

La gestione del paziente in terapia con anticoagulanti orali (TAO) o antiaggreganti orali (TAA) che deve essere sottoposto ad intervento odontoiatrico è un momento molto delicato che può portare anche a gravi conseguenze per il paziente e per l'odontoiatra, nel momento in cui non vengano applicati idonei protocolli per il controllo dell'emostasi, ma anche del rischio trombo-embolico.

La terapia con anticoagulanti o antiaggreganti orali, pur essendo finalizzata al controllo del rischio trombo-embolico, prevede indicazioni differenti, differente rischio emorragico e trombo-embolico e quindi una differente gestione del paziente nel pre e post intervento.

## Il paziente in terapia anticoagulante

La terapia con farmaci anticoagulanti orali è rivolta al paziente con patologie venose o cardiache (portatori di valvole, cardiopatie in fase di scompenso o in fibrillazione atriale) a rischio di trombo-embolie acute arteriose (ictus ecc.) o venose (embolia polmonare ecc.) (1). L'anticoagulante ideale, considerando la necessità di doverlo somministrare tutta la vita, dovrebbe possedere le seguenti caratteristiche: azione diretta sul bersaglio (specifico fattore della coagulazione), risposta prevedibile con un dosaggio fisso e costante, nessuna necessità di un monitoraggio laboratoristico, assenza di interazioni con altri farmaci. Un'azione rapida, sia per quanto riguarda l'inizio della terapia sia per quanto riguarda la sospensione, sarebbe benvenuta in occasione di interventi chirurgici in cui si rende necessaria la modificazione della TAO per il controllo ottimale del sanguinamento.

In Italia, il farmaco da sempre utilizzato è il Warfarin (Coumadin), ma è molto probabile che nuovi farmaci, già in commercio, lo sostituiscano nel prossimo futuro (2,3).

# Gestione ottimale del paziente a elevato rischio emorragico e nuove prospettive

Lucio Montebugnoli

Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università degli Studi di Bologna

■ **STATO DELL'ARTE:** *i pazienti a rischio di trombosi e trombo-embolie in terapia rispettivamente con farmaci antiaggreganti (TAA) o anticoagulanti orali (TAO) rappresentano un'ampia percentuale di coloro che frequentano gli ambulatori odontoiatrici. In occasione di un intervento cruento, l'odontoiatra deve decidere sulla sospensione o meno di tali farmaci così da meglio controllare l'emorragia intra e post-operatoria, ma con il rischio di esporre il paziente a una maggiore probabilità di fenomeni trombotici o trombo-embolici.*

■ **LO STUDIO:** *nel presente studio sono state discusse le procedure da adottare nei pazienti in TAO e in TAA prima e dopo l'intervento odontoiatrico. In particolare, sono state discusse le differenze tra TAO e TAA relativamente al rischio emorragico e trombo-embolico ed è stata sottolineata la necessità di una differente gestione pre e post-operatoria.*

■ **LE PROSPETTIVE:** *sono discussi i vantaggi offerti da nuovi farmaci recentemente posti in commercio che, grazie alla loro favorevole farmacocinetica e farmacodinamica, permetteranno in futuro una più facile gestione di tali pazienti.*

Infatti, il Warfarin non possiede nessuna delle caratteristiche proprie dell'anticoagulante ideale. L'azione farmacologica si esplica in via indiretta, attraverso un'interferenza a livello epatico con la vitamina K, con la conseguenza che l'effetto anticoagulante non è mai immediato e presenta un tempo di latenza che dipende dalla emivita dei fattori

**PUNTO CHIAVE**

*Il Warfarin non presenta le caratteristiche dell'anticoagulante ideale.*

della coagulazione presenti nel sangue e quindi ancora attivi (emivita che può arrivare fino a 60 ore per alcuni fattori) oltre che da fenomeni individuali legati all'assorbimento e all'eliminazione del farmaco, dalla condizione epatica e dall'uso concomitante di altre sostanze in grado di contrastare o incrementare l'azione di tali farmaci. Ne consegue che il dosaggio farmacologico per raggiungere il livello coagulativo ideale varia da soggetto a soggetto e, per ogni soggetto, da giorno a giorno. Da ultimo, considerato l'elevato legame alle proteine plasmatiche, l'assunzione di farmaci con altrettanta affinità alle proteine (per esempio cefalosporine, FANS e tantissimi altri farmaci) può causare un aumento della concentrazione libera della sostanza attiva con il conseguente incremento dell'attività anticoagulante (4).

