

# Stavovi i znanja studenata dentalne medicine o antikoagulantnim lijekovima

---

**Matijašević, Marija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:996898>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marija Matijašević**

**STAVOVI I ZNANJA STUDENATA DENTALNE MEDICINE O  
ANTIKOAGULANTNIM LIJEKOVIMA**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Livia Cigić, dr. med. dent**

**Split, srpanj, 2021**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marija Matijašević**

**STAVOVI I ZNANJA STUDENATA DENTALNE MEDICINE O  
ANTIKOAGULANTNIM LIJEKOVIMA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Livia Cigić, dr. med. dent**

**Split, srpanj, 2021**

## **SADRŽAJ:**

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. Uvod.....	2
1.2. Hemostaza.....	2
1.3. Antikoagulansi.....	3
1.3.1. Varfarin.....	3
1.3.1.1. Interakcije varfarina.....	4
1.3.1.2. Pacijent na terapiji varfarinom u ordinaciji dentalne medicine.....	4
1.3.2. Novi oralni antikoagulansi (NOAK).....	5
1.3.2.1. Interakcije novih oralnih antikoagulansa (NOAK-a).....	6
1.3.2.2. Pacijenti na terapiji NOAK-ima u ordinaciji dentalne medicine.....	6
1.3.3. Heparin.....	7
1.3.3.1. Pacijent na terapiji heparinom u ordinaciji dentalne medicine.....	8
1.4. Antitrombocitna terapija.....	8
1.4.1. Pacijent na antitrombocitnoj terapiji u ordinaciji dentalne medicine.....	9
1.5. Procjena rizika krvarenja.....	10
1.6. Hemostatici.....	11
<b>2. CILJEVI I HIPOTEZE.....</b>	<b>14</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE.....</b>	<b>16</b>
3.1. Protokol istraživanja.....	17
3.2. Uzorak ispitanika.....	17
3.3. Statistička analiza.....	17
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>18</b>
4.1. Opće karakteristike ispitanika.....	19
4.2. Stavovi i znanja studenata dentalne medicine o antikoagulantnim lijekovima.....	19
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>29</b>
<b>6. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>35</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>37</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>41</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>44</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>47</b>
<b>11. PRILOG.....</b>	<b>49</b>

Zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Liviji Cigić na uloženom trudu i stručnoj pomoći  
prilikom izrade ovog rada.

Hvala mojim prijateljima i kolegama na lijepim trenucima i uspomnama koje smo skupa  
stvorili.

Najveće hvala mojoj obitelji i Paulu  
na neizmjenoj ljubavi i podršci. Bez vas ovo ništa ne bi bilo moguće.

Ovaj rad posvećujem tati, koji nažalost nije prisutan u ovom mom velikom životnom  
trenutku, ali se njemu sigurno najviše veseli!

Popis kratica korištenih u diplomskom radu:

aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

ASK – acetilsalicilna kiselina

CYP3A4 – citokrom P450 3A4

faktor Xa – aktivirani faktor X

faktor XIIa – aktivirani faktor XII

INR – internacionalni normalizirani omjer

LMWH – heparin male molekularne težine

NOAK – novi oralni antikoagulantni lijekovi

PT – protrombinsko vrijeme

UFH – standardni nefrakcionirani heparin

## **1. UVOD**

## 1.1. Uvod

Antikoagulansi su lijekovi koji sprječavaju formiranje ugrušaka. Zajedno s antitrombocitnim lijekovima i tromboliticima, antikoagulansi spadaju u skupinu lijekova koji djeluju na koagulaciju krvi. Korišteni su za prevenciju srčanog i moždanog udara u terapiji milijuna pacijenata. Antikoagulansi i antitrombocitni lijekovi djeluju u različitim fazama koagulacijskog procesa. Određena medicinska stanja, uključujući srčane aritmije i ateroskleroza vode do predispozicije za razvoj tromboze ili tromboembolije, što su ozbiljna stanja s potencijalnim smrtnim ishodom. U takvim situacijama, antikoagulansi se pripisuju pacijentu, da bi se rizik od takvih ishoda smanjio. Nadalje, isti lijekovi se pripisuju i kod pacijenata koji u anamnezi imaju infarkt, pacijentima prije operacije srčanih zalistaka, ugradnje prenosnica ili zglobova. Međutim, iako je na ovaj način smanjen rizik od tromboembolijskih događaja, povećan je rizik od krvarenja, bilo spontanog ili traumatskog (1,2).

## 1.2. Hemostaza

Hemostaza je prirodni odgovor organizma na oštećenje krvnih žila nastalih ozljedom ili invazivnim postupcima, a znači zaustavljanje krvarenja. Postiže se sljedećim mehanizmima:

- vazokonstrikcijom žile
- stvaranjem trombocitnog čepa
- formiranjem ugruška
- stabilizacijom ugruška ili njegovim otapanjem (3).

U fiziološkim uvjetima osigurava balans između pretjeranog zgrušavanja ili krvarenja. Trombociti se u krvi aktiviraju tako što se agregiraju i adheriraju za izloženi subendotelijalni kolagen na oštećenim krvnim žilama te taj proces spada u primarnu hemostazu. Istovremeno je započeta kaskadna reakcija koja aktivira, do tada inaktivne koagulacijske faktore, što dovodi do proizvodnje proteina fibrina. Fibrin stabilizira trombocitni čep te to spada u sekundarnu hemostazu (1, 2). Taj proces se sastoji od dva puta zgrušavanja: unutrašnjeg i vanjskog. Vanjski može biti eksplozivan te zgrušavanje može nastati za 15 sekunda, dok je unutarnji mnogo sporiji te do zgrušavanja prođe 1 do 6 minuta (3). Antikoagulansi i



antitrombocitni lijekovi djeluju u različitim fazama koagulacijskog procesa. Antitrombocitni lijekovi utječu na agregaciju trombocita, dok antikoagulansi inhibiraju produkciju ili aktivnost faktora koagulacije koji sudjeluju u koagulacijskoj kaskadi te tako sprječavanju nastanak fibrina (3).

### **1.3. Antikoagulansi**

Antikoagulanse možemo podijeliti na derivate kumarina (u čijoj skupini je najpoznatiji varfarin), nove oralne antikoagulanse i heparin, koji se primjenjuje parenteralno.

#### **1.3.1. Varfarin**

Kumarini se koriste za liječenje i profilaksu tromboembolije. Najčešće korišten lijek iz ove skupine je varfarin. Brzo se apsorbira i vrhunac koncentracije u plazmi je 60 do 90 minuta nakon oralne primjene. Djelovanje mu se temelji na antagonizmu vitamina K, a koji je potreban u sintezi nekoliko koagulacijskih faktora, osobito faktora II, VII, IX i X te proteina C, S i Z. Tako je produženo protrombinsko vrijeme (PT) i aktivirano djelomično tromboplastinsko vrijeme. Najveći učinak ostvaruje preko redukcije protrombina (faktora II) koji ima poluvijek 96 sati, što je značajno duže od svih koagulacijskih faktora ovisnih o vitaminu K (4,5). U slučaju djelotvorne doze lijeka, sposobnost zgrušavanja krvi pada na 20 %, ali tek nakon 24 sata. Što bi značilo da se koagulacija ne zaustavlja odmah, nego tek kad se istroši protrombin i ostali faktori koagulacije koji su u plazmi (3).

Od krvnih pretraga koriste se PT i INR. PT omogućava procjenu koncentracije protrombina, odnosno vrijeme koje je potrebno za zgrušavanje. Internacionalni normalizirani omjer (INR) koristimo kao način standardizacije mjerenja protrombinskog vremena. Ciljani INR je od 2,0 do 3,0 za većinu pacijenata, osim za one s umjetnim srčanim zaliscima čiji iznosi od 2,5 do 3,5 (6). Tako INR manji od ciljanog predstavlja povećan rizik od tromboembolije, a veći predstavlja rizik od krvarenja. Pošto se gotovo u potpunosti metabolizira u jetri i eliminira bubrezima, kod svakog oštećenja funkcije navedenih organa potrebno je prilagoditi dozu. Antidot je vitamin K, dok se kod obilnog krvarenja može dati i koncentrat protrombinskog kompleksa ili svježe smrznuta plazma (7).

### **1.3.1.1. Interakcije varfarina**

Interakcije varfarina su mnogobrojne, počevši od drugih lijekova, biljnih lijekova i dodataka prehrani (6). Neki od lijekova koji povisuju rizik od teškog krvarenja su acetilsalicilna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi, tako da se natječu za isto mjesto vezanja na proteinima plazme. To dovodi do povećanja slobodnog, a time i farmakološki aktivnog varfarina (8). Određeni lijekovi utječu na enzim citokrom P-450 preko kojeg se metabolizira varfarin. Na primjer, neki antibiotici (eritromicin) i antimikotici kao što su flukonazol i mikonazol, inhibiraju metabolizam citokroma P-450 i povećavaju učinak varfarina, dok karbamazepin i fenitoin induciraju metabolizam i tako smanjuju učinak varfarina. Mikonazol također inhibira citokrom P-450 te iako se koristi lokalno kao oralni gel, može se pojaviti sistemska apsorpcija. U skupinu inhibitora također spada i metronidazol koji već kroz tri dana primjene može dovesti do visokog INR-a (9). Uz to, mnogi antibiotici mijenjajući crijevnu floru i time ometajući apsorpciju vitamina K dovode do smanjene proizvodnje čimbenika zgrušavanja i povećanog rizika od krvarenja. Tu spadaju penicilini, amoksisicilin, azitromicin i mnogi drugi (9,10).

### **1.3.1.2. Pacijent na terapiji varfarinom u ordinaciji dentalne medicine**

Za pacijente s INR-om u ciljanom rasponu od 2,0 i 3,0 ili iznimno 2,5 i 3,5 za pacijente s umjetnim srčanim zaliscima, terapija se ne bi smjela modificirati ili prekidati za zahvate kod kojih ne postoji veliki rizik od krvarenja. Za takve zahvate stomatolog treba savjetovanje i preporuku liječnika koji je i prepisao terapiju varfarinom. Budući da korist sprječavanja tromboembolijskih događaja premašuje rizik značajnog krvarenja, svako samovoljno prekidanje terapije pacijenta može dovesti do fatalnih posljedica (5). Mišljenja stručnjaka sugeriraju određivanje INR-a do 24 sata prije zahvata, dok se kod pacijenata sa stabilnim INR-om taj period može produžiti i do 72 sata (5,11). Dobro uzeta anamneza pacijenta neophodna je radi mnogih stanja koja mogu pojačati krvarenje i INR, a uključuju bolesti jetre, bubrega, poremećaje koštane srži, opstrukciju žučnih putova, malapsorpciju i mnoge druge. Interakcija određenih lijekova i varfarina također mora biti uzeta u obzir (5). Primjerice često pripisivani antibiotici poput amoksisicilina i klindamicina interferiraju i produžuju krvarenje, ali jedna doza profilakse neće narušiti postizanje odgovarajuće hemostaze te je dozvoljena. Međutim, produljena terapija potencijalno može dovesti do

pojačanog ili produljenog krvarenja. Nadalje, nesteroidni protuupalni lijekovi se izbjegavaju zbog istog razloga, a analgetik izbora je paracetamol. Preporuke za sve zahvate uključuju smanjenje traume i veličine kirurškog polja, uz obavezne mjere lokalne hemostaze (11). No, ako je INR iznad 3,5 ili je zahvat velikog rizika od krvarenja ili postoje stanja koja neizbježno utječu na terapiju, liječnik koji tretira osnovnu bolest modificira terapiju te ju može i privremeno zamijeniti heparinom (4).

