

УПОТРЕБА НА INR КАЈ АНТИКОАГУЛИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО ТРОМБОТИЧНИ ЗАБОЛУВАЊА ПРЕД ОРАЛНОХИРУРШКИ ИНТЕРВЕНЦИИ

Димова Ц.

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - Скопје, Клиника за орална хирургија

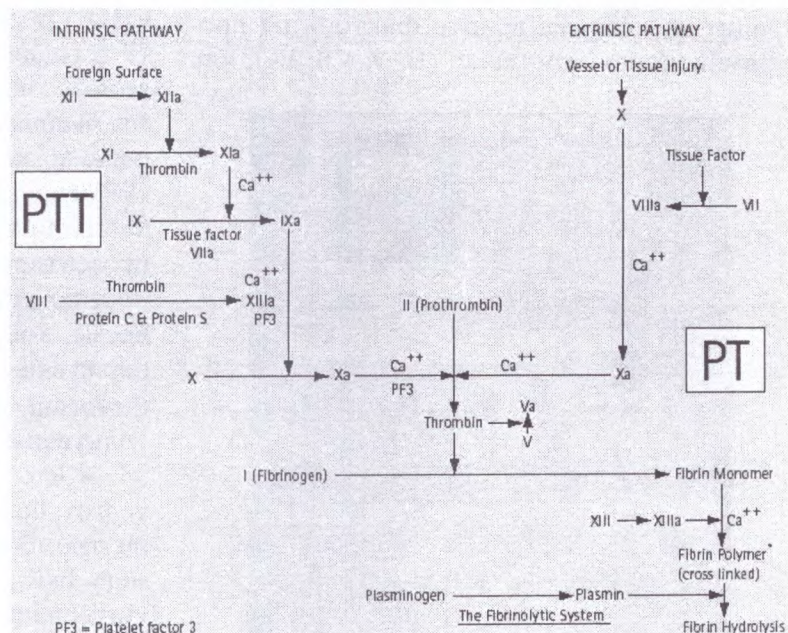
Протромбинско време

Посилајќајќа со пациенти кои примаат антикоагуланска терапија е контроверзна, особено кога е во врска со оралнохируршките интервенции. Докторите треба да го избалансираат ризиците на намалување или на прекинување на оралните антикоагуланси со ризиците на компликации со крвање. Менаџментот претрпува значајни промени со воведувањето на Интернационален нормализирачки однос (INR) во 1983 година, лабораториски метод за искажување на протромбинското време кај антикоагулирани пациенти.

Од раните четириесетти години на минатиот век протромбинското време (PT - prothrombin time), според Quick (1935 година), претставувало основен метод за следење на нивото на оралната антикоагуланска контрола и го имал приматот во мониторингот на нивото на дозите на оралната антикоагуланска терапија (Blinder⁸, Caldarola¹⁰). Преку ова лабораториско испитување се следат факторите на надворешниот пат (I, II, V, VII, X), односно егзогената протромбиназа, во присуство на ткивен екстракт, кој прет-

Клучни зборови: орални антикоагуланси, орална хирургија

Поновите научни истражувања сè повеќе го насочуваат вниманието кон реализирањето на безбедни оралнохируршките постапки, пред кои е неопходно прецизно дијагностицирање, клиничка валоризација и категоризација на болните со тромботични состојби, и употреба на современи лабораториски испитувања, а по оралнохируршките интервенции примена на современи средства за локална хемостаза, и сè тоа извршено врз точно дефинирани чекори, прецизирано во современи протоколи.



