

טיפול אנטי-דלקתי במחלות חניכיים - האם נמצאה התרופה? חלק ב'

ד"ר יניב מאייר

בגיליון הקודם פורסמה סקירה היסטורית קצרה שדנה בהתפתחות המחשבתית שחלה בהבנת הפתוגנזה והמניעה של מחלת החניכיים. התפיסה שמחוללי מחלת החניכיים הם חיידקים בלבד, שונתה לכשהבשילה ההבנה שלמערכת החיסון ולגורמים נוספים כגון

עישון, סוכרת וכד' תפקיד חשוב בעיצוב אופי המחלה הפריודונטלית וחומרתה. עד כה, כולל בתקופה הנוכחית, התמקד הטיפול הפריודונטלי בסילוק גורמי הזיהום, אם ע"י טיפול פריודונטלי שמרני (שיפור בגהות הפה, הסרת אבנית והקצעת שורשים) ואם ע"י טיפול כירורגי


רסקטיבי/רגנרטיבי. מיותר לציין שדוקטרינה זו, למרות שהיא מהווה את הבסיס לטיפול, נכשלה לא פעם בעיקר בטיפול במחלות חניכיים מהסוג האגרסיבי שבהן לא קיים, לרוב, מתאם בין כמות המיקרוביוטה לבין עוצמת ההרס הנצפה ברקמות הפריודונטליות.

תמונה 1. הפריאוסטט: תרופה המעכבת את האנזים קולאגנז

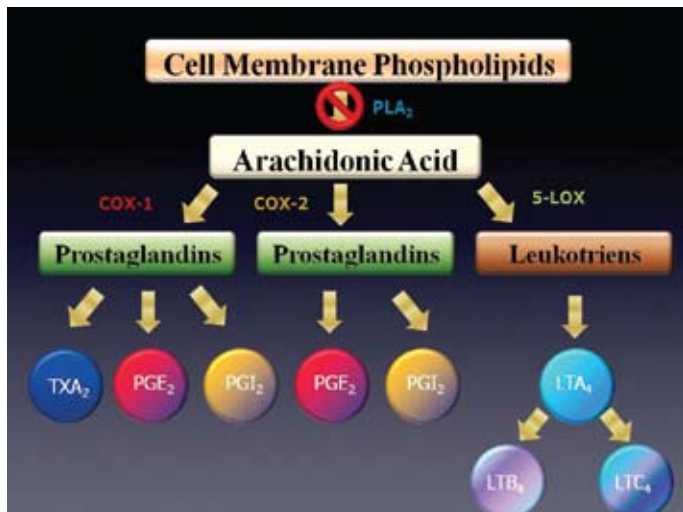
Periostat® (doxycycline hyclate)

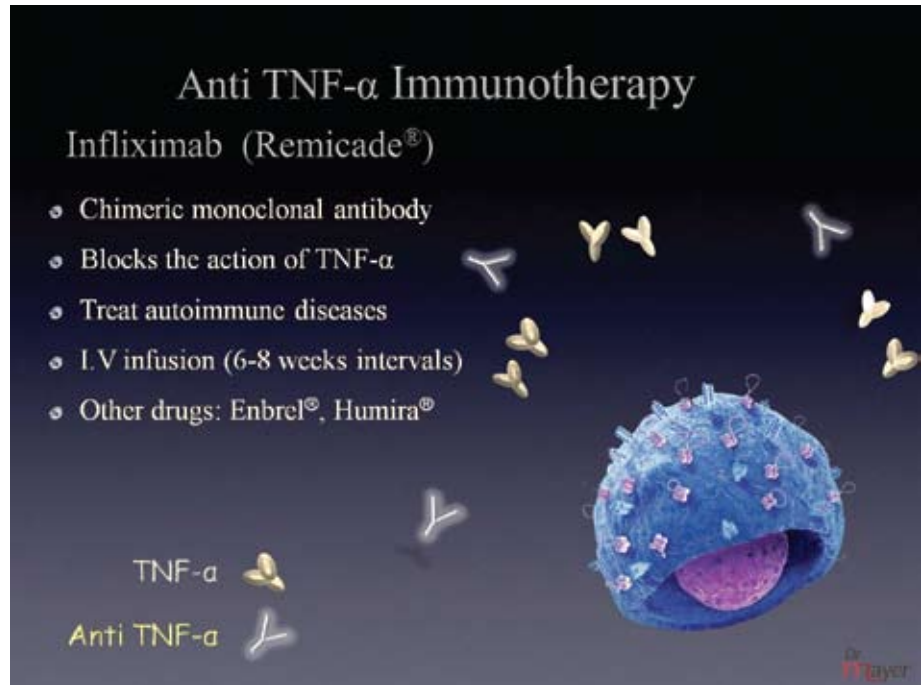
- 20 mg capsule of doxycycline hyclate for oral administration
- Administered BID
- Reduces the elevated collagenase activity in the GCF
- The first FDA approved systemic drug for host modulation as an adjunct to scaling and root planning in the treatment of periodontitis
- Approved for use in September 1998.
- Side effects: Diarrhea, Heartburn, Joint pain, Nausea.

