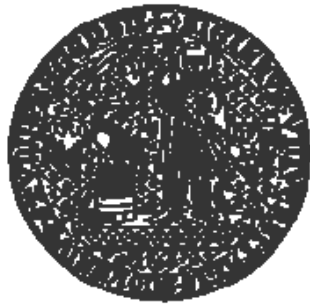


**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská Fakulta v Plzni
Stomatologická klinika**



Extrakce zubů u nemocných s poruchou hemokoagulace

Autoreferát dizertační práce
Doktorský studijní program: stomatologie

**MUDr. Robert Houba
Plzeň 2006**

Dizertační práce byla vypracována v rámci kombinované formy postgraduálního studia v oboru stomatologie na Stomatologické klinice Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni.

Uchazeč: **MUDr. Robert Houba**
Stomatologická klinika LF UK a FN v Plzni

Školitel: **Doc. MUDr. Helena Houbová, CSc.**
Stomatologická klinika LF UK a FN v Plzni

Oponenti: **Prof. MUDr. Jiří Vaněk, CSc.**
Stomatologická klinika FN, LF MU v Brně

Doc. MUDr. Peter Stanko, CSc.
Klinika ústnej, čelustnej a tvárovej chirurgie FN, LF UK
v Bratislavě, SR

Stanovisko k dizertaci vypracovala Stomatologická klinika LF UK v Plzni

Autoreferát byl rozeslán dne

Obhajoba dizertace se koná dne 19. 6. 2006 ve 12,30 hodin před komisí pro obhajobu dizertačních prací z oboru stomatologie na Stomatologické klinice LF UK a FN v Plzni, Alej Svobody 80, Plzeň

S dizertační prací je možno se seznámit na děkanátě Lékařské fakulty UK v Plzni, Husova 3, 306 05 Plzeň

Prof. MUDr. Jan Kilian, DrSc.
Předseda oborové rady
oboru stomatologie

Úvod.....	4
Cíle dizertační práce.....	4
Teoretická část.....	4
Metodika a materiál.....	13
Výsledky.....	15
Diskuse.....	19
Doporučení pro praxi.....	20
Seznam literatury použité v autoreferátu.....	24
Souhrn.....	27
Summary.....	28
Autorovy práce vztahující se k tématu.....	29

Úvod

Nejen specialisté pro ústní, čelistní a obličejovou chirurgii či ambulantní chirurgii dentoalveolární, ale i praktičtí zubní lékaři provádějí chirurgické výkony přerušující kontinuitu cév, a způsobující tak krvácení. Tyto výkony u zdravých pacientů nevyvolávají větší problémy, závažnější situace však může nastat při chirurgickém ošetření nemocného s poruchou hemokoagulace. Krvácivé stavy (hemoragické diatézy) tvoří velmi rozsáhlou a etiologicky rozmanitou skupinou onemocnění. Z hlediska zubního ošetření je jejich společným znakem právě zvýšené krvácení při nebo po stomatologickém výkonu, vyjádřené v různé míře závažnosti. S pacienty této skupiny, zejména s nemocnými s antikoagulační a antiagregační léčbou, se dnes zubní lékař denně setkává. Proto zubní lékař musí být dostatečně orientován v problematice krvácivých stavů a obeznámen s riziky a možnostmi stomatochirurgického ošetření těchto pacientů. Základním záměrem práce proto bylo vytvořit výstupy, které by pomohly praktickému zubnímu lékaři problematiku zubního ošetření nemocných s hemoragickými diatézami bezpečně zvládat.

Cíle dizertační práce

Cílem práce bylo přispět k hledání optimálního obecného postupu při ošetřování nemocných s poruchou hemostázy v ordinaci praktického zubního lékaře. K dosažení tohoto záměru jsme si zadali následující úkoly:

- Klinické ověření možností běžného ambulantního stomatochirurgického ošetření bez vysazení léčby perorálními antikoagulanty.
- Klinické ověření rizika krvácení v souvislosti se zubní extrakcí u pacientů s antiagregační léčbou.
- Stanovení schémat postupů chirurgického ošetření pacientů s poruchou hemokoagulace v ordinaci praktického zubního lékaře.

Teoretická část

Protrahované krvácení po chirurgických výkonech v dutině ústní mívá často příčinu místní. Může se objevit i u některých celkových onemocnění, nemajících přímou souvislost s hemokoagulační poruchou (např. hypertenze, diabetes mellitus apod.). Krvácení po stomatochirurgických výkonech bývá ovšem klasicky spojováno především se skupinou krvácivých chorob. Četností pacientů i krvácivých příhod v běžné zubní praxi dominují v této skupině iatrogeně navozené stavy krvácení při antikoagulační a antiagregační léčbě.

Fyziologie hemostázy

Principem vzniku koagula je poměrně složitý proces, začínající agregací trombocytů po poranění cévy [23, 33]. Tato tzv. primární zátka (trombus) je poté postupně zpevňována sítí fibrinových vláken produkovaných kaskádovou reakcí plazmatických koagulačních faktorů. Po retrakci sraženiny se dotváří trombus definitivní (koagulum).

Trombocyty a jejich funkce

Počet destiček v periferní krvi se udává obvykle $150 - 400 \cdot 10^9/l$, zhruba jedna třetina z jejich celkového počtu v organismu je však uložena ve slezině, odkud se doplňují do periferie při větších ztrátách krve. Přežívají v krvi 9-12 dní. Jejich hlavním úkolem je zástava krvácení výstavbou primární cévní zátky. Pomocí destičkového faktoru 3 (PF3) hrají roli též při hemokoagulaci plazmatické. Účastní se i na obnově vnitřního povrchu cév.

Na tvorbě trombu se podílejí základní destičkové funkce – adheze, agregace a retrakce. Poškozená výstelka cévy a následně uvolněné látky začínají okamžitě přitahovat trombocyty, které za pomoci von Willbrandova faktoru adherují k poraněnému okrsku cévy. Adheze je závislá na více činitelích – na počtu trombocytů, viskozitě krve, velikosti a tvaru cévy, rychlosti proudění a dalších. Destičky po styku s kolagenem poškozené cévní stěny mění svůj tvar a vysílají pseudopodia k fibrinovým vláknům. Kontaktem aktivovaných trombocytů s klidovými dochází k jejich agregaci. Při tom se mění vlastnosti destičkové membrány a uvolňují se látky obsažené v granulích trombocytů. Proces je závislý na přítomnosti Ca^{2+} , destičkových receptorů GPIIb/IIIa a zejména fibrinogenu, spojujícího aktivované trombocyty. Za agregaci destiček je zodpovědný především tromboxan A_2 (TXA_2), závislý na funkci cyklooxygenázy 1 (COX-1). V závěru tvorby koagula se pseudopodia trombocytů, která jsou spojena s fibrinovými vlákny, retrahují a vzniká definitivní trombus.

Plazmatické koagulační faktory a jejich funkce

Principem celé kaskádové koagulační reakce je přeměna fibrinogenu na fibrin působením aktivovaného plazmatického faktoru II (FIIa) – trombinu. Na koagulační kaskádě lze rozlišit vnitřní a zevní systém aktivace faktor X (FX). Na tzv. vnitřní cestě se podílí FXII, prokalikrein, kininogen, FXI, FIX, Ca^{2+} , fosfolipidy a FVIII, na zevní cestě pak tkáňový faktor (TF), Ca^{2+} a FVII. Obě cesty končí aktivací FX, který za pomoci Ca^{2+} , fosfolipidů a FV působí přeměnu protrombinu na trombin. Trombin hraje závěrečnou roli kaskády, neboť štěpí fibrinogen na fibrin, který trojrozměrnou síť svých vláken na trombocytární matrix dotváří vznik definitivního trombu. Rozdělení na zevní a vnitřní systém aktivace má zásadní význam pro pochopení záběru hlavních hemokoagulačních testů, tedy (aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) a protrombinového času (PT). Pro udržení hemokoagulační rovnováhy a omezení procesu koagulace pouze do oblasti poraněné cévy je celá reakce zajištěna komplikovaným systémem koagulačních aktivátorů a inhibitorů. Jinak by hrozilo nekontrolované spuštění koagulace a její rozšíření do celého oběhu.

Systém fibrinolýzy

Po zhojení rány se musí již vytvořený trombus rozpustit a opět zprůchodnit cévu. To je úkolem fibrinolýzy. K její aktivaci dochází souběžně s nastartováním primární hemostázy. Proces fibrinolýzy však probíhá mnohem pomaleji, minimálně 2-3 dny a je lokalizován pouze na místo trombu. Rozpuštění fibrinu krevní sraženiny je úkolem proteolytického enzymu plasminu, který aktivací plasminogenu na povrchu koagula vzniká dvěma způsoby. Vnitřní aktivátory (FXIa, FXIIa, trombin a plasmin) působí krevní cestou a zevní aktivátory (tkáňový aktivátor plasminogenu tPA, uvolňovaný vlivem trombinu aktivovaného z buněk endotelu a urokináza) cestou tkáňovou. Plasminogen je produkován především játry a váže se na povrch různých buněk a mezideštičkovou matrix agregátu. I fibrinolýza podléhá v krevním oběhu kontrolní regulaci, její proces je tak omezen jen na cílové místo a nešíří se v plazmě do oběhu.

Patologická hemostáza [3, 6, 7, 24, 25]

Patologická hemostáza je příčinou celé skupiny hemoragických diatéz. V patogenezi těchto stavů lze nalézt odchylky v množství a funkci destiček, hladině a funkci plazmatických faktorů a v kvalitě cévní stěny. V klinickém obraze bývá tvorba hematomů v různé lokalizaci bez zjevné příčiny nebo po pouze nepatrném traumatu a porucha hemokoagulace při přerušení kontinuity cév úrazem nebo lékařským výkonem.

Krvácivé stavy vrozené

Vrozené trombocytární poruchy

Trombocytopenie je patologický stav při poklesu počtu trombocytů pod $100-150 \cdot 10^9/l$ krve. Při poklesu hodnot pod $20 \cdot 10^9/l$ dochází ke spontánnímu krvácení. Tendence k protražovanému krvácení bývá u trombocytopenie rozdílná podle počtu destiček a rozsahu operačního výkonu; silná tendence ke krvácení je při počtech destiček pod $30 \cdot 10^9/l$ krve, středně silná při počtu $30-50 \cdot 10^9/l$ a mírná při počtu $60 \cdot 10^9/l$ krve a více) [10]. Vrozené trombocytopenie jsou poměrně vzácné.

Trombocytopatie vrozené jsou rovněž vzácné a dochází u nich často k závažnému krvácení. Funkční poruchy destiček se týkají jejich adhezivity, agregability, sekrece destiček a prokoagulační aktivity.

Vrozené poruchy z plazmatických příčin

Vrozené hemokoagulační poruchy z plazmatických příčin, tedy koagulopatie v užším slova smyslu, jsou poměrně vzácné. Projevují se v důsledku chybění či nedostatečné funkce některého z koagulačních faktorů.

Hemofilie se v populaci vyskytuje řídce. Jde o recesivně dědičné onemocnění, vázané na pohlavní chromozom X, do další generace ji přenášejí ženy s postižením tohoto chromozomu. U žen se onemocnění vyskytuje ojediněle, klinicky postižení jsou muži. Podle postiženého koagulačního faktoru rozeznáváme hemofilii A (defekt FVIII), hemofilii B (defekt FIX) a hemofilii C (defekt FXI) s mírnějšími příznaky. Projevy i způsob dědičnosti variant choroby jsou totožné, neboť poškozené faktory zasahují v koagulační kaskádě na stejné úrovni, tedy při aktivaci FX. Z klinického hlediska se onemocnění rozděluje na hemofilii těžkou (funkce postiženého faktoru je pod 1% normy), středně těžkou (1–5% normy), lehkou (5–25% normy) a tzv. subhemofilii (25–50% normy). V laboratorním vyšetření je prodloužen aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT). Komplikujícím stavem hemofilie je výskyt inhibitoru FVIII či FIX, tyto protilátky se projevují rezistencí na podávanou substituční terapii. Pro těžkou formu hemofilie jsou typické „spontánní“ krvácivé projevy bez vyvolávající příčiny, hlavně s krvácením do kloubů a svalů, a těžké tzv. pozdní krvácení po zranění či jakýchkoliv chirurgických výkonech, včetně výkonů v dutině ústní, dále hematurie, krvácení do mozku a gastrointestinálního traktu. U středně těžké formy „spontánní“ krvácení chybí, kloubně svalová krvácení se mohou objevovat i po drobných úrazech. U lehké formy hemofilie se krvácení projeví často až při chirurgickém, často stomatologickém výkonu.

