

Orálne prejavy farmakologickej liečby systémových ochorení

Beáta Bolerázská¹, Anna Birková²

¹I. stomatologická klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

²Ústav lekárskej a klinickej biochémie UPJŠ LF, Košice

V starnej populácii sa neustále zvyšuje aj počet predpísaných liekov na liečbu systémových ochorení. Počas farmakologickej terapie sa počíta najmä so žiadaným alebo terapeutickým účinkom lieku. S nárastom objemu farmakoterapie v populácii možno predpovedať, že výskyt nežiaducich účinkov vrátane tých orálnych sa bude tiež naďalej zvyšovať. Tieto prejavy sa môžu tiež zamieňať s nástupom nového ochorenia, čo spôsobí oddialenie kauzálnej liečby s možným vznikom závažných komplikácií. Identifikovaných bolo niekoľko chorôb, ktoré môžu pomôcť lekárovi určiť možný vzťah medzi príčinami a následkami konkrétneho lieku alebo skupiny liekov. Ich patogenéza zahŕňa zložité interakcie medzi príslušným liekom, inými liekmi, základnou chorobou pacienta, genetikou a faktormi životného prostredia. K najbežnejšie vyskytujúcim sa nežiaducim účinkom v ústnej dutine patrí xerostómia, porucha chuti, stomatitída, orálna lichenoidná reakcia, pigmentácia na tvrdom podnebí, hyperplázia gingívy, bulózne dermatózy a osteonekróza. Tieto orálne prejavy majú nepriaznivý vplyv na ústne zdravie a zvyšujú tiež riziko infekcie, bolesti, straty zubov a celkových zdravotných komplikácií.

Kľúčové slová: nežiaduce účinky liekov, orálne prejavy, systémová liečba.

Oral manifestations of pharmacological treatment of systemic diseases

In the aging population, the number of prescription drugs for the treatment of systemic diseases is also constantly increasing. In particular, the desired or therapeutic effect of the drug is expected during pharmacological therapy. As the volume of pharmacotherapy in the population increases, it can be predicted that the incidence of adverse reactions, including oral ones, will also continue to increase. These manifestations can also be confused with the onset of a new disease, which causes a delay in causal treatment with the possible emergence of serious complications. Several diseases have been identified that can help a physician determine the possible relationship between the causes and consequences of a particular drug or group of drugs. Their pathogenesis involves complex interactions between the drug in question, other drugs, the patient's underlying disease, genetics, and environmental factors. The most common side effects in the oral cavity include xerostomia, taste disturbance, stomatitis, oral lichenoid reaction, pigmentation in harsh climates, gingival hyperplasia, bullous dermatoses and osteonecrosis. These oral manifestations have an adverse effect on oral health and also increase the risk of infection, pain, tooth loss and general health complications.

Key words: adverse drug reactions, oral manifestations, systemic treatment.

Úvod

Lieky sa stali nevyhnutnou a nenahradiiteľnou súčasťou nášho každodenného života. Počas farmakologickej terapie sa počíta najmä so žiadaným alebo terapeutickým účinkom lieku. Okrem očakávajúceho pozitívneho pôsobenia môže nastať aj neželaná alebo nežia-

duca reakcia (ADRs, adverse drug reactions). Svetová zdravotnícka organizácia ju definuje ako neočakávanú a škodlivú reakciu, ktorá vznikla po podaní lieku v dávkach určených na profylaxiu, diagnostiku, terapiu alebo na ovplyvnenie fyziologických funkcií (1). Výskyt takýchto reakcií v ústnej dutine je pomerne

častý a môže mať rôznu klinickú manifestáciu. Z hľadiska orálnych prejavov sa prvé zmeny na sliznici ústnej dutiny zvyčajne manifestujú do niekoľkých týždňov alebo mesiacov po užití lieku. K najbežnejšie vyskytujúcim sa nežiaducim účinkom v ústnej dutine patrí xerostómia, porucha chuti, stomatitída, orálna

