

Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 2 / 2018 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Хемостатичен ефект на транексамовата киселина в денталната практика

Виктория Мандова

Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Факултет
по Обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

Резюме

Въведение: Голяма част от денталните процедури са свързани с постоперативно кървене, което обикновено е слабо и не представлява сериозна опасност за пациента. За пациенти с нарушения в коагулацията има повишен риск от кървене. При тях дори минимални инвазивни манипулации може да предизвикат продължително кървене и да бъдат животозастрашаващи.

Цел: Да се анализират данни от публикации, изследващи ефикасността и безопасността на локалното приложение на транексамовата киселина за контролиране на оперативното и постоперативно кървене в денталната практика при пациенти с нарушения в коагулацията.

Материал и методи: Проведено е систематично търсене в базата данни с научна литература Pubmed на всички налични публикации до юни 2018 г., които описват транексамовата киселина като хемостатично средство, използвано при дентално лечение на пациенти с нарушения в коагулацията.

Резултати: Установява се, че при пациенти на антикоагуланти след механична каузална терапия или орални хирургични интервенции, промиване на оперативното поле с транексамова киселина, последвано от промивки на устната кухина по време на първата седмица след процедурата е безопасно и може да намали риска от кървене. 5% разтвор на транексамова киселина е локално хемостатично средство на избор с предимства като нисък риск от развитие на антитела и контаминиране на кръвните продукти, както и ниска цена.

Заклучение: Наличните данни потвърждават, че транексамовата киселина има приложение в денталната практика, в комбинация с или без промяна на фактор-заместващата терапия. Клинични насоки за приложението на транексамовата киселина могат да бъдат въведени едва след разделяне на денталните процедури на нискорискови и високорискови, обосноваващи различните категории риск от кървоизлив.

Ключови думи: транексамова киселина, кървоизлив, хемофилия, дентални хирургични процедури

Haemostatic effect of tranexamic acid in dental practice

Viktoriya Mandova

Department of Social Medicine and Public Health,
Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv

Abstract

Introduction: Considerable part of the dental procedures is associated with postoperative bleeding, which is usually mild and does not pose a serious risk to the patient. Patients with coagulation disorders (e.g. haemophilia or other coagulopathies, anticoagulant therapy, etc.) have an increased risk of bleeding. Even minimal invasive manipulations can cause prolonged bleeding which could prevent completion of the procedure, compromise wound healing, or even be life-threatening.

Objective: To analyze data from publications exploring the efficacy and safety of local administration of tranexamic acid and its use to control surgical and postoperative bleeding in dental practice in patients with bleeding disorders.

Material and Methods: A systematic search was conducted in PubMed database for all available publications until June 2018, describing tranexamic acid as a haemostatic agent, used in dental treatment of patients with bleeding disorders.

Results: It is approved that in patients taking anticoagulants, after scaling and root planning or oral surgery, washing the operative field with tranexamic acid followed by oral rinses during the first week after the procedure is safe and can reduce the risk of bleeding. 5% tranexamic acid solution is local haemostatic agent with advantages such as low risk of antibody development and contamination of blood products as well as low cost. In controlled studies, the use of a diluted 5% aqueous solution of tranexamic acid (Medocapron®) significantly reduces post-operative bleeding episodes in patients on anticoagulant therapy.

Conclusion: All available data confirms that tranexamic acid can be implemented in dental practice, in combination with or without a change in factor-replacement therapy. Clinical guidelines for the use of tranexamic acid can only be provided after dividing dental procedures into low-risk and high-risk procedures, according to the different categories risk of haemorrhage.

Keywords: tranexamic acid, haemorrhage, haemophilia, dental surgeries

Кореспонденция:

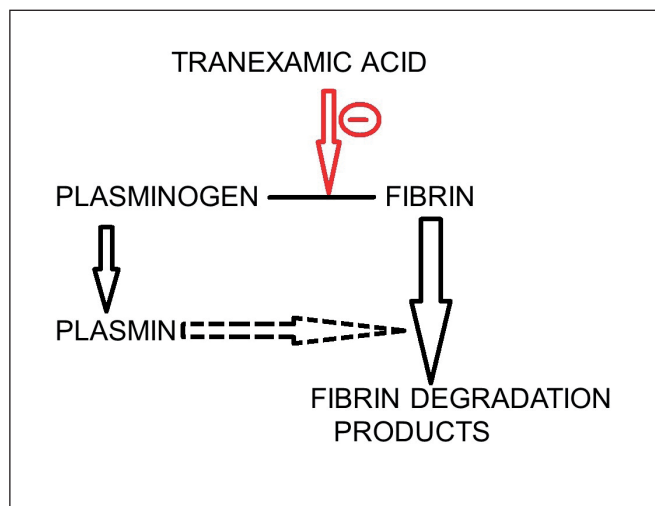
г-р Виктория Мандова
е-mail: mandova2015@hotmail.com

