УДК: 616.311-002-085.357.61

ПРЕГЛЕД НА СОВРЕМЕНИТЕ ТЕРАПЕВТСКИ МОЖНОСТИ ВО ТРЕТМАНОТ НА ОРАЛНИОТ ЛИХЕН ПЛАНУС

Поповска М.[1], Атанасовска-Стојановска А.[1], Зендели-Беџети Л.[1], Стрезовска С[2].

[1] СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - Скопје, Клиника за болести на устата и пародонтот
[2] Приватна здравствена ординација „Идадија" - Скопје

Класичната терапевтска постапка во третманот на ерозивно-улцерознатa форма на оралниот лихен планус, која вклучува локален третман со кортикостероиди, дава ограничени резултати додека, пак, кортикостероиднатa системска примена често завршува со многу несакани дејства. Оттука произлегува потребата за нови медикаменти и терапевтски постапки во третманот на оваа клиничка форма на оралниот лихен планус, кои би резултирале во задоволителни ефекти, со минимален ризик врз здравјето на пациентите.

Во тој контекст се спомнуваат ретиноидите, со посебен акцент кон третата генерација, аплицирани локално. Ретиноидните препарати индуцираат солидни терапевтски ефекти, кои се должат на потенцирани биолошки и метаболички активности директно влијаејќи врз имуниот одговор, чиј краен ефект е антиимфламаторниот.

Ниските дози на циклоспорин А во облик на раствор, исто така, е лек на избор во терапијата на ерозивно-улцерозниот лихен планус. Медикаментот инхибиторно влијае на Т-цитотоксичните клетки, како и врз продукцијата на Ил-2 и лимфокините, и на тој начин се инволвира во имунопатогенетските случувања. Евидентираниот единствен недостаток на овој третман е краткиот период на ремисија и ненадејно брзата егзацербација оралните патолози ја решаваат со двојно зголемување на дозата, што резултира во солиден терапевтски одговор за двојно пократок временски период. Сознанијата укажуваат дека оробазата, која е применета локално, е поефикасна од препаратот аплициран во облик на раствор. Релативно добриот санационен период се смета дека е резултат на директниот контакт на лекот со оралната лигавица, кој условува пролонгиран ефект, последица на биоатхезивниот афинитет на медикаментот. И покрај задоволителните терапевтски ефекти со терапијата ова не е единствена успешна формула, па во третманот на упорните ерозивно-улцерозни форми на оралниот лихен планус на повидок е нова терапевтска постапка - ПУВА терапија. Клиничките искуства сугерираат дека позитивниот терапевтски ефект најверојатно се должи на синергистичкиот ефект на псораленот со УВ-зраците, со кој се модулира функцијата на имунокомпетентните клетки, кои имаат клучна улога во етиопатогенезата на оваа болест. Во последните години сè повеќе се препорачува примена на ласер терапија во третманот на оралниот лихен планус.

Клучни зборови: ерозивно-улцерозна форма, орален лихен планус, циклоспорин, ретиноид, ласер

Лихен планус е хронично мукокутано инфламаторно заболување, чиј основен и главен дијагностички параметар се присутните и патогномични папули.

Во описот на промените на оралниот лихен планус не постои унифицираност, па така во клиничкиот наод наидуваме на дијаметрално различна клиничка слика, со мноштво промени од примарен и од секундарен

карактер. Всушност, оттука потекнува и поделбата на оралниот лихен планус на: ретикуларна еритемо-ексудативна и ерозивно-улцерозна форма. Според класификациите, кои ги протежираат многу експерти од оваа област, покрај досегашните клинички форми се спомнуваат и lichen nigidus, lichen guttatus, lichen papulare, lichen atrophicans и многу други (1).

И покрај различноста во клиничката презентација на болеста, кај сите нив сепак се присутни заеднички елементи т.е. папулите.

Сличностите на различните клинички форми меѓу себе, како и сличностите на ова заболување со други, прави извесни диференцијално-дијагностички дилеми, па така дијагнозата на ова заболување не е ниту лесна ниту едноставна постапка, а терапијата е далеку од задоволителна.