### **1.3.2. Novi oralni antikoagulansi (NOAK)**

Posljednjih nekoliko godina na tržištu su se pojavili novi oralni antikoagulansi za prevenciju i liječenje tromboembolijskih bolesti. Imaju neke prednosti u usporedbi sa varfarinom, a to je da imaju brzo djelovanje, manje interakcija s hranom i lijekovima pa tako i nuspojava, predvidljivu farmakokinetiku, kraći poluvijek i ne zahtijevaju rutinsko praćenje. Mehanizam djelovanja NOAK-a je inhibicija trombina (dabigatran) ili faktora zgrušavanja Xa (rivaroksaban, apiksaban) (12).

Dabigatran (Pradaxa) je najpoznatiji predstavnik ove skupine lijekova. Direktni je inhibitor trombina te tako onemogućava pretvorbu fibrinogena u fibrin. Indiciran je kao primarna prevencija venskih tromboembolijskih događaja u pacijenata s nedavno ugrađenom totalnom endoprotezom kuka ili koljena te za prevenciju ishemijskog moždanog udara i embolije kod nevalvularne fibrilacije atrijske. Brzo se apsorbira i u plazmi je vezan za proteine 34 – 35 %, a poluvrijeme eliminacije je od 12 do 14 sati (13). Antidot je idarucizumab (14).

Apiksaban (Eliquis) je lijek za peroralnu primjenu s reverzibilnim inhibicijskim djelovanjem na faktor Xa te tako onemogućava stvaranje trombina. Indiciran je za sva stanja kao i dabigatran uz liječenje i prevenciju duboke venske tromboze i plućne embolije (15). Brzo se apsorbira i u plazmi je vezan na proteine plazme 87 %, a poluvrijeme eliminacije iznosi 12 sati (16). Kontraindiciran je uz primjenu drugih antikoagulansa te kod jetrenih insuficijencija udruženih s koagulopatijom (15). Specifični antidot je andeksanet-alfa.

Rivaroksaban (Xarelto) je direktni inhibitor faktora Xa. Indiciran je za prevenciju aterotrombotskih događaja samo ako je istodobno primijenjen s acetilsalicilnom kiselinom (moguće i uz klopidogrel ili tiklopidin) kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma s

povišenim biomarkerima srca. Uz ASK-u, indiciran je i za prevenciju aterotrombotskih događaja u pacijenata s visokim rizikom od ishemije (17). Brzo se apsorbira i u plazmi je vezan 90 – 92 % za proteine, a poluvrijeme eliminacije je 5 do 13 sati (16) Kontraindikacije i antidot su isti kao i za apiksaban (16,17).

### **1.3.2.1. Interakcije novih oralnih antikoagulansa (NOAK-a)**

Kod dabigatrana kontraindicirani su snažni P-gp inhibitori: sistemski ketokonazol, ciklosporin i itraconazol. Nasuprot tome, P-gp induktori kao što su gospina trava, karbamazepin, fenitoin i rifampicin smanjuju koncentraciju dabigatrana u krvi i potrebno ih je izbjegavati. Kod apiksabana i rivaroksabana ne preporučuje se primjena lijeka istodobno uz lijekove koji su jaki inhibitori CYP3A4 i P-gp-a, a to su: ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol i ritonavir (16).

Pošto svi NOAK-i ovise o bubrežnoj funkciji zbog klirensa, potrebno je često praćenje funkcije kod starijih i potencijalno kompromitiranih pacijenata čije ostale bolesti i lijekovi mogu dovesti do disfunkcije bubrega. Varfarin je jedina opcija u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 15 ml/min te je također prikladniji izbor kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom na hemodijalizi (16).

### **1.3.2.2. Pacijenti na terapiji NOAK-ima u ordinaciji dentalne medicine**

Za pacijente na terapiji NOAK-ima INR test nije prikladan za procjenu razine koagulacije. Za takvu procjenu kod dabigatrana možemo mjeriti aktivirano djelomično tromboplastinsko vrijeme (aPTV), a kod rivaroksabana protrombinsko vrijeme. Rutinsko praćenje koagulacije kod NOAK-a nije potrebno zbog njihovog predvidljivog djelovanja. Pošto NOAK-i ostvaruju maksimalan efekt već nakon 2 do 4 sata i imaju kratko poluvrijeme života, brzo se može prilagoditi pacijentov antikoagulacijski status. Apiksaban i dabigatran se uzimaju dva puta dnevno, dok rivaroksaban najčešće jednom (1).

Kod zahvata s malim rizikom od krvarenja, preporuka je ne prekidati terapiju NOAK-ima jer se smatra da je rizik krvarenja mali, a izbjegava se povećanje rizika tromboembolije.

No, kod zahvata s velikim rizikom od krvarenja, savjetuje se preskakanje jutarnje doze na dan zahvata kod apiksabana i dabigatrana te odgoda kod rivaroksabana (ne treba odgađati, ako uzima tabletu samo navečer). To će značajno smanjiti razinu antikoagulacije u vrijeme zahvata. U oba slučaja, savjetuje se planirati zahvat u jutarnjim satima radi promatranja pacijenta i zbrinjavanja u slučaju komplikacija s krvarenjem. Također, treba ograničiti radno polje i koristiti mjere lokalne hemostaze (1).

Pacijenta treba uputiti kada nastaviti sa lijekom. Odgođena terapija za rivaroksaban koji se uzima jednom dnevno, može se nastaviti 4 sata od postizanja hemostaze, a iduća doza se uzima kao i inače sljedeće jutro. U slučaju da pacijent uzima rivaroksaban navečer, oni mogu uzeti terapiju u uobičajeno vrijeme na dan tretmana, ako je od hemostaze prošlo 4 sata. Za apiksaban i dabigatran koji se uzimaju dva puta dnevno, nakon preskočene jutarnje doze, pacijent uzima svoju večernju dozu u uobičajeno vrijeme, ako je od hemostaze prošlo 4 sata (1).

### **1.3.3. Heparin**

Heparin spada u parenteralne antikoagulanse, a mehanizam djelovanja se temelji na pojačavanju učinka antitrombina III pri inhibiciji trombina i faktora IX, X, XI i XII. Koristi se za liječenje duboke venske tromboze, plućne embolije, nestabilne angine pektoris, akutne periferne arterijske okluzije, za prevenciju zgrušavanja krvi pri izvantjelesnoj cirkulaciji te za vrijeme hemodijalize. Dijeli se na nefrakcionirani heparin i heparin male molekularne težine (4,18).

Nefrakcionirani heparin (UFH) se primjenjuje intravenski, djeluje odmah i ima poluvijek od 1 do 6 sati, ovisno o dozi. Kontrolira se preko PT-a, aPTV-a i trombinskog vremena. Kontrola je potrebna radi varijacija u djelovanju i nepredvidivosti odgovora na heparin. Također pri terapiji dužoj od pet dana, potrebno je mjeriti broj trombocita, jer može doći do trombocitopenije (4,19).

Heparin male molekularne težine (LMWH) je fragment standardnog UFH-a, koji se primjenjuje supkutano. Sve je češći u kliničkoj praksi, jer ima neke prednosti u odnosu na UFH. Za primjenu nije potrebna hospitalizacija, jer pacijent može i sam supkutano primijeniti

terapiju. Nadalje, primjenjuje se u fiksnim dozama ovisnim o tjelesnoj težini i ima duže djelovanje. Poluvijek mu je 3 do 5 sati te ima biološku raspoloživost i do 95 %. Slabo inhibira trombocite pa je tako manji rizik od trombocitopenije. Jedino u slučaju težeg oštećenja bubrega, smanjene jetrene funkcije ili kod pretelih pacijenata potrebno je laboratorijsko praćenje. Kontraindiciran je u pacijenata s nedavnom operacijom na središnjem živčanom sustavu, kod lumbalne punkcije, epiduralne i spinalne anestezije, trombocitopenije i mnogih drugih stanja. U ovu skupinu lijekova spadaju: enoksaparin (Clexane), dalteparin (Fragmin), tinzaparin (Innohep) i drugi. Antidot je protamin sulfat (4,19).

### **1.3.3.1. Pacijent na terapiji heparinom u ordinaciji dentalne medicine**

Kod zahvata kod kojih je malo vjerojatno da će uzrokovati krvarenje, uglavnom nema potrebe za prekidanjem terapije. Ipak, za sve pacijente na terapiji heparinom, kada se radi o zahvatu s vjerojatnim krvarenjem, uvijek je potrebno savjetovanje s internistom. Kod pacijenata na dijalizi je preporuka, ukoliko je moguće, svaki zahvat kod kojeg može doći do krvarenja odgoditi za dan nakon dijalize (1,4).

## **1.4. Antitrombocitna terapija**

Antitrombocitni lijekovi inhibiraju agregaciju trombocita te tako utječu na zgrušavanje krvi (20). U ovu skupinu lijekova spada acetilsalicilna kiselina (ASK), klopidogrel, dipiridamol, triflusal i mnogi drugi.

ASK (Aspirin) je najpoznatiji predstavnik skupine i pripada skupini nesteroidnih protuupalnih lijekova. Ima protuupalna, analgetička i antipiretička svojstva, a mehanizam djelovanja se temelji na ireverzibilnoj inhibiciji ciklooksigenaze i inhibiciji agregacije trombocita sprječavanjem sinteze tromboksana A<sub>2</sub>. Indikacije za primjenu u manjoj dozi su blage do umjerene boli i blago febrilna stanja, dok se primjena u višim dozama koristi kod akutnih i kroničnih upalnih bolesti. Primjenjuje se u liječenju raznih vaskularnih bolesti zbog svog inhibirajućeg učinka na agregaciju trombocita. Brzo i u potpunosti se apsorbira iz probavnog sustava te se pretvara u aktivni oblik, salicilatnu kiselinu koja najviše

koncentraciju postiže nakon 0,3 do 2,0 sata. Opsežno se veže za proteine plazme te se brzo raspodjeli po tijelu. Metabolizira se u jetri, a izlučuje uglavnom bubrezima, s poluvremenom eliminacije ovisnim o dozi. Kontraindicirana je primjena u mlađih od 16 godina jer postoji rizik od nastanka Reyeovog sindroma. Nadalje, ne smije se primjenjivati kod preosjetljivosti, astme, ulkusa u probavnom sustavu, teškog zatajenja jetre, bubrega i srca te kod pacijenata na terapiji metotreksatom u dozi od 15 mg tjedno ili više (21).

Klopidogrel (Plavix) je predlijek, čiji metabolit posredovan ADP-om, inhibira agregaciju trombocita te blokira pojačavanje aktivacije trombocita oslobođenim ADP-om. Indiciran je u sekundarnoj prevenciji aterotrombotičkih događaja te u bolesnika s ishemijskim napadajem ili manjim ishemijskim moždanim udarom. Koristi se i u kombinaciji a ASK-om za prevenciju aterotrombotičkih i tromboembolijskih događaja kod pacijenata s fibrilacijom atrijske te unutar 24 sata od pojave ili prolaznog ishemijskog napadaja ili ishemijskog moždanog udara. Nakon peroralne primjene brzo se apsorbira pa se zajedno s cirkulirajućim metabolitom reverzibilno veže za proteine plazme. Metabolizira se uglavnom u jetri, a eliminira se 50 % urinom, a 46 % fecesom. Nakon jednokratne oralne doze od 75 mg, poluvrijeme eliminacije iznosi 6 sati. Kontraindicirana je primjena kod preosjetljivosti, aktivnog patološkog krvarenja te kod teškog oštećenja jetre (22).

