

O prostředcích k regeneraci parodontu

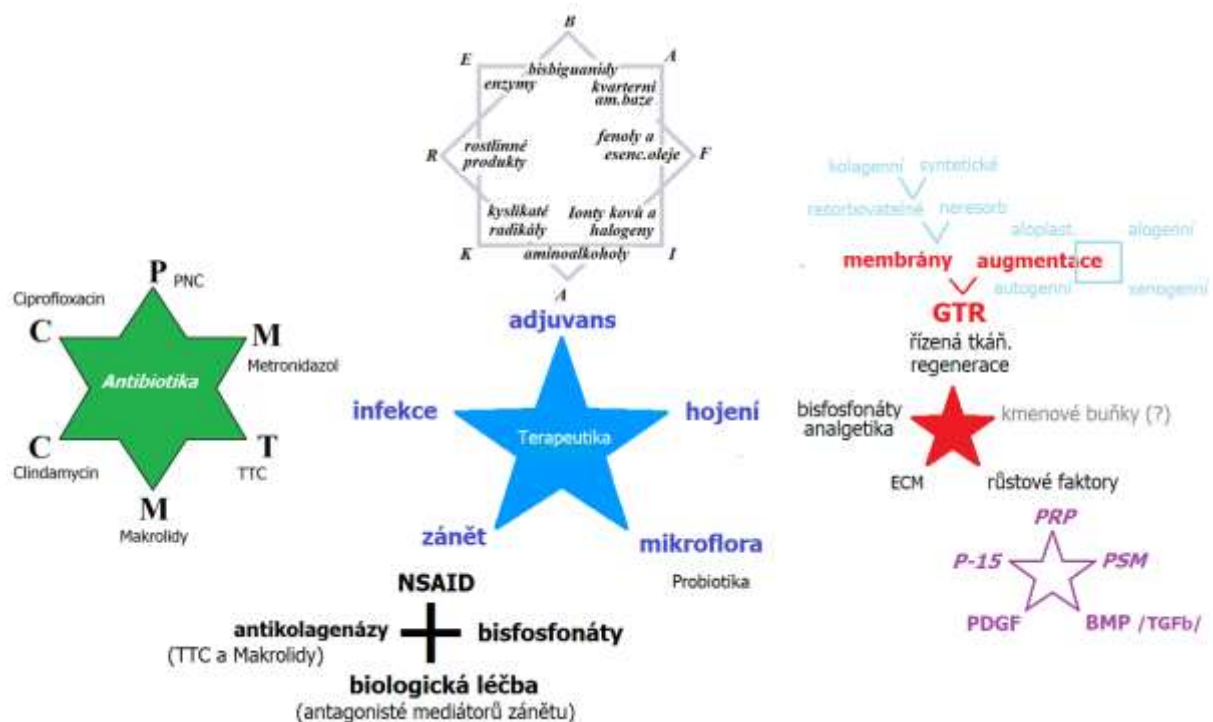
V.Pintera

Aby se obnovila celistvost tkáně po poranění, po chirurgickém zákroku nebo po implantaci cizího tělesa, dochází k obnově tkáně prostřednictvím **interakce imunitních buněk, růstových faktorů, extracelulární matrix a buněk umístěných v místě rány**. Na hojení se podílejí zhruba dva procesy: zánětlivá a proliferační fáze. V zánětlivé fázi aktivita periferních monocytů v krvi čistí ránu od patogenních cizích těles. V proliferační fázi je rána znovu uzavřena de novo vaskularizací (angiogenezí), opravou periferních nervů a reorganizací tkáně [Canedo-Dorantes a Canedo-Ayala, 2019].*(přesněji schema hojení v 1.Hojení)*

Regenerace jako náhrada původní tkáně v plném rozsahu a funkci, tedy zhojení ad integrum je za fyziologického stavu ze všech tkání parodontu snad možná jen u kosti, periodoncium v tomto smyslu neregeneruje. Proto má být chápán výraz regenerace jako ideální stav o který usilujeme podporou hojení. Za úspěšné hojení považuje se redukovaný parodont reparovaný vazivem do funkčního stavu.

(V současnosti lze údajně pomocí růstových faktorů v kombinaci s lalokovými operacemi dosáhnout lepších výsledků, resp. přiblížit se více oné ideální restituci ad integrum. Obor se nazývá regenerativní parodontologie nebo taky Regenerativní chirurgie a prakticky jde o lalokové operace plus Emdogain nebo kostní náhradu smíchanou s některým ze čtyř pro stomatologii povolených růstových faktorů .)

Prostředky podpory hojení parodontu jsou součástí širší skupiny terapeutik, které kdybychom znázornili graficky naskytl by se nám obraz, ve kterém by prostředkům hojení náležela jedna z pěti hlavních skupin terapeutik :



Osnova práce : 1. Hojení

- 1.a- růstové faktory
- 1.b- kmenové buňky
- 1.c- GTR- vynecháno

2. Farmakologické ovlivnění zánětu

2. a-NSAID
2. b-bisfosfonáty
2. c- biologická léčba

3. Antibiotika

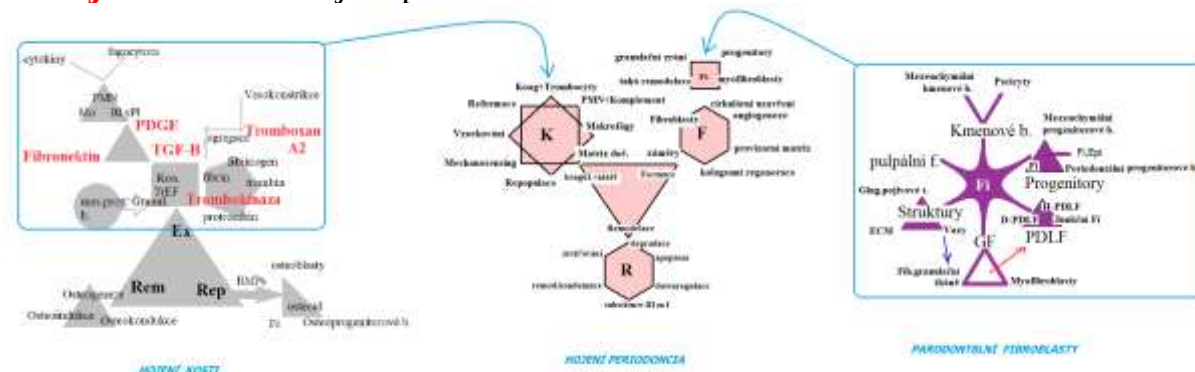
3. a-antikolagenázová antibiotika

4. Adjuvans

5. Probiotika-vynecháno

6. ECM

1. Hojení –schema hojení parodontu :



O hojení z humorálního hlediska:

Zásadní úlohu v hojení parodontu mají růstové faktory a buňky které je exprimují. Z nich mají zásadní význam trombocyty coby zdroj růstových faktorů a diferenciacních faktorů.

TROMBOCYTY :

Trombocytní GF = PDGF = platelet derived GF

Epidermální GF = EGF = protein podobný epidermálnímu růstovému faktoru

Plazmat. EXSUDÁT:

Inzulinu podobný GF = IGF

BUŇKY z okolí : IGF -I + PDGF + TGF-a + TGF-b1

MAKROFÁGY : PDGF + TGF-a + TGF-b1

KOST a koř. CEMENT : IGF-I + IGF-II + TGF-b1 + PDGF

KOST navíc BMP

Celkem jde o 9 růstových faktorů a 4 zánětlivé mediátory:

Trombocytní PDGF, epidermální EGF, Insulinu podobný IGF, fibroblastový FGF, transformační TGF ab, cementový CGF, parathormonu podobný protein PTHrP, kostní morfologický BMP a vaskulární endoteliální VEGF.

