

Katedra za farmakologiju
Stomatološkog fakulteta, Zagreb

Farmakološko djelovanje i klinička primjena aminofluorida (Elmex)

I. LINČIR

1. UVOD

Lokalna primjena fluorida je općenito prihvaćena u stomatologiji i ima važnu ulogu u prevenciji karijesa. Istraženi su brojni preparati fluora. Među njima su natrij-fluorid (NaF), kositrejni fluorid (SnF_2), zakiseljeni fosfat-fluorid ($\text{NaF-H}_3\text{PO}_4$) i aminofluoridi prihvaćeni u stomatološkoj praksi (Brudewold i Naujoks¹).

Aminofluoridi su noviji organski spojevi fluora. Sastavni su dio preparata Elmex*, koji se proizvodi u obliku otopine i želea.

Otopina sadrži 13,28% aminofluorida, s koncentracijom od 1% fluora, a žele 3,32% aminofluorida, i 2,21% NaF, tako da koncentracija fluora iznosi 1,25%.

2. KEMIZAM AMINOFLUORIDA

Aminofluoridi su spojevi alifatskih amina, dugih lanaca, sa 16 ili 18 C atoma s hidrofluoridom. Elmex sadrži aminofluorid 297 koji je N, N, N' tri-(2-hidroksietil)-N'-oktadecil-1,3-diaminopropan-dihidrofluorid, sa sadržajem od 7,6% fluora, žuta je amorfnna masa lako topljiva u vodi i aminofluorid 335, koji je l-amino-9-oktadecen hidrofluorid, sa sadržajem od 6,6% fluora. Stvara bijele kristalne komadiće, koji se polagano otapaju u vodi.

3. FARMAKODINAMIKA AMINOFLUORIDA

Aminofluoridi se primjenjuju lokalno, za premazivanje zubi. Osobito su djelotvorni inhibitori zubnog karijesa, zbog svoje organske komponente, koja je površinski aktivna pa stoga dobro odherira na podlogu i osigurava dugotrajni kontakt sa zubnom caklinom. Na caklini se stvara debela zaštitna naslaga teško topljivog kalcij-fluorida (CaF_2), a u prizmama cakline dolazi do supstitucije hidroksilapatita, s fluorapatitom (Maggill²). Takva caklina je otpornija na mehaničko trošenje i na djelovanje kariogenih agensa kao što su kiseline, što je potvrđeno u mnogim pokusima in vitro i in vivo.

* Gaba-Basel, Belupo-Ludbreg.

Kirkegaard⁴ je uspoređivao otopine šest različitih fluorida, na ekstrahiranim premolarima, određujući količinu fluora u pojedinim slojevima cakline. Našao je značajne razlike u količinama fluora ugrađenog u caklinu. Ugrađivanje je bilo najintenzivnije, ako se primjenjivao aminofluorid, u odnosu na ostale anorganske fluorige. Ugrađeni fluor je dosegao dubinu od 15 m μ od vanjske površine cakline. Koncentracija fluora u caklini, nakon primjene aminofluorida, iznosila je 0,4 mg%, do dubine od 3 m μ , a u dubini od 15 m μ oko 0,2 mg%.

U etiologiji zubnog karijesa i mikrobiološki procesi u usnoj šupljini imaju bitnu ulogu.

Istraživanja Jenkinsa⁵ su pokazala, da fluor djeluje antienzimski i da reducira učestalost *Streptococcus mutans*, za koji se smatra da ima bitnu ulogu u etiologiji karijesa (Fitzgerald⁶).

Bramstedt⁷ je pokazao, da postoji jaka inhibicija tvorbe kiseline i sinteze polisaharida, već uz vrlo niske koncentracije aminofluorida. Dolan⁸ je kultivirao streptokoke, koji izazivaju karijes i inhibirao njihov rast, time što je hranilištu dodavao aminofluorige. Nakon jednokratnog kontakta bakterija s aminofluoridima, stvaranje zubnog plaka je bilo zaustavljeno više od pet dana.

4. FARMAKOKINETIKA AMINOFLUORIDA

Aminofluoridi disociraju ione fluora, poput anorganskih fluorida. Njihovu farmakokinetiku možemo pratiti pomoću kinetike NaF, preračunato na istu količinu fluora. Topljivi fluorigi se dobro resorbiraju u probavnom traktu (više od 90%). Resorpcija može biti smanjena, ako hrana ili voda sadrže veće količine Ca, Mg ili Al. Fluor je normalni sastavni dio tjelesnih tekućina i mekih i tvrdih tkiva. Normalne koncentracije ukupnih fluorida u plazmi su 140—190 γ /l, od čega je 15—20% u ionskom obliku (Martindale⁹). Veći je dio fluorida u tijelu deponiran u kostima i zubima. Ako se u organizam unosi 0,5—1,5 mg F na dan, ta se količina potpuno izluči iz organizma, dok se, ako uđu veće količine fluora (4—5 mg), polovina nago milava u kostima i zubima, a ostatak se izluči najvećim dijelom urinom, fecesom, znojem, slinom, suzama i mlijekom (Tomić¹⁰).

