

Zbrinjavanje pacijenata na antikoagulantnoj terapiji prije oralnokirurških zahvata, analiza dostupnih sustavnih pregleda

Tokić, Anamarija

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:378117>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-15**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Anamarija Tokić

**ZBRINJAVANJE PACIJENATA NA ANTIKOAGULANTNOJ TERAPIJI PRIJE
ORALNOKIRURŠKIH ZAHVATA,
ANALIZA DOSTUPNIH SUSTAVNIH PREGLEDA**

Diplomski rad

Akadska godina:

2023./2024.

Mentor:

doc. dr. sc. Tina Poklepović Peričić, dr. med. dent.

Split, srpanj 2024.

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
1.1 Antikoagulansi	2
1.2. Podjela antikoagulansa	2
1.2.1. Neizravni inhibitori trombina	2
1.2.2. Oralni izravni inhibitori faktora Xa	2
1.2.3. Izravni inhibitori trombina	3
1.2.4. Kumarinski antikoagulansi	4
1.3. Regulacija vrijednosti internacionalnog normirajućeg omjera	4
1.4. Ekstrakcija zuba i krvarenje	5
1.5. Hemostaza	5
1.6. Hemostatici	6
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	7
2.1. Hipoteze	8
3. MATERIJALI I METODE	9
3.1. Ustroj istraživanja	10
3.2. Izvori pretraživanja	10
3.3. Kriteriji uključanja	10
3.4. Opis istraživanja	11
4. REZULTATI	12
4.1. Opći podaci o istraživanjima	13
4.2. Podaci o ispitanicima u navedenim istraživanjima	14
4.3. Opći rezultati	15
4.4. Antagonisti vitamina K	15
4.5. Novi antikoagulantni lijekovi (NOAK)	20
5. RASPRAVA	24
6. ZAKLJUČCI	29
7. LITERATURA	31
8. SAŽETAK	36
9. SUMMARY	38
10. ŽIVOTOPIS	40

*Veliko hvala mojoj mentorici doc. dr. sc. Tini Poklepović Peričić.
Vaša pozitivnost i stručnost uvelike su pridonijeli pisanju ovog rada.*

Neizmjerno hvala mojoj braći i roditeljima - mami na strpljenju i podršci tijekom godina mog studiranja te tati i Stipi koji su s povjerenjem postali moji prvi pacijenti.

Hvala i svim mojim prijateljicama, posebno Evi i Dori. Naše zajedničke trenutke, putovanja, druženja i avanture pamtit ću zauvijek.

Zahvalna sam i Blaži i Toni na akademskoj pomoći i savjetima, ali i neiscrpoj dobroti i nesebičnosti.

Hvala vam što ste oblikovali najljepše razdoblje mog života.

1. UVOD

1.1 Antikoagulansi

Antikoagulantna terapija je svakodnevica milijunima pacijenata diljem svijeta. Antikoagulansi su lijekovi koji sprječavaju zgrušavanje krvi ometanjem kaskade zgrušavanja tako što usporavaju rast postojećeg tromba ili sprječavaju njegov nastanak. Koriste se kod sprječavanja i zbrinjavanja tromboembolijskih bolesti. Indikacije su za antikoagulantnu terapiju široke, poput opasnosti od duboke venske tromboze u pacijenata s već preboljenom tromboembolijom, nakon velikih operacija ili u imobiliziranih pacijenata, kao i kod prevencije embolija u pacijenata s umjetnim srčanim zaliscima (1).

1.2. Podjela antikoagulansa

Idealni antikoagulans ne postoji. Takav lijek trebao bi inhibirati patološku trombozu, osigurati normalan odgovor na vaskularnu ozljedu te ograničiti krvarenje. Svi lijekovi ove skupine povećavaju sklonost krvarenju što je ujedno i glavni problem njihove primjene u dentalnoj medicini. Antikoagulansi se dijele na neizravne inhibitore trombina, oralne izravne inhibitore faktora Xa, izravne inhibitore trombina te kumarinske antikoagulanse (2).

1.2.1. Neizravni inhibitori trombina

Neizravni inhibitori trombina djeluju interakcijom s antitrombinom pri čemu primarno inhibiraju faktor Xa, ali i faktore IIa i IXa. U ovu skupinu spadaju nefrakcionirani heparin (engl. *unfractionated heparin*, UFH), heparin velike molekulske mase (engl. *high-molecular-weight heparin*, HMWH), heparin male molekulske mase (engl. *low-molecular-weight heparin*, LMWH) te fondaparinuks (2).

1.2.2. Oralni izravni inhibitori faktora Xa

U oralne izravne inhibitore faktora Xa ubrajamo rivaroxaban, apixaban i edoxaban – tri lijeka koja se ordiniraju u fiksnim dozama i ne zahtijevaju nadzor antikoagulantnog učinka. Učinak im brzo nastupa te je eliminacijski poluvijek kraći u odnosu na varfarin.

Uz oralno aktivne izravne inhibitore trombina tvore skupinu tzv. novih izravnih oralnih antikoagulansa (direktni oralni antikoagulansi, DOAK ili novi oralni antikoagulansi, NOAK ili engl. *direct oral anticoagulants*, DOAC i *new oral anticoagulants*, NOAC). Primarno ordiniranje izravnih inhibitora faktora Xa odnosi se na prevenciju venske tromboembolije (VTE) nakon ugradnje endoproteze zgloba kuka ili koljena te u profilaksi moždanog udara bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija (NVAF). U slučaju potrebe za brzim dokidanjem anti-Xa aktivnosti primjenjuje se andeksanet alfa. Radi se o intravenski ordiniranom lijeku koji brzo smanjuje antikoagulantni učinak rivaroxabana i apixabana (2).

1.2.3. Izravni inhibitori trombina

Izravni inhibitori trombina dijele se na parenteralne i oralne. U parenteralne spadaju hirudin, bivalirudin, argatroban i melagatran, dok skupinu oralnih čini dabigatran.

Antikoagulantni učinak imaju zahvaljujući izravnom vezanju na aktivno mjesto trombina (faktor IIa) posljedično inhibirajući njegovo daljnje djelovanje. Po tome se razlikuju od neizravnih inhibitora trombina koji djeluju preko antitrombina.

Oralni izravni inhibitori trombina zajedno s oralnim izravnim inhibitorima faktora Xa čine skupinu tzv. novih oralnih antikoagulansa (engl. *Direct oral anticoagulants*, DOAC/DOAK ili *New oral anticoagulants*, NOAC/NOAK). NOAK posjeduju jednako ili bolje antitrombotsko djelovanje u odnosu na varfarin, pritom uz manji rizik značajnih krvarenja. Učinak im nastupa trenutno, ali i brzo izostaje ako pacijent preskoči pojedinu dozu lijeka. NOAK imaju i manje interakcija s drugim lijekovima i hranom. Pogodnost im je i mogućnost primjene jednom ili dva puta dnevno uz izostanak kontrole koagulacije. Navedena je skupina znatno doprinijela razvoju antitrombotskog liječenja.

Prvi je odobreni NOAK dabigatran - ujedno i jedini oralni lijek ove skupine odobren za medicinsku upotrebu. Spada u oralne izravne inhibitore trombina pri čemu inhibira aktivaciju faktora IIa. Koristi se u prevenciji moždanih udara u bolesnika s NVAF te za liječenje i sekundarnu profilaksu DVT. Prednost se očituje predvidivom farmakokinetikom i bioraspoloživosti koje omogućuju fiksno doziranje bez potrebe za nadziranjem koagulacije. Odlikuje ga i trenutno djelovanje (2).

1.2.4. Kumarinski antikoagulansi

Klinička primjena kumarinskih antikoagulansa započinje otkrićem antikoagulantne tvari koja se javlja u pokvarenim zalihama uskladištenog žutog kokotca (lat. *Melilotus officinalis*), a koja je uzrokovala hemoragijsku bolest kod goveda. Kasnije je otrovna tvar definirana kao bishidroksikumarin. U početku je njegov sintetski derivat dikumarol uz srodne spojeve, prvenstveno varfarin, korišten kao rodenticid, a danas je jedan od najčešće propisivanih lijekova.

Kumarinski antikoagulansi djeluju blokadom γ - karboksilacije glutamatnih ostataka na protrombinu i u faktorima zgrušavanja VII, IX i X. To rezultira tvorbom nepotpunih molekula faktora koagulacije koje su posljedično biološki inaktivne (2). Vitamin K neophodan je za sintezu navedenih faktora zgrušavanja (3), a njegovu aktivaciju sprječava varfarin. Opisanom kaskadom kumarinski antikoagulansi produžuju vrijeme potrebno za stvaranje ugruška. Kumarinski se antikoagulansi zbog navedenog još nazivaju i antagonistima vitamina K.

Antagonisti vitamina K desetljećima su bili prvi izbor u liječenju tromboembolijskih bolesti. Premda učinkoviti, pokazali su neke nepovoljne značajke poput potrebe za čestim mjerenjem vrijednosti INR, interakcija s hranom i drugim lijekovima, ali i potencijalnog rizika od intrakranijalnog krvarenja.

Glavni je predstavnik varfarin s dugotrajnim antikoagulantnim djelovanjem za čiji je početak potrebno 48 do 72 sata. Antitrombotski učinak postiže za čak šest dana (4). Varfarin slobodno prelazi placentarnu barijeru pri čemu može uzrokovati krvarenja fetusa. Njegova je primjena zabranjena u trudnoći. Opisani su i slučajevi nekroze kože, infarkti dojke, masnog tkiva, crijeva i ekstremiteta pri čemu je svima u patohistološkoj podlozi bila venska tromboza (2).

1.3. Regulacija vrijednosti internacionalnog normirajućeg omjera

Pacijentima na terapiji antagonistima vitamina K potrebno je povremeno kontrolirati vrijednost protrombinskog vremena (engl. *prothrombin time*, PT). Protrombinsko vrijeme je ono koje je potrebno da se stvori ugrušak u uzorku krvi. S obzirom na to da se radi o nepreciznom parametru, uvedena je uporaba INR (engl. *international normalised ratio*, INR)

vrijednosti. Radi se o internacionalnom normirajućem omjeru koji označava razmjer protrombinskog vremena pacijenta i kontrolnog, standardiziranog protrombinskog vremena. Optimalan INR iznosi 2 do 3. Vrijednosti niže od 2 označavaju povećan rizik od pojave trombotskih stanja, dok vrijednosti iznad 4 predstavljaju povećan rizik od hemoragija. Iznimka su pacijenti s umjetnim srčanim zaliscima čiju razinu treba održavati između 2,5 i 3,5 (4).

