

ANTICOAGULANTELE ORALE NOI ÎN PRACTICA MEDICULUI STOMATOLOG

Oleg Zănoagă,
dr. št. med., conf. univ.

Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială și
implantologie orală „Arsenie Gușan”
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Scopul studiului a fost de a efectua o analiză a datelor literaturii de specialitate privind noii agenți anticoagulanți orali, proprietățile farmacologice, avantajele și dezavantajele acestor preparate în comparație cu antagoniștii de vitamină K. Numeroasele interacțiuni medicamentoase și interacțiunea cu diverse produse alimentare, necesitatea monitorizării frecvente a efectului anticoagulant fac ca utilizarea pe termen lung a antagoniștilor de vitamină K (acenocumarol, warfarină) să fie dificilă. Prin urmare, au apărut anticoagulante orale noi (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban), care blochează selectiv factorii cheie în cascada coagulării, cu mai multe proprietăți farmacocinetice previzibile, eficacitate și siguranță superioară în tratamentul și profilaxia secundară a trombo-embolismului venos. Apariția noilor anticoagulante orale impune cunoașterea de către medicii stomatologi a proprietăților farmacologice ale acestor preparate. Sunt necesare studii clinice suplimentare bazate pe dovezi pentru a stabili managementul pre- și postoperator al pacienților aflați pe fondal de anticoagulante orale noi supuși intervențiilor chirurgicale orale.

Cuvinte cheie: antivitaminalele k, anticoagulante orale noi, tromboembolism venos.

Introducere

Antagoniștii de vitamină K (acenocumarol, warfarină) au reprezentat timp de peste 60 de ani singura opțiune de tratament anticoagulant oral în scopul prevenirii evenimentelor trombo-embolice [1]. La acești pacienți este obligatorie monitorizarea frecventă a tratamentului anticoagulant pentru a ști în permanență care este necesarul individual de medicament pentru obținerea efectului terapeutic, influența potențială asupra coagulării a altor factori asociați și care este riscul de hemoragie apreciabil când anticoagularea depășește limitele terapeutice. În acest scop, efectul anticoagulant al acestor preparate se apreciază prin monitorizarea timpului de protrombină, reprezentat de Raportul Internațional Normalizat, denumit (în engleză) *International Normalized Ratio* (INR) [2,3]. Nivelul terapeutic al anticoagulării depinde de

NEW ORAL ANTICOAGULANTS IN DENTAL PRACTICE

Oleg Zănoagă,
doctor of medicine, associate professor

Department of Oral and Maxillofacial Surgery and
Oral Implantology „Arsenie Gușan”
Nicolae Testemițanu PI SUMPh

Summary

The purpose of the study was to conduct an analysis of the literature data on new oral anticoagulant agents, their pharmacological properties, the advantages and disadvantages of these drugs as compared to vitamin K antagonists. Numerous drug and food interactions, the need for frequent monitoring of the anticoagulant effect, makes long-term use of vitamin K (acenocumarol, warfarin) antagonists difficult. Therefore, new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) have emerged, which selectively block key factors in the coagulation cascade, with more predictable pharmacokinetic properties, higher efficacy and safety of the treatment and secondary prophylaxis of venous thromboembolism. The appearance of the new oral anticoagulants requires the dentists to know the pharmacological properties of these preparations. Further evidence-based clinical studies are needed to establish the pre- and post-operative management of patients on new oral anticoagulants undergoing oral surgery.

Keywords: antivitamin K, new oral anticoagulants, venous thromboembolism.

Introduction

Vitamin K (acenocumarol, warfarin) antagonists have been the only oral anticoagulant treatment option for over 60 years to prevent thromboembolic events [1]. In these patients, frequent monitoring of anticoagulant treatment is mandatory in order to know the individual dose of drug needed to achieve the therapeutic effect, the potential influence on the coagulation of other associated factors and the appreciable risk of bleeding when the anticoagulation exceeds the therapeutic limits. For this purpose, the anticoagulant effect of these drugs is assessed by monitoring the prothrombin time, represented by the International Standardized Report, called the *International Normalized Ratio* (INR) [2,3]. The therapeutic level of anticoagulation depends on the indication for which it is administered and the INR values (in most clinical cases) vary within 2.0–4.0. However, sometimes (in patients with first episode

