

## Zhodnocení antibakteriálního efektu chlorhexidinové (CHX) ústní vody se systémem proti zbarvování (ADS – anti-discolorationsystem) a bez něho ve srovnání s placebem během experimentálně navozené gingivitidy

Wen Li, Ren Emily Wang, Martin Finger, Niklaus P. Lang

**Úvod:** Chlorhexidin je neefektivnější antiseptická ústní voda současnosti. Její nevýhodou je vedlejší efekt zbarvení zubů a nepříjemné chuti. Nový produkt na trhu slibuje omezení těchto nežádoucích účinků bez narušení antiseptických vlastností chlorhexidinu. Jedná se o 0,12% chlorhexidin se systémem proti zbarvování (ADS). Cílem tohoto klinického výzkumu založeného na modelu experimentální gingivitidy bylo zhodnotit efektivitu chlorhexidinu s ADS v prevenci skvrn, akumulace plaku a výskytu gingivitidy. **Materiál a metody:** Tato dvojité slepá paralelní randomizovaná a kontrolovaná studie byla provedena na 26 studentech zubního lékařství (ve věku 18–20 let) se zdravým parodontem. Po přípravné fázi (3 týdny) profesionální profylaxe a optimálního čištění kartáčkem byli účastníci náhodně rozřazeni do tří skupin: skupina P (Placebo), skupina T1 (0,12% Chlorhexidin bez ADS) a skupina T2 (0,12% Chlorhexidin s ADS). Během 3týdenní doby experimentu byla zastavena mechanická orální hygiena. Účastníci byli požádáni, aby dvakrát denně vyplachovali 10 ml přiřazeného roztoku. O příslušnosti ke skupinám nevěděli ani účastníci, ani hodnotitelé experimentu.

V den 0, 7, 14 a 21 byly vyšetřeny následující klinické parametry: index diskolorace (DI), index plaku (PII) a gingivální index (GI). **Výsledky:** Všech 26 účastníků dokončilo experiment s dobrou kompliancí. Na začátku experimentu nebyl mezi testovanými skupinami pozorován významný rozdíl v žádném parametru. V průběhu studie nebyl významný rozdíl mezi průměrnými hodnotami DI, PII nebo GI mezi skupinami T2 a P. Naopak byl pozorován významný rozdíl v průměrné hodnotě DI mezi skupinou T2 a T1 měřeného 14. den ( $0.19 \pm 0.15$  vs.  $0.87 \pm 0.56$ ,  $p=0.007$ ) a 21. den ( $0.21 \pm 0.17$  vs.  $1.13 \pm 0.59$ ,  $p=0.001$ ). Významný rozdíl byl také nalezen v průměrné hodnotě PII mezi skupinami T2 a T1 7. den ( $0.89 \pm 0.40$  vs.  $0.13 \pm 0.09$ ,  $p<0.001$ ), 14. den ( $1.32 \pm 0.46$  vs.  $0.25 \pm 0.12$ ,  $p<0.001$ ) a 21. den ( $1.45 \pm 0.39$  vs.  $0.25 \pm 0.19$ ,  $p<0.001$ ). **Závěr:** Chlorhexidin s ADS se zdá být účinný v prevenci vzniku skvrn na zubech. Schopnost této ústní vody předejít hromadění plaku a gingivitidě byla však značně snížena přítomností ADS. Ve skutečnosti chlorhexidinová ústní voda s ADS se v udržení orální hygieny a prevenci gingivitidy ukázala stejně účinná jako čistá voda.

Chlorhexidin, často používaný i v chirurgické medicíně, je v dnešní době nejúčinnější látkou zamezující tvorbě plaku. Løe a Schiott poprvé zkoumali jeho použití v zubním lékařství v roce 1970. Jejich studie ukázala, že vyplachování úst 10 ml 0,2% roztoku chlorhexidin glukonátu po dobu 60 vteřin dvakrát denně při vynechání mechanického čištění zubů inhibovala tvorbu plaku a výskyt gingivitidy.<sup>1</sup> Později se chlorhexidin stal nejzkoumanější látkou zubního lékařství.<sup>2</sup> Schopnost chlorhexidinu (CHX) inhibovat tvorbu plaku byla porovnávána se schopnostmi dalších terapeuticky používaných látek jako  $H_2O_2$  modelem experimentálně navozené gingivitidy.<sup>3</sup> Mikrobiologická studie ukázala, že 0,12% CHX je skvělou širokospektrou antibakteriální látkou, která snížila výskyt fakultativně anaerobních i anaerobních mikrobů v plaku. Jeho antimikrobiální účinek vychází z chemické struktury bisbiguanidu se silnou kationovou zásadou, která se aktivuje v přítomnosti aniontů. Místní použití ani případná ingesce nevyvolávají systémovou toxickou reakci.<sup>4</sup> Ani při

dlouhodobém používání nedochází k bakteriální rezistenci ani k superinfekcím houbami, kvasinkami nebo viry. Nicméně byly okamžitě pozorovány dva nežádoucí účinky – povrchové zbarvení zubů a změna vnímání chutí. To může snižovat komplianci pacientů z estetických důvodů.<sup>5</sup> Byl představen mechanismus zbarvování zubů, který předpokládá uvolnění parachloranilinu během degradace chlorhexidinu, což je katalyzátor Maillardovy reakce, denaturace proteinů s obsahem síry a precipitace chromogenů ze stravy na bázi aniontů. Hefti a Huber studovali v roce 1987 efekt na časnou tvorbu plaku, gingivitidu a počet bakterií ve slině při vyplachování ústními vodami obsahujícími hexetidin/zinek (HZA), aminofluorid/cín (ASF) a chlorhexidin (CHX).<sup>6</sup> Zjistili, že HZA a CHX téměř kompletně inhibují akumulaci plaku a vznik gingivitidy. ASF byl méně efektivní, ale proti kontrolní skupině stále výrazně snižoval tvorbu plaku. Zajímavé je, že vyplachováním aktivními roztoky této studie docházelo

k tvorbě žlutohnědých skvrn. Tento vedlejší účinek je dobře známý a nejspíše jej lze přisuzovat kationové struktuře antiseptik.<sup>7</sup> Tudíž můžeme předpokládat, že tvorba skvrn je nevyhnutelný efekt účinných antiseptických roztoků.