Léčbu hemofilie řídí vždy hematolog. Kauzální léčba choroby neexistuje, pouze substituční terapie chybějícího faktoru či koncentráty protrombinového komplexu při krvácení nebo při plánovaném chirurgickém výkonu. Jako podpurná terapie se využívají antifibrinolytika, např. kys. aminometylbenzoová či kys. tranexamová [6, 16]. Ke snížení rizika následků choroby je nutná komplexní mezioborová spolupráce, včetně péče stomatologické. K tlumení bolesti nelze užít léčiva podporující krvácení (např. kys. acetylsalicylovou, nesteroidní antiflogistika).

Ostatní vrozené koagulační stavy jsou velmi vzácné, obvykle autozomálně recesivně dědičné, dané sníženou aktivitou příslušného koagulačního faktoru či dysproteinémií. Závažnost krvácení je závislá na míře koagulační aktivity postiženého faktoru. Kauzální terapie těchto chorob opět není známa, ke zmírnění projevů se aplikují obvykle koncentráty příslušného faktoru či čerstvě zmrazená plazma.

Von Willebrandova choroba je způsobena nízkou hladinou nebo funkčním defektem von Willebrandova faktoru (vWF). Tím je postižena primární hemostáza poruchou funkce trombocytů i schopnost vázat FVIII. Choroba tak není primární koagulopatií, ale ani primární poruchou destiček. Postihuje obě pohlaví, je autozomálně dominantně dědičná. Obvyklejší

jsou lehká postižení bez významnějších klinických projevů. Projevuje se slizničním krvácením (gingiva), kožními hematomy a obtížně stavitelným krvácením při poranění, hloubka projevů je variabilní a závisí na míře postižení. U těžkého defektu připomínají krvácivé projevy hemofilii. Laboratorně bývá prodloužené především aPTT. Terapii řídí zkušený hematolog a spočívá v substituci řady speciálních přípravků. U chirurgických a stomatologických výkonů je zásadní důkladné místní stavění krvácení.

Krvácivé stavy získané

Získané trombocytární poruchy

Získané trombocytopenie mohou být podmíněné imunitně (např. idiopatická trombocytopenická purpura, polékové trombocytopenie) či neimunitně (např. z nedostatečné tvorby, zvýšeného obratu a zániku destiček nebo zvýšeného vychytávání při splenomegalii).

Získané trombocytopenie jsou v praxi poměrně časté, provázejí řadu chorob i terapeutických metod. Bývají přítomny u myeloproliferativního či myelodysplastického syndromu, leukémie, lymfoproliferativních onemocnění, paraproteinémie, jaterního selhání, sekundárně u renální insuficience. Pro zubního lékaře jsou důležité trombocytopenie navozené léky, u kterých dochází k zásahům do trombocytárního metabolismu a bývají využity v antiagregační terapii. Nejvýznamnějším lékem vedoucím k trombocytopenii je kys. acetylsalicylová (dále ASK), působící ireverzibilní inhibicí cyklooxygenázy acetylací jejího aktivního centra, a negativně tak ovlivňující konverzi kyseliny arachidonové na cyklické endoperoxidy. Výsledkem je porucha agregace destiček, přetrvávající celou dobu života zasaženého trombocytu. Obdobný efekt má i většina klasických nesteroidních antiflogistik (NSA), jejich účinek je však obvykle vratný. Mezi další léky ovlivňující trombocytární funkce patří např. kortikosteroidy, dipyridamol, teofilin, aminofilin, penicilinová a cefalosporinová antibiotika, tricyklická antidepresiva, fenotiazid, antihistaminika, beta-blokátory, antagonisté kalcia, nitroglycerin, clofibrat, ticlopidin a jiné.

Získané poruchy z plazmatických příčin

Vyskytují se obvykle při jiné závažné chorobě, například jaterních poruchách či onkologických onemocnění. Oproti vrozeným poruchám mívají mnohočetné odchylky zasahující i více systémů hemostázy. Porucha se klinicky manifestuje vychýlením velmi nestabilní hemokoagulační rovnováhy nějakým podnětem, například operačním výkonem, virózou a podobně.

Nedostatek vitamínu K [3, 33] se může vyskytovat při podávání některých širokospektrých antibiotik, při nedostatečném příjmu vitamínu K potravou, dále při umělé parenterální výživě, ulcerózní kolitidě, celiakii a malabsorpčním syndromu, obstrukčním ikteru či po požití antagonistů vitamínu K. V tucích rozpustný vitamin K se vstřebává v tenkém střevě, jeho část je však syntetizována střevní flórou. Po perorálním podání se v plazmě objeví maximální hladina za 2 hodiny, k původní úrovni pak klesá v průběhu 2-3 dnů. Zásoby vitamínu K v organismu jsou poměrně malé, jejich obnova je však rychlá. Vitamin K katalyzuje karboxylaci zbytků kyseliny gama-glukonové plazmatických K-dependentních faktorů (FII, FVII, FIX, FX, proteinu C, S a Z), nutnou pro zajištění jejich funkce. Koagulační faktory tvořící se v nepřítomnosti vitamínu K (zvané PIVKA) nemohou samy zajistit řádný průběh hemostázy a dochází k vážnému krvácivému stavu. Laboratorně bývá prodloužen PT, aPTT až při těžších poruchách a snížení hladiny K-dependentních faktorů. Léčebně se podává vitamin K1, při řešení akutního krvácení čerstvě zmrazená plazma či koncentrát protrombinového komplexu.

Jaterní poruchy [2, 10, 18, 23, 27, 33] – v játrech se syntetizuje i odbourává většina koagulačních faktorů, inhibitorů koagulace a fibrinolýzy a fibrinolytických proteinů. Při těžkých jaterních poruchách tak bývají přítomny krvácivé projevy z poruchy syntézy bílkovin

omezující mimo jiné i syntézu koagulačních faktorů, spojené s trombocytopenií při hepatosplenomegalií (slezina zachytí až 90% cirkulujících destiček) a trombocytopeniemi. Poextrakční krvácení a následně spolykání krve může být příčinou vzniku nebo zhoršení již existující jaterní encefalopatie, kdy poškozená játra nemetabolizují zvýšené množství dusíkatých sloučenin vzniklých degradací krve v trávicím traktu. Laboratorní nález je závislý na typu poruchy, nejčastěji je prodloužen PT, někdy i aPTT, může být snížena i hladina fibrinogenu. Léčba krvácivého stavu je při jaterních poruchách problematická (např. vitamin K, čerstvě zmrazená plazma a koncentráty protrombinového komplexu, vždy ve spolupráci s hepatologem, resp. hematologem).

Onkologická onemocnění vykazují velmi různorodé poruchy hemostázy, vycházející z činnosti nádorových buněk, produkce nejrozličnějších látek modulujících hemostázu, z onkologické léčby postihující kostní dřeň a snižující tak počet trombocytů a z postižení jater léčbou či metastázami tumoru. Krvácivé projevy převažují především u leukémií a preleukemických stavů.

Ostatní získané krvácivé stavy z plazmatické příčin jsou etiologicky různorodé, např. paraproteinémie, urémie, syndrom diseminované intravaskulární koagulace (DIC).

Získané inhibitory hemokoagulace - tzv. cirkulující antikoagulantia jsou endogenně tvořené látky (většinou imunoglobuliny), zasahující na různé úrovni do procesu hemokoagulace. Některá mají charakter protilátek a vznikají důsledkem imunizace, jiná vznikají autoimunitním mechanismem buď idiopaticky, nebo na základě různých známých stavů (např. gravidita a šestinedělí, vysoký věk, některé léky) či následkem jiných patologických stavů imunity.

Antikoagulační a antiagregační léčba má zásadní význam v primární i sekundární prevenci tromboembolických příhod a tomu odpovídá i její široký dopad na zubní lékařství [14, 16, 29, 30, 33, 34, 38, 39, 40, 41, 42].

Antikoagulační léčba

Je používána při farmakologickém ovlivnění aktivity faktorů hemokoagulační kaskády a zabránění přeměny fibrinogenu na fibrin. Metoda brání především vzniku venózních trombů a využívají se k ní léčiva dvou skupin: hepariny a perorální antikoagulantia.

Heparinové přípravky ovlivňují především vnitřní systém koagulace. Heparinové přípravky bývají aplikovány hlavně parenterálně, častěji v průběhu hospitalizace.

Heparin - nemá vlastní antikoagulační efekt a působí až se svým kofaktorem antitrombinem III (ATIII). Standardní nefracionovaný heparin je řetězem mukopolysacharidů o velké molekulové hmotnosti. Působí jako inhibitor především FXa a trombinu, ale i FXII, FXI a FIX. Jeho účinnost je závislá na jeho afinitě k ATIII. K udržení účinné hladiny heparinu v plazmě je nutná kontinuální infúze nebo častá aplikace. Úroveň hemokoagulace se monitoruje pomocí aPTT (optimální hodnoty heparinovaného pacienta jsou 45–75 s, tedy 1,5–2,5 násobek normy), INR je nezměněno. Při nezvladatelném krvácení je možné účinek heparinu zrušit podáním antidota (protamin-sulfát). Indikací heparinu bývají prevence a léčba trombózy a tromboembolií, DIC, zamezení koagulace při hemodialýze. Na heparin bývají převáděni i nemocní léčení perorálními antikoagulantii při hospitalizaci nízkodávkovanou metodou tzv. miniheparinizace v dávkách 2–3x denně 5 000 m. j. heparinu (max. denní dávka při miniheparinizaci nepřekračuje 15 000 m. j.).

Nízkomolekulární hepariny – tzv. fracionované nízkomolekulární hepariny (LMWH = Low Molecular Weight Heparins) mají mnohem nižší molekulovou hmotnost a vykazují vyšší afinitu k ATIII. Jejich plazmatická hladina po podání je poměrně stabilní a tím odpadá nutnost nepřetržité monitorace aPTT. Podávají se obvykle subkutánně v 1-2 denních dávkách, v poslední době se tyto přípravky začínají podávat i ambulantně. Nemocní léčení profylaktickými dávkami LMWH nejsou po řádném ošetření extrakční rány ohroženi

výrazným krvácením. Indikace jsou totožné s heparinem. Obvyklé přípravky jsou např. nadroparin v různém dávkování (např. Fraxiparine inj.), dalteparin (Fragmin) v dávkování 2 500–10 000 m. j., enoxaparin (Clexane inj.) v dávkování 0,2-1 ml. Kombinovaným přípravkem s heparinovou frakcí s inhibicí koagulačních faktorů (především FXa) i agregace destiček je sulodexid v injekční i perorální formě (Vessel Due F cps. či inj.).

Perorální antikoagulancia se též označují jako kumaríny nebo antagonisté vitamínu K, neboť antagonizují jaterní syntézu koagulačních faktorů závislých na vitamínu K. Nástup jejich účinku je závislý i na fyziologickém odbourávání faktorů již přítomných v krvi v době nasazení léčiva. Proto se požadované úrovně antikoagulace dosahuje cca po 4 dnech, až když koncentrace již vytvořených faktorů klesne pod kritickou hodnotu. Stabilita jejich plazmatické hladiny se monitoruje tromboplastinovým testem (INR, Quickův test), interval monitorace INR bývá měsíc, resp. 6–8 týdnů u velmi dobře kontrolovaných pacientů. Dlouhodobá léčba perorálními antikoagulancii se indikuje jako profylaxe tromboembolické příhody při některých základních onemocněních s optimální hladinou INR 2,5, resp. 3,5 u mechanických chlopenních náhrad. Při náhlém přerušení antikoagulační léčby vzniká výrazné nebezpečí recidivy trombózy v důsledku tzv. rebound fenoménu. Léková interakce může nastat v kombinaci s léky ovlivňujícími funkci trombocytů (ASK, NSA) a s látkami s inhibičním účinkem na cytochrom P450 v játrech: např. azolová antimykotika, metronidazol, makrolidová a cefalosporinová antibiotika, ampicilin aj.) Jejich účinek naopak tlumí např. antacida, barbituráty, tyreostatika a potraviny s vysokým obsahem vitamínu K. Obvyklé přípravky jsou ethylbiskumacetat (Pelentan tbl.) a hlavně warfarin (Warfarin Orion 3 mg a 5 mg, případně Lawarin 2 a 5).