Ne risulta che il protocollo terapeutico per raggiungere il "livello" desiderato sia estremamente complesso, essendo a volte richiesti molti mesi di tentativi prima di arrivare al dosaggio giornaliero individuale per ottenere un idoneo valore di INR.

**Considerazioni odontoiatriche**

È indubbio che il paziente in TAO, sottoposto a intervento odontoiatrico cruento, produca un sanguinamento superiore rispetto al normale e come vedremo superiore anche rispetto al paziente in TAA. Negli anni passati era prassi comune modificare sempre la TAO nei giorni precedenti l'intervento odontoiatrico, al fine di portare la capacità di coagulazione del sangue a un livello tale da ridurre sì il rischio emorragico, ma non tale da fare correre al paziente un eccessivo rischio tromboembolico. A tale scopo il "livello coagulativo" viene generalmente portato a un valore intermedio che consenta una discreta anche se ritardata coagulazione del sangue, a scapito di un aumento contenuto del rischio tromboembolico. Solo in presenza di valori ritenuti idonei (INR 1.5-2.5), si acconsente all'intervento odontoiatrico da eseguirsi necessaria-

mente il giorno stesso del raggiungimento e della presa in visione di tali valori. I valori di coagulazione verranno poi riportati ai primitivi livelli pre-operatori nei giorni successivi all'intervento, alla cessazione cioè del rischio emorragico (5,6).

Tale procedura comporta un grande dispendio di tempo e di energie da parte del paziente, del personale del Centro Ematologico che segue il paziente, ma anche da parte dell'odontoiatra che si trova costretto a richiedere al Centro Ematologico la modificazione della TAO e a operare necessariamente nel giorno in cui tale modificazione ha portato a valori ritenuti idonei.

Inoltre, la modificazione della TAO aumenta il rischio di fenomeni trombo-embolici, rischio che è massimo il giorno dell'estrazione, quando il valore di INR è ai livelli più bassi, ma che è presente anche nei giorni immediatamente prima e dopo l'intervento, facendo sì che il paziente rimanga con valori di INR diversi da quelli ottimali per più giorni (generalmente 6-7 giorni), ed è questo il periodo in cui il paziente è a rischio di fenomeni trombo embolici (Figura 1).

Per ovviare a tale problematica, trova oggi indicazione l'utilizzo di farmaci anti-fibrinolitici ad uso locale. È da tempo dimostrata l'efficacia di tali farmaci nel ridurre l'entità del sanguinamento nel post-intervento e l'applicazione di una fiala di Acido tranexamico (Ugurol, Tranex) mediante sciacquo sulla sede dell'intervento chirurgico, ripetuta 4-6 volte al giorno per 2-5 giorni, risulta paragonabile alla modificazione della TAO nel ridurre l'incidenza di sanguinamento nel post-intervento, con il vantaggio di non esporre il paziente al rischio di fenomeni tromboembolici secondari alla modificazione della TAO (7,8).

Tuttavia il limite di tale procedura applicata alla routine, è la presenza di abbondante emorragia durante l'intervento che comporta una maggiore difficoltà a portare a termine l'intervento stesso e quindi a una maggiore

