

Nové farmakoterapeutické možnosti v současné stomatologii

(Přehledový článek)

New Pharmacotherapeutic Possibilities in Contemporary Dentistry

(Review)

Slezák R., Janovská Z., Lindrová I., Radochová V.

Stomatologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Věnováno doc. MUDr. J. Bittnerovi, CSc., k významnému životnímu jubileu.

PRAKTICKÉ
ZUBNÍ
LÉKAŘSTVÍ,
ročník 63,
2015, 3,
s. 27-33

SOUHRN

Předmět sdělení: V přehledovém sdělení se diskutuje o možnostech využití novějších preparátů – léčivých přípravků i zdravotnických prostředků ve stomatologických indikacích, zejména při některých chorobách ústní sliznice, retní červeně, slinných žláz a čelistních kostí. Pro lokální použití v léčbě herpes labialis je určen krém Zovirax Duo s obsahem antivirového acyklického nukleosidového analogu acykloviru a protizánětlivě působícího hydrokortizonu. Zdravotnickými prostředky pro místní aplikaci do dutiny ústní a na retní červeně jsou gelový přípravek Filmogel® URGO Afty doporučovaný k léčbě recidivujících aft, gelový preparát Emofix určený k zástavě krvácejících slizničních defektů různého původu a produkty značky Xerostom s obsahem betainu, xylitolu a olivového oleje, určené k substituční i stimulační léčbě hyposialie různého původu. Rekombinantní kostní anabolický preparát teriparatid je určen k léčbě těžkých skeletálních postižení při osteoporóze, objevují se však již zprávy o jeho využití ve stomatologii, zejména ve stomatochirurgických indikacích. Biologická léčiva belimumab, abatacept a epratuzumab jsou v současnosti klinicky testována při aktivních formách primárního Sjögrenova syndromu. Živá oslabená vakcína proti varicella-zoster viru je indikována dosud jen k prevenci herpes zoster u starších jedinců se zvýšeným sklonem k rozvoji této oportunní virové infekce. Ve sdělení jsou rovněž stručně charakterizovány léčivé přípravky a zdravotnické prostředky a rozdíly mezi nimi.

Závěr: Autoři konstatují, že zmíněné preparáty jsou či teprve budou ve stomatologii léčebným přínosem.

Klíčová slova: acyklovír - hydrokortizon - herpes labialis - herpes simplex virus - varicella-zoster virus - herpes zoster - vakcína - recidivující afty - gingivektomie - parodontologie - hyposialie - xerostomie - Sjögrenův syndrom - substituce - stimulace - teriparatid - osteonekróza - čelistní kost - biologická léčba - belimumab - abatacept - epratuzumab - klinická studie - léčivý přípravek - zdravotnický prostředek - lokální terapie - celková terapie

SUMMARY

Background: Both new active substances and medical devices are used in dentistry. Especially some diseases of the mucous membrane of the mouth, lip vermilion, salivary glands, and bone of jaws are the major focus on drug development. An acyclic nucleoside antiviral analogue Zovirax Duo containing aciclovir and cortisol is the cream preparation for topical treatment of labial herpes with additional anti-inflammatory effect. Filmogel® URGO Afty gel was designed for topical therapy of recurrent aphthous ulcers. Emofix gel was designed for local therapy of mucosal bleeding of various origin. Betaine, xylitol and olive oil containing products (Xerostom) have been declared for both substitutional and stimulating therapy of hyposialia of various origin. There are initial reports about the use of bone anabolic drug teriparatide, recombinant agent used for the therapy of severe skeletal defects in osteoporosis, in dental surgery. Biologic

agents belimumab, abatacept, and epratuzumab are clinically tested in active forms of primary Sjögren's syndrome. Live attenuated vaccine targeted against varicella-zoster virus in older individuals serves in the prophylaxis of the herpes zoster.

Conclusion: Potential benefit of the above mentioned substances and devices might be seen in dental medicine disciplines.

Keywords: *aciclovir - cortisol - labial herpes - herpes simplex virus - varicella-zoster virus - herpes zoster - recurrent aphthous ulcers - gingivectomy - periodontology - hyposialia - xerostomia - Sjögren's syndrome - substitution - stimulation - teriparatide - osteonecrosis - jaw bone - biologic therapy - belimumab - abatacept - epratuzumab - clinical study - active substance - medical device - local therapy - systemic therapy*

Prakt. zub. lék., roč. 63, 2015, č. 3, s. 27-33

ÚVOD

Léčebné postupy a možnosti jsou ve stomatologii navenek reprezentovány zejména problematikou týkající se ošetřování zubních tkání a jejich různých postižení, v rovině medikamentózní léčby pak zejména používáním léčiv typu lokálních anestetik, analgetik a antibiotik. Obvykle se v těchto souvislostech diskutuje o nejrůznějších dentálních materiálech, oborově specifických nástrojích a přístrojích, o léčbě zubního kazu a zánětu dásní, o léčbě protetické, ortodontické, implantologické apod.