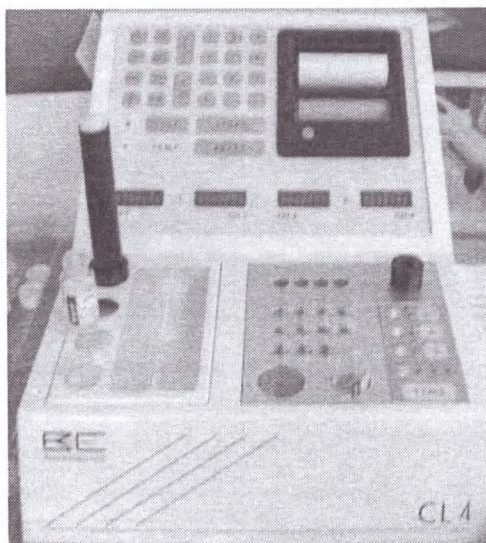
Слика 1. Коагулациска каскада, протромбинско време - PT и парцијално тромбoplastинско време - PTT (Lockhart i sor.²⁵)

ставува извор на фактор VII. Три од овие коагулациони фактори му припаѓаат на витамин K зависните фактори (II, VII, X). Со протромбинското време се мери формирањето на тромбинот од страна на протромбинот, во присуство на факторите V, VII, IX. За разлика од протромбинското време, со парцијалното тромбoplastинско време (PTT) се следат факторите на внатрешниот пат (слика 1).

Постапка: На цитратна плазма од болен (или на нормална плазма) ѝ се додаваат исти делови од човечки тромбoplastин и калциум. Се мери времето на коагулација. Нормални вредности на PT се од 10 до 15 сек, во зависност од нормалната плазма. За продолжено се смета она време кое е над 2-3 секунди од нормалното.

Значењето на тестот е во тоа што со него се определува активноста на протромбинскиот комплекс. Се изведува на апаратот *BE Behnk Elektronik CL 4*, полуавтоматски коагулометар (слика 2).

Методот на определување на протромбинското време, според *Quick*, претставува тест на одредување на активноста на протромбинот, многу корисен за одвојување на хеморагиски синдроми предизвикани од дефицит на коагулационите фактори од протромбинскиот комплекс (II, V, VII, IX), или



Слика 2. Полуавтоматски коагулометар

од евентуално присуство на инхибитор на ткивен тромбoplastин во крвта.

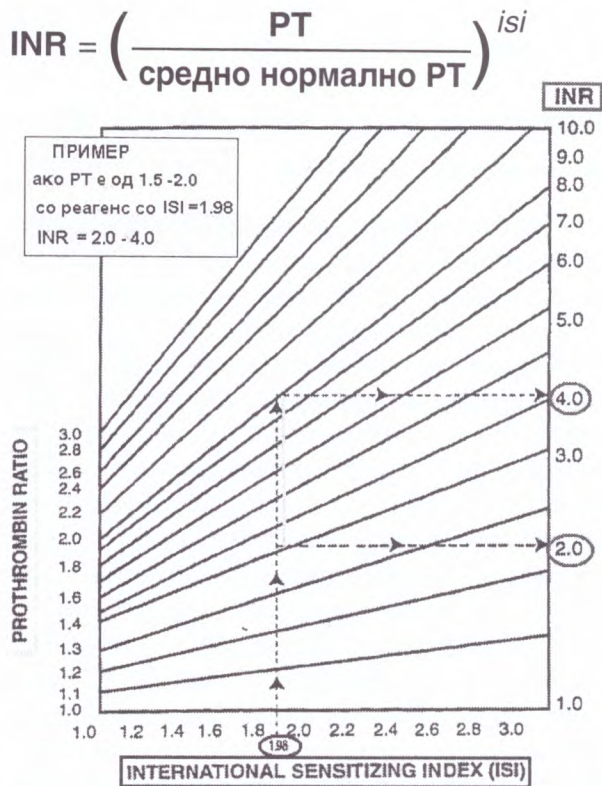
Основно, се користи и при контрола на лекувањето со кумаринските деривати, односно следењето на хипокоагулабилноста преку протромбинското време било најраширен метод за контрола на лекувањето со орални антикоагуланти. Трансфузиолозите препорачувале нивото на антикоагулација да биде од 1,5 до 3 пати од контролната вредност за да се превенира тромбозата.

