

TOMASZ KONOPKA^{1, A, C, D, F}, EWA IWANICKA-GRZEGOREK^{2, B}, AGNIESZKA MIELCZAREK^{2, B, E}

Stabilizowany fluorek cyny w paście do zębów jako inhibitor płytki nazębnej i związek o działaniu przeciwzapalnym – metaanaliza

Stabilized Stannous Fluoride Dentifrice as a Dental Plaque Inhibitor and an Antigingivitis Agent: Meta-Analysis

¹ Katedra i Zakład Periodontologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska

² Zakład Stomatologii Zachowawczej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

A – koncepcja i projekt badania, B – gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – napisanie artykułu, E – krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Streszczenie

Wprowadzenie. Stabilizowany fluorek cyny w paście do zębów może być skutecznym inhibitorem płytki nazębnej oraz związkiem przeciwzapalnym. Działania takie udowodniono w badaniach *in vitro*.

Cel pracy. Metaanaliza dotychczas przeprowadzonych randomizowanych badań kontrolnych skuteczności pasty ze stabilizowanym fluorkiem cyny w odniesieniu do redukcji płytki nazębnej (wskaźnik TMQHPI) i zmniejszania zapalenia dziąseł (wskaźnik MGI) w okresie 6 miesięcy względem pasty stanowiącej kontrolę negatywną.

Materiał i metody. W bazach Medline i Scopus dokonano przeglądu piśmiennictwa za okres od stycznia 1997 do czerwca 2015 dotyczącego wpływu stabilizowanego fluorku cyny w paście do zębów na płytkę nazębną oraz zapalenie dziąseł. Do wyliczenia skumulowanej różnicy średnich zastosowano model z efektem zmiennym.

Wyniki. Do metaanalizy wpływu pasty z fluorkiem cyny na redukcję wskaźnika płytki nazębnej po 6 miesiącach szcztokowania włączono 4 badania, w których oceniano łącznie w punkcie końcowym 336 osób w grupie badanej oraz 362 w grupie kontrolnej. W celu metaanalizy wpływu pasty z fluorkiem cyny na ograniczenie zapalenia dziąseł włączono 2 badania, w których na końcu obserwacji oceniano 128 osób w grupie badanej oraz 130 w grupie kontrolnej. Wykazano istotnie większą redukcję TMQHPI w całej jamie ustnej po zastosowaniu pasty z fluorkiem cyny ($D = 0,19 \pm 0,19$, $p = 0,0492$) i trzy uwzględnione badania potwierdzały znamienne przewagę tej pasty w hamowaniu rozwoju płytki nazębnej względem kontroli negatywnej (test jednorodności $p < 0,0001$, $I^2 = 97,2\%$). Stwierdzono istotne zmniejszenie intensywności stanu zapalnego wyrażanego za pomocą wskaźnika MGI po użytkowaniu tej pasty ($D = 0,38 \pm 0,1$, $p = 0,0000$) i oba badania potwierdziły jej przewagę w działaniu przeciwzapalnym w porównaniu z produktami z monofluorofosforanem sodu (test jednorodności $p = 0,0026$, $I^2 = 88,9\%$).

Wnioski. Zastosowanie pasty do zębów ze stabilizowanym fluorkiem cyny zapewnia istotne klinicznie ograniczenie zapalenia dziąseł i w mniejszym stopniu hamuje powstawanie płytki nazębnej. W związku z brakiem działań niepożądanych, głównie przebarwień zębów, pasty takie mogą być użytkowane długotrwale (Dent. Med. Probl. 2016, 53, 2, 260–267).

Słowa kluczowe: pasta do zębów, zapalenie dziąseł, płytka nazębna, fluorek cyny, metaanaliza.

Abstract

Background. *In vitro* studies proved that the stabilized stannous fluoride in the dentifrice can be both an effective dental plaque inhibitor and an antigingivitis agent.

Objectives. The aim of the study was a meta-analysis of previously conducted randomized control studies determining the clinical effectiveness of stabilized stannous fluoride dentifrice with respect to the reduction of the dental plaque (TMQHPI) and reducing gingivitis (MGI) in the period of 6 months, and compared to the negative control.

Material and Methods. Basing on the MEDLINE and SCOPUS databases, the authors reviewed literature from January 1997 to June 2015 regarding the impact of the stabilized stannous fluoride containing dentifrices for dental plaque and gingivitis. Random effects model was used to calculate the weighted mean difference.

Results. For the purpose of meta-analysis of the effect of stannous fluoride containing dentifrice on the reduction of the plaque after 6 months of brushing, 4 studies were evaluated. In order to check the influence of SnF₂-containing dentifrice on gingivitis reduction, meta-analysis included two studies. The significant reduction of TMQHPI in the oral cavity was observed for SnF₂ dentifrice ($D = 0.19 \pm 0.19$, $p = 0.0492$). Three of the mentioned studies confirmed the significant advantage of this toothpaste in reducing plaque when compared to the negative control (test of heterogeneity $p < 0.0001$, $I^2 = 97.2\%$). Statistically significant reduction of the intensity of gingivitis, expressed with the MGI index, was observed when this toothpaste was used ($D = 0.38 \pm 0.1$, $p = 0.0000$). Both of the studies confirmed the superiority in anti-inflammatory action when compared to the products containing sodium monofluorophosphate (test of heterogeneity $p = 0.0026$, $I^2 = 88.9\%$).

Conclusions. Using the dentifrice containing stabilized stannous fluoride guarantees statistically significant difference in reducing gingivitis and, in smaller range, reduces dental plaque. Due to lack of side effects, mainly teeth discolorations, such toothpastes may be used for a long period of time (**Dent. Med. Probl.** 2016, 53, 2, 260–267).

Key words: toothpaste, gingivitis, dental plaque, stannous fluoride, meta-analysis.

