

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI
STOMATOLOGICKÁ KLINIKA**

**EXTRAKCE ZUBŮ U NEMOCNÝCH S PORUCHOU
HEMOKOAGULACE**

DIZERTAČNÍ PRÁCE

Plzeň 2006

MUDr. Robert HOUBA

OBSAH

1. ZKRATKY POUŽITÉ V TEXTU	5
2. ÚVOD	6
3 . CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE.....	8
4. TEORETICKÝ ÚVOD	9
4.1. FYZIOLOGIE HEMOSTÁZY	11
4.1.1. Trombocyty a jejich funkce.....	11
4.1.2. Plazmatické koagulační faktory a jejich funkce.....	12
4.1.3. Systém fibrinolýzy	13
4.2. PATOLOGICKÁ HEMOSTÁZA	15
4.2.1. Krvácivé stavy vrozené	15
4.2.1.1. Vrozené trombocytární poruchy.....	15
4.2.1.1.2. Trombocytopatie	16
4.2.1.2. Vrozené poruchy z plazmatických příčin.....	17
4.2.1.2.1. Hemofilie	17
4.2.1.2.2. Ostatní vrozené koagulační stavy	19
4.2.1.2.3. Von Willebrandova choroba	19
4.2.2. Krvácivé stavy získané.....	19
4.2.2.1. Získané trombocytární poruchy	19
4.2.2.1.2. Trombocytémie.....	21
4.2.2.1.3. Získané trombocytopatie	21
4.2.2.2. Získané poruchy z plazmatických příčin	22
4.2.2.2.1. Nedostatek vitamínu K	22
4.2.2.2.2. Jaterní poruchy	23
4.2.2.2.3. Onkologická onemocnění.....	23
4.2.2.2.4. Ostatní získané krvácivé stavy z plazmatické příčin	24
4.2.2.2.5. Získané inhibitory hemokoagulace.....	24
4.3. STOMATOLOGICKÁ PÉČE U NEMOCNÝCH S KRVÁCIVÝMI STAVY	33

4.3.1. Hlavní zásady ošetření v zubní ordinaci	33
4.3.2. Anamnéza.....	33
4.3.3. Místní ošetření rány	33
4.3.3.1. Komprese	33
4.3.3.2. Sutura rány	34
4.3.3.3. Lokální hemostatika.....	34
4.3.3.4. Tkáňová lepidla	34
4.3.3.5. Krycí deska (Kilianova)	35
4.3.3.6. Místní užití antifibrinolytik	35
4.3.3.7. Ostatní přípravky k lokálnímu použití.....	36
4.3.4. Látky používané k celkovému stavění krvácení	36
4.3.5. Obecné zásady ošetření	36
4.3.6. Stomatologická péče u nemocných s jednotlivými defekty hemokoagulace	37
4.3.6.1. Vrozené defekty plazmatické koagulace	37
4.3.6.2. Trombocytopenie a trombocytopenie	38
4.3.6.3. Těžké jaterní poruchy	39
4.3.6.4. Antiagregační léčba.....	39
4.3.6.5. Antikoagulační léčba.....	39
4.3.6.6. Ostatní poruchy hemokoagulace.....	41
5. METODIKA A MATERIÁL	42
5.1. SKUPINA S PERORÁLNÍ ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBOU (AK).....	44
5.2. SKUPINA S ANTIAGREGAČNÍ LÉČBOU (AA).....	46
5.3. KONTROLNÍ SKUPINA ZDRAVÝCH PACIENTŮ (Z)	47
6. VÝSLEDKY.....	50
6.1. VYHODNOCENÍ SKUPINY AK	50
6.2. VYHODNOCENÍ SKUPINY AA	52

6.3. VYHODNOCENÍ SKUPINY Z.....	54
6.4. VZÁJEMNÉ POROVNÁNÍ SKUPIN.....	54
6.5. ZÁVĚRY STUDIE.....	59
7. DISKUSE	60
7.1. VROZENÉ PORUCHY HEMOKOAGULACE	60
7.2. ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA.....	60
7.3. ANTIAGREGAČNÍ LÉČBA	63
8. DOPORUČENÍ PRO PRAXI	64
8.1. KRVÁCIVÉ STAVY OBVYKLE OŠETŘITELNÉ V BĚŽNÉ ZUBNÍ ORDINACI.....	64
8.2. KRVÁCIVÉ STAVY OŠETŘITELNÉ NA SPECIALIZOVANÉM PRACOVÍŠTI.....	68
9. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	71
PODĚKOVÁNÍ	80

1. ZKRATKY POUŽITÉ V TEXTU

aPTT - aktivovaný parciální tromboplastinový čas

ASK - kyselina acetylsalicylová

ATIII - antitrombin III

ATB - antibiotika

COX-1 – cyklooxygenáza 1

DČ – dolní čelist

DIC – diseminovaná intravaskulární koagulopatie

FII – faktor II (trombin)

FIII – faktor III (tkáňový tromboplastin)

FV – faktor V (proakcelerin)

FVII – faktor VII (prokonvertin)

FVIII – faktor VIII (antihemofilický globulin)

FIX – faktor IX (Christmasův f., PTC – plasma tromboplastin component)

FX – faktor X (Stuartův-Prowerův f.)

FXI – faktor XI (PTA – plasma tromboplastin antecedent)

FXII – faktor XII (Hagemanův f.)

FXIII – faktor XIII (fibrin stabilizující f., FSF)

FVIIa – FXIa – aktivovaný faktor VII – XI

GPIIb/IIIa – destičkové receptory účastníci se na agregaci

HČ – horní čelist

INR – normalizovaný tromboplastinový poměr (International Normalized Ratio)

LMWH - frakcionované nízkomolekulární hepariny (Low Molecular Weight Heparins)

NSA – nesteroidní antiflogistika

OZK – odstranění zubního kamene

PC - protein C

PT – protrombinový čas

TF – tkáňový faktor

TFPI – inhibitor cesty tkáňového faktoru (Tissue Factor Pathway Inhibitor)

TK – krevní tlak

tPA - tkáňový aktivátor plasminogenu

TT – trombinový čas

ÚČOCH – ústní, čelistní a obličejová chirurgie

vWF – von Willebrandův faktor

2. ÚVOD

Zubní lékařství patří v širším slova smyslu mezi obory chirurgické. Výkony přerušující kontinuitu cév, a způsobující tak krvácení, provádějí nejen specialisté pro ústní, čelistní a obličejovou chirurgii či ambulantní chirurgii dentoalveolární, ale i praktičtí zubní lékaři. Právě ti provádějí největší počet těchto výkonů, byť jsou nepoměrně menšího rozsahu než výkony na pracovištích stomatochirurgických. Spektrum výkonů s následným krvácením u praktického zubního lékaře je velmi rozsáhlé – od běžných i chirurgických extrakcí zubů, nejrůznějších výkonů periapikální chirurgie, excizi drobnějších slizničních lézí ústní dutiny až po výkony v podstatě nechirurgické, jako je odstraňování zubního kamene, preparaci v zachovné stomatologii a protetice, nasazování matric a podobně. Pominout nelze ani možná náhodná poranění měkkých tkání zubní vrtačkou či jinými nástroji při běžné zubní péči. Riziko krvácení zvyšuje i bohaté cévní zásobení úst a obličeje.

Tyto výkony u zdravých pacientů nevyvolávají větší problémy a případné neadekvátně větší krvácení je způsobeno obvykle místní příčinou, která bývá stavitelná běžnými hemostatickými prostředky. Z celkových příčin u nich vzniká krvácení pouze po předchozím užití některých léků ovlivňujících hemokoagulaci, např. některých analgetik, které bude zmíněno dále.

Závažnější problém může nastat při chirurgickém ošetření nemocného s poruchou hemokoagulace. Tyto krvácivé stavy (hemoragické diatézy) tvoří velmi rozsáhlou a etiologicky rozmanitou skupinou onemocnění, do které řadíme vrozené a získané poruchy hemokoagulace včetně stavů uměle navozených určitými léčivy. Z hlediska zubního ošetření je jejich společným znakem právě zvýšené krvácení při nebo po stomatologickém výkonu, někdy i spontánní krvácení především z gingivy. Krvácení bývá vyjádřeno v různé míře závažnosti. S pacienty této skupiny, zejména s nemocnými s antikoagulační a antiagregační léčbou, se setkává zubní lékař dnes víceméně denně.

Na klinickém pracovišti tak prakticky téměř každý den ošetřujeme nemocné s některou hemoragickou diatézou, doporučené k nám dle všech pravidel svým praktickým lékařem. V některých případech ovšem registrujeme určité rozpaky našich kolegů v praxi, které často právě vyústí v neodůvodnitelné odeslání pacienta na specializované pracoviště. Taková situace pak zbytečně zatěžuje nemocného, který musí navštívit mnohdy vzdálené stomatochirurgické zdravotnické zařízení, ale zatěžuje i provoz těchto pracovišť. Nelze opominout ani zbytečné navyšování nákladů na péči hrazenou z veřejného zdravotního pojištění, způsobené především duplicitami stomatologického, ale i laboratorního vyšetření.

Praktický zubní lékař by měl být dostatečně orientován v oblasti hlavních krvácivých stavů a měl by znát všechna rizika a možnosti stomatochirurgického ošetření takových pacientů. Základním záměrem naší práce proto bylo vytvořit výstupy, které by mohly praktickému zubnímu lékaři pomoci problematiku zubního ošetření u nemocných s hemoragickými diatézami bezpečně zvládat.

3 . CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE

Cílem předkládané 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 antikoagulancii.
- 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.

4. TEORETICKÝ ÚVOD

Zmínky o extrakcích zubů, základního chirurgického výkonu v ústní dutině, se objevují od samých počátků lidstva. Konkrétnější podobu o zubních extrakcích a stavění poextrakčního krvácení však získáváme až od Římanů, u nichž nejběžnější metodou hemokoagulace obecně byla kauterizace doporučovaná již Hippokratem, která se udržela po mnoho staletí. Bližší informace o zástavě krvácení lze nalézt například v Celsově *De re medicorum*. Ještě podrobnější je pak ve svých spisech známý arabský lékař Abulkásim, který ke stavění poextrakčního krvácení stále používal koagulaci žhavou jehlou. S dalším rozvojem medicíny se od poloviny 2. tisíciletí poznatky o stavění krvácení zvolna rozšiřovaly, efektivnější metody se však objevují až ve století dvacátém [28, 67, 81, 91].

Protrahované krvácení po chirurgických výkonech v dutině ústní mívá velmi často příčinu místní, například ponechané granulace v ráně či kořen zubu po nedokončené extrakci, cizí tělesa v ráně, poraněné okraje rány či oroantrální komunikaci. Může být vyprovokováno i následným drážděním rány vysáváním, pohyby jazyka nebo neustálým vyplachováním, které nedovolí vytvoření řádného koagula a jeho stabilizaci. Příčinou bývá i nedokonalé stavění krvácení, resp. nedostatečné místní zajištění rány. Trzně rány gingivy nebo sliznice spodiny úst mohou začít krváčet po odeznění anestézie vlivem reaktivní vazodilatace. Vzácně může zavinit prudké postextrakční krvácení i hemangiom v čelistních kostech. Naopak častou komplikací je krvácení po intraorálních i extraorálních incizích způsobené zánětlivým překrvením okolní tkáně

Prodloužené krvácení z extrakční rány se může ovšem objevit i u některých celkových onemocnění, nemajících přímou souvislost s hemokoagulační poruchou. To nastává například při hypertenzi u pacienta s jinak normálními koagulačními poměry, kdy vlivem zvýšeného TK v cévách se vznikající koagulum od okrajů rány odtrhne. Při virózách či streptokokovém onemocnění horních cest dýchacích pak bývá účinkem infekce zvýšená prostupnost cévních stěn. Diabetes mellitus podporuje zvýšený sklon ke krvácení pravděpodobně v důsledku diabetických angiopatií [4, 47].

Krvácení po stomatochirurgických výkonech však bývá klasicky spojeno hlavně s již zmíněnou skupinou tzv. krvácivých chorob, označovaných též jako hemoragické diatézy. Četností pacientů i krvácivých příhod v běžné zubní praxi dominují v této skupině iatrogeně navozené stavy krvácení při antikoagulační a antiagregační léčbě.

K pochopení všech rizik a příčin krvácení po chirurgickém výkonu v orofaciální oblasti je třeba znát princip hemokoagulace i patogenezi a ostatní fakta týkající se chorob a stavů, které mají k patologickému krvácení vztah. Jen tak si lze osvojit postupy účinného a racionálního ošetřování nemocných s krvácivým stavem, resp. jednotlivých případů krvácení po stomatochirurgickém výkonu, ale i prevenci těchto situací.

4.1. Fyziologie hemostázy [19, 71, 72, 97, 103]

Principem vzniku koagula je poměrně složitý proces, začínající agregací trombocytů po poranění cévy. 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).

4.1.1. Trombocyty a jejich funkce

Trombocyty (krevní destičky) popsal poprvé Donné v r. 1842. Jsou to plochá bezjaderná tělíska, jejichž membrána obsahuje množství různých receptorů a antigenů. Přežívají v krvi 9-12 dní. Doba jejich vzniku v kostní dřeni z kmenových buněk přes megakaryocyty se udává kolem 5 dní. 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 jejich počet v periférii doplňuje při větších ztrátách krve.

Trombocyty a jejich funkce vytvářejí jeden ze základních systémů hemostázy. Jejich hlavním úkolem je již zmíněná zástava krvácení výstavbou primární cévní zátky. Svou roli hrají pomocí tzv. destičkového faktoru 3 (PF3) tvořeného povrchovými fosfolipidy ovšem i při hemokoagulaci plazmatické. Podílejí se i na obnově vnitřního povrchu cév, narušeného fyziologickými či patologickými procesy a traumatem.

Na tvorbě trombu se podílejí tři základní destičkové funkce – adheze, agregace a retrakce. Poraněním stěny cévy se poškodí její výstelka a následně uvolněné látky i obnažené subendoteliální vazivo začíná okamžitě přitahovat trombocyty. Ty pak za pomoci von Willbrandova faktoru, spojujícího vazebná místa mezi cévní stěnou a destičkami, adherují k poraněnému okrsku cévy. Schopnost adheze je závislá na více činitelích – především na počtu trombocytů, ale i na viskozitě krve, velikosti a tvaru cévy, rychlosti proudění a dalších.

Destičky, které se dostaly do kontaktu s kolagenem poškozené cévní stěny, mění svůj původně diskoidní tvar na kulatý a vysílají pseudopodia uchytávající se na fibrinová vlákna. Kontaktem aktivovaných trombocytů s klidovými konečně 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, který spojuje aktivované trombocyty. Za agregaci destiček je zodpovědný především tromboxan A_2 (TXA_2), který je závislý na funkci cyklooxygenázy 1 (COX-1) ovlivňované při obvyklé antiagregační léčbě (kapitola 4.3.6.4. Antiagregační léčba).

V závěru tvorby koagula se pseudopodia trombocytů, která jsou spojena s fibrinovými vlákny, smrští a touto retrakcí koagula vzniká definitivní trombus.

4.1.2. Plazmatické koagulační faktory a jejich funkce

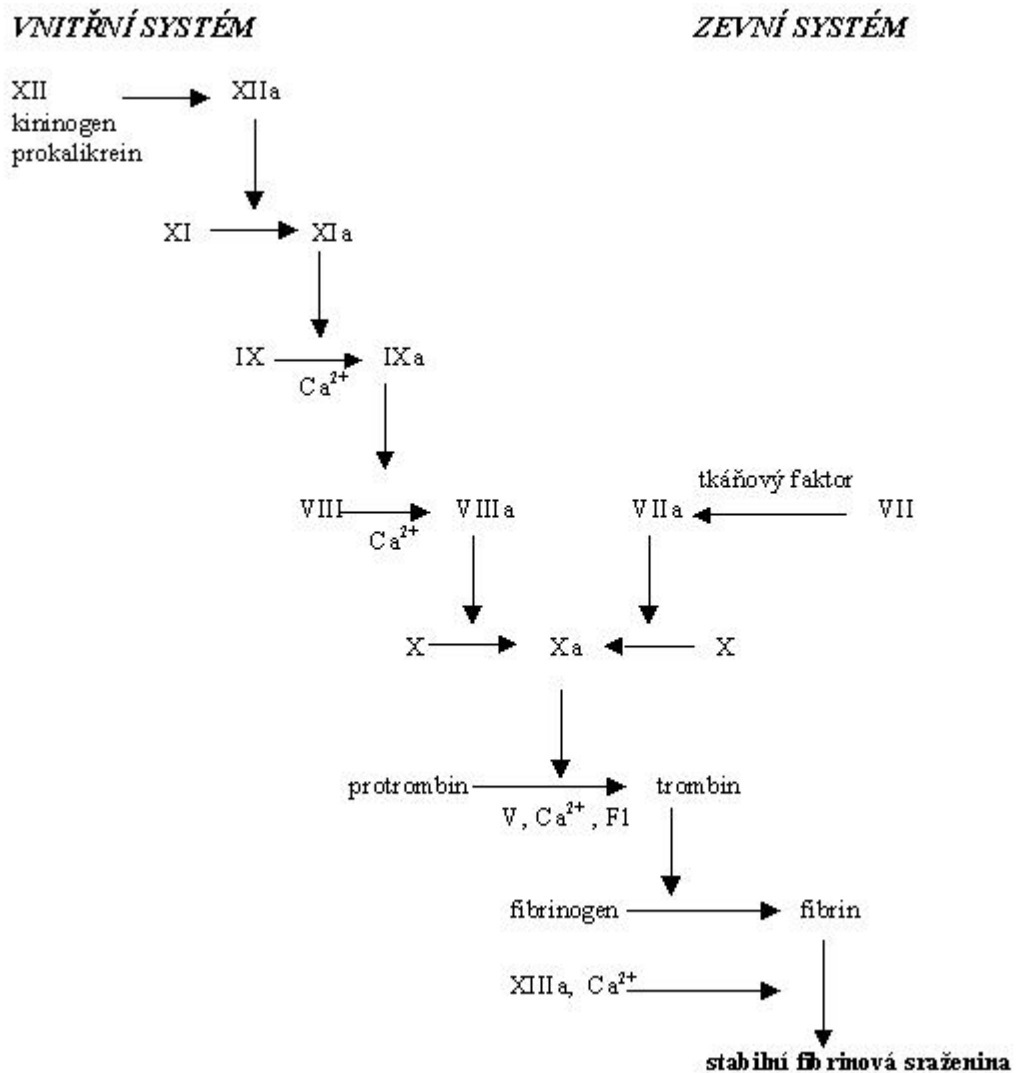
Poměrně složitý proces plazmatické koagulace není dosud do všech podrobností objasněn, došlo i k určité korekci původní klasické koagulační kaskády. Principem celé kaskádové koagulační reakce je přeměna fibrinogenu na fibrin působením aktivovaného plazmatického faktoru II (FIIa) – trombinu.

Na koagulační kaskádě lze rozlišit vnitřní a zevní systém aktivace 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 pak hraje závěrečnou klíčovou roli kaskády, neboť štěpí fibrinogen na fibrin, který trojrozměrnou sítí svých vláken na trombocytární matrix dotváří vznik definitivního trombu (Schéma 1). Rozdělení na zevní a vnitřní systém aktivace má zásadní význam pro pochopení záběru hlavních hemokoagulačních testů, tedy aPTT a 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. Inhibice působí třemi hlavními mechanismy:

- antitrombin III (ATIII) omezuje koagulační reakci na místo poškození. Vytváří se v játrech, je přítomný v účinné formě v plazmě a je primárním inhibitorem trombinu (ale i FXa a některých dalších faktorů).
- inhibitor cesty tkáňového faktoru (TFPI – Tissue Factor Pathway Inhibitor) působí v místě koagulace a zasahuje zevní aktivační systém. Pokud je zapotřebí, aby koagulace ještě dále probíhala, musí po této inhibici pokračovat přes systém vnitřní.
- protein C (PC) působí opět v místě koagulace, tvoří se v játrech (snad i v endotelu) a je závislý na vitaminu K. Aktivuje se trombinem a jeho účinkem je štěpení aktivovaných faktorů FV a FVIII.