Při krvácivých projevech následkem předávkování perorálními antikoagulancii se ve vážných případech podává vitamin K1, nástup jeho účinku je však kolem 8 hodin. Při akutním krvácivém stavu se proto aplikují koncentráty FII, FVII, FIX a FX v i. v. infúzi. Podávání těchto antidot patří do rukou hematologa.

Antiagregační léčba

Antiagregační léčba je metoda farmakologického omezení trombocytární agregace tam, kde není zapotřebí ovlivnit plazmatickou koagulační kaskádu. Je indikována zejména u nemocných ohrožených intraarteriální trombózou (např. u pacientů po předchozích infarktech myokardu, po zavedení aortokoronárních bypassů, stavů po cévní mozkové příhodě, periferních uzávěrech tepen, žilních trombotických příhodách, u hypertenze aj.).

Nejrozšířenějším antiagregačním přípravkem je **kyselina acetylsalicylová (ASK)**, která ovlivňuje metabolismus kys. arachidonové ireverzibilní blokadou cyklooxygenázy 1 (COX-1), odpovědné za tvorbu destičkového tromboxanu A₂ (TXA₂) indukujícího agregaci. Zasažené trombocyty tak ztrácejí svou agregační schopnost po celou dobu životnosti. ASK zvyšuje účinek antikoagulancií a perorálních antidiabetik a naopak snižuje účinek zejména diuretik. Obvyklé přípravky jsou Anopyrin 30 a 100 mg a Godasal 100.

Indobufen inhibuje cyklooxygenázu v trombocytu reverzibilně [31]. V soudobé literatuře se ovšem vyskytují pochybnosti o jeho účinku [21]. Obvyklé přípravky: Ibustrin (v denní dávce 200–400 mg)

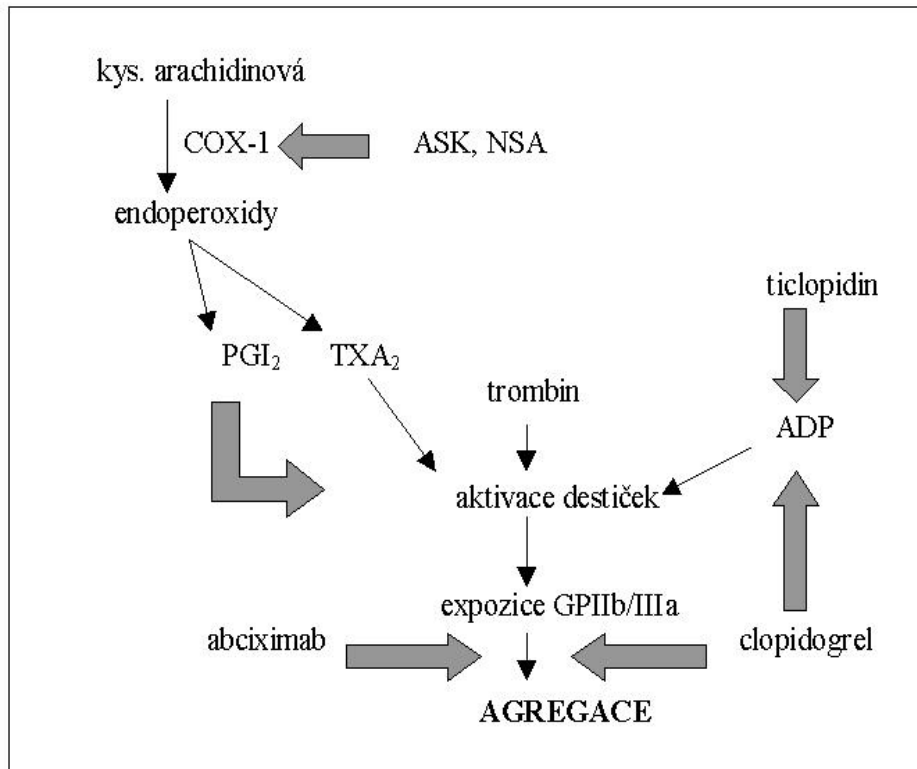
Dipyridamol blokuje destičkové fosfodiesterázy, působí odlišně od ASK. To umožňuje kombinaci přípravku s ASK ke zvýšení farmakologického efektu. Obvyklé přípravky jsou Persantin, Curantyl, Dipiridamol Belupo či Aggrenox (kombinovaný přípravek obsahující 200 mg dipyridamolu a 25 mg ASK v dávkování 2x denně).

Ticlopidin blokuje receptory pro ADP a inhibicí fosfolipázy C zamezuje agregaci trombocytů a brání interakci fibrinogen – krevní destička. Účinek je reverzibilní a nastupuje až za 3–4 dny po podání, trvá cca týden po vysazení léčiva. Zvyšuje antiagregační efekt kys. acetylsalicylové. Léčba ticlopidinem je poměrně nákladná, a indikuje se tak u nemocných

s intolerancí či rezistencí na ASK. Obvyklé přípravky jsou Ticlid, Tagren, APO-Tic, Ticlopidine Poli, Ticlopidin Ratiopharm, dávkování je 250 mg 2x denně.

Clopidogrel blokuje jako ticlopidin agregaci destiček indukovanou ADP, ale i transformaci GPIIb/IIIa destičkových receptorů do aktivního stavu (Schéma 1). Má méně nežádoucích efektů než ticlopidin a v dlouhodobém užívání se zdá být i bezpečnější. Obvyklé přípravky jsou Plavix a Iscover, dávkování: 75 mg 1x denně.

Schéma 1: Působení nejběžnějších antiagregancií (upraveno podle Penky): ADP – kys. adenosindifosforečná, ASK – kys. acetylsalicylová, COX-1 – cyklooxygenáza 1, GPIIb/IIIa – destičkové receptory, NSA – nesteroidní antiflogistika, PGI₂ – prostacyklin, TXA₂ – tromboxan A₂, tenké šipky – fyziologické působení, silné šipky – inhibice účinku.



Určitým způsobem destičkové funkce ovlivňují i některá jiná léčiva, která mezi antiagregancia neřadíme, např. obvyklá nesteroidní antiflogistika, nitráty, některé blokátory Ca kanálů či betablokátory.

Stomatologická péče u nemocných s krvácivými stavy [3, 22, 40, 41]

Hlavní zásady ošetření v zubní ordinaci

Pro stomatochirurgické ošetřování nemocných s nejrůznějšími krvácivými stavy jsou klíčové anamnéza, resp. dostatek informací o pacientově zdravotním stavu, řádné místní ošetření rány, ale i interdisciplinární spolupráce s pacientovými ošetřujícími lékaři, především praktickým lékařem, internistou či hematologem.

Anamnéza

Anamnéza musí být odebrána cíleně na problematiku krvácení, ale i související choroby a medikace, neboť pacient často nepovažuje za nutné zubnímu lékaři svá onemocnění (zdánlivě se zubním ošetřením nesouvisející) sdělit. Anamnézu je třeba aktualizovat pokaždé před všemi extrakcemi a ostatními chirurgickými výkony, neboť pacientův zdravotní stav se může měnit. Veškeré výsledky hemokoagulačních testů musí být co nejčerstvější.

Místní ošetření rány [4, 5, 16, 40]

Dokonalé místní zajištění rány je základem prevence krvácení po výkonu. Největší problém představují při ambulantním stomatochirurgickém ošetření rány extrakční, které většinou nelze po standardním vybavení zubu zcela uzavřít. Pro místní ošetření běžné extrakční rány u nemocného s krvácivým stavem lze použít následující metody: kompresi, suturu rány, aplikaci lokálních hemostatik (např. želatinové houby – Curaspon či Gelaspon, resorbovatelná hydrogenvápenatá sůl oxixelulózy – Traumacel, atelokolagenová hemostatická plst' - Hypro-Sorb, fibrinová pěna či trombin), fibrinových tkáňových lepidel, krycí desky či výplachy úst kys. tranexamovou.

Látky používané k celkovému stavění krvácení [40]

Tyto přípravky lze někdy použít k ovlivnění krvácení, obvykle profylakticky před výkonem. Některé lze použít v běžné ordinaci praktického zubního lékaře (např. vitamin K či etamsylát - Dicynone), jiné indikuje hematolog, např. antifibrinolytika (kys. paraaminomethyl benzoová či kys. tranexamová) nebo substituční léčbu náhradou chybějících koagulačních faktorů a destiček.

Obecné zásady ošetření

Při prvním patologickém krvácení z extrakční rány u pacienta, kde o krvácivém stavu nevíme, se doporučuje postupovat takto: TK a puls nám potvrdí či vyloučí hypertenzi. Pokud jsme extrakci neprovedli sami, je nutná revize lůžka (možná přítomnost granulace, radixu, cizího tělesa). Standardním účinným ošetřením je sutura extrakční rány po zavedení vstřebatelného hemostatika a stlačení tamponem ve skusu. Samotný tampon obvykle stačí, pokud zjistíme předchozí nadměrné vyplachování úst po extrakci. Důležitá je i pooperační péče stejná u všech krvácivých stavů (žádná fyzická námaha, resp. 2-3 dny klid na lůžku, tekutá strava, studené obklady). Neobjevíme-li místní příčinu krvácení, je třeba provést laboratorní vyšetření hemokoagulace k vyloučení příčiny celkové.

Stomatologická péče u nemocných s jednotlivými defekty hemokoagulace

Pro nemocné s těžkou a středně těžkou **hemofilii A a B** a těžší formou **von Willebrandovy choroby** je obvyklé stomatochirurgické ošetření za hospitalizace při substituci koncentráty chybějících faktorů a důkladném lokálním zajištění rány suturou a tkáňovým lepidlem, eventuálními výplachy úst kys. tranexamovou [9]. Nemocní s lehkou formou hemofilie bývají někdy ošetřováni ambulantně, opět s důsledným zajištěním operační rány. O nutnosti substituce faktoru rozhoduje hematolog.

Častá malhygiena vyvolaná obavami z krvácení při čištění chrupu a strachu ze zubního ošetření vede ke krvácení z chronicky zanícené gingivy a ke zvýšené potřebě zubních extrakcí. K základním pilířům stomatologické péče tak patří důsledná edukace ústní hygieny a pravidelný recall. Při nechirurgickém zubním ošetření lze použít všech standardních konzervačních a endodontických metod. Klade se důraz na maximální opatrnost a zabránění i minimálního poranění měkkých tkání. Je třeba omezit místní infiltrační anestézii. Odstraňování zubního kamene se provádí šetrně ručními nástroji. V případě nutnosti je i při standardním nechirurgickém ošetření chrupu nasazena substituční léčba chybějícího faktoru. Mandibulární anestézie je kontraindikována a nahrazuje se anestézií celkovou. [8, 28, 35, 44]

Obdobně jako u hemofilie je třeba modifikovat i stomatologické ošetřování nemocných s **defekty ostatních koagulačních faktorů**, vždy podle závažnosti onemocnění a rizika krvácení.

Onemocnění krevních destiček mívají různou míru závažnosti a rizika krvácení při stomatochirurgickém ošetření. U **trombocytopenií** lze počet destiček stanovit základním vyšetřením, při hodnotách trombocytů vyšších než $80 \cdot 10^9/l$ krve je možné nemocného ošetřit bez většího omezení, při hodnotách nižších lze pacienta ošetřit chirurgicky, ovšem na specializovaném pracovišti při důkladném místním ošetření rány. Stav pod $30 \cdot 10^9/l$ krve již

vyžadují substituci trombocytů při krvavých výkonech a opatrnost při běžném zubním ošetření, neboť sebemenší poranění je obtížně zastavitelné.

U **trombocytopatií**, jejichž diagnostika a stanovení míry postižení jsou obtížnější, je třeba postupovat individuálně podle doporučení hematologa.