Досегашните терапевтски постапки во лекувањето на оралниот лихен планус опфаќаат медикаменти кои се ординираат во зависност од клиничката форма, опфаќајќи витамини од групата AD, Solcoseryl, па дури и кортикостероиди.

Во секојдневната рутинска практика наидуваме на некои упорни форми, кај кои досегашните терапевтски постапки се исцрпени, а резултатите едвај се видливи т.е. безначајни или без ефект.

Во светот, во областа на оралната патологија најголем проблем, како дијагностички така и терапевтски, се ерозивно-улцерозните форми. Долготрајноста и упорноста на лезиите, и во одредени состојби-тенденцијата со тек на време да се екстендираат, дистрибуираат, дури и онаму каде што не постоеле, кај пациентите наметнува сомневања за постоење на малигнен процес, а кај нас потреба и обврска да ја решиме дијагностичката и терапевтската дилема.

Во литературата наидовме на став кој го протежираат многу орални експерти. Тие едногласно се согласуваат дека покрај асимптоматската ретикуларна форма, дури и оние клинички форми со присутна субјективна и објективна симптоматологија, остануваат без терапија. Од овој аспект посебно внимание им се посветува на ерозивно-улцерозните форми. Во тој контекс се поставува прашањето каков ќе биде третманот на оваа клиничка форма, кои медикаменти треба да бидат применети, со особено внимание на формата и на дозата на лекот.

Медикаменти на избор

Веднаш треба да се напомне дека третманот на оралниот лихен планус најчесто опфаќа медикаментозна терапија, како еден од можните терапевтски модалитети, кој резултира во солиден и задоволителен ткивен одговор. Во светот, како и ние досега, ерозивно-улцерозните форми примарно се третираат со кортикостероидни препарати, почесто топично применети, а поретко системски аплицирани.

Кортикостероиди

Топичната примена на кортикостероидите опфаќа примена на овие медикаменти во форма на масти, со апликација од три до четири пати на ден врз атакираната површина.

На овој план, клиничкото искуство на Voute (18), по примената на флуокинонид во атхезивна база, како и флуокинолон ацетонид, во форма на оробаза, е позитивно.

Пристапот на оралните патолози кон примената на системските кортикостероиди е многу внимателен заради многубројните контраиндикации и многу честите несакани дејства. Сепак, нивната лимитираност не е апсолутна, па тие се применуваат во почетни дози од 40 до 60 мг дневно, при кратки ремиси и чести егзацербации, кога постои тенденција кон експанзија на болеста и каде локалната кортикостероидна терапија не резултира во адекватен одговор.

Во одреден број случаи применетата кортикостероидна терапија, било системски аплицирана или топично применета, не дава соодветни резултати. Пред сè, ова се однесува на упорните облици на ерозивно-улцерозните форми. Во овој случај, светските екс-

перти упатуваат на употреба на ретиноидите, како нова можност во лекувањето на лихен планус на оралната лигавица.

Ретиноиди

Што всушност претставуваат ретиноидите и како се применуваат?

Ретиноидите во својот состав ги вклучуваат природните компоненти и синтетските деривати на ретинолот, кои покажуваат активности – блиски а сепак различни со витаминот А, кај кој главна компонента е ретинолот. Малите измени во структурните синџири на ретинолот резултирале во функционални промени на медикаментот со задоволителен ефект. До денес се добиени три генерации ретиноиди, кои наоѓаат примена во лекувањето на оваа болест. Посебен аспект ѝ се дава на третата генерација, која е усовршена модификација на претходната, вклучувајќи во себе полиароматични деривати. Терапевтските можности на оваа група се должат на многубројни биолошки и метаболички активности, кои ја потенцираат клеточната пролиферација и диференцијација. Тие најдиректно влијаат врз имуниот одговор, но го потенцираат антиинфламаторниот ефект.

Базирајќи се на овие сознанија, Regezi (16) успешно применил изотретиноин-облик на модифициран ретиноид со конзистенција на гел, со дневни апликации 4 пати на ледираната површина.

Системската апликација индуцира несакани ефекти, меѓу кои најзначајно е тератогеното дејство. Употребени локално, поретко, но сепак можни се компликации од типот на: хеилитис, сувост на мукозните површини, епистакса, еритематозни ерупции, губење на косата, фотосензитивност и друго.

