

Přehled novějších možností ve farmakoterapii nemocí ústní sliznice, slinných žláz a parodontu

(Přehledový článek)

An Overview of Recent Possibilities in Pharmacotherapy of Diseases of the Oral Mucosa, Salivary Glands, and Periodontal Tissue

(Review)

Slezák R.¹, Lindrová I.^{1,2}, Buchta V.³, Paulusová V.¹, Šustová Z.¹, Kopecký O.¹, Ryšková L.³

¹Stomatologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

²Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK a FN, Hradec Králové

³Ústav klinické mikrobiologie LF UK a FN, Hradec Králové

Věnováno prof. MUDr. Jiřímu Mazánkovi, DrSc., k významnému životnímu jubileu

SOUHRN

Úvod: V přehledovém sdělení je podán výčet některých novějších preparátů pro místní či celkové podání, dostupných v současnosti v České republice a použitelných v současné stomatologii při různých indikacích, zejména v terapii nemocí závěsného zubního aparátu, chorob ústní sliznice a slinných žláz.

Předmět sdělení: Autoři popisují některé ústní vody obsahující chlorhexidin v nižších koncentracích a případně též oxidační činidla, která omezují nežádoucí tmavé zabarvování zubních tkání a ústní sliznice. Systém FotoSan 630 pro fotodynamickou antimikrobiální terapii, který využívá k fotoiniciaci toluidinové modři O jako zdroj monochromatického světla svítivé diody, je určen zejména pro podpůrnou lokální léčbu plakem podmíněné gingivitidy a parodontitidy, periimplantátových defektů, postextrakční ostitidy, infikovaných kořenových kanálků i kariézních defektů. Kyselina hyaluronová obsažená v komerčních gelových přípravcích Aloclair a Gengigel, lubrikační preparát Aequasyl a gelový přípravek SineHerp slouží k lokální léčbě různých méně závažných chorob ústní sliznice a slinných žláz. Celková léčiva představují antileukotrienový imunomodulační preparát montelukast, imunosupresiva a antiflogistika thalidomid a leflunomid. Jsou použitelná v terapii některých závažnějších chorob ústní sliznice, zejména nemocí autoimunitního a nejasného původu. Kaspofungin, mikafungin a anidulafungin jsou moderní echinokandinová antimykotika pro parenterální podání, určená k léčbě závažných mykotických infekcí, zejména kandidóz, u celkově nemocných jedinců. Léčivý pro biologickou terapii ze skupiny cytostatik a antiflogistik, která se v současnosti již používají ve stomatologických indikacích, jsou monoklonální protilátky rituximab, cetuximab a erlotinib, perspektivními se jeví také biologická léčiva etanercept, infliximab a adalimumab. Botulotoxin je neurotoxinem bakteriálního původu, který se v současnosti používá stále častěji v léčbě různých neurologických poruch s projevem v orofaciální krajině.

Klíčová slova: parodont - ústní sliznice - slinné žlázy - chlorhexidin - fotodynamická antimikrobiální terapie - hyaluronová kyselina - montelukast - thalidomid - leflunomid - echinokandidy - biologická terapie - botulotoxin

SUMMARY

Introduction: A review of newer drugs for topical or systemic administration useful in contemporary dentistry in the therapy of diseases of periodontal tissue, oral mucous membrane, and salivary glands available in Czech Republic was given in this article.

Objectives: There were discussed mouthrinses containing chlorhexidine in lower concentrations and/or oxidation agents associated with reduced dark discoloration of teeth and lingual mucosa. FotoSan 630 represents a system for photodynamic antimicrobial therapy using monochromatic light produced by light-emitting diodes for the photoinitiation of the toluidine blue O as a photosensitizer. It is declared for the supportive topical treatment of plaque-induced periodontopathies, periimplant defects, dry socket, infected root canals and caries lesions. Hyaluronic acid contained in commercial gel products Aloclair and Gengigel, lubricative product Aequasyl, and gel product SineHerp are recommended in topical treatment of various less serious diseases of the oral mucosa and salivary glands. Drugs for systemic administration discussed here are antileukotriene immunomodulator montelukast, immunosuppressive and antiinflammatory drugs thalidomide and leflunomid. They are usable in the therapy of more serious mucosal diseases, mostly of autoimmune or uncertain origin. Caspofungin, micafungin and anidulafungin are modern echinocandin antimycotics for parenteral use indicated for treatment of severe mycotic infections, mostly candidiasis in altered individuals. Drugs for biological therapy declared as antitumorous and antiinflammatory agents already seldom used in dentistry are monoclonal antibodies rituximab, cetuximab, and erlotinib, potentially useful are also etanercept, infliximab and adalimumab. Botulotoxin is a neurotoxin of bacterial origin used at present in the therapy of various neurological disturbances in the head and neck area.

Key words: *periodontal tissue - oral mucous membrane - salivary glands - chlorhexidine - photodynamic antimicrobial therapy - hyaluronic acid - montelukast - thalidomide - leflunomide - echinocandins - biological therapy - botulotoxin*

ČESKÁ
STOMATOLOGIE
ročník 113,
2013, 3
s. 64–73

Čes. Stomat., roč. 113, 2013, č. 3, s. 64–73

ÚVOD

Nemoci ústní sliznice, slinných žláz a závěsného zubního aparátu představují rozsáhlé heterogenní skupiny chorob různého původu a velice rozdílné závažnosti. Etiologie a patogeneze většiny těchto nemocí je dobře známá, u některých však zůstávají tyto aspekty z větší či menší míry dosud neobjasněny. Avšak i u nich postupně dochází k poznání patogene- tických mechanismů, jež se při jejich vzniku a rozvoji uplatňují, přičemž pokrok v bližším poznání jejich podstaty je mnohdy spojen i s pokroky v jejich terapii. S velkou variabilitou chorob parodontu, ústní sliznice a slinných žláz souvisí i značná různorodost preparátů používaných k jejich terapii i prevenci.

