

Klorheksidinski preparati i njihova primjena danas

Iva Vrbanić¹, Ivona Žužul¹
Domagoj Vražić, dr.stom.²

[1] studentica 5. godine

[2] Zavod za parodontologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Postoje dokazi koji sežu 6.000 godina unatrag, o pripravicima i receptima koji pridonose zdravlju usne šupljine i zdravlju zuba. Tekućine za ispiranje usne šupljine stimulirale su salivaciju, prikrivale zadah, te djelovale antimikrobno, iako im to nije bila prvobitna namjena. Službeno, antiseptici se koriste već više od 100 godina. Lister je još 1860. godine površine rana nakon amputacija uspješno ispirao 5% otopinom karbola, a u borbi protiv plaka bili su korišteni teški metali kao bakar, cink i srebro. Schröder i Mühlemann opisali su 1962. godine antibakterijsko sredstvo koje se i danas izdvaja kao „zlatni standard“ za kliničku uporabu, prema kojem se određuje učinkovitost bilo kojeg novog preparata, klorheksidin-glukonat (1,2). U skupinu oralnih antiseptika također se ubrajaju fenoli, kvarterni amonijevi spojevi, metalne soli (0.4% cink-sulfat), povidon-jodid, natrij-hipoklorit, oksidacijska sredstva te preparati temeljeni na eteričnim uljima. Antiseptici većinom djeluju bakteriostatski, u prikladnoj koncentraciji i baktericidno. Njihova djelotvornost ovisi o: koncentraciji, vremenu djelovanja, tem-

peraturi i obliku primjene. Djelovanje im se sastoji u remećenju osmotske ravnoteže okoline bakterija, što dovodi do raspada stanice, denaturiranju staničnih proteina i interferiranju s metaboličkim procesima mikroorganizama.

Danas su na tržištu prisutni brojni preparati za održavanje orane higijene (slika 1). Svrha ovog rada je da studente stomatologije upozna s trenutnim stajalištima struke o klorheksidinu i njegovim pripravcima.

Prednosti uporabe antiseptika

Svijest o povećanom riziku od prijenosa infekcije u svakodnevnom kliničkom radu pridonijela je razvoju novih pomagala i sredstava koja omogućavaju fizikalnu i kemijsku zaštitu tokom rada kliničara. Oralna antiseptika jedan je od preventivnih postupaka kojim kontroliramo infekciju u stomatologiji. Ona pomaže pri smanjivanju rizika od prijenosa infekcije te sprječava njen razvoj smanjivanjem broja i sadržaja mikroorganizama u usnoj šupljini. Glavna prednost antiseptika nove generacije njihova je postojanost na oralnim tkivima, osobito mekim, odakle se postupno otpuštaju u slinu djelujući antimikrobno kroz dulje vremensko razdoblje. Oralni antiseptici pomažu održavanje oralne higijene reduciranjem broja kariogenih bakterija, sprječavanjem razvoja gingivitisa a samim time sprječavaju i razvoj parodontitisa te širenje parodontopatogenih bakterija krvlju i nastanak endogenih infekcija. Brojni znanstveni dokazi ukazuju da osobe s parodontitisom imaju povećani rizik za razvoj bolesti srca i komplikacija dijabetesa te pojavu moždanog udara, respiratornih bolesti, preranog poroda i smanjene porođajne težine (3).

Koncepcija kontrole plaka kemijskim sredstvima uz mehaničko odstranjenje naslaga sa zuba danas je postao standard individualne profilakse. Značajno poboljšanje oralne higijene može se očekivati tek upotrebom kemijski potpomognutih, antimikrobnih sredstava u pastama ili kao otopine za ispiranje. Takve tvari ne bi smjele biti u interakciji s drugim sastojcima zubne paste te bi trebale biti visoko učinkovite (3). S druge pak strane kemijska bi sredstva svojim djelovanjima (antiadhezivno, antimikrobno, antipatogeno, odstranjenje plaka) mogla utjecati na plak kvantitativno i kvalitativno (3).

Klorheksidin (CHX)

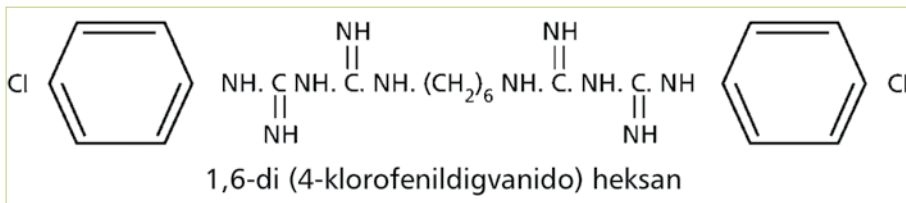
Terapijski djelotvorno, blago kemijsko sredstvo trebalo bi pokazivati barem 80% djelotvornosti u redukciji plaka. To danas postiže samo bisbigvanid klorheksidin (CHX) (slika 2). Prisutan je u mnogim oblicima, i danas je prvo sredstvo izbora.

