

## Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej – istotny problem terapeutyczny w onkologii

### *Oral Mucositis – an important therapeutic problem in oncology*

**Edyta Szalek**

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

#### Streszczenie

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (ang. *oral mucositis*, OM) jest niechirurgicznym powikłaniem chemio- i radioterapii, szczególnie u pacjentów z nowotworami w okolicy głowy i szyi, które w znaczący sposób może ograniczyć lub odroczyć prowadzone leczenie przeciwnowotworowe. Spójność błony śluzowej przewodu pokarmowego jest zatem istotna, aby zapobiegać stanom zapalnym i wtórnym zakażeniom bakteryjnym, które znacznie pogarszają jakość życia pacjentów onkologicznych. Dlatego poszukuje się skutecznych i bezpiecznych sposobów profilaktyki i leczenia OM. Jednym z preparatów, które ułatwią profilaktykę oraz leczenie wspomagające OM, jest wyrób medyczny *Revicord Muco Spray*, którego skład został opracowany w oparciu o wyniki dostępnych badań klinicznych u pacjentów. Sprej zawiera szereg składników o potwierdzonym korzystnym działaniu w procesie gojenia się ran, takich jak: hialuronian sodu, aminokwasy (L-prolina, L-leucyna, L-lizyna, glicyna), aloes, propolis, rumianek, witamina E i cynk. (*Farm Współ 2018; 11: 8-14*)

*Słowa kluczowe: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, profilaktyka, sprej*

#### Abstract

Oral mucositis (OM) is an important non-surgical complication of chemo- and radiotherapy, especially in patients with head and neck cancer. It may significantly limit or adjourn the anticancer therapy. Integrity of the alimentary tract mucosa is important because it prevents inflammations and secondary bacterial infections, which significantly deteriorate oncological patients' quality of life. Therefore, scientists are searching for effective and safe methods of prevention and treatment of OM. *Revicord Muco Spray* is a medicinal product which facilitates prevention of OM and adjuvant therapy of this complication. The composition of the product was based on the results of available clinical trials. The spray contains a wide range of components with proven beneficial effect on wound healing, such as: sodium hyaluronate, amino acids (L-proline, L-leucine, L-lysine, glycine), aloe, propolis, chamomile, vitamin E and zinc. (*Farm Współ 2018; 11: 8-14*)

*Keywords: oral mucositis, prophylaxis, spray*

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (*oral mucositis*; OM) to, obok nudności i wymiotów, najczęstsze działanie niepożądane obserwowane u pacjentów onkologicznych w wyniku chemio- i/lub radioterapii. Negatywne skutki prowadzonego leczenia przeciwnowotworowego mają niestety swoje dalsze konsekwencje, zarówno kliniczne (m.in. krwawienia, owrzodzenia, zaburzenia połykania), jak i ekonomiczne (m.in.

przedłużenie kosztownej hospitalizacji, absencja w pracy), dlatego istotne jest wdrożenie odpowiedniej profilaktyki, a przy pojawieniu się zmian w obrębie błony śluzowej – efektywnego leczenia. Na dużą częstotliwość tego powikłania wskazują statystyki, bowiem wg WHO aż u 100% chorych po radioterapii z powodu nowotworów w okolicy głowy i szyi występują objawy OM. Wielkość i intensywność obserwowanych zmian

zapalnych w obrębie jamy ustnej zależy od wielkości dawki napromieniowania oraz stosowania dodatkowo chemioterapii. Do leków mukotoksycznych zaliczyć można: fluorouracyl, metotreksat, doksorubicynę, cyklofosfamid, cisplatynę, etopozyd i inne [1].

Najbardziej powszechne skale wykorzystywane przez lekarzy do oceny stopnia zaawansowania zmian zapalnych w obrębie jamy ustnej to:

- skala WHO (ang. *World Health Organization*) (tabela I),
- skala RTOG (ang. *Radiation Therapy Oncology Group*),
- skala NCI-CTC (ang. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*).

Wszystkie wymienione skale charakteryzują objawy OM w stopniach: 0 (bez zmian), 1 (łagodne), 2 (umiarkowane), 3 (ciężkie), 4 (zagrożające życiu) i 5 (zgon).

