu K te ga se daju s vitaminom K. Doze mu ovise o težini pacijenta i razini INR-a. Djeluju za 10 minuta i preporučuje se prekontrolirati INR za 15 minuta (50).

### **5.2.Lokalni hemostatici**

Jodoform gaza (75%) sastoji se od jodoform praška, sterilne vrpce, čistog glicerina, 96% alkohola i etera. U obliku serpentine slaže se u alveolu i prekrije sterilnom gazom i zagriže. Nakon 2 dana gaza se oprezno skida jer se ugrušak ispreplete s nitima gaze. Ne koristi se kod zatvaranja oroantralne komunikacije jer pomaže pri stvaranju fistule (48).

Traneksamična je kiselina (Cyklokapron) antifibrinolitik koji je sintetizirani oblik aminokiseline lizina. Kompetitivni je inhibitor aktivacije plazminogena i nekompetitivni inhibitor plazmina i inhibira razgradnju fibrina (3,36,48). Koristi se lokalno kao otopina za ispiranje usta (4,8%) u pacijenata na antikoagulantnoj terapiji (48). Razine traneksamične kiseline u plazmi nakon korištenja su zanemarive i ne utječu na sistemsku fibrinolizu. U slini pak nakon korištenja razina traneksamične kiseline ostanu na učinkovitoj razini čak 8 sati. Preporuča se ispiranje s tekućinom od 10 mL

kroz 2 minute, četiri puta dnevno kroz tjedan dana (3). Može se koristiti i s gelatinskim spužvicama ili s gazom u koju pacijent zagriže. Kad nije dostupna traneksamična kiselina, može se davati epsilon-aminokapronska kiselina (EACA) (50).

Spužvaste tvari (Gelatamp) imaju veliku sposobnost apsorpcije tekućine i djeluju kao fibrinska mrežica i potiču agregaciju trombocita. Glavni je sastojak gelatin (životinjski kolagen). Imaju oblik kockica i slažu se u alveolu i fiksiraju madrac šavom. Ne treba ih vaditi jer se u potpunosti resorbiraju tijekom 4 tjedna. Gelatamp sadrži srebro koje mu daje antimikrobno djelovanje (48).

Oksidirana regenerirana celuloza (Surgicel) ima slično djelovanje kao gelatinska spužvica, ali je uspješnija u poticanju koagulacije jer se lakše kondenzira u alveolu. Također ima baktericidni učinak i apsorbira se za 1 do 2 tjedna (48).

Kolagen je dostupan u dvama oblicima, mikrofibrilarni (najčešći) i visokokondenzirani (oblik čepa ili vrpce) (48). Kolagen potiče agregaciju trombocita te također aktivira faktore XI i XIII (48,51). Upotrebljava se pri tvrdokornijim krvarenjima. Floseal je preparat koji se sastoji od goveđeg kolagena i trombina iz ljudske plazme te kombinira njihove prednosti. Ne smije se aplicirati u krvnu žilu jer uzrokuje opasnu trombozu, niti se aplicira u upaljeno područje jer može poslužiti kao hranilište bakterijama (48).

Fibrinsko ljepilo dvokomponentni je tkivni adheziv (48). Prvu komponentu čini fibrinogen, faktor XIII i fibronektin otopljen u sterilnoj otopini kalcijevog klorida. Druga komponenta sastoji se od trombina i antifibrinolitičkog agensa koji ometa fibrinolitički sustav. Kad se te dvije komponente pomiješaju, apliciraju se na mjesto rane posebnim aplikatorom. Trombin zatim inicira stvaranje ugruška pretvorbom fibrinogena u fibrin te istovremeno uz pomoć kalcijevih iona aktivira faktor XIII koji pojačava snagu fibrinskih niti i učvršćuje ugrušak. Ugrušak postupno podliježe prirodnoj fibrinolizi i potpuno se resorbira tijekom 2 tjedna (3). Ima isti djelotvoran učinak kao i oksidirana regenerirana celuloza u pacijenata na vafarinu (48).

Koštani vosak zapravo je pčelinji vosak koji se koristi za mehaničku hemostazu na kosti. Ima mnoge nuspojave (inhibira formiranje nove kosti, povećava mogućnost infekcije i ostaje kao strano tijelo) pa se preporučuje koristiti Ostene, biološki inertniji preparat koji također postiže hemostazu mehaničkim putem (48).

Željezni sulfat u kirurgiji se koristi kao alternativa koštanom vosku, nanosi se neposredno na kost i djeluje odmah. Nakon toga ga je bitno cijelog ukloniti jer može imati štetne posljedice (upala, otežano cijeljenje rane) (48).

Kalcijev sulfat resorbirajući je materijal koji se sastoji od praška i tekućine te se vlažnom vatom nanosi na mjesto koštanog krvarenja i postiže mehaničku hemostazu. Resorbira se u 2 do 4 tjedna i ne uzrokuje dugotrajnu upalu (48).