U nemocných s **těžkou jaterní poruchou** je nutné před stomatochirurgickým ošetřením znát stav hemokoagulace (INR, resp. PT, dále aPTT a počet trombocytů). Výkony musí být provedeny s minimální traumatizací tkání. Je třeba vyvarovat se spolykání krve při výkonu pro riziko zhoršení jaterní encefalopatie. Pacienti s těžkou hepatopatií jsou stomatochirurgicky ošetřováni za hospitalizace, v úzké spolupráci s hepatologem a hematologem. Po substituci čerstvě zmraženou plazmou event. trombocytárním nálevem se provede chirurgický výkon, zajištěný místně hemostatiky, nejlépe tkáňovým lepidlem. [2, 18, 26, 27, 28, 34]

U **antiagregační léčby** [28, 35, 41] nebývá krvácení při chirurgických výkonech a po nich významné. Přerušení antiagregace před ambulantním stomatochirurgickým výkonem není opodstatněné a riziko krvácení lze eliminovat místním ošetřením rány suturou či běžnými lokálními hemostatiky.

U **antikoagulační léčby** [11, 12, 15, 28, 41] je v zubním lékařství je léta všeobecně akceptováno, že při hodnotách INR do 1,5 je možné provádět jakékoliv stomatologické výkony včetně extrakcí. Pohled na chirurgické ambulantní výkony při INR vyšším než 1,5 se ovšem liší. Při snížení antikoagulace na INR 1,5 se minimalizuje riziko krvácení po extrakcích a ostatních stomatochirurgických výkonech, ale zvyšuje se riziko vzniku tromboembolických komplikací [16]. Proto se v posledních létech objevuje tendence provádět chirurgické výkony u těchto nemocných bez modulace antikoagulační léčby, jen s dokonalým místním zajištěním rány i u nás. Extrakční rány se zajišťují suturou, lokálními hemostatiky (např. želatinové pěny nebo oxycelulózy) a tkáňových lepidel. Poměrně efektivní a levnou metodou zábrany poextrakčního krvácení je kombinace klasického místního zajištění rány a výplachů úst kys. tranexamovou.

Alternativou standardního stomatochirurgického ošetření při nepřerušené antikoagulační léčbě je převedení pacienta na heparinové preparáty, obvykle za hospitalizace. V poslední době se tato metoda začíná provádět i ambulantně. Příprava k chirurgickému výkonu se provede tak, že 4–6 dní před plánovaným výkonem se vysadí warfarin, den před výkonem se zkontroluje PT a při hodnotách nižších než INR 1,5 se začíná podávat nízkomolekulární heparin v profylaktických dávkách. Po výkonu se opět nasadí warfarin a po dosažení terapeutických hodnot PT se léčba heparinovými přípravky ukončí. Rány je nutné opět zajistit suturou a lokálními hemostatiky, event. tkáňovými lepidly.

Ostatní poruchy hemokoagulace jsou méně časté a stomatologické ošetření těchto nemocných se řeší individuálně případ od případu, obvykle na specializovaných pracovištích v úzké spolupráci s hematologem, u nádorových onemocnění i s onkologem či hematoonkologem. U onkologických pacientů stojí v popředí trombocytopenie a stomatochirurgický výkon se podle situace odloží do zvýšení počtu destiček nebo se urgentní výkon provede za substituce trombocytů. Přístup k ošetření je podobný nenádorovým trombocytopeniím. U pacientů hemodialyzovaných, pokud jsou heparinizováni, se z hlediska krvácení může výkon provést druhý den po dialýze, kdy je heparin již metabolizován. Extrakční rána se opět zajistí suturou a hemostatiky.

Metodika a materiál

Do studie jsme v letech 2002–2006 zařadili celkem 737 ošetřených na ambulanci ústní chirurgie Stomatologické kliniky FN v Plzni a ve vlastním nestátním zdravotnickém zařízení. Pacienty jsme řadili při plánování výkonu do tří skupin. První skupinu tvořili nemocní s perorální antikoagulační léčbou (skupina AK), druhou nemocní s léčbou antiagregační (skupina AA) a do třetí – kontrolní skupiny jsme zařadili pacienty zdravé (skupina Z). Pacienti všech tří skupin byli předem poučeni o před- i pooperačním léčebném režimu a pozváni 5. až 7. den po výkonu ke kontrole ran. Anamnestická data, charakter výkonu, počet a druh extrahovaných zubů a výsledky kontrolního pohovoru i vlastní kontroly rány a okolních tkání jsme zanesli u každého ošetřeného do protokolu.

Původně zamýšlenou součást naší studie, hodnotící krvácivé komplikace u pacientů s ostatními chorobami s postižením hemokoagulace, jsme z důvodu nízkých počtů ošetřených v průběhu sledování opustili a závěry pro praxi vyhodnotili pouze na základě našich obecných zkušeností a literárních zdrojů.

Tab. 1.: Celkové počty pacientů jednotlivých skupin (legenda: Σ – celkem, M – muži, Ž – ženy)

Skupina	Původní počet			Vyřazení pro porušení metodiky	Vyřazení s ostatními chir. výkony	Konečný počet sledovaných		
	Σ	M	Ž			Σ	M	Ž
AK	288	161	127	169	20	99	45	54
Warfarin	277	155	122	163	20	94	45	49
Lawarin	5	2	3	2	-	3	-	3
Pelentan	6	4	2	4	-	2	-	2
AA	206	139	67	35	22	149	106	43
Anopyrin	186	125	61	32	18	136	96	40
Acylpyrin	3	2	1	1	1	1	1	-
Godasal	17	12	5	2	3	12	9	3
<i>Antiagregancia bez ASK:</i>								
<i>Plavix</i>	8	7	1	8	-	-	-	-
<i>Ibustrin</i>	25	14	11	25	-	-	-	-
<i>Ticlid, APO-Tic</i>	4	1	3	4	-	-	-	-
<i>Vessel due</i>	6	3	3	6	-	-	-	-
<i>Celkem bez ASK</i>	43	25	18	43	-	-	-	-
Celkem AK + AA:	537	325	212	247	42	248	151	97
Z	200	85	115	40	-	160	74	86
Celkem všech	737	410	327	244	42	408	225	183

Skupina s perorální antikoagulační léčbou (AK)

Nemocní této skupiny užívali dlouhodobě perorální antikoagulans warfarin (přípravky Warfarin Orion 3 mg a 5 mg, případně Lawarin 2 a 5), zcela výjimečně etylbiskumacetát (Pelentan) v dávkování, při kterém individuálně dosahovali potřebné hladiny antikoagulace.

Z této skupiny původně vybraných 288 ambulantně ošetřených nemocných byli postupně vyřazeni všichni, kteří podle anamnézy sami nebo na doporučení ošetřujícího lékaře antikoagulační léčbu v souvislosti s plánovaným stomatologickým výkonem přerušili či snížili hladinu INR pod 1,6 nebo byli převedeni na nízkomolekulární hepariny, případně u nich byla extrakční rána primárně ošetřena pomocí tkáňového lepidla. Byli vyřazeni i ti, kteří do 2 týdnů před výkonem a v průběhu hojení užívali léčivo ovlivňující hemostázu nebo udali požití potravin ovlivňujících hemokoagulaci. Ve skupině byli vyřazeni i ti pacienti, u kterých došlo v průběhu sledování k porušení metodiky. Ve sledované skupině AK tak k vyhodnocení zůstalo 99 ošetřených ve věku od 22 do 89 let (průměr 64,7 let), z toho 45 mužů a 54 žen.

U pacientů skupiny AK bylo v místním znecitlivění extrahováno celkem 199 zubů od 1 do 11 zubů na jednoho ošetřeného v jedné návštěvě. Větší počet extrakcí (5 a více zubů) byl proveden pouze u nemocných s INR pod 2,0. Hladina antikoagulace v době výkonu se pohybovala v hodnotách INR 1,6–3,0 (průměr 2,05). Extrakce byly provedeny standardním způsobem s exkochleací případných granulací, rány byly vždy místně ošetřeny želatinovou houbou (Curaspon Dental) s matracovým stehem vstřebatelným šicím materiálem. Pro případ závažné krvácivé komplikace bylo připraveno tkáňové lepidlo Tissucol. Při sledování všech tří skupin ošetřených jsme rozdělili extrahované zuby do kategorií „řezáky a špičáky“, „premoláry“ a „moláry“ vzhledem k předpokladu, že velikost extrakční rány ovlivňuje následné krvácení.

Skupina s antiagregační léčbou (AA)

Nemocní v této skupině dlouhodobě užívali v běžném dávkování obvyklá antiagregancia, především přípravky obsahující kys. acetylsalicylovou (Anopyrin 30 mg a 100 mg a Godasal 100).

Ze skupiny AA (původně 206 nemocných) byli vyřazeni pacienti, kteří sami nebo na výzvu některého lékaře vysadili užívání antiagregancií před výkonem či v průběhu hojení a ti, u kterých v průběhu sledování došlo k porušení metodiky. Ke konečnému vyhodnocení zůstalo ve skupině pacientů s antiagregační léčbou 149 ošetřených ve věku od 41 do 93 let (průměr 65,4 roku), z toho 106 mužů a 43 žen.

U nich bylo opět v místním znecitlivění extrahováno celkem 347 zubů od 1 do 7 zubů na jednoho ošetřeného. Extrakce byly provedeny standardním způsobem a rány byly po exkochleací případných granulací vždy místně ošetřeny matracovým stehem vstřebatelným šicím materiálem.

Kontrolní skupina zdravých pacientů (Z)

Pacienti skupiny Z (celkem 200 ošetřených) byli vybráni náhodně počítačem podle čísel pojištěnce. Ze skupiny byli vyřazeni všichni ti, jejichž případné základní onemocnění by mohlo zkreslit výsledky poextrakční hemostázy, a ti, kteří podle anamnézy užívali do dvou týdnů před výkonem a týden po výkonu léčivo ovlivňující hemostázu. V kontrolní skupině Z zůstalo k závěrečnému vyhodnocení 160 ošetřených ve věku od 19 do 83 let (průměr 51,1 roku), z toho 74 mužů a 86 žen.

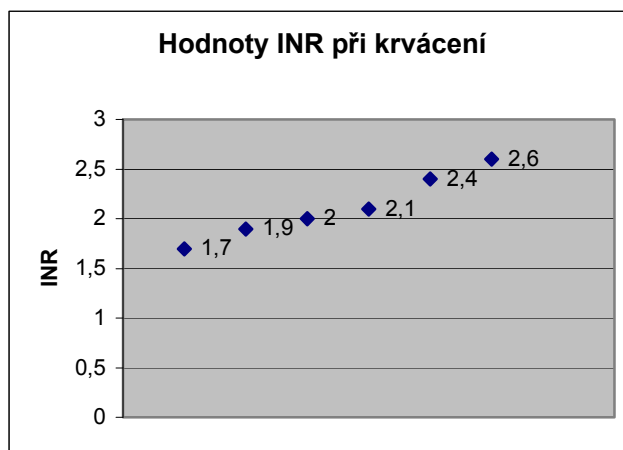
U pacientů skupiny Z bylo extrahováno v místní anestézii celkem 316 zubů, od 1 do 7 zubů na jednoho ošetřeného. Extrakce byly opět provedeny standardním způsobem s exkochleací případných granulací, rány nebyly místně ošetřeny suturou ani lokálním hemostatikem.

Výsledky

Vyhodnocení skupiny AK

Ve skupině AK došlo k poextrakční krvácivé komplikaci celkem u 6 osob (0 mužů, 6 žen) při hodnotách INR 1,7–2,6 tj. průměrně 2,12 (Graf 1). Komplikace nastala celkem u 6 extrakčních ran (3 v HČ a 3 v DČ), ve všech případech po extrakci moláru. Průměr krvácivých komplikací činil v přepočtu na všechny ošetřené pacienty skupiny 6,06 % (3,03 % v HČ a 3,03 % v DČ), v přepočtu na extrahované zuby ve skupině pak 3,02 % (1,51 % v HČ a 1,51 % v DČ). Tyto výsledky jsou uvedeny v Tab. 2.

