

PIOTR KONDZIELNIK¹, ŁUKASZ GIŁOWSKI¹, RAFAŁ WIENCH², IWONA PŁOCICA²,
TADEUSZ FAUSTYN KRZEMIŃSKI¹

Zastosowanie małych dawek doxycykliny w leczeniu przewlekłego zapalenia przyzębia

Subantimicrobial Dose Doxycycline as Adjunctive Treatment of Chronic Periodontitis

¹ Katedra i Zakład Farmakologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

² Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej z Endodoncją w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Doksycyklina w dawce 20 mg (*subantimicrobial dose doxycycline* – SDD) zmniejsza aktywność metaloproteinaz macierzy (*matrix metalloproteinases* – MMPs), enzymów kluczowych dla procesu destrukcji macierzy zewnątrzkomórkowej w przebiegu zapaleń przyzębia. W roku 1998 FDA (*Food and Drug Administration*) zatwierdziła w USA Periostat® (doksycyklina 20 mg) do stosowania doustnego dwa razy dziennie przez co najmniej 3 miesiące, jako terapię uzupełniającą skaling i wygładzenie powierzchni korzeni u pacjentów z przewlekłym zapaleniem przyzębia. Autorzy przedstawili najważniejsze wydarzenia, które doprowadziły do odkrycia roli SDD w leczeniu zapaleń przyzębia. Gruntownej ocenie została poddana skuteczność stosowania SDD w leczeniu przewlekłego zapalenia przyzębia. Badania wykazały występowanie korzystnych efektów klinicznych połączonego z SRP (*scaling and root planing*) stosowania SDD w terapii przewlekłego zapalenia przyzębia. Częstotliwość występowania działań niepożądanych podczas terapii SDD jest mała i nie różni się od placebo. Małe dawki doxycykliny nie prowadzą do powstania szczepów opornych na antybiotyki oraz nie mają wpływu na skład flory bakteryjnej w obrębie kieszonki przyzębnej (**Dent. Med. Probl. 2009, 46, 4, 470–476**).

Słowa kluczowe: zapalenie przyzębia, metaloproteinaza, mała dawka doxycykliny.

Abstract

Subantimicrobial dose doxycycline (SDD) – 20 mg doxycycline, downregulates the activity of matrix metalloproteinases (MMPs) – the key destructive enzymes in periodontal disease. In 1998 FDA (Food and Drug Administration) approved Periostat® (20 mg doxycycline twice daily for at least 3 months) as an adjunct to scaling and root planning (SRP) in treatment of chronic periodontitis. The authors showed the most important events that led to the development of SDD as adjunctive treatment for periodontitis. They also reviewed the clinical, microbiological and safety data relating to the use of SDD in patients with periodontitis. Studies have demonstrated the clinical benefits of SDD, when prescribed as an adjunct to scaling and root planning (SRP), in treatment of chronic periodontitis. The frequency of adverse events during treatment with SDD does not differ significantly from placebo. SDD does not lead to the development of resistant strains and does not result in antibacterial effects (**Dent. Med. Probl. 2009, 46, 4, 470–476**).

Key words: periodontal diseases, metalloproteinases, subantimicrobial dose doxycycline.

Obecność płytki bakteryjnej, a zwłaszcza bez-tlenowych bakterii Gram-dodatnich jest czynnikiem niezbędnym do wywołania zapalenia przyzębia [1, 2]. Bakterie obecne w płytce mogą bezpośrednio niszczyć tkanki aparatu zawieszeniowego zębów przez wydzielanie enzymów (kolagenazy, hialuronidazy, chondroitynosulfatazy, proteazy zblizone do trypsyny, keratynazy, muramidazy

i inne) [3]. O wiele większy wpływ destrukcyjny ma jednak oddziaływanie pośrednie, przez stymulację reakcji zapalnej organizmu jako odpowiedzi na antygeny płytki. Wzrost stężenia w tkankach przyzębia niektórych cytokin (TNF- α , IL-1, IL-6) prowadzi do zwiększonej syntezy prostaglandyny E₂ (PGE₂) oraz metaloproteinaz macierzy (MMPS) [4]. Znaczenie odpowiedzi zapalnej go-

spodarcza jako głównego czynnika decydującego o stopniu destrukcji tkanek przyzębia pozwala na kierowanie terapii zapalenia przyzębia w stronę zmiany tej odpowiedzi przez wpływ na aktywność cytokin oraz wydzielanych przez komórki gospodarza enzymów, takich jak metaloproteinazy macierzy (*matrix metalloproteinases* – MMPs). Połączenie takich działań z przeprowadzaniem jednocześnie usuwaniem płytki bakteryjnej – skaling i polerowanie powierzchni korzeni (*scaling and root planing* – SRP) oraz eliminacją czynników ryzyka, takich jak palenie papierosów czy stres, daje nadzieję na skuteczną i długotrwałą poprawę stanu klinicznego przyzębia.