V tomto sdělení, formou i obsahem volně navazujícím na naše předchozí publikační aktivity [32, 33], se budeme zabývat léčivými látkami, zdravotnickými prostředky, ale i kosmetickými přípravky a potravními doplňky pronikajícími v současnosti v daných souvislostech stále více do současné stomatology. Mnohé z nich jistě nelze označit za nové, nově se však objevily možnosti jejich praktického použití v léčbě výše zmíněných chorob. V tomto

přehledovém sdělení diskutujeme o následujících terapeutických prostředcích:

- chlorhexidin – antiseptikum představující tzv. zlatý standard chemické inhibice dentálního plaku, objevující se na domácím dentálním trhu v některých novějších, výhodnějších formulacích,
- FotoSan® 630 – další z komerčních produktů pro fotodynamickou antimikrobiální terapii,
- Aloclair™ – komerční produkt pro lokální terapii slizničních defektů různého původu,
- Gengigel® – komerční produkty s hyaluronátem s výrazným lokálním protizánětlivým a hojícím podporujícím účinkem při aplikaci do parodontálních chobotů a na ústní sliznici,
- Aequasyl® – komerční produkt pro substituční terapii hyposalivie,
- SineHerp® – komerční produkt pro lokální terapii herpes labialis,
- echinokandiny – moderní antimykotika určená k celkové léčbě závažných mykotických infekcí včetně kandidózy,
- montelukast – imunomodulátor použitelný v terapii některých chorob ústní sliznice, zejména recidivujících aft,

- thalidomid a leflunomid – léčiva s významným protizánětlivým účinkem použitelná k terapii závažných chorob ústní sliznice,
- tzv. biologická léčiva, zejména monoklonální protilátky, pronikající stále více do terapie některých typů nádorů i jiných nemocí ústní sliznice a slinných žláz,
- botulotoxin A – bakteriální neurotoxin používaný v řadě medicínských indikací též v oblasti hlavy a krku.

CHLORHEXIDIN

Chlorhexidin představuje dlouhodobě neefektivnější antiseptikum použitelné k chemické inhibici dentálního plaku v terapeutických i profylaktických indikacích [36]. V klinické praxi se používá také při lokální léčbě nejruznějších infekčních chorob ústní sliznice i některých dalších slizničních chorob nejasného původu (recidivující afty); v parodontologii se používá nejčastěji v terapii plakem podmíněné gingivitidy a parodontitidy. Snad až příliš snadná dostupnost (a také příznivá cena) jsou hlavními příčinami jeho velmi často špatně indikovaného podávání až zneužívání v současném zubním lékařství. Aplikace tohoto kationaktivního detergentu vázajícího se na různé povrchové struktury v dutině ústní je spojena se vznikem určitých nežádoucích vedlejších projevů. Jsou jimi – vedle hořké chuti – tmavé hyperpigmentace na hřbetu jazyka, povrchu zubních tkání i výplní, poruchy vnímání chuti a toxické poškození slizničního epitelu. Vznik těchto projevů, vynucujících si ukončení či přerušování podávání chlorhexidinu, souvisí zejména s dobou jeho podávání a s použitou koncentrací. Snaha o redukci výskytu těchto rušivých účinků a samozřejmě i snaha o rozšíření „indikčního pole“ o možnost dlouhodobého podávání chlorhexidinových preparátů, vede výrobce k vytváření nových formulací, u nichž jsou výše zmíněné vedlejší účinky potlačeny, aniž by došlo ke ztrátě jejich antimikrobiální účinnosti. Na současném domácím dentálním trhu nacházíme ústní vody obsahující pouze 0,06% chlorhexidin v kombinaci s 0,05% cetylpyridinem. **Cetylpyridin**, chemickým složením 1-hexadecylpyridinium chlorid, sumární vzorec $C_{21}H_{38}NCl$, je protiplakově velmi účinný kationaktivní detergent ze skupiny kvartérních amoniových sloučenin. Neváže se na povrchové orální struktury, v protiplakových koncentracích je zcela netoxický pro lidský organismus [1, 34, 36]. Může rovněž tmavě zabarvovat zubní tkáň. Výrobce doporučuje tuto ústní vodu (a stejnojmennou zubní pastu) s názvem Gum® Paroex® (výrobce Sunstar Suisse, Švýcarsko) i pro dlouhodobé, tzn. týdny

i měsíce trvající užívání. Další cestou vedoucí ke zmírnění tvorby hyperpigmentací jsou formulace chlorhexidinových preparátů se sníženou koncentrací účinné látky v kombinaci se sloučeninami bránícími tomuto jevu, dosud ne zcela jasného původu. Produkty Curasept ADS® 212 a Curasept ADS® 205 (výrobce Curaden Dentaldepot AG, Švýcarsko) obsahují společně s 0,12 % a 0,05 % chlorhexidinu tzv. **antidiskolorační systém**, sestávající z anti-oxidantů, jimiž jsou disiričitan sodný a kyselina askorbová. Určeny jsou (společně se stejnojmennými zubními pastami) pro déletrvající používání. K dispozici je též gel určený zejména pro lokální aplikaci do parodontálních chobotů.

Disiričitan sodný, sumární vzorec $Na_2S_2O_5$, je bílá krystalická práškovitá látka sirnaté chuti a vůně se silnými antioxidačními účinky, pro něž se široce používá zejména jako konzervační prostředek v potravinářském průmyslu (pivo, víno, sušené ovoce, marmelády, bělené ořechy atd.). Jde o přídatnou potravinářskou látku s označením E 223. Používá se rovněž jako bělicí prostředek.

Kyselina L-askorbová neboli vitamin C, sumární vzorec $C_6H_8O_6$, je termolabilní látka, která je nezbytně nutná pro syntézu kolagenu. Podobně jako disiričitan sodný se průmyslově využívá k omezení oxidace potravin, zejména uzenin (přídatná látka s označením E 300).

FOTOSAN 630

FotoSan® 630 (výrobce CMS Dental AS, Dánsko) je zdravotnický prostředek určený k inaktivaci orální mikroflóry procesem zvaným fotodynamická antimikrobiální terapie (PACT) [14, 26, 27, 30, 31, 33]. Základním principem terapeutického účinku PACT je mikrobicidní působení tzv. singletového kyslíku 1O_2 , uvolňovaného bez chemické degradace z tzv. fotosenzibilizátorů při jejich dostatečně intenzivním osvětlení světlem určité vlnové délky. Výhodou tohoto antiseptického postupu je tedy místem velmi cílený a časem vymezený antimikrobiální efekt. V komerčním produktu FotoSan® 630 je fotosenzibilizátorem **toluidinová modř O** se sumárním vzorcem $C_{15}H_{16}ClN_3S$, obsažená v gelech tří různých konzistencí v koncentraci 0,01 %. Zdrojem červeného monochromatického světla s vlnovou délkou 625–635 nm jsou svítivé diody (LED). Gel se aplikuje v potřebném množství pýšobit (parodontální chobot, kořenový kanálek, periimplantátový defekt, perikoronární vak, kariézni defekt). Doba působení monochromatického světla činí nejčastěji 30 sekund, jeho přívod do místa působení se provádí příslušnými plastovými

Přehled novějších možností ve farmakoterapii nemocí ústní sliznice, slinných žláz a parodontu

koncovkami nástavce světlovodu. Gel se odstraňuje z místa působení pomocí libovolných výplachových prostředků včetně běžných antiseptik.

