

## Mogućnost medikamentozne terapije oralnog lichen rubera

Ana Cekić-Arambašin, Anica Đurčević-Matić

Zavod za bolesti usta Stomatološkog fakulteta, Zagreb  
Poliklinika za zaštitu usta i zuba, Osijek

Primljeno 12. 3. 85.

### Sažetak

Unatoč tome što se u terapiji oralnog lichen rubera preporučuje niz različitih sredstava terapija je neuspješna. Autori su željeli ispitati djelovanje općih i lokalnih terapijskih postupaka. Ispitivanje je obuhvatilo skupinu od 50 bolesnika s kliničkim manifestacijama oralnog lichen rubera. Na jednoj skupini ispitanika provedena je opća vitaminska terapija uz lokalnu, primjenu kortikosteroida. Druga skupina liječena je kemoterapijskim sredstvima metronidazolom i penicilinom. Dobiveni rezultati pokazuju statistički značajno bržu sanaciju patoloških lezija oralne sluznice ispitanika liječenih kemoterapijskim preparatima. Također su remisije lichen rubera na oralnoj sluznici produžene u pacijenata liječenih tim sredstvima.

**Cljučne riječi:** Oralni lichen, terapija

### UVOD

Stomatolog praktičar se susreće s manifestacijama lichen rubera na oralnoj sluznici. Na osnovu novijih epidemioloških studija ta oralna bolest je u porastu (Köves<sup>1</sup>). Unatoč različitim oblicima oralnog lichen rubera njegovo prepoznavanje je jednostavno zbog karakterističnih kliničkih znakova (Andreasen<sup>2</sup>). Nasuprot jednostavnoj dijagnostici, terapija lichen rubera je, usprkos mnogim terapijskim mogućnostima, često neuspješna i dugotrajna. Mnogi su bolesnici koji boluju od ove oralne bolesti rezistentni na primjenjene terapijske postupke, dok kod drugih, nakon prolaznih poboljšanja, nastupaju recidivi. Neuspjeh u terapiji lichen rubera na oralnoj sluznici proizlazi iz nepoznavanja njegove etiologije (Brody<sup>3</sup>, Grinspan i sur.<sup>4</sup>, Christensen<sup>5</sup>, Cootton i sur.<sup>6</sup>) što onemogućava njegovu kauzalnu terapiju.

Koliko je značajna sanacija oralnih lezija kod lichen rubera govore nam podaci o njegovoj premalignoj transformaciji koja se pojavljuje u 1–10% slučajeva, ovisno o vrsti te oralne bolesti (Marder, Dessen<sup>7</sup>, Rick, Radden<sup>8</sup>, Fulling<sup>9</sup>).

Terapijski postupci kod oralnog lichen rubera uključuju vitaminsku terapiju i to vitaminom A i B zbog patoloških transformacija oralnog epitela kod lichen rubera,

koje su karakterizirane hiperkeratozom i hiperortokeratozom (Zil<sup>10</sup>). U tu svrhu sugerira se i primjena kiselina vitamina A (Günther<sup>11</sup>, Ehr<sup>12</sup>, Schreiber, Plewig<sup>13</sup>).

Ranije sugerirana upotreba antimalarika ima niz kontraindikacija što im snizuje mogućnost primjene.

Infekcijska etiologija lihena koja je ranije isticana bila je uzrok uvođenja antimikrobnih i kemoterapijskih sredstava u terapiju lihena (Dosai, Marquis<sup>14</sup>, Joulia, Texier<sup>15</sup>, Horvat<sup>16</sup>, Antonova, Kutin<sup>17</sup>).

Novija istraživanja ističu da imunološka reakcija tkiva i organizma imaju važnu ulogu u patogenezi lihena (Stankler<sup>18</sup>).

