

Léčiva s místním účinkem na choroby sliznice dutiny ústní

PharmDr. Jan Gajdziok, Eliška Tajovská, PharmDr. Martina Bajerová, PharmDr. Zuzana Chalupová, Ph.D.

Ústav technologie léků, FF VFU Brno

Článek navazuje na dříve publikovanou problematiku chorob sliznice dutiny ústní. Zaměřuje se na možnosti specifického farmakoterapeutického zásahu při řešení onemocnění sliznice ústní dutiny pomocí lokální terapie s důrazem kladeným především na lokální antiseptika, nesteroidní antiflogistika, kortikosteroidy, lokální antibiotika, chemoterapeutika a antimykotika.

Klíčová slova: choroby sliznice dutiny ústní, lokální antiseptika, nesteroidní antiflogistika, kortikosteroidy, lokální antibiotika a antimykotika.

Local drugs for oral mucosa diseases

The article builds on previously published issue about diseases of the oral mucosa. It is focused on the possibility of specific pharmacotherapeutic intervention to mucosal diseases by local therapy with particular emphasis on local antiseptics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, topical antibiotics, chemotherapeutics, and antifungals.

Key words: oral mucosa diseases, local antiseptics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, topical antibiotics and chemotherapeutics.

Prakt. lékáren. 2010; 6(2): 68–72

Současná moderní farmakoterapie sliznice ústní dutiny se zaměřuje na co nejefektivnější léčbu a odstraňování vyvolávající příčiny onemocnění. Důležitou a nedílnou součástí velkého množství léčebných postupů však stále zůstává mírnění pro pacienta nepříjemných projevů spojených s propuknutím ústní choroby. Moderním trendem poslední doby je i vývoj nových lékových forem, jejichž cílem je zvyšování pacient compliance pomocí zlepšeného komfortu užívání, mírnění nežádoucích účinků nebo zjednodušování aplikačního schématu (obrázek 1).

Lokální antiseptika

Jedná se o pomocná léčiva při terapii bakteriálních zánětlivých onemocnění ústní sliznice a dásní. Dále se užívají k léčbě zánětlivých onemocnění dýchacích cest, která jsou doprovázena bolestí v krku.

Antiseptika ze skupiny tenzidů

Řadu látek ze skupiny lokálních antiseptik lze zařadit mezi povrchově aktivní. Jejich účinek je podmíněn inhibicí růstu mikroorganismů a také zásahem do autolytických mechanismů buňky. Největší počet zástupců této skupiny patří mezi tzv. **kvarterní amoniové soli**, které se obecně skládají z pozitivně nabitých hydrofilních aminových skupin a dlouhého hydrofóbního alkylového řetězce. Působí inhibičně na růst gram pozitivních i gram negativních bakterií, dále na houby, kvasinky a také na některé prvoky. Mají schopnost vázat se na proteiny a nukleové kyseliny,

narušují integritu membrán a tím způsobují prosakování intrabuněčného obsahu. U některých mikroorganismů, které jsou schopné využívat tuto léčiva jako jediný zdroj energie a uhlíku, se může vyvinout plazmidy zprostředkovaná rezistence (1, 2).

Benzalkonium chlorid (Benzalkonii chloridum)

Benzalkonium chlorid patří do skupiny kvarterních amoniových solí, jež mají silnou schopnost denaturovat proteiny. Mechanismus antiseptického účinku látky je založen na její vazbě na vnitřní stranu bakteriální membrány a narušení její struktury pomocí alkylového řetězce. Mimo použití v dutině ústní jako antiseptika lze benzalkonium chlorid použít také pro zvýšení penetrace léčiva sliznicí dutiny ústní, např. při léčbě Behčetovy choroby cyklosporinem. Vhodné je podání ve formě ústní vody, nebo pastilek v dávce okolo 1 mg benzalkonium chloridu na jednu dávku (Septotele[®], Septotele D[®], Coldrex proti bolesti v krku[®]) (3, 4).