indicația pentru care se administrează și valorile INR-lui (în majoritatea situațiilor clinice) variază în limitele 2,0-4,0. Însă, uneori (la pacienții cu un prim episod neprovocat de tromboza venoasă profundă sau embolism pulmonar, după primele 3 luni de tratament, în cazul în care nu este posibilă testarea INR-lui la interval de 4 săptămâni pentru monitorizarea tratamentului; prevenția primară a infarctului miocardic la pacienții cu risc crescut), intervalul terapeutic al INR-lui este în limitele 1,5-1,9. Cu cât INR-ul e mai înalt, cu atât hipocoagularea e mai pronunțată și prin urmare complicațiile hemoragice sunt mai frecvente, mai periculoase și invers, cu micșorarea valorilor INR-lui sub limitele diapazonului terapeutic crește riscul de apariție a evenimentelor tromboembolice. Frecvența măsurării INR-lui trebuie să fie: zilnică de la instituirea tratamentului și până la obținerea valorii dorite a INR-lui, cel puțin 2 zile la rând; săptămânală în prima lună de tratament; lunară în perioada următoare de tratament. Astfel, un inconvenient major al inhibitorilor de vitamină K (acenocumarol, warfarină) este necesitatea monitorizării frecvente a efectului anticoagulant.

Complicațiile frecvente ale tratamentului cu antivitamine K au condus la necesitatea apariției unor anticoagulante orale noi, cu efect selectiv asupra anumitor factori ai coagulării, cum sunt factorii Xa și IIa (trombină). Astfel, în prezent, se utilizează două tipuri de anticoagulante orale: antivitamine K, care necesită monitorizarea periodică a INR-ului și anticoagulantele de generație mai nouă, care nu necesită monitorizarea INR-ului.

Deși, în general, inițierea tratamentului anticoagulant oral, fie cu antivitamine K, fie cu anticoagulante orale noi, se face de către medicul specialist cardiolog, internist, neurolog sau medicul de familie, stomatologul trebuie să cunoască proprietățile farmacologice ale acestor preparate și posibilele complicații care pot apărea în timpul sau după tratamentul stomatologic. De aceea, a devenit necesară cunoașterea de către medicii stomatologi a anticoagulantelor orale noi, în scopul asigurării unui tratament eficient, sigur și cu minimum de complicații care pot apărea.

Scopul studiului — de a prezenta datele recente din literatura de specialitate despre anticoagulantele orale noi și de a analiza avantajele și dezavantajele acestora în comparație cu cele ale antivitaminelor K.

Material și metode

Pentru realizarea studiului respectiv au fost analizate diverse surse bibliografice cu referire la medicația anticoagulantă de generație nouă, inclusiv protocoalele clinice naționale și internaționale de specialitate.

Rezultate și discuții

În prezent sunt disponibile două clase de anticoagulante orale noi: inhibitori de trombină (dabigatran) și inhibitori de factor Xa (rivaroxaban, apixaban,

not caused by deep vein thrombosis or pulmonary embolism, after the first 3 months of treatment, if it is not possible to test the INR over 4 weeks in order to monitor the treatment; primary prevention of myocardial infarction in patients at high risk) the therapeutic range of the INR is within 1.5–1.9. The higher the INR, the more pronounced the hypocoagulation and therefore the hemorrhagic complications are more frequent and dangerous; and vice versa, the decrease of the INR values below the limits of the therapeutic range results in the increase of the risk of thromboembolic events. The frequency of the INR assessment should be: daily from the treatment initiation to the desired INR value, at least 2 days in a row; weekly in the first month of treatment; monthly during the next treatment period. Thus, a major drawback of vitamin K inhibitors (acenocumarol, warfarin) is the need for frequent monitoring of the anticoagulant effect.

The frequent complications of antivitamin K treatment have led to the need for new oral anticoagulants, with a selective effect on certain coagulation factors, such as factors Xa and IIa (thrombin). Thus, at present, two types of oral anticoagulants are used: antivitamins K, which require regular monitoring of the INR and newer generation anticoagulants, which do not require the INR monitoring.

Although, in general oral anticoagulant treatment, either with antivitamins K or new oral anticoagulants, is initiated by the cardiologist, internist, neurologist or family doctor, the dentist must know the pharmacological properties of these preparations and the possible complications that may occur during or after dental treatment. Therefore, knowledge about the new oral anticoagulants is necessary for dental practitioners, in order to ensure an efficient and safe treatment with minimal complications.