Spektar i mehanizam djelovanja

Ima široki antibakterijski spektar, djeluje baktericidno denaturacijom proteina osobito na gram-pozitivne mikroorganizme. Nešto slabije djeluje na gram-negativne bakterij i gljivice, dok uopće ne djeluje na bacile tuberkuloze, spore i virus herpesa simplex. Učinak mu ovisi o koncentraciji. Dobro prijanja na sluznicu i površinu zuba, a ne upliće se u razmjenu tvari, već se iz nje isključuje. Molekule klorheksidina pozitivno su nabijene, te kationskom privlačnošću iskazuju veliki afinitet prema negativno nabijenim membranama stanica kao što su membrane streptokoka i laktobacila. Caklina, gingiva i sluznica usne šupljine također su negativno nabijene što znači da CHX pokazuje afinitet i



Slika 1. Izbor komercijalnih preparata za održavanje oralne higijene



Slika 2. Kemijska formula klorheksidina (preuzeto iz 3)

prema tim strukturama. Tako na tim mjestima nastaju rezervoari aktivne tvari (oko 30% uporabljene količine) koja se nakon primjene postupno oslobađa produljujući antimikrobni učinak primijenjenog sredstva u narednih 24 sata (1).

Kada, kako i zašto CHX?

U različitim se istraživanjima CHX gotovo uvijek pokazao kao najučinkovitije antimikrobno sredstvo u usnoj šupljini (4).

Čak i bez održavanja oralne higijene može u potpunosti spriječiti stvaranje plaka i razvoj gingivitisa uz napomenu da kemijska kontrola plaka ipak nije zamjena za mehaničko čišćenje. Danas se klorheksidin upotrebljava u prevenciji gingivitisa, u sekundarnoj prevenciji nakon kirurških zahvata, nakon zahvata za vođenu regeneraciju tkiva, te nakon implantacije u fazi cijeljenja i tijekom potporne parodontološke terapije. Te preparate možemo naći u obliku tekućina za ispiranje (0.05%-0.2%), gela (0.02%-1%), spreja (0.1%-0.2%), tableta/kapsula (5mg/tbl), čipova (2.5 mg), lakova, žvakaćih guma (10 mg) (3). CHX u zubnim pastama do sada nije opsežno istraživano; smatra se da različiti sastojci zubnih pasta inaktiviraju klorheksidin (3). U svakom od tih preparata nalazimo klorheksidin u različitim koncentracijama. Najučinkovitijim se pokazalo ispiranje 10 ml 0,2% otopinom klorheksidina tijekom jedne minute 2 puta dnevno, što odgovara količini od 40 mg CHX (5). Mikrobiološka su istraživanja dokazala da otopina klorheksidina nakon 1 do 3 dana uspješno eliminira parodontopatogene bakterije bez ikakve promjene u sastavu bakterijske flore usne šupljine (6). Kada se terapijom postigne dobro stanje parodonta, a parodontopatogene bakterije budu elimirane, u velikom broju slučajeva dobre je rezultate moguće održavati značajno manjom koncentracijom klorheksidina što za posljedicu ima manje ili

gotovo nikakve nuspojave. Nakon pranja zuba treba pričekati tridesetak minuta do ispiranja kako ne bi došlo do interakcija i smanjenog djelovanja klorheksidina. Natrij-lauril sulfat (Sodium-Lauryl Sulphate - SLS) koji je česti sastojak zubnih pasti inaktivira depo-efekt klorheksidina, pa bi pacijenti koji koriste tekućine za ispiranje usne šupljine na bazi klorheksidina trebali izbjegavati istovremenu upotrebu zubnih pasti koje sadrže SLS.

Nuspojave

Korištenje klorheksidina, pogotovo dulja uporaba i korištenje većih koncentracija, dovodi do neželjenih nuspojava, a dužnost kliničara je o njima informirati svakog pacijenta. Javljuju se u vidu žuto-smeđih obojenja zubi (slika 3), stražnjeg dijela jezika (slika 4), proteza i kompozitnih ispuna, promjena okusa, eritematozno-deskvamativnih lezija mukoze, reverzibilnih oticanja parotida, otpornosti na neke lijekove. Iako su te promjene reverzibilne, pokušava ih se reducirati racionalnijom uporabom preparata te strogim uputama koje se daju pacijentima.