Rola metaloproteinaz macierzy w destrukcji tkanek przyzębia

Metaloproteinazy macierzy (MMPs) są rodziną zależnych od cynku i aktywowanych przez jony wapnia endopeptydaz. Zalicza się do nich kolagenazy, gelatynazy, stromalizynę, metrilizynę i inne [5, 6]. Są one zdolne do rozkładu większości białek macierzy zewnątrzkomórkowej, w tym kolagenu, elastyny, fibronektyny czy lamininy [7]. Metaloproteinazy są w znacznej mierze odpowiedzialne za niszczenie macierzy zewnątrzkomórkowej w takich schorzeniach, jak: reumatoidalne zapalenie stawów czy przewlekłe zapalenie przyzębia, oraz biorą udział w szerzeniu się guzów i przerzutach nowotworów [8]. MMPS są wytwarzane przez niemal wszystkie komórki obecne w tkankach przyzębia: fibroblasty, komórki śródbłonna, keratynocyty, a także przez biorące udział w reakcjach odpornościowych makrofagi i granulocyty obojętnochłonne. W zdrowym przyzębiu dominuje kolagenaza-1 (MMP-1) wytwarzana przez fibroblasty. W warunkach fizjologicznych bierze ona udział w przebudowie tkanki łącznej oraz procesach gojenia. W przebiegu procesu zapalnego dochodzi do pobudzenia komórek układu odpornościowego przez substancje uwalniane przez bakterie. Wydzielane w wyniku tego pobudzenia cytokiny, takie jak interleukina 1 α (IL-1 α), interleukina 1 β (IL-1 β), czynnik martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α), wywołują zwiększoną transkrypcję genów MMPS [5,7]. Naturalnymi inhibitorami metaloproteinaz są interleukina-10 (IL-10), transformujący czynnik wzrostu – β (*transforming growth factor- β* – TGF- β) oraz tkankowe inhibitory MMP (*tissue inhibitors of metalloproteinases* – TIMPs) [6, 8, 9]. Zaburzenie równowagi między mediatorami stymulującymi uwalnianie MMP a ich inhibitorami prowadzi do nadmiernej destrukcji białek macierzy zewnątrzkomórkowej [8, 10]. Granulocyty obojętnochłonne

wytwarzają kluczowe dla destrukcji białek macierzy zewnątrzkomórkowej metaloproteinazy: kolagenazę-2 (MMP-8) oraz gelatynazę B (MMP-9). Wykazano, iż podczas reakcji zapalnej dochodzi w tkance dziąsła, ale również w płynie kieszonki dziąsłowej (*gingival crevicular fluid* – GCF) do znacznego wzrostu stężenia zależnych od PMN MMP-8 i MMP-9, a nie wytwarzanej przez fibroblasty MMP-1 [6, 11, 12]. Metaloproteinazy te wykazują szczególnie dużą skuteczność w rozkładzie kolagenu typu 1, który dominuje w tkankach dziąsła i aparacie zawieszeniowym zębów [13]. Dodatkowo stwierdzono, że stężenia MMP-8 i MMP-9 rosną proporcjonalnie do zaawansowania stanu klinicznego zapalenia przyzębia, a maleją pod wpływem przeprowadzonego leczenia [14]. Metaloproteinazy biorą również udział w destrukcji kości wyrostka zębodołowego przez rozkład włókien kolagenowych pozostałych po demineralizacji kości przeprowadzonej przez osteoblasty [15]. Ich nadmierna aktywność może w krótkim czasie prowadzić do utraty przyzępu łącznotkankowego, pogłębienia kieszonek przyzębnych oraz innych klinicznych objawów zapalenia przyzębia. Znalezienie leku, który byłby w stanie wybiórczo hamować zależne od PMN metaloproteinazy, a jednocześnie nie wywoływałby istotnych skutków ubocznych, przyniosłoby pozytywne rezultaty w terapii przewlekłego zapalenia przyzębia. Taką grupą leków wydają się tetracykliny, a w szczególności doksycyklina.

Wpływ tetracyklin na aktywność metaloproteinaz macierzy

Do odkrycia wpływu tetracyklin na aktywność metaloproteinaz doszło po części przypadkiem. Od wielu lat znane były korzystne efekty antybakteryjne tej grupy antybiotyków, ale ich dodatkowe, zaskakujące właściwości odkryto po raz pierwszy w 1983 roku. W badaniach przeprowadzonych na chorych na cukrzycę szczurach Golub et al. [16] wykazali zmniejszenie stężenia kolagenaz w tkankach przyzębia po zastosowaniu minocykliny. Początkowo sądzono, iż ma to związek ze zmianą składu mikroflory bakteryjnej w obrębie kieszonki przyzębnej. Kiedy jednak okazało się, że zmniejszenie stężenia kolagenaz wystąpił również u zwierząt hodowanych w środowisku jałowym, szukano innego, oprócz antybakteryjnego, mechanizmu zmniejszającego stężenie MMPS. Kolejne badania potwierdziły tę hipotezę i wykazały zdolność antybiotyków z grupy tetracyklin (tetracykliny, minocykliny i doksycykliny) do hamowania aktywności kolagenaz. Antybiotyki z innych grup nie wykazywały podobnych cech [17]. Poszczególne kolagenazy wykazują zróz-