**PUNTO CHIAVE**

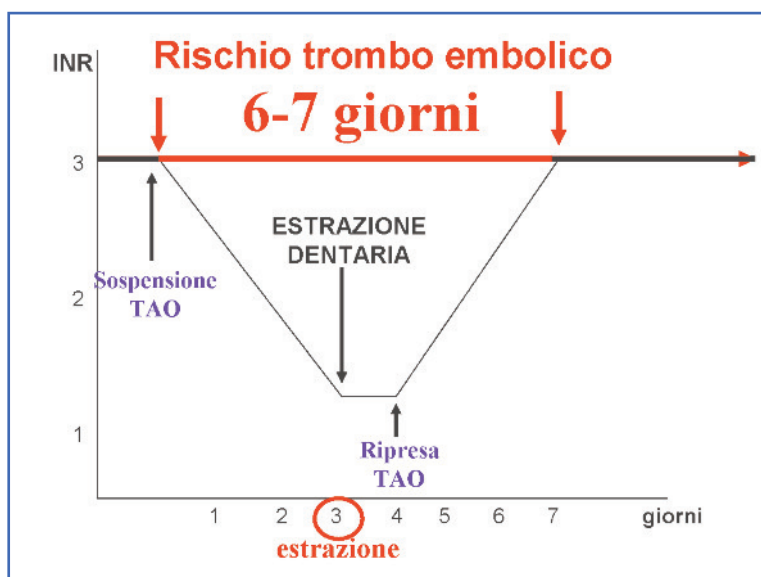
*La terapia anticoagulante comporta un rischio di sanguinamento superiore a quello delle terapie antiaggreganti.*

durata dell'intervento. Tale situazione è un fattore limitante in caso di interventi da eseguirsi su pazienti a rischio, con un compenso cardiocircolatorio labile, nei quali il prolungarsi di un intervento determinerebbe stress aggiuntivo e quindi possibilità di emergenze mediche anche gravi. In aggiunta, l'esecuzione di interventi complessi o anche l'estrazione di residui radicolari o di frammenti di radici fratturate durante il corso dell'estrazione risulterebbe a volte proibitiva ed impossibile.

Per questi motivi, la modificazione della TAO, con tutto lo sconforto che ne deriva, deve trovare ancora oggi una indicazione assoluta in situazioni cliniche specifiche. L'odontoiatra cioè deve assumersi la responsabilità di richiedere la modificazione della TAO, oppure di procedere all'intervento senza alcuna modifica della TAO, tenendo ben presente che da tale decisione graverà la sua responsabilità in caso di fenomeni trombo-embolici nel periodo pre o post-intervento.

Le variabili che devono essere sempre considerate prima di decidere o meno sulla modificazione della TAO sono:

- la necessità di avere un campo operatorio estremamente pulito durante l'intervento chirurgico. In questi casi, occorre avere una documentazione Rx grafica che documenti obiettivamente la complessità dell'intervento odontoiatrico che richiede la modificazione della TAO. Una decisione errata nel momento in cui si richiede la modificazione della TAO in previsione di un intervento chirurgico può avere conseguenze veramente gravi per l'odontoiatra, anche dal punto di vista medico-legale. Faccio riferimento a pazienti che nei giorni precedenti o seguenti l'intervento subiscono un fenomeno trombo-embolico (ictus ecc.), in seguito alla richiesta di modificazione della TAO per estrarre a esempio un elemento parodontopatico o per eseguire altri interventi in cui non sarebbe stato richiesto il controllo assoluto del sanguina-



**Figura 1** La modificazione della TAO tre giorni prima dell'intervento determina una riduzione dell'INR (valore 3 nell'esempio) fino ad un valore idoneo al controllo dell'emorragia il giorno dell'estrazione (INR 1,5). La ripresa della TAO dopo l'intervento riporta i valori di INR idonei al controllo trombo-embolico (INR 3) solo dopo 3 giorni; il paziente rimane quindi a rischio trombo-embolico (INR minore di 3) per circa 5-6 giorni.