Tabela I. Skala WHO oceny stopnia zaawansowania zapalenia błony śluzowej jamy ustnej [1]

Table I. The WHO oral mucositis grading scale [1]

stopień	objawy
0	bez zmian
1	bolesność i rumień
2	rumień, owrzodzenia, możliwe jest przyjmowanie pokarmów stałych
3	owrzodzenia, dieta wyłącznie płynna
4	brak możliwości przyjmowania pokarmów/płynów doustnie
5	-

Zasady postępowania w OM zostały opisane w wytycznych z 2014 roku jako *Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO)* oraz w rekomendacjach Polskiej Grupy Specjalistów ds. Profilaktyki i Leczenia Powikłań w Jamie Ustnej, skupiających lekarzy z dziedziny Radioterapii Onkologicznej, Onkologii Klinicznej, Medycyny Paliatywnej, Hematologii, Periodontologii, Chirurgii Szczękowej, Protetyki Stomatologicznej, Żywienia Klinicznego i Medycyny Jamy Ustnej [2,3].

Zmiany chorobowe u pacjentów z OM zlokalizowane są głównie w obrębie błony śluzowej języka, policzków, podniebienia miękkiego oraz warg. Uszkodzenie błony śluzowej jest efektem działania cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 1 $\beta$ , interleukina 6 czy TNF- $\alpha$ . Gojenie się ran niewątpliwie

pogarsza często współistniejąca neutropenia, która sprzyja powstawaniu infekcji o etiologii bakteryjnej [4]. Czynniki wpływające na powstawanie OM można ogólnie podzielić na czynniki związane z prowadzonym leczeniem (rodzaj chemioterapii i jej dawkowanie, łączne stosowanie z radioterapią) oraz z samym chorym (m.in. wiek, płeć, masa ciała) (tabela II) [4,5]. O pojawieniu się objawów OM oraz ich intensywności mogą także decydować predyspozycje genetyczne. Molekularne podstawy OM są aktualnie analizowane w licznych badaniach genetycznych, stąd wiadomo, że np. toksyczność w obrębie błony śluzowej jamy ustnej po stosowaniu metotreksatu (MTX), podawanego w profilaktyce GvHD (choroby przeszczep przeciw biorcy, ang. *graft v. host disease*) w allo-HSCT (allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych), jest większa u chorych z mniejszą aktywnością genu reduktazy 5,10-metylenoccterohydrofolianu (MTHFR) [1].

Tabela II. Czynniki wpływające na pojawienie się i nasilenie objawów OM [4]

Table II. Factors affecting the emergence and intensification of OM symptoms [4]

czynnik	charakterystyka czynnika zwiększającego ryzyko OM
mukotoksyczny cytostatyk	fluorouracyl, metotreksat, doksorubicynę, cyklofosfamid, cisplatynę, etopozyd, busulfan, bleomycyna, alalkaloidy <i>Vinca</i> , mitomycyna, hydroksymocznik, melfalan i inne
radioterapia	dzienna dawka frakcyjna promieniowania, obszar napromieniania, jednoczesne stosowanie chemioterapii
stan błony śluzowej jamy ustnej	obecne ogniska zakażenia, ubytki próchnicowe,
genetyczny	polimorfizm pojedynczego nukleotydu MTHFR C677T u pacjentów leczonych metotreksatem;
wiek	< 20 r.ż. i > 50 r.ż.
dieta	niedożywienie
wydzielanie śliny	kserostomia
współistniejące choroby	neutropenia
inne	nosicielstwo wirusa <i>Herpes simplex</i>

Niewątpliwie istotny dla wystąpienia OM jest obszar napromieniania. Bowiem u niemal 100% chorych z rakiem języka, poddawanych radiochemioterapii, wystąpią objawy zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Wysoki odsetek takich powikłań występuje jednak też u pacjentów z napromienianiem całego ciała [5,6].