Schéma 1: Koagulační kaskáda



4.1.3. Systém fibrinolýzy

Po zhojení rány je zapotřebí rozpustit již vytvořený trombus a opět zprůchodnit cévu. To je úkolem fibrinolýzy. K její aktivaci dochází souběžně s nastartováním primární hemostázy při porušení cévní výstelky. Proces fibrinolýzy však probíhá mnohem pomaleji, minimálně 2-3 dny. Její činnost je lokalizována pouze na místo trombu, což je opět jistěno kontrolními mechanismy.

Rozpuštění fibrinu krevní sraženiny je úkolem proteolytického enzymu plasminu, jehož působení je omezeno právě jen na fibrinové nánosy koagula. Vzniká pouze na povrchu koagula aktivací plasminogenu, a to dvěma způsoby. Vnitřní aktivátory, tedy FXIa, FXIIa, trombin a plasmin, působí krevní cestou a zevní aktivátory (tkáňový aktivátor plasminogenu tPA, který se uvolňuje vlivem trombinu aktivovaného PC z buněk endotelu, a urokináza)

cestou tkáňovou. Aktivace plasminogenu pomocí tPA se mnohonásobně urychluje právě přítomností fibrinu. Plasminogen je produkován především játry a váže se na povrch různých buněk a mezidestičkovou matrix agregátu.

I fibrinolýza podléhá v krevním oběhu kontrolní regulaci zprostředkované alfa2-antiplasminem a inhibítoem aktivátoru plasminogenu (PAI). Tyto inhibitory jsou obsaženy v plazmě v přebytku a ihned reagují s veškerým volným plasminem, nikoliv ovšem s plasminem již navázaným na fibrin. Proces fibrinolýzy je tak omezen pouze na cílové místo a nešíří se v plazmě do oběhu.

4.2. Patologická hemostáza [4, 9, 10, 47, 50, 51, 61, 85]

Patologická hemostáza je příčinou celé skupiny hemoragických diatéz. V patogenezi těchto krvácivých stavů lze nalézt odchylky v množství a funkci destiček, hladině a funkci plazmatických faktorů a v kvalitě cévní stěny (cévní stěnou se ve své práci nebudeme zabývat). V popředí klinického obrazu těchto onemocnění a stavů 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. K diagnostice těchto stavů a monitorování úrovně poruchy hemokoagulace slouží řada laboratorních testů (Tab. 1).

Tab. 1: Přehled základních hemokoagulačních vyšetření [71, 107, 110]

Test	Fyziol. hodnoty	Objekt testu	Hodnoty změněny při:
trombocyty (PLT)	150 - 400 . 10 ⁹ /l	počet destiček	trombocytopenie, trombocytóza
krvácivost (Duke)	do 5 min.	funkce a počet destiček, hemostatic. insuficience kapilár	trombocytopenie, trombocytopenie, v. Willebrandova choroba, antiagregační léčba, poruchy cévní stěny aj.
krvácivost (Ivy)	2 – 7 min.		
PT, Quickův test	10 – 13 s 70 – 120 % 0,8 – 1,2 INR	zevní koagulační systém	nedostatek F II, VII, X i V, fibrinogenu, vit. K, p.o. antikoagulační léčba, jaterní poruchy
APTT	25 – 39 s (dle reagensie)	vnitřní koagulační systém	nedostatek F XII, XI, IX, VIII, léčba hepariny aj.
TT	13 – 17 s (dle reagensie)	funkce a koncentrace fibrinogenu	porucha štěpení fibrinogenu, dysfibrinogenemie, hypofibrinogenemie, léčba hepariny aj.

4.2.1. Krvácivé stavy vrozené

4.2.1.1. Vrozené trombocytární poruchy

Trombocytární poruchy můžeme rozdělit na poruchy v množství nebo změně funkce destiček. Kvantitativní poruchy spočívají ve sníženém množství trombocytů (trombocytopenie) nebo v množství zvýšeném, tedy tzv. trombocytóza – ta ve většině případů

ovšem neblokuje hemokoagulační proces, proto se jí nebudeme blíže zabývat. Funkční změny destiček, tedy poruchy kvalitativní se označují jako trombocytopenie.

4.2.1.1.1. Trombocytopenie

Trombocytopenie je patologický stav, kdy klesá počet trombocytů pod dolní hranici fyziologického rozmezí, tedy pod $100 - 150 \cdot 10^9/l$ krve a objevují se klinické projevy hemoragické diatézy. Při poklesu hodnot pod $20 \cdot 10^9/l$ dochází ke spontánnímu krvácení. Vrozené trombocytopenie jsou poměrně vzácné a lze se s nimi setkat u Fanconioho anémie (autosomálně recesivní onemocnění s anémií), familiární amegakaryocytární trombocytopenie s aplázií vřetenní kosti, Wiskottova – Aldrichova syndromu (choroba recesivně dědičná na pohlavním chromozomu X), Mayově – Hegglinově anomálii s megatrombocytární trombocytopenií a u Bernardova – Soulierova syndromu s megatrombocytární trombocytopenií (onemocnění je spojené i s trombocytopenií). 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].

4.2.1.1.2. Trombocytopenie

Trombocytopenie vrozené jsou rovněž vzácné a dochází u nich často k závažnému krvácení. Funkční poruchy destiček se týkají jejich:

- adhezivita: již zmíněný autosomálně recesivní Bernardův – Soulierův syndrom a svým způsobem i von Willebrandova choroba (uvedená v kapitole a poruchách plazmatické koagulace) nebo Ehlersův – Danlosův syndrom. U obou posledně jmenovaných chorob jde o poruchu adhezivity z mimodestičkových příčin.
- agregability: Glanzmannova – Naegeliho trombocytopenie, opět vzácné autosomálně recesivní onemocnění
- sekrece destiček: skupina chorob s poškozením skladovacích granulí a uvolňovací reakce charakterizovaná více či méně prodlouženou dobou krvácení
- prokoagulační aktivity: Scottův syndrom, kde klasické destičkové funkce jsou nezasázeny, vážne však vliv trombocytů na plazmatickou koagulaci s výsledným snížením množství trombinu.

4.2.1.2. 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.

4.2.1.2.1. Hemofilie

Hemofilie poprvé popsána Abulkásimem v 10. stol. n. l. [28] je poměrně častou chorobou ze skupiny vrozených koagulačních poruch, přesto se v populaci vyskytuje velmi řídko (1:10000 mužů u hemofilie A, 1:50000 mužů u hemofilie B a 1:1000000 u hemofilie C). Jde o recesivně dědičné onemocnění, vázané na pohlavní chromozom X, do další generace ji proto přenášejí ženy s postižením tohoto chromozomu (Tab. 2). V populaci jsou tak známy celé rodiny hemofiliků s klinickými projevy vyskytujícími se v mnoha generacích. Vlastní defekty genů, které jsou příčinou onemocnění, se však už mezi jednotlivými rodinami liší. U žen se onemocnění vyskytuje zcela ojediněle, klinicky postižení jsou muži. Až u 30 % hemofiliků však bývá rodinná anamnéza negativní.

Tab. 2: Přenos postiženého chromozomu (X^H) na další generaci.

Rodiče		Synové	Dcery
Postižený otec	$X^H Y + XX$	100 % XY (zdraví)	100 % $X^H X$ (přenašečky)
Postižená matka	$XY + X^H X$	50 % $X^H Y + 50$ % XY	50 % $X^H X + 50$ % XX

Hemofilie se dělí podle postiženého koagulačního faktoru na hemofilii A (defekt FVIII), hemofilii B (defekt FIX) a hemofilii C (defekt FXI) s mírnějšími příznaky. Klinické projevy i způsob dědičnosti variant choroby jsou totožné, neboť poškozené faktory zasahují v koagulační kaskádě na stejné úrovni, tedy při aktivaci FX komplexem tvořeným FIXa, FVIIIa, fosfolipidy a ionty Ca^{2+} .

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). Dané hladiny faktorů se u nemocného v průběhu života prakticky nemění. V laboratorním vyšetření bývá prodloužen aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), ostatní základní vyšetření, včetně doby krvácení bývají v normě.

Těžká forma hemofilie se projeví obvykle již v prvním roce života, typické jsou „spontánní“ krvácivé projevy bez zjevné vyvolávající příčiny, hlavně s krvácením do kloubů a svalů. Krvácení do temporomandibulárních kloubů je vzácné [43]. Charakteristické je i těžké tzv. pozdní krvácení po zranění či jakýchkoliv chirurgických výkonech, včetně výkonů v dutině ústní, dále hematurie, krvácení do mozku a gastrointestinálního traktu. U hemofilie jsou kontraindikovány všechny intramuskulární injekce pro riziko obtížně stavitelného krvácení.

Středně těžká forma hemofilie nemívá výše uvedené „spontánní“ krvácení, kloubně svalová krvácení se v návaznosti na hladinu postiženého faktoru 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 při krvácení. U hemofilie A se podávají koncentráty FVIII, u hemofilie B koncentráty FIX či koncentrát protrombinového komplexu v dávce závislé na rozsahu krvácení či plánovaného chirurgického výkonu (včetně extrakcí a obdobných výkonů v orofaciální oblasti), velikost dávky se po maximu před výkonem a v jeho průběhu poté postupně snižuje a interval mezi jejich aplikacemi prodlužuje. Jako podpůrná terapie se využívají antifibrinolytika, např. kys. aminometylbenzoová (Pamba inj.) či kys. tranexamová (Exacyl inj.) [9, 31] a především u lehkých forem onemocnění se jimi nahrazují velmi drahé faktorové koncentráty. V rámci tzv. domácí péče se využívá aplikace přípravků samotným pacientem či rodinnými příslušníky. Ke snížení rizika následků choroby je nutná komplexní mezioborová spolupráce, včetně péče stomatologické. Při tlumení bolesti je nutné eliminovat všechna léčiva podporující krvácení (např. kys. acetylsalicylovou, NSA). Z léků obvyklých při medikaci v zubní ordinaci je možné použít analgetika – anodyna bez omezení, případně i paracetamol. Kontraindikována nejsou ani antibiotika [51].

Komplikujícím stavem hemofilie je výskyt inhibitoru FVIII či FIX, objevující se u několika procent hemofiliků, zejména s těžkou formou onemocnění. Tyto protilátky se projevují rezistencí na podávanou substituční terapii. Léčba krvácení u hemofilie s faktorovými inhibitory tkví v podání koncentrátů aktivovaného protrombinového komplexu (např. FEIBA) či rekombinantního aktivovaného FVIII, ke snížení hladiny inhibitoru se využívá plazmaferézy.

4.2.1.2.2. Ostatní vrozené koagulační stavy

Ostatní vrozené koagulační stavy jsou velmi vzácná, obvykle autozomálně recesivně dědičná onemocnění daná sníženou aktivitou příslušného koagulačního faktoru či dysproteinémií. Závažnost krvácení je závislá na míře koagulační aktivity postiženého faktoru, těžké krvácivé projevy se objevují obvykle až při poklesu jejich hladiny pod 1%, při poranění nebo chirurgickém výkonu i při vyšší hladině. Ojedinele existují i kombinace defektů více faktorů.

Kauzální terapie těchto chorob opět není známa, ke zmírnění projevů se aplikují obvykle koncentráty příslušného faktoru či čerstvě zmrazená plazma.

4.2.1.2.3. Von Willebrandova choroba

Von Willebrandova choroba patří k nejčastějším vrozeným krvácivým onemocněním. Příčinou onemocnění je nízká hladina nebo funkční defekt von Willebrandova faktoru (vWF). Tím je postižena nejen primární hemostáza poruchou adheze a agregace trombocytů, ale i schopnost vázat FVIII. Choroba tak není primární koagulopatií, ale ani primární poruchou destiček. Postihuje obě pohlaví, je autozomálně dominantně dědičná. Prevalence je asi 1% obyvatelstva, obvykle však jde o velmi lehké postižení bez významnějších klinických projevů. Těžký typ von Willebrandovy choroby je vzácný.

Pro onemocnění je typické slizniční krvácení (gingiva), kožní hematomy a obtížně stavitelné krvácení při poranění, hloubka projevů je velmi variabilní a závisí na míře postižení vWF a sekundárním defektu FVIII. U těžkého defektu připomínají krvácivé projevy hemofilii. Onemocnění se dělí na více typů.

Laboratorně nalézáme prodloužené aPTT, dlouhou dobu krvácení a patologické hodnoty dalších specifických testů (např. aktivity FVIII). Diagnostika hlavně lehčích forem von Willebrandovy choroby je někdy obtížná.

Terapie spočívá v substituci řady speciálních přípravků a měl by ji řídit zkušený hematolog. U chirurgických a stomatologických je zásadní důkladné místní stavění krvácení.

4.2.2. Krvácivé stavy získané

4.2.2.1. Získané trombocytární poruchy

I tato onemocnění krevních destiček rozdělujeme na poruchy v množství nebo změně jejich funkce. Obecně lze říci, že se objevují častěji, než poruchy vrozené.

4.2.2.1.1. Získané trombocytopenie

Trombocytopenie podmíněné imunitně mívají řadu forem:

- Idiopatická trombocytopenická purpura – autoimunitní onemocnění vyvolané protilátkami proti glykoproteinům trombocytů, které jsou pak předčasně vychytávány fagocytárními buňkami RES s následným poklesem destiček v cirkulaci. Choroba může být akutní (především u dětí) či chronická (spíše u dospělých), krvácivé projevy bývají spíše petechiálního typu na kůži i sliznicích, při poklesu hodnot trombocytů pod $30 - 50 \cdot 10^9/l$ dochází až ke splývavým ekchymózám a sufuzím. Po invazivních výkonech včetně extrakce zubu může nastat protrahované krvácení. Nemocní bývají léčeni kortikosteroidy a ostatními imunosupresivy, někdy splenektomií. Při zvláště nízkých hladinách destiček se před chirurgickým výkonem podává trombocytární koncentrát [94].
- Polékové trombocytopenie – vznikají za 7 – 10 dní při kontinuální medikaci některých léků, při nárazovém podání však mnohem dříve, dokonce již za několik hodin. Tento stav může být způsoben mnohými léčivými, průkaz souvislosti mezi podáním přípravku a trombocytopenií však nebývá vždy snadný. Patogeneze tkví v idiosynkratické reakci indukující protilátky proti destičkám, klinický obraz je dán trombocytárním typem krvácení, po vysazení inkriminovaného léku dochází rychle k úpravě hemostatických poměrů. Mezi léčiva způsobující toto onemocnění patří například acetaminofen, ampicilin, carbamazepin, cefalotin, chlorothiazid, cimetidin, digoxin, furosemid, gentamycin, heparin, imipramin, penicilin, ranitidin a mnohá další [63, 71].
- Mezi ostatní imunitně podmíněné trombocytopenie patří např. heparinem indukovaná trombocytopenie, idiopatická trombocytopenická purpura v těhotenství, izoimunitní novorozenecká trombocytopenie, HIV asociovaná trombocytopenie či trombocytopenie při systémovém lupus erythematoses.

Trombocytopenie podmíněné neimunitně mají opět více forem:

- Trombocytopenie z nedostatečné tvorby – vznikají v důsledku útlaku, dysplázie nebo hypoplázie megakaryopoézy. Bývají důsledkem např. perniciózní anémie, působení některých léků (thiazidová diuretika, estrogény), alkoholismu či autoimunitního procesu. Mohou vzniknout ovšem i v důsledku iatrogenního poškození při onkologické léčbě – vlivem ionizujícího záření či myelosupresivní terapií cytostatiky.

- Trombocytopenie ze zvýšeného obrátu a zániku destiček na periférii – mezi ně řadíme trombotickou trombocytopenickou purpuru - m. Moschcowitz (zužování lumina cévního řečiště v tkáních tromby obsahujícími destičky, je zde porucha vWF, léčba pomocí imunosupresiv a antiagregancií, nemoc nemá podstatný vliv na poextrakční krvácení) a hemolyticko – uremický syndrom, tzv. m. Gasser, který je předchozímu onemocnění velmi podobný, ale postihuje děti.
- Z ostatních poruch lze uvést např. splenomegalii. Splenomegalie nebo též tzv. hypersplenismus vzniká za některých patologických stavů, např. u autoimunitních trombocytopenických purpur nebo těžších jaterních poruch. Slezina vychytává a destruuje trombocyty, jejichž hodnoty pak klesají až k $20 \cdot 10^9/l$ krve. Onemocnění bývá léčeno například splenektomií.

4.2.2.1.2. Trombocytémie

Při trombocytémii (trombocytóze) dochází někdy ke krvácivému stavu při výrazném zmnožení destiček, dokonce až nad $1000 \cdot 10^9/l$ krve. Onemocnění se může projevit trombózami některých životně důležitých orgánů. Objevuje se i protrahované krvácení, kdy nadměrný počet destiček snad brání v tvorbě tromboplastinu, rovněž bývá přítomna netypická retrakce koagula. Jde o onemocnění středního a vyššího věku, postihuje častěji ženy, může být součástí např. polycytémie či leukémie. Někdy nepůsobí žádné klinické potíže a manifestuje se jedine postextrakčním krvácením.

4.2.2.1.3. Získané trombocytopatie

Provázejí řadu chorob, ale i terapeutických metod, a jsou tak v praxi poměrně časté. V důsledku defektu v megakaryopoéze bývají přítomny u myeloproliferativního či myelodysplastického syndromu a leukémie. Interference patologických bílkovin s trombocytárními receptory působí trombocytopatie u lymfoproliferativních onemocnění, paraproteinémie či jaterního selhání. Sekundárně pak vznikají akumulací některých katabolických produktů v důsledku renální insuficience.

Z pohledu zubního lékaře jsou velmi podstatné trombocytopatie navozené léky. U těchto poruch dochází k zásahům do trombocytárního metabolismu a některé z vyvolávajících léků bývají využity v antiagregační terapii (bude zmíněno dále).

Nejvýznamnějším lékem vedoucím k trombocytopatii je kyselina 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, která přetrvává po celou dobu života zasaženého trombocytu, zhruba až 10 dní. K účinku dochází již za 15–30 minut po perorálním užití léku. Obdobný efekt má i většina klasických nesteroidních antiflogistik, jejich účinek je však obvykle vratný.

Mezi další léky ovlivňující trombocytární funkce patří např. kortikosteroidy, dipyridamol, teofilin, aminofilin, penicilinová a cefalosporinová antibiotika, některé náhradní roztoky plazmy (např. dextransy), tricyklická antidepresiva, fenotiazid, lokální anestetika, antihistaminika, beta-blokátory, antagonisté kalcia, nefrakcionovaný heparin, nitroglycerin, clofibrat, ticlopidin či vitamin E.

4.2.2.2. Získané poruchy z plazmatických příčin

Vyskytují se obvykle při jiné závažné chorobě, například jaterních poruchách či onkologických onemocnění. Oproti vrozeným bývají pro získané krvácivé stavy z plazmatických příčin typické mnohočetné odchylky zasahující často více systémů hemostázy. Porucha se klinicky manifestuje vychýlením velmi nestabilní hemokoagulační rovnováhy nějakým podnětem, například operačním výkonem, virózou a podobně.

4.2.2.2.1. Nedostatek vitamínu K [4, 71]

Vitamin K, rozpustný v tucích, se vstřebává v tenkém střevě za pomoci žlučových šťáv a enzymů pankreatu, část potřebného vitamínu K je však syntetizována střevní flórou. Po perorálním podání vitamínu 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 a jejich obnova je však rychlá a syntéza vitamínu K ve střevě obvykle postačuje k zajištění funkční hemostázy.

Vitamin K katalyzuje karboxylaci zbytků kyseliny gama-glukonové plazmatických tzv. K-dependentních faktorů (FII, FVII, FIX, FX, proteinu C, S a Z), což je nutné pro zajištění jejich funkce. Koagulační faktory tvořící se v nepřítomnosti vitamínu K (zvané PIVKA) nemohou samy zajistit řádný průběh hemostázy a dochází ke krvácivému stavu, který může končit i fatálně. Nedostatek vitamínu K 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 (podrobněji dále).

