

Гайсина Е.Ф., Изможерова Н.В., Мандра Е.В.

Побочные реакции в полости рта, индуцированные приемом лекарственных препаратов, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Екатеринбург

Gaisina E.F., Izmozherova N.V., Mandra E.V.

Adverse reactions to the path of the mouth, induced by reception of medicinal preparations used in cardiovascular diseases

Резюме

Практикующему стоматологу необходимо уделять большое внимание влиянию фармакологических препаратов при диагностике заболеваний полости рта. Эффективное решение этой задачи базируется на использовании международного опыта в Российском медицинском сообществе. В данной работе представлен литературный обзор, который основывается на данных, представленных в базах PubMed и E-library на 01.09.2018 г. и выдвигает на первый план наиболее распространенные и активно проявляющиеся побочные реакции в челюстно-лицевой области, связанные с приемом препаратов, действующих на сердечно-сосудистую систему. К данной группе лекарственных средств относятся: блокаторы β -адренергических рецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы Ca-каналов, активаторы АТФ-зависимых калиевых каналов, $\alpha 2$ -адреномиметики, антагонистами рецепторов ангиотензина II и диуретики. Медикаменты могут стать причиной заболеваний слюнных желез, язвообразования в полости рта, лихеноидных и пемфигоподобных реакций, пигментации слизистой, орального кандидоза изменения вкуса, глоссопироза, гиперплазии десен, и даже, ангионевротического отека. Наиболее распространенной побочной реакцией по результатам поиска является лекарственно индуцированная ксеростомия.

Ключевые слова: побочные реакции, полость рта, сердечно-сосудистые заболевания

Summary

Practicing dentists need to pay great attention to the influence of pharmacological drugs in the diagnosis of oral diseases. An effective solution to this problem is based on the use of international experience in the Russian medical community. In this paper, a literature review is presented that is based on the data presented in the PubMed and E-library databases as of 01.09.2018 and highlights the most common and actively manifested side-effects in the maxillofacial area associated with taking medications acting on the cardiovascular system. This group of drugs includes: β -adrenergic receptor blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca-channel blockers, ATP-dependent potassium channel activators, $\alpha 2$ -adrenomimetics, angiotensin II receptor antagonists, and diuretics. Medicines can cause diseases of the salivary glands, ulceration in the oral cavity, lichenoid and pemphigoid-like reactions, mucosal pigmentation, oral candidiasis, taste changes, glossopyrosis, gingival hyperplasia, and even angioedema. The most common adverse reaction from the search results is a drug-induced xerostomia.

Key words: adverse reactions, oral cavity, cardiovascular diseases

Введение

В настоящее время снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний – ключевая стратегическая задача Российского здравоохранения. Эффективное решение этой задачи предполагает широкое участие профессионального медицинского сообщества. Важная роль, также, принадлежит использованию международного опыта в сфере диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Существует большое

количество лекарственных препаратов, для лечения и профилактики данной группы заболеваний. Основными являются: блокаторы β -адренергических рецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы Ca-каналов и активаторы АТФ-зависимых калиевых каналов. Также при лечении сердечно-сосудистых заболеваний используются $\alpha 2$ -адреномиметики, антагонистами рецепторов ангиотензина II и диуретики. Все эти препараты не обладают высокой селективно-

стью действия, с чем связано большое количество побочных реакций, в том числе и в полости рта.

Данный литературный обзор базируется на данных, представленных в базах PubMed и E-library на 01.09.2018 года и выдвигает на первый план наиболее распространенные и активно проявляющиеся побочные реакции в челюстно-лицевой области, связанные с приемом препаратов, действующих на сердечно-сосудистую систему.

Материалы и методы

Основным методом является систематический обзор литературы. Поиск статей производился в электронной библиотеке eLIBRARY.RU и PubMed по выражениям «drug affects», «oral cavity», «antihypertensive drugs», а также с уточнением конкретных групп препаратов и детализацией побочных эффектов; глубина поиска не ограничивалась.