Hofer a Meier (2011) zhodnotili redukcii biofilmu a efekt zabarvování nového roztoku 0,05% chlorhexidin diglukonátu s obsahem přídatných esenciálních olejů a alkoholu.<sup>10</sup> Výsledky ukázaly, že zkoumaný roztok vykazoval sníženou antibakteriální aktivitu, které ale odpovídalo i nižší zabarvování. V nedávné době se dostal na trh produkt chlorhexidinového roztoku se systémem proti zabarvování (anti-discoloration systém – ADS). Byla provedena slepá srovnávací studie efektivity 0,2% chlorhexidinu s ADS.<sup>11</sup> V době experimentu se účastníci věnovali své obvyklé hygienické rutině a zároveň vyplachovali 0,2% CHX nebo 0,2% CHX s ADS. Samotné hygienické návyky subjektů mohou samozřejmě ovlivňovat akumulaci plaku. Přes statisticky významný účinek CHX s ADS lze o jeho schopnosti v prevenci tvorby plaku výrazně pochybovat.

Cortellini a spol. (2008) hodnotili nežádoucí účinky, zejména zabarvování zubů, spolupráci pacienta a účinnost 0,2% CHX s ADS a bez něj v užití po lalokových parodontologických výkonech.<sup>12</sup> Tato studie byla provedena na 48 po sobě následujících pacientech v době 2 týdnů. Po operaci byli pacienti instruováni jeden týden vyplachovat dvakrát denně s testovaným, nebo kontrolním roztokem CHX při současném zastavení používání klasického a mezizubního kartáčku v místech operace. Po prvním týdnu byly pacientům odstraněny stehy a poskytnuta celková profylaxe a byly zaměněny roztoky za opačné. Byly zaznamenány hodnoty zabarvení v prvním a druhém týdnu, stav gingivy v místě chirurgického výkonu a pacientovy poznámky k oběma ústním vodám. Klinické hodnocení gingivy zahrnovalo zhodnocení stupně gingiválního zánětu, přítomnost zánětu v okolí stehů, otok gingivy a přítomnost granulačních tkání. Všechna sledování byla hodnocena na stejné stupnici (0 = nepřítomné, 1 = přítomné). Výsledky ukázaly, že CHX s ADS způsobil nižší pigmentaci a byl stejně účinný jako CHX bez ADS, co se týče snížení známek zánětu gingivy v brzké fázi hojení operační rány. Tým zhodnotil, že použití CHX s ADS by mohlo být přínosné u pacientů s nižší kompliancí k užívání CHX ústních vod.

Později Guggenheim & Meier (2011) porovnali antimikrobiální působení chlorhexidinových výplachů dostupných ve Švýcarsku s použitím studijního curyšského biofilmového modelu.<sup>13</sup> Byl použit i 0,2% a 0,12% CHX s ADS. Zjistili, že všechny roztoky s obsahem CHX snižují počet mikroorganismů obsažených v biofilmu. CHX roztoky s ADS a bez něj spadaly do rozdílných skupin účinnosti. Dva použité CHX roztoky s ADS snížily dekadický logaritmus celkového počtu CFU o 3 jednotky, což se zdá dostatečné z hlediska dlouhodobé profylaxe. Kontrolní roztok CHX snížil dekadický logaritmus počtu CFU o 7 jednotek. Tyto ústní vody jsou však určeny ke krátkodobému terapeutickému použití a je třeba brát zřetel na jejich vedlejší účinky. Stále se ještě nepodařilo vytvořit produkt CHX s ADS (antidiskoloračním systémem) bez současného snížení antimikrobiálního účinku.

Lze konstatovat, že existuje rozdílnost názorů na klinickou účinnost roztoků CHX s ADS, tudíž se klinické zhodnocení těchto produktů jeví jako nezbytné. V rámci této studie byl po dobu 21 dnů použit model experimentálně navozené gingivitidy, který je zavedenou neinvazivní metodou k hodnocení vzniku zánětu a jeho důsledků jakožto odpovědi na akumulaci bakterií.<sup>14</sup> Design studie umožňuje velmi dobře kontrolovat výsledky po dobu 35 dní. V současné době neexistuje přesnější model klinické studie, který by umožňoval

zkoumat medikamenty nebo chemické sloučeniny ovlivňující hromadění plaku a vznik gingiválního zánětu. Cílem této RCCT je zhodnotit hypotézu předpokládající nepřítomnost významných rozdílů v hodnotách klinických parametrů sledovaných u experimentální gingivitidy navozené v celých ústech u testovaných subjektů po dobu 3 týdnů. Sledovaní pacienti používali 0,12% CHX ústní vodu s ADS, nebo bez ADS ve srovnání s kontrolní skupinou odpovídající věkem a pohlavím, která vyplachovala placebem (voda s přidavkem specifické chuti).

## MATERIÁLY A METODY

Tato dvojitě slepá paralelní randomizovaná a kontrolovaná studie (RCCT – randomized controlled clinical trial) byla provedena na 26 studentech zubního lékařství (ve věku 18–20 let) se zdravým parodontem. Účastníci byli vybráni z Prince Philip Dental Hospital (Fakulta zubního lékařství Univerzity v HongKongu) v rámci odpovědi na inzerát a byli řádně informováni o účelu, rizicích a přínosu studie. Informované souhlasy byly podepsány před začátkem studie. Studie získala povolení od Etické komise University HongKongu a vedení nemocnice Hong Kong West Cluster (UW 11–417). Kritéria výběru účastníků do studie: nekuřák bez celkových onemocnění; nejméně 24 zubů ve funkci, vyjma třetích molárů; bez přítomnosti kazů; absence použití antibiotik alespoň 3 měsíce před zahájením studie; klinicky potvrzený zdravý parodont se sondáží chobotů nepřesahující 4 mm bez BOP. Před zahájením studie byli všichni zájemci vyšetřeni dle těchto kritérií. Po 3 týdnech přípravné profylaktické fáze bylo skóre plaku a gingivitidy u účastníků nula. Účastníci byli poté požádáni, aby zanechali mechanického čištění zubů, dle modelu navození experimentální gingivitidy.<sup>14</sup> Po tomto období byli účastníci náhodně rozřazeni do tří skupin a vyplachovali dvakrát denně 10 ml přiřazené ústní vody: skupina P si vyplachovala roztokem placebo (ochucená čistá voda), skupina T1 0,12% CHX a skupina T2 0,12% CHX s ADS (Curasept ADS 212). Vyplachování probíhalo přímo v zubní ordinaci po dobu 60 vteřin roztokem, který každému účastníkovi připravila zubní asistentka, která nebyla s účelem studie seznámena. Lahve s roztoky nebyly označeny, tudíž účastníci ani asistentky nevěděli o příslušnosti k dané skupině.