Tr Ep In Fi Tra Ce Par Ko Va + IL-1,4,6, Tnf a.

Buňky které se účastní hojení parodontitidy, tedy ty které řídí a jsou řízeny výše uvedenými faktory (GF) jsou :

Trombocyty, Mesenchymální Progenitorové buňky, Monocyty, Makrofágy, Endoteliální buňky Fibroblasty, Keratinocyty, Dendritické b. a Osteoblasty.

TroMeProMoMaEndoFiLyKerDO

1.a- růstové faktory

O růstových faktorech z hlediska novodobé historie oboru :

Do 70.let chirurgická parodontologická terapie spočívala v zastavení progresu onemocnění pomocí otevřeného debridementu. Namísto vytvoření funkčního parodontu to však vedlo k vytvoření jizvovité tkáně mezi zubem a okolní kostí v kombinaci s dlouhým junkčním epitelem na dříve nemocném povrchu kořene.

Pro dosažení parodontální regenerace se od 70. let 20. století používají autologní kostní náhrady a v polovině 80. let vysoce citlivá a technicky i finančně složitá membránová technologie .

Vývoj postupoval v různých směrech a pro praxi dal různá úspěšná řešení.Zásadního významu byl objev antikolagenázové aktivity tetracyklinů, objevy v oblasti NSAID ,cytokinových antagonistů a růstových faktorů .Dále je pojednána historie poznatků o růstových faktorech které byly povoleny pro stomatologii :

a)

Na konci 80. let 20. století prof. Dr. Lars Hammarström (Karolinska Institute, Stockholm, Švédsko) a jeho tým použili Enamel Matrix Derivative (EMD, proteinový extrakt z nevytrhnutých pupenů prasečích zubů) k replikaci přirozených procesů vývoje zubů na modelu opičí parodontitidy a podařilo se obnovit plně funkční parodont. [3-5]

Biologický přístup k regeneraci parodontu ze strany Hammarströмова výzkumného týmu brzy vedl k prvním klinickým studiím a vývoji přípravku Emdogain, komplexu nativních proteinů, jako je amelogenin (cca 90 procent) a ameloblastin. Deriváty matrice zubní skloviny, tedy PSM, napodobují přirozené prostředí vyvíjející se tkáně. Vede to k přirozené stimulaci pro buněčnou diferenciaci a zrání buněk i regeneraci tkání .Prof. Dr. Anton Sculean prokázal buněčné účinky Emdogainu u lidí. V první studii o způsobu účinku histologie prokázala nově vytvořenou tkáň, jako je cement s kolagenovými vlákny a ve většině případů také kost šest měsíců po operaci.

b)

Použití autologních koncentrátů krevních destiček bylo poprvé popsáno v roce 1940, zde pro rekonstrukci periferních nervů [Ghanaati et al., 2018]. Použití autologní lidské plazmy bohaté na krevní destičky v chirurgii kvůli jejím hemostatickým a adhezivním vlastnostem popsal Kingsley v roce 1954 [Kingsley, 1954; Mozzati a kol., 2010]. Z toho se na počátku 70. a 80. let vyvinul koncept fibrinového lepidla – krevní sraženina vyrobená z fibrinogenu a trombinu, která se používala k zakrytí defektů, zpočátku při pokusech na zvířatech a později v klinických aplikacích [Matras, 1982]. Nevýhody tohoto raného systému fibrinového lepidla byly pozorovány **v možném přenosu virů** v důsledku použití dárcových kryoprecipitátů.

Alternativně byl fibrinogen brzy získán z autologní plazmy a smíchán s hovězím trombinem a vápníkem, aby se nakonec vytvořil fibrin. Fibrin se používá k regeneraci různých orgánových systémů díky své vysoké biokompatibilitě, která představuje vynikající místo pro kmenové nebo progenitorové buňky [Ahmed et al., 2008]. K tomuto konceptu byly později přidány krevní destičky [Alsousou et al., 2009].

Whitman a kol. demonstrovali trombocytový gel, který by mohl být připraven po autologním odběru krve ve dvoustupňovém centrifugačním procesu s přidavkem trombinu pro aktivaci trombocytů [Whitman et al., 1997]. V návaznosti na práci Knightona a kol., kteří poprvé zavedli koncept hojení kožních vředů pomocí aplikace růstového faktoru z koncentrátů autologních destiček [Knighton a kol., 1986], byla vyvinuta [první generace koncentrátů autologních destiček](#) [Marx a kol. , 1998].

c)-chybí historie vývoje P-15 !!

d) BMP –není povolen pro stomatologii,dále vynechán.

Komerčně dostupné preparáty

Z uvedených 9 růstových faktorů se odvozuje 5 skupin léčiv .Shodují se jen v trombocytárním PDGF. Přínosné jsou všechny,ale jejich význam je jen tehdy zásadní,pokud svým účinkem překonávají lalokové operace a to je jen ve dvou případech-při P-15 a PSM.Z toho jen u PSM jsou k dispozici všechny testy.

PDGF: má 3 izomery (AA,AB,BB).Z toho syntetický PDGF- BB je komerčně dostupný .=GEM 21 S /USA/,povolený v USA.Je to roztok 0,5ml,ten se má smísit s trikalciemfosfátem coby nosným médiem.

PRP: Platelets rich plasma = **autologní krevní preparáty** : má dvě Generace-PRP, PRF a „low speed centrifugation concept“ (LSCC)
. Z toho PRP je vlastně jednorázová směs růstových faktorů,zatímco PRF umožňuje buněčnou prostorovou interakci..

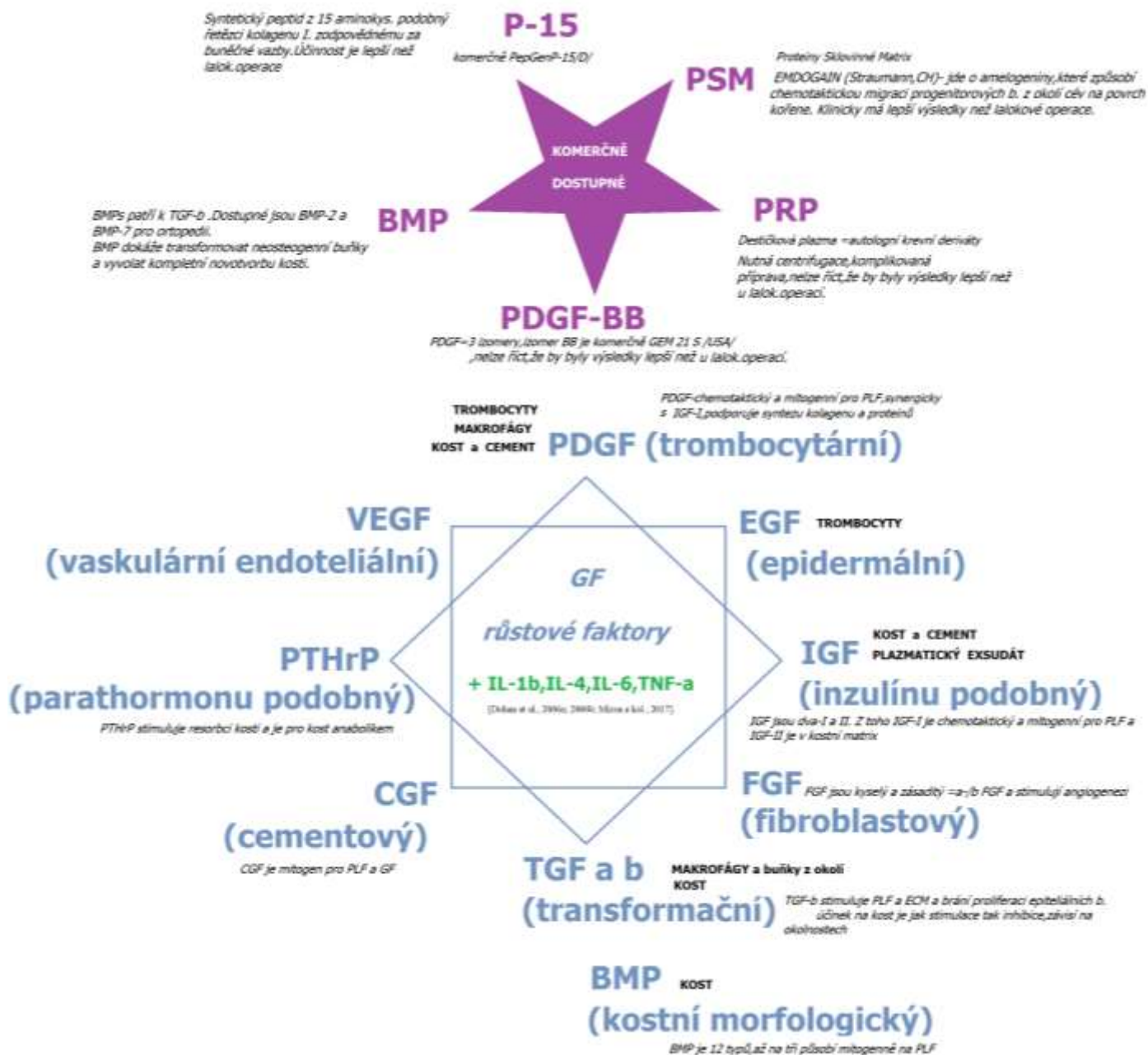
PRF se skládá z krevních destiček, leukocytů, cytokinů, glykemických řetězců a glykoproteinů smíchaných s pomalu polymerující fibrinovou sítí. Fibrin je považován za přirozený iniciátor angiogeneze a tím, že přitahuje cirkulující kmenové buňky, poskytuje živnou půdu pro epiteliálně optimalizované hojení ran [Faot et al., 2017].

