



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Patricija Peulić

# **ANTIAGOAGULACIJSKA TERAPIJA I STOMATOLOŠKI ZAHVATI**

Diplomski rad

Zagreb, 2018.

Rad je ostvaren na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, u Zavod za internu medicinu KBC-a „Sestre milosrdnice“.

Mentor: doc. dr. sc. Šime Manola, KBC "Sestre milosrdnice"

Lektor za hrvatski jezik: Tomislav Salopek, mag. educ. philol. croat.

Lektor za engleski jezika: Ema Katarina Horvath, mag. educ. philol. angl.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

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

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

Rad sadržava: 42 stranice

0 tablica

3 slike

1 CD

Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem svojem mentoru doc. dr. sc. Šimi Manoli na pomoći oko izrade rada te na iznimnoj susretljivosti i stručnosti. Također zahvaljujem svojim roditeljima na iznimnoj strpljivosti, pomoći i potpori koja me pratila za cijelo vrijeme mog studija. Zahvaljujem i svojim prijateljima i kolegama čije su mi potpore i savjeti mnogo pomogli da nadvladam teške situacije. Zahvaljujem i svim svojim profesorima i doktorima koji su me pratili u vrijeme mog studentskog života i koji su mi nesebično pomagali i prenosili svoje znanje.

## **Antikoagulacijska terapija u stomatologiji**

### **Sažetak**

Razvoj medicine donio je kvalitetnije antikoagulantne lijekove na farmaceutsko tržište te je time napravljen veliki korak u liječenju tromboembolijskih bolesti. Tako danas imamo dostupne lijekove s poboljšanim farmakokinetским i farmakodinamskim svojstvima koji su jednako efikasni ili efikasniji od varfarina. Razvijeni su tako da ne zahtijevaju redovito praćenje, a zbog kratkog poluživota smanjena je na minimum šansa za razvoj toksičnih reakcija i za razvoj obilnih krvarenja. Unatoč brojnim prednostima, i oni imaju neke negativne strane kao što su viša cijena u usporedbi s antagonistima vitamina K. Za doktora dentalne medicine bitno je zapamtiti da za nove antikoagulantne lijekove vrijede iste smjernice kao i za sve stare, poznate antikoagulantne i antitrombocitne lijekove. Terapija se nikada ne prekida na vlastitu ruku, većina se krvarenja može zaustaviti lokalnim mjerama hemostaze te je uvijek nužno, u slučaju nedoumica i opsežnijih oralnokirurških zahvata, konzultirati se s pacijentovim terapeutom koji liječi osnovnu bolest. Rizik od tromboembolijskih epizoda u slučaju prekida terapije uvijek je višestruko veći od rizika produljenog ili naknadnog postoperativnog krvarenja.

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

## **Anticoagulation therapy in dentistry**

### **Summary**

Development of medicine has brought higher quality anticoagulants to the pharmaceutical market, causing a leap in the treatment of thromboembolic disorders. Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic features of modern anticoagulants equal or supersede those of warfarin. They do not require regular monitoring and, because of their short half-life, the risk of causing adverse reactions or excessive hemorrhaging is reduced to a minimum. Despite numerous benefits, they have certain negative aspects, such as a higher price compared to vitamin K antagonists. Dentists must bear in mind that new anticoagulants need to be used along the same guidelines as common, well known anticoagulant and antiplatelet drugs. Anticoagulant therapy must never be stopped at one's own accord; in most cases, hemorrhaging can be stopped using local hemostatic agents; when in doubt, or prior to extensive oral surgery procedures, it is always necessary to consult the patient's general practitioner. The risk of thromboembolism is several times larger than the risk of prolonged or additional postoperative hemorrhaging.

**Keywords:** drugs; hemostasis; thromboembolism; hemorrhaging

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. ZGRUŠAVANJE KRVI I TERAPIJSKI PREPARATI .....	3
2.1. PATOFIZIOLOGIJA PROCESA ZGRUŠAVANJA .....	4
2.1.1. Faza krvnih žila .....	5
2.1.2. Faza stvaranja trombocitnog čepa .....	5
2.1.3. Faza zgrušavanja .....	6
2.1.4. Faza fibrinolize.....	10
2.2. STANJA POJAČANOG KRVARENJA .....	12
2.2.1. Bolesti jetre .....	12
2.2.2. Manjak vitamina K.....	12
2.2.3. Poremećaji stijenke krvnih žila .....	13
2.2.4. Poremećaji trombocita.....	13
2.2.5. Diseminirana intravaskularna koagulopatija .....	14
2.2.6. Poremećaji fibrinolize .....	14
2.2.7. Nasljedni poremećaji zgrušavanja.....	15
2.3. KLINIČKI I LABORATORIJSKI NALAZI .....	16
2.3.1. Klinička obilježja .....	16
2.3.2. Laboratorijske pretrage .....	16
2.4. ANTIKOAGULANTNI LIJEKOVI .....	19
2.4.1. Heparin .....	19
2.4.2. Kumarinski preparati.....	20
2.4.3. Inhibitori agregacije trombocita .....	22
2.4.4. Novi antikoagulantni lijekovi.....	25
2.4.5. Fibrinolitici.....	28
2.5. HEMOSTATICI.....	29

2.6. INTERAKCIJE ANTIKOAGULANTNIH I DRUGIH LIJEKOVA .....	31
3. RASPRAVA.....	32
4. ZAKLJUČAK .....	35
5. LITERATURA.....	37
6. ŽIVOTOPIS .....	41

# POPIS KRATICA

**TXA2** - tromboksan A2

**ADP** - adenzindifosfat

**PF3** - trombocitni faktor 3

**F XII** - faktor XII

**F XIIa** - aktivirani faktor XII

**F XI** - faktor XI

**F XIa** - aktivirani faktor XI

**F X** - faktor X

**F Xa** - aktivirani faktor X

**F IX** - faktor IX

**F IXa** - aktivirani faktor IX

**F VIII** - faktor VIII

**F VIIIa** - aktivirani faktor VIII

**F VII** - faktor VII

**F VIIa** - aktivirani faktor VII

**F XIIIa** - aktivirani faktor XIII, faktor stabilizacije fibrina

**TPA** - tkivni aktivator plazminogena

**F V** - faktor V

**COX 1** - ciklooksigenaza 1

**COX 2** - ciklooksigenaza 2

**DIK** - diseminirana intravaskularna koagulopatija

**PV** - protrombinsko vrijeme



**INR** - međunarodni normalizirani omjer

**PTV** - neaktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

**APTV** - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

**AT - III** - antitrombin 3

**TXA** - traneksamična kiselina

**cADP** - ciklični adenzindifosfat

**ASK** - acetilsalicilna kiselina

**NOAK** - novi oralni antikoagulantni lijekovi

## **1. UVOD**

Razvojem medicine produžio se prosječni ljudski životni vijek. Sve je više ljudi starije životne dobi, a time se povećava i broj kroničnih bolesti s kojima se doktori dentalne medicine svakodnevno susreću. Mnoge bolesti i stanja koja pogađaju stariju, ali zbog velikog stresa i mlađu populaciju, zahtijevaju primjenu antikoagulantnih lijekova.

Tromboembolijska je bolest posljedica suvremenog, sjedilačkog načina života i jedan je od vodećih uzroka mortaliteta u razvijenim zemljama svijeta. Kako je sve veći broj bolesnika na antitrombotnoj ili antikoagulantnoj terapiji, često se postavlja pitanje o postupku kojemu takvi bolesnici trebaju biti podvrgnuti pri operativnom zahvatu ili stomatološkoj intervenciji. Stoga bi svaki doktor dentalne medicine trebao biti upoznat barem s osnovnim svojstvima lijekova te skupine.

U ovom se diplomskom radu opisuju osnove patofiziologije procesa zgrušavanja, naglašuju se bolesti i stanja koja uzrokuju poremećaj zgrušavanja krvi te se opisuju osnovne laboratorijske pretrage s čijim bi pojmovima svaki doktor dentalne medicine trebao biti upoznat. Poseban je naglasak stavljen na podjelu i vrste antikoagulantnih lijekova koji su danas prisutni na tržištu. Od svih njih nužno je poznavati barem skupinu kojoj pripadaju i način na koji djeluju.

Danas su dostupne brojne preporuke o načinu ophođenja prema bolesnicima koji se koriste antikoagulantnim lijekovima, a ujedno trebaju i jednostavniji ili složeniji kirurški zahvat. U obilju takvih preporuka doista je teško dobiti cjelovitu sliku i jedinstveno pravilo kojeg ćemo se pridržavati. Stoga je u ovome diplomskom radu naglasak također stavljen na važnost neprekidanja antikoagulantne terapije u situacijama kada to nije nužno i na važnost konzultacija s pacijentovim terapeutom koji liječi osnovnu bolest.