Correspondence:

Dr. Viktoria Mandova, DD
е-mail: mandova2015@hotmail.com

Въведение

Голяма част от денталните процедури са свързани с постоперативно кървене, което обикновено е слабо и не представлява сериозна опасност за пациента. За пациенти с нарушения в коагулацията (напр. хемофилия или други коагулопатии, антикоагулантна терапия и др.) има повишен риск от кървене. При тях дори минимални инвазивни манипулации може да предизвикат продължително кървене, което да възпрепятства завършването на процедурата, да компрометира заздравяването на раната или да бъде дори животозастрашаващо. С появата на терапия с концентрати на фактор VIII и IX зъбните екстракции при пациенти с хемофилия протичат без усложнения. Степента на кървене след екстракцията варира и зависи от формата на хемофилията. По тази причина е необходимо терапията да продължи да пълното заздравяване на раната след дентална манипулация, за да не бъде изложен пациентът на риск от вторичен кръвоизлив [1]. Транексамовата киселина проявява антихеморагична активност, чрез инхибиране на фибринолитичните свойства на плазмина. Транексамовата киселина се свързва с плазминоген и образува комплекс, включващ транексамова киселина и плазминоген, като потиска превръщането му в плазмин. Активността на комплекса транексамова киселина-плазмин върху активността на фибрина е по-ниска от самостоятелната активност на свободния плазмин [2] (Диаграма 1). Терапевтичното приложение на транексамовата киселина при травми е документирано в клинични проучвания при повече от 20 000 пациента [3].



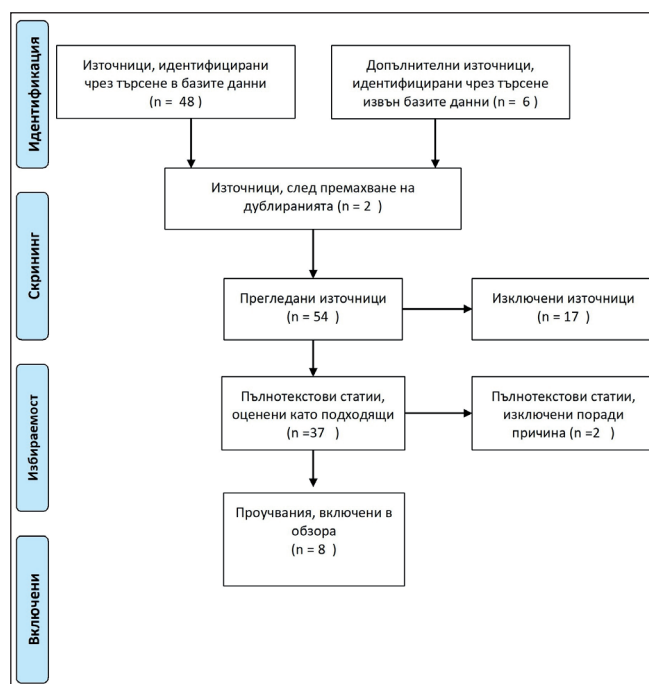
Диаграма 1. Активност на транексамовата киселина

Цел

Да се анализират данните от публикации, изследващи ефикасността и безопасността на локалното приложение на транексамовата киселина за контролиране на оперативното и постоперативно кървене в денталната практика при пациенти с нарушения в коагулацията.

Материал и методи

Проведено е систематично търсене в базата данни с научна литература PubMed (Диаграма 2) на всички налични публикации до юни 2018 г., които описват транексамовата киселина като хемостатично средство, използвано при дентално лечение на пациенти с нарушения в коагулацията. Включени са данните за транексамовата киселина, публикувани от Изпълнителната агенция по лекарствата към 30.06.2016 г. и данните от Регистъра на пределните цени на лекарствените продукти, отпуснати по лекарско предписание, актуални към 02.06.2017 г.



Диаграма 2. Етапи на систематичното търсене

Резултати

Установява се, че при пациенти на антикоагулантни след механична каузална терапия или орални хирургични интервенции, промиване на оперативното поле с транексамова киселина, последвано от промивки на устната кухина по време на първата седмица след процедурата е безопасно и може да намали риска от кървене. 5% разтвор на транексамова киселина е локално хемостатично средство на избор с предимства като нисък риск от развитие на антитела и контаминиране на кръвните продукти, както и ниска цена [4] (Таблица 1). В контролирани проучвания употребата на разрежен 4,8% воден разтвор на транексамова киселина (Medocarpin®) значително намалява постоперативните епизоди на кървене при пациенти на антикоагулантна терапия. Промивките на устната кухина с транексамовата киселина (5% воден разтвор) спомагат за образуване на терапевтични концентрации слюнка, което също ускорява заздравяването на раната [5].