Biokompatibilni polimer (Chitosan) dobiven od oklopa morskih rakova i privlači negativno nabijene krvne stanice i stvara ugrušak. Njegovo djelovanje je neovisno o normalnom mehanizmu zgrušavanja. Također postiže brzu hemostazu i u pacijenata na varfarinu (48).



## **6. RASPRAVA**

Veliki dio literature ne preporuča prekidanje antikoagulantne terapije pacijentima za većinu oralnokirurških zahvata (7,52,53). Provedena su istraživanja koja su uspoređivala rizik od postoperativnog krvarenja u pacijenata koji koriste antikoagulantnu terapiju i pacijenata koji ne koriste ili su prekinuli antikoagulantnu terapiju par dana prije zahvata. Došli su do zaključka kako nema povećanog rizika od krvarenja u skupini pacijenata koji su nastavili s antikoagulantnom terapijom te da je rizik od postoperativnog krvarenja podjednak između obje skupine pacijenata (54-60). Neka su pak istraživanja prikazala kako je incidencija postoperativnog krvarenja bila veća u pacijenata koji nisu prekidali antikoagulantnu terapiju prije zahvata, ali su

ta krvarenja uspješno zaustavljena lokalnim mjerama hemostaze (61-63). Evans i suradnici također su potvrdili u svom istraživanju kako nema statistički bitne razlike u incidenciji krvarenja između skupine koja ne prekida terapiju varfarinom i skupine koja prekida na 2 dana (64). Navode kako zaustavljanje terapije varfarinom ne znači da će INR postupno padati, već može i nekontrolirano pasti ispod 1,5 što može dovesti do ozbiljnih tromboemboličkih komplikacija (64-66). Ne samo to, nakon prekida terapije varfarinom moguća je opasnost od hiperkoagulacije (7,20,53,64). Smatraju kako je sigurno provesti zahvat uz lokalne mjere hemostaze ako je INR razina ispod 4, tj. ako je INR u terapijskim granicama (7,38,53,64). INR mora biti odlučujući faktor u našem odlučivanju (7). Pacijentima kojima je INR iznad 5,0 prijete opasnost od ozbiljnog krvarenja te im je kontraindiciran bilo kakav kirurški zahvat. Njih treba uputiti njihovom liječniku da im podesi dozu terapije (40).

Provedeno je i istraživanje kako bi se provjerilo je li incidencija postoperativnog krvarenja povezana s INR razinama. Blinder i suradnici su 249 pacijenata na antikoagulantnoj terapiji koju nisu prekidali podijelili u 5 skupina prema njihovim INR vrijednostima. INR je izmjereno na dan zahvata. Zabilježeno je postoperativno krvarenje u 12% pacijenata, ali sva su zaustavljena lokalnim mjerama hemostaze (gelatinske spužvice i šivanje). Također, skupine pacijenata nisu se statistički razlikovale u incidenciji krvarenja. Zaključak je ovog istraživanja kako razina INR-a nije presudni faktor incidencije postoperativnog krvarenja (67). Naprotiv, Blinder i suradnici su u drugom istraživanju dokazali kako zapravo jačina infekcije kirurškog mjesta predstavlja presudan faktor u javljanju postoperativnog krvarenja (68). Scully smatra kako su uz upalu i gingivitis faktori koji povećavaju rizik od krvarenja i jetrena bolest, koagulopatije, alkohol i istovremena primjena lijekova kao što su antitrombocitni lijekovi i antibiotici (7).

Antikoagulantni lijekovi, posebice varfarin, imaju zabilježene interakcije s lijekovima, najviše s antibioticima (amoksicilin, metronidazol, azitromicin, eritromicin). No, sigurno je korištenje antibiotika u jednokratnim dozama kao profilaksa. Od analgetika se izbjegavaju nesteroidni protuupalni lijekovi zbog svog antitrombocitnog djelovanja. Analgetik izbora je paracetamol 500 mg dvaput dnevno kroz 3 dana, no potreban je oprez kod dugotrajnog korištenja jer može inhibirati metabolizam varfarina (7,69).

