



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛОВДИВ
ФАКУЛТЕТ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА
КАТЕДРА ОРАЛНА ХИРУРГИЯ

Ръководител: проф. д-р Димитър Атанасов, дм

АТАНАСКА СПАСОВА ДИНКОВА

СЪВРЕМЕННИ АСПЕКТИ ПРИ ЕКСТРАКЦИЯТА
НА ЗЪБИ ПРИ ПАЦИЕНТИ, ПРИЕМАЩИ
ПЕРОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНТИ И АНТИАГРЕГАНТИ

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за придобиване
на образователна и научна степен „Доктор“

професионално направление: 03.03.04

докторска програма: Хирургична стоматология

Научни ръководители:

проф. д-р Димитър Атанасов, дм

доц. д-р Людмила Владимирова-Китова, дм

ПЛОВДИВ, 2019

Дисертационният труд съдържа 207 страници. Онагледен е с 68 фигури, 9 таблици и 15 приложения. Библиографията включва 247 литературни източника, от които 33 са на кирилица, 214 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на катедрен съвет към Катедра Орална хирургия при МУ – Пловдив, където дисертантът е зачислен като докторант на самостоятелна подготовка на 22.07.2016г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на във Втора аудитория на Аудиторния комплекс на МУ - Пловдив, бул. „Васил Априлов“ № 15А, съгласно чл.117 и 118 от правилника на устройството и дейността на МУ-Пловдив и заповед на Ректора на МУ - Пловдив пред научно жури в състав:

Външни членове:

1. Доц. д-р Благой Петров, дм
2. Доц. д-р Красимира Христова, дм
3. Проф. д-р Росен Коларов, дм

Вътрешни членове:

1. Проф. д-р Димитър Атанасов, дм
2. Проф. д-р Петя Печалова, дм

Резервни членове:

1. Доц. д-р Васил Свещаров, дм
2. Доц. д-р Деян Нейчев, дм

Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на ФДМ – Пловдив и са публикувани на страницата на МУ – Пловдив.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	4
II. ВЪВЕДЕНИЕ.....	5
III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	7
IV. МАТЕРИАЛ.....	8
V. МЕТОДИ.....	12
VI. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ.....	20
ПЪРВА ЗАДАЧА	20
Първа подзадача – Резултати, обсъждане и изводи	20
Втора подзадача – Резултати, обсъждане и изводи.....	26
Трета подзадача – Резултати, обсъждане и изводи	32
Четвърта подзадача – Резултати, обсъждане и изводи	40
ВТОРА ЗАДАЧА – Резултати, обсъждане и изводи	47
ТРЕТА ЗАДАЧА	50
Резултати. Група А.....	50
Резултати от Група В.	55
Резултати при Група С.....	60
Обсъждане по трета задача.	66
Изводи по трета задача	68
VII. КРАЙНИ ИЗВОДИ	73
VIII. ПРИНОСИ.....	75
IX. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА	76

ЗАБЕЛЕЖКА: Номерата на фигурите и графиките не съответстват на номерата в дисертационния труд.

I. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

1. На латиница

AACP	– Американският колеж по гръдна хирургия
ADA	– Американската дентална асоциация
АДФ	– аденозин дифосфат
b.i.d.	– bis in die (латински; предписание на медикамента) – двукратно дневно
ECG	– електрокардиограма
FDA	– Американска агенция по храни и лекарства
HAS-BLED	– оценка на риска от кървене
INR	– международно нормализирано съотношение
ISI	– международен индекс на чувствителност
ISTH	– Международно общество на тромбоза и хемостаза
LMWH	– нискомолекулен хепарин
OAT	– перорална антикоагулантна терапия
PCC	– протромбин комплекс концентрат
p-Cr	– плазмен креатинин
POC	– място на грижи
SNRIs	– инхибитори на обратното захващане на норепинефрин
SSRIs	– селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина
TEG	– Тромбоеластография
TFPI	– инхибитор на тъканния фактор
TXA2	– Тромбоксан A2
VKA	– витамин К антагонист
VTE	– венозен тромбоемболизъм
vWF	– фактор на Фон Вилебранд

2. На кирилица

aPTT	– активирано парциално тромбoplastиново време
АМФ	– аденозин монофосфат
APC	– С реактивен протеин
АСК (ASA)	– ацетилсалицилова киселина
АТФ	– аденозин трифосфат
ВК	– време на кървене
ВКА	– витамин К антагонисти
ВМК	– високомолекулен колаген
ДВТ (DVT)	– дълбока венозна тромбоза
НСПВС (NSAID)	– нестероидни противовъзпалителни средства
ОАА	– перорални антиагреганти
ОКС	– остър коронарен синдром
ОПЛ	– общопрактикуващ лекар
ПГ	– простагландин
ПТ (PT)	– протромбиново време
СА	– Светлинна агрегометрия
СОХ	– циклооксигеназа
т-РА (t-PA)	– тъканен плазминогенен активатор
ТФ (TF)	– тъканен фактор
ф I, II, III..... XIII	– фактор I, II, III.....XIII

II. ВЪВЕДЕНИЕ

С удължаване продължителността на живота се увеличава и броят на пациентите в напреднала възраст имащи нужда от дентално лечение. Тези пациенти често страдат от хронични заболявания, налагащи прием на множество лекарства. Водеща причина за смърт и инвалидизация в световен мащаб са сърдечно-съдовите (ССЗ) и мозъчно-съдовите (МСЗ) заболявания. ССЗ всяка година причиняват близо 1/3 от смъртността на планетата, 47 процента от смъртността в Европа и над 60 процента в България. Основно място в лечението на тези заболявания и профилактиката на техните усложнения заема антиагрегантната и антикоагулантна терапия, като нейното приложение расте с годишен темп над 10%. Тя предпазва от тромбоемболични усложнения и заема водещо място в профилактиката на инфаркт на миокарда, лечение на атеросклероза, остър коронарен синдром, коронарен байпас, инсулт. Антитромботичната терапия е индицирана също за профилактика на тромбоемболизъм при аритмия и предсърдно мъждене, протезиране на сърдечните клапи, профилактика и лечение на белодробен, венозен тромбоемболизъм и дълбока венозна тромбоза (ДВТ), след хирургично лечение на фрактури и протезиране на тазобедрена или колянна става.

Милиони хора по света ежедневно приемат антитромботични медикаменти и необходимостта от екстракция на зъби при тях изисква специален подход. Рутинна практика в миналото бе прекъсване на антитромботичният медикамент преди зъбна екстракция. Едни автори препоръчват спиране на аспирин 3 дни ^[38, 143] а други 7-10 дни преди зъбна екстракция. Препоръчва се прекъсване и на антикоагулантната терапия за 2-3 дни преди зъбна екстракция.

Този подход е взимстван от общата хирургия, където се нарушава целостта на артериални и венозни съдове и рискът от кръвоизлив е голям. Консултиращите лекари обикновено не са наясно с различията в нивото на травма при различните орално-хирургични процедури, поради което надценяват риска от кървене.

Оралната хирургия, в раздела си типична зъбна екстракция, се различава от другите видове хирургия, поради факта, че кървенето има капилярен характер и е малко вероятно да се наруши целостта на големи кръвоносни съдове. Освен това местата на кървене са лесно достъпни и локалните хемостатични средства са достатъчно ефективни за овладяване на кървенето.

В литературата са предложени различни протоколи на работа по отношение на антитромботичната терапия при предстояща екстракция на зъби: временно прекратяване или намаляване дозата на пероралните антикоагуланти и антиагреганти; подмяна на пероралния антикоагулант с хепарин или нискомолекулни хепарини; без промяна в терапията.

Тези различия в протокола на работа са породени от ранни съобщения за значително кървене след екстракция на зъби, които предхождат стандартизацията на контрола на пероралната антикоагулантна терапия чрез изследване на INR и редукция на дозата на антиагрегантите. От друга страна прекъсване на терапията крие сериозен риск от тромбоемболични усложнения.

Днес повечето автори и дентални асоциации препоръчват поддържане на терапевтични нива на антитромботичните медикаменти при повечето дентални хирургични процедури, включително типична екстракция на зъби, поради факта, че рискът от фатални емболични усложнения има превес над риска от кървене.

С навлизането на все повече съвременни методи на лечение на ССЗ и МСЗ, изискващи алтерация на хемостазата, пред денталните лекари се появява неясен риск от кървене при екстракция на зъби.

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на дисертационния труд е да се проучи и направи клинична оценка на кървенето при типична екстракция на зъби при пациенти на монотерапия с антиагрегантите: Ацетилсалицилова киселина (Аспирин) и Клопидогрел (Плавикс) и антикоагулантът Синтром (Аценокумарол).

За постигане на формулираната цел си поставихме следните задачи:

1. Да се проучи и оцени състоянието на проблема „Прием на Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел и Синтром, и типична екстракция на зъби" в България от гледна точка на кардиолозите, общопрактикуващите лекари, лекарите по дентална медицина както и мнението на пациентите, приемащи посечените медикаменти за оказаното им дентално лечение.

1.1. Да се проучи и оцени мнението и подхода на кардиолозите по отношение на терапията с Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел и Синтром при пациенти с предстояща типична зъбна екстракция.

1.2. Да се проучи и оцени мнението и подхода на общопрактикуващите лекари по отношение на терапията с Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел и Синтром при пациенти с предстояща типична зъбна екстракция.

1.3. Да се проучи и оцени мнението и подхода на лекарите по дентална медицина при типична екстракция на зъби при пациенти, приемащи Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел и Синтром.

1.4. Да се проучи и оцени мнението на пациентите, приемащи Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел и Синтром за оказаното им дентално лечение при необходимост от екстракция на зъби.

2. Да се верифицира CoaguChek XS POC устройството за експресно изследване на INR с лабораторното коагулометрично изследване на INR.

3. Да се направи клинична оценка на кървенето след извършване на типична зъбна екстракция при пациенти на монотерапия с Ацетилсалицилова киселина (100мг.), Клопидогрел (75мг.) или Синтром.

IV. МАТЕРИАЛ

По първа задача обект на проучването са 992 кардиолози, общопрактикуващи лекари, лекари по дентална медицина и пълнолетни лица – пациенти, приемащи Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел или Синтром.

По първа подзадача са анкетирани 222 кардиолози за подхода им по отношение на антитромботичната терапия с Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел и Синтром при пациенти с предстояща типична екстракция на зъби.

Проучването е проведено сред кардиолози на случаен принцип в градовете Пловдив и София. Използвани са Национални конгреси по кардиология и различни научни изяви на Дружеството на кардиолозите в България за периода 2015 - 2016 година.

Информацията е събрана лично от дисертанта.

По втора подзадача са анкетирани 282 общопрактикуващи лекари за подхода им по отношение на антитромботичната терапия с Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел и Синтром при пациенти с предстояща екстракция на зъби.

Проучването е проведено сред общопрактикуващи лекари на случаен принцип, на

Национални конгреси и изяви на Дружеството на Общопрактикуващите лекари в България за периода 2015 - 2016 година. Информацията е събрана лично от дисертанта.

По трета подзадача е направено репрезентативното научно изследване чрез анкетиране на 301 лекари по Дентална медицина с цел изясняване протокола им на работа при екстракция на зъби при пациенти, приемащи Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел или Синтром.

Анкетирани са лекари по Дентална медицина ъяствали на форуми на Български Зъболекарски Съюз в цялата страна, за периода 2015 – 2016 година.

Информация е събрана лично от дисертанта.

По четвърта подзадача са анкетирани 187 пациенти, приемащи Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел или Синтром, подложени на единична или множествена екстракция на зъби, за мнението им относно оказаното им дентално лечение.

Информацията е събрана лично от дисертанта чрез анкетиране на пациенти, приемащи Ацетилсалицилова киселина 100мг., Клопидогрел 75мг., или Синтром, потърсили дентална помощ по повод зъбна екстракция, в катедра Орална хирургия на ФДМ-Пловдив и в частната практика на дисертанта за периода 2012 – 2015 година.

По втора задача са изследвани 40 пациента приемащи Синтром. Извършена е сравнителна оценка на показателя International Normalised Ratio (INR) по 2 различни метода на изследване:

1. Чрез вземане на капилярна кръв за *in vivo* и изследване с CoaguChek XS POC устройство.

2. Чрез вземане на венозна кръв за коагулометрично изследване с анализатор **CS Sysmex 2000i** в Център по клинична лаборатория на МУ-Пловдив.

Съпоставката на двата метода е направена при едни и същи пациенти в рамките на не повече от 1 час едно от друго до 12 часа от последният прием на Синтром.

Изследването е проведено при пациенти в Център по клинична лаборатория на УМБАЛ „Св. Георги“-Пловдив за периода 10.2015-03.2016г.

Критерии за подбор на пациентите:

Включващи критерии:

- Информирано съгласие;
- Пълнолетни пациенти;
- Прием на Синтром най-малко през последните 6 седмици.

Исключващи критерии

- Съпътстващо лечение с други, повлияващи хемостазата медикаменти;
- Съпътстваща терапия с цитотоксични медикаменти;
- Бременни;
- Придружаващи заболявания: чернодробно увреждане и/или алкохолизъм; бъбречна недостатъчност; тромбоцитопения; хемофилия или други разстройства на хемостазата.

Изследването е проведено съвместно от дисертанта и Лекар по клинична лаборатория.

По **трета задача** обект на проучването са 190 пациента, приемащи АСК, Клопидогрел или Синтром при които е извършена типична зъбна екстракция.

Критерии за подбор на пациентите:

Включващи критерии:

- Пълнолетни лица над 18г. възраст, приемащи перорално Ацетилсалицилова киселина 100мг, Клопидогрел 75мг или Синтром еднократно дневно най-малко през последните 6 седмици с необходимост от екстракция на зъби;
- Измерени стойности на INR в терапевтични граници $\leq 2,5$;
- Подписано информирано съгласие за участие в изследването.

Изключващи критерии:

- Бременни;
- Комбинирана антитромботична терапия или терапия с други, повлияващи хемостазата медикаменти;
- Наличие на възпалителен процес в областта на подлежащия на екстракция зъб;
- Хипертония $>160/100$ mmHg; пулсова честота над 100;
- Бъбречно заболяване (наличие на хронична диализа или бъбречна трансплантация или серумен креатинин над $200\mu\text{mol/L}$ ($> \sim 2.3$ мг/дл));
- Диабет;
- Чернодробно заболяване (дефинирано като хронично чернодробно заболяване (напр. цироза) или биохимични доказателства за значимо чернодробно разстройство (напр. билирубин > 2 пъти над горната граница на нормата, в комбинация с $\text{AST/ALT/ALP} > 3$ пъти над горната граница на нормата);
- Прекаран инсулт/Инфаркт преди по-малко от 6 месеца;
- Клапно протезиране;
- Предходно голямо кървене (анемия или предразположение за кървене);
- тромбоцитопения; хемофилия или други разстройства на хемостазата;
- Високи стойности на $\text{INR} > 2,5$;
- Съпътстваща терапия с цитотоксични медикаменти.

Пациентите са разделени на следните групи:

Група А – 68 пациента приемащи перорално Ацетилсалицилова киселина 100мг еднократно дневно най-малко през последните 6 седмици.

Работна група А – 34 пациента които приемат перорално Ацетилсалицилова киселина 100мг по време на зъбната екстракция.

Контролна група А – 34 пациента при които приема на Ацетилсалицилова киселина 100мг е прекъснат 72 часа преди екстракцията.

Група В – 62 пациента с перорален прием на Клопидогрел 75 мг еднократно дневно най-малко през последните 6 седмици.

Работна група В – 31 пациента които приемат перорално Клопидогрел 75 мг по време на зъбната екстракция.

Контролна група В – 31 пациента при които приема на Клопидогрел 75 мг е прекъснат 72 часа преди екстракцията.

Група С – 60 пациента приемащи Синтром еднократно дневно най-малко през последните 6 седмици.

Работна група С – 30 пациента които приемат перорално Синтром по време на зъбната екстракция.

Контролна група С – 30 пациента при които е прекъснат приема на Синтром 72 часа преди денталното лечение.

Разпределението на болните в групите е извършено чрез собствен случаен подбор.

Използваните методи за локална хемостаза са:

- механична компресия на раната със стерилна марля;
- механична компресия чрез марля напоена с хемостатични средства: 3% кислородна вода, адреналин, аprotинин, дицинон, ЕАС, РАМВА и др.
- поставяне на хемостатични медикаменти в алвеолата: желатинова, колагенова хемостатична гъба, пенга, тромбин;
- обшиване краищата на раната (със/без тампонада).
- Парентерална хемостаза – интрамускулно инжектиране на витамин К (1 мг), интравенозно инжектиране на прясно замразена плазма или тромбоцитна трансфузия.

Клинична оценка на хемостазата

Клинична оценка на хемостазата се прави на 10та, 30та мин., на 24 и 48-час. Позитивно кървене се приема при наличие на прясен съсирек или сълзене при допир със сондата.

Изследването е осъществено в ФДМ - Пловдив, Катедра Орална хирургия и в частната практика на дисертант за периода 2012 – 2015 година, лично от дисертанта.

V. МЕТОДИ

1. СОЦИОЛОГИЧЕСКИ МЕТОДИ

За изпълнение на първа задача се приложи социологически метод – пряк анкетен метод. Използват се анонимно индивидуално и групово анкетиране.

Изготвени са четири анкетни карти, съответно за първа, втора, трета и четвърта подзадача.

За **първа подзадача** е съставена анкетна карта за мнението и подхода на кардиолозите относно пациенти, приемащи Ацетилсалицилова киселина 100 мг, Клопидогрел 75 мг или Синтром с предстояща типична зъбна екстракция.

За **втора подзадача** е съставена анкетна карта за мнението и подхода на общопрактикуващите лекари относно пациенти, приемащи Ацетилсалицилова киселина 100 мг, Клопидогрел 75мг или Синтром с предстояща типична екстракция на зъби.

За **трета подзадача** е съставена анкетна карта за мнението и подхода на денталните лекари относно лечението на пациенти, приемащи Ацетилсалицилова киселина 100 мг, Клопидогрел 75 мг или Синтром с предстояща типична зъбна екстракция.

За **четвърта подзадача** е съставена анкетна карта за мнението на пациентите приемащи Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел или Синтром, подложени на типична екстракция на зъби, за оказаното им дентално лечение.

За изпълнението на трета задача е съставена статистическа Работна карта. Картата съдържа данни за пациента, необходими за проучването, както и стойности на наблюдаваните параметри отчитани в динамика. Събраните данни се обработват статистически и след анализ на получените резултати се извеждат съответните изводи.

Разработена е бланка за информирано съгласие, необходимо за включване в проучването.

2. КЛИНИЧНИ МЕТОДИ

Клинични методи са използвани при изпълнението на трета задача.

КЛИНИЧНО ДИАГНОСТИЧЕН ПРЕГЛЕД

Чрез него се поставя диагнозата и се определя обема на планираната хирургична процедура.

КЛИНИЧЕН ПРЕГЛЕД ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ОПЕРАТИВНИЯ РИСК

Прави се оценка на ССС чрез измерване на артериалното кръвно налягане по индиректен сфигмоманометричен метод, чрез калибриран анероиден сфигмоманометър, измерва се пулсовата честота чрез палпаторен метод на лъчевата артерия.

- Прави се анализ на общото състояние;
- Определят се необходимите диагностични процедури;
- Определят се необходимите консултативни прегледи.

КОНСУЛТАТИВНИ ПРЕГЛЕДИ СЪС СПЕЦИАЛИСТ

При наличие да други придружаващи заболявания пациентите се консултират със съответният специалист.

След анализ на резултатите от проведените прегледи и изследвания **се прави план** лечение за определяне обема на лечебните процедури в 1 посещение и необходимия брой посещения за лечението на пациента.

ОПРЕДЕЛЯНЕ НИВОТО НА ХИРУРГИЧНА ТРАВМА

Използваме предложената от Bodner методика за определяне нивото на хирургична травма в зависимост от броя и вида на екстрахираните зъби.

Нивото на травма се степенува както следва:

- Първа степен – екстракция на зъби с 1 корен;
- Втора степен – екстракция на зъби с 2 корена;
- Трета степен – екстракция на зъби с 3 корена;
- Четвърта степен – хирургична екстракция чрез трепанация на костта.

При повече от един екстрахиран зъб се сумира степента на травма.

Спазваме предложената от **Jimson** методика за безопасна зъбна екстракция, без да се променя или прекъсва антитромботичната терапия, съобразена с нивото на хирургична травма. Ние сме приели да работим до трета степен ниво на травма. При необходимост от екстракция на повече от 3 зъба се планират няколко посещения.

ПРОФИЛАКТИКА НА ИНФЕКЦИОЗЕН ЕНДОКАРДИТ

В съответствие с последните препоръки на Кардиологичните асоциации на пациентите изискващи профилактика на инфекциозен ендокардит се предписва Амоксицилин 2,0 гр 1 час предоперативно.

3. ПАРАКЛИНИЧНИ МЕТОДИ

РЕНТГЕНОЛОГИЧНИ МЕТОДИ

За поставяне на точна диагноза в зависимост от вида и броя на подлежащите на екстракция зъби се назначава:

- сегментна рентгенография;
- оргопантомография.

ЛАБОРАТОРНИ МЕТОДИ

За изпълнението на **втора задача** се изследва протромбиновото време като INR чрез:

- измерване в капилярна кръв чрез CoaguChek XS POC устройство и
- измерване в плазма чрез **анализатор CS Sysmex 2000i**.

Чрез **CoaguChek XS system** се определя протромбиновото време като INR в капилярна кръв. За целта, капилярна кръв се взема до 12 часа след последния прием на Синтром сутрин до 10 часа чрез убождане от безименния пръст на ръката с помощта на индивидуални ланцети. Поставя се на CoaguChek XS тест лента и INR се отчита амперометрично (електрохимично) на CoaguChek XS system. (Фигура № 1) CoaguChek XS POC е въведен в практиката през октомври 2005 г. и е одобрен по директива 98/79/ео на Европейския парламент и на съвета от 27 октомври 1998 година относно диагностичните медицински изделия *in vitro*.



Фигура № 1. CoaguChek XS POC устройство.



Фигура № 2. Анализатор CS Sysmex 2000i.

Вземането, обработката и съхранението на кръвните проби за изследване на протромбиново време като INR се извършва при стандартни условия, с цел елиминиране вариацията на резултатите от фактори в преданалитичния етап.

Принципът на метода при използването на капилярна кръв се основава на амперометричното определяне на протромбиновото време като INR след активиране на коагулацията с човешки рекомбинантен тромбопластин. За целта са нужни 8 μ l капилярна кръв, която се накапва върху тест лентата и резултатът се отчита на CoaguChek XS system. Линейността на метода за INR: 0.8 - 8.0, възпроводимостта във време CV=4.5 %. Качествен контрол се извършва автоматично за всяка тест лента.

Успоредно с това за сравнимост на резултатите на пациентите се взема и венозна кръв с антикоагулант натриев цитрат и INR се определя коагулометрично **на анализатор CS Sysmex 2000i** в клинична лаборатория (Фигура № 2).

При лабораторното изследване, при автоматичния коагулометричен анализ се използва бедна на тромбоцити плазма, получена след центрофугиране на венозна кръв с антикоагулант натриев цитрат в съотношение: 1 част 3.8% натриев цитрат с 9 части венозна кръв. Центрофугирането се извършва на 3000 x g за 10 мин. Плазмата се отделя до 1 час от вземане на биологичния материал и анализът се извършва до 2 часа. При невъзможност се съхранява на -20 до -70 C⁰. Методът се основава на съсирване на бедна на тромбоцити плазма след прибавяне в излишък на тромбопластин и калций. Отразява процесите от външната

система на коагулацията. Смесват се 50 µl плазма на пациента със 100 µl реагент. Отчита се времето на съсирване след 100 сек. Използва се реагент Dade Innovin Reagent, съдържащ пречистен рекомбинантен човешки тъканен фактор, синтетични фосфолипиди (тромбопластин) и калций. Резултатите се отчитат на коагулометър CS Sysmex 2000i. Активността се определя по предварително зададена калибрационна крива.