Недостаток на стандардизирањето на тромбoplastинот било причина да се воведат разни модификации на овој тест. Во тоа време лабораториите сами ги подготвувале тромбoplastините од пациентите, кои се употребувале за определување на PT на примероците крв. Во 60-тите години, во комерцијални цели почнал да се подготвува *Manchester Comparative Reagent (MCR)*, многу сензитивен хуман тромбoplastин, кој бил употребуван ширум лабораториите во Англија (*Lockhart u cop.*²⁵).

Интернационален нормализирачки однос - INR

Светската здравствена организација - СЗО (*World Health Organization - WHO*) во 1978 година го препорачала Интернационалниот нормализирачки однос (*INR - International Normalized Ratio*) за стандардизирање и за толкување на PT (*Benoliel*⁶), во 1983 година го вовела, а во 1985 година со публикување на водачот со препораки за презентирање на PT се постигнало прецизност во искажувањето на протромбинското време, кое е значајно за определување и за одржување на антикоагулансната терапија. Оттогаш, се користи во светски рамки за толкување и за претставување на PT.

INR се развил за нормализирање на PT тестот, базиран на сензитивноста на различни тромбoplastини. Емпириската релација меѓу INR и ISI (*International Sensitivity index - Интернационален индекс на осетливост*), е базирана на испитувања за коагулација на крвта и добиените кумулативни податоци во



Слика 3. Сооднос на INR, PT, ISI:

INR - интернационален нормализирачки однос;
PT - протромбинско време;
средно нормално PT - средна вредност на протромбинско време, базирано на геометриска средина од 20 свежи плазми на здрави, амбулантски пациенти;
ISI - интернационален индекс на осетливост (Hirsh и соп.²¹)

врска со нив во периодот од 1980 до 1988 година. Имплементирањето на ISI за коригирање на осетливоста на тромбoplastините, помогнал INR како резултат од една лабораторија да биде еквивалентен на INR од друга, и тоа со можност да се користат различни тромбoplastини во испитувањето на примероците крв. На пример: ако PT е од 1,5 до 2,0 со реагенс чиј ISI е 1,98, тогаш INR ќе биде од 2,0 до 4,0. Всушност, INR претставува математичка „корекција“ (на PT сооднос) за разликите на сензитивноста на тромбoplastините (слика 3). Така, нормалните вредности на INR се движат околу 1,0. Продолжени вредности има при црнодробни лезии и примена на орални антикоагуланси.

Како реагенс на избор во Северна Америка бил употребуван *Simplastin* (Oragon

ТАБЕЛА 1. СПОРЕДБА НА ПРОТРОМБИНСКО ВРЕМЕ ПРИ УПОТРЕБА НА РАЗЛИЧНИ ТРОМБОПЛАСТИНИ

Еквивалент INR	Протромбински однос при употреба на тромбoplastин од мозочно ткиво на зајак ISI вредност = 2.3	Протромбински однос при употреба на тромбoplastин од мозочно ткиво на човек ISI вредност = 1.3
1.0	1.0 h контрола	1.0 h контрола
2.0	1.4 h контрола	1.7 h контрола
3.0	1.6 h контрола	2.3 h контрола
4.0	1.8 h контрола	2.9 h контрола
5.0	2.0 h контрола	3.4 h контрола

Tehnika, Durham, NC), за нијанса послаб тромбoplastин од зајачко потекло (табела 1). Во седумдесеттите години била нотирана разлика од големи размери во протромбинските времиња. Како резултат на тоа, пациентите кои биле мониторирали со хуман тромбoplastин во Европа биле антикоагулирани со помал степен отколку пациентите во Северна Америка (*Troulis & Head & Leclerc*³⁵).