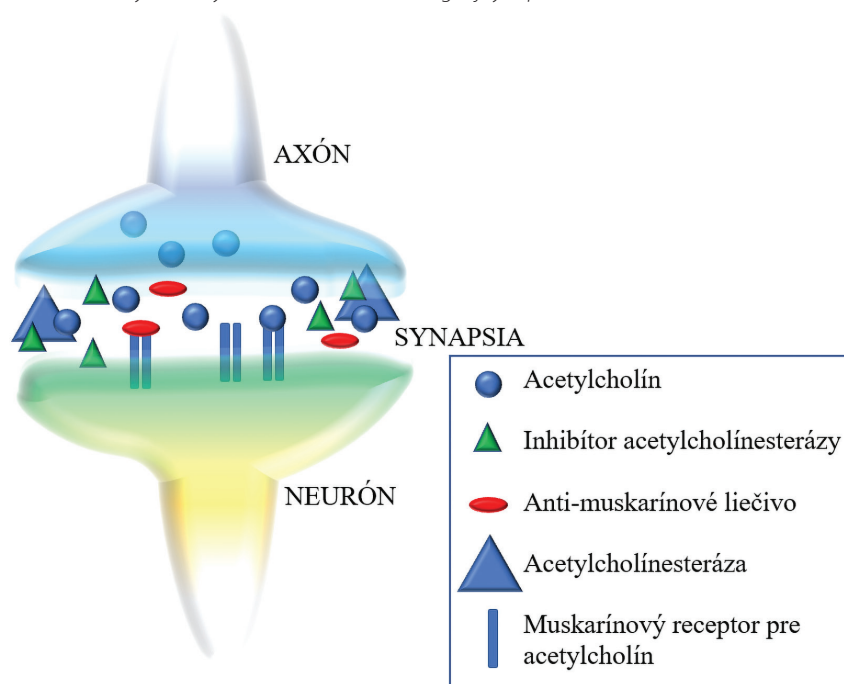
lichenoidná reakcia, pigmentácia na tvrdom podnebí, hyperplázia gingívy, bulózne dermatózy a osteonekróza. Prítomnosť a závažnosť ADRs závisí od rizikových faktorov na strane pacienta aj podávaných liekov. K rizikovým faktorom patrí pohlavie (častejšie ženy), vek (hlavne novorodenci a starší ľudia), prítomné základné ochorenie (hlavne pacienti s ochorením pečene a zlyhaním obličiek) a genetika (rozdiely v metabolizujúcich enzýmoch môžu vysvetľovať variabilitu reakcií). K liekovým faktorom patrí spôsob podania (častejšie pri lokálnom a intramuskulárnom podaní), trvanie podávania, dávka a zmeny v metabolizme. Zastavenie podávania lieku zvyčajne vedie k úprave stavu (2).

V tomto prehľade sa podrobnejšie venujeme najčastejšie sa vyskytujúcim a najzávažnejším nežiaducim účinkom systémovej farmakologickej liečby s prejavmi v ústnej dutine, pričom v tabuľke 2 na záver ich sumarizujeme rozdelené podľa lokalizácie, a to na nežiaduce účinky – na tvorbu slín a slinné žľazy, na tvrdé tkanivo, na mäkké tkanivo a nešpecifické účinky.

Xerostómia

Xerostómia pomenúva subjektívny pocit sucha v ústach, až objektívne verifikovaný pokles v prietoku slín nazývame hyposalivácia. Dysfunkcia slinných žliaz vedie k zníženej ochrane intraorálnych tkanív pred infekciami a poraneniami, zmenám žuvacích schopností, chuti a prehĺtania, poruchám reči a nosenia zubných náhrad, čo významne ovplyvňuje kvalitu života pacientov (3, 4). Sucho v ústach má veľa možných príčin, avšak všeobecne sa považuje za najčastejšie vyvolaný nežiaduci účinok liečiv. Literárne uvádzaných vyše 500

Obr. 1. Farmakodynamický účinok lieku na cholinergnej synapsii (36)



liekov, ktoré môžu byť priamo zodpovedné alebo spoluzodpovedné za vznik xerostómie, súvisí pravdepodobne s rôznymi prirodzenými sa vyskytujúcimi receptormi (napr. $\alpha 1A$, $\beta 1$, $M3$, $H2$) pre endogénne látky v slinných žľazách. Fyziologickú funkciu slinných žliaz, ktorá spočíva v produkcii veľkého množstva slín s nízkou koncentráciou bielkovín, zabezpečuje predovšetkým parasymptická acetylcholinergická neurotransmisia. Cholinergické receptory tvorí 5 subtypov receptorov ($M1$ – $M5$). Do slinných (aj slzných) žliaz sprostredkúva parasymptickú cholinergickú neurotransmisiiu subtyp muskarínového receptora $M3$ ($M3R$) (5). Blokovaním neurotransmitera acetylcholínu na synapsiách v centrálnom aj periférnom nervovom systéme sa uplatňuje hlavný mechanizmus účinku liekov s anticholinergickým efektom (obrázok 1).

Užívanie liekov s anticholinergickým účinkom je celosvetovo a aj v našom zdravotnom systéme mimoriadne rozšírené, pričom tento účinok je prevažne nežiaducim účinkom daného lieku. Okrem suchosti v ústach bývajú v rôznej miere vyjadrené aj príznaky ako zápcha, retencia moču, poruchy videnia a pod. Viaceré štúdie verifikovali nepriaznivý dopad na kognitívne funkcie a zvýšenie rizika demencie (6). Liečivá s týmto účinkom sa používajú napríklad pri liečbe respiračných ochorení (astma, CHOBPCH), Parkinsonovej chorobe, kardiovaskulárnych, urologických a psychiatrických ochoreniach (depresia, schizofrénia) a aj pri alergiách. Rizikovou skupinou kumulácie týchto liekov sú starší dospelí, a to z viacerých príčin. Ochorenia, ktoré si vyžadujú liečbu anticholinergickými liekmi, sa vyskytujú s vyššou pravdepodobnosťou

Tab. 1. Diferenciálne znaky medzi orálnym lichen planus (OLP) a orálnymi lichenoidnými léziami (OLL) (37)

