

Vodič kroz lijekove i nuspojave u usnoj šupljini

A Reference Guide to Drugs and Side Effects in the Oral Cavity

Alen Ahmetović
Darko Macan*
Krešimir Rukavina**
Igor Francetić***
Mato Sušić*

student stomatologije
* Zavod za oralnu kirurgiju
Stomatološkog fakulteta
** Ljekarna Zagreb
*** Zavod za kliničku
farmakologiju
Interne klinike Rebro

Sažetak

Doktor stomatologije često se u svakodnevnom radu susreće s promjenama u usnoj šupljini koje se ne mogu objasniti uobičajenim mehanizmima, a ne mogu se niti odstraniti uobičajenom terapijom. Stoga je nužno skrenuti pažnju na nuspojave lijekova koje nisu tako rijetke, a praktičaru dosad nisu na ovaj način prezentirane. Nuspojave u ustima prikazali smo u tablicama uz tvorničko i generičko ime lijeka, a uzeli smo u obzir samo lijekove registrirane u ovome času u Hrvatskoj. Svrha je ovoga rada upoznati praktičara s mogućim nuspojavama lijekova u usnoj šupljini, s namjerom da se isključe kao etiološki čimbenik nejasnih slučajeva. Nadamo se da će priložene tablice naći vidno mjesto u svakoj stomatološkoj ordinaciji i biti korisne u svakodnevnoj praksi.

Ključne riječi: lijekovi, nuspojave, usna šupljina

Acta Stomatol. Croat.
1994; 27: 293–298

STRUČNI RAD

Primljeno: 29. listopada 1993.
Received: October 29, 1993.

Uvod

Iako djeluju selektivno na biološke sustave, lijekovi djeluju na mnoge različite organe ili tkiva (1). Svaki lijek uz svoj povoljni terapijski učinak može izazvati i štetna nepoželjna djelovanja – nuspojave, od blagih do onih koje mogu ugroziti i život pacijenta (2, 3, 4). SZO definira nuspojavu kao svaku štetnu reakciju na lijek koji je dan u uobičajenoj dozi i prihvaćenoj indikaciji. U Njemačkoj se godišnje javlja 80–120.000 nuspojava, pri čemu se može očekivati 5.600–8.000 smrtnih ishoda (5). Zbog toga liječnik ima zakonsku obvezu da se točno upozna s djelovanjem i nuspojavama lijeka prije nego što ga propiše, čak i ako ga samo jednom propiše.

Niti jedan lijek nema samo jedan učinak, ali ga obično dajemo u jednu svrhu. Terapija bez rizika nuspojave ne postoji. Nuspojave su cijena koju valja platiti za terapijsku korist, ali rizik njezina nastanka mora se raspraviti s bolesnikom prije početka terapije. U tu bi svrhu pomoglo da u budućnosti u uputi koja se prilaže uz lijek bude naznačena učestalost nuspojave, a ne da, kao do sada, česte i krajnje rijetke nuspojave stoje jedne uz druge, bez navođenja učestalosti i težine (6).

Pomicanje starosne granice života zahvaljujući sve većoj upotrebi lijekova povećava mogućnost nastanka nuspojave. Mnoge od njih mogu se pojaviti u usnoj šupljini uz ozbiljne posljedice. Osterberg i sur. (1984.) u istraživanju provedenom u 1.148 pacijenata 70-godišnjaka

uočili su da se 16% muškaraca i 25% žena žali na kserostomiju, a od toga 58% muškaraca i 75% žena stalno uzima propisane lijekove. Učestalost suhoće usta bila je proporcionalna s konzumacijom antiholinergika, antihistaminika, sedativa, hipnotika i fenotiazina. Zabilježeno je da se učestalost kserostomije povećava s brojem uzetih lijekova (7).