Objawy OM mogą być związane z wystąpieniem dysfagii, zaburzeń smakowych (ang. *dysgeusia*), problemów z przeżuwaniami i połykaniem pokarmu, a także trudności z mówieniem. Wszystkie wymienione symptomy mogą prowadzić do znacznego spadku masy ciała pacjenta i w efekcie konieczności żywienia sondą żołądkową czy żywienia pozajelitowego. OM obniża jakość życia chorego, ale także ogranicza możliwości leczenia choroby nowotworowej w wyniku konieczności redukcji dawki cytostatyku/napromieniania lub nawet odroczenia terapii. Niekiedy bywa też potrzebna bardziej złożona farmakoterapia, która obejmuje m. in. podanie antybiotyków, a ból towarzyszący temu powikłaniu bardzo często wymaga zastosowania silnego analgetyku (w tym morfiny), środków znieczulających miejscowo, leków przeciwzapalnych [7]. Dlatego aktualnie przywiązuje się bardzo dużą wagę do profilaktyki oraz alternatywnych sposobów leczenia OM, które obejmują laseroterapię, czynniki wzrostu (np. czynnik wzrostu keratynocytów), cytokiny, czy krioterapię, która poprzez zmniejszenie przepływu krwi w obrębie błony śluzowej ogranicza w niej transport leków mukotoksycznych [8-10]. Inne związki, które poddawane są ocenom w badaniach przedklinicznych i klinicznych to kwas hialuronowy (ang. *hyaluronic acid*; HA), czy aminokwasy pobudzające syntezę kolagenu.

Kwas hialuronowy jest glikozaminoglikanem (GAG) będącym istotnym składnikiem macierzy pozakomórkowej, ale zlokalizowanym także wewnątrzkomórkowo, jak i na powierzchni komórek. HA występuje w całym organizmie, lecz w większych ilościach jest obecny w skórze, sznurze pępowinowym, mazi stawowej i ciele szklistym oka. Ze względu na występowanie HA w formie kwasowej, zasadowej oraz w postaci wielu soli proponuje się określenie HA jako „hialuronianu”. Wielokierunkowe działanie tego prostego strukturalnie związku wynika m.in. z długości łańcucha, ale także z wiązania się z licznymi białkami (hialadherynami) o różnym rozmieszczeniu komórkowym i ich ekspresji oraz łączenia się z receptorami powierzchni komórek, np. CD44, który uczestniczy m.in. w procesach angiogenezy [11, 12].

Wyróżniającą cechą HA jest przede wszystkim zdolność do wiązania wody w ilości do 1000 razy przekraczającej jego masę i tworzenie roztworów o dużej elastyczności, co odgrywa istotną rolę w procesach transportu jonów i substancji odżywczych w tkance, zapewniając jej integralność, sprężystość i nawilżenie. Inne aktywności HA obejmują działanie antyangiogenne, przeciwzapalne, immunosupresyjne i hamujące proliferację [12].

HA wykazując tak liczne, zróżnicowane funkcje jest aktualnie wykorzystywany w różnych wskazaniach, m.in. w reumatologii (np. w zwyrodnieniu stawów), okulistyce (poprawia nawilżenie gałki ocznej), urologii (np. w łagodzeniu objawów w zapaleniu pęcherza moczowego) i ginekologii (np. w atrofii i dystrofii błony śluzowej pochwy). Ze względu na ułatwienie gojenia się ran i redukcję pooperacyjnych odczynów przekrwieniowych HA sprawdza się w leczeniu ran, oparzeń i innych uszkodzeń skóry [13]. Proces gojenia ran jest złożony i składa się z kilku nakładających się na siebie etapów: hemostazy, zapalenia, proliferacji oraz remodelingu [12]. Hialuronian uczestniczy we wszystkich wymienionych fazach na drodze skomplikowanych mechanizmów, m.in. poprzez nasilenie ekspresji kolagenu typu I istotnego dla procesu bliznowacenia i procesów włóknienia, stymulację migracji i proliferacji keratynocytów uczestniczących w naprawie naskórka, stymulację angiogenezy, zwiększanie ekspresji TGF- $\beta$ 1 i  $\beta$ -2 uczestniczących w tworzeniu blizny [12]. Przyspieszone gojenie rany pod wpływem hialuronianu wykazano w badaniach z użyciem modelu zwierzęcego, jak i u ludzi [14-17]. Jadaud i wsp. u dorosłych pacjentów z OM (n = 27) analizowali skuteczność spreju zawierającego HA oraz aminokwasy: L-prolinę, L-leucynę, L-lizynę i glicynę. Aminokwasy wspierają proces regeneracji uszkodzonej błony śluzowej poprzez pobudzanie syntezy kolagenu, dlatego ich połączenie z hialuronianem oceniano u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej. Do badania byli włączani pacjenci z objawami, wg skali WHO: 1 (n = 2), 2 (n = 17) i 3 (n = 8). *Compliance* mierzono w punktach czasowych: 0, 2 h, 24 h, 72 h, 7 dni i 14 dni. Autorzy badania wykazali istotną statystycznie redukcję bólu już po 2 godzinach od aplikacji, a także dalsze stopniowe ustępowanie dolegliwości bólowych w ciągu dwóch tygodni. Obserwowano także redukcję zmian zapalenia błon śluzowych u analizowanych pacjentów już po 72 h, co ułatwiało przełykanie pokarmów stałych i płynnych. Stan wszystkich pacjentów uległ istot-