Cetylpyridinium chlorid (Cetylpyridinii chloridum)

Pyridinium chloridy jsou kvarterní amoniové báze, které se liší délkou N-alkylového řetězce. Ten výrazně ovlivňuje jejich vlastnosti – s rostoucí délkou řetězce (od šestiuhlíkatého až po šestnáctiuhlíkatý) se zvyšuje především jejich antifungální působení. Cetylpyridinium chlorid (CPC) je sloučenina se širokým spektrem

antimikrobiální aktivity (bakterie, kvasinky, houby). Účinek podmiňuje kladně nabitá aminová skupina, která se váže k negativně nabitým proteinům na povrchu mikroorganismu, což dále způsobuje rozvrat integrity buněčné membrány a vylití buněčného obsahu. Byl prokázán pozitivní vliv na gingivitidu související s tvorbou zubního plaku, účinkuje při parodontitidě i zápachu z úst. Pravidelné užívání ústní vody s obsahem cetylpyridinium chloridu velmi účinně působí na kandidózy, podobně jako chlorhexidin. Obě látky představují v této indikaci vhodnou alternativu k lokálním antimykotikům. Přípravky s obsahem cetylpyridinium chloridu jsou dostupné v mnoha lékových formách – v gelu, spreji, pastilkách nebo v ústní vodě. Ty obvykle obsahují 0,1 až 1 % cetylpyridinium chloridu u kapalných přípravků, 1,2–1,5 mg CPC v jedné pastilce, případně 1 mg účinné látky na 1 g gelu (Neoseptolet[®], Halset[®], Calgel[®]) (2, 3, 5, 6).

Benzoxonium chlorid (Benzoxonii chloridum)

Benzoxonium je kvarterní amoniová sloučenina s antibakteriálními, antivirovými a antimykotickými vlastnostmi. Používá se jako látka omezující tvoření zubního plaku nebo v terapii popálenin. Lze jej aplikovat ve formě pastilek obsahujících 1 mg benzoxonium chloridu v 1 pastilce, spreje obsahujícího 2 mg v 1 ml roztoku a ve formě orálního roztoku obsahujícího 0,5 mg v 1 ml roztoku (Orofar[®]) (3, 7).

Dequalinium chlorid
(*Dequalinii chloridum*)

Dequalin je kvartérní amoniová sůl s bakteriostatickými a antifungálními účinky. V současné době u nás není registrován žádný orální přípravek obsahující tuto účinnou látku (3, 8).

Benzethonium chlorid
(*Benzethonii chloridum*)

Benzethonium působí antisepticky u mírných infekcí ústní sliznice. V současnosti u nás není registrován žádný antiseptický přípravek s touto účinnou látkou (3, 9).

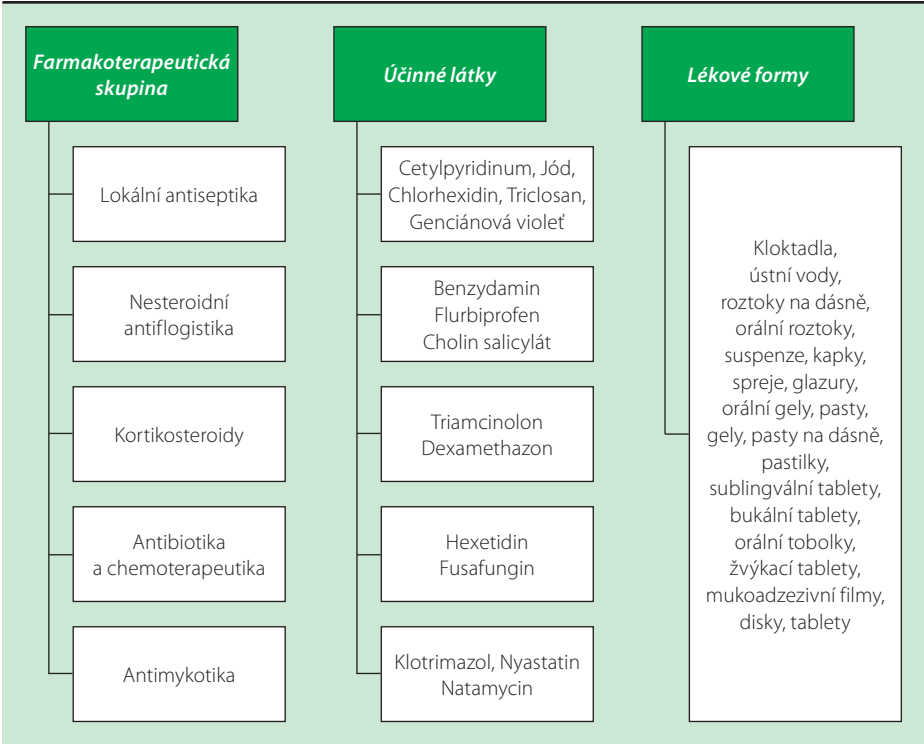
Další lokální antiseptika
Jód, jod-povidon
(*Iodum, Iodopolyvidonum*)