1.4. Ekstrakcija zuba i krvarenje

Prema smjernicama Škotskog programa dentalne kliničke učinkovitosti (engl. *Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme*, SDCEP) iz 2012. godine ekstrakcija zuba smatra se zahvatom koji nosi rizik od krvarenja.

Jednostavne ekstrakcije odnose se na zahvate koji obuhvaćaju jedan do tri zuba te ne uzrokuju kirurške komplikacije. One predstavljaju nizak rizik od postoperativnog krvarenja. Suprotno tome, kompleksne ekstrakcije zahvati su s većim rizikom od postoperativnog krvarenja, podrazumijevaju dodatne kirurške intervencije ili istovremene ekstrakcije triju ili više zuba (5).

1.5. Hemostaza

Hemostaza predstavlja precizno reguliran dinamički proces održavanja fluidnosti krvi. Uključuje i popravke ozljeda krvnih žila te ograničavanje gubitka krvi uz sprječavanje okluzije (tromboze) krvne žile (2). Hemostaza se sastoji od nekoliko faza. Ozljedom krvne žile započinje njena konstrikcija, potom slijedi formacija trombocitnog čepa, stvaranje krvnog ugruška te urastanje fibroznog tkiva u ugrušak (6). Ravnoteža između zgrušavanja (koagulacije) i otapanja ugruška (fibrinolize) osnova je za održavanje normalnog protoka krvi. Poremećaj navedene ravnoteže u korist povećane koagulacije može rezultirati trombozom (7).

Lijekovi čija je uloga sprječavanje narušavanja prokoagulantne i antikoagulantne ravnoteže dijele se na antikoagulanse i antitrombotike, dok fibrinolitici djeluju otapanjem već nastalih ugrušaka. Navedeni se lijekovi koriste u liječenju poremećaja koagulacije. Antitrombotici sprječavaju formaciju ugruška tako što koče aktivaciju i agregaciju trombocita. Antikoagulansi blokiraju koagulacijsku kaskadu i stvaranje fibrina (32). Dokazano je da

antikoagulansi u usporedbi s antitromboticima značajnije smanjuju incidenciju od infarkta (33). Zbog toga, ovo je istraživanje usmjereno na antikoagulanse, s naglaskom na njihov značaj u ordinaciji dentalne medicine.

1.6. Hemostatici

Nakon ekstrakcije zuba redovito slijedi krvarenje iz gingive i alveole. Odmah dolazi do fiziološke hemostaze koja pomaže zaustaviti krvarenje koje u potpunosti prestaje stvaranjem krvnog ugruška. Taj proces može potrajati pet do šest minuta. Krvarenje ponekad potraje i do 20 minuta te biva obilnije zbog specifičnih stanja i komorbiditeta pacijenta. U ovim situacijama potrebno je postići hemostazu umjetnim putem.

Hemostatici predstavljaju sredstva koja zaustavljaju krvarenje. Možemo ih podijeliti na lokalne i opće. Najčešće korištena sredstva za lokalnu hemostazu u dentalnoj medicini su jodoformska gaza, koja se u alveolu ulaže u obliku serpentina te spužvasta tvar (*Gelatamp*). Njihovo djelovanje bazira se na poticanju nakupljanja trombocita. Također se koriste i oksidirana regenerirana celuloza koja posjeduje baktericidni učinak, traneksamična kiselina u obliku vodice za ispiranje usne šupljine, ali i kolagen, fibrinska ljepila, željezni sulfat, kalcijev sulfat, elektrokauter i drugi.

Za pacijente sklone krvarenju preporuka je oralno kirurške zahvate obaviti ranije kako bi se potencijalno krvarenje moglo regulirati tijekom dana. Opći hemostatici su sredstva za zaustavljanje većih krvarenja. Najdjelotvorniji opći hemostatik je transfuzija svježe krvi, a koriste se i svježa plazma te krioprecipitat (4).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja bio je analizirati dostupne sustavne preglede o učinkovitosti različitih strategija za farmakološku alternaciju prije oralnokirurških zahvata u pacijenata na antikoagulantnoj terapiji.

Specifični su ciljevi stoga bili:

1. Provesti sveobuhvatan pregled dostupnih sustavnih pregleda o korištenju antikoagulantne terapije u pacijenata koji su podvrgnuti oralnokirurškom zahvatu;
2. Analizirati razlike u farmakološkoj učinkovitosti različitih antikoagulansa s obzirom na učestalost krvarenja među različitim lijekovima iste skupine;
3. Sažeti dostupne dokaze o zbrinjavanju pacijenata na antikoagulantnoj terapiji prije, tijekom i nakon oralnokirurškog zahvata.

2.1. Hipoteze

1. Ne postoje jasni dokazi o modifikaciji antikoagulantne terapije prije oralnokirurškog zahvata.
2. Lokalna je hemostaza dostatna za kontrolu postekstrakcijskog krvarenja.
3. Nema potrebe za ukidanjem novih antikoagulantnih lijekova u pacijenata koji se podvrgavaju oralnokirurškom zahvatu.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj istraživanja

Ovo istraživanje je analiza sustavnih pregleda koje je uključilo dostupne sustavne preglede o antikoagulantnoj terapiji u pacijenata podvrgnutim oralnokirurškim zahvatima.

3.2. Izvori pretraživanja

S ciljem identifikacije relevantnih sustavnih pregleda pretražili smo sljedeće izvore: Pubmed, Cochraneovu knjižnicu (engl. *Cochrane Library*, dostupno na <https://www.cochranelibrary.com>) i bazu Epistemonikos (dostupno na: <https://www.epistemonikos.org>). Pretraživanje u PubMed-u provedeno je korištenjem naprednog pretraživanja i sljedeće strategije: (((((((((((anticoagulan*) OR (antiplatelet)) OR (antithromb*) OR (vitamin K antagonist)) OR (warfarin)) OR (OAT)) OR (DOAC)) OR (direct oral anticoagulant*)) OR (oral anticoagulants)) OR ("anticoagulants"[MeSH Terms])) OR (anticoagulant drugs) AND (systematicreview[Filter])) AND (((tooth extraction) OR (oral surgery)) OR (oral surgic*)) AND (systematicreview[Filter])) AND ((umbrella review AND (systematicreview[Filter])) OR (overview AND (systematicreview[Filter])) AND (systematicreview[Filter])) Filters: Systematic Review, Systematic Review

Za ciljano pretraživanje Cochraneovih sustavnih pregleda dodatno je pretražen registar sustavnih pregleda Cochraneove skupine za oralno zdravlje (dostupno na: <https://oralhealth.cochrane.org>). Pretraživanje u bazi Epistemonikos provedeno je korištenjem opcije naprednoga pretraživanja i kombinacijom ključnih riječi.

Originalno pretraživanje literature provedeno je u veljači 2024. godine. Ponovljeno pretraživanje nije pronašlo nove sustavne preglede.

3.3. Kriteriji uključanja

U ovo istraživanje uključili smo isključivo sustavne preglede koji su se bavili istraživanjem lokalnih utjecaja antikoagulantne terapije nakon oralnokirurških zahvata. Uključili smo sustavne preglede čiji su ispitanici odrasli pacijenti na terapiji oralnim antikoagulansima. Isključili smo sva istraživanja s ispitanicima na terapiji parenteralnim antikoagulansima, antitromboticima i fibrinolitikima. Nadalje, u obzir su uzeti samo radovi koji

opisuju oralnokirurške zahvate, dok su odbačeni radovi koji proučavaju parodontološke i endodontske zahvate.

3.4. Opis istraživanja

Rezultati pretraživanja najprije su analizirani na razini naslova i sažetka. Naime, probir sustavnih pregleda koji bi mogli biti prikladni za uključenje u ovo istraživanje procijenjeni su na temelju informacija dostupnih iz naslova i sažetka sustavnoga pregleda. Za one sažetke za koje je ocijenjeno da bi mogli biti primjereni za uključenje, kao i za one za koje nije bilo sigurno zadovoljavaju li u potpunosti kriterije uključanja, pronađeni su cjelokupni tekstovi. Konačan odabir sustavnih pregleda za uključenje u ovo istraživanje bio je rezultat analize cjelokupnih sustavnih preglednih radova. Iz uključenih sustavnih pregleda potom su ekstrahirani sljedeći podaci: naslov sustavnog pregleda, autor i godina objavljivanja rada, podaci o vrsti istraživanja uključenih u sustavne preglede, godini kada su ta istraživanja provedena, državi u kojoj su provedena, vrsti lijeka koja je analizirana, oralnokirurškom postupku te najznačajnijim ishodima, poput ocjene prisutnosti i intenziteta krvarenja te incidenciju tromboembolije. Ekstrahirani podaci iz sustavnih pregleda uneseni su u tablicu korištenjem programa Microsoft Office Excel 2023. Podaci o postoperativnom krvarenju, kirurškom zahvatu, vrsti lijeka, i lokalnoj hemostazi prikazani su korištenjem deskriptivne statistike. Skupni podaci iz istraživanja predloženi su u obliku cijelog broja ili postotka i prikazani u vidu grafikona i tablica.

4. REZULTATI

4.1. Opći podaci o istraživanjima

Od 78 pronađenih preglednih radova koji su uključili oralne antikoagulanse te manje kirurške zahvate i ekstrakciju, isključili smo 66 pregleda koji nisu zadovoljili naše kriterije uključenja. Konačno, u ovo je istraživanje uključeno 12 sustavnih pregleda. Detaljnim probirom eliminirali smo duplikate i jedno neodgovarajuće istraživanje koje je obuhvaćalo isključivo antitrombotske lijekove. Preostalo nam je 7 sustavnih pregleda objavljenih u vremenskom rasponu od 2009. do 2023. godine koje smo uključili u ovaj rad. Od toga, 4 sustavna pregleda su analizirala antagoniste vitamina K kod manjih kirurških zahvata te 2 sustavna pregleda o NOAK-u. Jedan sustavni pregled je obuhvaćao obje skupine lijekova. Ponovljeno pretraživanje literature u lipnju 2024. godine nije otkrilo novih relevantnih sustavnih pregleda.