	Orálny lichen planus (OLP)	Orálne lichenoidné lézie (OLL)
Klinické príznaky	Zvyčajne bilaterálny a symetrický nález Lokalizácia na sliznici líc a jazyka Idiopatický Biele strie (Wickhamove strie) v rôznej manifestácii ako retikulárne, papulárne, erozívne, erytematózne, bulózne	Zvyčajne unilaterálne Lokalizácia rôznejšia, na gingíve, perách, podnebí, ale aj na miestach typických pre lichen Súvisí so spúšťacími faktormi Prevažne podobajúce sa klinickej manifestácii lichenu
Histo-patologický nález	Zmiešaný subepiteliálny infiltrát Nepresahuje lamina propria Zvýšený počet granulovaných mastocytov v oblasti degenerácie bazálnej membrány Zvýšená vaskularita Zvýšená hrúbka PAS pozitívnej bazálnej membrány	Lymfocytový infiltrát Difúzna a hlboká distribúcia v lamina propria a superficialis submucosa Lokálna parakeratóza, lokálne prerušenie granulovanej vrstvy Bez takýchto zmien Bez takýchto zmien Bez takýchto zmien
Miera malígnej transformácie	0–2 %	~ 2,7 %

Tab. 2. Orofaciálne vedľajšie účinky liekov (24)

Nežiaduci účinok	Liečivá	Mechanizmus účinku
Prejavy na slinách a slinných žľazách		
Xerostómia	Anticholinergiká, Antihistaminiká Antihypertenzíva, Antidepresíva Diuretiká	Sympatomimetický účinok Diuretický účinok (dehydratácia) Vazokonstrikcia Poškodenie slinných žliaz
Sialorrhea	Pilocarpín, Cevimelín Fyzostigmin, Ťažké kovy	Parasympatomimetický (cholinergický účinok)
Zväčšenie slinných žliaz	Rádiojód, Chlórhexidín Klozapín	Hypersenzitívna reakcia Opuch (spazmus)
Prejavy na mäkkých tkanivách		
Lichenoidná reakcia	Antihypertenzíva (betablokátory, ACEI), Antiepileptiká, Antimalariká, NSAID	Oneskorená hypersenzitívna reakcia
Erythema multiforme	NSAID, Antibiotiká, Sulfónamidy	Hypersenzitívna reakcia (imunokomplexy)
Pemphigus	Penicilamín ACEI (captopril, enalapril)	Autoimunitný (protilátky proti stratum spinosum)
Pemphigoid	Sulfónamidy, Penicilín, Furosemid, Captopril, Penicilamín, NSAID	Autoimunitný (protilátky proti stratum basale)
SLE	Hydralazín, Prokaínamid	Autoimunitný (prostredníctvom imunokomplexov)
Fixná lieková erupcia	Naproxen, Kotrimoxazol Barbituráty, Indometacín Salicyláty, Sulfónamidy	Oneskorený typ hypersenzitivity
Angioedém	Antihypertenzíva (ACEI) Penicilín, Barbituráty	Alergia Hypersenzitívna reakcia sprostredkovaná zápalovými cytokínmi (serotonín, histamín, kiníny)
Pigmentácia sliznice	Cytotoxické látky (busulfán) Chlórpromazín, Klofazimín	Stimulácia aktivity melanocytov Ukladanie liekových metabolitov v sliznici
Hyperplázia gingívy	Imunosupresíva (cyklosporín) Antihypertenzíva (blokátory Ca kanálov), Antikonvulzíva	Znížená aktivita matrixovej metaloproteinázy a zlyhanie aktivity kolagenázy Porucha regulácie cytokínov a rastového faktora
Prejavy na tvrdých tkanivách		
ONJ podmienená liekmi	Bisfosfonáty Antiangiogénne látky	Znížené odbúravanie kosti inhibíciou osteoklastov Strata krvného zásobenia kosti
Zubný kaz	Antimykotiká, Antibiotiká Antiepileptiká, Antipsychotiká	Zníženie pH
Suché lôžko	Perorálna antikoncepcia	Vazokonstrikcia, Vplyv na fibrinolýzu
Zafarbenie zubov	Vnútorne: TTC Vonkajšie: chlórhexidín	Vnútorne: vplyv na vývojové štádium zuba Vonkajšie: pigmenty na vonkajšom povrchu zuba
Nešpecifické prejavy		
Porucha chuti	Antidiabetiká, Antihypertenzíva Antityreoidálne látky, Chlórhexidín, Opiáty Antibiotiká	Priamy účinok na chuťové receptory Uplatnenie liekov alebo ich metabolitov v sline Sekundárna hyposalivácia
Halitóza	Izosorbiddinitrát, Cytotoxické látky Amylnitrát, Disulfiram, Paraldehyd, Chlórhydrát	Sucho v ústach Metabolity
Poruchy pohybu	Antagonisty dopamínu Antiemetiká, Antidepresíva Fenotiazín, Anxiolytiká Metoklopramid	Špecifický podľa liečiva
Infekcia	Kortikosteroidy, Cytotoxické látky, Antibiotiká Imunosupresíva, Antireumatiká	Zmeny v normálnej ústnej mikróflóre

u starších dospelých (inkontinencia moču, CHOBPCH), tí sú častejšie polymedikovaní (najmä antihypertenzívami, antidepresívami, antipsychotikami, antihistaminikami) a súčasne aj ich zraniteľnosť voči anticholinergickým účinkom je vyššia z dôvodu vekom podmienenej zvýšenej priepustnosti hematoencefalickej bariéry a tiež zníženej tvorby acetylcholínu v tele (7). Sumáciou týchto faktorov sa teda najmä starší dospelí stávajú rizikovou skupinou pre manifestáciu anticholinergických nežiaducich účinkov liečiv. Starostlivosť o cel-

kové aj o orálne zdravie by mala preto zahŕňať tiež obmedzenie zbytočného užívania liekov s anticholinergickým účinkom a monitoring celkovej anticholinergickej záťaže.