Purpose of the study — to present the recent literature data on new oral anticoagulants and to analyze their advantages and disadvantages compared to those of antivitamins K.

Material and methods

In order to carry out the study, various bibliographic sources were analyzed with reference to the new generation anticoagulants, including the national and international specialized clinical protocols.

Results and discussions

Currently, two new classes of oral anticoagulants are available: thrombin inhibitors (dabigatran) and factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Unlike vitamin K inhibitors (acenocumarol, warfarin), which block the formation of several vitamin K-dependent active factors (factors II, VII, IX, and X), new oral anticoagulants block the activity of a single factor in the blood coagulation cascade [4,5,6].

edoxaban). Spre deosebire de inhibitorii de vitamina K (acencumarol, warfarină), care blochează formarea mai multor factori activi vitamina K-dependenți (factori II, VII, IX și X), anticoagulatele orale noi blochează activitatea unui singur factor în cascada de coagulare a sângelui [4,5,6].

Dabigatran

Dabigatran etexilat (denumirea comercială Pradaxa) a fost primul anticoagulant oral nou studiat și aprobat de Food and Drug Administration (FDA) în 2010 (Figura 1).

Dabigatran etexilat se administrează oral ca medicament inactiv și după conversia completă în forma sa activă (dabigatran), atinge nivelurile plasmatice maxime în 2-3 ore. Are un debut rapid de acțiune (1-2 ore), un timp de înjumătățire scurt (12-17 ore) și o excreție renală de 80%.

Dabigatran este un inhibitor puternic, competitiv, direct reversibil al trombinei. Deoarece trombina permite conversia fibrinogenului în fibrină în timpul cascadei coagulării, inhibarea acesteia previne dezvoltarea trombilor. Dabigatran inhibă de asemenea trombina liberă, trombina legată de fibrină și agregarea plachetară indusă de trombină.

Spre deosebire de antivitaminile K, dabigatran nu are interacțiuni majore cu produsele alimentare și are puține interacțiuni medicamentoase. Deși dabigatran nu interacționează direct cu antiinflamatoarele nesteroidiene, acestea ar trebui administrate cu precauție. Este de preferat de administrat analgezice. Administrarea combinată a acidului acetilsalicilic și dabigatran trebuie evitată, deoarece primul crește riscul de hemoragie. Inhibitorii pompelor de protoni (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol) reduc ușor absorbția intestinală a dabigatranului. Administrarea concomitentă a unor inductori ai glicoproteinei P (rifampicina), produc o scădere a concentrației plasmatice a dabigatranului și de aceea administrarea acestora trebuie evitată. Administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai glicoproteinei P (amiodaronă, verapamil, chinidină, ketoconazol și claritromicină) produc o creștere a concentrațiilor plasmatice de dabigatran și este necesară monitorizarea clinică atentă. Administrarea sistemică a ketoconazol, ciclosporină, itraconazol și tacrolimus este contraindicată, iar administrarea altor inhibitori puternici ai glicoproteinei P (amiodaronă, chinidină, verapamil) trebuie efectuată cu prudență.

Rivaroxaban

Rivaroxaban (denumirea comercială Xarelto) este al doilea anticoagulant oral nou aprobat de FDA (Food and Drug Administration) în 2011 și EMA (European Medicines Agency) (Figura 2).

Dabigatran

Dabigatran *etexilate* (trade name Pradaxa) was the first oral anticoagulant studied and approved by the Food and Drug Administration (FDA) in 2010 (Figure 1).

Dabigatran *etexilate* is administered orally as an inactive drug and after complete conversion to its active form (dabigatran), reaches peak plasma levels within 2–3 hours. It has a rapid onset of action (1–2 hours), a short half-life (12–17 hours) and a renal excretion of 80%.

Dabigatran is a potent, competitive and directly reversible thrombin inhibitor. As thrombin allows the conversion of fibrinogen to fibrin during the coagulation cascade, its inhibition prevents thrombus development. Dabigatran also inhibits free thrombin, fibrin-related thrombin and thrombin-induced platelet aggregation.