Graf 1: Hodnoty INR při poextrakčním krvácení



Ke krvácivým komplikacím došlo v intervalu 18–70 hodin po extrakci (průměrně 36,3 hodiny), krvácení ustalo v 1 případě spontánně, než se pacient dostavil na ošetření, ve 4 případech bylo zastaveno kompresí s oxycelulózovým místním hemostatikem Traumacel P na tamponu v zákusu a v jednom případě jsme provedli resuturu rány po zavedení oxycelulózových čepů Traumacel D do lůžka a následné kompresi. Ošetření krvácivé komplikace bylo vždy doplněno domácí péčí s výplachy 5 % roztokem kys. tranexamové.

Tab. 2: Počet krvácivých komplikací ve skupině AK

Lokalizace	Krvácení		Průměr na pacienta	Průměr na extrahované zuby	Průměr na extrahované zuby v dané čelisti
	Osob	Zubů			
Horní čelist	3	3	3,03 %	1,51 %	2,70 %
Řezáky, špičáky	0	0	-	-	-
Premoláry	0	0	-	-	-
Moláry	3	3	3,03 %	1,51 %	2,70 %
Dolní čelist	3	3	3,03 %	1,51 %	3,41 %
Řezáky, špičáky	0	0	-	-	-
Premoláry	0	0	-	-	-
Moláry	3	3	3,03 %	1,51 %	3,41 %
Celkem	6	6	6,06 %	3,02 %	-

Počet osob vyřazených pro úplné vysazení nebo snížení efektivní antikoagulační léčby o své vůli, případně na doporučení svého ošetřujícího lékaře (celkem 34% původní skupiny) ukazuje, jak hluboko je, dnes již obsolentní, způsob léčby s přerušením antikoagulace v naší zemi zakořeněn. Ošetřující lékař byl vždy orněn, že plánované extrakce mohou být z našeho hlediska provedeny až do hladiny INR 3,0.

Vyhodnocení skupiny AA

Ve skupině AA došlo k poextrakční krvácivé komplikaci celkem u 11 osob (8 mužů, 3 ženy). Komplikace nastala celkem u 11 extrakčních ran (6 v HČ a 5 v DČ), z toho dvakrát po extrakci řezáku, dvakrát po extrakci premoláru a v 7 případech po extrakci moláru. Průměr krvácivých komplikací činil v přepočtu na všechny ošetřené pacienty skupiny 7,38 % (4,03 % v HČ a 3,36 % v DČ), v přepočtu na extrahované zuby ve skupině pak 3,17 % (1,73 % v HČ a 1,44 % v DČ). Tyto výsledky jsou uvedeny v Tab. 3. Osob vyřazených pro úplné vysazení antiagregační léčby o své vůli nebo na doporučení ošetřujícího lékaře bylo pouze 14.

Ke krvácivým komplikacím došlo v intervalu 5–48 hodin po extrakci (průměrně 24,9 hodiny), krvácení jsme ve všech případech zastavili kompresí s oxycelulózovým místním hemostatikem Traumacel P na tamponu v zákusu. Ošetření krvácivé komplikace bylo opět doplněno domácí péčí s výplachy 5 % roztokem kys. tranexamové.

Tab. 3: Počet krvácivých komplikací ve skupině AA

Lokalizace	Krvácení		Průměr na pacienta	Průměr na extrahované zuby	Průměr na extrahované zuby v dané čelisti
	Osob	Zubů			
Horní čelist	6	6	4,03 %	1,73 %	3,21 %
Řezáky, špičáky	1	1	0,67 %	0,29 %	0,53 %
Premoláry	1	1	0,67 %	0,29 %	0,53 %
Moláry	4	4	2,68 %	1,15 %	2,14 %
Dolní čelist	5	5	3,36 %	1,44 %	3,13 %
Řezáky, špičáky	1	1	0,67 %	0,29 %	0,63 %
Premoláry	1	1	0,67 %	0,29 %	0,63 %
Moláry	3	3	2,01 %	1,51 %	1,88 %
Celkem	11	11	7,38 %	3,17 %	-

Vyhodnocení skupiny Z

Ve skupině Z došlo k poextrakční krvácivé komplikaci celkem u 7 pacientů (5 mužů, 2 ženy). Komplikace nastala u 9 extrakčních ran (7 v HČ a 2 v DČ), z toho jedenkrát po extrakci řezáku, jedenkrát po extrakci premoláru a v 7 případech po extrakci moláru. Průměr krvácivých komplikací činil v přepočtu na všechny ošetřené pacienty skupiny 4,38 % (3,13 % v HČ a 1,25 % v DČ), v přepočtu na extrahované zuby ve skupině pak 2,85 % (2,22 % v HČ a 0,63 % v DČ). Tyto výsledky jsou uvedeny v Tab. 4.

Ke krvácivým komplikacím došlo v intervalu 4–24 hodin po extrakci (průměrně 11,4 hodiny), krvácení jsme ve všech případech zastavili suturou lůžka matracovým stehem po vložení oxycelulózového čípku (Traumacel D) a následnou kompresí s hemostatikem Traumacel P na tamponu v zákusu.

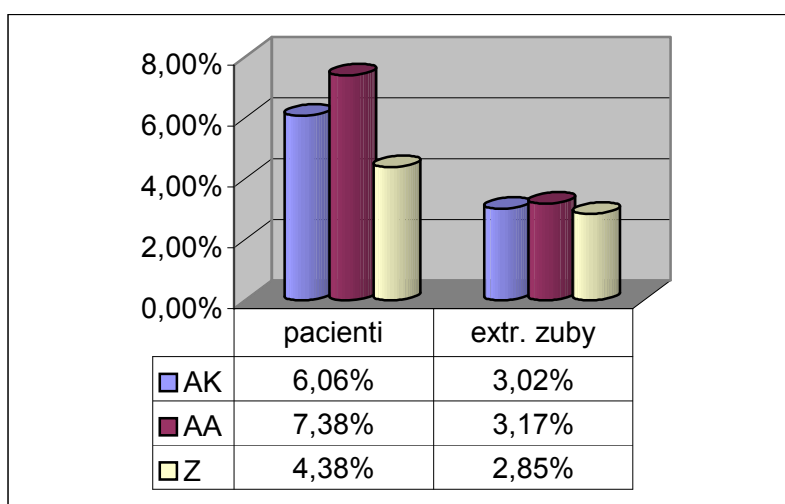
Tab. 4: Počet krvácivých komplikací ve skupině Z

Lokalizace	Krvácení		Průměr na pacienta	Průměr na extrahované zuby	Průměr na extrahované zuby v dané čelisti
	Osob	Zubů			
Horní čelist	5	7	3,13 %	2,22 %	3,61 %
Řezáky, špičáky	1	1	0,63%	0,32 %	0,52 %
Premoláry	0	0	-	-	-
Moláry	4	6	2,50%	1,90%	3,09 %
Dolní čelist	2	2	1,25%	0,63 %	1,64 %
Řezáky, špičáky	0	0	-	-	-
Premoláry	1	1	0,63%	0,32 %	0,82 %
Moláry	1	1	0,63%	0,32 %	0,82 %
Celkem	7	9	4,38 %	2,85%	-

Vzájemné porovnání skupin

Porovnáním poměrů počtu krvácivých komplikací po vybavení zubů v jednotlivých skupinách ošetřených pacientů jsme nenalezli významné rozdíly ani v přepočtu komplikací na počet ošetřovaných osob ani v přepočtu na množství extrahovaných zubů v jednotlivých skupinách (Graf 2). Po statistickém vyhodnocení těchto výsledků pomocí Fisherova exaktního testu pro čtyřpolní tabulky nebyla ve vzájemném porovnání výsledků nalezena statistická významnost ($p < 0,05$).

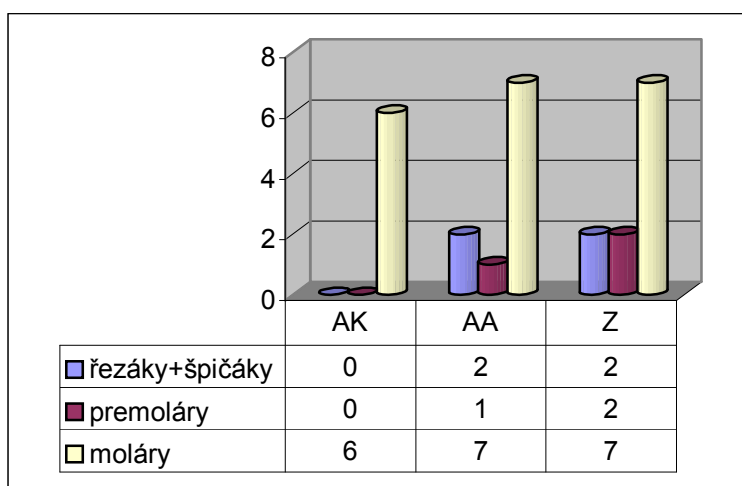
Graf 2: Procentuální zastoupení krvácivých komplikací z počtu pacientů a extrahovaných zubů u jednotlivých skupin (výsledky Tab. 2, 3 a 4)



Nejvíce krvácivých komplikací jsme podle očekávání zaregistrovali po extrakcích molárů obou čelistí, a to ve všech sledovaných skupinách (Graf 3), počty komplikací u stoliček obou čelistí byly srovnatelné. Větší četnost krvácení po vybavení molárů lze vysvětlit rozsáhlejší extrakční ránou a často i déletrvajícím výkonu ve srovnání se zuby jednoduše vytrženými. Nejvyšší počet poextrakčního krvácení u molárů jsme zaznamenali ve skupině AK (10,17% oproti 6,31% a 5,51% ve skupině AA, resp. Z).

Po statistickém vyhodnocení krvácivých komplikací po extrakci molárů ve skupině AK (10,17%) oproti skupině AA a Z (6,31%, resp. 5,51%) pomocí Fisherova exaktního testu pro čtyřpolní tabulky nebyla v jejich porovnání nalezena statistická významnost ($p < 0,05$). V porovnání s množstvím krvácivých komplikací po extrakci jiných zubů než molárů ve skupině AK (0,00 %) s počtem komplikací po extrakci molárů ve skupině AK byl nalezen statisticky významný rozdíl na hladině významnosti $p = 0,001$. V porovnání krvácivých komplikací po extrakci řezáků, špičáků a premolárů ve skupinách AA a Z (podle Tab. 3 a 4) s počtem komplikací po extrakci molárů ve stejných skupinách jsme našli statistickou významnost na hladině $p = 0,05$. Tyto výsledky v našich sestavách potvrzují domněnku, že větší riziko poextrakčního krvácení je obecně po vybavení molárů než ostatních zubů.

Graf 3: Počet krvácivých komplikací u jednotlivých skupin zubů (výsledky Tab. 2, 3 a 4)



Závěry studie

Vyhodnocením všech výsledků a statistického zpracování jsme dospěli k následujícím závěrům:

1. Značné množství pacientů s perorální antikoagulační léčbou nerespektuje indikované doporučení zubního lékaře nevysadit před plánovanou extrakcí antikoagulancia. Obdobně přání zubního lékaře často nerespektují ani ošetřující praktičtí lékaři a internisté.
2. Počet poextrakčních krvácivých komplikací se při adekvátně ošetřené ráně u nemocných s perorální antikoagulační léčbou (v rozmezí INR 1,6 – 3,0), nemocných s antiagregační léčbou kys. acetylsalicylovou a pacientů zdravých významně neliší.
3. Hodnota INR v době extrakce a po ní zřejmě nepředurčuje míru rizika krvácivé komplikace.
4. Riziko poextrakční krvácivé komplikace je významně vyšší po vybavení moláru oproti extrakci ostatních zubů, a to bez ohledu na to, zda pacient v době extrakce užívá perorální antikoagulancia, kyselinu acetylsalicylovou nebo je bez jakékoliv medikace modulující hemokoagulaci.

Diskuse

Vrozené poruchy hemokoagulace

U hemofilií se literární zdroje vesměs shodují na potřebě provádění orofaciálních chirurgických výkonů na stomatologickém lůžkovém oddělení vždy ve spolupráci s hematologickým pracovištěm, obvykle s doplněním použití tkáňových lepidel [5, 6, 22, 40,44] a výplachy ústní dutiny kys. tranexamovou [9]. Ve vztahu k praktickému zubnímu lékaři upozorňují na potřebu důsledné preventivní péče a instruktáže o řádné ústní hygieně, jako základní profylaxi většiny chirurgických výkonů. V možnostech praktického zubního lékaře jsou standardní konzervační a endodontické metody ošetření s důrazem na vyvarování se jakéhokoliv poranění při preparaci, nasazování matric, proniknutí kořenového nástroje přes apex a podobně. Tyto závěry jsou v souladu i s našimi zkušenostmi.