Pasta do zębów we współczesnej profilaktyce stomatologicznej powinna zawierać związki o udowodnionym działaniu hamującym rozwój płytki nazębnej. Bardzo pożądana jest także, niezależnie od wpływu na płytkę, obecność składników przeciwzapalnych. Takim związkiem antypłytkowym i o niezależnym działaniu przeciwzapalnym jest chlorheksydyna, chociaż jej działanie w paście jest osłabiane przez aniony fluoru, a istotnym ograniczeniem są przebarwienia zębów powstające w wyniku jej długotrwałego stosowania. W związku z tym ciągle trwają poszukiwania takiej formuły pasty do zębów, która mogłaby spełniać funkcję przynajmniej inhibitora płytki oraz bezpośrednio działać przeciwzapalnie bez niepożądanego efektu w postaci dyskoloreacji zębów podczas jej codziennego stosowania.

Fluorek cyny od lat 50. XX wieku był składnikiem past do zębów, płukanek i żeli o działaniu głównie przeciwpróchnicowym [1]. W 1997 r. z powodu przebarwień zębów oraz zaburzeń smaku zmieniono formułę pasty do zębów, która zawierała odtąd 0,454% fluorek cyny stabilizowany sześciometafosforanem sodu (produkty komercyjne – Crest Pro-Health®, Crest Gum Care®, Pro-Expert Clinic Line Gum Protection®). Skuteczny poziom cyny w płycie nazębnej (minimalne stężenie hamujące metabolizm bakteryjny to 20 ppm) po ekspozycji takiej pasty utrzymuje się przez 8–12 godzin, co gwarantuje jej substancywność [2, 3]. Badania *in vitro* pokazały, że pasta do zębów ze stabilizowanym fluorkiem cyny w odniesieniu do fluorku sodu istotnie wpływa na dojrzewanie płytki poprzez hamowanie wytwarzania zewnątrzkomórkowych polisacharydów przez bakterie biofilmu nazębnego [4]. Cyna w warunkach *in vitro* hamuje adhezję bakterii w płycie. Przez łączenie się z grupami tiolowymi enzymów szlaku tlenowej fosforylacji bakterii Gram-dodatnich płytki hamuje ich wzrost, a działanie bakteriostatyczne fluorku cyny wynika z osłabienia integralności błony komórkowej bakterii i hamowania enolazy bakteryjnej [2]. Po tygodniowym

regularnym stosowaniu takiej pasty żywotność bakterii płytki nazębnej 24 godziny po ostatnim szczotkowaniu zębów była o 14% niższa w odniesieniu do pasty z fluorkiem sodu [5]. Wykazano także *in vitro* bezpośrednie działanie przeciwzapalne stabilizowanego fluorku cyny poprzez hamowanie gingipainy (czynnika wirulencji periopatogenu *Porphyromonas gingivalis*), metaloproteiny (najbardziej MMP-13, MMP-3 i MMP-2) oraz enzymu konwertującego IL-1 β [6].

Stabilizowany polifosforanami fluorek cyny zapobiega powstawaniu przebarwień i sprzyja ich usuwaniu poprzez silne łączenie sześciometafosforanu z miejscami zawierającymi wapń w szkliwie, zdolności do usunięcia osłonki nabytej i połączonych z nią zewnątrzpochoodnych dyskoloreacji oraz retencji do powierzchni zęba, co zapobiega nowym przebarwieniom. Dodatkowo krzemionka zawarta w tej paście może mechanicznie usuwać przebarwienia. Metaanaliza 14 randomizowanych badań nad 2–6-miesięcznym stosowaniem takiej pasty wykazała brak istotnych różnic w wywołaniu przebarwień w odniesieniu do past kontrolnych, a w okresie od 2 do 6 tygodni nawet istotne ograniczenie przebarwień [7].

W ocenach klinicznych redukcji płytki nazębnej pod wpływem stabilizowanego fluorku cyny najczęściej przeprowadzono równoległe randomizowane badania kontrolne (kontrola negatywna – pasta z fluorkiem lub monofluorofosforanem sodu lub pozytywna – pasta z triklosanem z kopolimerem lub chlorheksydyną) z wykorzystaniem wskaźników PI wg Silnessa i Loe [8], Quigleya-Heina w modyfikacji Turesky'ego – TMQHPI [9] i najdokładniejszego RMNPI – Navy Plaque Index w modyfikacji Rustogi [10]. Szczotkowanie zębów prowadzono w okresach: 1 miesiąca, 6 tygodni, 3 miesięcy lub 6 miesięcy. Czasami wykorzystywano obrazowanie cyfrowe za pomocą DPIS (Digital Plaque Imaging System) w celu porównania formowania się płytki nazębnej przez noc (pomiar ranny) lub 24 godziny później [11]. W ocenach klinicznych przeciwzapalnego dzia-

łania tej pasty stosowano wskaźnik GI wg Löe i Silnessa [12], GBI wg Saxtona i van der Oudera [13] i najczęściej zmodyfikowany przez Lobene et al. [14] wskaźnik dziąsłowy (MGI).

Celem pracy jest metaanaliza dotychczas przeprowadzonych randomizowanych badań kontrolnych skuteczności pasty ze stabilizowanym fluorkiem cyny w odniesieniu do ograniczenia płytki nazębnej (wskaźnik TMQHPI) i zmniejszania zapalenia dziąseł (wskaźnik MGI) po 6 miesiącach jej stosowania względem kontroli negatywnej.

Material i metody

Przegląd piśmiennictwa

W dwóch bazach danych (Medline i Scopus) dokonano przeglądu piśmiennictwa za okres od stycznia 1997 (wprowadzenie na rynek produktu komercyjnego) do czerwca 2015 dotyczącego wpływu stabilizowanego fluorku cyny na płytkę nazębną oraz zapalenie dziąseł. Przyjęto następujące kryteria włączenia prac do wstępnej analizy: randomizowane badania kontrolne, badania u ludzi w wieku 18 lat i więcej, brak zapalenia przyzębia, osoby ogólnie zdrowe, w okresie ostatnich 6 miesięcy brak leczenia farmakologicznego mogącego wpływać na stan przyzębia. Akceptowano prace w języku angielskim, niemieckim i polskim.