Oralne reakcije na lijekove

Kserostomija je uzrokovana hipo ili afunkcijom žlijezda slinovnica i može ozbiljno narušiti zdravlje. Štoviše, može biti prvi znak sistemske bolesti. Kad se smanji serozno lučenje slinovnica, ostatak sline pretežito je mukozan, povećanoga viskoziteta. Klinički, takva je slina gusta i ljepljiva (8). Posljedice mogu biti na mekim i tvrdim tkivima – atrofija epitela, fisure i ulceracije sluznice, povećana incidencija karijesa, smanjena mogućnost žvakanja, gutanja, govora, smanjeni okus itd. Pacijenti sa kserostomijom često se žale na pečenje u ustima, imaju problema s nošenjem proteza, skloniji su nastanku kandidijaze itd. (9, 10).

Hipersalivaciju uzrokuju lijekovi koji podražajno djeluju na želučanu sluznicu (11).

Upalne promjene usne šupljine mogu biti posljedica djelovanja lijekova koji smanjuju normalnu floru, što pogoduje nastanku superinfekcije. Toksični učinci nekih lijekova također uzrokuju ovu nuspojavu (12).

Fluoridi koji se progutaju pri topikalnoj aplikaciji i koji se resorbiraju u cirkulaciju mogu utjecati na fiziološke i biokemijske procese u tijelu i izazvati dentalnu fluorozu, utjecati na želučanu sluznicu, izazvati funkcijske promjene bubrega i utjecati na cAMP u plazmi i tkivima (13).

Alergijske reakcije u usnoj šupljini nisu rijetkost, 84% uzrokovano je lijekovima, od kojih su čak 72% alergije na sulfonamide (14). Najčešće se manifestiraju ulceracijama.

Već odavno je poznata promjena boje zubi uzrokovana tetraciklinima, zbog čega im je upotreba ograničena u trudnica i djece (15).

Relativno rijetko mogu se javiti i promjene osjeta okusa. Od studenog 1972. do kolovoza 1992. australskoj Savjetodavnoj komisiji za nuspojave lijekova (ADRAC) prijavljene su 262 promjene osjeta okusa od ukupno 70.000 prijava u tom razdoblju (15).

Liječenje

Nuspojave lijekova rijetko su ireverzibilne prirode, a u najvećem broju slučajeva nestaju nakon uzimanja lijeka. Kako smanjiti učestalost nuspojava (9):

1. Smanjiti broj istovremeno primijenjenih lijekova. Dokazano je da su subjektivne tegobe i objektivni nalaz u usnoj šupljini proporcionalni količini i broju lijekova koje bolesnik uzima (7). Stoga je poznavanje lijekova koje bolesnik troši i nuspojava tih lijekova bitan korak spoznaji etiologije promjena u usnoj šupljini. Bolesnici starije životne dobi uzimaju veliku količinu različitih lijekova, od kojih neke zasigurno možemo eliminirati kao nepotrebne. Čak i u slučaju kada ih ne možemo eliminirati, moguće je smanjiti dozu ili ih podijeliti u više manjih doza koje treba češće uzimati.

Tablica 1. Nuspojave u usnoj šupljini izazvane lijekovima
Table 1. Drug-induced side-effects in the oral cavity

Tvorničko ime	Generičko ime	Skupina
Suha usta		
AKINETON	biperiden	antiparkinsonik
ALATAN	metildopa, hidroklorotiazid, amilorid	antihipertonik
AMYZOL	amitriptilin	antidepresiv
ANAFRANIL	klomipramin	antidepresiv
ANATON	hidroklorotiazid, rezerpin, dihidroergotoksin	antihipertonik
ANSILAN	medazepam	psihosedativ
ARBID	bufenin, difenilpiralin, salicilamid	antirinitik
ATROPINI SULFAS	atropin, hidroklorotiazid, rezerpin	antiholinergik, spazmolitik
BIREZID	dihidroergotoksin	
BRINERDIN	klopamid-rezerpin-dihidroergokristin	antihipertonik antihipertonik
BUSCOL	skopolamin-butilbromid,	spazmoanalgetik
COMPOSITUM	metamizol	
DEVIDON	trazodon	antidepresiv
DIHALAR	ketotifen	astmaprofilaktik
DIMIDRIL	difenhidramin	antialergik
DIMIDRIL-CALCIUM	difenhidramin	antialergik
DOLANTIN	petidin	narkoanalgetik
EDEMID	furozemid	dijuretik
EGLONYL	sulpirid	antipsihotik
EUTIZON B6	izoniazid	antituberkulotik
FAMOSAN	famotidin	antacid, antiulkusik
FLAGYL	metronidazol	imidazolni antibiotik
FUROZEMID	furozemid	dijuretik
GRISEOFULVIN	griseofulvin	oralni antimikotik
HEPTANON	metadon	narkoanalgetik
LADIOMIL	maprotilin	antidepresiv
LASIX	furozemid	dijuretik