nicowaną wrażliwość na tetracykliny. Testy przeprowadzone *in vitro* wykazały, iż najmniejsze stężenie antybiotyku jest wymagane dla kolagenazy 3 (MMP-13) – $IC_{50} < 1 \mu M$, większe dla kolagenazy 2 (MMP-8) – $IC_{50} \sim 30 \mu M$, największe dla kolagenazy 1 (MMP-1) – $IC_{50} > 200 \mu M$ [18]. Z powyższych danych można wyciągnąć wniosek, iż tetracykliny (przy zastosowaniu odpowiednio dobranej dawki) będą wybiórczo hamowały wzmożoną aktywność kluczowych w procesie niszczenia tkanki łącznej kolagenaz (MMP-13 i MMP-8) bez wywierania wpływu na niezbędną dla utrzymania homeostazy tkanek kolagenazę 1 (MMP-1). Podczas kolejnych badań odkrywano mechanizmy, przez które tetracykliny zmniejszają patologiczną destrukcję macierzy zewnątrzkomórkowej. Okazały się one bardziej złożone niż początkowo przypuszczano. Najważniejsze z nich zostały ujęte poniżej [19]:

1. Zależne od oddziaływania na środowisko zewnątrzkomórkowe:

- bezpośrednie hamowanie aktywnych postaci MMPs dzięki zdolności do wiązania jonów Ca^{++} i Zn^{++} przez cząsteczkę tetracykliny,

- hamowanie aktywacji pro-MMP w drodze niezależnej od zdolności do wiązania kationów,

- przyspieszenie proteolitycznego rozpadu pro-MMP na nieaktywne enzymatycznie fragmenty.

2. Zależne od relacji międzykomórkowych:

- zmniejszenie stężenia cytokin prozapalnych, fosfolipazy A_2 (PLA₂), cyklooksygenazy i syntazy tlenu azotu (NOS),

- zmniejszenie aktywności kinazy białek C i kalmoduliny.

3. Zależne od pobudzenia reakcji anabolicznych:

- wzrost syntezy kolagenu,

- zwiększenie aktywności osteoblastów i pobudzenie tworzenia tkanki kostnej.

Zmierzone w badaniach *in vitro* minimalne stężenia poszczególnych antybiotyków z grupy tetracyklin, niezbędne do zahamowania aktywności MMPs, wyniosły odpowiednio: dla tetracykliny – $IC_{50} 350 \mu M$, minocykliny – $IC_{50} 190 \mu M$, doksyicykliny – $IC_{50} 15 \mu M$ [20]. Dane te, potwierdzone dodatkowo obserwacjami *in vivo*, pozwoliły na skoncentrowanie się na doksyicyklinie jako potencjalnie najskuteczniejszym leku z tej grupy. Pozostało jeszcze określenie optymalnej dawki, następnie potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Ocena skuteczności stosowania małych dawek doksyicykliny

Od 1990 r. przeprowadzono wiele badań z zastosowaniem doksyicykliny w dawce 20 mg dwa razy dziennie. W większości przypadków leczenie

podstawowe polegało na przeprowadzeniu skalingu i polerowania korzeni, a następnie podawaniu SDD lub placebo przez okres od 3 do 9 miesięcy. Badani pacjenci chorowali na przewlekłe zapalenie przyzębia [21–29]. Najczęściej oceniane wskaźniki kliniczne to: głębokość kieszonek przyzębnych (*pocket depth* – PD) oraz położenie przyzępu łącznotkankowego (*clinical attachment level* – CAL) [22–29]. W niektórych przypadkach oceniano również wskaźnik płytki (*plaque index* – PI) [23, 24, 29], wskaźnik dziąsłowy (*gingival index* – GI) [23, 24] oraz krwawienie przy zgłębnikowaniu (*bleeding on probing* – BOP) [27]. We wszystkich wymienionych badaniach autorzy uzyskali poprawę stanu klinicznego zarówno w grupie otrzymującej SDD, jak i placebo, co było związane z korzystnym działaniem SRP [30]. W przypadku oceny CAL oraz PD lepsze wyniki uzyskiwano zawsze dla grupy SDD, a różnice pomiędzy grupami zwykle osiągały znamienność statystyczną [22, 25–28]. Wielu autorów podjęło również próbę oceny wpływu małych dawek doksyicykliny na stężenie cytokin i enzymów w płynie kieszonki przyzębnej. Ze względu na mechanizm działania SDD najczęściej oceniano zmianę stężenia MMP-8 [22, 23, 27]. W badaniach tych autorzy stwierdzili zmniejszenie stężenia MMP-8 w GCF zarówno w grupie SDD, jak i placebo, choć redukcja ta była zawsze większa dla grupy SDD. W niektórych badaniach dokonano również oceny wpływu doksyicykliny na stężenia innych substancji poza metaloproteinazami. Emingil et al. [24, 31] badali stężenia w GCF substancji, takich jak produkty enzymatycznego rozpadu lamininy-5 (*laminin-5 $\gamma 2$ chain*) oraz EMMPRIN (*extracellular matrix metalloproteinase inducer*). W przypadku obu substancji wykazano pozytywne rezultaty leczenia z zastosowaniem SDD.