Jód a jeho deriváty jsou pravděpodobně nejsilnějšími a nejširokospektrálnějšími antiseptiky. Elementární jód se již vyskytuje pouze ve formě magistraliter připravovaných lékopisných roztoků *Iodi solutio aquosa, ethanolica a glycerolica*. V průmyslové výrobě nahradily jodové roztoky již v padesátých letech minulého století roztoky jodpovidonu (komplex jódu s polyvinylpyrrolidonem), které způsobují méně často lokální podráždění a nejsou tak extrémně barvivé. Mezi další výhody jodpovidonu patří malá rezistence mikroorganismů a nízká cena. Jód je schopen rychle prostupovat buněčnou membránou a působit na klíčové skupiny mastných kyselin, nukleotidů a proteinů v cytoplazmě, čímž dochází během několika sekund k buněčné smrti. Spektrum účinku zahrnuje bakterie, původce tuberkulózy, houby, viry, prvoky a některé bakteriální spóry. Největší nevýhodou jsou alergické reakce u velkého procenta pacientů. Použití je kromě těchto jedinců kontraindikováno u pacientů se sníženou funkcí štítné žlázy a u těhotných a kojících žen. Vyrábí se ve formě orálního spreje nebo koncentrátu pro přípravu, které obsahují 85 mg jodpovidonu v 1 ml roztoku (Jox®) (3, 9, 10).

Chlorhexidin glukonát
(*Chlorhexidini gluconas*)

Chlorhexidin je bisbiguanid účinný proti širokému spektru gram pozitivních i gram negativních bakterií. Jeho baktericidní účinek, díky kterému zamezuje tvoření zubního plaku, je zprostředkován srážením cytoplazmy přímo při použití ústní vody. Bakteriostatický efekt pak nastává díky adsorpci chlorhexidinu na povrchu dutiny ústní a následnému postupnému uvolňování v menším množství. Díky tomu, že má charakter kationtu, je schopen vázat

Obrázek 1. Léčiva a lékové formy užívané v terapii onemocnění sliznice dutiny ústní



se elektrostaticky na negativně nabitou buněčnou stěnu bakterií a tím narušovat její funkce. Mezi nevýhody chlorhexidinu patří hořká chuť a hnědé zbarvení zubů, ke kterému dochází při časté aplikaci. Chlorhexidin se obvykle aplikuje ve formě roztoku, gelu, žvýkáckých tablet, pastilek a nejčastěji ve formě ústní vody (Corsodyl®, Septofo®t®, Drill®, Hexoral®) (3, 11).

Triclosan

Triclosan je antimikrobiální látka ze skupiny bis-fenolů účinná proti širokému spektru mikroorganismů, proti plísním, kvasinkám a původcům malárie a toxoplazmózy. Působí protizánětlivě díky inhibici cyklooxygenázy a lipooxygenázy a také snížením tvorby významných prozánětlivých faktorů. Narozdíl od antiseptických látek, jako je chlorhexidin, vykazuje triclosan vyšší rozdělovací koeficient a díky tomu vyšší prostupnost tkáněmi. Triclosan má prokazatelně pozitivní vliv na snižování tvorby zubního plaku, zlepšuje projevy zánětu dásní, působí proti vzniku zubního kazu, zubního kamene a proti zápachu z úst bez toho, aby docházelo ke změnám původní mikroflóry v dutině ústní. Je obsažen v zubních pastách, ústních vodách, pleťových vodách a mýdlech. V současné době u nás není registrován žádný přípravek pro orální použití s triclosanem jako účinnou látkou, kromě zubních past (3, 12, 13).