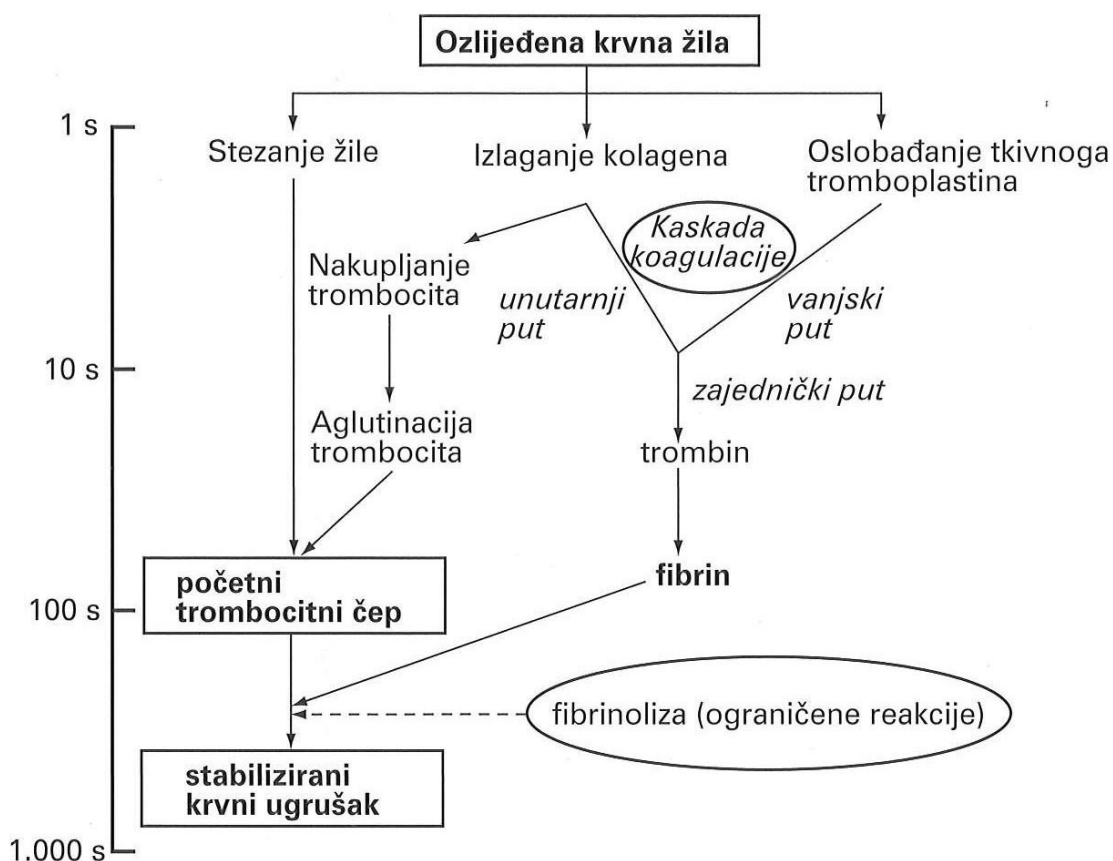
Svrha je ovog rada objasniti doktorima dentalne medicine svrhu i važnost poznavanja antikoagulacijske terapije te indikacija i kontraindikacija za prekidanje antikoagulacijske terapije.

## **2. ZGRUŠAVANJE KRVI I TERAPIJSKI PREPARATI**

## 2.1. PATOFIZIOLOGIJA PROCESA ZGRUŠAVANJA

Proces zgrušavanja započinje u prvih 10 – 20 sekundi nakon nastanka ozljede. Četiri su osnovne faze hemostaze (1):

- faza krvnih žila
- faza trombocita
- faza zgrušavanja
- faza fibrinolize.



Slika 1. Mehanizmi zaustavljanja krvarenja nakon ozljede krvne žile. Preuzeto: (1)

### 2.1.1. Faza krvnih žila

Ozljeda krvožilne stijenke uzrokuje kontrakciju glatkih mišića u njoj. Kontrakcija nastaje zbog živčanog refleksa, lokalne miogene kontrakcije i otpuštanja autakoidnih čimbenika iz oštećenog tkiva i trombocita (2). Autakoidi su biološki faktori koji se ponašaju kao hormoni i imaju kratko djelovanje na mjestu sinteze (3). Za najveći dio kontrakcije manjih krvnih žila odgovorni su trombociti koji otpuštaju tromboksan A<sub>2</sub> (2). Preostale vazoaktivne tvari koje djeluju konstriktorski jesu: serotonin, histamin i prostaglandini (1).

### 2.1.2. Faza stvaranja trombocitnog čepa

Trombociti nastaju u koštanoj srži iz megakariocita. Njihov je normalan broj 150 – 300 x 10<sup>9</sup>. U njihovoj su citoplazmi prisutni aktivni čimbenici kao što su (2):

- kontraktilne bjelančevine (aktin, miozin, trombostenin)
- prostaglandini
- faktor stabilizacije fibrina
- čimbenici rasta (potiču diobu i rast vaskularnih endotelnih stanica, glatkih mišića i fibroblasta).

Staničnu membranu trombocita čine glikoproteinska ovojnica i fosfolipidi. Glikoproteinska ovojnica sprečava prijanjanje stanične membrane uz normalni endotel, ali uzrokuje njezino prijanjanje uz oštećena područja stijenke krvne žile. Fosfolipidi djeluju aktivacijski u procesu zgrušavanja krvi. Poluvijek trombocita je 10 – 12 dana, nakon čega se uklanjaju sustavom tkivnih makrofaga slezene (2).

U dodiru trombocita s oštećenom površinom krvne žile njihove se kontraktilne bjelančevine snažno kontrahiraju i uzrokuju otpuštanje zrnaca s aktivnim čimbenicima. Postanu ljepljivi, prijanjaju za tkivni kolagen i bjelančevinu zvanu von Willebrandov faktor koja iz plazme istječe u oštećena tkiva. Trombociti luče velike količine ADP-a i tromboksana A<sub>2</sub> koji aktiviraju susjedne trombocite i čine ih ljepljivima te tako nastaje trombocitni čep (2). Stoga u drugoj fazi prevladavaju nakupljanje trombocita, njihova degranulacija i vezivanje za izložena kolagenska vlakna (4).

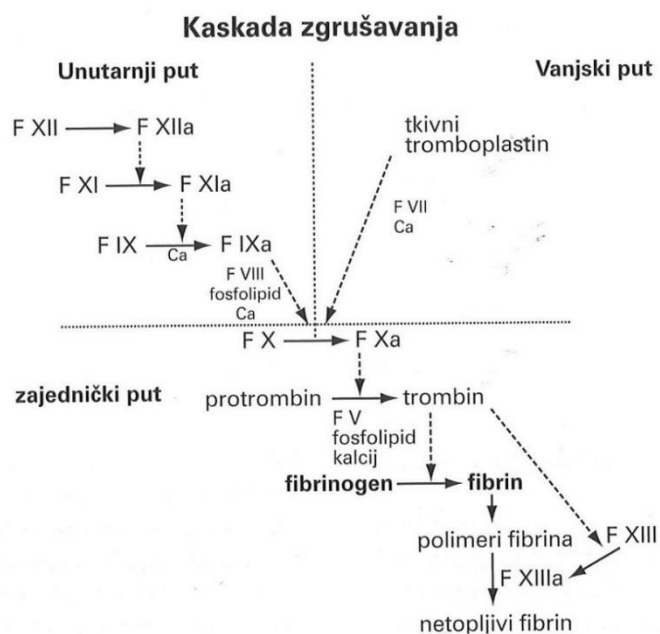
### 2.1.3. Faza zgrušavanja

Rezultat treće faze zgrušavanja jest stvaranje trombina i fibrina kao konačnih proizvoda. Sastoji se od triju zasebnih putova – vanjskog, unutrašnjeg i zajedničkog puta. Reakcija se odigrava kao biološko pojačanje u kojem se prethodnik mijenja u aktivni oblik, koji zatim aktivira sljedećeg prethodnika u nizu. Da bi se krv zgrušala, moraju biti prisutni ioni kalcija te fosfolipidi membrane i trombocita (1).

Proces zgrušavanja započinju aktivacijske tvari iz oštećene žilne stijenke, trombocita i krvnih bjelancevina. Tvari koje pospješuju koagulaciju zovu se prokoagulancije, a tvari koje ju sprječavaju antikoagulancije. U krvnoj struji normalno prevladavaju antikoagulancije. Međutim, kada se krvna žila prekine, u području ozljede aktiviraju se prokoagulancije. Tri bitne faze zgrušavanja jesu (2):

1. kaskada kemijskih reakcija, pri čemu dolazi do stvaranja aktivatora protrombina,
2. pretvaranje protrombina (faktor II) u trombin,
3. trombin pretvara fibrinogen (faktor I) u fibrinski polimer te nastaju fibrinske niti koje umrežuju trombocite, krvne žile i plazmu.

Treća je faza posljedica oslobađanja promotora iz trombocita i krvožilne stijenke kao što su: ADP, TXA<sub>2</sub>, serotonin i faktor V (4).



Slika 2. Kaskada zgrušavanja. Preuzeto: (1)



### ***Stvaranje aktivatora protrombina***

Postoje dva načina stvaranja aktivatora protrombina – vanjski i unutarnji put. Vanjski put započinje oštećenjem stijenke krvne žile, a unutarnji ozljedom u samoj krvi ili izlaganjem krvi kolagenu. U obama putovima glavnu ulogu imaju bjelančevine plazme nazvane faktori zgrušavanja krvi. To su proteolitički enzimi u inaktivnom obliku koji, kada se aktiviraju, uzrokuju kaskadne reakcije procesa zgrušavanja (2).