Tvorničko ime	Generičko ime	Skupina
LEPONEX	klozapin	antipsihotik, neuroleptik
LIBRAX	klordiazepoksid, klidinij	trankilans, spazmolitik
LITIJ KARBONAT	litij karbonat	antipsihotik, neuroleptik
LORAM	lorazepam	psihostabilizator, anksiolitik
LORSILAN	lorazepam	trankvilizator
LYOGEN R	flufenazin	antipsihotik
MADOPAR	levodopa	antiparkinsonik
MEDAZOL	metronidazol	imidazolni antibiotik
METILDOPA	metildopa	antihipertonik
MODITEN	flufenazin	antipsihotik
MODURETIK	hidroklorotiazid, amilorid	antihipertonik, diuretik
MOVIBON	meklozin, piridoksin	antiemetik, antikinetik, antialergik
NAKOM	karbidopa, levodopa	antiparkinsonik
NEULEPTIL	periciazin	antipsihotik
NOBRIUM	medazepam	psihosedativ
OKSAZEPAM	oksazepam	trankvilizator
OPERIL	oksimetazolin	rinolitik
PRAXITEN	oksazepam	trankvilizator
PRAZINE	promazin	neuroleptik
REGLAN	metoklopramid	antiemetik, gastroregulans
SELDIAR	loperamid	antidijaroik
SINEPRES	hidroklorotiazid, rezerpin, dihidroergotoksin	antihipertonik
SPASMEX	tropsij	antiholinergik, spazmolitik
SULPIRID	sulpirid	antipsihotik, antidepresiv
SYNOPEN	kloropiramin	antihistaminik
TEGRETOL	karbamazepin	antiepileptik
TEGRETOL CR	karbamazepin	antiepileptik
TIAREN	hidroklorotiazid, triamteren	antihipertonik, diuretik
TIGASON	etretinat	antipsorijatik
TOCLASE	pentoksiverin	antitusik
TORECAN	tietilperazin	antiemetik, antikinetotik
TRAMAL	tramadol	narkoanalgetik
ULFAMID	famotidin	antacid, antiulkusik
Hipersalivacija		
FLUONATRIL	Na-fluorid (akutno predoziranje)	anorganski fluorid
LEKOTAM	bromazepam	trankvilizator
LEXAURIN	bromazepam	trankvilizator
LEXILIUM	bromazepam	trankvilizator
MESTINON	pyridostigmin	holinergik
PROSTIGMIN	neostigmin	holinergik, parasimpatomimetik
Stomatitis		
ADRIBLASTINA	doksorubicin	citostatik
ALEXAN	citarabin	citostatik, antimetabolit
ANALGIN	metamizol	analgetik, antipiretik
AUROPAN	auranofin	preparat zlata
BARALGIN M	metamizol, pitofenon, fempiverin	analgetik, antipiretik, antireumatik
CYTOSAR	citarabin	citostatik
DOKSICIKLIN	doksiciklin	antibiotik
EFUDIX	fluorouracil	citostatik
EGOCIN	oksitetraciklin	antibiotik
FLUOROURACIL	fluorouracil	citostatik
GEOMYCIN	oksitetraciklin	antibiotik
HIRAMICIN	doksiciklin	antibiotik