Ambazon (*Ambazonum*)

Ambazon je derivátem 1,4-benzochinonu. Díky své schopnosti vázat se na buněčnou

membránu, nukleové kyseliny a proteiny vykazuje široké spektrum antibakteriální aktivity, působí také mírně proti virům. V současné době u nás není registrován žádný orální léčivý přípravek s obsahem této léčivé látky (3, 14).

Tridekanamin
(*Tridecanamini hydrogenadipas*)

Jedná se o alifatický amin, který působí antibakteriálně a také proti kvasinkám. Nejčastěji se používá při akutních i chronických zánětech dýchacích cest, je vhodný jako doplněk antibiotické léčby. Lze jej podávat např. v pastilkách obsahujících 5 mg tridekanaminu (Septisan®) (3, 15).

Amylmetakresol (*Amylmetacresolum*)

Amylmetakresol je antiseptikum, které působí baktericidně proti bakteriím vyvolávajícím infekce dutiny ústní a mandlí, působí také proti některým virům a kvasinkám. Používá se při zánětech sliznice dutiny ústní a dásní, bolestech v krku, angínách a zánětech dýchacích cest. Tato účinná látka se nachází v pastilkách, kde je obsažena v množství 0,6 mg spolu s dichlorbenzenmethanolem a lidokainem. Forma spreje obsahuje 2,92 mg amylmetakresolu v 1 ml roztoku (Strepsils®, Strepsils plus®, Neoangin®) (3).

Genciánová violet
(*Methylrosanilinii chloridum*)

Genciánová violet je trifenylmethanové intenzivně fialové barvivo s mírným antiseptickým

účinkem. Působí proti grampozitivním kokům, zejména proti *Staphylococcus aureus*, vykazuje také účinek antifungální. Používá se k léčbě kandidóz, aftózních stomatitid a dalších ústních chorob. Jejím výhodou je relativně malý výskyt iritací a účinnost i ve styku s tělesnými exsudáty. Aplikuje se v roztoku, který je na našem trhu dostupný jako 0,5% vodný roztok nebo jako 2% vodno-etanolicý roztok (3, 9, 16).

Nesteroidní antiflogistika Benzydamin (*Benzydaminum*)

Benzydamin je nesteroidní antiflogistikum, které narozdíl od ostatních látek z této skupiny, jež jsou kyselé povahy, má charakter slabé báze. Konkrétní mechanismus účinku není zcela objasněn – málo nebo prakticky vůbec neinhibuje syntézu prostaglandinů, daleko významnější je inhibice cytokinů, tvorby oxidativních produktů neutrofilů a TNF α . Rozhodující pro účinek benzydaminu je jeho tkáňová koncentrace – pro optimální účinek v dutině ústní je potřeba dosažení 30–100 $\mu\text{mol/l}$. Vykazuje nespecifickou antibakteriální aktivitu. Působí i na řadu bakterií, které jsou rezistentní k antibiotikům, jako je ampicilin nebo tetracyklin, s nímž navíc působí synergicky. Benzydamin ve formě ústní vody se používá k léčbě tonzilitid a pharyngitid, kde prokazatelně snižuje bolestivost. Také je často aplikován při léčbě dysfagii a u zánětů ústní sliznice po orofaryngeální chemoterapii. Na našem trhu je dostupný ve formě 0,15% orálního roztoku ke kloktání nebo potírání, ve formě 0,15% a 0,3% spreje a ve formě 0,5% zubní pasty. Pastilky jako zástupci pevné lékové formy určené k rozpouštění v ústech obsahují obvykle 3 mg benzydaminu (Tantum verde[®], Tantum verde P[®], Tantum lemon[®]) (3, 17, 18).

Flurbiprofen (*Flurbiprofenum*)

Flurbiprofen je nesteroidní antiflogistikum, které neselektivně inhibuje cyklooxygenázu. Kromě typického analgetického, antipyretického a antiflogistického účinku vykazuje i účinek fungistatický (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*). Citlivé na flurbiprofen jsou rovněž kvasinky (*Candida albicans*) nebo bakterie (*Staphylococcus aureus*). Na našem trhu se flurbiprofen vyskytuje jako účinná látka v pastilkách obsahujících 8,75 mg účinné látky v jedné pastilce (Streptfen[®]) (3, 19).