Подоцна било утврдено дека пациенти одржувани со пониски нивоа на орална антикоагулансна терапија имале помал ризик за тромбоемболија, а воедно имале минимални проблеми со атипични крвавења (*Chiarini*¹¹). До доцните седумдесетти години на минатиот век на пазарот се појавени многу комерцијални тромбoplastини, со различен степен на сензитивност.

Формулирани препораки за употреба на PT и на INR

По воведувањето на INR од страна на СЗО била постигната согласност меѓу хематолозите и кардиолозите во искажувањето и во прецизноста на протромбинското време (*Hirsh*²², *Hirsh & Poller*²¹).

Во 1985 година Интернационалниот комитет за стандардизација во хематологијата (*ICSH*) и Интернационалниот комитет за

тромбоза и хемостаза (*ICTH*) се согласиле со препораките на СЗО, кои биле поткрепени со резултатите од интернационални студии и проекти. Врз таа основа овие два меѓународни комитетата го публикуваат водачот со препораки за презентирање на РТ при контролирање на оралната антикоагулансна терапија (*Blinder⁸, Mehra²⁸*).

Во 1986 година, под спонзорство на Американскиот колегиум на градни доктори (*American College of Chest Physicians – AACP*) и Институт за национално здравје, пулмологија и хематологија (*National Heart, Lung and Blood Institute - HLBI*), бил формулиран нов водач кој се однесува на антикоагулацијата (*Hirsh -1992²²*). Потоа следувале уште две ревизии, при што во 1989 година предложени се уште пониски дози при оралната антикоагулансна терапија. Така, во последниве тринаесет години пристапот и третманот на пациентите со антикоагулансна терапија многу пати претрпе корекции и големи промени, а како резултат на тоа следуваа измени и во пристапот на овие пациенти пред оралнохируршки интервенции.

Согледувајќи ги тогашните литературни и клинички достигнувања било заклучено дека пациентите од Северна Америка можат да бидат ефикасно третирани и со пониски дози на *Warfarin* за да ја превенираат тромбозата и во исто време да се минимизираат компликациите, кои се асоцирани со антикоагулацијата. Исто така, бил донесен заклучок да се користи *INR* за мониторинг на нивото на антикоагулација. По овој прв обид следувале две ревизии, така што во 1989 година биле предложени уште пониски дози за антикоагулансна терапија.

Hirsh & Poller (1994)²¹ објавиле водач за *INR*, односно препораки како да се толкува и како да се коригираат евентуалните проблеми доколку се појават. Препораките се групирани во „шест проблеми“ и исто толку решенија. Заклучиле дека *INR* е математички модел и истиот е прецизен доколку се користи сензитивен тромбoplastин, но може да ја изгуби прецизноста ако се користат помалку сензитивни тромбoplastини

(*Mannucci²⁶, Schardt - Sacco & Hill³⁰, Steinberg & Moores³³, Wahl & Howell³⁶*).

Примена на тромбо тестот во клинички студии

Протромбинското време се користи повеќе од 50 години за мониторинг на антикоагулираноста. Дозата на варфаринот (орален антикоагуланс користен во Америка), се одредувала врз основа на *соодносот на протромбинското време* (*protrombin time ratio – PRT*). Тоа е сооднос на РТ на пациентот поделено со РТ од лабораторијата. Се одредува во границите од 2 до 2,5 од РТ. Имплементацијата на методот за определување на *INR* се одвивал бавно во Велика Британија и во САД, па и во светски рамки (*Steinberg³³*).

Тромбо тестот според *Owren* и тромбо тестот „*Nyco*“ (*Nyegard*, Осло, Норвешка) долго време биле експлоатирани како секојдневни тестови во нашето подрачје за следење на долготрајната антикоагулансна терапија со дикумарински препарати. Тромбо тестот според *Owren* во споредба со протромбинското време според *Quick* е поосетлив, бидејќи освен нивото на VII, протромбинот и факторот X на коагулација, го открива и намалувањето на фактор IX на коагулација. Нормални вредности се 70% - 130%. При антикоагулансната терапија со дикумаринските препарати вредностите на тромбо тестот треба да се движат меѓу 10% - 20%.