Različita literatura pokušala je klasificirati i podijeliti vrste oralnokirurških zahvata prema jednostavnosti i opsegu. Ferrieri i suradnici podijelili su ih u skupine niskoga i visokoga rizika. Nizak rizik predstavljale su jednostavne ekstrakcije do 4 zuba, a opsežniji zahvati kao multiple ekstrakcije (5 i više), alveotomija, biopsija i ugradnja implantata smješteni su u skupinu visokoga rizika (69). Ward i Smith su pak u svom upitniku za oralne i maksilofacijalne kirurge podijelili kirurške zahvate u 3 skupine. U

skupinu niskog rizika smjestili su jednostavne ekstrakcije 1 do 5 zubi, u skupinu srednjeg rizika smjestili jednostavne ekstrakcije 6 do 10 zubi, ekstrakciju impaktiranog zuba, alveotomiju u jednom kvadrantu, a u skupinu visokog rizika spadaju multiple ekstrakcije (više od 10 zubi), ekstrakcija više od 2 impaktirana zuba, alveotomija u 2 kvadranta ili više (70). Smjernice iz 2004. godine u Velikoj Britaniji prikazuju protokol u kojem se terapija varfarinom ne modificira niti se prekida ako je broj jednostavnih ekstrakcija manji od 4, ako je INR mjeran unutar 24 sata od operacije ispod 4 i ako su primijenjene lokalne mjere hemostaze. Ako su potrebne multiple ekstrakcije, treba pokušati raspodijeliti ekstrakcije na više posjeta ili se pacijent šalje u bolnicu na supstitucijsku terapiju heparinom (38,71). Za operacije visokog rizika Scully i suradnici preporučuju prekid terapije varfarinom na 2 do 3 dana (7). No, u istraživanju iz 2015. godine došli su do zaključka kako pacijenti s INR-om u terapijskim granicama mogu biti podvrgnuti opsežnijoj operaciji (visokog rizika) bez modificiranja ili prekida terapije (72).

Što se tiče rizika od tromboembolijskih komplikacija, Beirne i suradnici podijelili su osnovne bolesti koje pacijenti liječe antikoagulantnom terapijom u 3 skupine. U skupinu niskog rizika svrstali su fibrilaciju atriya bez dodatnih faktora rizika za moždani udar, kardiomiopatiju bez fibrilacije atriya i vensku trombozu od koje je prošlo više od 6 mjeseci. U srednju skupinu rizika smjestili su kroničnu fibrilaciju atriya s više od 2 faktora rizika od moždanog udara i vensku trombozu unatrag 6 mjeseci, dok su u skupini visokog rizika od tromboemboličkih komplikacija navedeni umjetni srčani zalisci, venska tromboza unatrag 3 mjeseca, fibrilacija atriya s prijašnjim moždanim udarom, akutni infarkt miokarda unatrag 3 mjeseca i moždani udar unatrag mjesec dana. U slučaju fibrilacije atriya veći je rizik što je veći broj faktora rizika za moždani udar (starija životna dob (više od 75 godina), hipertenzija, diabetes mellitus, disfunkcija lijevog ventrikula) (22). Zbog toga je uvijek potrebno znati koju osnovnu bolest pacijent liječi antikoagulantnom terapijom. Od tromboembolija, 20% arterijskih su fatalne, a 40% rezultira u trajnoj nepokretnosti, dok je 6% venskih fatalno, a 2% ima ozbiljnu, trajnu nepokretnost (73). Wahl je skupio veliki broj istraživanja i usporedio postotak rizika za tromboemboličke komplikacije nakon kratkotrajnog prekida antikoagulantne terapije koji je iznosio između 0,4 i 1,1% (52). Budući da je zabilježeno 4 tromboemboličkih komplikacija koje su imale fatalni ishod, a nije dokumentirano nikakvo krvarenje s fatalnim posljedicama koje se nije moglo zaustaviti, zaključak je kako rizik od nastanka po život opasnih tromboemboličkih komplikacija nadmašuje rizik od krvarenja (52,58).

Za pacijente na antikoagulantnoj terapiji visokog rizika od tromboemboličkih komplikacija koji su podvrgnuti opsežnom kirurškom zahvatu gdje se očekuje veliko,

opasno krvarenje indicirana je supstitucijska terapija heparinom (7,20). LMWH je danas odlična alternativa standardnom heparinu. Ima mnoštvo prednosti; uz to što nije potrebna hospitalizacija pacijenta i intravenska primjena, ima veći učinak u manjim dozama, manji broj nuspojava i nije potrebno raditi kontrolne koagulacijske testove (20).