Unlike antivitamin K, dabigatran has no major food interactions and has few drug interactions. Although dabigatran does not interact directly with non-steroidal anti-inflammatory drugs, the latter should be administered with caution. It is preferable to administer analgesics. The combined administration of acetylsalicylic acid and dabigatran should be avoided, as the latter increases the risk of bleeding. Proton pump inhibitors (omeprazole, esomeprazole, lansoprazole) slightly reduce intestinal absorption of dabigatran. The concomitant administration of P-glycoprotein inducers (rifampicin) causes a decrease in the plasma concentration of dabigatran and therefore their administration should be avoided. The concomitant administration of potent P-glycoprotein inhibitors (amiodarone, verapamil, quinidine, ketoconazole and clarithromycin) results in increased plasma concentrations of dabigatran and careful clinical monitoring is required. The systemic administration of ketoconazole, cyclosporine, itraconazole, and tacrolimus is contraindicated, and the administration of other potent P-glycoprotein inhibitors (amiodarone, quinidine, verapamil) should be undertaken with caution.

Rivaroxaban

Rivaroxaban (trade name Xarelto) is the second new oral anticoagulant approved by the FDA (Food and Drug Administration) in 2011 and EMA (European Medicines Agency) (Figure 2).

Rivaroxaban is a direct inhibitor, with an increased selectivity of factor Xa. The inhibition of factor Xa disrupts the intrinsic and extrinsic pathways of the blood coagulation cascade, inhibiting both thrombin formation and thrombus development. Rivaroxaban does not inhibit thrombin (activated factor II) and its effects on platelets have not been demonstrated.



Fig.1. Dabigatran etexilat (Pradaxa)

Rivaroxaban este un inhibitor direct, cu selectivitate crescută, al factorului Xa. Inhibarea factorului Xa întrerupe calea intrinsecă și extrinsecă a cascadei coagulării sângelui, inhibând atât formarea trombinei cât și dezvoltarea trombilor. Rivaroxaban nu inhibă trombina (factorul II activat) și nu s-a demonstrat efectele acestuia asupra trombocitelor.

Este absorbit rapid și atinge concentrația plasmatică maximă în 2-4 ore după administrarea orală. Are un timp de înjumătățire de 9-13 ore cu clearance renal de 35%. Aproximativ două treimi din doza administrată de rivaroxaban sunt metabolizate de către ficat prin intermediul enzimelor citocromului P450. De aceea, tratamentul concomitent cu izoenzimele citocromului P450 și inhibitorii P-glicoproteinei, cum ar fi itraconazolul și voriconazolul, este contraindicat datorită unui risc crescut de sângerare. Deoarece o treime din medicament este eliminată de către rinichi, rivaroxaban este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Apixaban

Apixaban (denumirea comercială Eliquis) a fost aprobat de FDA și EMA în 2012 pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară (Figura 3).

Apixaban este un inhibitor direct, reversibil, competitiv și selectiv al factorului Xa. Apixaban nu are efecte directe asupra agregării plachetare, dar inhibă în mod indirect agregarea plachetară indusă de trombină. Prin inhibarea factorului Xa, apixaban previne formarea trombinei cât și dezvoltarea trombilor.

Este bine absorbit atingând concentrația plasmatică maximă în 1-4 ore. Este metabolizat predominant de ficat și similar cu rivaroxaban, apixabanul este contraindicat în utilizarea concomitentă cu medicamente capabile să inducă sau să inhibe enzimele citocromului P450.

Edoxaban

Edoxaban (denumirea comercială Lixiana) este un alt inhibitor reversibil al factorului Xa, aprobat de FDA în 2015, dar și de EMA (Figura 4).

Edoxaban este absorbit rapid și atinge concentrația plasmatică maximă în 1-2 ore. Până la 50% din edoxaban este eliminat de rinichi. Doza recomandată este de 60



Fig.2. Rivaroxaban (Xarelto)

It is rapidly absorbed and reaches its maximum plasma concentration within 2–4 hours after oral administration. It has a half-life of 9–13 hours with renal clearance of 35%. About two thirds of the administered dose of rivaroxaban are metabolized by the liver via cytochrome P450 enzymes.

Therefore, the concomitant treatment with cytochrome P450 isoenzymes and P-glycoprotein inhibitors, such as itraconazole and voriconazole, is contraindicated due to an increased risk of bleeding. Because one third of the drug is excreted by the kidneys, rivaroxaban is contraindicated in patients with severe renal impairment.