LSCC je metoda centrifugace která zaručuje vyšší výtěžnost působků
I když se PRP a deriváty používají pro regeneraci kosti,je účinek v té věci sporný. Četné studie prokázaly proangiogenní účinek PRF, zejména na regeneraci měkkých tkání, což je spojeno s optimalizovanou rychlostí hojení ran [Ghanaati et al., 2018].

PSM : Proteiny sklovinné matrix= Emdogain (Straumann CH) –jde o proteiny zárodků zubů selat,většina jsou amelogeniny ,které způsobí chemotaktickou migraci progenitorových buněk z okolí cév na povrch kořene .Klinicky má lepší výsledky než lalokové operace.

Peptid P-15 = PepGen P-15 /D/= syntetický peptid z 15-ti AK,podobný řetězci kolagenu I.,zodpovědnému za buněčné vazby .Účinnost je lepší než lalokové operace.

BMP 2 a 7 nejsou povoleny pro stomatologii



PRP: Platelets rich plasma = autologní krevní preparáty

Plazma bohatá na destičky (PRP) je považována za nejvýznamnějšího zástupce této třídy [Moraes et al., 2013]. PRP lze definovat jako objemovou frakci plazmy v autologní plné krvi, která může mít koncentraci krevních destiček až pětikrát vyšší než v krvi dárce [Marx et al., 1998]. **Po odběru žilní krve pomocí specifické odběrové sady s plastovými zkumavkami je odebraná krev smíchána s antikoagulantem (hlavně trombinem nebo chloridem vápenatým) a rozdělena do různých fází pomocí různých gravitačních sil dvěma centrifugacemi pomocí stolního centrifugačního systému. Krevní destičky z toho lze nyní extrahovat jako takzvanou PRP sraženinu [Alsousou et al., 2009].** Tyto postupy se nadále

úspěšně používají ve velké části regenerativní medicíny. Nicméně některé nevýhody těchto metod jsou v současné literatuře diskutovány: Na jedné straně časová náročnost výroby PRP vyžaduje **použití antikoagulantu, což maří koncept čistě autologní aplikace a zdá se, že má negativní dopad na růstový faktor**. Kromě toho je proces dvouprůchodové centrifugace pracný a buňky zapojené do hojení ran, jako jsou **leukocyty, jsou před použitím z velké části vyloučeny** [Ghanaati et al., 2018].

Kromě toho je také důležité vzít v úvahu interindividuální rozdíly v systému dárce/příjemce, které se mohou značně lišit jak v koncentraci krevních destiček, tak v expresi růstového faktoru a zdají se být vzájemně závislé [Weibrich et al., 2002]. Zdá se tedy, **že různé koncentrace PRP mají proměnlivý účinek na procesy hojení ran** [Alsousou et al., 2009], což lze potvrdit v analýzách in vitro [Dohan Ehrenfest et al., 2012].

K odstranění těchto nevýhod byla vyvinuta **"druhá generace" autologních trombocytárních koncentrátů=PRF**

Z nichž nejvýznamnějším představitelem je Choukroun et al. PRF poprvé představen v roce 2001 [Miron et al., 2017]. **PRF se vyznačuje jednorázovým procesem odstředování, který probíhá zejména bez přidání antikoagulantu** [Fujioka-Kobayashi et al., 2017]. Krevní destičky se aktivují a fibrin polymeruje. *V závislosti na zvolené odstředivé síle a systému trubek (skleněný nebo plastový povlak) se vytvoří tři fáze: červený trombus v kontaktu se spodinou červených krvinek, acelulární fibrinový gel a „buffy coat“ jako bělavé čáry, které indikují akumulaci krevních destiček ve fibrinové matici PRF* [Dohan et al., 2006]. V závislosti na klinické indikaci lze extrahovat pevnou nebo tekutou PRF fibrinovou sraženinu pro další použití.

Biologický způsob účinku

PRF může významně ovlivnit tyto procesy, zejména svým vynikajícím proangiogenním potenciálem.

PRF se skládá z krevních destiček, leukocytů, cytokinů, glykemických řetězců a glykoproteinů smíchaných s pomalu polymerující fibrinovou sítí. Různé typy buněk jsou „uvězněny“ v této „fibrinové síti“, jejíž interakcí je podporována proliferace a diferenciací jiných buněčných linií, a tak může být zahájena lokální regenerace, řízena v průběhu času a zkrácena, jak je popsáno výše [Miron et al., 2017]. **Fibrin je považován za přirozený iniciátor angiogeneze a tím, že přitahuje cirkulující kmenové buňky, poskytuje živnou půdu pro epitelálně optimalizované hojení ran** [Faot et al., 2017]. V důsledku toho má fibrinová síť zvláštní postavení: zatímco u preparátů první generace dochází k jednorázovému „výbuchu“ růstových faktorů, **fibrinová síť umožňuje prostorovou interakci buňka-buňka a je rozhodující pro (ve srovnání s PRP) pomalejší a kontinuální (fyziologičtější) uvolňování růstového faktoru z alfa granulí krevních destiček** [Miron et al., 2019]. Cytokiny obsažené v PRF a důležité pro angiogenezi jsou primárně TGF β -1, VEGF, PDGF, IGF I a II, IL-1 β , IL-4, IL-6 a TNF- α [Dohan et al., 2006a; 2006b; Miron a kol., 2017]. V kombinaci může přidání PRF optimalizovat komplexní proces hojení ran měkkých tkání.