Klinické hodnocení stavu chrupu od středních řezáků po druhé moláry bylo provedeno ve dny 0, 7, 14 a 21 u každého účastníka. Index diskolorace (DI) byl zaznamenán na třech místech zubu (mediálně, bukálně a distálně), jeho kritéria jsou uvedena v tabulce 1.<sup>15</sup> Indexy plaku a gingivitidy byly zaznamenány na 4 místech (mediálně, bukálně, distálně a lingválně) s využitím kritérií Plaque Index system (PII) (Silness & Loe 1964) a Gingival Index System (GI) (Loe & Silness 1963).<sup>16, 17</sup> Při každém vyšetření byly tyto hodnoty měřeny stejnou osobou, aby se předešlo výkyvům v hodnocení a v kalibraci.

Po skončení studie bylo obnoveno pravidelné mechanické odstraňování plaku účastníky, kteří byli po 2 týdnech vyšetřeni pro zajištění zdraví parodontu a zároveň jim bylo poskytnuto profesionální odstranění plaku a případných skvrn na zubech.

## STATISTICKÁ ANALÝZA

Experimentální model gingivitidy  $n = 8$  poskytl 80% jistotu k hodnocení rozdílu v průměru hodnot gingiválního indexu s hodnotami 0,2 mezi skupinami s – chybou 0,05 % a – chybou 20 %, se standardní odchylkou 0,1 odvozenou z předchozích

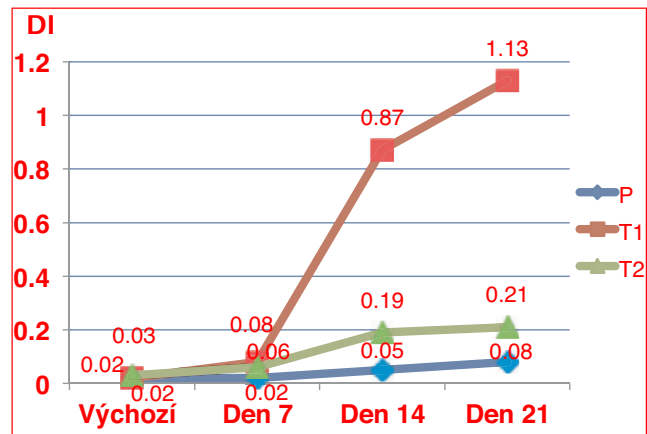
studií s modelem experimentálně navozené gingivitidy. Všechny statistické analýzy byly provedeny s použitím SPSS v.19 (spss inc. Chicago, IL, USA). Výsledné proměnné byly analyzovány nezávislými a párovanými t-testy. Byla provedena deskriptivní statistika a frekvenční analýza. Mezi skupinami byly provedeny nezávislé t-testy. Párované t-testy byly použity ke studiu časově oddělených rozdílů klinických parametrů v rámci jednotlivých skupin.

## VÝSLEDKY

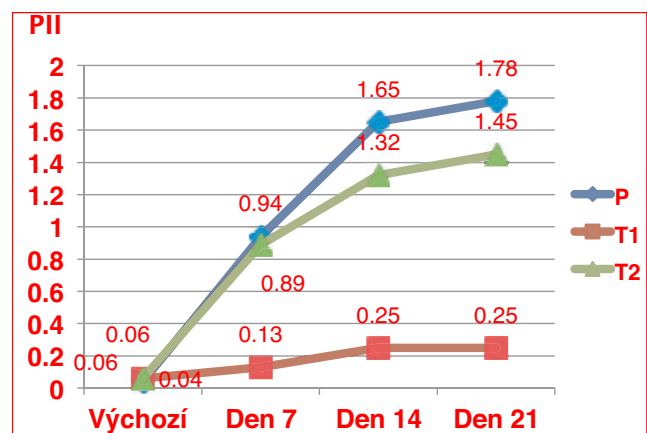
Všech 26 účastníků striktně dodržovalo výplachový protokol studie po dobu 3 týdnů, nikdo svoji účast neukončil. Po profylaxi a 3 týdnech optimální kontroly plaku (baseline) klinické parametry ukázaly nepřítomnost významného rozdílu mezi skupinami průměrných hodnot  $DI \leq 0.03$ ,  $GI \leq 0.06$ ,  $PII \leq 0.06$ .

Tabulka č. 2 ukazuje, že průměrná hodnota DI ve skupině P se v době experimentu neměnila. Naopak průměr DI v porovnání s baseline ve skupině T1 významně vzrostl ve dny 14 ( $p=0.002$ ) a 21 ( $p<0.001$ ). Také bylo zaznamenáno stálé zvyšování v průběhu experimentu – významný vzrůst mezi dny 14 a 7 ( $p=0.002$ ) a mezi dny 21 a 14 ( $p=0.049$ ). Ve skupině T2 také došlo k významnému zvýšení průměrné hodnoty DI od 14. dne ( $p=0.012$ ), avšak toto zvýšení bylo menší a nebylo dále zaznamenáno mezi 21. a 14. dnem. V průběhu celé studie nebyl pozorován v žádném měření významný rozdíl mezi hodnotami DI ve skupinách P a T2. Na druhou stranu se skupiny T2 a T1 významně lišily v průměrných hodnotách DI 14. den ( $0.19 \pm 0.15$  vs.  $0.87 \pm 0.56$ ,  $p=0.007$ ) a 21. den ( $0.21 \pm 0.17$  vs.  $1.13 \pm 0.59$ ,  $p=0.001$ ). Obr. 1 zobrazuje stálý průměr DI v průběhu experimentu ve skupině P. Naopak ve skupině T1 docházelo k výraznému zvýšení průměru DI od 14. dne, což je typické pro chlorhexidin, u kterého je tvorba skvrn na zubech známá. Ústní voda CHX s ADS by neměla zabarvovat zuby, což bylo také pozorováno během experimentu, průměrná hodnota DI se významně nelišila u ústní vody a placebo. Mírné zvýšení DI bylo sice u skupiny pozorováno ( $p=0.012$ ), avšak v porovnání se skupinou T1 je výrazně nižší.