nej poprawie w trakcie 2-tygodniowej obserwacji. Nie zarejestrowano także żadnych działań niepożądanych, a *compliance* oceniono na poziomie bardzo dobrym. Autorzy w podsumowaniu wysoko oceniają badany produkt, chociaż zaznaczają potrzebę przeprowadzenia randomizowanych, kontrolowanych badań z uczestnictwem większej grupy pacjentów [7]. Skuteczność żelu zawierającego hialuronian potwierdzono także w randomizowanym badaniu u 120 chorych z nawracającymi aftami (ang. *recurrent aphthous ulcers*; RAU) [18], a także w badaniu Lee i wsp. u pacjentów z chorobą Behceta (zapalenie naczyń m.in. z bolesnymi owrzodzeniami skóry i błon śluzowych) oraz RAU [19].

Jednym z preparatów, które ułatwią profilaktykę oraz leczenie wspomagające OM, jest wyrób medyczny *Revicord Muco Spray*, którego skład został opracowany w oparciu o wyniki dostępnych badań klinicznych u pacjentów. Sprej zawiera siedem składników o potwierdzonym korzystnym działaniu w procesie gojenia się ran (tabela III). Oprócz omówionych powyżej związków, kwasu hialuronowego i aminokwasów, sprej zawiera także witaminę E, cynk, propolis, rumianek i aloes.

Tabela III. Skład wyrobu medycznego *Revicord Muco Spray*

Table III. The composition of the *Revicord Muco Spray* medicinal product

Składnik	Działanie
Hialuronian sodu	przyspiesza proces gojenia ran, uszkodzeń skóry i błon śluzowych
Aminokwasy – (L-Proline, L-Leucine, L-Lysine, Glycine)	wspierają proces regeneracji uszkodzonej błony śluzowej poprzez pobudzenie syntezy kolagenu
Aloes	zmniejsza natężenie zmian zapalnych skóry w obszarze napromienianym, posiada właściwości przeciwgrzybicze i immunomodulacyjne
Propolis	zapobiega i łagodzi objawy zapalenia błony śluzowej jamy ustnej dzięki szerokiemu działaniu biologicznemu we wszystkich stadiach OM
Rumianek	działa antyseptycznie i łagodząco
Witamina E	chroni błonę śluzową jamy ustnej poprzez właściwości antyoksydacyjne
Cynk	jest niezbędny w procesie naprawy tkanek, ma działanie antyoksydacyjne