Laboratorně bývá prodloužen PT, aPTT však až při těžších poruchách a snížení hladiny K-dependentních faktorů.

Léčba: vitamin K1 (perorálně či parenterálně), při řešení akutního krvácení je nutné podat čerstvě zmrazenou plazmu či koncentrát protrombinového komplexu, neboť ke korekci poruchy koagulace dochází po podání vitaminu K až za 12 – 24 hodin.

4.2.2.2.2. Jaterní poruchy [2, 17, 34, 48, 54, 71]

Játra mají v hemokoagulaci centrální postavení. Syntetizuje se v nich, ale zároveň i odbourává většina koagulačních faktorů, inhibitorů koagulace a fibrinolýzy a fibrinolytických proteinů. Při těžkých jaterních poruchách bývají proto obvykle přítomny krvácivé projevy, jejich příčiny jsou většinou kombinované. Mohou být spojeny s trombocytopenií při hepatosplenomegalií, kdy slezina zachytí až 90 % cirkulujících destiček a jejich počet v periférii tak klesne až na $50 - 70 \cdot 10^9/l$ krve [41], a trombocytopeniemi s poruchou adheze a agregace destiček. Na poruše hemostázy se dále podílí i porucha syntézy bílkovin omezující mimo jiné i syntézu koagulačních faktorů, tvorba faktorů s poruchou funkce při dysproteinémii, zvýšení fibrinolytické aktivity, nedostatek koagulačních faktorů při jejich zvýšené spotřebě (DIC, ascites) aj.. To vše zvyšuje závažnost možného krvácení. Poextrakční krvácení a následné spolykání krve může být příčinou vzniku nebo zhoršení již existující jaterní encefalopatie, kdy poškozená játra nejsou schopna metabolizovat zvýšené množství dusíkatých sloučenin vzniklých degradací krve v trávicím traktu.

Laboratorní nález bývá závislý na typu poruchy jaterních funkcí, nejčastěji je prodloužen PT, někdy i aPTT, může být snížena i hladina fibrinogenu.

Léčba krvácivého stavu je při jaterních poruchách problematická, neboť nelze vždy jednoznačně předpovědět, jak systémy hemostázy na terapii zareagují. Bývá indikován např. vitamin K, čerstvě zmrazená plazma a koncentráty protrombinového komplexu, obdobně probíhá i pacientova příprava k chirurgickému výkonu v ústech, vždy ve spolupráci s hepatologem, resp. hematologem.

4.2.2.2.3. Onkologická onemocnění

Maligní nádorová onemocnění vykazují velmi různorodé poruchy hemostázy. Ty vycházejí z vlastní činnosti nádorových buněk a jejich produkce nejrůznějších látek modulujících hemostázu, z onkologické léčby především 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. Některé nádory způsobují naopak stavy hyperkoagulační.

4.2.2.2.4. Ostatní získané krvácivé stavy z plazmatické příčin

- Paraproteinémie bývá doprovázena krvácivými projevy, které jsou následkem řady defektů způsobených patologickými proteiny. Tyto krvácivé projevy jsou obtížně léčitelné a vymizí s eliminací paraproteinu.
- Urémie bývá často provázena krvácivým stavem, zejména pro poruchu primární hemostázy danou hlavně funkčními defekty trombocytů, způsobenými pravděpodobně inhibičním účinkem v plazmě nahromaděných dusíkatých látek. Dalším důvodem krvácení může být ztráta bílkovin včetně plazmatických koagulačních faktorů.
- Syndrom diseminované intravaskulární koagulace (DIC) provází velmi závažné patologické stavy organismu (septikémií, trauma, šok, popáleniny nekrózy tkání, nádorová onemocnění aj.) a praktický zubní lékař se s těmito nemocnými v běžné péči neseťká. Jde o poměrně složitý stav, kdy počáteční nastartovaná hyperkoagulace mimo jiné vyčerpá systém hemostázy natolik, že dojde ke stavu hypokoagulace s krvácivými projevy [66].

4.2.2.2.5. Získané inhibitory hemokoagulace

Tzv. cirkulující antikoagulancia jsou endogenně tvořenými látkami (většinou imunoglobuliny, ale i endogenní heparin a štěpné produkty fibrinu a fibrinogenu), které zasahují na různé úrovni do procesu hemokoagulace. Některá cirkulující antikoagulancia charakteru protilátek vznikají důsledkem imunizace např. v souvislosti se substituční léčbou některého chybějícího koagulačního faktoru (např. inhibitory FVIII u hemofilie A). Jiná vznikají autoimunitním mechanismem buď idiopaticky, nebo na základě stavů známých, např. gravidity a šestinedělí, vysokého věku či následkem některých léků (např. penicilin) či následkem jiných patologických stavů imunity.

Tak zvané specifické inhibitory reagují s jednotlivými koagulačními faktory a neutralizují nebo jinak ruší jejich funkci. Jsou to např. již zmíněné inhibitory FVIII a FIX objevující se někdy u hemofilii a dále inhibitory FV, FII, FXII a vWF, ojediněle i dalších faktorů. Tyto látky mohou být příčinou závažného krvácení, navíc inhibicí daného faktoru znesnadňují jeho substituci při léčbě krvácivého stavu. Podobně jako protilátky proti koagulačním faktorům existují i protilátky proti přirozeným inhibitorům srážení krve, ty pak naopak způsobují stav hyperkoagulace.

Mezi tzv. nespecifické inhibitory patří především antifosfolipidové protilátky způsobující trombofilní stavy, u kterých pak bývá indikována antiagregační (např. kyselina acetylsalicylová) či antikoagulační terapie (např. warfarin) – tato léčba je zmíněna dále.

4.2.2.2.6. Antikoagulační a antiagregační léčba

Antikoagulační a antiagregační léčba má v současnosti zásadní význam v primární i sekundární prevenci tromboembolických příhod a tomu odpovídá i její široký dopad na zubní lékařství. To se odráží i v literárním ohlasu ve všeobecně medicínském i stomatologickém písemnictví [24, 25, 29, 31, 35, 42, 44, 45, 46, 52, 56, 57, 58, 61, 71, 72, 73, 83, 86, 87, 92, 93, 95, 97, 101].

Antikoagulační léčba

Zubní lékař se dnes stále častěji setkává s pacienty, kteří jsou v péči internistů resp. praktických lékařů a kteří užívají pravidelně antikoagulancia jakožto prevenci vzniku tromboembolických příhod při různých základních onemocněních. Antikoagulační léčba je používána při farmakologickém ovlivnění aktivity faktorů hemokoagulační kaskády a zabránění přeměny fibrinogenu na fibrin, směřující k vytvoření pevného a stabilního koagula. Metoda brání především vzniku venózních trombů a využívají se k ní léčiva dvou skupin: hepariny a perorální antikoagulancia.

Heparinové přípravky

Tato léčiva především ovlivňují již zmíněný vnitřní systém koagulace, v poslední době se však uvažuje i o jejich určitém ovlivnění systému zevního. Vysoké dávky heparinů ovlivňují i agregaci trombocytů. Heparinové přípravky bývají aplikovány téměř výhradně parenterálně (obvykle subkutánně), častěji v průběhu hospitalizace.

Heparin

Klasický přípravek celé skupiny, heparin původně objevený v r. 1916, se klinicky používá již desítky let [88]. Nemá vlastní antikoagulační efekt, a působí tak společně až se svým kofaktorem antitrombinem III. Standardní nefrakcionovaný heparin je řetězem mukopolysacharidů o velké molekulové hmotnosti, připravuje se ze zvířecích vnitřností. Působí jako inhibitor především FXa a trombinu (i již vytvořeného), dále i FXII, FXI a FIX. Účinnost heparinu je závislá na jeho afinitě k ATIII, ta ovšem nebývá u nefrakcionovaného heparinu standardní a jeho antikoagulační efekt je proto nižší. K udržení účinné hladiny heparinu v plazmě tak nutná kontinuální infúze nebo opakovaná aplikace. Úroveň hemokoagulace se trvale monitoruje pomocí aktivovaného parciálního tromboplastinového času aPTT, kdy optimální hodnoty heparinovaného pacienta jsou 45 – 75 s, tedy 1,5 – 2,5

násobek normy. Vyšetření INR je ve fyziologickém rozmezí. Ovlivnění zevního systému koagulace se přičítá schopnosti heparinu uvolnit inhibitor cesty tkáňového faktoru TFPI. Vysoké dávky heparinu navíc inhibují i agregaci trombocytů. Při nezvladatelném krvácení je možné účinek heparinu zrušit podáním antidota (protamin-sulfát).

Indikací heparinu bývají prevence a léčba trombóz a tromboembolií, DIC, zamezení srážení krve v průběhu hemodialýzy. Na heparin bývají převáděni i nemocní léčení perorálními antikoagulancii při hospitalizaci nízkodávkovanou metodou tzv. miniheparinizace v dávkách 2 – 3x denně 5 000 m. j. heparinu (maximální denní dávka při miniheparinizaci nepřekračuje 15 000 m. j.), která významněji neovlivňuje aPTT. Používá se i jako antikoagulans při hemodialýze.

Všechny přípravky na bázi heparinu jsou kontraindikovány u krvácivých stavů, jejich účinek je potencován perorálními antikoagulancii a antiagreganci, snižován naopak antihistaminiky či tetracyklínovými antibiotiky.

Obvyklý přípravek: Heparin inj.

Nízkomolekulární hepariny

Takzvané frakcionované nízkomolekulární hepariny (označované též jako LMWH = Low Molecular Weight Heparins) mají mnohem nižší molekulovou hmotnost a díky tomu vykazují několikanásobně vyšší afinitu k ATIII. Intenzívně inhibují FXa při nízkém ovlivnění trombinu. Jejich plazmatická hladina po jednorázovém podání je poměrně stabilní a zajišťuje tak přehlednou úroveň antikoagulace. Tím odpadá nutnost nepřetržité monitorace aPTT, běžné u heparinu.. Podávají se obvykle subkutánně v 1 - 2 denních dávkách. Setkáváme se s nimi spíše u hospitalizovaných, v poslední době se však tyto přípravky začínají podávat i ambulantně a pacient si je aplikuje sám. Nemocní léčení profylaktickými dávkami LMWH nejsou po řádném ošetření extrakční rány ohroženi výrazným krvácením. Indikace, kontraindikace a lékové interakce jsou totožné s heparinem.

Obvyklé přípravky: nadroparin v různém dávkování (např. Fraxiparine inj.), dalteparin (Fragmin) v dávkování 2 500 – 10 000 m. j., enoxaparin (Clexane inj.) v dávkování 0,2 až 1 ml. Kombinovaným přípravkem s heparinovou frakcí a inhibicí koagulačních faktorů (především opět FXa) i agregace destiček je sulodexid v injekční i perorální formě (Vessel Due F cps. či inj.), používá se k dlouhodobé profylaxi tromboembolické příhody po infarktu myokardu či cévní mozkové příhodě.

Perorální antikoagulancia

Tyto přípravky se též označují jako kumaríny (jsou odvozeny od dikumarolu) nebo antagonisté vitamínu K, neboť antagonizují jaterní syntézu koagulačních faktorů závislých právě na vitamínu K. Nástup jejich účinku je závislý i na fyziologickém odbourávání koagulačních faktorů již přítomných v krvi v době nasazení léčiva, na které nepůsobí. Proto se požadované úrovně antikoagulace dosahuje cca po 4 dnech po podání přípravku (nejdelší biologický poločas má protrombin – zhruba 72 hodin), až když koncentrace již vytvořených faktorů klesne pod kritickou hodnotu.

Stabilita jejich plazmatické hladiny a tedy účinnosti se pravidelně monitoruje tromboplastinovým testem (Quickův test), jehož hodnoty se dnes udávají v jednotkách INR (International Normalized Ratio), resp. totožných jednotkách NTP (normalizovaný tromboplastinový poměr). Tyto jednotky vyjadřují poměrné číslo standardizující výsledky PT při zohlednění různé aktivity jednotlivých šarží použitých reagensů. Interval monitorace INR bývá měsíc, resp. 6 – 8 týdnů u velmi dobře kontrolovaných pacientů.

Dlouhodobá léčba perorálními antikoagulancii se indikuje opět jako profylaxe tromboembolické příhody při některých základních onemocněních s optimální hladinou INR 2,5, resp. 3,5 u mechanických chlopenních náhrad (Tab. 3). Kontraindikovány jsou u krvácivých stavů, při těžkém postižení funkce jater a ledvin a v graviditě. Při náhlém přerušení antikoagulační léčby vzniká výrazné nebezpečí recidivy trombózy v důsledku tzv. rebound fenoménu.

Léková interakce a následná hemoragická příhoda může nastat v kombinaci s léky ovlivňujícími funkci trombocytů (ASK, nesteroidní antiflogistika) a se všemi látkami s kompetitivně inhibičním účinkem na cytochrom P450 v játrech: např. azolová antimykotika, metronidazol, makrolidová a cefalosporinová antibiotika, ampicilin a kombinace amoxicilinu s kys. klavulanovou. Účinek perorálních antikoagulancii naopak tlumí antacida, barbituráty, tyreostatika a potraviny s vysokým obsahem vitamínu K, např. špenát, kapusta, zelí, květák či hrách, ale i například rostlinné čaje. Doporučuje se omezit i užívání paracetamolu.

Tab. 3: Nejčastější onemocnění indikovaná pro antikoagulační léčbu

Nejčastější indikace p. o. antikoagulancii	Obvyklé hodnoty INR
Profylaxe venózní trombózy (v chirurgii) Léčení venózní trombózy Léčení plicní embólie Prevence systémové embólie Chlopňová srdeční onemocnění Akutní infarkt myokardu Fibrilace síní	2,0 – 3,0
Implantace umělých chlopní Rekurentní systémová embólie	2,5 – 3,5

Obvyklé přípravky: ethylbiskumacetat (Pelentan tbl.) je dnes na ústupu před warfarinem (Warfarin Orion 3 mg a 5 mg, případně Lawarin 2 a 5), který umožňuje dosažení stabilnějších plazmatických hladin a dávkování 1x denně.

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

Tento termín se používá pro metodu farmakologického omezení trombocytární agregace v situacích, kdy 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, diabetes mellitus se systémovými komplikacemi, hypertenze aj.). U těchto nemocných může destičkový trombus, který nasedá na jakoukoliv endoteliální lézi, způsobit uzávěr tepny a infarkt. Antiagregační léčba vytváření takových trombů zabraňuje.

Nejrozšířenějším antiagregačním přípravkem je kyselina acetylsalicylová (ASK), dále indobufen, dipyridamol a ticlopidin, méně často pak clopidogrel či abciximab. Tyto látky mají rozdílný farmakologický účinek a jeho rozdílné trvání (Tab. 4).

Tab. 4: Přehled základních antiagregancií a jejich účinku

Přípravek	Trvání účinku
kys. acetylosalicylová	ireverzibilní, nástup ihned, odeznění za více než týden
indobufen	reverzibilní, účinek ustupuje po 8h
dipyridamol	účinek je sporný
ticlopidin	reverzibilní, nástup i odeznění účinku trvá několik dní

Určitým způsobem ovšem destičkové funkce ovlivňují i některá jiná léčiva, která mezi antiagregancia neřadíme, např. obvyklá nesteroidní antiflogistika [98, 101, 106], nitráty, některé blokátory Ca kanálů či betablokátory.

Kyselina acetylsalicylová

Kyselina acetylsalicylová je značně rozšířeným léčebným přípravkem, používaným zejména jako analgetikum a antirevmatikum. Syntetizována byla poprvé v r. 1895 [28]. Léčivo je nesmírně efektivní z hlediska antiagregačního účinku, tak i z pohledu ekonomického. Principem jeho působení je ovlivnění metabolismu kyseliny arachidonové ireverzibilní blokadou cyklooxygenázy 1 (COX-1), která je odpovědná za tvorbu destičkového tromboxanu A₂ (TXA₂) indukujícího agregaci. Zasažené trombocyty tak ztrácejí svou agregační schopnost po celou dobu své životnosti. Další produkt COX-1, prostacyklin cévních endotelií tolik zasažen není, a dojde tak celkově k převaze jeho antiagregačního účinku. To dovoluje trvalé podávání v poměrně nízkých dávkách do 100 mg denně, po vysokých dávkách ASK je agregabilita destiček ovlivněna však jen nepatrně nebo vůbec ne.

V rámci antiagregační léčby bývá ASK indikována zejména při profylaxi po proběhlém infarktu myokardu, u námahové a nestabilní anginy pectoris, po zavedení aortokoronárních či femoropopliteálních bypassů, po angioplastikách či při fibrilaci síní tam, kde není možné využít terapie antikoagulační. Její užití je naopak kontraindikováno při vředové chorobě pro významný ulcerogenní efekt, při přecitlivělosti, bronchiálním astmatu, u krvácivých stavů a v posledním trimestru gravidity. ASK zvyšuje účinek antikoagulancií a

perorálních antidiabetik a naopak snižuje účinek zejména diuretik. Její efekt pak bývá zvýšen při současném podávání antacid a pochopitelně i ostatních antiagregancií.

K monitorování antiagregačního účinku ASK byl již vyvinut přístroj (PFA – 100), jeho používání však zatím není rozšířené.

Obvyklé přípravky: Anopyrin 30 a 100 mg, Aspirin protect 100, Godasal 100

Indobufen

Antitrombotický efekt indobufenu se zdá být stejný jako u ASK. Narozdíl od ní inhibuje cyklooxygenázu v trombocytu reverzibilně, podobně jako ASK neovlivňuje faktory plazmatické koagulace. Doba krvácení je prodloužena jen mírně, po vysazení medikace se rychle vrací k normě, účinek odezní plně do 24 hodin [65].

Užití indobufenu je indikováno především u ischemické choroby srdeční či mozkové, ateroskleróze periferních cév, žilní trombóze, při hemodialýze, diabetu a po zavedení bypassů. Kontraindikace jsou obdobné jako u kyseliny acetylsalicylové. V soudobé literatuře se ovšem vyskytují pochybnosti o jeho účinku [44, 45].

Obvyklé přípravky: Ibustrin (v denní dávce 200 – 400 mg)

Dipyridamol

Dipyridamol blokuje destičkové fosfodiesterázy, mechanismus jeho antiagregačního účinku je tak odlišný od působení ASK. To umožňuje kombinaci přípravku s ASK ke zvýšení farmakologického efektu.

Indikován bývá v kombinaci s ASK k udržení průchodnosti bypassů, v kombinaci s antikoagulancii pak k profylaxi trombotických komplikací u chlopenních náhrad. Kontraindikován je u krvácivých stavů a přecitlivělosti na přípravek. Obvyklé denní dávkování je 75 mg ve třech dávkách.

Obvyklé přípravky: Persantin, Curantyl, Dipiridamol Belupo, Aggrenox (kombinovaný přípravek obsahující 200 mg dipyridamolu a 25 mg ASK v dávkování 2x denně).

Ticlopidin

Blokádou receptorů pro ADP a inhibicí fosfolipázy C zamezuje ticlopidin 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 kyseliny acetylsalicylové. Léčba ticlopidinem je poměrně nákladná, proto je indikován u

nemocných s intolerancí či rezistencí na ASK (indikační šíře je s ASK totožná)..
Kontraindikace jsou opět stejné jako u kyseliny acetylosalicylové.