ALOCLAIR

Aloclair™ je označení jedné z produktových řad určených pro ošetřování různých povrchových defektů (výrobce Sinclair IS Pharma, Velká Británie). Jde o gel, ústní vodu a sprej obsahující jako účinné látky **hyaluronát sodný**, kyselinu glycyrretinovou, saponin s výrazným protizánětlivým účinkem izolovaný z kořene lékořice (*Glycyrrhiza glabra* L.), a extrakt z aloe (*Aloe barbadensis* (P. Mill)). Aloclair® gel je určený k lokálnímu ošetřování různých bolestivých slizničních defektů v dutině ústní, zejména recidivujících aft. Aplikaci adhezivního gelu na ústní sliznici je možné provést přímo z tuby opatřené prodlouženým aplikačním uzávěrem. Film, který se vytvoří na povrchu slizničního defektu, mírní bolest a urychluje hojení. Do dutiny ústní se tyto preparáty aplikují několikrát denně podle potřeby [2]. Kontraindikovány jsou pouze při precitlivlosti na účinnou látku či jinou alergizující složku dané lékové formy.

GENGIGEL

Produktová řada Gengigel® (výrobce Ricerfarma srl., Itálie) rovněž obsahuje v různých formulacích (gely, sprej, ústní voda) jako účinnou látku 0,2% kyselinu hyaluronovou, významnou složku mezibuněčné matrix mnoha tkání lidského organismu, s příznivými účinky při hojení nejrůznějších typů tkáňových defektů. Kvalitní přehled o léčebném využití tohoto důležitého glykosaminoglykanu v parodontologii najdeme v přehledovém sdělení Sukumara a Dřízhala [35]. Gel je používán s dobrými výsledky zejména k doplňkové lokální terapii plakem podmíněných parodontopatií, zejména gingivitidy i časnějších stadií parodontitidy [9, 13, 28]. Aplikuje se jednorázově nebo opakovaně do instrumentálně ošetřených chobotů. Lze jej použít i k doplnění domácí péče o chrup, při níž se používá k masážím dásní. Dalším využitím gelového preparátu je lokální terapie slizničních defektů ústní sliznice různého původu, zejména recidivujících aft a cytostatiky indukované mukozitidy [5]. Podobně jako ostatní přílnavé látky mírní bolestivost těchto slizničních afekcí, svým protizánětlivým působením snad také urychluje jejich hojení.

AEQUASYAL

Aequasyal® ochranný ústní roztok (výrobce Laboratories Carilene, Francie) je lubrikační prepa-

rát určený pro lokální substituční terapii hyposialie a mírnění xerostomických a dysfagických potíží s ní spojených, vznikajících zejména po radioterapii v oblasti hlavy a krku a také při medikamentózně indukované hyposialii [17]. Podle údajů výrobce jde o 94,4 % „oxidovaných triesterů glycerolu esenciálních mastných olejů rostlinného původu“, oxid křemičitý, aspartam a chuťové korigens. Produkt je označen jako „ochranný ústní roztok“. Aplikace spreje do dutiny ústní se provádí vícekrát denně podle potřeby. Jeho zvlhčující efekt je při srovnání s obdobnými preparáty velmi dobrý [20].

SINEHERP

SineHerp® (výrobce Laboratories Carilene, Francie) je gelový preparát určený k lokální terapii herpes labialis. Podle údajů výrobce preparát obsahuje „oxidované triestery glycerolu a esenciálních mastných kyselin rostlinného původu (kukuřičný olej)“, oxid křemičitý a oxid zinečnatý, propylparahydroxybenzoát jako konzervační látku, pomerančovo-grapefruitové a mátové aroma. Na již vzniklé projevy retního oparu se aplikuje pětikrát denně, vždy však co nejdříve po jejich výsevu. Při této relativně včasné aplikaci urychluje ústup subjektivních potíží i dobu hojení herpetických eflorescencí. Lze jej zařadit do skupiny lokálních preparátů typu indiferentních krémů a gelů [21]. Z našeho pohledu představuje dobře dostupnou a netoxickou terapeutickou alternativu při nekomplikovaném herpes labialis.

ECHINOKANDINOVÁ ANTIMYKOTIKA

Echinokandiny jsou semisyntetická či syntetická makrocyclická lipopeptidová antimykotika známá od roku 1974, určená pro celkovou léčbu závažných infekcí vyvolaných vláknitými houbami. V současné době jsou klinicky využívány léčivy kaspofungin, mikafungin a anidulafungin. Mechanismus antimykotického účinku echinokandinů je založen na inhibici syntézy β -1,3-D-glukanu, hlavní stavební složky buněčné stěny mnoha druhů patogenních hub [6, 36]. Všechny se podávají intravenózně, mají podobné indikace, zejména v oblasti léčby život ohrožujících forem kandidózy, popřípadě jako alternativní léčiva při terapii invazivní aspergilózy, neboť jeví fungicidní účinek proti většině druhů rodu *Candida*, včetně relevantního působení na tvorbu kandidového biofilmu. Naproti tomu u většiny ostatních hub včetně zástupců rodu *Aspergillus* vykazují pouze fungistatický efekt. Vyznačují se obecně jen minimální toxicitou a malým množstvím lékových interakcí, což je předurčuje také k využití v kombinované an-