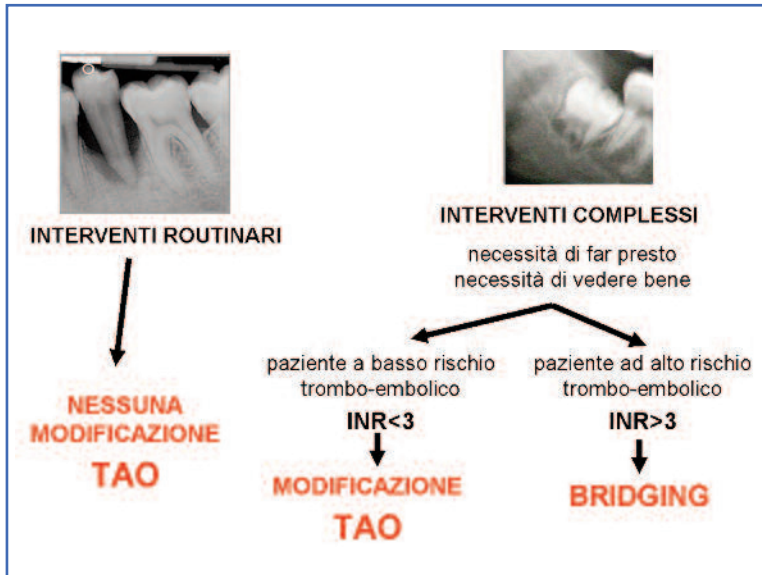
mento intra-operatorio e in cui l'emorragia nel post-intervento avrebbe potuto essere ben controllata mediante l'uso di anti-fibrinolitici locali, come precedentemente descritto.

- il grado di rischio trombo-embolico del paziente che dovrà sottoporsi a intervento. A questo proposito, il valore di INR fornisce informazioni molto utili a valutarne il rischio; soggetti ad alto rischio trombo-embolico vengono generalmente mantenuti a valori di INR superiore a 3. Risulta evidente che le motivazioni (necessità di avere un campo operatorio perfettamente pulito) per richiedere la modificazione della TAO in pazienti ad alto rischio trombo-embolico devono essere molto più ponderate rispetto al trattamento di pazienti a basso rischio trombo-embolico (Figura 2).

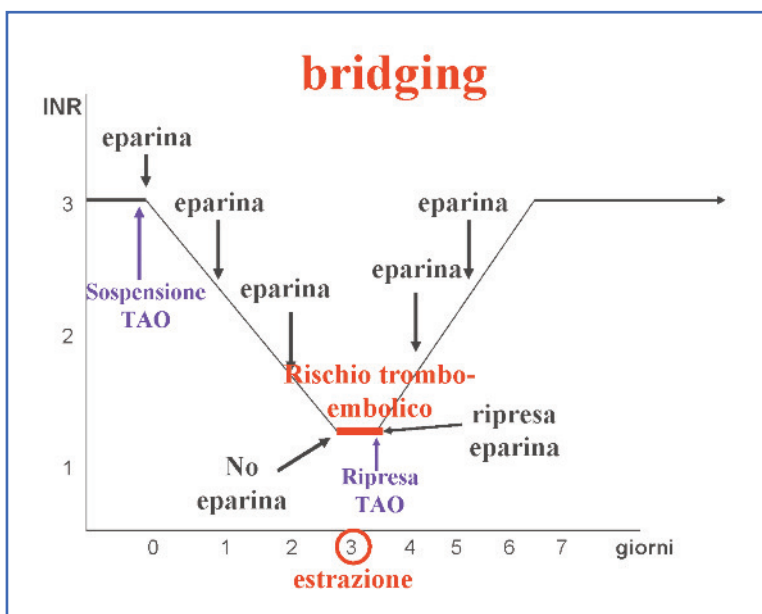
In pazienti ad alto rischio trombo-embolico in cui si renda necessaria la modificazione della TAO, viene proposta oggi la cosiddetta terapia ponte o "bridging". Essa consiste nell'utilizzo di eparina da somministrarsi gior-

#### PUNTO CHIAVE

*Fondamentali:  
un campo operatorio  
estremamente pulito  
e la valutazione  
del rischio  
tromboembolico.*



**Figura 2** Procedure da adottare nelle diverse situazioni cliniche: interventi routinari in cui non è consigliata la modificazione della TAO, interventi in cui è indispensabile il controllo assoluto del sanguinamento intra-operatorio e in cui è possibile la modificazione della TAO (pazienti a basso rischio trombo-embolico con  $INR < 3$ ) o in cui la modificazione della TAO deve essere associata a terapia ponte (pazienti ad alto rischio trombo-embolico con  $INR > 3$ ).



