

LÉČBA ALVEOLÁRNÍ OSTITIDY PREPARÁTEM S OBSAHEM KYSELINY HYALURONOVÉ – PROSPEKTIVNÍ KLINICKÁ STUDIE

Původní práce

Radovan Mottl, Martina Kunderová, Jakub Suchánek, Jan Duška, Radovan Slezák
Stomatologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

O AUTOROVI



MUDr. et MUDr. Radovan Mottl (*1974) absolvoval studium oboru všeobecné lékařství na 1. LF UK v Praze v r. 1998, v r. 2002 pak obor všeobecné lékařství na téže fakultě. Od r. 2002 je zaměstnán jako odborný asistent Stomatologické kliniky LF UK a FN v Hradci Králové na ambulanci dentoalveolární chirurgie, kde v současnosti pracuje jako vedoucí lékař, a na oddělení maxilofaciální chirurgie, kde pracuje doposud. Dále působí v soukromé zubní praxi Medikap v Pardubicích. V roce 2009–2011 pracoval jako odborný asistent na klinice ústní, čelistní a obličejové chirurgie v Eberswalde, SRN. Atestaci v oboru orální a maxilofaciální chirurgie složil v r. 2012. Je členem AO CMF a ITI společnosti. Odborně se zajímá o traumatologii čelistních kostí a podílí se na výuce studentů.

Kontakt:

radovan.mottl@fnhk.cz
Stomatologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové

SOUHRN: Alveolární ostitida neboli suché lůžko je častou postextrakční komplikací. Klinicky nacházíme částečně až zcela dezintegrované koagulum v extrakční ráně, výrazný foetor ex ore a značnou bolest lokalizovanou v lůžku po extrahovaném zubu, někdy s iradiací do ucha a spánkové krajiny na postižené straně.

Cílem této studie bylo zhodnotit výsledek léčby alveolární ostitidy nově formulovaným lokálním preparátem obsahujícím kyselinu hyaluronovou a oktenidin dihydrochlorid. Tato antisepticky působící směs ulpívá na sliznici a vyplňuje zubní lůžko, čímž poskytuje obnažené kosti v extrakční ráně mechanickou ochranu.

Do studie bylo zahrnuto celkem 49 pacientů s diagnózou alveolární ostitidy. Testovaný přípravek

byl opakovaně aplikován 1x denně, a to do ústupu lokální bolesti na méně než 20 mm vizuální analogové stupnice. Pokud bylo dosaženo těchto hodnot do 7 dní, byla léčba považována za efektivní. Čtvrtý den po zahájení studie byla úspěšnost léčby 71,7 %, sedmý den činila již 87 %. Intenzita bolesti v době mezi prvním vyšetřením a sedmou aplikací poklesla o 95 % při hodnocení osmého dne. Tento rozdíl byl statisticky významný ($p < 0,0001$).

Získaná data potvrdila, že klinicky testovaný prostředek s obsahem lyofilizované kyseliny hyaluronové a oktenidinu je v terapii alveolární ostitidy dostatečně efektivní. Během popsané léčby nebyly pozorovány žádné vedlejší ani nežádoucí účinky.

Klíčová slova: extrakce zubu, komplikace, alveolární ostitida, terapie, hyaluronová kyselina, oktenidin

TREATMENT OF ALVEOLAR OSTEITIS WITH HYALURONIC ACID-BASED MEDICAL FORMULATION – A PROSPECTIVE CLINICAL STUDY

Original article

SUMMARY: Alveolar osteitis is a complication associated relatively often with the extraction of a tooth. Clinically, there is usually found a socket without blood clot, halitosis and intensive localized pain, sometimes with the irradiation towards the ipsilateral ear and temporal region.

The aim of this study was to assess the outcome of the treatment of alveolar osteitis using a new medical compound consisted of the hyaluronic acid and octenidine dihydrochloride. This fully soluble and degradable material was designed to adhere well to the mucosa, obturate the empty socket, and disinfect it.

A total amount of 49 patients were included in this study. The tested medical compound was administered repeatedly once a day until the local

pain subsides on less than 20 mm of visual analog scale. Treatment was considered successful when the pain subsided to less than 20 mm of the scale during 7 days of treatment, not longer. The results of the study demonstrated 71.7% success rate after 4 days of treatment and 87% success rate after 7 days of treatment. The decrease of the pain between the initial examination and the 7th administration was 95%. This decrease was statistically significant ($p < 0.0001$). The study confirmed the effectiveness of the lyophilized hyaluronic acid combined with octenidine dihydrochloride in the treatment of alveolar osteitis. No side effects of the therapy have been observed.

Key words: tooth extraction, complication, alveolar osteitis, therapy, hyaluronic acid, octenidine

Mottl R, Kunderová M, Suchánek J, Duška J, Slezák R.

Léčba alveolární ostitidy preparátem s obsahem kyseliny hyaluronové – prospektivní klinická studie.

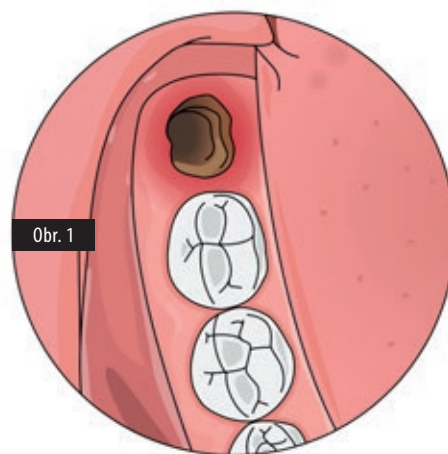
LKS. 2021; 31(10): 200 – 208

ÚVOD

Alveolární ostitida, též suché lůžko, *alveolitis sicca dolorosa* (AO), je častou komplikací po extrakci zubu, při níž ve spektru subjektivních potíží postižených jedinců dominuje silná spontánní bolestivost vyzařující nejčastěji do ucha nebo do spánku na postižené straně. Za obvyklých okolností dojde po extrakci zubu k tvorbě fibrinové zátky z krevního koagula, která ránu vyplňuje a funguje jako přirozená bariéra bránící pronikání bakterií do zubního lůžka [1–3]. Během následující fáze hojení dochází ke vrůstání novotvořených cév do této zátky. Krevní koagulum, jež vytváří síťovitou strukturu, se začne postupně rozpadat [4].