Gürkan et al. [29] oceniali wpływ SDD na ilość i stężenie TGF- β_1 w GCF. Cytokina ta zmniejsza aktywność kolagenaz oraz reguluje wiele mechanizmów w obrębie procesu zapalnego. Zarówno ilość, jak i stężenie TGF- β_1 w GCF zwiększyły w 3. miesiącu w grupie SDD i placebo, choć wzrosty te były znamienne tylko w grupie SDD. W 6. miesiącu parametry w obu grupach wróciły do poziomu wyjściowego. Z kolei Choi et al. [cyt. wg 27] oceniali zmianę stężenia TIMP-1 w wycinkach dziąsła po 120 dniach stosowania SDD [29]. W tym przypadku w obu grupach odnotowano zbliżony wzrost stężenia tego inhibitora.

W ostatnich latach ukazały się również publikacje porównujące skuteczność różnych sposobów dawkowania SDD [32] oraz porównujące rezultaty stosowania SDD i innych antybiotyków [33]. Golub et al. [32] przeprowadzili obserwacje u osób z przewlekłym zapaleniem przyzębia le-

czonych SRP. Pacjenci zostali podzieleni na 5 grup, z których każda otrzymała inny schemat dawkowania doksycykliny lub placebo.

Po 36 tygodniach tylko w grupie otrzymującej doksycylinę 20 mg 2 razy dziennie nie odnotowano utraty przyczepu łącznotkankowego względem badania początkowego. W pozostałych grupach doszło do utraty 0,66–0,91 mm. Dla pozostałych parametrów klinicznych w żadnej z grup nie odnotowano znamienych statystycznie różnic względem stanu początkowego. Interesujące okazały się również wyniki pomiarów aktywności kolagenaz. We wszystkich grupach z wyłączeniem placebo po 12 tygodniach odnotowano spadek aktywności kolagenaz, choć znamieny statystycznie okazał się tylko w grupie 1 – SDD 2 razy dziennie. W 12. tygodniu w grupie tej osiągnięto poziom aktywności charakterystyczny dla zdrowego dziąsła.

W badaniu Haffajee et al. [33] 92 pacjentów z przewlekłym zapaleniem przyzębia podzielono na 4 grupy, z których każda otrzymała inny rodzaj terapii. U wszystkich przeprowadzono SRP. Dodatkowo grupa pierwsza nie otrzymywała żadnych leków, druga azytromycynę 500 mg raz dziennie przez 3 dni, trzecia metronidazol 250 mg 3 razy dziennie przez 14 dni, a czwarta doksycylinę 20 mg 2 razy dziennie przez 12 tygodni. We wszystkich grupach uzyskano poprawę parametrów klinicznych po 12 miesiącach, najmniejszą w grupie nieotrzymującej leków. Największą zmianę głębokości kieszonek i poziomu przyczepu uzyskano dla powierzchni z wyjściowym PD > 6 mm, przy czym lepszą odpowiedź stwierdzono w grupach otrzymujących SRP + metronidazol i SRP + azytromycyna, w porównaniu do grupy SRP i SRP + SDD.

Dostępne są również publikacje, w których oceniano wpływ terapii SDD na pacjentów z grup ryzyka: palących [34] oraz kobiety z niedoborem estrogenów [35–38].

W roku 2005 Pershaw et al. [34] opublikowali wyniki metaanalizy badań Caton et al. [25] oraz Pershawa et al. [28] pod kątem oceny wpływu palenia tytoniu na skuteczność małych dawek doksycykliny. Metaanaliza objęła w sumie 398 pacjentów, z czego 147 osób palących (36,9%). Biorących udział w badaniach podzielono na 4 grupy: palący/SDD, palący/placebo, niepalący/SDD, niepalący/placebo. W grupie niepalący/SDD stwierdzono największe zmniejszenie utraty przyczepu łącznotkankowego oraz największe zmniejszenie głębokości kieszonek. Najgorsze wyniki kliniczne uzyskano w grupie palący/placebo.

W badaniach przeprowadzonych u kobiet chorujących na osteopenię i przewlekłe zapalenie przyzębia doksycylinę podawano w dawkę 20 mg 2 razy dziennie przez 2 lata [35–38]. Grupa kontrolna otrzymywała w tym czasie placebo. Dodat-

kowo u wszystkich biorących udział w badaniu przeprowadzono w odstępach 3–4 miesięcy podtrzymujące leczenie periodontologiczne. W ciągu dwuletniego okresu badań stwierdzono korzystny wpływ SDD na poziom przyczepu łącznotkankowego oraz aktywność kolagenaz. W przypadku PD i BOP oraz stężenia interleukiny 1 β wyniki w grupie placebo i SDD nie różniły się.

Preshaw et al. [39] opublikowali wyniki badań przeprowadzonych na grupie 226 pacjentów z zapaleniem przyzębia. Miały one szczególny charakter, gdyż doksycylinę zastosowano tu nie w dawce 20 mg 2 razy dziennie, a 40 mg (SDD-40) raz dziennie. Pacjenci zostali przydzieleni losowo do jednej z grup. U wszystkich przeprowadzono SRP. Grupa badana otrzymywała dodatkowo SDD-40 raz dziennie przez 9 miesięcy, a grupa kontrolna placebo. Badania kontrolne odbywały się w 3., 6. i 9. miesiącu. Klinicznie oceniano CAL, PB, oraz BOP. Dla wszystkich wymienionych parametrów różnice między grupami były znamienne statystycznie na każdym etapie zawsze na korzyść grupy SDD.