V současné době je na trhu řada stolních centrifug a sběrných systémů pro výrobu různých PRF protokolů. Nedávný výzkum ukazuje, že **různé metody a časy centrifugace mají významný vliv na expresi růstového faktoru** [Miron et al., 2019]. To může být způsobeno tím, že určité typy buněk jsou distribuovány odlišně v závislosti na kumulativní odstředivé síle. **Pro každou centrifugu byly také identifikovány různé vibrační protokoly, z nichž každý vedl k**

odlišnému obsahu buněk a složení membrány PRF [Dohan Ehrenfest et al., 2009]. Přesná prezentace a odůvodněný výběr z různých protokolů výrobních metod se proto stále častěji staví do centra aktuální diskuse o literatuře [Dohan Ehrenfest et al., 2018]. Frankfurtská pracovní skupina vedená Ghanaati et al. poprvé vědecky porovnaly různé protokoly a imunohistochemicky ukázaly **účinky odstředivé síly na distribuci monocytů, T a B lymfocytů, neutrofilních granulocytů, CD34-pozitivních kmenových buněk a trombocytů** jako buněčných populací relevantních pro hojení ran a regeneraci tkání v rámci PRF [Ghanaati et al., 2014]. To vedlo k vývoji „**low speed centrifugation concept**“ (LSCC), který může vést k výraznému a především dlouhodobému zvýšení počtu leukocytů a trombocytů i koncentrace růstových faktorů v autologní PRF. matrice na bázi [Choukroun a Ghanaati, 2018]. Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že růstové faktory detekované v experimentech in vitro také vedou ke zvýšené tvorbě nových krevních cév a rychlejší regeneraci měkkých tkání in vivo [Miron et al., 2017].

Jasně důkazy a vědecky podložené preklinické studie o možném vlivu PRF na kostní regeneraci v současné době v diskuzi o literatuře chybí [Miron et al., 2017]. Izolované studie in vitro prokazují pozitivní vliv na diferenciaci, proliferaci a vitalitu osteoblastů a inhibici osteoklastogeneze [Strauss et al., 2019]. Tento účinek však nebylo možné potvrdit v jiných studiích in vivo [Faot et al., 2017]. Kontroverzní datová situace však neodráží v současnosti velmi časté klinické používání PRF v rámci „řízené kostní regenerace“. Proto by měly být urychleně zahájeny další (zejména klinické) studie, aby bylo možné vědecky doložit praktické použití autologních trombocytárních koncentrátů i v této indikaci.

Indikace pro klinické použití

V oblasti dentoalveolární chirurgie má dnes v klinickém použití velký význam použití autologních koncentrátů trombocytů (tab. 1). PRF se používá ve formě sraženiny, jako membrána nebo v kapalně formě v kombinaci s různými biomateriály, jako jsou membrány nebo partikulární materiály kostní náhrady. **Po odstředění lze sraženinu stlačit do tvaru membrány a zastříhnout na požadovanou velikost a tvar pomocí sterilní pinzety a nůžek.** Dosud četné studie prokázaly proangiogenní účinek PRF, zejména na regeneraci měkkých tkání, což je spojeno s optimalizovanou rychlostí hojení ran [Ghanaati et al., 2018].

PRF lze použít při ošetření extrakčních hrdel pro zachování alveolárního výběžku. Zde vede k rychlejší regeneraci a hojení ran a může výrazně snížit míru pooperačních komplikací. Jeho použití při chirurgickém odstranění zubů moudrosti bylo také popsáno v této souvislosti a je spojeno se sníženým počtem pooperačních komplikací a menší pooperační bolestí [Choukroun et al., 2006; Hoaglin a čáry, 2013; He a kol., 2017; Pan a kol., 2019]. Dále se PRF využívá v parodontologické chirurgii pro krytí recese [Lekovic et al., 2012], kde může významně optimalizovat regeneraci parodontálních defektů [Miron et al., 2017, Shah et al., 2015].

V implantologii se PRF používá nejen k uchování hřebene a překryvné osteoplastice, ale také k sinus liftu (obrázek 2) [Damsaz et al., 2020]. Klinická studie ukázala, že použití PRF jako jediného výplňového materiálu může vést k dostatečné stabilitě implantátu a osifikaci v dlouhodobém sledování [Simonpieri et al., 2011].

PSM : Proteiny sklovinné matrix

Patrně se jedná o jediný preparát jediného výrobce a je proto třeba vzít v potaz komerční zájem na jeho veskrze pozitivním hodnocení.

Emdogain se aplikuje na vyčištěný povrch kořene parodontu nemocného zubu. Proteiny se spojí a vytvoří nerozpustnou matici, kterou lze detekovat na povrchu kořene po dobu až čtyř týdnů a během této doby zprostředkovává tvorbu kořenového cementu. Výplň kostního defektu probíhá v následujících měsících.“ [1, 18, 19]. V první fázi hojení ran má přípravek antibakteriální účinek a podporuje výrazně rychlejší uchycení fibroblastů a přitahování progenitorových buněk k povrchu kořene. To podporuje uchycení buněk, remodelaci a následně, po proliferační fázi, se progenitorové buňky diferencují na buňky tvořící cementoblast a nový parodontální úpon [7-10, 15, 16, 24]. Emdogain má navíc ‚biologickou bariérovou funkci‘ a zabraňuje hlubokému růstu epitelu, což je další důležitý aspekt pro regeneraci parodontu.

Nezbytným předpokladem úspěchu terapie Emdogainem, stejně jako každé regenerační léčby, je dobrá příprava pacienta: Tkáňové struktury by měly být zdravé a bez zánětu, pacient by měl být schopen bezpečně používat techniky pro optimální ústní hygienu.

Existuje dostatek důkazů o tom, že rychlost regenerace je srovnatelná s membránou – jen mnohem jednodušší pro zubního lékaře a levnější pro pacienta díky v různých dávkových jednotkách (0,15, 0,3 a 0,7 mililitrů) může být léčba Emdogainem nabízena mnohem ekonomičtěji než membránami.

Aktuální oblasti indikace jsou

jeden až tři stěnové intraoseální defekty,
defekty furkace mandibuly (I. a II. stupeň), stejně jako
Jednoduché a vícenásobné recesní defekty Millerovy třídy 1 až 3.

Po atraumatické incizi, přípravě a mobilizaci laloku se na vyčištěný povrch kořene aplikuje Straumann PrefGel, 24procentní suspenze EDTA (kyselina ethylendiamintetraoctová). Po dvou minutách pečlivě opláchněte fyziologickým roztokem a ihned aplikujte Emdogain na povrch kořene bez krve a slin. V zásadě je třeba při aplikaci zabránit opětovné kontaminaci upravených povrchů kořenů krví nebo slinami.

Emdogain obsahuje proteiny matrice skloviny z embryonálních zárodků prasečích zubů rozpuštěné v nosné látce propylenglykol alginátu. Byl představen v roce 1996 švédskou společností Biora a vyrábí se pod její záštitou od převzetí společnosti Straumannem (německé sídlo Freiburg im Breisgau) v roce 2003.

Přípravek je nyní dobře prozkoumaný a snadno použitelný gel: společnost uvádí jako reference více než 500 studií na lidech a 950 recenzovaných publikací o produktu, včetně desetiletých dat a lidských histologických studií. Imunitní reakce u lidí nebyla dosud popsána a je považována za farmakologicky nemožnou.