Результаты и обсуждение

В результате анализа литературы выявлено несколько групп побочных эффектов, возникающих в полости рта, при приеме антигипертензивных препаратов.

Лекарственно индуцированные болезни слюнных желез

Ксеростомия

Сухость во рту, или ксеростомия, проявляется в уменьшении выделения слюны, а также в снижении концентрации фосфатов кальция в ротовой жидкости. Этот побочный эффект присущ большинству средств, влияющих на сосудистый тонус [1,2,3,4]. Клинически ксеростомия проявляется сложностью при глотании и разговоре, слабым слюноотделением или, наоборот, толстой волокнистой слюной [2].

В исследование ученых на основе единой стандартизированной анкеты участвовало 601 человек. Результаты показали, что распространенность ксеростомии у пациентов, принимавших один или несколько препаратов, значительно выше по сравнению с пациентами без лечения. При этом интенсивность эффекта коррелировала с количеством принимаемых препаратов (16,7% пациентов с жалобами на ксеростомию принимали один лекарственный препарат, 33,3% - от двух до трех, 36,9% - более трех препаратов ежедневно) [4].

Другой проект, в котором участвовало 603 пациента (средний возраст - $54,6 \pm 2,17$ лет) амбулаторных отделений больницы Бапуджи и госпиталя Чигетери (Индия), принимающих лекарства от сердечно-сосудистых заболеваний, наиболее распространенным симптомом была ксеростомия (25,5%). При этом, 21,7% пациентов принимали комбинации β -адреноблокаторов (БАБ) с блокаторами кальциевых каналов, 19,1% - только блокаторы Са-каналов, 12,5% - препараты для лечения коронарной недостаточности, БАБ и ингибиторы АПФ принимало 11,8% пациентов, а сочетание БАБ и диуретиков - 9,2%. Низкая частота ксеростомии была также выявлена у пациентов принимавших только БАБ (6,6%) [5].

Действие через β_2 -адренорецепторы активиру-

ют через Gs белки на аденилатциклазную систему. Это приводит к увеличению количества цАФМ в клетке, в результате активируется протеинкиназа А, которая фосфорилирует Ca^{2+} -каналы. Угнетение активности киназы легких цепей миозина исключает возможность взаимодействия актина с миозином, что приводит к расслаблению гладких мышц и расширению артериол. Блокаторы β -адренергических рецепторов ингибируют вышеописанные процессы, следствием чего является сужение артериол. Это приводит к уменьшению активности слюнных желез, а, следовательно, к ксеростомии. К такому же эффекту приводит блокирующее действие на клетки юкстагломерулярного аппарата почек, осуществляющих секрецию ренина.

Также в эндотелии сосудов находятся медленные кальциевые каналы L-типа, блокада которых приводит к снижению концентрации кальция внутри клетки, что обуславливает сухость во рту.

Ингибиторы АПФ угнетают действие ангиотензинпревращающего фермента, катализирующего расщепление декапептида ангиотензина I до октапептида ангиотензина II. Это приводит к уменьшению образования альдостерона и, как следствие, снижению в крови антидиуретического гормона (АДГ). Усиленное выведение воды из организма также способствует развитию ксеростомии.

Диуретики действуют через различные механизмы, но к сухости во рту приводит обезвоживание организма. Так, субъективно, применение фуросемида приводит к ксеростомии в 10 раз чаще, чем плацебо [6].

У пациентов, применяющих мочегонные средства, уменьшалась скорость саливации слюны (ксеростомия в 100% случаев). При этом, рН, буферная емкость, концентрация натрия, хлора, калия и концентрация общего белка остались неизменными в сравнении с контрольной группой. В контрольную группу было включено 50 здоровых людей (23 мужчины, 27 женщин), в экспериментальную - 50 человек (27 мужчин и 23 женщины), принимающих мочегонные препараты. Препараты подбирались врачами индивидуально для каждого пациента. [6].