W ostatnich latach również w polskim piśmiennictwie ukazały się prace na temat zastosowania SDD w przewlekłym zapaleniu przyzębia. Opublikowane w 2003 roku badania Nędzy-Góry i Górskiej [40] zostały przeprowadzone na grupie 40 pacjentów z przewlekłym zapaleniem przyzębia. U wszystkich przeprowadzono SRP, a grupa badana otrzymywała dodatkowo doksycylinę 20 mg 2 razy dziennie przez 3 miesiące. Dla grupy SDD uzyskano większą poprawę utraty przyczepu łącznotkankowego oraz zmniejszenie głębokości kieszonek. W kolejnym eksperymencie dokonano oceny zmiany stężenia MMP-8 oraz inhibitorów MMP [41]. Pacjenci biorący udział w tym badaniu chorowali na przewlekłe zapalenie przyzębia. Grupa badana miała przeprowadzoną wstępną fazę leczenia oraz dodatkowo stosowała doksycylinę 20 mg 2 razy dziennie przez 3 miesiące, w grupie kontrolnej przeprowadzono tylko wstępną fazę leczenia. Po 3 miesiącach w grupie kontrolnej odnotowano znamieny spadek stężenia MMP-8 w ślinie (z 241,76 ng/ml do 63,07 ng/ml). W grupie SDD spadek okazał się nieistotny (z 179,63 do 146,93), a różnica między grupami była znamienna, ale na korzyść grupy kontrolnej. Odnotowano również wzrost stężenia TIMP-1 w ślinie w obu grupach pacjentów, ale znamieny statystycznie był jedynie w grupie SDD.

Bezpieczeństwo stosowania małych dawek doksycykliny

Bezpieczeństwo można oceniać w trzech głównych aspektach: częstotliwość występowania

działań niepożądanych, zmiana składu flory bakteryjnej w obrębie przyzębia i w innych częściach ciała, powstanie opornych na doksycyklinę szczepów bakteryjnych.

W licznych opracowaniach można natrafić na zarówno omówienia występujących u pacjentów działań niepożądanych, podawanych przez samych badanych, jak i ocenę analizy krwi. [22, 25, 26, 28]. Najczęstsze działania niepożądane to przeziębienie, ból głowy czy ból zęba. Ich występowanie okazało się jednak bardzo rzadkie, a porównanie grupy SDD z placebo nie wykazywało istotnych różnic zarówno co do rodzaju, jak i częstotliwości ich występowania. Nie obserwowano również charakterystycznych dla doksycykliny w dawce 100–200 mg na dobę objawów ze strony przewodu pokarmowego oraz skóry (wysypka i nadwrażliwość na światło). Również przeprowadzone analizy krwi pacjentów (z uwzględnieniem transaminaz wątrobowych) nie wykazały różnic między grupami.

Wykazano również, że nawet dwuletni okres stosowania SDD nie prowadzi do zmiany składu flory bakteryjnej w obrębie kieszonki przyzębnej w porównaniu z grupą placebo. W obu grupach odnotowano wzrost liczby ziarniaków i pałeczek pozbawionych ruchliwości. Liczba ruchliwych pałeczek i spirochetów zmniejszyła się. Uzyskano wzrost proporcji bakterii tlenowych Gram-dodatnich w stosunku do Gram-ujemnych beztlenowców. Zmiany te dowodzą przesunięcia składu flory bakteryjnej płytki w kierunku proporcji obserwowanych w zdrowym przyzębiu. Obserwowane zmiany są jednak spowodowane przeprowadzeniem skalingu, a nie stosowaniem doksycykliny [22, 25, 37, 42].

Kilku autorów podjęło się oceny wrażliwości na antybiotyki bakterii wyizolowanych z płytki nazębnej przed i po zastosowaniu SDD. Thomas et al. [43] stosując dawki doksycykliny od 10 mg raz na dobę do 20 mg 2 razy na dobę oraz placebo, monitorowali pacjentów przez maksymalnie 27 miesięcy. Nie uzyskano znamienych statystycznie różnic liczby szczepów opornych na doksycyklinę. Poziom MIC pozostał stały w obrębie grup. Walker et al. [37] po dwuletnim okresie stosowania SDD wykazali znamieny wzrost liczby kolonii bakteryjnych na płytkach zawierających doksycyklinę 4 µg/ml względem grupy placebo. Nie odnotowano jednak wzrostu MIC₅₀ i MIC₉₀ dla doksycykliny oraz pozostałych 5 antybiotyków (amoksycylina, erytromycyna, klindamycyna, minocyklina, tetracyklina) zarówno w grupie SDD, jak i placebo. Zdaniem tych autorów wyniki te świadczą o braku istotnego klinicznie wzrostu oporności bakterii na doksycyklinę.