Poremećena funkcija imunološkog sistema koju neki autori smatraju odgovornom u nastanku lihena nameće potrebu liječenja nekih bolesnika kortikosteroidima. Primjena kortikosteroida (Tyldesley, Harding<sup>19</sup>) u lokalnoj terapiji brzo smiruje oralne simptome upale, pa je stoga prikladna za terapiju lihena.

Sistemna primjena kortikosteroida unatoč nuspojavama i kontraindikacijama, kod teških oblika lihena je indicirana.

Smanjena imunološka aktivnost koju sugeriraju autori kod ove bolesti ukazuje i na moguću primjenu imunostimulirajućih sredstava. U lokalnoj terapiji primjenjuju se antiseptička sredstva, antibiotici širokog spektra i keratolitici (Klijeva<sup>20</sup>), ovisno o vrsti lihena i o intenzitetu simptoma bolesti. Sve navedene terapijske mogućnosti za lichen ruber ograničene su u primjeni i imaju ponekad prolazne efekte, stoga je od interesa klinički ispitati njihovu vrijednost.

## PROBLEM

Unatoč raznim terapijskim metodama, koje služe, za liječenje oralnog lihena, svakodnevne terapijske dileme i recidivi, teški neizlječivi oblici lichen rubera, naveli su nas da ispitamo:

1. Kakve su mogućnosti primjene kemoterapijskih sredstava Penicillina i Metronidazola u općoj terapiji oralnog lichen rubera.
2. Ulogu kortikosteroida primjenjenih u općoj terapiji oralnog lihena.
3. Može li se na temelju dobivenih rezultata ukazati na izbor medikamentozne opće terapije oralnog lihena.

## ISPITANICI I METODA RADA

Izvršeno je kliničko ispitivanje 50 bolesnika s kliničkim manifestacijama oralnog lichen rubera. U skupini od 25 ispitanika oba spola, 16 žena i 9 muškaraca u starosnoj dobi od 26–77 godina, primjenjena su različita terapijska sredstva za liječenje lihena. 12 bolesnika tretirano je Penicillinom G po 2.400.000 IE. kroz 10 dana, kod osoba koje su dobro reagirale na tu terapiju, a inače su bile sklone recidivima ili kroničnom toku ove bolesti, primjenili smo nakon Penicillina Extencillin po 800.000 IE, depo kroz 3 mjeseca.

Terapiju Metronidazolom primilo je 8 bolesnika. Terapija se sastojala u davanju Metronidazola 0,5 2 x 1 tablete u toku 20 dana.

Kod 8 bolesnika bilo je potrebno uključiti kortikosteroide u općoj terapiji zbog jakog intenziteta oralnih manifestacija, lichen rubera i zbog rezistencije na druge oblike terapije.

Kontrolnu skupinu ispitanika činilo je 25 osoba, 14 ženskih i 11 muških u dobi od 15–76 godina koji su liječeni sistemnom primjenom vitamina B<sub>12</sub> 6 x 100 Q ili B kompleksa 10 injekcija i vitaminom A u terapijskoj dozi od 100.000 IE 1 mjesec.

Tablica 1.

## Lokalna terapija lichena

| Vrsta terapije             | Ispitna skupina | Kontrolna skupina |
|----------------------------|-----------------|-------------------|
| Antiseptika                | 56%             | 56%               |
| Antibiotika Kortikosteroid | 56%             | 84%               |
| Kortikosteroid             | 4%              | 0%                |
| Keratolitici               | 40%             | 52%               |
| Antimikotici               | 8%              | 4%                |

Tablica 2.

| Vrsta efflorescencija | Ispitna skupina | Kontrolna skupina |
|-----------------------|-----------------|-------------------|
| U p a l a             | 100%            | 72%               |
| Hiperkeratoza         | 92%             | 68%               |
| Erozija               | 40%             | 12%               |
| Bule                  | 8%              | 0%                |

U obje skupine ispitanika provedena je incijalna stomatološka terapija, koja uključuje i uklanjanje svih lokalnih iritacija. Također su oralne lezije ispitanika jedne i druge skupine liječene lokalnom primjenom kortikosteroida, antibiotika širokog spektra, keratolitika i antiseptika (Tablica 1). U toku terapije kod nekih slučajeva nametnula se oralna primjena mikostatika.