Apixaban

Apixaban (trade name Eliquis) was approved by the FDA and the EMA in 2012 to prevent stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation (Figure 3).

Apixaban is a direct, reversible, competitive and selective inhibitor of factor Xa. Apixaban has no direct effect on platelet aggregation, but it indirectly inhibits thrombin-induced platelet aggregation. By inhibiting factor Xa, apixaban prevents thrombin formation and thrombus development.

It is well absorbed, reaching the maximum plasma concentration in 1–4 hours. It is predominantly metabolised by the liver and similar to rivaroxaban, apixaban is contraindicated in concomitant use with drugs capable of inducing or inhibiting cytochrome P450 enzymes.

Edoxaban

Edoxaban (trade name Lixiana) is another reversible factor Xa inhibitor, approved by the FDA in 2015, as well as by the EMA (Figure 4).

Edoxaban is rapidly absorbed and reaches a maximum plasma concentration in 1–2 hours. Up to 50% of edoxaban is excreted by the kidneys. The recommended dose is 60 mg of edoxaban once daily.

Because it is a P-glycoprotein substrate, the concomitant administration with quinidine, amiodarone and verapamil will result in a significant increase in plasma levels of edoxaban. Therefore, in patients with the concomitant administration of potent glycoprotein inhibitors (verapamil or quinidine), body



Fig.3. Apixaban (Eliquis)



Fig.4. Edoxaban (Lixiana)

mg edoxaban o dată pe zi. Deoarece este un substrat pentru P-glicoproteină, administrarea concomitentă cu chinidină, amiodaronă și verapamil va duce la o creștere semnificativă a nivelului plasmatic de edoxaban. Prin urmare, la pacienții aflați în administrare concomitentă de inhibitori puternici ai glicoproteinei (verapamil sau chinidină), greutatea corporală <60 kg sau insuficiență renală moderată-severă (CrCl 50 ml / min), doza de edoxaban trebuie redusă cu 50% [7].

Așadar, în prezent, se utilizează două tipuri de anticoagulante orale: inhibitorii de vitamina K (anticoagulantele cu acțiune indirectă sau antivitaminale K) și anticoagulantele orale noi.

Cel mai frecvent utilizate anticoagulante orale sunt inhibitorii de vitamina K (Trombostop sau Sintrom, Warfarina). Aceste preparate acționează asupra factorilor coagulării dependenți de vitamina K (factori II, VII, IX și X), inactivându-i. Avantajul antivitaminelor K este prețul accesibil. Ele au însă o serie de dezavantaje: multiplele interacțiuni cu produsele alimentare (consumul în cantități mari de legume verzi, bogate în vitamina K, poate atenua efectele anticoagulante), prezența interacțiunilor medicamentoase (alcoolul, antiinflamatoarele nesteroidiene sau antiagregantele plachetare cresc riscul hemoragic); necesitatea monitorizării frecvente a efectului anticoagulant, ceea ce este foarte dificil mai ales la vârstnici nedeplasabili sau la persoanele din mediul rural aflate la distanțe mari de centrele de recoltare. Antivitaminalele K se administrează aproximativ la aceeași oră din zi, iar recoltarea de sânge pentru dozarea INR se face la 10-12 ore de la ultimă doză. Monitorizarea efectului tratamentului se realizează prin dozarea INR-lui, analiză pe care pacientul trebuie să o repete periodic la 1-3 luni, la același laborator. Pentru un tratament eficient dar sigur (cu risc redus de hemoragie) se recomandă menținerea valorii INR în limitele diapazonului terapeutic recomandat de către medicul curant de profil general (între 2-4). Este foarte important ca pacientul să-și cunoască valorile optime ale INR-ului menționate de specialist în scrisoarea medicală la externare. În funcție de valoarea optimă recomandată pentru fiecare pacient, se poate modifica puțin doza de anticoagulant dacă apar variații ale rezultatelor INR-ului. Astfel, mulți dintre pacienți trebuie să comunice frecvent cu medicul curant pentru ajustarea schemei zilnice a dozelor de trombostop sau acenocumarol. Un alt inconvenient al inhibitorilor de vitamina K, care determină sub-utilizarea lor, constă în debutul întârziat al efectului și încetarea lentă a efectului anticoagulant la oprirea tratamentului, care prelungesc de multe ori spitalizarea, și, astfel, cresc costurile de asistență medicală. În fața unei intervenții chirurgicale de urgență, efectul lent reversibil al cumarinicelor impune utilizarea vitaminei K, suplimentată cu transfuzii de plasmă proaspătă sau concentrat de protrombină, în funcție de urgența situației.

weight <60 kg or moderate-severe renal impairment (CrCl 50 ml / min), the dose of edoxaban should be reduced by 50% [7].