У пожилых людей склонность к гипосаливации имеет наиболее выраженный характер. Так, в исследовании, в котором принял участие 601 человек, пациенты в возрасте от 65 лет и старше жаловались на ксеростомию почти в три раза чаще [4].

Гиперплазия околоушной железы

В некоторых исследованиях сообщается о такой редкой побочной реакции, как гиперплазия околоушной слюнной железы. Так, двустороннее увеличение железы было выявлено у 2,3% из 181 пациента, принимающий антигипертензивные препараты [5].

Известно, что ингибиторы АПФ также могут вызывать увеличение слюнной железы. 32-летняя женщина с диагнозом гипертоническая болезнь получала инъекции эналаприлата (1,25 мг при внутривенном введении в течение 5 мин). В течение нескольких минут после инъекции у пациентки развивалась болезненная припухлость обеих околоушных желез [7]. Механизмы данных явле-

ний, на данный момент, остаются неизученными.

Нарушение вкусовосприятия

Ингибиторы АПФ, а также селективные и неселективные БАБ могут стать одной из причин снижения вкусовосприятия или вызвать неприятный привкус [2,5]. Вкусочувствительность может притупиться (гипогевзия), полностью исчезнуть (агевзия), или полностью измениться, например, с кислого на сладкое (дисгевзия). Данный побочный эффект, вызванный ингибиторами АПФ, носит обратимый характер, его проявления наблюдаются в течении нескольких месяцев [3]. Также следует отметить, что дисгевзия может быть вторичной по отношению к гипосаливации.

Данный эффект имеет многофакторный механизм и может быть сочетанием торможения рецепторов лекарствами, изменением функции нейромедиаторов, нарушением потенциала действия в нейронах и дисфункцией сенсорной модуляции в головном мозге.

В крупном исследовании 17,7% (603 человека принимали участие в проекте) пациентов, принимающий препараты, влияющие на сосудистый тонус, жаловались на проявления дисгевзии. Имелись также комбинации симптомов, сообщенных пациентами, такие как ксеростомия с дисгевзией (12,4%), дисгевзия и ощущение горечи во рту (3%). Наиболее часто с проблемой нарушения вкуса обращались пациенты, принимавшие сочетание БАБ и блокаторов Са-каналов(15,9%) [5].

Глоссопириоз

Глоссопириоз – синдром жжения в полости рта – достаточно частое явление в стоматологической практике. Чаще всего симптомы этого заболевания проявляются в виде жжения языка и могут быть вызваны приемом ингибиторов АПФ: лизиноприлом, каптоприлом, экалаприлом [1,2].

Результаты исследования, в котором принимало участие 603 пациента, показали, что 60% пациентов, страдающих глоссопириозом принимали лекарства для лечения болезни коронарных артерий, а 20% - комбинацию диуретиков и β -адреноблокаторов [5].

Лекарственно индуцированные болезни слизистой

Оральные язвы – это воспалительные поражения слизистой оболочки полости рта, которыми страдают около 20% населения. Образование язв происходит из-за нарушения целостности эпителия, в результате чего нервные окончания, находящиеся в соединительной ткани, обнажаются и причиняют боль [3].

1. Афтозная язва

Японские ученые выявили этот побочный эффект у пациентов, принимающих никорандил - донатор NO и активатор АТФ-зависимых калиевых каналов. Пациент 77 лет принимал данный препарат в связи со стенокардией и фибрилляцией предсердий. После отмены лекарства, язвы прошли через 2 недели [8]. При этом, язвы вызванные никорандилом появляются спустя недели или месяцы после назначения препарата. Это, предположительно, связано с метаболизмом данного лекар-

ственного средства. Существует большое количество вариаций уровней активности фермента никотинамида, н-метилтрансферазы, которая катализирует метильную группу никотинамида – промежуточного соединения, которое возникает после денитрации никорандила [1].

Также афтозоподобные язвы могут быть вызваны ингибиторами АПФ и антагонистами ре-цепторов ангиотензина II, такими, как каптоприл, лозартан [1].