Egzaktna optimalna doza fluora se teško može ustanoviti. Ona je za svakog čovjeka različita, već prema dobi i njegovim običajima potrošnje tekuće hrane.

Sadržaj fluorida u vodi za piće ne smije biti manji od 0,5—0,6 mg/l, a da bi mogao još protektivno djelovati prema zubnom karijesu, ni veći od 1,5 mg/l da bi se, s apsolutnom sigurnošću, spriječilo bilo kakvo štetno djelovanje fluora.

5. TOKSIČNOST AMINOFLUORIDA

Toksičnost aminofluorida se, zbog organske strukture kationa, razlikuje od toksičnosti natrij-fluorida. U pokusima određivanja toksičnosti, uspoređivali su se učinci aminofluorida s učincima natrij-fluorida. Akutnu toksičnost je ispitivao Martindale¹¹. U pokusima se služio čistim supstancijama aminofluorida 297 i 242 — kemijski srodne komponente aminofluoridu 355, koji se u preparatu Elmax nalazi u količini od oko 10%. Preparate je primjenjivao intraperitonealno, injekcijama

i peroralno, Sprague Dawley štakorima, težine 155—210 g. LD₅₀ amino-fluorida iznosi 37 mg F/kg i za polovinu je niži u odnosu na LD₅₀ natrij-fluorida, preračunato na istu količinu fluora. Martaler¹¹ je ispitivao i kroničnu toksičnost istih supstancija na Sprague-Dawley štakorima. Supstancije je primjenjivao u dozi od 0,5 mg F/kg, na 96 štakora, 98 dana. U pokusu je opažen u krvnoj slici povećani broj neutrofila. Na kraju pokusa, životinje su žrtvovane. Nisu bile nađene histološke promjene u unutarnjim organima, osim limfocitne infiltracije bubrega u triju životinja. U pokusu nisu bile registrirane promjene u ponašanju životinja, niti u tjelesnoj težini.

6. OPASNOSTI PRIMJENE AMINOFLUORIDA

Aminofluoridi se primjenjuju isključivo lokalno, u obliku otopina, ili želea za premazivanje zubi.

U pranju zubi otopinom aminofluorida (Elmex), primjenjuje se 6 kapi originalnog preparata, što odgovara količini od 1,5 mg F. Ta se količina može u cijelosti progutati, a da ne izazove promjene na zubima, ili druge toksičke resorptivne efekte. Redovito se pri lokalnom mazanju ili pranju zubi otopinom, glavni dio preparata (80—90%) ispere slinom i ispljune. Tako samo 10—20%, tj. 0,15—0,3 mg F, ostaje u ustima i može biti progutano i resorbirano u probavnom traktu. Resorpcija takve količine je čak i poželjna, a mogla bi biti 3—4 puta veća. Zbog toga ne postoji opasnost, ako se uz mazanje zubi otopinom aminofluorida paralelno uzima i fluor u tabletama, vodi za piće, soli ili mlijeku. Prilikom premazivanja ili četkanja zubi aminofluoridima u obliku želea (Elmex) 1—4 puta mjesečno, oko 0,5—0,8 g preparata se unese u usnu šupljinu, što odgovara količini od 6,2—10 mg F. Obično 75—90% želea ispadne pri četkanju zubi, a pri premazivanju se ista količina ispere slinom i ispljune. Preostalih 10—25% F ostaje u ustima i može biti progutano i resorbirano u probavnom traktu. Tolika količina, unesena u organizam djece starije od 8 godina 1—4 puta mjesečno, ne predstavlja nikakvu opasnost. Djeca mlađa od 8 godina, treba da nakon premazivanja lagano isperu usnu šupljinu i ispljunu i ne smiju im se dodatno davati tablete fluora. Za odrasle je primjena želea potpuno bezopasna, a i češće premazivanje otopinom ne predstavlja nikakvu opasnost.

Klinička ispitivanja su pokazala, da, ako preparat s aminofluoridima ostane u kontaktu s gingivom ili ostalim dijelovima sluznice usne šupljine 10 — 20 min. ili dulje, vrijeme može prouzročiti lezije sluznice. Prilikom četkanja zubi s nekoliko kapi otopine aminofluorida (Elmex), ako se četkica drži ispravno i ako sluznica nije od ranije oštećena, slina vrlo brzo razrijedi otopinu, tako da nema opasnosti od oštećenja. Aminofluoridi mogu podražajno djelovati na pulpu, ako dođu s njom u kontakt.