ČESKÁ
STOMATOLOGIE
ročník 113,
2013, 3
s. 64–73

timykotické terapii. **Kasprofungin** je semisyntetickým produktem mikroorganismu *Glarea lozoyensis*. Podává se intravenózně v úvodní denní dávce 70 mg s pokračováním denní dávkou 50 mg. Silně se váže na plazmatické bílkoviny, metabolizován a vylučován je játry, a proto při jaterní nedostatečnosti je třeba snížit jeho denní dávku (na 35 mg/den). Není dialyzovatelný. V současnosti představuje téměř netoxickou formu celkové antimykotické terapie zejména při invazivních formách kandidózy (a aspergilózy) včetně kandidózy jícnu a kandidémie. Lze jej kombinovat s jinými celkově podávanými antimykotiky (triazolové deriváty, amfotericin B). Vliv na aktivitu jaterního enzymatického systému cytochromu P450 je jen nevýrazný, a proto lékových interakcí vznikajících na tomto podkladě není mnoho. Jeho sérovou koncentraci může zvýšit současně podávaný cyklosporin A, dále též rifampicin, fenytolín, karbamazepin, dexametazon, antiretrovirová léčiva efavirenz, nelfinavir a nevirapin. Kasprofungin významně snižuje sérovou hladinu imunosupresiva takrolimu. Nejzávažnější rizika terapie kasprofunginem plynou z jeho hepatotoxicity, mezi další vedlejší účinky patří zvýšená tělesná teplota, cefalea, flebitida, rash. Kontraindikací podávání kasprofunginu jsou přecitlivělost na daný přípravek a na ostatní echinokandiny, gravidita a laktace. V České republice je dostupný preparát Cancidas® 50 mg a 70 mg inf. plv. csl. (výrobce Merck & Co., Inc., Velká Británie). **Mikafungin** je syntetickým derivátem připraveným z produktů mikroorganismu *Coleophoma empetri*. Má farmakologické vlastnosti velice podobné vlastnostem kasprofunginu, ale jeví ještě méně lékových interakcí. Hlavními indikacemi pro jeho použití jsou závažné kandidové a aspergilové infekce postihující imunoalterované jedince (150 mg/den). Je u nich využíván i pro profylaktické účely (50 mg/den). Kontraindikace jeho podávání jsou podobné jako u kasprofunginu. V České republice je dostupný preparát Mycamine® 50 mg a 100 mg inf. plv. sol. (výrobce Astellas Pharma Inc., Nizozemsko). **Anidulafungin** je semisyntetickým produktem mikroorganismu *Aspergillus nidulans*. Jeví obdobné farmakologické vlastnosti jako ostatní echinokandiny. Má však jedinečný systém odbourávání chemickou degradací ve žluči, odtud i nejméně vedlejších účinků ze všech echinokandinů. Cílovou skupinou v léčbě jsou kriticky nemocní, imunokompetentní jedinci s invazivní kandidózou. Podává se v denní dávce 100 mg nebo 50 mg podle závažnosti infekce. Kontraindikace pro jeho podání jsou obdobné jako u mikafunginu. V České republice je dostupný preparát Ecalta® 100 mg inf. plq. csl. (výrobce Pfizer Manufacturing NV, Belgie).

MONTELUKAST

Montelukast je látka ze skupiny antileukotrienových antihistaminik a imunomodulátorů. Vazbou na receptor CysLT1 tlumí aktivitu cysteinylových leukotrienů LTC₄, LTD₄, LTE₄, látek se silným prozánětlivým účinkem, odvozených od kyseliny arachidonové a produkovaných různými typy imunokompetentních buněk [36]. Léčivo se rychle vstřebává po perorálním podání, silně se váže na plazmatické bílkoviny. Jeho metabolity se vylučují žlučí. Vzhledem k tomu, že jeho rozklad se děje pomocí jaterního enzymatického systému cytochrom P450, může dojít při jeho současném podávání s léčivy působícími jako induktory tohoto enzymatického systému (hydantoináty, fenobarbital) ke vzniku klinicky významných lékových interakcí. Nežádoucími účinky mohou být zejména cefalea, bolesti břicha a průjmy, ospalost i nespavost, neklid, podrážděnost, abnormální hodnoty jaterních testů, cholestáza, přecitlivělost. Montelukast se používá u dětských pacientů jako alternativa k terapii bronchiálního astmatu inhalačními kortikosteroidy a také z důvodů profylaktických. Lék je nutno užívat i během remise choroby. Kontraindikován je ve věku nižším než pět let, v těhotenství a při laktaci, při přecitlivělosti na daný preparát. V našem přehledu jej uvádíme z důvodů existence dosud nečetných zpráv o jeho příznivém terapeutickém a profylaktickém účinku u pacientů trpících aftózní stomatitidou a Stevensovým-Johnsonovým syndromem. U některých z nich představuje montelukast jednu z relativně méně zatěžujících forem jak dlouhodobé profylaxe, tak i terapie těchto chorob nejasného původu. V České republice jsou registrovány preparáty Airamon 4 mg a Airathon 4 mg, obojí jako žvýkácí tablety a granule (výrobce Merck Sharp & Dohme, Nizozemsko).

THALIDOMID

Thalidomid, chemickým složením N-(2,6-dioxo-3-piperidyl)ftalimid, sumární vzorec C₁₃H₁₀N₂O₄, derivát kyseliny glutamové, je léčivem s velice pohnutou historií. Jeho podávání jako hypnotika a antiemetika vedlo v 60. letech 20. století v řadě evropských zemí u mnoha těhotných žen k těžkým poškozením plodu (fokomelie). Thalidomid se tak stal nejznámějším těžkým lékovým teratogenem. V současné době je využíván jako imunosupresivum a antiflogistikum u řady chorob u jedinců splňujících přísné podmínky pro jeho podávání. Nejčastěji je v současnosti používán thalidomidu při mnohočetném myelomu, objevují se také zprávy o jeho použití při Crohnově chorobě,

Kaposiho sarkomu, sarkoidóze, chronické formě GVHD, diskoidním lupus erythematoses a jiných chronických dermatózách včetně lichen planus. Po perorálním podání se thalidomid jen pomalu vstřebává. Vylučován je močí. Mechanismus jeho imunopresivního působení není dosud dobře poznán, snižuje se pravděpodobně produkce prozánětlivého cytokinu TNF α . Klinicky významné vedlejší účinky se objevují zejména při současném podávání thalidomidu a některých dalších léčiv včetně kortikosteroidů (žilní trombózy, poruchy krvetvorby, periferní neuropatie aj.). Do orální medicíny a patologie proniká již řadu let jako jedna z možností relativně úspěšné celkové medikamentózní terapie jinak léčebně rezistentních forem recidivujících aft, zejména u HIV-pozitivních jedinců, dále též v terapii Behçetovy choroby, obvykle v dávce 50 mg/den [10, 12, 18, 29]. V České republice se používá thalidomid jako preparát Myrin 100 tbl. (mimořádný dovoz do ČR, výrobce Lipomed AG, Švýcarsko). Je velmi pravděpodobné, že se v budoucnosti setkáme v těchto indikacích i s jeho novějším, účinnějším, méně toxickým, a tedy i bezpečnějším derivátem lenalidomidem.