Therefore, at present, two types of oral anticoagulants are used: vitamin K inhibitors (indirect-acting anticoagulants or antivitamin K) and new oral anticoagulants.

The most commonly used oral anticoagulants are vitamin K inhibitors (Trombostop or Sintrom, Warfarin). These preparations act on vitamin K-dependent coagulation factors (factors II, VII, IX and X), inactivating them. The advantage of antivitamin K is the affordable price. However, they have a number of disadvantages: multiple interactions with food (consumption of large quantities of green vegetables, rich in vitamin K, can mitigate the anticoagulant effects), the presence of drug interactions (alcohol, non-steroidal anti-inflammatory or antiplatelet agents increase the bleeding risk); the need for frequent monitoring of the anticoagulant effect, which is very difficult especially in immobile elderly patients or people in rural areas at big distances from the blood collection centers. Antivitamin K are administered at approximately the same time of day, and blood is collected for the INR assessment 10-12 hours after the last dose.

The treatment effect is monitored by the INR dosing, an analysis that the patient must periodically repeat, every 1-3 months in the same laboratory. For an effective but safe treatment (reduced bleeding risk), it is recommended to keep the INR value within the limits of the therapeutic range recommended by the general practitioner (between 2-4). It is very important for the patient to know the optimal values of the INR mentioned by the specialist in the medical record upon discharge. Depending on the optimal value recommended for each patient, the dose of anticoagulant may be slightly modified if variations in the INR results occur. Thus, many patients need to frequently contact their GP to adjust the daily dosing schedule of trombostop or acenocumarol. Another drawback of vitamin K inhibitors, which causes their underutilization, is the delayed onset of the effect and the slow cessation of the anticoagulant effect upon stopping treatment, which often prolong hospitalization, and thus increase the costs of medical care. In emergency surgery, the slow reversible effect of coumarins requires the use of vitamin K, supplemented with fresh plasma transfusions or prothrombin concentrate, depending on the urgency of case.

The second option entails the new generation anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) which are more commonly used in the world. They have a number of advantages [8,9,10]: routine monitoring of the INR is not required; fixed drug dose; predictable anticoagulant effect; favorable pharmacological properties (rapid onset of action, reduced adverse reactions, reduced drug interactions, rapid elimination); lack of interaction with food. It is very important to avoid the consumption

Ca a doua opțiune, din ce în ce mai frecvent utilizată în lume, sunt anticoagulantele de generație mai nouă (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Acestea au un șir de avantaje [8,9,10]: nu necesită monitorizare de rutină a INR-lui; utilizarea unei doze fixe de medicament; efect anticoagulant predictibil; posedă proprietăți farmacologice favorabile (debut rapid de acțiune, reacții adverse reduse, interacțiuni medicamentoase reduse, eliminare rapidă); lipsa interacțiunii cu produsele alimentare. Foarte important, în alimentație singura recomandare este evitarea consumului de grapefruit și a sucului de grapefruit care pot avea efecte asupra eficacității tratamentului. De asemenea se recomandă evitarea de medicamente antiinflamatorii nesteroidiene și limitarea consumului de alcool. Însă, spre deosebire de antivitaminile K, noile anticoagulante orale sunt mai scumpe și sunt contraindicate la pacienții cu insuficiență renală severă [2].

Cu toate acestea, este important de subliniat faptul că în prezent toate anticoagulantele orale noi sunt indicate în prevenirea tromboemboliei venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului (proteză totală a șoldului sau genunchiului); prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară; prevenirea, tratamentul trombozei venoase profunde și al emboliei pulmonare la adulți.