Ke vzniku suchého lůžka může dojít, je-li tento fyziologický hojivý proces narušen a k rozpadu koagula dojde předčasně. Termín „suché lůžko“ (angl. dry socket) byl poprvé použit Crawfordem v r. 1896 [5]. Jeho výskyt je udáván v rozmezí 0,5–5 % po běžné extrakci, v případě extrakcí dolních třetích molárů pak v rozmezí 1–37,5 % [1, 3, 6–10]. Udává se též, že po extrakcích dolních třetích molárů je riziko vzniku AO až desetkrát vyšší [9]. Od prvního popisu a pojmenování této afekce pro ni byly navrženy i další termíny – lokalizovaná ostitida či osteomyelitida, fibrinolytická alveolitida, i v současnosti však obvykle hovoříme o suchém lůžku [11].

Jeho popis je typický. Postižený jedinec si stěžuje na intenzivní, vystřelující bolest v extrakční ráně nebo v jejím okolí, vzniklou v naprosté většině případů během 1.–3. dne po extrakci zubu. Velmi často pociťuje nepříjemný zápach z úst. Obvyklým klinickým nálezem je prázdná extrakční rána nebo zubní lůžko se zbytky krevního koagula (**obr. 1 a 2**) [1]. Za



Obr. 1



Obr. 2

Obr. 1: Grafika znázorňující prázdné extrakční lůžko bez koagula.

Obr. 2: Pohled na prázdnou extrakční ránu po extrakci zubu 48.

rizikové faktory pro vznik suchého lůžka považujeme kouření, nadměrnou traumatizaci kostí během chirurgického výkonu, jímž je obvykle komplikována extrakce dolního moláru, separaci zubních tkání v průběhu extrakce a také akutní zánět – perikoronitidu v okolí prořezávajícího či neúplně prořezaného zubu [12]. Až desetkrát vyšší riziko vzniku suchého lůžka je spojeno s užíváním perorální antikoncepce [1, 13–16]. Za vedlejší rizikové faktory bývají označovány vyšší věk, užití lokální anestetika s vazokonstriční přísadou, cizí tělesa ponechaná v extrakční ráně, jimiž jsou nejčastěji úlomky kosti nebo zubních kořenů.

Podle výsledků některých studií je u AO prokázána zvýšená fibrinolytická aktivita. Birn et al. uvádějí, že trauma a infekce vedou ke zvýšení fibrinolýzy a uvolnění tkáňových aktivátorů, které fungují jako spouštěče kaskády bolesti [12]. Dalším možným etiologickým činitelem při vzniku AO může být orální mikrobiota [17]. Je prokázáno, že orální spirocheta *T. denticola* vykazuje zvýšenou fibrinolytickou aktivitu [18]. Tento mikroorganismus je také považován za původce putridního zápachu z úst. Dalšími faktory přispívajícími ke vzniku AO jsou obtížnost a doba trvání výkonu i zkušenost operátora [19]. Diskutováno je také pohlaví postižených jedinců. V 60. letech 20. století, v době před rozvojem masového užívání hormonální antikoncepce, byl poměr AO u mužů a žen 1 : 1, zatímco v 80. letech minulého století byl již tento poměr vychýlen v neprospěch žen na 3 : 1 [1]. Catellani doporučuje provádět extrakce zubů u žen mezi 23.–28. dnem menstruačního cyklu, kdy existuje v organismu nižší hladina estrogenů, jež zvyšují fibrinolytickou aktivitu [20].

Za významný vazokonstriktor vstřebávaný ústní sliznicí, který ovlivňuje velice negativně hojení extrakčních ran, je považován nikotin s jeho deriváty. U jedinců kouřících maximálně 10 cigaret denně je riziko vzniku AO 4–5x vyšší než u nekuřáků. U pacientů kouřících v den extrakce nebo den po extrakci je toto riziko vyšší až o 40 % [13, 21–23].

Za vhodnou prevencí vzniku AO je považován výplach úst chlorhexidinem krátce před výkonem nebo dočasná výplň zubního lůžka materiálem obsahujícím antifibrinolytická činidla. Někteří autoři doporučují celkové či lokální podávání antibiotik [16], podle jiných studií je celkové podání antibiotika u jinak zdravých pacientů kontraindikováno z důvodů prevence vzniku možných vedlejších účinků, mnohdy závažnějších než samotná léčená choroba, a z důvodů napomáhání rozvoji bakteriální rezistence [24].

Cílem léčby AO je zejména tlumení bolesti a podpora hojivého procesu extrakční rány [1]. K těmto účelům slouží řada komerčních produktů obsahujících různé léčivé látky, zejména lokální anestetika, antibiotika, antiseptika, analgetika – antipyretika a jejich nejrůznější kombinace.

Léčebný přípravek na bázi kyseliny hyaluronové a oktenidinu, testovaný v této klinické studii, byl navržen tak, aby byl dostatečně efektivní a vyhýbal se přítom nejrůznějším nepříznivým vedlejším účinkům jiných přípravků.

CÍL STUDIE

Cílem klinické studie bylo zhodnocení výsledků léčby AO nově navrženým a vyvinutým lokálním léčebným přípravkem obsahujícím kyselinu hyaluronovou (KH) a antiseptikum oktenidin (OCT). Preparát byl konstruován tak, aby splňoval požadavky, jimiž byly kvalitní antiseptické vlastnosti, adherence k ústní sliznici, obturace extrakční rány, stabilita v přítomnosti slin, úplná vstřebatelnost, analgetický účinek a minimální senzibilizační potenciál.