**Figura 3** Terapia ponte o "bridging": contemporaneamente alla modificazione della TAO tre giorni prima dell'intervento viene iniziata terapia con eparina; la sospensione della terapia con eparina il giorno dell'intervento permette una "ri-coagulazione" rapida del paziente, riducendo così l'emorragia intra-operatoria. La ripresa della somministrazione di eparina subito dopo l'intervento determina la "ri-scoagulazione" rapida del paziente in attesa del ripristino dei valori iniziali di INR.

nalmente durante il periodo in cui la TAO viene modificata. La somministrazione di eparina, la quale possiede una azione diretta e molto rapida, mantiene scoagulato il paziente durante il periodo in cui viene modificata la TAO. La sospensione della terapia con eparina il giorno dell'intervento permette una "ri-coagulazione" rapida del paziente, riducendo così l'entità dell'emorragia intra-operatoria, mentre la ripresa della somministrazione di eparina subito dopo l'intervento determina la "ri-scoagulazione" rapida del paziente, in attesa dell'azione farmacologica della TAO che si verificherà circa 2-3 giorni dopo la ripresa della somministrazione del Warfarin (9-11) (Figura 3).

Da ultimo, nella gestione del paziente in TAO particolare attenzione deve essere posta nella prescrizione di farmaci antiinfiammatori e antibiotici nel periodo post-intervento. Considerato infatti l'elevato legame alle proteine plasmatiche del warfarin, l'assunzione di farmaci con altrettanta affinità alle proteine (per esempio cefalosporine, FANS, ma tantissimi altri farmaci) potrebbe causare un aumento della concentrazione libera della sostanza attiva con il conseguente incremento dell'attività anticoagulante. Ne deriva che la prescrizione dei suddetti farmaci deve essere sempre approvata e concordata con il Centro Ematologico di riferimento (12,13).

### I nuovi anticoagulanti orali

Grande impegno è stato posto negli ultimi anni nella ricerca di nuovi anticoagulanti orali che possiedano le caratteristiche ideali di un anticoagulante ideale: somministrazione orale, dose fissa, azione rapida (inizio/sospensione), risposta prevedibile, nessun monitoraggio di laboratorio, nessuna interazioni con farmaci/alimenti, azione diretta sul sistema coagulativo.

Diverse molecole sono in avanzata fase di sperimentazione e due di queste sono oggi disponibili in Italia, pur con limitazioni normative all'impiego. Esse sono il Dabigatran,

inibitore diretto della trombina, e il Rivaroxaban, inibitore diretto del fattore Xa, il fattore che precede l'attivazione della trombina.

Il Dabigatran etexilato è un profarmaco che viene convertito da esterasi non specifiche nella forma attiva che si lega alla trombina con alta affinità e specificità. L'emivita plasmatica è 12-14 ore e l'effetto massimo è raggiunto 2-3 ore dopo la somministrazione. L'eliminazione avviene prevalentemente attraverso il rene. Il farmaco (Pradaxa Boehringer Ingelheim, cp 75 e 110 mg) è stato approvato dalla Commissione Europea il 4 agosto 2011 per la prevenzione dell'ictus in soggetti con fibrillazione atriale non valvolare ed almeno un altro fattore di rischio per ictus.

I risultati fino ad ora prodotti, hanno dimostrato che una dose fissa di Dabigatran ha la stessa efficacia e lo stesso profilo di sicurezza del Warfarin nella prevenzione del tromboembolismo acuto, senza richiedere controlli di laboratorio; inoltre, la sospensione del trattamento, data l'emivita di 12-14 ore, riporta alla norma il tempo di coagulazione più rapidamente rispetto al Warfarin (14-17).