Ve stomatologii však významnou část odborné problematiky představují choroby „neodontogenní“ povahy, jimiž rozumíme nejrůznější nemoci ústní sliznice, slinných žláz, čelistních kostí, orální projevy celkových chorob, do jisté míry i problematika maxilofaciální chirurgie. Nejedná se obvykle o postižení patřící primárně do sféry terapeutické působnosti praktického zubního lékaře, neboť jak diagnostika, tak terapie těchto chorobných stavů bývá obtížnější, medicínsky náročnější, mnohdy vyžadující péči specializovaného pracoviště. K léčbě těchto chorob užíváme nejrůznější léčebné látky neboli léčiva a také různé zdravotnické prostředky. Jejich spektrum je v domácích podmínkách dlouhodobě dosti druhově omezené, ačkoli při dlouhodobějším sledování lze konstatovat, že v posledních letech se rozšiřuje, jak plyne i z našich předchozích sdělení z let 2009–2013 [18, 19, 20].

V tomto přehledovém sdělení se budeme zabývat novějšími preparáty použitelnými k lokální či celkové léčbě některých afekcí postihujících zejména ústní sliznici, slinné žlázy a čelistní kosti. Některé z nich jsou v našem oboru využívány dosud jen okrajově, avšak lze předpokládat, že jejich užití se bude v budoucnu rozšiřovat a že časem mohou tvořit významnou část našeho léčebného armamentaria. Zmíníme se též o některých novějších medikamen-

tech, jejichž využití ve stomatologických indikacích můžeme teprve očekávat.

Pro lokální aplikaci do dutiny ústní včetně retní červene jsou určeny následující preparáty:

- Protivirový preparát Zovirax Duo určený k terapii herpes labialis.
- Zdravotnické prostředky Filmogel® URGO Afty určené pro lokální léčbu recidivujících aft.
- Hemostatický zdravotnický prostředek Emofix určený k zástavě krvácení z různých příčin.
- Produkty značky Xerostom sloužící k náhradě chybějící sliny.

K celkové léčbě jsou určena následující léčiva:

- Teriparatid - stimulátor novotvorby kostní tkáně.
- Biologická léčiva epratuzumab, belimumab a abatacept v současnosti klinicky testovaná pro léčbu primárního Sjögrenova syndromu.
- Zostavax - živá vakcína použitelná proti recidivám zosteru ve vybraných skupinách rizikových jedinců.

ZOVIRAX DUO

Preparát Zovirax Duo, krém na opary, jehož výrobcem je britská firma Glaxo Wellcome Operations, obsahuje jako léčivou látku acyklovir, dnes již klasický acyklický nukleosidový inhibitor virové DNA polymerázy, a to v kombinaci s hydrokortizonem jakožto protizánětlivou přísadou. Acyklovir je v preparátu obsažen v pětiprocentní koncentraci, hydrokortizon v jednoprocenní koncentraci [3, 4]. Hydrokortizon je hormonální látka vlastní lidskému organismu, potlačující při lokálním či celkovém podání i projevy zánětlivé reakce jakéhokoli původu. Preparát svým složením do jisté míry „boří“ mýtus o nemožnosti či nevhodnosti podávání kortikosteroidů při léčbě akutních virových, zejména herpetických infekcí v orofaciální krajině.

Indikací pro jeho použití zůstává herpes labialis, eventuálně i kožní projevy infekce vyvolané herpes simplex virem (HSV). Není určen k aplikaci do oka a na sliznice včetně genitálu. Podobně jako jiné protivirové lokální preparáty je nutné aplikovat i tento krém co nejdříve po vzniku úvodních projevů HSV infekce. Aplikace se provádí pětikrát denně, po třech až čtyřech hodinách. Krém je kontraindikován při přecitlivělosti na některou z látek přítomných v komerčním preparátu, nedoporučuje se v těhotenství a při laktaci. Aplikace může být spojena s projevy mírného lokálního podráždění projevujícího se erytémem a paresteziemi.