Во испитувањата на *Костовска* и сор.²⁴ се утврдени вредностите на тромбо тестот според *Owren* од 28±9, при што со редуцирање на дозата на оралниот антикоагуланс постигнат е безбеден оралнохируршки третман кај 20 испитаници, без компликации од продолжено постекстракциско крвавење и тромбоемболиски епизоди.

Во испитувањата на *Димова* и сор.^{12,13} се презентира употребата на *INR* во секојдневната работа кај пациенти со орална антикоагулансна терапија и потреба од оралнохируршки интервенции. Утврдени се вредности на *INR* од 2 до 3 за различни клинички дијагнози. Со редуцирање на дозата на орал-

ниот антикоагуланс е постигнат безбеден оралнохируршки третман без компликации од продолжено постекстракциско крвавење и евентуални тромбоемболиски епизоди.

Во студиите на *Sindet-Pedersen*^{31,32} пациентите биле оперирани во терапевтски интервал дефиниран како INR 2,5 - 4,8, кое одговара на нивото на тромбо тестот според *Owren* од 5% до 12% (протромбин - проконвертин од 10% до 20%). Резултатите од оваа студија демонстрираат сигнификантна редукција на крвавењето по операциите кога била применета 5% транексемична киселина, како средство за испирање на устата. Не се развиле посериозни епизоди на крвавење меѓу пациентите кои испирале со антифибринолитик.

Во временскиот период до деведесеттите години од минатиот век било невозможно да се даде некаков дефинитивен заклучок од литературата во врска со ризикот од крвавење, бидејќи некои студии^{5,5,28,31} го потенцираат зголемениот ризик, додека други не ги демонстрирале разликите меѓу антикоагулансно третирани пациенти и оние од контролната група (*Anavi*¹, *Bandrowsky*⁴, *Bernardoni*⁷, *Blinder*⁸, *Borea*⁹, *Zusman*³⁹).

Употреба на INR во клинички и во експериментални студии

Заедничко за најголем дел од цитираната светска литература^{3-18, 29-35} е тоа што во нив се презентирани експериментални и клинички студии, каде најексплоатирани лабораториски методи се протромбинското време и INR. Во период од околу 70 години се презентирани повеќе од 200 клинички и експериментални студии, прикази на инциденти и стручни искуства од апликацијата на најразлични локални методи за постигнување локална хемостаза по оралнохируршките интервенции. Истите имаат една заедничка цел да се намали ризикот од пролонгирано крвавење и ризикот од тромбоемболиска епизода по интервенциите (*Benoliel*⁶, *Blinder*⁸,

*Димова*¹², *Hirsh & Poller*²¹, *Косџовска*²⁴, *Steinberg & Moores*³³, *Sulejmanagic*³⁴).

Особено важно е да се потенцира дека сепак била истакната зголемена инциденца од крвавења, кои се во врска со зголемениот ефект од антикоагулансната терапија. Но, литературните податоци во периодот до 1998 година не даваат егзактни информации за компликации со пролонгирано крвавење кај пациентите третирани со орални антикоагуланси во релација со оралнохируршките интервенции, иако постои одреден доказ дека ризикот од крвавење е во функционална зависност од антикоагулансното ниво кај секој пациент одделно.

Главните проблеми и разлики во толкувањата на податоците, исто така, се најразлични, бидејќи е значаен фактот дека повеќето клинички студии^{14,15,23} најчесто биле спроведени кај групи од пациенти, при кои сите испитаници не биле во терапевтски граници на антикоагулација или, пак, тие биле со различни терапевтски интервали на антикоагулација, како што е кажано во одделни студии^{3-6,36}.

Друг аспект кој ги усложнува и ги комплицира компарациите е варијација на лабораториските методи, користени за да се следи ефектот на антикоагулансната терапија. Главен проблем при споредбата на овие студии е големата варијација во тромбопластинските реагенси, користени за да се детерминира ефектот од антикоагулансната терапија.