Antikoagulační léčba

Většina současných autorů připouští provedení extrakcí při vyšších hodnotách INR. Giglio [17] považuje pro jednotlivé extrakce zubů za přijatelnou hodnotu až 4,0. Tam, kde lze očekávat střední krvácení (např. vícečetné extrakce nebo chirurgická extrakce třetího moláru), by měla být antikoagulační terapie snížena s ohledem na riziko pro pacienta, a v případech, kdy se očekává krvácení výrazné, doporučuje antikoagulaci upravit na $INR < 3,0$. Při hodnotách $INR > 5,0$ by chirurgický výkon neměl být prováděn vůbec. Scully doporučuje jako horní hranici u jednotlivých chirurgických výkonů $INR 3,5$ [38]. Obdobné názory má Rahn [37], považující za možné extrakce zubů při $INR 3,0-4,5$. Pro rozsáhlejší chirurgická ošetření (parodontální chirurgii, plastiku vestibula apod.) doporučuje upravit INR na $1,5-2,5$. Chestnutt a Gibson [20], Peterson [35] a Cawson a Odell [13] jsou opatrnější a považují pro invazivní stomatologické ošetření za ideální hodnotu $INR < 2,5$ (resp. $2,0-3,0$). Doporučují omezit počet extrakcí v jedné návštěvě.

Všichni autoři vždy kladou zásadní důraz na kvalitu místního ošetření rány hemostatiky, eventuálně plastovou krycí pooperační deskou [13, 17, 20, 28, 35]. Většina z nich doporučuje u extrakcí při nesnížené antikoagulační léčbě výplachy úst kys. tranexamovou [9, 13, 16, 17, 28, 38]. Při frekvenci výplachů 4 x 2 minuty denně je zajištěna v ústní dutině koncentrace kys. tranexamové zcela dostačující k účinnému antifibrinolytickému efektu.

Někteří autoři preferují před plánovanou extrakcí převod z perorálních antikoagulancií na nízkomolekulární hepariny [38]. Domníváme se však, že tato metoda z medicínského pohledu bezesporu plně akceptovatelná, je i za ambulantní aplikace nízkomolekulárních heparinů při extrakcích v běžné terénní ordinaci obtížněji proveditelná, zejména pro nedostatek zkušeností praktických zubních lékařů a obtížnější mezioborovou komunikaci v terénu. Literární odkazy na poextrakční krvácení po aplikaci heparinových přípravků vesměs chybí.

Tuzemské literární odkazy ve skriptech nebo časopisech se držely varianty s výrazným omezením účinnosti antikoagulační léčby [1, 32, 36], tyto názory dnes již ale nejsou zcela aktuální. V posledních letech se z našich autorů věnoval problematice antikoagulovaných nemocných především Ščigel [41], považující za bezpečné jednotlivé extrakce do $INR 2,5$ bez zvláštních opatření, v rozmezí $INR 2,5-3,0$ pak při zajištění extrakční rány místními hemostatiky v kombinaci s výplachy úst kys. tranexamovou. Mnohočetné a chirurgické extrakce považuje při dokonalém zajištění rány a vyplachování úst kys. tranexamovou za bezpečné do hladiny $INR 2,5$. Obdobné názory má i Bartáková [7], při mnohočetných extrakcích či rozsáhlejších chirurgických výkonech však jednoznačně doporučuje hospitalizaci.

I my se v souladu s vlastními poznatky domníváme, že pro menší výkony (např. extrakce 1- 2 zubů) v běžné terénní ambulantní praxi zcela přijatelná hodnota INR < 2,5. Zkušený ošetřující si může dovolit takové extrakce do hodnoty INR 3,0 nebo výjimečně i vyšší. Při řádném lokálním zajištění ran běžnými prostředky se prakticky neseťkáváme s vyšším výskytem krvácivých komplikací než u pacientů bez antikoagulační terapie. Použití desky ke stavění krvácení či tkáňových lepidel či převod na nízkomolekulární hepariny rezervujeme pro rozsáhlejší výkony nebo závažnější koagulopatie. Je bezesporu snazší výkon provést při snížené hladině antikoagulace, kdy operační pole bývá přehlednější, ošetření jednodušší a rychlejší a nehrozí riziko urgentního řešení krvácení v mimopracovní době. Domníváme se však, že na problematiku antikoagulační léčby je třeba hledět více pohledem medicínským a respektovat tak zdraví a zájmy pacienta. Z výsledků naší studie lze dovozovat, že riziko poextrakčního krvácení hrozí v podstatě u každého ošetřeného bez ohledu na souběžnou antikoagulační nebo antiagregační terapii, tedy i u osob zdravých. V tom nám dává za pravdu například Wahl, který dokonce ve své rozsáhlé studii zahrnující 2 400 výkonů nenalezl rozdílů v krvácení po stomatologických výkonech mezi pacienty dlouhodobě užívajícími perorální antikoagulační a pacienty s normálními hemokoagulačními poměry [43]. Naše soubory jsou bezpochyby několikanásobně menší, výsledky přesto vykazují určitou podobnost.

Odhadnout předem riziko krvácení po standardní extrakci je obtížné. Podle literárních odkazů korelaci mezi hodnotou INR a očekávaným pooperačním krvácením nelze pevně stanovit [19]. To je v souladu s výsledky naší studie, kdy krvácení nastalo při INR v rozmezí 1,7–2,6. Po extrakcích při vyšší hladině však ke komplikaci nedošlo. Výsledky naší studie ukazují, že riziko poextrakčního krvácení lze očekávat spíše po vybavení molárů oproti ostatním skupinám zubů. Tento závěr má platnost spíše obecnou, tedy i pro pacienty klinicky zdravé.

Antiagregační léčba

Problematika poextrakčního krvácení v souvislosti s antiagregační léčbou je v dostupné literatuře diskutována poměrně málo, zřejmě i proto, že nepředstavuje tak obávané riziko jako terapie antikoagulační. Scully a Wolff [38] považují za bezpečné jednoduché extrakce 1 – 3 zubů, pokud pacient užívá maximálně 100 mg kys. acetylsalicylové denně. Kladou však důraz na řádné zajištění extrakční rány suturou a lokálními hemostatiky.

Doporučení pro praxi

Na základě naší studie, praktických zkušeností získaných při dlouholetém ošetřování pacientů se zdravotním rizikem a studia literatury jsme připravili doporučení pro ošetřování nemocných s poruchou hemostázy v ordinaci praktického zubního lékaře. Většinu těchto závěrů jsme již publikovali v monografii Bartáková, V., Houba, R., Zemen, J.: Rukověť zubního lékaře – ošetřování pacientů s komplikujícím zdravotním stavem (Praha: Česká stomatologická komora 2005, s. 69 – 77).

Záměrem práce bylo stanovit doporučení pro terénní ordinaci praktického zubního lékaře při stomatologickém ošetřování pacienta s poruchou hemokoagulace. Proto jsme rozdělili krvácivé stavy do dvou skupin: na stavy obvykle ošetřitelné v běžné zubní ordinaci a stavy přesahující její možnosti, tedy ošetřitelné ve specializovaném (nemocničním) zařízení. Toto rozdělení nelze brát absolutně. Vždy záleží na aktuálním zdravotním stavu nemocného, na vybavení, možnostech a zkušenostech ošetřujícího a podobně. Obdobně nelze brát absolutně ani obsah jednotlivých doporučení, neboť hlavní objekt medicíny – pacient – je veličina proměnná.

Krvácivé stavy obvykle ošetřitelné v běžné zubní ordinaci

Charakteristika:

- onemocnění a stavy nepřesahující větší riziko krvácení, především trombocytopenie po antiagregační terapii, trombocytopenie v hodnotách destiček $> 80 \cdot 10^9/l$ krve, perorální antikoagulační léčba při hladinách INR $< 2,5$, heparinizovaní nemocní po odeznění účinku antikoagulancia, hepatopatie bez trombocytárních poruch a ostatní onemocnění do 2,0 INR, lehké stavy v. Willebrandovy choroby, vaskulopatie
- závažnost většiny krvácivých stavů lze zjistit základním vyšetřením hemokoagulace: protrombinový čas (INR, Quickův test), aPTT, počet trombocytů aj.
- uvedená onemocnění se nesmí kombinovat, pacient nesmí užívat léky zasahující hemokoagulaci v jiném místě jejího systému
- možnost chirurgického ošetření v běžné zubní praxi může být limitováno ostatními pacientovými chorobami bez ohledu na stav hemokoagulace

Zásady ošetřování v zubní praxi:

- většina pacientů s antikoagulační terapií je při určité modifikaci postupu ošetřitelná v běžné zubní ordinaci. Je to pro pacienta méně stresující, nezatěžuje jej zbytečným cestováním, z hlediska zdravotního pojištění je postup ekonomičtější.
- znát aktuální hodnotu hemokoagulačních vyšetření, příčinu a princip krvácivého stavu.
- krvácivý stav může být projevem jiného onemocnění (antitrombotická léčba z kardiovaskulárních příčin, hepatopatie a pod.), výkon je třeba posuzovat i ze strany případného základního onemocnění
- na krvácivé výkony musí být lékař vybaven dostatečnými zkušenostmi i perzónálně a technicky
- infiltrační a intraligamentární anestézie jsou možné, vyhýbat se anestézii mandibulární u antikoagulovaných pacientů a nemocných s koagulopatiemi, neaplikovat i.m. injekce. Volba anestetika podle základního onemocnění.
- **extrakce** provádět vždy šetrně, bez traumatizace okolních tkání a zhmoždění lůžka. Riziko krvácení po extrakci molárů je vyšší než u jednokořenových zubů:
 - o antiagregační léčba: vysazení ireverzibilně působícího léku méně než 5-7 dní před výkonem nemá význam, i bez vysazení lze bezpečně extrahovat při místním zajištění rány. Obdobně postupovat i u poruch způsobených nesteroidními antiflogistiky.
 - o perorální antikoagulační léčba: při INR do 2,5 nepřerušovat antikoagulační terapii, možné extrakce 1-2 zubů při řádném zajištění extrakční rány. Vícečetné extrakce rozdělit do více návštěv, kde to nelze – odeslat na specializované pracoviště. Při vyšší hodnotě INR upravit s internistou antikoagulaci na hladinu kolem 2,0 a extrahovat jako v předešlém případě nebo odeslat na specializované pracoviště. Neaplikovat v zubní ordinaci vitamin K.
 - o ostatní krvácivé stavy: trombocytární poruchy – ránu vytamponovat vstřebatelným hemostatikem (např. želatinovou houbou), provést suturu rezorbovatelným materiálem, lze aplikovat celková hemostatika ovlivňující funkci destiček (např. Dicynone inj. i.v. či i.m.), do skusu tampon s traumacelovým práškem. U *hepatopatií* bez trombocytárních poruch je vhodné postupovat obdobně jako u antikoagulační terapie (hranice INR raději nižší: cca 2,0).
- **resekce kořenového hrotu** a ostatní výkony na alveolárním výběžku, kde lze dobře adaptovat okraje rány a pevně je sešít, může zkušený lékař provést bezpečně u pacientů s INR do 2,0 či antiagregační terapie a trombocytopenií do počtu destiček $80 \cdot 10^9/l$ krve bez omezení, vhodná je hustější sutura a častější pooperační kontroly. Při krvácení si bude pacient ránu komprimovat proti kosti.