#### **a) Vanjski put zgrušavanja**

Vanjski se put pokreće oslobađanjem tromboplastina iz tkiva koji se još naziva i tkivnim čimbenikom (1). To je kompleks koji se sastoji od nekoliko faktora – fosfolipida iz membrana tkiva i lipoproteina kao proteolitičkih enzima (2). Tkivni se faktor spaja s faktorom VII (uz prisutnost kalcijevih iona) i djeluju na faktor X koji prelazi u aktivirani oblik. Aktivirani faktor Xa spaja se s tkivnim fosfolipidima i s faktorom V te nastaje aktivator protrombina. Aktivator protrombina (u nazočnosti iona kalcija) razgrađuje protrombin i stvara trombin. Proteolitičko djelovanje trombina povratno aktivira faktor V i on zatim dodatno ubrzava aktivaciju protrombina, odnosno nastaje pozitivan povratni učinak (2).

#### **b) Unutarnji put zgrušavanja**

Unutrašnji put započinje aktivacijom faktora XII u dodiru s kolagenom i subendotelnim tkivom. Također, dolazi do otpuštanja trombocitnog faktora 3 (PF3) (1). Kaskadom reakcija svaki novi aktivirani faktor utječe na sljedeći neaktivni faktor koji time postaje aktivni oblik. F XIIa djeluje na F XI i nastaje aktivirani oblik F XIa. F XIa djeluje na F IX i on postaje aktivni oblik F IXa. Faktor IXa, faktor VIIIa, trombocitni fosfolipidi i PF 3 aktiviraju faktor X (2).

### ***Pretvorba protrombina u trombin***

Nastanak aktivnog faktora Xa zajednički je korak unutarnjeg i vanjskog puta (2). Aktivirani faktor Xa u prisutnosti kalcijevih iona, fosfolipida i faktora V pretvara protrombin u trombin (1).

### ***Pretvorba fibrinogena u fibrin***

Trombin pretvara topljivu bjelančevinu fibrinogena u netopljivi fibrin (1). Fibrinogen je bjelančevina velike relativne molekularne mase (340 000) koja se stvara u jetri. Velika molekularna masa sprečava da fibrinogen normalno prelazi u međustaničnu tekućinu, međutim, to je omogućeno kada dođe do patološke propusnosti krvnih žila (2).

Trombin djeluje na fibrinogen tako da iz svake molekule odcijepi četiri peptida male molekularne mase i stvara molekulu fibrinskog monomera. Fibrinski se monomer automatski polimerizira s drugim molekulama fibrinskog monomera i nastaju niti fibrina (2). Fibrinska mrežica isprva je labilno povezana slabim vodikovim vezama. Tek aktivacijom faktora stabilizacije fibrina (F XIIIa), kojeg aktivira trombin, dolazi do kovalentnog povezivanja molekula fibrinskog monomera i učvršćenja fibrinske mrežice (2). U osoba s pomanjkanjem tog faktora rane sporo cijele (1).

Ugrušak se počinje stezati nakon 20 – 60 minuta i iz njega se istisne tekućina zvana serum. Razlika između seruma i plazme jest u tome što serum ne sadržava fibrinogen i faktore zgrušavanja. Za retrakciju ugruška potrebni su trombociti koji u ugrušku nastavljaju otpuštati prokoagulancije. Najvažniji za retrakciju jesu faktor stabilizacije fibrina te kontraktilne bjelančevine (aktin, miozin i trombostenin). Retrakcijom ugruška rubovi prekinute krvne žile dodatno se privuku (2).

#### **2.1.4. Faza fibrinolize**

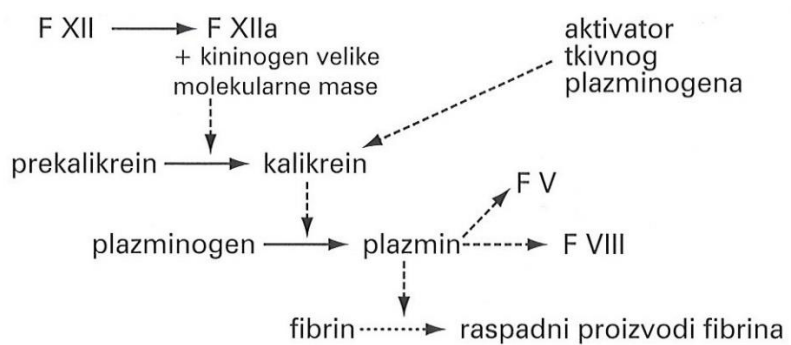
Najvažnije antikoagulancije u krvi jesu antitrombin III, heparin i plazmin. Fiziološko značenje heparina vrlo je malo, ali se zato on primjenjuje medikamentno. Sav trombin koji se ne adsorbira za fibrinske niti, veže se s antitrombinom III koji zakoči njegov učinak (2).

Fibrinolitički je sustav mehanizam ograničavanja širenja ugruška. Kalikrein je unutrašnji aktivator plazminogena, nastaje vezanjem prekalikreina za kininogene i postaje supstrat F XIIa. Tkivni aktivator plazminogena (tPA) oslobađa iz endotelnih stanica i pretvara plazminogen u plazmin koji potom razgrađuje fibrinogen i fibrin. TPA je nespecifični enzim koji razgrađuje bjelančevine, pa tako i F VIII i F V. Spomenuti sustav strogo nadziru inhibitor aktivatora plazminogena (ograničava djelovanje tPA-a) i alfa 2 - antiplazmin (ograničava djelovanje plazmina). TPA ima terapijsku vrijednost kao lijek koji se primjenjuje u razgradnji tromba u osoba s tromboembolijom i srčanim infarktom. Učinak mu traje 6 sati (1).

Plazmin probavlja fibrinske niti, fibrinogen, faktor V, faktor VIII, protrombin i faktor XII (2). Smanjena fibrinoliza može biti odgovorna za nastanak tromboze, ateroskleroze te njezine trombotičke komplikacije. Često se u bolesnika s akutnom tromboembolijom u svrhu razgradnje ugruška rabe aktivatori fibrinolitičkog sustava – tkivni aktivator plazminogena, streptokinaza i urokinaza. (1)

Slina fiziološki ima fibrinolitičku aktivnost koja je smanjena zbog prisutnosti inhibitora fibrinolize iz krvi i eksudata rane. Tek kada se krvarenje i eksudacija smanje, poveća se fibrinolitička aktivnost sline. Plazminogen i aktivator plazminogena u fiziološkim uvjetima nalaze se u stanicama oralnog epitela i sulkusne tekućine, a, osim toga, plazmin se normalno nalazi u plazmi i slini (4).

### Fibrinolitički sustav



Slika 3. Fibrinolitički sustav. Preuzeto: (1)

## **2.2. STANJA POJAČANOG KRVARENJA**

### **2.2.1. Bolesti jetre**

Bolesti kao što su hepatitis, ciroza, atrofija jetre mogu dovesti do gubitka dijela ili cijeloga jetrenog parenhima i time smanjiti sintezu koagulacijskih faktora (5). Općenito je poremećena sinteza bjelančevina i dolazi do znatnog smanjenja važnih čimbenika i inhibitora zgrušavanja. Zamijećene su abnormalne molekule fibrinogena i čimbenika ovisnih o vitaminu K (1).

Zbog portalne hipertenzija nastaje splenomegalija i posljedično pojačava sekvestracija trombocita, što uzrokuje trombocitopeniju (5). Tako su redovito u jetrenih bolesnika prisutne trombocitopenija i trombocitopatija (1).

### **2.2.2. Manjak vitamina K**

Vitamin K topljiv je u mastima, apsorbira se u tankome crijevu i skladišti u jetri. Njegov manjak uzrokuje smanjenu sintezu o njemu ovisnih čimbenika VII, IX, X, protrombina (faktor II) i proteina C. Može nedostajati zbog smanjenog unosa, smanjene apsorpcije iz crijeva ili smanjenih zaliha zbog bolesti jetre. Začepljenje žučovoda i dugotrajna uporaba antibiotika širokoga spektra (posebno cefalosporina) mogu uzrokovati manjak vitamina K (1).

Bakterije u crijevima neprestano sintetiziraju vitamin K (2). Dugotrajna antibiotska terapija uništava crijevnu floru koja proizvodi vitamin K, pa nastaje njegova hipovitaminoza. Slično se stanje pojavljuje i u malapsorpcijskom sindromu zbog primarne crijevne bolesti ili poremećaja u apsorpciji vitamina topljivih u mastima (5).

Njegov manjak kao posljedica slabe apsorpcije masti iz probavnog sustava nastaje zbog smanjene sposobnosti jetre da izlučuje žuč. Zbog toga se svim jetrenim bolesnicima 4 – 8 sati prije kirurškog zahvata uštrcava vitamin K (2). Svi poremećaji zgrušavanja uzrokovani manjkom vitamina K liječe se nadomjesnim unosom.

### **2.2.3. Poremećaji stijenke krvnih žila**

Poremećaji zgrušavanja uzrokovani oštećenjem žilne stijenke uključuju razne autoimunosne bolesti, bolesti vezivnoga tkiva, vaskulitise zbog infektivnih bolesti, poremećaje sinteze kolagena i anatomske promjene krvnih žila (5,1). Krvarenja su obično blaga i ograničena na kožu, sluznicu i gingivu. Testom krhkosti kapilara može se dokazati poremećaj krvarenja (1).