#### **1.4.1. Pacijent na antitrombotičnoj terapiji u ordinaciji dentalne medicine**

Pacijenti na antitrombotičnoj terapiji mogu imati produženo vrijeme krvarenja, pogotovo pacijenti na dvojnjoj terapiji (1). Postoje mnoga istraživanja na pacijentima koja navode da monoterapija antitromboticima ne povećava rizik od postekstrakcijskog krvarenja, a i kod dvojne neprekinute terapije zahvat je siguran uz primjenu prikladnih mjera lokalne hemostaze (23). Najčešća kombinacija u kliničkoj praksi je ASK i klopidogrel. Posljedično tome, ključna preporuka za sve pacijente na antitrombotičnoj terapiji je da se ne prekida terapija u slučaju zahvata radi potencijalnog rizika tromboembolije. Radno polje je potrebno ograničiti, koristiti se mjerama lokalne hemostaze te ako je potrebno zašiti ranu. Ako je antitrombotična terapija kombinirana s nekom drugom antikoagulantnom terapijom kao što je varfarin, potrebno je konzultirati se s liječnikom koji je propisao terapiju (1,23).

## 1.5. Procjena rizika krvarenja

Prije zahvata nužno je procijeniti rizik i komplikacije povezane s krvarenjem kod pacijenata na antikoagulantnoj i antitrombocitnoj terapiji. Pod komplikacije misli se na produženo ili pojačano krvarenje ili krvarenje koje nije prestalo s osnovnim mjerama hemostaze. Procjena uključuje rizik krvarenja povezan sa stomatološkim zahvatom i pacijentov individualni rizik krvarenja, na koji utječe terapija koju pacijent prima te njegove ostale bolesti i lijekovi. Postojeći dokazi i klinička iskustva navode da su ozbiljna i opasna krvarenja rijetka (1). Stomatološki zahvati kod kojih se u normalnim okolnostima ne očekuje krvarenje su:

- lokalna infiltracijska i intraligamentarna anestezija,
- provodna anestezija, regionalna blok anestezija,
- osnovna parodontna mjerenja,
- supragingivalno uklanjanje tvrdih i mekih naslaga,
- direktni ili indirektni restaurativni postupci sa supragingivalnim rubom,
- endodoncija – ortogradna,
- uzimanje otisaka i ostali postupci za protetiku,
- postavljanje bravica i prilagodba ortodontskog aparatića.

Stomatološki zahvati kod kojih može doći do krvarenja se dijele na one s manjim i većim rizikom od krvarenja i komplikacija povezanih s krvarenjem nakon zahvata. Veći rizik ne znači da je rizik velik, nego da je veći u odnosu na druge zahvate te da stomatolog treba pažljivije pristupiti pacijentu kojem je potreban takav zahvat. U zahvate s manjim rizikom spadaju:

- jednostavne ekstrakcije do tri zuba s ograničenom ranom ,
- incizije i drenaže intraoralnih apscesa,
- detaljna parodontna mjerenja u šest točaka,
- struganje i poliranje korijena i subgingivalno uklanjanje tvrdih i mekih naslaga,
- direktne i indirektno restauracije sa subgingivnim rubom.

Stomatološki zahvati s većim rizikom od komplikacija povezanih s krvarenjem nakon zahvata su:



- složene ekstrakcije, susjedne ekstrakcije s velikom ranom ili ekstrakcija više od 3 zuba,
- svi zahvati koji uključuju podizanje režnjeva (elektivne kirurške ekstrakcije, parodontna kirurgija, pretprotetska kirurgija, produljenje krune zuba, stavljanje implantata),
- gingivoplastika,
- biopsije (1).

## 1.6. Hemostatici

Ponekad zbog lokalnih ili općih čimbenika krvarenje bude obilnije te nije dovoljna fiziološka hemostaza kod koje nakon 15 do 20 minuta krvarenja više ne bi trebalo biti. Krvarenje može biti primarno i sekundarno. Kod primarnog krvarenja prisutno je produljeno krvarenje koje je prisutno odmah nakon zahvata, dok kod sekundarnog krvarenje nastaje naknadno i to najčešće uslijed infekcije ili traume gingive ili alveole (24).

Hemostatici se dijele na opće i lokalne. Kod većih krvarenja potrebne su opće mjere od kojih su najdjelotvornije: transfuzija svježe krvi i svježe smrznuta plazma. No, u svakodnevnom kliničkom radu se uglavnom rabe mjere lokalne hemostaze. Tu se ubrajaju:

- šavovi,
- adrenalin u infiltracijskoj anesteziji,
- gelatinske spužvice (Gelatamp),
- jodoform gaza,
- traneksamična kiselina (Cyklokapron),
- oksidirana regenerirana celuloza (Surgicel),
- fibrinsko ljepilo,
- kolagen,
- koštani vosak,
- željezov sulfat,
- kalcijev sulfat,
- elektrokauterizacija,
- laseri,

- Chitosan (Celox) (24).

Adrenalin u infiltracijskoj anesteziji u blizini radnog polja, jer provodnom anestezijom hemostaza neće biti postignuta (24).

Gelatinske spužvice nije potrebno vaditi jer se resorbiraju unutar četiri tjedna, dodatno se fiksiraju madrac – šavom. Gelatin je osnova svih spužvastih tvari, a sadrže i srebro koje ostvaruje antimikrobni učinak (24).

Jodoform gaza se sastoji od jodoform praška, sterilne vrpce, čistog glicerina, etera i alkohola (96 %). Slaže se u alveolu u obliku serpentina, a skida se nakon 48 sati. Ne koristi se u terapiji oroantralne komunikacije (24).

Traneksamična kiselina je kompetitivni inhibitor aktivacije plazminogena i plazmina koji su odgovorni za razgradnju fibrina. Može se koristiti kao vodica za ispiranje usta, a može se i staviti na gazu koju pacijent zagriže (24).

Oksidirana regenerirana celuloza ima baktericidni učinak te se apsorbira unutar 7 do 14 dana( 25).

Fibrinsko dvokomponentno ljepilo sastoji se od fibrinogena i trombina te aplikacijom nastaje fibrin (24).

Kolagen potiče agregaciju trombocita, a dostupan je u dva oblika: mikrofibrilarnom i visokokondenziranom. Koristi se kod jačih krvarenja, a najčešće korišten je mikrofibrilarni Avitene (24).

Koštani vosak je pčelinji vosak za mehaničku hemostazu. Ima česte nuspojave pa se češće koristi biološki inertniji Ostene.

Željezov sulfat je bitno na kraju zahvata jako dobro isprati, jer će u suprotnom doći do upale i težeg cijeljenja. Nasuprot njemu, kalcijev sulfat se resorbira u 2 do 4 tjedna i ne izaziva upalu (24).

Chitosan (Celox) je pozitivno nabijen biokompatibilni polimer iz oklopa morskih rakova koji stvara ugrušak privlačenjem negativno nabijenih krvnih stanica. Inače korišten na bojišnicama, sada je dostupan i za oralnu upotrebu kao HemCon Dental Dressing (24).

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE**

Glavni cilj ovog istraživanja bio je ispitati stavove i znanja studenata četvrte, pete i šeste godine studija Dentalne medicine u Splitu o antikoagulantnim lijekovima.

Hipoteze istraživanja su:

1. Stavovi i znanja studenata dentalne medicine o antikoagulantnoj terapiji razlikuju se s obzirom na godinu studija.
2. Studenti nemaju dovoljno znanja o interakcijama antikoagulantnih lijekova s drugim lijekovima.
3. Studenti nisu dovoljno informirani o postupcima u dentalnoj medicini kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji te štetnim posljedicama nepoznavanja istih.
4. Postoji potreba za dodatnom edukacijom studenata o antikoagulantnim lijekovima.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Protokol istraživanja**

Istraživanje se temelji na anonimnoj i dobrovoljnoj anketi koja je provedena među studentima četvrte, pete i šeste godine studija Dentalne medicine Medicinskog Fakulteta u Splitu. Istraživanje je dobilo odobrenje Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu (Klasa: 003-08/21-03/0003, Ur. broj: 2181-198-03-04-21-0041). Provodilo se internetskom distribucijom upitnika putem Google Forms obrasca. Upitnik se sastojao od tri dijela i 40 pitanja. U prvom dijelu ispitanici su popunjavali osobne podatke (dob, spol, godina studija). U drugom dijelu upitnika ispitali su se stavovi o liječenju u budućoj kliničkoj praksi te u trećem znanje o antikoagulantnim lijekovima.

Anketa koja se koristila nalazi se u Prilogu.

### **3.2. Uzorak ispitanika**

Istraživanje je provedeno među studentima četvrte, pete i šeste godine studija Dentalne medicine u Splitu. U istraživanju je sudjelovalo ukupno 67 ispitanika, u dobi od 22 do 26 godina.

### **3.3. Statistička analiza**

Podaci prikupljeni iz anketnih upitnika uneseni su u Microsoft Excel. Za statističku obradu podataka korišten je programski paket STATISTICA 11.0. Za svako pitanje izračunate su tablice frekvencije. Razlika između postotaka ispitanika grupiranih po spolu testirana je  $\chi^2$  testom. Potencijalna razlika među tri ispitivane skupine (godina studija) je testirana primjenom Kruskal-Wallis testa i testa višestruke usporedbe. Statistička značajnost u korištenim metodama je svedena na  $P < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**



#### 4.1. Opće karakteristike ispitanika

Od 67 anketiranih studenata dentalne medicine 58 (86,6 %) je bilo ženskog, a devet (13,4 %) muškog spola. Frekvencije i postotci ispitanika s obzirom na spol su prikazani u Tablici 1. Vidljiv je statistički značajno ( $P < 0,0001$ ) manji udio muškaraca u odnosu na žene.

**Tablica 1.** Frekvencije i postotci ispitanika grupiranih s obzirom na spol

Spol	N	%
M	9	13,4
Ž	58	86,6

N- broj ispitanika

Istraživanje je obuhvatilo studente dentalne medicine od 4. do 6. godine studija. Postotak ispitanika s obzirom na godinu studija nije se statistički značajno razlikovao (Tablica 2).

**Tablica 2.** Frekvencije i postotci ispitanika grupiranih s obzirom na godinu studija

Godina studija	N	%
6.	24	35,8
5.	25	37,3
4.	18	26,9

N- broj ispitanika

#### 4.2. Stavovi i znanja studenata dentalne medicine o antikoagulantnim lijekovima

Na pitanje "Smatrate li da ste tijekom obrazovanja na Studiju dentalne medicine imali priliku dovoljno saznati o antikoagulantnim lijekovima?" podjednak broj ispitanika, njih 32 (47,8 %) odgovorio je potvrdno i negativno, dok se troje (4,5 %) odlučilo za odgovor "ne znam".

Iz Tablice 3 je vidljivo da su studenti imali priliku najviše naučiti o antikoagulantnim lijekovima u sklopu oralne kirurgije (35,8 %), interne medicine (28,4 %) i farmakologije (14,9 %).

**Tablica 3.** Frekvencije i postotci ispitanika grupiranih s obzirom na odgovor na pitanje "U sklopu kojeg predmeta ste imali priliku najviše naučiti o antikoagulantnim lijekovima?"

U sklopu kojeg predmeta ste imali priliku najviše naučiti o antikoagulantnim lijekovima?	N	%
Oralna kirurgija	24	35,8
Farmakologija, kirurgija, oralna medicina	1	1,5
Kirurgija	2	3,0
Oralna kirurgija, farmakologija	1	1,5
Oralna kirurgija	1	1,5
Farmakologija, interna	1	1,5
Farmakologija	10	14,9
Interna medicina	19	28,4
Farmakologija, interna i malo u stomatološkim predmetima	1	1,5
Interna medicina i farmakologija	1	1,5
Anesteziologija	1	1,5
Interna medicina, farmakologija, oralna medicina	1	1,5
Oralna kirurgija, interna medicina	1	1,5
Interna	2	3,0
Oralna kirurgija, oralna medicina	1	1,5

N- broj ispitanika

Na tvrdnju "Mislim da je učestalost pacijenata na antikoagulantnoj terapiji u ordinaciji dentalne medicine niska." složilo se svega 13,4 % ispitanika.