Noviteti CHX preparata

Najčešće dolazi do diskoloracija koje in vitro i in vivo studije objašnjavaju interakcijom između kationskih molekula antiseptika sa kromogenima iz prehrambenih namirnica (7, 8, 9). Što je veća koncentracija klorheksidina to je jači antibakterijski učinak, ali nastaje i više diskoloracija. One pacijentima najviše i smetaju, što je povod za mnoga aktualna istraživanja koja se rade na klorheksidinskim otopinama koje sadrže ADS (Anti Discoloration Sistem). ADS označava dodatak koji se uglavnom sastoji od dvije aktivne tvari, natrijevog metabisulfitu i askorbinske kiseline, koji bi trebao, prema proizvođačima, spriječiti pojavu diskoloracija usne šupljine bez utjecaja na antiseptičko i anti-plak

djelovanje samog klorheksidina. Također postoje i pripravci klorheksidina koji ne sadrže alkohol (imaju tek oko 7% alkohola zbog stabilnosti, konzerviranja i efikasnosti). Oni se preporučuju pacijentima s posebnim potrebama (imunokompromitirani, radioterapija glave i vrata, gastritis, alkoholičari) jer je dokazano da je upravo alkohol glavni krivac za pečenje, isušivanje sluznice, omekšavanje kompozitnih ispuna te ima potencijalni kancerogeni učinak (10, 11). Još se uvijek vode rasprave o tome moraju li klorheksidinske tekućine sadržavati alkohol ili ne, te umanjuje li nedostatak alkohola klinički učinak klorheksidina (12).

Što pokazuju istraživanja?

Dosadašnja istraživanja bazirana na usporedbama primjene konvencionalnog klorheksidina s etanolom te onog bez, odnosno klorheksidina s ADS sustavom u svojim zaključcima imaju dosta neslaganja. U nekim slučajevima bili su birani pacijenti dobrog oralnog zdravlja koji su jedan period koristili obični klorheksidin, a nakon toga klorheksidin sa ADS sustavom. Cijeli su period ispitivanja provodili uobičajenu oralnu higijenu, jedino nisu smjeli piti vino, čaj i kavu sat vremena nakon ispiranja. Rezultati su pokazali da oba preparata imaju jednak učinak na redukciju plaka i bakterija s time da je pojava diskoloracija izrazito malena kod ADS sustava što takve otopine čini prihvatljivijima za pacijenta (13).

Provedeno je i istraživanje na pacijentima s parodontitisom neposredno nakon operacije reznja kad je oralna higijena onemogućena (4). Time je dokazano da CHX s ADS ima isti utjecaj na formiranje plaka, smanjenje edema tkiva i upale nakon operacije kao i običan CHX s time da uzrokuje manje pigmentacija. No ovdje nije bio kontroliran unos namirnica.

Razlika između običnog klorheksidina, klorheksidina bez alkohola i klorheksidina s ADS tražila se u istraživanju na pacijentima koji nisu provodili nikakvu oralnu higijenu za vrijeme korištenja ovih proizvoda. Pokazalo se da klorheksidin sam najbolje djeluje na inhibiciju plaka i zaustavljanje rasta bakterija te se smatra da alkohol daje bolju efikasnost i stabilnost otopini te ju konzervira (10). ADS bi prema tome mogao interferirati sa djelo-



Slika 3. Diskoloracija zuba nastala uslijed korištenja CHX preparata (preuzeto iz 3)

vanjem klorheksidina i umanjivati njegovu djelotvornost.

Druga pak studija, provedena na ljudima koji su prali zube, govori da nema razlike između klorheksidina s i bez alkohola (14).

In vitro istraživanje provedeno s ciljem da se istraži razlika između običnog i klorheksidina plus ADS pokazalo je da nema nikakve značajnije razlike između ta dva preparata kod pojave pigmentacija (15). No ta studija nije toliko utjecajna na ostala istraživanja jer je provedena na akrilnim blokovima, a ne na caklini te je nemoguće skupljanjem sline i takvim laboratorijskim načinom ispitivanja uzeti u obzir kromogene iz namirnica.

Istraživanje provedeno da se pokaže kakav učinak imaju alkohol i fluor u dodatku klorheksidinu pokazalo je da otopina s i bez alkohola ima isto djelovanje kao i ona s fluorom (12). To se baziralo na podatku da klorheksidin i fluor imaju sinergističko djelovanje (12).