Skorbut je bolest nastala zbog manjkavog unosa vitamina C. Krvarenje u skorbutu posljedica je poremećaja u sintezi kolagena. Krvarenje se pojavljuje u mišićima, ispod noktiju te na gingivi. Gingiva je otečena, rahla, krvari, sekundarno je inficirana i zubi se klimaju (1).

Cushingov sindrom kao bolest nastaje zbog pretjeranog unosa ili stvaranja kortikosteroida. Dolazi do gubitka bjelančevina i atrofije potpornoga vezivnoga tkiva oko krvnih žila (1).

Starenjem također nastaje atrofija vezivnog tkiva i smjenjuje se elastičnost kože. Oštećenja na malim krvnim žilama mogu kao posljedicu imati nepravilna područja purpure na rukama i šakama, što se naziva senilnom ili staračkom purpustom (1).

Ehlers-Danlosov sindrom nasljedni je poremećaj sinteze kolagena, čija je posljedica krhkost krvnih žila u koži i sklonost hematomima. Osim pretjerane elastičnosti kože i pomičnosti zglobova, prisutni su i hematomi, varikoziteti te bolesti parodonta s gubitkom trajnih zubi (1).

### **2.2.4. Poremećaji trombocita**

Trombocitopenija je smanjen broj trombocita zbog smanjenoga stvaranja trombocita i/ili veće sekvestracije u slezeni i/ili pak ubrzane razgradnje. Može biti dio nekih sustavnih ili autoimunskih bolesti (bolesti bubrega, sustavni eritemski lupus), zaraze HIV-om, zloćudnih metastaza, trudnoće, citotoksične kemoterapije, aplastične anemije i leukemije (1).

Može biti uzrokovana lijekovima reverzibilno na 7 – 10 dana od prestanka uzimanja lijeka, koliko je trombocitima potrebno da se potpuno obnove. Najpoznatiji takav lijek jest

acetilsalicilna kiselina koja inhibira djelovanje trombocitne ciklooksigenaze 1 (COX 1) te time inhibira sintezu prostaglandina i tromboksana. Primjenjuje se kao jeftin i učinkovit lijek u sprječavanju tromboembolije. Sličan, ali slabiji antitrombocitni učinak ima većina nesteroidnih protuupalnih lijekova. Iznimka od toga jesu rofekoksib i celekoksib koji selektivno inhibiraju COX 2 i tako ne inhibiraju agregaciju trombocita (1).

Krvarenja su obično prisutna iz malih venula i kapilara. Time dolazi do pojave trombocitopenijske purpore. Simptomi se obično pojavljuju kada se broj trombocita smanji na  $50 \times 10^9$ . Terapija je transfuzija svježe pune krvi ili splenektomija (2).

Trombocitopatija je kvalitativni poremećaj trombocita koji se tiče njihove adhezije, agregacije ili oslobađanja granula (1).

### **2.2.5. Diseminirana intravaskularna koagulopatija**

Nastaje djelovanjem snažnih podražaja koji aktiviraju F XII i tkivni čimbenik (tromboplastin) koji stvaraju mikrotrombe posvuda u sitnim krvnim žilama. Najčešći su podražaji komplikacije pri porođaju, metastazirani tumori, opsežne traume te sepsa. U većine je bolesnika prisutno krvarenje u koži i sluznicama. Tromboza je posljedica brze potrošnje čimbenika zgrušavanja i trombocita, pri čemu se istodobno stvaraju produkti razgradnje fibrina koji djeluju antihemostatički (1).

### **2.2.6. Poremećaji fibrinolize**

Primarna je fibrinoliza poremećaj krvarenja kada je razgradnja ugruška prebrza. Prisutan je manjak alfa 2 - antiplazmina (inhibitor aktivacije plazminogena) te dolazi do prebrze razgradnje fibrina. Testovi zgrušavanja su uredni, a povišene su razine produkata razgradnje fibrina. Bolesnici s primarnom fibrinolizom liječe se svježe smrznutom plazmom i antifibrinolitikima.

Sekundarna se fibrinoliza pojavljuje zajedno s diseminiranom intravaskularnom koagulopatijom (DIK). Poremećeno izlučivanje tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) može pridonijeti produljenom krvarenju u osoba s teškom bolešću jetre (1).

### **2.2.7. Nasljedni poremećaji zgrušavanja**

Nasljedni poremećaji zgrušavanja mogu biti povezani s manjkom bilo kojeg čimbenika zgrušavanja. Klinička slika krvarenja može biti u rasponu od blagog do obilnog, što ovisi o konkretnom čimbeniku zgrušavanja koji nedostaje te o tome koliko ga nedostaje (1). Ipak, nužno je opisati one najučestalije poremećaje među koje se ubrajaju hemofilija A, hemofilija B i manjak von Willebrandova čimbenika.

Faktor VIII ima dva dijela – veliku i malu komponentu. Nedostatak velike komponente izaziva von Willebrandovu bolest, a nedostatak male komponente uzrokuje hemofiliju A. Prisutna su krvarenja iz većih krvnih žila. Terapija obiju bolesti jest uštrcavanje pročišćenog faktora VIII (2).

Hemofilija A ima recesivno svojstvo i nasljeđuje se preko kromosoma X. Zbog toga se isključivo pojavljuje u muškaraca koji oštećeni kromosom X nasljeđuju od majke. Muškarci svoj oštećeni gen prenose na svoju žensku djecu koja postaju prenosioci, dok su muška djeca zdrava. Ženska djeca oštećeni gen također mogu naslijediti od majke, međutim, u njih bolest nije izražena ako je drugi, očev kromosom X zdrav. (1)

Hemofilija B nastaje zbog manjka faktora IX i također je X vezana recesivna bolest. (2)

U osoba s hemofilijom A i B mogu također biti prisutna protutijela na čimbenike VIII i IX te tada nema odgovora na uobičajeno nadomjesno liječenje. Jedino je moguća potporna terapija transfuzijama krvi (1).



## 2.3. KLINIČKI I LABORATORIJSKI NALAZI

### 2.3.1. Klinička obilježja

Klinička se obilježja mogu očitovati na koži, sluznici i/ili na zglobovima. Na koži i sluznici vide se petehije, ekhimoze, paukoliki madeži, hematomi i žutica. U hemofiličara su mogući duboki hematomi i hemartoze. Moguća su spontana krvarenja desni (1).

### 2.3.2. Laboratorijske pretrage

Primarnu hemostazu čine vazokonstrikcija i stvaranje trombocitnog čepa (6). Dvije kliničke pretrage, čija je svrha procijeniti primarnu hemostazu, jesu broj trombocita i vrijeme krvarenja (1).

Normalan broj trombocita kreće se između  $150$  i  $450 \times 10^9/L$ . Spontana krvarenja nastaju tek kada se broj trombocita smanji ispod  $10 - 20 \times 10^9/L$  (1).

Vrijeme krvarenja utvrđuje se standardiziranim rezom na podlaktici. Normalno je vrijeme krvarenja između 1 i 6 minuta, a dugotrajnim se smatra ono duže od 15 minuta (1).

Sekundarnu hemostazu čini kaskada zgrušavanja (6). Vrijeme zgrušavanja testira unutarnji put zgrušavanja (5).

Pretrage za procjenu hemostaze obuhvaćaju (1):

1. protrombinsko vrijeme (PV),
2. međunarodni normalizirani omjer (INR),
3. nektivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (PTV),
4. aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV),
5. trombinsko vrijeme,
6. test fibrinogena,
7. produkti razgradnje fibrina,
8. specifični testovi čimbenika zgrušavanja,
9. probirni testovi inhibitora čimbenika zgrušavanja.

1. Normalni je raspon 11 – 13 sekundi. PV daje uvid u vanjski sustav zgrušavanja i mjeri prisutnost ili manjak čimbenika I, II, V, VII i X. Najčešće se iskorištava za mjerenje učinka kumarinskih preparata i smanjenja čimbenika ovisnih o vitaminu K. PV ne mjeri smanjenje čimbenika VIII i IX koji su karakteristični za hemofiliju A i B. PV se također rabi za procjenu metaboličkih aspekata sinteze bjelančevina u jetri (1).

2. INR je vrijednost iskazivanja protrombinskoga vremena (PV) kako bi se ono moglo uspoređivati iz različitih laboratorija. PV ovisi o porijeklu tkivnoga tromboplastina. INR se izračunava kao  $(PV \text{ pacijenta} / PV \text{ kontrole})^{ISI}$ . PV kontrole izračunana je srednja vrijednost iz baze zdravih davatelja krvi, a eksponencijalna je vrijednost ISI ovisna o vrsti tromboplastina i iznosi između 0,8 i 2,4. Vrijednosti INR-a provjeravaju se na dan zahvata ili eventualno dan prije. Manji oralnokirurški zahvati mogu biti provedeni bez prilagođivanja kumarinske doze u pacijenata s INR-om manjim od 3,5, ali su pri tome nužne topikalne i lokalne mjere hemostaze. Kada INR prijeđe vrijednost 4, rizik za krvarenje znatno raste. Vrijednost INR = 1 normalna je vrijednost potpuno zdravog, kontrolnog pacijenta (4).

3. PTV je jednostupanjski test za mjerenje F VIII. Rabi se za procjenu unutrašnjeg puta zgrušavanja te za mjerenje razina čimbenika VIII, IX, XI, XII. Dodatkom aktivatora nastaje APTV, postignute su maksimalna aktivacija sustava i povećana preciznost (1).