Cholin salicylát (*Cholini salicylas*)

Cholin salicylát je nesteroidní antiflogistikum s antiflogistickým, antipyretickým a lokálně anestetickým účinkem. Účinkuje stejně

jako ostatní nesteroidní antiflogistika blokuje syntézu prostaglandinů. Používá se k léčbě bolesti při zánětlivých nebo vředovitých onemocněních v dutině ústní a při prořezávání zubů u dětí. V kombinaci s antiseptikem cetralkonium chloridem se nachází v přípravku obsahujícím 87,1 mg cholin salicylátu na 1 g gelu (Mundisal gel[®]) (3, 16, 20).

Kortikosteroidy Triamcinolon, dexamethazon (*Triamcinoloni acetonidum*, *Dexamethasonum*)

Triamcinolon i dexamethazon jsou účinné glukokortikoidní hormony se silným protizánětlivým, vazokonstrikčním a antiproliferativním účinkem. Triamcinolon a dexamethazon se používají u neinfekčních zánětlivých, erozivních nebo ulcerózních lézí ústní sliznice. Navzdory řadě nežádoucích účinků je triamcinolon lékem první volby u autoimunitních onemocnění, jako je např. orální lichen planus. U kortikosteroidů je třeba vždy zvažovat jejich použití kvůli řadě vedlejších účinků, jako jsou poruchy minerálního metabolismu, cukrovka, gastritidy, Cushingův syndrom nebo závislost díky změnám v endogenní produkci hormonů. Kortikosteroidy efektivně prostupují dlaždicovitým epitelem, na druhou stranu ale minimálně přestupují do systémového oběhu. Ke specifickým efektům u lokálního užití patří změny v mikroflóře dutiny ústní, způsobené imunosupresivními vlastnostmi kortikosteroidů, které mohou vést např. k rozvoji orálních kandidóz. Kortikosteroidy mohou být aplikovány ve formě ústní vody, masti, gelů, depotních preparátů pod léze nebo tablet. V současné době u nás není registrován lék obsahující triamcinolon, který by byl přímo určen pro použití v dutině ústní. Dexamethazon je obsažen v koncentraci 1 mg účinné látky na 1 g orální pasty (Dexaltin oral paste[®]) (3, 16, 21).

Lokální antibiotika a chemoterapeutika Hexetidin (*Hexetidinum*)

Hexetidin je chemoterapeutikum se širokým antimikrobiálním spektrem. Kromě bakterií bylo prokázáno jeho působení také na kvasinky. Ve formě spreje je vhodné hexetidin používat po chirurgických zákrocích v dutině ústní, kdy dočasně nahrazuje běžné čištění zubů. Zabraňuje tvorbě zubního plaku a působí preventivně proti případné bakteriální kontaminaci. Hexetidin je u nás dostupný v koncentraci 0,1 % kloktadla a roztoku pro ústní výplachy a ve formě

orálního spreje obsahujícího 1,92 mg hexetidinu v 1 ml roztoku (Stopangin[®]) (3, 22).

Fusafungin (*Fusafunginum*)

Fusafungin je peptidové antibiotikum, které účinkuje bakteriostaticky na řadu patogenních mikroorganismů. Nezávisle na těchto účincích vykazuje také vlastnosti protizánětlivé. Pravděpodobný mechanismus tohoto působení spočívá ve zvýšení aktivity NK buněk, stimulaci lymfocytů k produkci IL-2 a inhibici prozánětlivých cytokinů. Díky tomu je fusafungin vhodný k léčbě faryngitidy, tonsilitidy nebo bolesti v krku s omezenou možností léčby systémovými antibiotiky, steroidy nebo protizánětlivými léčivy. Fusafungin je dostupný v topické formě jako nosní nebo orální sprej v tlakovém obalu obsahujícím 5 mg v 1 ml roztoku, tedy 125 μg v jedné odměřené dávce (Bioparox[®]) (3, 22).

