

NEPOŽELJNA DJELOVANJA LIJEKOVA KOJA SE MANIFESTIRAJU U USNOJ ŠUPLJINI (II)

Ileana Linčir

Katedra za farmakologiju, Stomatološki fakultet, Sveučilišta u Zagrebu

Primitljeno: 19. 11.1986.

Sažetak

Nepoželjna djelovanja lijekova koji se koriste u sistenoj terapiji mogu se manifestirati promjenama u usnoj šupljini. Promjene mogu biti očekivani dio farmakološkog djelovanja lijeka, kao kserostomija koja prati terapiju antikolinergičnih lijekova ili nepoželjni učinak terapije. Nuzefekat može biti posljedica toksičnog djelovanja lijeka, alergijske reakcije ili interferencije s obrambenim snagama organizma.

Sistemna terapija može izazvati oštećenja sluznice usne šupljine, hiperplazije, krvarenja, promjene u osjetu okusa, diskoloracije zubi, povećati sklonost zubnom karijesu ili dovesti do otoka parotide.

Ključne riječi: Nuspojave, sistemna terapija, oštećenja u usnoj šupljini.

UVOD

Stomatolog se u svom radu svakodnevno susreće s pacijentima koji se liječe uzimanjem jednog ili više lijekova. U prethodnom radu je istaknuto da svaki lijek uz svoje terapijsko, poželjno djelovanje može razviti i nepoželjna djelovanja (1). Ta nepoželjna djelovanja se mogu manifestirati i promjenama u usnoj šupljini (2). Stomatolog bi trebao znati koji lijekovi mogu izazvati promjene u usnoj šupljini kako bi na temelju detaljne anamneze i kliničkog pregleda mogao prepoznati njihove manifestacije.

Neki nepoželjni efekti lijekova su dio farmakološkog djelovanja terapijskih doza (npr. suhoća ustiju, koja prati terapiju nizom lijekova s antimuskarinskim djelovanjem), dok su ostali posljedica toksičnog djelovanja lijeka, alergijske reakcije ili interferencije s obrambenim snagama organizma.

Promjene u usnoj šupljini izazvane lijekovima mogu zahvatiti lučenje slina, bilo da izazovu smanjenu ili pojačanu salivaciju. Osim toga, mogu promijeniti bakterijsku floru u usnoj šupljini, što može imati za posljedicu superinfekcije rezistentnim bakterijama ili gljivicama. Toksični efekti

sistemne terapije se najčešće manifestiraju promjenama na sluznici usne šupljine. To mogu biti heiloze, stomatitis, gingivitis, glositis, hiperplazije sluznice sa sklonosti krvarenju i dr.

Mogu se javiti i promjene u osjetu okusa, boli u području usne šupljine i promjene parotidne žlijezde. Katkad terapija može izazvati diskoloraciju zubi, povećati sklonost zubnom karijesu ili dovesti do ispadanja zubnih ispuna.

U tablici su prikazane promjene u usnoj šupljini koje mogu izazvati lijekovi (tablica 1).

Tablica 1. Promjene u usnoj šupljini koje mogu izazvati lijekovi

LIJEK	DJELOVANJE U USNOJ ŠUPLJINI
Lijekovi koji djeluju na infektivne bolesti	
Penicilin	Alergijske reakcije s vezikularnim stomatitisom, heilitis
Cefalosporini	
Gentamicin	
Kloramfenikol	stomatitis, glositis
Eritromicin	(monilijaza)
Linkomicin i Klinidamicin	
Tetraciklin	stomatitis (monilijaza), žuto do smeđe obojeni mliječni ili trajni zubi kod djece do 8 godina, žuti jezik
Grizeofulvin	stomatitis, angularna helioza promjena osjeta okusa
Sulfonamidi	glositis, stomatitis
Lijekovi za liječenje neoplazmi	
Biljni alkaloidi	
vinblastin	
vinkristin	
Alkilirajući agensi	osjetljivost zubiju i desni, bol, ulceracije, krvarenja gingive, suhoća ustiju, oštećen osjet okusa
melfalan	
Citostatski antibiotici	
daunorubicin	
doksorubicin	
Antimetabolici	
citarabin	
fluorouracil	

Hormonski preparati

Oralni antidiijabetici bigvanidi	metalni okus u ustima
Oralni kontraceptivi	upala sluznice s granulomatoznim hiperplazijama koje krvare, najčešće u interproksimalnim prostorima zubi
Antihistaminici	suha sluznica

Vitamini

A vitamin u velikim dozama	gingivitis, heiloza
----------------------------	---------------------

Antianemici

Preparati željeza (otopina feriamonijeva citrata)	obojenje zubne cakline i metalni okus u ustima
--	--