Przegląd piśmiennictwa prowadzono po wpisaniu następujących haseł: „stannous fluoride and dental plaque or oral hygiene or gingivitis or gingival bleeding”.

Obie bazy danych były przeglądane niezależnie przez dwóch autorów (E.I.-G. i A.M.). Początkowo uwzględniano tytuły prac i ich streszczenia. Na tej podstawie wyłoniono 236 prac. Zastosowano kolejne kryteria włączenia: badania trwające przynajmniej 6 miesięcy, w ocenie redukcji płytki użyty wskaźnik TMQHPI wg Quigleya-Heina w modyfikacji Turesky'ego [9], w ocenie działania przeciwwzapalnego zastosowany wskaźnik dziąsłowy MGI zmodyfikowany przez Lobene et al. [14], równoległy schemat randomizacji, używanie wyłącznie szczoteczek ręcznych. Na tej podstawie do analizy pełnotekstowej zakwalifikowano 23 prace. W analizie tej uwzględniano stosowanie pasty ze stabilizowanym 0,454% fluorkiem cyny w grupie badanej oraz używanie pasty zawierającej 0,243% fluorek sodu lub 0,76% monofluorofosforan sodu w grupie kontrolnej. Oceniano także metodę randomizacji, sposób zaślepienia badaczy, liczbę badanych na początku obserwacji i po 6 miesiącach. W przypadku kilku badań, w których pierwszym autorem była ta sama osoba uwzględniano badanie późniejsze. Do metaanalizy kwalifiko-

wano tylko prace opublikowane w czasopismach stomatologicznych (recenzowane w procesie peer-review, nie uwzględniano streszczeń pokonferencyjnych).

Analiza statystyczna

Miarą efektu prac zakwalifikowanych do metaanalizy była różnica średnich uwzględnionych wskaźników płytki nazębnej i stanu zapalnego dziąseł przed rozpoczęciem obserwacji i po 6 miesiącach szczotkowania zębów z wykorzystaniem porównywanych past. Do wyliczenia skumulowanej różnicy średnich zastosowano model z efektem zmiennym (metoda DerSimonian-Liarda). Jednorodność badań włączonych do metaanalizy badano za pomocą testu Q Cochran i I^2 . Do oceny występowania obciążenia publikacyjnego zastosowano test Eggera. Próg istotności dla wszystkich użytych testów statystycznych ustalono jako $p < 0,05$.

W obliczaniu efektu łącznego wykorzystano oprogramowanie Zestawu Medycznego wersja 3.0 programu Statistica 12.

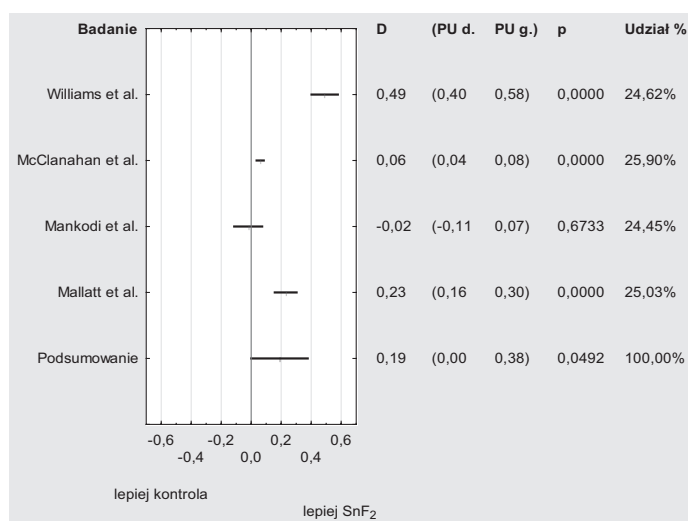
Wyniki

Do metaanalizy zakwalifikowano ostatecznie 4 prace, których charakterystykę prezentuje tabela 1. Są to badania przeprowadzone wyłącznie w ośrodkach amerykańskich, zawsze z udziałem centrum naukowego producenta pasty ze stabilizowanym fluorkiem cyny. Do metaanalizy wpływu pasty z fluorkiem cyny na ograniczenie wskaźnika płytki nazębnej po 6 miesiącach szczotkowania włączono 4 badania [15–18], w których oceniano łącznie w punkcie końcowym 336 osób w grupie badanej oraz 362 w grupie kontrolnej. W celu metaanalizy wpływu pasty z fluorkiem cyny na zmniejszenie zapalenia dziąseł po 6 miesiącach szczotkowania włączono 2 badania [17, 18], w których na końcu obserwacji oceniano 128 osób w grupie badanej oraz 130 w grupie kontrolnej.