Odabrani sustavni pregledi sastojali su se od ukupno 82 randomizirana kontrolirana pokusa (engl. *randomized controlled trial*, RCT). Čak 17 od 50 RCT-ova korištenih u istraživanjima pojavljivali su se u dvama ili više sustavnih pregleda. Ponavljani RCT-ovi isključeni su iz konačnih rezultata te je zbog toga analizirano ukupno 65 RCT-ova. Istraživanje Al-Mubarak S. i sur. iz 2007. godine koristilo se u najvećem broju sustavnih pregleda (8). Njegovi su se rezultati istraživanja spominjali u čak trima sustavnim pregledima koji uključuju radove Kämmerer PW-a i sur. iz 2014. (8), Weltman NJ-a i sur. iz 2015. (9) te Calcia TBB-a iz 2021. godine (10). Uključeni RCT-ovi objavljeni su u razdoblju od 1989. do 2020. godine. Istraživanja su provedena u ukupno 22 države s najvećim brojevima istraživanja provedenih u Italiji. Jedanaest država imalo je provedeno najmanje dva istraživanja. Slika 1 prikazuje udio istraživanja prema državi u kojoj su provedena. Osim država s većim brojem istraživanja po jedno istraživanje provedeno je u Nizozemskoj, Južnoj Koreji, Turskoj, Belgiji, Francuskoj, Bugarskoj, Saudijskoj Arabiji, Egiptu, Srbiji, Švedskoj i Danskoj. Jedno istraživanje Hassona et al. iz 2018. godine provedeno je u dvije države - Ujedinjenom Kraljevstvu i Jordanu (11).



Slika 1. Države u kojima su provedena dva ili više istraživanja

4.2. Podaci o ispitanicima u navedenim istraživanjima

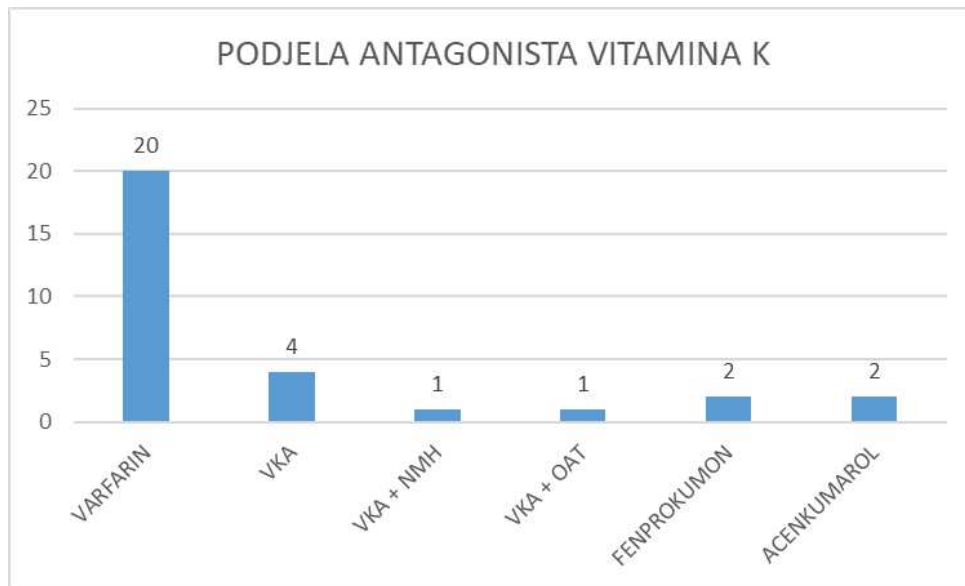
Na temelju farmakološke terapije ispitanika istraživanja smo podijelili u dvije skupine. Prva skupina istraživanja uključivala je pacijente na antikoagulantnoj terapiji antagonistima vitamina K. U ovu skupinu ubrajaju se pacijenti na varfarinu i kumarinskim antikoagulansima. Broj ispitanika na terapiji antagonistima vitamina K uključenim u ovim istraživanjima bio je 4937 (8, 9, 10, 12, 13). Druga skupina istraživanja uključivala je ispitanike na terapiji NOAK-ima. Lijekovi uzeti u obzir bili su apixaban, dabigatran, rivaroxaban i edoxaban. Broj ispitanika na NOAK lijekovima uključenim u navedenim istraživanjima bio je 1925 (10, 14, 15). Zaključno, ukupni broj ispitanika u objema skupinama iznosio je 6862. Najmanji broj ispitanika bio je svega 9 u istraživanju Abayon M i sur. iz 2016. godine (16). Najveći broj ispitanika, njih čak 900, sudjelovalo je u istraživanju Bacci et al. iz 2010. godine (17). U 21 istraživanju s ukupno 2036 pacijenta na terapiji varfarinom u obzir je uzet raspon vrijednosti INR-a pacijenta prije oralnokirurškog zahvata.

4.3. Opći rezultati

Sedam odabranih sustavnih pregleda koji sadržavaju 82 RCT-a mjerili su slične ishode nakon provedenih oralnokirurških zahvata. Istraživanja postkirurškog krvarenja u pacijenata na terapiji antagonistima vitamina K u obzir su uzimala INR raspon i dob pacijenta kao faktore procjene rizika krvarenja. Osim toga, precizno su odredili koji se lijek ili kombinacija lijekova koristi, vrstu kirurškog zahvata te lokalnu hemostazu. S obzirom na to da su antikoagulantni lijekovi indicirani za sprječavanje tromboembolijskih incidenata, bilježili su i pojavnost istih. Četrnaest RCT-ova koji su procjenjivali rizik od krvarenja na varfarinu, bilježili su i vrijeme praćenja (engl. *follow-up time*) nakon kirurškog zahvata. Istraživanja koja su uključivala pacijente na terapiji NOAK-ima fokus su stavljali na vrstu lijeka, lokalne mjere zaustavljanja krvarenja i vrstu zahvata. U 10 je istraživanja specificirana upotreba drugih lijekova koji mogu potencijalno interferirati s hemostazom (14,15).

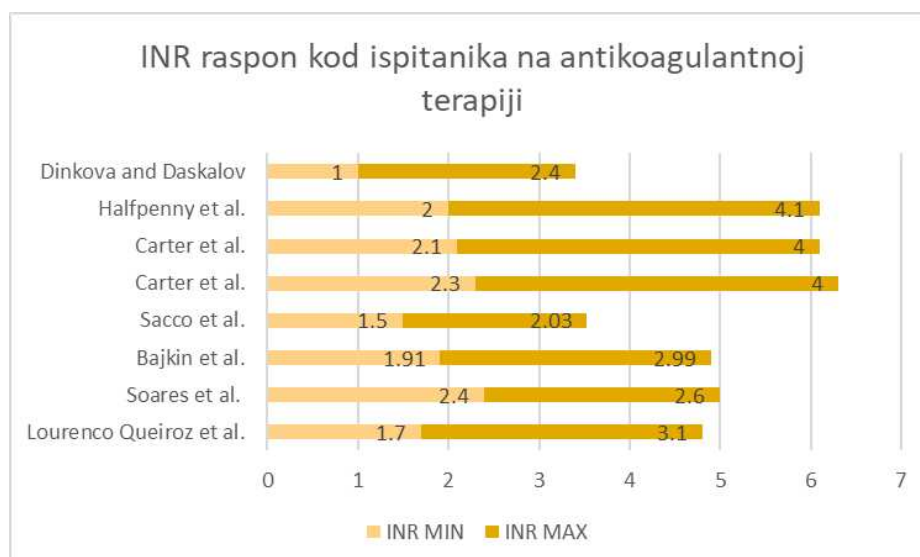
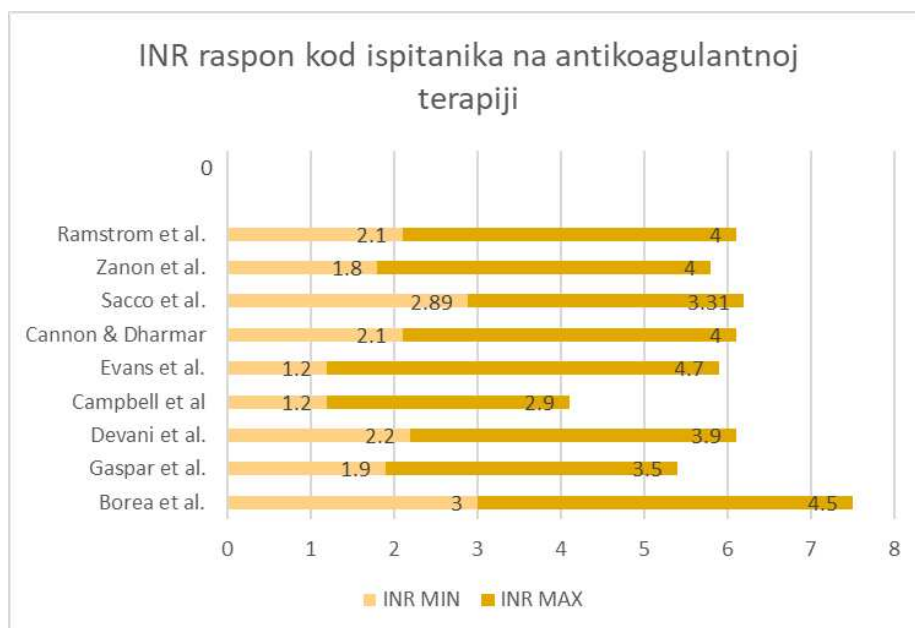
4.4. Antagonisti vitamina K

Skupina antikoagulansa antagonista vitamina K uključuje veliku skupinu lijekova među kojima je najznačajniji i najčešće korišten varfarin. Osim varfarina ubrajaju se i acenokumarol, fenpropakumon, dikumarol i derivati indandiona. Kako bismo pobliže opisali učestalost postoperativnog krvarenja, značajno je istaknuti vrstu lijekova korištenih u istraživanjima. Premda svi pripadaju skupini antagonista vitamina K, postoje razlike u farmakokinetičkim djelovanjima. Najveći broj istraživanja uključivalo je pacijente na terapiji varfarinom. Dvadeset je istraživanja bilo provedeno na pacijentima na terapiji varfarinom koji nisu prekidali terapiju prije oralnokirurškog zahvata. Manji broj istraživanja nije specificirao vrstu antagonista vitamina K, dok su čak dva istraživanja uključivala pacijente na dvojnoj terapiji. Bajkin et al. ispitivali su učestalost krvarenja na dvojnoj terapiji antagonistima vitamina K i niskomolekularnog heparina nakon ekstrakcije zuba. Dva su njemačka istraživanja autora Eichhorna te Bublitz et al. ispitivali pacijente na terapiji fenpropakumonu koji je ujedno i najčešće propisivani antagonist vitamina K u Njemačkoj (18,19). Slika 2 prikazuje broj istraživanja s obzirom na vrstu antikoagulantne terapije prije oralnokirurškog zahvata.