LEFLUNOMID

Leflunomid, chemickým složením 5-methyl-4-(trifluoromethyl)fenyl]isoxazol-4-karboxamid, sumární vzorec $C_{12}H_9F_3N_2O_2$, je izoxazolový derivát, který se používá pro význačné protizánětlivé a imunopresivní účinky v revmatologických indikacích, zejména při aktivních formách revmatoidní a psoriatické artritidy dospělých jedinců [8, 23, 36], a to samostatně, či v kombinaci s jinými antiflogistiky. Náleží mezi tzv. chorobu modifikující antirevmatika (DMARDs – Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) syntetického původu [3, 23]. Jeho použití je potenciálně možné u chorob ústní sliznice autoagresivního původu (pemphigus vulgaris) namísto klasického metotrexátu, stejně jako je tomu v revmatologii. Po perorálním podání se leflunomid mění rychle na aktivní metabolit, který se dobře váže na plazmatické bílkoviny. Podávání musí být dlouhodobé, plný léčebný účinek se projevuje až po 4–6 týdnech jeho podávání. Eliminace je velmi pomalá, eliminační poločas činí asi dva týdny, vedlejší účinky se proto mohou projevit až v době po ukončení léčby. Kontraindikacemi podávání leflunomidu jsou přecitlivělost, poruchy jaterních funkcí a krvetvorby, těžká imunodeficeience včetně HIV infekce, jiné těžké infekce, středně těžká a těžká renální insuficience, hypoproteinémie, věk do 18 let, gravidita

a laktace. Nedoporučuje se jeho současné podávání s hepatotoxickými a myelotoxickými léky (např. s metotrexátem). Relativně časté jsou mírné vedlejší účinky slizniční, kožní, hematologické a kardiovaskulární. Podávání vyžaduje pravidelné kontroly jaterních testů a krevního obrazu. V České republice jsou dostupné preparáty Arava 10 mg a 20 mg tbl. flm. (výrobce Sanofi-Aventis GmbH, Německo) a Lefjen 10 mg a 20 mg tbl. flm. (výrobce McDermott Laboratories LTD., Irsko).

BIOLOGICKÁ LÉČIVA

S tzv. biologickými léčivy, zejména s látkami ze skupiny monoklonálních protilátek, se setkáváme v současnosti stále častěji v souvislosti s chorobami dotýkajícími se velmi významně i dutiny ústní. Těmito chorobami jsou zejména dlaždicobuněčné karcinomy ústní sliznice, dále autoimunitní choroby postihující slinné žlázy (Sjögrenův syndrom) a ústní sliznici (pemphigus vulgaris, slizniční pemfigoid – MMP), a rovněž některé další nemoci ústní sliznice s nejistým etiologickým podílem imunopatologie (orální lichen planus, recidivující afty – typ maior, Behçetova choroba). Působení biologických léčiv je v daných indikacích založeno většinou na inhibici proliferační aktivity nádorových buněk a angiogenezi (cytostatika) či na tlumení účinků prozánětlivých cytokinů, zejména TNF α , IL-1 a IL-6 (antiflogistika) [8, 15, 36]. Nejčastěji se můžeme při terapii výše zmíněných chorob setkat s biologickými léčivy, jimiž jsou rituximab, cetuximab a erlotinib. Dalšími biologickými léčivy diskutovanými v současnosti ve vztahu k orální medicíně jsou etanercept, infliximab, adalimumab, bevacizumab a denosumab.

Rituximab je rekombinantní chimérická (lidská + myší) monoklonální protilátka proti transmembránovému antigenu CD20, který se nachází na zralých normálních i nádorově změněných B-lymfocytech i na preB-lymfocytech. Navázáním na cílový antigen selektivně působí depleci B-buněk a zvýšení frekvence jejich apoptózy. V klinických studiích vedla takto navozená deplece B-lymfocytů u pacientů se Sjögrenovým syndromem k subjektivnímu i objektivnímu zlepšení funkcí slinných a slzných žláz [19, 24]. Od roku 1997 se používá pro léčbu pacientů s CD20-pozitivním ne Hodgkinovým maligním lymfomem. V klinických studiích byl rituximab použit i k léčbě těžkých forem recidivujících aft a Behçetovy choroby, existují i zprávy o jeho využití v terapii těžkých forem orálního lichen planus, pemfigu a pemfigoidu [12, 37]. V České republice je rituximab dostupný jako cytostatikum MabThera®

100 mg inf. cnc. sol. (výrobce Roche Registration Ltd., Velká Británie).

Cetuximab je rovněž rekombinantní chimérická (lidská + myší) monoklonální protilátka blokující aktivaci a současně stimulující degradaci epidermálního růstového faktoru (EGFR) solidních nádorů. Kromě jiných onkologických indikací je i v České republice schválen v kombinaci s radioterapií nebo chemoterapií na bázi cisplatiny pro terapii lokálně pokročilých, recidivujících a metastazujících dlaždicobuněčných karcinomů v oblasti hlavy a krku [8]. Výsledky radiochemoterapie v daných indikacích kriticky shrnul v recentním přehledovém sdělení Pála [22]. V České republice je cetuximab dostupný jako cytostatikum Erbitux 2 mg/ml inf. sol. (výrobce Merck KGaA, Německo).

Erlotinib je nízkomolekulární tyrozinkinázový inhibitor receptoru pro EGFR, jenž je zvýšeně aktivní v buňkách solidních nádorů epitelového původu. Využívá se k terapii solidních maligních nádorů (plíce, pankreas) a k tzv. chemoprevenci recidiv dlaždicobuněčného karcinomu [8]. Diskutuje se také o využití erlotinibu k zábraně maligní transformace leukoplakií ústní sliznice s vysokým stupněm dysplastických změn – od roku 2006 probíhá studie EPOC (Erlotinib Prevention of Oral Cancer), jejíž ukončení je plánováno v roce 2014. Studie by měla odpovědět na otázky o efektivitě chemoprevence v těchto indikacích [7]. V České republice je erlotinib dostupný jako cytostatikum Tarceva® 25 mg, 100 mg, 150 mg por. tbl. flm. (výrobce Roche Registration Ltd., Velká Británie).

Biologická léčiva **etanercept**, **infiximab** a **adalimumab**, antagonisté TNF α , byly již použity v klinických studiích v terapii těžkých forem recidivujících aft [12]. Avšak hlavní indikací jejich současného využití je v současnosti revmatoidní artritida [8, 23]. V České republice jsou k použití v revmatologii schváleny preparáty obsahující etanercept (Enbrel®, výrobce Wyeth Laboratories LTD., Velká Británie), infiximab (Remicade®, výrobce Janssen Biologics B.V., Nizozemsko) a adalimumab (Humira, výrobce Abbott Biotechnology GmbH, Německo).