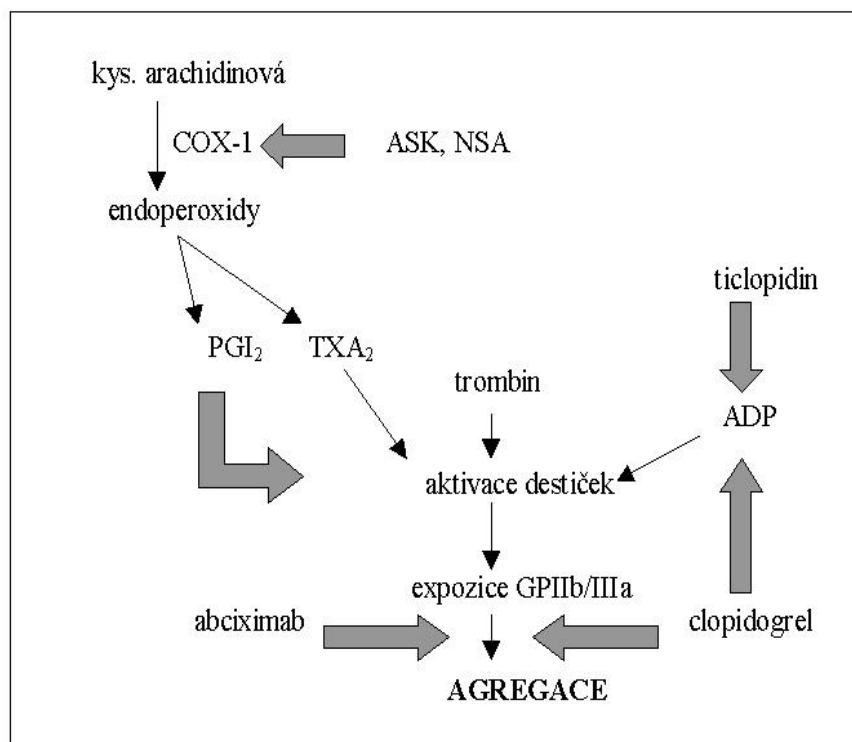
Obvyklé přípravky: Ticlid, Tagren, APO-Tic, Ticlopidine Poli, Ticlopidin Ratiopharm,
dávkování je 250 mg 2x denně.

Clopidogrel

Clopidogrel blokuje podobně jako ticlopidin agregaci destiček indukovanou ADP, ale i transformaci GPIIb/IIIa destičkových receptorů do aktivního stavu (Schéma 2). Mechanismus jeho účinku je podobný ticlopidinu, ovšem s menším výskytem nežádoucích efektů. I indikace clopidogrelu jsou stejné jako u ticlopidinu, kontraindikován je u osob mladších 18 let, v graviditě a u jaterních onemocnění. Zvyšuje účinek ASK a perorálních antikoagulancií. V dlouhodobém užívání se zdá být bezpečnější než ticlopidin. Je alternativou dlouhodobé antiagregace u nemocných netolerujících ASK.

Obvyklé přípravky: Plavix, Iscover, dávkování: 75 mg 1x denně.

Schéma 2: Působení nejběžnějších antiagregancií (upraveno podle Penky)



Popis schématu: 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.

Abciximab

Novější přípravek určený pro parenterální použití inhibuje agregaci a vazbu fibrinogenu na receptory aktivovaných destiček GPIIb/IIIa. Jeho indikace jsou vázány na některé intervenční výkony (např. perkutánní transluminární koronární angioplastika – PTCA).

Obvyklé přípravky: ReoPro inj.

4.3. Stomatologická péče u nemocných s krvácivými stavy [4, 26, 40, 47, 95, 97]

4.3.1. Hlavní zásady ošetření v zubní ordinaci

Pro stomatochirurgické ošetřování nemocných s nejrůznějšími krvácivými stavy jsou klíčové anamnéza, resp. dostatek informací o pacientově zdravotním stavu, a řádné místní ošetření rány. Další zásadní oblastí je pak interdisciplinární spolupráce s pacientovými ošetřujícími lékaři, především praktickým lékařem, internistou či hematologem. Na jejich rozhodnutí mnohdy závisí modifikace zubního ošetření, resp. příprava nemocného k ambulantnímu stomatochirurgickému výkonu.

4.3.2. Anamnéza

Anamnéza musí být odebrána cíleně na problematiku krvácení (známé onemocnění, tvorba hematomů, krvácení po chirurgických výkonech či extrakci zubu v minulosti), ale i související choroby, 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. Cíleně se musíme dotázat i na případné medikace vedoucí k poruchám funkce i počtu trombocytů či ovlivňující koagulační kaskádu, a to včetně léků užitých nepravidelně (nejčastěji ASK pro bolest, při viróze).

4.3.3. Místní ošetření rány [5, 8, 13, 15, 31, 60, 91, 95]

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. Při extrakci chirurgické obvykle získáme dostatečně rozsáhlý mukoperiostální lalok a okraje rány můžeme spojit side-to-side. Pro místní ošetření běžné extrakční rány u nemocného s krvácivým stavem máme následující metody:

4.3.3.1. Kompresa

Kompresa je metodou nejjednodušší, rána se stlačí tamponem ve skusu. Tampon může nést lokální hemostatikum (např. Traumacel) nebo antifibrinolytikum (např. kys. tranexamovou).

4.3.3.2. Sutura rány

Sutura rány provedená matracovým stehem vstřebatelným šicím materiálem sblíží okraje rány, zkříženým matracovým stehem lze v ráně fixovat lokální hemostatikum, např. želatinovou houbu či čípek Traumacelu. Všeobecně se uznává, že použití vstřebatelného šicího materiálu minimalizuje riziko krvácení po vyjmutí stehů. Někteří autoři přesto preferují neresorbovatelné hedvábí [11].

4.3.3.3. Lokální hemostatika

Lokální hemostatika jsou přípravky různého složení zajišťující místně ránu proti krvácení:

- absorpční želatinové houby, např. Gelaspon, Spongostan či Curaspon, jsou ke stavění poextrakčního krvácení používány nejčastěji. Výrobek Curaspon Dental je svou velikostí optimalizován pro stomatologické použití (krychle o hraně 1 cm). Po aplikaci do extrakční rány želatinová houba absorbuje část vytékající krve a svou síťovitou strukturou aktivuje systém hemokoagulace. Do rány se aplikuje někdy obtížněji, neboť po kontaktu s krví kolabuje.
- resorbovatelná hydrogenvápenatá sůl oxidované celulózy se vyrábí ve formě zásypu (Traumacel P), který se aplikuje na povrch rány nejčastěji na tamponu, např. v kombinaci s želatinovou houbou, kterou byla extrakční rána předem vyplněna. Přípravek vyvinutý pro účely zubního lékařství je Traumacel D, formovaný do čípků tvaru extrakční rány, do které se po extrakci aplikuje. Nehodí se pro závažné krvácivé stavy, např. hemofilii.
- atelokolagenová hemostatická plst' Hypro-Sorb Z je opět vstřebatelná, formovaná do tvaru zubního kořene. Oxidovaná celulóza, želatinová houba i atelokolagenová plst' jsou cenově velmi dobře dostupné.
- fibrinová pěna je konzistencí podobná želatinové houbě a do se rány opět aplikuje obtížněji pro svou křehkost
- trombin se používá opět v kombinaci např. s želatinovou houbou ve formě prášku nebo čerstvě zředěného roztoku

4.3.3.4. Tkáňová lepidla

Tkáňová lepidla užívaná především ve všeobecné chirurgii jsou ve stavění poextrakčního krvácení nejúčinnější a lze je aplikovat u těch nejzávažnějších stavů. Jejich

použití v běžné zubní ordinaci je omezené složitější přípravou, potřebou dostatečných zkušeností a nutným souhlasem revizního lékaře zdravotní pojišťovny. Používají se proto spíše na klinických a jiných specializovaných pracovištích. Jejich cena je oproti lokálním hemostatikům vysoká (řádově v tisících Kč podle velikosti balení). Ve srovnání s případnou hospitalizací či ušetřenými substitučními přípravky, jejichž cena za léčbu se pohybuje řádově v desítkách, ale i stovkách tisíců Kč, jde však o významnou úsporu finančních prostředků. Fibrinová tkáňová lepidla jsou dvousložková, kdy jednu část tvoří fibrinogen rozpuštěný v aprotininu, druhou pak trombin rozpuštěný v roztoku CaCl_2 . Po smíchání obou složek ve speciální kanyle vzniká rychle tuhnutí gel, ulpívající pevně k povrchu ran. Aplikuje se přímo do zubního lůžka a na jeho povrch zajištěný suturou. V současné době se v ČR používá téměř výhradně přípravek Tissucol v balení od 0,5 do 5 ml, podle rozsahu výkonu. Jeho nevýhodou je nutnost temperování na 37°C v průběhu rozpouštění základních složek.

Na odlišné bázi je přípravek TachoComb (Nycomed Pharma SRN), který je určen spíše pro akutní použití. Jde o suchou pěnovou vlákninu složenou z kolagenu z koňských šlach potaženou lidským fibrinogenem, hovězím trombinem a aprotininem. Aplikuje se ve formě „náplasti“, která krvácející ránu překryje – žlutavě zbarvenou plochou se přiloží na osušený povrch např. extrakční rány a přitiskne na dobu 3 - 5 minut, přípravek musí přesahovat okraje rány o 1 – 2 cm.

4.3.3.5. Krycí deska (Kilianova)

Krycí (Kilianova) deska se před plánovanými extrakcemi zhotovuje v zubní laboratoři z plastu po sejmutí alginátového otisku. Deska kryje všechny zuby příslušné čelisti a nemá žádné spony. Po ošetření rány hemostatiky se nasazuje přes zinkoxideugenolovou pastu (např. Repin) [112]. Obdobně lze ke stavění krvácení využít i baze imediátní náhrady.

4.3.3.6. Místní užití antifibrinolytik

Lokálně se antifibrinolytik využívá nejčastěji ve formě pooperačních výplachů úst, především kyselinou tranexamovou, která se v koncentraci 5 % nechá volně převalovat v ústech nad ránou po dobu cca 2 minut obvykle 4x denně [14]. Kyselina tranexamová ve výplachu ústní dutiny je užívána i u hemofiliků. Váže se na lysinová vazebná místa plasminogenu a plasminu. Mechanismus tak blokuje vazbu plasminu na fibrin a je účinným inhibítozem fibrinolýzy. Systémové užití u nemocných s perorální antikoagulační léčbou je kontraindikováno pro vysokou tendenci k rozvoji tromboembolismu. Kyselina tranexamová, použitá ve výplachu dutiny ústní, dostatečně suprimuje fibrinolýzu po dobu několika hodin po

použití, a to i když jsou v té době ve slině detekovány jen nesignifikantní hladiny. U podání ve formě výplachů úst neexistují kontraindikace. Kyselinou tranexamovou je možné i napouštět lokální hemostatika vkládaná do extrakční rány.

4.3.3.7. Ostatní přípravky k lokálnímu použití

Zejména v německé literatuře se v souvislosti se zubními extrakcemi u pacientů s antikoagulační léčbou objevují práce o lokální aplikaci přípravku Batroxobin ve formě roztoku přímo do rány nebo napuštěním místního hemostatika. Jedná se o enzymatický glykoprotein vyráběný z jedu brazilského hada *Bothrops atrox*, který napomáhá vzniku fibrinu blokováním cirkulujícího antitrombinu [38].

4.3.4. Látky používané k celkovému stavění krvácení [95]

Tyto přípravky lze někdy použít k ovlivnění krvácení, obvykle profylakticky před výkonem. V běžné ordinaci praktického zubního lékaře se používají ojedinelé:

1. vitamin K (Kanavit) – tímto přípravkem lze předléčit před chirurgickým výkonem nemocné s jaterním selháváním. Léčba musí být konzultována s hepatologem či hematologem a přípravek nelze použít u nemocných s perorální antikoagulační léčbou.
2. etamsylát (Dicynone) je univerzální hemostatikum s možností aplikace prakticky u všech krvácivých poruch. Etamsylát potlačuje produkci antiagregačního prostacyklinu z endotelií, neovlivňuje koagulační faktory krevní plazmy. Přípravek lze aplikovat i místně na tamponu do skusu.
3. antifibrinolytika – např. kyselina paraaminometyl benzoová (PAMBA) či kys. tranexamová (Exacyl sol.) se systémově v běžné zubní ordinaci prakticky neužívají, jejich indikace patří do rukou hematologa.
4. substituční léčba krvácení náhradou chybějících koagulačních faktorů a destiček byla již zmíněna v kapitole Patologická hemostáza, indikace přípravku patří výhradně do rukou hematologa.

4.3.5. Obecné zásady ošetření

Při prvním patologickém krvácení z extrakční rány u pacienta, kde nám přítomnost krvácivého stavu není známa, se doporučuje postupovat takto: místní ošetření u krvácení z lokálních příčin či u hypertenze je léčbou kauzální, u krvácení z jiných celkových příčin nevyhnutelnou složkou komplexní léčby. 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 anamnesticky zjistíme předchozí nadměrné vyplachování úst po extrakci. Důležitá je i celková 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.

4.3.6. Stomatologická péče u nemocných s jednotlivými defekty hemokoagulace

4.3.6.1. Vrozené defekty plazmatické koagulace [11, 36, 55, 62, 74, 76, 80, 90, 100, 109]

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 extrakční či jiné rány suturou a tkáňovým lepidlem, eventuálními následnými šetrnými výplachy úst kyselinou tranexamovou [14]. Nemocní s lehkou formou hemofilie bývají někdy ošetřováni ambulantně, opět s důsledným zajištěním operační rány. O nutnosti substituce faktoru rozhoduje hematolog.

Závažným negativním faktorem u hemofiliků bývá malhygiena vyvolaná obavami z krvácení při čištění chrupu a strachu ze zubního ošetření. Špatná péče o hygienu ústní dutiny pak vede ke krvácení z chronicky zanícené gingivy a především i ke zvýšené potřebě zubních extrakcí. Důsledná edukace ústní hygieny a pravidelný recall v rámci dispenzarizace patří tak k základním pilířům stomatologické péče o tyto nemocné.

Stomatologické ošetření hemofiliků je náročné z hlediska lékařského i ekonomického, je výraznou zátěží pro nemocného. Z ekonomických důvodů je výhodnější radikální extrakční sanace destruovaného chrupu.

Při nechirurgickém zubním ošetření lze použít všech standardních konzervačních a endodontických metod. Klade se vždy zde důraz na maximální opatrnost a zabránění i minimálního poranění měkkých tkání při preparaci, aplikaci matric a podobně. Při běžném ošetření chrupu je třeba omezit místní infiltrační anestézii (tím mohou být znemožněny některé standardní výkony, např. exstirpace vitální dřeně), ošetřující se musí vyhnout proniknutí kořenového nástroje přes apex při endodontickém ošetření. Odstraňování zubního kamene se provádí šetrně ostrými nástroji, nikoliv ultrazvukem.

V případě nutnosti je i při standardním nechirurgickém ošetření chrupu nasazena substituční léčba chybějícího faktoru. Anestézie svodná (především mandibulární) je kontraindikována a musí být nahrazena anestézií celkovou.

Určitou alternativou podávání koncentrátů koagulačních faktorů je použití desmopresinu, syntetického derivátu vasopresinu. Přípravek podaný v indikovaných případech v infúzi umožní ošetřit nemocného bez nutnosti substituce koagulačními faktory a zkracuje délku hospitalizace, tím významně snižuje léčebné náklady. Potřeba místního ošetření rány tkáňovým lepidlem pochopitelně trvá i u této metody [85].

Obdobně jako u hemofilie je třeba modifikovat i stomatologické ošetřování nemocných s vzácnými defekty ostatních koagulačních faktorů, vždy v závislosti na míře závažnosti onemocnění a rizika krvácivé komplikace.

Obecně lze shrnout, že stomatochirurgická léčba u nemocných s defekty faktorů plazmatické koagulace probíhá v základní režii hematologa se substituční léčbou a místním ošetřením rány, vždy podle rozsahu defektu. Dříve běžné pooperační krycí desky jsou dnes obvykle nahrazeny tkáňovým lepidlem.

4.3.6.2. Trombocytopénie a trombocytopatie

Onemocnění krevních destiček, vrozená i získaná, mívají opět různou míru závažnosti a rizika krvácení při a po stomatochirurgickém ošetření. U trombocytopénií je situace snazší tím, že počet destiček lze stanovit základním vyšetřením a podle výsledku zvážit možnosti dalšího postupu. 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 po konzultaci s hematologem a při důkladném místním ošetření rány. Ke zpevnění koagula je možné k výplachům ústní dutiny použít u středně těžkých trombocytopénií i kys. tranexamovou [10].

Stavy pod $30 \cdot 10^9/l$ krve již vyžadují substituci trombocytů při krvavých výkonech a úzkostlivou opatrnost při standardním stomatologickém ošetření, neboť sebemenší poranění je obtížně zastavitelné.

U trombocytopatií, jejichž diagnostika a stanovení míry postižení jsou obtížnější, je třeba postupovat individuálně podle doporučení hematologa. Problematika trombocytopatií iatrogenních při antiagregační léčbě je rozvedena dále.

4.3.6.3. Těžké jaterní poruchy [2, 34, 53, 54, 55, 74]

U nemocných s těžkou jaterní poruchou a tím i závažným defektem hemostázy je z hlediska krvácení nutné před stomatochirurgickým ošetřením znát stav hemokoagulace (INR, resp. PT, dále aPTT a počet trombocytů). Všechny výkony musí být provedeny s minimální traumatizací tkání. Je třeba vyvarovat se i spolykání krve při resp. po výkonu pro riziko zhoršení jaterní encefalopatie. Pacienti s těžkou hepatopatií jsou stomatochirurgicky ošetřováni za hospitalizace, v úzké spolupráci s hepatologem a hematologem. Po substituční přípravě čerstvě zmraženou plazmou a v případě nutnosti i trombocytárním nálevem se provede potřebný chirurgický výkon, rány se řádně místně zajistí hemostatiky, nejlépe tkáňovým lepidlem a podle potřeby substituční léčba pokračuje. Substituci čerstvě zmraženou plazmou je možné podle některých literárních zdrojů nahradit intravenózní aplikací desmopressinu [85]. Někteří autoři [2] doporučují zhotovení poextrakční pryskyřičné krycí desky, kterou u bezzubých čelistí fixují k alveolárnímu výběžku stehy.

4.3.6.4. Antiagregační léčba [19, 27, 55, 97, 74]

Jednoznačně nejčastějším léčivem, které v souvislosti s antiagregační léčbou pacienti zubních ordinací užívají je kyselina acetylsalicylová (v ČR především Anopyrin). Krvácení v průběhu chirurgických výkonů a zejména po nich nebývá významné, přesto dokáže překvapit svou délkou. Přerušeni antiagregační léčby před ambulantním stomatochirurgickým výkonem je neopodstatněné (u ASK by vysazení muselo trvat nejméně 7 – 10 dní) a riziko krvácení lze eliminovat exaktním místním ošetřením rány suturou či běžnými lokálními hemostatiky. Je třeba pouze počítat se zvýšeným krvácením rány peroperačně.

Přesto se velmi často stává, že si nemocný před extrakcí vysadí medikaci ASK sám nebo je mu to dokonce doporučeno některým z ošetřujících lékařů, někdy i stomatologem. Takové přerušeni léčby není vzácné a v situaci, kdy je antikoagulační léčba ASK přerušena pouhé 2 - 3 dny před extrakcí, je naprosto neodůvodnitelná.

4.3.6.5. Antikoagulační léčba [13, 20, 21, 30, 32, 37, 38, 55, 64, 84, 97]

Antikoagulační léčba působí zpomalení hemokoagulace, které vede při stomatochirurgických výkonech a úrazech obvykle ke značnému krvácení a vzniku hematomů. Absence tvorby koagula a jeho snížená kvalita je pak nejvýraznější u zubní extrakce, kde neuzavřená, volně zející rána je ke krvácení mnohonásobně náchylnější než rány, které lze uzavřít běžnou suturou.

V zubním lékařství je léta všeobecně akceptováno, že při hodnotách INR do 1,5 (resp. cca 50% Quickova testu) je možné provádět jakékoliv stomatologické výkony včetně extrakcí. Pohled na chirurgické ambulantní výkony při INR vyšším než 1,5 se již ovšem liší.