Резултатите се представят:

- PT в сек
- Протромбиново отношение R
- INR
- Протромбинова активност в %

За калибрация се използва калибрационна плазма. Линеиност на метода за INR : 0.8 – 10.0 , възпроизводимост: CV в серия от 3-5 %, CV във време от 5-8 %, D % от -3.58 до + 3.24 % . ВЛКК се извършва ежедневно с pool. Външна оценка на качеството се осъществява чрез регулярно участие в HСВОК и Instand, Germany.

За изпълнението на **трета задача** се извършва **изследване на хемостазния статус**, като се отчита стойността на INR с помощта на Coguchek XS РОС устройство при пациенти, приемащи Синтром (фигура № 1).

Капка капилярна кръв се взима от безименния пръст на пациента, чрез убождане с индивидуални ланцети и се поставя на Coguchek XS тест лента, където тя се смесва с човешки тромбопластин. Чрез генериране на електрически ток върху тест лентата, се определят стойностите на PT/INR. Coguchek XS има бордова проверка за качество на всяка лента. Тромбопластинът, използван в Coaguchek XS има ISI 1.0.

4. ЛЕЧЕБНИ МЕТОДИ

Лечебни методи са използвани за изпълнението на **трета задача**.

ОБЕЗБОЛЯВАНЕ

При всички пациенти се използва анестетик, съдържащ Articaine hydrochloride – 40 mg/мл (4%) с добавен Adrenaline hydrochloride (еквивалент на 0.005 mg adrenaline) – 0.006 mg. (Ubistesin, 1:200 000, 3M-ESPE). За всеки пациент се използват до 2 карпули от 1,7мл анестетик.

По индикации използваните методи на обезболяване са:

- инфилтративна проводна анестезия;
- инфилтративна терминална анестезия;
- интралигаментарна анестезия.

ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ – ТИПИЧНА ЕКСТРАКЦИЯ НА ЗЪБИ.

След поставяне на анестезия се пристъпва към екстракция на съответните зъби, по стандартна хирургична методика чрез клещи и лостове. След щателен кюретаж на алвеолата/алвеолите се извършва хемостаза.

МЕТОДИ ЗА ЛОКАЛНА ХЕМОСТАЗА.

Следоперативен контрол на кървенето се постига чрез:

- механична компресия на раната със стерилна марля;
- механична компресия чрез марля напоена с хемостатични средства: 3% кислородна вода, адреналин, аprotинин, дицинон, ЕАС, РАМВА и др.
- поставяне на хемостатични медикаменти в алвеолата: желатинова, колагенова хемостатична гъба, пенга, тромбин (Фигура № 3).



Фигура № 3. Поставяне на желатинова хемостатична гъба в алвеолата.

- обшиване краищата на раната (със/без тампонада) (фигура № 4, 5).

При неовладяване на кървенето със средствата за локална хемостаза готовност за **парентерална хемостаза** - интравенозно инжектиране на прясно замразена плазма или тромбоцитна трансфузия, интрамускулно приложение на витамин К (1 мг).



Фигура № 4. Постекстракционна рана



Фигура № 5. Ситуационен шев на екстракционната рана

КЛИНИЧНА ОЦЕНКА НА КЪРВЕНЕТО

Като изхождаме от методиките на Canigral A, Lillis T, Madan GA и др. клинична оценка на хемостазата правим на 10та, 30та мин., на 24 и 48-час. Позитивно кървене се приема при наличие на прясен съсирек или сълзене при допир със сондата (Фигура № 6, 7).



Фигура № 6. Позитивно кървене



Фигура № 7. Прясен съсирек на 24 час, считан за позитивно кървене

КОНТРОЛ НА БОЛКАТА

В следоперативният период за контрол на болката, при необходимост, се назначава Парацетамол 500мг в дози: 1 таблетка 2-3 пъти дневно, който се смята за най-безопасният аналгетик при пациенти, приемащи антитромбтични медикаменти.

5. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

За статистическата обработка на данните е използван статистически пакет за социални науки **"Statistical package for social science" (SPSS) v.22.0**. За графичното представяне на резултатите са **Microsoft Excel'2013**.

Дискриптивна статистика

- **Едномерни статистически разпределения** при качествени (неметрични) и групирани данни съдържаща относителни дялове и стандартните им грешки (S_p);
- **Таблично представяне на резултатите**, като към резултатите в таблиците е приложен **Z-тест** за тестване на статистическо значимо различие между всяка двойка относителни дялове в колоните на таблица, която съдържа поне една качествена променлива в колоните и редовете.

Графично представяне на едномерни и двумерни разпределения

Параметрични методи за оценка на статистически зависимости

- **t-критерий на Student** за тестване на хипотези за наличие на статистически значимо различие при количествено изразими показатели с

нормално разпределение. Използвани са модификациите на теста за независими (**independent simple t- test**) и зависими извадки (**paired simple t-test**).

- **Дисперсионен анализ (One-way ANOVA)** за съпоставка на количествено измерими показатели при повече от две групи;
- **Корелационен анализ** за проверка на съществуването на валидна статистически значима зависимост при количествено изразими (метрични) променливи, отчетени на относителната скала. Изчислен е коефициента на линейна корелация **r** (**коефициент на Pearson**).

Непараменрични методи за оценка на статистически зависимости

- **Критерий на Колмогоров – Смирнов** за изследване на нормалността на разпределението при метрираните променливи;
- При тестването на хипотезите за несъществено (случайно) влияние на даден фактор са използвани **екзактният тест на Фишер (Fisher's exact test)** при четирикратни таблици и критерият **χ^2 (Chi-square)** при многократни таблици.
- **U-тест на Mann-Whitney** от се използва за при съпоставка на две независими извадки по качествена променлива, когато не може да се получи Гаусово разпределение на измерените стойности (когато условията на Chi-square не са изпълнени). За ограничен брой пациенти, под 20, се използва U-тест.
- **Тест на Kruskal-Wallis** – при съпоставка на повече от две независими извадки по качествена променлива, когато условията на Chi-square не са изпълнени.

При анализа на резултатите решението за приемане или отхвърляне на нулевата хипотеза бе възприето при равнище на значимост 0,05 ($p < 0,05$). Критичната област за посочените стойности на P е двустранна.

- Точността на CoaguChek XS се определя чрез сравняване стойността на INR от устройството с резултатите от клинична лаборатория по **линеен регресионен анализ**. Анализът на **Bland-Altman** се използва за оценка на величината на несъответствие между INR стойностите, получени от CoaguChek XS и лабораторните стойности. Тестът за ставнение на зависими извадки (**paired simple t-test**) и **χ^2** теста ($p < 0.05$ счита за значително) също се използват за сравняване на стойностите на INR от CoaguChek XS и лабораторните резултати, получени чрез коагулометър CS Sysmex 2000i.

VI. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

ПЪРВА ЗАДАЧА

Целта на първа задача е да се проучи и оцени състоянието на проблема „Прием на Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел и Синтром, и типична екстракция на зъби" в България от гледна точка на кардиолозите, общопрактикуващите лекари, лекарите по дентална медицина както и мнението на пациентите, приемащи посечените медикаменти за оказаното им дентално лечение.

Първа подзадача – Резултати, обсъждане и изводи

Целта на първа подзадача да се проучи и оцени мнението и подхода на кардиолозите по отношение на терапията с Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел и Синтром при пациенти с предстояща типична зъбна екстракция.

За целта е съставена анкетна карта, в която са включени десет въпроса: пол, стаж по специалността, населено място, процент пациенти приемащи антитромботични медикаменти, поведение по отношение приема на Аспирин, Клопидогрел и Синтром преди зъбна екстракция, отлагане на екстракция на зъби до приключване на антитромботичната терапия, наличие на тромбоемболични усложнения при прекъсване на антитромботичната терапия, наличие на хеморагични усложнения след зъбна екстракция. С изключение на въпросите за трудов стаж по специалността и населено място, анкетираните посочват един от два, три или четири възможни отговора.

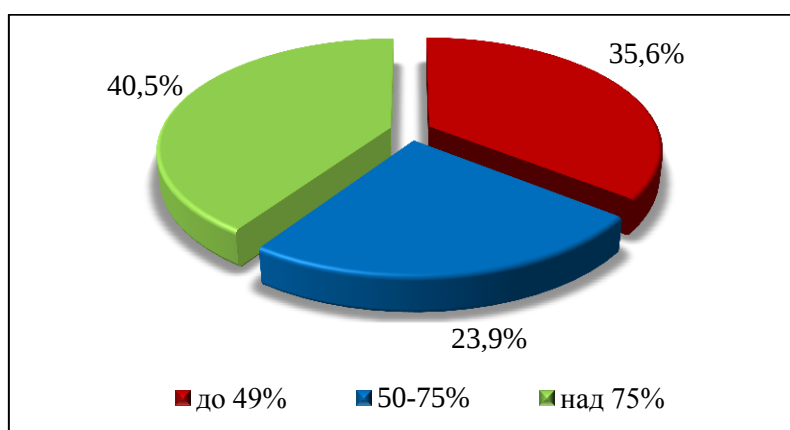
Резултати

Характеристики на изследвания контингент: Анкетирани са 222 кардиолози, от които 100 мъже и 122 жени, като разпределението по пол е почти равномерно 1:1,22. Половината от анкетираните (50,0%) са с трудов стаж до 10г., между 11 и 20г. стаж имат 1/3 (36,5%), а с над 20г. стаж са 13,5%. По-голямата част от анкетираните лекари (89,2%) практикуват в големи населени места с над 100 000 жители (Таблица №1).

Таблица № 1 Характеристики на изследвания контингент

Характеристика		Брой	Процент %	Стандартна грешка
Пол	Мъж	100	45,0%	3,3%
	Жена	122	55,0%	3,3%
Трудов стаж	до 10 г.	111	50,0%	3,4%
	11-20 г.	81	36,5%	3,2%
	над 20 г.	30	13,5%	2,3%
Населено място	над 100 000	198	89,2%	2,1%
	под 100 000	24	10,8%	2,1%

На въпроса: „Приблизително какъв процент от Вашите пациенти приемат антикоагулантни и/или антиагрегантни медикаменти?“ са отговорили 222 анкетирани кардиолози. 35,6% от лекарите съобщават, че 49% от пациентите им приемат антитромботични медикаменти. При 23,9% от анкетираните този дял е между 50 и 75%, а при 40,5% от анкетираните тези пациенти са над 75% (фигура № 8).

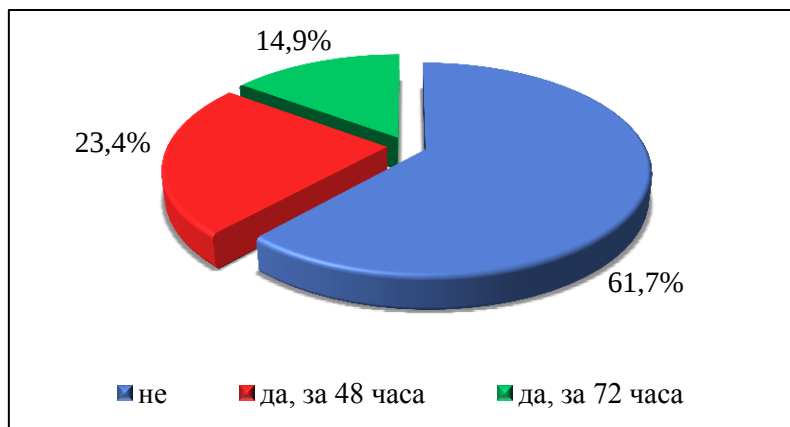


Фигура № 8. Разпределение по прием на антикоагулантни и/или антиагреганти

Резултатите от въпроса: „Прекъсвате ли временно приема на Ацетилсалицилова киселина (Аспирин) на вашите пациенти при предстояща екстракция на зъби?“ показват, че 61,7% от анкетираните кардиолози не смятат за необходимо прекъсването приема на АСК преди зъбна екстракция.

От направеният анализ се открива статистическа зависимост: кардиолозите с най-голям дял пациенти, приемащи антитромботични медикаменти не прекъсват приема на медикамента преди екстракция на зъби. (χ^2 28,794, df 4, P 0,000). 23,4% прекъсват приема за 48 ч., а 14,9% от анкетираните считат за необходимо прекъсването за 72 ч. (Фигура № 9).

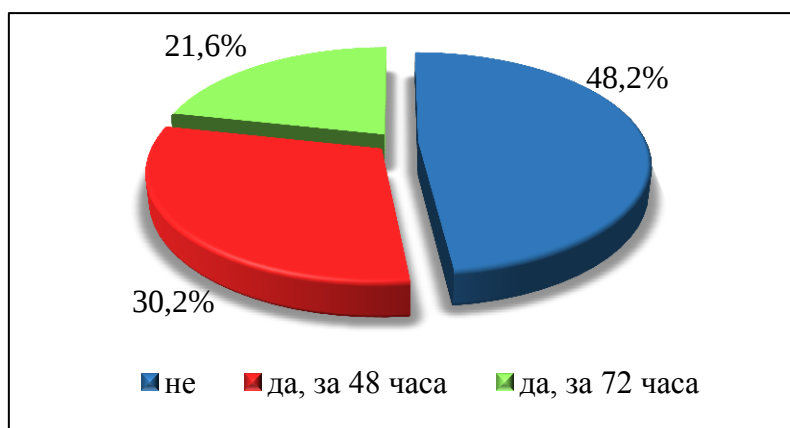
При направеният анализ се наблюдава статистическа зависимост между трудовият стаж, дялът пациенти, приемащи антитромботични медикаменти и поведението на кардиолозите. Тези със стаж над 20 г. в най-голям % смятат, че Ацетилсалициловата киселина трябва да се прекъсне за 48 ч преди зъбна екстракция (χ^2 10,793, df 4, P 0,029).



Фигура № 9. Поведение на кардиолозите към приема на Ацетилсалицилова киселина преди екстракция на зъби.

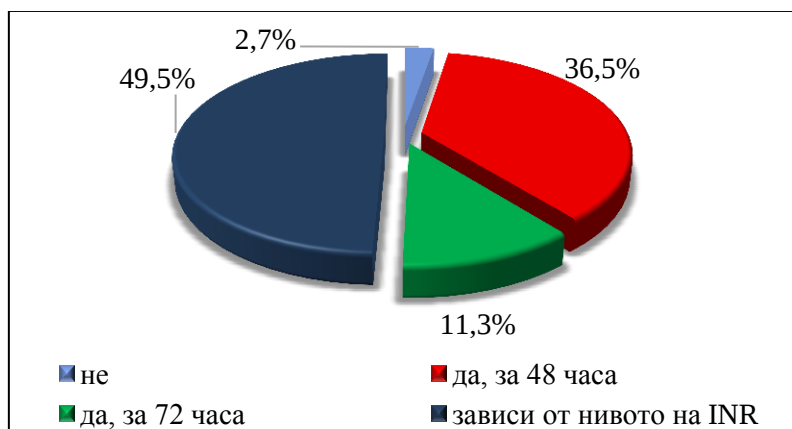
На въпроса: „Прекъсвате ли временно приема на Клопидогрел на вашите пациенти при предстояща екстракция на зъби?“ близо половината от анкетираните кардиолози (48,2%) смятат, че терапията с Клопидогрел преди зъбна екстракция не трябва да се прекъсва. Останалите 51,8% прекъсват приема за различен период от време: 30,2% прекъсват приема за 48 часа, а 21,6% за 72 часа (Фигура № 10).

Тук се наблюдава статистическа зависимост: кардиолозите с най-голям дял пациенти, приемащи антитромботични медикаменти най-често не прекъсват приема на медикамента преди зъбна екстракция (χ^2 27,480, df 4, P 0,000). 30,2% от анкетираните прекъсват приема на Клопидогрел за 48 ч. преди зъбна екстракция, а 21,6% считат за необходимо прекъсване на медикамента за 72ч (фигура № 10). Тук не се открива статистическа зависимост свързана със трудовия стаж. (χ^2 3,867, df 4, P 0,424).



Фигура № 10. Отношение на кардиолозите към прекъсване приема на Клопидогрел преди екстракция на зъби.

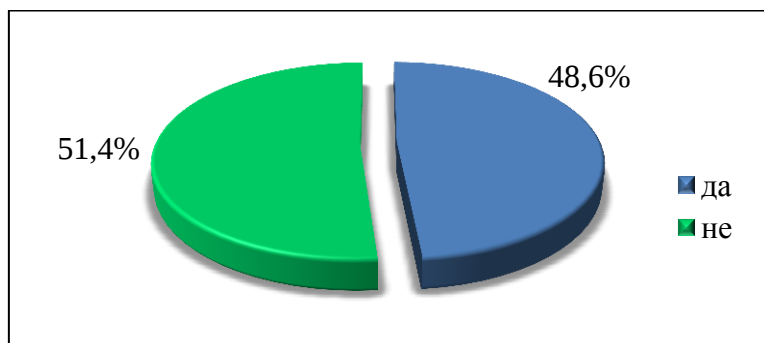
На следващия въпрос: „Прекъсвате ли временно приема на Синтром на вашите пациенти при предстояща екстракция на зъби?“, половината от анкетираните (49,5%) смятат че поведението се определя в зависимост от нивото на INR, 36,5% от кардиолозите смятат, че приема трябва да се прекъсне за 48ч. преди екстракция, 11,3% за 72ч. и едва 2,7% не приемат това за необходимо (Фигура № 11). Тук също не се открива статистическа зависимост свързана със трудовия стаж ($\chi^2 10,686$, df 6, P 0,099).



Фигура № 11. Отношение на кардиолозите към прекъсване приема на Синтром преди екстракция на зъби.

На въпроса: „Отлагате ли екстракция на зъби до приключване на анти тромботичната терапия при някои пациенти?“ отговорите са разпределени почти поравно. 51,4% не са отлагали зъбна екстракция, спрямо 48,6% които са отлагали такава до приключване на терапията (фигура № 12).

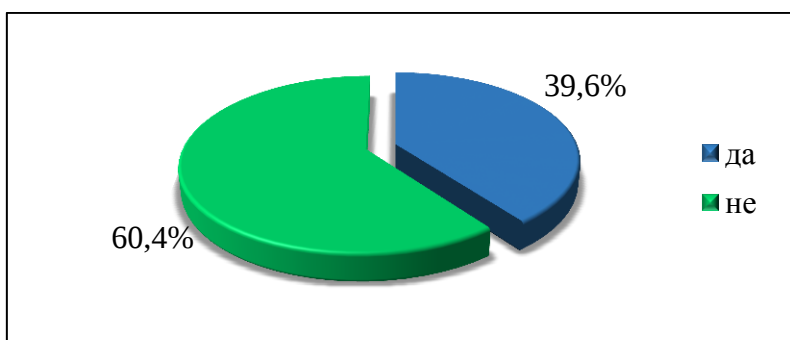
Открива се статистическа зависимост между трудовия стаж, и дялът пациенти, приемащи анти тромботични медикаменти: кардиолозите със стаж под 10г. и тези с по-малък дял пациенти приемащи анти тромботични медикаменти, много по-често отлагат дентално лечение до приключване на анти тромботичната терапия ($\chi^2 30,710$, df 2, P 0,000), ($\chi^2 6,405$, df 2, P 0,041).



Фигура № 12. Отношение на кардиолозите към отлагането на екстракция на зъби до приключване на анти тромботичната терапия

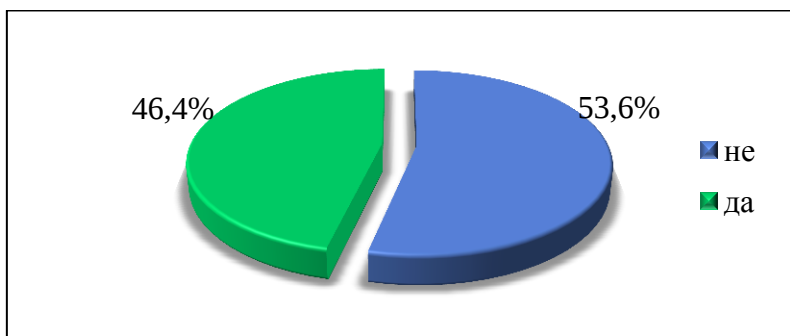
На въпроса: „Имали ли сте тромбоемболични усложнения при ваши пациенти в резултат на прекъсване на антитромботичната терапия?“ 39,6% са дали положителен отговор спрямо 60,4% от анкетираните кардиолози, които не са имали тромбоемболични усложнения при свои пациенти (фигура № 13).

Тук отново се наблюдава статистическа разлика: кардиолозите със стаж до 10г. по-често съобщават за тромбоемболични усложнения (χ^2 15,608, df 2, P 0,000). Статистическа разлика се наблюдава и в зависимост от дялът пациенти, приемащи антитромботични медикаменти – по-малко тромбоемболични усложнения се докладват от кардиолозите с по-малко пациенти, приемащи антитромботични медикаменти и респективно обратното (χ^2 14,588, df 2, P 0,001).



Фигура № 13. Тромбоемболични усложнения при прекъсване на антитромботичната терапия

На въпроса: „Получавали ли са ваши пациенти, приемащи антиагрегант/антикоагулант, хеморагични усложнения след зъбна екстракция?“ над половината от анкетираните (53,6%) не са имали такива усложнения при свои пациенти. 46,4% докладват за хеморагични усложнения (фигура № 14). Тук не се открива статистическа разлика в зависимост от трудовият стаж или дялът пациенти, приемащи антитромботични медикаменти (χ^2 3,577, df 2, P 0,167; χ^2 5,348, df 2, P 0,069).



Фигура № 14. Хеморагични усложнения след зъбна екстракция при пациенти, приемащи антиагрегант/антикоагулант.

Обсъждане първа подзадача

Преобладаващата част от пациентите на кардиолозите приемат антитромботични медикаменти, което потвърждава данните от литературата, че антитромботичната терапия е широко прилагана сред населението.

От получените резултати става ясно, че няма единно мнение и поведение по отношение приема на АСК преди екстракция на зъби. Най-голям процент от анкетираните кардиолози (62%) не считат за необходимо прекъсването на приема на Ацетилсалицилова киселина преди екстракция на зъби, което съвпада с повечето съвременни препоръки.

23% от кардиолозите прекъсват приема на Ацетилсалицилова киселина за 48 часа, а 15% считат за необходимо прекъсване да се направи 72 часа преди екстракцията, съвпадащи с препоръките на някои автори.

Подобна информация се получава и по отношение приема на Клопидогрел. Приблизително 49% от кардиолозите не считат за необходимо да се прекъсва Клопидогрел преди зъбна екстракция, 30% прекъсват приема му за 48 часа и 21% за 72 часа преди зъбна екстракция. Тези срокове съвпадат с препоръките на някои автори.

По отношение на приема на Аценокумарол (Синтром) в литературата отново няма единно мнение дали трябва да се спре приема и за колко време преди това. Това съвпада с резултатите от анкетното проучване. Най-голям процент (50%) от анкетираните кардиолози считат че поведението зависи от нивото на INR. 40,8% считат, че Аценокумарол (Синтром) трябва да се прекъсне за 48 часа преди зъбна екстракция, а 2,7% не считат за необходимо прекъсване на Аценокумарол (Синтром) преди екстракция на зъби.

40 % от кардиолозите съобщават, че техни пациенти са получавали тромбоемболични усложнения в резултат на прекъсване на терапията.

Дентално лечение до приключване на терапията са отлагали 49% от кардиолозите. От получените резултати става ясно че, при някои пациенти се забавя денталното лечение, поради отлагане екстракция на зъби до приключване на терапията с антикоагулант/антиагрегант. 46,4% кардиолози съобщават за хеморагични усложнения след зъбна екстракция при техни пациенти.

