

# Orální nežádoucí účinky léků při různých medikacích

## Oral adverse drug reactions in various medications

Ludmila Kameníková • Hassan Farghali

Došlo 2. března 2016 / Přijato 7. dubna 2016

### Souhrn

Cílem článku je zdůraznit skutečnost, že k nežádoucím účinkům léků, které se projevují v dutině ústní, může dojít dvěma způsoby. Jejich manifestace může být vyvolána jednak na základě orální aplikace přípravků přímo užívaných ve stomatologické praxi, nebo také po užívání léčivých přípravků mimo dentální praxi. Proto s nežádoucími účinky léků předepisovanými klinickými specialisty různých lékařských oborů by měli zubní lékaři počítat ve své vlastní stomatologické praxi. V textu jsou uvedeny příklady některých vážných nežádoucích reakcí manifestujících se na dásních a sliznicích dutiny ústní. Pozornost je věnována některým skupinám léků, po jejichž aplikaci se objevily nežádoucí efekty, zejména však po podání lokálních anestetik a kortikosteroidů.

**Klíčová slova:** orální nežádoucí účinky léčiv • lokální anestetika • kortikosteroidy

### Summary

The goal of the article is to emphasize the fact that adverse drug effects which are manifested in the oral cavity are exhibited in two ways. This may occur either after a direct application of the preparation used in dental practice, or due to the application of the drug for nondental purpose. That is why the adverse effects of medicines prescribed by various clinical specialists should be considered by stomatologists in their own clinical practice. Examples are reported of some serious drug adverse effects manifested on the oral mucous membrane and gum. Attention is paid to the classes which reveal adverse reactions after applications as local anaesthetics, corticosteroids and others.

**Key words:** oral adverse drug reactions • local anaesthetics • corticosteroids

### Úvod

Nežádoucí účinky léků (NÚL) jsou závažným problémem současné farmakoterapie. Mohou se objevit po jakékoliv předepisované celkové medikaci včetně praxe stomatologické. Projevují se ve formě účinků pro organismus škodlivých a nechtěných. Dle zprávy vydané na počátku 21. století je jejich výskyt zařazen na čtvrté místo příčin smrti, dokonce je vyšší než u plicního onemocnění, infekčních chorob, po závažných nehodách a úmrtí při automobilovém provozu<sup>1)</sup>. Z toho důvodu je důležité na ně upozorňovat. V tomto krátkém přehledu bude nastíněn dvojí pohled na NÚL. Budou uvedeny některé možné nežádoucí účinky při použití léčivých přípravků patřících do skupiny stomatologik a NÚL po systémové aplikaci léků, které se projevují i v dutině ústní.

I když je spektrum léčiv používaných ve stomatologii nepoměrně užší než v celé oblasti lékařské péče, je nutné s nežádoucími účinky počítat<sup>2,3)</sup>. V seznamu léčiv předepisovaných ve stomatologické praxi se většinou nacházejí léčiva ze skupiny sedativ, lokálních anestetik, analgetik a antibiotik. Většinou jsou stomatologické léčivé přípravky relativně neškodné, jsou-li používány ve správném dávkování a krátkodobém užívání.

Z pohledu stomatologů lze nežádoucí účinky rozdělit do dvou skupin. Do první skupiny patří nežádoucí efekty po léčbě manifestující se do orofaciální oblasti po nestomatologické indikaci, které tak mohou zkomplikovat stomatologickou péči; např. zvýšené krvácení, hyperplazie gingivy, různé stomatitidy a lichenoidní změny, otoky měkkých tkání, ulcerace orální sliznice aj. Do druhé skupiny patří reakce po aplikaci léků přímo indikovaných stomatologem<sup>2)</sup>.

Dle citace z roku 2014<sup>4)</sup> se NÚL objevují u hospitalizovaných pacientů v 10–20 % a přibližně v 7 % u pacientů ambulantních. Velkou část nežádoucích účinků lze vysvětlit na základě farmakokinetických a farmakodynamických znalostí. Vedle toho je však výskyt dalších nežádoucích efektů založen na jiném principu, neboť se jedná o reakce idiosynkratické nebo lékové alergie<sup>5)</sup>. Intolerance, idiosynkrasie a alergie se objevují převážně jen u precitlivělých pacientů. Tyto nežádoucí efekty jsou považovány za abnormální lékovou odpověď. Nežádoucí účinky spojené např.

s předávkováním nebo lékovými interakcemi se mohou objevit u každého jedince.

