

Nežiaduce účinky liekov na parodonte a sliznici ústnej dutiny

Side effects of drugs on the periodontium and oral mucosa

Timková, S., Kluknavská, J., Ďurovič, E., Minčík, J., Novotná, B., Harvan, Ľ.

MUDr. Silvia Timková, PhD., MDDr. Jana Kluknavská, doc. MUDr. Eugen Ďurovič, DrSc., MUDr. Jozef Minčík, PhD., MDDr. Barbora Novotná, MUDr. Ľuboš Harvan, CSc., I. stomatologická klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura, Košice, SKZL – Regionálna komora zubných lekárov – výbor pre vzdelávanie, Košice, Klinika zubného lékařství, Univerzita Palackého Olomouc (ČR)

Abstrakt

Neustály vývoj nových liekov a liekových foriem má nepochybne pozitívny význam v liečbe rôznych ochorení. Avšak všetky liečivá majú určité nežiaduce alebo vedľajšie účinky, ktoré môžu ovplyvňovať rôzne systémy a taktiež sa môžu prejaviť v ústnej dutine. Tieto prejavy môžeme rozdeliť podľa lokalizácie ako postihnutie parodontu alebo región slizníc v ústnej dutine. V článku autori opisujú možné prejavy liečiv v ústnej dutine a tiež liečivá, ktoré tieto zmeny môžu vyvolať. V krátkosti je tiež opísaná fibrovaskulárna hyperplázia a fokálna epiteliálna hyperplázia. Nutná je správna klasifikácia stavov v ústnej dutine indukovaných liekmi, avšak táto klasifikácia musí byť flexibilná pre zaradenie nových chorobných stavov vzhľadom na neustály vývin vedy a liekových foriem.

Kľúčové slová: sliznica ústnej dutiny, nežiaduce účinky liekov.

Abstract

The continuous development of new drugs and drug forms has undoubtedly a positive role in the treatment of various diseases. However, all drugs have certain adverse or side effects that can affect various systems and also may occur in the oral cavity. These manifestation can be classified according to their localization as periodontium or mucosa affliction in the oral cavity. In the article the authors describe possible manifestations of drugs in the oral cavity as well as the drugs that can cause these changes. Fibrovascular hyperplasia and focal epithelial hyperplasia are also briefly described. Proper classification of drug-induced conditions in the oral cavity is needed, but this classification must be flexible to accommodate new disease states due to the continuous development of science and drug forms.

Key words: oral mucosa, side effects of drugs.

Úvod

V súčasnosti jednotlivé medicínske odbory systematicky spolupracujú s vyspelým farmaceutickým priemyslom na poli prevádzkovom, v liečebno-preventívnej oblasti, ako i vo výskumnej sfére. Táto dlhodobá spolupráca priniesla do našej súčasnej medicínskej praxe svoje výsledky, ktoré sa prejavili v objavení nových liekových foriem a celých liekových skupín. V ostatných 20 rokoch samotnej medicíny taktiež nastal vážny pokrok v diagnostickej a terapeuticknej oblasti.

Samotné zmeny v živote jednotlivých krajín zmenili životný štýl obyvateľstva, kvalitu života ľudí, čo viedlo k postupnému predlžovaniu života. Tým sa ukázala aj možnosť zvýšenia výskytu jednotlivých ochorení a aj potreba aplikácie liekových foriem v praktickej medicíne. Zvýšenie možností farmakoterapie nesie so sebou aj riziko možností výskytu nežiaducich účinkov liekov. Ich symptomatológia bola doneďavna takmer neznáma a do sféry pôsobnosti orálnej medicíny sa dostáva postupne, čo je

podmienené aj samotným objavovaním a výrobou nových liekov.

Definícia WHO

Nežiaduci účinok je každá neočakávaná a škodlivá reakcia, ktorá vznikla po podaní lieku v dávkach určených na preventívny, diagnostický alebo liečebný účel alebo na ovplyvnenie fyziologických funkcií, alebo po použití zdravotnej pomôcky. Okrem uvedeného sa stretávame aj s vedľajšími účinkami liekov. Vedľajší účinok je každý nezamýšľaný účinok lieku objavujúci sa pri dávkach normálne používaných u ľudí, ktorý súvisí s farmakologickými vlastnosťami lieku.

Charakteristika účinkov liekov

Všeobecná stomatologická prax je preskripciou natoľko obmedzená, že účinok liekov na tkanivá ústnej dutiny by nemal vnášať do odboru väčšie problémy. Súčasná prax však túto mylnú predstavu vyvracia, čoho dôkazom je skutočnosť, že v orálnej medicíne si táto problematika vymedzuje popredné umiestnenie.