BOTULOTOXIN

Botulotoxin je termolabilní polypeptid s neurotoxickým účinkem (tzv. klobásový jed, otrava je známa pod názvem botulismus), produkovaný některými druhy anaerobních sporulujících bakterií rodu *Clostridium*, zejména *C. botulinum*, a to v sedmi antigeně odlišných sérotypech A – G. Jeho dočasný paralytický účinek na cílový orgán (kosterní sval, exokrinní žlázu) je dán inhibicí uvolnění acetylcholi-

nu na nervovém zakončení příslušného motorického či vegetativního nervu. V humánní medicíně se botulotoxin A široce využívá v injekční aplikaci zejména v plastické chirurgii k „omlazujícím“ kosmetickým zákrokům v oblasti hlavy a krku (vyhlazování kožních vrásek a rýh) a k terapii hyperhidrózy (intradermální aplikace). V oblasti hlavy a krku najdeme v současnosti i řadu indikací pro intramuskulární a intraglandulární aplikaci botulotoxinu A, ležících na pomezí neurologie, ústní, obličejové a čelistní chirurgie, plastické chirurgie a otorinolaryngologie [4, 36]. Jsou jimi zejména primární neurologická postižení, zejména spastické stavy, např. idiopatický blefarospasmus, hemifaciální spasmus včetně palatinnálního myoklonu a obličejových synkinez, dále kraniocervikální dystonie různých typů, též hypersialie neurologického původu (morb. Parkinson, cévní mozkové příhody a mozkové obrny, amyotrofická laterální skleróza, bulbární a pseudobulbární obrny), sialorea při obrnách lícního nervu, polykacích poruchách, pooperačních stavech, a také syndrom Freyové neboli syndrom aurikulotemporálního nervu. Efektivní je i podávání botulotoxinu A při terapii esenciální neuralgie trigeminu, postherpetických neuralgiformních bolestí a bolestivých temporomandibulárních artropatií, byť příčiny jeho příznivého účinku při terapii těchto bolestivých stavů nejsou dosud dobře poznány (snad důsledek inhibice exprese vaniloidového receptoru TRPV 1). Kontraindikacemi terapie botulotoxinem jsou alergie na veškeré botulotoxinové preparáty, gravidita a laktace, terapie aminoglykosidovými antibiotiky, myasthenia gravis. K výše uvedeným léčebným zákrokům se používá preparát Botox® (výrobce Allergan Pharmaceuticals, Irsko). Efekt terapie není trvalý. Zájemce o tuto problematiku odkazujeme na recentní monografii Blitzera, Benson a Gusse [4].

DISKUSE

V terapii plakem podmíněných parodontopatií nadále platí zásada, že základem úspěšné péče je pravidelná redukce množství dentálního plaku na množství únosné pro lidský organismus, umožňující ústup či lépe úplné vymizení klinicky patrných zánětlivých změn při gingivitidě a případné zhojení parodontálních chobotů, jde-li již o jedince s parodontitidou, kterou v daných souvislostech nelze chápat jinak než jako závažnou komplikaci neléčené gingivitidy. Mechanickou cestou lze rozrušit a odstranit zubní mikrobiální povlak supra- a subgingivální (čisticími pomůckami, zejména zubním kartáčkem a pomůckami pro mezizubní hygienu) i subgingivální (kyretami či jinými ručními nástroji

či příslušnými koncovkami ultrazvukových přístrojů). Chemická inhibice plaku představuje vždy jen **adjuvantní terapii**, samostatně dostatečně neúčinnou. Totéž platí i pro profylaktické využití chemických inhibitorů dentálního plaku, jež je do značné míry ztíženo existencí jejich medicínsky nezávažných (s výjimkou vzniku přecitlivělosti), mnohdy však značně nepříjemných vedlejších účinků, vystupujících při jejich déletrvajícím používání. Novější aplikační formy chlorhexidinu a možnost cíleného využití mikrobicidního působení singletového kyslíku při PACT tak představují velmi sympatickou možnost rozšíření našich současných profylaktických a terapeutických možností, nejsou však žádnou revolucí v terapii nemocí asociovaných s dentálním plakem.

Preparáty SineHerp[®], Aloclair[®], Gengigel[®] a Aequasyl[®] jsou určeny pro lokální, převážně symptomatickou terapii některých chorob retní červně, ústní sliznice a slinných žláz. Nemají téměř žádné kontraindikace (hypersenzitivita) a při použití ve správných indikacích mohou postiženým jedincům výrazně pomoci při domácím ošetřování těchto afekcí. O jejich efektivitě však neexistuje (s výjimkou nesčetného množství prací o příznivých účincích hyaluronátu v parodontologických indikacích) dostatek validních studií. Jejich dostupnost pro veřejnost je dobrá. Na domácím dentálním trhu, tradičně na tyto produkty spíše chudém, představují užitečné rozšíření léčebného armamentaria. Základním problémem v této oblasti současné stomatologie však i nadále zůstává relativně obtížná diagnostika řady chorob ústní sliznice a slinných žláz.

Choroby ústní sliznice mohou být v řadě případů léčeny pouze lokálními prostředky. Méně častá závažnější slizniční postižení autoagresivního, nádorového či dosud neznámého původu však dosti často vyžadují celkovou, obvykle dlouhodobou, někdy i trvalou medikamentózní léčbu (mnohdy jen empirickou), při níž tzv. orální medicína ochotně přebírá příznivé zkušenosti kolegů z jiných medicínských oborů, léčících jedince s jinými, patogeneticky však příbuznými nemocemi, zvláště pak tehdy, je-li nový druh léčby spojen s menším počtem vedlejších účinků. Ve všech případech zmíněných v tomto přehledu (montelukast, thalidomid, leflunomid) rozhodně nejde o léky první volby. „Stomatologické“ indikace pro jejich použití jsou dosud neoficiální (off-label). Lze však předpokládat, že náhled odborné veřejnosti a také kompetentních dozorců a schvalovacích orgánů na jejich medicínské použití se bude měnit zejména v závislosti na jejich terapeutické efektivitě a bezpečnosti a také na jejich cenové dostupnosti. Stejně konstatování platí o možnostech využití

echinokandinů v terapii závažných forem kandidózy disponovaných jedinců.