Il Rivaroxaban (Xarelto Bayer, cp 10 mg) è un inibitore diretto del fattore Xa altamente selettivo che presenta buona biodisponibilità orale, picco di concentrazione dopo 2,5-4 ore dalla somministrazione ed effetto abbastanza prolungato e prevedibile da consentire la mono-somministrazione giornaliera senza controlli di laboratorio. Nel settembre 2008 la Commissione europea ne ha autorizzato l'uso per la prevenzione del tromboembolismo venoso dopo chirurgia elettiva del ginocchio e dell'anca. Nel settembre 2011 la FDA ne ha raccomandato l'approvazione per la prevenzione dell'ictus in soggetti con fibrillazione atriale (18-21).

Una valutazione completa e attendibile dei nuovi anticoagulanti orali non è probabilmente ancora possibile, considerando che si tratta di farmaci destinati a trattamenti la cui

durata è di gran lunga maggiore rispetto a quella delle sperimentazioni finora condotte. Tra i fattori positivi, la maggior maneggevolezza, la non necessità di controlli di laboratorio, il minor rischio di interazioni alimentari e farmacologiche, la maggior rapidità dell'inizio e della fine dell'effetto anticoagulante.

### Considerazioni odontoiatriche

È proprio la maggior rapidità dell'inizio e della fine dell'effetto anticoagulante di tali farmaci che, nella pratica odontoiatrica, porterebbe a un maggior vantaggio rispetto al Warfarin, nella gestione dei pazienti da sottoporsi a trattamento chirurgico. Anche in assenza di studi controllati, è presumibile che, considerata la ridotta emivita di tali farmaci, la sospensione della terapia possa essere praticata 24 ore prima dell'intervento, assicurando una emostasi perfetta; la ripresa della terapia la giornata stessa dell'intervento comporterebbe così una esposizione al rischio trombo-embolico ridotto a 24-48 ore rispetto ai 6-7 giorni della TAO tradizionale (22) (Figura 4).

L'unico fattore che rappresenta ancora un ostacolo all'impiego su larga scala di tali farmaci, è il costo del trattamento (7 euro/die rispetto ai 20 centesimi/die del Warfarin) che, almeno in Italia, risulta ancora non affrontabile dal Servizio Sanitario Nazionale.

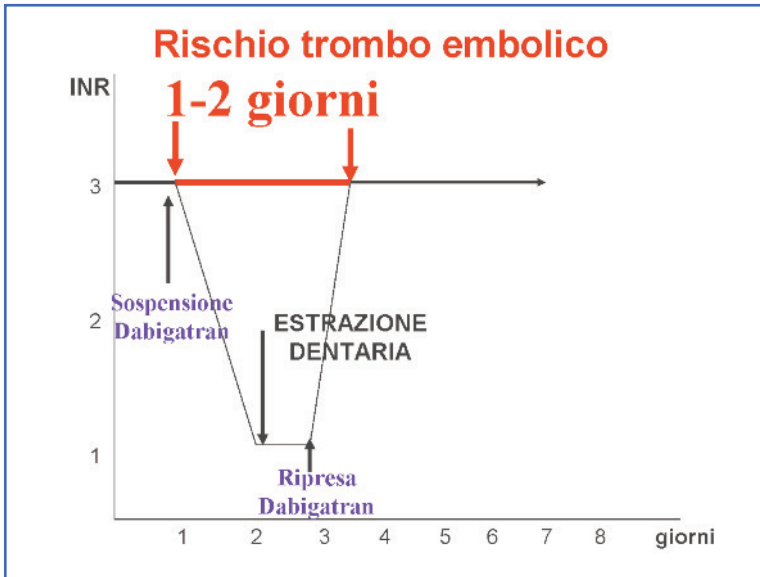
### Il paziente in terapia anti-aggregante

Sono molti i pazienti che oggi assumono farmaci inibitori dell'aggregazione piastrinica allo scopo di prevenire eventi trombotici a livello arterioso coronarico/cerebrale (23). Questi farmaci vengono chiamati semplicemente "antiaggreganti" e la relativa terapia "terapia antiaggregante" (TAA). Come accennato nell'introduzione, non solo le indicazioni alla TAA sono differenti da quelle della TAO (prevenzione di fenomeni di trombosi

#### PUNTO CHIAVE

*I nuovi anticoagulanti orali potrebbero presto comportare vantaggi anche per l'odontoiatra.*





**Figura 4** La sospensione del Dabigatran 24 ore prima dell'intervento e la ripresa successiva all'intervento stesso, comporta una esposizione al rischio trombo-embolico ridotto a 24-48 ore.