MATERIÁL A METODIKA

Testovaný lokální léčebný prostředek obsahuje kromě KH také 2,5 % vodného roztoku OCT a chlorid vápenatý. Originální molekulární hmotnost KH činila na počátku výrobního procesu 1,5 MDa, během lyofilizačního procesu poklesla na 0,7–1,0 kDa. Chlorid vápenatý zpomaluje dezintegraci přípravku, který vykazuje porézní strukturu, je tvarovatelný a plně rozpustný. Originální preparát byl vyroben společností Contipro, a. s., Dolní Dobrouč, Česká republika. Vyvinut byl ve spolupráci se Stomatologickou klinikou LF UK a FN v Hradci Králové a testován na témže klinickém pracovišti (**obr. 3**).

Studie hodnotící účinnost preparátu byla navržena jako multicentrická, otevřená. Schválena byla Etickou komisí FN Hradec Králové, sp. č. 201503 D02ZP, a SÚKL, č. j. suk122215/2015. Před zařazením do klinické studie byli všichni její účastníci informováni o testovaném zdravotnickém prostředku a alternativní léčbě AS. Informovaný souhlas s účastí ve studii stvrdili svými podpisy. Ošetřující personál byl instruován tak, aby s pacienty nediskutoval o výsledcích terapie z důvodu možného ovlivnění efektu léčby.



Obr. 3: Testovaný zdravotnický prostředek na bázi kyseliny hyaluronové.

Obr. 3



Obr. 4



Obr. 5

Obr. 4: Pohled na extrakční ránu po extrakci zubu 48 bezprostředně po vložení preparátu.

Obr. 5: Pohled na extrakční ránu po extrakci zubu 48 za 15 minut po vložení preparátu.

Do studie byli zařazeni pacienti starší 18 let, kteří splňovali všechny požadavky a byla jim stanovena diagnóza AO trvající před zařazením do studie maximálně 4 dny. Vyloučení byli jedinci s onkologickým onemocněním, podstupenou radioterapií v oblasti hlavy a krku, anti-resorpční léčbou v posledních dvou letech, jedinci, kteří během doby trvání studie užívali analgetika, jedinci, jimž byla podávána antibiotika během posledních 2 týdnů před rozvojem AO a jedinci trpící přecitlivělostí na kteroukoli látku obsaženou v testovaném preparátu. Ze studie byla dále vyloučena podskupina těhotných a kojících žen, dále též silní kuřáci (více než 10 cigaret denně) a osoby, které užívaly nepovolené psychotropní látky. Metodika výběru studijních subjektů a analýzy dat byla zvolena tak, aby odpovídala předchozím výzkumům, a byla tak zachována možnost porovnání dat. Tato jednoduchá kohortní studie neobsahovala kontrolní skupinu.

Do studie bylo postupně zařazeno celkem 49 jedinců s diagnózou AO (29 žen, 20 mužů). Medián věku činil 33 let, věkové rozmezí bylo 18–65 roků. Celkem bylo extrahováno 34 dolních třetích molárů, 7 dolních prvních molárů, 3 druhé premoláry, 1 špičák v dolní čelisti, 2 horní první premoláry a 1 první a 1 druhý molár v horní čelisti. Standardní extrakci zubu podstoupilo 32 jedinců, komplikovanou extrakci s odklopením mukoperiostálního laloku 17 jedinců. Medián doby trvání výkonu činil 15 minut, časové rozmezí 3–60 minut. Kouření maximálně 10 cigaret denně uvedlo 8 jedinců. Ze studie byli vyloučeni 3 jedinci, kteří léčbu nedokončili. Konečný soubor pro statistické zpracování dat tak tvořilo celkem 46 jedinců (28 žen, 18 mužů) s mediánem věku 33,5 roku ve věkovém rozmezí 18–65 roků (**tab. 1, graf 1–5**).

Při zahájení terapie byl lékařem popsán stav extrakční rány a zaznamenána data sebehodnocení bolesti. Vnímaná bolest byla zaznamenána na vizuální analogové stupnici (VAS) o rozsahu 0–100 mm.

Poté byla zahájena lokální léčba. Nejprve byl proveden výplach prázdňového zubního lůžka 2 ml 3% roztoku peroxidu vodíku, následoval výplach rány 2 ml *aqua pro injectione* (Fresenius Kabi, Česká republika) k odstranění detritu. Poté byl do extrakční rány aplikován testovaný preparát. Vyšetření a záznam sebehodnocení bolesti byly prováděny každý den. Léčebný postup byl opakován denně po dobu maximálně 7 dnů, nebo dokud bolest neklesla pod 20 mm VAS a na této hodnotě zůstala alespoň 2 dny.

Po aplikaci do prázdňové extrakční rány začal testovaný preparát měnit strukturu z houbovitě na expandující gel (**obr. 4 a 5**). Gelová vrstva vykazovala vysokou přilnavost k vlhkému povrchu tkáně, udržovala prostředek *in situ* a bránila slinám v přístupu k jeho centru. Testovaný produkt nezůstával v extrakční ráně déle než 24 hodin, podle údajů testovaných jedinců se plně rozpustil po 16–20 hodinách.

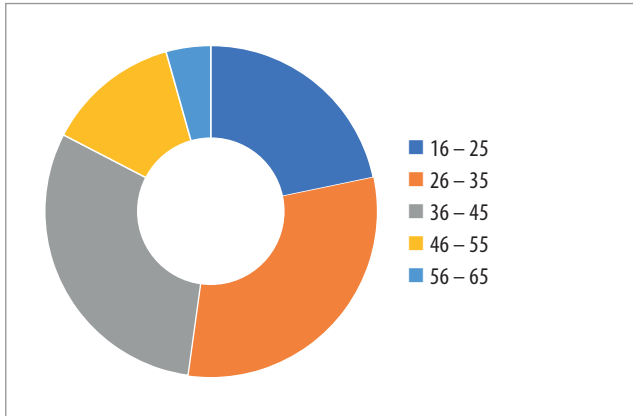
Data získaná statistickou analýzou jsou uváděna v absolutních hodnotách a v procentuálním vyjádření. Normalita dat byla ověřena Shapiro-Wilk testem. Pro statistickou analýzu dat byl použit párový t-test, pro výpočet 95% intervalu spolehlivosti mediánu dat byla použita Wilsonova-Brownova hybridní metoda. Výpočty byly provedeny v programu GraphPad Prism (verze 8.0.0 pro Windows, GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