Иако етиологијата на оралниот лихен планус е непозната, во последната деценија е дојдено до документи дека тој претставува клеточно посредуван имун одговор со инволвираност на Т-клеточните суппопулации. Оттука потекнува и идејата на некои орални патолози во третманот на овие лезии да се вклучат циклоспорините.

Циклоспорините ѝ припаѓаат на групата лекови со имуносупресивна активност. Студиите *in vivo* го дефинираат механизмот на дејство, докажувајќи дека тие ги инхибираат клеточно посредуваните имуни реакции, со селективно дејство врз Т-клеточните суппопулации.

Потенцираната инхибиторна активност на препаратот влијае врз Т-цитотоксичните клетки, како и продукцијата на Ил-2 и лимфокините и на тој начин влијае на имунопатогенетските случувања. По влегувањето во клетката, преку низа каскадни реакции, тој првично ја инхибира ензимската активност за финалниот ефект да е супресија на одделни лимфоцитни клетки. Покрај бројните индикации препаратот е сериозно контраиндициран, бидејќи предизвикува низа несакани ефекти, меѓу кои: неконтролирана хипертензија, нефропатија, конвулзии, осетливост на инфекции, малигнитет и друго. Во најновата литература се одбегнува негова системска апликација, но неговата топична примена е сериозно потенцирана. Кај сите нив дискутабилен момент се формата и дозата. Литературата во однос на овој проблем нема дефиниран став, па податоците не се унифицирани, а резултатите се дијаметрално различни.

Harpney (7), Eisen (4) и многу други го применувале циклоспоринот во форма на раствор, во најниска можна концентрација од 100 мг, три пати дневно за промивање на устата. Намалената болна сензација, редукцијата на димензиите на еродираните и улцерираните површини, како и преминот во послабо изразена еритемна зона кај еритемоексудативните форми, најверојатно се должи на циклоспоринската терапија.

Позитивни терапевтски ефекти со ниски и идентични дози на циклоспорин А во форма на раствор постигнале France (6), Balato (2) и др.

Единствен недостаток од применетата терапија е краткиот период на ремисија и ненадејната брза егзацербација на болеста. За да се одбегне овој недостаток дозата се зголемува на 500 мг дневно, со што за двојно по-

краток временски период, се постигува солиден терапевтски одговор. Времетраењето на ремисијата кај најголем број од испитаниците било задоволително.

По двегодишно следење четири пациенти биле во комплетна ремисија, двајца не се појавиле на контролни прегледи, а другите биле без каква и да е субјективна симптоматологија, што не е резултат за потценување (2,6).

Паралелно со студиите во кои циклоспоринот А се аплицира во форма на раствор, постојат известувања кои се во прилог на фактот дека тој е идентично ефикасен ако се аплицира во форма на атхезивна база.

Voute (18), Itin (9) и Levell (11) своите испитаници ги третирале со Sandimmune 0,05% маст или Zilactin, во чиј состав главна компонента е циклоспоринот А. Zilactin-от е оробаза за лекување не само на лихенот, туку и на други дерматози кои ја атакуваат оралната лигавица. Тој се состои од хидроксипропил, целулоза во комбинација со салицилна, борна и танинска киселина. Оробазата има изразито биоатхезивна моќ и обезбедува максимална атхерентност на мукозата, формирајќи заштитен периферен филм. Резултати од примената на овој медикамент се редукција на оралниот дискомфорт, како и намалување на еритемната површина и санација на еродираната површина кај 70% од пациентите. Објективно, кај добар дел од испитаниците е евидентирано минимизирање на орално-мукозните стрии.

На прашањето што е поефикасно во циклоспоринската примена, формата на растворот или формата на маст, авторите се едногласни: оробазите, во чија структура влегуваат циклоспоринските компоненти топично применети, се поефикасни од формата на раствор. Се смета дека релативно добриот период на заздравување се должи на директниот контакт на лекот со оралната мукоза, како и неговиот пролонгиран ефект, кој е последица на биоатхезивниот афинитет на медикаментот.