Učinjen je klinički pregled prije terapije prilikom kojeg je označen intenzitet simptoma lichena od 1 – 3.

Registrirana je upala, hiperkeratoza – pojava erozija i bula mjerenjem veličine i intenziteta (Tablica 2).

U toku terapije vršene su kontrole svaki tjedan 5 tjedana, kada je također objektivno ustanovljen intenzitet upale, hiperkeratoze, veličine erozija i bula.

Podaci su obrađeni statistički utvrđivanjem srednjih vrijednosti oralnih simptoma prije terapije i u toku kontrole u tjednu za obje skupine ispitanika.

## REZULTATI

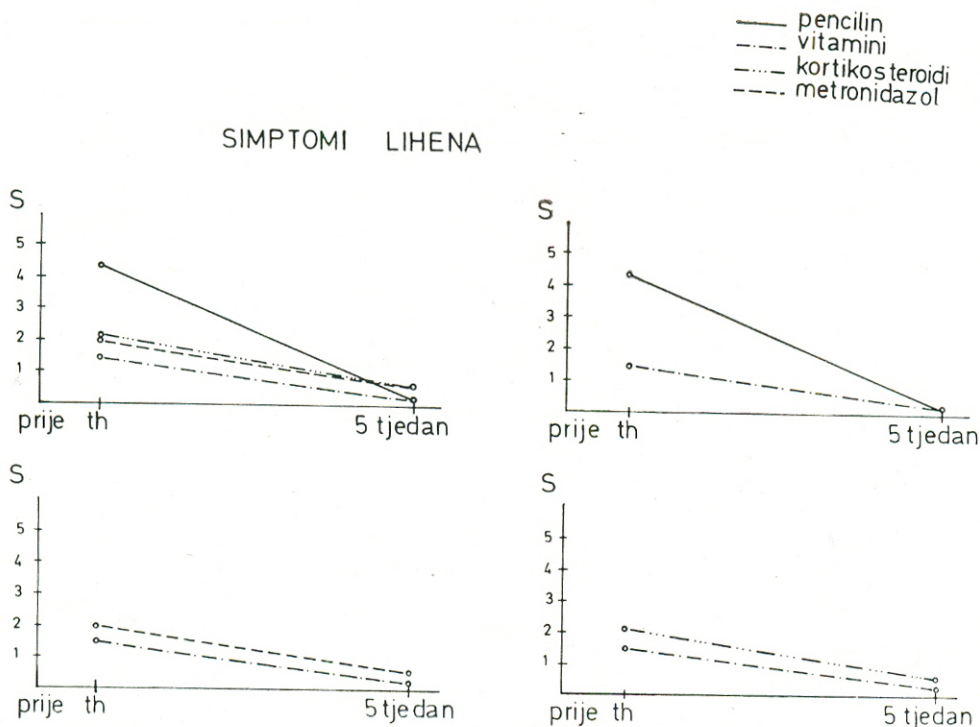
Dobiveni podaci o simptomima oralnog lichena registrirani prije terapije od 1 do 5 tjedana terapije obrađeni su statistički za ispitnu skupinu prema vrstama medikacije i za kontrolnu skupinu liječenu vitaminima. Određivane

su srednje vrijednosti pojavljivanja ukupnih simptoma livena prije i nakon terapije, kao i određivanje srednjih vrijednosti intenziteta svih simptoma koji se javljaju kod livena za obje skupine ispitanika. T testom testirana je statistička značajnost intenziteta simptoma prije terapije kod ispitanika liječenih različitim sredstvima.

Petog tjedna kontrole terapije svi su lijekovi pokazali približno jednak uspjeh izražen intenzitetom simptoma.