VÝSLEDKY

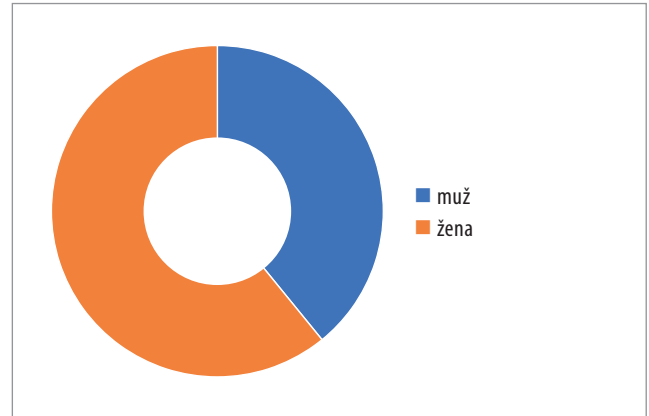
Většina pacientů popisovala úlevu od bolesti již bezprostředně po aplikaci, cca po 18 hodinách se však bolest opět zhoršovala, ale nikdy již nedosáhla předchozí intenzity. Z celkového počtu 46 jedinců s AO, kteří dokončili studii, celkem 33 jedinců uvedlo, že vnímání bolesti ustoupilo pod 20 mm VAS po 4 dnech léčby, což představuje 71,7% úspěšnost léčby bolesti, 7. den po začátku léčby pak ústup bolesti pod 20 mm VAS vyjádřilo 40 jedinců, což představuje 87% úspěšnost léčby bolesti. Šest účastníků studie

Číslo pacienta	Extrahovaný zub	Pohlaví	Věk	Kuřák	Cigarety/den	Odklopení MPL	Délka extrakce v minutách
1	38	Ž	20	Ne		Ano	30
2	43	M	37	Ano	10	Ne	15
3	38	Ž	46	Ne	10	Ano	10
4	48	Ž	23	Ne		Ano	15
5	48	M	25	Ne		Ne	8
6	46	M	65	Ne		Ano	30
7	48	Ž	20	Ne		Ne	20
8	48	Ž	31	Ano	3	Ne	3
9	38	Ž	31	Ne		Ano	15
10	38	Ž	28	Ano	10	Ano	45
11	35	M	33	Ano	10	Ne	12
12	17	M	32	Ne		Ne	20
13	38	Ž	18	Ano	5	Ano	30
14	48	Ž	37	Ne		Ano	60
15	48	M	39	Ne		Ano	20
16	48	M	44	Ne		Ano	20
17	48	M	29	Ano	8	Ne	10
18	36	Ž	40	Ne		Ne	5
19	38	Ž	36	Ne		Ne	10
20	38	Ž	21	Ne		Ne	20
21	48	M	51	Ne		Ne	15
22	47	M	32	Ano	15	Ne	10
23	48	M	28	Ne		Ano	15
24	45	Ž	30	Ne		Ne	42
25	35	Ž	59	Ne		Ne	20
26	48	Ž	47	Ne		Ano	30
27	38	Ž	23	Ne		Ano	15
28	38	Ž	43	Ne		Ne	20
29	48	Ž	40	Ne		Ne	5
30	38	Ž	37	Ne		Ano	45
31	38	M	19	Ne		Ne	15
32	48	Ž	40	Ano	3	Ne	5
33	14	Ž	43	Ne		Ne	15
34	48	Ž	20	Ne		Ne	15
35	48	Ž	25	Ne		Ano	10
36	38	M	42	Ne		Ne	25
37	36	Ž	46	Ne		Ne	10
38	38	M	47	Ne		Ne	40
39	38	M	37	Ne		Ne	10
40	46	M	53	Ne		Ne	20
41	46	M	41	Ne		Ne	15
42	48	Ž	33	Ne		Ne	45
43	48	M	27	Ne		Ano	20
44	14	Ž	33	Ne		Ne	45
45	38	Ž	34	Ne		Ne	15
46	38	Ž	33	Ne		Ne	15

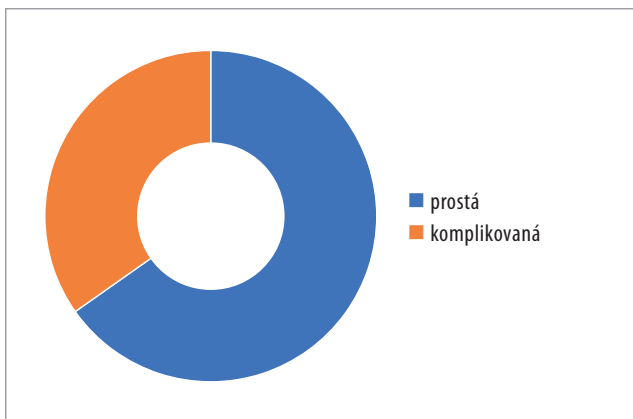
Tab. 1: Soubor pacientů. Tabulka zobrazuje soubor pacientů zařazených do studie.