Řešit problematiku nežádoucích účinků vzniklých po aplikaci léků je cílem farmakovigilančního systému, který lze chápat jako lékovou bdělost k zajištění sledování bezpečnosti léků. Vzhledem k nárůstu NÚL je pro zubního lékaře k zabránění jejich výskytu důležité zvažovat benefit/riziko aplikovaných léků a být správně informován o lécích předepisovaných ostatními klinickými specialisty. O těchto nežádoucích účincích by měli být dobře informováni také farmaceuti, ke kterým často přicházejí pacienti o odbornou radu.

### **Cíl přehledného článku: výčet nejčastěji se vyskytujících NÚL při běžné stomatologické i nestomatologické medikaci**

K obecně se vyskytujícím orálním vedlejším účinkům po lécích patří poruchy salivace – především suchost v ústech, dále hyperplazie dásní, poruchy chuti a různé pachuti, výskyt ústních boláků, glosodynie a bolestivost na jazyku, záněty, zbarvení měkkých tkání, abnormální krvácení, zbarvení zubů, tvorba bílých skvrn po stranách jazyka, otoky obličeje, rtů a jazyka apod. V běžné populaci se u většiny pacientů jedná o efekty akutní. Může jít však také o procesy chronické, trvající řadu měsíců, což je popisováno dále v textu.

Cílem článku není přehledně uvádět výčet všech nežádoucích účinků s rozdělením na medikace stomatologické či nestomatologické, ale zaměřit se na nežádoucí účinky skupin léčiv často medikovaných.

### **Lokální anestetika**

Lokální anestetika jsou látky velmi často užívané ve stomatologické praxi. Zpracované údaje z databáze<sup>6)</sup> obsahující nežádoucí účinky po užití lokálních anestetik v lékařské praxi za období 35 let (léta 1973–2008) ukazují následující zjištění. Z 227 nežádoucích reakcí se ve dvou případech jednalo o paralýzu obličejových nervů, ve čtyřech případech došlo k prodloužené anestezii. Největší počet nežádoucích efektů byl v minulém desetiletí zjištěn po prilocainu (70 %) i v kombinaci s dalšími anestetickými látkami. *Prilocain* je registrován u nás ve formě masťové lékové formy. Hojně je užíván v řadě dalších evropských i mimoevropských zemí<sup>7)</sup>. Samotné údaje o vážných nežádoucích účincích po lokálních anestetikách v dentální praxi jsou velmi sporé. Nejobecnějším typem nežádoucích reakcí bývají mdloby a přechodná ztráta vědomí. Mdloby jsou následkem vaskulární reakce strachu a úzkosti před aplikací nebo během injekce. Celkově má tato reakce rychlý průběh a pacient se obvykle rychle navrací do normálního stavu.

Systemické nežádoucí reakce jsou považovány za reakce alergické. Tento problém je diskutabilní, neboť je známo, že běžně používaná lokální anestetika mají velmi nízké riziko alergie (1 % všech nežádoucích reakcí) a že ani vazokonstriční látky v lékové formě nenesou žádný alergický potenciál<sup>7)</sup>. Případné nežádoucí reakce se manifestují v kardiovaskulárních odpovědích, např. po epinefrinu a fenylnepresinu<sup>8)</sup>. Riziko alergie se může objevit na latex obsažený v pryžových zátkách a v běžné den-

tální praxi při přímém kontaktu také s latexovými rukavicemi. Mnohem častěji však dochází u pacientů k mdlobám a reakcím spojeným s kardiovaskulárním a centrálním nervovým systémem, nebo může dojít k riziku vzniku methemoglobinemie.