Na rycinie 1 przedstawiono w postaci wykresu leśnego wpływ 6-miesięcznego szczotkowania pastą ze stabilizowanym fluorkiem cyny na redukcję średniego wskaźnika TMQHPI w odniesieniu do pasty kontrolnej. Wykazano istotnie większe zmniejszenie tego wskaźnika w całej jamie ustnej po zastosowaniu pasty z fluorkiem cyny ($D = 0,19 \pm 0,19$, $p = 0,0492$) i trzy uwzględnione badania [15, 16, 18] potwierdzały znamienne przewagę tej pasty w hamowaniu płytki nazębnej. Stwierdzono istotną niejednorodność badań włączonych do metaanalizy (wartość testu Q – 105,7, $p = 0,000$, $I^2 = 97,2\% - 94,99-98,39$). Nieistotność

Tabela 1. Charakterystyka badań włączonych do metaanalizy**Table 1.** Summary of the studies included in meta-analysis

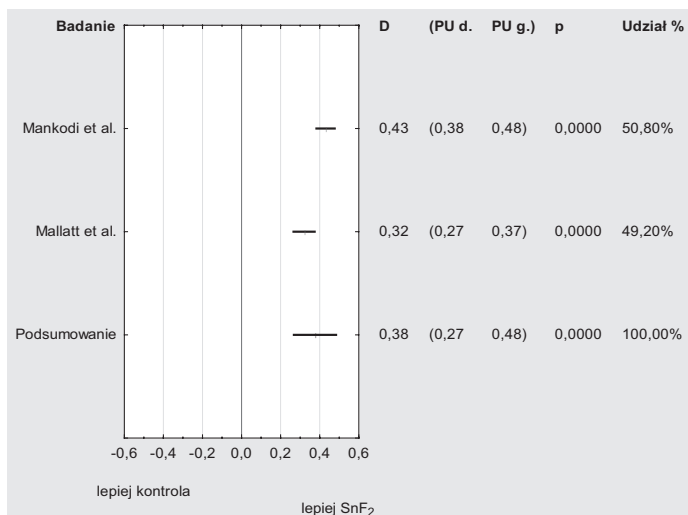
Autor i rok	Ośrodek	Liczba badanych	Wskaźnik TMQHPI			Wskaźnik MGI		
			wyjście	6 mies.	Δ	wyjście	6 mies.	Δ
Williams et al. [15] 1997	Atlanta	B: 62 i 54 K: 62 i 58	2,48 ± 0,49 2,49 ± 0,45	1,7 ± 0,4 2,2 ± 0,46	0,78 ± 0,22 0,29 ± 0,25			
Mc Clanahan et al. [16] 1997	Ohio, Indianapolis	B: 192 i 154 K: 191 i 174	1,94 ± 0,35 1,88 ± 0,39	1,9 ± 0,41 1,9 ± 0,36	0,04 ± 0,12 -0,02 ± 0,1			
Mankodi et al. [17] 2005	Manson	B: 72 i 66 K: 71 i 64	2,73 ± 0,41 2,91 ± 0,35	2,14 ± 0,33 2,3 ± 0,38	0,59 ± 0,25 0,61 ± 0,29	2,03 ± 0,1 2,04 ± 0,1	1,57 ± 0,12 2,01 ± 0,18	0,46 ± 0,15 0,03 ± 0,12
Mallatt et al. [18] 2007	Manson Indianapolis	B: 70 i 62 K: 70 i 66	2,88 ± 0,34 2,79 ± 0,42	2,2 ± 0,4 2,34 ± 0,49	0,68 ± 0,22 0,45 ± 0,2	2,0 ± 0,13 2,0 ± 0,13	1,58 ± 0,31 1,9 ± 0,21	0,42 ± 0,18 0,1 ± 0,13

**Ryc. 1.** Wykres leśny dla wpływu pasty z fluorkiem cyny na różnicę średnich redukcji płytki nazębnej ocenianej wskaźnikiem TMQHPI w odniesieniu do pasty kontrolnej**Fig. 1.** Forest plot for impact of the stannous fluoride toothpaste on weighted mean difference of Turesky modification the Quigley & Hein plaque index (TMQHPI) vs. control dentifrices

testu Eggera ($p = 0,68$) może wskazywać brak występowania błędu publikacji.

Na rycinie 2 pokazano na wykresie leśnym wpływ szczotkowania pastą ze stabilizowanym fluorkiem cyny na zmniejszenie zapalenia dziąseł w porównaniu z pastą z monofluorofosforanem sodu. Stwierdzono istotne większe zmniejszenie intensywności stanu zapalnego wyrażanego za po-

mocą wskaźnika MGI po użyciu SnF₂ ($D = 0,38 \pm \pm 0,1$, $p = 0,0000$) i oba badania [17, 18] potwierdziły jego przewagę w działaniu przeciwzapalnym w odniesieniu do produktów z monofluorofosforanem sodu. W ocenie Mankodiego et al. [17] zakres redukcji intensywności zapalenia dziąseł wynosił 21,7%, w ocenie Mallatta et al. [18] 16,9%. Wykazano również istotną niejednorodność obu

**Ryc. 2.** Wykres leśny dla wpływu pasty z fluorkiem cyny na różnicę średnich redukcji zapalenia dziąseł ocenianego wskaźnikiem MGI w odniesieniu do pasty kontrolnej**Fig. 2.** Forest plot for impact of the stannous fluoride toothpaste on weighted mean difference of modified gingival index (MGI) versus control dentifrices

badan włączonych do metaanalizy (wartość testu $Q = 9,07$, $p = 0,0026$, $I^2 = 88,9\%$ – 58,5–97,1). Nie wykonano testu Eggera z powodu małej liczby badań włączonych do metaanalizy.

Omówienie

Porównanie wyników metaanalizy własnej z wcześniejszymi [19–21] analogicznymi badaniami nad łączonym efektem hamowania płytki i przeciwzapalnym stabilizowanego fluorku cyny zawartego w paście do zębów w możliwie najdłużej (6-miesięcznej) obserwacji przedstawiono w tabeli 2.