Novi oralni antikoagulantni lijekovi relativno su novi na tržištu i nisu do kraja definirani protokoli pristupanja pacijentu kad je potreban kirurški zahvat. Nekoliko istraživanja je zaključilo kako nije potreban prekid terapije za većinu zahvata, čak i za opsežnije kirurške zahvate, jer prekid terapije ne dovodi do smanjenog rizika od krvarenja (52). Mauprivez i suradnici usporedili su razlike u komplikacijama krvarenja u pacijenata na varfarinu i pacijenata na NOAK-u i došli su do zaključka da razlike nema i da su sva postoperativna krvarenja uspješno tretirana lokalnim mjerama hemostaze (74). Isti je zaključak i što se tiče tromboemboličkih komplikacija nakon ukidanja terapije na 3 dana; razlike između pacijenata na varfarinu i na NOAK-u nema (75,76). Iako bi prekid terapije novim antikoagulantnim lijekovima bio kraći (12 – 24 sati) od varfarina (2 – 3 dana), još uvijek postoji rizik od tromboembolije jer se antikoagulacija dovodi na suboptimalnu terapijsku razinu (52). Thean i suradnici 2015. godine sastavili su smjernice za postupak s pacijentima na NOAK-u koji su podvrgnuti dentalnim zahvatima. Zahvati koji su niskog rizika (restaurativni postupak, endodoncija, jednostavne ekstrakcije i operacije kraće od 45 minuta) ne zahtijevaju prekid terapije uz korištenje lokalnih mjera hemostaze, dok zahvati visokog rizika (multiple ekstrakcije, operacije karcinoma glave i vrata) zahtijevaju prekid terapije na 2 do 5 dana, uz prijašnje savjetovanje s pacijentovim liječnikom (77).

Antitrombocitnu terapiju acetilsalicilnom kiselinom za manje zahvate (manje od 3 ekstrakcije) ne treba modificirati, čak i kad pacijenti boluju od neke kronične bolesti (7,78-80). Prekid terapije sa sobom vuče i opasnost od tromboemboličkih komplikacija. Garcia i suradnici zabilježili su 40% viši rizik od moždanog udara unutar 1 do 3 mjeseci od prekida terapije ASK u pacijenata s cerebrovaskularnom ili kardiovaskularnom bolešću (24,81). Pacijenti koji uzimaju manje od 100 mg Aspirina dnevno ne trebaju prekidati terapiju, uz korištenje lokalnih mjera hemostaze (7,8,82). Ako su doze lijeka više, potrebno je mjerenje vremena krvarenja. Ako je duže od 20 minuta, zahvat treba odgoditi (7). Ardekian i suradnici imaju iste preporuke; oni su podijelili pacijente na skupinu koja ne prekida terapiju ASK i skupinu koja ju prekida na 7 dana prije zahvata. Nisu uočene razlike u krvarenju u te dvije skupine pa ne preporučuju ukidanje terapije (39,83).

Što se tiče dualne antitrombocitne terapije (ASK i klopidogrel), nije potrebno ukidanje nijednog lijeka prije ekstrakcija (24,84,85). Iako postoji veći volumen postoperativnog

krvarenja, ono može biti uspješno zaustavljeno lokalnim mjerama hemostaze (44,84,86). U slučaju korištenja ASK i nekog drugog antikoagulantnog lijeka, postoji povećan rizik od postoperativnog krvarenja pa je potreban poseban oprez i savjetovanje s pacijentovim liječnikom.

Protokol za opskrbu postekstrakcijske rane jest dobro kohleiranje alveole kako bi se uklonilo upaljeno tkivo koje može uzrokovati produženo krvarenje, zagriz u sterilnu gazu tijekom 30 – 40 minuta, treba izbjegavati mućkanje tekućine, preporuča se hladna i tekuća prehrana prva 24 sata od zahvata te se preporuča izbjegavati dodire rane jezikom i pokrete usisavanja te stvaranja negativnog tlaka (7,86).

Kad su oralnokirurški zahvati (većinom ekstrakcije) provedeni u pacijenata na antitrombotskoj terapiji, nužno je biti pripremljen za moguću pojavu postoperativnog krvarenja. Većina krvarenja uspješno se zaustavlja lokalnim mjerama hemostaze. Incidencija krvarenja koje ne može biti zaustavljeno lokalnim mjerama varira između 0,5 i 3,3% (86,87)

Kao jedan od najboljih antifibrinolitika literatura navodi traneksamičnu kiselinu (4,8%) koja se može koristiti kao otopina za ispiranje ili topikalno na sterilnu gazu (3,7,35,64,86). Budući da stabilizira ugrušak inhibicijom aktivacije plazminogena i fibrinolize, neka literatura preporučuje korištenje traneksamične kiseline u obliku otopine za ispiranje usta 2 puta dnevno prvih 48 sati od zahvata (8,47,64). No, druga pak literatura osporava učinak otopine za ispiranje, pogotovo odmah nakon zahvata jer autori smatraju kako mućkanje otopine može dovesti do nemogućnosti stvaranja ugruška. Oni preporučuju impregnaciju sterilne gaze (u koju pacijent zagriže nakon ekstrakcije) traneksamičnom kiselinom (69,86,88).

Ostale lokalne mjere hemostaze kao što su Surgicel, Gelatamp, fibrinski adheziv i dr. odlična su alternativa kad traneksamična kiselina nije dostupna. Provedena su istraživanja koja su uspoređivala učinkovitost različitih proizvoda i zabilježena je ista razina učinkovitosti u zaustavljanju krvarenja, bez neke statistički bitne razlike između sredstava. (86,89-92).