Присутните неспорни и одделни контрадикторности, според привржаниците на оваа медикаментозна примена, се должат на: различноста во дизајнот на студиите, недоволниот број испитаници од студиската група, варијабилноста во фрекфенцијата на апликацијата на лекот, неизедначената доза на применетиот медикамент.

Недискутабилен е фактот дека циклоспорините се лекови кои припаѓаат на групата имуносупресори, чија примена треба да биде максимално контролирана и строго применета таму каде што постојат строги индикации. Применетите циклоспорини се покажале како ефикасни препарати во третманот на многубројни заболувања. Меѓу нив се спомнуваат: лихен планус, пемфигус, пемфигоид, па дури и афтозен стоматитис, што значи секаде каде што во патогенезата се инволвирани имунолошките процеси. Императив во нивната апликација е несистемската примена, таа е исклучително локална.

Локалната апликација, дури и кај највисоко применетите дози, се карактеризира со ниска систематска апсорпција во крвта, што значи дека има исклучително локален ефект, а кај испитаниците не се забележани несакани ефекти. Нивоата на циклоспоринот во биоптичните примероци на оралната мукоза биле максимални, што сугерира кон локално дејствување на лекот, а резултатот од неговата примена бил брза регресија на лекот, со задоволителни терапевтски ефекти.

Анализираните биоптични примероци, пред и посттерапевтски, се во прилог на намалувањето на Т-клеточниот инфилтрат, посттерапевтски, што всушност е последица на локалната примена на циклоспоринот. Задоволителните ефекти кај упорните ерозивно-улцерозни форми без евиденција на несаканите ефекти сугерираат кон локална примена на циклоспоринот како една од современите можни терапевтски постапки.

Да сумираме - од досега наведеното се наметнува заклучокот:

- Ерозивно-улцерозните форми на оралниот лихен планус вообичаено се лекуваат со локална апликција на кортикостероиди, со кои се постигнуваат ограничени резултати;

- Што се однесува до примената на системските кортикостероиди, поединечно или во комбинација со локалните, оралните патолози се сериозно воздржани и внимателни поради нивните несакани дејства и можноста од секундарни компликации;
- Искуствата со примената на локалната, а уште повеќе со системската терапија со ретиноиди даваат, исто така, солидни и задоволителни резултати, но несаканите ефекти не се ниту ретки, ниту исклучени;
- На крај, во светски размери, во последниве години најмногу се експериментира со циклоспорините. Кога кортикостероидната терапија не дава соодветен одговор, изборот е на циклоспорините, и тоа локално употребени, при што токсичните и несаканите ефекти успешно се надминати.

Охрабрени од наодите од примената на циклоспоринската терапија во лекувањето на заболувањата со непозната етиологија, меѓу кои и оралниот лихен планус, оралните патолози не ја прифатија како единствена и нова формула на терапија за упорните ерозивни и улцерозни форми на оралниот лихен планус.

Така, од крајот на 80-тите години на минатиот век, на повидок е нова терапевтска постапка - фотохемотерапија т.е. ПУВА терапија. Терапевтската процедура опфаќа примена на фотосензибилизирачки медикаменти и УВА-радијација. Lehtinen (12) третирал 18 пациенти со долготраен и упорен лихен планус на букалната лигавица. Постапката ја почнал со орална примена на метооксипсорален со доза 0,6 мг/т.т., два часа пред озрачувањето. Ултравиолетовото зрачење било со долга бранова должина, дозирано 12 пати, во интервал од два до три дена.

Секој од пациентите примил вкупна доза од 16,5 J на см. Од сите испитаници, кај 13 бил евидентиран силно изразен позитивен одговор.

Во прилог на наодите на Lehtinen (12), говорат и наодите на Horch (8), кој дошол до истото сознание кај 85% од пациентите.

Lehtinen (12) докажал дека по 12-24 месеци од применетата ПУВА терапија постигнал комплетна ремисија кај 40% од испитаниците. Епидемиолошката студија на Linquist (14) тврди дека инцидентноста на сквамозно-целуларен карцином на кожата и карцином на белите дробови е двојно зголемена кај пациентите кои се третирани со ПУВА методот. Релативниот ризик за пациентите се објаснува со кумулативните дози од 400 J/см, со повеќе од 100 третмани. Авторите сугерираат дека ризикот од сериозни несакани дејства може да биде намален со употреба на други фотосензибилизатори, како метилопорфиринните, кои се лесни за апликација или триметилпсорален каде неговата примена е локална.