Slika 2. Raspodjela lijekova antagonista vitamina K po uključenim istraživanjima

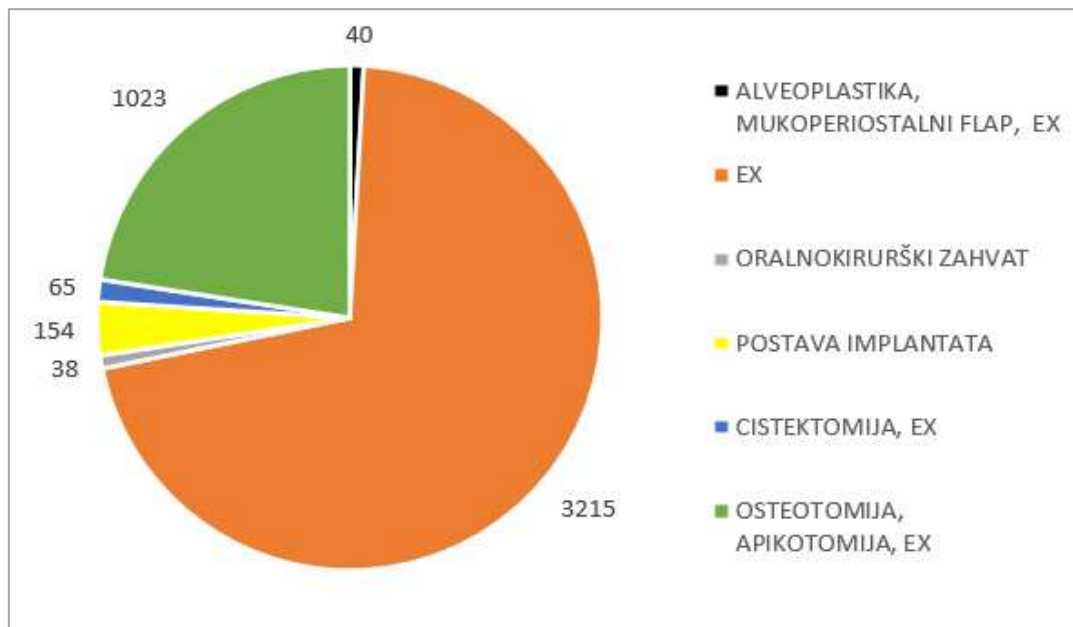
Navedeni su lijekovi specifično određeni i lako mjerljivi provođenjem testa za procjenu vanjskog i zajedničkog puta koagulacije. Taj se krvni test još naziva i protrombinskim vremenom. Protrombinsko se vrijeme često izražava kao INR. INR se upotrebljava kako bi se standardizirali svi rezultati PV testova među različitim laboratorijima. Shodno tome, 23 randomizirana kontrolna pokusa istaknula su važnost INR-a. Neposredno prije oralnokirurškog zahvata pacijentima je određen raspon ili srednja vrijednost INR-a. INR vrijednost pacijenta mora biti zadovoljena ovisno o indikaciji tromboembolijskog incidenta. Generalizirano se optimum INR-a u pacijenata na antikoagulansima smatra vrijednost 2,5, dok prema smjericama Oksfordskog sveučilišta mora iznositi manje od 4 (20). S druge strane, Borea i suradnici (1993.) te Evans i suradnici (2003.) u istraživanjima uključuju dio pacijenata s INR-om većim od 4. U Boreovom je najveća INR vrijednost bila 4,5, a u Evansovom 4,7 (21,22). Ostala istraživanja nisu sadržavala ispitanike s INR vrijednosti većom od 4 niti manjom od 1. Najmanja izmjerena vrijednost zabilježena je u istraživanju Dinkova i Daskalova (23). Slike 3 i 4 prikazuju raspon INR-a ispitanika. Zaključno, INR se smatra značajnom i izravnom poveznicom sa stopom krvarenja nakon oralnokirurških zahvata.



Slike 3 i 4. INR raspon u ispitanika na terapiji antagonistima vitamina K

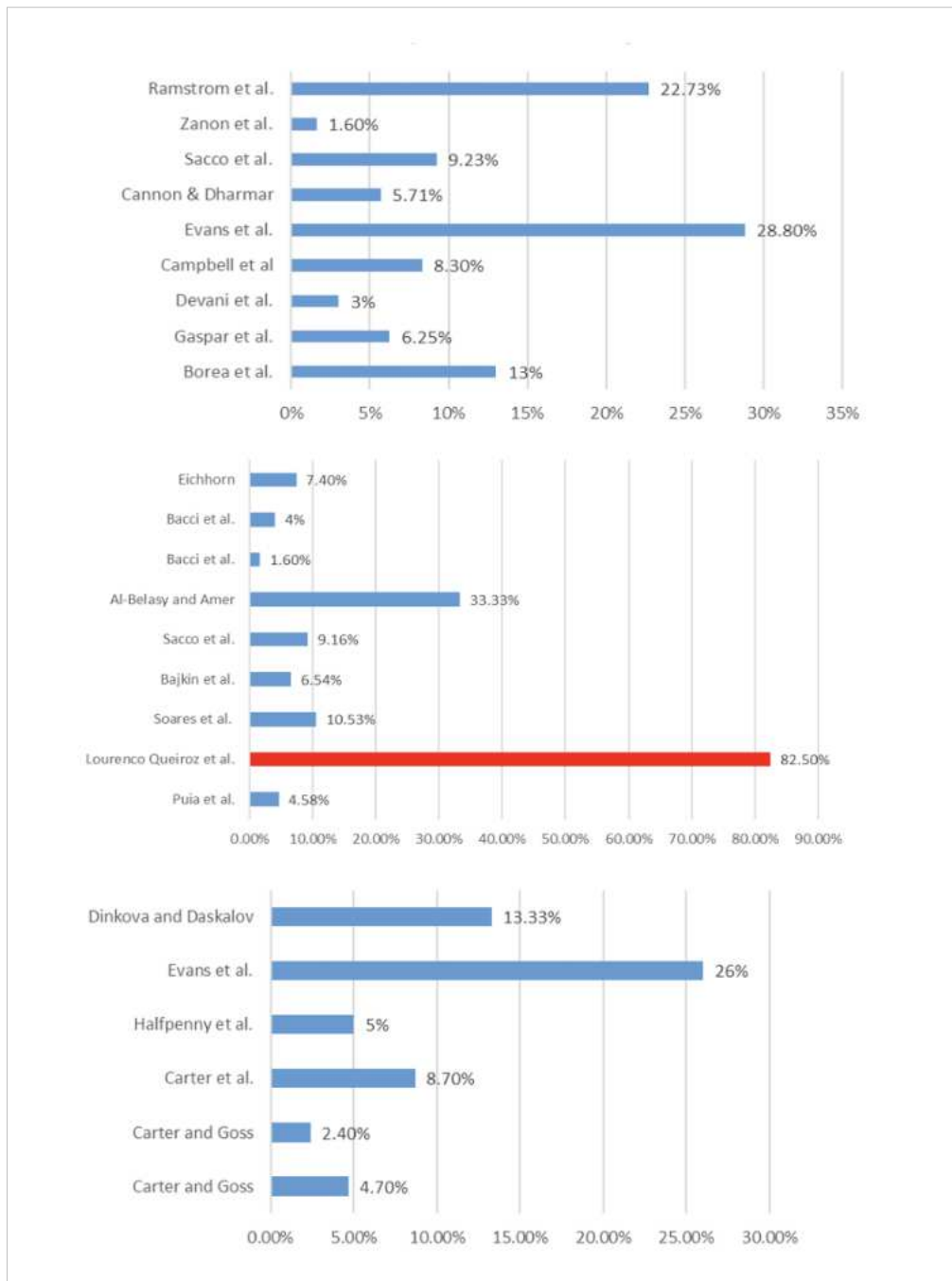
Smatra se da različiti lijek kao i laboratorijski mjerljiva INR vrijednost mogu predvidjeti veličinu i učestalost krvarenja. Također se količina krvarenja smatra proporcionalnom opsegu operativnog zahvata. Kod pacijenata na terapiji antagonistima vitamina K najveći je broj ispitanika uključivao one kojima je provedena ekstrakcija zuba. Izdvojili smo broj ispitanika koji nisu prekidali terapiju antagonistom vitamina K prije operativnog zahvata. Te smo pacijente zatim podjelili prema vrsti operativnog zahvata. U istraživanju Russo et al. iz 2000. godine svi su ispitanici prekinuli terapiju oralnim antikoagulansima dva dana pred zahvat zbog čega smo ih isključili iz ove podjele (24). Kod najvećeg broja ispitanika, njih 71%, proveden je operativni zahvat ekstrakcije, a u 38 ispitanika nije jasno definirana vrsta oralnokirurškog

zahvata. Istraživanje Bacci et al. iz 2011. jedino je istraživanje kod kojeg je učestalost postoperativnog krvarenja mjerena nakon postave implantata (8). Slika 5 prikazuje broj ispitanika raspoređenih prema različitim operativnim zahvatima kojima su podlegli.