V orálnej medicíne najčastejšie pozorujeme a posudzujeme **vedľajšie účinky** (VUL) skupín liekov a v nich aj samostatné liekové formy. V tomto prípade vedúcimi príznakmi sú hyposalivácia a xerostómia ako príznaky bez poškodenia slinných žliaz.

Druhou skupinou príznakov sú alergické reakcie na lieky a ich komponenty, pri ktorých pozorujeme erytémy, vezikulárne a iné eflorescencie, ktoré sa môžu objavovať samostatne alebo ako súčasť chorobných stavov.

Vážnejšiu diagnostiku a diferenciálnu diagnostiku vyžadujú samotné nežiaduce účinky skupín liekov a ich samotných liekových foriem (NUL). Sem zaraďujeme chorobné stavy gingívy, zväčšenia gingívy, vredy na ústnych slizniciach, prípadne parodontitis marginalis. NUL sa môžu objavovať samostatne na účinné látky v liekových formách, ale môžu byť aj súčasťou systémových ochorení.

Najväčšími NUL sú liekmi indukované systémové ochorenia infekčného pôvodu, ochorenia gastrointestinálneho traktu, kožné ochorenia, reumatoidné ochorenia, autoimunitné ochorenia a paraneoplastické syndrómy a neoplazmy.

Zatiaľ čo vedľajšie účinky liekov (VUL) v praxi vyžadujú presný opis a zníženie dávkovania, nežiaduce účinky (NUL) vyžadujú klasifikáciu, diferenciálnu diagnostiku, systematické kontrolné vyšetrenia a dobrú spoluprácu s hraničnými odborníkmi a so samotnými pacientmi.

Chorobné lézie a reakcie v ústnej dutine indukované liekmi

Tab. 1. Chorobné lézie indukované liekmi s prejavmi v ústnej dutine (Tack A., G., Roy S., Rogers H., I. Oral drug reactions. Dermatologic therapy. 15, 2002; 236 – 250)

Tab. 1. Drug induced lesions in the oral cavity (Tack A G., Roy S., Rogers H I. Oral drug reactions. Dermatologic therapy. 15, 2002; 236-250)

Stomatitis
Ulcerácie
Bulózne prejavy (ťažkosti)
Opuch/angioedém
Zväčšenie slinných žliaz
Xerostómia
Gingivitis hyperplastica
Biela plocha
Pigmentácia
Hemorhargie
Parestézie
Halitosis

Tab. 2. Reakcie na lieky v ústnej dutine podľa Yuan a Voo (Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2015; 119: 35 – 47)

Tab. 2. Responses to drugs in the oral cavity, according to Yuan and Voo.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2015;119:35-47)

Liekové reakcie
Hyposalivácia/xerostómia
Lichenoidné reakcie/OLP
Aftám podobné ulcerácie
Bulózne chorobné zmeny
Pigmentácia
Fibrovaskulárna hyperplázia
Keratosis epiteliálna hyperplázia
Dysesthesia
Osteonekróza čelustí
Infekcie
Angioedema
Malignity

Diagnostické kritériá najčastejších chorobných stavov

Keďže NUL v ústnej dutine je veľa, z praktického hľadiska je potrebné ich deliť na chorobné stavy parodontu a na lézie, ktoré sú liekmi indukované na anatomických regióch slizníc ústnej dutiny. Preto najčastejším chorobným stavom indukovaným liekmi sú zväčšenia gingív, v klinickej forme gingivitis

chronica hyperplastica, zatiaľ čo najčastejším príznakom ako vedľajším účinkom je hyposalivačný syndróm a xerostómia. Nie je vylúčené, že sa obidve lézie môžu vyskytnúť aj súčasne.

Gingivitis hyperplastica (G. Hy) je čiastočne súčasťou dynamiky ochorení gingív a čiastočne súčasťou hereditárnych syndrémov. G. Hy bola Trackom, Royom a Rogersom zaradená do reakcií na lieky a autori vypracovali aj tabelárny prehľad mechanizmu reakcií na účinky liekov (tab. 3 a 4).