Orálne lichenoidné reakcie

Orálne lichenoidné reakcie (OLRs), tiež nazývané orálne lichenoidné lézie (OLLs) pomenúvajú také nálezy v ústnej dutine, ktoré sú klinicky aj histologicky podobné lichen planus, rozdiel spočíva v ich spojitosti s iniciálnymi faktormi. Zatiaľ čo orálny lichen pla-

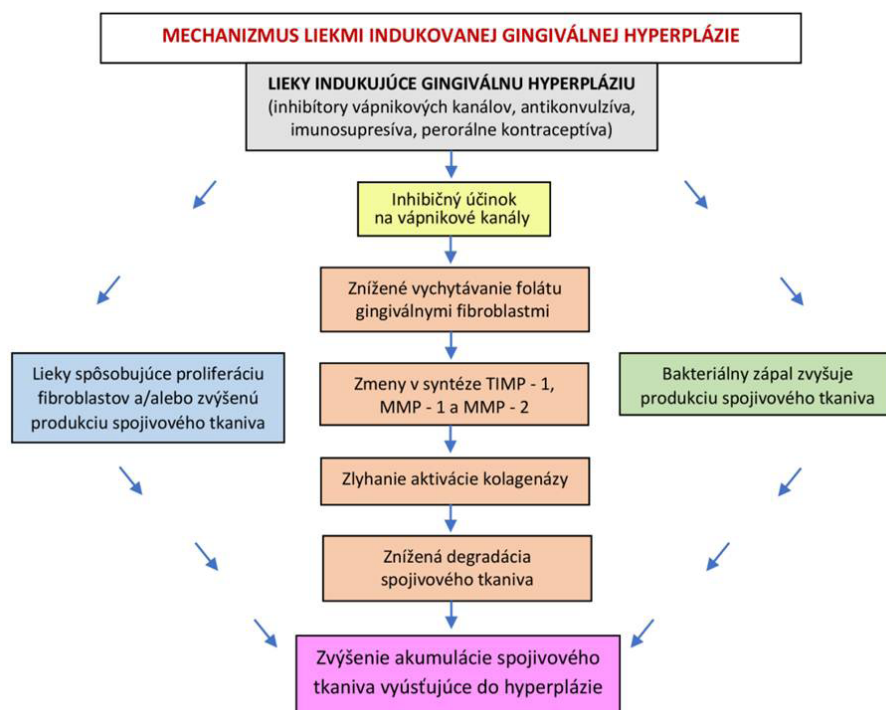
nus (OLP) sa všeobecne považuje za ochorenie s doteraz jednoznačne nezistenou etiológiou (idiopatické), v prípade OLRs/OLLs sú spúšťačie faktory známe a patria k nim napríklad dentálne materiály použité v ústnej dutine, lieky, chronické GvH a iné nešpecifické faktory (8). Presná patogenéza v prípade vzniku liekmi indukovanej orálnej lichenoidnej lézie nie je úplne objasnená. Predpokladá sa, že primárnym faktorom môžu byť rôzne spôsoby prezentácie antigénu dendritickými bunkami (9). Jedným z mechanizmov, akým k vzniku

liekmi indukovanej lichenoidnej reakcie dochádza, môže byť aktivácia CD8+ T-buniek molekulou liečiva exprimovanou bazálnymi keratinocyty v spojení s molekulami MHC triedy I. Takto aktivované cytotoxické CD8+ T-bunky môžu spustiť nekrózu alebo apoptózu keratinocytov prostredníctvom signálnych cytotoxických dráh Fas-FasL, granulyzín alebo perforín/granzym (10, 11, 12).

Odlíšenie OLP a OLR sa považuje za mimoriadne dôležité, pretože ich liečba je úplne odlišná napriek klinickej a histopatologickej podobnosti a tiež preto, že na základe viacerých doterajších zistení sa pri OLL predpokladá o čosi vyššia pravdepodobnosť malígnej transformácie (13). V praxi sú orálne lichenoidné reakcie vyvolané liekmi klinicky nerozoznatelné od orálnej formy lichen planus (14). Prejavujú sa bielymi striami, papulami, plakom, erytémom, eróziami, ulceráciami a výraznou bolesťou v ústach. Môžu sa vyskytovať aj na miestach, ktoré sú pre OLP atypické, ako je podnebie alebo pery. Na rozdiel od OLP majú lichenoidné lézie vyvolané liekmi tendenciu byť jednostranné. Charakteristické znaky OLP a OLL sumarizuje tabuľka 1.