Slika 5. Udio ispitanika po vrsti oralnokirurškog zahvata

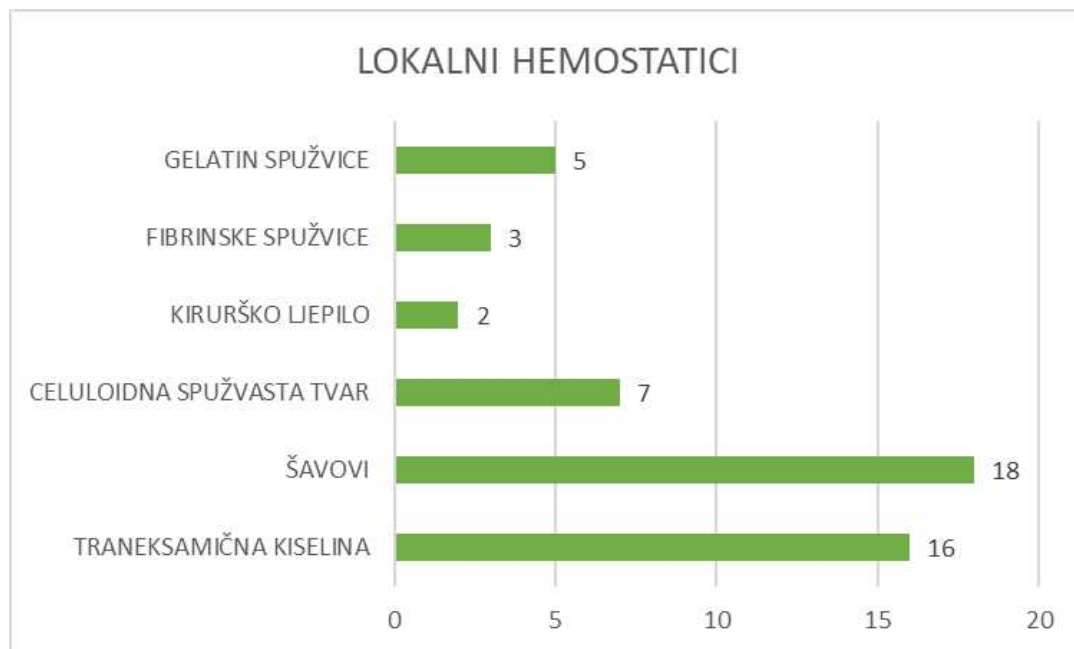
Najvažniji mjereni ishod je bio postotak ispitanika s povećanim krvarenjem nakon oralnokirurškog zahvata. Četiri autora nisu mjerila postoperativna krvarenja u svojim istraživanjima. To su istraživanja Kumar et al., Bublitz et al., Souto et al. te Carter i suradnici (8,9,13). Istraživanje Russo et al. iz 2000. godine također nije imalo nijedan slučaj krvarenja, ali je isključeno iz rezultata zbog toga što su pacijenti prekinuli antikoagulantnu terapiju 2 dana prije zahvata (24). U istraživanjima AL-Mubarak i sur., Ahmed i sur. i Sindet- Pedersen i sur. nije zabilježen nijedan slučaj produljenog i povećanog krvarenja kod pacijenata koji nisu prekinuli antikoagulantnu terapiju (8, 10, 12). Na Slici 6 prikazan je postotak krvarenja u ispitanika kontrolne skupine koja je kontinuirano uzimala antikoagulantnu terapiju tijekom zahvata. Najveći je postotak krvarenja mjereno u istraživanju Lourenco Queiroz et al. premda navedeno istraživanje ima maksimalnu vrijednost (7/7) za rizik od pristranosti (engl. *Risk of bias score*), zbog čega rezultate ovog istraživanja smatramo nepouzdanima (Slika 7) (13).



Slika 6. Udio ispitanika kontrolne skupine s postoperativnim krvarenjem

Većina istraživanja koristila su metode lokalne hemostaze uz neprekinutu antikoagulantnu terapiju. Lokalni su hemostatici smanjivali učestalost postoperativnog krvarenja. Najveći broj istraživanja kao mjeru lokalne hemostaze upotrebljavao je šavove. Osim šavova, čak 16 istraživanja upotrebljavala su traneksamičnu kiselinu u topikalnom obliku ili kao vodicu za ispiranje. Istraživanje Evansa i suradnika iz 2002. godine kao postekstrakcijsku terapiju navode antibiotike i analgetike (12). Epsilon aminokapronska kiselina lokalni je hemostatik korišten u istraživanju Souta i suradnika iz 1996. godine, a osim

nje koristili su i traneksamičnu kiselinu te postoperativnu irigaciju fiziološkom otopinom (25). Sacco i suradnici uz upotrebu traneksamične kiseline i šavova jedini dodatno navode i uklanjanje ugruška (13). Jedino istraživanje u kojem se nije spomenula uporaba dodatne lokalne hemostaze istraživanje je Campbella et al. iz 2000. godine (12). Slika 7 prikazuje vrste lokalnih hemostatika korištenih u više od jednog istraživanja. U lokalne hemostatike upotrebljene u samo jednom istraživanju ubrajamo gazu s 3%-tnog hidrogen peroksida ili lokalnu aplikaciju adrenalina, epsilon aminokaproonsku kiselinu, biološke adhezive (fibrinogen, faktor XIII i fibrin), Chitosan i Bizmutov subgalat.

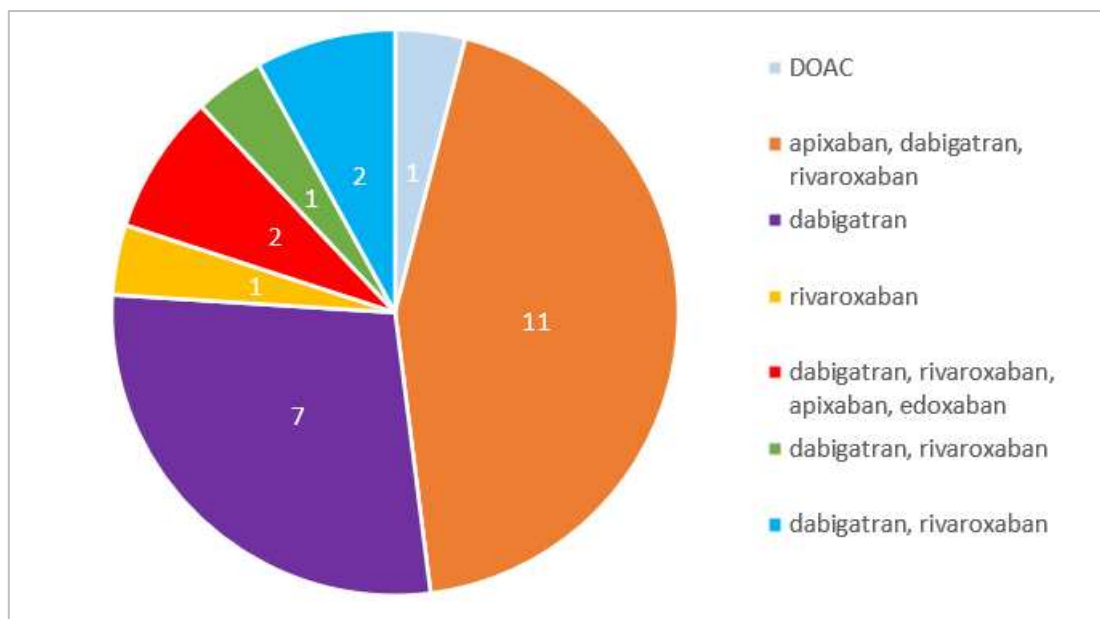


Slika 7. Lokalni hemostatici i njihova uporaba u različitim istraživanjima

4.5. Novi antikoagulantni lijekovi (NOAK)

Dva su sustavna pregleda uključivala analizu postoperativnog krvarenja u pacijenata na terapiji NOAK. Oni su obuhvaćali ukupno 25 istraživanja i 1452 ispitanika koji nisu prekidali antikoagulantnu terapiju prije oralnokirurških zahvata. Lijekovi korišteni u navedenim istraživanjima jesu apixaban, rivaroxaban, dabigatran i endoxaban. U najvećem broju istraživanja bilježeno je postekstrakcijsko krvarenje na terapiji dabigatranom. Istraživanje

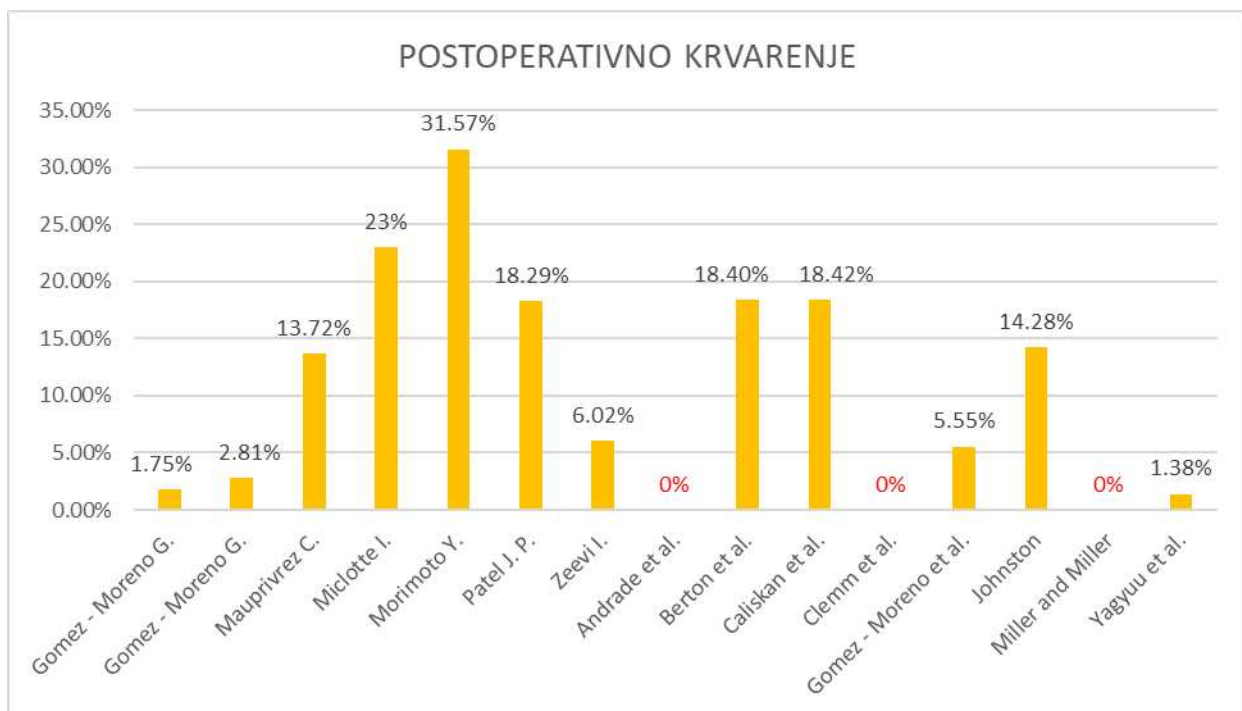
Miranda M. nije specificiralo vrstu novog antikoagulantnog lijeka (14). Dvadeset i dva istraživanja proučavala su krvarenje kod pacijenata na dabigatranu, 17 na rivaroxabanu, 14 na apixabanu i samo 3 na endoxabanu (Slika 8). Uključena su istraživanja provedena u razdoblju od 2013. do 2018. godine. Istraživanje Romond K.K. provedeno je 2013. godine, dok je čak 7 uključenih istraživanja provedeno 2018. godine. Prema broju ispitanika, najveći je broj sudionika imalo istraživanje Clemm R. iz 2016. godine sa 564 sudionika, dok je najmanji broj imao retrospektivni prikaz slučaja Miller i Millera iz 2018. godine sa svega jednim ispitanikom (14,15).