Što se tiče šivanja kao mjere hemostaze, Al-Mubarak i suradnici proveli su istraživanje u kojemu su pacijente podijelili u 4 skupine. 1. skupini pacijenata prekinuta je terapija varfarinom i nije šivana postekstrakcijska rana, 2. skupini nastavljena je terapija i nije šivana rana, 3. skupini prekinuta je terapija i šivana rana, a 4. skupini nastavljena je terapija i šivana je postekstrakcijska rana. Bez obzira na skupinu zabilježeno je dobro cijeljenje te su zaključili kako antikoagulantna terapija ne utječe na cijeljenje rane. Također su zabilježili kako šivanje nije utjecalo na manje krvarenje pa se kod malih operativnih zahvata ono može i izbjeći, jer baš manipulacija mekim tkivom rezultira nešto većim krvarenjem nego u skupinama

kojima nisu šivane rane. Treba procijeniti stanje rane i preporučuje se šivanje samo ozbiljnije traume tkiva. Što se konca tiče, ne preporučuju korištenje resorptivnog konca jer je moguća migracija oralnih patogenih mikroorganizama u cirkulaciju i opasnost od tromboemboličkog događaja (66,93).

## **7. ZAKLJUČAK**

Danas se literatura slaže u jednome; za većinu oralnokirurškim zahvata s kojima se stomatolog susreće u svojoj svakodnevnoj praksi, nije potrebno modificiranje ni ukidanje antikoagulantne terapije, uz obavezne kontrole INR razina na dan zahvata koje moraju biti u terapijskim granicama (2,0 do 3,0 za većinu pacijenata, 2,5 – 3,5 za pacijente s umjetnim srčanima zaliscima).

Na tržištu se javljaju novi oralni antikoagulantni lijekovi koji imaju bolja svojstva od već standardnih antikoagulantnih lijekova, manje nuspojave i predvidljiviji učinak antikoagulacije pa ne zahtijevaju pretrage prije zahvata.

Vrlo je bitna informiranost stomatologa o antikoagulantnim lijekovima, njihovim indikacijama, načinu djelovanja i, ovisno o lijeku koji koristi, načinu postupanja s

pacijentom prije oralnokirurškog zahvata. No, možda je i najbitnije od svega dobra suradnja stomatologa s pacijentovim liječnikom koji tretira osnovnu bolest i propisuje antikoagulantnu terapiju. Svakom pacijentu potreban je individualizirani pristup, uzimajući u obzir sve rizične faktore koji bi mogli postojati u medicinskoj i stomatološkoj anamnezi.

Treba imati na umu da je mnogo opasniji povećani rizik od tromboembolije koja može završiti smrću od rizika od krvarenja koje može biti zaustavljeno lokalnim mjerama hemostaze.



## 8. LITERATURA

1. Župančić -Šalek SI. Uvod u hemostazu. Paediatr Croat. 2005;49 Suppl:237-9.
2. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija: udžbenik. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. poglavlje 36, Hemostaza i zgrušavanje krvi; p. 451-61.
3. Carter G, Goss AN, Lloyd J, Tocchetti R. Current concepts of the management of dental extractions for patients taking warfarin. Aust Dent J. 2003;48(2):89-96.
4. Hidaka N, Maeda K, Kawakami C, Aono M, Okada H. Fibrinolytic activity in periodontal disease: the relationship between fibrinolytic activity and severity of periodontal disease. J Periodontol. 1981;52(4):181-6.

5. Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo. Sažetak karakteristika lijeka Sintrom<sup>®</sup> [Internet]. Sarajevo: Novartis BA d.o.o.; 2009 [cited 2018 Aug 26]. Available from: [http://mz.ks.gov.ba/sites/mz.ks.gov.ba/files/smpc\\_sintrom.pdf](http://mz.ks.gov.ba/sites/mz.ks.gov.ba/files/smpc_sintrom.pdf).
6. HALMED. Sažetak opisa svojstava lijeka Martefarin [Internet]. Zagreb: Medis Adria d.o.o.; 2013 [cited 2018 Aug 26]. Available from: <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-12-02-523.pdf>.
7. Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94(1):57-64.
8. Aframian DJ, Lalla RV, Peterson DE. Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103 Suppl:S45.e1-11.
9. Jiménez Y, Poveda R, Gavaldá C, Margaix M, Sarrión G. An update on the management of anticoagulated patients programmed for dental extractions and surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(3):E176-9.
10. O'Connell JE. New oral anticoagulants and their implications for dental patients. *J Ir Dent Assoc*. 2014;60(3):137-43.
11. Hrvatsko kardiološko društvo. Vodič za praktičnu primjenu novih oralnih antikoagulansa za liječnike opće/obiteljske medicine [Internet]. Zagreb: Tisak; 2015 [cited 2018 Aug 26]. Available from: <http://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2015/12/Vodic-za-oralne-antikoag.pdf>.
12. Slišković AM. Novi antikoagulantni lijekovi [master's thesis]. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2016. 49p.
13. Manola Š, Radeljić V, Pavlović N, Golubić K, Zeljković I. Fibrilacija atrijska i novi antikoagulansi. *Medix*. 2016;22:112-6.
14. Raber MN. Coagulation Tests. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990. p 739-42.
15. Greenberg MS, Glick M. *Burketova oralna medicina: dijagnoza i liječenje*. 10. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. 658 p.
16. Pollack CVJr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511-20.