<https://dzw.de/schmelzmatrixproteine-durchbruch-fuer-regenerative-parodontaltherapie>

1.b- kmenové buňky

V r.2018 vzbudilo zájem udělení Millerovy ceny Freiburské vědkyni Susanne Proksch za její habilitační práci : "Molekulární a buněčné aspekty regenerace tvrdé tkáně parodontu" - v oboru regenerační parodontologie.
(udělila ji DGZMK předseda prof Dr. Michael Walter)

Ve svém základním výzkumu Proksch zkoumala, jak lze kmenové buňky z kostní dřeně použít k regeneraci tkáně, jako je parodont nebo zubní dřeň. Za tímto účelem in vitro zkoumala, jak se kmenové buňky chovají, když na ně působí vnější faktory, a jak interagují s buňkami z parodontu a kostními buňkami z čelisti. Proksch uvádí: Existuje již nějaká literatura o tom, jak se kmenové buňky chovají. Ale to, jak se buňky v okolní tkáni chovají, když jsou přítomny kmenové buňky, je nová oblast.

práce na webu není nebo se nedala najít

Z práce se uvádí tyto poznatky :

- kmenové buňky přitahují kostní buňky
- lokální buňky periodontální tkáně v přítomnosti kmenových buněk významně přispívají k lepší regeneraci tkání
- kontakt se slinami je škodlivý pro kostní buňky a má tedy negativní vliv na tvorbu tvrdých tkání
- kmenové buňky přitahují kostní buňky uvolněním růstového faktoru, zvyšují jejich schopnost přežít a také je stimulují k tvorbě kostní tkáně.
- Ještě závažnější poškození buněk by mohlo být zjištěno vystavením kostních buněk antiseptickému chlorhexidinu
- podávání melatoninu jako cytoprotektivního činidla na buněčné úrovni – významně snížilo chlorhexidinem indukovanou smrt kostních buněk

Z jiného pramenu <https://www.zm-online.de/news/zahnmedizin/drei-millionen-dollar-fuer-pulparegeneration/> se dozvídáme, že na University of Indiana vyvinuli injekční hydrogel, který má chemotaktický účinek na kmenové buňky tělu v okolí apexu a má vyvolat regeneraci dřeně. Hydrogel se skládá z biokompatibilních aminokyselinových peptidů. Hlavním cílem výzkumníků je vyvinout terapii založenou na materiálech, která neobsahuje živé buňky a mohla by tedy najít široké uplatnění. Věc připomíná německou P-15.

U psů, kterým byl po dezinfekci vstříknut speciální hydrogel do lumen kanálku, se během měsíce vytvořila měkká tkáň obsahující krevní cévy, nervové svazky a dřevné buňky od apexu až po oblast korunky zubu.

2. Farmakologické ovlivnění zánětu

Léky zasahující mediátory zánětu

Zdá se, že do průběhu zánětu mohou zasahovat 1) NSAID jako antagonisté COX 2) Antibiotika – Tetracykliny CMT antagonizací kolagenáz a imunomodulací přes PMN a Ma a Makrolidy imunomodulací T-Lymfocytů . 3) Bisfosfonáty potlačáním osteoklastů 4) antagonisté mediátorů zánětu a kostní růstové proteiny označované jako „biologická léčba“.

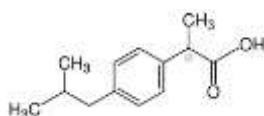


Pokud bychom se soustředili jen na léky zasahující mediátory zánětu, šlo by o především objevy v oblasti nesteroidních antiflogistik a antibiotik dvou skupin- Tetracyklinů a Makrolidů , které měly zásadní význam pro změnu paradigmat parodontologie jako oboru :

2. a-NSAID

Vývoj : 1874-synteza kyseliny acetylosalicylové byla poprvé provedena Raffaelem Piriou, struktura pak popsána K.F. Gebhartem 1874, kde se hned začala průmyslově vyrábět. (-předcházela extrakce kys. acetylosalicylové z vrby Henri Lerouxem). Název salicyláty vychází z názvu Salycasia , což byl Hippokratův název pro extrakt z vrby. Acetylosalicylová kyselina je ester kys. salicylové tj. hydroxy benzoové kyseliny s kys. Octovou, což snižuje dráždivý účinek fenylového jádra na žaludeční sliznici . Acetylosalicylová kyselina je jednak významné antitrombotikum (antagonizuje Tromboxan A a blokuje fosfodiesterázu) , jednak acetyluje serin v aktivním místě COX, čímž dochází k významné redukci tvorby Prostaglandinů PGE.

Ester dihydroxy benzoové kyseliny s kys. octovou –dipyracetyl- se používala jako antirevmatikum. Když se do molekuly acetylosalicylové kyseliny přidalo další fenylové jádro, prohloubil se protizánětlivý účinek. Zkoušely se podobné deriváty kys. Ftalové, ale bez úspěchu, pak se přišlo na to, že jeden herbicid ze skupiny fenylalkanových kyselin má žádané účinky a po několika nezdarech se jedna sloučenina-ibuprofen-ukázala jako vhodná a pod názvem Brufen se prodávala od r. 1969 v Anglii. Vypadá jako fenylové jádro, na poloze 2 má propionovou kyselinu—CH₂CH₃COOH a na poloze 4 isobutylovou skupinu /-CH₂-CH-(CH₃)₂/. Takže isobutylfenylpropionová kys.=Brufen :



V r. 1970 se podařilo získat a purifikovat cyklooxygenázy a zjistilo se, že patří do syntézy PGE. 1971 se zjistilo, že salicyláty inhibují PGE a krátce na to, 1972 se zjistilo, že je více cyklooxygenáz. Po r. 1990 se objevily Koxiby-antagonisté COX2 a na trhu se objevily až 1999. Pfizer-Dynastat.

1993

Analgetika-antiflogistika inhibující PGE₂ = R. 1993-zjistilo se, že nesteroidní antiflogistika (Flurbiprofen, inhibitory COX) jsou vhodná k farmakologické léčbě PD. (Howell Williams 1993, Offenbacher et al. 1992).

NSAID non steroid anti inflammatory drugs blokují cyklooxygenázy 1 a 2 ,ale mají vedlejší účinky (srážlivost a žaludeční krvácení) které brání jejich dlouhodobému užívání. Pouze

selektivní antagonisty COX-2 mohou být užívány delší dobu ve vyšších dávkách. (Salvi et al. 1997, Morton et al. 2001, Holzhausen et al. 2002).

2. b-bisfosfonáty

Bisfosfonáty inhibují osteoklasty a podporují diferenciaci osteoblastů (Tenenbaum et al 2002).

Lze je použít pro regenerativní parodontální procedury a v implantologii ,při periodontitis a pro modulaci imunitní odpovědi na bakteriální metabolity (Paquette et al 2000).Bisfosfonáty jsou rutinně užívány v léčbě kostních chorob jako Pagetova choroba nebo Osteoporoza pro svou schopnost inhibovat kostní resorpci .Bisfosfonáty jako Alendronát mají vysokou afinitu ke kosti,inhibují osteoklasty ,zatímco osteoblasty podporují v diferenciaci.

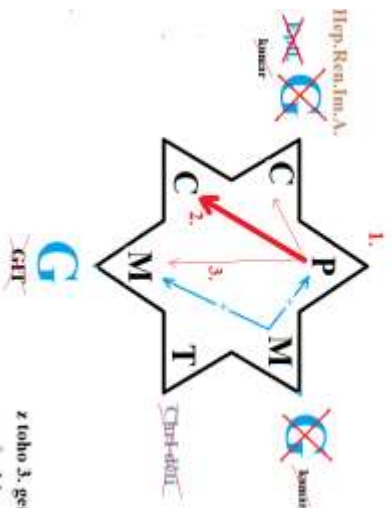
2. c- biologická léčba

„Biologická léčba“

V nestomatologických indikacích jsou na trhu antagonisté mediátorů zánětu schopné modulovat zánět v jeho průběhu :

Anakinra (Kineret):IL-1 alfa	Tocilizumab (RoActemra) :IL-6	Etanercept :TNF alfa
Canakinumab (Ilaris):IL-1 beta	Clazakizumab	Infliximab
Basiliximab (Simulect)-IL-2	Sirukumab	Adalimumab
Dupilumab-IL-4	Sarilumab	Golimumab
Mepolizumab : IL-5	Siltuximabu	Certolizumab
	Ustekinumab (Stelara)-IL-12	

3. Antibiotika



BETA -LAKTAMOVÁ AB = Peniciliny-G a V-Penicilín ~dětí 250 mg po 6 hod., dospělí 500mg po 6 hod.
- širokospektré = amoxicilín ~Diamox, Amoclen 1000mg/8 hod. první volba u nelehké pne. na lécno nepřehlednost
amoxicilín + Kys. kyseluvonová = Augmentin 1000 mg/8-12 hod. ne na profylaxi I. sinusit, sinusoiditise ac.
ampicilín = Unasyn : 500 mg po 6 hod.

první volba
I. kolonizaci zářezů, traumata,
Dentitno d. gingiv. necrosis
Alergie na PNC = Klindamycin

Cefalosporiny-I. a II. generace = Zinnat ~400 mg po 24 hod. po jídle I. sinusitis a kolonizaci zářezů u celkové nemoci
drubá volba
I. sinusoiditise parodontu
stafylokok. infekce

Cefzil ~ 250 dčt, 500mg dospělí po 12 hod. bez zář. na jídle účinnější na G- ale poslat MTR
I. otitis media, bronchitise, sinusitis

FO- Fluorované chinolony

z toho 3. generace = Ciprofloxacín = Ciphin
nepůsobí na anaeroby, bakteriální, netoxické
Ize kombinovat s ostatními ATB.