V mnohých ordinacích přetrvává zvyk předcházet možným krvácivým komplikacím u pacientů s perorální antikoagulační léčbou tím, že stomatolog požaduje od ošetřujícího kolegy internisty (hematologa, příp. jiného odborníka) úpravu antikoagulační medikace před plánovaným stomatochirurgickým výkonem tak, aby INR dosahovala hodnoty maximálně 1,5 (event. 50 % Quicka). Tento postup je v souladu s dříve publikovanou, ale dnes již překonanou českou odbornou literaturou [1, 3, 24, 68, 69, 70, 77, 105]. Minimalizuje se tak sice riziko krvácení po extrakcích a ostatních stomatochirurgických výkonech, ale významně se zvyšuje riziko vzniku tromboembolických komplikací, které mohou zásadně ohrožovat pacientovo zdraví nebo dokonce i život, neboť tímto postupem je vlastně efekt antiagregační léčby popřen [31].

Právě z tohoto důvodu se v posledních létech objevuje tendence provádět chirurgické výkony u těchto nemocných bez modulace antikoagulační léčby, pouze s dokonalým místním zajištěním rány i u nás, a to dokonce u stavů, kde se hodnota NTP blíží 4,0. Extrakční rány se zajišťují suturou lůžek, aplikací běžných lokálních hemostatik (např. fibrinové či želatinové pěny nebo oxycelulózy) a fibrinových tkáňových lepidel

Jako poměrně efektivní a velmi levná metoda zábrany poextrakčního krvácení se jeví kombinace klasického místního zajištění rány a výplachů úst antifibrinolytiky, především kyselinou tranexamovou, v ČR expedovanou např. pod obchodním názvem Exacyl. Tento přípravek je možné předepsat na žádanku na náklady zdravotnického zařízení nebo ambulantně pacientovi na lékařský předpis, hrazený zdravotní pojišťovnou bez nutného souhlasu revizního lékaře. Použití kyseliny tranexamové v prevenci krvácivých komplikací u nemocných s antikoagulační terapií několik let ověřujeme i na našem pracovišti [39].

V zahraničí je pohled na uvedenou problematiku již léta odlišný. Stomatolog tam akceptuje skutečnost, že případná lokální krvácivá komplikace po menších dentoalveolárních stomatochirurgických výkonech neznamena ohrožení života pacienta a uvědomuje si, že přerušení nebo snížení účinnosti antikoagulační terapie kvůli např. běžné extrakci zubu je pro pacienta nepřiměřeným zdravotním rizikem. Pouze při vysokých hladinách INR doporučují zahraniční autoři u extrakcí do 3 zubů snížit hladinu antikoagulace na cca 2,0. Rány je možné též zajistit tkáňovým lepidlem, to se však obvykle vymyká možnostem běžné ordinace praktického zubního lékaře.

Alternativou standardního stomatochirurgického ošetření při nepřerušené antikoagulační léčbě je, zejména při rozsáhlejších chirurgických výkonech, převedení pacienta na heparinové preparáty (např. Fraxiparine či Clexane), obvykle za hospitalizace. V poslední době se tato metoda začíná častěji provádět i ambulantně, ovšem obvykle vždy na specializovaných pracovištích. Technicky se příprava k chirurgickému výkonu provede tak, že 4 – 6 dní před plánovaným výkonem se vysadí warfarin, den před výkonem se zkontroluje PT a při nižších hodnotách než INR 1,5 se zahájí podávání nízkomolekulárního heparinu v profylaktických dávkách. Po výkonu se opět nasadí warfarin a po dosažení terapeutických hodnot PT se léčba heparinovými přípravky ukončí. Rány je v průběhu výkonu nutné opět řádně zajistit suturou a lokálními hemostatiky, u rozsáhlých výkonů se většinou aplikují tkáňová lepidla.

4.3.6.6. Ostatní poruchy hemokoagulace

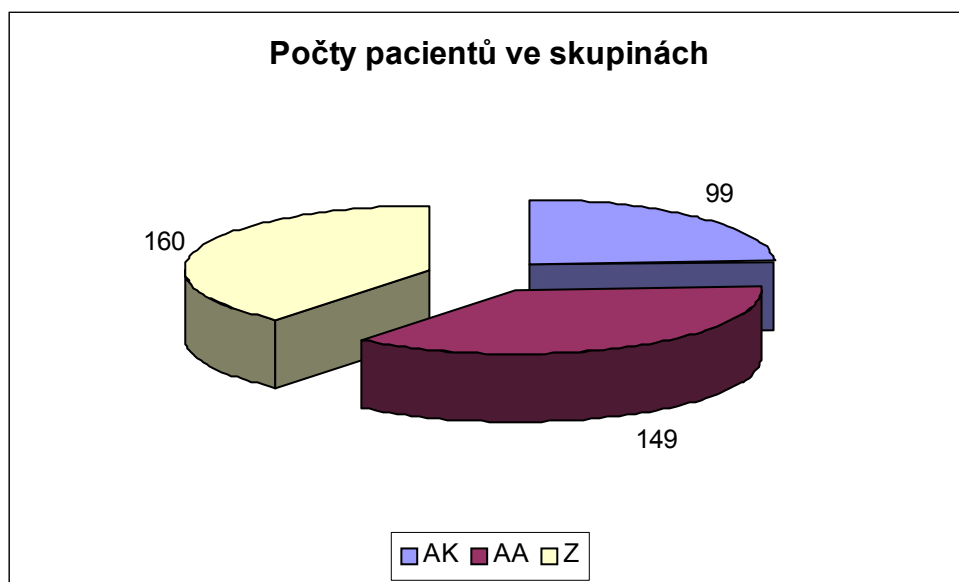
Ostatní poruchy hemokoagulace jsou méně časté a stomatologické ošetření těchto nemocných se řeší individuálně případ od případu, obvykle na specializovaných pracovištích v úzké spolupráci s hematologem, v případě nádorových onemocnění pak i s onkologem či hematoonkologem. U onkologických pacientů stojí v popředí trombocytopenie nádorového původu či po léčbě cytostatiky a stomatochirurgický výkon se podle aktuální situace i prognózy odloží do doby, kdy počet destiček dosáhne lepších hodnot, nebo se nutný urgentní výkon provede za současné substituce trombocytů. Přístup k takovému ošetření je velmi obdobný výše popsaným nenádorovým trombocytopeniím.

U hemodialyzovaných nemocných, pokud jsou v době dialýzy heparinizováni, se z hlediska krvácení může výkon bez obav provést druhý den po dialýze, kdy je heparin již metabolizován. Extrakční rána se opět zajistí suturou a hemostatiky.

5. METODIKA A MATERIÁL

Do naší studie jsme průběhu let 2002 – 2006 postupně zařadili celkem 737 nemocných, a to jednak na ambulanci ústní chirurgie Stomatologické kliniky FN v Plzni, jednak ve vlastním nestátním zdravotnickém zařízení. Ošetřené pacienty jsme řadili v době plánování výkonu do tří základních skupin. První skupinu tvořili nemocní s perorální antikoagulační léčbou (pro snazší orientaci skupina AK), druhou nemocní s léčbou antiagregační (skupina AA) a do třetí – kontrolní skupiny jsme zařadili pacienty zdravé, u nichž bylo ve sledovaném období extrahováno jeden a více zubů (skupina Z). Všichni byli předem poučeni o před- i pooperačním léčebném režimu. Pacienti všech tří skupin byli pozváni 5. až 7. den po výkonu ke kontrole ran a ověření průběhu hojení. Anamnestická data, charakter a průběh výkonu, počet a druh extrahovaných zubů, typ místního znecitlivění a výsledky kontrolního pohovoru i vlastní kontroly rány a okolních tkání jsme zanesli u každého ošetřeného do protokolu. Bližší sledování a vyhodnocení četnosti základního onemocnění, pro které byla u nemocných skupiny AK a AA nasazena antikoagulační a antiagregační léčba jsme neprováděli, neboť se nedomníváme, že by tyto diagnózy poextrakční krvácivost významněji ovlivňovaly. Porovnání velikosti sledovaných skupin AK, AA a Z ukazuje Graf 1.

Graf 1: Počty sledovaných pacientů v jednotlivých skupinách.



Původně zamýšlenou součást naší studie, která by hodnotila krvácivé komplikace u pacientů s ostatními chorobami s postižením hemokoagulace, jsme z důvodu nízkých počtů

ošetřených v jednotlivých vzájemně těžko porovnatelných skupinách nemocí opustili v průběhu sledování. Závěry pro praxi jsme tak vyhodnotili pouze na základě našich obecných zkušeností a literárních zdrojů.

Celkové počty všech pacientů jednotlivých skupin včetně osob z těchto skupin později vyřazených jsou uvedeny v Tab. 5.

Tab. 5.: 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								
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:								
Celkem AK + AA:	537	325	212	247	42	248	151	97
Z								
Z	200	85	115	40	-	160	74	86
Celkem všech								
Celkem všech	737	410	327	244	42	408	225	183

5.1. Skupina s perorální antikoagulační léčbou (AK)

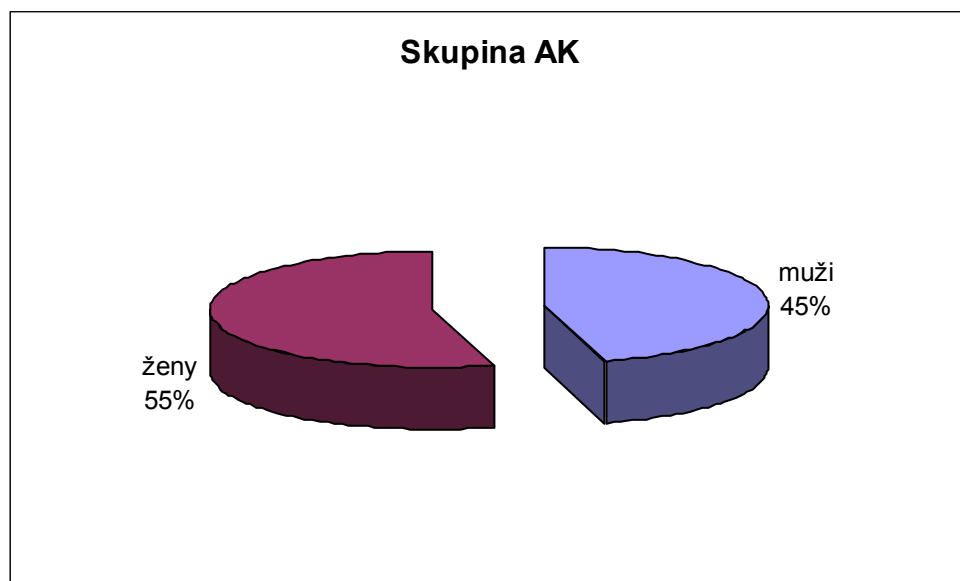
Nemocní této skupiny užívali dlouhodobě perorální antikoagulans warfarin (přípravky Warfarin Orion 3 mg a 5 mg, případně Lawarin 2 a 5), zcela výjimečně etylbiskumacetát (Pelentan) v dávkování, při kterém individuálně dosahovali potřebné hladiny antikoagulace.

Z této skupiny původně vybraných 288 ambulantně ošetřených nemocných byli postupně vyřazeni všichni, kteří podle anamnézy svévolně nebo na doporučení ošetřujícího praktického lékaře či internisty antikoagulační léčbu v souvislosti s plánovaným stomatologickým výkonem přerušili či snížili hladinu INR pod 1,6 (celkem 98 pacientů) nebo byli převedeni na některý přípravek ze skupiny nízkomolekulárních heparinů, případně u nich byla extrakční rána primárně ošetřena pomocí tkáňového lepidla. Dále byli vyřazeni ti, kteří do 2 týdnů před výkonem a v průběhu prvotního hojení rány užíli léčivo ovlivňující hemostázu, především analgetika ze skupiny nesteroidních antiflogistik včetně kyseliny acetylsalicylové a ti, kteří při kontrolním pohovoru udali požití potravin pozitivně či negativně ovlivňujících hemokoagulaci.

Ze skupiny byli dále vyřazeni i ti pacienti, u kterých došlo v průběhu sledování k porušení metodiky. Jednalo se především o nemocné, kteří se již nedostavili ke kontrolnímu pohovoru po výkonu a o pacienty, u nichž nebyla odebrána požadovaná data – tito nemocní se v průběhu sledování na stomatologické klinice dostali k neinformovanému ošetřujícímu (jde o neovlivnitelnou chybu klinického systému péče, kdy se pacient dostaví ke kontrole v době, ve které lékař sledující studii přednáší, operuje nebo není přítomen na pracovišti).

Celkem bylo takto vyřazeno 169 nemocných. Původně uvažovanou podskupinu pacientů ošetřených jinými ambulantními výkony než extrakcí (zejména resekci kořenového hrotu a intraorální incizí subperiostálního abscesu) jsme vzhledem k jejich malému počtu a odlišnému charakteru ran a jejich hojení opět vyřadili (celkem 20 ošetřených). 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 (Graf 2).

Graf 2: Procentuální zastoupení mužů a žen ve skupině AK.



Tab. 6: Počet extrahovaných zubů ve skupině AK

Lokalizace	Počet extrahovaných zubů	Průměr na pacienta	
Horní čelist	111		
Řezáky, špičáky	56		
Premoláry	23		
Moláry	32		
Dolní čelist	88		
Řezáky, špičáky	36		
Premoláry	24		
Moláry	28		
Celkem	199		2,01

U pacientů skupiny AK bylo v infiltrační, výjimečně i svodné anestézii Supracainem nebo Mepivastesinem a v případě potřeby i za antibiotické profylaxe infekční endokarditidy dle AHA extrahováno celkem 199 zubů (Tab. 6) 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 (přípravek Curaspon Dental)

s matracovým stehem vstřebatelným šicím materiálem. Pro případ závažné krvácivé komplikace bylo připraveno tkáňové lepidlo Tissucol. Pro naše sledování jsme u všech tří skupin ošetřených rozdělili extrahované zuby do kategorií „řezáky a špičáky“, „premoláry“ a „moláry“, neboť se domníváme, že velikost extrakční rány a její lokalizace v ústech by mohla následné krvácení ovlivnit.

5.2. Skupina s antiagregační léčbou (AA)

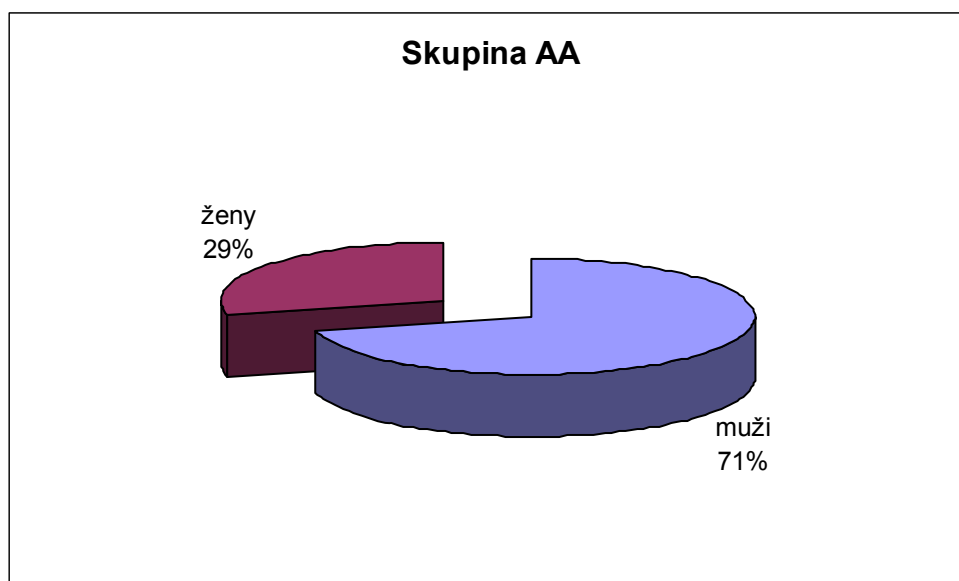
Nemocní v této skupině dlouhodobě užívali obvyklá antiagregancia, především přípravky obsahující kys. acetylsalicylovou (Anopyrin 30 mg a 100 mg a Godasal 100), případně alternativní léčiva, např. indobufen (Ibustrin), ticlopidin (Ticlid 205 mg, APO-Tic a Ticlopidine Poli) a clopidogrel (Plavix). Tyto medikace byly podávány v běžném dávkování.

Ze skupiny AA (původně 206 nemocných) byli postupně vyřazeni pacienti, kteří sami nebo na výzvu některého lékaře vysadili užívání antiagregancií před výkonem či v průběhu prvotního hojení ran a ti, u kterých v průběhu sledování došlo opět k porušení metodiky ve smyslu zmíněném u skupiny AK (celkem 35 vyřazených). Při zpracování skupiny jsme zjistili, že pacientů užívajících antiagregancia jiná než s ASK, je v sestavě celkem pouze 43. Vzhledem k tomu, že tato léčiva jsou založena každé na odlišném farmakologickém účinku a jejich efekt bývá i reverzibilní, by mohlo dojít ke zkreslení výsledků studie. Proto jsme do skupiny nezařadili ani tyto nemocné.

I ve skupině AA jsme vzhledem k malému počtu sledovaných a odlišnému charakteru ran a jejich hojení opět vyřadili původně uvažovanou podskupinu pacientů ošetřených jinými ambulantními výkony než extrakcí (celkem 42 ošetřených). 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 (Graf 3).

U nemocných skupiny AA bylo opět v infiltrační či svodné anestézii Supracainem nebo Mepivastesinem extrahováno celkem 347 zubů (Tab. 7) od 1 do 7 zubů na jednoho ošetřeného. Extrakce byly provedeny standardním způsobem a rány byly po exkochleaci případných granulací vždy místně ošetřeny matracovým stehem vstřebatelným šicím materiálem.

Graf 3: Procentuální zastoupení mužů a žen ve skupině AA.



Tab. 7: Počet extrahovaných zubů ve skupině AA

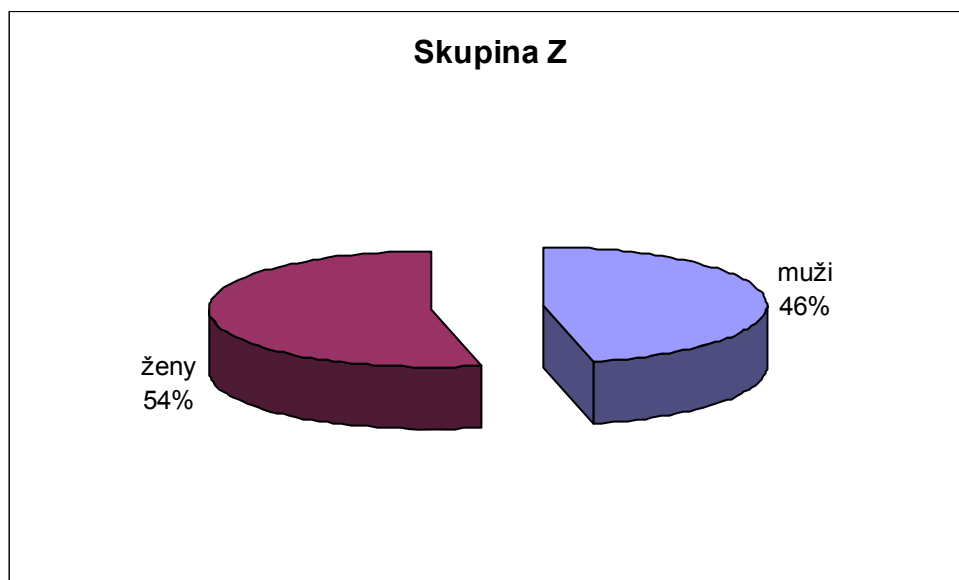
Lokalizace	Počet extrahovaných zubů	Průměr na pacienta	
Horní čelist	187		
Řezáky, špičáky	76		
Premoláry	53		
Moláry	58		
Dolní čelist	160		
Řezáky, špičáky	66		
Premoláry	41		
Moláry	53		
Celkem	347		2,33

5.3. Kontrolní skupina zdravých pacientů (Z)

Pacienti skupiny Z (celkem 200 ošetřených) byli vybráni náhodně počítačem podle čísel pojištěnce a ze skupiny byli vyřazeni všichni ti, jejichž případné základní onemocnění by mohlo zkreslit výsledky poextrakční hemostázy – tedy především pacienti s jakýmkoliv onemocněním krve a jejích elementů, pacienti s hypertenzí, onemocněním jater a ledvin. Vyřazeni byli i ti, kteří podle anamnézy užili do dvou týdnů před výkonem a týden po výkonu léčivo ovlivňující hemostázu, tedy především analgetika ze skupiny nesteroidních

antiflogistik včetně kyseliny acetylsalicylové (celkem 40 vyřazených). 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 (Graf 4).