Alergijske reakcije na preparate fluora su vrlo rijetke. Opisane su reakcije preosjetljivosti, u vrijeme primjene paste za zube ili vitaminskih preparata s fluoridima (Shea¹²). Reakcije su se manifestirale urtikarijom, ekfolijativnim dermatitisom, stomatitisom, gastrointestinalnim ili respiratornim alergijskim simptomima. Poboljšanje je nastupilo prekidom uzimanja preparata, koji su sadržavali fluoridae.

7. KLINIČKA PRIMJENA AMINOFLUORIDA

Preparati s aminofluoridima su bili ispitivani na 3400 djece. *Marthaler*¹³ je klinički ispitivao 959 djece, tri godine. Pratio je pojavu i broj karijesa, na trajnim zubima tretiranim aminofluoridom. Našao je signifikantno sniženje učestalosti karijesa, u djece koje su zubi bili tretirani aminofluoridom.

Isti je autor (*Marthaler*¹⁴) pratio dentalni status 258 djece, 7 godina. Djeca su čitavo vrijeme trajanja pokusa upotrebljavala pastu za zube s aminofluoridom (0,125%), dok se kontrolna skupina služila pastom bez fluorida. Efekt je bio rezimiran na temelju kliničkih pregleda, rendgenskih snimaka i broja dentalnih restauracija. Nađeno je signifikantno smanjenje broja karijesa. Inhibicija je iznosila 32%, u odnosu na kontrolnu skupinu.

*Rajić i Linčir*¹⁶ su vršili komparativnu studiju između natrij fluorida i aminofluorida 1949 djece. Redukcija karijesa, u odnosu na kontrolnu skupinu, iznosila je u aminofluorida 27,6%, a u natrij fluorida 18,6%.

*Bendettini*¹⁷ je opisao vrlo dobre rezultate u 30 odraslih pacijenata, s osjetljivim zubnim vratićima. Nakon premazivanja aminofluoridom, došlo je do desenzibilizacije osjetljivih zubnih vratića svih pacijenata. *Schmidt i Seidl*¹⁸ su ispitivali također desenzibilizaciju osjetljivih zubnih vratića otopinom aminofluorida (*Elmex*) i otopinom magnezij-silikofluorida. Otopina aminofluorida je pokazala veoma dobar efekt, dok je otopina magnezij-silikofluorida imala znatno slabiji učinak. Ni u jednom pokusu nisu bili registrirani nepoželjni nuzefekti.

Kontraindikacija je oštećena sluznica usne šupljine. Oprez je potreban i ako se preparat daje roditeljima za kućnu upotrebu djece.

Indikacije za primjenu lijeka su profilaksa zubnog karijesa, individualna ili kolektivna, u djece i u zubi s visoko aktivnim karijesom, preosjetljivosti dentina i ako postoji demineralizacija zubne cakline, ispod mobilnih proteza i ortodontskih aparata.

8. ZAKLJUČAK

Aminofluoridi imaju karijesprotektivno djelovanje, povećanjem sadržaja fluora u zubnoj caklini, nakon lokalne primjene.

Zdravu sluznicu usne šupljine ne podražuju, ako kontakt sa sluznicom ne traje dulje od 10—20 min. Uz pravilnu primjenu, nisu toksični.

Sažetak

Vrijednost fluorida za lokalnu primjenu u prevenciji zubnog karijesa općenito je priznata. Pomoću njih, kao i fluoridacijom vode za piće, dobiveni su najbolji rezultati u redukciji učestalosti i brzine progresije karijesa. Među preparatima fluora, koji se upotrebljavaju u stomatološkoj praksi, nalaze se i aminofluoridi. Reakcija započinje promptno, pri čemu važnu ulogu igra površinska aktivnost aminofluorida.

Na površini cakline se stvara zaštitni sloj kalcijfluorida, a u caklini se hidroksilapatit zamjenjuje fluorapatitom. Osim efekta na anorganskom dijelu cakline i u njemu, aminofluoridi djeluju bakteriostatski na streptokoke u zubnom plaku i inhibiraju enzimske procese, kojima bakterije prouzročuju glikolizu i tvorbu kiseline.

U kliničkim ispitivanjima upotrebom aminofluorida, nađena je redukcija karijesa od 27—40%. Pored toga, postignuta je i desenzibilizacija osjetljivih zubnih vratiea.

Indikacije za primjenu aminofluorida su: profilaksa zubnog karijesa u djece i zubi odraslih s visoko aktivnim karijesom, preosjetljivošću dentina i demineralizacijom ispod mobilnih proteza i ortodontskih aparata.