2. Многоформная эритема

Многоформная эритема характеризуется симметричным кожно-слизистым повреждением, чаще всего появляющимися на слизистой оболочке полости рта. При этом волдыри могут лопаться, что часто приводит к обширной эрозии. Примерно 25% случаев многоформной эритемы вызваны воздействием лекарственных препаратов [2].

В эпидермис проникают CD8 Т-лимфоциты и макрофаги, поскольку в коже наблюдается небольшой приток CD4 лимфоцитов. Они производят цитотоксины, которые вызывают апоптоз клеток эпителия. К таким последствиям приводит применение агонистов кальция: амлодипина, дигиталиса, дилтиазема, нифедипина, верапамила, а также диуретиков: фуросемида, гидрохлортиазид, индапамида [2].

3. Пемфигоидоподобные реакции

Термин «пемфигоиды» включает группу аутоиммунных буллезных заболеваний, характеризующихся субэпидермальным вздутием. Оральные поражения развиваются примерно в 70% случаев [9]. В литературе встречаются примеры пемфигоидоподобного поражения полости при применении α 2-адреномиметика – клонидина, а также диуретика – фуросемида. Механизмы подобной реакции на данный момент не описаны [2].

4. Лихеноидные реакции

Лихеноидные реакции - хронические воспалительные заболевания, которые поражают слизистую оболочку полости рта. Это опосредованное Т-клетками аутоиммунное заболевание, в котором цитотоксические CD8 + Т-клетки вызывают апоптоз базальных клеток ротового эпителия. К препаратам, которые могут вызвать лихеноидную реакцию относят БАБ, ингибиторы АПФ и диуретики (в частности, гидрохлортиазид) [4].

Лишай Вильсона, или красный плоский лишай – редкое лихеноидное заболевание, к нему могут приводить ингибиторы АПФ [2].

Данный побочный эффект встречается нечасто. Так, из 181 пациента с проявлениями побочных эффектов в ротовой полости (всего в исследовании приняло участие 603 человека), каждый из которых принимал препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, всего у 5,7% обнаруживались лихеноидные реакции полости рта [5].

В другом исследовании, проведенном в Саудовской Аравии, где принял участие 531 пациент, частота лихеноидных реакций у пациентов с сердечно-сосудистой патологией равнялась 1,9 %. [10].

5. Оральный кандидоз

Кандидоз – наиболее распространенная инфекция в

стоматологической практике. Известно, что она вызывается грибом рода *Candida*, уровень которого контролируется микрофлорой полости рта и ферментами слюны. Гипосаливация приводит к уменьшению в полости рта антибактериальных компонентов (лактоферрин, иммуноглобин, лизоцим, нистатин), что обуславливает повышение грибка *Candida* в ротовой полости. Следовательно, препараты, обуславливающие ксеростомию, могут также привести к псевдомембранному или атрофиче-скому кандидозу [1,3].

6. Пигментация слизистой оболочки

Изменение цвета слизистой оболочки – один из побочных эффектов антигипертензивных препаратов (пропранолол) [2]. Также в литературе описан случай 71-летней пациентки с диагнозом сердечной аритмии. Представлена стигматизирующая сине-серая лицевая пигментация и измененные значения сывороточных гормонов щитовидной железы, связанные с потреблением амиодарона. Амиодарон блокирует ионные каналы (главным образом калиевые, в меньшей степени — кальциевые и натриевые) мембран кардиомиоцитов, тормозит возбуждение альфа- и бета-адренорецепторов [11].