Graf 4: Procentuální zastoupení mužů a žen ve skupině AA.



U pacientů skupiny Z bylo extrahováno celkem 316 zubů (Tab. 8), od 1 do 7 zubů na jednoho ošetřeného, vše v infiltrační či svodné anestézii Supracainem. Extrakce byly opět provedeny standardním způsobem s exkochleací případných granulací, rány však nebyly místně ošetřeny suturou ani lokálním hemostatikem.

Tab. 8: Počet extrahovaných zubů ve skupině Z

Lokalizace	Počet extrahovaných zubů	Průměr na pacienta	
Horní čelist	194		
Řezáky, špičáky	81		
Premoláry	36		
Moláry	77		
Dolní čelist	122		
Řezáky, špičáky	49		
Premoláry	23		
Moláry	50		
Celkem	316		1,98

Extrakce u pacientů všech tří sledovaných skupin byly provedeny převážně v jedné čelisti, u 31 osob proběhly extrakce zároveň v obou čelistech (Tab. 9). Extrakce v horní i dolní čelisti zároveň u nemocných ve skupině AK byly provedeny spíše při nižších hodnotách INR (1,6; 1,7 a 2,4).

Tab. 9 .: Počet pacientů s extrakcemi v jednotlivých čelistech:

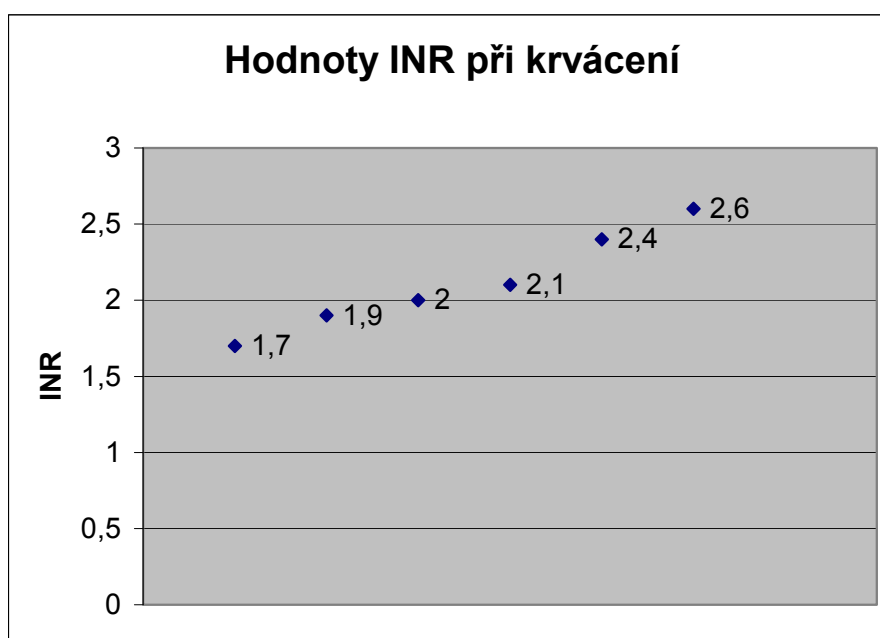
Skupina	Pouze horní čelist	Pouze dolní čelist	Horní i dolní čelist
AK	56	46	3
AA	87	83	21
Z	101	66	7
Celkem	244	195	31

6. VÝSLEDKY

6.1. 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 5). 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. 10.

Graf 5: 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 (přípravek Exacyl sol. smíchaný s aqua pro inj. v poměru 1 : 1) dle písemného návodu vydaného pacientovi. Ani v jednom případě nedošlo k recidivě krvácení (Tab. 11).

Tab. 10: 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 %	-

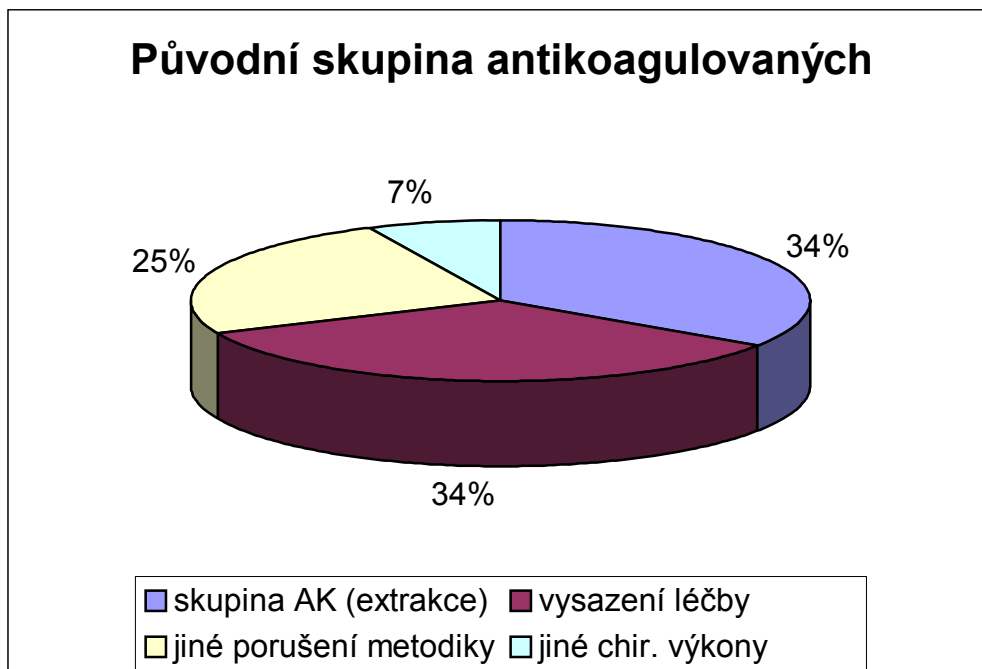
Tab. 11: Přehled jednotlivých krvácivých komplikací skupiny AK

č.	INR	zub	čas od extrakce	míra krvácení	způsob ošetření
1.	2,0	36	24 h	prosakování z rány	komprese
2.	2,1	37	70 h	prosakování z rány + hematom	komprese
3.	2,6	17	40 h	prosakování z rány + hematom	samovolně ustalo
4.	1,7	46	20 h	mírné krvácení rány	komprese
5.	2,4	26	46 h	prosakování z rány	komprese
6.	1,9	18	18 h	krvácení z rány	resutura

Počet osob vyřazených pro úplné vysazení nebo snížení efektivní antikoagulační léčby o své vůli, případně na doporučení svého ošetřujícího lékaře (celkem 98 osob) ukazuje, jak hluboko je, dnes již obsolentní, způsob léčby s přerušáním antikoagulace v naší zemi zakořeněn. Ošetřující praktický lékař či internista často snížil hladinu léčby na INR 1,5 a níže, ač byl na výměnném listu upozorněn, že plánované extrakce mohou být z našeho hlediska

provedeny až do hladiny INR 3,0. Procentuální zastoupení těchto pacientů v původní plánované skupině je znázorněno na Grafu 6.

Graf 6: Skupina AK a jednotlivé kategorie pacientů vyřazených z původní skupiny antikoagulovaných. K neplánovanému vysazení antikoagulační léčby došlo u 34 % osob.



6.2. 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. 12.

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 zákasu. Ošetření krvácivé komplikace bylo opět doplněno domácí péčí s výplachy 5 % roztokem kys. tranexamové. Ani v jednom případě nedošlo opět k recidivě krvácení.

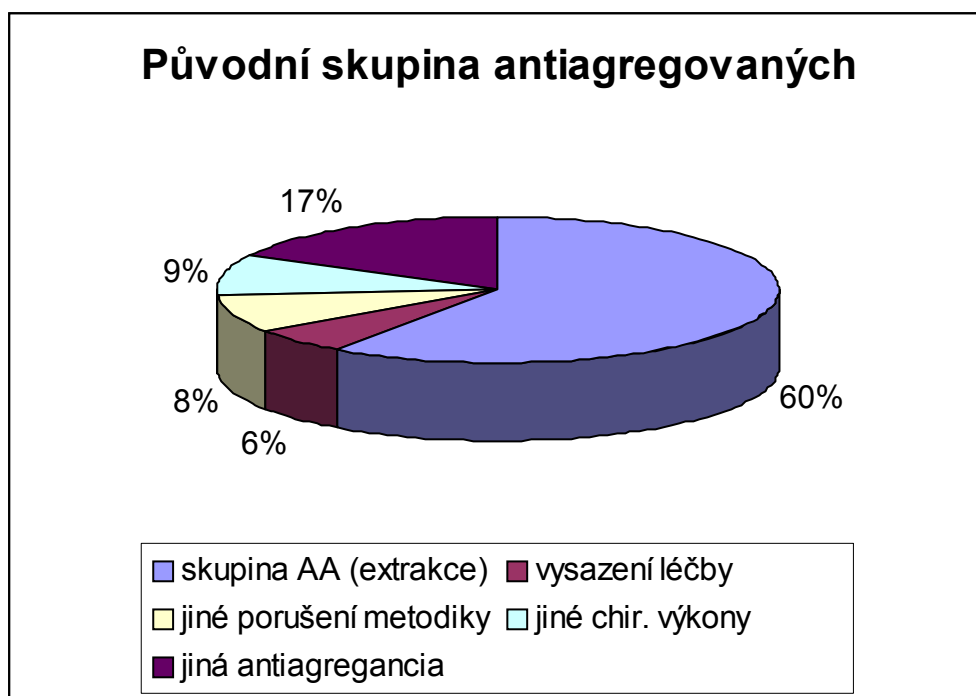
Osob vyřazených pro úplné vysazení antiagregační léčby o své vůli nebo na doporučení ošetřujícího lékaře bylo celkem 14. Procentuální zastoupení těchto pacientů

v původní plánované skupině je znázorněno na Grafu 7. Oproti pacientům vyřazeným z původní skupiny AK (Graf 6) pro svévolné přerušení antikoagulace je toto procento mizivé.

Tab. 12: 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 %	-

Graf 7: Skupina AA a jednotlivé kategorie pacientů vyřazených z původní skupiny antikoagulovaných. K neplánovanému vysazení antiagregační léčby došlo pouze u 6 % osob.



6.3. Vyhodnocení skupiny Z

Ve skupině Z došlo k poextrakční krvácivé komplikaci celkem u 7 pacientů (5 mužů, 2 ženy). Komplikace nastala celkem 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. 13.

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 oxycelulózovým místním hemostatikem Traumacel P na tamponu v zákusu. Ani v jednom případě nedošlo opět k recidivě krvácení.

Tab. 13: 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%	-

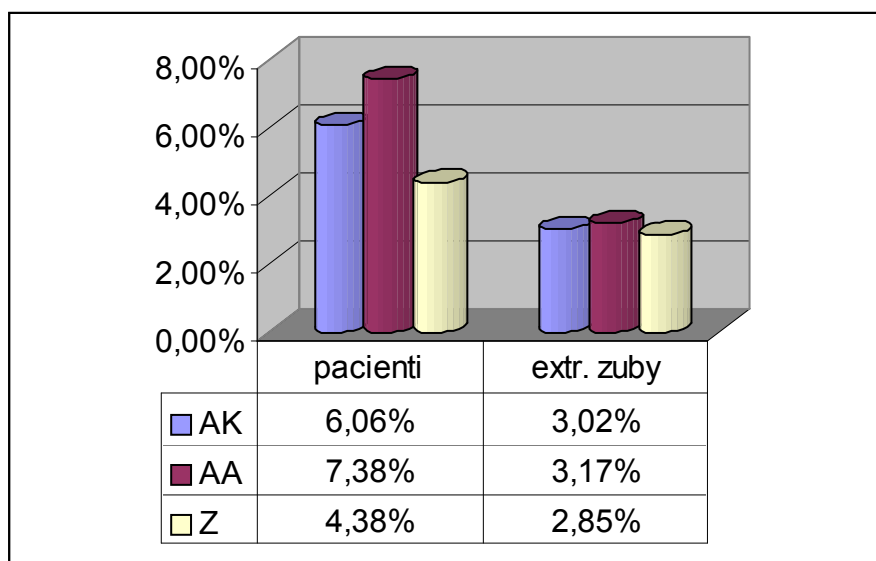
6.4. Vzájemné porovnání skupin

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 8).

Po statistickém vyhodnocení těchto výsledků pomocí Fisherova exaktního testu pro čtyřpolní tabulky nebyla ve vzájemném porovnání výsledků jednotlivých sloupců Grafu 8 žádná nalezena statistická významnost ($p < 0,05$).

Z těchto výsledků lze dovodit, že riziko poextrakčního krvácení u pacientů s dlouhodobou perorální antikoagulační léčbou, pacientů antiagregovaných a pacientů bez poruchy hemokoagulace se významně neliší.

Graf 8: Procentuální zastoupení krvácivých komplikací z počtu pacientů a extrahovaných zubů u jednotlivých skupin (výsledky Tab. 10, 12 a 13)



Nejvíce krvácivých komplikací jsme podle očekávání zaregistrovali po extrakcích molárů obou čelistí, a to ve všech sledovaných skupinách (Tab 14, Graf 9), počty komplikací u stoliček obou čelistí byly srovnatelné. Větší četnost krvácení po vybavení molárů lze vysvětlit rozsáhlejší extrakční ránou těchto dvou a tříkořenových zubů a často i déletrvající extrakcí ve srovnání se zuby jednokořenovými. Nejvyšší počet poextrakčního krvácení u molárů jsme zaznamenali ve skupině AK (10,17% oproti 6,31% a 5,51% ve skupině AA, resp. Z), a to i za stavu, kdy ve skupině AK bylo ve srovnání s ostatními skupinami extrahováno nejméně molárů ze všech vybavených zubů (Tab. 15).

Naproti tomu po vybavení řezáků, špičáků a premolárů se vyskytlo krvácení v jednotlivých skupinách od 0,00 % do 1,69 % z celkového počtu extrakcí těchto zubů (Tab. 16). Porovnání poměru komplikací po extrakci molárů v jednotlivých sledovaných skupinách ukazuje Graf 10.

Po statistickém vyhodnocení výsledků Tab. 14 pomocí Fisherova exaktního testu pro čtyřpolní tabulky nebyla v porovnání krvácivých komplikací po extrakci molárů ve skupině AK (10,17 %) oproti skupině AA a Z (6,31 %, resp. 5,51 %) 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. 12 a 13) 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.

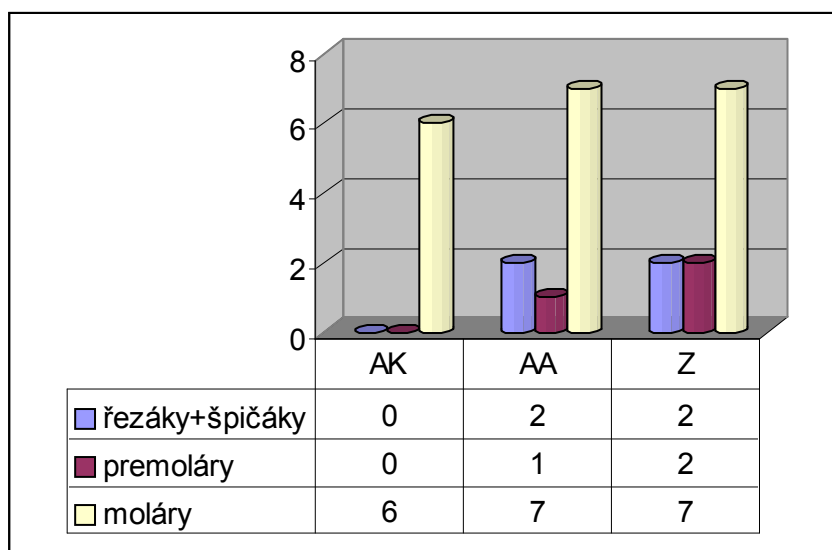
Tab. 14.: Počet krvácivých komplikací po extrakcích molárů

Skupina	Počet komplikací po extrakci molárů		Průměr na pacienta s extrakcí kteréhokoliv zubu	Průměr na pacienta s extrakcí molárů	Průměr na všechny extrahované zuby	Průměr na extrahované moláry
	u osob	u ran				
AK	6	6	6,06 %	13,33 %	3,02 %	10,17 %
AA	7	7	4,70 %	8,24 %	2,02 %	6,31 %
Z	5	7	3,13 %	5,10 %	2,22 %	5,51 %

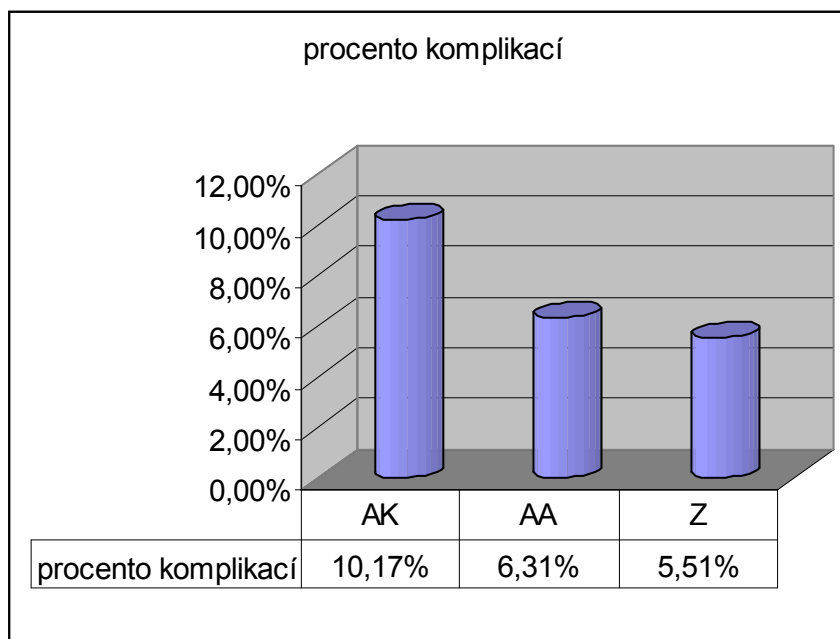
Tab. 15: Procentuální poměr extrahovaných molárů s následným krvácením k počtu všech extrahovaných zubů v jednotlivých skupinách

	Skupina		
	AK	AA	Z
Podíl molárů z extrakcí všech zubů v dané skupině	29,65 %	31,99 %	40,19 %

Graf 9: Počet krvácivých komplikací u jednotlivých skupin zubů (výsledky Tab. 10, 12 a 13)



Graf 10: průměr krvácivých komplikací po extrakci molárů v jednotlivých skupinách



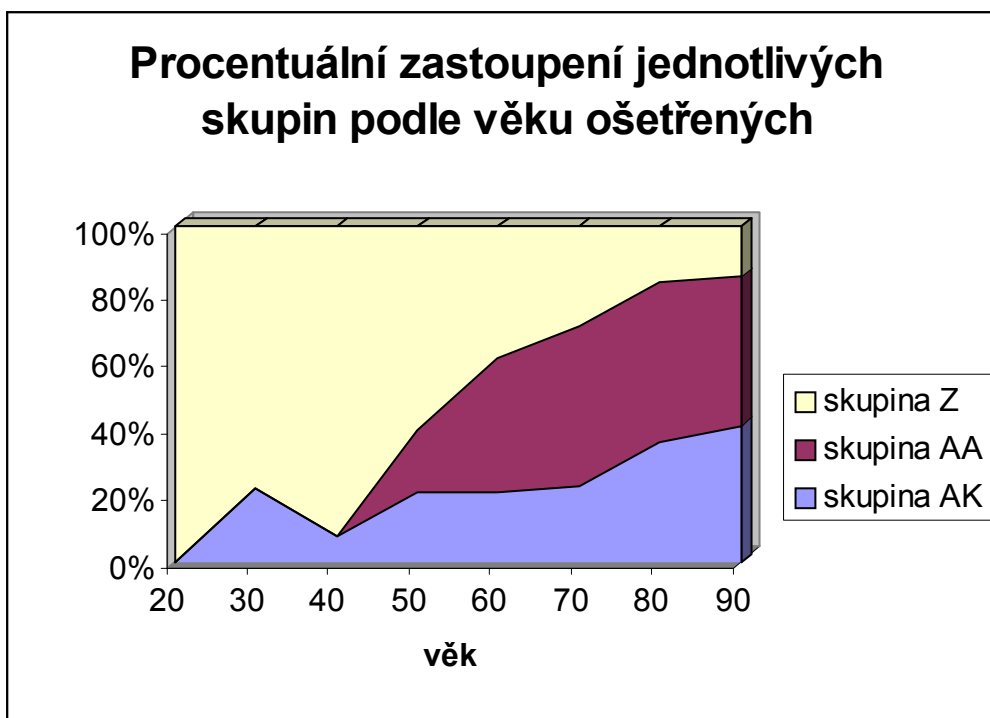
Tab. 16: Procentuální průměr krvácení po extrakcích řezáků, špičáků a premolárů v jednotlivých skupinách

Skupina	AK	AA	Z
Procento krvácení po extrakcích řezáků, špičáků a premolárů	0,00 %	1,69 %	1,06 %

Na Grafu 11 je znázorněno věkové rozložení pacientů všech tří skupin podle jejich věku v době ošetření. Je patrné, že skupina Z zahrnuje spíše mladší jedince na rozdíl od obou

zbylých skupin AK a AA. Tato disproporce je dána výše zmíněným primárním vyřazením pacientů s antikoagulační a antiagregační léčbou a s chorobami ovlivňujícími hemokoagulaci ze skupiny Z, tedy potřebné kontrolní skupiny zdravých osob. Četnost různých onemocnění a medikací vzrůstá s věkem, a právě proto došlo ve skupině Z k oslabení počtu pacientů vyšších věkových kategorií. Nedomníváme se, že by věkové disproporce významněji ovlivnily výsledky studie. Pokud bychom tuto eventualitu přesto připustili, lze předpokládat spíše vzrůstající četnost krvácivých komplikací u osob vyššího věku danou hlavně přítomností klinicky dosud neprojevených chorob (např. hypertenzní nemoc, diabetes mellitus, dřeňové útlumy apod.), která by se do výsledků studie promítla v neprospěch skupiny Z. Poměrná četnost krvácivých komplikací u všech tří skupin by se spíše vyrovnala, což by bylo v souladu s naší hypotézou, že podstatné rozdíly mezi případy poextrakčního krvácení u antikoagulovaných, antiagregovaných a zdravých osob při adekvátním ošetření rány téměř neexistují.