Slika 8. Podjela NOAK-a po broju istraživanja

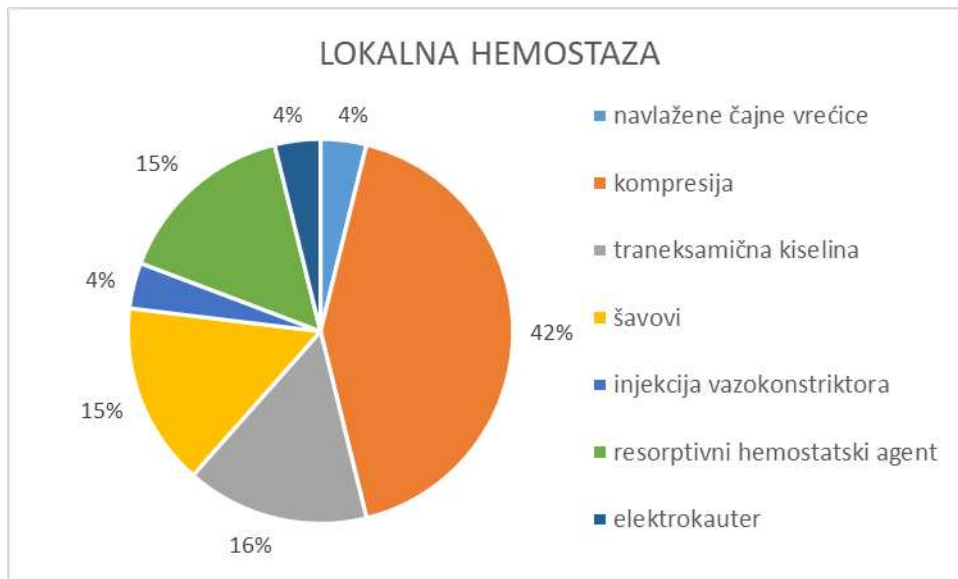
Operativni zahvati koji su se provodili na ispitanicima u najvećem su broju slučajeva uključivali ekstrakciju. U 18 istraživanja proveden je operativni zahvat ekstrakcije zuba, a u 7 postava implantata. Šest je istraživanja uključivalo pacijente na različitim oralnokirurškim zahvatima poput osteotomije, sinus lifta, biopsije i augmentacije kosti. U navedenim istraživanjima 1452 ispitanika nisu prekidala antikoagulantnu terapiju, dok je 101 pacijent prekinuo ili modificirao terapiju prije oralnokirurškog zahvata. Kod pacijenata koji su kontinuirano primali pripisanu antikoagulantnu terapiju ekstrahirali smo podatke o postotku krvarenja poslije kirurškog zahvata. U rezultate krvarenja nismo ubrajali pacijente koji su prekinuli ili modificirali terapiju kao ni istraživanja prikaza slučajeva. Prema tome, 19 je istraživanja uključeno u procjenu krvarenja, od čega su još dva istraživanja Clemm R. i

Hanken H. dodatno isključena zbog nedefiniranog broja ispitanika ili nepoznatih informacija o peri i postoperativnom krvarenju. Među odabranim istraživanjima najveći je postotak krvarenja bilježila retrospektivna studija Morimoto Y. kod kojeg je 6 od 19 ispitanika bilježilo postoperativno krvarenje (14, 26). Andrade et al., Clemm et al. i Miller i Miller u svojim istraživanjima nisu bilježili niti jedan slučaj postoperativnog krvarenja, s tim da Clemm i suradnici bilježe 13 ekstakcijskih mjesta sa srednjim ili izrazitim intraoperativnim krvarenjem (Slika 9) (15).



Slika 9. Postotak postoperativnog krvarenja kod pacijenata na neprekinutoj terapiji NOAK

Lokalna je hemostaza korištena u velikom broju odabranih istraživanja, a u čak 9 istraživanja nisu zabilježene mjere hemostaze za smanjenje krvarenja. Slika 10 prikazuje vrste lokalnih hemostaza po navedenim istraživanjima. Istraživanje Morimoto Y. iz 2016. godine hemostazu provodi elektrokauterom i oksidiziranom celulozom (26).



Slika 10. Lokalna hemostaza u pacijenata na NOAK

5. RASPRAVA

Rezultati dobiveni analizom odabranih sustavnih pregleda govore u prilog postavljenim hipotezama. Naime, u svim radovima nije uočena značajna razlika u postoperativnom krvarenju između pacijenata kojima je prekinuta i onih kojima nije prekinuta antikoagulantna terapija, uz uvjet lokalne hemostaze. Jedino je kod kontinuirane terapije rivaroxabanom primijećen povećan rizik od krvarenja.

U svim istraživanjima koja su uključila pacijente na terapiji varfarinom, većina pacijenata je imala vrijednosti INR-a do 4 prije oralnokirurškoga zahvata, iako su istraživanja uključivala i pacijente čija je vrijednost INR-a bila ispod ili iznad referentnih vrijednosti. Također, u tim istraživanjima su bila zabilježena sporadična postoperativna krvarenja, iako sumarni podaci govore u prilog nepostojanju ozbiljnih rizika za krvarenje. Razlog za to može biti u tomu što je ispitanika s vrijednostima INR-a izvan referentnih vrijednosti bilo malo. U ovakvim slučajevima metaanaliza koja bi koristila individualne podatke ispitanika (engl. *Individual Patient Data Meta-Analysis*) bi bila primjerena, ili analiza podskupina s obzirom na razine INR-a među pacijentima. Također, ne postoje jasni podaci o krvarenju kada ne bi bilo lokalne hemostaze. Uključena istraživanja kao glavni ishod neprekinute terapije dokumentiraju učestalost postekstracijskog krvarenja. Samo jedan sustavni pregled bilježi incidenciju tromboembolijskih posljedica.

Istraživanje Al-Mubarak iz 2007. godine ponovilo se čak četiri puta te je stoga samo jednom uzeto u obzir u sveukupnoj analizi podataka (8). Osim navedenog, istraživanje Denise E. van Diermen iz 2013. godine uključivalo je prvenstveno pacijente na antitrombotskoj terapiji zbog čega je isključeno iz konačne analize podataka (27). Naglasak ovih istraživanja je većinski bio usmjeren na lokalne komplikacije neprekinute antikoagulantne terapije pred kirurški zahvat. Zbog navedenog, sistemski učinci poput tromboembolijskih posljedica u većini istraživanja nisu zabilježeni. Sustavni pregled Madrid Carlos i sur. iz 2009. godine jedini dokumentira tromboembolijske posljedice koje nisu navedene ni u jednom drugom primarnom istraživanju (12). Time podatak o tromboembolijskim posljedicama postaje „istraživački otpad“ (engl. *research waste*) zbog nemogućnosti promatranja i usporedbe s drugim odabranim sustavnim pregledima.

Naime, podaci poput učestalosti krvarenja, vrsti lokalne hemostaze, vrsti operativnog zahvata i skupini lijeka bili su zabilježeni u svim uključenim sustavnim pregledima. Dokumentirani su i dodatni farmakološki parametri ovisno o vrsti lijeka. Primjerice, istraživanja koja su uključivala uporabu varfarina obavezno su navodila i vrijednost INR. Najznačajniji mjereni ishod svih sustavnih pregleda bila je učestalost postoperativnog krvarenja kod pacijenata koji nisu prekivali antikoagulantnu terapiju. Postoperativno krvarenje

deskriptivno smo bilježili postotkom ispitanika kod kojih je ono zamijećeno. Najveći postotak krvarenja bilježilo je istraživanje Lourenco Queiroz et al. Ipak, navedeno istraživanje bilježi najveću vrijednost rizika od pristranosti (engl. *Risk of bias assesment*), čak 100% (13). Osim navedenog, značajnija krvarenja navode i istraživanja Ramstrom et al., Evans et al. te Al-Belasy i Amer (8, 12). Postotak je ispitanika s prijavljenim postoperativnim krvarenjem 26% za Evans et al. te 22,73% za Ramstrom et al. Usprkos tome, sustavni pregled Madrida Carlosa zaključuje da pacijenti s neprekinutom terapijom varfarinom u rasponu INR vrijednosti od 2 do 4 nemaju značajniji rizik od postoperativnog krvarenja u odnosu na pacijente koji terapiju modificiraju ili u potpunosti prekidaju (12). U ostalim istraživanjima koja uključuju terapiju varfarinom s mjerljivim INR vrijednostima postotak krvarenja nije prelazio 10%. Sustavni pregledi koji su uključivali ispitanike na terapiji antagonistima vitamina K ujednačeni su u zaključcima. Sva navedena istraživanja ističu da nema potrebe za modifikacijom farmakološke terapije kod pacijenata u takozvanom terapijskom rasponu INR vrijednosti. Sustavni pregledi Carlos Madrid et al. i Andrea Boccatonda et al. preciziraju terapijski raspon INR vrijednosti (12, 13). Potonji za navedeni raspon smatra vrijednost do 3,5, dok prvi navodi da se radi o rasponu od 2 do 4. Pet sustavnih pregleda koji uključuju terapiju antagonistima vitamina K izrazito ističu važnost lokalne hemostaze (8, 9, 10, 12, 13). Među naznačenima, sustavni pregled Weltman NJ i sur. bilježi superiornost gelatinskih spužvica nad histoakrilnim ljepilom (9). U svim se nabrojanim istraživanjima autori zaključno ograđuju INR vrijednostima u terapijskom rasponu. Nažalost, kao nedovoljno istraženo i opisano područje preostaju pacijenti van terapijskih vrijednosti INR-a.