U slučaju tvrdnje "Proveo/la bih zahvat s rizikom od krvarenja u pacijenata na varfarinu s INR-om u terapijskim granicama." u potpunosti se složilo svega 11 (16,4 %) ispitanika (Tablica 4), a u slučaju tvrdnje "Proveo/la bih zahvat s rizikom od krvarenja u pacijenata na NOAK-ima (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban)." svega 12 (17,9 %) ispitanika (Tablica 5).

**Tablica 4.** Frekvencije i postotci ispitanika grupiranih s obzirom na odgovor na tvrdnju "Proveo/la bih zahvat s rizikom od krvarenja u pacijenata na varfarinu s INR-om u terapijskim granicama."

Proveo/la bih zahvat s rizikom od krvarenja u pacijenata na varfarinu sa INR-om u terapijskim granicama.	N	%
Uopće se ne slažem	4	6,0
Ne slažem se	3	4,5
Niti se slažem niti ne slažem	7	10,4
Slažem se	42	62,7
U potpunosti se slažem	11	<b>16,4</b>

N- broj ispitanika

**Tablica 5.** Frekvencije i postotci ispitanika grupiranih s obzirom na odgovor na tvrdnju "Proveo/la bih zahvat s rizikom od krvarenja u pacijenata na NOAK-ima (dabigatran, rivaroksaban, apixaban)."

Proveo/la bih zahvat s rizikom od krvarenja u pacijenata na NOAK-ima (dabigatran, rivaroxaban, apixaban).	N	%
Uopće se ne slažem	6	9,0
Ne slažem se	4	6,0
Niti se slažem niti ne slažem	18	26,9
Slažem se	27	40,3
U potpunosti se slažem	12	17,9

N- broj ispitanika

Za tvrdnju "Proveo/la bih zahvat s rizikom od krvarenja u bolesnika na dvojnjoj antiagregacijskoj terapiji (aspirin i klopidogrel)." svega pet (7,5 %) ispitanika odgovorilo je da se u potpunosti slaže.

S tvrdnjom "Proveo/la bih zahvat s rizikom od krvarenja u bolesnika na aspirinu." u potpunosti se složilo 10 (14,9 %) ispitanika.

Značajno bolji rezultat s 48 (71,6 %) točnih odgovora dobiven je za tvrdnju "Savjetovao/la bih se s pacijentovim liječnikom koji tretira osnovnu bolest kod svakog medicinski kompleksnog pacijenta."

Četvrtina ispitanika u potpunosti se složila s tvrdnjom "Tijekom studiranja imao/la sam priliku vidjeti rad s pacijentima na antikoagulantnoj terapiji.", dok se čak 30 studenata (44,8 %) nije složilo s ponuđenom tvrdnjom.

S tvrdnjom "Pri pomisli da trebam liječiti pacijenta na antikoagulantnoj terapiji osjećam anksioznost i strah." najveći udio ispitanika (41,8 %) niti se slaže niti ne slaže, dok se svega četvero (6 %) njih u potpunosti ne slaže.

Većina studenata, čak 61 od njih 67 (90 %) u potpunosti se slaže ili se slaže s tvrdnjom "Mislim da je potrebno dodatno obrazovanje i ažurirane smjernice na ovu temu."

Svega 17,9 % ispitanika se složilo ili u potpunosti složilo s tvrdnjom "Mislim da imam dovoljno znanja da bi u svojoj budućoj kliničkoj praksi mogao/la pružiti dentalnu skrb ljudima na antikoagulantnoj terapiji." (Tablica 6).

**Tablica 6.** Frekvencije i postotci ispitanika grupiranih s obzirom na odgovor na tvrdnju "Mislim da imam dovoljno znanja da bi u svojoj budućoj kliničkoj praksi mogao/la pružiti dentalnu skrb ljudima na antikoagulantnoj terapiji."

Mislim da imam dovoljno znanja da bi u svojoj budućoj kliničkoj praksi mogao/la pružiti dentalnu skrb ljudima na antikoagulantnoj terapiji.	N	%
Uopće se ne slažem	10	14,9
Ne slažem se	14	20,9
Niti se slažem niti ne slažem	31	46,3
Slažem se	10	14,9
U potpunosti se slažem	2	3,0

N- broj ispitanika

Svega 20,9 % ispitanika je u anketi navelo da su im poznati svi od pet ponuđenih antikoagulantnih lijekova. Većini studenata (40,3 %) poznata je starija generacija antikoagulantnih lijekova, a od NOAK-a Pradaxa (Tablica 7).

**Tablica 7.** Frekvencije i postotci ispitanika grupiranih s obzirom na odgovor na pitanje "Koji od navedenih lijekova su vam poznati?"

Koji od navedenih lijekova su vam poznati?	N	%
Dabigatran (Pradaxa);Varfarin;Heparin;Rivaroksaban (Xarelto)	5	7,5
Dabigatran (Pradaxa);Varfarin;Heparin	27	40,3
Varfarin;Heparin	14	20,9
Dabigatran (Pradaxa); Varfarin; Heparin; Apiksaban (Eliquis)	4	6,0
Dabigatran(Pradaxa);Varfarin;Heparin;Rivaroksaban(Xarelto); Apiksaban(Eliquis)	14	<b>20,9</b>
Varfarin;Heparin;Apiksaban(Eliquis)	1	1,5
Varfarin	2	3,0

N- broj ispitanika

Na tvrdnju "Kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji, veća je opasnost od postoperativnog krvarenja ako nismo prekinuli terapiju, nego od tromboembolijskog događaja ako istu prekinemo." točno je odgovorilo 32 studenata, odnosno nešto manje od polovice (47,8 %).

Na pitanje "Biste li u budućem kliničkom radu tražili krvnu analizu tijekom zahvata pri kojem postoji povećan rizik od krvarenja kod pacijenata na varfarinu?" 66 od 67 ispitanika (98,5 %) je točno odgovorilo da bi.

Svih 67 ispitanika (100 %) je točno odgovorilo koju analizu krvi bi tražili, odnosno da bi to bilo "Protrombinsko vrijeme (PT) / Međunarodni normalizirani omjer (INR)".

Na tvrdnju "Tražio/la bih INR test prije zahvata u kojem postoji povećan rizik od krvarenja u pacijenata na NOAK-ima (novim oralnim antikoagulansima)" točno je odgovorilo, da ne bi, nešto više od trećine ispitanika, točnije njih 26 (38,8 %).

Više od polovice studenata, njih 44 (65,7 %) znalo je odgovor na pitanje "Bez obzira na lijek koji je uzeo pacijent, bi li proveli stomatološki postupak, ako su traženi nalazi u terapijskim granicama?", odnosno na postavljeno pitanje ponudili su odgovor "Da".

Na pitanje "Za koje bi postupke u budućoj kliničkoj praksi razmislili o prekidanju antikoagulantne terapije?" potpuno točan odgovor dalo je svega 13 (19,4 %) ispitanika (Tablica 8).

**Tablica 8.** Frekvencije i postotci ispitanika grupiranih s obzirom na odgovor na pitanje "Za koje bi postupke u budućoj kliničkoj praksi razmislili o prekidanju antikoagulantne terapije?"

Za koje bi postupke u budućoj kliničkoj praksi razmislili u prekidanju antikoagulantne terapije?	N	%
Multiple ekstrakcije (više od tri zuba po posjeti); Subgingivalno uklanjanje naslaga; Biopsija	8	11,9
<b>Multiple ekstrakcije (više od tri zuba po posjeti); Biopsija</b>	<b>13</b>	<b>19,4</b>
Multiple ekstrakcije (više od tri zuba po posjeti)	22	32,8
Multiple ekstrakcije (više od tri zuba po posjeti); Jednostavne ekstrakcije (manje od tri zuba po posjeti)	7	10,4
Multiple ekstrakcije (više od tri zuba po posjeti); Subgingivalno uklanjanje naslaga	9	13,4
Multiple ekstrakcije (više od tri zuba po posjeti); Jednostavne ekstrakcije (manje od tri zuba po posjeti); Subgingivalno uklanjanje naslaga; Biopsija	4	6,0
Multiple ekstrakcije (više od tri zuba po posjeti); Jednostavne ekstrakcije (manje od tri zuba po posjeti); Subgingivalno uklanjanje naslaga	1	1,5
Multiple ekstrakcije (više od tri zuba po posjeti); Jednostavne ekstrakcije (manje od tri zuba po posjeti); Biopsija	3	4,5

N- broj ispitanika

Nešto više od polovice ispitanika, njih 38 (56,7 %) ponudilo je točan odgovor na pitanje "Biste li u budućoj kliničkoj praksi rutinski prekidali terapiju varfarinom 48 sati prije zahvata?"

Odgovor ispitanika na pitanje "Koliki je vremenski raspon pouzdanosti INR-a prije zahvata, kod pacijenata sa stabilnim INR-om na terapiji varfarinom?" prikazan je u Tablici 9.

**Tablica 9.** Frekvencije i postotci ispitanika grupiranih s obzirom na odgovor na pitanje "Koliki je vremenski raspon pouzdanosti INR-a prije zahvata, kod pacijenata sa stabilnim INR-om na terapiji varfarinom?"

Koliki je vremenski raspon pouzdanosti INR-a prije zahvata, kod pacijenata sa stabilnim INR-om na terapiji varfarinom?	N	%
-do 24 sata	23	34,3
-do 48 sati	36	53,7
-do 7 dana	1	1,5
<b>-do 72 sata</b>	<b>6</b>	<b>9,0</b>
-do 5 dana	1	1,5

N- broj ispitanika

Značajno viši stupanj znanja s 73,1% točnih odgovora je potvrđen za pitanje "Koja je terapijska granica za INR kod pacijenta na antikoagulantnoj terapiji?" (Tablica 10).

**Tablica 10.** Frekvencije i postotci ispitanika grupiranih s obzirom na odgovor na pitanje "Koja je terapijska granica za INR kod pacijenta na antikoagulantnoj terapiji?"

Koja je terapijska granica za INR kod pacijenta na antikoagulantnoj terapiji?	N	%
1,0-2,0	12	17,9
<b>2,0-3,5</b>	<b>49</b>	<b>73,1</b>
3,5-4,5	6	9,0

N- broj ispitanika

Na tvrdnju "Ako smo prekinuli terapiju dabigatranom (Pradaxom) tako što pacijent nije uzeo jutarnju tabletu, pacijent bi trebao uzeti večernju tabletu, ako je prošlo četiri sata od postizanja hemostaze." točno je odgovorilo 27 (40,3 %) ispitanika

Nešto bolji rezultat, s 45 točnih odgovora (67,2 %) je dobiven na pitanje "Koji bi antimikotik, u svojoj budućoj kliničkoj praksi, prepisali pacijentu s oralnom kandidijazom, a koji je na terapiji varfarinom?"

Na pitanje "Na koji način se očituje interakcija nekih antimikotika i varfarina?" potpuno točan odgovor (pojačano krvarenje i povećan INR) dao je svega 21 student (31,4 %) (Tablica 11).

**Tablica 11.** Frekvencije i postotci ispitanika grupiranih s obzirom na odgovor na pitanje "Na koji način se očituje interakcija nekih antimikotika i varfarina?"

Na koji način se očituje interakcija nekih antimikotika i varfarina?	N	%
Pojačano zgrušavanje	1	1,5
<b>Pojačano krvarenje; Povećan INR</b>	<b>21</b>	<b>31,4</b>
Pojačano krvarenje	25	37,3
Povećan rizik od tromboembolijskog događaja	8	11,9
Povećan INR	4	6,0
Pojačano krvarenje;Smanjen INR	4	6,0
Pojačano krvarenje;Povećan INR;Smanjen INR	1	1,5
Pojačano zgrušavanje;Povećan rizik od tromboembolijskog događaja; Povećan INR	1	1,5
Pojačano zgrušavanje;Povećan rizik od tromboembolijskog događaja;Smanjen INR	2	3,0

N- broj ispitanika

Samo četvrtina ispitanika je točno odgovorila na tvrdnju "Antikoagulantni lijekovi imaju zabilježene interakcije s antibioticima, uključujući amoksicilin, metronidazol, eritromicin, azitromicin", dok ih je čak 43 (64,2 %) na ovo pitanje odgovorilo s "Ne znam".