Osobną kwestią wydaje się flora bakteryjna obecna poza przyzębiem. Walker et al. [42] opublikowali wyniki badań, w których oceniono

wpływ 9-miesięcznej kuracji SDD 2 razy dziennie na florę bakteryjną pochwy i przewodu pokarmowego u 69 pacjentów. Między grupą SDD i placebo, na żadnym z etapów, nie wystąpiły znamienne różnice zarówno w składzie flory bakteryjnej, jak i pod względem jej oporności na doksycyklinę.

Również w przypadku grupy SDD-40 nie odnotowano zwiększonej względem placebo liczby działań niepożądanych, powstania większej liczby szczepów opornych na doksycyklinę w obrębie flory poddąsłowej oraz istotnej mikrobiologicznie zmiany jej składu [39].

Podsumowanie

Do rozwoju choroby przyzębia jest niezbędna obecność patogennych bakterii oraz podatność organizmu gospodarza. Wiele badań udowodniło skuteczność mechanicznego oczyszczania powierzchni zębów jako niezbędnego elementu w walce z drobnoustrojami. Mimo pojawiania się nowych koncepcji złotym standardem pozostaje wciąż skaling i polerowanie korzeni. Z jednej strony terapia ta daje wymierne efekty w postaci zmniejszenia głębokości kieszonek przyzębnych, zmniejszenia utraty przyczepu łącznotkankowego, zmniejszenia krwawienia dziąseł, a nawet prowadzi do zmiany składu flory bakteryjnej w obrębie kieszonek. W niektórych przypadkach również stosowanie antybiotyków i chemioterapeutyków, miejscowo i ogólnie może przynosić wymierne korzyści. Z drugiej jednak strony podatność organizmu gospodarza ma decydujący wpływ na rozwój i nasilenie choroby. Wiedząc, iż za destrukcję tkanek przyzębia w głównej mierze odpowiadają enzymy wydzielane przez organizm gospodarza, a w mniejszej części bezpośrednio działanie bakterii, ważnym celem dla periodontologii stało się znalezienie sposobu na zmianę odpowiedzi gospodarza na czynnik infekcyjny. Odkrycie nieznanych właściwości tetracyklin umożliwiło rozpoczęcie badań w tym kierunku. Liczne obserwacje kliniczne udowodniły większą skuteczność skalingu połączonego z podawaniem małych dawek doksycykliny w porównaniu z samym leczeniem niechirurgicznym. Jednocześnie rozwiano obawy co do ewentualnych działań niepożądanych oraz możliwości powstania opornych szczepów bakteryjnych. W USA postępowaniem standardowym, zatwierdzonym przez FDA, jest podawanie doksycykliny w dawce 20 mg 2 razy dziennie, przez co najmniej 3 miesiące, choć najnowsze doniesienia sugerują równą skuteczność i bezpieczeństwo dawki 40 mg 1 raz dziennie. W przypadku takiego schematu niewątpliwie łatwiej o właściwą współpracę z pacjentem. W dotychczasowych badaniach

udowodniono skuteczność SDD również w grupach ryzyka, jak osoby palące czy kobiety cierpiące na osteopenię. Dalsze prace są niezbędne w celu potwierdzenia długofalowych rezultatów stosowania SDD w leczeniu przewlekłego zapalenia przyzębia zarówno u pacjentów ogólnie zdrowych, jak i tych z grup ryzyka, np. palących lub

cierpiących na cukrzycę. Niewątpliwie należy podkreślić, iż stosowanie małych dawek doksycykliny nie stanowi alternatywy, a jedynie uzupełnienie klasycznego, niechirurgicznego leczenia zapalenia przyzębia, przy jednoczesnej eliminacji szkodliwych czynników, takich jak nikotynizm, niewyrównana cukrzyca czy stres.