17. HALMED. Xarelto (rivaroksaban): upute za propisivače. [Internet]. Zagreb: Bayer d.o.o.; 2016 [cited 2018 Aug 26]. Available from: [http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/lijekovi\\_docs/Xarelto-upute-za-propisivaca-verzija-4.pdf](http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/lijekovi_docs/Xarelto-upute-za-propisivaca-verzija-4.pdf).
18. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstava lijeka Eliquis. [Internet]. Uxbridge: Pfizer; 2016 [cited 2018 Aug 26]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf).
19. AniĆ D. Glikozilacija u razvoju novih terapijskih pristupa [master's thesis]. Zagreb: Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 2015. 79 p.
20. Johnson-Leong C, Rada RE. The use of low-molecular-weight heparins in outpatient oral surgery for patients receiving anticoagulation therapy. *J Am Dent Assoc.* 2002;133(8):1083-7.
21. Bagatin J, Carević V, Bagatin K. Are All Low Molecular Weight Heparins the Same?. *Medicus.* 2010;19(2):191-6.
22. Beirne OR. Evidence to continue oral anticoagulant therapy for ambulatory oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(4):540-5.
23. HALMED. Sažetak opisa svojstava lijeka Aspirin®. [Internet] Zagreb: Bayer d.o.o.; 2018 [cited 2018 Aug 26] Available from: [http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP\\_530\\_09\\_14\\_02\\_276.pdf](http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP_530_09_14_02_276.pdf).
24. Wahl MJ. Dental surgery and antiplatelet agents: bleed or die. *Am J Med.* 2014;127(4):260-7.
25. Partridge CG, Campbell JH, Alvarado F. The effect of platelet-altering medications on bleeding from minor oral surgery procedures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(1):93-7.
26. Aldridge E, Cunningham LL. Current thoughts on treatment of patients receiving anticoagulation therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(11):2879-87.
27. HALMED. Sažetak opisa svojstava lijeka Kafidogran. Zagreb: KRKA-FARMA d.o.o.; 2014 [cited 2018 Aug 26]. Available from: <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-02-279.pdf>.

28. HALMED. Sažetak opisa svojstava lijeka Tagren. Zagreb: KRKA-FARMA d.o.o.; 2015 [cited 2018 Aug 26] Available from: [http://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-14-02-493.pdf](http://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-14-02-493.pdf).
29. HALMED. Sažetak opisa svojstava lijeka Persantin. Zagreb: Boehringer Ingelheim; 2014 [cited 2018 Aug 26]. Available from: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-10-02-384.pdf>.
30. González -Correa JA, De La Cruz JP. Triflusal: an antiplatelet drug with a neuroprotective effect?. *Cardiovasc Drug Rev.* 2006;24(1):11-24.
31. Fraj J, Valero A, Vives R, Pérez I, Borja J, Izquierdo I, Picado C. Safety of triflusal (antiplatelet drug) in patients with aspirin-exacerbated respiratory diseases. *Allergy.* 2008;63(1):112-5.
32. Antončić I, Dunatov S, Tuškan-Mohar L, Bonifačić D, Perković O, Sošić M. Sistemska tromboliza u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara. *Medicina Fluminensis.* 2013;49(4):454-62.
33. Wooster MB, Luzier AB. Reteplase: a new thrombolytic for the treatment of acute myocardial infarction. *Ann Pharmacother.* 1999;33(3):318-24.
34. HALMED. Sažetak opisa svojstava lijeka Metalyse. Zagreb: Boehringer Ingelheim d.o.o.; 2012 [cited 2018 Aug 26]. Available from: <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-07-01-277.pdf>.
35. Herman WW, Konzelman JL, Sutley SH. Current perspectives on dental patients receiving coumarin anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc.* 1997;128(3):327-35.
36. Perry DJ, Noakes TJ, Helliwell PS. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Br Dent J.* 2007;203(7):389-93.
37. Wahl MJ. Myths of dental surgery in patients: receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc.* 2000;131(1):77-81.
38. Malden NJ, Santini A, Mather CI, Gardner A. Minor oral surgery and interference with anticoagulation in patients taking warfarin: a retrospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2007;45(8):645-7.
39. Jeske AH, Suchko GD. Lack of a scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(11):1492-7.