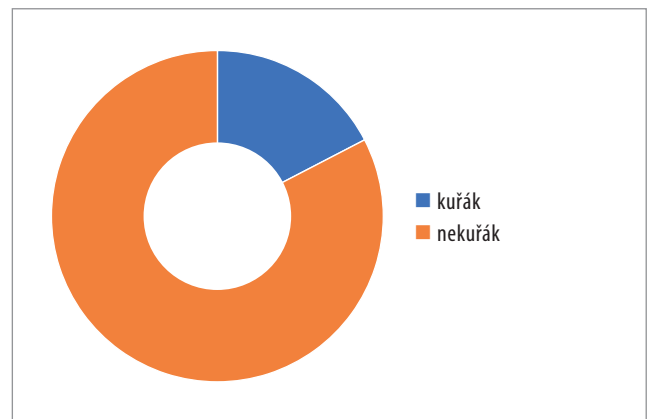
Graf 1: Věková distribuce pacientů



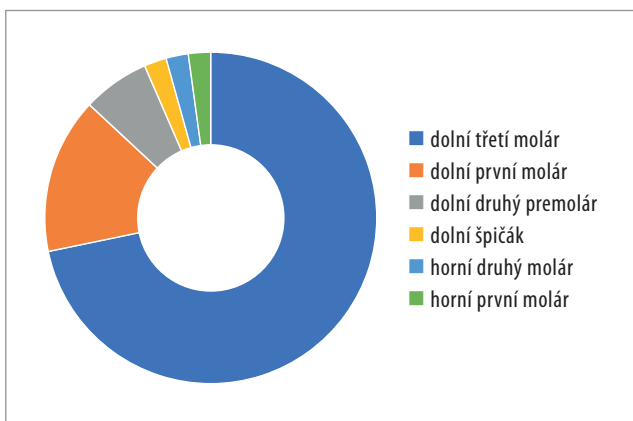
Graf 2: Pohlaví pacientů



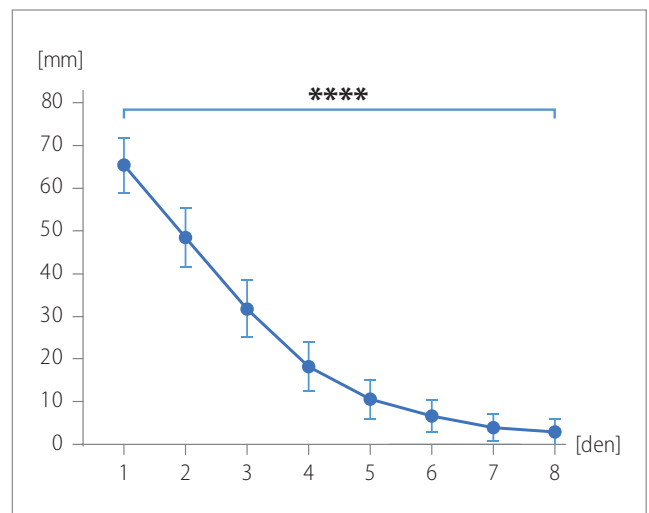
Graf 3: Typy extrakcí



Graf 4: Distribuce kuřáků a nekuřáků



Graf 5: Typy extrahovaných zubů



Graf 6: Průměrná hodnota VAS. Hodnoty znázorňují průměrnou hodnotu VAS během 1. – 8. dne, chybové úsečky značí 95% interval spolehlivosti. Pokles mezi 1. a 8. dnem je statisticky významný (párový t-test); **** $p < 0,0001$.

hlásilo nepřetržitou bolest vyjádřenou dle VAS nad 20 mm i po 7 aplikacích testovaného preparátu (28, 22, 27, 40, 30, 40 mm VAS). Jejich léčba proto byla považována za neúspěšnou.

Ve skupině jedinců, u kterých došlo k poklesu VAS pod 20 mm, činil medián této doby 4 dny, s rozmezím 2–8 dnů. Průměrná hodnota VAS se snížila z iniciální hodnoty 65,5 mm s intervalem 95% spolehlivosti \pm 6,3 mm při první návštěvě, na hodnotu 3,1 mm s intervalem 95% spolehlivosti \pm 2,9 mm při poslední návštěvě, tzn. s rozdílem 62,4 mm s 95% intervalem spolehlivosti \pm 6,5 mm (**graf 6**). Celkově se jedná o pokles těchto hodnot o 95 %. Tato změna byla statisticky významná ($p < 0,0001$).

Pokud bychom porovnávali účinnost léčby mezi skupinou pacientů s diagnózou AO po extrakcích dolních třetích molárů (celkem 33 pacientů) a skupinou pacientů s diagnózou AO po extrakcích ostatních zubů, tak by byla úspěšnost léčby u pacientů po extrakcích dolních třetích molárů po 4 dnech 75 % a po 7 dnech celkem 96,9 %, tzn. že byla účinnost terapie preparátem s kyselinou hyaluronovou o málo vyšší, v porovnání s pacienty po extrakcích ostatních zubů.

Rozdíl v rychlosti hojení slizničního krytu u extrakčních ran kuřáků a nekuřáků a extrakčních ran po různých extrahovaných zubech jsme nepozorovali. Během léčby byli pacienti cíleně dotazováni na možné nepříjemné pocity v ústech ve smyslu např. pálení, pachuti a suchosti v ústech a dle jejich vyjádření nebyl zaznamenán žádný nežádoucí účinek plynoucí z podání testovaného preparátu.

DISKUZE

Jednotný postup v léčbě suchého lůžka v současnosti neexistuje. Léčba suchého lůžka je v současné době cílena zejména na mírnění bolesti, nikoli na urychlení hojení extrakční rány. Většina léčebných protokolů a doporučených preparátů je založena jen na empirii, klinických zkušenostech, avšak bez podpory klinických výzkumů. Některé preparáty jsou založeny na sloučeninách přírodního původu, jejichž účinné látky nejsou přesně identifikovány a jejichž terapeutické účinky nejsou přesně dokumentovány. Mnoho léčebných protokolů zahrnuje i látky, jejichž použití je pro všeobecné lékařství zakázáno [25]. U většiny stávajících postupů a použitelných preparátů se tak setkáváme s více či méně závažnými negativy.

Ideální preparát pro léčbu AO by měl být plně vstřebatelný, dobře by měl překrýt prázdné zubní lůžko, eliminovat mikrobiální infekci, zmírnit bolest a napomoci procesu hojení.

Použití lokálně aplikovaných antibiotik k léčbě AO zůstává kontroverzní záležitostí. Ačkoli antibiotika poskytují dobré antimikrobiální účinky v extrakční ráně, jsou postupně uvolňována do slin a s nimi

spolknuta. To vede k absorpci nízkých dávek antibiotika, jehož sérová koncentrace zdaleka nedosahuje minimální inhibiční koncentrace. To vede k selekci rezistentních bakteriálních kmenů [1].