Graf 11: Rozvrstvení pacientů jednotlivých skupin podle věku



6.5. 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.

7. DISKUSE

Problematika krvácení po výkonech v ústní dutině, zejména po extrakcích zubů, je ve stomatologické odborné literatuře diskutována dlouhodobě, a to již v pracích dnes zcela historických. Takové práce vycházejí z úrovně tehdejšího poznání fyziologie a patofyziologie krvácení a způsob ošetření může dnes vzbuzovat úsměv. Zajímavé však je, že již kolem poloviny 18. stol. byl kladen důraz na řádné odebrání anamnézy ve vztahu k riziku poextrakčního krvácení [18, 75, 82].

Četnost jednotlivých druhů hemoragických diatéz zmíněných v dostupných literárních zdrojích je velmi rozmanitá, v posledních dvaceti letech zcela dominuje problematika antikoagulační léčby, druhá v pořadí je pak problematika hemofilii. V minulých desetiletích se objevily práce, jejichž úkolem je předložit postupy a doporučení pro ošetření stomatologického pacienta s komplikujícím zdravotním stavem v ordinaci praktického zubního lékaře, neboť jeho možnosti jsou ve srovnání s pracovištěm klinickým velmi omezené. I tyto práce se v první řadě zabývají právě pacienty s poruchami hemostázy [78, 95].

7.1. Vrozené poruchy hemokoagulace

U hemofilii se literární zdroje vesměs shodují na potřebě provedení každého orofaciálního chirurgického výkonu na stomatologickém lůžkovém oddělení vždy ve spolupráci s hematologickým pracovištěm, obvykle s doplněním základního místního ošetření rány tkáňovými lepidly [8, 9, 47, 61, 95, 100, 109] a event. následnými výplachy ústní dutiny kys. tranexamovou [14]. Ve vztahu k praktickému zubnímu lékaři upozorňují na často sníženou úroveň péče o chrup a hygieny dutiny ústní a zdůrazňují u nemocných se všemi druhy hemofilie především 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 [36, 76]. Zubní lékař může být i prvním zdravotnickým pracovníkem, který na možnost diagnózy hemofilie po protražovaném poextrakčním krvácení upozorní [9, 76]. Tyto závěry jsou v souladu i s našimi zkušenostmi.

7.2. Antikoagulační léčba

Z výsledků naší práce vyplývá, že jsme nezaznamenali podstatných rozdílů mezi relativní četností poextrakčních krvácivých komplikací u nemocných s antikoagulační terapií při plné či lehce snížené hladině INR v porovnání se skupinou zdravých pacientů a nemocných s léčbou antiagregační.

Američan Giglio [33] považuje pro jednotlivé extrakce zubů, při kterých očekáváme minimální krvácení za přijatelnou dokonce hodnotu INR až 4,0. V případech, při kterých očekáváme střední krvácení (např. vícečetné extrakce nebo chirurgická extrakce třetího moláru), by měla být antikoagulační terapie snížena, ale s ohledem na riziko pro pacienta, a v případech, kdy očekáváme výrazné krvácení, měla by být antikoagulace upravena tak, aby bylo $INR < 3,0$. Při hodnotách $INR > 5,0$ by chirurgický výkon neměl být prováděn vůbec. Scully doporučuje jako horní hranici PT u jednotlivých chirurgických výkonů INR 3,5 [86]. Velmi podobné názory má Rahn [79], který považuje za možné menší chirurgické dentoalveolární výkony (extrakce zubů) za možné při INR 3,0 – 4,5 (tedy 15 – 25 % Quickova testu). Pro rozsáhlejší chirurgická ošetření (parodontální chirurgii, plastiku vestibula apod.) doporučuje upravit INR na 1,5 – 2,5 (30 – 40 % Quickova testu). Schwenzer doporučuje jednotlivé extrakce provádět při hodnotách Quickova testu 20 - 25 %, vícečetné extrakce při hodnotě vyšší než 25 % [89].

Britové Chestnutt a Gibson [40] jsou poněkud opatrnější a považují hodnotu $INR < 2,5$ za ideální pro invazivní stomatologické ošetření. Zdůrazňují ale, že úpravu antikoagulační léčby musí provádět ošetřující hematolog, resp. internista. Podobný názor má Peterson ve své učebnici ústní a čelistní chirurgie [74]. Podle něj je přiměřené provádět extrakce zubů u pacientů, kteří mají $INR < 2,5$. Za speciálních opatření považuje za možné provádět menší chirurgické zákroky u pacientů s hodnotou $INR < 3,0$.

Také Cawson a Odell [23] uvádějí pro extrakce zubů jako bezpečnou hladinu INR 2,0 – 3,0. Doporučují však omezit počet extrakcí v jedné návštěvě, minimalizovat operační trauma, do lůžka aplikovat oxycelulózu a provést suturu. Ani podle nich by však antikoagulace neměla být přerušena.

Všichni autoři vždy kladou zásadní důraz na kvalitu místního ošetření rány hemostatiky, eventuálně plastovou krycí pooperační deskou [23, 33, 40, 55, 74]. Je zajímavé, že s výjimkou Rahna se tyto zahraniční zdroje nezmiňují o použití tkáňových lepidel. Většina z nich doporučuje v souvislosti s extrakcemi při nesnížené antikoagulační léčbě výplachy úst tranexamovou kyselinou [22, 23, 31, 33, 55, 86]. Borea [14] například používá 5% roztok kys. tranexamové k výplachů dokonce po extrakcích při INR 3,0 – 4,5. Domnívá se, že 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 [27, 86]. Domníváme se však, že tato metoda která je bezesporu z medicínského pohledu plně akceptovatelná, je i za ambulantní aplikace

nízkomolekulárních heparinů při extrakcích v běžné terénní ordinaci obtížněji proveditelná, zejména pro nedostatek zkušeností praktických zubních lékařů, někdy i obtížnější mezioborovou komunikaci v terénu.

Literární odkazy na poextrakční krvácení po aplikaci heparinových přípravků vesměs chybí, zaregistrovali jsme pouze kazuistiku popisující krvácení u nemocného heparinizovaného pro akutní infarkt myokardu, jemuž byl extrahován zub 3 dny před kardiální příhodou [59]. Heparinizace v takových případech však bývá razantnější než dávkování používané v rámci běžné, tedy preventivní antikoagulační léčby.

Dříve vydávané české učebnice stomatologické chirurgie se nijak jednoznačně k problematice výkonů u pacientů s perorální antikoagulační léčbou nevyjadřovaly [102, 104]. Tuzemské literární odkazy ve skriptech nebo časopisech se držely varianty s výrazným omezením účinnosti antikoagulační léčby [1, 3, 24, 49, 68, 69, 70, 77, 105], tyto názory dnes již ale nejsou zcela aktuální.

V posledních letech se z našich autorů věnoval problematice antikoagulovaných nemocných především Ščigel [96, 97], který považuje 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, 10], při mnohočetných extrakcích či rozsáhlejších chirurgických výkonech však jednoznačně doporučuje hospitalizaci.

I my se v souladu s vlastními poznatky domníváme, že pro malou dentoalveolární chirurgii (např. extrakce 1- 2 zubů) v běžné terénní ambulantní praxi zcela přijatelná hodnota INR < 2,5. Zkušený ošetřující si bez větších komplikací může dovolit takové extrakce do hodnoty INR 3,0 nebo výjimečně i vyšší. Při řádném lokálním zajištění ran běžnými prostředky (lokálními hemostatiky, suturou, výplachy tranexamovou kyselinou) se prakticky nesetkáváme s vyšším výskytem krvácivých komplikací než u pacientů bez antikoagulační terapie. Použití desky ke stavění krvácení či tkáňových lepidel rezervujeme pro rozsáhlejší výkony nebo závažnější koagulopatie, stejně tak metodu chirurgického ošetření po převodu perorální antikoagulační léčby na nízkomolekulární hepariny.

Pro zubního lékaře je bezesporu snazší výkon bez větších problémů provést při snížené hladině antikoagulace, kdy operační pole může být přehlednější, ošetření snazší a rychlejší a ošetřující ani pacient se teoreticky nedostávají do situací potřeby urgentního řešení poextrakčního krvácení obvykle v mimopracovní době. Domníváme se však, že na

problematiku antikoagulační léčby je třeba hledět méně pohledem jen úzce stomatologickým a více pohledem medicínským a respektovat tak lépe zdraví a zájmy pacienta. Z výsledků naší studie lze v této souvislosti dovozovat, že riziko poextrakčního krvácení hrozí v podstatě u každého ošetřeného, a to bez ohledu na souběžnou antikoagulační nebo antiagregační terapii, tedy i u osob podle všech předpokladů zcela zdravých. V tom nám dává za pravdu například Wahl, který dokonce ve své rozsáhlé studii zahrnující 2 400 výkonů nenalezl žádných rozdílů v krvácení po stomatochirurgických výkonech mezi pacienty dlouhodobě užívajícími prorální antikoagulační a pacienty s normálními hemokoagulačními poměry [108]. Naše soubory jsou bezpochyby několikanásobně menší, výsledky přesto vykazují určitou podobnost.

Je obtížné odhadnout předem riziko krvácivé komplikace po standardní extrakci. Podle literárních odkazů korelaci mezi hodnotou INR a očekávaným pooperačním krvácením nelze pevně stanovit [38]. To je v souladu s výsledky naší studie, kdy krvácení nastalo při INR v rozmezí 1,7 – 2,6, po extrakcích při vyšší hladině okolo INR 3,0 však ke komplikaci ani v jednom případě nedošlo. Určité souvislosti mezi výsledkem vyšetření času krvácení a poextrakční krvácivou komplikací našli Brennen a kol. [16]. Výsledky naší studie ukazují, že riziko poextrakčního krvácení lze očekávat spíše po vybavení molárů obou čelistí oproti ostatním skupinám zubů. Tento náš závěr, zdá se, má platnost spíše obecnou, tedy i pro pacienty klinicky zdravé.

7.3. Antiagregační léčba

Problematika poextrakčního krvácení v souvislosti s antiagregační léčbou je v dostupné stomatologické literatuře diskutována poměrně málo, zřejmě i z důvodu, že v obecném povědomí nepředstavuje tak obávané riziko jako terapie antikoagulační. Scully a Wolff [86] považují jednoduché extrakce 1 – 3 zubů za bezpečné, pokud pacient užívá maximálně 100 mg kys. acetylsalicylové denně. Kladou však důraz na řádné zajištění extrakční rány suturou a lokálními hemostatiky.

8. 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).*

Z pohledu záměru práce – stanovit doporučení pro terénní ordinaci praktického zubního lékaře při stomatologickém ošetřování pacienta s poruchou hemokoagulace – je účelné rozdělit krvácivé stavy do dvou skupin: na stavy obvykle ošetřitelné v běžné zubní ordinaci a stavy přesahující její možnosti, tedy ošetřitelné na specializovaném pracovišti, resp. v nemocničním zařízení. Toto rozdělení nelze brát pochopitelně absolutně – vždy záleží na aktuálním zdravotním stavu nemocného, na vybavení, možnostech a zkušenostech ošetřujícího a dalších faktorech. Ze stejných důvodů nelze brát absolutně ani obsah jednotlivých doporučení, neboť hlavní objekt medicíny – pacient – je veličina značně proměnná.

8.1. Krvácivé stavy obvykle ošetřitelné v běžné zubní ordinaci

Charakteristika:

- do této skupiny jsme zařadili 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. Zejména u komplikovanějších stavů jsou pak možná ještě další vyšetření hemokoagulace.
- 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

Vhodné anamnestické dotazy:

- na výskyt krvácivých chorob v rodině
- na krvácení při poranění, po extrakcích, po chirurgických výkonech (i drobných), na tvorbu hematomů, krvácení v ústech či z nosu, poporodní krvácení. Tyto informace nejsou vždy spolehlivé – subjektivní přecenění či podcenění pacientem.
- na antikoagulační a antiagregační léčbu, případně požití kys. acetylsalicylové a ostatních běžných nesteroidních antiflogistik (NSA) v posledních dnech před výkonem (např. pro bolest)
- na kardiovaskulární onemocnění a tromboembolické příhody

Klinické příznaky:

- krvácivé změny na kůži a sliznicích (petechie, sufuze), hematomy, krvácení z gingivy, z ran, z nosu

Zásady ošetřování v zubní praxi:

- vyloučit místní zdroj krvácení a hypertenzi; pokud jsme extrakci neprovedli sami, zvážit RTG a revizi lůžka
- většina pacientů s antikoagulační terapií je při určité modifikaci postupu ošetřitelná v běžné zubní ordinaci. Takový postup je pro pacienta méně stresující, nezatěžuje jej zbytečným cestováním, z hlediska zdravotního pojištění je ekonomičtější.
- znát aktuální hodnotu INR, resp. ostatních hemokoagulačních vyšetření. Znat příčinu a princip pacientova krvácivého stavu.
- krvácivý stav může být projevem jiného onemocnění (antitrombotická léčba z kardiovaskulárních příčin, hepatopatie a pod.), při rozhodování o chirurgickém výkonu vždy zvážit kontraindikace ze strany případného základního onemocnění
- na výkony provázené krvácením musí být lékař vybaven dostatečnými zkušenostmi i perzonálně a technicky
- infiltrační a intraligamentární anestézie jsou možné, vyhýbat se anestézii mandibulární. Výběr anestetika volíme podle základního onemocnění.
- **extrakce** provádět vždy šetrně, bez traumatizace okolních tkání a zhmoždění lůžka. Je třeba počítat s tím, že riziko krvácení po extrakci molárů je vyšší než u jednokořenových zubů:

- antiagregační léčba: vysazení ireverzibilně působícího léku méně než 5-7 dní před výkonem nemá význam. I bez vysazení léčiva lze bezpečně extrahovat při řádném zajištění rány želatinovou houbou a suturou lůžka vstřebatelným materiálem. Obdobně postupovat lze i u destičkových poruch způsobených užitím NSA před výkonem (obvykle hrozí jen minimální krvácení).
- perorální antikoagulační léčba: při INR do 2,5 **nepřerušovat antikoagulační terapii**, lze provést ambulantně extrakci 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 po dohodě s internistou antikoagulaci na hladinu kolem 2,0 a extrahovat jako v předešlém případě nebo odeslat na specializované pracoviště (zde potom extrakce s použitím tkáňových lepidel, extrakce při dočasném převedení léčby na hepariny za hospitalizace apod.). Neaplikovat v zubní ordinaci vitamin K.
- 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 a *ostatních koagulopatií* je vhodné postupovat obdobně jako u antikoagulační terapie (hranice INR raději nižší: cca 2,0).

Tab. 17: Obecný postup ošetření extrakční rány

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • připravit zkřížený matracový steh lůžka vstřebatelným šicím materiálem • lůžko možno šetrně vypláchnout 5% roztokem kys. tranexamové • do lůžka vložit hemostatikum (suchá želatinová houba, oxycelulóza apod.) • dotáhnout a zauzlit steh • možno překrýt tamponem s traumacelovým práškem v zákusu • možné výplachy 5% kys. tranexamovou 2-5 dní po výkonu. Příprava: Exacyl sol. či inj. (10%) rozředit vodou 1:1, několik ml roztoku šetrně převalovat nad ránou 2 minuty po 4 hod. |
|--|

- **resekce kořenového hrotu** a ostatní chirurgické výkony na alveolárním výběžku, kde lze dobře adaptovat okraje rány a pevně je sešít, může zkušený lékař provést bezpečně

u antikoagulovaných pacientů a ostatních poruch koagulace do INR 2,0 či antiagregační terapie a trombocytopenií do počtu destiček $80 \cdot 10^9/l$ krve bez omezení, vhodná je hustější sutura raději vstřebatelným materiálem a pooperační kontrola následující den, dále dle potřeby. Při krvácení si bude pacient ránu komprimovat proti kosti.

- **excize**

o povrchové (slizniční) excize měkkých tkání s dobře adaptovatelnými okraji nepřináší u pacientů této skupiny podstatně větší riziko krvácení. Nutná dobrá adaptace okrajů rány, hustější stehy vstřebatelným materiálem.

o hlubší excize měkkých tkání je i u méně závažných krvácivých stavů špatně kontrolovatelná a může vést ke vzniku rozsáhlejších hematomů. U antikoagulovaných pacientů je třeba upravit hodnotu $INR < 2,0$ a ránu vypláchnout 5% roztokem kys. tranexamové, sešít po vrstvách vstřebatelným materiálem, nemocné s ostatními poruchami koagulačních faktorů při hodnotách $INR > 2,0$ odeslat na specializované pracoviště. U antiagregační terapie větší riziko obvykle nehrozí, přesto raději zvážit možnost vysazení antiagregancia (Tab. 4), řádná sutura rány.