Lokální antimykotika Klotrimazol (*Clotrimazolum*)

Klotrimazol je imidazolový derivát s širokým antifungálním spektrem. Jeho účinek spočívá v inhibici sterol 14- α -demetylázy, mikrosomálního enzymu závislého na cytochromu P-450. Dále blokuje influx vápníku do jaderných buněk a vápníkem aktivované K⁺-kanály v erytrocytech, díky čemuž reverzibilně inhibuje buněčnou proliferaci. Je považován za léčivo první volby v léčbě a profylaxi orálních a vaginálních kandidóz. Lokálně je velmi účinný, mimo jiné i u kandidóz doprovázejících onemocnění AIDS. Clotrimazol je ve světě běžně dostupný ve formě pastilek, které se ale musí aplikovat až pětkrát denně po dobu 14 dnů, proto je snaha vyvinout lékovou formu, např. ve formě bukalního bioadhezivního filmu, která by umožňovala prodloužené uvolňování léčiva. Na našem trhu neexistuje clotrimazol dostupný v lékové formě určené přímo pro použití v dutině ústní, proto se používají vaginální tablety s obsahem 100 nebo 200 mg clotrimazolu (Candibene[®], Canesten[®], Clotrimazol AL[®]) (3, 16, 23).

Nystatin (*Nystatinum*)

Nystatin je makrolidové antibiotikum ze skupiny polyenů. Má široké spektrum antifungální účinnosti, je neabsorbovatelné. Mechanismus účinku spočívá ve vazbě na steroly buněčné membrány, díky které dojde k ovlivnění buněčné permeability a vylití buněčného obsahu. V současné době patří mezi základní léčiva používaná k léčbě orální kandidózy. Používá se ve formě ústní vody obsahující suspendovaný nystatin. Je dobře snášen i u imunodeficientních pacientů

s vysokým rizikem rozvoje kandidózy, u kterých se podává z profylaktických důvodů – vzniká na něj mnohem méně rezistence než na azolová antimykotika. V současné době není u nás registrován lék s touto účinnou látkou vhodný pro orální podání (3, 24).

Natamycin neboli pimarycin (Natamycinum)

Natamycin je polyenové antibiotikum s antifungálními účinky, jež vykazuje nízkou toxicitu vůči savcím buňkám. Mechanismus účinku natamycinu je odlišný od ostatních polyenových antimykotik, interaguje totiž s ergosterolem, ale narozdíl od příbuzných látek nemění permeabilitu buněčné membrány. Ergosterol má v buňce více funkcí, mimo jiné se účastní endocytózy, která je klíčová v procesu klíčení spór. Používá se k léčbě onemocnění, jako je např. bronchopulmonální aspergilóza nebo mykotická keratitida, a dalších povrchových onemocnění způsobených houbovitými původci. Na našem trhu nejsou v současné době registrovány léčivé přípravky s touto účinnou látkou určené pro orální podání (3, 25).