Tvorničko ime	Generičko ime	Skupina
IMURAN	azatioprin	citostatik
INDOMETACIN	indometacin	antireumatik
LENDACIN	ceftriakson	antibiotik
LINCOCIN	linkomicin	antibiotik
NELOREN	linkomicin	antibiotik
OKSITETRACIKLIN	oksitetraciklin	antibiotik
ONCOVIN	vinkristin	citostatik
OSPEN	benzatin-fenoksimetil-penicilin	antibiotik
RASTOCIN	doksorubicin	citostatik
ROCEPHIN	ceftriakson	antibiotik
SILAPEN	benzatin-fenoksimetil-penicilin	antibiotik
SOLGANAL B	aurotioglukoza	antireumatik
TAUREDON	aurotiomalat	antireumatik
VIBRAMYCIN	doksiciklin	antibiotik
Gingivitis		
PLIVIT A	retinol	vitamin A
Glositis		
BACTRIM	sulfametoksazol, trimetoprim	sulfonamid
DOKSICIKLIN	doksiciklin	antibiotik
EGOCIN	oksitetraciklin	antibiotik
GEOMYCIN	oksitetraciklin	antibiotik
HIRAMICIN	doksiciklin	antibiotik
LIDAPRIM	trimetoprim, sulfametrol	sulfonamid
LINCOCIN	linkomicin	antibiotik
METACIKLIN	metaciklin	antibiotik
NAKOM	karbidopa, levodopa	antiparkinsonik
NELOREN	linkomicin	antibiotik
OKSITETRACIKLIN	oksitetraciklin	antibiotik
OSPEN	benzatin-fenoksimetil-penicilin	antibiotik
PRIMOTREN	sulfametoksazol, trimetoprim	sulfonamid
RANDOMYCIN	metaciklin	antibiotik
SILAPEN	benzatin-fenoksimetil-penicilin	antibiotik
SINERSUL	sulfametoksazol, trimetoprim	sulfonamid
SULOTRIM	sulfametoksazol, trimetoprim	sulfonamid
UROTRIM	trimetoprim	uroantiseptik
VIBRAMYCIN	doksiciklin	antibiotik
Gubitak / promjena okusa		
BACTRIM	sulfametoksazol, trimetoprim	sulfonamid
BAYPEN	mezlocilin	penicilinski antibiotik
DALACIN	klindamicin	antibiotik
ENAP	enalapril	antihipertonik
FASIGYN	tinidazol	imidazolni antibiotik
FLAGYL	metronidazol	imidazolni antibiotik
HEPATITIS B CJEPIVO		
HEXETIDIN	heksetidin	antiseptik
HEXORAL	heksetidin	antiseptik
IBUPROFEN	ibuprofen	antireumatik
KLIMICIN	klindamicin	antibiotik

Tvorničko ime	Generičko ime	Skupina
MEDAZOL	metronidazol	imidazolni antibiotik
OLIVIN	enalapril	antihipertonik
PRIMOTREN	sulfametoksazol, trimetoprim	sulfonamid
PROPRANOLOL	propranolol	beta blokator
SINERSUL	sulfametoksazol, trimetoprim	sulfonamid
SULOTRIM	sulfametoksazol, trimetoprim	sulfonamid
Metalni okus		
AMIPAQUE	metrizamid	jodni dijagnostik
EFLORAN	metronidazol	imidazolni antibiotik
KALIJ JODID	kalij jodid	
RONPACON	metrizoatna kiselina	jodno rtg. kontrastno sred.
UROGRAFIN	diatrizoat	jodno rtg. kontrastno sred.
UROTRAST	diatrizoat	jodno rtg. kontrastno sred.
UROVISON	diatrizoat	jodno rtg. kontrastno sred.
Gorak okus		
NAKOM	karbidopa, levodopa	antiparkinsonik
PERCLUSONE	klofezon	antireumatik, antiflogistik, analgetik
RYTMONORM	propafenon	antiaritmik
Obojeni zubi		
ALMACIN	amoksisilin	antibiotik
AMOKSICILIN	amoksisilin	antibiotik
AMOKSIKLAV	amoksisilin, klavulanska kiselina	antibiotik
AMOXIL	amoksisilin	antibiotik
BACTRIM	sulfametoksazol, trimetoprim	sulfonamid
DOKSICIKLIN	doksiciklin	antibiotik
EFLORAN	metronidazol	imidazolni antibiotik
EGOCIN	oksitetraciklin	antibiotik
ERITROMICIN	eritromicin	antibiotik
FLAGYL	metronidazol	imidazolni antibiotik
GEOMYCIN	oksitetraciklin	antibiotik
HICONCIL	amoksisilin	antibiotik
HIRAMICIN	doksiciklin	antibiotik
KLA VOCIN	amoksisilin, klavulanska kiselina	antibiotik
MEDAZOL	metronidazol	imidazolni antibiotik
METACIKLIN	metaciklin	antibiotik
OKSITETRACIKLIN	oksitetraciklin	antibiotik
PRIMOTREN	sulfametoksazol, trimetoprim	sulfonamid
RANDOMYCIN	metaciklin	antibiotik
SINERSUL	sulfametoksazol, trimetoprim	sulfonamid
SULOTRIM	sulfametoksazol, trimetoprim	sulfonamid
TARACEF	cefaklor	antibiotik
VIBRAMYCIN	doksiciklin	antibiotik
Fluoroza		
FLUONATRIL	Na-fluorid (kronično predoziranje)	anorganski fluorid
Obojeni jezik		
BACTRIM	sulfametoksazol, trimetoprim	sulfonamid
Obloženi jezik		
MEDAZOL	metronidazol	imidazolni antibiotik