Изводи

1. Преобладаващата част от пациентите на кардиолозите приемат антитромботични медикаменти.

2. Половината от кардиолозите подкрепят ненамесата /модификация/ в терапията с антиагреганти и антикоагуланти преди зъбна екстракция.
3. Докладват се голям брой случаи на тромбоемболични усложнения в резултат на прекъсване на терапията.
4. Сред кардиолозите няма единен протокол по отношение на приема на Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел и Синтром при предстояща екстракция на зъби.

Втора подзадача – Резултати, обсъждане и изводи

Целта на втора подзадача е да се проучи и оцени мнението и подхода на общопрактикуващите лекари по отношение на терапията с Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел и Синтром при пациенти с предстояща типична зъбна екстракция.

За тази цел е изготвена анкетна карта, която съдържа въпроси относно: пол, специалност, трудов стаж, населено място, пациенти приемащи антитромботични медикаменти, поведение по отношение приема на Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел и Синтром преди зъбна екстракция, отлагане на екстракция на зъби до приключване на антитромботичната терапия, наличие на тромбоемболични усложнения при прекъсване на антитромботичната терапия, наличие на хеморагични усложнения след зъбна екстракция. С изключение на въпросите за населено място, специалност и трудов стаж, анкетираните посочват един от два, три или четири възможни отговора.

Резултати

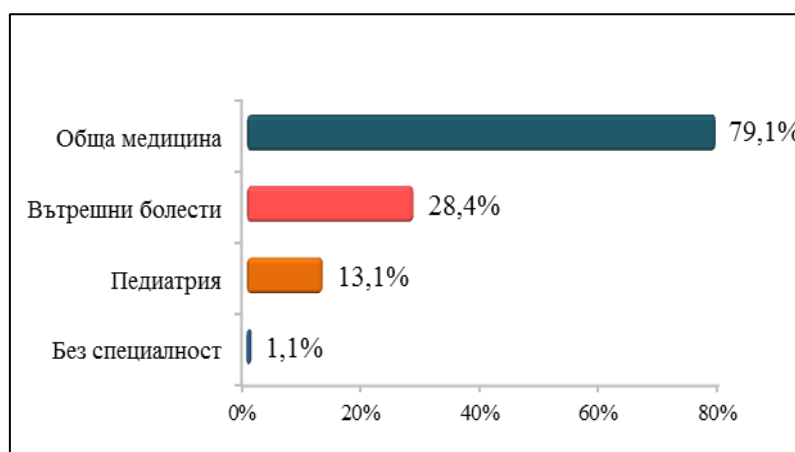
Характеристики на изследвания контингент: за периода 2012-2015 година са анкетирани 282 общопрактикуващи лекари, 80 мъже (28,00%) и 202 жени (72,00%). Разпределението по пол е 1:4 в полза на жените. От анкетираните ОПЛ 79,10% са със специалност Обща медицина, 28,40% са със специалност Вътрешни болести, 13,10% са със специалност Педиатрия, а ОПЛ без придобита специалност са само 3^{-ма} от анкетираните (1,10%). Част от анкетираните посочват повече от 1 придобита специалност (Фигура № 15).

От получените резултати става ясно че преобладаващата част анкетирани лекари (79,10%) са с придобита специалност Обща медицина, следвани от тези с Вътрешни болести (28,40%). Най-голям дял анкетирани (76,60%) имат трудов стаж като ОПЛ 11-15 г. Над 16 г. заявяват 16 % и най-малък 7,4% дял имат лекарите със стаж 10-21г.

По-голямата част от анкетираките (64,90%) практикуват в големи населени места с жители над 100 000, а 35,1% в населени места с под 100 000 жители (таблица № 2).

Таблица № 2. Характеристики на изследвания контингент

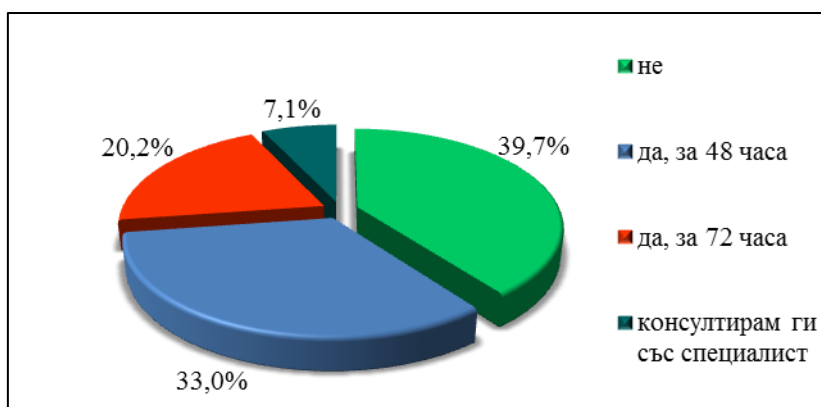
Характеристика		Брой	Процент %	Стандартна грешка
Общ брой анкетирани ОПЛ		282	100%	
Пол	Мъж	80	28,4%	2,7%
	Жена	202	71,6%	2,7%
Трудов стаж като ОПЛ	до 10 г.	21	7,4%	1,5%
	11-15 г.	216	76,6%	2,5%
	над 16 г.	45	16,0%	2,2%
Населено място	над 100 000 жители	183	64,9%	2,8%
	под 100 000 жители	99	35,1%	2,8%



Фигура № 15. Разпределение по специалност

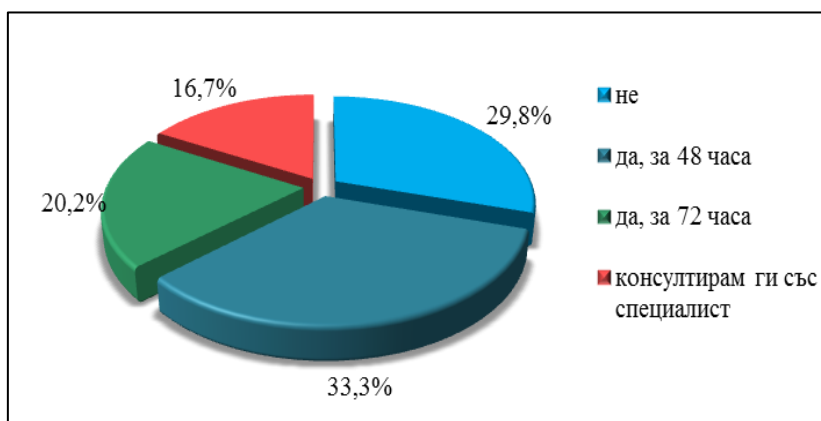
На въпроса: „Имате ли пациенти приемащи антикоагулантни и/или антиагрегантни медикаменти?“, положително са отговорили (99,6%). Само 1 е дал отрицателен отговор (0,4%).

На въпроса: „Прекъсвате ли временно приема на Ацетилсалицилова киселина на вашите пациенти при предстояща екстракция на зъби?“ над 1/3 (39,7%) от анкетираните считат, че не е необходимо прекъсване приема на Ацетилсалицилова киселина при пациенти с предстояща екстракция на зъби; 33,0% прекъсват приема за 48 часа; 20,2% – прекъсват приема за 72 часа преди екстракция на зъби и 7,1% – консултират пациентите със специалист (фигура № 16).



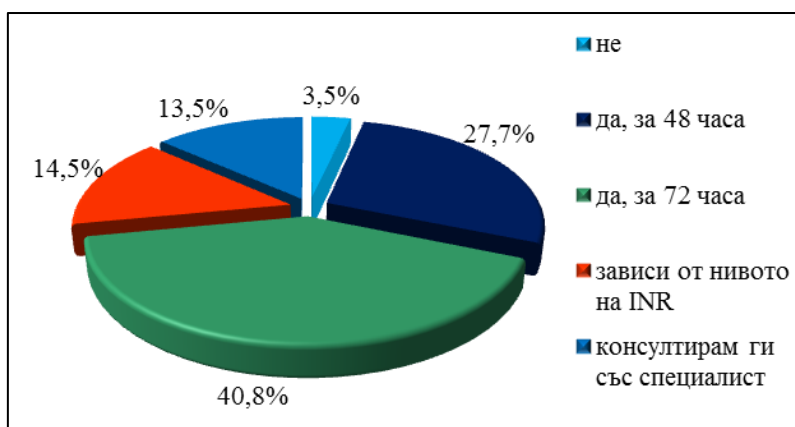
Фигура № 16. Отношение на общопрактикуващите лекари към прекъсване приема на Ацетилсалицилова киселина при предстояща екстракция на зъби.

На следващия въпрос: „Прекъсвате ли временно приема на Клопидогрел на вашите пациенти при предстояща екстракция на зъби?“, близо 1/3 (29,8%) от анкетираните считат, че не е необходимо прекъсването приема на Клопидогрел преди екстракция на зъби; 33,3% прекъсват приема за 48 часа; 20,2% за 72 часа преди екстракция на зъби и 16,7% – консултират пациентите със специалист (фигура № 17).



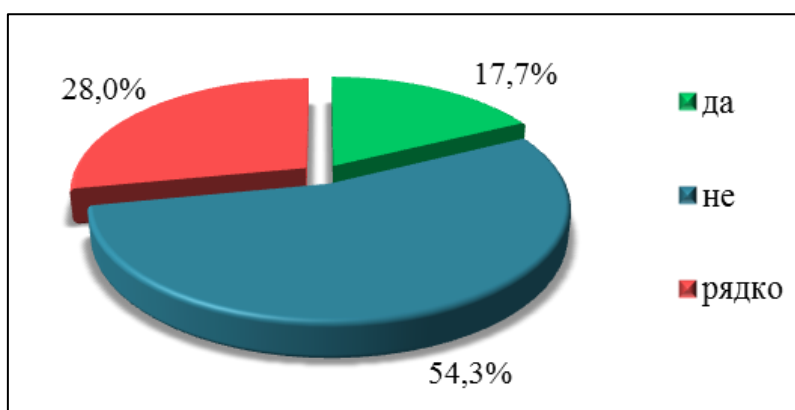
Фигура № 17. Отношение на общопрактикуващите лекари към прекъсване приема на Клопидогрел при предстояща екстракция на зъби.

На въпроса: „Прекъсвате ли временно приема на Синтром на вашите пациенти при предстояща екстракция на зъби?“ само 3,5% от анкетираните считат, че не е необходимо прекъсване приема на медикамента преди екстракция на зъби, 27,7% прекъсват приема за 48. Най-много (40,8%) прекъсват приема на Синтром за 72 часа и само 14,5% – прекъсват в зависимост от нивото на INR. 13,5% консултират пациентите със специалист преди екстракция на зъби (фигура № 18).



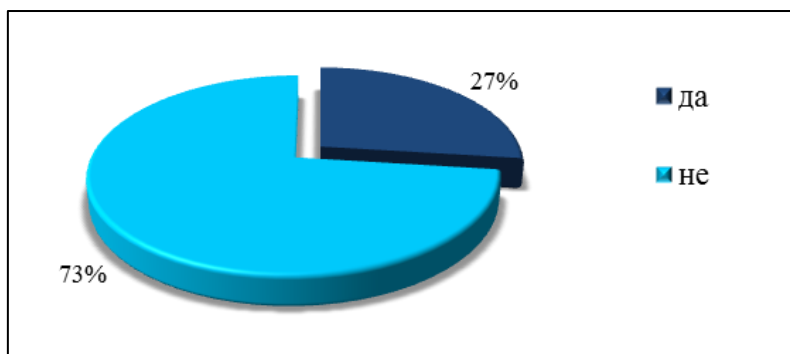
Фигура № 18. Отношение на общопрактикуващите лекари към прекъсване приема на Синтром при предстояща екстракция на зъби.

Тъй като някои пациенти приемат антитромботичен медикамент за определен период от време, попитахме общопрактикуващите лекари: „Отлагате ли екстракция на зъби до приключване на антитромботичната терапия при някои пациенти?“ От получените резултати става ясно, че повече от половината анкетирани (54,3%) не са отлагали екстракция на зъби до приключване на антитромботичната терапия; 17,7% са отлагали екстракция на зъби до приключване на терапията и 28,0% са имали рядко такива ситуации (фигура № 19).



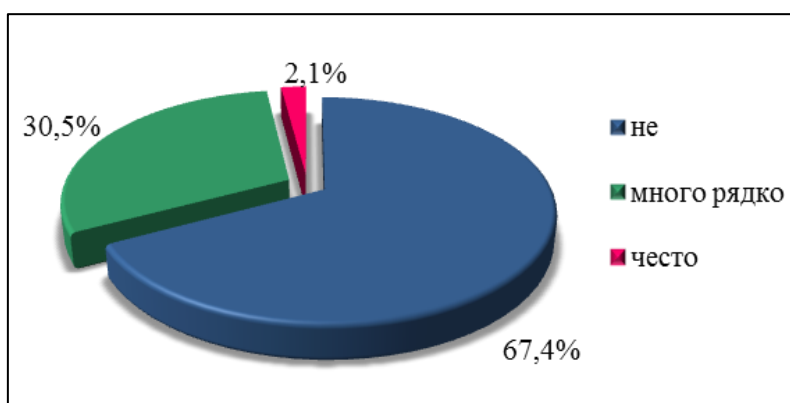
Фигура № 19. Отношение на общопрактикуващите лекари към отлагането на екстракция на зъби до приключване на антитромботичната терапия.

На въпроса: „Имали ли сте тромбоемболични усложнения при ваши пациенти в резултат на прекъсване на антитромботичната терапия?“ близо 1/3 (27,0%) от анкетираните съобщават че техни пациенти са получили тромбоемболични усложнения в резултат на прекъсване на антитромботичната терапия. Останалите 72% дават отрицателен отговор (фигура № 20).



Фигура № 20. Тромбоемболични усложнения в резултат на прекъсване на антитромботичната терапия

На въпроса: „Получавали ли са ваши пациенти, приемащи антиагрегант/антикоагулант, хеморагични усложнения след зъбна есктракция?“ над 2/3 (67,4%) нямат информация по зададеният въпрос; 30,5% съобщават за много редки случаи на хеморагични усложнения и едва 2,1% съобщават за чести случаи на хеморагични усложнения след зъбна есктракция (фигура № 21). При направеният анализ при ОПЛ не се откриват статистически значими разлики в отговорите в зависимост от техния трудов стаж и населено място.



Фигура № 21. Хеморагични усложнения след зъбна есктракция при пациенти, приемащи антиагрегант/антикоагулант.

Обсъждане втора подзадача

От получените резултати става ясно, че почти всички общопрактикуващи лекари лекуват пациенти, приемащи антиагрегантни и/или антикоагулантни медикаменти.

По отношение на приема на Ацетилсалицилова киселина не се открива единно мнение и поведение дали трябва ли да се спре приема на медикамента и за какъв период от време преди екстракция на зъби. Близко 40% от анкетираните ОПЛ не считат за необходимо прекъсването на

приема на АСК преди екстракция на зъби, което съвпада с повечето съвременни препоръки.

От направеният анализ се открива статистическа разлика: кардиолозите по-често не прекъсват приема на АСК от ОПЛ (Mann-Whitney U 23619,500, Wilcoxon W 48372,500, Z -5,134, P 0,000).

Значителен брой ОПЛ (33%) прекъсват приема на Ацетилсалицилова киселина за 48 часа, а 20% ОПЛ считат за необходимо приемът да бъде прекъснат 72 часа преди зъбна екстракция което съвпада с някои препоръки от литературата. Едва 7% насочват пациентите за консултация със специалист. Открива се статистическа разлика: ОПЛ по-често прекъсват приема за 48ч. от кардиолозите (Mann-Whitney U 23619,500, Wilcoxon W 48372,500, Z -5,134, P 0,000).

Подобна информация се получава и по отношение приема на Клопидогрел: близо 30 % от анкетираните не считат за необходимо да прекъсват приема преди зъбна екстракция, 33% прекъсват приема на Клопидогрел за 48 часа, а 20% за 72 часа, което съвпада с препоръките от литературата. Едва 7% от ОПЛ насочват пациентите си за консултация със специалист.

Тук при анализа на отговорите отново се открива статистическа разлика: кардиолозите по-често не прекъсват приема от ОПЛ (Mann-Whitney U 23183,000, Wilcoxon W 47936,000, Z -5,263; P 0,000).

По отношение на приема на Синтром най-голям процент (40,8%) общопрактикуващи лекари считат за необходимо приемът да бъде прекъснат за 72 часа преди зъбна екстракция, а 15% считат че поведението зависи от нивото на INR. 13,5% ОПЛ насочват пациентите си за консултация със специалист. Минимален брой лекари (3,5%) не считат за необходимо прекъсване на Аценокумарол (Синтром) преди екстракция на зъби.

23% от ОПЛ съобщават за тромбоемболични усложнения в резултат на прекъсване на терапията.

Тук при анализа на отговорите се открива статистическа разлика: кардиолозите по-често съобщават за такива усложнения от ОПЛ (Mann-Whitney U 27330,000, Wilcoxon W 67233,000, Z -3,016, P 0,003).

Дентално лечение до приключване на терапията са отлагали 46 % от ОПЛ. Не се открива се статистическа разлика, като по отношение отлагане на дентално лечение между кардиолозите и ОПЛ. (χ^2 0,420, df 1, P 0,517).

32,6% ОПЛ съобщават за хеморагични усложнения след зъбна екстракция при техни пациенти. Открива се статистическа разлика, като кардиолозите по-често съобщават за такива усложнения от ОПЛ. (χ^2 102,025, df 6, P 0,000).

Изводи

1. Почти всички ОПЛ лекуват пациенти, приемащи антитромботични медикаменти.

2. Едва половината от анкетираните ОПЛ подкрепят ненамесата в терапията с антиагреганти преди зъбна екстракция.

3. Само 14,5% от ОПЛ обвързват приема на Синтром преди зъбна екстракция със стойностите на INR.

4. Докладват се голям брой случаи на тромбоемболични усложнения в резултат на прекъсване на терапията.

5. Сред общопрактикуващите лекари няма единен протокол по отношение на приема на Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел и Синтром при предстояща екстракция на зъби.

Трета подзадача – Резултати, обсъждане и изводи

Целта на трета подзадача е да се проучи и оцени мнението и подхода на лекарите по дентална медицина при типична екстракция на зъби при пациенти, приемащи Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел и Синтром.

За тази цел е изготвена анкетна карта, съдържаща тринадесет въпроса. Те включват пол, специалност, трудов стаж, населено място, лечение на пациенти приемащи антитромботични медикаменти, поведение при екстракция на зъби при пациенти, приемащи ацетилсалицилова киселина и/или клопидогрел, поведение при екстракция на зъби при пациенти, приемащи Синтром, отлагате ли екстракцията на зъби до приключване на терапията, отказ на зъбна екстракция, предпочитана техника на локална анестезия, хеморагични усложнения след екстракция, овладяване на кървене чрез локална хемостаза, информираност относно рисковете от тромбоза при прекъсване на антитромботична терапия. С изключение на въпросите за населено място, специалност и трудов стаж, анкетираните посочват един от два или три възможни отговора.

Резултати

Характеристики на изследвания контингент: За изпълнението на тази подзадача в периода 2012-2015 година са анкетирани 301 Дентални лекари от цялата страна, от които преобладават жените: 57,1% спрямо 42,9% анкетирани мъже.

Разпределението на анкетираните по специалност показва, че приблизително половината от анкетираните са без специалност (47,5%), следвани от лекари с Поливалентна специалност – 29,9%, Детска дентална медицина 7,3%, Орална хирургия 8,0%, Оперативно зъболечение 3,7%, Протетична дентална медицина 2,3%, Ортодонтия 1,3%. При статистическата обработка на резултатите специалностите са разделени на „Орална хирургия“ и „други“.

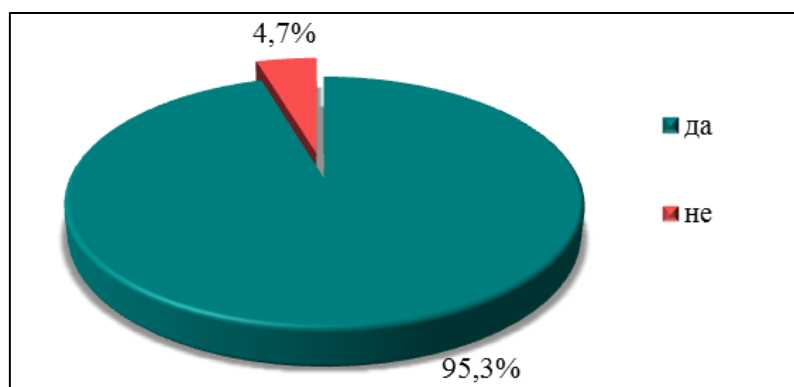
Най-голям брой от анкетираните- 46,5% са дентални лекари с над 20 г. практика. Трудов стаж между 11 и 20 г са посочили 25,9% и до 10 г. 27,6%.

Разпределението на анкетираните по населено място е почти равномерно между населените места с над 100 000 и под 100 000 жители (таблица № 3).

Таблица № 3. Характеристики на изследвания контингент

Характеристика		Брой	Процент %	Стандартна грешка
Пол	Мъж	129	42,9%	2,9%
	Жена	172	57,1%	2,9%
Специалност	Поливалентна	90	29,9%	2,6%
	Протетична дентална медицина	7	2,3%	0,9%
	Орална хирургия	24	8,0%	1,6%
	Без специалност	143	47,5%	2,9%
	Детска дентална медицина	22	7,3%	1,5%
	Ортодонтия	4	1,3%	0,7%
	Оперативно зъболечение	11	3,7%	1,1%
Трудов стаж	до 10 г.	83	27,6%	2,6%
	11-20 г.	78	25,9%	2,5%
	над 20 г.	140	46,5%	2,9%
Населено място	под 100 000	139	46,2%	2,9%
	над 100 000	162	53,8%	2,9%

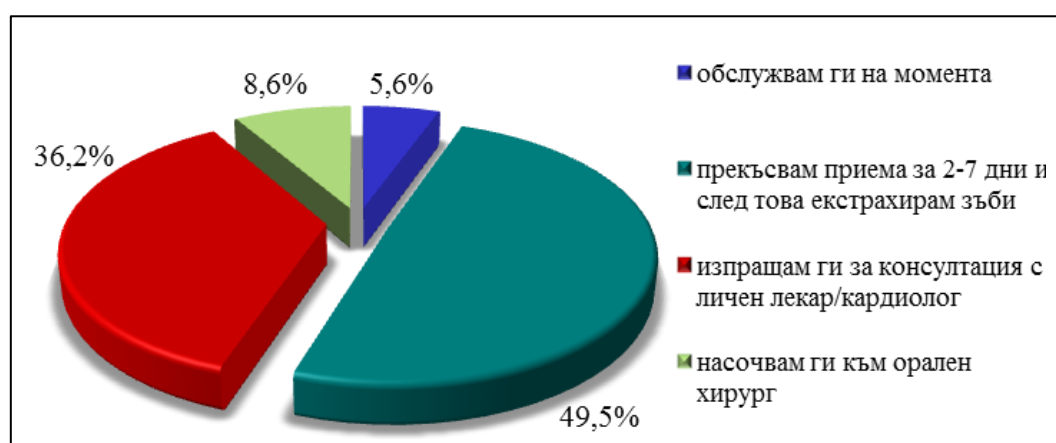
На въпроса: „Лекували ли сте пациенти приемащи Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел или Синтром?“ резултатите показват, че почти всички дентални лекари – 95,3% провеждат лечение на пациенти, приемащи посочените медикаменти. Само 14 (4,7%) от анкетираните не са лекували такива пациенти (фигура № 22).



Фигура № 22. Разпределение на дентални лекари, провеждали лечение на пациенти приемащи Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел или Синтром.