- **excize:** povrchové excize měkkých tkání s dobře adaptovatelnými okraji nepřinášejí u pacientů této skupiny podstatnější riziko krvácení. Nutná dobrá adaptace okrajů rány, hustější sutura.
- **incize:** hrozba krvácení po výkonu je větší pro zánětlivé překrvení. Při hladnině INR < 2,0 lze u jasně vyjádřeného submukózního i subperiostálního abscesu provést šetrnou a kratší incizi k prostému vypuštění hnisu – bez větších manipulací raspatoriem či peánem v ráně. Při vyšším riziku odeslat na stomatochirurgické pracoviště (absces možno před odesláním vypunktovat silnou jehlou).
- **úrazy** – aktuální hodnoty hemokoagulace obvykle nejsou k dispozici, úraz je třeba ošetřit vždy.
 - o menší, nekomplikované zranění – pevná sutura po vrstvách vstřebatelným materiálem, zastavit místní zdroje krvácení, intenzívně ledovat, kontroly
 - o rozsáhlý úraz, přesahující možnosti terénní ordinace či výrazně krvácející, event. při hodnotách INR > 2,0: ránu provizorně ošetřit a odeslat na stomatochirurgické pracoviště.
- **parodontologické ošetření:** parodontologická chirurgie při INR max. 2,0 či počtu trombocytů min. $80 \cdot 10^9/l$ krve hraničně možná, šetrné OZK
- **protetické ošetření:** šetrná (i subgingivální) preparace na fixní práce možná do INR 3,0. Při krvácení lze vyplachovat 1-2 dny po preparaci 5% kys. tranexamovou. Krvácení, resp. koagula v sulku mohou znehodnotit otisk, proto odložit definitivní otisky, mechanická retrakce sulku může vyprovokovat krvácení. Ošetření snímatelnými náhradami není krvácivými stavy dotčeno (nesmějí zraňovat měkké tkáně).
- nekrvavé výkony (otiskování, supragingivální preparace, endodoncie, aplikace infiltrační anestézie apod.) jsou možné bez omezení
- stavy přesahující uvedená doporučení je vhodné odeslat na specializované pracoviště
- uvedené postupy a laboratorní hodnoty jsou doporučené pro praktického zubního lékaře v běžné praxi. Erudovaný a dobře vybavený lékař může přistoupit k výkonu individuálně i za komplikovanějších podmínek.
- dle potřeby častější kontroly po výkonu, při vzniku hematomu zvážit aplikaci ATB
- poučení po výkonu: nevyplachovat (s výjimkou výše uvedené kys. tranexamové), úprava stravy (měkčí, chladnější, nehyperemizující), nepít alkohol, žádná fyzická námaha
- neordinovat léky zesilující účinek antikoagulancií nebo jinak ovlivňující srážlivost (např. kys. acetylsalicylovou a nesteroidní antiflogistika)

Krvácivé stavy ošetřitelné na specializovaném pracovišti

Charakteristika:

- Závažná krvácivá onemocnění: hemofilie, těžší formy von Willebrandovy choroby, antikoagulační léčba s INR > 2,5 (bez možnosti úpravy), hepatopatie a jiné choroby s INR > 2,0 a současným zasažením trombocytů, trombocytopenie v hodnotách destiček < $80 \cdot 10^9/l$ krve a ostatní závažné krvácivé stavy

Zásady ošetřování v zubní praxi:

- uvědomit si nebezpečí špatně stavitelného krvácení po jakémkoliv traumatu, toto riziko je různé:
 - o u hemofilií, střední a těžké von Willebrandově chorobě, těžkých hepatopatií s trombocytopenií, těžkých trombocytopenií při hodnotách destiček < $30 \cdot 10^9/l$ krve je riziko nestavitelného krvácení i při preparaci v oblasti gingivy, zranění při nasazování matrice, OZK a podobně

- u ostatních stavů včetně antikoagulační léčby při INR > 2,5 je riziko krvácení spíše u chirurgických výkonů
- nekrvavé výkony (snímatelná protetika, supragingivální preparace kazů, endodoncie bez poškození periodontia apod.) jsou možné bez omezení, s ostatními výkony vyčkat do stabilizování stavu hemokoagulace nebo odeslat na specializované odd.
- jakékoliv invazivní výkony u těchto nemocných jsou vysoce rizikové a pacienta je třeba odeslat na specializované pracoviště, nejlépe na nejbližší odd. ÚČOCH
- při odesílání na specializované pracoviště vybavit pacienta žádostí o požadovaný výkon, a všemi dostupnými informacemi o jeho zdravotním stavu. Tím zamezíme zbytečnému cestování, vyšetřování a průtahům v ošetření
- zvážit, zda nekrvavý výkon nepřejde v krvavý (nasazování matric, nutnost mandibulární anestézie u hemofilie) a chránit měkké tkáně před poraněním vrtačkou apod.
- šetrná infiltrační anestézie, pozor na intramuskulární injekce (např. i mandibulární anestézie), které jsou u hemofilie a ostatních těžkých defektů koagulačních faktorů kontraindikovány
- jasně fluktuující subperiostální a submukózní absces je možno vypunktovat silnou jehlou a pacienta odeslat na specializované pracoviště (ATB aplikovat dle stavu)
- na odd. ÚČOCH bývají chirurgické výkony obvykle provedeny při substituci chybějících faktorů či trombocytů, u antikoagulační léčby po převedení na heparinové přípravky, lokálně bývají rány ošetřeny tkáňovými lepidly apod.

Seznam literatury použité v autoreferátu

1. Antalovská, Z., Bartáková, V., Novák, L. Stomatologické ošetření u rizikových pacientů. Praha: SPN 1989, s.26-27.
2. Bader, G., Mesner, M., Lejeune, S.: Oral surgery for liver transplant patients. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1997, vol. 84, č. 6, s. 593.
3. Bartáková, V.: Příčiny patologického krvácení ve stomatologické praxi. LKS, 1992, 2, č. 9, s. 17-19.
4. Bartáková, V., Kopecká, D.: Použití tkáňových lepidel u nemocných s antikoagulační léčbou. Quintessenz, 1996, roč. 5, č. 3, s. 24-27.
5. Bartáková, V.: Rizikový pacient ve stomatologické praxi. V. Tkáňová lepidla. LKS, 1997, roč. 7, č. 5, s. 16-17.
6. Bartáková, V.: Rizikový pacient ve stomatologické praxi. XVI. Krvácivé stavy (první část). LKS, 1998, roč. 8, č. 6, s. 16-17.
7. Bartáková, V.: Rizikový pacient ve stomatologické praxi, XVII krvácivé stavy (druhá část). LKS, 1998, roč. 8, č. 7-8, s. 20-21
8. Benoit, P., Sigaud-Fiks, M., Huet, P., Fressinaud, E., Trossaert, M., Mercier, J.: Management of dental extractions in patients with bleeding disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2002, vol. 93, č. 3, s. 247-250.
9. Borea, G., Montebugnoli, L., Capuzzi, P., Magelli, C.: Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. An alternative method to discontinuing anticoagulant therapy. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1993, vol. 75, č. 1, s. 29-31.
10. Brodanová, M., Kordač, V.: Klinická hepatologie. Praha: Grada Avicenum 1993, 1. vyd., 552 s.
11. Bulik, O.: Problematika stomatochirurgického ošetření v průběhu antikoagulační terapie. Souborný referát. Část II. Čes. Stomat., 2003, roč. 103, č. 4, s. 143-148.
12. Bulik, O.: Extrakce zubů a antikoagulační terapie – srovnání různých postupů. Prakt. zub. Lék., 2004, roč. 52, č. 3, s. 68-77.
13. Cawson, R.A., Odell, E.W.: Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine. Edinburgh: Churchill Livingstone 1998, 288 s.
14. Džúrik, R. et al.: Acidum acetylsalicylicum. Remedia, 1995, roč. 5, č. 1-2, s. 6-13.
15. Evans, I.L., Sayers, M.S., Gibbons, A.J., Snooks, H., Sugar, A.W.: Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. Brit. J. Oral Maxillofac. Surg., 2002, vol. 40, s. 248-252.
16. Gaspar, R., Brenner, B., Ardekian, L, Peled, M., Laufer, D.: Use of tranexamic acid mouthwash to prevent postoperative bleeding in oral surgery patients on oral anticoagulant medication. Quintessence Int., 1997, roč. 28, č. 6, s. 375-379.
17. Giglio, J.A.: Complications of Dentoalveolar Surgery. In: Kwon, P.H., Laskin, D.M. eds. Clinician's manual of oral and maxillofacial surgery. Chicago: Quintessence Publishing Co, Inc 2001, s. 309-310.

18. Golla, K., Epstein, J.B., Cabay, R.J.: Liver disease: Current perspectives on medical and dental management. *Oral. Surg Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2004, vol. 98, č. 5, s. 516-521.
19. Holweg, A., Merten, H.-A., Becker, H.-J., Wiltfang, J., Ludwig, A.: Intraalveoläre Applikation von Batroxobin zur lokalen Hämostase bei dauerantikoagulierten Patienten. *Die Quintessenz*, 1998, roč. 49, č. 3, s. 239-244.
20. Chestnutt, I.G., Gibson, J.: *Churchill's Pocketbook of Clinical Dentistry*. London: Churchill Livingstone 1998, s. 402-403.
21. Kalvach, P.: Jak předcházet ischemickým cévním mozkovým příhodám. *Remedia*, 1995, roč. 5, č. 3, s. 110-116.
22. Kilian, J. a kol.: *Základy preventivní stomatologie*. Praha: Karolinum 1999, 1. vyd., 210 s.
23. Klener, P. et al.: *Vnitřní lékařství*. Praha: Galén - Karolinum 1999, 1. vyd., 949 s.
24. Kordač, V. a kol.: *Vnitřní lékařství II*. Avicenum, Praha, 1. vydání, 1988, 728 stran.
25. Kubeš, R.: Hemofilie. *Lékařské listy*, 2002, č. 30, s. 16-22.
26. Lindsey, M.D. et al.: Oral management of the patient with end-stage liver disease and the liver transplant patient. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Radiol. Endod.*, 1998, vol. 86, č. 1, s. 55-64.
27. Little, J.W., Rhodus, N.L.: Dental treatment of liver transplant patient. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1992, vol. 73, č. 4, s. 419-426.
28. Little, J.W., Falace, D.A., Miller, C.S., Rhodus, N.L.: *Dental Management of the Medically Compromised Patient*. Mosby: St. Luis 2002, 6. vyd., 617 s.
29. Little, J.W., Miller, C.S., Henry, R.G., McIntosh, B.A.: Antithrombotic agents: Implications in dentistry. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2002, vol. 93, č. 5, s. 544-551.
30. Lüllmann, H., Mohr, K., Ziegler, A.: *Atlas farmakologie*. Praha: Grada Publishing 1994, 1. vyd. (české), 375 s.
31. Nagyová, E., Džúrik, R.: Indobufenum. *Remedia*, 1994, roč. 4, č. 2, s. 93-100.
32. Pávek, V. Hodnocení antikoagulační terapie. *Prakt. zub. Lék.*, 1989, roč. 37, č. 2, s. 36-40.
33. Penka, M., Buliková, A., Matýšková, M., Zavřelová, J.: *Hematologie I, Neonkologická hematologie*. Praha: Grada Publishing 2001, 204 s.
34. Penka, M.: Kyselina acetylsalicylová nejen v hematologii. *Trendy ve farmakoterapii (příloha Zdravotnických novin)*, 2001, č. 2, s. 4-5.
35. Peterson, L.J., Ellis, E., Hupp, J.R., Tucker, M.R. et al.: *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery*. St.Louis: Mosby 1998, 271 s.
36. Plachý, P., Plachá, L., Hricák, V.: Aktuálne otázky stomatologického ošetrovania pacientov s kardiálnymi ochoreniami. *Prakt. zub. Lék.* 1989, roč. 37, č. 5, s. 142-146.
37. Rahn, R.: *Anamnese in der zahnärztlichen Praxis*. Frankfurt am Main: Aventis Pharma 2000, s. 17-18.
38. Scully, C., Wolff, A.: Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2002, vol. 94, č. 1, s. 57-64.