KI : Gravida, děti, epilepsie, kumární

I.: renální a hepatální
selhávání, imunosuprese, alergie na
ATB, profylaxe

Profylaxe standardní

-Amoclen -dospělí 2g, děti 50mg/kg
-Diamox-tořez
I. hod. před výkonem

Profylaxe parenterálně (nemořnost p.o.):

-Ampicilin inj.-dospělí 2g, děti 50mg/kg
-Diamox C inj.-dospělí 600mg, děti 20mg/kg
i.v. nebo i.m. 30 min. před výkonem

Profylaxe perorálně při alergi na PNC:

-Diacin C -dospělí 600mg, děti 20mg/kg
-Sumamed-dospělí 500mg, děti 15mg/kg
-Klacid-tořez
I. hod. před výkonem

Profylaxe : jednorázově do 48 hod (max 72hod)

Mikrobidy v profylaxi až pko 3. a další volba



Linkosamidy = Linkomycin

1. 2. 3. volba Klindamycin = Daciacin 150 a 300 mg tbl.
I. hod. před jídlem nebo 2hod. po jídle. vhodné zupit.
po 6-8hod u hepatitidy po 8-12 hod.

I.: osteomyelitise, imundeficientní pne., těžké
odontogenní infekce, pomělně u implantátů.
alergie na beta-laktamy.

Makrolidy = 1. generace = spiramycin = Rovamycin
I. generace dělá problémy s GIT
nepůsobí na anaeroby, doplnit MTR

Drubá volba
bakteriostatické
interakce s antikoagulanty
KI : renální a hepatální pořez,
imunosuprese a
antikoagulace

2. generace = azithromycin = Sumamed, Azithrox

2. generace nemá interakce s imunosupresí a antikoagulanty.
1. den 500 mg, další dny 250 mg denně po dobu 5 až 7 dnů.

I.: alergie na Beta-Laktamy (PNC) s imunosupresí a
antikoagulanty léčbou nebo s nezřávenou infekcí

roxythromycin = Rulid vhodnější v graviditě než 1. gen.
clarithromycin = Clacid I.: sinusitis
diltromycin

Nitroimidazol = Metronidazol = Entizol tbl. d. 250 mg

Dávování: buď 500mg po 8 hod. nebo nově 1000mg a potom po 6
hod 500 mg po 5-7 dnů. délka léčby max. 10 dnů !

I.: Dentitno diff. s beta laktamy, celit. profylaxe. Alveolitise, refraktérní
Parodontitidy. Ize kombinovat s ostatními ATB.

KI: kumární, Gravida, Laktace

Tetracykliny = 2. generace = Doxycyklin =

na neantibiotickou protizánělivou schopnost a ukládá se do kostí
~ Doxycyklin Doxybene, Doxyhexal Peristar tbl. 20mg (Aridox 10%)
Dávování: 1x denně 20mg po 2 měsíce, pak 2 měsíce pauza a znovu 2 měsíce

LDoxycyklinu: přetrvávající exsudace po incizi alevititidy, vředy, mřky, tkani
Pohláňje: destr. aktivita kolagenů v parodontu.

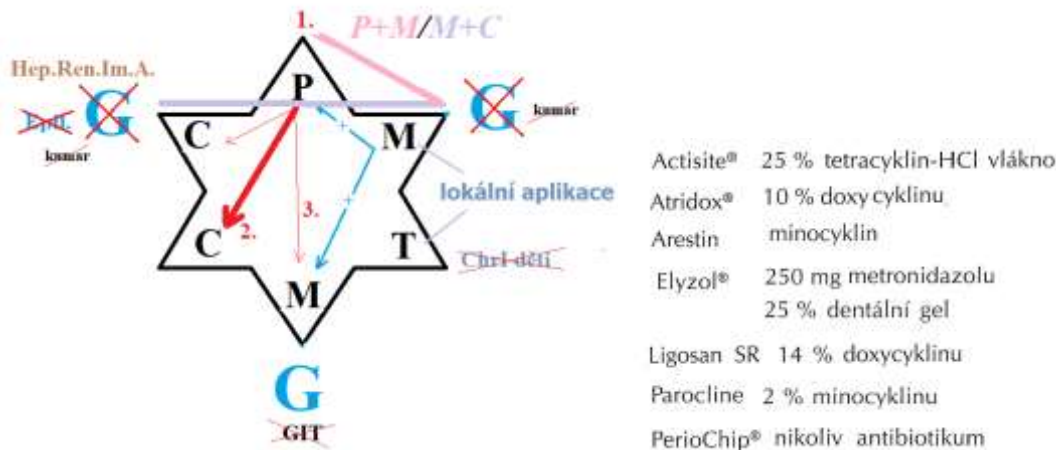
Imunosupresie Th. lympocytů a brání tvorbu ořev.
= Minoxyklin = Minoxyklin Stada
Dávování Minoxyklinu: 100-200mg 1x denně, pro akné 50 mg

I. generace dělá problémy s GIT
nepůsobí na anaeroby, doplnit MTR

I.: stomatitise, gingivitise, obilbeny v
I. trimestru gravidity

3. a-antikolagenázová antibiotika

Antibiotika z hlediska jejich antimikrobiálního účinku jsou znázorněna jako 6 hlavních skupin. Z hlediska kontraindikací a parodontologických preferencí vypadá jejich obraz takto :



Prostředky lokální aplikace II. generace TTC

Taktika v léčbě parodontopatií má podle Eickholze 3 koncepty. Při konceptu Göteborg se antibiotika prakticky neužívají, provádí se jen instrumentace a chirurgie. Koncept Ženeva neboli Würzburg dává antibiotika vždy. Mezi tím je kombinovaná koncepce obou, podle autora který ji uvádí ji označují jako Eickholzův koncept.

Eickholzův koncept :

účinný jak proti Agregatibacteru, tak proti Pseudomonádám a Enterobakteriím
(bývají u 14% pokročilých parodont. lézí)

Amoxicilin 500mg a Metronidazol 400mg 3x denně po dobu 1 týdne současně s mechanickou subgingivální instrumentací.