Основните и главните предности на локалната примена е скратувањето на времето од 2 часа до 10 минути за УВ-зрачењето, како и намаленото време и доза за УВ-зрачењето. Авторот (14) тврди дека позитивниот терапевтски ефект се должи на синергистичниот ефект на псораленот со УВ-зраците, со кој се модулира функцијата на имунокомпетентните клетки. Базирајќи се на овие сознанија авторите сметаат дека ПУВА третманот може да се употреби како постапка во лекувањето на оралниот лихен планус.

Во светот, во последниве две децении, а кај нас од неодамна, како терапевтски метод е воведена ласертерапијата. Литературата која во моментов ни е достапна е во прилог на примената на CO_2, ласер терапија кај орални диспластични претканцерозни лезии.

Horch (8) соопштува дека со тврд ласер третирал 7 пациенти со лихен планус, 50 леукоплакии, со сите степени на дисплазија и carcinoma in situ. Опсервациониот период од 37 месеци покажал позитивен терапевтски ефект во 78%, а само во 22% нови егзацербации. Ласер операцијата била изведена кај еродирани и улцерирани зони, со дефокусиран ласер со околу 15-20 W. Длабочината

на лезијата обично го зафаќа епителот во целина и делови од крзното. Придружните некротизирани делови биле отстранети механички, а потоа на површината на оперативното поле била аплицирана индиферентна маст (Bepanthen). Негативните постоперативни ефекти кои авторот ги евидентира биле зачудувачки мали, без болка и значајни хеморагии. Раните на мукозата биле оставени отворени за да гранулираат и секундарно да епителизираат. По две-три седмици, на контролните прегледи била евидентирана задоволувачка епителизација, без формирање лузна. Дури и ареи со поголема оперативна зафатнина завршиле без какви и да било функционални нарушувања со помош на ласер терапија.

Horch и сор. (8), кои го фаворизираат овој метод, заклучиле дека CO_2-ласер терапијата може да биде препорачана како алтернативна терапевтска можност на конвенционалните хируршки методи.

Бугарската и руската школа ја претпочитуваат примената на ласер терапија во терапијата на многу заболувања, меѓу кои и на лихен планус.

Скудноста на литературата во овој поглед нè лимитира за во моментов да дадеме попрецизни информации, па затоа се одлучивме само за информативен прилог за оваа проблематика.

Најновите достигнувања во третманот на оралниот лихен планус опфаќаат медикаментозна конзервативна терапија (со примена на ретиноиди и циклоспорини), примена на локални фотосензибилизирачки супстанции во комбинација со УВ-зрачење, како и примена на ласер хируршка техника. Значи, пред оралните патолози се отворени нови полиња со нови терапевтски можности, до чии сознанија дојдовме преку литературата, а на нас останува да дојдеме до сопствени сознанија преку наши клинички искуства.

REVIEW OF MODERN THERAPEUTIC POSSIBILITIES IN THE MANAGEMENT OF ORAL LICHEN PLANUS

Popovska M., Atanasovska-Stojanovska A., Zendeli-Bedzeti L., Strezovska S.

Summary

Conventional therapeutic approach in the treatment of erosive- ulcerous form of oral lichen planus (OLP), which includes topical corticosteroids, gives limited results, as far as systemic administration of corticosteroides results in unwanted side effects. Therefore, the need for new treatment options and therapeutic procedures that would offer favorable results with limited side effects in managing with this form of OLP becomes necessary.In this respect, locally applied retinoid, especially of the third generation, has been pointed out. Retinoid drugs induce therapeutic effect due to their biological and metabolic activity directly influencing the human immune response with final anti-inflammatory outcome.