Lijekovi koji djeluju na CNS

Hipnotici — Sedativi barbiturati	stomatitis
Antikonvulzivi fenitoin primidon	hiperplazije gingive bol gingive
Antiparkinsonici levodopa	suhoća ustiju, osjetljivost jezika, parotitis
Antidepresivi amitriptilin doksepin imipramin	suha sluznica
Neuroleptici (Antipsihotici) fenotizin klorpromazin promazin proklorperazin litij karbonat	suha sluznica
Analgetici — antipiretici derivati propionske kisljine ibuprofen derivati salicilne kisljine	kod 4—16% pacijenata aftozne ulceracije bukalne sluznice suha usta, osjetljiv jezik

acetilsalicilna kiselina	produženo vrijeme krvarenja (oprez! pri kirurškim zahvatima)
derivati pirazolidina fenilbutazon oksifenbutazon	kod dugotrajnog uzimanja ulcerozni stomatitis, povećanje parotidne žlijezde, kserostomija
Soli zlata	glositis, stomatitis
Antiholinergici atropin homatropin skopolamin oksifeniciklamin oksifenonij propantelinij tropenzilij	suha usta

Lijekovi za kardiovaskularni sustav

Kardiotonici glikozidni digitalisa	obilna salivacija; bol u donjem dijelu lica slična neuralgiji trigeminusa
Antiaritmici kinidin	krvarenja u usnoj šupljini
Antihipertenzivi metildopa klonidin	suhi ili crni jezik otok parotidne žlijezde neugodan okus u ustima
Blokatori α adrenergičnih receptora prazosin fenoksibenzamin	suha usta
Diuretici hidroklorotiazid (u većim dozama)	suha usta

Sredstva za prevenciju karijesa

fluoridi (u većim dozama)	pjegavost cakline — dentalna fluoroza
kositar fluorid — lokalno	smeđe obojenje cakline

Antidoti

penicilamin	ulceracije sluznice
-------------	---------------------

PROMJENE U USNOJ ŠUPLJINI IZAZVANE LIJEKOVIMA

Kserostomija. Najčešći nepoželjni učinak sistemske terapije je smanjeno lučenje slina sa suhim ustima ili kserostomija, a dio je terapijskog učinka samog lijeka. Javlja se tijekom primjene svih lijekova koji blokiraju muskarinske holinergične receptore parasimpatičkog dijela vegetativnog živčanog sustava.

Osim pravih, antimuskarinskih lijekova, poput atropina i skopolamina, veliki je broj lijekova koji uz svoje osnovno farmakoterapijsko djelovanje imaju i antiholinergični učinak. Tako na primjer antihistaminici djeluju kao antagonisti histaminskih H_1 receptora, a uz to imaju i izraženo antimuskarinsko djelovanje koje dovodi do suhoće usta. Kserostomiju izazivaju i antidepressivi, antiparkinsonici, neki antireumatici iz grupe derivata propionske kiseline (ibuprofen, naproksen) neki antihipertenzivi (kloinidin), diuretici u većim dozama i dr.

Povećana salivacija. Neki lijekovi mogu izazvati obilnu salivaciju — sialoreju. Ona se javlja kod svih lijekova koji podražajno djeluju na sluznicu želuca i izazivaju mučninu i eventualno povraćanje.

Obilna salivacija se može javiti i kod dugotrajne terapije glikozidima digitalisa, kao prvi znak njihove toksičnosti (3). Stomatolog može pomoći u diagnosticiranju ranih znakova toksičnosti, koji će redukcijom doze nestati i na taj način spriječiti razvoj nepravilnosti u ritmu rada srca i eventualne ventrikularne fibrilacije.

Superinfekcija bakterijama i gljivicama. Antibiotici, naročito oni širokog spektra, mogu djelovati osim na patogene mikroorganizme i na saprofite koji su normalno prisutni na sluznicama probavnog trakta i reducirati njihov broj. Tako očišćene sluznice su vrlo pogodna podloga za superinfekcije, naročito *Candidom albicans*. Superinfekcije su opisane kod terapije gotovo svim antibioticima koji se unose per os, naročito ako terapija dugo traje (4).

Pogodni uvjeti za superinfekciju kandidom se stvaraju i kod uzimanja lijekova koji reduciraju obrambene snage organizma, kao što su kortikosteroidi i lijekovi za liječenje neoplazmi.

Stomatitis i gingivitis. Toksični učinci sistemske terapije često se manifestiraju promjenama na sluznici usne šupljine koje prati i povećava sklonost sluznice krvarenju.

Antireumatici, derivati propionske kiseline, kod 4—16% pacijenata izazivaju mučninu i aftozne ulceracije bukalne sluznice (5). Fenilbutazin i soli zlata kod dugotrajnijeg uzimanja mogu izazvati ulcerozni stomatitis (6, 7).