4. APTV se smatra normalnim ako je razlika između kontrolnog i ispitivanog APTV-a manja od 10 sekundi. Kontrolni APTV obično iznosi 15 do 35 sekundi. Smatra se produljenim ako su razine čimbenika unutrašnjeg i zajedničkog puta manje od 30 %. Ovo se vrijeme mijenja kod hemofilije A i B te prisutnosti heparina i cirkulirajućih antikoagulansa (1).

5. Trombinsko se vrijeme iskorištava za testiranje sposobnosti stvaranja ugruška iz fibrinogena, a normalnim se smatra raspon između 9 i 13 sekundi. Rabi se i za mjerenje prisutnosti heparina, produkata razgradnje fibrina i bjelančevina koje koče pretvorbu fibrinogena u fibrin (1).

6. Normalne razine fibrinogena kreću se između 2 i 4 g/L (1).

7. Produkti razgradnje fibrina mjere se posebnom tehnikom prijanjanja na lateks. Njihova prisutnost upućuje na razgradnju fibrina u krvnim žilama koja se dogodila ili je upravo u

tijeku. Može upućivati na poremećaje u fibrinolizi ili na diseminiranu intravaskularnu koagulopatiju (1).

8. Normalna aktivnost određenog čimbenika zgrušavanja iznosi između 60 i 150 %. Najčešće se mjere čimbenici VII, VIII, IX i fibrinogen (faktor I) (1).

9. Probirni testovi inhibitora čimbenika zgrušavanja potrebni su kada je koncentracija čimbenika dostatna, ali se svejedno ne uspijeva regulirati krvarenje (1).

## 2.4. ANTIKOAGULANTNI LIJEKOVI

Antikoagulantni se lijekovi primjenjuju pri opasnosti od nastanka venske tromboembolije, u prevenciji venske tromboze nakon operacije, u nepokretnih bolesnika, u srčanih bolesnika s fibrilacijom atrijske, kod mitralne stenoze, akutnoga koronarnog sindroma, u akutnom infarktu miokarda, u prevenciji i liječenju moždanog infarkta, plućne embolije te kao prevencija u vrijeme transfuzije krvi i hemodijalize (7,8).

Kao antikoagulantna terapija uglavnom se primjenjuju heparinske i dikumarolske antikoagulacije. Nagli prekid uzimanja ovakvih lijekova može uzrokovati fatalne posljedice kao što su cerebrovaskularni inzult, tromboza zalistka, plućna embolija i smrt. Zato se u mnogim slučajevima nekoliko dana prije zahvata mora provoditi terapija premoštavanja, kada se ukida jedna skupina lijekova (oralne antikoagulacije) te nekoliko dana provodi prevencija drugom skupinom lijekova (heparini) (9).

Najvažniji fiziološki inhibitor zgrušavanja jest antitrombin III (alfa 2 - globulin) koji neutralizira trombin te faktore zgrušavanja IX, X, XI, XII (7).

### 2.4.1. Heparin

Heparin je mukopolisaharid koji se sastoji od glukozamina i glukuronske kiseline (7). Prirodno ima niske koncentracije u krvi, ali se uglavnom medikamentno primjenjuje radi sprječavanja zgrušavanja krvi. U organizmu ga luče mastociti i bazofili (2). U tijelu je prisutan kao makromolekula u kompleksu s histaminom u mastocitima, plazmi i u endotelnim stanicama krvnih žila (7).

Prirodno ima slabo antikoagulantno djelovanje, ali, vežući se s antitrombinom III, ono se povećava do 1000 puta (2). Smatra se neizravnom antikoagulacijom jer mu treba AT-III za djelovanje te ima ograničenu sposobnost blokiranja F Xa vezanog za protrombinazu (9,10).

U terapiji se danas uglavnom rabe heparini male molekularne mase. Mehanizam djelovanja heparina jest vezanje AT-III. Antitrombin III inhibira faktore zgrušavanja XII, XI, X, IX i trombin. Tako je osnovni učinak heparina sprječavanje nastanka fibrina, iako djeluje i na agregaciju trombocita (7).

Nuspojave mogu biti prejako krvarenje ili reakcije preosjetljivosti. Dugotrajna terapija može uzrokovati osteoporozu. Antagonisti su mu protamin-sulfat i heksadimetrin-bromid (7).

Heparinom se postiže akutno protuzgrušavajuće liječenje. Indiciran je u profilaksi i liječenju venske tromboembolije (1). Pacijenti na terapiji heparinom uglavnom su hospitalizirani pacijenti, poglavito na odjelu za hemodijalizu pri zatajenju bubrega. Djelovanje mu je veoma kratko te mu je vrijeme poluživota oko 5 sati. Stoga se stomatološki zahvati mogu izvesti odmah sljedeći dan nakon hemodijalize (6).

Primjenjuje se intravenski infuzijom od 1000 jedinica nefrakcioniranog heparina na sat. Može se primijeniti i 5000 – 10 000 jedinica supkutano svakih 12 sati (1). S obzirom na to da se on poglavito primjenjuje u hospitaliziranim uvjetima, nakon otpuštanja iz bolnice zamjenjuje se kumarinskim preparatima.

#### **2.4.2. Kumarinski preparati**

Glavni je predstavnik varfarin (Marivarin®, Martefarin®), antagonist vitamina K, koji oslabljuje jetrenu sintezu, odnosno gama-karboksilaciju koagulacijskih faktora II, VII, IX, X i endogenog proteina C i S djelujući tako na vanjski i unutarnji put zgrušavanja. Rezultat je oštećenje formiranja fibrina (6,9). Djelovanje mu se temelji na inhibiciji enzima epoksid reduktaze koji je odgovoran za aktivaciju vitamina K (2,9).

Služi za dugotrajniju terapiju uz redovitu kontrolu protrombinskoga vremena (PV) te tako ima kronično protuzgrušavajuće djelovanje (1,7). U niskoj se dozi daje za liječenje i prevenciju venske tromboze, a veće doze kod umjetnih srčanih zalistaka i za prevenciju ponovnog infarkta miokarda. Niže doze održavaju INR između 2,0 i 3,0, a više doze između 2,5 i 3,5 (6). Primjenjuje se u profilaksi i liječenju venske tromboembolije i u prevenciji sustavne embolije, kod fibrilacije atrijske i kod protetičkih srčanih zalistaka (1,6).

Vrijeme mu je poluživota 35 – 45 sati. Njegovo se djelovanje neutralizira infuzijom svježe smrznute plazme, koncentratom protrombinskog kompleksa i preparatima vitamina K u trajanju od 12 do 24 sata (1,6).

Vitamin K dostupan je za oralnu primjenu ili kao ampula za intravensku primjenu (6). Vitamin K počinje djelovati nakon 6 – 12 h, a vrhunac je nakon 24 sata. Koncentrat protrombinskog kompleksa daje se za hitnu reverziju, djeluje odmah, s maksimalnim učinkom nakon 10 minuta. (9)

Dikumarol je drugi primjerak kumarinskog preparata, također antagonist vitamina K koji inhibira enzim za aktivaciju vitamina K (1).

Djelovanje varfarina i dikumarola nadzire se s pomoću PV-a i INR-a. Liječenje kumarinskim preparatima podrazumijeva redovite laboratorijske kontrole svakih 2 do 8 tjedna. Zgrušavajuće se djelovanje spušta na 20 % normalnog u prva 24 sata od početka liječenja. Potrebno je 2 do 4 dana za vraćanje krvarenja na normalu nakon prestanka uzimanja preparata kumarina (1).

Kod kumarinskih preparata, ako je INR manji od 3,5, terapiju ne treba prekidati, osim kod jako opsežnih oralnokirurških zahvata. Ako je veći od 3,5, treba je prekinuti za sve zahvate. Prekid terapije nuždan je 3 dana prije (4).

Prema priručniku za liječenje koagulopatije u kirurškim strukama, bolesnik ne treba prekidati s uzimanjem varfarina ako je INR 2 – 3. Treba imati svježe izmjereni INR ujutro. Daje se lokalni anestetik s adrenalinom. Preporučuje se lokalno aplicirati traneksamičnu kiselinu (TXA) 5 minuta, a prije šivanja još dodatno staviti lokalni hemostatik. Nakon šivanja, komprimirati gazom namočenom u TXA tijekom 30 – 60 minuta (9).

Posebno su podložni utjecaju drugih lijekova poput metronidazola, penicilina, eritromicina, cefalosporina, tetraciklina, flukonazola, ketokonazola i acetilsalicilne kiseline, koji mu pojačavaju učinak. Učinak im smanjuju barbiturati, askorbinska kiselina i dikloksacilin (1).

Od ostalih antagonista vitamina K postoje još acenokumarol i fenprokumon (9).

### 2.4.3. Inhibitori agregacije trombocita

Antitrombocitni su lijekovi osnova za sekundarnu prevenciju kod koronarne bolesti, infarkta miokarda, miokardne revaskularizacije, potom kod cerebrovaskularne bolesti (prolazni ishemijski napadaj, cerebrovaskularni inzult) i periferne arterijske bolesti. Mnogi bolesnici zahtijevaju nekoliko antitrombocitnih lijekova istodobno. Dvojna terapija uobičajena je kod implantacije stenta. Prerano ukidanje antitrombocitne terapije može uzrokovati trombozu stenta i druga teška kardiovaskularna događanja (9).