Ангионевротический отек

Ангионевротический отек – это аллергическая реакция организма, которая выражается в отеке подкожной клетчатки, кожи и слизистых. Это хорошо описанное осложнение, связанное с использованием антигипертензивных средств у взрослого населения. Однако описано 5 детей, у которых развилась острая ангиодистрофия с обструкцией верхних дыхательных путей после хронического использования антигипертензивных препаратов (2 препарата ингибиторы АПФ (эналаприл и лизиноприл) и 1 препарат в классе блокаторов кальциевых каналов (амлодипин)). Девочка 9 лет, принимавшая каптоприл в количестве 12,5 мг три раза в сутки, была привезена в отделение неотложной помощи больницы Университета короля Абдулазиз с лингвальным отеком. Предполагается, что брадикинин, мощный вазодилататор, превращается ангиотензинпревращающим ферментом в неактивный пептид. Ингибиторы АПФ уменьшают активность ангиотензинпревращающего фермента, который превращает брадикинин в неактивный пептид, что приводит к накоплению брадикинина в потоке крови [12].

Имеется информация о редких случаях отека Квинке, которые были индуцированы валсартаном, блокатором рецепторов ангиотензина II. Теоретически, данное средство не способствует возникновению ангиодистрофии, потому что он не увеличивает уровень брадикинина в сыворотке, который обуславливает ангиодистрофию. Однако в мире представлено уже 5 таких случаев [13].

Гиперплазия десен

Гиперплазия десны (ГД) представляет собой чрез-

мерно быстрый рост и увеличение размеров десны. ГД в 3,3 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин. При этом, интенсивность увеличения соответствует дозировке лекарственных препаратов, продолжительности терапии и наличию зубного налета [14].

Гипертрофия десны – это фибринозное состояние, которое может быть вызвано ингибитором АПФ нифедипином. Нифедипин увеличивает плотность коллагена, но не влияет на пролиферацию клеток и на дифференцировку миофибробластов [15]. Особую роль нифедипина в развитии ГД показывают результаты другого исследования, в котором принимало участие 133 человека: частота гипертрофии десен при применении данного препарата – 75%, в то время, как при использовании амлодипина – 31,4% [16]. В тоже время, в литературе имеется клинический случай: 61-летняя женщина обратилась в отделение челюстно-лицевой хирургии с отеком в левой задней части неба, который не проходил в течение 2 лет. История жизни показала, что пациентка страдала гипертонической болезнью в течении последних 15 лет и принимала амлодипин (5 мг, один раз в день). Результаты биопсии подтвердили односто-роннюю атипичную гиперплазию десны [17]. Также гиперплазию вызывают другие блокаторы Саканалов: дилтиазем, верапамил, оксодипин, фелодипин, исрадин, никардипин, нимодипин, нисолдипин, нитрендипин [2,18].

Заключение

Многочисленные лекарственные препараты, применяемые при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, могут вызвать побочные эффекты в ротовой полости. Медикаменты могут стать причиной заболеваний слюнных желез, образования язв в полости рта, изменения вкуса, глоссита, гиперплазии десен, и даже ангионевротического отека. Наиболее распространенной побочной реакцией по результатам поиска является лекарственно индуцированная ксеростомия. С возникновением новых терапевтических агентов, внедряемых в клиническую практику, вполне вероятно усиление и появление новых побочных эффектов. Практикующему стоматологу необходимо уделять большое внимание влиянию фармакологических препаратов при диагностике и лечении заболеваний полости рта. ■

ГАЙСИНА Е.Ф., к.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии УГ-МУ, Екатеринбург, Россия; **ИЗМОЖЕРОВА Н.В.**, д.м.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии УГМУ, Екатеринбург, Россия; **МАНДРА Е.В.**, студентка 3 курса ЛПФ УГМУ, Екатеринбург, Россия, Автор, ответственный за переписку — МАНДРА Е.В., emandra97mail.ru

Литература:

1. Boras VV, Andabak-Rogulj A, Brailo V, Šimunković SK, Gabrić D, Vrdoljak DV. Adverse drug reactions in the

oral cavity. //Acta Clinica Croatica. 2015. Vol. 54. № 2. P. 36-44.