Inhibits the collagenase



תמונה 2. פעילות מעכב האנזים ציקלואוקסיגנז





החדשים הניתנים לטיפול במחלות אלו מכונים תכשירים ביולוגים (Biosimilar), מיוצרים בטכניקות מתקדמות של הנדסה גנטית, כוללים תכשירים הנוגדים את פעילות TNF-α (Humira®), תאי IL-1 (Kineret®), תאי B (Mabtera®), תאי T (Abatacept®), Toll like Receptor (Plaquenil®) וכו'. הכנסת תרופות אלו לסל הבריאות הישראלי בתחילת העשור הקודם הביאה לעלייה ניכרת בשימוש בחלק מהתרופות ולהקלה רבה בתסמינים הרבים של מחלות אלו. על כן, קצרה היתה הדרך לחקור את ההשפעה של אותן תרופות על בריאות החניכיים.

מחקר משותף של המחלקות לפריודונטיה וראומטולוגיה בקריה הרפואית רמב"ם בדק את השפעת אחת מהתרופות הביולוגיות, האחראית על חסימת TNF-α (ע"י שימוש ברצפטור מסיס שהונדס בהנדסה גנטית, תמונה מס' 3), על הבריאות הפריודונטלית בקרב חולי מחלת פרקים שגרונית¹¹. המחקר כלל 3 קבוצות נבדקים: קבוצת חולי מחלת פרקים שנטלה את התרופה הביולוגית ושתי קבוצות ביקורת: האחת של חולים שלא נטלו את התרופה הביולוגית והשנייה של קבוצת נבדקים בריאה. בוצעה התאמה של גיל, מין ועישון בין כל הקבוצות כדי לנטרל השפעות אלו ולאחר בדיקה פריודונטלית מקיפה נלקחו דגימות של נוזל החניכיים מכל הנבדקים. התוצאות שהתקבלו הדגימו באופן חד משמעי שנטילת תרופה החוסמת את פעילות אחד מהציטוקינים הפרו-דלקתיים TNF-α הביאה לידי ירידה בפרמטרים הדלקתיים ברקמת החניכיים (דימום ונפיחות) וירידה באובדן התאחזיה ועומק הכיסים. כמוכן שמדובר במחקר ראשוני שלאחריו יצטרכו לבוא מחקרים נוספים שיכללו קבוצות נבדקים גדולות יותר, בכדי לקבוע שאכן הכיוון הטיפולי העתידי יסוב סביב הזרוע הדלקתית של המחלה.

בבעלי חיים ובבני אדם הציגו תוצאות חיוביות לשימוש באותן תרופות המעכבות את אנוזים הציטוקואוקסיגנאז, האחראי לייצור הפרוסטגלנדינים (תמונה מס' 2)¹⁰⁻¹.