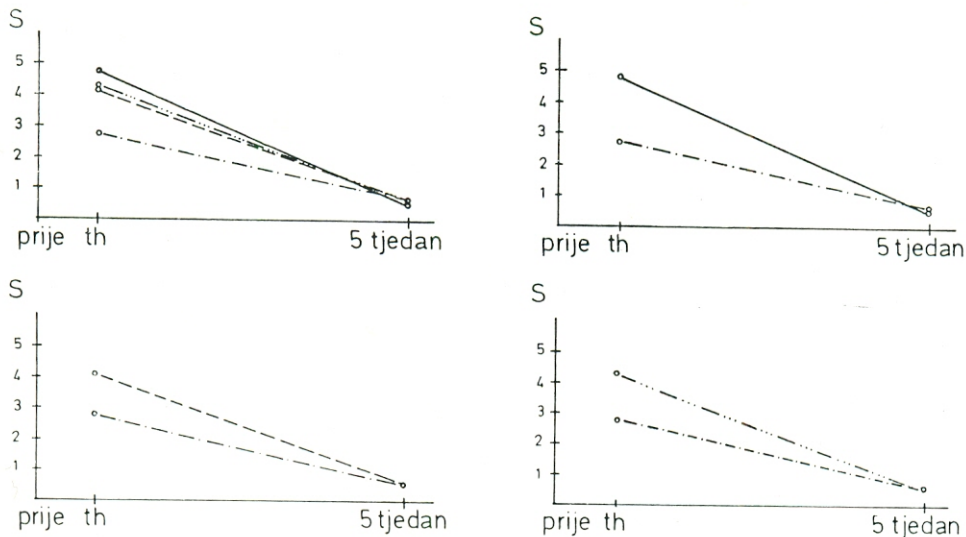
Nalaz srednjih vrijednosti ukupnih simptoma livena prije terapije i petog tjedna terapije prikazan je na grafikonu 1. Iz grafikona je moguće uočiti da simptomi livena nisu u navedenim skupinama ispitanika uvijek do kraja regredirali u vremenskom razmaku od 5 tjedana, ali u svim oblicima provedene terapije došlo je nakon pet tjedana do vidljivog poboljšanja. To poboljšanje naročito je uočljivo kod skupine ispitanika tretiranih Penicilinom, gdje su nađene statistički značajne razlike između simptoma na početku i kraju terapije, dok su ispitanici kontrolne skupine u usporedbi s ispitanicima tretiranim Metronidazolom i kortikosteroidima pokazali sličnu regresiju simptoma.

Pojedinačni grafikon pokazuje rezultate uspjeha terapije kod pojedinih lijekova u usporedbi s kontrolnom skupinom.