Antitrombocitni lijekovi koji ireverzibilno inhibiraju funkciju trombocita jesu acetilsalicilna kiselina, tiklopidin, tikagrelor, klopido­grel i prasugrel. Nakon prekida liječenja potrebno je 7 – 10 dana za potpuni opravak trombocita (9).

Lijekovi koji reverzibilno inhibiraju funkciju trombocita jesu dipiradamol i nesteroidni antireumatici, čije poluvrijeme eliminacije varira od 2 do 20 sati (9).

#### *Acetilsalicilna kiselina ( Andol®, Aspirin®, Cardiopirin® )*

Učinak temelji na ireverzibilnoj inhibiciji ciklooksigenaze 1 (COX 1) u trombocitima i time sprječavaju sintezu tromboksana (7). Učinkovita je u dozama 50 – 100 mg/dan (9). Smanjuje i otpuštanje trombocita iz koštane srži, ali to dolazi do izražaja tek u većim dozama (4). Osim antikoagulantnoga djelovanja, ima i protuupalno, antipiretičko i analgetičko djelovanje (7).

Nakon prestanka konzumacije acetilsalicilne kiseline vrijeme krvarenja smanjuje se sljedećih 4 - 7 dana, koliko je potrebno da se stvore novi trombociti (7).

Kao nuspojava navodi se podraživanje želučane sluznice u pojedinih pacijenata. Na tržištu postoji puferirana acetilsalicilna kiselina (Andol®) i preparati koji se apsorbiraju tek u crijevu te time manje podražuju želučanu sluznicu (Cardiopirin®). Kao nuspojava navodi se i alergijska reakcija te nastajanje Reyeova sindroma (akutna progresivna neupalna encefalopatija) u djece mlađe od 12 godina (7).

Kao monoterapija upotrebljuje se kod utvrđene koronarne bolesti u kojoj je profilaktična doza 75 mg na dan. Pri akutnom koronarnom sindromu preporučuje se dvojna terapija u kojoj se kombinira 75 – 100 mg ASK-a u kombinaciji sa 75 mg klopidogrela ili 2 x 90 mg tikagrelora na dan. Dvojni se terapija preporučuje i u bolesnika kojima je postavljen stent (8).

Nije potrebno prekidati terapiju za uobičajene stomatološke i oralnokirurške zahvate. Ako se već i mora prekinuti (u dogovoru s hematologom), to mora biti najmanje 5 dana prije zahvata (4).

### ***Dipiridamol (Persantin®)***

Inhibira enzim fosfodiesterazu koji fiziološki razgrađuje ciklični adenzindifosfat (cADP). Time dolazi do nakupljanja cADP-a u trombocitima, postoji manjak ADP-a i time se sprječava agregacija trombocita kao odgovor na povećane količine ADP-a. Ne stvara se trombocitni čep. Osim antikoagulantnog učinka, uzrokuje i dilataciju krvnih žila. Njegov pojačani dilatacijski učinak može se neutralizirati aminofilinom (11).

### ***Tienopiridini: tiklopidin ( Tagren® ), klopidogrel ( Plavix®, Zyllt® ) i prasugrel***

Tiklopidin i klopidogrel ireverzibilno sprječavaju ADP da se veže za svoj P2Y<sub>12</sub> receptor na trombocitima i tako posredno inhibiraju aktivaciju i agregaciju trombocita koju inducira adenzindifosfat (12,13). Također inhibiraju vezanje fibrinogena za trombocite (7). Udarna doza klopidogrela (300 – 600 mg/dan) uzrokuje maksimalnu inhibiciju trombocita unutar 12 – 15 sati (9).

Prasugrel je najnoviji i visokopotentan antitrombocitni lijek. Da bi se vezao za gore navedeni receptor, mora se metabolizirati u aktivni metabolit (9).

U slučajevima povećanog rizika od krvarenja klopidogrel treba obustaviti, ali ne više od 5 dana. Kod prasugrela to razdoblje ne bi trebalo biti dulje od 7 dana (9).



***Ticagrelor ( Brilinta®, Brilique®, Possia® )***

Za razliku od tienopiridina, nukleozid ticagrelor djeluje izravno blokirajući reverzibilno, nekompetitivno P2Y<sub>12</sub> receptor. Dovodi do brže, veće i čvršće P2Y<sub>12</sub> inhibicije nego klopido­grel (9,14).

#### 2.4.4. Novi antikoagulantni lijekovi

Sve donedavno jedina dostupna antikoagulantna terapija bili su antagonisti vitamina K. Međutim, suočeni smo s brojnim nedostacima takve terapije, a to su interakcije s hranom i lijekovima, spori početak i prestanak djelovanja, kao i potreba za stalnim nadziranjem učinka radi modifikacije doze. Novi oralni antikoagulantni lijekovi (NOAK) u istraživanjima su se pokazali superiorni varfarinu u prevenciji ishemijskoga moždanog udara, sustavne embolije i pri manjku incidentnih velikih krvarenja. Prednosti su navedenih lijekova fiksno doziranje, predvidivi učinak, manje interakcije s drugim lijekovima i hranom te brzi početak djelovanja. Jedna od velikih prednosti svih NOAK-a jest predvidiva farmakodinamika, zbog čega nisu potrebni laboratorijsko nadziranje ni titiranje doze. Međutim, apsolutno su kontraindicirani u bolesnika s mehaničkim valvulama i umjerenom ili teškom mitralnom stenozom (15).

Trenutačno su na tržištu četiri lijeka, od kojih su tri dostupna u Hrvatskoj – dabigatran, apiksaban, rivaroksaban i edoksaban. Dijele se u dvije skupine prema načinu djelovanja (15):

1. inhibitor trombina (dabigatran),
2. inhibitori aktiviranog čimbenika Xa (apiksaban, edoksaban, rivaroksaban).

#### ***Dabigatran ( Pradaksa® )***

Trombin je završni čimbenik koagulacije pa tako i idealan ciljni faktor antikoagulantnih lijekova. Za razliku od kumarinskih preparata koji imaju ograničen kapacitet inhibiranja trombina vezanog s fibrinom, direktni inhibitori trombina podjednako inhibiraju slobodni trombin, kao i onaj vezan s fibrinom (10,16).

Dabigatran eteksilat jest prolijek kojeg jetrene esterase pretvaraju u aktivni oblik dabigatran. Djeluje preko reverzibilnog, kompetitivnog vezivanja na aktivnom mjestu trombina. On je stoga selektivni, reverzibilni, direktni inhibitor trombina (15). Ima i antitrombocitni učinak (9).

Jedno od ograničenja svih NOAK-a pa tako i dabigatrana jest nužnost procjene bubrežne funkcije prije uvođenja lijeka u terapiju. Ne smije se ordinirati u bolesnika kojima je klirens kreatinina niži od 15 mL/min i kojima je potrebno liječenje dijalizom (15).

Idarucizumab (Praxbind®) fragment je humaniziranoga monoklonalnoga protutijela koji se specifično veže za dabigatran i njegove metabolite te neutralizira njegovu aktivnost. Njegova primjena neposredno i potpuno poništava antikoagulantni učinak dabigatrana te je visoko specifičan. Već unutar nekoliko minuta postiže se potpuna reverzija antikoagulantnog učinka dabigatrana (17).

Velika prednost dabigatrana jest mali broj interakcija s drugim lijekovima, no preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni s inhibitorima P-glikoproteina zbog kompetitivnog učinka. Dabigatran je na tržištu dostupan kao tableta od 75, 110 ili 150 mg te se primjenjuje dvaput na dan (10).

### ***Apiksaban ( Eliquis® )***

Apiksaban je potentan, reverzibilan, direktni inhibitor slobodnog i protrombinazom vezanog čimbenika Xa, kao i aktivirane protrombinaze (10,15). Opisanim mehanizmima indirektno inhibira stvaranje tromba inhibirajući proces stvaranja trombina. Iako inhibicija čimbenika Xa umanjuje stvaranje trombina, to ne utječe na aktivnost stvorenog trombina, a očuvanom trombinskom aktivnošću ne narušava se hemostatički mehanizam, što znači da se ne povećava rizik od krvarenja (15).

Maksimalna se koncentracija postiže oko 3 sata nakon uzimanja, a vrijeme mu je poluraspada između 8 i 13 sati. Bioraspoloživost mu je oko 45 %. Sama apsorpcija ne ovisi o uzetoj hrani, a pokazano je da ne utječe na aktivnost enzima P450, što dovodi do manje vjerojatnosti za interakciju s drugim lijekovima. Najvećim se dijelom eliminira bilijarno-fekalnim putem (55 %) te je stoga u povoljnom položaju u bubrežnih bolesnika (15). Dolazi kao tableta od 2,5 ili 5 mg koja se primjenjuje dvaput na dan (10).

### ***Rivaroksaban ( Xarelto® )***

Rivaroksaban je peroralni, reverzibilni, izravni inhibitor čimbenika Xa (15). Inhibicija F Xa uzrokuje prekida i vanjskoga i unutarnjeg puta zgrušavanja, čime se sprječava stvaranje trombina. Inhibira slobodni i za fibrin vezani F Xa. Ne djeluje na trombocitnu funkciju (9).