Studie Butlera et al. uvádí snížení výskytu AO o 50 % při peroperačním výplachu prázdného zubního lůžka fyziologickým roztokem [13].

Na některých domácích pracovištích dodnes spočívá léčba suchého lůžka ve výplachu extrakční rány 3% roztokem peroxidu vodíku, následně inzercí mulového drénu s Chlumského roztokem a nahříváním postižené krajiny suchým teplem (soluxem) po dobu 10–15 minut. Poté je mulový drén z lůžka odstraněn a do extrakční rány je aplikována tzv. „plombáž“, již je tuhnoucí zinkoxideugenolová pasta sloužící primárně k otiskování bezzubých čelistí.

Chlumského roztok je pojmenován po českém ortopedovi V. Chlumském. V minulosti byl využíván převážně k dezinfekci chirurgických nástrojů. Jedná se o eutektickou směs 57,5% – 62,5% kafru rozpuštěného v 28,5 – 31,5% fenolu v 96% etanolu. Tyto látky jsou zastoupeny ve vzájemném poměru 6 : 3 : 1 [26]. Fenol, chemickým názvem hydroxybenzen, je toxická krystalická látka dehtového zápachu. Má dezinfekční, ale také leptavý účinek na kůži a na sliznici [27]. Jako antiseptikum a dezinficiens je používán od dob J. Listera. Po náhodném požití je rychle vstřebáván do krevního oběhu a metabolizován v játrech, ledvinách a v plicích [28]. Mezi projevy jeho systémové toxicity patří závrať, bolesti hlavy, hypotenze, srdeční arytmie, v pozdějších fázích intoxikace dochází k celkovému útlumu, bezvědomí a smrti [29]. Kafr, chemicky 1,7,7-trimethylbicyklo[2.2.1]heptan-2-on, je přírodní látka získávaná původně rafinací ze dřeva skořicovníku kafrového, pocházejícího z jihovýchodní Asie. Lze jej však syntetizovat. Vykazuje mírný protizánětlivý, antiseptický a anestetický účinek, při vyšších dávkách působí toxicky [30].

Kaya et al. ve své studii analyzovala účinnost čtyř různých metod léčby AO, jimiž byla kyretáž extrakční rány a výplach fyziologickým roztokem, kyretáž s výplachem fyziologickým roztokem a aplikací preparátu Alveogyl (Septodont, Saint-Maur-des-Fosses, Francie), kyretáž s výplachem lůžka fyziologickým roztokem a aplikací preparátu SaliCept Patch (Carlington Laboratories, Irving, USA), čtvrtá skupina byla léčena laserovou terapií (LLLT, Lambda Laser Products, Vicenza, Itálie) [31]. Autoři studie došli k závěru, že laserová terapie vykazovala úspěšnost po 3 dnech léčby v celkem 73 % případech a fungovala lépe než SaliCept (úspěšnost léčby po 3 dnech 7,7 %) a Alveogyl (úspěšnost léčby po 3 dnech 19 %). Po 7 dnech léčby byla léčba LLLT úspěšná ve 100 % případů, léčba Alveogylem v 84,6 % případů a léčba SaliCeptem měla 73% úspěšnost. Terapie SaliCeptem a Alveogylem však poskytovala rychlejší úlevu od bolesti než pouhá kyretáž s výplachem rány fyziologickým roztokem.

Mazánek a kolektiv ve své studii porovnávali účinek léčby pomocí lokálního působení ozonové vody o koncentracích 6 a 10 mg/l na extrakční ránu oproti klasické konvenční léčbě, kdy bylo lůžko po extrakci nejprve vypláchnuto 3% roztokem peroxidu vodíku a poté byla do lůžka aplikována tamponáda s Framykoinem a Benzokainem a terapie trvala 9 dní, zatímco při použití ozonové vody bylo prokázáno zkrácení celkové doby léčby na 3–4 dny v celkem 98 % případů [32, 33].

V současné době v našich domácích podmínkách spočívá léčba suchého lůžka nejčastěji v aplikaci přípravku Alveogyl (Septodont, Saint-Maur-des-Fosses, Francie), v němž jsou hlavními účinnými látkami lidokain a eugenol. Lidokain, chemicky 2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylfenyl)acetamid, je široce používané lokální anestetikum a také antiarytmikum amidového typu, které působí rychle a kvalitně anesteticky. Eugenol, derivát metoxyfenolu neboli guajakolu, chemicky 2-methoxy-4-(prop-2-en-1-yl)fenol, je olejovitá látka přírodního původu, extrahovaná z esenciálních olejů z hřebíčku, muškátového oříšku, vavřínu a skořice. Působí mírně antisepticky a analgeticky, zpomaluje však proces hojení rány a může vyvolávat alergické reakce s různě závažnými klinickými projevy. Ve vyšších koncentracích působí toxicky [34]. Součástí přípravku je ještě látka zvaná penghawar djambi, vláknitá, chmýřitá látka rostlinného původu získávaná z oddenků stromovité tropické kapradiny *Cibotium barometz*, která má tendenci přetrvávat v místě poranění a někdy se dokonce začleňuje do nově vytvořené kosti [35, 36].

Kyselina hyaluronová (KH) je glykosaminoglykan neboli mukopolysacharid, který sestává z disacharidových jednotek složených z kyseliny D-glukuronové a D-N-acetylglukosaminu. Dlouhé řetězce KH jsou v lidském organismu hlavními významnými složkami synoviální tekutiny, kůže, sliznice, chrupavky a extracelulární matrix. Zajišťují pružnost tkání, podporu buněčné proliferace a migrace a slouží jako lubrikant. V tkáni poškozené traumatem nebo infekcí se KH podílí na rozvoji a modulaci zánětlivé reakce, buněčné migraci, angiogenezi a přispívá k hojení rány [37, 38]. Syntézu KH v první fázi hojení podporuje působení IL-8, TNF- α a přítomnost bakteriálních produktů typu polysacharidů [39]. Interakcí s CD44⁺ lymfocyty dochází k jejich aktivaci a vyvolání zánětlivé odezvy [40]. Ve fázi vzniku granulační tkáně KH vychytává volné kyslíkové radikály a snižuje tak oxidační stres [39].