Piśmiennictwo

- [1] HAFFAJEE A.D., SOCRANSKY S.S.: Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 1994, 5, 78–111.
- [2] SOCRANSKY S.S., HAFFAJEE A.D.: The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J. Periodontol.* 1992, 63 (4 Suppl), 322–331.
- [3] POTEMPA J., BANBULA A., TRAVIS J.: Role of bacterial proteinases in matrix destruction and modulation of host responses. *Periodontology* 2000, 2000, 24, 153–192.
- [4] OFFENBACHER S.: Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann. Periodontol.* 1996, 1, 821–878.
- [5] BIRKEDAL-HANSEN H., MOORE W.G., BODDEN M.K., WINDSOR L.J., BIRKEDAL-HANSEN B., DECARLO A., ENGLER J.A.: Matrix metalloproteinases: a review. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 1993, 4, 197–250.
- [6] BIRKEDAL-HANSEN H.: Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J. Periodontol.* 1993, 64, 474–484.
- [7] MACNAUL K.L., CHARTRAIN N., LARK M., TOCCI M.J., HUTCHINSON N.I.: Discoordinate expression of stromelysin, collagenase, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in rheumatoid human synovial fibroblasts. Synergistic effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha on stromelysin expression. *J. Biol. Chem.* 1990, 265, 17238–17245.
- [8] REYNOLDS J.J., MEIKLE M.C.: Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontology* 2000, 1997, 14, 144–157.
- [9] RYAN M.E., RAMAMURTHY S., GOLUB L.M.: Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment. *Curr. Opin. Periodontol.* 1996, 3, 85–96.
- [10] REYNOLDS J.J.: Collagenases and tissue inhibitors of metalloproteinases: a functional balance in tissue degradation. *Oral Dis.* 1996, 2, 70–76.
- [11] CHEN H.Y., COX S.W., ELEY B.M., MÄNTYLÄ P., RÖNKÄ H., SORSA T.: Matrix metalloproteinase-8 levels and elastase activities in gingival crevicular fluid from chronic adult periodontitis patients. *J. Clin. Periodontol.* 2000, 27, 366–369.
- [12] EJEL A.L., IGONDJO-TCHEN S., GHOMRASSENI S., PELLAT B., GODEAU G., GOGLY B.: Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in healthy and diseased human gingiva. *J. Periodontol.* 2003, 74, 188–195.
- [13] MARIOTTI A.: The extracellular matrix of the periodontium: dynamic and interactive tissues. *Periodontology* 2000, 1993, 3, 39–63.
- [14] KINANE D.F., DARBY I.B., SAID S., LUOTO H., SORSA T., TIKANOJA S., MÄNTYLÄ P.: Changes in gingival crevicular matrix metalloproteinase-8 levels during periodontal treatment and maintenance. *J. Periodontal. Res.* 2003, 38, 400–404.
- [15] VERNILLO A.T., RIFKIN B.R.: Effects of tetracyclines on bone metabolism. *Adv. Dent. Res.* 1998, 12, 56–62.
- [16] GOLUB L.M., LEE H.M., LEHRER G., NEMIROFF A., MCNAMARA T.F., KAPLAN R., RAMAMURTHY N.S.: Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes. Preliminary observations and a proposed new mechanism of action. *J. Periodontal. Res.* 1983, 18, 516–526.
- [17] GOLUB L.M., RAMAMURTHY N., MCNAMARA T.F., GOMES B., WOLFF M., CASINO A., KAPOOR A., ZAMBON J., CIANCIO S., SCHNEIR M.: Tetracyclines inhibit tissue collagenase activity. A new mechanism in the treatment of periodontal disease. *J. Periodontal. Res.* 1984, 19, 651–655.
- [18] GREENWALD R.A., GOLUB L.M., RAMAMURTHY N.S., CHOWDHURY M., MOAK S.A., SORSA T.: *In vitro* sensitivity of the three mammalian collagenases to tetracycline inhibition: relationship to bone and cartilage degradation. *Bone* 1998, 22, 33–38.
- [19] GOLUB L.M., LEE H.M., RYAN M.E., GIANNIBILE W.V., PAYNE J., SORSA T.: Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv. Dent. Res.* 1998, 12, 12–26.
- [20] BURNS F.R., STACK M.S., GRAY R.D., PATERSON C.A.: Inhibition of purified collagenase from alkali-burned rabbit corneas. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1989, 30, 1569–1575.
- [21] GOLUB L.M., CIANCIO S., RAMAMURTHY N.S., LEUNG M., MCNAMARA T.F.: Low-dose doxycycline therapy: effect on gingival and crevicular fluid collagenase activity in humans. *J. Periodontal. Res.* 1990, 25, 321–330.
- [22] LEE J.Y., LEE Y.M., SHIN S.Y., SEOL Y.J., KU Y., RHYU I.C., CHUNG C.P., HAN S.B.: Effect of subantimicrobial dose doxycycline as an effective adjunct to scaling and root planing. *J. Periodontol.* 2004, 75, 1500–1508.
- [23] EMINGIL G., ATILLA G., SORSA T., LUOTO H., KIRILMAZ L., BAYLAS H.: The effect of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis. *J. Periodontol.* 2004, 75, 106–116.
- [24] EMINGIL G., ATILLA G., SORSA T., SAVOLAINEN P., BAYLAS H.: Effectiveness of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid laminin-5 gamma2 chain levels in chronic periodontitis. *J. Periodontol.* 2004, 75, 1387–1396.