На въпроса: „Как процедурите при необходимост от екстракция на зъби при пациенти, приемащи Ацетилсалицилова киселина и/или Клопидогрел?“ половината от анкетираните (49,5%) прекъсват по своя преценка приема на антиагрегант за 2-7 дни преди екстракция на зъби, а на консултация с личен лекар/кардиолог изпращат 36,2 %. Една малка част от денталните лекари 5,6% обслужват пациентите на момента, а 8,6% от анкетираните насочват пациентите към орален хирург (фигура № 23).

При направеният анализ не се открива статистическа разлика в отговорите в зависимост от специалността ($\chi^2 10,123$, df 3, P 0,018), или трудовия стаж ($\chi^2 8,352$, df 6, P 0,213), но се открива статистически значима разлика в зависимост от населеното място. По-голяма част от анкетираните, които прекъсват антиагрегантната терапия на своите пациенти, са от по-малките населени места ($\chi^2 9,755$, df 3, P 0,021;).

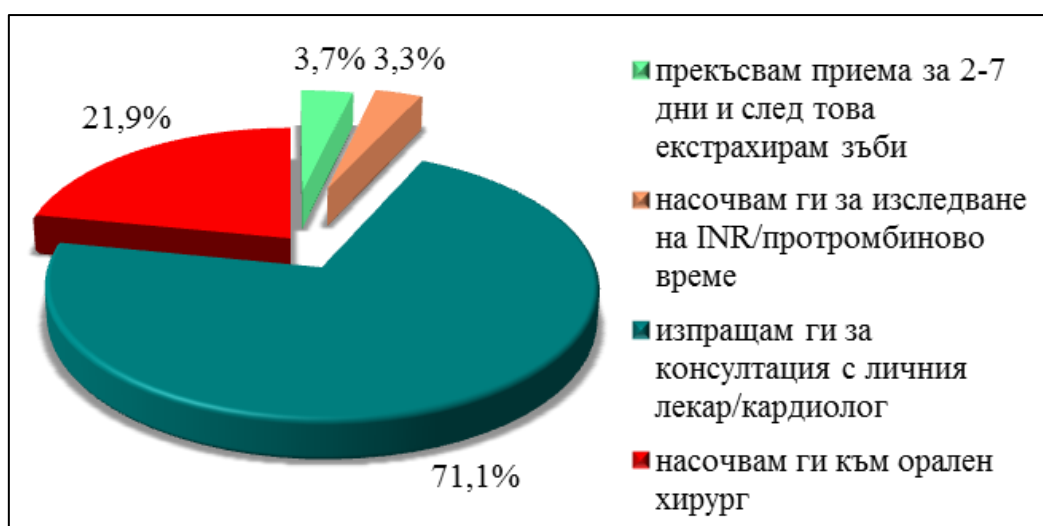


Фигура № 23. Поведение на денталните лекари при необходимост от зъбна екстракция при пациенти, приемащи АСК и/или Клопидогрел.

На въпроса: „Как процедурите при необходимост от екстракция на зъби на пациенти, приемащи антикоагуланти (Sintrom)?“, най-голям дял от

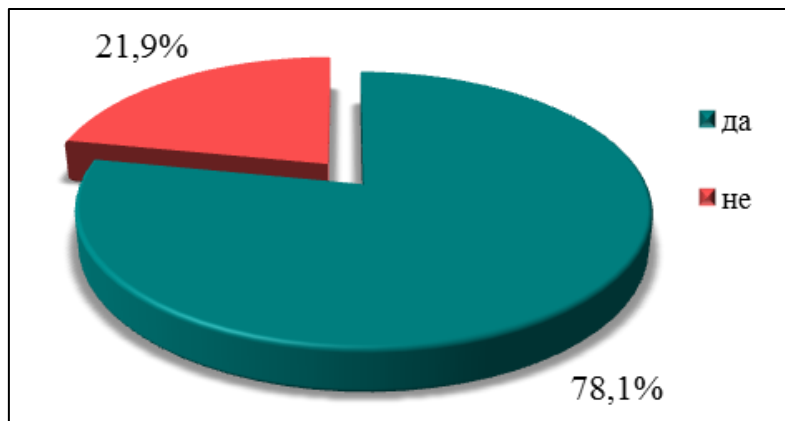
анкетираниите - 71,1% насочват пациентите за консултация с личния лекар/кардиолог, а 21,9% от анкетираниите предпочитат да насочат тези пациенти към орален хирург.

Много малка част – 3,3% насочват пациентите за изследване на INR/протромбиново време и само 3,7% прекъсват по своя преценка приема на Синтром преди екстракция на зъби (фигура № 24). Тук се открива статистически значима разлика: Оралните хирурзи много по-често насочват пациентите за изследване на INR (Mann-Whitney U 1755,000; Wilcoxon W 2055,000; P 0,000). В по-малките населени места денталните лекари по-често насочват пациентите за консултация преди лечение, а в големите градове, пациентите по-често биват насочвани към орален хирург. (χ^2 35,359, df 3, P 0,000).



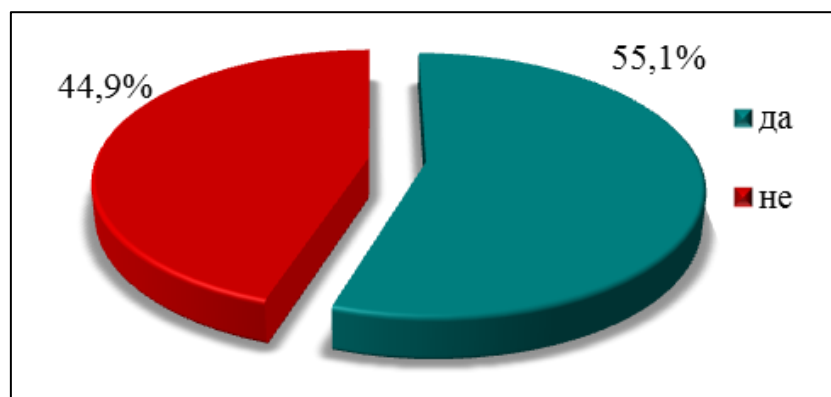
Фигура № 24. Поведение на денталните лекари при необходимост от зъбна екстракция при пациенти приемащи Синтром.

На въпроса: „Отлагате ли екстракция на зъби до приключване на антитромботичната терапия при някои пациенти?“ по-голямата част от анкетираниите (78,1%) поне веднъж са отлагали екстракция на зъби до приключване на антитромботичната терапия, 21,9% дават отрицателен отговор (фигура № 25). Не се открива статистически значима разлика в отговорите при различните специалности, населено място или трудов стаж.



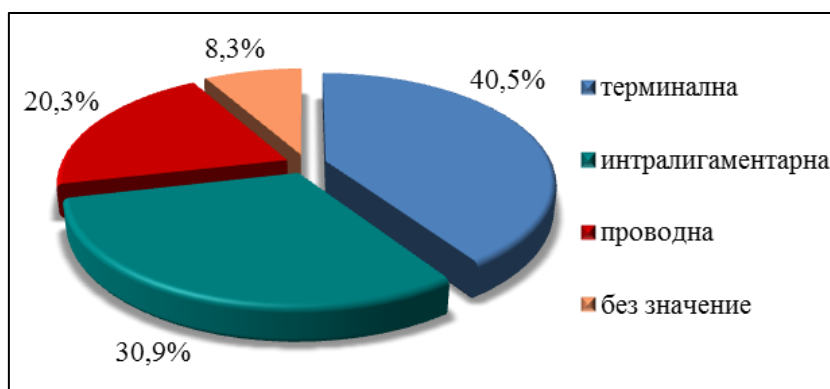
Фигура № 25. Отношение на денталните лекари към отлагането на екстракция на зъби до приключване на антитромботичната терапия.

На въпроса: „Отказвали ли сте хирургична интервенция на пациент, приемащ антитромботичен медикамент поради опасност от кървене?“. Над половината от лекарите (55,1%) са отказвали да проведат хирургично лечение поради съществуваща опасност от кървене. 44,9% не са отказвали лечение на пациенти, приемащи антитромботични медикаменти (фигура № 26). Статистическа разлика се открива при лекарите със специалност, различна от Орална хирургия и от големите населени места– те по-често отказват да извършат лечение при такива пациенти (χ^2 / Fisher’s Exact Test 9,584, df 1, P 0,002/,002) (χ^2 / Fisher’s Exact Test 5,041, df 1, P 00,025/0 ,028).



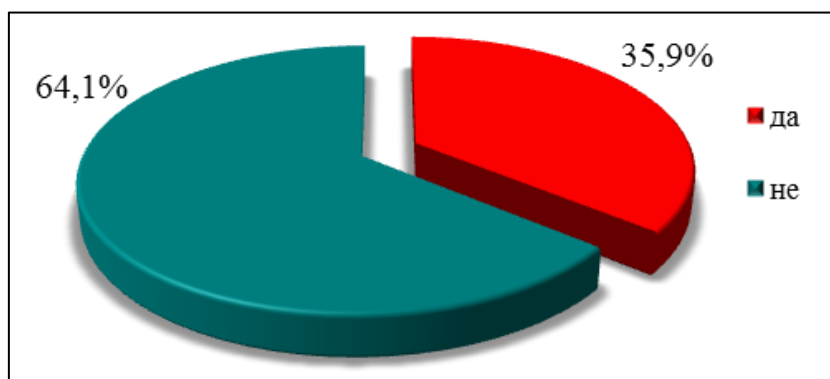
Фигура № 26. Отношение на денталните лекари към отказ от хирургична интервенция на пациенти приемащи антитромботични медикаменти.

На въпроса: „Каква техника на анестезия предпочитате при такива пациенти?“ 40,5% от анкетираните предпочитат при такива пациенти да използват терминална анестезия. Интралигаментарна анестезия предпочитат близо 1/3 (30,9%), проводна 20,3% и само 8,3% от анкетираните не смятат че има значение техниката на анестезия при тези пациенти (фигура № 27).



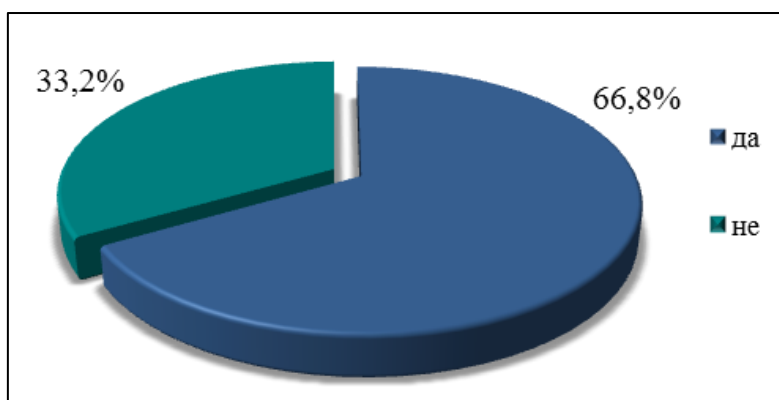
Фигура № 27. Разпределение на денталните лекари в зависимост от предпочитаната техника на анестезия при пациенти, приемащи антитромботични медикаменти.

На въпроса: „Имали ли сте хеморагични усложнения след зъбна есктракция, при пациенти, приемащи антиагреганти и/или антикоагуланти?“, по-голямата част от анкетираните (64,1%) не са имали хеморагични усложнения, а 35,9% дават положителен отговор (фигура № 28).



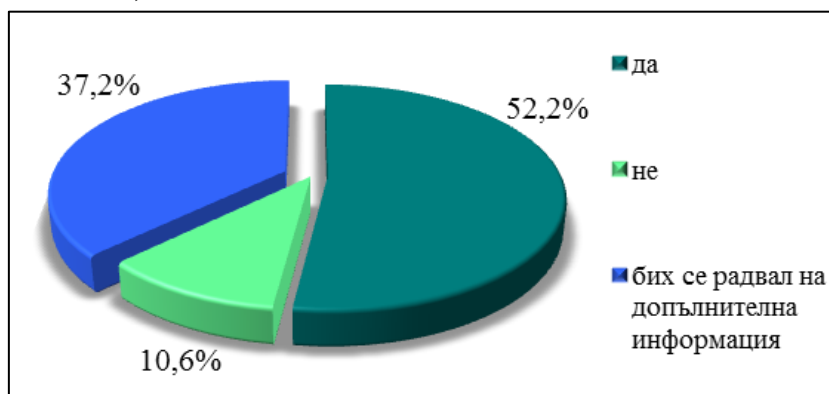
Фигура № 28. Разпределение на денталните лекари според наличието на хеморагични усложнения след зъбна есктракция, при пациенти, приемащи антиагреганти и/или антикоагуланти.

На въпроса: „Овладейвали ли сте кървене след след зъбна есктракция, при пациенти, приемащи антитромботични медикаменти, чрез локална хемостаза?“, повече от 2/3 (66,8%) са дали положителен отговор. Отрицателно са отговорили 33,2% от анкетираните (фигура № 29). Статистическа разлика се открива при лекарите със специалност Орална хирургия – те много по-често са овладявали кървене (χ^2 / Fisher's Exact Test 5,048, df 1, P 0,025/0,024).



Фигура № 29. Разпределение на денталните лекари според овладяването на кървене след зъбна екстракция, при пациенти, приемащи антитромботични медикаменти, чрез локална хемостаза.

На въпроса: „Запознати ли сте с възможните тромботични усложнения при прекъсване на антитромботичните медикаменти?“, повече от половината анкетирани (52,2%) отговарят, че са запознати с възможните тромботични усложнения при прекъсване на антитромботичните медикаменти. 10,6% не са запознати, а 37,2% биха се радвали на допълнителна информация по въпроса (фигура № 30). Статистическа разлика отново се открива при анкетираните със специалност Орална хирургия – те по-често дават положителен отговор (χ^2 / Fisher's Exact Test 10,163, df 2, P 0,006).



Фигура № 30. Разпределение на денталните лекари според информираността им за възможните тромботични усложнения при прекъсване на антитромботичните медикаменти.

Обсъждане трета подзадача

Данните получени от анкетирането доказват, че на почти всеки дентален лекар се налага да провежда лечение при пациенти с лекарствено променена хемостаза.

От направеният анализ се открива статистически значима разлика в зависимост от населеното място, като в по-малките населени места

денталните лекари по-често прекъсват антиагрегантната терапия поради страх от кървене, излагайки ги на риск от тромбоемболични усложнения.

Ако изискваната процедура е свързана с висок риск от кървене се препоръчва насочване на пациентите към орален хирург [93]. И тук се открива статистическа разлика: това се практикува предимно в големите населени градове.

По отношение приема на Синтром, денталните лекари по-рядко сами прекъсват терапията и по-често насочват пациентите към орален хирург.

От направеният анализ се открива статистически значима разлика в зависимост от специалността на денталните лекари: Оралните хирурзи насочват пациентите за изследване на INR/протромбиново време преди зъбна екстракция в значително по-голям % от останалите лекари.

Също така преобладаващата част от анкетираните са отлагали лечение на пациенти приемащи антитромботични медикаменти.

Статистически значима разлика се открива по отношение отказа от лечение в зависимост от населеното място и специалност: много по-рядко лекарите в малките населени места и оралните хирурзи отказват лечение при такива пациенти.

По голямата част от анкетираните предпочитат да избягват проводната анестезия, което съвпада с препоръките на повечето автори поради опасността от образуване на вътретъканни хематоми.

Повечето дентални лекари не са имали хеморагични усложнения при тяхни пациенти, а статистически значима разлика се открива по отношение овладяването на кървене след зъбна екстракция чрез локална хемостаза, както се и очаква е много по-често извършвано от Оралните хирурзи.

Голям дял от анкетираните признават, че не са достатъчно информирани относно възможните тромботични усложнения при прекъсване на антитромботичните медикаменти като тук отново се открива статистически значима разлика в зависимост от специалността и от трудовия стаж: Оралните хирурзи и лекарите с трудов стаж над 20 г. в най-голям процент са запознати с възможните тромботични усложнения.

Изводи

1. На болшинството от денталните лекари се налага провеждане на лечение на пациенти с лекарствено променена хемостаза.

2. Половината от денталните лекари прекъсват антиагрегантната терапия на своите пациенти.

3. При прием на Синтром, денталните лекари предпочитат да следват протокол за консултация с кардиолог/ОПЛ или направление към Орален хирург.

4. Повече от половината дентални лекари отказват да провеждат хирургично лечение на пациенти, приемащи антитромботични медикаменти.

5. Голяма част от анкетираните не са достатъчно информирани относно възможните тромботични усложнения при прекъсване на антитромботичните медикаменти и имат нужда от допълнителна информация.

Четвърта подзадача – Резултати, обсъждане и изводи

Целта на тази подзадача да се проучи и оцени мнението на пациентите, приемащи Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел и Синтром за оказаното им дентално лечение при необходимост от екстракция на зъби.

За изпълнението на тази подзадача е съставена анкетна карта, която съдържа тринадесет въпроса: пол, възраст, вид антитромботична терапия, заболяване, налагащо приема на антитромботични медикаменти, продължителност на терапията, спиране на терапията преди зъбна екстракция от пациент/дентален лекар/лекуващ лекар, насочване за консултация със личен лекар/специалист, кървене след екстракция на зъби, налагащо спешна помощ/хоспитализация, отлагане или отказ от екстракция на зъби поради приема на антитромботичен медикамент. Въпроси 2, 3, 4 и 5 са отворени, а при останалите се посочва един от два или три възможни отговора.

Резултати

Характеристика на изследвания контингент: пряко индивидуално анкетиране на 187 пациенти, потърсили дентална помощ по повод зъбна екстракция, за мнението им относно оказаното им дентално лечение е извършено в периода 2012-2015 година. Разпределение на анкетираните по пол е почти поравно: 56,7% от анкетираните са мъже и 43,3% са жени.

Средната възраст на изследвания контингент е 70,26 г., като преобладават пациентите между 61 и 70 г. (40,6%), следвани от пациенти на възраст между 71 и 80 г. (28,9%). Над 80 г. са 16% и 14,4% от анкетираните са на възраст до 60 г.

Разпределението на пациентите в зависимост от приеманият антитромботичен медикамент е в съответствие с подбора на пациентите,

включени в изследването. Ацетилсалицилова киселина приемат 36,4%, Клопидогрел 32,6% и Синтром 31,0% (таблица № 4).

Таблица № 4. Характеристика на изследвания контингент

Характеристика		Брой	Процент %	Стандартна грешка
Общ брой анкетирани пациенти		187	100 %	
Пол	Мъж	106	56,7%	3,6%
	Жена	81	43,3%	3,6%
Възраст	до 60 г.	27	14,4%	2,6%
	61-70 г.	76	40,6%	3,6%
	71-80 г.	54	28,9%	3,3%
	над 80 г.	30	16,0%	2,7%
Какъв антитромботичен медикамент приемате	Аспирин	68	36,4%	3,5%
	Клопидогрел	61	32,6%	3,4%
	Синтром	58	31,0%	3,4%

От въпроса: „Във връзка с какво заболяване Ви е изписан този медикамент?“ се вижда, че най-често показание за антитромботична терапия е Нарушения в сърдечния ритъм (26,2); следвано от ИБС (ОКС, Инфаркт на миокарда, Стенокардия) (20,3%); Мозъчно-съдов инцидент (12,3%); Заболяване на периферните съдове (9,6%); Коронарен артериален байпас (9,1%); Перкутанна ангиопластика и съдово стентирание (8,0%); Клапни заболявания (5,3%); Ишемично мозъчно-съдово заболяване (4,8%); Ишемична кардиомиопатия (2,1%); Ортопедична става (1,1%); Дълбока венозна тромбоза (1,1%) (фигура № 31).

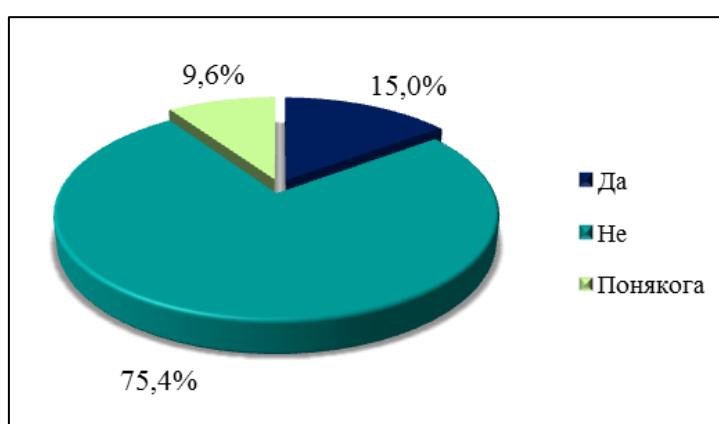


Фигура № 31. Разпределение на пациентите според индикациите за антитромботична терапия.

От въпроса: „Колко време продължава терапията?“ става ясно, че продължителността на терапията е различна в зависимост от показанията и възрастта.

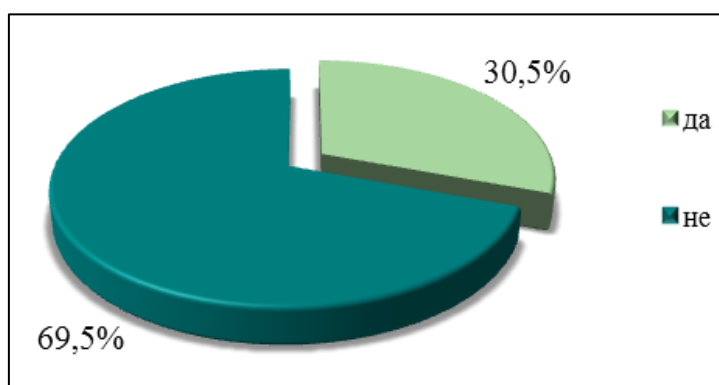
До 5 г. – 57,8%; над 5 г. 42,2%.

От въпроса: „Спирате ли сами приема на медикамента преди зъбна екстракция“ резултатите показват, че 75,4% не прекъсват сами приема на медикамента преди зъбна екстракция; 15% от анкетираниите отговарят положително, а 9,6% понякога са прекъсвали приема на медикамента преди зъбна екстракция (фигура № 32). При анализа на резултатите се открива статистическа разлика между 3те групи (χ^2 17,648, df 4, P 0,001).



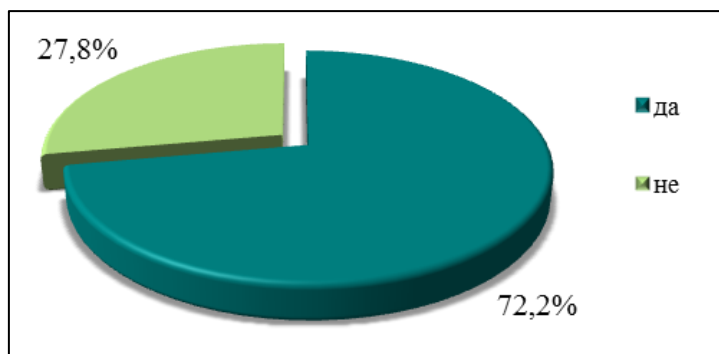
Фигура № 32. Разпределение на пациентите според самоволното прекъсване на антитромботичната терапия преди зъбна екстракция.

От въпроса: „Случва ли се вашият зъболекар да Ви посъветва да прекъснете приема на медикамента преди денталното лечение?“, 69,5% от анкетираниите отговарят отрицателно, докато при 30,5% от анкетираниите се е случвало. (фигура № 33). При анализа се открива статистическа разлика в получените отговори, като пациентите приемащи АСК по-често дават положителен отговор от останалите 2 групи (χ^2 9,381, df 2, P 0,009).