Oktenidin dihydrochlorid (OCT), chemicky N-octyl-1-[10-(4-octyliminopyridin-1-yl)decyl]pyridin-4-imin dihydrochlorid, kationický detergent odvozený od pyrimidinu, má velice dobré antibakteriální, antimykotické a antivirové účinky. Je proto používán v současnosti stále častěji jako kožní a slizniční antiseptikum [41, 42]. Podle Dogana et al. vykazuje lepší výsledky než jiná současná antiseptika použitelná

v dutině ústní [43]. Jeho hlavní výhodou je působení na široké spektrum mikroorganismů, rychlý nástup účinku s přetrvávajícím antimikrobiálním efektem, nemožnost vývoje mikrobiální rezistence a systémových vedlejších účinků. Je bezpečný i pro děti a těhotné ženy [43, 44]. Preparát s kyselinou hyaluronovou vedl k vyléčení za 4 dny v 71,7 %, za 7 dní v 87 % případů, což je menší úspěšnost léčby, než ve své studii uvádí Mazánek, kde uvádí účinnost léčby po 3–4 dnech v 98 % případů. Studovaný preparát však vykazuje vyšší účinnost léčby (87 %) po 7 dnech v porovnání s Alveogylem (84,6 %) a SaliCeptem (73 %) a navíc se v případě kyseliny hyaluronové jedná o látku tělu vlastní.

ZÁVĚR

Naše kohortní studie testovala nový dentální léčebný přípravek založený na kombinaci kyseliny hyaluronové a oktenidinu. KH zajišťuje mechanickou výplň extrakční rány, indukuje proces hojení a slouží jako nosič pro oktenidin, který poskytuje kvalitní antimikrobiální účinek.

Hlavními parametry pro hodnocení efektivity léčby byly sledování dynamiky bolesti a rychlost hojení extrakční rány. Celkem 71,7 % pacientů uvádělo výrazný ústup bolesti pod 20 mm VAS po čtvrtém dni léčby. Během doby trvání studie jsme nezaznamenali žádný vedlejší účinek léčby.

Relativní nevýhodou zůstává potřeba opakované, každodenní aplikace léčebného přípravku, což ovšem platí i pro naprostou většinu jiných léčebných postupů.

Určitým nedostatkem studie, již jsou si autoři tohoto sdělení vědomi, je absence kontrolní skupiny. Hlavním důvodem nevytvoření kontrolní skupiny je velké množství velmi rozdílných postupů užívaných pro léčbu suchého lůžka. Toto se ukázalo jako problém již v době plánování studie, kdy jednotlivá pracoviště zařazená do studie používala rozdílné protokoly, a tudíž by i kontrolní skupina byla značně heterogenní. Autoři tak neměli možnost použít všeobecně akceptovanou metodu léčby suchého lůžka. Jako alternativu k vlastní negativní kontrole jsme tak čerpali data ze světových publikací a porovnávali naše výsledky s ostatními studiemi. Avšak při porovnání se studiemi jiných autorů je patrné, že léčba testovaným preparátem vedla k rychlejší úlevě od bolesti, než tomu bylo při použití prostého výplachu rány fyziologickým roztokem či při aplikaci recentních komerčních produktů Alveogyl a SaliCept.

Jednotný postup v léčbě AO v současnosti neexistuje. Terapie zůstává cílena na zvládnutí bolestivosti a podporu hojení. Naše studie, jejímž cílem bylo zejména posouzení bezpečnosti použití léčebného přípravku s obsahem KH a OCT při léčbě alveolární ostitivity, prokázala, že testovaný přípravek splňuje kritéria požadovaná pro lokální léčbu suchého lůžka.

Studii nebyla zjištěna žádná zdravotní rizika spojená s použitím testovaného materiálu. Výsledky naznačily, že lyofilizovanou KH kombinovanou s OCT lze použít k léčbě AO. Kromě dlouhodobé stability testovaný preparát splňuje všechny požadavky kladené na přípravky použitelné k lokální léčbě AO, tzn. jeví schopnost působit antisepticky, adherovat ke sliznici, obturovat extrakční ránu, kompletně se vstřebávat, působit analgeticky a nevyvolávat alergické reakce.

Testovaný dentální preparát na bázi hyaluronanu a oktenidinu je chráněn užitným vzorem č. CZ 28634 U1. Poděkování MDDr. Janu Schmidtovi za pomoc při statistickém zpracování dat.

Finanční zdroje:

Podpořeno programem PROGRES Q40/06 Zkoumaný zdravotnický prostředek byl k výše uvedenému studii poskytnut zdarma firmou Contipro, a. s., Dolní Dobrouč, Česká republika.