FILMOGEL® URGO AFTY

Gelové zdravotnické prostředky řady Filmogel® URGO jsou produkty francouzského výrobce Laboratoires URGO, určené pro použití v dutině ústní, na retní červeni a na kůži obličeje. Výrobce jsou charakterizovány jako „tekuté obvazy“. Jejich základem je formulace Filmogel® tuhnoucí na kůži i sliznicích v tenký průsvitný film, který izoluje bolestivý tkáňový defekt – aftu od zevního prostředí. Film obsahuje celulózové deriváty a minerální oleje smíšené s alkoholem a vodou [23]. Gel se nanáší na postižené místo aplikátorem, zasychá během jedné až dvou minut. Je možno jej aplikovat téměř kdykoli, jednorázově i opakovaně, obvykle čtyřikrát denně. In situ přetrvává podle výrobce až čtyři hodiny.

V dostupné literatuře jsme však nenašli žádné validní studie zabývající se jeho efektivitou. Přípravky této řady lze jistě využít i k místní léčbě jiných postižení, neměly by však svádět k paušálnímu, nepromyšlenému podávání při léčbě slizničních a kožních afekcí ne zcela jasného původu.

EMOFIX

Zdravotnický prostředek Emofix mast, který obsahuje podle údajů výrobce směs nasycených mastných kyselin, extrakt kvasinkového proteinu a dále též včelí vosk, sójový olej, fosfatidylcholin, tokoferol a další látky, je produktem italské firmy Drugs Minerals and Generics, Itálie. Je určen k zástavě krvácejících kožních a slizničních defektů různého původu, hlavní indikací je však epistaxe [2]. Aplikuje se v dostatečném množství přímo na krvácející místo, jež mechanicky překrývá.

V dutině ústní je možné jeho využití například v parodontologické chirurgii k pooperačnímu krytí řezných ploch po zákrocích typu gingivektomie či odběrových míst při užití tzv. volných gingiválních štěpů. Sporné se jeví podle názorů autorů tohoto

sdělení jeho využití v indikaci „krvácení z dásní“ udávané výrobcem. Kontraindikací pro použití preparátu je jen přecitlivělost na některou z jeho složek.

XEROSTOM

Řada zdravotnických prostředků značky Xerostom, která je vyráběna španělskou firmou Bioscosmetics Laboratories, je určena jedincům s poruchami salivace různého původu, zejména při medikamentózně navozeném útlumu salivace [16]. K substituci chybějící sliny slouží zejména ve formě spreje a gelu, méně vhodně i jako ústní voda, kapsle a zubní pasta, spíše stimulační efekt mají žvýkačky a pastilky. Účinnými složkami jsou přírodní látky s lubrikačními a hygroskopickými vlastnostmi – olivový olej, betain a xylitol. Má příznivý účinek i na tvrdé zubní tkáň.

Olivový olej získávaný ze zralých plodů olivovníku evropského (*Olea europaea* L.), jenž obsahuje převážně kyselinu olejovou a v menším množství další tzv. esenciální mastné kyseliny, má příjemný lubrikační efekt. Obdobně působí xylitol, přírodní alkoholický cukr sladké chuti se sumárním vzorcem $C_5H_{12}O_5$, a obsažený též v řadě nekariogenních a diabetických potravin (s označením E967). Je dobře rozpustný ve vodě, má lubrikační a projímavé účinky. Betain (synonyma jsou oxyneurin, lycin, trimetylglycin), sumární vzorec $C_5H_{11}NO_2$, chemicky 2-(trimetylazaniumyl)acetát, je přírodní látka řepného původu (*Beta vulgaris*), příjemně sladké chuti. Je používána v humánní medicíně k léčbě homocystinurie a jako hepatoprotektivum ve veterinárním lékařství. Přípravky Xerostom využívají jeho hygroskopické vlastnosti. Kontraindikace výrobce neuvádí.

TERIPARATID

Teriparatid je látka ze skupiny tzv. kostních anabolik. Jde o aminoterminální sekvenci 34 aminokyselin lidského parathormonu, tj. jednoho z hormonů příštítých tělísek, vyrobenou rekombinantní technologií. V České republice je registrován od roku 2005 přípravek Forsteo, jehož producentem je nizozemská firma Eli Lilly. Léčba teriparatidem je indikována u pacientů s těžkou osteoporózou a/nebo s vysokým rizikem zlomenin, tzn. u žen s postmenopauzální osteoporózou, u mužů s primární a hypogonadální osteoporózou a u pacientů s osteoporózou indukovanou kortikosteroidy. Teriparatid může být předepsán pouze v definovaných centrech, a to po schválení Indikační komisí Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu a zdravotních pojišťoven, neboť tato léčba je finančně velice nákladná. Děje se tak

na základě stávajících kritérií platných pro postmenopauzální osteoporózu [1, 15].