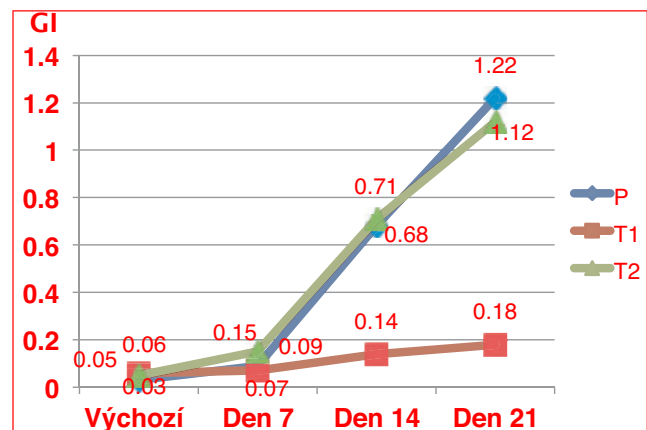
V tabulce č. 3 lze pozorovat, že průměrná hodnota PII ve skupinách P a T2 od počátku experimentu do 14. dne zřetelně vzrostla, ale ani v jedné z obou skupin nebylo pozorováno další zvýšení mezi dny 14 a 21. Ve výsledku nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl mezi těmito dvěma skupinami v hodnotě PII, což znamená, že ústní voda CHX s ADS selhala v prevenci akumulace plaku v době experimentu. Průměrná hodnota PII se od začátku experimentu do 14. dne významně zvýšila ve skupině T1, ale toto zvýšení je výrazně nižší než ve zbylých skupinách. Po celou dobu byl pozorován významný rozdíl mezi skupinami T1 a T2 ( $0.13 \pm 0.09$  vs.  $0.89 \pm 0.40$  7. den;  $0.25 \pm 0.12$  vs.  $1.32 \pm 0.46$  14. den, a  $0.25 \pm 0.19$  vs.  $1.45 \pm 0.39$  21. den,  $p<0.001$  pro všechny 3 intervaly). Obrázek č. 2 ukazuje výrazné zvýšení průměrné hodnoty PII u skupin P a T2, tento růst byl konstantní. Naopak u skupiny T1 zůstal po celou dobu velmi nízký. Tabulka č. 4 ukazuje, že v souvislosti s PII bylo pozorováno zvýšení průměru GI ve skupinách P a T2, bez významných rozdílů mezi těmito skupinami. Což znamená, že CHX s ADS neprokázal žádný přínosný efekt ani v prevenci gingivitidy. Ve skupině T1 došlo k mírnému zvýšení průměru GI 14. den ( $p=0.002$ ), ale to dále nepokračovalo. Významný rozdíl mezi průměry GI byl mezi skupinami T1 a T2 pozorován 14. den ( $0.14 \pm 0.10$  vs.  $0.71 \pm 0.39$ ,  $p=0.002$ ) a 21. den ( $0.18 \pm 0.19$  vs.  $1.12 \pm 0.41$ ,  $p<0.001$ ). Obrázek č. 3 také poukazuje na tento trend; zatímco průměrná hodnota GI ve skupinách P a T2 rostla, ve skupině T1 zůstala nízká.



Obr. 1 Změna průměrné hodnoty indexu diskolorace (DI) v čase ve třech skupinách.

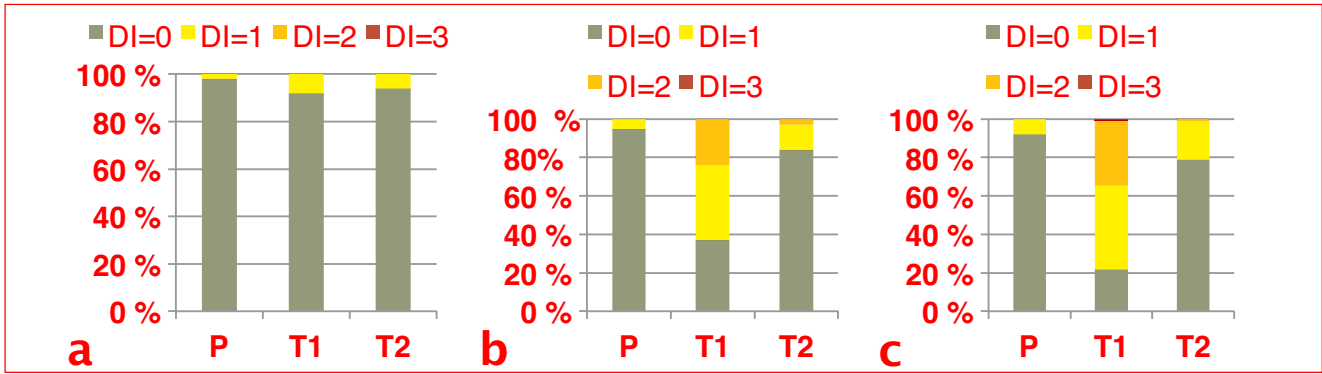


Obr. 2 Změna průměrné hodnoty indexu plaku (PII) v čase ve třech skupinách.