A low dose of ciclosporine A in state of solution is also a method of choice in the treatment of OLP. This medication inhibits Tc- cells as well as the production of Il2 and lymphokines, this way participating in the immunopathogenetic processes. Evidence based lack of this treatment is the short period of remission and unexpectedly rapid exacerbation which oral pathologists solve by double increased doses that results in optimal therapeutic response for a short time. Investigations suggest that the shape of oprosbase, applied locally, is more efficient than the solution. Relatively good period of healing is the result of direct contact of the medication with the oral mucosa, due to its bioathesive affinities that enable prolonged action. Cited therapy is not the only successful formula, hence in the treatment of persistent erosive- ulcerous forms of OLP, appearance of PUVA therapy enables a new therapeutic approach. Clinical experiences suggest that the positive effect of PUVA lies in the synergic effect of psoralen with UVA phototherapy modulating the function of immunocompetent cells which have a key role in the ethiopathogenesis of the disease. The last few years laser therapy seems to be widely used in the treatment of erosive- ulcerous form OLP.

Key words: oral lichen planus, erosive- ulcerous, cyclosporine, retinoid drugs, laser

Литература

1. Абрамова ЕЈ. Пашков Б. Lichen planus. Stomatologia, M. 1975. 1: 25-7.
2. Balato N. De Rosa S. Bordone F. Dermatological application of cyclosporine. Arch Dermotol. 1989;125:1430-1.
3. Buajeeb W. Kraivaphan P. Pobrurksa C. Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus. Oral. Surg. Oral Med. Oral. Pathol. Oral Radiol. Endod. 1997: 83: 21-5.
4. Eisin D. Ellis CN. Duell EA. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. Adoubleblind analysis. N.Engl. J.Med.1990;323:290-4.
5. Epstein JB. Truelove EL. Topical cyclosporine in a bioadhesive for treatment of oral lichenoid mucosal reactions. Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.1996: 2(5):532-6.
6. Frances C. Boisnik S. Etienne S. Effect of the local application of cyclosporine A on chronic erosive lichen planus of the oral cavity. Dermatologica 1988;3: 194-5.
7. Harpneu LA. Plemons JM. Rees TD. Effectiveness of a low dose of cyclosporine in the management of patients with oral oral erosive lichen planus. Oral Surg. Oral. Med. Oral Pathol.1995; 80(2):161-7.
8. Horch HH. Gerlach KL. Schaefer HE. CO2 laser surgery of oral premalignant lesions. Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. 1986;15: 19-24.
9. Itin P. Surber C. Buchner S. Lack of effect after local treatment with a new cyclosporin formulation in recalcitrant erosive oral lichen planus. Dermatology 1992;185;262-5.
10. Jungell P. Malmstrom M. Cyclosporin A mouthwash in the tretmaent of oral lichen planus. Int. Oral. Maxillofac. Surg. 1996; 25: 60-62.
11. Levell NJ. Macc Leod RI. Marks JM. Lack effect of cyclosporin mouthwash in oral lichen planus. Lanc 1991; 337:796-7.
12. Lehtinen R. Happonen RP. Kuusilehto A. Jansen CT. A clinical trial of PUVA treatment in oral lichen planus. Proc Finn Dent Soc 1989;99: 77-88.
13. Lozada F. Silverman S. Migliorati C. Adverse side effects associated with prednisone in the treatment of patients with oral inflammatory ulcerative diseases. J.Am. Dent. Assoc. 1984;109:269-70.
14. Luinquist G. Forsgren H. Gajecki M. Photochemotherapiy of oral lichen planus. A controlled study.Oral.Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral Radiol. Endod. 1995; 79: 554-8.
15. Pederson A. Klaussen B. Glucocorticoid therapy, and oral medicine. J.Oral. Pathol Med 1984; 13:1-15.
16. Regezi JA. Ellis CN. Stewart JCB. Guistina TA. Histologic changes associated with the topical use of isotretion on oral lichen planus. Oral Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. 1986; 61:479-84.
17. Streeten DH. Corticosteroid therapy. JAMA. 1975;232:944-8.
18. Voute ABE. Schulten EAJM Langendijk PNJ. Nieboer C. van der Waal I. Cyclosporin A in an adhesive base for treatment of recalcitretrant oral lichen planus. An open trial. Oral Surg 1994;78:437-41.