Witamina E ( tokoferol) jest powszechnie znanym antyoksydantem, który zapobiega utlenianiu białek, lipidów i DNA. Dodatkowo tokoferol dzięki dobrej penetracji do warstwy lipidowej skóry wzmacnia błony komórkowe i efektywnie zatrzymuje w komórkach wodę. Właściwości przeciwutleniające witaminy E są wykorzystywane zarówno w kosmetologii, jak i w przemyśle farmaceutycznym, jest bowiem składnikiem licznych preparatów dermatologicznych. Jego zastosowanie w celu ułatwienia gojenia ran wynika przede wszystkim z właściwości cytoprotekcyjnych [20]. Skuteczność witaminy E w terapii OM oceniano m.in. w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z użyciem *placebo* u 18 pacjentów onkologicznych. Oceny zmienionej zapalnie błony śluzowej jamy ustnej dokonywano przed rozpoczęciem leczenia oraz po 5 dniach miejscowego podania tokoferolu. U 6 z 9 pacjentów otrzymujących witaminę E nastąpiła całkowita redukcja objawów OM (istotna statystycznie różnica względem grupy otrzymującej *placebo*) [21]. Interesujące wyniki badania uzyskali także El-Housseiny i wsp., którzy porównali skuteczność witaminy E podawanej miejscowo i doustnie u pacjentów pediatrycznych z OM w wyniku prowadzonej chemioterapii (n = 80). W grupie dzieci z miejscową aplikacją witaminy w dawce 100 mg uzyskano istotną redukcję objawów OM w ciągu 5 dni prowadzonych obserwacji. Takiej znaczącej poprawy nie wykazano w grupie porównawczej [22]. W badaniu Azizi i wsp. także oceniono skuteczność witaminy E po podaniu miejscowym (gr. 1) i doustnym (200 mg/24 h; gr. 2) u 76 pacjentów z nowotworami hematologicznymi porównując wyniki do grupy otrzymującej *placebo* (gr. 3). Pacjenci z gr. 1 aplikowali tokoferol na zmienione zapalnie błony śluzowe 2 dni przed chemioterapią oraz do 20 dni po każdym cyklu i tylko w tej właśnie grupie chorych wykazano istotne ustąpienie dolegliwości bólowych oraz mniej przypadków OM [23].

Cynk jest pierwiastkiem śladowym niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Zapotrzebowanie na cynk rośnie wraz z wiekiem i u osób dorosłych wynosi 10-15 mg/24 h. Kation ten wchłania się w dwunastnicy i jelicie cienkim, gromadząc się w największych ilościach w mięśniach, kościach, skórze, mózgu, wątrobie i nerkach. W organizmie jony cynku tworzą stabilne kompleksy z białkami, m. in. z albuminami i alfa2-makroglobulinami w osoczu. Pierwiastek ten pełni liczne funkcje, m.in. uczestniczy w procesach replikacji i naprawy

DNA, w regulacji przekazywania sygnałów w obrębie komórki wpływając na ich proliferację i dojrzewanie oraz apoptozę. Jony cynku są także elementem budulcowym ponad 300 enzymów (np. karboksypeptydazy, dehydrogenazy alkoholowej), jak również bywają ich aktywatorem (np. dla dehydropeptydazy). Ponadto kation ten wpływa na status oksydacyjno-redukcyjny komórek na drodze kilku mechanizmów, m.in. jako składnik dysmutazy ponadtlenkowej uczestniczącej w procesie neutralizacji rodnika ponadtlenkowego, a także stymulując syntezę ważnych białek bogatych w reszty cysteiny: metalotionein, będących zmiataczami wolnych rodników [24,25]. Cynk poprzez wpływ na liczne biologiczne funkcje reguluje także proces gojenia się ran, a jego niedobór sprzyja zmianom zapalnym skóry [26]. Jony cynku są niezbędne do działania alkalicznej fosfatazy, która bierze udział w regulacji procesu zapalnego. Metal ten wpływa także na aktywność metaloproteinaz macierzy, pełniących istotną rolę w degradacji ważnego białka, jakim jest kolagen, a równowaga między procesami syntezy i katabolizmu kolagenu ostatecznie determinuje przebudowę blizny i prawidłowe gojenie się rany [27]. Kationy cynku dodatkowo hamują degranulację komórek tucznych i w konsekwencji uwalnianie mediatora stanu zapalnego – histaminy [26].