Bolji rezultat s 40 (59,7 %) točnih odgovora je utvrđen za na tvrdnju" Korištenje antibiotika jednokratno za profilaksu je sigurno kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji."

Sličan rezultat s 37 (55,2 %) točnih odgovora je potvrđen za pitanje" Koji je analgetik izbora uz antikoagulantnu terapiju?" (Tablica 12).

**Tablica 12.** Frekvencije i postotci ispitanika grupiranih s obzirom na odgovor na pitanje" Koji je analgetik izbora uz antikoagulantnu terapiju?"

Koji je analgetik izbora uz antikoagulantnu terapiju?	N	%
<b>Paracetamol</b>	<b>37</b>	<b>55,2</b>
Nesteroidni protuupalni lijekovi	24	35,8
Tramadol	1	1,5
Aspirin	5	7,5

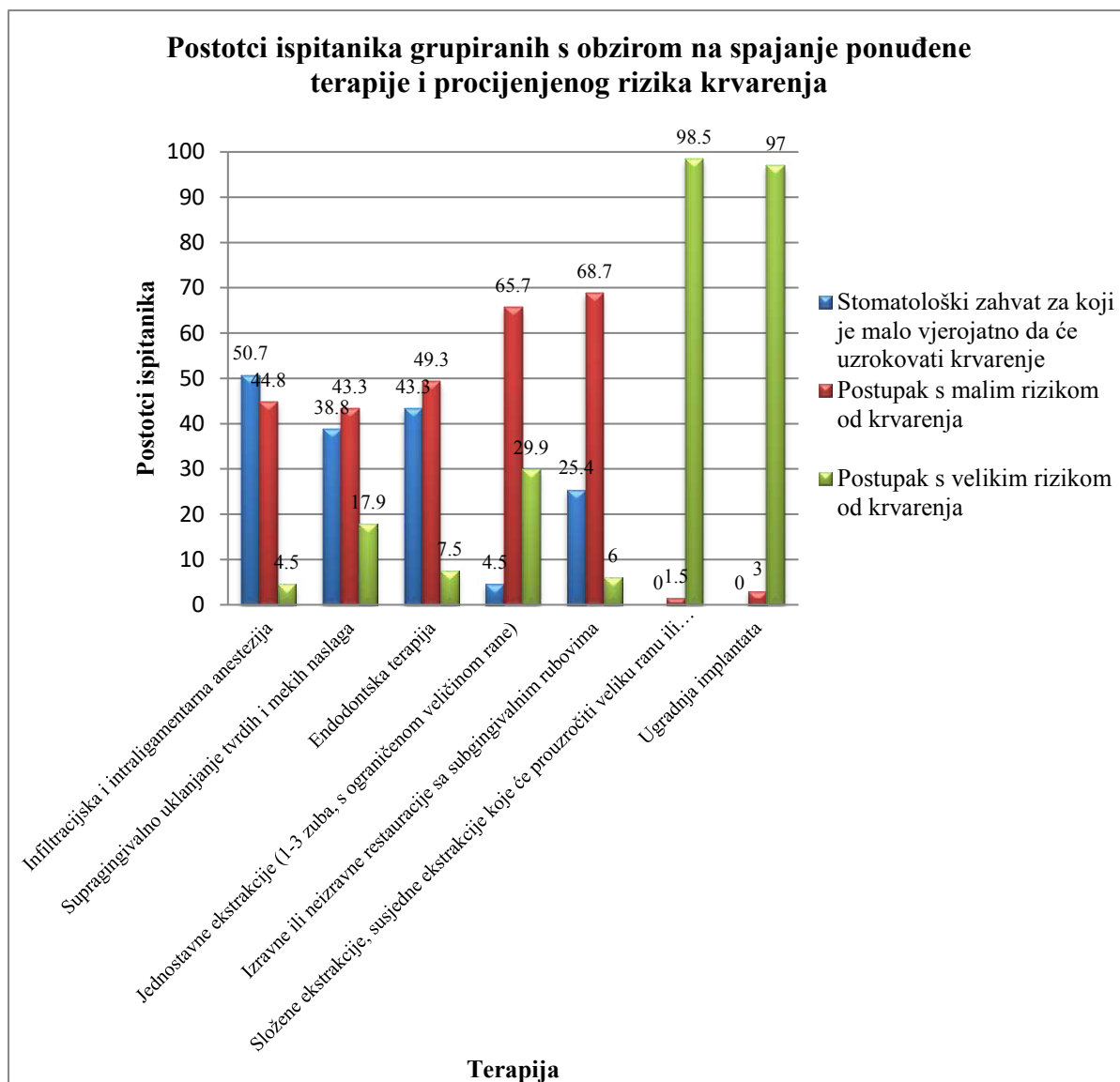
N- broj ispitanika

Još bolje znanje s 62 (92,5 %) točna odgovora ispitanici su pokazali u slučaju tvrdnje ”Kod postekstrakcijskog krvarenja u pacijenata na antikoagulantnoj terapiji, najčešće se može uspješno postići lokalna hemostaza gelatinskom spužvom, fibrinskim ljepilom, šavovima i traneksamičnom kiselinom.”

Suprotno tome, na tvrdnju” Kod pacijenata na dualnoj antitrombocitnoj terapiji (ASK i klopidogrel), potrebno je ukinuti jedan od lijekova 24 sata prije ekstrakcije” svega šest (9 %) ispitanika je odgovorilo s “Ne”, što je bio točan odgovor.

Polovica ispitanika (50,7 %) je točno spojila procijenjeni rizik za infiltracijsku i intraligamentarnu anesteziju, a samo 38,8 % u slučaju supragingivalnog uklanjanja tvrdih i mekih naslaga. Neznatno bolji rezultat s 43,3 % točnih odgovora, potvrđen je za endodontsku terapiju, dok je jednostavne ekstrakcije (1-3 zuba, s ograničenom veličinom rane) čak 65,7 % ispitanika točno svrstalo kao postupak s malim rizikom od krvarenja. Sličan rezultat je dobijen i u slučaju izravnih ili neizravnih restauracija sa subgingivalnim rubovima, gdje je 68,7 % ispitanika točno spojilo ponuđenu terapije i procijenjeni rizik krvarenja. Odličan rezultat s 98,5 % točno spojene ponuđene terapije i procijenjenog rizika krvarenja je potvrđen u slučaju “Složene ekstrakcije, susjedne ekstrakcije koje će prouzročiti veliku ranu ili više od tri ekstrakcije odjednom” te “Ugradnja implantata” s 97 % točnih odgovora (Slika 1).





**Slika 1.** Grafički prikaz postotka ispitanika grupiranih s obzirom na spajanje ponuđene terapije i procijenjenog rizika krvarenja.

Rezultati Kruskal-Wallis Anova testa za odgovore na pitanja s obzirom na godinu studija (Tablica 40) pokazali su statistički značajnu razliku za svega pet varijabli i to: “U sklopu kojeg predmeta ste imali priliku najviše naučiti o antikoagulantnim lijekovima?”, “Tijekom studiranja imao/la sam priliku vidjeti rad s pacijentima na antikoagulantnoj terapiji.”, “Mislim da imam dovoljno znanja da bi u svojoj budućoj kliničkoj praksi mogao/la pružiti dentalnu skrb ljudima na antikoagulativnoj terapiji”; “Koja je terapijska granica za INR kod pacijenta na antikoagulantnoj terapiji?” i “Korištenje antibiotika jednokratno za profilaksu je sigurno kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji.”

**Tablica 13.** Rezultati Kruskal-Wallis Anova testa za odgovore na pitanja s obzirom na godinu studija sa statistički značajnom razlikom na  $P < 0,05$

Varijabla	P*
U sklopu kojeg predmeta ste imali priliku najviše naučiti o antikoagulantnim lijekovima?	0,0384*
Tijekom studiranja imao/la sam priliku vidjeti rad s pacijentima na antikoagulantnoj terapiji.	0,0000*
Mislim da imam dovoljno znanja da bih u svojoj budućoj kliničkoj praksi mogao/la pružiti dentalnu skrb ljudima na antikoagulantnoj terapiji	0,0244*
Koja je terapijska granica za INR kod pacijenta na antikoagulantnoj terapiji?	0,0018*
Korištenje antibiotika jednokratno za profilaksu je sigurno kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji.	0,0077*

\* $P < 0,05$  - statistički značajno

## **5. RASPRAVA**

U ovom istraživanju procijenjena su znanja i stavovi studenata četvrte, pete i šeste godine Studija dentalne medicine Medicinskog fakulteta u Splitu.

Općenito, studenti svih triju godina pokazali su loše do prosječno znanje o antikoagulantnim lijekovima uz iznimku nekoliko pitanja gdje je postotak točnih odgovora bio visok. Samo 3,0 % studenata se u potpunosti složilo s tvrdnjom “Mislim da imam dovoljno znanja da bih u svojoj budućoj kliničkoj praksi mogao/la pružiti dentalnu skrb ljudima na antikoagulantnoj terapiji.” Također, 90 % ispitanika se u potpunosti slaže ili se slaže s tvrdnjom “Mislim da je potrebno dodatno obrazovanje i ažurirane smjernice na ovu temu.” Ovakav rezultat ne iznenađuje jer usprkos teorijskoj podlozi, skoro polovina studenata (44,8 %) je izrazila da se uopće ne slaže ili ne slaže s tvrdnjom “Tijekom studiranja imao/la sam priliku vidjeti rad s pacijentima na antikoagulantnoj terapiji.” Na temelju ovih rezultata potvrdili smo hipotezu istraživanja koja je glasila da postoji potreba za dodatnim teorijskim i praktičnim smjericama u edukaciji studenata za rad s pacijentima na antikoagulantnoj terapiji.

U istraživanju kojeg su proveli AlSheef i suradnici (26) u kolovozu 2020. godine, rezultati su pokazali da stomatolozi imaju ograničeno znanje o antikoagulantnim lijekovima, posebice NOAK-ima. Sličan rezultat je pokazalo i ovo istraživanje u kojem je svega 20,9 % ispitanika navelo da su im poznati svi navedeni antikoagulantni lijekovi, dok najviše studenata (skoro 80 %) nije upoznato s NOAK-ima. NOAK-i su sve češća terapija zbog svojih prednosti, od smanjenih interakcija između hrane i lijekova pa do bolje farmakokinetike te bi stoga studenti morali poznavati njihova svojstva.

Perry DJ i suradnici (11) u svojem istraživanju odgovaraju na pitanje o sigurnosti ukidanja antikoagulantne terapije prije dentalnog zahvata. Navode da je rizik od značajnijeg krvarenja u pacijenata na antikoagulantnoj terapiji sa stabilnim INR-om i u terapijskim granicama mali, dok rizik od tromboze može biti povećan. Vjerojatnost tromboze je također niska, ali može biti fatalna. Navode istraživanje Wahla (27) još iz 1998. godine u kojem je petero od 493 (1%) pacijenata imalo ozbiljne tromboembolijske komplikacije nakon prekida terapije prije zahvata, od kojih su četiri završile fatalno. Nasuprot tome, pratio je 774 pacijenta na terapiji varfarinom, koji su nastavili s terapijom i tijekom zahvata s INR-om do 4,0 te više od 98 % pacijenata nije imalo ozbiljnija krvarenja i nije bilo smrtnih ishoda. U ovom istraživanju na tvrdnju: “Kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji, veća je opasnost

od postoperativnog krvarenja ako nismo prekinuli terapiju, nego od tromboembolijskog događaja ako istu prekinemo.” točno je odgovorilo 48,8 % studenata. Ovaj rezultat pokazuje da više od polovice studenata nije svjesno rizika i potencijalnih posljedica prekidanja terapije.