Tvorničko ime	Generičko ime	Skupina
Crni jezik		
METILDOPA	metildopa	antihipertonik
Pečenje jezika		
NAKOM	karbidopa, levodopa	antiparkinsonik
Hiperplazija gingive		
DIFETOIN	fenitoin	antiepileptik, antiaritmik
HYDANPHEN	fenitoin	antiepileptik, antiaritmik
Kandidijaza usta		
BECOTIDE	beklometazondipropionat	lok. kortikosteroid
Teško gutanje		
NAKOM	karbidopa, levodopa	antiparkinsonik
Podražaj grla		
INTAL	kromolin	antihistaminik, antialergik
Krvarenje		
HEPARIN	heparin	antikoagulans

2. Zamjenom lijeka drugim istog djelovanja, što može dovesti do povlačenja nuspojave, te se tako identificira prvi lijek kao uzročnik nuspojave (dg. ex iuvantibus). Isti lijekovi različitih proizvođača imat će identičan efekt na organizam. Međutim, lijekovi koji pripadaju istoj terapijskoj skupini, ali su različitoga kemijskog sastava, mogu imati različiti spektar i učestalost nuspojave.

Bilo koji od ta dva postupka treba provesti u dogovoru s liječnikom koji je propisao lijek.

Svrha rada

U ambulanti oralne kirurgije Klinike za kirurgiju lica, čeljusti i usta često se susrećemo s promjenama u usnoj šupljini koje se ne mogu objasniti uobičajenim mehanizmima, a ne mogu se niti odstraniti uobičajenom terapijom. Stoga je nužno skrenuti pozornost na nuspojave lijekova koje nisu tako rijetke, a praktičaru dosad nisu na ovaj način prezentirane. Dosadašnji slični prikazi u našoj literaturi (11) navode nuspojave po skupinama lijekova ili njihovim generičkim imenima, što traži kultura komunikacije u medicinskoj publicistici. Iz kliničkog iskustva smatramo da je prikladniji i pregledniji prikaz po nuspojavama i po tvorničkim imenima lijekova, iako bismo se trebali koristiti isključivo generičkim imenima, ali u ordinaciji

imati i priručnik u kojem možemo naći zaštitna – tvornička imena za svaki generički naziv.

Nuspojave u ustima izdvojili smo iz uputa priloženih uz lijek, Registra osnovnih podataka farmakoinformatike (16), Kartoteke gotovih lijekova (17) koja se ažurira svaka tri mjeseca, i tvorničkih »Vademekuma«. Prikazali smo ih u tablicama uz tvorničko i generičko ime lijeka. Uzeli smo u obzir samo lijekove registrirane u ovome času u Hrvatskoj, što nameće dinamičke promjene ovakvoga prikaza zbog registracije novih lijekova.

Svrha je ovoga rada da podsjeti praktičara na moguće nuspojave lijekova u usnoj šupljini, s namjerom da se isključe kao etiološki čimbenik

nejasnih slučajeva. Nadamo se da će priložene tablice naći vidno mjesto u svakoj stomatološkoj ordinaciji i biti korisne u svakodnevnoj praksi.