Propolis (kit pszczeli) jest kolejnym składnikiem wyrobu medycznego *Revicord Muco Spray* przeznaczonym dla pacjentów z OM. Propolis jest produktem pszczelim wykazującym działanie antyoksydacyjne, cytoprotekcyjne, przeciwzapalne i przeciwdrobnoustrojowe. Ze względu na liczne właściwości lecznicze propolis wchodzi w skład produktów leczniczych, suplementów diety, jak i kosmetyków. Kit pszczeli jest źródłem ponad 300 związków, w tym licznych witamin (A, B1, B2, B5, B6, C, D, E) oraz biopierwiastków (m.in. wapń, mangan, magnez, cynk, miedź, krzem, żelazo, sód, potas). Skład propolisu jest w dużym stopniu zależny od miejsca, z którego pochodzi oraz rasy zbierających go pszczoły [28]. Korzystne działanie propolisu w profilaktyce i leczeniu OM wykazano np. w badaniu Piredda i wsp. u pacjentek z rakiem piersi (n = 60) poddawanych chemioterapii (leczenie dokso-rubicyną i cyklofosfamidem). Grupa eksperymentalna w przeprowadzonym badaniu otrzymywała do płukania propolis i wodorowęglan sodu, natomiast grupa kontrolna jedynie NaHCO<sub>3</sub>. Żadna z pacjentek otrzymujących propolis nie wykazywała zmian OM > G1 (wg NCI-CTCAE v 4.0), które wystąpiły u 16,7% chorych

w gr. kontrolnej. Kit pszczeli był dobrze tolerowany przez pacjentki i okazał się bezpieczny w analizowanej grupie (jedynie u 2 osób zaobserwowano reakcje skórne) [29]. Korzystne działanie propolisu w postaci płukanek wykazano także u pacjentów z OM z nowotworami głowy i szyi (n = 20), w porównaniu do osób otrzymujących tylko wodę (n = 20). U 65% pacjentów leczonych propolisem zaobserwowano całkowite ustąpienie objawów OM w siódmym dniu terapii. Zdolność jedzenia i picia były porównywalne w obu analizowanych grupach, jednakże w grupie eksperymentalnej wykazano istotnie zmniejszenie wielkości rany oraz rumienia [30]. Tak istotnej poprawy objawów OM nie zaobserwowano natomiast w postaci ostrej (wynik w skali *Oral Assessment Guide* > 3) u pacjentów pediatrycznych otrzymujących chemioterapię [31].

W profilaktyce i leczeniu OM wykorzystywane są również właściwości rumianku pospolitego (łac. *Matricaria recutita*), którego status jako rośliny leczniczej określa m.in. Farmakopea XI. Rumianek jest źródłem szeregu związków (np. chamazulen,  $\alpha$ -bisabol, apigenina, matrycyna) o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbakteryjnym, przeciwgrzybiczym, łagodzącym swędzenie, pieczenie i ból. Aktywność przeciwzapalna tej rośliny polega na hamowaniu cyklooksygenazy, 5-lipooksygenazy oraz prostaglandyn PGE<sub>2</sub> [32]. Działanie ekstraktów z rumianku (0,5%; 1%; 2%) w leczeniu OM oceniano m.in. w randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 40 pacjentów poddanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*; HSCT), często doświadczających powikłania zapalenia błony śluzowej jamy ustnej [33]. Autorzy wykazali bardzo korzystny efekt 1% roślinnego ekstraktu na redukcję częstotliwości i czasu trwania objawów OM, ostatecznie rekomendując rumiankowe płukanki jamy ustnej w tej grupie chorych [33]. Rośliną o podobnych właściwościach leczniczych jest aloes (łac. *Aloe vera*), który jest źródłem ponad 200 aktywnych składników (m.in. witamin: B1, B2, B3, B6, B9, B12, A, C, E; minerałów: wapń, chrom, magnez, cynk, miedź, selen, sód, żelazo, potas, mangan; 18-20 aminokwasów oraz licznych kwasów tłuszczowych np. przeciwzapalnego kampesterolu). Aloes dzięki właściwościom ściągającym, przeciwświądowym, nawilżającym, przeciwzapalnym sprawdza się w leczeniu ran, oparzeń, łuszczycy oraz innych problemów dermatologicznych [34]. W badaniach na zwierzętach po aplikacji żelu z aloesem