**Figura 5** Procedure da adottare nel caso in cui sia indispensabile il controllo assoluto del sanguinamento intra-operatorio in pazienti sottoposti a mono-terapia antiaggregante.

cerebrale o coronarica nella TAA o fenomeni trombo-embolici arteriosi e venosi nella TAO), ma soprattutto il rischio di fenomeni acuti (inferiore nei pazienti in TAA rispetto ai pazienti in TAO) o l'importanza della emorra-

gia durante l'intervento odontoiatrico (inferiore nei pazienti in TAA rispetto ai pazienti in TAO).

L'aggregazione piastrinica è un fenomeno piuttosto complesso che riconosce numerosi meccanismi innescanti e un unico meccanismo effettore. I vari farmaci antiaggreganti agiscono su diversi target del processo dell'aggregazione piastrinica e sono di seguito elencati:

- Acido acetilsalicilico (ASA): Cardioaspirin, Aspirinetta, Cardirene, Ascriptin
- Tienopiridine: rappresentate dalla Ticlopidina (Tiklid) e dal Clopidogrel (Plavix)
- Indobufene (Ibustrin).

I contesti clinici in cui tali farmaci vengono utilizzati possono essere così schematizzati:

- **prevenzione primaria** di eventi cardio-cerebrovascolari (tia, ictus, infarto) in pazienti asintomatici, ma con fattori di rischio (ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, diabete ecc.)
- **prevenzione secondaria** di eventi cardio-cerebrovascolari in pazienti che hanno già avuto un evento clinico; in questa categoria di pazienti bisogna distinguere e considerare separatamente quelli portatori di stent coronarico (prevenzione della trombosi tardiva dello stent)
- **prevenzione della trombosi precoce degli stent coronarici** posizionati dopo angioplastica, per il primo mese dopo stent metallico nudo (bms-bare metal stent), per i primi 12 mesi dopo stent medicato (des-drug eluting stent)

in base alle differenti situazioni cliniche si possono distinguere due "modelli" di terapia antiaggregante:

- **terapia mono-antiaggregante:** consiste nella somministrazione di un solo farmaco anti-aggregante, principalmente l'asa, ma anche ticlopidina o clopidogrel. Questo regime è generalmente utilizzato nella prevenzione primaria e nella prevenzione secondaria.

■ **doppia antiaggregazione:** consiste nella somministrazione contemporanea di due farmaci antiaggreganti, generalmente ASA + Clopidogrel, oppure ASA + Ticlopidina. questo regime di TAA è utilizzato principalmente per prevenire la trombosi precoce degli stent coronarici dopo il loro impianto per tutto il periodo necessario per la loro endotelizzazione (per il primo mese dopo stent metallico nudo, per i primi 12 mesi dopo stent medicato). Un'altra indicazione selettiva è la sindrome coronarica acuta non rivascularizzata per un periodo di 12 mesi (24,25).

**Considerazioni odontoiatriche**

Tutti i farmaci antiaggreganti, in misura diversa in base al loro meccanismo d'azione, hanno un effetto pro-emorragico in quanto, inibendo l'aggregazione piastrinica, interferiscono negativamente con la prima fase dell'emostasi che vede in azione la formazione del trombo bianco.

Quando un paziente in TAA deve essere sottoposto a una procedura invasiva o un intervento chirurgico che presenta rischi emorragici si pone il problema se è opportuno sospendere la terapia antiaggregante per evitare un aumento delle complicanze emorragiche intra-operatorie. Si tratta dello stesso problema affrontato per la TAO, la cui chiave è il bilancio tra il rischio trombotico e quello emorragico, tenendo conto che il rischio di emorragia intra-intervento è minore nella TAA rispetto alla TAO, almeno per quanto riguarda la mono-terapia antiaggregante (26,27). Un recente studio sottolinea la scarsa incidenza, pari al 3% di sanguinamento eccessivo durante interventi chirurgici in caso di pazienti sottoposti a monoterapia, incidenza che sale però fino al 30% in caso di doppia anti-aggregazione (28).