Na rozdíl od jiných anti-resorptivních léků, zejména bisfosfonátů, které snižují rychlost pohlcování kostní hmoty, aniž by přitom urychlovaly tempo tvorby nové kostní tkáně, teriparatid stimuluje kostní novotvorbu především přímým efektem na osteoblasty. Svým anabolickým účinkem kompenzuje anti-resorptivní účinek bisfosfonátů a stimuluje kostní remodelaci. Může přispět i k terapii osteonekróz čelistních kostí vzniklých v souvislosti s užíváním bisfosfonátů [22]. Existují již dokumentované případy tohoto využití teriparatidu u pacientů s čelistní osteoporózou, u nichž byl bisfosfonát zaměněn za teriparatid [11].

Tato problematika se však intimně dotýká i onkologických pacientů s metastatickým postižením skeletu, u nichž je výskyt osteonekróz mnohonásobně vyšší. V této souvislosti nelze opomenout kontraindikace léčby teriparatidem, jimiž jsou primární kostní malignity, metastatická postižení skeletu a hyperkalcémie. Potenciální využití teriparatidu u onkologických pacientů se tedy zatím nejeví jako reálné. V literatuře již byly zmíněny i zkušenosti s využitím teriparatidu v parodontologii (podpora hojení parodontálních kostních defektů) a implantologii (zlepšení oseointegrace implantátů) [10]. I přes řadu limitací se tedy teriparatid jeví jako léčivo s širokým potenciálním využitím ve stomatologii při léčbě kostních defektů různého původu [18].

BIOLOGICKÁ TERAPIE

Mezi celkové zánětlivé choroby autoimunitní povahy provázené významnou orální symptomatologií patří Sjögrenův syndrom. Analogicky jiným polysystémovým chorobám obdobného původu, např. systémovému lupus erythematoses, se nabízí i při této chorobě biologická léčiva, cíleně působící v rámci imunitního systému, jako výrazně šetrnější způsob celkové terapie při srovnání s klasickými imunosupresivy. Přestože v současnosti dosud není žádné biologické léčivo k jeho terapii oficiálně schváleno, pokládáme za vhodné pojednat i o této problematice, která doznala v posledních dvou až třech letech významných proměn. V našem přehledovém sdělení z roku 2012 již byla zmíněna biologická léčiva rituximab a cetuximab cílená proti transmembránovému antigenu CD20 B-lymfocytů, okrajově i anti-TNF α léčiva adalimumab, infliximab a etanercept [18]. V této stati pojednáme o novějších biologických léčivech, jimiž jsou abatacept, belimumab a epratuzumab.

Abatacept (v ČR registrovaný preparát Orenzia[®], výrobce Bristol-Myers Squibb, Velká Británie) je rekombinantní humánní monoklonální protilátka bránící aktivaci T-lymfocytů inhibicí přenosu signálu mezi antigen prezentujícími buňkami a T-buňkami. V revmatologii se užívá ke kombinované léčbě těžké revmatoidní artritidy. Testována byla ve skupině 15 jedinců s aktivním primárním Sjögrenovým syndromem. Po podání abataceptu došlo ke zlepšení řady klinických a laboratorních parametrů s výjimkou tvorby slin a slz. Lék byl dobře tolerován a neměl vedlejší účinky [9].

Belimumab je humánní monoklonální protilátka inhibující expresi BAFF (B-cell activating factor), jehož dysregulace a nadprodukce je jednou z příčin aktivního autoagresivního děje při primárním Sjögrenově syndromu. V současnosti je belimumab určen pouze k terapii systémového lupus erythematoses (v ČR je registrovaný preparát Benlysta[®], výrobce GlaxoSmithKline, Londýn, Velká Británie). Jeho opakované podání v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti v souboru 30 jedinců s primárním Sjögrenovým syndromem provázeným komplikacemi vedlo rovněž k lepší řady laboratorních a klinických parametrů; hodnoty salivace a lakrimace ale neovlivnilo. Celkový efekt byl hodnocen však jako příznivý pro většinu léčených jedinců [7].

V současnosti se začíná jevit jako perspektivní způsob biologické léčby primárního Sjögrenova syndromu humanizovaná monoklonální protilátka **epratuzumab**, cílená specificky proti molekule CD22 na povrchu B-lymfocytů. Jeho opakované intravenózní podání v dávce 360 mg/m² tělesného povrchu vedlo u souboru 16 pacientů ke zlepšení laboratorních a klinických, zejména očních parametrů, relativně dlouho přetrvávajících a paradoxně v čase se zlepšujících [21].