— pencilin  
 - - - vitamini  
 - · - kortikosteroidi  
 - - - metronidazol

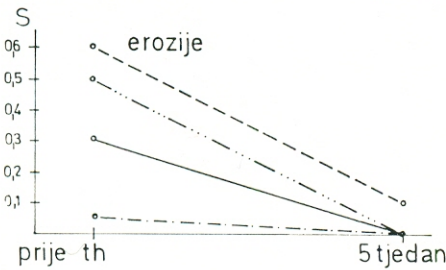
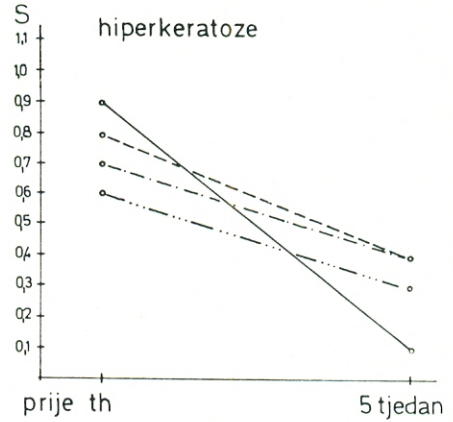
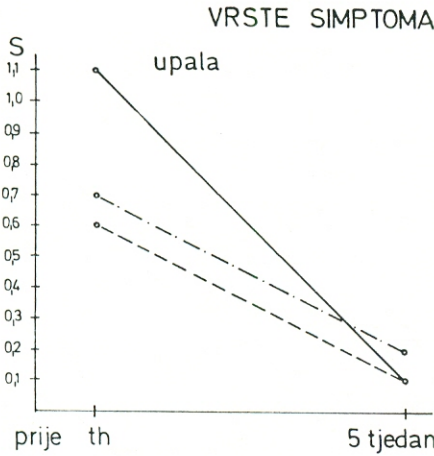
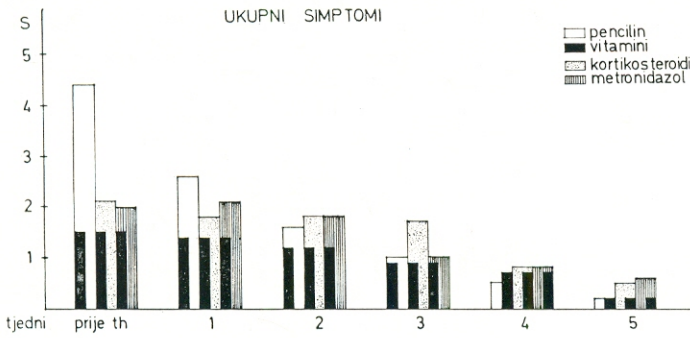
## INTENZITET SIMPTOMA LIHENA



Grafikon 2. pokazuje rezultate. Vidljivo je da je skupine ispitanika liječena kemoterapijskim sredstvima i kortikosteroidima. Uspjeh terapije u ispitnoj skupini u odnosu na kontrolnu je veći za sva tri primjenjena lijeka. Intenzitet simptoma je kod skupine liječene Penicilinom bio najveći, stoga se intenzitet bolesti u toj skupini najbolje smanjivao. U odnosu na terapiju vitaminom tu postoje značajne razlike.

Grafikon 3 pokazuje prisutnost ukupnih simptoma za obje skupine ispitanika u usporedbi sa vrstom terapije, prije terapije i u toku kontrolnih pregleda. Moguće je zapaziti da dolazi do regresije simptoma lichen a i u ispitnoj i u kontrolnoj skupini svakog tjedna terapije, ali da i nakon petog tjedna ona nije potpuna. U skupini ispitanika liječenih sa Penicilinom uspjeh terapije je najbolji. Skupina bolesnika liječenih kortizonskom terapijom ili Metronidazolom imaju u usporedbi s onima liječenih sa vitaminima bolji terapijski uspjeh.

Glavni simptomi lichen a su uz upalu pojava hiperkeratoza, erozija i prikazani su na grafikonu 4. Simptomi upale pokazuju najbolju regresiju kod terapije Penicilinom i kortikosteroidima, iako upala i nakon 5 tjedana nije potpuno sanirana. Hiperkeratoza oralne sluznice kod lichen a pokazuje najbržu sanaciju primjenom Penicilina i ona je u petom tjednu, gotovo potpuno sanirana, dok drugi oblici terapije imaju nešto slabiji ali međusobno sličan efekat.



Erozije oralne sluznice prisutne kod manjeg broja ispitanika pokazuju dobru regresiju pod terapijom Metronidazola, iako ne potpunu. Pod terapijom kortikosteroida i Penicilina regresija tog simptoma je potpuna. U kontrolnoj skupini regresija ide sporije, ali vitaminska terapija također u petom tjednu dovodi do potpune sanacije.

Lokalna oralna terapija u ispitanoj i kontrolnoj skupini provodila se na isti način i ona je ovisila o vrsti i intenzitetu simptoma. Najčešće su korišteni antiseptici i kombinirani preparati kortikosteroida s antibioticima i keratoliticima.