- [25] CATON J.G., CIANCIO S.G., BLIEDEN T.M., BRADSHAW M., CROUT R.J., HEFTI A.F., MASSARO J.M., POLSON A.M., THOMAS J., WALKER C.: Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis. *J. Periodontol.* 2000, 71, 521–532.
- [26] CATON J.G., CIANCIO S.G., BLIEDEN T.M., BRADSHAW M., CROUT R.J., HEFTI A.F., MASSARO J.M., POLSON A.M., THOMAS J., WALKER C.: Subantimicrobial dose doxycycline as an adjunct to scaling and root planing: post-treatment effects. *J. Clin. Periodontol.* 2001, 28, 782–789.
- [27] CHOI D.H., MOON I.S., CHOI B.K., PAIK J.W., KIM Y.S., CHOI S.H., KIM C.K.: Effects of sub-antimicrobial dose doxycycline therapy on crevicular fluid MMP-8, and gingival tissue MMP-9, TIMP-1 and IL-6 levels in chronic periodontitis. *J. Periodont. Res.* 2004, 39, 20–26.
- [28] PRESHAW P.M., HEFTI A.F., NOVAK M.J., MICHALOWICZ B.S., PIHLSTROM B.L., SCHOOR R., TRUMMEL C.L., DEAN J., VAN DYKE T.E., WALKER C.B., BRADSHAW M.H.: Subantimicrobial dose doxycycline enhances the efficacy of scaling and root planing in chronic periodontitis: a multicenter trial. *J. Periodontol.* 2004, 75, 1068–1076.
- [29] GÜRKAN A., EMINGIL G., CINARCIK S., BERDELI A.: Post-treatment effects of subantimicrobial dose doxycycline on clinical parameters and gingival crevicular fluid transforming growth factor-beta1 in severe, generalized chronic periodontitis. *Int. J. Dent. Hyg.* 2008, 6, 84–92.
- [30] COBB C.M.: Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: An evidence-based perspective of scaling and root planning. *J. Clin. Periodontol.* 2002, 29, 6–16.
- [31] EMINGIL G., ATILLA G., SORSA T., TERVAHARTIALA T.: The effect of adjunctive subantimicrobial dose doxycycline therapy on GCF EMMPRIN levels in chronic periodontitis. *J. Periodontol.* 2008, 79, 469–476.
- [32] GOLUB L.M., MCNAMARA T.F., RYAN M.E., KOHUT B., BLIEDEN T., PAYONK G., SIPOS T., BARON H.J.: Adjunctive treatment with subantimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2001, 28, 146–156.
- [33] HAFFAJEE A.D., TORRESYAP G., SOCRANSKY S.S.: Clinical changes following four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis: 1-year results. *Clin. Periodontol.* 2007, 34, 243–253.
- [34] PRESHAW P.M., HEFTI A.F., BRADSHAW M.H.: Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2005, 32, 610–616.
- [35] REINHARDT R.A., STONER J.A., GOLUB L.M., WOLFF M.S., LEE H.M., MEINBERG T.A., LYNCH J.C., RYAN M.E., SORSA T., PAYNE J.B.: Efficacy of sub-antimicrobial dose doxycycline in post-menopausal women: clinical outcomes. *J. Clin. Periodontol.* 2007, 34, 768–775. ERRATUM I.N.: *J. Clin. Periodontol.* 2007, 34, 1097. Lee, Hsi-Ming [corrected to Lee, Hsi-Ming].
- [36] PAYNE J.B., STONER J.A., NUMMIKOSKI P.V., REINHARDT R.A., GOREN A.D., WOLFF M.S., LEE H.M., LYNCH J.C., VALENTE R., GOLUB L.M.: Subantimicrobial dose doxycycline effects on alveolar bone loss in post-menopausal women. *J. Clin. Periodontol.* 2007, 34, 776–787.
- [37] WALKER C., PUUMALA S., GOLUB L.M., STONER J.A., REINHARDT R.A., LEE H.M., PAYNE J.B.: Subantimicrobial dose doxycycline effects on osteopenic bone loss: microbiologic results. *J. Periodontol.* 2007, 78, 1590–1601.
- [38] GOLUB L.M., LEE H.M., STONER J.A., SORSA T., REINHARDT R.A., WOLFF M.S., RYAN M.E., NUMMIKOSKI P.V., PAYNE J.B.: Subantimicrobial-dose doxycycline modulates gingival crevicular fluid biomarkers of periodontitis in postmenopausal osteopenic women. *J. Periodontol.* 2008, 79, 1409–1418.
- [39] PRESHAW P.M., NOVAK M.J., MELLONIG J., MAGNUSON I., POLSON A., GIANNOBILE W.V., ROWLAND R.W., THOMAS J., WALKER C., DAWSON D.R., SHARKEY D., BRADSHAW M.H.: Modified-release subantimicrobial dose doxycycline enhances scaling and root planing in subjects with periodontal disease. *J. Periodontol.* 2008, 79, 440–452.
- [40] NĘDZI-GÓRA M., GÓRSKA R.: Wpływ leczenia Periostatem na obraz kliniczny w przewlekłym zapaleniu przyzębia. *Nowa Stomatol.* 2003, 2, 8–92.
- [41] NĘDZI-GÓRA M., GÓRSKA R.: Wpływ wstępnej fazy leczenia oraz niskich dawek doksycykliny na poziom MMP-8, MMP-9 i TIMP-1 w ślinie i krwi obwodowej pacjentów z przewlekłym zapaleniem przyzębia. *Czas. Stomatol.* 2005, 58, 562–570.
- [42] WALKER C., THOMAS J., NANGÓ S., LENNON J., WETZEL J., POWALA C.: Long-term treatment with subantimicrobial dose doxycycline exerts no antibacterial effect on the subgingival microflora associated with adult periodontitis. *J. Periodontol.* 2000, 71, 1465–1471.
- [43] THOMAS J., WALKER C., BRADSHAW M.: Long term use of subantimicrobial dose doxycycline does not lead to changes in antimicrobial susceptibility. *J. Periodontol.* 2000, 71, 1472–1483.

Adres do korespondencji:

Tadeusz F. Krzemiński
Katedra i Zakład Farmakologii
ul. Jordana 19
Zabrze
tel. +48 32 272 46 57
e-mail: tadkrzem@ka.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.03.2009 r.
Po recenzji: 5.05.2009 r.
Zaakceptowano do druku: 5.05.2009 r.

Received: 20.03.2009
Revised: 5.05.2009
Accepted: 5.05.2009