Interval medzi prvým užitím lieku a vývojom OLR je variabilný, môže byť v rozmedzí niekoľkých týždňov až mesiacov, v priemere sú to 2–3 mesiace. Z toho dôvodu časová súvislosť medzi začiatkom príčinnej farmakologickej liečby a nástupom lézií nemusí byť hneď zjavná (15). Dôležité je odobrať dôkladnú anamnézu užívania liekov (aj zmeny dávkovania) počas predchádzajúcich 12–24 mesiacov. Vo väčšine prípadov sa však lieková príčina zistí retrospektívne, a to po vysadení lieku a následnej remisii lézií. S orálnou lichenoidnou reakciou sú spojené predovšetkým dve skupiny liekov: NSAIDs a antihypertenzíva (betablokátory, ACEI a diuretiká, najmä hydrochlorotiazid). K ďalším patria: perorálne antidiabetiká, antimykotiká, antikonvulzíva, imunomodulačné lieky, alopurinol a lítium. V mnohých klinických situáciách sú tieto lieky užívané kombinovane, na základe čoho môžeme uvažovať o ich synergickom účinku, ktorý sa uplatňuje napríklad pri Grispanovom syndróme, pri ktorom je OLP spájané s diabetom a arteriálnou hypertenziou. Na základe rastúcej spotreby liekov sa v súčasnosti akceptuje, že s ňou porastie aj prevalencia orálnych

Obr. 2. Mechanizmus liekmi indukovanej gingiválnej hyperplázie (38)



lichenoidných reakcií pripisovaných liekom (16). Diagnostiku navyše sťažuje aj skutočnosť, že niektoré lichenoidné lézie môžu byť dlho asymptomatické, a ak sa stanú symptomatickými až o niekoľko rokov neskôr, na zisťovanie vzťahu medzi užívaním liekov a vývojom OLL je potrebné vylúčenie prítomnosti lézie v ústnej dutine pred podaním lieku, čo môže byť samozrejme ťažké.

Gingiválna hyperplázia

Gingiválna hyperplázia (tiež gingiválna fibromatóza) všeobecne pomenúva patologický difúzný alebo lokálny rast okrajovej a pripojenej gingívy alebo medzizubných papíl (17). Nadmerný rast ďasien má vážny vplyv na celý dento-alveolárny aparát, pretože v jeho dôsledku obmedzená hygiena podnecuje zápalovú reakciu, ktorá môže zhoršiť stav parodontu a viesť až k strate zuba. Súčasne dochádza k rečovej, žuvacej aj estetickej alterácii.

Zdokumentovaných bolo už veľa príčin tohto stavu a na základe nich je gingiválna hyperplázia klasifikovaná ako zápalom indukovaná, spojená so systémovými ochoreniami, liekmi indukovaná a neoplastická. Z nich práve liekmi indukovaná býva najzávažnejšia. K najbežnejším skupinám vyvolávajúcich liekov patria: blokátory kalciových kanálov (diltiazem, nifedipín, amlodipín, felodipín, nisoldipín, ve-

rapamil), antikonvulzíva (fenytoín, valproát sodný, fenobarbitón, vigabatrin, primidón, etosuximid) a imunosupresíva (takrolimus, sirolimus, cyklosporín) a perorálne kontraceptíva (18).

Napriek tomu, že u pacientov existujú veľmi podobné podmienky týkajúce sa dávkovania prírodných liekov a prítomnosti zubného plaku, nie u každého sa hyperplázia gingívy vyvinie. K rizikovým skupinám patria pacienti so zlou ústnou hygienou, mužského pohlavia (riziko 3-krát vyššie ako u ženského pohlavia), s nižším vekom (inverzná korelácia, citlivejšie sú deti, adolescenti aj mladí dospelí) a pravdepodobne aj s genetickou predispozíciou. Zvýšená senzitivita pacientov k liekmi indukovanej gingiválnej hyperplázii sa pripisuje biologickým rozdielom medzi ľuďmi, a to konkrétne existencii rôznych podskupín gingiválnych fibroblastov, ich metabolismu a ich interakcií s rôznymi faktormi, ako napríklad s rastovými faktormi a hormónmi (19, 20).

Zjednocujúca hypotéza, ktorá v súčasnosti vysvetľuje biochemický mechanizmus vzniku liekmi indukovanej gingiválnej hyperplázie (obrázok 2), začína inhibíciou katiónových kanálov týmito skupinami liekov. Od tohto aktívneho transportu katiónovými kanálmi je závislá absorpcia folátov v gingiválnych fibroblastoch. Sekundárnym účinkom poklesu

koncentrácie bunkového folátu dochádza k zmenám v metabolizme metaloproteináz (MMPs), ktoré sú nevyhnutné na konverziu neaktívnej kolagenázy na aktívnu formu. Zlyhaním aktivácie kolagenáz dochádza k narušeniu degradácie kolagénu a prebytočného spojivového tkaniva (aj vytvoreného indukciou zápalom). Nahromadený kolagén a zložky extracelulárnej matrix sa považujú za látky spôsobujúce hyperpláziu ďasien. Prírastok ďasien je spravidla multifaktoriálny (19, 21, 22). Bakteriálny plak je významným podieľajúcim sa faktorom a závažnosť nadmerného rastu ďasien je často priamo úmerná stupňu tvorby plakov a zápalu vyvolaného plakmi.