Wyniki badań własnych są całkowicie zgodne z wcześniejszymi metaanalizami [19, 20] dotyczącymi hamującego rozwój płytki działania SnF_2 , ocenianego poprzez ograniczenie wskaźnika TMQHPI po 6 miesiącach szczotkowania. Stwierdzano klinicznie mały, ale istotny wpływ na redukcję płytki w odniesieniu do fluorkowych past kontrolnych z jednoczesną znaczącą niejednorodnością włączanych wyników badań. W metaanalizie własnej dotyczącej hamowania rozwoju płytki nazębnej przez SnF_2 nie uwzględniono kilku badań z metaanalizy Gunsolleya [19] oraz Paraskevasa i van der Weijdena [20]. Dotyczyło to dwóch badań z 1995 r. [22, 23] (sprzed wprowadzenia na rynek produktu komercyjnego, kiedy skład pasty

doświadczalnej był modyfikowany) oraz badania Beiswanger et al. [24] (stosowano wskaźnik PI wg Silessa i Löe) oraz Mankodię et al. [25] (ta sama osoba była autorem późniejszych badań włączonych do metaanalizy własnej). Być może małe kliniczne działanie przeciwplótkowe stabilizowanego fluorku cyny w paście w odniesieniu do kontroli negatywnej wynika z mniejszego działania hamującego na proces powstawania płytki w porównaniu ze zmniejszeniem zdolności tak kontrolowanej chemicznie płytki do pośredniego działania przeciwzapalnego. Wszystkie badania włączone w metaanalizy zebrane w tabeli 2 i dotyczące hamującego rozwój płytki działania SnF_2 [15–18, 22–25] były prowadzone w równoległym schemacie randomizacji. Metaanaliza Barkera et al. [26] trzech badań w naprzemianległym (cross-over) schemacie randomizacji pokazuje znaczącą o 27% większą redukcję płytki poprzez ocenę TMQHPI w całej jamie ustnej i o 31% na powierzchniach językowych po zastosowaniu pasty ze stabilizowanym SnF_2 w porównaniu z pastą stanowiącą kontrolę negatywną. Brakuje badań mogących być podstawą metaanalizy hamowania przez omawiany antyseptyk rozwoju płytki nazębnej poprzez najdokładniejszy wskaźnik RMNPI, pozwalający dodatkowo na ocenę efektu inhibitora płytki na międzystycznych powierzchniach zębów, także po zastosowaniu szczoteczek elektrycznych.

Tabela 2. Porównanie metaanaliz dotyczących efektu inhibitora płytki i przeciwzapalnego fluorku cyny w postaci pasty do zębów

Table 2. Comparison of meta-analysis of plaque inhibitory and antigingivitis effect for stannous fluoride dentifrice

Autor i rok	Liczba prac	Liczba osób	Wskaźnik	Wynik
Efekt hamowania płytki				
Gunsolley [19] 2006	5	B – 484 K – 532	TMQHPI	istotny st., lecz mały wpływ
Paraskevas i van der Weijden [20] 2006 1965–VIII 2005	4	B – 324 K – 350	TMQHPI	WMD – 0,31 P = 0,01
Badania własne 1997–VI 2015	4	B – 336 K – 362	TMQHPI	WMD – 0,19 P = 0,049
Efekt przeciwzapalny				
Gunsolley [19] 2006	5	B – 765 K – 678	GI	P = 0,000 4 wpływ ist. 1 brak wpływu
Gunsolley [19] 2006	2	B – 112 K – 120	MGI	P = 0,000 2 wpływ ist.
Paraskevas i van der Weijden [20] 2006	4	B – 525 K – 426	GI	P = 0,000 4 wpływ ist.
He et al. [21] 2007	2	B – 265 K – b.d.	MGI	Po 3 m. red. 9,8% Po 6 m. red. 19%
Badania własne	2	B – 128 K – 130	MGI	P = 0,000 2 wpływ ist.

B – grupa z SnF_2 , K – pasta kontrolna, b.d. – brak danych, WMD – różnica średnich, GI – wskaźnik dziąsłowy wg Löe i Silnessa

Całkowita zgodność dotyczy także wyników metaanalizy własnej z wcześniejszymi [19–21] w zakresie przeciwwzapalnego działania stabilizowanego fluorku cyny stosowanego w ciągu 6 miesięcy w odniesieniu do past stanowiących kontrolę negatywną. Wykazywano znaczący klinicznie efekt przeciwwzapalny, również przy istotnej niejednorodności wyników badań włączonych do metaanaliz. Tylko w przypadku badania Beiswanger et al. [23] nie potwierdzono znaczącego działania przeciwwzapalnego pasty z SnF₂, lecz dotyczyło to badania z 1995 r., w którym w paście eksperymentalnej jako stabilizatora używano 4,16% lub 2,08% glukonianu sodu. Działanie przeciwwzapalne stabilizowanego SnF₂ oceniane poprzez redukcję wskaźników GI wg Löe i Silnessa lub bardziej dokładnego MGI wynika z pośredniego (poprzez hamowanie powstawania płytki) oraz bezpośredniego (poprzez hamowanie metaloproteinaz) działania tego związku. Tak więc działanie przeciwwzapalne długotrwale stosowanej pasty z SnF₂ zdecydowanie przeważa nad efektem inhibitora płytki. Istotność statystyczna nie zawsze jednak oznacza zauważalny rezultat kliniczny. Powszechnie uważa się, że akceptowana wartość zakresu redukcji wskaźników zapalenia dziąseł powinna wynosić przynajmniej 15%. W metaanalizie He et al. [21] efekt ten oznaczany poprzez wskaźnik MGI po 6-miesięcznym stosowaniu pasty z SnF₂ został stwierdzony w odniesieniu do wszystkich powierzchni zębowych (21,9% powierzchnie przedścionkowe, 20,5% zęby szczęki, 20,2% zęby przednie, 19% cała jama ustna, 18,3% zęby boczne i żuchwy, 17,1% powierzchnie językowe). Inna metaanaliza He et al. [27] dwóch obserwacji klinicznych pokazała, że zakres ograniczenia intensywności (wskaźnik MGI) i rozległości (BoP) stanu zapalnego dziąseł po 6-miesięcznym szczotkowaniu pastą ze stabilizowanym fluorkiem cyny jest niezależny od wieku osób uczestniczących w badaniu.