Njegova je peroralna bioraspoloživost 80 – 100 %, no ovisi o unosu hrane te se stoga mora uzimati uz obrok. Gotovo 90 % rivaroksabana u plazmi vezano je za proteine, a oko 2/3 lijeka metabolizira se u jetri. Stoga se uporaba lijeka ne preporučuje u jetrenih bolesnika (15). Jednako je tako kontraindiciran pri teškoj bubrežnoj insuficijencije, pri uporabi azolnih antimikotika ili HIV proteaza inhibitora te u mlađih od 18 godina, u trudnoći i tijekom dojenja (10). Rivaroksaban ne iziskuje redovito kontroliranje hemostatičkih parametara, a kontrola bubrežne funkcije preporučena je svakih 3 – 12 mjeseci (15).

Poluvijek rivaroksabana ovisi o bubrežnoj funkciji i o dobi bolesnika (5 – 9 sati u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom koji su mlađi od 40 godina, 11 – 13 sati u starijih bolesnika). 36 % rivaroksabana eliminira se nepromijenjeno putem bubrega (14). Nema svog antidota, a za reverziju može se dati rekombinantni F VIIa ili koncentrat protrombinskog kompleksa (9).

Rivaroksaban i varfarin imaju prednost zbog toga što se uzimaju jednom na dan nasuprot apiksabanu i dabigatranu koji se uzimaju dvaput na dan (15). Primjenjuju se u dozi od 10 mg za prevenciju venske tromboembolije u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena. U dozi od 15 ili 20 mg rabe se za prevenciju moždanog udara i sustavne embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske koje imaju jedan ili više čimbenika rizika te za liječenje i prevenciju duboke venske tromboze i plućne embolije (10).

### ***Endoksaban***

Endoksaban je inhibitor čimbenika Xa. Brzo se apsorbira te postiže maksimalne koncentracije u plazmi nakon 1 – 2 sata, a 50 % lijeka izlučuje se bubrežnim putem (15).

Primjenjuje se u dozi od 60 mg jednom na dan. Nije registriran u Hrvatskoj.

#### **2.4.5. Fibrinolitici**

Fibrinolitici su sredstva koja razgrađuju i otapaju trombe. Razgrađuju fibrin s pomoću proteolitičkog enzima plazmina. Nastanak plazmina iz prekursora plazminogena potiču:

- streptokinaza (protein streptokoka)
- urokinaza (endogena tvar)
- alteplaza (tkivni aktivator plazminogena).

Rabe se kod infarkta miokarda (unutar 12 sati) i moždanog infarkta (unutar 3 sata). Kompetitivni antagonist plazminogena jest traneksamična kiselina (7).

## 2.5. HEMOSTATICI

Krvarenje alveole nakon ekstrakcije zuba može biti produljeno ili naknadno. Produljeno je krvarenje ono koje ne prestaje ni nakon 20 minuta od vađenja zuba. Uzroci tome mogu biti lokalni i opći (18).

Od lokalnih faktora najčešće su zastupljeni lokalna upala i oštećenje veće krvne žile. Od općih faktora uzroci mogu biti hipertenzija, poremećaji fiziološke hemostaze, bolesti jetre, deficit vitamina K, pomanjkanje ionskog kalcija, hipovitaminoza C, hemofilija, trombocitopenija i/ili trombocitopatija, splenomegalija, dijabetes itd. (18).

Naknadno krvarenje nastaje 24 sata nakon ekstrakcije zuba. Uzrokuju ga infekcija i gnojni raspad ugruška ili traumatska ozljeda koaguluma (18).

Hemostatici su sredstva kojima se zaustavlja krvarenje iz kapilara i malih krvnih žila. Razlikujemo opće i lokalne hemostatike (7).

Od općih hemostatika najdjelotvorniji su transfuzija svježe krvi i frakcija proteina plazme. Etamsilat je hemostatik koji povećava broj trombocita i njihovu adhezivnost. Vitamin K rabi se kada postoji manjak protrombina, a vitamin C kada je povećana propusnost kapilara (7).

Lokalni hemostatici zaustavljaju krvarenje na mjestu primjene. Tu se ubrajaju (7):

- mehanička sredstva (zavoji, tamponada jodoform gazom)
- šavovi
- adrenalin
- adstringensi (tanin, aluminij-kalij-sulfat, aluminijev-klorid, cinkov-klorid)
- cinkov oksid s eugenolom
- želatinske spužvice (Gelatamp®)
- fibrinsko ljepilo
- traneksamična kiselina (Cyklokapron®)
- epsilon – aminokapronska kiselina
- oksidirana celuloza.

Želatinske spužvice imaju veliku moć apsorpcije tekućine, zbog čega bubre, povećavaju volumen i stvaraju kompresiju na stijenke alveola. Djeluju poput fibrinske mrežice jer imaju mnogo šupljina u koje se odlažu krvni elementi i trombociti. Dijelom se resorbiraju, a dijelom vezivno organiziraju zajedno s krvnim ugruškom. Imaju oblik kockica i slažu se u alveolu jedna na drugu od dna do vrha alveole. Preporučljivo ih je dodatno fiksirati „madrac-šavom” (18).

Fibrinsko ljepilo u sastavu sadržava fibrinogen i rekombinantni humani trombin (7).

Traneksamična kiselina je preparat koji sprječava proteolitičku razgradnju fibrina zaustavljajući aktivaciju plazminogena u plazmin (9). Primjenjuje se lokalno kao 4,8 %-tna otopina kojom nakon zahvata pacijenti ispiru usta tijekom nekoliko dana ili se stavlja lokalno na želatinske spužvice koje se potom umeću u ranu. Prednosti su joj jednostavnost, učinkovitost i beznačajna sustavna apsorpcija (6).

Epsilon-aminokapronska kiselina kompetitivno inhibira aktivaciju plazminogena u plazmin te time razgradnju fibrina (9).

Ciklonamid ubrzava stvaranje tromboplastina i tako stimulira spontanu hemostazu. Ne mijenja protrombinsko vrijeme pa nema opasnosti od tromboze. Djeluje i na endotel kapilare smanjujući patološki povećanu propustljivost i fragilnost. Najbolje djeluje primijenjen intravenski (18).

## 2.6. INTERAKCIJE ANTIKOAGULANTNIH I DRUGIH LIJEKOVA

Za stomatologa je vrlo važno poznavati interakcije između pojedinih skupina lijekova. Stoga se ovdje navode najvažnije interakcije koje mogu pojačavati ili smanjivati učinak antikoagulantnih lijekova (7).

Pojačani učinak antikoagulantnih lijekova uzrokuju:

- salicilati
- cimetidin (antagonista H<sub>2</sub>-receptora)
- kloramfenikol, metronidazol, ciprofloksacin, cefalosporini te kombinacija sulfonamida i trimetoprima (antibiotici)
- acetilsalicilna kiselina.

Smanjiti učinak antikoagulantnih lijekova mogu:

- kortikosteroidi
- oralni kontraceptivi
- penicilin
- karbamazepin (antiepileptik)
- barbiturati
- rifampicin (antibiotik).



### **3. RASPRAVA**

U randomiziranom kliničkom RE-LY istraživanju s razdobljem praćenja od dvije godine uspoređen je dabigatran u dozi od 110 i 150 mg s varfarinom. Dabigatran se u objema dozama pokazao neinferiornim u usporedbi s dobro kontroliranim varfarinom (INR od 2,0 – 3,0) u prevenciji moždanog udara, uz napomenu da je doza od 150 mg bila učinkovitija od varfarina. Također je dabigatran u objema dozama pokazao manju incidenciju svih velikih krvarenja u usporedbi s varfarinom (19).

Ipak, važno je napomenuti da je dabigatran u dozi od 150 mg pokazao veću incidenciju gastrointestinalnih krvarenja u odnosu prema varfarinu, kao i činjenicu da su bolesnici na varfarinu imali manju incidenciju infarkta miokarda u usporedbi s onima koji su primali dabigatran (20).

S obzirom na ASK, terapija apiksabanom pokazala je znatnu redukciju stope cerebrovaskularnog infarkta i sustavne embolizacije, dok se nije pokazala znatna redukcija ukupne smrtnosti i stopa klinički značajnih krvarenja (21).

Istraživanje ARISTOTLE pokazalo je superiornost apiksabana prema varfarinu u prevenciji cerebrovaskularnog infarkta i sustavne embolizacije. Također je pokazalo znatnu redukciju ukupne smrtnosti, a i stopa klinički značajnog krvarenja bila je manja (22).

Rivaroksaban se pokazao neinferiornim varfarinu uspoređujući stope pojavljivanja moždanog udara ili sustavne tromboembolije, kao i znatnog krvarenja. Bolesnici na rivaroksabanu imali su manju stopu hemoragijskoga moždanog udara kao i intrakranijalnoga krvarenja s obzirom na bolesnike liječene varfarinom. Smanjenje učestalosti infarkta miokarda u bolesnika liječenih rivaroksabanom nije bilo statistički značajno (23).

Endoksaban je, prema istraživanjima, u prevenciji ishemijskoga moždanog udara i sustavne embolije bio neinferioran u odnosu prema varfarinu, a, s obzirom na pojavu velikih krvarenja, bio je superioran (24).

U provedenom istraživanju o utjecaju varfarina na krvarenje tijekom oralnokirurškog zahvata, nije dokazan pojačan rizik od krvarenja pri jednostavnim i multiplim ekstrakcijama zubi povezan s regularnom dozom varfarina (25).