ZOSTAVAX

Zostavax je živá, atenuovaná vakcína firmy Merck (New York, USA), která snížila incidenci herpes zoster o 51,3 % ve studii zahrnující 38 000 jedinců ve vyšším věku než 60 let. Snížila také počet postherpetických neuralgií o 66,5 % a závažnost i délku jejich trvání o 61,1 % [13]. Podobně jako jiné vakcíny se aplikuje subkutánně. Není indikována k terapii zosteru. Nežádoucí účinky spojené s jejím podáním jsou obvykle jen mírné, závažné se vyskytly u 1,9 % očkovaných jedinců (ve srovnání s 1,3 % jejich výskytu ve skupině jedinců s placebem) [14]. Vakcína je indikována k očkování jedinců ve vyšším věku než 50 let. Nesmí se použít u dětí a adolescentů.

Herpes zoster je výsledkem reaktivace latentní infekce vyvolané varicella zoster, virem perzistujícím

v nervových gangliích. Frekvence jeho výskytu a jeho závažnost vzrůstají s věkem, s největším rizikem výskytu u jedinců starších 60 let. Více než polovina těchto pacientů později trpí závažnými postherpetickými komplikacemi, zejména postherpetickou neuralgiformní bolestí, která někdy perzistuje mnoho let a může přejít v patologickou, neuropatickou bolest. Závažnost této infekce vzrůstá s věkem a jím podmíněným poklesem funkcí celulární imunity. Právě na základě těchto poznatků byla vyslovena hypotéza, že očkování proti VZV může u jedinců ve vyšším věku vést k nižšímu výskytu zosteru a jeho komplikací [5, 6, 24].

OBEČNÁ CHARAKTERISTIKA LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ A ZDRAVOTNICKÝCH PROSTŘEDKŮ

U některých chorob parodontu, ústní sliznice a slinných žláz vystačíme s lokální terapií, k níž používáme jak léčivé přípravky, tak zdravotnické prostředky. Vzhledem ke skutečnosti, že v klinické praxi obě skupiny těchto přípravků pro lokální použití do značné míry jejich uživatelům splývají, dovolíme si poukázat na rozdíly, jež mezi nimi existují.

Léčivý přípravek v humánní medicíně obsahuje jednu nebo více léčivých látek s léčivými nebo preventivními vlastnostmi, kterou lze podat u nemocného člověka, anebo ji lze podat buď za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy. Jeho účinek, který je zpravidla farmakologický, imunologický nebo spočívá v ovlivnění metabolismu, způsobují právě léčivé látky.

Výše uvedené vymezení mechanismu účinku léčivé látky napomáhá odlišení léčivého přípravku od zdravotnického prostředku, který svých hlavních zamýšlených funkcí v lidském organismu nebo na jeho povrchu nedosahuje farmakologickým nebo imunologickým účinkem nebo ovlivněním metabolismu, i odlišení od doplňků stravy, kosmetických prostředků (např. zubní pasty) a biocidních přípravků (např. některé ústní vody).

Zdravotnický prostředek je nástroj, přístroj, pomůcka, zařízení, materiál nebo jiný předmět či výrobek používaný samostatně nebo v kombinaci, včetně potřebného programového vybavení, který je určen pro použití u člověka pro účely diagnózy, prevence, monitorování, léčby nebo mírnění nemoci, poranění nebo zdravotního postižení, dále pro účely vyšetřování, náhrady anebo modifikace anatomické struktury či fyziologického procesu, a pro kontrolu

početí, přičemž své hlavní zamýšlené funkce v lidském organismu nebo na jeho povrchu nedosahuje farmakologickým nebo imunologickým účinkem nebo ovlivněním metabolismu, jehož funkce však může být takovými účinky podpořena.

Touto nesnadnou problematikou, podléhající našim platným zákonům a dalším normám, se v České republice zabývá zejména Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL).

DISKUSE A ZÁVĚR

Choroby parodontu, ústní sliznice, slinných žláz a čelistních kostí mají různé příčiny, různou závažnost a velice odlišnou prognózu. Společná jejich jednotlivým skupinám je relativně chudá klinická symptomatologie, která je jednou z příčin určitých objektivních obtíží při jejich exaktním rozpoznávání, vedoucí někdy k pozdní diagnostice spojené s horší prognózou quoad sanationem.