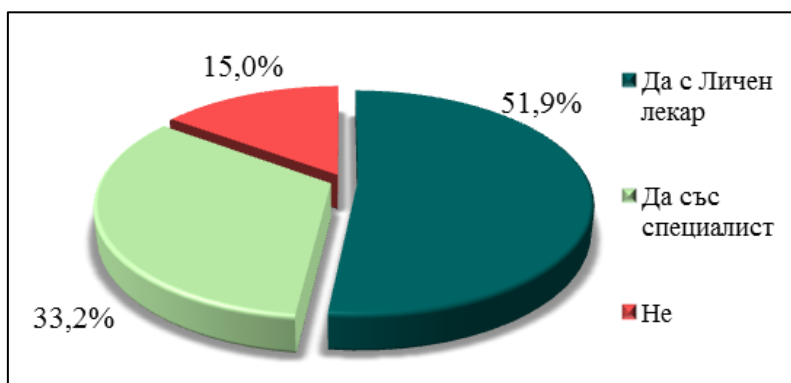
Фигура № 33. Разпределение на пациентите, при които приема на антитромботичен медикамент е прекъснат от дентален лекар.

На въпроса: „Случва ли се вашият личен лекар да Ви посъветва да прекъснете приема на медикамента преди денталното лечение?“, при 72,2% от пациентите лекуващият им лекар прекъсва приема на медикамента преди денталното лечение. 27,8% от анкетираните са дали отрицателен отговор (фигура № 34). Тук при направеният анализ отново се открива статистическа разлика, като в групата приемащи АСК това се случва най-рядко, а най-често е в групата, приемащи Клопидогрел ($\chi^2 11,341$, df 2, P 0,003).



Фигура № 34. Разпределение на пациентите, при които приема на антитромботичен медикамент е прекъснат от лекуващия лекар.

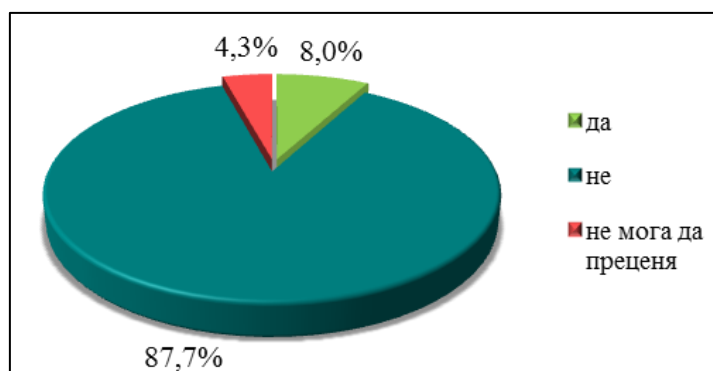
Резултатите от следващия въпрос: „Случва ли се вашият зъболекар да Ви насочи за консултация преди зъбна екстракция?“ показват, че в повечето от случаите (51,9%) пациентите биват насочвани за консултация с Личен лекар, със специалист биват консултирани около 33,2%. Едва 15% дават отрицателен отговор. (фигура № 35) При направеният анализ отново се открива статистическа разлика, като в групата приемащи АСК има най-много отрицателни отговори ($\chi^2 19,986$, df 4, P 0,001).



Фигура № 35. Разпределение на пациентите, които са насочени за консултация преди зъбна екстракция от денталния лекар.

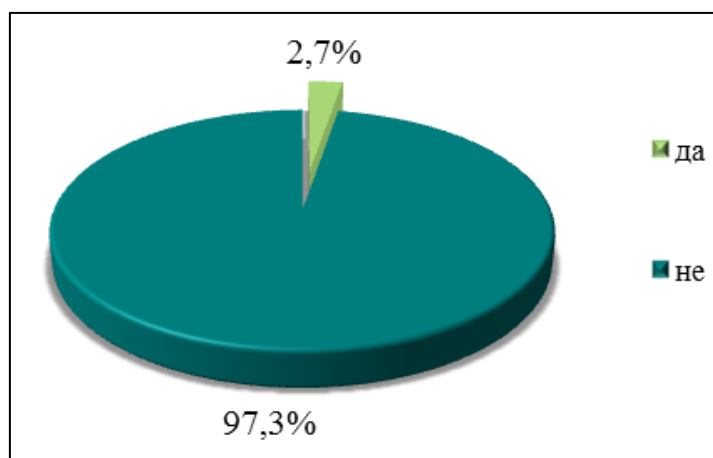
На въпроса: „Получавали ли сте продължително кръвотечение по време или след дентално лечение?“ резултатите показват, че 87,7% от анкетираните

не са получавали продължително кървене по време или след дентално лечение, 4,3% не могат да преценят. Продължително кървене след дентално лечение са получили 8% (фигура № 36). Тук при статистическият анализ се открива разлика в отговорите на 3^{те} групи, като най-рядко кървене е имало при пациентите, приемащи АСК, а най-често тези, приемащи Синтром (Chi-square 7,564, df 2, P 0,023). Освен това статистическа разлика се открива и в зависимост от продължителността на терапията: по-голям % положителен отговор са дали пациентите с прием на медикамента над 5г. (Mann-Whitney U 3804,000; Wilcoxon W 7374,000; -2,488; Asymp. Sig. 0,013).



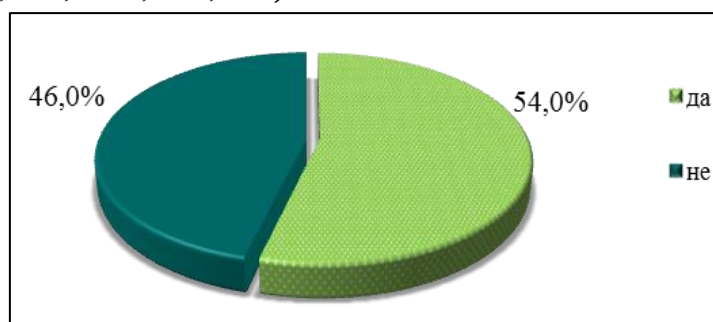
Фигура № 36. Разпределение на пациентите получавали продължително кървотечение по време или след дентално лечение

На въпроса: „Налагало ли Ви се е да търсите спешна помощ (хоспитализация) поради продължително кървотечение след екстракция на зъби?“, 97,3% от анкетираните дават отрицателен отговор. 2,7% са дали положителен отговор (фигура № 37). Отново не се открива разлика в отговорите на 3^{те} групи при статистическия анализ (χ^2 3,086, df 2, P 0,214a).



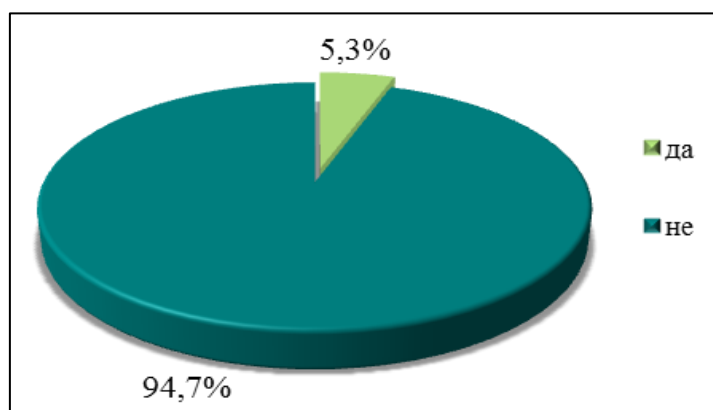
Фигура № 38. Разпределение на пациентите, потърсили спешна помощ (хоспитализация) поради продължително кървотечение след екстракция на зъби.

От въпроса: „Случвало ли се е да Ви бъде отложено денталното лечение, до приключване на антитромботичната терапия?“ се вижда, че при повече от половината анкетирани (54%) денталното лечение е отлагано до приключване на антитромботичната терапия. 46% дават отрицателен отговор (фигура № 39). Открива се статистическа разлика – при пациентите приемачи АСК по-рядко е отлагано лечение, в групата с Клопидогрел по-често и най-често е отлагано лечение при приемачите Синтром (χ^2 27,710, df 2, P 0,000).



Фигура № 39. Разпределение на пациентите, при които денталното лечение е отложено до приключване на антитромботичната терапия.

Резултатите от въпроса: „Случвало ли се е да Ви бъде отказано дентално лечение, поради приема на антитромботичен медикамент?“ показват, че при 94,7% не е отказвано дентално лечение, но 5,3% от анкетираните са получили отказ от лечение поради приема на антитромботичен медикамент (фигура № 40). В отговорите между 3^{те} групи при статистическия анализ не се открива разлика (χ^2 1,229, df 2, P 0,541a). Статистическа разлика се открива и в зависимост от продължителността на терапията – по-голям % положителен отговор са дали пациентите с прием над 5г. (Mann-Whitney U 3998,000; Wilcoxon W 7568,000; Z -2,286; Asymp. P 0,022).



Фигура № 40. Разпределение на пациентите, получили отказ от дентално лечение, поради приема на антитромботичен медикамент.

Обсъждане четвърта подзадача

Получените резултати показват, че медикаменти, променящи нормалната хемостаза биват приемани обикновено от пациенти над 60 годишна възраст, което съвпада с възрастовата проява на ССЗ. Данните сочат, че терапията с антитромботични медикаменти обикновено е с голяма продължителност или перманентна.

По-голямата част от пациентите и техните дентални лекари не смеят да прекъсват терапията, а при преценка тя бива прекъсвана от личния лекар. Статистически значима разлика се открива при пациентите, приемащи АСК: техните дентални лекари, както и самите пациенти по-често прекъсват приема на медикамента, спрямо пациентите приемащи Клопидогрел и Синтром.

Статистически значима разлика се открива и по отношение прекъсване приема на Синтром: то се извършва предимно от лекуващия лекар.

Статистически значима разлика се открива и по отношение консултиране на пациентите: за консултация в много по-малък % биват насочвани приемащите АСК, спрямо останалите 2 групи.

От резултатите се вижда, че най-често пациентите са консултирани с личен лекар и по-рядко със специалист.

Близко 90% от анкетираните не са имали кървене след дентално лечение, но статистически значима разлика се открива при пациентите приемащи Синтром, при които има най-голям брой докладвано кървене след дентално лечение. При над 97% не се е налагало търсене на спешна помощ поради кървене след лечение. При половината от анкетираните дентално лечение е било отлагано, като статистически значима разлика има в групата, приемащи Синтром - при тях най-често е отлагано лечение. Малък брой пациенти са получавали и отказ от лечение поради приема на антитромботичен медикамент.

Изводи

1. Преобладаващата група пациенти, приемащи антитромботични медикаменти са на възраст над 60г., когато често се налага екстракция на зъби.

2. Терапията обикновено е с голяма продължителност или перманентна, което увеличава вероятността от необходимост от дентално лечение при съпътстващ прием на антитромботични медикаменти.

3. Пациентите, приемащи Ацетилсалицилова киселина по-често сами прекъсват приема на медикамент и най-често биват посъветвани от дентален лекар да прекъснат приема.

4. Прекъсване приема на Синтром се прави предимно от лекуващия лекар.

5. Много малко пациенти съобщават за продължително кървене след екстракция на зъби, предимно приемащите Синтром, като при над 97% не се е налагало търсене на спешна помощ.

Заклучение по първа задача

От получените резултати по първа задача и тяхното обсъждане се оказва, че половината от денталните лекари прекъсват антитромботичната терапия на своите пациенти. В същото време те не са достатъчно информирани за възможните усложнения и се нуждаят от допълнително информация по анализирания проблем.

Другата половина от денталните лекари насочва своите пациенти за консултация с кардиолог или ОПЛ. Сред кардиолозите и ОПЛ няма единен протокол относно поведението си при прием на Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел, Синтрим преди зъбна екстракция. Поведението на едва половината от тях е обвързано със стойностите на INR при прием на Синтром и предстояща зъбна екстракция. Обаче, те са специалистите, които консултират пациентите, насочени от денталните лекари и определят тяхното поведение.

Състоянието на проблема „Прием на Ацетилсалицилова киселина, Клопидогрел и Синтром, и типична екстракция на зъби" в България има нерешени проблеми и липсва единен протокол за поведение.

ВТОРА ЗАДАЧА – Резултати, обсъждане и изводи

Целта на втора задача е да се верифицира CoaguChek XS устройство за експресно изследване на INR, като го сравни с лабораторното коагулометрично изследване на INR.

Определянето на показателя International Normalised Ratio (INR) чрез CoaguChek XS POC устройството се осъществява чрез вземане на капилярна кръв за *in vivo* изследване чрез тест ленти в амбулаторни условия.

Лабораторното изследване на INR се осъществява чрез вземане на венозна кръв за коагулометрично изследване в Център по клинична лаборатория на МУ-Пловдив с коагулометър CS Sysmex 2000i. Съпоставката на двата метода е направена при едни и същи пациенти в рамките на не повече от 1 час едно от друго.

В изследването са включени 40 пациента.

INR е изследвано до 12 часа от последният прием на Синтром.

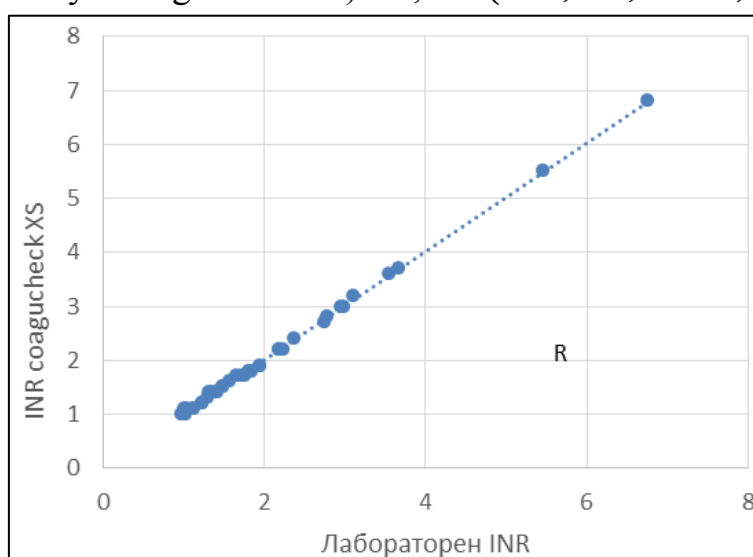
Резултати

Характеристика: в изследването са включени 40 пациента, подбрани по включващи и изключващи критерии. По пол 31 от тях са мъже (77,5%) и 9 (22,5%) жени, като разпределението е в полза на мъжете 3:1. По възраст най-младият пациент е на 45 години, а най-възрастният на 83. Средната възраст на включените в изследването пациенти е $70,70 \pm 1,42$.

Резултати на INR от венозна кръв получени чрез коагулометър CS Sysmex 2000i при 40 пациента показват най-ниска измерена стойност 0,96 и най-висока 6,75. Средната стойност е $2,03 \pm 0,18$.

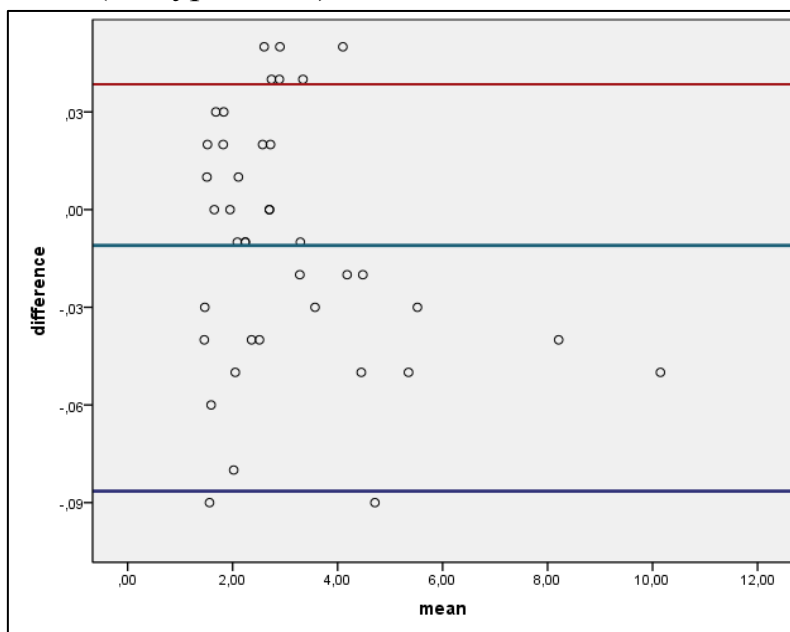
От резултатите на INR получени от капилярна кръв чрез изследване с CoaguChek XS устройство, най-ниската измерена стойност е 1, а най-високата 6,8. Средна стойност $2,04 \pm 0,19$.

При статистическата обработка на резултатите се открива висока корелация между стойностите на INR, получени чрез CoaguChek XS устройство и лабораторните резултати. ($r=0.99$, $p=0.00$; фигура № 41) Средната (стандартно отклонение) разлика в получените стойности на INR (лабораторни минус CoaguChek XS) е 0,011 ($t=-1,805$, $df=39$, $p=0,079$).



Фигура № 41. Корелация между стойностите на INR, получени чрез CoaguChek XS устройство и лабораторните резултати

При статистическата обработка на резултатите чрез графичният анализ на Bland-Altman за определяне на разликата в INR, получен по двата метода показва голямо сходство на резултатите при 32 от общо 40. В 95% - овия доверителен интервал на разликата, долната граница е -0,0233, а горната е 0,0013 (Фигура № 42).



Фигура № 42. Bland-Altman анализ за определяне разликата между INR, получен чрез CoaguChek XS POC устройство и с коагулометър CS Sysmex 2000i.

Обсъждане

От получените резултати на това проспективно, клинично, сравнително проучване, ние доказваме аналитичната и клиничната ефективност на CoaguChek XS устройство за контрол на лечението със Синтром чрез изследване на широк диапазон стойности на INR. CoaguChek XS е преносим коагулометър, въведен в клиничната практика през октомври 2005 г. Изследване на Douketis JD и колектив върху точността на други подобни устройства са показали повишена вариабилност при високи нива на INR. Проучванията на Lakshmy R и колектив, Nam M-H и колектив и Ryan F и колектив, проведени върху CoaguChek XS показат подобрена точност дори при по-високи стойности на INR.

В проучване на Bereznicki и кол. се доказва, че CoaguChek XS INR корелира с лабораторните стойности на INR дори и в ръцете на пациентите.

В настоящето проучване резултатите, получени чрез CoaguChek XS устройство корелират с лабораторните, като не се открива статистически значима разлика между двата метода на изследване.

Регресионният анализ е мярка за корелация на стойностите, не за точност. Високата корелация не означава автоматично, че има добро съответствие между двата метода. Далеч по-добра мярка е анализът на Bland-Altman, който се използва изключително в медицината за изследване на съвпадението на един показател, изследван по два различни метода. Нашето изследване, обработено статистически чрез анализът на Bland-Altman, показва голямо сходство на резултатите.

Изводи

1. Coagu Chek XS е точен апарат, при изследване на INR, сравнен с лабораторните резултати. Поради това, има потенциал да се превърне в част от ежедневната практика на лекарите, включително лекарите по дентална медицина, лекуващи пациенти, приемащи ВКА.

2. Coagu Chek XS е удобен, преносим и лесен за използване апарат, който предоставя информация за стойността на INR в рамките на 2 минути.

3. Дава възможност за оценка на антикоагулантната терапия с ВКА в амбулаторни условия, без да е необходим специално обучен персонал и скъпа апаратура. CoaguChek XS има вграден автоматичен контрол на качеството за всяка лента и предоставя точни резултати на PT/INR в реално време.

4. Повечето пациенти предпочитат вземане на малка капка кръв чрез убождане на пръста (само 8 µl), пред вземане на кръв от вената – което дава възможност и на лекаря и на пациента да проследяват терапията във всеки един момент.

ТРЕТА ЗАДАЧА

Целта на трета задача е да се направи клинична оценка на кръвенето след извършване на типична зъбна екстракция при пациенти на монотерапия с Ацетилсалицилова киселина (100 мг), Клопидогрел (75 мг) или Синтром.

Резултати. Група А

Характеристика на изследвания контингент: Средна възраст на включените в изследването пациенти е $68,91 \pm 1,2$, като най-младият е на 42 г., а най-възрастният на 90 г. и в работната и в контролната група А най-много пациенти са на възраст 61-70 г. (44,1% в РГ А и 41,2% в КГ А), следвани от възрастовата група между 71- 80 г. (29,4% в РГ А и 26,5% в КГ А), Пациентите под 60 г. са 17,6% в РГ А и 17,6% в КГ А. Най-малко са пациентите над 80 г. (8,8% в РГ А и 14,7% в КГ А).

Разпределението по пол е почти равномерно, като в работната група са включени 47,1% мъже и 52,9% жени, а в контролната 44,1% мъже и 55,9% жени (таблица №5).

Таблица № 5. Характеристики на изследвания контингент група А.

Характеристика		РГ А брой	РГ А процент %	КГ А брой	КГ А процент %
Общ брой пациенти	68 (100%)	34	50 %	34	50 %
Пол	Мъж	16	47,1%	15	44,1%
	Жена	18	52,9%	19	55,9%
Възраст	до 60 г.	6	17,6%	6	17,6%
	61-70 г.	15	44,1%	14	41,2%
	71-80 г.	10	29,4%	9	26,5%
	над 80 г.	3	8,8%	5	14,7%

Индикации за терапия с АСК:

Пациенти с исхемична болест на сърцето: 35,5% в РГ А; 20,6% в КГ А

Нарушения в сърдечния ритъм: 23,5% в РГ А; 26,5% КГ А;

Мозъчно-съдов инцидент: РГ А 11,8%; КГ А 14,7%;

Заболяване на периферните съдове: РГ А 8,8%; КГ А 11,8%;

Сърдечна недостатъчност: РГ А 11,8%; КГ А 5,9%;

Клапни заболявания (без протезиране): РГ А 8,8%; КГ А 2,9%;

Исхемично мозъчно-съдово заболяване: РГ А ,0%; КГ А 17,6%;

Перкутанна ангиопластика и съдово стентирание: РГ А 5,9%; КГ А 5,9%;

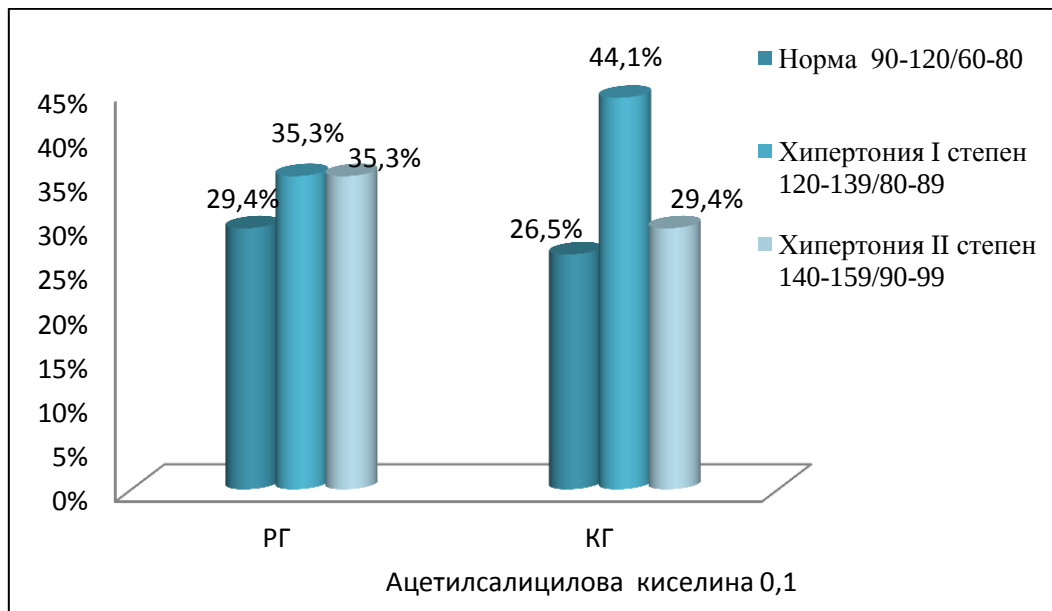
Исхемична кардиомиопатия: РГ А ,0%; КГ А 8,8%;

Ортопедична става: РГ А 5,9%; КГ А ,0% (фигура № 43).