Poważnym ograniczeniem wielu antyseptyków stomatologicznych jest wywoływanie przebarwień powierzchni zębów, co w praktyce uniemożliwia ich długotrwale stosowanie. Prace z końca lat 90. XX wieku dowodziły istotnego wzrostu częstości występowania przebarwień po wielotygodniowym stosowaniu pasty z fluorkiem cyny w odniesieniu do pasty z fluorkiem sodu [16, 22, 23]. Wprowadzenie do formuły tej pasty sześciometafosforanu sodu zmieniło jednak tę właściwość, a połączenie z działającym ściernie dwutlenkiem krzemu zapewniło aktywność usuwania przebarwień zewnętrznych [28]. W randomizowanym badaniu brytyjskim wykazano, że 8-tygodniowe stosowanie pasty SnF₂ stabilizowanej sześciometafosforanem sodu nie prowadziło do znaczącego wzrostu powierzchni i in-

tensywności przebarwień w odniesieniu do pasty z monofluorofosforanem sodu [29]. Metaanaliza 14 randomizowanych badań klinicznych pokazała, że istotna redukcja przebarwień zębów po stosowaniu tej pasty wynosiła 76% po 2 tygodniach i 89% po 6 tygodniach [7].

Dotychczasowe metaanalizy dotyczące stabilizowanego fluorku cyny w paście do zębów jako inhibitora płytki i związku przeciwwzapalnego, w tym również własna, mają wiele ograniczeń. We wszystkich włączanych do metaanaliz badaniach klinicznych ich współautorami są pracownicy koncernu produkującego tę pastę. Wszystkie badania włączane do metaanaliz pochodzą z USA, gdzie znaczące różnice rasowe i społeczno-ekonomiczne mogły wpływać na zmianę zachowań prozdrowotnych względem jamy ustnej, np. samej techniki szczotkowania zębów, szczególnie w punkcie końcowym obserwacji wielomiesięcznych. Na bardzo znaczące dyskrepancje stanu przyzębia w populacji amerykańskiej wynikające z różnic w oddziaływaniu determinant (rasy, płci, wieku) i modyfikowalnych czynników ryzyka (nikotynizmu, cukrzycy, otyłości, uwarunkowań społeczno-ekonomicznych) wskazują wyniki narodowych amerykańskich badań epidemiologicznych [30]. W ten sposób można zapewne tłumaczyć niejednorodność wyników badań włączanych do opisywanych metaanaliz, co dotyczy nawet obserwacji nad przeciwwzapalnym działaniem tego produktu. Wpływ na to miał przypuszczalnie także zróżnicowany nadzór nad mechaniczną kontrolą płytki podczas trwania badania i stosowanie różnych typów szczoteczek ręcznych. W tym kontekście naprzemianległe schematy randomizacji mogą mieć znaczącą przewagę nad schematami równoległymi uwzględnianymi w metaanalizach. Kolejnym ograniczeniem są niedoskonałości używanych wskaźników klinicznych, np. brak możliwości oceny grubości płytki nazębnej za pomocą TMQHPI czy pominięcie rozległości stanu zapalnego w ocenie *gingivitis* za pomocą MGI. Te parametry kliniczne użyte w metaanalizie własnej są dokładniejsze od używanych w wielu badaniach klinicznych i metaanalizach [19] wskaźników z lat 60. XX wieku GI wg Löe i Silnessa oraz PI wg Silnessa i Löe. Nie zawsze ściśle definiowano kryteria zapalenia dziąseł. Odnotować należy również relatywnie małą liczbę osób w grupach badanych w metaanalizach uwzględniających wskaźnik MGI (od 112 do 265). W wielu metaanalizach nie przeprowadzono oceny błędu publikacji.

Dopełnieniem rozważań dotyczących oceny skuteczności klinicznej pasty ze stabilizowanym fluorkiem cyny jako inhibitora płytki i związku przeciwwzapalnego jest odniesienie tych efektów do kontroli pozytywnej, którą najczęściej była pasta

zawierająca triklosan z kopolimerem. Wyniki tych obserwacji są kontrowersyjne. Sharma et al. [31] wykazał, że oba składniki past do zębów istotnie hamują rozwój płytki nazębnej poprzez zmniejszenie wskaźnika RMNPI po 6 tygodniach szczotkowania, z istotnie większą redukcją tego parametru przez SnF_2 o 44,9% dla całej jamy ustnej, o 29,1% dla rejonu przydziąsłowego oraz, co szczególnie ważne, o 69,5% dla przestrzeni międzyzębowych. He et al. [32] zaobserwowali, że w następstwie dwumiesięcznego stosowania obu past doszło do istotnego zmniejszenia rozległości (BoP) i intensywności (MGI) zapalenia dziąseł. Zakres tej redukcji był znacząco większy po użyciu pasty z SnF_2 – o 35% rozległości i 4% intensywności *gingivitis*. Z kolei Boneta et al. [33] pokazali, że po 6 miesiącach użytkowania obu past również następowało istotne ograniczenie wskaźników TMQHPI i GI wg Löe i Silnessa, efekt ten był jednak znamienne statystycznie większy po zastosowaniu triklosanu z kopolimerem (większa redukcja TMQHPI o 25,8%, a GI o 17,1%). Sprzeczności te następująco rozstrzyga metaanaliza dotycząca obserwacji trwających minimum 6 miesięcy:

dla 3 badań z użyciem wskaźnika TMQHPI istotna statystycznie była przewaga redukcji płytki po triklosanie z kopolimerem ($D = 0,26 \pm 0,08$, $p < 0,001$, niejednorodność $p < 0,001$, $I^2 = 93\%$), dla 5 badań z użyciem wskaźnika GI nie stwierdzono znaczących różnic w działaniu przeciwpalnym ($D = 0,06 \pm 0,16$, $p = 0,22$, niejednorodność $p < 0,001$, $I^2 = 97\%$) [34]. Porównanie skuteczności klinicznej past ze stabilizowanym fluorkiem cyny w odniesieniu do triklosanu z kopolimerem utwierdza w przekonaniu, że właściwości przeciwpalne SnF_2 zdecydowanie przeważają nad antypłytkowymi.