Herpes labialis je velice častým, obvykle zcela benigně probíhajícím projevem akutního vzplanutí infekce vyvolané HSV a lokalizovaným většinou jen na retní červeni, méně často i na přilehlém kožním krytu. U celkově zdravých jedinců se herpes labialis hojí relativně snadno a rychle i spontánně, vhodnou lokální terapií však lze jeho hojení významně urychlit. Žádná medikamentózní protivirová léčba nemá „preventivní“ efekt, tzn. nezabrání další aktivaci viru a s ním někdy spojené klinicky patrné recidivě oparu. Pouze v případech rozsáhlejších postižení u celkově zdravotně alterovaných jedinců je indikována léčba celková, v případě velice častých a výrazněji obtěžujících recidiv je vhodné uvažovat o léčbě imunomodulační. Jak v lokální, tak v celkové léčbě HSV infekcí dlouhodobě dominují virostatika typu acyklických nukleosidových analogů, jejichž prvním široce dostupným zástupcem byl právě acyklovir, obsažený i v diskutovaném preparátu Zovirax Duo v obvyklé pětiprocentní koncentraci. I pro tento přípravek platí, že neúčinnější je jeho včasná aplikace, již rozumíme nanesení preparátu již v době před výsevem herpetických puchýřků. Protizánětlivá přísada v podobě hydrokortizonu nepochybně může zmírnit klinické projevy akutního postižení. Klinický přínos této kombinace léčiv již je dostatečně dokumentován [3, 4].

Podobně i léčba **recidivujících aft**, slizničního onemocnění podmíněného nejspíše zvýšenou vulnerabilitou ústní sliznice z nejasných příčin, je většinou jen místní. Dlouhodobě nejefektivnějším způsobem lokální léčby již vytvořených slizničních ulcerací je aplikace slizničních antiseptik, zejména chlorhexidinu, je však dosti obtěžující, někdy téměř

více než vlastní slizniční postižení. V těchto případech se u části pacientů osvědčují adhezivní preparáty lpící dočasně i na vlhké ústní sliznici, mezi něž patří i zdravotnické prostředky typu Filmogel® URGO Afty. Jejich účinek je jen nepřímý a symptomatický, neboť hojení defektu výrazněji neurychlí, potlačí však bolestivost. Je nutno obecně konstatovat, že adhezivních preparátů určených pro aplikaci na ústní sliznici je v současnosti na domácím trhu dostupný jen velice omezený počet.

Přípravků použitelných **k zástavě krvácení** z gingivy či ústní sliznice rovněž není mnoho, avšak ani jejich potřeba ve stomatologických indikacích není nijak vysoká. Jejich aplikaci na gingivu krvácející z celkových příčin (tj. při krvácivých stavech nejrůznějšího původu) lze chápat jen jako provizorní a dočasné řešení. Při krvácení z lokálních příčin typu plakem podmíněné gingivitidy nebo parodontitidy není aplikace těchto prostředků indikována. Určitý smysl má jejich využití v parodontální a dentoalveolární chirurgii, avšak i v těchto situacích je primárním opatřením bránícím patologickému krvácení správné a pečlivé provedení vlastního chirurgického zákroku. Ten následuje vždy až po zajištění řádné hygieny ze strany pacienta, neboť chirurgickou terapii plakem podmíněných parodontopatií lze úspěšně realizovat jen na parodontu bez klinických projevů zánětu.

Léčba hyposialie je dostatečně efektivní v případech, kdy rozpoznáme její příčinu [16, 17]. Při stavech spojených s nevratnou destrukcí žlázového parenchymu slinných žláz (např. Sjögrenův syndrom, sarkoidóza, postradiační hyposialie) může být úspěšná jen substituční terapie. Pouze v případech pouhého útlumu produkce sliny z nejrůznějších důvodů, nejčastěji podmíněného užíváním různých xerogenních léčiv, lze uvažovat i o stimulaci salivace. Diskutované přípravky řady Xerostom, jež obsahují směs látek přírodního původu s velice výhodnými vlastnostmi, slouží jak k substituci, tak stimulaci salivace. Je však vhodné přihlídnout k odlišným substitučním a stimulačním vlastnostem jednotlivých produktů, přičemž vhodná je i jejich kombinace.

Relativně vzácným, avšak závažným nežádoucím účinkem antiresorptivní léčby bisfosfonáty je osteonekróza čelistních kostí (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw) patřící do širší skupiny tzv. léčivy indukovaných osteonekróz. Onemocnění je charakterizované přítomností obnažené nekrotické čelistní kosti, komplikované sekundárním zánětem. V léčbě se uplatňují jak konzervativní, tak chirurgické přístupy s různou měrou úspěšnosti. Teriparatid je léčivo primárně indikované v léčbě osteoporózy.