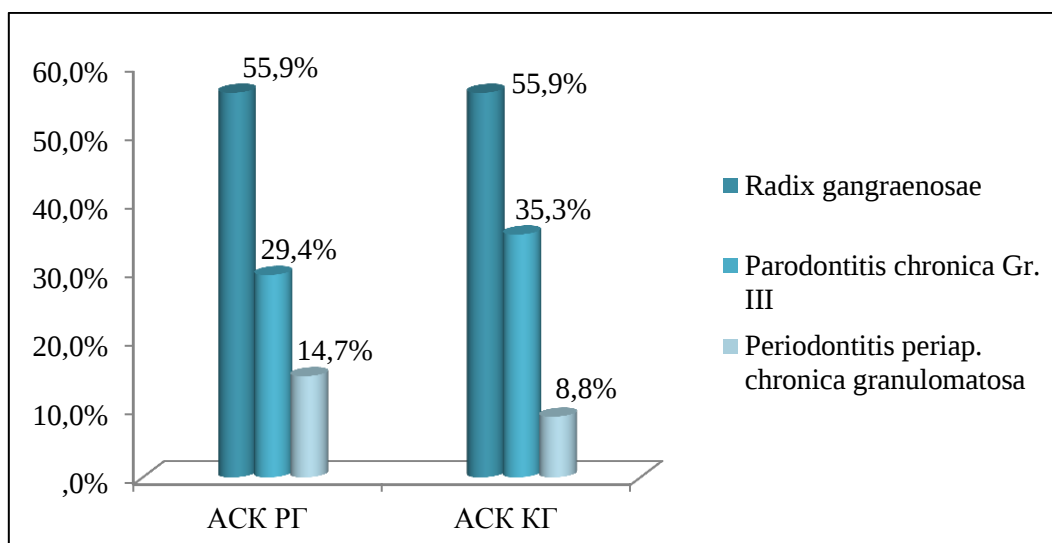
Фигура № 43. Разпределение по показания за терапия с АСК в група А.

И в двете групи най-много пациенти в момента на леченето са с Хипертония I степен (35,3% РГ А и 44,1% КГ А), с хипертония II степен са съответно 35,3% в РГ А и 29,4% в КГ А. По-малко от 1/3 са с нормално кръвно налягане (29,4% в РГ А и 26,5% в КГ А) (фигура № 44).



Фигура № 44. Стойности на кръвното налягане в група А.

Водеща хирургична диагноза, налагаща екстракцията на зъби и в двете групи е Radix gangraenosae (55,9% в РГ А и в КГ А), следвани от зъби с 3та степен подвижност (Parodontitis chronica gr. III) (29,4% в РГ А и 35,3% в КГ А), като най-малко са екстрахираните зъби с периапикални лезии (14,7% в РГ А и 8,8% в КГ А). (фигура № 45).



Фигура № 45. Разпределение по хирургичната диагноза, налагаща зъбна екстракция в група А.

По отношение на използваната анестезия най-често е използвана терминална анестезия и в двете групи: РГ А 67,6%; КГ А 61,8%, проводна в РГ А 17,6%; КГ А 17,6%, интралигаментарна в РГ А при 14,7%; в КГ А при 20,6%.

В зависимост от броя екстрахирани зъби и нивото на нанесената травма, при 79,4% в РГ А и 67,6% КГ А е екстрахиран по 1 зъб, 2 зъба са екстрахирани при 17,6% в РГ А и 23,5% в КГ А, по 3 в РГ А при 2,9% и при 8,8% в КГ А.

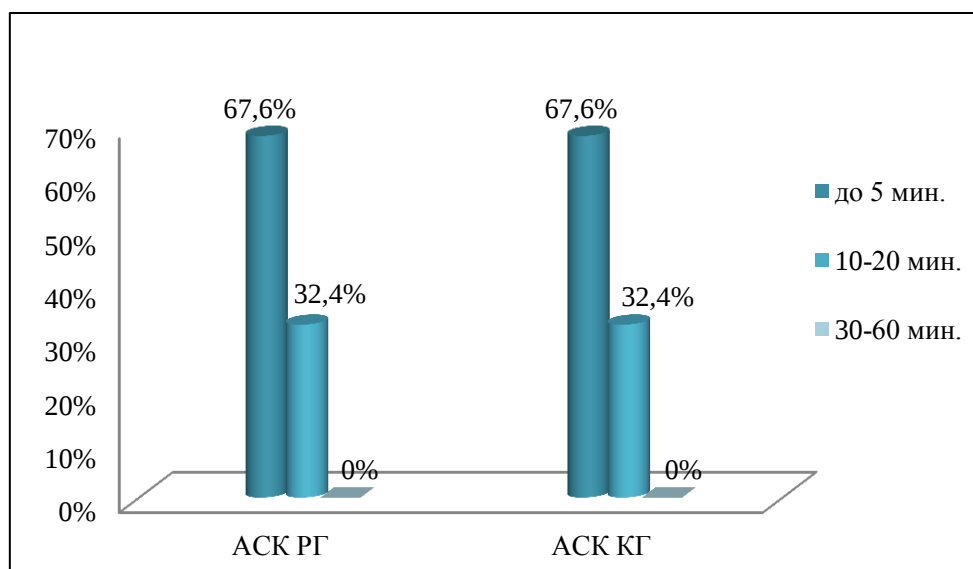
Съответно нанесената травма в РГ А е 1 при 44,1%, 2 при 32,4%, 3 при 20,6% и 5 при 2,9%. В КГ А нанесена травма 1 има при 32,4%, 2 при 23,5%, 3 при 41,2%, 4 при 2,9% (фигура № 46). И в двете групи има равнопоставеност в броя екстрахирани зъби и от там в нивото на нанесената хирургична травма.



Фигура № 46. Брой екстрахирани зъби и ниво на хирургична травма в група А.

В зависимост от времетраенето на екстракцията: и в двете групи преобладаващата част от екстракциите (67,6%) е била краткотрайна: до 5 мин. При 1/3 от пациентите и в двете групи (32,4%) екстракцията е продължила между 10 и 20 мин. При нито един пациент екстракцията не е продължила повече от 20 мин. (фигура № 47).

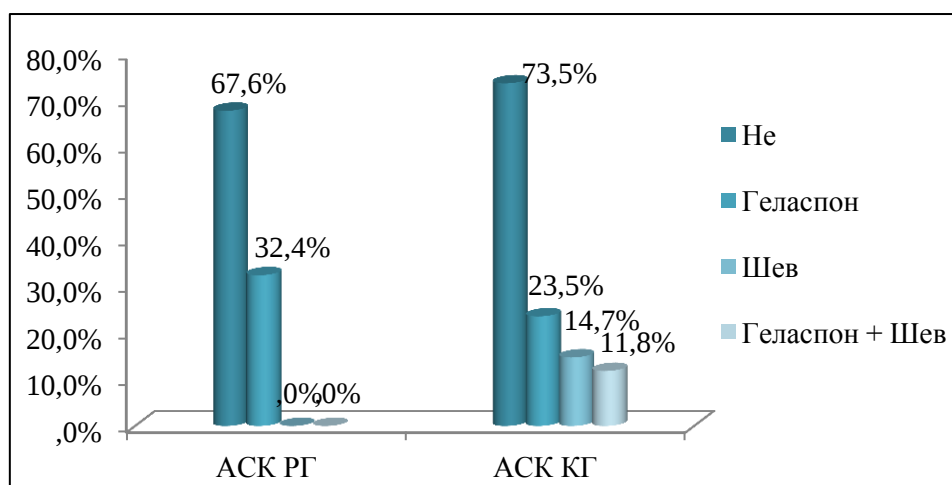
Тук също има равнопоставеност във времетраенето на екстракцията в работната и контролната група.



Фигура № 47. Времетраене на екстракцията в група А.

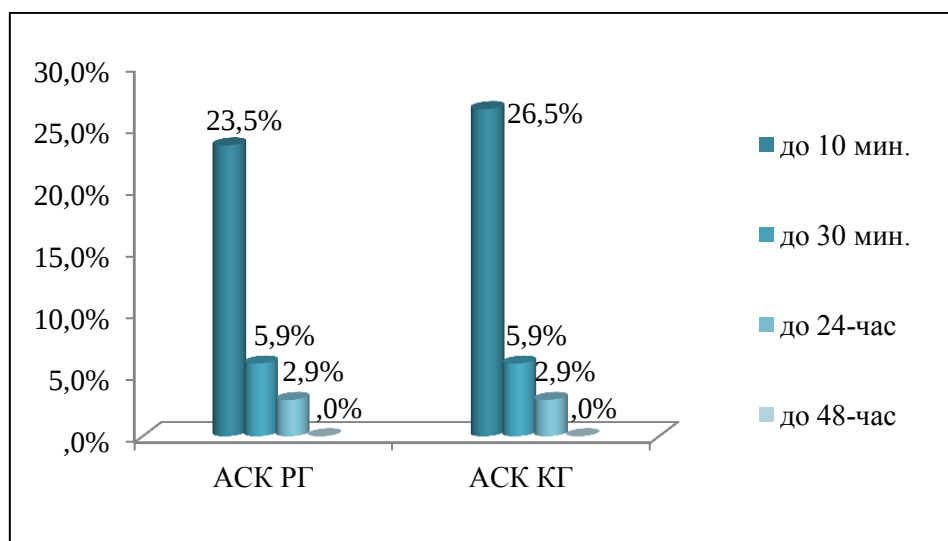
Локална хемостаза, освен чрез механична компресия на раната със стерилна марля, при необходимост е осъществена чрез поставяне на желатинова хемостатична гъба (Геласпон), и/или обшиване краищата на раната.

От резултатите се вижда, че при над 2/3 от пациентите и в двете групи приемащи АСК (67,6% в РГ А и 73,5% в КГ А), адекватна хемостаза е осъществена само чрез механична компресия на раната със стерилна марля. Допълнителна хемостаза чрез желатинова хемостатична гъба е използвана при 32,4% в РГ А и 23,5% в КГ А. Обшиване краищата на раната при 14,7% в КГ А а геласпон и шев при 11,8% в КГ А (фигура № 48). Открива се статистически значима разлика, като Геласпон е прилаган много по-често в КГ А ($P 0,042$), а геласпон и шев при РГ А ($P 0,044$).



Фигура № 48. Използвани средства за локална хемостаза в група А.

Постекстракционното кървене най-често е наблюдавано в първите 10 мин. след екстракцията (23,5% в РГ А и 26,5% в КГ А). Кървене до 30 мин. е имало само в 5,9% в РГ А и КГ А, а в първите 24ч. кървене е съобщил само 1 пациент (2,9%) от РГ А и един от КГ А. При нито 1 пациент не е имало късно кървене след 24 ч. (фигура № 49). Не се открива статистически значима разлика в постоперативното кървене между двете групи ($P = 0,783$; 1,000; 1,000. Всички случаи на постекстракционно кървене са овладяни чрез поставяне на желатинова хемостатична гъба и/или обшиване краищата на раната.



Фигура 49. Постоперативно кървене в контролната и в работната група А.

Резултати при пациентите от Група В.

Характеристики на контингента. Възрастово разпределение: Най-младият пациент в групата е на 50 г., а най-възрастният на 86 г. Средна възраст $69,52 \pm 1,14$. И в работната и в контролната група. В най-много пациенти са на възраст 61-70 г. (41,9% в РГ В и 45,2% в КГ В), следвани от възрастовата група между 71-80 г (29% в РГ В и 25,8% в КГ В). Пациентите под 60 г. са 12,9% в РГ В и 16,1% в КГ В. Най-малко са пациентите над 80 г. (16,1 % в РГ В и 12,9% в КГ В).

В работната група В разпределението по пол е 3:1 за мъжете с 61,3% към 38,7 % жени, а в контролната група В разпределението е с леко преобладаване на женския пол с 54,8% към 45,2% мъже (таблица № 6).

Таблица № 6. Характеристики на изследвания контингент Група В.

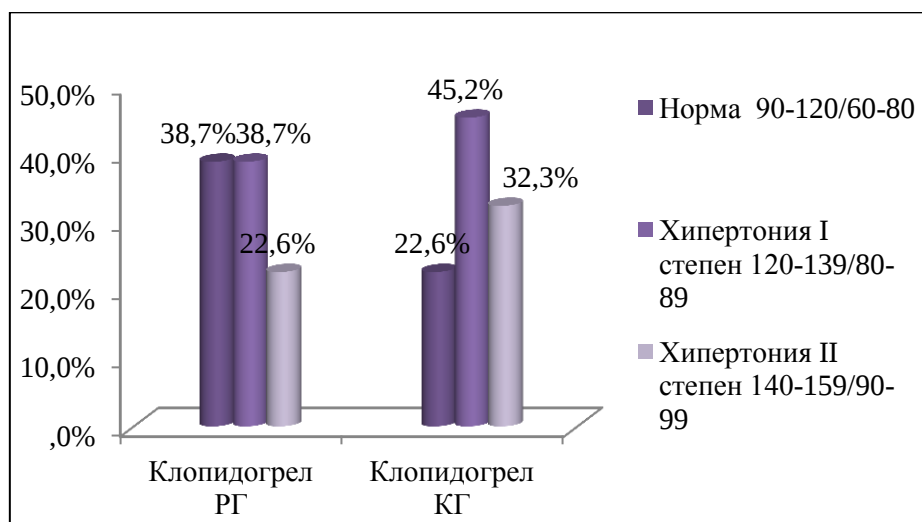
Характеристика		РГ В брой	РГ В процент %	КГ В брой	КГ В процент %
Общ брой пациенти	62 (100%)	31	50,0%	31	50,0%
Пол	Мъж	19	61,3%	14	45,2%
	Жена	12	38,7%	17	54,8%
Възраст	до 60 г.	4	12,9%	5	16,1%
	61-70 г.	13	41,9%	14	45,2%
	71-80 г.	9	29,0%	8	25,8%
	над 80 г.	5	16,1%	4	12,9%

Показанията за антиагрегантна терапия с Клопидогрел са: ИБС (Инфаркт на миокарда, Стенокардия) в РГ В при 45,2% и при 38,7% в КГ В; Дълбока венозна тромбоза при 12,9% в КГ В; Перкутанна ангиопластика и съдово стентирание в РГ В при 3,2% и при 12,9% в КГ В; Коронарен артериален байпас: 3,2% в РГ В и при 6,5% в КГ В; Клапни заболявания (без протезиране) при 3,2% в РГ В и при 3,2% в КГ В; Нарушения в сърдечния ритъм при 12,9% в РГ В и при 16,1% в КГ В; Ишемична кардиомиопатия при 3,2% в РГ В; Ишемично мозъчно-съдово заболяване при 3,2% и в двете групи; Мозъчно-съдов инцидент при 35,5% в РГ В и 6,5% в КГ В; Заболяване на периферните съдове при 6,5% в РГ В и 12,9% в КГ В; Сърдечна недостатъчност при 3,2% и в двете групи (фигура № 50). Между двете групи има равнопоставеност на индикациите за лечение с Клопидогрел.



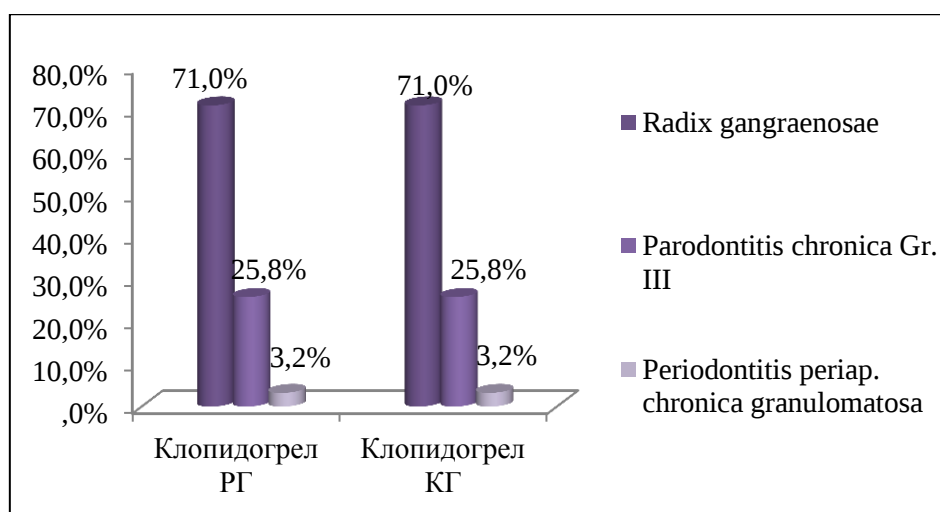
Фигура № 50. Разпределение по показания за терапия с Клопидогрел в група В

Резултатите от стойностите на кръвното налягане показват, че и в работната (38,7%) и в контролната група В (45,2%) най-много пациенти са с Хипертония I степен в момента на леченето. RR в нормални стойност имат 38,7% в РГ В и 22,6% в КГ В, а с Хипертония II степен са 22,6% от РГ В и 32,3% от контролната (фигура № 51). Показателите и в двете групи са сравними.



Фигура № 51. Стойности на кръвното налягане в контролната и в работната група В.

Орално хирургичната диагноза, налагаща зъбна екстракция: И в двете групи 2/3 от екстрахираните зъби са с диагноза Radix gangraenosae (71% в РГ и в КГ), следвани от зъби с 3^{та} степен подвижност (25,8%), като най-малко са екстрахираните зъби с периапикални лезии (3,2% в двете групи) (фигура № 52). Тук отново има равнопоставеност в хирургичната диагноза между двете групи.

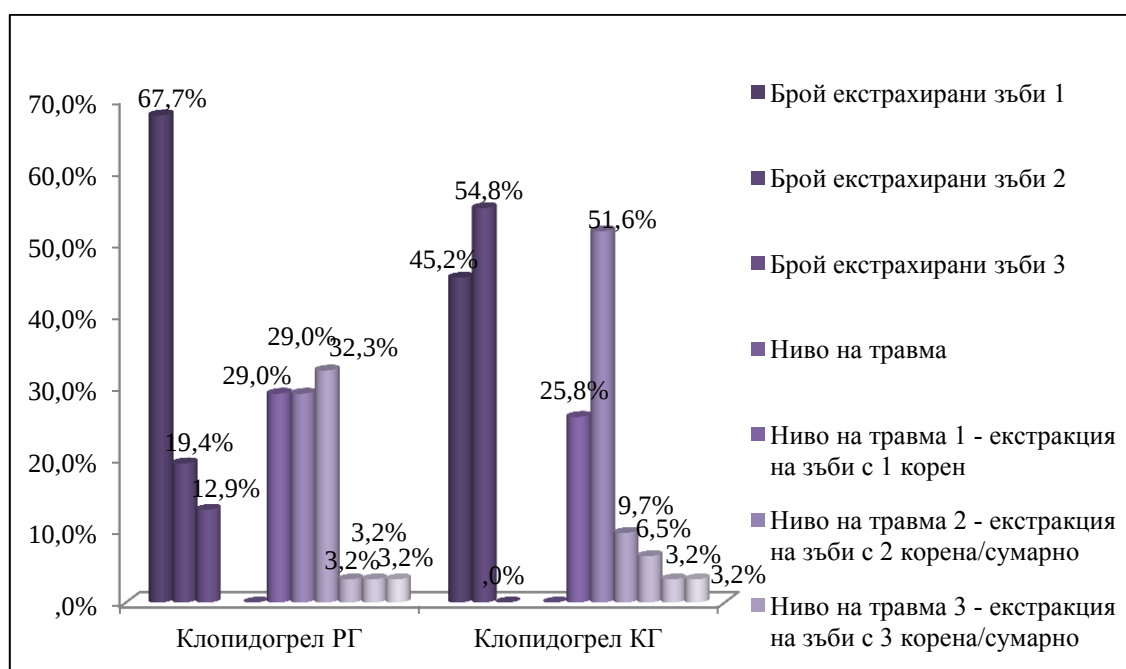


Фигура № 52. Разпределение по хирургичната диагноза, налагаща зъбна екстракция в група В.

По отношение на използваната анестезия най-често е поставяна терминална анестезия и в двете групи (70,1% в РГ В и 80,6% в КГ В). Проводна анестезия е използвана при 25,8% в РГ В и при 19,4% в КГ В, а интралигаментарна анестезия само при 3,2% в РГ В.

В зависимост от броя екстрахирани зъби и нивото на нанесената хирургична травма разпределението е: в РГ В при 67,7% от пациентите е екстрахиран 1 зъб, при 19,4% по 2 зъба и при 12,9% са екстрахирани 3 зъба, докато в КГ В най-често (54,8%) са екстрахирани по 2 зъба, следвани от 45,2% с по 1 зъб 1 посещение.

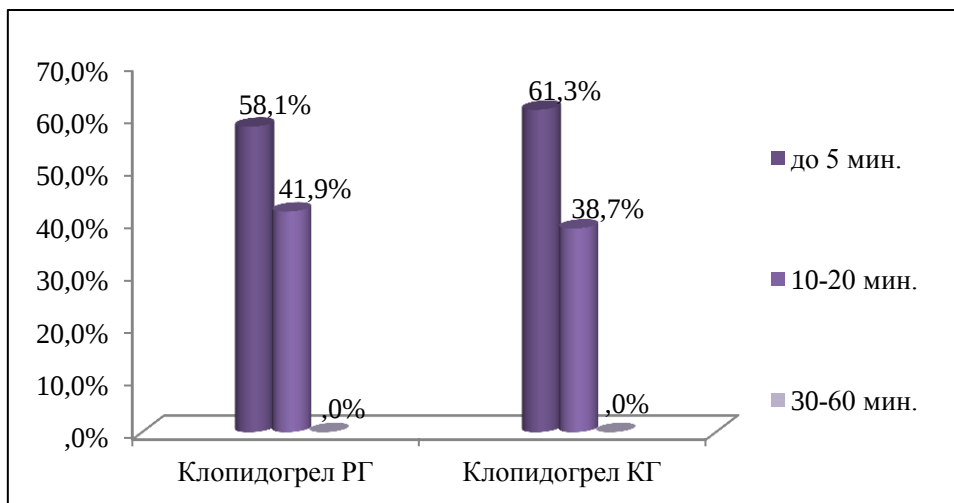
По отношение на нанесената хирургична травма при над 1/3 в РГ В е 3 (32,3%), следвана от 2 (29,0%) и 1 (29,0%). Съответно ниво на травма 4, 5 и 6 в РГ В е определено при 3,2% от пациентите. Над половината от пациентите в КГ В са с травма 2 (51,6%), съответно 1 при 25,8%, 3 при 9,7%, 4 при 6,5%, а 5 и 6 при 3,2% (фигура № 53).



Фигура 53. Брой екстрахирани зъби и ниво на хирургична травма в група В.

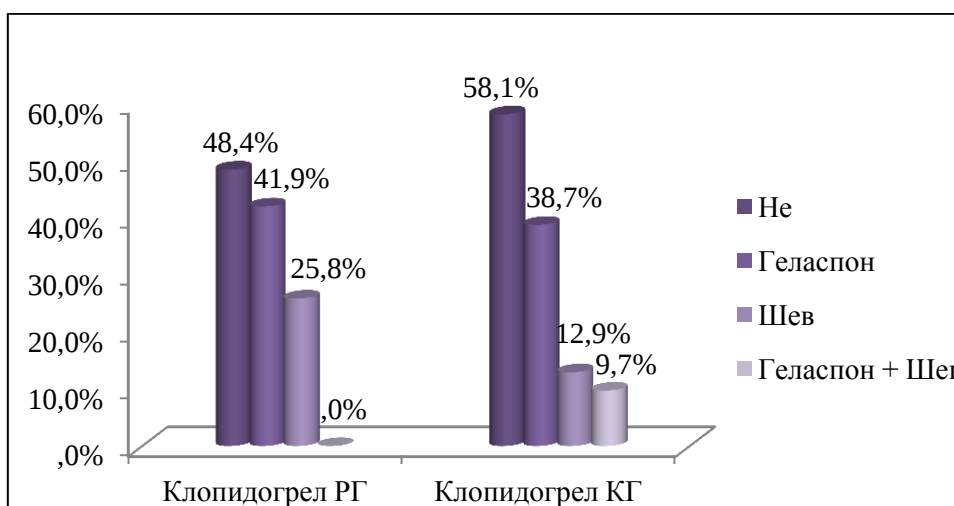
В зависимост от времетраенето на екстракцията пациентите са разделени в 3 групи. И по този показател резултатите са сравними между двете групи.