Puno bolje znanje studenti su pokazali na pitanju: ”Biste li u budućem kliničkom radu tražili krvnu analizu tijekom zahvata pri kojem postoji povećan rizik od krvarenja kod pacijenata na varfarinu?”. Čak 66 od 67 ispitanika je točno odgovorilo te su na idućem pitanju: ”Ako ste odgovorili prethodno pitanje potvrdno, koju analizu bi tražili?” svi prepoznali odgovor PT/INR kao točan. Ovako dobar rezultat kod odgovora na pitanja o varfarinu objašnjava činjenica da je on još uvijek najčešće pripisivan antikoagulans koji spada u stariju generaciju antikoagulantnih lijekova te su studenti o njemu najviše i učili tijekom školovanja. No, već na idućoj tvrdnji: ”Tražio/la bih INR test prije zahvata u kojem postoji povećan rizik od krvarenja u pacijenata na NOAK-ima (novim oralnim antikoagulansima)” samo 38,8 % studenata dalo je točan odgovor te se i tu ponovno ističe nepoznavanje novih antikoagulantnih lijekova.

Na pitanje: ”Bez obzira na lijek koji je uzeo pacijent, bi li proveli stomatološki postupak ako su krvne pretrage u terapijskim granicama?” 65,7 % ispitanika je dalo potvrdan odgovor. Ovdje se kao i u prvom dijelu pitanja gdje studenti iznose stavove o liječenju pacijenata na antikoagulantnoj terapiji uočava nesigurnost te nepoznavanje smjernica u liječenju.

Škotske smjernice (1) o postupanju s pacijentima na antikoagulantnoj terapiji svrstavaju dentalne zahvate u tri skupine po vjerojatnosti postoperativnog krvarenja. Samo kod zahvata s većim rizikom od krvarenja savjetuje se prekidanje terapije. U našem je istraživanju samo 19,4 % ispitanika prepoznalo multiple ekstrakcije (više od tri zuba po posjeti) i biopsiju kao potpuno točan odgovor na pitanje ”Za koje bi postupke u budućoj kliničkoj praksi razmislili o prekidanju terapije pacijenata na antikoagulantnoj terapiji?”

Na pitanje ”Biste li u budućoj kliničkoj praksi rutinski prekidali terapiju varfarinom 48 sati prije zahvata?” tek nešto više od polovice studenata (56,7 %) dalo je točan odgovor. Ovaj rezultat jako zabrinjava jer takvom odlukom budući doktori dentalne medicine mogu ugroziti život i zdravlje svojih pacijenata.

U smjernicama koje su dali Perry i suradnici (11) u pacijenata koji su na dugotrajnoj antikoagulantnoj terapiji varfarinom i uz stabilan INR, preporuka je provjeriti INR 72 sata prije operacije. To također ostavlja dovoljno vremena liječniku ako je potrebna prilagodba doze da bi INR bio u terapijskom intervalu na dan zahvata. Oni navode kako nema potrebe provjeravati INR za neinvazivne zahvate, osim kod subgingivalnog uklanjanja tvrdih i mekih naslaga i mandibularne anestezije. Kod potrebe za mandibularnom anestezijom, anesteziju treba dati oprezno, uz obaveznu provjeru aspiracijom kod INR-a manjeg od 3,0. Na pitanje "Koliki je vremenski raspon pouzdanosti INR-a prije zahvata, kod pacijenata sa stabilnim INR-om na terapiji varfarinom?" točno je odgovorilo samo 9 % studenata.

Mnogo bolji rezultat s 73,1 % točnih odgovora ostvaren je na pitanju: "Koja je terapijska granica za INR kod pacijenta na antikoagulantnoj terapiji?". Ovo je jedno od pitanja gdje je uočena statistički značajna razlika s obzirom na godinu studija. Svi studenti šeste godine (100 %) su odgovorili točno na ovo pitanje, dok su studenti pete (56 %) i četvrte (61 %) godine pokazali lošije znanje. Ovakav rezultat se možda može objasniti činjenicom da studenti šeste godine imaju više kliničke prakse gdje su se potencijalno mogli susresti s pacijentima na antikoagulantnoj terapiji i nalazima INR-a.

Na tvrdnju "Ako smo prekinuli terapiju dabigatranom (Pradaxom) tako što pacijent nije uzeo jutarnju tabletu, pacijent bi trebao uzeti večernju tabletu, ako je prošlo četiri sata od postizanja hemostaze." točno je odgovorilo 40,3 % ispitanika.

U prikazu slučaja De Filette i Michielsa (28) iz 2018. godine starija žena koja je na terapiji varfarinom zbog atrijske fibrilacije, dolazi u bolnicu sa sublingvalnim i retrofaringealnim hematomom, protrombinskim vremenom manjim od 5 % i INR-om većim od 9,0. U anamnezi navodi da je prije tjedan dana počela uzimati 200 mg flukonazola zbog oralne kandidijaze. U ovom slučaju, uzrok zatečenog stanja je najvjerojatnije interakcija varfarina i flukonazola. Pošto je flukonazol jaki inhibitor citokroma P450 2C9, a varfarin se metabolizira preko tog enzima, savjetuje se izbjegavanje flukonazola u pacijenata na varfarinu. Na isti način interferira i mikonazol, čak i prilikom lokalne terapije, koji se apsorbira i može jako narušiti koagulaciju. U prikazu slučaja Devaraja i suradnika (29) iz 2002. godine može se vidjeti koliko ta interakcija može biti značajna. Osamdesetogodišnjaku na terapiji varfarinom zbog atrijske fibrilacije na rutinskoj kontroli ustanove INR 21,4. U anamnezi navodi jedino topikalnu primjenu mikonazol kreme zbog gljivične infekcije na

desnoj preponi tijekom dva tjedna. Pacijent je hospitaliziran gdje su mu ukinuti lijekovi i dana je svježe smrznuta plazma, a varfarin uveden tek kada se INR vratio u terapijske granice. Ovdje je također potvrđena jaka interakcija lijekova koja je mogla završiti i fatalno. Na pitanje "Koji bi antimikotik, u svojoj budućoj kliničkoj praksi, prepisali pacijentu s oralnom kandidijazom, a koji je na terapiji varfarinom?" 67,2 % ispitanika je odabralo nistatin lokalno kao točan odgovor, dok su ostali odgovorili da bi pacijentu prepisali mikonazol lokalno ili flukonazol sistemno. Nadalje, na pitanje: "Na koji način se očituje interakcija nekih antimikotika i varfarina?" u potpunosti točno odgovorilo je svega 31,4 % ispitanika. Iz prije navedenih istraživanja može se vidjeti koliko opasno može biti nepoznavanje interakcija lijekova te na tom području također postoji potreba za dodatnim obrazovanjem i smjernicama za studente.

Uz interakcije s antimikoticima, značajne su interakcije antikoagulantnih lijekova s antibioticima. Samo 25,4 % ispitanika je to prepoznalo u upitniku te su odgovorili potvrdno na tvrdnju: "Antikoagulantni lijekovi imaju zabilježene interakcije s antibioticima, uključujući amoksisilin, metronidazol, eritromicin, azitromicin". Ipak, malo bolji rezultat s 59,7 % točnih odgovora dobiven je na tvrdnju: "Korištenje antibiotika jednokratno za profilaksu je sigurno kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji.". Ovdje je također uočena statistički značajna razlika s obzirom na godinu studija. Točno je odgovorilo 83,8 % studenata šeste godine, 52 % studenata pete i 38,9 % studenata četvrte godine. Razlika znanja o profilaksi s obzirom na godinu studija ne iznenađuje, jer je i očekivano da se znanje studenata poboljšava na višim godinama studija zbog većeg opsega gradiva i većeg kliničkog iskustva. U smjernicama, Perry i suradnici (11) navode da jednokratna doza antibiotika ne bi trebala značajno utjecati na INR te da je sigurna za profilaksu. Kod pacijenata kojima je propisano više od jedne doze antibiotika, INR treba izmjeriti dva do tri dana nakon terapije (11). Kod pacijenata na NOAK-ima treba biti oprezan s istovremenom primjenom makrolida, a preporuka je rifampicin izbjegavati radi smanjene koncentracije NOAK-a u plazmi. Iz članka Altena i suradnika (30) iz 2014. godine, prikazan je fatalan slučaj pacijentice stare 67 godina, koja je nakon modifikacije antikoagulantne terapije i uvođenja rivaroksabana uz istovremenu primjenu rifampicina zbog trenutne bakterijske infekcije, dobila plućnu emboliju i preminula. Retrospektivno izmjerena koncentracija rivaroksabana je pokazala subterapijske vrijednosti lijeka, koje su najvjerojatnije bile posljedica interakcije rivaroksabana s rifampicinom.

Nešto više od polovice (55,2 %) ispitanika dalo je točan odgovor na pitanje: "Koji je analgetik izbora uz antikoagulantnu terapiju?". U smjernicama (11), Perry i suradnici daju preporuku izbjegavati COX-2 inhibitore te nesteroidne protuupalne lijekove zbog njihovog antitrombotičnog djelovanja. Paracetamol je zato analgetik izbora u tom slučaju (1).

U španjolskom istraživanju (31) sa 150 pacijenata na antikoagulantnoj terapiji kojima je izveden zahvat, s INR-om od 2,0 do 3,0, hemostaza je osigurana primjerice u 99 % slučajeva sa gelatinskim spužvicama, šavovima i traneksamičnom kiselinom. Čak 92,5 % ispitanika odgovorilo je točno na tvrdnju: "Kod postekstrakcijskog krvarenja u pacijenata na antikoagulantnoj terapiji, najčešće se može uspješno postići lokalna hemostaza gelatinskom spužvom, fibrinskim ljepilom, šavovima i traneksamičnom kiselinom."

U meta analizi Li i suradnika (32), nakon procjene rizika krvarenja i embolizacije, zaključak je da se dvojna trombotična terapija prije zahvata ne prekida. Krvarenje će biti pojačano, ali bi se trebalo moći zaustaviti mjerama hemostaze tako da nema potrebe prekidati terapiju jer je rizik štete značajno veći od koristi. Na tvrdnju: "Kod pacijenata na dualnoj antitrombotičnoj terapiji (ASK i klopidogrel), potrebno je ukinuti jedan od lijekova 24 sata prije ekstrakcije" točno je odgovorilo svega 9 % ispitanika.

Treća skupina pitanja odnosila se na spajanje određenih terapija i procijenjenog rizika krvarenja. Polovina (50,7 %) ispitanika je prepoznala postupak: "Infiltracijska i intraligamentarna anestezija" kao stomatološki zahvat za koji je malo vjerojatno da će uzrokovati krvarenje. 38,8 % ispitanika je prepoznalo postupak: "Supragingivno uklanjanje tvrdih i mekih naslaga" kao stomatološki zahvat za koji je malo vjerojatno da će uzrokovati krvarenje. Malo bolji rezultat od 43,3% potvrđen je za postupak: "Endodontska terapija" kao stomatološki zahvat za koji je malo vjerojatno da će uzrokovati krvarenje. Postupak: "Jednostavne ekstrakcije (1-3 zuba, s ograničenom veličinom rane)" točno je prepoznalo 65,7 % ispitanika kao postupak s malim rizikom od krvarenja. Sličan rezultat potvrđen je za zahvat: "Izravne ili neizravne restauracije sa subgingivalnim rubovima" gdje je 68,7 % ispitanika točno prepoznalo da je to postupak s malim rizikom od krvarenja. Najbolje rezultate studenti su pokazali za postupke s velikim rizikom od krvarenja koje su prepoznali u 98,5 % .