Sustavni pregledi čiji su interes ispitanici na lijekovima skupine NOAK kao glavne ishode ističu postoperativno krvarenje i mjere lokalne hemostaze. Pregled C. Bensi i suradnika (14) uključivao je pacijente na terapiji apixabanom, dabigatranom i rivaroxabanom. Oni zaključuju da pacijenti na terapiji NOAK lijekovima imaju veći rizik od postoperativnog krvarenja, ali usporediv s vrijednostima antagonista vitamina K. Osim toga, upozoravaju na opasnost od značajnih postoperativnih krvarenja kod pacijenata na rivaroxabanu. U konačnici zaključuju da je glavna zamjerka NOAK lijekova nedostatak specifičnog antidota. S druge strane, u literaturi nailazimo na nove lijekove koji se smatraju uspješnim antidotima NOAK-a (28). Antidoti NOAK-a razlikuju se ovisno o vrsti pojedinog lijeka. Idarucizumab se koristi kao antidot dabigatranu, a andexanet alfa kao antidot apixabanu i rivaroxabanu. Edoxaban dosad nema poznatog antidota. Unatoč njihovoj prisutnosti, u dentalnoj medicini ne nailaze na klinički značaj s obzirom da su antidoti indicirani samo za značajna krvarenja. Spomenuto istraživanje C. Bensi i suradnika negira dostupna klinička istraživanja s pacijentima na

edoxabanu (14). S druge strane, sustavni pregled Maddalena Manfredi i suradnika objavljen samo godinu dana kasnije obuhvaća čak dva istraživanja s edoxabanom (15). Taj sustavni pregled isključuje potrebu za modifikacijom terapije prije invazivnih dentalnih zahvata uz istovremeni naglasak na mjerama lokalne hemostaze.

Zanimljivo je napomenuti da ni u jednom od odabranih istraživanja uz mjere lokalne hemostaze u obzir nisu uzeti antidoti navedenih lijekova. Vjerovatno je razlog tome klinički beznačajna količina lokalnog krvarenja koja ne zahtijeva farmakološke intervencije. Za razliku od NOAK-a, varfarin je lijek s dokazanim velikim brojem čimbenika koji modificiraju njegovu djelotvornost. Od brojnih faktora najznačajniji su starija životna dob, volumen jetre, status vitamina K, maligne bolesti i prehrana. Među najznačajnim antidotima varfarina ističemo koncentrat protrombinskog kompleksa čija je djelotvornost 10 do 15 minuta nakon primjene doze lijeka. Najpoznatiji antidot, oralni vitamin K, djelotvornost postiže tek unutar 24 sata te stoga nije klinički značajan (29).

Rezultati prikupljeni analizom ovih sustavnih pregleda na važnosti pridobivaju usporedbom s postojećim aktualnim smjernicama za zbrinjavanje pacijenata na antikoagulantnoj terapiji. Osvrt će biti temeljen na smjernicama *American Dental Association* (ADA) te *British Dental Association* (BDA) (30,31).

Prema smjernicama *American Dental Association* iz 2022. godine postignut je univerzalni dogovor da u većini slučajeva nije potrebna modifikacija terapije varfarinom. Smatraju da oboljenja poput tromboembolije ili infarkta zbog ukidanja terapije predstavljaju znatno veći rizik od posljedica prolongiranog krvarenja. Navedeno krvarenje može biti zaustavljeno mjerama hemostaze. Dakako, kod pacijenata s komorbiditetima ili dodatnom terapijom koja povećava rizik od krvarenja preporučuju se konzultacije s hematologom. Iste se smjernice odnose i na lijekove skupine NOAK. Zaključno, ADA potiče na potrebu za daljnjim istraživanjima koja bi strogo definirala periproceduralne postupke kod ovakvih pacijenata (30).

Nadalje, *British Dental Association* 2022. godine izdaje nove smjernice za zbrinjavanje pacijenata na antikoagulantnoj terapiji. Njihove upute naglašavaju kliničku preoperativnu procjenu rizika krvarenja. Usto potiču odgodu invazivnih zahvata kod pacijenata na terapiji lijekovima s određenim poluvremenom djelovanja (engl. *time-limited*). Strogo se zabranjuje ukidanje antikoagulansa pacijentima s umjetnim srčanim valvulama, preboljenom plućnom embolijom ili dubokom venskom trombozom prisutnom u posljednja 3 mjeseca te pacijentima koji terapiju primaju radi kardioverzije. Svoje preporuke dijele i prema vrsti lijeka. Smjernice za antagoniste vitamina K ističu potrebu određivanja INR vrijednosti ne više od 24 sata prije operativnog zahvata. Ta vrijednost mora biti u rasponu do 4 da bi kliničar mogao provesti

zahvat bez opasnosti od neželjenog krvarenja. Smjernice za NOAK savjetuju da se kod dentalnih zahvata s malim rizikom od krvarenja ne prekida terapija, dok se za zahvate s većim rizikom predlaže preskakanje ili odgoda jutarnje doze lijeka. Shodno tome, preporuka je pacijenta naručiti u jutarnjim satima i provesti opsežne mjere lokalne hemostaze. Minimalno četiri sata nakon uspostavljenje hemostaze pacijent može nastaviti s NOAK terapijom po ustaljenom rasporedu. U usporedbi s našim istraživanjem, smjernice BDA ne zamjećuju povećano krvarenje kod rivaroxabana, premda inzistiraju na minimalno 4 sata uspješne postoperativne hemostaze prije nastavljanja terapije. Smjernice za varfarin uvijek se vode referentnim INR vrijednostima te se također naglašava neophodnost lokalne hemostaze (31).

Najveći broj istraživanja o NOAK skup je sustavnih pregleda koji opisuju mali broj postojećih RCT-ova. Pretragom literature zamijetili smo da su u razdoblju pandemije SARS-CoV-2 prevladavali sustavni pregledi koji dolaze do sličnog ili istog zaključka na temelju analize malog broja istih RCT istraživanja.

Zaključno, smatramo da bi buduća istraživanja trebala težiti dodatnim analizama NOAK-a s obzirom da je oskudan broj istraživanja proveden na temu istih. Isto tako smatramo da je nedovoljan broj istraživanja koja uključuju pacijente van referentnog terapijskog INR raspona.

6. ZAKLJUČCI

Na temelju analiziranih sustavnih pregleda na temu antikoagulantne terapije i oralnokirurških zahvata, zaključujemo sljedeće:

1. Dostupni dokazi upućuju na to da u pacijenata na oralnim antikoagulansima nema značajne razlike u postoperativnom krvarenju s obzirom na modifikaciju antikoagulantne terapije.
2. Sistemske posljedice prekidanja antikoagulantne terapije štetnije su od eventualnog produženog krvarenja lokalno.
3. Za kontrolu lokalnog krvarenja u pacijenata s neprekinutom antikoagulantnom terapijom nakon oralnokirurškog zahvata svi sustavni pregledi navode lokalnu hemostazu.
4. U pacijenata koji uzimaju antagoniste vitamina K zaključci sustavnih pregleda govore u prilog kontinuiranoj antikoagulantnoj terapiji kada je vrijednost INR-a do 4.
5. Samo je jedan sustavni pregled pronašao dokaze koji bi mogli upućivati na to da kontinuirana terapija prilikom oralnokirurških zahvata ne predstavlja ozbiljan rizik od sistemskih komplikacija poput tromboembolije.
6. Lokalna je hemostaza najznačajniji čimbenik u prevenciji lokalnog krvarenja nakon oralnokirurškog zahvata.

7. LITERATURA

1. Thean D, Alberghini M. Anticoagulant therapy and its impact on dental patients: a review. *Aust Dent J.* 2016 Jun;61(2):149-56. doi: 10.1111/adj.12344. Erratum in: *Aust Dent J.* 2016 Dec;61(4):526. doi: 10.1111/adj.12468. PMID: 26042924.
2. Katzung BG, Masters SB, and Trevor AJ, Eds. (2012) *Basic and clinical pharmacology.* 12th Edition, McGraw-Hill Medical, New York.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *PHARMACOLOGY*, international edition, 7th edition, Churchill Livingstone, London, 2012.
4. Kotarac Knežević, Ana; Gabrić, Dragana *Antikoagulantna terapija u dentalnoj medicini // Opće zdravlje kroz oralno zdravlje - multidisciplinarni pristup / Mravak-Stipetić, Marinka ; Sertić, Jadranka ; Jurišić Kvesić, Anka (ur.).* Zagreb: Matica hrvatska, 2019. str. 148-159
5. [sdcep.org.uk](https://www.sdcep.org.uk) [Internet], SDCEP Clinical Effectiveness Programme, Management of dental patients taking anticoagulants or antiplatelet drugs, 2022. [pristupljeno 12. ožujka 2024.] Dostupno na: [https:// www.sdcep.org.uk/published-guidance/anticoagulants-andantiplatelets/](https://www.sdcep.org.uk/published-guidance/anticoagulants-andantiplatelets/).
6. Hall JE and Guyton AC. *Guyton and Hall textbook of medical physiology.* Twelfth ed., Saunders/Elsevier, 2011.
7. Goodman LS, Gilman A, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* 11th ed. McGraw-Hill; 2006
8. Kämmerer PW, Frerich B, Liese J, Schiegnitz E, Al-Nawas B. Oral surgery during therapy with anticoagulants-a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2015 Mar;19(2):171-80. doi: 10.1007/s00784-014-1366-3. Epub 2014 Nov 22. PMID: 25413495.
9. Weltman NJ, Al-Attar Y, Cheung J, Duncan DP, Katchky A, Azarpazhooh A, Abrahamyan L. MANAGEMENT OF DENTAL EXTRACTIONS IN PATIENTS TAKING WARFARIN AS ANTICOAGULANT TREATMENT: A SYSTEMATIC REVIEW. *J Can Dent Assoc.* 2015;81:f20. PMID: 26679334.
10. Calcia TBB, Oballe HJR, de Oliveira Silva AM, Friedrich SA, Muniz FWMG. Is alteration in single drug anticoagulant/antiplatelet regimen necessary in patients who need minor oral surgery? A systematic review with meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2021 Jun;25(6):3369-3381. doi: 10.1007/s00784-021-03882-z. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33758999.