40. Loeliger EA, Van den Besselaar AM, Lewis SM. Reliability and clinical impact of the normalization of the prothrombin times in oral anticoagulant control. *Thromb Haemost.* 1985;53(1):148-54.
41. Johnston S. A new generation of antiplatelet and anticoagulant medication and the implications for the dental surgeon. *Dent Update.* 2015;42(9):840-54.
42. Little JW. New oral anticoagulants: will they replace warfarin?. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(5):575-80.
43. 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.
44. Lillis T, Ziakas A, Koskinas K, Tsirlis A, Giannoglou G. Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment. *American J Cardiol.* 2011;108(7):964-7.
45. Scharf RE. Management of bleeding in patients using antithrombotic agents: prediction, prevention, protection and problem-oriented intervention. *Hamostaseologie.* 2009;29(4):388-98.
46. Quintero Parada E, Sabater Recolons MM, Chimenos Kustner E, López López J. Hemostasia y tratamiento odontológico. *Av Odontoestomatol.* 2004;20(5):247-61.
47. Pototski M, Amenábar JM. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. *J Oral Sci.* 2007;49(4):253-8.
48. Katalinić I, Rošna D, Simeon P. Hemostatici u stomatologiji. *Sonda.* 2009;10(19):53-7.
49. Košutić AM. Kako ublažiti komplikacije kod pacijenta nakon alveotomije donjeg umnjaka [master's thesis]. Zagreb: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2017. 45p.
50. Bogdanović-Dvorščak M, Carev M, Konosić S, Kvolik S, Majerić-Kogler V, Sokolić J, et al. Preporuke za liječenje koagulopatije u kirurškim strukama. Zagreb: Octapharma; 2016. 65 p.
51. Fragiskos FD. Oral surgery. Springer Science & Business Media; 2007. Chapter 4, Equipment, Instruments and Materials; p. 67-69.

52. Wahl MJ. The mythology of anticoagulation therapy interruption for dental surgery. *J Am Dent Assoc.* 2018;149(1):e1-10.
53. Cannon PD, Dharmar VT. Minor oral surgical procedures in patients on oral anticoagulants—a controlled study. *Aust Dent J.* 2003;48(2):115-8.
54. Madrid C, Sanz M. What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20 Suppl 4:96-106.
55. Nematullah A, Alabousi A, Blanas N, Douketis JD, Sutherland SE. Dental surgery for patients on anticoagulant therapy with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *J Can Dent Assoc.* 2009;75(1):41-41h.
56. Yang S, Shi Q, Liu J, Li J, Xu J. Should oral anticoagulant therapy be continued during dental extraction? A meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2016;16(1):81.
57. McIntyre H. Management, during dental surgery, of patients on anticoagulants. *The Lancet.* 1966;288(7454):99-100.
58. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med.* 1998;158(15):1610-6.
59. Zanon E, Martinelli F, Bacci C, Cordioli G, Girolami A. Safety of dental extraction among consecutive patients on oral anticoagulant treatment managed using a specific dental management protocol. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003;14(1):27-30.
60. Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, Mannucci PM. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different intensity targets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(1):e18-21.
61. Shi Q, Xu J, Zhang T, Zhang B, Liu H. Post-operative bleeding risk in dental surgery for patients on oral anticoagulant therapy: a meta-analysis of observational studies. *Front Pharmacol.* 2017;8(58):1-11.
62. Greenberg MS, Miller MF, Lynch MA. Partial thromboplastin time as a predictor of blood loss in oral surgery patients receiving coumarin anticoagulants. *J Am Dent Assoc.* 1972;84(3):583-7.
63. Bailey BM, Fordyce AM. Complications of dental extractions in patients receiving warfarin anticoagulant therapy. A controlled clinical trial. *Br Dent J.* 1983;155(9):308-10.

64. Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, Price G, Snooks H, Sugar AW. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002;40(3):248-52.
65. Devani P, Lavery KM, Howell CJ. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary?. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1998;36(2):107-11.
66. Al-Mubarak S, Rass MA, Alsuwyed A, Alabdulaaly A, Ciancio S. Thromboembolic risk and bleeding in patients maintaining or stopping oral anticoagulant therapy during dental extraction. *J Thromb Haemost.* 2006;4(3):689-91.
67. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001;30(6):518-21.
68. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S. Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88(2):137-40.
69. Ferrieri GB, Castiglioni S, Carmagnola D, Cargnel M, Strohmer L, Abati S. Oral surgery in patients on anticoagulant treatment without therapy interruption. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(6):1149-54.
70. Ward BB, Smith MH. Dentoalveolar procedures for the anticoagulated patient: literature recommendations versus current practice. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(8):1454-60.
71. British National Formulary. Prescribing in dental practice: thromboembolic disease. London: BMJ Publishing Group Ltd.; 2006. p. 24-25.
72. Bajkin BV, Vujkov SB, Milekic BR, Vuckovic BA. Risk factors for bleeding after oral surgery in patients who continued using oral anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc.* 2015;146(6):375-81.
73. Todd DW. Evidence to support an individualized approach to modification of oral anticoagulant therapy for ambulatory oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(4):536-9.