- **incize**: zánět působí překrvení v okolí, hrozba krvácení po výkonu je větší. U pacientů této skupiny a 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 (viz výše). Krvácení, resp. koagula v sulku mohou znehodnotit otisk, proto vhodné odložit definitivní otisky po zhojení, mechanická retrakce sulku může opět vyprovokovat krvácení. Ošetření snímatelnými náhradami není krvácivými stavy dotčeno (nesmějí ovšem 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 zubní ordinaci. Chirurgicky a medicínsky erudovaný a dobře vybavený lékař může přistoupit k výkonu individuálně i za komplikovanějších podmínek (využití tkáňových lepidel apod.).
- u antikoagulovaných pacientů a nemocných s koagulopatiemi jsou kontraindikovány i.m. injekce včetně mandibulární anestézie
- 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 NSA, makrolidová a cefalosporinová ATB)

8.2. Krvácivé stavy ošetřitelné na specializovaném pracovišti

Charakteristika:

- Závažná krvácivá onemocnění: hemofilie, těžší formy von Willebrandovy choroby, antikoagulační léčba s INR $> 2,5$ (které nelze po konzultaci s ošetřujícím lékařem upravit), 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

Vhodné anamnestické dotazy:

- na výskyt onemocnění v rodině (např. hemofilie, von Willebrandova ch.)
- na krvácení při poranění, po extrakcích, po chirurgických výkonech (i drobných), na tvorbu hematomů, krvácení v ústech či z nosu, poporodní krvácení
- na rozsah a intenzitu krvácení, transfúze krve
- na onemocnění jater, ledvin, krve, onkologická onemocnění, endokrinní choroby, konzumaci alkoholu
- na antikoagulační léčbu, cytostatika

Klinické příznaky:

- krvácivé změny na kůži a sliznicích (petechie, sufuze, hematomy), krvácení z gingivy, omezení pohybu po krvácení do kloubů, deformity kloubů (hemofilie)

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
 - o u ostatních stavů včetně antikoagulační léčby při $INR > 2,5$ je riziko krvácení spíše u chirurgických výkonů
- nekrvavé výkony (snímatelná protetika – častější kontroly náhrad k prevenci dekubitů, spony nesmějí zraňovat, dále 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 (které konkrétní zuby extrahovat atd.), zprávou o zdravotním stavu od odborného lékaře, u antikoagulační terapie a hepatopatií aktuální hodnotou INR,

případně pacienta poslat přes ošetřujícího odborného lékaře. 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.
- aplikace vitamínu K v bezprostřední souvislosti s výkonem u antikoagulovaných nemocných nemá význam – prodleva nástupu účinku přípravku se pohybuje kolem 8 hodin. Blokáda účinku perorálních antikoagulancií přesahuje kompetence zubní praxe. Naopak u hepatopatií vitamin K aplikovat lze.

9. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

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., Novák, L. ml.: Jednoduché stomatochirurgické výkony u nemocných s antikoagulační terapií. Prakt. zub. Lék., 37, 1989, č. 8, s. 243-246.
4. Bartáková, V.: Příčiny patologického krvácení ve stomatologické praxi. LKS, 1992, 2, č. 9, s. 17-19.
5. Bartáková, V., Kopecká, D.: Použití tkáňových lepidel u nemocných s antikoagulační léčbou. Quintessenz, 1996, roč. 5, č. 3, s. 24-27.
6. Bartáková, V.: Rizikový pacient ve stomatologické praxi, I. hypertenze. LKS, 1997, roč. 7, č. 1, s. 18-19.
7. Bartáková, V.: Rizikový pacient ve stomatologické praxi, II. ischemická choroba srdeční. LKS, 1997, roč. 7, č. 2, s. 22-23.
8. Bartáková, V.: Rizikový pacient ve stomatologické praxi. V. Tkáňová lepidla. LKS, 1997, roč. 7, č. 5, s. 16-17.
9. Bartáková, V.: Rizikový pacient ve stomatologické praxi. XVI. Krvácivé stavy (první část). LKS, 1998, roč. 8, č. 6, s. 16-17.
10. Bartáková, V.: Rizikový pacient ve stomatologické praxi, XVII krvácivé stavy (druhá část). LKS, 1998, roč. 8, č. 7-8, s. 20-21
11. 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.
12. Blinder, D., Manor, Y., Martinowitz, U., Taicher, S.: Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 1999, vol. 88, č. 2, s. 137-140.
13. Bodner, L., Weinstein, J.M., Baumgartner, A.K.: Efficacy of fibrin sealant in patients on various levels of oral anticoagulant undergoing oral surgery. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 1998, vol. 86, č. 4, s. 421-424.

14. 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.
15. Brandowsky, T., Vorono, A.A., Borris, T.J.: Amoxicillin - related postextraction bleeding in an anticoagulant patient with tranexamic acid rinses. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 1996, vol. 82, s. 610.
16. Brennan, M.T., Shariff, G., Kent, M.L., Fox, P.C., Lockhart, P.B.: Relationship between bleeding time test and postextraction bleeding in a healthy control population. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2002, vol. 94, č. 4, s. 439-443.
17. Brodanová, M., Kordač, V.: *Klinická hepatologie*. Praha: Grada Avicenum 1993, 1. vyd., 552 s.
18. Bücking, I.I.H.: *Vollständige Anweisung zum Zahnausziehen*. Stendal 1782, 168 s. Reprint: Heidelberg: Dr Alfred Hüthig Verlag GmbH 1983.
19. Bulik, O.: *Stomatochirurgické ošetření pacientů s antikoagulační terapií*. Doktorská dizertační práce. Brno, 2002, 87 s.
20. Bulik, O.: *Problematika stomatochirurgického ošetření v průběhu antikoagulační terapie*. Souborný referát. Část II. *Čes. Stomat.*, 2003, roč. 103, č. 4, s. 143-148.
21. Bulik, O.: *Extrakce zubů a antikoagulační terapie – srovnání různých postupů*. *Prakt. zub. Lék.*, 2004, roč. 52, č. 3, s. 68-77.
22. Carter, G.C., Goss, A. et al.: Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2003, vol. 61, s. 1432-1435.
23. Cawson, R.A., Odell, E.W.: *Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1998, 288 s.
24. Čepelák, V.: *Antikoagulační terapie v ambulantní praxi*. *Postgraduální medicína*, 2002, roč. 4, č. 1, s. 47-49.
25. Čermáková, Š.: *Sekundární prevence akutních koronárních příhod*. *Lékařské listy*, 2003, č. 18, s. 14-15.

26. Daubländer, M.: Zahnärztliche Therapie bei Risikopatienten (II). Die Quintessenz, 1989, roč. 40, č. 5, s. 931-935.
27. Daubländer, M., Thierbach, A.: Medikamentöse Einstellung vor zahnärztlicher Behandlung. Die Quintessenz, 1996, roč. 47, č. 7, s. 961-970.
28. Duinová, N., Sutcliffová, J.: Historie medicíny – od pravěku do roku 2020. Praha: Nakladatelství Slovart 1997, 256 s.
29. Dzurík, R. et al.: Acidum acetylsalicylicum. Remedia, 1995, roč. 5, č. 1-2, s. 6-13.
30. 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.
31. 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.
32. Geiger, S.A., Peuten, M.: Kieferchirurgische Eingriffe bei antikoagulierten Problem-Patienten. Dtsch. Zahnärztl. Z., 1986, roč. 41, č. 4, s. 394-397.
33. 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.
34. 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.
35. Gregor, P., Špaček, R.: Medikamentózní léčba infarktu myokardu. Postgraduální medicína, 2002, roč. 4, č. 8, s. 901-903.
36. Hájek, F., Pišlová, R.: Naše zkušenosti se stomatochirurgickým ošetřováním pacientů s hemofilii. Čs. Stomat., 1981, roč. 81, č. 6, s. 434-440.
37. Halfpenny, W., Fraser, J.S., Adiam, D.M.: Comparison of 2 hemostatic agents for the prevention of postextraction hemorrhage in patients on anticoagulants. Oral. Surg Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 2001, vol. 92, s. 257-259.

38. 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.
39. Houba, R., Zemen, J., Drobný, J.: Naše zkušenosti s využitím kyseliny tranexamové při chirurgickém ošetřování pacientů s antikoagulační terapií. *Prakt. zub. Lék.*, 2001, roč. 49, č. 5, s. 158-161.
40. Chestnutt, I.G., Gibson, J.: *Churchill's Pocketbook of Clinical Dentistry*. London: Churchill Livingstone 1998, s. 402-403.
41. Chrobák, L.: Splenomegalie jako klinický problém. *Postgraduální medicína*, 2003, roč. 5, č. 3, s. 240-244.
42. Jirmář, R., Gregor, P.: Nestabilní angina pectoris. *Postgraduální medicína*, 2002, roč. 4, č. 8, s. 881-887.
43. Jureček, B., Sulovská, I., Majer, P.: Spontánní krvácení do měkkých tkání obličeje u hemofiliků. *Čes. Stomat.*, 1997, roč. 97, č. 2, s. 82-5.
44. Kalvach, P.: Jak předcházet ischemickým cévním mozkovým příhodám. *Remedia*, 1995, roč. 5, č. 3, s. 110-116.
45. Karetová, D., Chochola, M.: Chronické formy ischemické choroby dolních končetin. *Postgraduální medicína*, 2002, roč. 4, č. 2, s. 135-142.
46. Kessler, P.: Stabilita antikoagulační léčby. *Lékařské listy*, 2001, č. 47, s. 28-30.
47. Kilian, J. a kol.: *Základy preventivní stomatologie*. Praha: Karolinum 1999, 1. vyd., 210 s.
48. Klener, P. et al.: *Vnitřní lékařství*. Praha: Galén - Karolinum 1999, 1. vyd., 949 s.
49. Kordač, V. a kol.: *Vnitřní lékařství I*. Avicenum, Praha, 1. vydání, 1988, 668 stran.
50. Kordač, V. a kol.: *Vnitřní lékařství II*. Avicenum, Praha, 1. vydání, 1988, 728 stran.
51. Kubeš, R.: Hemofilie. *Lékařské listy*, 2002, č. 30, s. 16-22.
52. Kwon, H., Laskin, D.M. et al.: *Clinician's manual of oral and maxillofacial surgery*. Chicago: Quintessence Publishing Co 2001, 3. vyd., 476 s.

53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Lukl, J.: Farmakoterapie fibrilace a flutteru síní. *Postgraduální medicína*, 2002, roč. 4, č. 1, 80-83.
58. Lüllmann, H., Mohr, K., Ziegler, A.: *Atlas farmakologie*. Praha: Grada Publishing 1994, 1. vyd. (české), 375 s.
59. Lustig, J.P., Zagury, A., Reisin, L.H., Neder, A.: Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction after oral surgery. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1993, vol. 75, č. 5, s. 547-547.
60. Martinowitz, U., Mazar, A.L., Taicher, S., Varon, D., Gitel, S.N., Ramot, B., Rakocz, M.: Dental extraction for patients on oral anticoagulant therapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1990, vol. 70, č. 3, s. 274-277.
61. Mazánek, J., Urban, F.: *Stomatologické repetitorium*. Praha: Grada Publishing 2003, 1. vyd., 455 s.
62. McDonough, R.J., Nelson, C.L.: Clinical implications of factor XII deficiency. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1989, vol. 68, č.3, s. 264-266.
63. Modr, Z.: *Antibiotika a chemoterapeutika - stručný přehled pro praxi*. Praha: Lek Pharma 1995, 1. vyd., 125 s.
64. Mohr, P., Tetsch, P., Pfannenstiel, M.: Die Problematik von zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen unter Antikoagulatientherapie. *Dtsch. Zahnärztl. Z.*, 41, 1986, č. 4, s. 423-425.
65. Nagyová, E., Dzúrik, R.: Indobufenum. *Remedia*, 1994, roč. 4, č. 2, s. 93-100.

66. Nátek, Š.: Jiroušek, Z.: Diseminovaná intravaskulární koagulace – letální komplikace při operaci karcinomu slinné žlázy. Čes. Stomat. 2003, roč. 103, č. 1, s. 4-12.
67. Paichl, P.: Dějiny zubní medicíny. Praha: NUGA 2000, 1. vyd., 223 s.
68. Pávek, V. Hodnocení antikoagulační terapie. Prakt. zub. Lék., 1989, roč. 37, č. 2, s. 36-40.
69. Pávek, V. Komplikace při extrakci zubu a po ní. In: Urban, F., Škach, M. eds. Příručka stomatologa v praxi. Praha: Avicenum 1987, s. 242 – 243.
70. Pávek, V. a kol. Doplnující texty ze stomatologie. Praha: SPN 1989, s. 32-33.
71. Penka, M., Buliková, A., Matýšková, M., Zavřelová, J.: Hematologie I, Neonkologická hematologie. Praha: Grada Publishing 2001, 204 s.
72. Penka, M.: Kyselina acetylsalicylová nejen v hematologii. Trendy ve farmakoterapii (příloha Zdravotnických novin), 2001, č. 2, s. 4-5.
73. Penka, M., Gumulec, J., Penka, I.: Žilní tromboembolizmus. Postgraduální medicína, 2001, roč. 3, č. 2, s. 124-131.
74. Peterson, L.J., Ellis, E., Hupp, J.R., Tucker, M.R. et al.: Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. St.Louis: Mosby 1998, 271 s.
75. Pfaff, P.: Abhandlung von den Zähnen des menschlichen Körpers und deren Krankheiten. Berlin: Haude und Spener 1756, 184 s. Reprint: Heidelberg: Dr Alfred Hüthig Verlag GmbH 1982.
76. Pišlová, R., Štuksová, T.: Stomatologická péče v dočasné doléčovací jednotce hemofiliků. Prakt. zub. Lék., 1989, roč. 37, č. 1, s. 1-5.
77. Plachý, P., Plachá, L., Hricák, V.: Aktuálne otázky stomatologického ošetrenia pacientov s kardiálnymi ochoreniami. Prakt. zub. Lék. 1989, roč. 37, č. 5, s. 142-146.
78. Rahn, R.: Zahnärztliche Behandlung von Patienten mit Allgemeinerkrankungen oder anderen Risikofaktoren. Frankfurt am Main: Hoechst AG, 1994.
79. Rahn, R.: Anamnese in der zahnärztlichen Praxis. Frankfurt am Main: Aventis Pharma 2000, s. 17-18.
80. Rakocz, M., Mazar, A., Varon, D., Spierer, S., Blinder, D., Martinowitz, U.: Dental extractions in patients with bleeding disorders: The use of fibrin glue. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1993, vol. 75, č. 3, s. 280-282.

81. Ring, M. E.: Dentistry: an illustrated history. St. Louis: Mosby – Year Book 1992, 320 s.
82. Roy, M.: Deux observations d'état hémorrhagipare. L'Odontologie, 1912. In: Zubní lékařství, 1914, roč. 14, č. 2, s. 39.
83. Sander, N.A.: Patients who abuse drugs. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 2001, vol. 91, č. 1, s. 12-14.
84. Saner, H.: Der Herzpatient in der zahnärztlichen Praxis. Zahnärztliche Praxis, 42, 1991, č. 11, s.423-425.
85. Saulnier, J., Marey, A., Horellou, M.H., Goudemand, J., Lepoutre, F., Donazzan, M., Gazengel, C., Torchet, M., Letang, C., Schuhmann, C., Slama, M., Samama, M.M.: Evaluation of desmopressin for dental extractions in patients with hemostatic disorders. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1994, vol. 77, č. 1, s. 6-12.
86. 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.
87. Schettler, G. et al.: Repetitorium praktického lékaře. Praha: Galén 1995, 1. (české) vyd., 1172 s.
88. Schott, H., Müller, I.W., Roelcke, V. et al.: Kronika medicíny. Praha: Fortuna print 1994, 648 s.
89. Schwenzer, N., Ehrenfeld, M et al.: Zahnärztliche Chirurgie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2000, 3. vyd., 328 s.
90. Sekine, J., Tsuruda, K., Matsanaga, S., Kamihira, S., Ueno, K., Inokuchi, T.: Surgical management in the patient with, congenital, factor XII deficiency. Report of a case. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1994, vol. 77, č. 1, 13-15.
91. Shaw, N.: extured collagen, a hemostatic agent. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1991, vol. 72, č. 6, s. 642-645.
92. Sirois, D.A., Fatahzadeh, M.: Valvular heart disease. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 2001, vol. 91, č. 1, s. 15-19.
93. 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.

94. Sulovská, I., Jančíková, M.: Idiopatická trombocytopenická purpura u dospělých. Lékařské listy, 2001, roč. 50, č. 3, s. 32-33.
95. Ščigel, V.: Krvácivé stavy. In: Odborná praxe zubního lékaře, Praha: Verlag Dashöfer 2000, kap. 11/4.8 s. 1-12.
96. Ščigel, V.: Stomatologická péče o kandidáty orgánových transplantací a o pacienty po transplantacích. Doktorská dizertační práce. Hradec Králové, 2001, 137 s.
97. Ščigel, V.: Repetitorium klinické farmakologie I. Antikoagulační a antiagregační léčba. LKS, 2003, roč. 13, č. 7-8, s. 8-15.
98. Ščigel, V., Hess, L.: Repetitorium klinické farmakologie II. Léčba bolesti. LKS, 2003, roč. 13, č. 1, s. 10-15.
99. Šimůnek, A., Kopecká, D.: Dentální implantologie - IV. Kontraindikace dentálních implantátů. Progresdent, 1998, č. 2, s. 16-18.
100. Šraholová, L., Vorlová, Z., Michněvičová, A.: Chirurgické ošetření chrupu hemofiliků. Prakt. zubní Lék., 36, 1988, č. 9, s. 269-271.
101. Švihovec, J., Novotná, H. et al.: Pharmindex compendium. Praha: MediMedia Information s.r.o. 2001, 1802 s.
102. Toman, J. Ústní a čelistní chirurgie. Praha: Avicenum 1976, s. 426-427.
103. Trojan, S. a kol.: Fyziologie I. Praha: Avicenum 1988, 565 s.
104. Urban, F. Stomatologie. Praha: Avicenum 1976, s. 153 a 264.
105. Vaněk, J., Semrád, B. Kardiovaskulární rizika ve stomatologické chirurgii a jejich prevence. In: Kilian, J. et al. Prevence ve stomatologii. Praha: Galén – Karolinum 1999, s. 192.
106. Verbeeck, R.K.: Pharmacokinetic Drug Interaction with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Clin. Pharmacokin., 1990, roč. 19, s. 44-66.
107. Wagner, P.: Laboratorní referenční hodnoty 2002/03. Praha: Triton 2002, s. 90-99.
108. Wahl, M.S.: Myths of dental surgery in patients receiving anti-coagulant therapy. J. Am. Dent. Assoc. 2000, vol. 131, s. 77-81.

109. 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.
110. Weber, T.: Zahnmedizin. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2003, 2. vyd., 436 s.
111. Yarat,A., Tunali, T., Pisiriciler, R., Akyuz, S., Ipbuker, A., Emekli, N.: Salivary tromboplastic activity in diabetics and healthy controls. Clin. Oral Invest., 2004, roč. 8, č. 1, s. 36-39.
112. Zemen, J.: Kapničková pryskyřičná dlaha a Kilianova deska ke stavění krváčení zhotovené razidlovou metodou. Quintessenz, 1997, roč. 6, č. 2, s. 27-30.

PODĚKOVÁNÍ

Závěrem bych chtěl poděkovat svému školiteli doc. MUDr. Heleně Houbové, CSc. za odbornou i morální pomoc po celou dobu mého postgraduálního studia a doc. MUDr. Jiřímu Dvořákovi, CSc. za cenné konzultace především z oblasti antikoagulační a antiagregační terapie.

Za veškerou energii léta věnovanou organizování postgraduálního studia Stomatologické klinice LFUK V Plzni a za mimořádnou trpělivost s postgraduálními studenty bych chtěl poděkovat prof. MUDr. Janu Kilianovi, DrSc.

Přednostovi Stomatologické kliniky LFUK v Plzni, doc. MUDr. Antonínu Zichovi, CSc. děkuji za vytváření vhodných podmínek pro postgraduální studium na všech pracovištích kliniky.

V neposlední řadě patří dík i mým nejbližším spolupracovníkům na oddělení ústní chirurgie naší kliniky, především doc. MUDr. Jiřímu Zemenovi PhD. a MUDr. Jaroslavu Drobnému za dlouhodobou spolupráci při ošetřování pacientů sledovaných skupin.

Souhlas se zapůjčováním

Souhlasím se zapůjčováním své dizertační práce.

Plzeň, květen 2006

Robert Houba