wykazano także działanie przeciwnowotworowe, przeciwwirusowe i immunostymulujące. Korzystne działanie aloesu w procesie gojenia ran tłumaczy się różnymi mechanizmami, m.in. ograniczeniem wazokonstrykcji i w efekcie zwiększeniem przepływu krwi przez rozszerzenie włosowatych naczyń krwionośnych, zwiększeniem syntezy kolagenu, dostarczeniem tlenu do komórek, hamowaniem cyklooksygenazy, hamowaniem kolagenaz i metaloproteinaz oraz aktywowaniem makrofagów [34]. Skuteczność soku z aloesu w prewencji OM po radioterapii u 61 chorych z nowotworami głowy i szyi oceniali Puataweepong i wsp. (badanie randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie, z użyciem *placebo*). U pacjentów, u których był aplikowany żel z sokiem z aloesu zaobserwowano istotnie mniej przypadków ostrego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej (ang. *severe mucositis*) niż w grupie otrzymującej *placebo* (53 vs. 87%). Nie wykazano jednak opóźnienia wystąpienia tego powikłania u chorych z OM [35].

Utrzymanie ciągłości bariery śluzówkowej podczas leczenia przeciwnowotworowego jest szczególnie istotne, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia kolejnych powikłań oraz kontynuować leczenie przeciwnowotworowe, dlatego analiza wyników licznych badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej w wyniku chemio- i radioterapii pozwala wytypować związki wyróżniające się skutecznością.

#### Konflikt interesów/Conflict of interest

Współpraca z firmą *Accord*

Adres do korespondencji:

✉ Edyta Szałek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
UM w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-052 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 53

📧 szalekedyta@wp.pl

#### Piśmiennictwo

- Nasiłowska-Adamska B. Profilaktyka i leczenie zaburzeń przewodu pokarmowego towarzyszących chemioterapii i radioterapii. *Hematologia*. 2011;2(2):149-61.
- Wysocki WM, Małecki K. Zapalenia błony śluzowej związane z radioterapią i chemioterapią. Podsumowanie wytycznych Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) (2014 r.). *Cancer*, 2014;120:1453-61.
- Rekomendacja Polskiej Grupy Specjalistów ds. Profilaktyki i Leczenia Powikłań w Jamie Ustnej. Wydanie 1, 27 lutego 2014.
- Dyszkiewicz M, Shaw H. Ocena stanu błony śluzowej jamy ustnej u pacjentów leczonych radio- i chemioterapią. *Dent Med Probl*. 2009;46, 1, 89-93.
- Sonis ST. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego wywołane leczeniem przeciwnowotworowym. *Onkol Dypł*. 2017;7(3):72-6.
- Dolegacz-Bączkowska A, Bączkowski B, Rolski D. Występowanie zmian w jamie ustnej pacjentów po radioterapii. *Nowa Stomatol*. 2004;4:185-8.
- Colella G, Cannavale R, Vicidomini A, et al. Efficacy of a spray compound containing a pool of collagen precursor synthetic aminoacids (l-proline, l-leucine, l-lysine and glycine) combined with sodium hyaluronate to manage chemo/radiotherapy-induced oral mucositis: preliminary data of an open trial. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010 Jan-Mar;23(1):143-51.
- Riley P, McCabe MG, Glenn AM. Oral Cryotherapy for Preventing Oral Mucositis in Patients Receiving Cancer Treatment. *JAMA Oncol*. 2016 Oct 1;2(10):1365-6.
- Riley P, Glenn AM, Worthington HV, et al. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 28;11:CD011990. doi: 10.1002/14651858.CD011990.pub2.
- Jadaud E, Bensadoun RJ. Low-level laser therapy: a standard of supportive care for cancer therapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients? *Laser Ther*. 2012 Dec 26;21(4):297-303.
- Woda Ł, Fórmanek B, T. Szewczyk MT. Rola hialuronianu w procesie gojenia ran. *Leczenie Ran*. 2011;8(2):37-9.
- Olczyk P, Komosińska-Vashev K, Winsz-Szczotka K, et al. Hialuronian – struktura, metabolizm, funkcje i rola w procesach gojenia ran. *Postepy Hig Med Dosw*. (online) 2008;62:651-9.
- <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=469> (data wejścia 09.03.18).
- Foschi D, Castoldi L, Radaelli E, et al. Hyaluronic acid prevents oxygen free-radical damage to granulation tissue: a study in rats. *Int J Tissue React*. 1990;12(6):333-9.