Овој проблем подоцна бил совладан со употребата на INR, кој обезбедил униформен мониторинг на оралната антикоагулансна терапија од една лабораторија до друга (*Herion*¹⁸, *Herman*¹⁹, *Hirsh & Poller*²¹, *Hirsh*^{20,22}).

*Muthukrishnan*²⁷ дава критика за студијата на *Webster & Wilde*³⁷ во вид на коментар: авторот смета дека не може да се споредува ефектот на антикоагулираност преку INR меѓу варфаринот и аценокумарините, бидејќи имаат различен механизам на дејство (разликата е во различниот антикоагулансен потенцијал на R - изомерите и S - изомерите).

Weiner³⁸ смета дека, и покрај воведувањето на INR и стандардизацијата (униформност) на лабораториските методи, пациентите од Европа и од Америка сепак различно се антикоагулирани. Пред сè, во Америка најчесто ординираан орален антикоагуланс е варфаринот, додека во Европа се препишуваат аценокумарините. Извршени се опсежни анализи со цел да се најде најсоодветна вредност на INR според основната дијагноза, при која би се извршиле оралнохируршките интервенции. Резултатите од направените анализи на вредностите на INR кај двете популации укажуваат на разлики. Две студии од Европа покажуваат повисоки вредности на INR (повисока антикоагулираност) кај пациенти со атријска фибрилација. Извештајот се базира на протоколи каде утврдените вредности за INR се близу до 3,0. Споредени се бројот на епизоди на тромбоемболија кај две групи: со INR од 4,0 до 4,9, и INR 2,0 - 3,0, односно 26 случаи наспроти 16 на 100 пациенти во текот на една година. Заклучено е дека подобри резултати се постигнати со помала антикоагулираност. Наодите на *Troulis*³⁵, кој врши испитувања на пациенти од Северна Америка, со орални антикоагуланси и дентални екстракции, укажуваат дека вредностите на INR се во терапевтските граници од 1,3 до 4,0 и PT од 13 до 21 секунда.

*Anavi u cop.*² сметаат дека оралнохируршките постапки можат безбедно да се изведат при терапевтско ниво од 20% до 30% од протромбинското време, без сигнификантно крвавење.

Во секојдневната клиничка и лабораториска постапка при денталниот третман на пациенти со орални антикоагуланси, *Plaza-Costa u cop.*²⁹ ги презентираат позитивните искуства од примената на коагулометарот *Coaguchek(r) portabl.* Овој коагулометар овозможува брзо детерминирање на INR и практична примена во секојдневната оралнохируршка дисциплина.

Литературните податоци^{2-6,14-19,38} не даваат егзактни информации за ризикот од компликации од пролонгирано крвавење кај пациентите третирани со орални антикоагу-

ланси во релација со оралната операција, иако постојат одредени докази дека ризикот од крвавење зависи од актикоагулансното ниво кај секој пациент одделно.

Проблемите при интерпретацијата на податоците настанале поради следниве факти:

- најголем број од студиите биле извршени кај групи од пациенти во кои сите испитаници не биле во исти терапевтски граници на антикоагулираност, односно утврдени се различни терапевтски интервали на антикоагулација,
- друг аспект кој ги отежнувал и ги комплицирал споредбите на резултатите од клиничките студии и проекти е варијацијата на применетите лабораториски методи користени при монитирањето на ефектот на антикоагулансната терапија, пред сè, поради големата варијација во користени тромбoplastински реагенси,
- секоја научна и клиничка студија која има цел да ги утврди причините за настанување на можни компликации од продолжено крвавење настанато по оралнохируршките интервенции кај пациентите кои примаат орални антикоагуланси мора да го вклучат утврдувањето на INR вредноста пред интервенциите, како предуслов за релевантна компарацијата на резултатите со другите клинички студии.