Klinický a histologický nález sa líši v závislosti od druhu medikamentózneho terapie. Napríklad hyperplastické lézie zapríčinené užívaním fenytoínu sú vysoko fibrotické v porovnaní s léziami v dôsledku liečby cyklosporínom, ktoré vykazujú len malé fibrotické zmeny a dominuje zápalový infiltrát. Gingiválna hyperplázia spôsobená blokádami kalciových kanálov je najčastejšie difúzna, generalizovaná a nodulárna s fibrotickou konzistenciou (23). Fenytoín, cyklosporín a nifedipín sú najbežnejšou príčinou nadmerného rastu ďasien, pričom fenytoín má zo všetkých najvyššiu prevlenciu. Odhaduje sa, že zväčšenie ďasien má až 50 % dospelých liečených fenytoínom, 30 % liečených cyklosporínom a 20 % liečených nifedipínom. Ak užívatelia cyklosporínu podstúpili súčasne aj transplantáciu obličky, bol zaznamenaný výskyt gingiválnej hyperplázie až u 100 % pacientov (24, 25). Multifaktoriálny vznik tohto nežiaduceho účinku potvrdzuje aj efektívnosť nechirurgickej liečby, ktorá spočíva v eliminácii baktérií, teda v dôslednej orálnej hygie, a dokáže znížiť veľkosť lézií až o 40 %. Vo väčšine prípadov príčinnú medikamentóznú liečbu nie je možné meniť, a tak zvyšných 60 % je liečených chirurgicky. Ďalším pokračovaním kauzálnej terapie dochádza často k recidíve, ktorá si neraz vyžaduje opätovný chirurgický výkon.

Osteonekróza čeľuste a sánky

Osteonekróza čeľuste a sánky je veľmi vážnou, našťastie zriedkavou komplikáciou užívania bisfosfonátov (BP), antiresorpčných (denosumab), antiangiogénnych a imunomodulačných liekov, ktoré spolu s ďalšími fak-

tormi, najmä chirurgickými výkonmi v ústnej dutine, zlou ústnou hygienou a zníženou obranyschopnosťou organizmu, prispievajú k jej vzniku a priebehu. Keďže nejde o nežiaduci účinok len donedávna uvádzaných bisfosfonátov, bol názov bisfosfonátmi podmienená osteonekróza čeľuste a sánky (BRONJ, Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw) relatívne nedávno zmenený Asociáciou amerických maxilofaciálnych chirurgov (2014) na liekmi podmienenú osteonekrózu čeľuste a sánky (MRONJ, Medication-related osteonecrosis of the jaw) (26). Spektrum príčinných a s touto komplikáciou súvisiacich liekov stále rastie. Prioritnými ochoreniami liečenými pomocou vyššie uvedených skupín liečiv sú osteoporóza, nádorové ochorenia a kostné problémy, ktoré zahŕňajú kostné metastázy, solídne nádory a lytické kostné lézie typické pre mnohopočetný myelóm.

Čeľusť a sánka sú svojou jedinečnou anatomicou polohou a histologickou štruktúrou, ktoré sa nedajú nájsť v iných kostiach tela, priam predisponované k vzniku bakteriálnej infekcie. Táto skutočnosť vysvetľuje, prečo sú invazívne stomatologické výkony (napr. extrakcia zubov, zavedenie implantátov) najbežnejšími rizikovými faktormi MRONJ (27, 28), ale podnietiť vznik môže aj tlak zubnej náhrady. K vzniku osteonekrózy vedie až v 52–61 % prípadov extrakcia zubov. Veľká väčšina prípadov (> 90 %) sa vyskytuje u pacientov s rakovinou. Osteonekróza postihuje v 73 % prípadoch sánku, v 22,5 % čeľusť a v 4,5 % postihuje obe, čeľusť a sánku súčasne (29). Sánka má v porovnaní s inými kosťami v ľudskom tele vyššiu rýchlosť remodelácie, preto je viac ovplyvnená účinkami týchto liekov.

Prioritným účinkom týchto liečiv je potlačenie resorpcie kostí a aj celkového kostného obratu, pri inhibítoroch angiogenézy je to potlačenie rastu krvných ciev zásobujúcich nádor. Bisfosfonát sa viaže na minerálnu zložku kosti a znižuje aktivitu enzýmov (t. j. farnesyl-pyrophosphát syntáza a geranylgeranyl pyrophosphát syntáza) zodpovedných za tvorbu kostí, inhibuje diferenciáciu a funkciu osteoklastov (30). Denosumab je monoklonálna protilátka, viaže sa na ligand receptora aktivátora jadrového faktora κ B (RANKL), čím bráni interakcii s RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B) (31), inhibuje diferenciáciu

a aktiváciu osteoklastov, znižuje resorpciu kostí, zlepšuje kostnú densitu. Nadmerná inhibícia remodelácie kostí antiresorpčnými liekmi má za následok zníženú aktivitu osteoklastov, čo znemožňuje dostatočné hojenie extrakčného lôžka. Inhibitory angiogenézy interferujú s tvorbou krvných ciev zásahom do signálnej kaskády angiogenézy. Inhibíciou tvorby nových krvných ciev v nádore sa znižuje prívod krvi do nádoru a tento nádor môže prestať rásť alebo sa dokonca zmenšovať (32).