2. Pejdic A. Drug-Induced Oral Reactions / A. Pejdic // *Emerging Trends in Oral Health Sciences and Dentistry* – 2015. Vol. 5. — P. 18-24.
3. Jayakaran TG. The Effect of Drugs in the Oral Cavity - A Review/ TG. Jayakaran // *J. Pharm. Sci. & Res.* – 2014. Vol.6, №2 - P. 89-96.
4. Yuan A, Woo SB. Adverse drug events in the oral cavity / A. Yuan, SB. Woo // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* - 2015. Vol.119, №1 – P. 35-47.
5. Arunkumar S, Kalappanavar AN, Annigeri RG, Shakhunthala GK. Adverse Oral Manifestations of Cardiovascular Drugs. // *Journal of Dental and Medical Sciences* – 2013. Vol.7, №5 – P. 64-71.
6. Prasanthi B, Kannan N, Patil R. Effect of Diuretics on Salivary Flow Composition and Oral Health Status: A Clinico-biochemical Study. / B. Prasanthi, N. Kannan, R. Patil // *Ann Med Health Sci Res* - 2014. Vol.4, №4. – P. 549-53.
7. Rajeshwari G, Hashikesh A, Sachin M. Adverse affects of drugs on saliva and salivary glands / G. Rajeshwari, A. Hashikesh, M. Sachin // *Journal of Orofacial Sciences.* – 2013. Vol. 5, № 1. – P. 15-20.
8. Jinbua Y, Demitsub T. Oral ulcerations due to drug medications / Y. Jinbua, T. Demitsub // *Japanese Dental Science Review.* – 2014. Vol. 50, № 2. – P. 40-46
9. Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G, Caccavale S, Ruocco V, Wolf R. Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies. // *Clin Dermatol.* – 2013. Vol.31, №4 – P. 391-399.
10. Nan S, Ching V; Grushka M. Taste Disorders: A Review / S. Nan, V. Ching; M. Grushka // *The Journal of the Canadian Dental Association.* – 2013. Vol.79, №1 – P. 86.
11. Gonzalez-Arriagada WA, Silva AR, Vargas PA, de Almeida OP, Lopes MA. Facial pigmentation associated with amiodarone. // *Gen Dent.* – 2013. Vol.61, №1 – P. 15-17.
12. Bukhari E, Osama Y Safdar, Shalaby M, Shafiq MJ, Alsufiany K, A Kari J. Potentially lethal ACE-inhibitor-induced angioedema in a child. // *Clin Case Rep.* – 2015. Vol. 3, №6 – P. 427–430.
13. Shino M, Takahashi K, Murata T, Iida H, Yasuoka Y, Furuya N. Angiotensin II receptor blocker-induced angioedema in the oral floor and epiglottis. // *Am J Otolaryngol.* – 2013. Vol. 32, №1 – P. 624-626.
14. Tejnani A, Mani A, Sodhi NK, Mehta A, Gourkhede S, Thorat V, Marawar P. Incidence of amlodipine-induced gingival overgrowth in the rural population of Loni. // *J Indian Soc Periodontol.* – 2014. Vol. 18, №2 – P. 226–228.
15. Kim SS, Michelsons S, Creber K, Rieder MJ, Hamilton DW. Nifedipine and phenytoin induce matrix synthesis, but not proliferation, in intact human gingival connective tissue ex vivo. // *J Cell Commun Signal.* – 2015. Vol. 9, №4 – P. 361–375
16. Gopal S, Joseph R, Santhosh VC, Kumar VVH, Joseph S, Shete AR. Prevalence of gingival overgrowth induced by antihypertensive drugs: A hospital-based study. // *J Indian Soc Periodontol.* – 2015. Vol. 19, №2 – P. 308–311.
17. Narwal A, Singh M, Bala S. Drug-induced atypical hyperplasia enveloping salivary gland malignancy. / A. Narwal, M. Singh, S. Bala // *J Indian Soc Periodontol.* – 2017. Vol. 21, №5 – P. 409–411.
18. Madi M, Shetty SR, Babu SG, Achalli S. Amlodipine-induced Gingival Hyperplasia – A Case Report and Review. *West Indian Med J.* - 2015. Vol. 64, №3 – P. 279–282.