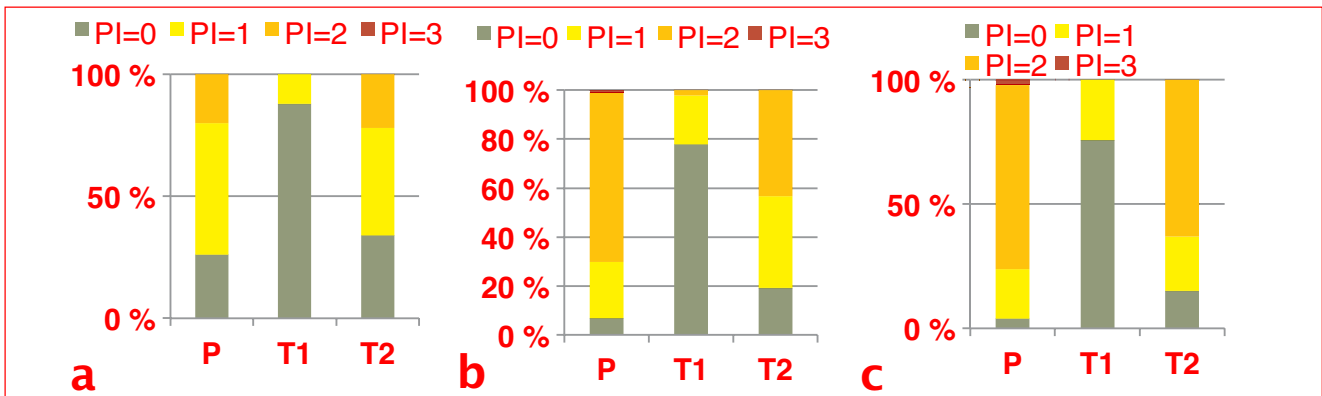


Obr. 3 Změna průměrné hodnoty gingiválního indexu (GI) v čase.

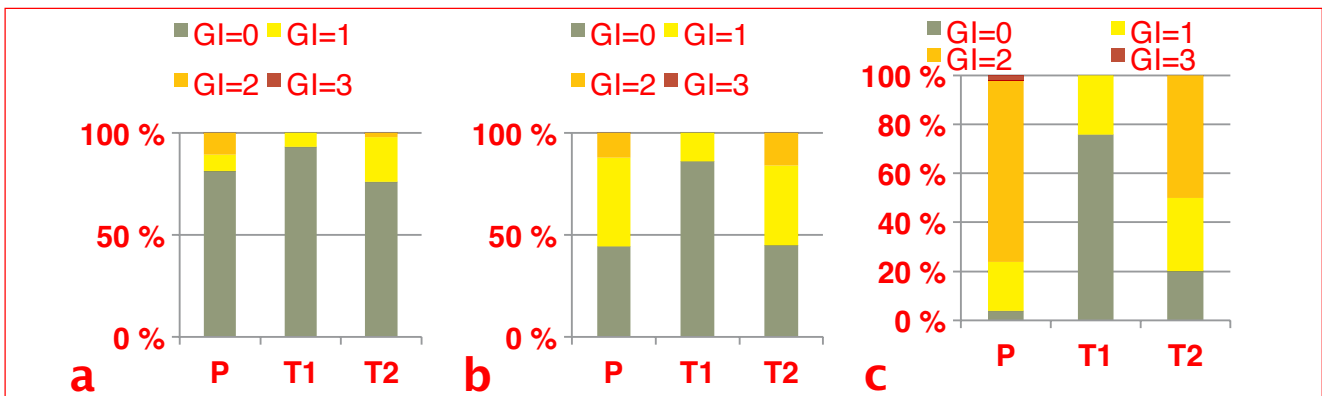
Obrázek č. 4 ukazuje rozdělení četností DI ve třech skupinách v čase. 7. den nebyl zaznamenán patrný rozdíl mezi skupinami. Od 14. dne skupina T1 vykazovala méně než 40 % zkoumaných míst s  $DI = 0$ , zatímco ve zbylých skupinách zůstalo 80 % měřených míst s  $DI = 0$ . Pouze 20 % míst s  $DI = 0$  bylo zjištěno u skupiny T1 21. den. Zatím ve zbylých skupinách zůstalo rozdělení četností hodnot GI stejné jako v den 14. Statisticky nebyl zaznamenán významný rozdíl procentuálního zastoupení míst s  $DI = 1$  mezi skupinami P a T2 po celou dobu studie. Nicméně 14. den byl pozorován významný rozdíl zastoupení míst s  $DI = 2$  mezi skupinami P a T2 ( $p=0.039$ ), což znamená, že zbarvení zubů ve skupině T2 bylo mírně zhoršené proti



Obr. 4 Rozdělení četností diskoloračního indexu (DI) ve třech skupinách ve dny 7 (a), 14 (b) a 21 (c).



Obr. 5 Rozdělení četností indexu plaku (PII) ve třech skupinách ve dny 7 (a), 14 (b) a 21 (c).



Obr. 6 Rozdělení četností gingiválního indexu (GI) ve třech skupinách ve dny 7 (a), 14 (b) a 21 (c).

skupině P ve 14. den. Stálý významný rozdíl procentuálního zastoupení míst s DI = 0, DI = 1 a DI = 2 byl pozorován mezi skupinami T2 a T1 během měření ve dny 14 a 21, což znamená, že CHX s ADS méně zbarvuje zuby v porovnání s tradičním CHX. Obrázek č. 5 demonstruje rozdělení četností PII ve třech skupinách v čase. Od 7. dne byla pozorována značná akumulace plaku na většině míst ve skupinách P a T2, dosahující procentuální zastoupení míst s PII = 1 a PII = 2 téměř 80 % v obou skupinách. Naopak ve skupině T1 bylo toto zastoupení méně než 20 %. Tento rozdíl mezi skupinami pokračoval dále i ve dny 14 a 21. Více než 60 % míst ve skupině T2 a téměř 80 % ve skupině P s PII = 2 bylo zaznamenáno 21. den. Ve skutečnosti nebyl pozorován významný rozdíl v procentuálním zastoupení míst s PII = 0, PII = 1 a PII = 2 mezi skupinami P a T2 21. den. Nicméně výrazný rozdíl byl zaznamenán v procentuálním zastoupení míst s PII = 0, PII = 1 a PII = 2 mezi skupinami T1 a T2 21. den ( $p < 0.001$ ). Tento výsledek znovu dokazuje, že CHX s ADS nepůsobil proti vzniku plaku. Na obrázku č. 6 je znázorněn tentýž trend rozdělení četností GI ve třech skupinách

v čase. Protože gingivální tkáň reaguje na akumulaci plaku s určitým zpožděním, rozdíl mezi skupinami je patrný až 14. den místo 7. Téměř 60 % míst s GI = 1 a GI = 2 bylo nalezeno ve skupinách P a T2, zatímco ve skupině T1 bylo zastoupení GI = 1 méně než 20 % a žádné zastoupení GI = 2 při měření 14. den. 21. den bylo zaznamenáno téměř 80 % míst s GI = 2 ve skupině P a 50 % ve skupině T2, místa s GI = 0 byla zastoupena méně než 20 % v obou skupinách, ve skupině T1 zůstalo 80 % míst s GI = 0. Statisticky nebyl prokázán žádný rozdíl v procentuálním zastoupení míst s GI=0, GI=1 a GI=2 mezi skupinami P a T2 po celou dobu experimentu, zatímco mezi skupinami T1 a T2 byl pozorován významný rozdíl. Znovu se tedy ukázalo, že CHX s ADS nepředcházal vzniku gingivitidy v období experimentu.