Literatura

- Blum I.** Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 31(3): 309 – 17.
- Vezeau PJ.** Dental extraction wound management: medicating postextraction sockets. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000; 58(5): 531 – 537.
- Field EA, Speechley JA, Rotter E, Scott J.** Dry socket incidence compared after a 12 year interval. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1985; 23(6): 419 – 427.
- Huebsch RF.** Clinical and histological study of alveolar osteitis. *J Oral Surg. (Chic.)* 1958; 16(6): 473 – 482.
- Crawford J.** Dry socket. *J Dent Cosmos.* 1896; 38: 929.
- MacGregor AJ.** Aetiology of dry socket: a clinical investigation. *Br J Oral Surg.* 1968; 6(1): 49 – 58.
- Turner PS.** A clinical study of "dry socket". *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1982; 11(4): 226 – 231.
- Krogh HW.** Incidence of dry socket. *J Dent Cosmos.* 1937; 24(11): 1829 – 1836.
- Heasman P, Jacobs D.** A clinical investigation into the incidence of dry socket. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1984; 22(2): 115 – 122.
- Swanson A.** Reducing the incidence of dry socket: a clinical appraisal. *J Can Dent Assoc.* 1966; 32(1): 25.
- Alling C, Kerr D.** Post-extraction osteomyelitic syndrome. *Dent Clin N Am.* 1959; 2: 621.
- Birn H.** Etiology and pathogenesis of fibrinolytic alveolitis ("dry socket"). *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1973; 2(5): 211 – 263.
- Sweet JB, Butler DP.** Increased incidence of postoperative localized osteitis in mandibular third molar surgery associated with patients using oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 1977; 127(5): 518 – 519.
- Sweet JB, Butler DP.** The relationship of smoking to localized osteitis. *J Oral Surg.* 1979; 37(10): 732 – 735.
- Nusair YM, Younis MH.** Prevalence, clinical picture, and risk factors of dry socket in a Jordanian dental teaching center. *J Contemp Dent Pract.* 2007; 8(3): 53 – 63.
- Kolokythas A, Olech E, Miloro M.** Alveolar osteitis: a comprehensive review of concepts and controversies. *Int J Dent.* 2010; 2010: 249073.
- Larsen PE.** Alveolar osteitis after surgical removal of impacted mandibular third molars: Identification of the patient at risk. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 1992; 73(4): 393 – 397.
- Nitzan D.** On the genesis of "dry socket". *J Oral Maxillofac Surg.* 1983; 41(11): 706 – 710.
- Sisk AL, Hammer WB, Shelton DW, Joy ED, Jr.** Complications following removal of impacted third molars: the role of the experience of the surgeon. *J Oral Maxillofac Surg.* 1986; 44(11): 855 – 859.
- Catellani JE, Harvey S, Erickson SH, Cherkin D.** Effect of oral contraceptive cycle on dry socket (localized alveolar osteitis). *J Am Dent Assoc.* 1980; 101(5): 777.
- Meechan JG, Macgregor ID, Rogers SN, et al.** The effect of smoking on immediate post-extraction socket filling with blood and on the incidence of painful socket. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1988; 26(5): 402 – 409.
- Buller DP, Sweet JB.** Effect of lavage on the incidence of localized osteitis in mandibular third molar extraction sites. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977; 44(1): 14 – 20.
- Gardner BS.** Postoperative considerations regarding extraction of teeth. *J Am. Dent. Assoc.* 1929; 16(2): 235 – 42.
- Ren YF, Malmstrom HS.** Effectiveness of antibiotic prophylaxis in third molar surgery: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65(10): 1909 – 1921.
- Alexander RE.** Dental extraction wound management: a case against medicating postextraction sockets. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000; 58(5): 538 – 551.
- Enostrom B, Spångberg L.** Studies on root canal medicaments I. Cytotoxic effect of root canal antiseptics. *Acta Odontol Scand.* 1967; 25(1): 77 – 84.
- Horch R, Spilker G, Stark G.** Phenol burns and intoxications. *Burns.* 1994; 20(1): 45 – 50.
- Cassidy MK, Houston JB.** In vivo capacity of hepatic and extrahepatic enzymes to conjugate phenol. *Drug Metab Dispos.* 1984; 12(5): 619 – 624.
- Bruce RM, Santodonato J, Neal MW.** Summary review of the health effects associated with phenol. *Toxicol Ind Health.* 1987; 3(4): 535 – 568.
- Love JN, Sammon M, Smereck J.** Are one or two dangerous? Camphor exposure in toddlers. *J Emergen Med.* 2004; 27(1): 49 – 54.
- Kaya GS, Yapıcı G, Savas Z, Gungormus M.** Comparison of alvogyl, SaliCept patch, and low-level laser therapy in the management of alveolar osteitis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69(6): 1571 – 1577.
- Mazánek J, Hubálková H, Staňková H, et al.** Poextrakční zánět zubního lůžka a délka hojení závislá na druhu léčby Část druhá: Léčba za pomoci ozónované vody. *Čes stomatol Prakt zubní lék.* 2011; 111(3): 55 – 60.
- Mazánek J, Hubálková H, Staňková H, et al.** Poextrakční zánět zubního lůžka a délka hojení závislá na druhu léčby Část druhá: Léčba za pomoci ozónované vody. *Čes stomatol Prakt zubní lék.* 2016; 116(4): 96 – 101.
- Markowitz K, Moynihan M, Liu M, Kim S.** Biologic properties of eugenol and zinc oxide-eugenol: a clinically oriented review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992; 73(6): 729 – 737.
- Summers L, Matz L.** Extraction wound sockets. Histological changes and paste packs – a trial. *Br Dent J.* 1976; 141(12): 377.
- Syrjänen SM, Syrjänen K.** Influence of Alvogyl on the healing of extraction wound in man. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1979; 8(1): 22 – 30.
- Matou-Nasri S, Gaffney J, Kumar S, Slevin M.** Oligosaccharides of hyaluronan induce angiogenesis through distinct CD44 and RHAMM-mediated signalling pathways involving Cdc2 and γ -adducin. *Int J Oncol.* 2009; 35(4): 761 – 773.
- Longaker MT, Chiu ES, Adzick NS, et al.** Studies in fetal wound healing. V. A prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound fluid. *Ann Surg.* 1991; 213(4): 292 – 296.
- Chen WJ.** Functions of hyaluronan in wound repair. In: Chen WJ. *Hyaluronan.* Cambridge: Woodhead Publishing; 2002, 147 – 156.
- Jordan AR, Racine RR, Hennig MJ, Lokeshwar VB.** The Role of CD44 in Disease Pathophysiology and Targeted Treatment. *Front Immunol.* 2015; 6: 182.
- Koburger T, Hübner N-O, Braun M, Siebert J, Kramer A.** Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(8): 1712 – 1719.
- Hübner N-O, Siebert J, Kramer A.** Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds. *Skin Pharmacol Physiol.* 2010; 23(5): 244 – 258.
- Dogan AA, Cetin ES, Hüseyin E, Adiloglu AK.** Microbiological evaluation of octenidine dihydrochloride mouth rinse after 5 days' use in orthodontic patients. *Angle Orthod.* 2009; 79(4): 766 – 772.
- Briese V, Neumann G, Waldschläger J, et al.** Efficacy and tolerability of a local acting antiseptic agent in the treatment of vaginal dysbiosis during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 283(3): 585 – 590.