Przeprowadzona metaanaliza dotychczasowych badań nad skutecznością kliniczną stabilizowanego fluorku cyny w paście do zębów wskazuje na jego znaczące działanie przeciwpalne oraz mniej spektakularne klinicznie hamowanie płytki nazębnej w odniesieniu do komercyjnych past z fluorem. Ograniczeniem tej obserwacji jest znacząca niejednorodność analizowanych badań. Współczesna formuła tej pasty decyduje o możliwości jej wielomiesięcznego stosowania bez zwiększenia ryzyka przebarwień zębów.

Piśmiennictwo

- [1] CIANCIO S.G.: Controlling biofilm with evidence-based dentifrices. *Compendium*, 2011, 32, 70–76.
- [2] RAMJI N., BAIG A., HE T., LAWLESS M.A., SALETTA L., SUSZCZYNSKY-MEISTER E., COGGAN J.: Sustained antibacterial actions of a new stabilized stannous fluoride dentifrice containing sodium hexametaphosphate. *Compendium*, 2005, 26, (Suppl. 1), 19–28.
- [3] WEILAND B., NETUSCHIL L., HOFFMAN T., LORENZ K.: Substantivity of amine fluoride/stannous fluoride following different modes of application: A randomized investigator-blind, placebo-controlled trial. *Acta Odontol. Scand.* 2008, 66, 307–313.
- [4] BUSSCHER H.J., WHITE D.J., GEERTSEMA-DOORNBUSCH G.I., ATEMA-SMIT J., VAN DER MEI H.C.: Stannous fluoride reduces EPS production by oral biofilm bacteria. *J. Dent. Res.* 2008, 86 Session of the IADR, Abstract No. 2099.
- [5] BUSSCHER H.J., WHITE D.J., ATEMA-SMIT J., VAN DER MEI H.C.: Stannous fluoride effects on plaque vitality. *J. Dent. Res.* 2007, 85 Session of the IADR, Abstract No. 1134.
- [6] GILDEA L.A., LAUGLIN L.T., HO B.Y., GREYLING R.A., MATHENY H.E., BUSHNELL D.S., WINSTON J.L.: Anti-inflammatory action of stannous fluoride. *J. Dent. Res.* 2007, 85 Session of the IADR, Abstract No. 1156.
- [7] GERLACH R.W., HE T., BIESBROCK A.R.: 0.454% stannous fluoride dentifrice and tooth staining: composite evidence. *J. Dent. Res.* 2007, 85 Session of the IADR, Abstract No. 691.
- [8] SILNESS J., LÖE H.: Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol. Scand.* 1964, 22, 112–135.
- [9] TURESKY S., GILMORE ND., GLICKMAN I.: Reduced plaque formation by the chloromethyl analogue of vitamin C. *J. Periodontol.* 1970, 41, 41–43.
- [10] RUSTOGI K.N., CURTIS J.P., VOLPE A.R., KEMP J.H., MCCOOL J.J., KORN L.R.: Refinement of the Modified Navy Plaque Index to increase plaque scoring efficiency in gumline and interproximal tooth areas. *J. Clin. Dent.* 1992, 3 (Suppl. C), C9–12.
- [11] BELLAMY P.G., BOULDING A., FARMER S., DAY T.N., BARKER M.L., HARRIS R., MUSSETT A.J.: Randomized *in vivo* trial evaluating plaque inhibition benefits of an advanced stannous-containing sodium fluoride dentifrice used in conjunction with power brush technology. *Int. J. Dent. Hyg.* 2014, 12, 89–95.
- [12] LÖE H., SILNESS J.: Periodontal disease in pregnancy. Prevalence and severity. *Acta Odontol. Scand.* 1963, 21, 533–551.
- [13] SAXTON C.A., VAN DER OUDERAA F.J.: The effect of a dentifrice containing zinc citrate and triclosan on developing gingivitis. *J. Periodont. Res.* 1989, 24, 75–80.
- [14] LOBENE R.R., WEATHERFORD T., ROSS N.M., LAMM R.A., MENAKER L.: A modified gingival index for use in clinical trials. *Clin. Prev. Dent.* 1986, 8, 3–6.
- [15] WILLIAMS C., MCBRIDE S., BOLDEN T.E., MOSTLER K., PETRONE D.M., PETRONE M.E., CHAKNIS P., DEVIZIO W., VOLPE A.R., PROSKIN H.M.: Clinical efficacy of an optimized stannous fluoride dentifrice. Part 3: a 6-month plaque/gingivitis clinical study, southeast USA. *Compend. Contin. Educ. Dent.* 1997, 18 (Spec No), 16–20.