THE USE OF INR IN ORAL ANTICOAGULATED THROMBOTIC PATIENTS UNDERGO ORAL SURGERY

Dimova C.

Summary

Management of patients receiving oral anticoagulants is controversial, especially concerning oral surgical procedures. The clinician has to balance the risk of reducing or stopping the medica-

tion with that of triggering bleeding complications. The management has changed significantly after the introduction of the International Normalized Ratio (INR) in 1983, laboratory method of reporting prothrombin time for anticoagulated patients.

Key words: oral anticoagulants, oral surgery

Литература

- Anavi Y., Sharon A., Gutman D., Laufer D.: Dental extractions during anticoagulant therapy. *Refuat Hapeh Vehashinayim*. 1981 Apr ; 28 (4): 9 - 12.
- Ansell J.: Oral Anticoagulants: The Old and the New. *Dis Mon*. 2005; 51: 208 - 212.
- Balderston R.H.: Warfarin and extraction. *Br Dent J*. 2003; 194 (8): 408 - 9.
- Bandrowsky T., Vorono A., Borris J., Marcantoni W.: Amoxicillin-related postextraction bleeding in an anticoagulated patient with tranexamic acid rinses. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996; 82 (6): 610 -612.
- Beirne R.: Evidence to Continue Oral Anticoagulant Therapy for Ambulatory Oral Surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63: 540 - 545.
- Benoliel R., Leviner E., Katz J., Tzukert A.: Dental treatment for the patient on anticoagulant therapy: prothrombin time value - what difference does it make? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1986 Aug; 62 (2): 149 - 151.
- Bernardoni-Socorro C. et all.: Mouth-washing with tranexamic acid in patients treated with oral anticoagulants subjected to oral surgery procedures. *Invest Clin*. 1998 Jun; 39 (2): 77 - 83.
- Blinder D., Manor Y., Martinowitz U., Taicher S.: Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: Comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001 Dec; 30 (6): 518 - 521.
- 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 (1): 29 - 31.
- Caldarola F., Tealdi R., Molinatti M.: PT (INR) in extractive dental surgery in patients treated with oral anticoagulants. *Minerva Stomatol*. 1994; 43 (4): 167 - 169.
- Chiarini L., Bertoldi C., Narni F.: Management of patients with coagulation defect in oral and maxillofacial surgery. I. Management of patients with drug-induced hypocoagulation. *Minerva Stomatol*. 1997 Jan-Feb; 46 (1-2): 51- 60.
- Dimova C., Kostovska S., Dejanova V., Kovačevska I., Andonovska B.: Dental Surgery in patients treated with oral anticoagulants.(18th International Congress on Thrombosis, Ljubljana, Slovenia, 2004 June;) *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 3 (suppl 2): 87.
- Димова Ц., Костовска С., Писевска Н.: Одредување на INR пред оралнохируршки интервенции кај пациенти со антикоагулантна терапија. III Конгрес на стоматолозите од Македонија, (Апстракти), Охрид, 2002; 185 -186.
- Farr R., Hare R.: The use of thromboembolic prophylaxis in oral and maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1994 Jun; 32 (3): 161 - 164.
- Fattahi T., Mohan M., Caldwell G.T.: Clinical Applications of Fibrin Sealants. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 62: 218 - 224.
- Gonty A. Discussion: Dental Extractions in Patients on an Oral Anticoagulant: A Survey of Practices in North America. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998; 56: 917 - 918.
- Heit A.: Low-Molekular-Weight Heparin. Biochemistry, Pharmacology, and Concurrent Drug Precautions. *Reg Anest Pain Med*. 1998; 23 (6)Suppl 2:135-139.
- Herion F., David L., Boxho P., Rompen E.: Anti-vitamins K and oral surgery: the end of their prohibition? *Rev Med Liege*. 2002; 57 (5): 330 - 333.
- Herman W., Konzelman L., Sutley S.: Current Perspectives on Dental Patients Receiving Cumarin Anticoagulant Therapy. *JADA* March 1997; 128: 327 - 335.
- Hirsh J.: Current anticoagulant therapy - unmet clinical needs. *Thrombosis Research* 2003; 109: S1 - S8.
- Hirsh J., Poller L.: The International Normalized Ratio. A Guide to Understand and Correcting Its Problems. *Arch Intern Med*. 1994; 154 (3): 282 - 288.
- Hirsh J.: Oral Anticoagulants. Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *Chest*. 1992; 102 (suppl): 312 S - 326 S.
- Kearon C., Hirsh J.: Management of Anticoagulation before and after Elective Surgery. *N Engl J Med*. 1997; 336 (22): 1506 - 1511.