Při alergii na PNC nahradit Amoxicilin Ciprofloxacinem 250 mg a Metronidazol 500 mg
2x denně po dobu 1 týdne

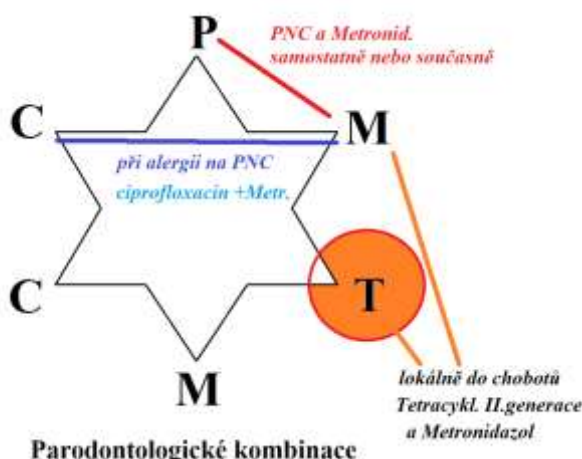
NUG/NUP výplachy roztokem 0,1–0,2% chlorhexidindi-glukonátu.
systémová antibiotika: 250 mg metronidazolu
či 500 mg amoxicillinu 3krát denně po dobu 3–5 dní

Parodontální absces

subgingivální výplach 0,1 až 0,2% roztokem chlorhexidinu
či instilaci 1% chlorhexidinového gelu.

systémové podání antibiotik amoxicillin s kyselinou klavulá
novou 500 mg, 3krát denně,

při alergii na penicilin: klindamycin 300 mg, 3krát denně)



Antibiotika z hlediska objevů jejich neantimikrobiálního účinku :

R.1998-bylo zjištěno protizánětlivé působení tetracyklinů nikoli antibakteriálním mechanismem (Golub et al 1998- protizánětlivé účinky tetracyklinů zabraňují rozpadu parodontální vazivové tkáně.), což vedlo ke zjištění, že bakteriální produkty aktivují vrozenou imunitu hostitele přes PRR/=pattern recognition receptors/ k propagaci zánětu. (Takashiba et al.1999). Z toho se vyvodila koncepce, že patogenese PD spočívá ve vrozené zánětlivé odpovědi následované odpovědí získané imunity. a odtud pak se vyvozovalo, že terapeutickým cílem je úprava imunitní odpovědi hostitele namísto nebo jako doplněk protibakteriální terapie.

Paradigma: PD je infekční zánět s hyperfunkcí imunity, kdy bakterie indukují imun.buňky k produkci mediátorů, které destrukují tkáň, což lze farmakologicky ovlivnit ztlumením zánětu (inhibitory COX 1993, nebo tetracykliny 1998)

Tetracykliny jsou skupina 4 generací. První generace o kterých se vyjadřoval v r.1998 Golub byly :Tetracyklin, Oxy-, Chlor-, Roli-tetracykliny.

Druhá generace jsou Doxycyklin a Minocyklin, bohatě využívané. O Doxycyklinu se uvádí, že potlačuje destrukční aktivitu kolagenózy, Minocyklin má vlastní protizánětlivou aktivitu, imunomoduluje působení T-Lymfocytů.

Je zajímavé, že Rateitschak už tuto skupinu nezařazuje mezi antibiotika, ale vnímá je jako antikolagenázy, přičemž je označuje jako CMT=chemicky modifikované tetracykliny.

Mechanismus jejich účinku je ve vychytávání iontů kovů potřebných pro MMP.

4 CMT—Low-Dose Chemically Modified Tetracyclines At reduced dosage, CMT (e. g., doxycycline) is no longer antibacterial (thus, no elicitation of resistant strains), but it works only to reduce Zn²⁺ or Ca²⁺-dependent enzymes such as matrix metalloproteinases (MMP from resident and infiltrate cells; p. 50; Golub et al. 1985, Vernillo et al. 1994, Ryan et al. 1996, Ramamurthy et al. 2002). The drug “Periostat” is taken for 90 days (20 mg/d) systemically; it is effective against soft tissue loss and bone loss

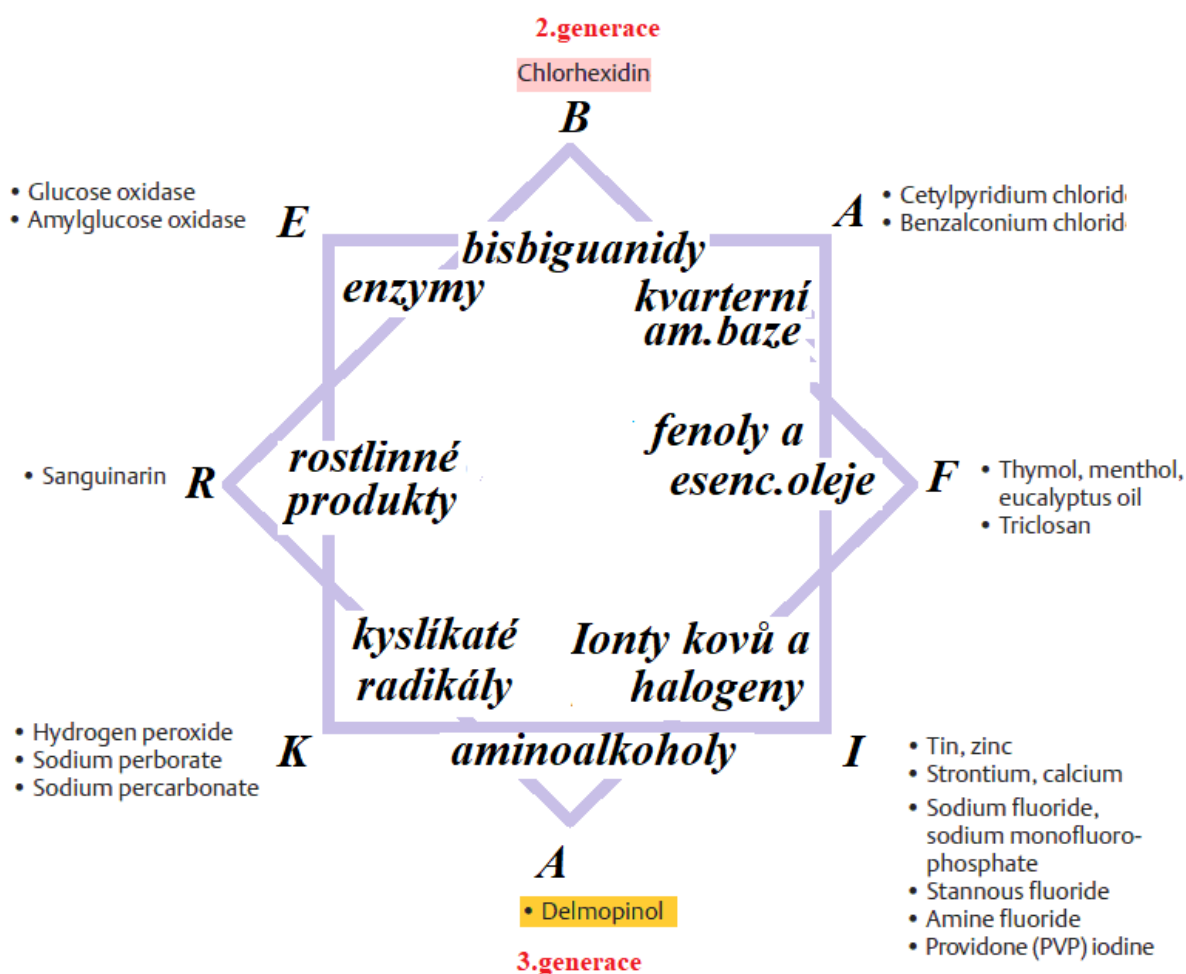
Třetí generace je Thiacyklin a 4.generace jsou glycylicykliny.

Makrolidy

Tetracykliny nejsou jediná skupina antibiotik, která působí i jiným než protiinfekčním mechanismem. Makrolidy první generace = Spiramycin, který proniká do PMN a Ma a druhé generace = Azithromycin. Azithromycin (Sumamed) proniká a akumuluje se v PMN.