Summary

PHARMACOLOGICAL EFFECT AND CLINICAL APPLICATION OF AMINOFLUORIDES (ELMEX)

The value of local application of fluorides in the prevention of caries of the teeth has been generally recognized. They contribute considerably to the reduction of incidence and rate of progression of caries, particularly when added to drinking water. In the reaction, which begins promptly, the most important role is played by the surface activity of aminofluorides. On the enamel surface a protective layer of calcium fluoride is made, while in the enamel hydroxylapatite is substituted with fluorapatite. In addition to the effect on the inorganic part of the enamel, aminofluorides act also bacteriostatically on streptococci in the dental plaque and inhibit the enzymatic processes during which bacteria cause glycolysis and production of acids.

Clinical investigations have shown the reduction of caries from 27—40% by the application of aminofluorides. Besides, desensitization of sensitive dentin has been also achieved. The indications for the use of aminofluorides are the following: prophylaxis of dental decay in children and in adults with highly active caries, high sensitivity of dentin and demineralization of the enamel under mobile prosthesis and orthodontic appliances.

Zusammenfassung

PHARMAKOLOGISCHE WIRKUNG UND KLINISCHE ANWENDUNG VON AMINOFLUORIDEN (ELMEX)

Der Wert der Fluoride zur Verhütung der Zahnkaries bei lokaler Anwendung wird allgemein anerkannt. Mittels dieser Methode, sowie der Fluoridierung von Trinkwasser wurden die besten Ergebnisse in der Reduktion der Häufigkeit, des Ausmasses sowie der Schnelligkeit des Fortschreitens der Zahnkaries erhalten. Unter der Fluorpräparaten die in der stomatologischen Praxis verwendet werden, befinden sich auch Aminofluoride. Das sind organische Fluorverbindungen welche eine grosse Affinität für den Zahnschmelz haben. Die Reaktion erfolgt sofort, wobei die Oberflächenwirkung der Aminofluoride eine besondere Rolle hat. An der Schmelzoberfläche bildet sich eine Schutzschicht von Calciumfluorid und in den Schmelzprismen wird Hydroxylapatit in Fluorapatit umgesetzt. Ausser der Wirkung auf den anorganischen Teil des Zahnschmelzes wirken die Aminofluoride auch bakteriostatisch auf Streptokokken im Zahnplack und hemmen bakterielle enzymatische Prozesse der Glykolyse und Säurebildung.

Klinische Untersuchung ergaben bei Anwendung von Aminofluoriden eine Reduktion der Zahnkaries von 27—40%. Nebenbei wurden empfindliche Zahnhälse desensibilisiert.

Die Indikation zur Anwendung von Aminofluoriden sind: Verhütung der Zahnfäule bei Kindern und Erwachsenen mit hoher Kariesaktivität, Überempfindlichkeit des Dentins, sowie Entkalkung des Zahnschmelzes unter beweglichen Prothesen und orthodontischen Apparaten.

LITERATURA

1. BRUDEVOLD, F., NAUJOKS, R.: *Caries Res.*, 12, Suppl. 1:52, 1978
2. GRON, P.: *Caries Res.*, 11, Suppl. 1:172, 1977
3. MAGRILL, D. S.: *Caries Res.*, 9:45, 1975
4. KIRKEGAARD, E.: *Caries Res.*, 11:16, 1977
5. JENKINS, G. N.: *Arch. oral. Biol.*, 1:33, 1959
6. FITZGERALD, R. J.: *Caries Res.*, 2:139, 1968
7. BRAMSTEDT, B.: *Dtsch. Zahnärztl. Z.*, 21:1390, 1966
8. DOLAN, J.: *J. Periodont.*, 43:561, 1972
9. MARTINDALE: *The Extra Pharmacopoeia*, 27th Ed., Pharmaceutical Press, London, 1977
10. TOMIĆ, D.: *Farmakoterapija*, 5. izd., Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1976
11. MARTHALER, T. M.: *Helv. odont. Acta*, 4:33, 1960
12. SHEA, J. J.: *J.A.M.A.*, 201A:171, 1967
13. MARTHALER, T. M.: *Brit. dent. J.*, 119:153, 1965
14. MARTHALER, T. M., *Brit. dent. J.*, 124:510, 1968
15. MARTHALER, T. M., KÖNIG, K. G., MÜHLEMANN, H. R.: *Helv. odont. Acta*, 14:67, 1970
16. RAJIĆ, Z., LINČAR, I.: *Zbornik radova Stomatoloških dana Hrvatske*, str. 44, Zagreb, 1977
17. BENDETTINI, B.: *Riv. Ital. Stom.*, 16:1461, 1961
18. SCHMIDT, H., SEIDL, R.: *Zahnärztl. Weltreform*, 83:786, 1974