Stomatitis se može javiti i tijekom terapije barbituratima (8). Ulceracije obrazne sluznice i jezika može izazvati i antidot penicilamin (9).

Najintenzivnije promjene oralne sluznice javljaju se kod terapije preparatima za liječenje neoplazmi, a posljedica su toksičnog djelovanja lijeka ili depresije koštane moždine i leukopenije. Obično su to ulceracije

sa širokim difuznim eritematoznim rubom. Ove promjene sluznice često prate i gingivno krvarenje, kao posledica trombocitopenije koju izaziva terapija ili samo oboljenje. Zbog toga prije početka liječenja neoplazmi treba pacijenta upitati na pravilnu higijenu usne šupljine, a promjene izazvane lijekovima treba tretirati lokalno uz nastojanje da se spriječi superinfekcija kandidom. U slučajevima kada je depresija koštane srži dosegla stupanj kod kojeg se ulceracije oralne sluznice i krvarenja ne mogu lokalnom terapijom držati pod kontrolom treba, u dogovoru s liječnikom pacijenta, prekinuti terapiju i primjeniti transfuziju. Takav postupak brzo dovodi do oporavka oralne sluznice (10).

Promjene na jeziku. Povećana osjetljivost jezika se često javlja kao nepoželjni učinak sustavne terapije. Mogu je uzrokovati antiparkinsonici (Levodopa) (12), antireumatici (derivati propionske kiseline) (5), a mogu se javiti i kod alergijskih reakcija (npr. na penicilin) (13), uz stomatitis, glositis i heliozu. Tijekom terapije metildopom može se javiti crni jezik (7), a tetraciklinski antibiotici mogu jezik obojiti žuto.

Promjene osjeta okusa. Neki antimikotici (npr. griseofulvin) mogu izazvati metalni okus, a antiparkinsonici gorak okus. Osjet okusa može promijeniti i antihipertenziv klonidin (14), te oralni antidiabetici iz grupe bigvanida (15).

Uzimanje preparata za liječenje neoplazmi također mijenja okus.

Hiperplazije gingive. Antiepileptik fenitoin može uzrokovati hiperplaziju gingive kod 20% pacijenata, koja je vjerojatno uzrokovana inhibicijom katabolizma kolagena (16, 17).

Oralni kontraceptivi mogu izazvati bujanje granulomatoznog tkiva gingive koja je sklona krvarenju (18). Uz to se kod žena koje uzimaju kontraceptive nakon vađenja zubi značajno učestalije razvija alveolni osteitis (19).

Diskoloracije zubi. Antianemici za liječenje sideropeničnih anemija, koji sadrže željezo kao otopinu feriamonijeva citrata, mogu izazvati tamnjenje zubne cakline. Tetraciklinski antibiotici, ako se koriste u vrijeme mineralizacije zubi, mogu se taložiti u tvrda zubna tkiva. U djece koja su primala tetracikline ili čije su majke u trudnoći liječene tetraciklinima zubi primaju žutu do smeđu boju (20, 21).

Tamnjenje zubi mogu izazvati i neki spojevi fluora, koji se lokalno koriste u prevenciji zubnog karijesa kao kositreni fluorid (22, 23). Svi spojevi fluora koji se uzimaju preventivno sa ciljem redukacije učestalosti zubnog karijesa mogu, ako se uzimaju u većim dozama, dovesti do zubne fluoroze s pjegavom caklinom (»mottled enamel«) (24).

Parotitis. Neki antireumatici, poput fenilbutazona, mogu pri dugotrajnoj terapiji izazvati povećanje parotidne žlijezde (25). Isti efekat je opisan i kod nekoliko pacijenata koji su primali antihipertenziv klonidin (26).

Bol. Antiepileptik primidone (Mysoline) može izazvati bol u gingivi (27), a jedan od znakova toksičnog djelovanja kardiotoničnih glikozida mo-

že biti bol u donjem dijelu lica, koja katkada slični na neuralgiju trigemina (3).

ZAKLJUČAK

Sistemna terapija može izazvati promjene u usnoj šupljini. Stomatolog treba, kad god je to moguće, utvrditi uzrok tih promjena i u dogovoru s liječnikom pacijenta prekinuti uzimanje lijeka koji je izazvao nepoželjno djelovanje. Ako nije moguće prekinuti terapiju potrebno je pacijenta uputiti na pravilnu higijenu usne šupljine i lokalno tretirati nastale promjene, kako bi se pacijentu olakšali neprijatni simptomi.