Tab. 3. Chorobné lézie v ústnej dutine vyvolané liekmi

Tab. 3. Drug induced lesions in the oral cavity

Reakcia	Lieky
gingiválna hyperplázia	phenytoin, blokátory kalciových kanálov
lichen planus a lichenu podobná stomatitída	zlato, D-penicillamine
lingua vilosa nigra	antibiotiká, griseofulvin
kvasinkové chorobné stavy	antibiotiká, kortikosteroidový sprej
ulcerácie v ústach	aspirin, antimetaboliká, nesteroidné antiflogistiká
chorobné zmeny zubnej skloviny	kovy, fluoridy, tetracyklin, minocyklin
kovová chuť	griseofulvin, metronidazol

Tab. 4. Charakteristika liekových reakcií

Tab. 4. Characteristics of drug reactions

Reakcia	Lieky
gingiválna hyperplázia	phenytoin, blokátory kalciových kanálov
lichen planus a lichenu podobná stomatitída	zlato, D-penicillamine
lingua vilosa nigra	antibiotiká, griseofulvin
kvasinkové chorobné stavy	antibiotiká, kortikosteroidový sprej
ulcerácie v ústach	aspirin, antimetaboliká, nesteroidné antiflogistiká
chorobné zmeny zubnej skloviny	kovy, fluoridy, tetracyklin, minocyklin
kovová chuť	griseofulvin, metronidazol
xerostómia	antihistaminiká, anticholinergiká, trankvilizéry, antidepresíva

Medzi chorobné stavy typu G. Hy. indukované liekmi sa nezaraďuje:

Fibrovaskulárna hyperplázia

Charakteristika

Fibrovaskulárna hyperplázia je pomerne novou chorobnou jednotkou, ktorá sa začala objavovať ako vedľajší účinok liekov v poslednom desaťročí. V orálnej medicíne sa vyskytuje veľmi zriedka a prejaví sa u pacientov, ktorí naraz užívajú viac liekových foriem alebo ich striedajú pri dlhodobom užívaní, obvyčajne pri reumatických artritídach s chronickým priebehom.

Chorobný stav začína na bukálnych slizniciach obvyčajne jednostranne a ešte vzácnejšie na distálnej tretine okraja jazyka, a práve táto lokalizácia je predilekčná na prechod tejto jednotky do malígneho novotvaru.

Na bukálnej sliznici stav začína ako lézie podobné aftám, čo zodpovedá aftosis major. V okolí lézie je zápalový dvorec, ktorý postupne bledne. Na povrchu erózie začne prerastať granulačné tkanivo hojne cievne zásobené, s bohatou lymfatickou infiltráciou. Na povrchu lézie sa začína vytvárať belasý až biely poťah z epiteliálnych buniek, ktorý postupne hrubne s navolitými okrajmi. Lézia nadobúda slatinovitý povrch, ktorý je nad úrovňou sliznice.

Subjektívne je lézia nebolestivá, môže spôsobiť pocit cudzieho telesa a byť traumatizovaná pri stravovaní. Lymfatické uzliny nie sú hmatné, lézia sa odlúpi v celistvosti a granulačné tkanivo značne dlho po odlúpnutí krváca.

Lézia nemá tendenciu podliehať bakteriálnej infekcii, má však tendenciu transformácie na malígny novotvar.

Takéto lézie môžu vznikať aj po iných chronických stavoch mandibuly, a preto ich zaraďujeme medzi pseudokarcinomatózne hyperplázie. Niektorí autori ich zaraďujú medzi fibrovaskulárne tumory.

Fokálna epiteliálna hyperplázia

Ide o infekciu slizníc ústnej dutiny ľudským papiloma vírusom HPV. **Infekcia môže byť liekmi provokovaná a je známa aj pod termínom Heckova choroba.**

Sporadicky sa vyskytuje na celom svete. U nás sa sporadicky vyskytujú prípady v rímskej komunite, v detskom veku. Za rizikové faktory sa považujú zlé hygienické pomery individua, ale aj rodinného prostredia. V súčasnosti sú hlásené stavy u HIV/AIDS pacientov.

Ďalším rizikovým faktorom je nízky životný štandard, napr. chudoba a zlá hygiena. Rozdiely medzi pohlavím neboli pozorované.

Klinický obraz

Fokálna epiteliálna hyperplázia postihuje iba sliznice ústnej dutiny. Hyperplastické útvary dosahujú priemer niekoľko milimetrov, sú okrúhleho alebo oválneho tvaru a svojou farbou sa nelíšia od farby normálnej sliznice. Lokalizované sú na slizničnej časti pier, na bukálnych slizniciach a na bokoch jazyka.

Fokálna epiteliálna hyperplázia je asymptomatický stav a hyperpláziu pacienti pociťujú ako cudzie teleso, ktoré môže vyvolať mechanické ťažkosti pri stravovaní. Liečba nie je potrebná, je nutné upraviť hygienické pomery a zlepšiť hygienu ústnej dutiny.