Kľúčovú úlohu v procese vzniku MRONJ podľa posledných výskumov zohráva zápalová odpoveď spôsobená infekciou alebo ako následok hojenia rany po chirurgickom výkone, napr. extrakcii zubov. Táto zápalová odpoveď vedie k lokálnemu poklesu pH, čo spôsobí v danom mieste zvýšené uvoľňovanie liečiva (bisfosfonátov) viazaného v kostiach, a lokálnemu nárastu jeho hladiny až k toxickým hodnotám, ktoré ovplyvňujú osteoklasty a aj okolité bunky – osteoblasty, fibroblasty, endoteliálne bunky, mezenchymálne kmeňové bunky. Následkom môže byť až vznik osteonekrózy. Pod vplyvom tejto liečby nedokáže potom kostné tkanivo adekvátne reagovať na zápalom indukovanú osteoresorpciu. Baktérie podporujú resorpciu kostí stimuláciou tvorby miestnych cytokínov a tým tiež prispievajú k nekróze kostí. Hlavným histopatologickým nálezom pri ONJ je chronická osteomyelitída sprevádzaná osteonekrózou (33).

Riziko osteonekrózy v prípade liečby perorálnymi bisfosfonátmi sa udáva 0,5 %, riziko osteonekrózy po extrakcii zubov sa po intravenózne liečbe bisfosfonátmi udáva v rozmedzí od 1,6 do 14,8 % (34). Všeobecne sa akceptuje nízke absolútne riziko pre vznik tejto komplikácie a ďaleko prevyšujúci prínos antiresorpčnej liečby oproti potenciálnemu riziku vzniku MRONJ. Napriek tomu by osteoporotickí a onkologickí pacienti mali byť poučení o riziku vzniku tejto komplikácie, u pacientov trpiacich rakovinou by sa mala pred každou intravenóznou terapiou vyšetriť sliznica ústnej dutiny a stav zubov. Nevyhnutné stomatologické výkony sa odporúča vykonávať s antibiomatickou profylaxiou. V prípade vzniku tejto komplikácie je na lekárovi, aby zvážil ďalší potenciálny prínos pokračovania v liečbe oproti progresii nežiaducich účinkov a podľa toho sa

rozhodol, či v liečbe pokračovať, alebo liečbu radšej ukončiť (35). Veľkú väčšinu pacientov s MRONJ možno liečiť konzervatívnym spôsobom, t. j. optimálna ústna hygiena, pravidelná profesionálna zubná starostlivosť, odstránenie aktívneho dentálneho a periodontálneho ochorenia, lokálne výplachy a systémová antibiotická liečba. V pokročilom štádiu ochorenia sú indikované chirurgické výkony s osteotómiou postihnutej oblasti.

Záver

V staršiej populácii sa neustále zvyšuje počet predpísaných liekov na liečbu systémových ochorení, čo vedie aj k častejšiemu výskytu orálnych nežiaducich účinkov. Tieto prejavy sa môžu tiež zamieňať s nástupom nového ochorenia, čo spôsobí oddialenie kausalnej liečby s možným vznikom závažných komplikácií. Súčasťou každého stomatologického vyšetrenia pacienta by preto malo byť

aj zistenie liekovej anamnézy a úvaha o možnej súvislosti medzi užívanými medikamentami a prejavmi v ústnej dutine. Pre správnu diagnostiku týchto nežiaducich prejavov je okrem podrobnej anamnézy a klinického vyšetrenia potrebná aj efektívna spolupráca s inými lekáarskymi odborníkmi.

Spracované s podporou grantu

VEGA 1/0559/18.