## DISKUSE

U všech účastníků, kteří vyplachovali roztokem s placebem, došlo ke zvýšení průměrné hodnoty PII, což po 3 týdnech vedlo k rozvoji generalizované gingivitidy. Tyto výsledky se

shodují s průběhem modelu experimentální gingivitidy.<sup>14</sup> Tato studie také potvrdila, že výplachy 0,12% roztokem chlorhexidinu způsobily, že bukalní sliznice byla ve stavu odpovídajícím stavu po klasickém mechanickém čištění.<sup>18</sup> Naším záměrem bylo zkoumat zabarvující účinky chlorhexidinu; hlavní otázkou je, zda je ADS v tomto směru funkční. Výsledky ukázaly, že skupina, která vyplachovala CHX s ADS, projevila významný vzestup průměrné hodnoty DI mezi dny 7 a 14. Nicméně v celkovém pohledu nebyl pozorován rozdíl mezi DI skupin s výplachem CHX s ADS a placebem. Odpověď na původní otázku tedy zní: CHX s ADS eliminuje vedlejší účinek zabarvování zubů. Také bylo zjištěno, že výplach dvakrát denně 10 ml 0,12% roztoku CHX vyvolal nízké DI skóre v průběhu prvního týdne. To lze vysvětlit vhodně nižší koncentrací 0,12% oproti 0,2% roztoku chlorhexidinu, přičemž obě koncentrace poskytují stejný klinický účinek při použití v obdobných dávkách.<sup>19</sup> Další důležitá otázka: Dokáže se CHX s ADS vyrovnat bakteriálním účinkem tradičnímu CHX? Výsledky ukázaly, že CHX s ADS nepůsobil příznivě v prevenci akumulace plaku v žádném z měření. Akumulace plaku ve skupině s ADS a ve skupině s placebem se nijak významně nelišila. Dále akumulace plaku ve skupině s ADS byla vždy výrazně vyšší než u kontrolní skupiny s tradičním CHX. Ve výsledku i průměrná hodnota GI konstantně rostla u skupiny s ADS, znovu nebyl zaznamenán významný rozdíl této hodnoty v porovnání s placebo skupinou v průběhu celé studie. Naopak klasický CHX si vedl velmi dobře v prevenci gingivitidy, výrazný rozdíl během měření byl pozorován 14. a 21. den. Toto odpovídá výsledkům nedávné in vitro studie.<sup>13</sup> V této studii na základě porovnání kolonie formujících jednotek (CFU – colony form unit) na discích pokrytých biofilmem a vystavených CHX s přidavkem ADS a bez něj se ukázalo, že přítomnost ADS snížila antibakteriální vlastnosti chlorhexidinu. Obdobně Hofer a spol. (2011) zkoumali schopnost redukce biofilmu a zabarvování nového roztoku 0,05% chlorhexidin diglukonátu s obsahem esenciálních olejů a alkoholových přísadků ve srovnání se standardním roztokem CHX (v koncentracích 0,05% a 0,2%). Došli k závěru, že přísady ve zkoumaném roztoku významně statisticky snižují jeho efektivitu, přestože tvorba skvrn na výplňových materiálech byla snížena.<sup>10</sup> Vzhledem k tomu, že tvorba žlutohnědých skvrn byla pozorována u všech aktivních roztoků, lze tento jev připsat kationovému náboji chlorhexidinu. Chlorhexidin se pevně váže na buněčné membrány bakterií, a v nízkých koncentracích tak působí únik intracelulárních komponent. Ve vysokých koncentracích působí precipitaci bakteriální cytoplazmy a buňky. V ústech se CHX rychle adsorbuje na povrchy včetně povrchů zubů pokrytých pelikulou. Prozkoumání tohoto faktu předpokládá, že účinek inhibice plaku nastává pouze v případě adsorpce CHX na povrch zubu. Je možné, že molekula chlorhexidinu se váže na pelikulu jedním volným kationem, přičemž druhý interaguje s bakteriemi, které se pokouší kolonizovat povrch zubu. Tento mechanismus se podobá předpokládanému mechanismu zabarvování zubů. Chlorhexidin je velmi aktivní, tudíž může být velmi snadno deaktivován jakoukoliv aniontovou strukturou, například i aniontovými surfaktanty používanými jako detergenty v zubních pastách a ústních vodách, nebo aniontovými zahušťovadly. Obdobně může být anti-diskolorační efekt ADS způsoben deaktivací chlorhexidinu, což může vysvětlovat sníženou efektivitu tohoto produktu. Výsledkem této studie je neschopnost chlorhexidinu s ADS příznivě působit proti plaku, což je ale v rozporu s některými jinými klinickými studiemi.<sup>11, 12, 21</sup> Tyto tři studie nepozorovaly žádný statisticky významný rozdíl v prevenci akumulace plaku a gingivitidy mezi CHX a CHX s ADS. V současné době je tato studie jediná, která odhalila