Literatura

1. LINČIR I. Nepoželjna djelovanja lijekova, koji se koriste u stomatološkoj praksi. *Acta stom Croat* 1987, 1,
2. GAYNOR HM. Drug induced changes in oral tissue. *J Conn Stat Dent Assoc* 1981; 55:112—116.
3. GAGE TW. Other cardiovascular drugs. U: HOLROYD SV, WYNN RL. *Clinical pharmacology and dental practice*. St. Louis: Mosby Co, 1983; 235—244.
4. SANDE MA, MANDELL GL. Antimicrobial agents. U: GOODMAN — GILMAN A. *Pharmacological basis of therapeutics*. New York: Mc Millan Publ. Comp, 1980.
5. REQUA — CLARK B, HOLROYD SV. Nonnarcotic analgesis. U: HOLROYD SV, WYNN RL. *Clinical pharmacology and dental practice*. St. Louis: Mosby Co, 1983; 111—127.
6. GILLBEESPY RO. Toxicity of Phenylbutazone. *Brit Med J* 1955; 2:202—205.
7. LAURENCE DR, BENNET PN. Klinička farmakologija. Zagreb: JUMENA, 1984.
8. LAWSON BF. Severe stomatitis associated with barbiturate ingestion. *J oral Med* 1969; 24:13—18.
9. HAY KD, MULLER HK, READE PC. Penicillamine induced mucocutaneous lesions with features of pemphigus. *Oral surg* 1978; 45:385—395.
10. BOTTEMLEY WK. Antineoplastic drugs. U: HOLROYD SV, WYNN RL. *Clinical pharmacology and dental practice*. St. Louis: Mosby Co, 1983. 218—222.
11. LASKIN JL. Oral hemorrhage after the use of quinidine. 1974; 88:137—139.
12. MARSDEN CD. Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet* 1977; 1:345—348.
13. SMITH JW, JOHNSON JE, CLUFF LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. An evaluation of penicillin allergy. *NW Engl J Med* 1966; 274:998-1001.
14. HUSTON MC. Clonidine hydrochloride: review of pharmacologic and clinical aspects. *Prog cardiovasc Dis* 1981; 23: 337—343.
15. — Primjena bigvanida u liječenju diabetesa u Jugoslaviji. *Bilten časopisa Pharmaca* 1979; 1:1—12.
16. HASSEL T, PAGE RC, LINDHE J. Histologic evidence for impaired growth control in diphenylhydantoin gingival overgrowth in man. *Arch Oral Biol* 1978; 23:381—386.
17. CIANCIO SG, YAFFE SJ, CATZ CC. Gingival hyperplasia and diphenylhydantoin. *J Periodontol* 1972; 43:411—413.
18. KALKWARF KL. Effect of oral contraceptive therapy on gingival inflammation in humans. *J Periodontol* 1978; 49: 560—563.
19. CATELLANI JE. Effect of oral contraceptive cycle on dry socket (localized alveolar osteitis). *J Am Dent Assoc* 1980; 101:177—780.
20. GROSSMAN ER, WALCHEK D, FREEDMAN H. Tetracyclines and permanent teeth: the relation between dose and tooth color. *Pediatrics* 1971; 47:567—569.

21. WITKOP CJ, WOLF RO. Hypoplasia intrinsic staining of enamel following tetracycline therapy JAMA 1963; 185: 1008—1009.
22. HYDE EJ, MUHLER JC. Pigmentation of teeth treated with stannous fluoride and association with caries incidence and oral hygiene. J Can Dent Assoc 1963; 29:514—520.
23. MUHLER JC. Stannous fluoride enamel pigmentation evidence of a caries arrestment. J Dent Child 1960; 27:157—161.
24. BHUSSRY BR. Toxic effects of larger doses of fluoride. U: Fluoride and human health. Geneva: WHO, 1970.
25. COHEN L, BANKS P. Salivary gland enlargement and phenylbutazone. Brit med J 1966; 1:1420—1422.
26. PELTINGER WA. Pharmacology of clonidine. J cardioavsc Pharmacol 1980; 2 (Suppl. 1): 821—826.
27. — Anticonvulsants. Accepted dental therapeutics. Chicago: Jour Am dent Assoc, 1979.

DRUG INDUCED CHANGES IN ORAL TISSUE

Summary

Side effects of drugs for systemic therapy may manifest themselves introrally. The adverse effects can be a part of expected pharmacological actions of drug, like xerostomia that occurs during the use of anticholinergics or the adverse drug reactions.

A side effect can be a toxic reaction, allergic reaction or interference with natural defense mechanisms.

Some commonly occurring changes in the tissues of the oral cavity are stomatitis, gingivitis, bleeding of the mucous membrane of the mouth, sensitivity of the tongue, gingival hyperplasia, taste disturbances, staining of the teeth, accelerated dental caries or salivary gland enlargement.

Key words: side effects, changes in the oral tissues