- [16] McCLANAHAN S.F., BEISWANGER B.B., BARTIZEK R.D., LANZALACO A.C., BACCA L., WHITE D.J.: A comparison of stabilized stannous fluoride dentifrice and triclosan/copolymer dentifrice for efficacy in the reduction of gingivitis and gingival bleeding: six-month clinical results. *J. Clin. Dent.* 1997, 8, 39–45.
- [17] MANKODI S., BARTIZEK R.D., WINSTON J.L., BIESBROCK A.R., McCLANAHAN S.F., HE T.: Anti-gingivitis efficacy of a stabilized 0.454% stannous fluoride/sodium hexameta-phosphate dentifrice. A controlled 6-month clinical trial. *J. Clin. Periodontol.* 2005, 32, 75–80.
- [18] MALLATT M., MANKODI S., BAUROTH K., BSOU S.A., BARTIZEK R.D., HE T.: A controlled 6-month clinical trial to study the effects of a stannous fluoride dentifrice on gingivitis. *J. Clin. Periodontol.* 2007, 34, 762–767.
- [19] GUNSOLLEY J.: A meta-analysis of six-month studies of antiplaque and antigingivitis agents. *JADA*, 2006, 137, 1649–1757.
- [20] PARASKEVAS S., VAN DER WEIJDEN G.A.: A review of the effects of stannous fluoride on gingivitis. *J. Clin. Periodontol.* 2006, 33, 1–13.
- [21] HE T., GERLACH R.W., BARTIZEK R.D., GIBB R.D., DUNAVENT J.M., BIESBROCK A.R.: Meta-analysis of gingivitis effects with a 0.454% stannous fluoride dentifrice. *J. Dent. Res.* 2007, 85 Session of the IADR, Abstract No. 1192.
- [22] PERLICH M.A., BACCA L.A., BOLLMER B.W., LANZALCO A.C., McCLANAHAN S.F., SEWAK L.K., BEISWANGER B.B., EICHOLD W.A., HULL J.R., JACKSON R.D., MAU M.: The clinical effect of a stabilized stannous fluoride dentifrice on plaque formation, gingivitis and gingival bleeding: a six-month study. *J. Clin. Dent.* 1995, 6, (Spec No), 54–58.
- [23] BEISWANGER B.B., DOYLE P.M., JACKSON R.D., MALLATT M.E., MAU M., BOLLMER B.W., CRISANTI M.M., GUAY C.B., LANZALCO A.C., LUKACOVIC M.F., MAJETTI S., McCLANAHAN S.F.: The clinical effect of dentifrices containing stabilized stannous fluoride on plaque formation and gingivitis – a six-month study with a libitum brushing. *J. Clin. Dent.* 1995, 6, (Spec No), 46–53.
- [24] BEISWANGER B.B., McCLANAHAN S.F., BARTIZEK R.D., LANZALCO A.C., BACCA L.A., WHITE D.J.: The comparative efficacy of stabilized stannous fluoride dentifrice, peroxide/baking soda dentifrice and essential oil mouthrinse for a prevention of gingivitis. *J. Clin. Dent.* 1997, 8, (Spec No), 46–53.
- [25] MANKODI S., PETRONE D.M., BATTISTA G., PETRONE M.E., CHAKNIS P., DeVIZIO W., VOLPE A.R., PROSKIN H.M.: Clinical efficacy of a optimized stannous fluoride dentifrice. Part 2: a 6-month plaque/gingivitis clinical study, northeast USA. *Compend. Contin. Educat Dent.* 1997, 18 (Spec No), 10–15.
- [26] BARKER M.L., CHENG R., DUNAVENT J.M., BIESBROCK A.R., HE T.: Meta-analysis of clinical anti-plaque effectiveness for 0.454% stannous fluoride dentifrices. *J. Dent. Res.* 2011, CADR Session of the IADR, Abstract No. 1318.
- [27] HE T., BARKER M.L., MINER M., MEZA M., GERLACH R.W.: Meta-analysis of age and gingivitis response with stannous fluoride dentifrice. *J. Dent. Res.* 2011, CADR Session of the IADR, Abstract No. 1638.
- [28] SENSABAUGH C., SAGEL M.E.: Stannous fluoride dentifrice with sodium hexameta-phosphate: review of laboratory, clinical and practice-based data. *J. Dent. Hyg.* 2009, 83, 2, 1–9.
- [29] NEHME M., MASON S., HUGHES N., TARGETT D., PARKINSON C., TYSON-JOHNSON D., KENNEDY L., MILLEMAN J.: A randomized clinical study investigating staining profile of an experimental stannous fluoride dentifrice. *Am. J. Dent.* 2013, 26 (Spec. No A), 32A–36A.
- [30] EKE P.I., DYE B.A., WEI L., THORNTON-EVANS G.O., GENCO R.J.: Prevalence of periodontitis in the United States: 2009 and 2010. *J. Dent. Res.* 2012, 91, 914–920.
- [31] SHARMA N., HE T., BARKER M.L., BIESBROCK A.R.: Plaque control evaluation of a stabilized stannous fluoride dentifrice compared to a triclosan dentifrice in a six-week trial. *J. Clin. Dent.* 2013, 24, 31–36.
- [32] HE T., BARKER M.L., BIESBROCK A.R., MINER M., AMINI P., GOYAL C.R., QAQISH J.: Evaluation of anti-gingivitis benefits of stannous fluoride dentifrice among triclosan dentifrice users. *Am. J. Dent.* 2013, 26, 175–179.
- [33] BONETA A.E., AGUILAR M.M., ROMEU F.L., STEWARD B., DeVIZIO W., PROSKIN H.M.: Comparative investigation of the efficacy of triclosan/copolymer/sodium fluoride and stannous fluoride/sodium hexametaphosphate/zinc lactate dentifrices for the control of established supragingival plaque and gingivitis in a six-month clinical study. *J. Clin. Dent.* 2010, 21 (Spec Iss), 117–123.
- [34] SÄLZER S., SLOT D.E., DÖRFFER C.E., VAN DER WEIJDEN G.A.: Comparison of triclosan and stannous fluoride dentifrices on parameters of gingival inflammation and plaque scores: a systemic review and meta-analysis. *Int. J. Dent. Hyg.* 2015, 13, 1–17.

Adres do korespondencji:

Tomasz Konopka
Zakład Periodontologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
ul. Krakowska 26
50-425 Wrocław
Polska
e-mail: tomasz.konopka@umed.wroc.pl

Konflikt interesów: nie występuje

Praca wpłynęła do Redakcji: 1.03.2016 r.
Po recenzji: 15.03.2016 r.
Zaakceptowano do druku: 21.03.2016 r.

Received: 1.03.2016
Revised: 15.03.2016
Accepted: 21.03.2016