Medocarpin® се изписва единствено по лекарско предписание, като се назначава дозировка за приготвяне на разтвор за промивки на устната кухина с единствената налична лекарствена форма, която е инжекционен разтвор [6]. Необходимо е пациентите да се наблюдават в периода на използване на разтвора, поради нечестите, но възможни нежелани лекарствени реакции, доказани към медикамента при локално приложение: обриви (при 1 на 100 души) [7].

От една страна е необходимо разделяне на процедурите на нискорискови и високорискови (Таблица 1), обосноваващи различните категории риск от кървоизлив в денталната практика. От друга страна, според данните от клинични проучвания, факторите при пациентите, свързани с повишен риск от кървене, са: повишаване на възрастта (принадлежи към процедури с висок риск) и едновременна експозиция на антипротромбоцитна терапия (процедури с нисък риск), или нестероидни противовъзпалителни средства (процедури с висок риск). Въпреки добре известния повишен риск от кървене, свързан с употребата на НСПВС, практикуващите дентални лекари често предписват тези лекарства за лечение на зъбна болка и при оток. На база на препоръките от ръководството за лечение на пациенти с хемофилия [8], употребата на НСПВС трябва да бъде ограничена за използване при облекчаване на болката след инвазивни дентални манипулации, особено при високорискови процедури.

Таблица 1. Видове дентални процедури според риска от кървене

Дентални процедури с нисък риск от кървене	Дентални процедури с висок риск от кървене
Неннвазивни дентални процедури	Екстракция на зъби от 1-3 зъба
Снемане на отпечатък от зъбите	Ендодонтско лечение
Снимаеми протетични възстановявания (протези)	Инцизия на абсцес
Супрагингивално почистване на зъбен камък	Зъбни импланти от 1-3 импланта
Фиксирана техника за ортодонтско лечение	Субгингивално почистване на зъбен камък
Поставяне и аджустиране на сменяема лингвална пластинка	Директни възстановявания
	Дентални възстановявания с корона или мост
	Коренова резекция
	Екстракция на трети молар
	Пародонтална хирургия с откриване на ламбо
	Екстракция на зъби при > от 3 зъба
	Зъбни импланти > от 3 импланта
	Ортогнатна хирургия

Разграничаването на денталните манипулации на два типа може да доведе до създаване на по-безопасни и ефективни оперативни стратегии за работа в денталната практика. По време на дентални процедури с нисък риск от кървене, приложението на фактор заместваща

терапия при пациенти с нарушения в коагулацията може да бъде прогължено едновременно с локалната апликация на транексамова киселина. Въпреки това в описаните насоки за лечение на пациенти с нарушения в коагулацията до момента липсва разделяне на денталните процедури според риска от кървоизлив, което не дава яснота за корекция или назначаване на медикаментозна терапия при амбулаторно дентално лечение. Въвеждане и използване на референтни граници на някои хемостазни показатели при дентално лечение, например на предварително измерено международно нормализирано съотношение (INR) може да се използва в създаването на насоки и стандарти за управление на риска от кървене при пациенти, приемащи Warfarin, Аспеносоитарол, Fenprocimol, VKA и др. Важно е да се оцени в реална обстановка необходимата ли е промяна или не на фактор заместващата терапия или антикоагулантна терапия, да се предвидят клиничните резултати след разделяне на денталните процедури на нискорискови и високорискови, което от своя страна ще спомогне да се идентифицират предикторите на кървоизлив в устната кухина и за двете категории [9].

Дискусия

За прилагане на хемостатични агенти при пациенти с нарушения в коагулацията е необходимо да се следват насоките, дадени от Световната Федерация по Хемофилия [10]. Протоколите са ръководство за промяна на настояща и назначаване на последваща терапия за пациенти с хемофилия А, хемофилия В, болестта на фон Вилебранд и др. Всяко нарушение на кръвосъсирването се категоризира като леко, умерено или тежко на базата на известните плазмени нива на съответния коагулационен фактор на пациента [11]. От първостепенно значение за успех на денталните процедури при коя да е форма на тежест на заболяването е подготовката и премедикацията на пациента. При дентални процедури, за които е необходимо стационарно лечение се изследва: кръвна проба за оценка на хемоглобин (Hb), хематокрит (CBC), протромбиново време (PT), активирано парциално тромбoplastиново време (APTT), чернодробни функционални тестове (LFT), бъбречни функционални тестове (RFT) [2]. Кръвното налягане, пулсът и честотата на дишането са периодично контролирани от момента на приемане на пациента до края на операцията. При пациенти с нарушения в коагулацията, подготвени за амбулаторно дентално лечение е необходимо:

- Пациентът да бъде подготвен 24 часа преди манипулацията
- Наличен измерен INR 72 часа преди процедурата
- Измерен в амбулаторията INR \leq 3.5
- Предписване на транексамова киселина, която да бъде включена в протоколите за лечение.