Diskusia

V roku 2017 sa konal svetový seminár o chorobách gingívy a zdravom parodontu. Zároveň sa konalo pracovné rokovanie o klasifikácii parodontopatií. Konštatovalo sa, že klasifikácia nemôže byť rigidná pracovná jednotka, ale musí byť otvorená možnostiam doplnenia k novším chorobným jednotkám, ktoré vznikajú ako súčasť pokroku, výsledkov výskumu a klinických pozorovaní.

Tým, že klasifikácia ochorení parodontu sa považuje za uzavretú, nastáva v praktickej parodontológii dilema v diagnostike nových opísaných jednotiek, v diferenciálnej diagnostike príčinných súvislostí a v aktualizáciách liečebných postupov.

Parodontálne zdravie sa definuje bez klinicky zistiteľného zápalu. Parodontitis je stav, keď je prítomný dokázateľný úbytok kostnej hmoty. Význam týchto definícií spočíva v tom, že zápal gingívy môže byť úspešne liečený aj nezávisle od ochorení parodontu s úbytkom kosti.

Okrem uvedeného je potrebné v praxi zaraďovať plazmatické gingivitídy, gingivitídy s dehiscenciou prednej steny alveoly, samostatné granulačné zápaly na gingívach a pod.

Z diskusie vyplynulo, že je potrebné registrovať a doplňovať prechodné stavy do agresívnej parodontitis a prehodnotiť indikačné možnosti dostupných antibiotík k anaeróbnym mikroorganizmom, ktoré potencujú agresivitu procesu.

Je nevyhnutné revidovať vzťah zdravia gingívy ku vybraným systémovým chorobám a ku hereditárnym syndrómom a nutne plne rešpektovať možnosť indukcie ku zväčšeniam gingívy už od známych liekových foriem, vrátane imunosupresív. Potrebná je podpora úzkej spolupráce špecialistov.

Záver

V parodontologickej praxi treba postupne realizovať už známe NUL po užívaní antikonvulzív a antiepileptík, ich dávkovanie, bez ohľadu na ich generačné zastúpenie.

Obdobne je nevyhnutné plne rešpektovať pôsobenie betablokátorov, kardiotoník a blokátorov kalciových kanálov, ich dávkovanie a interakcie liekov.

V praxi je potrebné doplniť vedomosti a skúsenosti pri zmenách stavov v puberte a v tehotenstve a ich vzťah k orálnemu zdraviu vôbec.

Literatúra

1. ALISON, J., BRUCE, M., B., Ch.B.: Oral Manifestations of Autoimmune and Inflammatory Disease. Medical Derm Society. Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN. March 14.
2. AMDOLAH, M., RAHINI, R., RADFAR, M.: Current Opi-

nion on Drug-induced Oral Reactions: A Comprehensive Review. The Journal of Contemporary Dental Practice, Volume 9, No. 3, March 1, 2008.

3. CHAPPLE, ILC1, MEALEY, BL2, VAN DYKE, TE3. et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol. 2018 Jun; 89 Suppl 1: S74 – S84.
4. CHI, C., A., BRAD, W., N., KRAYER, W., J. and al.: Oral Manifestations of Systemic Disease. Am Fam Physician. 2010; 82 (11): 1 381 – 1 388.
5. HALLMON, ROSSMANN, A., J.: The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth. Periodontology 2000, Vol. 21, 1999, 176 – 196.
6. SCULLY, C., BAGAN-SEBASTIAN, J., V.: Adverse drug reactions in the orofacial region. Crit Rev Oral Biol Med. 15 (4): 221 – 240 (2004).
7. SCULLY, C.: Drug effects on salivary glands: dry mouth. Oral Diseases (2003) 9, 165 – 176.
8. TACK, A., G., ROY, S., ROGERS, H., I. Oral drug reactions. Dermatologic therapy. 15, 2002; 236 – 250.
9. TROPHIMUS GNANABAGYAN JAYAKARAN. The Effect of Drugs in the Oral Cavity – A Review./J. Pharm. Sci. & Res. Vol. 6 (2), 2014, 89 – 96.
10. VUČIČEVIĆ BORAS, V. et al.: ADVERSE DRUG REACTIONS IN THE ORAL CAVITY. Acta Clin Croat, Vol. 54, No. 2, 2015.
11. YUAN, A., WOO, B., S.: Adverse drug events in the oral cavity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2015; 119: 35 – 47.

MUDr. Silvia Timková, PhD.,
I. stomatologická klinika
LF UPJŠ a UNLP,
Košice