24. Kostovska S., Dimova C., Janev E., Blazevska B.: Tooth extractions on the patients under anticoagulant therapy. 7th Congress of the Balkan Stomatological Society, (Abs.), Kushadasi, 2002; 167.
25. Lockhart B., Gibson J., Pond H., Leitch J.: Dental Management Considerations For The Patient With An Acquired Coagulopathy. Part 1: Coagulopathies From Systemic Disease. *British Dental Journal*. Oct 2003; 195 (8): 439 - 445.
26. Mannucci P.: Hemostatic Drugs. *N Engl J Med*. 1998; 339 (4): 245 - 253.
27. Muthukrishnan A., Re Webster K., Wilde J.: Management of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves undergoing oral and maxillofacial operations. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2002 Jun; 40 (3): 266.
28. Mehra P., Cottrell A., Bestgen C., Booth F.: Management of heparin therapy in the high-risk, chronically anticoagulated, oral surgery patient: a review and a proposed nomogram. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000 Feb; 58 (2): 198 - 202.
29. Plaza-Costa A. et al.: A comparative study between INR and the determination of prothrombin time with the Coaguchek(r) portable coagulometer in the dental treatment of anticoagulated patients. *Med Oral*. 2002 Mar - Apr; 7 (2): 130 - 135.
30. Schardt-Sacco D., Hill C.: Update on coagulopathies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000; 90 (5): 559 - 563.
31. Sindet-Pedersen S.: Haemostasis in oral surgery - the possible pathogenetic implications of oral fibrinolysis on bleeding. Experimental and clinical studies of the haemostatic balance in the oral cavity, with particular reference to patients with acquired and congenital defects of the coagulation system. *Dan Med Bull*. 1991; 38 (6): 427 - 443.
32. Sindet-Pedersen S., Ramstrom G., Bernvil S., Blomback M.: Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med*. 1989 Mar 30; 320 (13): 840 - 843.
33. Steinberg M., Moores J.: Use of INR to assess degree of anticoagulation in patients who have dental procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995; 80: 175 - 177.
34. Sulejmanagic N., Haracic M., Basic V., Rizanvebegovic R.: Effects of High-Impact Dose of amoxicillin on the Laboratory Value of the INR: Oral-Surgery Impact. *Balk J Stom*. 2005; 9: 102 - 106.
35. Troulis J., Head W., Leclerc R.: Dental extractions in patients on an oral anticoagulant: a survey of practices in North America. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998 Aug; 56 (8): 914 - 7; discussion 917 - 918.
36. Wahl J., Howell J.: Altering Anticoagulant Therapy: A Survey of physicians. *JADA*. 1996; 127: 625 - 638.
37. Webster K., Wilde J.: Management of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves undergoing oral and maxillofacial operations. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2000; 38 (2): 124 -126.
38. Weiner M.: Targeting oral anticoagulation. *Clin Pharmacol Ther*. 2000; 68: 4 - 5.
39. Zusman P., Lustig P., Baston I.: Postextraction hemostasis in patients on anticoagulant therapy: the use of a fibrin sealant. *Quintessence Int*. 1992; 23 (10): 713 - 716.