Literatura

1. Dizman B, Badger JC, Elasm MO, Mathias LJ. Antibacterial fluoromycins: A novel delivery medium. *Appl Clay Sci* 2007; 38: 57–63.
2. Hrenovic J, Ivankovic T, Sekovanic, Rozic M. Toxicity of dodecylpyridinium and cetylpyridinium chlorides against phosphate-accumulating bacterium. *Cent Eur J Biol* 2008; 3: 143–148.
3. Automatizovaný informační systém léčivých přípravků (AISLP), verze platná k 1. 4. 2008.
4. Sütterlin H, Alexy R, Kümmerer K. The toxicity of the quaternary ammonium compound benzalkonium chloride alone and in mixtures with other anionic compounds to bacteria in test systems with *Vibrio fischeri* and *Pseudomonas putida*. *Ecotoxicol Environ Safety* 2008; 71: 498–505.
5. Busscher HJ, White DJ, Atema-Smit J, et al. Surfactive and antibacterial activity of cetylpyridinium chloride formulations in vitro and in vivo. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 547–554.
6. Kim SE, Shim KM, Yoo KH, et al. The Effect of Cetylpyridinium Chloride on Halitosis and Periodontal Disease-related Parameters in Dogs. *Biotechnol Bioprocess Eng* 2008; 13: 252–255.
7. Díaz-Ramón L, Aguirre A, Ratón-Nieto JA, Miguel M. Contact dermatitis from benzoxonium chloride. *Contact dermatitis* 1999; 41: 53–54.
8. Informace o účinné látce Dequalinium, <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, 24. 2. 2009.
9. Český lékopis 2005. Praha: Grada Publishing a.s., 2005: 269–303, 855–873.
10. Hoang T, Jorgensen MG, Keim RG, Pattison AM, Slots J. Povidone-iodine as a periodontal pocket disinfectant. *J Period Res* 2003; 38: 311–317.
11. Gehlen I, Netuschil L, Georg T, et al. Influence of a 0.2% Chlorhexidine Mouthrinse on Plaque Regrowth in Orthodontic Patients. *J Orofac Orthoped* 2000; 61: 138–148.
12. Bruhn G, Netuschil L, Richter S, Brex M, Hoffmann T. Effect of a toothpaste containing triclosan on dental plaque, gingivitis, and bleeding on probing – an investigation in periodontitis patients over 28 weeks. *Clin Oral Invest* 2002; 6: 124–127.
13. Sreenivasan PK, Gaffar A. Antibacterials as anti-inflammatory agents: Dual action agents for oral health. *Antonie van Leeuwenhoek* 2008; 93: 227–239.
14. Löber G, Hoffmann H. Ambazone as a membrane active antitumor drug. *Biophys Chem* 1990; 35: 287–300.
15. Verschuere K. *Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals*. 4. vyd. John Wiley & Sons, 2001. 21. González-García A, Diniz-Freitas M, Gándara-Vila P, et al. Triamcinolone acetonide mouth rinses for treatment of erosive oral lichen planus: efficacy and risk of fungal over-infection. *Oral Dis*; 2006; 12: 559–565.
16. Kolektiv autorů. *Remedia Compendium*. 2. vyd. Praha: Panax, 1997: 663 s.
17. Cheng KKF. Children's acceptance and tolerance of chlorhexidine and benzydamine oral rinses in the treatment of chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis. *Eur J Oncol Nurs* 2004; 8: 341–349.
18. Quane PA, Graham GG, Ziegler, JB. Pharmacology of benzydamin. *Inflammopharmacology* 1998; 6: 95–107.
19. Chowdhury B, Adak M, Bose SK. Flurbiprofen, a unique non-steroidal anti-inflammatory drug with antimicrobial activity against *Trichophyton*, *Microsporum* and *Epidermophyton* species. *Lett Appl Microbiol* 2003; 37: 158–161.
20. Moreland LW. *Rheumatology and Immunology Therapy*. Berlin Heidelberg: Springer, 2004: 923 s.
22. Sharma NC, Galustians HJ, Qaqish J, et al. Antiplatelet and antigingivitis effectiveness of a hexetidine mouthwash. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 590–594.
23. Singh S. Preparation and Evaluation of Buccal Bioadhesive Films Containing Clotrimazole. *Amer Assoc Pharm Sci* 2008; 9: 660–667.
23. Suzuki O, Watanabe K. *Drugs and Poisons in Humans: A Handbook of Practical Analysis*. Berlin Heidelberg: Springer, 2005: 407–413.
24. Vermerie, N, Malbrunot C, Azar M, Arnaud P. Stability of nystatin in mouthrinses; effect of pH, temperature, concentration and colloidal silver addition, studied using an in vitro antifungal activity. *Pharm World Sci* 1997; 19: 197–201.
25. Van Leeuwen MR, Golovina EA, Dijksterhuis, J. The polyene antimycotics nystatin and filipin disrupt the plasma membrane, whereas natamycin inhibits endocytosis in germinating conidia of *Penicillium discolor*. *J Appl Microbiol* 2009, in press.
26. Pizzo G, Giuliana G, Milici M, D'Angelo M. Effect of antimicrobial mouthrinses on the in vitro adhesion of *Candida albicans* to human buccal epithelial cells. *Clin Oral Invest* 2001; 5: 172–176.

PharmDr. Jan Gajdziok

Ústav technologie léků, FF VFU Brno
Palackého 1–3, 612 42 Brno
gajdziokj@vfu.cz