Proučavan je i utjecaj samog klorheksidina kod starijih pacijenata s nekontroliranim dijabetesom i kroničnim parodontitisom (16). Ta studija je provedena s ciljem da se pokaže kako takvi pacijenti i prije početka korištenja CHX vjerojatno imaju neke simptome u ustima poput pečenja, suhoće, deskvamacije, što CHX može pogoršati i još nadodati karakteristične diskoloracije. Kada se takav pacijent počne žaliti na nuspojave, indicirano je prekinuti terapiju. Najvažnije je na samom početku terapije dobro procijeniti stanje parodonta i usne šupljine te bolesnika upoznati sa svim nuspojavama klorheksidina.

Istraživanje novijeg datuma prikazuje postotak eliminiranih mikroorganizama nakon primjene klorheksidina u uspored-

bi s primjenom klorheksidinskog preparata sa ADS sustavom (17). Ona idu u prilog konvencionalnom klorheksidinu koji reducira mnogo veći postotak mikroorganizama, nego klorheksidinski pripravak s dodatkom ADS-a.

Zaključak

Parodontološki su bolesnici vrlo zahtjevni i kompleksni. To su uglavnom ljudi koji provode slabu, gotovo nikakvu oralnu higijenu. Njihovo liječenje je dugotrajno te je vrlo bitno postići dobru suradnju u vidu provođenja oralne higijene. Klorheksidin je antiseptik izbora u parodontologiji već 40 godina, no mnogi ga pacijenti nerado koriste zbog diskoloracija i ostalih nuspojava zbog čega je došlo do potrebe za ADS sustavom i mnogim drugim promjenama klorheksidinskih pripravaka. Studije su se provodile u različitim uvjetima, od dobrog oralnog zdravlja do težih oblika parodontitisa i unatoč kontradiktornim rezultatima istraživanja, izgledno je da veću djelotvornost ima konvencionalni klorheksidin u koncentraciji od 0,2%, bez spomenutog ADS sustava. **S**

Zahvaljujemo se Ani Badovinac, dr. stom. na pomoći pri pretraživanju literature.

LITERATURA

1. **Jones CG.** Chlorhexidine: is it still the gold standard? In: Addy M, Moran JM, ed. Toothpaste, Mouthrinse and Other Topical Remedies in Periodontics. Periodontol 2000 1997; 55-62.
2. **Addy M.** The use of antiseptics in periodontal therapy. In: Lindhe J, Karring T, Lang K, ed. Clinical Periodontology and Implant Dentistry, Chapter 22, 2003; 464-93.
3. **Lindhe J, Karring T, Lang NP.** Klinička parodontologija i dentalna implantologija. 1st ed. Zagreb: Globus; 2004.
4. **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, tripple-blind clinical trial. J Clin Periodontol 2008; 614-20.
5. **Gjerme P.** Chlorhexidine in dental practice. J Clin Periodontol 1974; 143-152



Slika 4. Lingua villosa nigra (preuzeto iz 3)

6. **Lang NP & Breck MC.** Chlorhexidine digluconate an agent for chemical plaque control and prevention of gingival inflammation. Journal of Periodontal Research 1986; 74-89.
7. **Addy M, Moran J & Wade W.** Chemical plaque control in the prevention of gingivitis and periodontitis. In: Lang NP & Karring T. Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology 1994; 244-57.
8. **Watts A, Addy M.** Tooth discoloration and staining: a review of the literature. Brit Dent J 2001; 309-16.
9. **Addy M, Moran J.** Mechanisms of stain on teeth, in particular associated with metal ions and antiseptics. Advances Dent Res 1996; 450-6.
10. **Arweiler NB, Boehnke N, Sculean A, Hellwig E, Auschill TM.** Differences in efficacy of two commercial 0.2% chlorhexidine mouthrinse solutions: a 4-day plaque re-growth study. J Clin Periodontol 2006; 334-9.
11. **Penugonda B, Settembrini L, Scherer W, Hittelmann E & Strasler H.** Alcohol-containing mouthrinses: effect on composite hardness. Journal of Clinical Dentistry 1994; 60-2.
12. **Lorenz K, Bruhn G, Heumann C, Netuschil L, Brex M, Hoffmann T.** Effect of two new chlorhexidine mouthrinses on the development of dental plaque, gingivitis, and discoloration, A randomized, investigator-blind, placebo-controlled, 3-week experimental gingivitis study. J Clin Periodontol 2006; 561-7.
13. **Bernard F, Pincelli MR, Carloni S, Gatto MR, Montebugnoli L.** Chlorhexidine with an Anti Discoloration System. A comparative study. Int J Dent Hygiene 2004; 122-6.
14. **Leyes Borrajo JL, Garcia FM & Gallas TM.** Efficacy of chlorhexidine mouthrinses with and without alcohol: a Clinical study. Journal of Periodontology 2002; 317-21.

Preostale reference poznate uredništvu... *