15. King SR, Hickerson WL, Proctor KG. Beneficial actions of exogenous hyaluronic acid on wound healing. *Surgery*. 1991 Jan;109(1):76-84.
16. Ortonne JP. A controlled study of the activity of hyaluronic acid in the treatment of venous leg ulcers. *J Dermatol Treat*. 1996;7(2):75-81.
17. Vazquez JR, Short B, Findlow AH, et al. Outcomes of hyaluronan therapy in diabetic foot wounds. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003 Feb;59(2):123-7.
18. Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med*. 2006 Sep;35(8):461-5.
19. Lee JH, Jung JY, Bang D. The efficacy of topical 0.2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 May;22(5):590-5.
20. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, et al. Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy: Options for Prevention and Treatment. *CA Cancer J Clin*. 2001;51:290-315.
21. Wadleigh RG, Redman RS, Graham ML, et al. Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. *Am J Med*. 1992 May;92(5):481-4.
22. El-Housseiny AA, Saleh SM, El-Masry AA, et al. The effectiveness of vitamin "E" in the treatment of oral mucositis in children receiving chemotherapy. *J Clin Pediatr Dent*. 2007 Spring;31(3):167-70.
23. Azizi A, Alirezaei S, Pedram P, et al. Efficacy of Topical and Systemic Vitamin E in Preventing Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. *Rep Radiother Oncol*. 2015;2(1):e796.
24. Prasad AS. Zinc in Human Health: Effect of Zinc on Immune Cells. *MOL MED* 14(5-6):353-7.
25. Gapys B, Raszeja-Specht A, Bielarczyk H. Rola cynku w procesach fizjologicznych i patologicznych organizmu. *Diagn Lab*. 2014;50(1):45-52.
26. Radzimińska A, Stettler D, Weber-Rajek M, et al. Metody fizykalne w terapii odleżyn. *J Edu Health Sport*. 2015;5(4):405-14.
27. Fornalski J. Gojenie się ran z bliznowaceniem – metody terapeutyczne. *Nowa Med*. 2006;4:66-70.
28. Basista-Sołtys K, Filipek B. Potencjał alergogenny propolisu – przegląd danych literaturowych. *Alergia Astma Immunol*. 2013;18(1):32-8.
29. Piredda M, Facchinetti G, Biagioli V, et al. Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot randomised controlled trial. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017 Nov;26(6). doi: 10.1111/ecc.12757.
30. Akhavan Karbassi MH, Yazdi MF, Ahadian H, et al. Randomized DoubleBlind PlaceboControlled Trial of Propolis for Oral Mucositis in Patients Receiving Chemotherapy for Head and Neck Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(7):3611-4.
31. Tomažević T, Jazbec J. A double blind randomised placebo controlled study of propolis (bee glue) effectiveness in the treatment of severe oral mucositis in chemotherapy treated children. *Complement Ther Med*. 2013 Aug;21(4):306-12.
32. Grys A, Kania M, Baraniak J. Rumianek – pospolita roślina zielarska o różnorodnych właściwościach biologicznych i leczniczych. *Post Fitoterap*. 2014;2:90-3.
33. Braga FT, Santos AC, Bueno PC, et al. Use of Chamomilla recutita in the Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized, Controlled, Phase II Clinical Trial. *Cancer Nurs*. 2015 Jul-Aug;38(4):322-9.
34. Aghamohammadi A, Hosseinimehr SJ. Natural Products for Management of Oral Mucositis Induced by Radiotherapy and Chemotherapy. *Integrat Cancer Therap*. 2016;15(1)60-8.
35. Puataweepong P, Dhanachai M, Dangprasert S, et al. The efficacy of oral Aloe vera juice for radiation induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo- controlled study. *Asian Biomed*. 2009;3:375-82.