39. Steinberg, M.J., Moores, J.F.: Use of INR to assess degree of anticoagulation in patients who have dental procedures. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1995, vol. 80, s. 175-157.
40. Ščigel, V.: Krvácivé stavy. In: *Odborná praxe zubního lékaře*, Praha: Verlag Dashöfer 2000, kap. 11/4.8 s. 1-12.
41. Ščigel, V.: Repetitorium klinické farmakologie I. Antikoagulační a antiagregační léčba. *LKS*, 2003, roč. 13, č. 7-8, s. 8-15.
42. Švihovec, J., Novotná, H. et al.: *Pharmindeks compendium*. Praha: MediMedia Information s.r.o. 2001, 1802 s.
43. Wahl, M.S.: Myths of dental surgery in patients receiving anti-coagulant therapy. *J. Am. Dent. Assoc.* 2000, vol. 131, s. 77-81.
44. Watzke, I.M., Mailath-Pokorny, G., Watzke, H.H.: Zahnärztlich-chirurgische Eingriffe bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen. *Stomatologie*, 2002, roč. 99, č. 5, s. 135-140.

Souhrn

Práce se zabývá problematikou chirurgických výkonů, především zubních extrakcí u nemocných s poruchou hemokoagulace. Jejím cílem bylo klinické ověření rizika krvácení v souvislosti s extrakcemi u pacientů s nepřerušenu perorální antikoagulační a antiagregační léčbou a stanovení schémat postupů chirurgického ošetření pacientů s hemokoagulační poruchou v ordinaci praktického zubního lékaře.

Úvodní teoretická část práce rozebírá princip hemokoagulace, přehled jednotlivých vrozených a získaných krvácivých stavů a hlavní zásady ošetření krvácivých pacientů v zubní ordinaci s důrazem na místní zajištění rány.

Ve vlastní studii předkládáme sledování a vyhodnocení krvácivých komplikací po standardní extrakci zubů u 3 skupin pacientů ve věku od 19 do 93 let: u nemocných s nepřerušenu perorální antikoagulační léčbou (99 osob), nepřerušenu antiagregační léčbou kys. acetylsalicylovou (149 osob) a u kontrolní skupiny zdravých 160 pacientů. U antikoagulovaných nemocných byly po extrakci jednoho a více zubů (celkem 199 zubů) při hodnotách INR 1,6 – 3,0 pečlivě místně ošetřeny extrakční rány želatinovou houbou a suturou ze vstřebatelného materiálu, u pacientů s antiagregační léčbou byly extrakční rány (celkem 347 extrahovaných zubů) ošetřeny pouze suturou vstřebatelným materiálem a v kontrolní skupině zdravých pacientů byly extrakční rány (celkem 316 zubů) ponechány bez speciálního místního ošetření.

Ve skupině nemocných s antikoagulační léčbou nastalo v průběhu 18 – 70 hodin po výkonu krvácení u 6 pacientů (6,06% ošetřených v této skupině) po extrakci celkem 6 zubů (3,03% ze zubů extrahovaných ve skupině) při INR 1,7 – 2,6. U nemocných s antiagregační terapií došlo ke krvácení u 11 osob (7,38%) po extrakci celkem 11 zubů (3,17% ze zubů extrahovaných ve skupině) za 5 – 48 hodin po výkonu. V kontrolní skupině jsme registrovali u 7 ošetřených (4,38%) krvácení z celkem 9 extrakčních ran (2,85% ze zubů extrahovaných ve skupině) v intervalu 4 – 24 hodin po výkonu. Výsledky jsme statisticky vyhodnotili pomocí Fisherova exaktního testu pro čtyřpolní tabulky. Krvácení bylo ve všech případech zastaveno běžnými místními hemostatiky.

Vyhodnocením výsledků studie jsme dospěli k následujícím hlavním závěrům. Počet poextrakčních krvácivých komplikací se při adekvátně ošetřené ráně u nemocných s perorální antikoagulační léčbou, nemocných s antiagregační léčbou a pacientů zdravých významně neliší ($p < 0,05$). Hodnota INR v době extrakce a po ní zřejmě nepředurčuje míru rizika krvácivé komplikace. Riziko poextrakční krvácivé komplikace je významně vyšší po vybavení moláru oproti extrakci ostatních zubů, a to bez ohledu na to, zda pacient v době extrakce užívá perorální antikoagulancia, kyselinu acetylsalicylovou nebo je bez jakékoliv medikace modulující hemokoagulaci ($p = 0,05$). Zjistili jsme též, že značné množství pacientů s perorální antikoagulační léčbou, praktických lékařů a internistů nerespektuje doporučení zubního lékaře nevysadit před plánovanou extrakcí antikoagulancia.

Závěrem práce předkládáme doporučení stomatologického ošetřování nemocných s různými poruchami hemokoagulace v ordinaci praktického zubního lékaře.

Summary

The study deals with the question of minor oral surgery procedures, dental extractions especially, in patients suffering from haemocoagulation disorder. The aim of this study was 1) the clinical attestation of the risk of bleeding that may follow the dental extraction in patients with non-interrupted oral administration of drugs with the anticoagulant and antiplatelet effects and 2) suggestion of the schedules of surgical procedures suitable for this kind of patients and for the realization in the standard dental office.

The opening theoretical part analyses the principle of haemocoagulation, the surway of individual inherited and acquired bleeding disorders and the main principles of treatment of bleeding patients in dental offices with the emphasis on the local security of the surgical wound.

In the proper study we present the observation and evaluation of bleeding complications after the standard dental extractions in 3 groups of persons (age range, 19 to 93 years). In all patients, one or more extractions were performed. 99 patients were treated with oral anticoagulant therapy without any interruption and underwent 199 extractions. 149 patients, treated with antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid) without interruption, underwent 347 extractions. 160 healthy subjects with 316 extractions served as a control group.

In patients with anticoagulant therapy (INR value 1.6–3.0), the sockets were carefully treated with the aid of local application of the gelatin sponge and resorbable suture. In patients with the antiplatelet therapy, the sockets were treated with a resorbable suture only, in the control group of healthy persons the sockets were left without any special local treatment.

In the group of patients treated with anticoagulant drugs, postsurgical bleeding occurred in 6 patients (6.06%) after extractions of 6 teeth (3.03% of the total number of teeth extracted in the group) in the course of 18-70 hours. In the group of patients treated with antiplatelet drugs, postsurgical bleeding occurred in 11 persons (7.38%) after extractions of 11 teeth (3.17% of the total number) in the course of 5-48 hours. In the control group, postsurgical bleeding was found in 9 sockets (i.e. 2.85% of the total number of dental extractions in this group) in 7 subjects (4.38%) in the interval of 4-24 hours. The results were statistically evaluated with the aid of Fisher's test. The bleeding was stopped with the help of usual local haemostatic agents in all cases.

After evaluation of results of our study, we have attained following main conclusions. The number of bleeding complications due to dental extractions doesn't significantly differ ($p < 0.05$) in patients with oral anticoagulant or antiplatelet therapy and healthy persons if the local treatment of the socket is adequate. The INR value, in the period of extraction, obviously doesn't influence the risk of bleeding complications. This risk is significantly higher after the extraction of a molar than other teeth no matter whether the patient uses oral anticoagulant drugs, acetylsalicylic acid or whether he doesn't undergo any haemocoagulation influencing medication, during this period ($p = 0.05$). We also found out that a considerable number of patients treated with oral anticoagulant therapy, their physicians and internists decided to stop drug administration although they were instructed by the dentist it wasn't necessary to interrupt the therapy before a planned dental extraction.

In the final part of the work we put forward the outline of dental treatment of patients suffering from various haemocoagulant disorders which is suitable for the realization in general dental office.

Autorovy práce vztahující se k tématu

Prezentace:

1. Houba, R., Zemen, J.: Náhlé příhody v zubní ordinaci, pacienti se zdravotním rizikem. Celodenní přednáškový odborný kurz pro praktické zubní lékaře a stomatochirurgy, Plzeň 12.3.2000.
2. Houba, R., Zemen, J., Drobný, J.: Naše zkušenosti s využitím kyseliny tranexamové při chirurgickém ošetřování pacientů s antikoagulační terapií. Mezinárodní kongres Pražské dentální dny 2000, Praha, 4.-7.10.2000.
3. Martínková I., Houba R.: Zajištění operace rFVIIa u pacienta s hemofilií A a inhibitorem FVIII. Sympozium Tromboza a hemostáza, Hradec Králové 2001.
4. Martínková, I., Houba, R., Pišlová, R.: Successful use of recombinant factor VIIa in patient with haemophilia A and antibodies against factor VIII during dental surgery. XXV. International Congress of the World Federation of Hemophilia. Sevilla, Španělsko 2002.
5. Houba, R.: Stomatologické ošetřování pacientů se zdravotním rizikem. VIII. stomatologické dny na Lipně, Lipno, 28.-29.9.2002.
6. Houba, R., Zemen, J.: Porovnání možností ambulantního chirurgického ošetření pacientů s perorální antikoagulační léčbou. Mezinárodní kongres Pražské dentální dny 2003, Praha, 22.-25.10.2003.
7. Houba, R., Martínková, I., Krňoulová, J., Zemen J., Drobný, J.: Chirurgicko-protetické ošetření pacienta s neobvyklou formou hemofilie A. I. Plzeňské pracovní dny maxillofaciální chirurgie, Plzeň, 14.-15.11.2003.
9. Houba, R., Zemen, J.: Když sám zubní lékař nestačí – příklady interdisciplinární spolupráce v zubním lékařství. Mezinárodní kongres Pražské dentální dny 2004, Praha, 13.-16.10.2004.
10. Houba, R., Drobný, J.: Úskalí interdisciplinární spolupráce ve stomatologii. II. Plzeňské pracovní dny maxillofaciální chirurgie, Plzeň, 12.-13.11.2004.
11. Houba, R., Zemen, J.: Stomatologická péče o starší pacienty s oslabeným celkovým zdravím. Mezinárodní kongres Pražské dentální dny 2005, Praha, 12.-15.10.2005.

Publikace:

1. Houba, R., Zemen, J.: Interakce léků používaných ve stomatologii. Prakt. zubní Lék., 1997, roč. 45, č. 4, s. 49-59.
2. Houba, R., Zemen, J. Onkologický pacient v péči stomatologa. Prakt. zubní Lék., 1997, roč. 45, č. 6, s. 101-107.
3. Houba, R., Zemen, J.: Hlavní zásady ošetřování rizikových pacientů ve stomatologické ordinaci. Progresdent, 1998, roč. 4, č. 5, s. 16-22.

4. Houba, R., Zemen, J., Houbová, H.: Některé aspekty stomatologické péče o pacienty s onemocněním trávicího systému – 2. Část: Choroby jater, žlučníku a pankreatu. Prakt. zubní Lék., 2000, roč. 48, č. 3, s. 88-93.
5. Houba, R., Zemen, J., Koza, V.: Stomatologické ošetřování nemocných v programu transplantace kostní dřeně. Choroby hlavy a krku (Head and Neck Diseases), 2000, roč. 9, č. 1, s. 44-46.
6. Houba, R., Houbová, H., Valentová, E., Zemen, J.: Nežádoucí účinky léků u stomatologického pacienta: 1. část – nestomatologické medikace. Prakt. zubní Lék., 2000, roč. 48, č. 6, s. 171-179.
7. Houba, R., Zemen, J.: Orofaciální oblast – předmět interdisciplinární spolupráce. Medicína v praxi, 2001, roč. 2, č. 1, s. 35-36.
8. Houba, R., Zemen, J., Krňoulová, J.: Problematika orofaciální onkologie. Medicína v praxi, 2001, roč. 2, č. 4, s. 63-64.
9. Houba, R., Zemen, J., Drobný, J.: Naše zkušenosti s využitím kyseliny tranexamové při chirurgickém ošetřování pacientů s antikoagulační terapií. Prakt. zubní Lék., 2001, roč. 49, č. 5, s. 158-161.
10. Zemen, J., Houba, R., Krňoulová, J.: Problematika stomatochirurgického ošetřování pacientů s perorální antikoagulační terapií – aktuální přehled. LKS, 2002, roč. 12, č. 2, s. 9-11.
11. Houba, R., Zemen, J.: Stomatochirurgické ošetření pacientů s antikoagulační terapií. Iatrike techné, 2002, roč. 1, č. 6, s. 52-54.
12. Bartáková, V., Houba, R., Zemen, J.: Rukověť zubního lékaře – ošetřování pacientů s komplikujícím zdravotním stavem. Praha: Česká stomatologická komora 2005, 231 stran.
13. Houba, R.: Pacienti se zdravotním rizikem. In: Praktický rádce zubního lékaře, Praha: Verlag Dashöfer 2006.