## **6. ZAKLJUČAK**

Upotreba antikoagulantne terapije raste u svijetu te su pacijenti na antagonistima vitamina K ili novim oralnim antikoagulantima gotovo svakodnevna pojava u ordinaciji dentalne medicine. Zato bi budući doktori dentalne medicine trebali znati mehanizam djelovanja antikoagulansa, njihove indikacije, interakcije s drugim lijekovima te posljedice nepotrebnog prekidanja terapije i ugrožavanja života pacijenta. Doktor dentalne medicine mora procijeniti je li veći rizik tromboembolije ukoliko se odluči prekinuti terapiju ili rizik krvarenja, ako istu nastavi. Rezultati ovog istraživanja upućuju na sljedeće zaključke:

1. Stavovi i znanja studenata dentalne medicine o antikoagulantnoj terapiji ne razlikuju se značajno s obzirom na godinu studija.
2. Rezultati su pokazali ispodprosječno do prosječno znanje ovisno o skupini pitanja. Kada se promatraju sva pitanja, postotak točnih odgovora se kretao od 7,5 % do 100 % ( $49,0 \pm 28,7$  %), s medijanom vrijednosti od 47,8 % .
3. Studenti imaju značajno bolje znanje o varfarinu, nego o novim oralnim antikoagulantima.
4. Studenti slabo poznaju interakcije antikoagulantne terapije i drugih lijekova.
5. Studenti nisu dovoljno informirani o mogućim štetnim posljedicama nepoznavanja antikoagulantne terapije u dentalnoj medicini.
6. Postoji potreba za dodatnom edukacijom i ažuriranim smjernicama u edukaciji studenata za rad s pacijentima na antikoagulantnim lijekovima.

## **7. LITERATURA**

1. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP) 2015. Management of dental patients taking anticoagulants or antiplatelet drugs. Dental Clinical Guidance. Dostupno na: <http://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2015/09/SDCEP-Anticoagulants-Guidance.pdf>
2. Kotarac Knežević A, Gabrić D. Antikoagulantna terapija u dentalnoj medicini. Opće zdravlje kroz oralno zdravlje - multidisciplinarni pristup. 2019;168–79.
3. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija: udžbenik. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. poglavlje 36, Hemostaza i zgrušavanje krvi; p. 451- 61.
4. Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002;94(1):57–64.
5. Aframian DJ, Lalla RV, Peterson DE. Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;103 Suppl:S45.e1-11.
6. Modra Jagoda d.o.o. Martefarin 5 mg tablete — Mediatelly Baza Lijekova [Internet]. Mediatelly.co. [citirano 29. travnja 2021.]. Dostupno na: <https://mediatelly.co/hr/drugs/1pmBC7wmNa1gkfLufdaSD3Oy9FW/martefarin-5-mg-tablete>
7. Carter G, Goss AN, Lloyd J, Tocchetti R. Current concepts of the management of dental extractions for patients taking warfarin. Aust Dent J. 2003;48(2):89–96; quiz 138.
8. Seymour R A . Drug interactions in dentistry. *Dent Update* 2009; **36**: 458–470.
9. Hook J, Millsopp L, Field EA. Warfarin and drug interactions: prescribing vigilance. *Dent Update*. 2016;43(1):34–6.
10. Lipsky JJ. Nutritional sources of vitamin K. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(5):462–6.
11. Perry DJ, Noakes TJC, Helliwell PS, British Dental Society. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Br Dent J*. 2007;203(7):389–93.
12. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15(5):625–51.
13. Sažetak opisa svojstva lijeka Pradaxa, [www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/) Pristup 29. svibanj 2016.
14. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431–41.

15. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstava lijeka Eliquis. [Internet]. Uxbridge: Pfizer; 2016 [citirano 26. travnja 2021.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_hr.pdf)
16. Kardio.hr. [citirano 30. travnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2015/12/Vodic-za-oralne-antikoag.pdf>
17. Europa.eu. [citirano 30. travnja 2021.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_hr.pdf)
18. Lijeka N. Sažetak opisa svojstava lijeka [Internet]. Halmed.hr. [citirano 3. svibnja 2021.]. Dostupno na: [https://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-17-02-261.pdf](https://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-17-02-261.pdf)
19. Bagatin J, Carevi V, Bagatin K. Are All Low Molecular Weight  $\epsilon$  Heparins the Same? *Medicus*. 2010;19(2):191- 6
20. Sáez-Alcaide L-M, Sola-Martín C, Molinero-Mourelle P, Paredes-Rodríguez V, Zariias-Caballero C, Hernández-Vallejo G. Dental management in patients with antiplatelet therapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(8):e1044–50.
21. HALMED. Sažetak opisa svojstava lijeka Aspirin® . [Internet] Zagreb: Bayer d.o.o.; 2018 [citirano 26. travnja 2021.] Dostupno na: [https://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP\\_I\\_530\\_09\\_15\\_01\\_106.pdf](https://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP_I_530_09_15_01_106.pdf)
22. Europa.eu. [citirano 4. svibnja 2021.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plavix-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plavix-epar-product-information_hr.pdf)
23. Lillis T, Ziakas A, Koskinas K, Tsirlis A, Giannoglou G. Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment. *Am J Cardiol*. 2011;108(7):964–7.
24. Katalini I, Rošna D, Simeon P. Hemostatici u stomatologiji. *Sonda*. 2009;10(19):53- 7.
25. Surgicel T, Original Hemostat. Enhanced conformability and adherence to the bleeding site compared [Internet]. Valuedmed.ca. [citirano 6. svibnja 2021.]. Dostupno na: [https://www.valuedmed.ca/v/vspfiles/assets/images/j&j%20surgicel%20fact%20sheet%20w%20snow\\_ca.pdf](https://www.valuedmed.ca/v/vspfiles/assets/images/j&j%20surgicel%20fact%20sheet%20w%20snow_ca.pdf)

26. AlSheef M, Gray J, Al Radhi S, AlJohani M, Al Johani A, Zaidi ARZ. Perception of dental professionals towards dental management of patients using antithrombotic medications in Saudi Arabia: A cross-sectional survey. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(8):3898–904.
27. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med*. 1998;158(15):1610–6.
28. de Filette J, Michiels V. Bleeding interaction between fluconazole and warfarin. *Lancet*. 2018;392(10153):e9.
29. Devaraj A, O'Beirne J P, Veasey R, Dunk A A. Interaction between warfarin and topical miconazole cream *BMJ* 2002; 325 :77 doi:10.1136/bmj.325.7355.77
30. Altena R, van Roon E, Folkeringa R, de Wit H, Hoogendoorn M. Clinical challenges related to novel oral anticoagulants: drug-drug interactions and monitoring. *Haematologica*. 2014;99(2):e26-7
31. Vicente Barrero M, Knezevic M, Tapia Martín M, Viejo Llorente A, Orengo Valverde JC, García Jiménez F, et al. Oral surgery in patients undergoing oral anticoagulant therapy. *Med Oral*. 2002;7(1):63–6, 67–70.
32. Li L, Zhang W, Yang Y, Zhao L, Zhou X, Zhang J. Dental management of patient with dual antiplatelet therapy: a meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2019;23(4):1615–23.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** Glavni cilj ovog istraživanja bio je ispitati stavove i znanja studenata četvrte, pete i šeste godine studija Dentalne medicine u Splitu o antikoagulantnim lijekovima. Specifični ciljevi ovog istraživanja bili su ispitati poznaju li studenti dentalne medicine interakcije antikoagulantnih lijekova, koliko su informirani o mogućim štetnim posljedicama nepoznavanja antikoagulantne terapije u dentalnoj medicini te utvrditi postoji li potreba za dodatnom edukacijom studenata dentalne medicine o antikoagulantnim lijekovima.

**Materijali i metode:** Istraživanje je temeljeno na anonimnoj anketi koja je provedena među studentima četvrte, pete i šeste godine studija Dentalne medicine u Splitu. Istraživanje je temeljeno na online upitniku putem Google forms obrasca (Prilog), a provođenje istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Splitu. Ukupno je sudjelovalo 67 ispitanika, a upitnik se sastojao od tri dijela i 40 pitanja. U prvom dijelu upitnika ispitanici su popunjavali osobne podatke, u drugom dijelu izrazili stavove o liječenju u budućoj kliničkoj praksi, dok se u trećem ispitalo znanje o antikoagulantnim lijekovima. Podaci su obrađeni u programskom paketu STATISTICA 11.

**Rezultati:** Studenti svih triju godina pokazali su ispodprosječno do prosječno znanje o antikoagulantnim lijekovima, uz iznimku nekoliko pitanja s odličnim rezultatima. Samo 20,9 % ispitanika je prepoznalo sve ponuđene antikoagulanse. Ispitanici su imali odlične rezultate na pitanjima o varfarinu i INR-u za pacijente na terapiji istim, no čak 46,3 % ispitanika bi tražilo pogrešan i nepotreban test kod pacijenata na NOAK-ima. Nadalje, samo 40,3 % ispitanika je znalo točan odgovor kada nastaviti terapiju u slučaju prekidanja terapije dabigatranom što također potvrđuje slabije znanje kada se radi o NOAK-ima. Znanja o interakciji lijekova s antikoagulantima se razlikuju ovisno o pitanju. Najviše studenata (67,2 %) je prepoznalo nistatin kao antimikotik izbora kod pacijenata na terapiji varfarinom, a tek nešto više od polovice ispitanika (55,2 %) paracetamol kao analgetik izbora uz antikoagulantnu terapiju. Samo 59,7 % studenata se složilo da je korištenje antibiotika jednokratno za profilaksu sigurno kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji, dok čak 43,3 % studenata misli da je kod pacijenata na dualnoj antitrombotičnoj terapiji potrebno ukinuti jedan od lijekova 24 sata prije ekstrakcije. Najbolje znanje ispitanici su pokazali u zadnjoj skupini pitanja gdje su spajali ponuđene terapije s procijenjenim rizikom krvarenja te je raspon točnih odgovora za tu skupinu pitanja bio od 38,8 % do 98,5 % ( $66,1 \pm 22,4$  %) s medijanom vrijednošću 65,7 % .



**Zaključak:** Temeljem rezultata ovog istraživanja pokazalo se kako većina studenata nema dovoljno znanja o antikoagulantnim lijekovima te da ne postoji značajna razlika u znanju ovisno o godini studija. Loše znanje o smjernicama, interakcijama te posljedicama prekidanja antikoagulantne terapije upućuje na potrebu za dodatnom edukacijom i ažuriranim smjernicama na ovu temu.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Assessment of knowledge and attitudes of dental students about anticoagulants

**Objectives:** The main aim of this study was to assess knowledge and attitudes of fourth, fifth and sixth year dental students at the University of Split School of Medicine about anticoagulants. The specific aims of this study were to determine whether dental students know the interactions of anticoagulants, possible harmful consequences of interruption of anticoagulant therapy and to assess the need for additional education of dental students about anticoagulants.

**Materials and Methods:** This study has been carried out using an anonymous questionnaire among students of fourth, fifth and sixth year of integrated dental study of the School of Medicine in Split. The study was based on an online questionnaire via Google forms and has been approved by the Ethics Committee of the Medical School in Split. A total of 67 students participated and the questionnaire consisted of three parts and 40 questions. In the first part, the respondents filled in personal data, in the second part they expressed their attitudes about treatment in future clinical practice, and in the third part, the knowledge about anticoagulant therapy was examined. The gathered data were processed in the software package STATISTICA 11.0.