**Niklaus P. Lang**

Profesor zubní implantologie, Univerzita v Hongkongu, 2008–2012, emeritní profesor, Univerzita Bern, Švýcarsko, vedoucí v letech 1980–2008; Dr. odont. h.c., Aristotelova Univerzita Thessaloniki, Řecko, 2011, prof. h.c. University Aarhus, Dánsko 2006–2011; Odont. Dr. h.c., Univerzity Göteborg, Švédsko, 1997; čestný člen RCPS Glasgow, 1995; Dr. odont. h.c., University of Buenos Aires, Argentina, 1994; Dr. odont. h.c., Univerzita Atény, Řecko, 1989; PhD, Univerzita Bern, 1978; prof. parodontologie, Univerzita Michigan, Ann Arbor, 1975; Dr. med. dent., Univerzita Bern, 1970; hostující profesor na Univerzitě Otago, Dunedin, Nový Zéland, 2008, Národní Univerzita v Singapuru, 2002, 2004, 2007, 2009, Univerzita Michigan, USA, 2005, Univerzita Göteborg, Švédsko, 2000, Univerzita Queensland, Brisbane, Austrálie, 1999/2000, Univerzita Aarhus, Dánsko, 1994, Univerzita HongKong, 1994, Univerzita Texas, Centrum zdravotního výzkumu San Antonio, Texas, USA, 1986; Professor Extraordinario, Univerzita Autonoma de Nuevo Leon, Monterrey, Mexiko, 1980. Publikoval přes 500 článků v recenzovaných vědeckých časopisech a několik učebnic (h-Index: 48). Přes 2 300 přednášek na 5 kontinentech. Šéfredaktor: Clinical Oral Implants Research, redaktor: Oral Health and Preventive Dentistry, pomocný redaktor: Journal of Investigative and Clinical Dentistry, čestný člen: the American Academy of Periodontology, the Danish, German, Hellenic, Italian, Lithuanian, Slovenian, SouthAfrican and Swiss Societies of Periodontology, Danish Society for the Study of Periodontology, Italian Society of Osseointegration, International Team of Implantology (ITI), Australian-New Zealand Academy of Periodontology (ANZAP).

opačné výsledky; zároveň je zajímavé, že jako jediná použila model experimentálně navozené gingivitidy.<sup>14</sup> Tento model byl vždy zlatým standardem ve zkoumání efektivity dentálních hygienických pomůcek obecně. Základem experimentální gingivitidy je fakt, že během tří týdnů bez mechanického čištění v souboru jedinců se zdravým parodontem by se měla rozvinout gingivitida po uplynutí 10–21 dnů. Tudíž pokud je v tomto období použit dentální hygienický produkt, jeho účinnost v prevenci akumulace plaku a vzniku gingivitidy může být měřena bez zkreslujících a matoucích faktorů; takové výsledky jsou obvykle nejpřesvědčivější. Nicméně výše zmíněné studie zvolily jiné přístupy. První studie, Bernardi a spol. (2004), pokračovala s mechanickou čistotou i během studie, tudíž se dá velmi těžko účinek připisovat pouze ústní vodě. Druhá studie, Cortellini a spol. (2008), se specificky zaměřila na účinek udržení hygieny po lalokových

Skóre	Kritéria
0	Bez diskolorace, čistý a hladký povrch zubu, nezměněná barva
1	Jemná žlutavá diskolorace, žlutavý film na celém povrchu klinické korunky, jemné hnědavé zbarvení v blízkosti gingivy
2	Střední hnědavé zbarvení na mezizubních plochách a v apikální třetině klinické korunky
3	Silná hnědá a černá diskolorace na celém povrchu zubu, černé diskolorace hlavně na mezizubních plochách

**Tabulka 1** Kritéria pro diskolorační index (DI).

Dny	P	P-hodnota (P vs. T2)	T2	P-hodnota (T1 vs. T2)	T1
0	0.02±0.03	Ns	0.03±0.04	Ns	0.02±0.03
7	0.02±0.04	Ns	0.06±0.07	Ns	0.08±0.08
14	0.05±0.08	Ns	0.19±0.15 *(p=0.012) **(p=0.027)	0.007	0.87±0.56 *(p=0.002) **(p=0.002)
21	0.08±0.13	Ns	0.21±0.17 *(p=0.014)	0.001	1.13±0.59 *(p<0.001) **(p=0.049)

**Tabulka 2** Porovnání průměrných hodnot DI mezi skupinami a porovnání v různých časových intervalech.

\*Významné v porovnání s baseline (párový t-test)

\*\*Významný rozdíl mezi dny 7 a 14 nebo mezi dny 14 a 21 (párový t-test)

Dny	P	P-hodnota (P vs. T2)	T2	P-hodnota (T1 vs. T2)	T1
0	0.04±0.03	Ns	0.06±0.06	Ns	0.06±0.05
7	0.94±0.30 *(p<0.001)	Ns	0.89±0.40 *(p<0.001)	<0.001	0.13±0.09 *(p=0.037)
14	1.65±0.19 *(p<0.001) **(p<0.001)	Ns	1.32±0.46 *(p<0.001) **(p=0.007)	<0.001	0.25±0.12 *(p=0.001) **(p<0.001)
21	1.78±0.30 *(p<0.001)	Ns	1.45±0.39 *(p<0.001)	<0.001	0.25±0.19 *(p=0.018)

**Tabulka 3** Porovnání průměrné hodnoty PII mezi skupinami a porovnání v různých časových intervalech.

\*Významné v porovnání s baseline (párový t-test)

\*\*Významný rozdíl mezi dny 7 a 14 nebo mezi dny 14 a 21 (párový t-test)

Dny	P	P-hodnota (P vs. T2)	T2	P-hodnota (T1 vs. T2)	T1
0	0.03±0.01	Ns	0.05±0.04	Ns	0.06±0.05
7	0.09±0.02 *(p<0.001)	Ns	0.15±0.09 *(p=0.008)	Ns	0.07±0.09
14	0.68±0.32 *(p=0.001) **(p=0.001)	Ns	0.71±0.39 *(p=0.001) **(p=0.001)	0.002	0.14±0.10 *(p=0.002) **(p=0.001)
21	1.22±0.56 *(p=0.001) **(p=0.013)	Ns	1.12±0.41 *(p<0.001) **(p=0.004)	<0.001	0.18±0.19

**Tabulka 4** Porovnání průměrné hodnoty GI mezi skupinami a porovnání v různých časových intervalech.

\*Významné v porovnání s baseline (párový t-test)