În același timp, antivitaminile K rămân anticoagulantele de primă linie pentru pacienții cu valve cardiace mecanice sau cu boli reumatice cardiace și pentru cei cu insuficiență renală severă, la care sunt contraindicate anticoagulantele orale noi.

Concluzii

1. Anticoagulantele orale noi au demonstrat că posedă un echilibru bun între eficacitate și siguranță comparativ cu antivitaminile K.
2. Avantajele de bază ale anticoagulantelor orale noi versus antivitaminile K includ mai puține interacțiuni cu alte preparate medicamentoase, lipsa interacțiunii cu produsele alimentare, debut rapid de acțiune și nu necesită monitorizare de rutină a INR-lui.
3. Antivitaminile K rămân o opțiune rezonabilă pentru pacienții cu valori INR bine controlate.
4. Utilizarea pe scară largă a anticoagulantelor orale impune cunoașterea de către medicii stomatologi a proprietăților farmacologice ale acestor preparate.
5. Sunt necesare studii clinice suplimentare bazate pe dovezi pentru a stabili managementul pre- și postoperator al pacienților aflați pe fondal de anticoagulante orale noi supuși intervențiilor chirurgicale orale.

of grapefruit and grapefruit juice in the diet that can have effects on the treatment effectiveness. It is also recommended to avoid non-steroidal anti-inflammatory drugs and limit alcohol consumption. However, in contrast to antivitamin K, new oral anticoagulants are more expensive and contraindicated in patients with severe renal impairment [2].

However, it is important to emphasize that currently all new oral anticoagulants are indicated to prevent venous thromboembolism in adult patients who undergo elective surgery for hip or knee replacement (total hip or knee prosthesis); to prevent stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation; to prevent and treat deep vein thrombosis and pulmonary embolism in adults.

Antivitamin K remain the first-line anticoagulants in patients with mechanical heart valves or rheumatic heart disease and in those with severe renal insufficiency, who are contraindicated new oral anticoagulants.

Conclusions

1. New oral anticoagulants have been shown to have a good balance between efficacy and safety compared with antivitamin K.
2. The basic advantages of new oral anticoagulants versus antivitamin K include fewer interactions with other drugs, lack of food interaction, rapid onset of action and they do not require the routine INR monitoring.
3. Antivitamin K remain a reasonable option for patients with well-controlled INR values.
4. The widespread use of oral anticoagulants requires knowledge of the pharmacological properties of these drugs by the dentists.
5. Further evidence-based clinical studies are needed to establish the pre- and post-operative management of patients on new oral anticoagulants undergoing oral surgery.

Bibliografie / Bibliography

1. Diaconu C., Dediu G., Mădălina I., Iancu M. Tratatamentul cu anticoagulante orale noi în practica medicului de familie. *Practica medicală*, 2015, vol. 10, nr. 4 (42), p. 329-332.
2. Grosu A., David L., Răducan A., Răcilă V., Hotineanu V., Cazacov V., Cojocaru V. Tromboembolismul pulmonar. Protocol clinic national, Chișinău, 2017.
3. Craig T., January L., Samuel W., Hugh C. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2019.
4. Curto A., Albaladejo A., Alvarado A. Dental management of patients taking novel oral anticoagulants (NOAs): Dabigatran. *J of Clinical and Experimental Dentistry*, 2017, vol. 9 (2).
5. De Caterina R., Renda G., Carnicelli AP., Nordio F., Trevisan M., Mercuri MF., Ruff CT., Antman EM., Braunwald E., Giugliano RP. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2017, vol. 69, p. 1372—1382.
6. Elad S., Marshall J., Meyerowitz C., Connolly G. Novel anticoagulants: general overview and practical considerations for dental practitioners. *J. Oral Diseases*, 2016, vol. 22 (1), p. 23-32.
7. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2013, vol. 369, p. 2093—2104.
8. Hinojar R., Jiménez-Natcher J.J., Fernández-Golfin C., Zamorano J.L. New oral anticoagulants: a practical guide for physicians. *European Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2015, vol. 1, Issue 2, p. 134-145.
9. Johnston S., A New Generation of Antiplatelet, and Anticoagulant Medication and the Implications for the Dental Surgeon. *J Dent Update*, 2015, vol. 42 (9), p. 840-842.
10. Mekaj Y.H., Mekaj A.Y., Duci S.B., Miftari E.I. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, vol. 11, p. 967-977.