Također nije dokazan ni pojačan rizik od krvarenja pri invazivnijim dentalnim zahvatima u pacijenata na jednom ili dvama antitrombocitnim lijekovima (26).

American Dental Association u svojim preporukama navodi nepotrebnost prekidanja antikoagulantne terapije svagdje gdje su dovoljne lokalne mjere hemostaze. U pacijenata s visokim rizikom za krvarenje, nužno je konzultirati se s pacijentovim hematologom prije bilo kakve modifikacije doze lijeka. Svaki prekid terapije donosi veliku opasnost od sustavne tromboembolije te moždanog i srčanog infarkta (27).

Kod primjene novih, specifično ciljajućih antikoagulantnih lijekova, jednostavniji zahvati poput ekstrakcije 1 – 3 zuba, parodontna kirurgija, incizija apscesa, postavljanje implantata, resekcija apeksa, alveoloplastika ne zahtijevaju prekidanje terapije. Međutim, savjetuje se da pacijenti ne uzimaju lijekove 1 – 3 sata neposredno prije kirurškog zahvata (27).

Pri zahvatima visokorizičnim za krvarenje kao što su multiple kirurške ekstrakcije, zahtjevniji oralnokirurški zahvati, operacije tumora glave i/ili vrata, preporučuju se multidisciplinarni pristup i konzultacije s pacijentovim hematologom u vezi s mogućim prekidom terapije 2 – 5 dana prije zahvata (27).

Jedinstveno pravilo za antagoniste vitamina K i antitrombocitne lijekove kaže da se oni ne ukidaju prije dentalnih zahvata. Preporučljivo je nastaviti uzimati propisane doze aspirina i varfarina radi prevencije srčanog ili moždanog udara. Pacijenti čiji je INR jednak ili manji od 3 mogu normalno nastaviti uzimati svoju propisanu dozu lijeka prije zahvata. Svaka nedoumica oko potrebe ukidanja određene terapije zahtijeva konzultacije s pacijentovim terapeutom koji liječi osnovnu bolest (27).

S obzirom na to da su novi antikoagulantni lijekovi kratko dostupni na tržištu te prema tome nedostaje još dovoljno kliničkog iskustva, nad njima se provode brojna istraživanja o utjecaju na opseg krvarenja tijekom kirurških zahvata. Sam susret s pacijentom koji je na terapiji tim lijekovima, može u doktora dentalne medicine izazvati nelagodu i nedoumice u vezi s postupanjem prema takvom pacijentu. Međutim, s obzirom na to da je istraživanjima dokazano da dabigatran ima manji rizik od krvarenja od varfarina (28), pri manjim oralnokirurškim zahvatima preporučuju se iste mjere opreza kao i pri uporabi varfarina (29).

#### **4. ZAKLJUČAK**

Suvremeni svjetski protokoli više ne preporučuju skidanje pacijenata s antikoagulantne terapije prije oralnokirurških zahvata ako su vrijednosti INR-a unutar terapijskih vrijednosti. Zahvati se mogu izvesti uz primjenu lokalnih hemostatskih mjera.

Primjenom varfarina ili heparina uvijek postoji mogućnost prekomjerne koagulacije i posljedične tromboze, s jedne, ili preslabe koagulacije i opasnosti od krvarenja, s druge strane. Zbog toga je prijeko potrebno redovito praćenje jednostavnim laboratorijskim testovima kao što su PV, INR ili APTV. U svim oralnokirurškim zahvatima koji izazivaju krvarenje postoji mogućnost produljenoga krvarenja. Zbog toga je nužno na sam dan zahvata ili dan prije provjeriti koliki je INR. Manji oralnokirurški zahvati se mogu provesti bez prilagođivanja doze varfarina ako je INR manji od 3,5 (uz primjenu topikalnih i lokalnih mjera hemostaze). Ako je INR viši od 3,5, zahvat se odgađa dok se INR kontrolirano ne smanji.

U pacijenata s nasljednim manjkom jednog od koagulacijskih faktora, neinvazivni postupci poput pleksusne ili intraligamentarne anestezije, endodontskog zahvata i konzervativnih zahvata mogu se obaviti bez primanja vanjskih nadomjesnih koagulacijskih faktora. Pri invazivnijim postupcima kao što su provodna anestezija i parodontološka terapija, te kirurški zahvati potrebno je konzultirati se s hematologom koji će pacijentu odrediti nadomjestak potrebnog faktora. Poželjno je mjerama lokalne hemostaze pospješiti nastanak ugruška i pacijenta naručiti na kontrolni pregled za 1 – 2 dana. Za postoperativno smanjenje boli preporučuje se paracetamol, a poželjno je izbjegavati aspirin i većinu preostalih nesteroidnih analgetika.

Pri većim oralnokirurškim, tj. maksilofacijalnim zahvatima, gdje postoji mogućnost komplikacija kao što je prekomjerno krvarenje, postoji potreba za prekidanjem antikoagulantne terapije.

## **5. LITERATURA**

1. Greenberg MS, Glick M. Burketova oralna medicina: dijagnoza i liječenje. 10. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. 658 p.
2. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija: udžbenik. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. 1089 p.
3. Wikipedia [Internet]. City unknown: Wikipedia; 2016. Autacoid; 2016 December 30 [cited 2018 April 17];[about 1 screen]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Autacoid>
4. Klarić E, Filipović-Zore I. Ekstrakcija zuba kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji. Sonda. 2009;10(19):28-32.
5. Par M, Španović N, Filipović-Zore I. Rizični pacijenti (II.dio). Sonda. 2009;10(19):68-70.
6. Hrvatska znanstvena bibliografija [Internet]. Zagreb: Hrvatska veterinarska komora; 2001. Hemostaza i laboratorijski testovi; 2001 October 20 [cited 2018 April 18];[about 1 screen]. Available from: <http://bib.irb.hr/prikazi-rad?rad=100501>
7. Linčir I. i sur. Farmakologija za stomatologe. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. 465 p.
8. Genera [Internet]. Sveta Nedjelja: Genera grupa; 2018. Kako primjenjivati antikoagulantne i antitrombocitne lijekove u svakodnevnoj praksi; date unknown [cited 2018 April 16];[about 2 screens]. Available from: [http://www.genera.hr/hr/36/kako-primjenjivati-antikoagula/#.Wo\\_qJajiaUm](http://www.genera.hr/hr/36/kako-primjenjivati-antikoagula/#.Wo_qJajiaUm)
9. 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.
10. Komar K, Kovačić I, Filipović-Zore I. Novi lijekovi u antikoagulantnoj terapiji:što doktor dentalne medicine treba znati. Sonda. 2014;15(28): 38-42.
11. Brown DG, Wilkerson EC, Love WE. A review of traditional and novel oral anticoagulant and antiplatelet therapy for dermatologists and dermatologic surgeons. J Am Acad Dermatol. 2015;72(3):524–34.

12. Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, Li G, England L, Ramakrishnan V, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature*. 2001; 409(6817):202–7.
13. The Drugs.com [Internet]. Auckland: The Drugs.com editorial team; 2017. Clopidogrel patient tips; 2017 August 15 [cited 2018 April 16];[about 3 screens]. Available from: <https://www.drugs.com/tips/clopidogrel-patient-tips>
14. The Drugs.com [Internet]. Auckland: The Drugs.com editorial team; 2018. Ticagrelor; 2018 March 25 [cited 2018 April 16];[about 18 screens]. Available from: <https://www.drugs.com/ppa/ticagrelor.html>
15. Manola Š, Radeljić V, Pavlović N, Golubić K, Zeljković I. Fibrilacija atriya i novi antikoagulansi. *Medix*. 2016;22:112-6.
16. Župančić Šalek S, Noban A, Pulanić D. Novi antikoagulantni lijekovi. *Med flum*. 2011;47(4):366-9.
17. Pollack CVJr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511-20.
18. Miše I. i sur. *Oralna kirurgija*. 3.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 1991. 443 p.
19. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
20. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131(2):157-64.
21. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17.



22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
23. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
24. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104.
25. 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.
26. Napenas JJ, Oost FC, DeGroot A, et al. Review of postoperative bleeding risk in dental patients on antiplatelet therapy. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115(4):491-9.
27. American Dental Association [Internet]. Chicago: ADA Science Institute; 2018. Anticoagulant and antiplatelet medications and dental procedures; 2018 March 15 [cited 2018 April 16];[about 7 screens]. Available from: <https://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/anticoagulant-antiplatelet-medications-and-dental->
28. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010;103(6):1116-27.
29. Firriolo FJ, Hupp WS. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulant and their implications for management of dental patients. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(4):431-41.

## **6. ŽIVOTOPIS**

Patricija Peulić rođena je i odrasla u Zagrebu. Pohađala je OŠ Sesvete te II. gimnaziju u Zagrebu. Godine 2012. upisuje Stomatološki fakultet u Zagrebu, koji završava u roku 2018. godine. Za vrijeme svojeg studija bavila se brojnim fakultetskim i izvanfakultetskim aktivnostima. Bila je član Studentske sekcije za restaurativnu stomatologiju i endodonciju. Predavala je na 1. Kongresu Stomatološkog fakulteta te volontirala u dentalnim kampovima na otoku Zanzibaru u državi Tanzaniji u Africi. Tijekom svojega studentskog života radila je kao dentalni asistent u brojnim ordinacijama.