\*\*Významný rozdíl mezi dny 7 a 14 nebo mezi dny 14 a 21 (párový t-test)

operacích. Testovaná ústní voda a kontrolní roztok tradičního chlorhexidinu byly aplikovány pouze po dobu jednoho týdne. Je tudíž diskutabilní, zda může být za takto krátkou dobu pozorována akumulace plaku a rozvoj gingivitidy. Dále byla v této studii gingivitida hodnocena pouze ve smyslu přítomna/nepřítomna, místo parametrů GI a PII, což by také mohlo být značně subjektivní. Třetí studie, Solis a spol. (2011), testovala produkt na pacientech s chronickou parodontitidou místo na pacientech se zdravým parodontem a také opomněli zaznamenat vstupní stav gingivy. Dále ani nebyla přerušena mechanická kontrola plaku (klasický kartáček, mezizubní kartáčky a zubní nit) v průběhu trvání studie. Design naší studie striktně dodržel zásady modelu experimentálně navozené gingivitidy a byly využity objektivně hodnotitelné klinické parametry – index plaku (PII) (Silness & Loe 1964), gingivální index (GI) (Loe & Silness 1963) a diskolorační index (DI) (Lang & Raber 1981) – ke zhodnocení klinického výsledku s jasně přednastavenými kritérii. Tudíž výsledek generovaný touto studií je důvěryhodnější v porovnání s třemi výše uvedenými.

Závěr je, že CHX s ADS byl efektivní v prevenci vzniku skvrn, ale jeho schopnost předcházet gingivitidě a akumulaci plaku byla značně poznamenána přidavkem ADS. Ve skutečnosti tato ústní voda neprokázala vyšší efektivitu v udržení ústní hygieny nebo vzniku gingivitidy než voda.

## PODĚKOVÁNÍ

Autoři studie děkují oddělení parodontologie v Prince Philip Dental Hospital za jeho pomoc při přípravě ošetření účastníků. Autoři by také rádi poděkovali zubním asistentkám oddělení komplexní zubní péče. Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů v souvislosti s touto studií.

## LITERATURA

- Lindhe J, Hamp SE, Loe H, Schiott CR. Influence of topical application of chlorhexidine on chronic gingivitis and gingival wound healing in the dog. *Scand J Dent Res* 1970;78:471-478.
- Jones CG. Chlorhexidine: is it still the gold standard? *Periodontol* 2000 1997;15:55-62.
- Gusberti FA, Sampathkumar P, Siegrist BE, Lang NP. Microbiological and clinical effects of chlorhexidine digluconate and hydrogen peroxide mouthrinses on developing plaque and gingivitis. *J Clin Periodontol* 1988;15:60-67.
- Wade WG, Addy M. In vitro activity of a chlorhexidine-containing mouthwash against subgingival bacteria. *J Periodontol* 1989;60:521-525.
- Schiott CR, Loe H, Jensen SB, Kilian M, Davies RM, Glavind K. The effect of chlorhexidine mouthrinses on the human oral flora. *J Periodontol* 1970;5:84-89.
- Addy M, Moran J, Newcombe R, Warren P. The comparative tea staining potential of phenolic, chlorhexidine and anti-adhesive mouthrinses. *J Clin Periodontol* 1995;22:923-928.
- Eriksen HM, Nordbo H, Kantanen H, Ellingsen JE. Chemical plaque control and extrinsic tooth discoloration. A review of possible mechanisms. *J Clin Periodontol* 1985;12:345-350.
- Watts A, Addy M. Tooth discolouration and staining: a review of the literature. *Br Dent J* 2001;190:309-316.

9. Hefti AF, Huber B. The effect on early plaque formation, gingivitis and salivary bacterial counts of mouthwashes containing hexetidine/zinc, aminefluoride/tin or chlorhexidine. *J Clin Periodontol* 1987;14:515-518.
10. Hofer D, Meier A, Sener B, Guggenheim B, Attin T, Schmidlin PR. Biofilm reduction and staining potential of a 0.05% chlorhexidine rinse containing essential oils. *Int J Dent Hyg* 2011;9:60-67.
11. Bernardi F, Pincelli MR, Carloni S, Gatto MR, Montebugnoli L. Chlorhexidine with an Anti Discoloration System. A comparative study. *Int J Dent Hyg* 2004;2:122-126.
12. Cortellini P, Labriola A, Zambelli R, Prato GP, Nieri M, Tonetti MS. Chlorhexidine with an anti discoloration system after periodontal flap surgery: a cross-over, randomized, triple-blind clinical trial. *J Clin Periodontol* 2008;35:614-620.
13. Guggenheim B, Meier A. In vitro effect of chlorhexidine mouth rinses on polyspecies biofilms. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2011;121:432-441.
14. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental Gingivitis in Man. *J Periodontol* 1965;36:177-187.
15. Lang NP, Raber K. Use of oral irrigators as vehicle for the application of antimicrobial agents in chemical plaque control. *J Clin Periodontol* 1981;8:177-188.
16. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand* 1964;22:121-135.
17. Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand* 1963;21:533-551.
18. Brex MC, Liechti T, Widmer J, Gehr P, Lang NP. Histological and clinical parameters of human gingiva following 3 weeks of chemical (chlorhexidine) or mechanical plaque control. *J Clin Periodontol* 1989;16:150-155.
19. Segreto VA, Collins EM, Beiswanger BB, et al. A comparison of mouthrinses containing two concentrations of chlorhexidine. *J Periodontol Res* 1986;21:23-32.
20. Jenkins S, Addy M, Wade W. The mechanism of action of chlorhexidine. A study of plaque growth on enamel inserts in vivo. *J Clin Periodontol* 1988;15:415-424.
21. Solis C, Santos A, Nart J, Violant D. 0.2% chlorhexidine mouthwash with an antidiscoloration system versus 0.2% chlorhexidine mouthwash: a prospective clinical comparative study. *J Periodontol* 2011;82:80-85.

## Kontakt:

Niklaus P. Lang, DDS, MS, PhD, Dr. odont. h.c., Hon FRCPS (Glasgow)

Professor Emeritus University of Berne, Professor of Implant Dentistry  
The University of Hong Kong, Prince Philip Dental Hospital  
34 Hospital Road Hong Kong SAR, PR of China  
nplang@dial.eunet.ch