74. Mauprivez C, Khonsari RH, Razouk O, Goudot P, Lesclous P, Descroix V. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(5):e146-55.
75. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;129(18):1850-9.
76. Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Piccini JP, Zhang Z, Mohanty S et al. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(6):651-8.
77. Thean D, Alberghini M. Anticoagulant therapy and its impact on dental patients: a review. *Aust Dent J*. 2016;61(2):149-56.
78. Fijnheer R, Urbanus RT, Nieuwenhuis HK. Withdrawing the use of acetylsalicylic acid prior to an operation usually not necessary. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2003;147(1):21-5.
79. Gaspar R, Ardekian L, Brenner B, Peled M, Laufer D. Ambulatory oral procedures in patients on low-dose aspirin. *Harefuah*. 1999;136(2):108-10.
80. Rojanaworarit C, Limsawan S. Risk of Hemorrhage Attributed to Underlying Chronic Diseases and Uninterrupted Aspirin Therapy of Patients Undergoing Minor Oral Surgical Procedures: A Retrospective Cohort Study. *J Prev Med Public Health*. 2017;50(3):165-76.
81. Rodríguez LA, Soriano LC, Hill C, Johansson S. Increased risk of stroke after discontinuation of acetylsalicylic acid A UK primary care study. *Neurology*. 2011;76(8):740-6.



82. Madan GA, Madan SG, Madan G, Madan AD. Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: a study of 51 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(9):1262-5.
83. Ardekian L, Gaspar R, Peled M, Brener B, Laufer D. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures?. *J Am Dent Assoc.* 2000;131(3):331-5.
84. Medeiros FB, de Rezende NP, Franco JB, de Andrade AP, Timerman L, Gallottini M et al. Quantification of bleeding during dental extraction in patients on dual antiplatelet therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46(9):1151-7.
85. van Diermen DE, van der Waal I, Hoogstraten J. Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic medication, including novel oral anticoagulants. *Oral Surg Oral Medicine Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116(6):709-16.
86. Mingarro-de-León A, Chaveli-López B, Gavaldá-Esteve C. Dental management of patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet treatment. *Journal of clinical and experimental dentistry.* 2014;6(2):e155.
87. Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, Leitch J. Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 2: Coagulopathies from drugs. *Br Dent J.* 2003;195(9):495-501.
88. Salam S, Yusuf H, Milosevic A. Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2007;45(6):463-6.
89. Halfpenny W, Fraser JS, Adlam DM. Comparison of 2 hemostatic agents for the prevention of postextraction hemorrhage in patients on anticoagulants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;92(3):257-9.
90. Bajkin BV, Popovic SL, Selakovic SD. Randomized, prospective trial comparing bridging therapy using low-molecular-weight heparin with maintenance of oral anticoagulation during extraction of teeth. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5):990-5.
91. Bacci C, Maglione M, Favero L, Perini A, Di Lenarda R, Berengo M et al. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant treatment. Results from a large, multicentre,

prospective, case-control study. *Thromb Haemost.* 2010;104(5):972-5.

92. Morimoto Y, Niwa H, Nakatani T. On the use of prothrombin complex concentrate in patients with coagulopathy requiring tooth extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(6):e7-10.

93. Al-Mubarak S, Al-Ali N, Rass MA, Al-Sohail A, Robert A, Al-Zoman K et al. Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *Br Dent J.* 2007;203(7):1-5.

## 9. ŽIVOTOPIS

Ana Pap rođena je 14. siječnja 1994. godine u Varaždinu. Završila je III. osnovnu školu Varaždin i opći smjer Prve gimnazije Varaždin. Godine 2012. upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Akademske godine 2015./2016. bila je demonstratorica na Zavodu za mobilnu protetiku, a 2016./2017. na Zavodu za endodonciju i restaurativnu dentalnu medicinu. Godine 2015. piše članak za studentski časopis „Sonda“. Članica je studentske sekcije za oralnu kirurgiju i kao predavač sudjeluje na 1. Kongresu studenata dentalne medicine i Međunarodnom simpoziju studenata dentalne medicine. Od 2014. godine aktivno volontira u udruzi „StEPP“, u sklopu koje organizira i provodi edukacije hitnih stanja za studente i sudjeluje u provedbi javnozdravstvene nacionalne kampanje *Oživi me* koja je nagrađena Rektorovom nagradom za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici u akademskoj godini 2017./2018. Od 2015. godine asistira u privatnoj ordinaciji dentalne medicine u Zagrebu.