Stres, úzkost a strach před dentálním zákrokem, před lokálním znecitlivěním tkáně, může vést až k respirační depresi a obstrukci dýchacích cest. Při chirurgických zákrocích v dutině ústní se mohou použít i centrální anestetika. V extrémních případech může po anestezii dojít až k tonicko-klonickým křečím, jejichž vznik podporují hyperkapnie a acidóza. Pokud se objeví křeče, je velmi důležité zabránit hypoxemii a acidóze podáním kyslíku nebo tlumit malými dávkami velmi krátkodobě působících benzodiazepinů. Následkem mdloby může dojít k dalším nežádoucím efektům jako srdeční dysrytmii, ischemickým srdečním nebo cerebrovaskulárním jevům<sup>9)</sup>. Při stomatologickém chirurgickém zákroku velmi záleží na aktuálním psychickém stavu pacienta, aby nedošlo ke stavům neklidu, vzrušení a napětí.

Dalším vážným nežádoucím účinkem užití lokálních anestetik je výskyt methemoglobinemie, jež byl zjištěn specificky u *articainu* a *prilocainu*<sup>6, 7)</sup>. Za tento efekt je u prilocainu zodpovědný jeho metabolit 0-toluidin, oxidující železo v hemoglobinu do trojmocné formy neschopné vázat kyslík. Dojde-li k větší než 1% změně celkové hemoglobinu, vytváří se stav nazvaný methemoglobinemii kontraindikováno použití prilocainu.

Nežádoucím efektem po aplikaci *articainu* v dentální praxi je prolongovaná anestezie<sup>6)</sup>. Lokální anestetikum *bupivacain* se používá v dentální praxi jen u rozsáhlejších chirurgických případů, jako je např. extrakce zubů moudrosti. Proto je nutné mít při používání bupivacainu velkou obezřetnost v běžné stomatologické praxi. Lékař by měl být dokonale informován o dalších lécích současně pacientem používaných<sup>2, 3)</sup>. Benzokain, kožní a slizniční anestetikum používané k povrchovému znecitlivění sliznic dutiny ústní, může u citlivých jedinců zapříčinit alergii. Lidokain běžně používaný jako sprej na sliznici ústní dutiny před extrakcemi a dalšími stomatochirurgickými zákroky, bývá dobře tolerován a alergickou reakci vyvolává zřídka<sup>3)</sup>.

### **Hodnocení lokálních anestetik v dentální praxi**

Lokální anestetika jsou zcela bezpečná, jsou-li užívána ve správných dávkách. Jsou však schopna vyvolat lokální i systémovou toxicitu<sup>10)</sup>. Po injekci lokálních anestetik může dojít k ischemické nekróze tkání, což je výsledkem iritace roztoku, tlaku velkých objemů nebo kontrakcí cévních vazopresorů, a nejvíce se to projevuje na poraněné sliznici tvrdého patra. Přímé toxické působení vůči nervovému kmenu může vést ke stále parezézii. V odborných stomatologických společnostech se na základě literárních rešerší řeší problematika koncentrace lokálních anestetik v lékových injekčních formách, neboť větší koncentrace látky bývá spojována s rizikem přímé neurotoxicity (postižení jazykového nervu, bloky mandibulárních nervů)<sup>11, 12)</sup>. Z doporučení pro stomatologické zásahy vyplynulo omezit používání 4% koncentrací lokálních anestetik vzhledem k jejich vyšší infiltraci

a využít spíše koncentrací nižších. Poměr účinnosti a toxicity je u jednotlivých lokálních anestetik vcelku stálý. Jen po aplikaci bupivacainu bývá závažným problémem (ve srovnání s jinými lokálními anestetiky) vyšší výskyt srdeční toxicity, jež je způsobena jeho vyšší afinitou k Na<sup>+</sup> kanálům.

### Kortikosteroidy

Pro známé systemické nežádoucí efekty po perorální aplikaci kortikosteroidů se dlouho věřilo, že k těmto efektům nebude docházet po lokální aplikaci na orální sliznici. Avšak topická a také inhalační steroidní terapie určená pro orální onemocnění je obecně spojována s řadou nežádoucích účinků<sup>13, 14</sup>. V běžné dentální praxi se na léčbu orálních defektů často aplikují kortikosteroidní topické lékové formy – a to na mukózní povrchy dutiny ústní i pacientům se systemickou kortikosteroidní terapií.