И в двете групи преобладаващата част от екстракциите е протекла до 5 мин (58,1% в РГ В и 61,3% в КГ В) (фигура № 54). При 42% от пациентите РГ В и 39% в КГ В екстракцията е продължила между 10 и 20 мин. Открива се статистически значима разлика: кървенето в първите 10 мин е много по-често при екстракция, продължила 10-20 мин, в сравнение с тези до 5 мин.



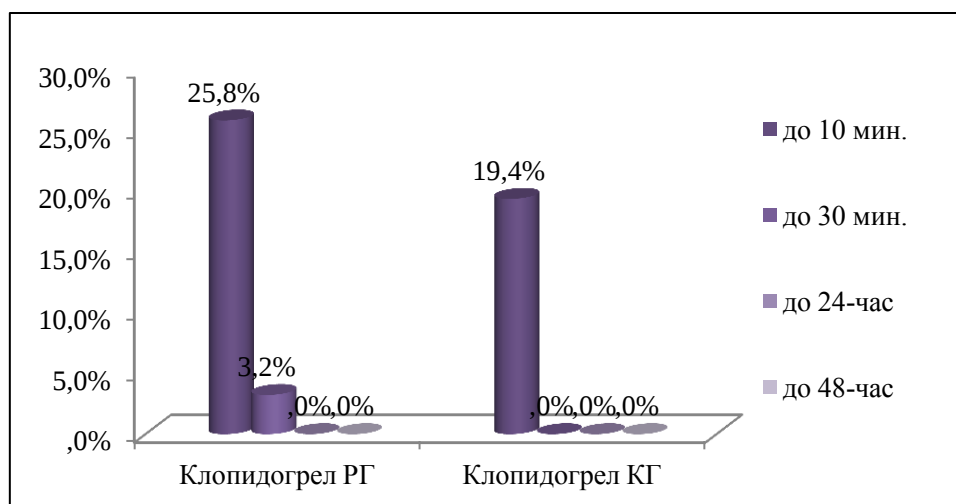
Фигура № 54. Времетраене на екстракцията в група В.

За локална хемостаза са използвани механична компресия на раната със стерилна марля и поставяне на желатинова хемостатична гъба, и/или обшиване краищата на раната. При половината от пациентите: 48,4% в РГ В и 58,1% в КГ В отново локална хемостаза е постигната само чрез механична компресия на раната със стерилна марля. При 25,8% в РГ В и 29,0% в КГ В е използван Геласпон, при 9,7% в РГ В и 3,2% в КГ В шев, а при 16,1% в РГ В и 9,7% в КГ В е комбинирано поставяне на Геласпон и шев на раната (фигура № 55).



Фигура № 55. Използвани средства за локална хемостаза в група Б.

При пациентите, лекувани с Клопидогрел удължено постекстракционно кървене е имало предимно в първите 10 мин. след екстракцията, съответно 25,8% в РГ В и 19,4% в КГ В. Само при 1 пациент в РГ В е имало кървене до 30 мин. Нито 1 пациент не е съобщил за кървене до 24 ч. и 48 ч. (фигура № 56).



Фигура № 56. Постоперативно кървене в група Б.

Резултати при Група С.

Характеристики на изследвания контингент: средната възраст на включените в изследването пациенти е $71,22\text{г} \pm 1,05$. (Таблица № 7). Най-младият пациент в групата е на възраст 45 г., а най-възрастният на 95 г. И в работната, и в контролната група С най-много пациенти са на възраст 61-70 г. (53,3% в РГ С и 36,7% в КГ С), следвани от възрастовата група между 71- 80 г. (36,7% в РГ С и в КГ С). Пациентите под 60 г. са 3,3% в РГ С и 10% в КГ С. Пациентите над 80 г. са 6,7% в РГ С и 16,7 % в КГ С. В разпределението по пол преобладават мъжете, като в работната група С са включени 76,7% мъже и 23,3% жени, а в контролната С разпределението е 70% мъже и 30% жени (таблица № 7).

Таблица № 7. Характеристики на изследвания контингент Група В

Характеристика		РГ С брой	РГ С процент %	КГ С брой	КГ С процент %
Общ брой пациенти	60 (100%)	30	51,7 %	30	48,2 %
Пол	Мъж	23	76,7%	21	70,0%
	Жена	7	23,3%	9	30,0%
Възраст	до 60 г.	1	3,3%	3	10,0%
	61-70 г.	16	53,3%	11	36,7%
	71-80 г.	11	36,7%	11	36,7%
	над 80 г.	2	6,7%	5	16,7%

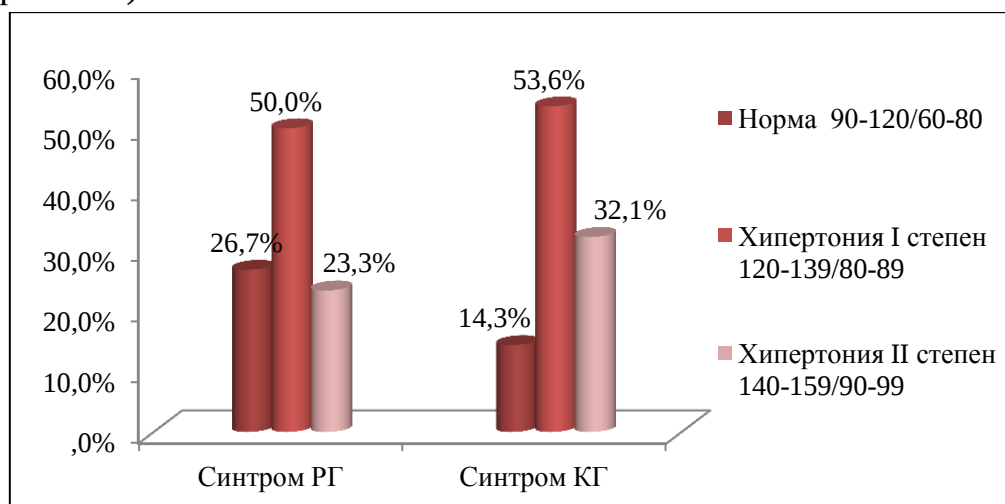
При 60,0% в РГ С и 30,0% в КГ С Синтром е предписан за профилактика на тромбоемболизъм при Нарушения в сърдечния ритъм; следван от ИБС (Инфаркт на миокарда, Стенокардия) при 6,7% в РГ С и 23,3% в КГ С; Заболяване на периферните съдове 10,0%, в РГ С и 16,7% в

КГ С; Мозъчно-съдов инцидент 6,7% в РГ С и 10,0% в КГ С; Коронарен артериален байпас 3,3% в РГ С и 10,0% в КГ С; Клапни заболявания (без протезиране) 6,7% в РГ С; Сърдечна недостатъчност 6,7% в РГ С; Перкутанна ангиопластика и съдово стентирание при 6,7% в КГ С и при Ишемично мозъчно-съдово заболяване при 3,3% в КГ С (Фигура № 57).



Фигура № 57. Разпределение по показания за терапия със Синтром в група С.

Стойностите на кръвното налягане при пациентите от двете групи е сравнимо: и в работната и в контролната група С най-много пациенти са с Хипертония I степен в момента на леченето (50% в РГ С и 56,7% в КГ С). Кръвно налягане в нормални стойност имат 26,7% в РГ С и едва 13,3% в КГ С, а с Хипертония II степен са 23,3% от РГ С и 30,0% от контролната (фигура № 58).



Фигура № 58. Стойности на кръвното налягане в група С.

Стойностите на разгледаните показатели са сравними в двете групи, което прави възможно коректно сравнение на постекстракционното кървене в работната и контролната група.

При всички пациенти предоперативно е измерен INR посредством CoaguChek POC устройство. Минималната стойност на INR, измерен в цялата група при 60 пациента е била 1,0 а максималната 2,5 ($1,80 \pm 0,63$). Средна стойност 1,80.

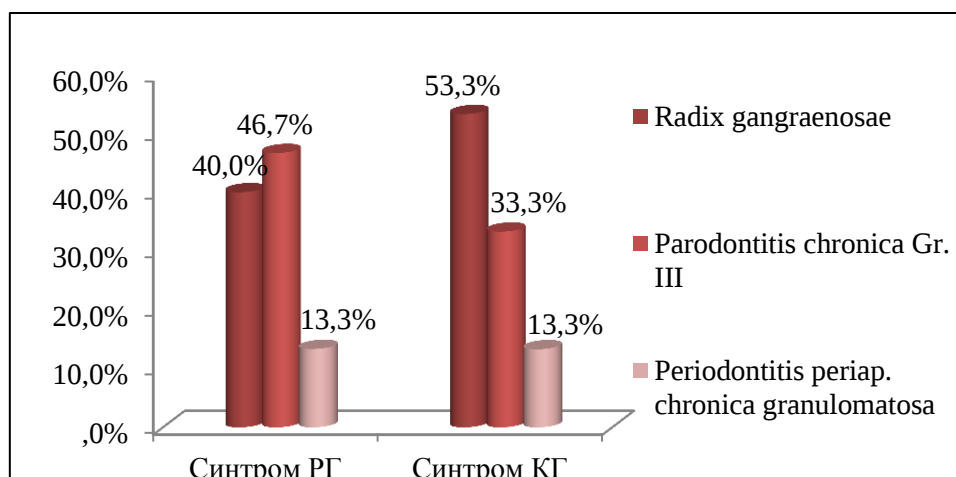
В РГ С минималната стойност на INR, измерен при 30 пациента е била 1,20, а максималната 2,5 ($2,07 \pm 0,78$). Средна стойност 2,07.

В КГ С минималната стойност на INR, измерен при 30 пациента е била 1,0, а максималната 2,4. ($1,53 \pm 0,34$). Средна стойност 1,53. Открива се статистически значима разлика в стойността на INR между двете групи. Показателя е по-висок в контролната група С (P 0,000) (таблица № 8).

Таблица № 8. Предоперативни стойности на INR, изследвани чрез CoaguChek POC устройство.

	N	Min	Max	Mean	Std. Error	Std. Deviation
INR сумарно INR: CoaguChek Valid N (listwise)	60	1,0	2,5	1,8087	,05711	,44234
INR Работна група С INR: CoaguChek Valid N (listwise)	30	1,20	2,5	2,0790	,06004	,32887
INR Контролна група С INR: CoaguChek Valid N (listwise)	30	1,0	2,40	1,5283	,06245	,34205

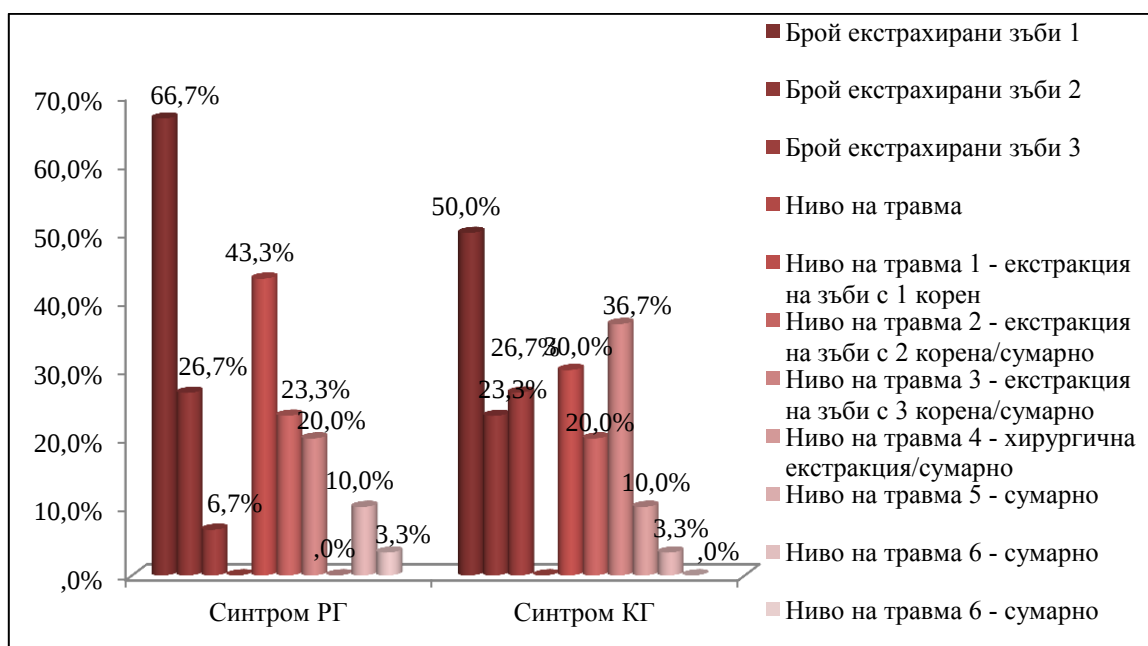
Орално хирургичната диагноза, налагаща екстракцията на зъба е Radix gangraenosae при 40,0% от екстрахираните зъби в РГ С и половината от тези в КГ С (53,3%), следвани от зъби с Periodontitis chronica gr. III (46,7% в РГ С и 33,3% в КГ С), като най-малко са екстрахираните зъби с периапикални лезии (13,3% в РГ С в КГ С), (фигура № 59).



Фигура № 59. Разпределение по хирургичната диагноза, налагаща зъбна екстракцията в група С.

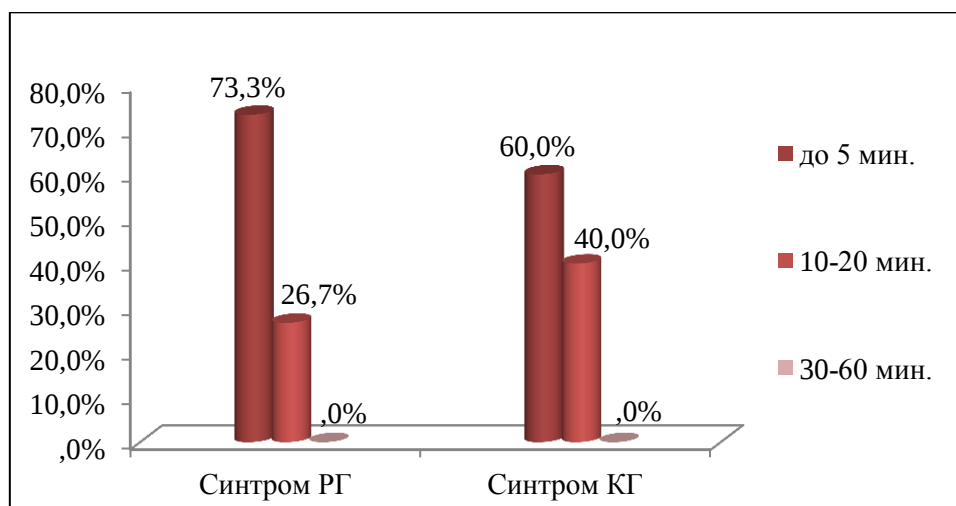
И тук отново най-често е поставяна терминална анестезия и в двете групи. (70,0% в РГ С и 90,0% в КГ С), интралигаментарна анестезия е използвана при 16,7% в РГ С, а проводна при 13,3% в РГ С и 10% в КГ С.

В зависимост от броя екстрахирани зъби и нивото на нанесената хирургична травма в РГ С при 66,7% в РГ С и 50,0% в КГ С е екстрахиран по 1 зъб, по 2 зъба са екстрахирани 26,7% в РГ С и 23,3 % в КГ С. По 3 зъба съответно 6,7% в РГ С и 26,7% в КГ С. Нанесената травма съответно е: 1 при 43,3% в РГ С и при 30,0% в КГ С; 2 при 23,3% в РГ С и при 20,0% в КГ С; 3 при 20,0% в РГ С и при 36,7% в КГ С. Травма 4 е нанесена при 10,0% в КГ С, травма 5 при 10,0% в РГ С и 3,3% в КГ С; 6 при 3,3% в РГ С (фигура № 60).



Фигура № 60. Брой екстрахирани зъби и ниво на хирургична травма в Група С

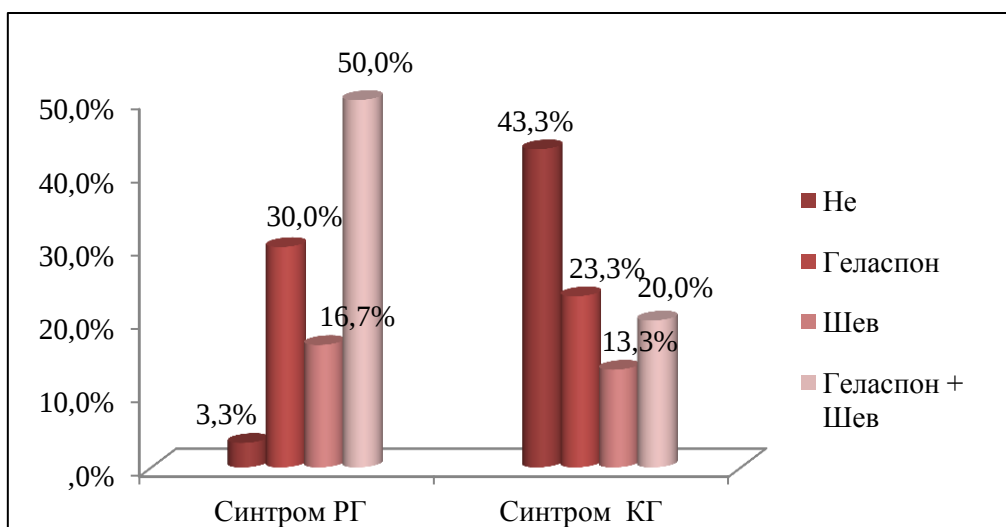
Времетраенето на екстракцията също е съпоставимо в двете групи: Повечето екстракции са извършени в рамките на 5 мин. – съответно при 73,3% в РГ С и при 60,0% в КГ С. Зъбна екстракция, продължила между 10-20 мин. е имало при 26,7% в РГ С и при 40,0% в КГ С. В група С не е извършвана по-продължителна екстракция (фигура № 61).



Фигура № 61. Времетраене на екстракцията в контролната и в работната група С.

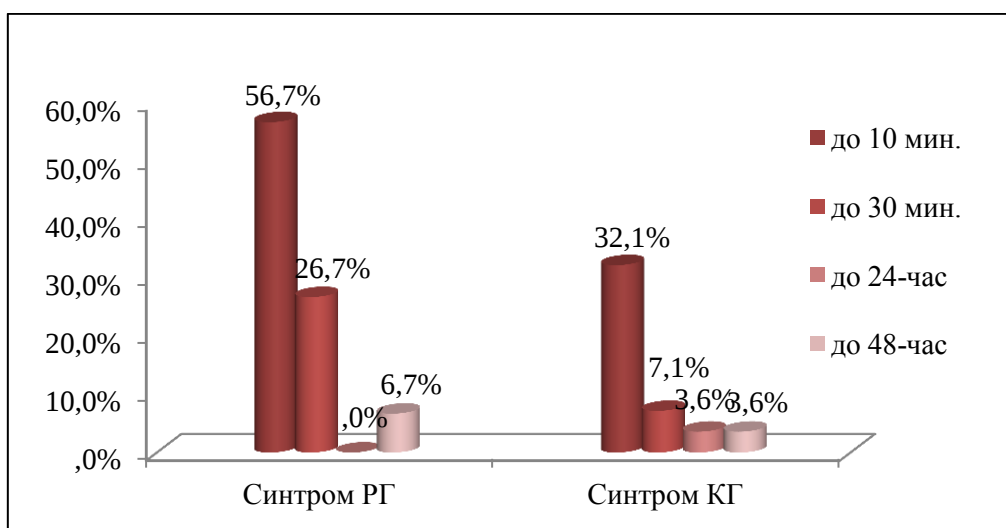
За локална хемостаза са използвани освен механична компресия на раната със стерилна марля и поставяне на желатинова хемостатична гъба (Геласпон) и/или обшиване краищата на раната. От представената по-долу фигура се вижда, че допълнителна хемостаза не е използвана само при 3,3% в РГ С, докато в КГ С при 43,3%. Самостоятелно желатинова хемостатична гъба е използвана при 30,0% в РГ С и 23,3% в КГ С. Обшиване краищата на раната е извършено при 16,7% в КГ С и при 13,3% в РГ С. Поставяне на Геласпон и обшиване краищата на раната е било необходимо за постигане на локална хемостаза при половината пациенти в РГ С (50,0%) спрямо 20,0% в КГ С (фигура № 62).

Открива се статистически значима разлика, като в КГ С в по-голям процент от случаите не се е наложило използване на допълнителни хемостатични средства ($P = 0,000$), докато комбинирана хемостаза с Геласпон и шев много по-често е използвана в РГ С ($P = 0,015$).



Фигура № 62. Използвани средства за локална хемостаза в група С.

По отношение на постоперативното кървене в първите 10 мин. над половината пациенти в РГ С 56,7% и 1/3 в КГ С (33,3%) са имали удължено кръвотечение но не се установява статистически значима разлика между двете групи. До 30 мин. кървене е наблюдавано при 26,7% в РГ С и 6,7% в контролната, което е статистически значима разлика ($P = 0,039$). До 24 ч. кървене е имало при 1 пациент в КГ С. До 48ч. за слабо кървене са съобщили 2 пациента в РГ С (6,7%) 1 в КГ С (3,3%) – тук отново не се установява статистически значима разлика в кървенето между двете групи (фигура № 63).



Фигура № 63. Постоперативно кървене в група С.

Обсъждане по трета задача.

От получените резултати се вижда, че преобладаващата част от пациентите, приемащи АСК, Клопидогрел и Синтром са на възраст между 60 и 80 год. Canigral установява корелация между постекстракционното кървене и напредналата възраст. Ние също откриваме корелация в група С между кървенето в първите 30 мин. и възрастта.

Разпределението по пол в група А е почти равномерно, като в работната група са включени 47,1% мъже и 52,9% жени, а в контролната 44,1% мъже и 55,9% жени. В РГ В преобладават мъжете с 61,3% спрямо жени 38,7%, а в КГ В са разпределени почти поравно. В група С преобладават мъжете с 76,7% в РГ С и 70% в КГ С.

Най-често АСК, Клопидогрел и Синтром са индицирани за терапия на исхемична болест на сърцето (ОКС, Инфаркт на миокарда, Стенокардия) и нарушения в сърдечния ритъм, което съвпада с данните от литературата. Клопидогрел се изписва и след инсулт и при нарушения в сърдечния ритъм, ДВТ и след съдово стентирание. Показания за терапия със Синтром има и при нарушения в сърдечния ритъм (водещо показание в РГ С). Терапията и с трите медикамента е с голяма продължителност или перманентна, което съвпада и с литературните данни.

При преобладаващата част от пациентите и в трите групи, измерените стойности на кръвното налягане преди екстракцията са били над нормата: Хипертензия I и II степен.

При всички пациенти е използвана основно терминална анестезия, което е основано на няколко съществуващи препоръки за избягване на проводна анестезия при пациенти, приемащи антитромботични медикаменти.