Biologickou léčbou rozumíme podávání léčiv převážně bílkovinné povahy, jejichž cílem jsou obvykle specifické cytokiny, nitrobuněčné signální molekuly či receptory na buněčném povrchu imunokompetentních buněk. Vyvíjeny jsou na podkladě metod molekulární biologie a genetického inženýrství. Obvykle zasahují do imunitních a zánětlivých dějů provázejících vznik a vývoj autoimunitních chorob, do aktivity některých růstových faktorů nádorových buněk epitelového původu či do aktivity angiogeneze při nádorových chorobách. Oficiální využitelnost biologických léčiv k terapeutickým účelům v oblasti hlavy a krku je v České republice omezena na podávání cetuximabu v terapii dlaždicobuněčných karcinomů. Setkat se však s nimi můžeme také u pacientů trpících hematologickými chorobami, u pacientů s revmatoidní artritidou, psoriatickou artropatií, chronickými virovými hepatitidami [8, 15]. Jejich využití v terapii Sjögrenovy choroby a nemocí ústní sliznice není dosud oficiálně schváleno, a proto k němu dochází jen v rámci klinických studií. Je však nepochybné, že význam biologických léčiv vzroste i v této medicínské oblasti, ukáže-li se, že biologická léčba je výrazně výhodnější než jiné, starší způsoby imunomodulace. Slibným terapeutickým cílem při léčbě Sjögrenova syndromu se jeví zejména zásahy do B-buněčné linie, a tak dalším terčem takto cílené biologické terapie by mohl být cytokin TNF rodiny označovaný jako **B-cell activating factor** (BAFF), jehož zvýšená exprese byla nalezena v krvi u pacientů se Sjögrenovým syndromem a který plní rozhodující roli při diferenciaci, maturaci a aktivaci B-lymfocytů. Podáváním antagonistů BAFF by mohlo dojít ke zmírnění aktivity onemocnění [16]. Podobně ve stadiu úvah je využití lidské monoklonální protilátky s názvem **denosumab**, inaktivující molekulu RANKL (RANKL = ligand receptoru RANK nacházejícího se na povrchu osteoklastů a jejich prekurzorů) v terapii parodontitidy, neboť výsledkem podání této antiRANKL protilátky je inhibice odbourávání kostní tkáně dějící se z nejrůznějších důvodů. Protilátka se v současnosti podává při osteoporóze (v ČR registrovány v současnosti preparáty Prolia[®] a Xgeva) [25]. Paradoxně se však můžeme setkat v dutině ústní pacientů léčených zmíněnými biologickými léčivy s jejich vedlejšími účinky v podobě léky indukovaných mukokutánních a slizničních chorob – multiformního erytému, orálního lichen planus, pemphigus vulgaris a pemfigoidu [11]. Denosumab je navíc kladen do souvislosti se vznikem osteonekróz čelistních kostí [25]. Užívání biologických léčiv také může dosti výrazně změnit strategii běžné stomato-

logické péče [36]. Protože problematika biologických léčiv je velice rozsáhlá, zájemce o její bližší poznání si dovoluujeme odkázat na recentní domácí monografii Fuska a kol. [8].

ZÁVĚR

Ve farmakoterapii nemocí parodontu, ústní sliznice a slinných žláz se trvale odehrává znatelný pokrok. Veškerá léčiva a další látky zmíněné v tomto přehledu však mají žádaný efekt jen při správném způsobu podávání, ať již místním, či celkovém, jež je podmíněno – mimo jiné – také dostatečně rozsáhlými a pravidelně aktualizovanými vědomostmi ošetřujícího lékaře. Autoři doufají, že k tomu alespoň částečně přispěje i toto sdělení.

LITERATURA

- Allen, D. R., Davies, R., Bradshaw, B., Ellwood, R., Simone, A. J., Robinson, R., Mukerjee, C., Petrone, M. E., Chaknis, P., Volpe, A. R., Proskin, H. M.: Efficacy of a mouthrinse containing 0.05% cetylpyridinium chloride for the control of plaque and gingivitis: a 6-month clinical study in adults. *Compend. Contin. Educ. Dent.*, roč. 19, 1998, Suppl. 2, s. 20-26.
- Alclair. <http://www.sinclairispharma.com>
- Bečvář, R., Vencovský, J., Němec, P., Suchý, D., Procházková, L., Pavelka, K.: Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. Účinnost a strategie léčby. *Čes. Revmatol.*, roč. 15, 2007, č. 2, s. 16-32.
- Blitzer, A., Benson, B. E., Guss, J.: Botulinum neurotoxin for head and neck disorders, 1. vyd. Thieme, New York Stuttgart, 2012.
- Compilato, D., Colella, G., Fulfaro, F., Vicidomini, A., Campisi, G.: Effective use of sodium-hyaluronate spray formulation in oral mucositis. *Oral Dis.*, roč. 18, 2012, Suppl. 1, s. 25.
- Denning, D. W.: Echinocandin antifungal drugs. *Lancet*, roč. 362, 2003, s. 1142-1151.
- EPOC. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00402779> Erlotinib Prevention of Oral Cancer (EPOC).
- Fusek, M., Vitek, L., Blahoš, J., Jr., Hajdúch, M., Ruml, T., a kol.: Biologická léčiva. Teoretické základy a klinická praxe, 1. vyd. Grada Publishing, a. s., Praha, 2012.
- Gengigel <http://www.ricerfarma.com>
- Hello, M., Barbarot, S., Bastuji-Garin, S., Revuz, J., Chosidow, O.: Use of thalidomide for severe recurrent aphthous stomatitis: A multicenter cohort analysis. *Medicine (Baltimore)*, roč. 89, 2010, č. 3, s. 176-182.
- Hodgson, T. A.: Adverse drug reactions: What is new? *Oral Dis.*, roč. 18, 2012, Suppl. 1, s. 2.
- Chrysomali, E., McCullough, M.: Updates of diagnostic and therapeutic dilemmas in oral medicine. Management of recurrent aphthous ulcers: What's new? *Oral Dis.*, roč. 18, 2012, Suppl. 1, s. 2.
- Johannsen, A., Tellefsen, M., Wilkesjø, U., Johannsen, G.: Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planning in the treatment of chronic periodontitis. *J. Periodontol.*, roč. 80, 2009, č. 9, s. 1492-1497.
- Konopka, K., Goslinski, T.: Photodynamic therapy in dentistry. *J. dent. Res.*, roč. 86, 2007, č. 8, s. 694-707.
- Krejsek, J., Kopecký, O.: Modulace imunitního systému (kap.) In: Krejsek, J., Kopecký, O.: *Klinická imunologie*. Hradec Králové, Praha, Nucleus HK, 2004, 1. vyd., s. 804-810.
- Mariette, X.: How does BAFF activate B cells in patients with autoimmune diseases? *Arthritis Res. Therap.*, roč. 14, 2012, č. 1, s. 106. doi: 10.1186/ar3729
- Martín-Piedra, M. A., Aguilar-Salvatierra, A., Herrera, D., Gómez-Moreno, G.: Effectiveness of a recent topical sialogogue in the management of drug-induced xerostomia. *J. Clin. Exp. Dent.*, roč. 3, 2011, č. 4, s. e268-273.
- McParland, H., Escudier, M., Mills, R., Cook, R. J., Kovacevic, T., Challacombe, S. J., Shirlaw, P. J.: Thalidomide for recalcitrant recurrent oral ulcerations: 20 years experience. *Oral Dis.*, roč. 18, 2012, Suppl. 1, s. 27.
- Meijer, J. M., Meiners, P. M., Vissink, A.: Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, roč. 62, 2010, č. 4, s. 960-968.
- Mouly, S., Salom, M., Tillet, Y., Coudert, A.-C., Oberli, F., Preshaw, P. M., Desjonquères, S., Bergmann, J.-F.: Management of xerostomia in older patients: A randomised controlled trial evaluating the efficacy of a new oral lubricant solution. *Drugs Aging*, roč. 24, 2007, č. 11, s. 957-965.
- Opstelten, W., Neven, A. K., Eekhof, J.: Treatment and prevention of herpes labialis. *Canad. Fam. Phys.*, roč. 54, 2008, s. 1683-1687.
- Pála, M.: Současná úloha chemoterapie a cílené biologické léčby v kurativní a paliativní léčbě spinocelulárního karcinomu hlavy a krku. *Onkologie*, roč. 6, 2012, č. 5, s. 257-259.
- Pavelka, K., Vencovský, J.: Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. *Čes. Revmatol.*, roč. 18, 2010, č. 4, s. 182-191.
- Pijpe, J., van Imhoff, G. W., Spijkervet, F. K., Roodenburg, J. L., Wolbink, G. J., Mansour, K., Vissink, A., Kallenberg, C. G., Bootsma, H.: Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: An open-label phase II study. *Arthritis Rheum.*, roč. 52, 2005, č. 9, s. 2740-2750.
- Prolia*. Prolia product manager. Amgen Canada Inc., 2012.
- Ryskova, L., Buchta, V., Slezak, R.: Photodynamic antimicrobial therapy. *Centr. Eur. J. Biol.*, roč. 5, 2010, č. 4, s. 400-406.
- Saji, G., Kisen, A.: Advanced noninvasive light-activate disinfection: Assessment of cytotoxicity on fibroblast versus antimicrobial activity against *Enterococcus faecalis*. *J. Endod.*, roč. 33, 2007, č. 5, s. 599-602.
- Sapna, N., Vandana, K. L.: Evaluation of hyaluronan gel (Gengigel®) as a topical applicant in the treatment of gingivitis. *J. Invest. Clin. Dent.*, roč. 2, 2011, č. 3, s. 162-170.
- Shetty, K.: Thalidomide in the management of recurrent aphthous ulcerations in patients who are HIV-positive: A review and case reports. *Spec. Care Dent.*, roč. 25, 2005, č. 5, s. 236-241.
- Schlafer, S., Vaeth, M., Hørsted-Bindslev, P., Frandsen, E. V. G.: Endodontic photoactivated disinfection using a conventional light source: An *in vitro* and *ex vivo* study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, roč. 109, 2010, s. 634-641.
- Sigush, B. W., Pfitzner, A., Albrecht, V., Glockmann, E.: Efficacy of photodynamic therapy on inflammatory signs and two selected periodontopathogenic species in a beagle dog model. *J. Periodontol.*, roč. 76, 2005, s. 1100-1005.
- Slezák, R., Šustová, Z., Nováková, V.: Pokroky ve farmakoterapii chorob ústní sliznice. *Čes. Stomat.*, roč. 109, 2009, č. 1, s. 7-14.