4. Adjuvans

Jako Adjuvans čili látky pomocné se zde ne zcela trefně označuje skupina „soft chemo“, což jsou látky dezinfekční, pro kontrolu plaku a komponenty zubních past a ústních vod. Prakticky všechny jsou antimikrobiální. Důležité je, že jsou rozděleny do generací, přičemž Chlorhexidin jako bisbiguanid je látkou druhé generace a Delmopiol jako Aminoalkohol je generace třetí. Lze je rozdělit na 8 hlavních skupin-



Mezi rostlinné produkty je třeba zařadit i výše uvedené klasické tinktury předantibiotického období jak je uvádí ČS lékopis. (ČS lékopis uvádí : **tinctura myrrhae, ratanhia, galarum**), ale bez zajímavosti nejsou další podobné protizánětlivé přípravky, ověřené, využívané málo nebo nepřímě jako adjuvans, nicméně velmi perspektivní pro narůstající resistance na antibiotika. Straka ve své Etiopatogenezi uvádí :

- ### **-rybí olej-zdroj EPA a DHA**

6. ECM

ECM se skládá z Proteoglykanů

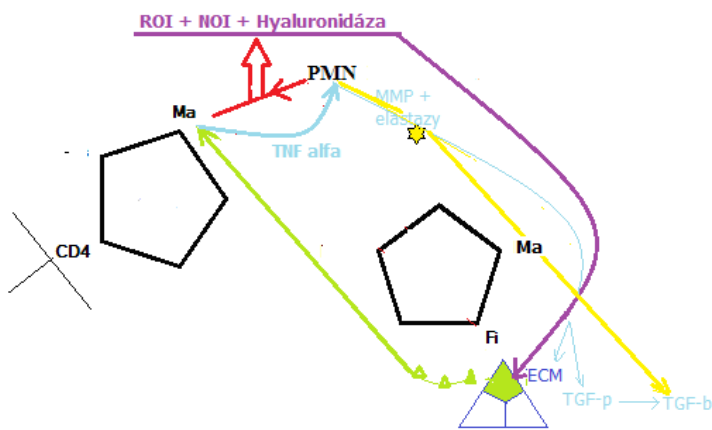
(chondroitinsulfát, dermatan, heparan, keratansulfát), **Glykosaminoglykanů, strukturních Glykoproteinů** (kolagen a elastin) a **zesíťujících Glykoproteinů** (laminin, fibronectin)

Na Proteoglykany se vážou polysacharidové řetězce, na kterých je vázaná voda (nepřístupná pro molekulární reakce) a obklopeny jsou volnou vodou. Dohromady je to stav sol/gel.

Vzniklá síťovitá struktura vykazuje záporný náboj ,ke kterému přispívají jednak **sulfáty** z Proteoglykanů a také SiO₂,vitaminy a rostlinné polyfenoly apod.



Interakce ECM s buňkami při infekčním zánětu (představa celostní medicíny,Schwabe)



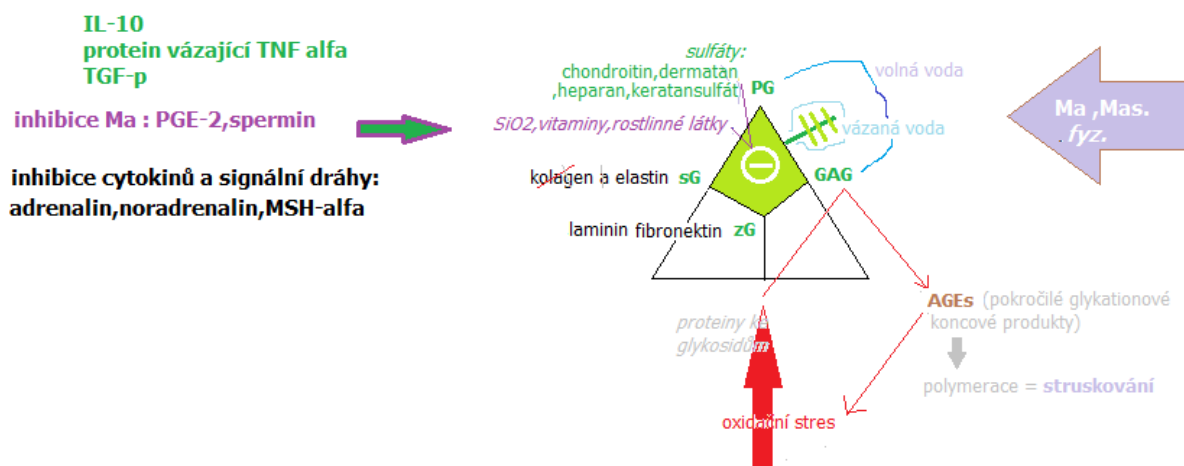
Ma chemotakticky přitáhnou PMN a oba pak uvolní ROI a NOI radikály a hyaluronidázu.

Ta rozštěpí ECM na fragmenty, které působí jako signály poranění a ty v Ma vyvolají tvorbu cytokinů jako TNF alfa, který aktivuje PMN ke tvorbě elastáz a MMP, které dále štěpí ECM.

MMP aktivují TGFβ (nejsilnější chemotakt.faktor) v Ma a elastáza rozloží TGFβ, protein vázající TGFβ.

Protiváha je IL-10 ,protein vázající TNF a TGF- β
Produkci cytokinů a signální dráhy omezují :
adrenalin,noradrenalin,MSH-alfa
Místní efekторы-PGE2,spermin inhibují aktivaci
Ma.

Protiváha je IL-10 ,protein vázající TNF a TGF- β
 Produkci cytokinů a signální dráhy omezují :
 adrenalin,noradrenalin,MSH-alfa
 Místní efekторы-PGE2,spermin inhibují aktivaci
 Ma.



Zelená šipka jsou protizánětlivé faktory

Šedomodrá šipka je stálá fyziologická přestavba Makrofágy a Mastocyty

Červená šipka zespoda je oxidační stres, který způsobí reakci proteinů s glykosidy, z nichž vzniknou AGEs, které zpolymerují v nerozpustné hrudky, což se nazývá struskování a ty zase podpoří oxidační stres.

Závěr:

Zdá se, že existuje výrazný komerční zájem v oblasti prostředků regenerace parodontu, což vzhledem k jejich významu je sice pochopitelné, ale nutí k obezřetnosti oproti reklamě, která navozuje představu netušených možností, které jaksí dosud nenastaly.

Přesto je komerční nabídka v této oblasti slabá.

Neúplně propracovaná oblast PRP a autologních krevních preparátů rovněž vzbuzuje pochybnosti, zda očekávání nejsou přílišná. A podobně přílišná zdá se být chvála na jediný preparát PSM jediného výrobce. Pokud by výroky o Emdogainu byly bezvýhradně pravdivé, nemusely by se provádět lalokové operace. Na straně druhé díky Emdogainu vznikla tzv. Regenerativní parodontologie (chirurgie). Nezbývá než se otázat, proč u preparátu tak starého dosud nevznikla česká mutace. Šestiměsíční selata přece žijí i u nás.

V současnosti se asi hlavní těžiště výzkumu soustředí na kmenové buňky. Přesto je o nich známo málo a komerčně není zatím nabídka žádná.

Regenerace, resp. to co se za ni vydává, je pojednáváno na úrovni tkání a regenerace ECM, patrně související s fytoterapií je ponechána celostní medicíně, což je škoda, protože je tak stranou kritiky. Viz dodatek.

Při jakýchkoli úvahách o periodonciu je naprosto nezbytné vzít v úvahu heterogenitu populací periodontálních fibroblastů a možné epigenetické změny těchto populací. Je dosti pravděpodobné, že v redukovaném parodontu prostě

některé subpopulace vymizely a jsou nahrazeny jinými. Takové periodoncium se metabolicky chová jinak, produkuje více RANTES /CCL5 a epiteliální útvary v něm nemusí nacházet podporu, takže jeho struktura bude i po vyléčení nestabilní.

.