Според протоколите за лечение и класифицирането на процедурите според риска от кръвоизлив, нискорисковите процедури могат да се извършват безопасно без промяна на факторната терапия [12], при условие че е $INR \leq 3.5$, на раната се поставят шевове и се назначи локална апликация на хемостатичен агент транексамова киселина за промивки на устната кухина 5,0%, 10ml за 5 дни [9]. За да се следва този протокол, пациентите трябва да бъдат регистрирани и подготвени за планираната дентална процедура при амбулаторни условия най-малко 24 часа предварително. Тези препоръки, обаче не дават насоки за мениджмънт при високорискови процедури в амбулаторни условия (например екстракция или имплантиране > 3 елемента или ортогнатна хирургия). За тези високорискови процедури се препоръчва промяна в антикоагулантната терапия с включване на транексамова киселина в съответствие с международните препоръки при продължително стационарно лечение [6].

Проблем при оценка на ефективността от приложението на транексамовата киселина са сравнително малките размери на проведените проучвания до момента, което може да доведе до фалшиво положителен краен резултат от лечението, въпреки че няма доказателство за пристрастност към темата на обзора. Няма достатъчно изследвания, които да сравнят разликите в ефикасността на транексамовата киселина във връзка с типа на денталната хирургическа манипулация; тежестта на хематологичното нарушение; продължителността на операцията; режима за използване на разрежен инжекционен разтвор като вода за уста и създаването на отделен медикамент за специфично орално приложение [13].

Заклучение

Наличните данни потвърждават, че транексамовата киселина има приложение в денталната практика в комбинация с или без промяна на фактор-заместващата терапия. Клинични насоки за приложението на транексамовата киселина могат да бъдат въведени едва след разделяне на денталните процедури на нискорискови и високорискови, обосноваващи различните категории риск от кръвоизлив. Въпреки това, на лечението на пациентите с нарушения в коагулацията винаги трябва да се гледа като на оказване на спешна медицинска помощ, защото кръвенето може да се случи по всяко време, като за всяко лечение е необходимо предварително планиране. Всяка промяна в терапията на пациент с нарушение в кръвосъсирването, приложена за нуждите на денталното лечение, трябва да бъде съгласувана със регионалния или европейски референтен център за лечение на съответния пациент.

Библиография

1. Sindet-Pedersen S, Ramström G, Bernvil S et al. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med.* 1989 Mar 30;320(13):840-3
2. Dakir, A., Ramalingam, B., Ebenezer, V., & Dhanavelu, P. Efficacy of Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss during Maxillofacial Trauma Surgery—A Pilot Study. 2014, *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 8(5), ZC06–ZC08. <http://doi.org/10.7>
3. Guerriero C, Cairns J, Perel P et al. Guerriero C, Cairns J, Perel P, Shakur H, Roberts I. CRASH 2 trial collaborators. Cost-effectiveness analysis of administering tranexamic acid to bleeding trauma patients using evidence from the CRASH-2 trial. *PLoS One.* 2011;6(5):e18987.
4. Регистър на пределните цени на лекарствени продукти, отпускани по лекарско предписание. 2017. MEDOCAPRON.
5. Sindet-Pedersen S. Distribution of tranexamic acid to plasma and saliva after oral administration and mouth rinsing: A pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol* 1987;27:1005-
6. Изпълнителна агенция по лекарствата. 2016. Разрешени за употреба нови лекарствени продукти - нови търговски имена, лекарствени и/или дозови форми. Medocapron. http://www.bda.bg/images/stories/documents/new_registered/new_reg_may2016/3.pdf.
7. Изпълнителна агенция по лекарствата. Листовка информация за пациента, Мегокапрон 100 mg/ml, инжекционен разтвор, Транексамова киселина. 30.08.2016
8. van Diermen DE, Aartman IH, Baart JA et al. Dental management of patients using antithrombotic drugs: critical appraisal of existing guidelines. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(5):616-24.
9. Biedermann JS, Rademacher WMH, Hazendonk H CAM et al. Predictors of oral cavity bleeding and clinical outcome after dental procedures in patients on vitamin K antagonists. A cohort study. *Thromb Haemost.* 2017 Jun 27;117(7):1432-1439.
10. Guidelines for the Management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia, 2012.
11. Stubbs M, Lloyd J. A protocol for the dental management of von Willebrand's disease, haemophilia A and haemophilia B. *Aust Dent J.* 2001 Mar;46(1):37-40.
12. Ramström G, Sindet-Pedersen S, Hall G et al. Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993 Nov;51(11):1211-6.
13. de Vasconcellos SJ, de Santana Santos T, et al. . Topical application of tranexamic acid in anticoagulated patients undergoing minor oral surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017 Jan;45(1):2.