**Results:** Students of all three years showed below-average to average knowledge of anticoagulant therapy, with the exception of a few questions with excellent results. Only 20.9 % of participants recognized all the anticoagulants offered. Students had excellent results on questions about warfarin and INR for patients on the same therapy, but as many as 46.3 % of students would order a wrong and unnecessary test in patients on NOACs. Furthermore, only 40.3 % of participants knew when to continue therapy in case of discontinuation of dabigatran therapy, which also confirms poorer knowledge when it comes to NOACs. Knowledge of drug interaction with anticoagulants varies depending on the issue. 67.2 % of students recognized nystatin as the antifungal of choice in patients on warfarin therapy, and just over half of the students (55.2 %) recognized paracetamol as the analgetic of choice with anticoagulant therapy. Only 59.7 % of students agreed that the use of a single antibiotic dose for prophylaxis is safe in patients on anticoagulant therapy, while as many as 43.3 % of students think that patients on dual antiplatelet therapy should discontinue one of the drugs 24 hours before extraction. Participants showed the best knowledge in the last group of questions

where they combined the offered therapies with the estimated risk of bleeding and the range of correct answers for this group of questions ranged from 38.8 % to 98.5 % ( $66.1 \pm 22.4$  %) with a median worth 65.7 % .

**Conclusion:** Based on the results of this study, it was shown that most students do not have enough knowledge about anticoagulant therapy and that there is no significant difference in knowledge depending on the year of study. Poor knowledge of the guidelines, interactions, and the consequences of discontinuation of anticoagulant therapy, suggests the need for additional education and updated guidelines on this topic.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**OSOBNI PODACI:**

Ime i prezime: Marija Matijašević

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 13. listopada 1996. godine, Split

Elektronička pošta: matijasevicmarija9@gmail.com

**OBRAZOVANJE:**

- 2003.–2011. Osnovna škola Jelsa
- 2008.-2014. Osnovna glazbena škola Josipa Hatzea, dislocirani odjel Jelsa
- 2011.–2015. Opća gimnazija, Srednja škola Hvar, izdvojena lokacija u Jelsi
- 2015.–2021. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Studij Dentalne medicine

**MATERINSKI JEZIK:**

- Hrvatski jezik

**OSTALI JEZICI:**

- Engleski jezik
- Talijanski jezik
- Francuski jezik

**AKTIVNOSTI:**

- Sudionik 3. kongresa Hrvatskog društva za oralnu medicinu i patologiju Hrvatskog liječničkog zbora s međunarodnim sudjelovanjem u Zagrebu s plakatom: „Učestalost sideropenične anemije u osoba s geografskim jezikom“ (2018.)
- Sudionik na skupu predavanja i radionica 4. Simpozija studenata dentalne medicine u Zagrebu (2019.)



## ANKETNI UPITNIK

### Stavovi i znanja studenata dentalne medicine o antikoagulantnim lijekovima

Poštovani studenti dentalne medicine,

Upitnik koji se nalazi pred Vama dio je znanstvenog istraživanja kojim se ispituju stavovi i znanja studenata dentalne medicine o antikoagulantnim lijekovima.

Ovaj upitnik je u potpunosti anonim.

Sve dane informacije koristit će se isključivo u znanstvene svrhe i za potrebe izrade diplomskoga rada.

U ovom upitniku od Vas se neće tražiti ime i prezime pa Vas molimo da na sva pitanja odgovarate otvoreno i iskreno.

Za ispunjavanje upitnika trebat će Vam od 5 do 10 minuta.

Ispunjavanjem ankete dajete svoju suglasnost za sudjelovanje u istraživanju.

Unaprijed zahvaljujemo na razumijevanju i uloženom vremenu.

Marija Matijašević, studentica 6.godine studija Dentalne medicine

Doc.dr.sc. Livia Cigić

\*Obavezno

1. Dob: \*

2.Spol\*

3.Godina studija\*

- 4.
- 5.
- 6.

4. Smatrate li da ste tijekom obrazovanja na Studiju dentalne medicine imali priliku dovoljno saznati o antikoagulantnim lijekovima? \*

- Da
- Ne



- Ne znam

5. U sklopu kojeg predmeta ste imali priliku najviše naučiti o antikoagulantnim lijekovima?

\*:

Iduća pitanja se odnose na vaše stavove o liječenju u budućoj kliničkoj praksi\*

1 - u potpunosti se ne slažem

2 - ne slažem se

3 - niti se slažem, niti se ne slažem

4 - slažem se

5 - u potpunosti se slažem

6. Mislim da je učestalost pacijenata na antikoagulantnoj terapiji u ordinaciji dentalne medicine niska. 1 2 3 4 5

7. Proveo/la bih zahvat s rizikom od krvarenja u pacijenata na varfarinu sa INRom u terapijskim granicama. 1 2 3 4 5

8. Proveo/la bih zahvat s rizikom od krvarenja u pacijenata na NOAC-ima (dabigatran, rivaroxaban, apixaban). 1 2 3 4 5

9. Proveo/la bih zahvat s rizikom od krvarenja u bolesnika na dvojnjoj antiagregacijskoj terapiji (aspirin i klopidogrel). 1 2 3 4 5

10. Proveo/la bih zahvat s rizikom od krvarenja u bolesnika na aspirinu. 1 2 3 4 5

11. Savjetovao/la bih se s pacijentovim liječnikom koji tretira osnovnu bolest kod svakog medicinski kompleksnog pacijenta. 1 2 3 4 5

12. Tijekom studiranja imao/la sam priliku vidjeti rad s pacijentima na antikoagulantnoj terapiji. 1 2 3 4 5

13. Pri pomisli da trebam liječiti pacijenta na antikoagulantnoj terapiji osjećam anksioznost i strah. 1 2 3 4 5

14. Mislim da je potrebno dodatno obrazovanje i ažurirane smjernice na ovu temu. 1 2 3 4 5

15. Mislim da imam dovoljno znanja da bi u svojoj budućoj kliničkoj praksi mogao/la pružiti dentalnu skrb ljudima na antikoagulantnoj terapiji. 1 2 3 4 5

16. Koji od navedenih lijekova su vam poznati? \*

- Dabigatran(Pradaxa)

- Varfarin
- Heparin
- Rivaroksaban(Xarelto)
- Apixaban(Eliquis)

17. Kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji, veća je opasnost od postoperativnog krvarenja ako nismo prekinuli terapiju, nego od tromboembolijskog događaja ako istu prekinemo. \*

- Da
- Ne
- Ne znam

18. Biste li u budućem kliničkom radu tražili krvnu analizu tijekom zahvata pri kojem postoji povećan rizik od krvarenja kod pacijenata na varfarinu? \*

- Da
- Ne
- Ne znam

19. Ako ste odgovorili prethodno pitanje potvrdno, koju analizu bi tražili?

- Vrijeme krvarenja / vrijeme zgrušavanja
- Protrombinsko vrijeme(PT) / Međunarodni normalizirani omjer (INR)
- Kompletnu krvnu sliku
- Djelomično tromboplastinsko vrijeme(aPTV)
- Ostalo:

20. Tražio/la bih INR test prije zahvata u kojem postoji povećan rizik od krvarenja u pacijenata na NOAC-ima (novim oralnim antikoagulansima). \*

- Da
- Ne
- Ne znam

21. Bez obzira na lijek koji je uzeo pacijent, bi li proveli stomatološki postupak ako su krvne pretrage u terapijskim granicama? \*

- Da
- Ne
- Ne znam

22. Za koje bi postupke u budućoj kliničkoj praksi razmislili u prekidanju terapije pacijenata na antikoagulantnoj terapiji? \*

- Multiple ekstrakcije(više od tri zuba po posjeti)
- Jednostavne ekstrakcije(manje od tri zuba po posjeti)
- Subgingivalno uklanjanje naslaga
- Biopsija

23. Biste li u budućoj kliničkoj praksi rutinski prekidali terapiju varfarinom 48 sati prije zahvata? \*

- Da
- Ne
- Ne znam

24. Koliki je vremenski raspon pouzdanosti INR-a prije zahvata, kod pacijenata sa stabilnim INR-om na terapiji varfarinom? \*

- -do 24 sata
- -do 48 sati
- -do 72 sata
- -do 5 dana
- -do 7 dana

25. Koja je terapijska granica za INR kod pacijenta na antikoagulantnoj terapiji? \*

- 1,0-2,0
- 2,0-3,5
- 3,5-4,5
- 4,0-5,0

26. Ako smo prekinuli terapiju dabigatranom(Pradaxom) tako što pacijent nije uzeo jutarnju tabletu, pacijent bi trebao uzeti večernju tabletu, ako je prošlo četiri sata od postizanja hemostaze. \*

- Da
- Ne
- Ne znam

27. Koji bi antimikotik , u svojoj budućoj kliničkoj praksi, prepisali pacijentu s oralnom kandidijazom, a koji je na terapiji varfarinom? \*

- Mikonazol lokalno
- Nistatin lokalno
- Flukonazol sistemno
- Ostalo:

28. Na koji način se očituje interakcija nekih antimikotika i varfarina? \*

- Pojačano krvarenje
- Pojačano zgrušavanje
- Povećan rizik od tromboembolijskog događaja
- Povećan INR
- Smanjen INR

29. Antikoagulantni lijekovi imaju zabilježene interakcije s antibioticima, uključujući amoksisilin, metronidazol, eritromicin, azitromicin. \*

- Da
- Ne
- Ne znam

30. Korištenje antibiotika jednokratno za profilaksu je sigurno kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji. \*

- Da
- Ne
- Ne znam

31. Koji je analgetik izbora uz antikoagulantnu terapiju? \*

- Nesteroidni protuupalni lijekovi
- Paracetamol
- Aspirin
- Ostalo:

32. Kod postekstrakcijskog krvarenja u pacijenata na antikoagulantnoj terapiji, najčešće se može uspješno postići lokalna hemostaza gelatinskom spužvom, fibrinskim ljepilom, šavovima i traneksamičnom kiselinom. \*

- Da
- Ne
- Ne znam

33. Kod pacijenata na dualnoj antitrombocitnoj terapiji (ASK i klopidogrel), potrebno je ukinuti jedan od lijekova 24 sata prije ekstrakcije. \*

- Da
- Ne
- Ne znam

Slijedi skupina pitanja u kojima spajate ponuđenu terapiju i procijenjeni rizik krvarenja. \*

34. Infiltracijska i intraligamentarna anestezija

- Stomatološki zahvat za koji je malo vjerojatno da će uzrokovati krvarenje
- Postupak s malim rizikom od krvarenja
- Postupak s velikim rizikom od krvarenja

35. Supragingivalno uklanjanje tvrdih i mekih naslaga

- Stomatološki zahvat za koji je malo vjerojatno da će uzrokovati krvarenje
- Postupak s malim rizikom od krvarenja
- Postupak s velikim rizikom od krvarenja

36. Endodontska terapija

- Stomatološki zahvat za koji je malo vjerojatno da će uzrokovati krvarenje
- Postupak s malim rizikom od krvarenja
- Postupak s velikim rizikom od krvarenja

37. Jednostavne ekstrakcije (1–3 zuba, s ograničenom veličinom rane)

- Stomatološki zahvat za koji je malo vjerojatno da će uzrokovati krvarenje
- Postupak s malim rizikom od krvarenja
- Postupak s velikim rizikom od krvarenja

38. Izravne ili neizravne restauracije sa subgingivalnim rubovima

- Stomatološki zahvat za koji je malo vjerojatno da će uzrokovati krvarenje
- Postupak s malim rizikom od krvarenja
- Postupak s velikim rizikom od krvarenja

39. Složene ekstrakcije, susjedne ekstrakcije koje će prouzročiti veliku ranu ili više od tri ekstrakcije odjednom

- Stomatološki zahvat za koji je malo vjerojatno da će uzrokovati krvarenje
- Postupak s malim rizikom od krvarenja
- Postupak s velikim rizikom od krvarenja

40. Ugradnja implantata

- Stomatološki zahvat za koji je malo vjerojatno da će uzrokovati krvarenje
- Postupak s malim rizikom od krvarenja
- Postupak s velikim rizikom od krvarenja