11. Hassona Y, Malamos D, Shaqman M, Baqain Z, Scully C. Management of dental patients taking direct oral anticoagulants: Dabigatran. *Oral Dis.* 2018 Mar;24(1-2):228-232. doi: 10.1111/odi.12755. PMID: 29480625.
12. Madrid C, Sanz M. What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2009 Sep;20 Suppl 4:96-106. doi: 10.1111/j.1600-0501.2009.01770.x. PMID: 19663955.
13. Bocatonda A, Frisone A, Lorusso F, Bugea C, Di Carmine M, Schiavone C, Cocco G, D'Ardes D, Scarano A, Guagnano MT. Perioperative management of antithrombotic therapy in patients who undergo dental procedures: a systematic review of the literature and network meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Mar 28;20(7):5293. doi: 10.3390/ijerph20075293. PMID: 37047909; PMCID: PMC10093975.
14. Bensi C, Belli S, Paradiso D, Lomurno G. Postoperative bleeding risk of direct oral anticoagulants after oral surgery procedures: A systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018 Jul;47(7):923-932. doi: 10.1016/j.ijom.2018.03.016. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29627150.
15. Manfredi M, Dave B, Percudani D, Christoforou J, Karasneh J, Diz Dios P, Glick M, Kumar N, Lockhart PB, Patton LL. World workshop on oral medicine VII: Direct anticoagulant agents management for invasive oral procedures: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2019 Jun;25 Suppl 1:157-173. doi: 10.1111/odi.13086. PMID: 31140701.
16. Abayon M, Kolokythas A, Harrison S, Elad S. Dental management of patients on direct oral anticoagulants: Case series and literature review. *Quintessence Int.* 2016;47(8):687-96. doi: 10.3290/j.qi.a36325. PMID: 27574712.
17. Bacci C, Maglione M, Favero L, Perini A, Di Lenarda R, Berengo M, Zanon E. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant treatment. Results from a large, multicentre, prospective, case-control study. *Thromb Haemost.* 2010 Nov;104(5):972-5. doi: 10.1160/TH10-02-0139. Epub 2010 Aug 30. PMID: 20806110.
18. Eichhorn W, Burkert J, Vorwig O, Blessmann M, Cachovan G, Zeuch J, Eichhorn M, Heiland M. Bleeding incidence after oral surgery with continued oral anticoagulation. *Clin Oral Investig.* 2012 Oct;16(5):1371-6. doi: 10.1007/s00784-011-0649-1. Epub 2011 Dec 13. PMID: 22160538.
19. Bublitz R, Sommer S, Weingart D, Bäuerle K, Both A. Hämostyptische Wundversorgung bei Marcumarpatienten. Kollagenvlies vs. Tranexamsäure

- [Hemostatic wound management in marcumar patients. Collagen fleece vs. tranexamic acid]. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2000 Jul;4(4):240-4. German. doi: 10.1007/s100060000155. PMID: 10994324.
20. Law J, Martin EA (2020) *Concise medical dictionary*. 10 ed. / edited by Jonathan Law and Elizabeth Martin. Oxford: Oxford University Press.
 21. Borea G, Montebugnoli L, Capuzzi P, Magelli C. Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. An alternative method to discontinuing anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993 Jan;75(1):29-31. doi: 10.1016/0030-4220(93)90401-o. PMID: 8419869.
 22. 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 Jun;40(3):248-52. doi: 10.1054/bjom.2001.0773. PMID: 12054719.
 23. Dinkova A, Daskalov H. Safety of teeth extractions in patients on Acenocoumarol therapy. *J of IMAB.* 2020 Apr-Jun;26(2):3039-3044. DOI: [10.5272/jimab.2020262.3039](https://doi.org/10.5272/jimab.2020262.3039)
 24. Russo G, Corso LD, Biasiolo A, Berengo M, Pengo V. Simple and safe method to prepare patients with prosthetic heart valves for surgical dental procedures. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2000 Apr;6(2):90-3. doi: 10.1177/107602960000600208. PMID: 10775029.
 25. Souto JC, Oliver A, Zuazu-Jausoro I, Vives A, Fontcuberta J. Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: a prospective randomized study. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996 Jan;54(1):27-32; discussion 323. doi: 10.1016/s0278-2391(96)90297-9. PMID: 8530996.
 26. Morimoto Y, Yokoe C, Imai Y, Sugihara M, Futatsuki T. Tooth extraction in patients taking nonvitamin K antagonist oral anticoagulants. *J Dent Sci.* 2016 Mar;11(1):59-64. doi: 10.1016/j.jds.2015.09.002. Epub 2015 Nov 18. PMID: 30894947; PMCID: PMC6395147.
 27. van Diermen DE, van der Waal I, Hoogstraten J. Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic medication, including novel oral anticoagulants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013 Dec;116(6):709-16. doi: 10.1016/j.oooo.2013.07.026. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24120910.

28. Momin JH, Candidate P, Hughes GJ. Andexanet Alfa (Andexxa[®]) for the Reversal of direct oral anticoagulants. *P T*. 2019 Sep;44(9):530-549. PMID: 31485144; PMCID: PMC6705484
29. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol*. 2004 Nov;57(11):1132-9. doi: 10.1136/jcp.2003.008904. PMID: 15509671; PMCID: PMC1770479.
30. ada.org [Internet] Oral anticoagulant and antiplatelet medications and dental procedures [pristupljeno 5. Lipnja 2024.]. Dostupno na <https://www.ada.org/resources/ada-library/oral-health-topics/oral-anticoagulant-and-antiplatelet-medications-and-dental-procedures>
31. sdcep.org.uk [Internet], SDCEP Clinical Effectiveness Programme, Management of dental patients taking anticoagulants or antiplatelet drugs, 2022. [pristupljeno 6. lipnja 2024.] Dostupno na: [https:// www.sdcep.org.uk/published-guidance/anticoagulants-andantiplatelets/](https://www.sdcep.org.uk/published-guidance/anticoagulants-andantiplatelets/).
32. Tsoumani ME, Tselepis AD. Antiplatelet agents and anticoagulants: From pharmacology to clinical practice. *Curr Pharm Des*. 2017;23(9):1279-1293. doi: 10.2174/1381612823666170124141806. PMID: 28120727.
33. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3:CD006186.

8. SAŽETAK

Ciljevi:

Cilj ovog istraživanja bio je analizirati sustavne preglede i uključene RCT-ove na temu zbrinjavanja pacijenata na antikoagulantnoj terapiji prije oralnokirurških zahvata.

Materijali i metode:

U ovom istraživanju smo pretražili Pubmed, Coghaneovu knjižnicu i bazu Epistemonikos. Uključili smo sustavne preglede koji su uključivali istraživanja na odraslim ispitanicima na bilo kojoj antikoagulantnoj terapiji koji su podvrgnuti oralnokirurškom zahvatu. Iz svakog sustavnog pregleda ekstrahirali smo podatke o ispitanicima, naravi oralnokirurškoga zahvata i ishodima. Izdvojili smo podatke o autorima, godini istraživanja, vrsti zahvata, učestalosti postoperativnog krvarenja, vrsti lijeka, i lokalnoj hemostazi. Podatke smo zatim analizirali koristeći Microsoft Excel 2020 i prikazali deskriptivno.

Rezultati:

Uključili smo ukupno 7 relevantnih sustavnih pregleda i podijelili ih u dvije kategorije. Prva skupina odnosila se na istraživanja s ispitanicima na terapiji antagonistima vitamina K, dok je druga proučavala pacijente na terapiji NOAK. Istraživanja su uključivala ukupno 6862 ispitanika. Sustavni pregledi su uključili ukupno 82 RCT-a. Najčešće korišteni antagonist vitamina K je bio varfarin, a najčešći NOAK bio je dabigatran, pri čemu su za varfarin pacijentima prije oralnokirurškoga zahvata mjerene INR vrijednosti. Najčešći zahvati bile su ekstrakcije, iako su sustavni pregledi analizirali osteotomije, alveotomije, cistektomije te ugradnje implantata. Nije bilo značajnog postoperativnog krvarenja i u većini istraživanja je kontrola krvarenja postignuta lokalnom hemostazom. Najčešće je lokalna hemostaza uključivala šivanje, traneksamičnu kiselinu i celuloidnu spužvastu tvar.

Zaključci:

Dokazi upućuju na to da nije potrebna modifikacija antikoagulantne terapije prije oralnokirurških zahvata. Lokalna hemostaza najznačajniji je čimbenik u prevenciji lokalnog krvarenja nakon oralnokirurškog zahvata. Sistemske posljedice koje bi potencijalno nastale prekidanjem antikoagulantne terapije opasnije su od mogućih lokalnih komplikacija.

9. SUMMARY

Title:

Treatment of patients on anticoagulant therapy before oral surgery, analysis of available systematic reviews

Objectives:

The aim of this research was to analyze systematic reviews and included RCTs on the topic of patient care on anticoagulant therapy before oral surgery.

Materials and methods:

In this research, we searched Pubmed, the Cochrane library and the Epistemonikos database. We included systematic reviews that included studies on adult subjects on any anticoagulant therapy who underwent oral surgery. From each systematic review, we extracted data on subjects, nature of oral surgery and outcomes. We extracted data on authors, year of research, type of procedure, frequency of postoperative bleeding, type of drug, and local hemostasis. We then analyzed the data using Microsoft Excel 2020 and presented descriptively.

Results:

We included a total of 7 relevant systematic reviews and divided them into two categories. The first group referred to research with subjects on vitamin K antagonist therapy, while the second studied patients on NOAC therapy. The research included a total of 6,862 respondents. The systematic reviews included a total of 82 RCTs. The most commonly used vitamin K antagonist was warfarin, and the most common NOAC was dabigatran, whereby INR values were measured for warfarin patients before oral surgery. The most common procedures were extractions, although systematic examinations analyzed osteotomies, alveotomies, cystectomies and implant placement. There was no significant postoperative bleeding, and in most studies bleeding control was achieved by local hemostasis. Most often, local hemostasis included suturing, tranexamic acid, and celluloid sponge.

Conclusions:

Evidence suggests that no modification of anticoagulant therapy is necessary before oral surgery. Local hemostasis is the most important factor in the prevention of local bleeding after oral surgery. Systemic consequences that could potentially arise from stopping anticoagulant therapy are more dangerous than possible local complications.