LITERATÚRA

1. Edwards D, Boritz E, Cowen EW, Brown RS. Erythema multiforme major following treatment with infliximab. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013; 115: e36–e40.
2. Yuan A, Woo SB. Adverse Drug Events in the Oral Cavity. *Dermatol Clin.* 2020; 38(4): 523–533.
3. Choi JH, Kim MJ, Kho HS. Oral Health-Related Quality of Life and Associated Factors in Patients with Xerostomia. *Int J Dent Hyg.* 2021 doi: 10.1111/idh.12528. Epub ahead of print.
4. Atif S, Syed SA, Sherazi UR, Rana S. Determining the relationship among stress, xerostomia, salivary flow rate, and the quality of life of undergraduate dental students. *J Taibah Univ Med Sci.* 2020; 16(1): 9–15.
5. Agha-Hosseini F, Moosavi MS, Mirzaei-Dizgah I, Samami M. Muscarinic cholinergic receptors in minor salivary gland tissues of patients with oral lichen planus: A case-control study. *J Oral Pathol Med.* 2020; 49(8): 816–821.
6. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis.* 2003; 9(4): 165–176.
7. López-Álvarez J, Sevilla-Llewellyn-Jones J, Agüera-Ortiz L. Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology. *Front Neurosci.* 2019; 13: 1309.
8. Van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; A critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009; 14: E310–E314.
9. Ferrisse TM, de Oliveira AB, Palação MP, da Silveira HA, Masucato EMS, de Almeida LY, Léon JE, Bufalino A. Immunohistochemical evaluation of Langerhans cells in oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *Arch Oral Biol.* 2021; 124: 105027.
10. Sontheimer RD. Lichenoid tissue reaction/interface dermatitis: clinical and histological perspectives. *J Invest Dermatol.* 2009; 129(5): 1088–1099.
11. Lage D, Pimentel VN, Soares TC, Souza EM, Metzke K, Cintra ML. Perforin and granzyme B expression in oral and cutaneous lichen planus 1 a comparative study. *J Cutan Pathol.* 2011; 38(12): 973–978.
12. Lage D, Juliano PB, Metzke K, de Souza EM, Cintra ML. Lichen planus and lichenoid drug-induced eruption: a histological and immunohistochemical study. *Int J Dermatol.* 2012; 51(10): 1199–1205.
13. Van der Meij EH, Mast H, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol.* 2007; 43: 742–748.
14. Chiang CP, Yu-Fong Chang J, Wang YP, Wu YH, Lu SY, Sun A. Oral lichen planus – Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc.* 2018; 117(9): 756–765.
15. Serrano-Sanchez P, Bagan JV, Soriano J, Sarrion G. Drug induced oral lichenoid reactions – A literature review. *J Clin Exp Dent.* 2010; 2: e71–e75.
16. Khammissa RAG, Chandran R, Masilana A, Lemmer J, Feller L. Adverse Immunologically Mediated Oral Mucosal Reactions to Systemic Medication: Lichenoid Tissue Reaction/Interface Dermatitis-Stomatitis, Autoimmune Vesiculobullous Disease, and IgE-Dependent and Immune Complex Reactions. *J Immunol Res.* 2018; 2018: 7645465.
17. Gawron K, Łazarz-Bartyzel K, Potempa J, Chomyszyn-Gajewska M. Gingival fibromatosis: Clinical, molecular and therapeutic issues. *Orphanet J. Rare Dis.* 2016; 11: 9.
18. Jayakaran TG. The effect of drugs in the oral cavity – A review. *J Pharm Sci Res.* 2014; 6: 89–96.
19. Dongari-Bagtzoglou A. Informational paper: Drug-associated gingival enlargement. *J. Periodontol.* 2004; 75: 1424–1431.
20. Mott ML, Bencivenni D, Cohen RE. Drug-induced gingival enlargement: An overview. *Compend. Contin. Educ. Dent.* 2013; 34: 330–336.
21. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 2000; 27(4): 217–223.
22. Vincent-Bugnas S, Borsa L, Gruss A, Lupi L. Prioritization of predisposing factors of gingival hyperplasia during orthodontic treatment: the role of amount of biofilm. *BMC Oral Health.* 2021; 21(1): 84.
23. Yuan A, Woo SB. Adverse drug events in the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; 119(1): 35–47.
24. Bakhtiari S, Sehatpour M, Mortazavi H, Bakhshi M. Orofacial manifestations of adverse drug reactions: a review study. *Clujul Med.* 2018; 91(1): 27–36.
25. Hatahira H, Abe J, Hane Y et al. Drug-induced gingival hyperplasia: A retrospective study using spontaneous reporting system databases. *J. Pharm. Health Care Sci.* 2017; 3: 1–11.
26. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw–2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72(10): 1938–1956.
27. Khan AA, Morrison A, Hanley DA et al. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015; 30(1): 3–23.
28. Miranda M, Gianfreda F, Raffone C, Antonacci D, Pistilli V, Bollero P. The Role of Platelet-Rich Fibrin (PRF) in the Prevention of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Biomed Res Int.* 2021: 4948139.
29. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012; 23: 1341–1347.
30. Savino S, Toscano A, Purgatorio R, Profilo E, Laghezza A, Tortorella P, Angelelli M, Cellamare S, Scala R, Tricarico D, Marobbio CMT, Perna F, Vitale P, Agamennone M, Dimiccoli V, Tolomeo A, Scilimati A. Novel bisphosphonates with anti-resorptive effect in bone mineralization and osteoclastogenesis. *Eur J Med Chem.* 2018; 158: 184–200.
31. de Oliveira CC, Brizeno LA, de Sousa FB, Mota MR, Alves AP. Osteonecrosis of the jaw induced by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (Denosumab) – Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016; 21(4): e431–e439.
32. Khan AA, Morrison A, Kendler DL et al. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom.* 2017; 20(1): 8–24.
33. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab.* 2017; 35(1): 6–19.
34. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41: 1397.
35. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019; 127(2): 117–135.
36. Pasqualetti G, Tognini S, Calsolaro V, Polini A, Monzani F. Potential drug-drug interactions in Alzheimer patients with behavioral symptoms. *Clin Interv Aging.* 2015; 10: 1457–1466.
37. Kamath VV, Setlur K, Yerlaguddu K. Oral lichenoid lesions – a review and update. *Indian J Dermatol.* 2015; 60(1): 102.
38. Brown RS, Arany PR. Mechanism of drug-induced gingival overgrowth revisited: a unifying hypothesis. *Oral Dis.* 2015; 21(1): e51–e61.