Tzv. off-label využití teriparatidu v léčbě těchto kostních nekróz bylo dosud demonstrováno v několika případových studiích [12]. Klinickému využití teriparatidu v této indikaci zatím brání nedostatek řádně dokumentovaných zkušeností a vysoká cena léčby.

Biologická léčba má v humánní medicíně stále širší využití. V současnosti se uplatňuje častěji při léčbě systémových autoimunitních chorob, zejména těžké revmatoidní artritidy a systémového lupus erythematoses. Ve skupině těchto chorob postihujících dutinu ústní a slinné žlázy, a dotýkajících se tak stomatologické léčby dominuje **primární Sjögrenův syndrom**. Zprávy o klinickém využití biologické léčby v této indikaci se množí [8], neboť tato relativně častá celková autoagresivní choroba provázená značnou morbiditou je diagnostikována stále častěji ve středním věku, v němž je žádoucí co nejméně zatěžující terapie s minimem nežádoucích účinků. Efekt biologických léčiv cílených proti buněčným producentům TNF α není podle dosud realizovaných studií při primárním Sjögrenově syndromu dostatečný (CRAI). Účinnost dalších, v tomto přehledovém sdělení zmíněných monoklonálních protilátek v této indikaci je již ve stadiu klinických zkoušek.

Specifickým problémem biologické terapie všech autoimunitních chorob je zřejmě snazší tvorba abnormálních protilátek po jejich opakovaném intravenózním podání, označovaných jako HACAs (angl. human anti-chimeric antibodies, human anti-human antibodies), spojená se vznikem reakce typu mírné posttransfuzní sérové nemoci [8].

Preventivní opatření směřující vůči infekčním chorobám s projevy v orofaciální oblasti jsou toho času limitována pouze na diskutovanou vakcinaci proti zosteru, tj. recidivám infekce vyvolané varicella-zoster virem. Vakcína je však použitelná pouze u osob ve věku vyšším než 50 let. Nelze ji použít u dětí, mladistvých a u imunosuprimovaných jedinců, neboť jde o živou vakcínu. Trendy současné medicíny však naznačují, že v budoucnu se budeme setkávat i s dalšími vakcínami, jež bude možné použít v prevenci chorob infekčního původu s projevy v orofaciální krajině.

Závěrem lze konstatovat, že pokroky ve farmakoterapii se nevyhýbají ani oboru stomatologie. Mnohdy jde o velice kvalitní, moderní léčivé přípravky primárně využívané v jiných indikacích, v jiných lékařských oborech, jež do oboru stomatologie přicházejí s určitým zpožděním.

Naopak zdravotnické prostředky pro použití ve stomatologii jsou vyvíjeny zcela účelově. Jejich efektivita i využitelnost v praxi je však velice různá, dosti často i poněkud odlišná od tvrzení a doporučení producentů a distributorů. Proto bychom měli

mít při používání těchto prostředků a při jejich doporučování našim pacientům dostatek seriózních informací o jejich složení, vlastnostech a léčebných možnostech.