Přehled novějších možností ve farmakoterapii nemocí ústní sliznice, slinných žláz a parodontu

- 33. Slezák, R., Ryšková, L., Paulusová, V., Šustová, Z., Berglová, I., Buchta, V.:** Nové možnosti ve farmakoterapii chorob parodontu a ústní sliznice. Čes. Stomat., roč. 112, 2012, č. 1, s. 15–22.
- 34. Sreenivasan, P. K., Haraszthy, V. I., Zambon, J. J.:** Antimicrobial efficacy of 0.05% cetylpyridinium chloride mouthrinses. Lett. Applic. Microbiol., 2012, Oct 8., doi: 10.1111/lam.12008. [Epub ahead of print].
- 35. Sukumar, S., Dřízhal, I.:** Hyaluronic acid and periodontitis. Acta Medica (Hradec Králové), roč. 50, 2007, č. 4, s. 225–228.
- 36. Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B. S., Mariotti, A. J., Neidle, E. A.:** Pharmacology of specific drug groups (part II), Special subjects in pharmacology and therapeutics (part III). In: Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B. S., Mariotti, A. J., Neidle, E. A.: Pharmacology and therapeutics for dentistry. Mosby Elsevier, 2011, 6. vyd., s. 78–744, s. 752–867.

37. Zakka, L. R., Shetty, S., Ahmed, A. R.: Rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris. Dermatol Ther (Heidelb.) roč. 2, 2012, č. 1. Epub 2012 Nov 15. Dostupné z: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23205339.

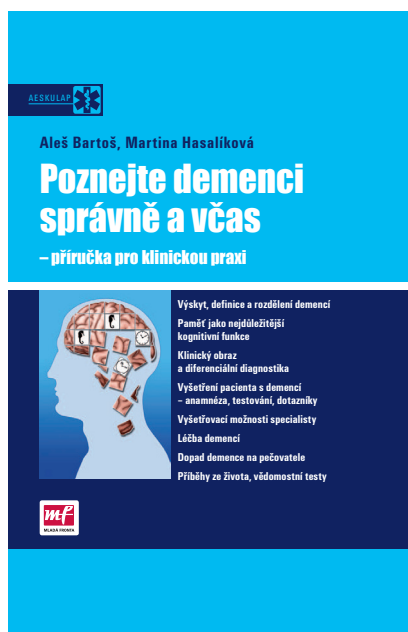
ČESKÁ STOMATOLOGIE
ročník 113,
2013, 3
s. 64–73

Práce vznikla v rámci výzkumného záměru PRVO UK P37/13/550.

Doc. MUDr. Radovan Slezák, CSc.
Stomatologická klinika LF UK a FN
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: slezak@lfhk.cuni.cz

Nové knihy z Nakladatelství Mladá fronta

Edice Aeskulap



POZNEJTE DEMENCI SPRÁVNĚ A VČAS - PŘÍRUČKA PRO KLINICKOU PRAXI

Aleš Bartoš, Martina Hasalíková

Doporučená cena 250 Kč

Příručka je určena především odborníkům, kteří se na tuto problematiku nespécializují a přitom přicházejí do styku s pacienty trpícími demencí. Cílem je, aby včas rozpoznali příznaky a pacient mohl být co nejdříve odeslán ke specialistovi, který zahájí terapii. Najdou zde proto poučení o diferenciální diagnostice i klinickém obrazu demencí a řadu souvisejících teoretických i praktických informací. Text je doplněn základními testy a dotazníky, nechybí kontakty na specializovaná pracoviště.

Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou:
Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP,
Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz.

Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.