Poznato je da je oralni lichen sklon recidivima unatoč provedene terapije. Mi smo u skupini ispitanika liječenih vitaminskom terapijom ustanovili najveći broj recidiva. Svaki četvrti bolesnik imao je recidiv, kao i u skupini liječenoj Metronidazolom i bolesnici liječeni kortikosteroidima imali su učestale recidive nakon terapije. U našoj skupini ispitanika koji su liječeni ovom terapijom svaki je drugi imao recidiv. Svaki šesti ispitanik liječen Penicilinom imao je recidiv, dok kod ispitanika koji su nakon Penicilina liječeni depo Penicilinom nismo našli recidiv ni u jednom slučaju.

Također smo primjetili da recidiv nije nestao ili se vrijeme remisije znatno smanjilo kod onih slučajeva kod kojih smo nakon provedene terapije ordinirali imunostimulativna sredstva.

## DISKUSIJA

Uzimajući u obzir različite oblike terapijskih postupaka i njihov uspjeh potrebno je ukazati na to da kemoterapijska sredstva treba imati u vidu kod liječenja oralnog lichen. Rezultati koje smo dobili kod primjene Penicilina kod oralnog lichen potvrđuju ispitivanja Desai-a i Maequis-a<sup>14</sup> koji su ustanovili na 67 ispitanika veliki postotak izliječenja tom općom terapijom. Mi smo utvrdili ovim ispitivanjem veoma dobar efekt penicilina. Opća terapija kortizonima nije preporučljiva zbog obilja negativnih komponenta tog lijeka. Ona je međutim metoda izbora u kombinaciji sa lokalnom primjenom kod teških oblika oralnog lichen. Naše je rezultate moguće komparirati sa rezultatima Tyldesley-a i sur.,<sup>19</sup> koji su uočili poboljšanje oralnih simptoma lichen kod primjene kortizona u općoj i lokalnoj terapiji.

Djelovanje Metronidazola pokazalo se u našim ispitivanjima vrlo korisno kod erozivno bulozne forme lichen. Na intenzitet upale i hiperkeratoze ovaj lijek je djelovao nešto bolje nego vitaminska opća terapija. Ti rezultati u skladu su s ispitivanjima Antonove i sur.,<sup>17</sup> koji su našli da taj lijek nema efekta na lichen ruber planus, dok na lichen erosivus et bullosus ističu pozitivne efekte. Unatoč svim terapijskim mjerama vrlo korisnom se u našim ispitivanjima pokazala vitaminska terapija A i B vitaminom, što je u skladu sa ispitivanjima drugih autora.

## ZAKLJUČAK

Provedeno ispitivanje terapije oralnog lichen omogućuje slijedeće zaključke:

1. Naše ispitivanje je potvrdilo povoljno djelovanje penicilina na simptome oralnog lichen, naročito ako se nakon terapijske doze nastavila terapija depo penicilinom. Metronidazol također utječe povoljno na sanaciju oralnog lichen.

2. Potrebno je izbjegavati, ukoliko je moguće, opću kortizonsku terapiju lichen rubera, jer postoje druge manje štetne metode po opće zdravlje.

3. Od poznatih sredstava koja se koriste u terapiji oralnog lichen, potrebno je uz opću terapiju vitaminom A i B kada je to moguće, primjeniti i kemoterapijska sredstva. Uz opću terapiju potrebno je primjeniti i lokalnu oralnu terapiju. Izbor metode terapije ovisi o oralnim nalazima, vrsti i intenzitetu lichen, općem zdravlju bolesnika kao i osjetljivosti na lijekove.