Napomena: U tablicama se može naći nelogičnosti, jer se preparati istoga sastava, a različitih tvorničkih imena, ne navode na istom mjestu. Budući da bi nuspojave za isti lijek trebale biti identične, ili su proizvođači u uputama zanimali moguće nuspojave, ili lijekovi nisu potpuno istoga sastava. Točna orijentacija prema generičkom nazivlju može se naći u literaturi (npr. 11).

A REFERENCE GUIDE TO DRUGS AND SIDE-EFFECTS IN THE ORAL CAVITY

Summary

The clinician whose patient evidences an unexplained exacerbation of oral manifestations should ask the patient what medications he has been taking. By scanning the drugs listed alphabetically, the practitioner can evaluate the drug-induced side-effect potential of the medications in the oral cavity. Only registered drugs in the Republic of Croatia are included in this presentation which is designed to help the practitioner identify the medications which may cause this condition. A consultation with the patient's physician to modify the etiologic factors may prevent severe oral destruction.

Key words: *drugs, side-effect, oral cavity*

Adresa za korespondenciju:
Address for correspondence:

Mr. dr. Darko Macan
Klinika za kirurgiju lica,
čeljusti i usta
KBC Šalata 6
41000 Zagreb, Hrvatska

Literatura

1. WYNN R L, REQUA-CLARK B U, HOLROYD S V. Clinical pharmacology in dental practice. St. Luis, Toronto: CV Mosby Company, 1983.
2. LINČIR I, ROŠIN-GRGET K. Neželjeni učinak fluora – dentalna fluorozna. Acta Stomatol Croat 1992; 26:47–53.
3. LINČIR I. Nepoželjna djelovanja lijekova koji se koriste u stomatološkoj praksi (I). Acta Stomatol Croat 1987; 21:65–70.
4. SEYMOUR R A, WALTON J G. Adverse drug reactions in dentistry. Oxford, New York: Oxford University Press, 1988.
5. Klinički bolnički centar i Klinička bolnica »Merkur«. Bilten o lijekovima. Zagreb: 1993; 18/6.
6. Klinički bolnički centar i Klinička bolnica »Merkur«. Bilten o lijekovima. Zagreb: 1992; 17/1.
7. OSTERBERG T, LANDAHL S, HEDEGARD B. Salivary flow, saliva, pH and buffering capacity in 70 year-old men and women. J Oral Rehabilitation 1984; 11:157–170.
8. MACAN D, RUKAVINA K, VIRAG M, KRAJINA Z. Vrednovanje umjetne sline naše proizvodnje u liječenju postiradijacijske kserostomije. Chir Maxillo-fac Plast 1986; 16:123–129.
9. SREEBNY L M, SCHWARTZ S S. A reference guide to drugs and dry mouth. Gerodontology 1986; 5:75–99.
10. BAHN S L. Drug-related dental destruction. Oral Surg 1972; 33:49–54.
11. LINČIR I. Nepoželjna djelovanja lijekova koja se manifestiraju u usnoj šupljini (II). Acta Stomatol Croat 1987; 21:129–136.
12. ROŠIN-GRGET K, LINČIR I. Stomatološki pacijent pod antineoplastičnom terapijom. Acta Stomatol Croat 1990; 24:133–138.
13. LINČIR I, ROŠIN-GRGET K. Topikalna fluoridacija – mogući nepoželjni učinci. Acta Stomatol Croat 1989; 23:75–84.
14. CEKIĆ-ARAMBAŠIN A, KRČELIĆ-BILIĆ V, ROŠIN-GRGET K. Alergijske reakcije oralne sluznice na medikamente. Acta Stomatol Croat 1987; 21:313–318.
15. Klinički bolnički centar i Klinička bolnica »Merkur«. Bilten o lijekovima. Zagreb: 1993; 18/3.
16. KOVAČIĆ K. Registar osnovnih podataka farmakoinformatike, 36. izd. Zagreb: Udruženje organizacija zdravstva Hrvatske, Sekcija za ljekarne, 1992.
17. Udruženje organizacija zdravstva Hrvatske, Sekcija za ljekarne. Kartoteka gotovih lijekova. Zagreb: Zadržna štampa, 1975.