При всички, включени в изследването пациенти са екстрахирани не повече от 3 зъба в 1 посещение, като най-често се екстрахира 1 зъб и от тук нивото на нанесена по време на екстракцията травма най-често е 1 и 2, като това е съобразено с препоръките на много автори за ограничаване риска от постоперативно кървене.

Също така екстракцията при повечето пациенти е била краткотрайна, което също оказва влияние на постекстракционното кървене.

Удължено постекстракционно кървене Група А:

- До 10^{та} мин. след екстракцията: 8 пациента в РГ А и 9 в КГ А;
- До 30^{та} мин. след екстракцията: 2 в РГ А и 2 КГ А;
- В първите 24ч.: 1 пациент (2,9%) от РГ А и един от КГ А.
- Нито един пациент не е съобщил за кървене след 24ч

Удължено постекстракционно кървене Група В:

До 10^{та} мин. след екстракцията: 8 пациента в РГ В и 6 в КГ В;

До 30 мин. кървене е наблюдавано само при 1 пациент от РГ В.

При нито 1 пациент не е имало късно кървене до 24 ч. и 48ч.

Удължено постекстракционно кървене Група С:

До 10^{та} мин. след екстракцията: 17 в РГ С и при 10 в КГ С но не се установява статистически значима разлика между двете групи.

До 30^{та} мин. след екстракцията: 8 в РГ С и 2 в КГ С, като се открива статистически значима разлика (Р 0,039).

До 24ч.: кървене е наблюдавано само при един пациент от КГ С.

Между 24 и 48ч. 2 пациенти от РГ С и 1 от КГ С са съобщили за слабо кървене, самоограничило се чрез натиск с марля, като не се е наложило търсене на допълнителна помощ.

От всички 190 пациента, само 4^{ма} са съобщили за вторично кървене (до 24 и до 48 ч), което се е самоограничило и не се е наложило търсене на допълнителна помощ, което потвърждава данните от литературата.

Локална хемостаза чрез поставяне на желатинова хемостатична гъба и/или обшиване краищата на раната е използвана при 1/3 в РГ А и 1/4 в КГ А; при 51,6% в РГ В и 41,9% в КГ В. Не се откриват статистически значими разлики между характеристиките и изследваните показатели при пациентите в двете групи В.

Поставяне на желатинова хемостатична гъба и обшиване краищата на раната е било необходимо за постигане на хемостаза при половината пациенти в РГ С (50,0%) спрямо 20,0% в КГ С.

Открива се статистически значима разлика в кървенето в първите 10 мин в група В е много по-често при екстракция, продължила 10-20 мин, в сравнение с тези до 5 мин.

Статистически значима разлика в постоперативното кървене се открива и в първите 30 мин., като то е било по-често в работната група С. Освен това се открива и статистически значима разлика, като допълнителна хемостаза чрез поставяне на желатинова хемостатична гъба и обшиване краищата на раната е било необходимо много по-често в РГ С.

При нито един пациент от трите групи не се е наложило използване на тампонада, електрокоагулация или парентерална хемостаза чрез интрамускулно инжектиране на витамин К или интравенозно инжектиране на прясно замразена плазма или тромбоцитна трансфузия, което съвпада с данните от литературата.

Таблица № 9. Постоперативно кървене в трите групи

	Ацетилсалицилова киселина 0,1			Клопидогрел 0,75			Синтром 0,004		
	РГ (n=34)	КГ (n=34)	p value	РГ (n=31)	КГ (n=31)	p value	РГ (n=30)	КГ (n=30)	p value
Постоперативно кървене до 10 мин.	8 (24%)	9 (27%)	0,783	8 (26%)	6 (19%)	0,551	17 (57%)	10 (33%)	0,071
Постоперативно кървене до 30 мин.	2 (6%)	2 (6%)	1,000	1 (3%)	0 (0%)	0,325	8 (27%)	2 (7%)	0,039
Постоперативно кървене до 24-час	1 (3%)	1 (3%)	1,000	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	1 (3%)	0,326
Постоперативно кървене до 48-час	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-	2 (7%)	1 (3%)	0,561

Не се откриват други статистически значими разлики между характеристиките и изследваните показатели при пациентите в двете групи С.

При всички пациенти в група С стойностите на INR, изследвано непосредствено преди лечението, е в субтерапевтични или в терапевтични стойности до 2,5 (мин 1, макс 2,5. ($1,83 \pm 0,63$).

INR в РГ (N= 30 1,2-2,5 (2,07) КГ (N = 30 1,0-2,4 (1,53), като се открива статистически значима разлика между 2^{те} групи. Показателя е по-висок в контролната група. (P 0,000).

Изводи по трета задача

1. Не се установява статистически значима разлика в кървенето между работна и контролна групи пациенти, на монотерапия с АСК или Клопидогрел.

2. При пациентите приемащи Синтром удължено постекстракционно кървене в първите 10 мин. се наблюдава при над половината пациенти, но без статистически значима разлика при двете наблюдавани групи.

3. При пациентите приемащи Синтром се установява статистически значима разлика в постекстракционното кървене до 30 мин, което е по-често в работната група С спрямо контролната група С.

4. Установява се корелация между напредналата възраст и удълженото постекстракционно кървене при пациенти, приемащи Синтром.

5. Не се установява корелация между постекстракционното кървене и стойността на кръвното налягане.

6. Не се установява корелация между стойността на INR в терапевтични граници до 2,5 и удължено постекстракционно кървене.

7. При пациентите приемащи Синтром се открива корелация между времетраенето на екстракцията и времетраенето на кървенето.

8. В трите изследвани групи не се наложи прилагане на електрокоагулация или парентерална хемостаза. Средствата за локална хемостаза са достатъчни за контрол на кървенето след извършване на типична зъбна екстракция при изследваните пациенти.

9. При пациенти, на монотерапия с АСК, Клопидогрел или Синтром със стойности на INR в терапевтични граници до 2,5, при липса на други рискови фактори, може да бъде извършвана типична зъбна екстракция, при ниво на хирургична травма до трета степен, без опасност от неконтролируемо постекстракционно кървене.

Въз основа на данните от проведено клинично изследване е съставен протокол за извършване на типична зъбна екстракция при пациенти, приемащи антиагрегантни/антикоагулантни медикаменти:

Екстракцията на зъби при съпътстващ прием на антитромботични медикаменти неминуемо крие риск от увеличено интра- и постоперативно кървене. По литературни данни обаче, близо 90% от случаите на кървене след зъбна екстракция са в резултат на други причини като:

- прекомерна оперативна травма, и по-специално травма на околните меки тъкани;
- неспазване на инструкциите в следоперативния период;
- възпаление на мястото на екстракция, което води до фибринолиза;
- неподходяща аналгезия с аспирин или други НСПВ средства, които увеличават склонността към кървене;
- неконтролирана хипертония.

Следните общи точки трябва да се имат предвид при извършване на типична зъбна екстракция при пациенти, приемащи антиагрегантни/антикоагулантни медикаменти:

При разпита на пациента е необходимо да се обърне внимание на:

- Заболяване, налагащо антибиотична профилактика/терапия
- Присъствието на други, увеличаващи риска от кървене фактори: хипертония, чернодробно, бъбречно заболяване; предходно голямо кървене; съпътстваща антитромботична терапия или прием на НСПС; Прием на алкохол ≥ 8 напитки/седмица; Предишно кървене при дентални хирургични процедури.

Въз основа се определя необходимостта от **консултации със специалисти** и предварителна предоперативна подготовка.

Насочен интраорален преглед, за определяне на лечебният план. Планиране на типична зъбна екстракция – до 3 зъба в 1 посещение, като при необходимост от екстракция на повече зъби се планират няколко посещения.

Лабораторен контрол на хемостазния статус при прием на Синтром: $INR \leq 2,5$.

Планиране **времето на операцията**: Плановата операция трябва да бъде: В началото на деня – това позволява овладяване на непосредствено кръвотечение; В началото на седмицата – това дава възможност за овладяване на кръвоизливи, настъпили след 24-48 часа, по време на работната седмица.

Анестезия: Препоръчително е анестезията да се извърши с локален анестетик, съдържащ вазоконстриктор чрез терминални техники където е възможно. Проводната анестезия трябва да се прилага при точно спазване техниката и след задължителна аспирационна проба. Локална вазоконстрикция може да се допълни чрез инфилтриране на анестетик, съдържащ адреналин (епинефрин) в близост до мястото на операцията.

Локална хемостаза: Хирургичната интервенция трябва да бъде максимално атравматична и да се използва локална хемостаза чрез поставяне в раната на оксигелулоза (Surgicel), колагенова гъба (Наемосcollagen) или желатинова хемостатична гъба (Gelaspon) и обшиване краищата на раната.

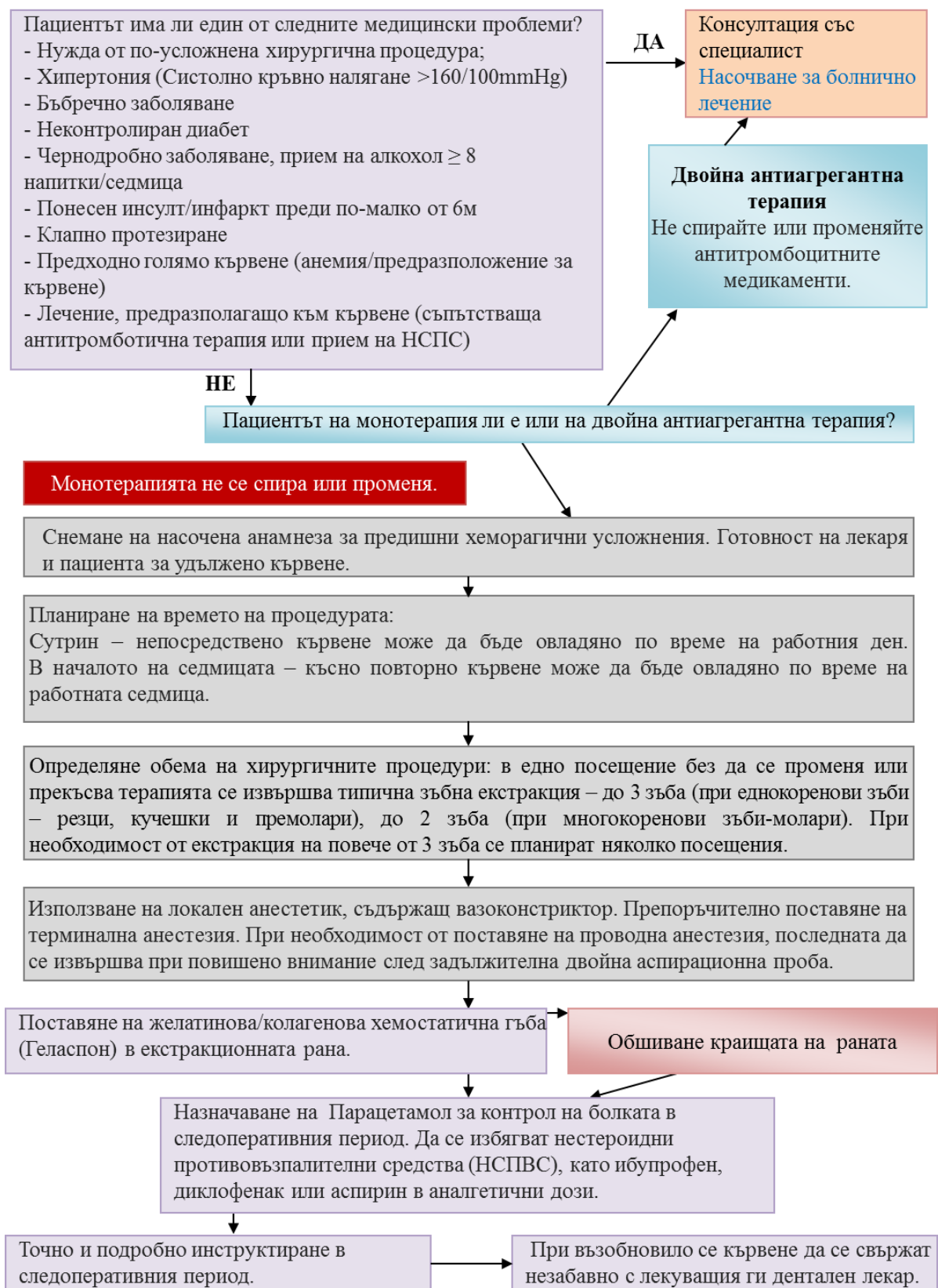
Инструктиране на пациента за поведение в постоперативния период: На пациентите трябва да бъдат дадени ясни инструкции относно грижите за съсирека в следоперативния период: Да избягват изплакване на устата в първите 24 часа, да не изсмукват или бъркат в раната с език или чужди предмети, да избягват горещи течности и твърди храни, до края на деня, да избягват дъвченето на засегнатата страна.

Ако кръвенето продължава или се рестартира, да се приложи натиск върху раната с помощта на марля, която се притиска здраво в продължение на 20 минути. Ако кръвенето не спре, трябва да се свържат със техния дентален лекар.

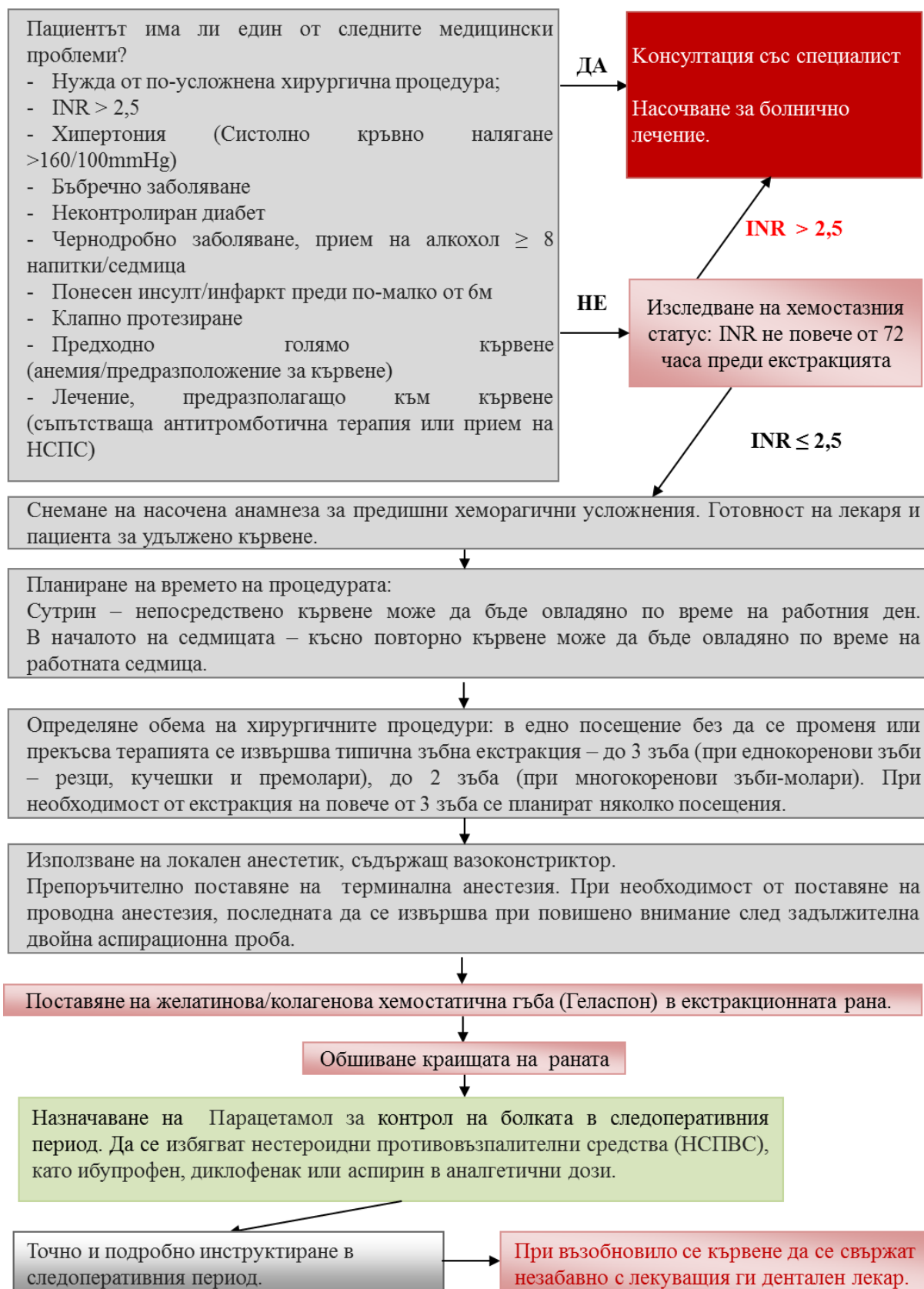
Контрол на болката

Парацетамол се смята за най-безопасния по отношение на кръвене аналгетик в следоперативния период при пациенти, приемащи антитромботични медикаменти.

1. ХИРУРГИЧЕН ПРОТОКОЛ ПРИ ИЗВЪРШВАНЕ НА ТИПИЧНА ЗЪБНА ЕКСТРАКЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ, НА МОНОТЕРАПИЯ С АСПИРИН ИЛИ КЛОПИДОГРЕЛ



2. ХИРУРГИЧЕН ПРОТОКОЛ ПРИ ИЗВЪРШВАНЕ НА ТИПИЧНА ЗЪБНА ЕКСТРАКЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ, НА МОНОТЕРАПИЯ СЪС СИНТРОМ



VII. КРАЙНИ ИЗВОДИ

Въз основа на резултатите от проведените социологични и клинични проучвания можем да се направят следните изводи:

1. Сред кардиолозите, общопрактикуващите лекари и лекарите по дентална медицина няма ясен протокол за екстракция на зъби при пациенти, приемащи антикоагулантни и/или антиагрегантни медикаменти.
2. При пациенти, приемащи АСК, Клопидогрел и Синтром много често се отлага дентално лечение или се прекъсва терапията поради неясен риск от кървене.
3. При пациенти, приемащи АСК 100мг., Клопидогрел 75мг. еднократно дневно или Синтром с INR в терапевтични граници до 2,5 може да се извършва типична екстракция на зъби без опасност от неконтролируемо постекстракционно кървене при условие, че са изключени допълнителни фактори, които могат да провокират кървене. Такива допълнителни фактори включват: съпътстващо лечение с други, повлияващи хемостазата медикаменти; остър/обострен възпалителен процес в областта на подлежащия на екстракция зъб; Хипертония $>160/100$ mmHg; Бъбречно заболяване (наличие на хронична диализа или бъбречна трансплантация или серумен креатинин над $200\mu\text{mol/L}$); Диабет; Чернодробно заболяване (напр. цироза) или билирубин > 2 пъти над горната граница на нормата, в комбинация с $\text{AST/ALT/ALP} > 3$ пъти над горната граница на нормата; Предходно голямо кървене (анемия или предразположение за кървене); тромбоцитопения; хемофилия или други разстройства на хемостазата; Стойности на $\text{INR} > 2,5$; Съпътстваща терапия с цитотоксични медикаменти) и се използват локални хемостатични средства като желатинова хемостатична гъба и/или обшиване краищата на раната.
4. При пациентите приемащи Синтром с INR в терапевтични граници до 2,5 не се наблюдава клинично значимо кървене след извършване на типична зъбна екстракция, изискващо спешна помощ.

5. Екстракцията на зъби, при пациенти с лекарствено променена хемостаза трябва да бъде съобразена с няколко различни фактора: размера и неотложността на денталното лечение, лабораторните показатели, препоръките на лекуващия лекар, наличните средства за локална хемостаза, опита на денталния лекар и здравословно състояние на пациента.
6. Използването на CoaguChek XS в амбулаторни условия е удобен и лесен метод за определяне стойността на INR в рамките на 2 минути. То не изисква специално обучен персонал и скъпа апаратура, избягва се отлагането на лечението поради необходимост от изчакване на лабораторните резултати. Апаратът е подходящ за въвеждане в денталната практика.

VIII. ПРИНОСИ

Самооценка на приносите във връзка с дисертационния труд

I. Приноси с оригинален характер

1. За първи път у нас се използва CoaguChek XS устройство за изясняване на хемостазния статус по време на дентално лечение.

2. Направено е проучване на методологията на действие на кардиолозите, общопрактикуващите и денталните лекари при лечение на пациенти приемащи антиагреганти и антикоагуланти при необходимост от екстракция на зъби.

3. За първи път в България се въвежда терминът „ниво на хирургична травма” за изработването на план на дентално лечение при пациенти приемащи антикоагуланти и антиагреганти.

II. Приноси с потвърдителен характер

1. Направена е верификация на CoaguChek XS устройство чрез сравнителен анализ на резултатите на INR с тези, получени при изследване в клинична лаборатория.

2. Утвърждава се използването на CoaguChek XS устройство за експресно изследване на INR, като достъпен и бърз метод за изясняване на хемостазния статус при пациенти приемащи антикоагуланти, подлежащи на дентално лечение.

III. Приноси с приложен характер

1. Доказа се отпадането на необходимостта от емпирично прекъсване на антитромботичната терапия при пациенти с предстояща екстракция на зъби.

2. Изработен е протокол за поведение на денталния лекар при извършване на типична зъбна екстракция при пациенти, на монотерапия с антиагрегантите Ацетилсалицилова киселина или Клопидогрел и антикоагуланта Синтром.

IX. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. Dinkova A, Vladimirova-Kitova L, Deneva T. Comparative Study of the Results of Capillary Blood International Normalized Ratio on CoaguChek XS POC and Conventional Coagulation Blood Test. *IJPCR*, 2016, 8 (5): 322-325
2. Atanaska S. Dinkova, Dimitar T. Atanasov, Ludmila G. Vladimirova-Kitova. Discontinuation of Oral Antiplatelet Agents before Dental Extraction - Necessity or Myth? *Folia medica* 2017, 59 (3): 326-335
3. Atanaska Dinkova, Dimitar Atanasov, Ludmila Vladimirova-Kitova. Opinion survey of the cardiologists in Bulgaria regarding therapy with Acetylsalicylic acid, Clopidogrel and Acenocoumarol in patients undergoing dental extractions. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)*. 2017 Oct-Dec; 23(4) 1737-1741
4. Динкова А, Делев Д. Прекъсване на оралните антиагреганти преди зъбна екстракция - необходимост или мит? Дни на медицинската наука и Наука и младост, 12-14.05.2016г., МУ Пловдив, България.
5. Динкова А, Владимирова-Китова Л, Даскалов Хр. Аспирин и зъбна екстракция – има ли реален риск от кървене? 16-ти Научен конгрес на БЗС, 09-11 юни 2016 г., Бургас, България.
6. Динкова А, Владимирова-Китова Л, Денева Т. Определяне стойностите на INR чрез CoaguCheck XS POC устройство при пациенти на антикоагулантна монотерапия. 16-ти Научен конгрес на БЗС, 09-11 юни 2016 г., Бургас, България.
7. Динкова А, Даскалов Хр, Петров П. Проучване мнението на лекарите по дентална медицина в България относно подхода при екстракция на зъби при пациенти, приемащи антиагреганти или антикоагуланти. 16-ти Научен конгрес на БЗС, 09-11 юни 2016 г., Бургас, България
8. Динкова А, Атанасов Д, Владимирова Л. Проучване мнението на кардиолозите в България по отношение на терапията с ацетилсалицилова киселина, клопидогрел и аценокумарол при пациенти с предстояща зъбна екстракция. 27-та Годишна Асамблея на ИМАБ, 11 до 14 май 2017 г., Варна, България.
9. Динкова А, Атанасов Д, Владимирова Л. Проучване мнението на общопрактикуващите лекари в България по отношение на терапията с ацетилсалицилова киселина, клопидогрел и аценокумарол при пациенти с предстояща зъбна екстракция. 27-та Годишна Асамблея на ИМАБ, 11 до 14 май 2017 г., Варна, България.