## LITERATURA

1. KOVES, G.: Follow-up Studies in Oral Lichen Planus. *Int. J. Oral Surg* 2 : 13 1973.
2. ANDREASEN, J. O.: Oral Lichen planus. I. A. Clinical avaluation of 115 Cases *Oral Surg.* 25 : 31-42, 1968.
3. BRODY, I.: Electron-microscopic Demonstration of Bacteria in the Skin of Patients with Lichen Ruber Planus, *Nature*, 207:96-98 1965.
4. GRINSPAN, D. i sur.: Lichen Ruber Planus de la muqueuse buccale. Son association a un diabete. *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syph.* 73: :898-899 1966.
5. CHRISTENSEN, E., i sur.: Arterial Blood presurre in patients with oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology*, 6, 139-142, 1977.
6. COOTTON, D. W. i sur.: Lichen Planus an inform error of metabolism. *Br. J. Dermatol.* 87:34-346, 1972.
7. MARDER, Z. M. DESSEN, K. C.: Transformation of oral lichen planus to squamons ceell carcinoma. *J. Am. Dent Assoc.* 105:55-60, 1982.
8. RICK, A. M., RADDEN, B. G.: Squamous carcinoma of the oral Cavity a progress report. *J. Dent. Res* 62:406, 1982.
9. FULLING, H.: Cancer Development in oral lichen planus. *Arch. of Dermatology* 108:667-669, 1978.
10. Zil, S. J.: Vitamin acid effects on epidermal mitotic activity thickuess and cellularity in the hairlees mouse *J. invest Derm.* 59:228-232 1972.
11. GÜNTHER, S.: Über die Wiksaurkeiten der Vit Saure bei Erkräkungen der Mundschleimhaut. *Hauterkrankh.* 50:41, 1975.
12. EHRL, P. A.: Klinische Untersuchungen eines aromatischen Retinoides (Ro 10-9359) zur Behandlung oraler Hyperkeratosen. *Deutsch. Zahnartl* 2, 35:554-558, 1980.
13. SCHREIBER, E., PLEWIG, G.: Behandlung der Lichen ruber mucosae mit Vitamin A-Saure Derivatzen, *Dermatologia* 157:171, 1978.
14. DESAI, S., MARQUIS, I.: Stude Clinique de 67 Cas et resultats de la penicillinothérapie. *Indian J. Derm. Venerve* 22, 31-48, 1956.
15. JOULIA, P., L. TEXIER: Essais de traitement duu lichen plan par e aureomycine *Bull. Soc. franc. Dern. Syph.* 58, 15, 1951.
16. HORVAT: Iskustva u liječenju izoniazidom u lichen ruber planus. *Bled. Dermatoterapeutski dani - Saopćenja* 23, 1981.
17. ANTONOVA, T. N., KUTIN, S.: Terapija Metronidazolom erozivno ulcerozne forme oralnog lichen rubera, *Stomatologia, Moskva* 60:6-61, 1981.
18. STANKLER, L.: Deficiency of Circulating IgA and IgM in Adult Patients with Lichen Planus. *Brit. J. Dermatol* 93:25-27, 1975.
19. TYLDESLEY, W. R., HARDING, S. M.: Bethametasone valerate aerosol in the treatment of oral lichen planus. *Brit. J. Dermatol.* 96, 659-662, 1977.
20. KLIJEVA, L. P.: Imunološka reakcija bolesnika sa lichen ruber planusom. *Stomatologija, Moskva* 52:4-9, 1973.



### **Samary**

#### THE POSSIBILITIES OF MEDICAL THERAPY IN ORAL LICHEN RUBER

Despite the fact that several therapeutic agents are recommended to treat lichen ruber, the therapy of this disease is often unsuccessful. An attempt was made to investigate the effects of some general and topical agents used in the treatment of lichen ruber. A total of 50 subjects with clinical manifestations of oral lichen, divided into two subgroups were studied. The patients in the first subgroup were given general vitamin therapy and had topical treatment with corticosteroids. The other subgroup was treated with the chemotherapeutic agents, metronidazole and penicillin. The results obtained have shown that chemotherapy affords a statistically significantly faster healing of the oral mucosa and that the remissions of lichen ruber on the oral mucosa last longer in patients treated by these agents.

**Key words:** Oral lichen ruber, therapy