LITERATURA

- Bashutski, J. D., Eber, R. M., Kinney, J. S., Benavides, E., Maitra, S., Braun, T. M., Giannobile, W. V., McCauley, L. K.:** Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. *N. Engl. J. Med.*, roč. 363, 2010, č. 25, s. 2396–2405.
- DGM Italia.** <http://www.dmgit.com>
- Evans, T. G., Bernstein, D. I., Raborn, G. W., Harmenberg, J., Kowalski, J., Spruance, S. L.:** Double-blind, randomized, placebo-controlled study of topical 5% aciclovir-1% hydrocortisone cream (ME-609) for treatment of UV radiation-induced herpes labialis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, roč. 46, 2002, č. 6, s. 1870–1874.
- Hull, C. M., Brunton, S.:** The role of topical 5% acyclovir and 1% hydrocortisone cream (Xerese™) in the treatment of recurrent herpes simplex labialis. *Postgrad. Med.*, roč. 122, 2010, č. 5, s. 1–6.
- Kost, R. G., Straus, S. E.:** Postherpetic neuralgia-pathogenesis, treatment, and prevention. *N. Engl. J. Med.*, roč. 335, 1996, č. 1, s. 32–42.
- Levin, M. J., Smith, J. G., Kaufhold, R. M., Barber, D., Hayward, A. R., Chan, C. Y., et al.:** Decline in varicella-zoster virus (VZV) – specific cell-mediated immunity with increasing age and boosting with a high-dose VZV vaccine. *J. Infect. Dis.*, roč. 188, 2003, č. 9, s. 1336–1344.
- Mariette, X., Seror, R., Quartuccio, L., Baron, G., Salvin, S., Fabris, M., Desmoulins, F., Nocturne, G., Ravaud, P., De Vita, S.:** Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann. Rheum. Dis.*, roč. 74, 2015, č. 3, s. 526–531.
- Meijer, J. M., Pijpe, J., Bootsma, H., Vissink, A., Kallenberg, C. G. M.:** The future of biologic agents in the treatment of Sjögren's syndrome. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, roč. 32, 2007, č. 3, s. 292–297.
- Meiners, P. M., Vissink, A., Kroese, F. G., Spijkervet, F. K., Smitt-Kamminga, N. S., Abdulahad, W. H., Bulthuis-Kuiper, J., Brouwer, E., Arends, S., Bootsma, H.:** Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Ann. Rheum. Dis.*, roč. 73, 2014, č. 7, s. 1393–1396.
- Miller, C. S.:** Teriparatide's potential role in jaw bone related diseases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, roč. 112, 2011, č. 6, s. 703–705.
- Narongroeknawin, P., Danila, M. I., Humphreys, L. G., Jr., Barasch, A., Curtis, J. R.:** Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report. *Spec. Care Dent.*, roč. 30, 2010, č. 2, s. 77–82.
- Ohbayashi, Y., Miyake, M., Sawai, F., Minami, Y., Iwasaki, A., Matsui, Y.:** Adjunct teriparatide therapy with monitoring of bone turnover markers and bone scintigraphy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, roč. 115, 2013, č. 4, s. 31–37.
- Oxman, M. N., Levin, M. J., Johnson, G. R., Schmader, K. E., Straus, S. E., Gelb, L. D., et al.:** A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N. Engl. J. Med.*, roč. 352, 2005, č. 22, s. 2271–2284.
- Oxman, M. N., Levin, M. J. Shingles Prevention Study Group.:** Vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J. Infect. Dis.*, roč. 197, 2008, Suppl. 2, s. S228–S236.
- Rosa, J.:** Teriparatid. *Remedia*, roč. 18, 2008, č. 5, s. 338–344.
- Ship, J. A., McCutcheon, J. A., Spivakovsky, S., Kerr, A. R.:** Safety and effectiveness of topical dry mouth products containing olive oil, betaine, and xylitol in reducing xerostomia for polypharmacy-induced dry mouth. *J. Oral. Rehab.*, roč. 34, 2007, č. 10, s. 724–732.
- Slezák, R., Berglová, I., Krejsek, J.:** Xerostomie, hyposialie, sicca syndrom – kvantitativní poruchy salivace. *Vnitř. Lék.*, roč. 57, 2011, č. 4, s. 339–346.
- Slezák, R., Lindrová, I., Buchta, V., Paulusová, V., Šustová, Z., Kopecný, O., Ryšková, L.:** Přehled novějších možností ve farmakoterapii nemocí ústní sliznice, slinných žláz a parodontu. *Čes. Stomat.*, roč. 113, 2013, č. 3, s. 64–73.
- 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. 2, s. 15–22.
- Slezák, R., Šustová, Z., Nováková, V.:** Pokroky ve farmakoterapii chorob ústní sliznice. *Čes. Stomat.*, roč. 109, 2009, č. 1, s. 7–14.
- Steinfeld, S. D., Tant, L., Burmeister, G. R., Teoh, N. K. W., Wegener, W. A., Goldenberg, D. M., Pradier, O.:** Epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: An open-label Phase I/II study. *Arthritis Res. Therap.*, roč. 8, 2006, č. 4, s. R129. doi:10.1186/ar2018.
- Subramanian, G., Cohen, H. V., Quek, S. Y.:** A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, roč. 112, 2011, č. 6, s. 744–753.
- URGO.** <http://www.filmogel.com>
- Weller, T. H.:** Varicella and herpes zoster. Changing concepts of the natural history, control, and importance of a not-so-benign virus. *N. Engl. J. Med.*, roč. 335, 1983, č. 23, s. 1434–1440.

Práce vznikla v rámci výzkumného záměru PRVOUK P37.

Doc. MUDr. Radovan Slezák, CSc.

Stomatologická klinika LF UK a FN
Sokolská třída 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: slezak@lfhk.cuni.cz

**PRAKTICKÉ
ZUBNÍ
LÉKAŘSTVÍ,**
ročník 63,
2015, 3,
s. 27–33