Per tale motivo, la sospensione della TAA non deve trovare indicazione alcuna nella maggior parte degli interventi odontoiatrici routinari. In caso di interventi complessi in cui sia necessario il controllo completo del



**Figura 6** Procedure da adottare nel caso in cui sia indispensabile il controllo assoluto del sanguinamento intra-operatorio in pazienti sottoposti a doppia anti-aggregazione.

sanguinamento intra-operatorio, la sospensione (secondo modalità ben precise) della TAA può essere indicata nei pazienti in monoterapia, seguendo le indicazioni in figura 5, mentre è controindicata nei pazienti sottoposti a doppia anti-aggregazione, come illustrato in figura 6.

**Bibliografia**

1. Ruff CT, Braunwald E. Will warfarin ever be replaced? J Cardiovasc Pharmacol Ther 2010;15:210-9.
2. Weitz JI. Meeting the unmet needs in anticoagulant therapy. Eur J Haematol 2010;85(Suppl 72):1-3.
3. Nutescu E. Characteristics of novel anticoagulants and potential economic implications. Am J Manag Care 2011;17(1 Suppl): S27-S32.
4. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. Intern Med 2007;167:1414-19
5. Hirsh J, Poller L (1994) The international normalized ratio: a guide to understanding and correcting its problems. Arch Intern Med 154, 282-288
6. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D. Oral anticoagulants:

- mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119: 8S-21S
7. Borea G, Montebugnoli L, Capuzzi P, Magelli C. Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. An alternative method to discontinuing anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;75:29-31.
  8. Aframian DJ, Lalla RV, Peterson DE. Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103:1-11.
  9. Division of Science, Journal of the American Dental Association. Lack of scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. *J Am Dent Assoc* 2003;134:1492-7.
  10. Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Hemostatic management of tooth extractions in patients on oral antithrombotic therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:51-7.
  11. van Diermen DE, Aartman IH, Baart JA, Hoogstraten J, van der Waal I. Dental management of patients using antithrombotic drugs: critical appraisal of existing guidelines. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:616-24.
  12. Brouwers JR, de Smet PA. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:462-85.
  13. Choi KH, Kim AJ, Son IJ, Kim KH, Kim KB, Ahn H, et al. Risk factors of drug interaction between warfarin and nonsteroidal antiinflammatory drugs in practical setting. *J Korean Med Sci* 2010;25:337-41.
  14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
  15. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al., RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
  16. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:47-59.
  17. Xarelto. (rivaroxaban). In: US prescribing information. Bayer Schering Pharma, Inc.; 2011.
  18. Mehta RS. Novel oral anticoagulants for prophylaxis and treatment of venous thromboembolism: part I (factor Xa inhibitors). *Expert Rev Hematol* 2010;3:227-41.
  19. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2010;375:807-15.
  20. Rivaroxaban (Xarelto)—a new oral anticoagulant. *Med Lett Drugs Ther* 2011;53:65-7
  21. Executive Steering Committee, ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban—Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010;159:340-47.
  22. Firriolo FJ, Wendy SH. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113:431-441
  23. Merritt JC, Bhatt DL. The efficacy and safety of perioperative antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 13: 97-103
  24. Dogné J-M, de Leval X, Benoit P, Delarge J, Masereel B, David JL. Recent advances in antiplatelet agents. *Curr Med Chem* 2002; 9: 577-589
  25. Conley CL, Hemostasis. In *Medical physiology*, Mountcastle VB ed, Mosby, St Louis, 2004: 1137-1146
  26. Madan GA, Madan SG, Madan G, Madan AD. Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: a study of 51 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63: 1262-1265
  27. Little JW, Miller CS, Henry RG, McIntosh BA. Antithrombotic agents: implications in dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 544-551
  28. Chassot PG, et al. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007;99:316.