החיפוש אחר תכשירים אנטי-דלקתיים נוספים הביא חוקרים מהתחום הדנטאלי לרעות בשדות זרים ולחפש את התשובה דווקא באותם תכשירים הניתנים לחולים סיסטמיים הסובלים ממחלות דלקתיות אוטואימוניות כגון פסחת (Psoriasis), דלקת פרקים שגרונית (Rheumatoid arthritis), מחלת קרוהן וכו'. מחלות אלו דומות במובנים רבים למחלת החניכיים: נוכחות של דלקת בעלת אופי כרוני ממושך, המצאות של ציטוקינים פרו-דלקתיים כגון TNF-α, PGE₂, IL-1, פעילות מוגברת של תאי דלקת כגון מקרופגים ותאים הנדריטיים, שחרור של גורמי רדיקלים חופשיים והשפעה סביבתית וגנטית כאחת. התכשירים

ניסיונות הטיפול במרכיב הדלקתי של המחלה לא הבשילו דיים לכדי מתן מענה הולם. פריסטט הינה התרופה האנט-דלקתית היחידה כיום שניתנת לחולי פריודונטיס. הפריסטט הינה דוקסיציקלין במינון של 20 מ"ג הנלקח פעמיים ביום. התרופה אושרה לשימוש החל משנת 1998 ולמעשה היא מעכבת את האנזים קולגנאז (תמונה מס' 1). קיימים מס' מחקרים המראים שלתרופה יש ערך מוסף בצמצום כיסים ורווח תאחזיה לטיפול הקונוזציונלי. בשנים האחרונות חלה ירידה בשימוש בפריסטט והיא אינה משווקת יותר בישראל.

התרופות האנטי דלקתיות שאינן סטרואידיות (NSAIDs) ניתנות בדרך כלל לאחר פרוצדורות פריודונטליות כירורגיות לתקופת זמן מוגבלת, היות שקיימות תופעות לוואי שהעיקריות בהן הן התופעות הגסטרואינטסטינליות. מחקרים שנערכו

.....(שימה ביבולוגית-רשימה חלקית).....

ד"ר יניב מאיר, מומחה למחלות חניכיים, המחלקה לפריודונטיה, בית הספר להתמחויות ברפואת שיניים, ב"ח רמב"ם

1. Queiroz-Junior CM, Pacheco CM, Maltos KL, et al. Role of systemic and local administration of selective inhibitors of cyclo-oxygenase 1 and 2 in an experimental model of periodontal disease in rats. J Periodontol Res. 2009 Apr;44(2):153-60.
2. Pinho Mde N, Pereira LB, de Souza SL et al. Short-term effect of COX-2 selective inhibitor as an adjunct for the treatment of periodontal disease: a clinical double-blind study in humans. Braz Dent J. 2008;19(4):323-8.
3. Azoubel MC, Sarmiento VA, Cangussú V. Adjunctive benefits of systemic etoricoxib in non-surgical treatment of aggressive periodontitis: short-term evaluation. J Periodontol. 2008 Sep;79(9):1719-25.
4. Oliveira TM, Sakai VT, Machado MA et al. COX-2 inhibition decreases VEGF expression and alveolar bone loss during the progression of experimental periodontitis in rats. J Periodontol. 2008 Jun;79(6):1062-9.
5. Vardar S, Baylas H, Huseyinov A. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E2 and prostaglandin F2alpha and clinical parameters of chronic periodontitis. J Periodontol. 2003 Jan;74(1):57-63.
6. Queiroz-Junior CM, Pacheco CM, Maltos KL, et al. Role of systemic and local administration of selective inhibitors of cyclo-oxygenase 1 and 2 in an experimental model

7. Pinho Mde N, Pereira LB, de Souza SL et al. Short-term effect of COX-2 selective inhibitor as an adjunct for the treatment of periodontal disease: a clinical double-blind study in humans. Braz Dent J. 2008;19(4):323-8.
8. Azoubel MC, Sarmiento VA, Cangussú V. Adjunctive benefits of systemic etoricoxib in non-surgical treatment of aggressive periodontitis: short-term evaluation. J Periodontol. 2008 Sep;79(9):1719-25.
9. Oliveira TM, Sakai VT, Machado MA et al. COX-2 inhibition decreases VEGF expression and alveolar bone loss during the progression of experimental periodontitis in rats. J Periodontol. 2008 Jun;79(6):1062-9.
10. Vardar S, Baylas H, Huseyinov A. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E2 and prostaglandin F2alpha and clinical parameters of chronic periodontitis. J Periodontol. 2003 Jan;74(1):57-63.
11. Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Therapy and Periodontal Parameters in Patients With Rheumatoid Arthritis. J Periodontol 2009;80:1414-1420.