Systemické nežádoucí efekty po aplikaci topických steroidů jsou způsobeny supresí hypothalamus – hypofýza – nadledvinkové osy (HPA) se všemi důsledky ve změnách hladin hormonů. To se může projevit cushingoidním zjevem<sup>14</sup>, zvýšením tělesné hmotnosti, hypertenzí, hyperglykemií, změnami nálady, bolestí hlavy, zvýšenou kapilární fragilitou se sklonem k podlitinám, predispozicí tvorby peptických vředů a ztrátou kalcia s tvorbou osteoporózy.

Široce používaným kortikosteroidem pro lokální léčbu autoimunitního onemocnění orální mukózní membrány je známý *clobetasol propionát*. Vyznačuje se protizánětlivými, imunomodulačními a antimotilitickými účinky. Vykazuje nízkou orální biodostupnost, v játrech je rychle biotransformován na inaktivní metabolity, takže jen nepatrné množství dávky léčiva bývá dostupné pro systemický efekt<sup>15</sup>. Jeho transmukosální aplikace je však charakterizována signifikantně vyšší penetrací, což přispívá k výraznému systemickému efektu.

V úvahu se musí vzít i další faktory, jako je síla léčiva, délka trvání terapie, frekvence aplikací, integrita epitelu, aplikace na tenké sliznici, vředovitá sliznice, oblast pokrytí slizničního povrchu a současně podávaná další medikace. Sekundární insuficience ledvin/nadledvin vyvolaná léčbou vysokých dávek clobetasolu bývá reverzibilní, dojde-li ke snížení původní dávky. Udržovací léčba nižšími dávkami clobetasolu se zdá být bezpečná. Od roku 2001 do roku 2010 bylo stanoveno 918 diagnóz pro autoimunitní onemocnění orální sliznice (diagnózy včetně perorálního lichen planus – OLP)<sup>16</sup>. Pacienti, kteří vykazovali nežádoucí systemické efekty po topické kortikosteroidní terapii, byli pouze velmi malou částí celého souboru.

Lokální kortikosteroidní léčba clobetasolem byla aplikována<sup>14</sup> pro diagnózu vředů na spodní části jazyka, loupavé gingividity, perorální OLP, intraorálního pocitu hoření, atrofii na jazyku a nepříjemného svědění v ústech (histologicky potvrzené jako OLP). Ve všech klinických případech<sup>14</sup> se zračila široká variabilita jak v délce trvání léčby, tak i v množství užívaného léčiva v době, než došlo k výrazným změnám hladin kortisolu a ACTH. Na základě toho, že se objevily nepříjemné systemické efekty po lokální léčbě s clobetasolem propionátem, odmítá-

li někteří pacienti další pokračování v léčbě, přičemž krevními testy byla potvrzena vždy nízká hladina kortisolu a ACTH.

Jaké byly hlavní nežádoucí efekty po lokální léčbě s clobetasolem? Byl to výskyt hirsutismu, oteklých tváří s palčivými pocity a vznik iatrogenního Cushingova syndromu spojený s významným přírůstkem na váze zejména v trupu. Neúspěšná (někdy časově dlouhodobá) lokální kortikoidní léčba byla doplňována střídavou terapií s topickou imunomodulační – imunosupresivní látkou *pimecrolimus* nebo s dalšími imunomodulačními látkami<sup>17</sup>. Po takové komplexní dlouhodobé léčbě se pak hladina kortisolu i ACTH udržela na normálu, což se projeвило ve zmírnění všech nežádoucích efektů a ve zlepšení chronického zánětlivého onemocnění orální sliznice u všech pacientů.

Cushingův syndrom se vyvíjí jen u některých pacientů, kdy dochází k dlouhotrvající adrenální supresi. Doba nutná k vývinu iatrogení HPA suprese je závislá na dávce kortikosteroidu a také na osobnosti jednotlivce. Vysvětlení můžeme nalézt v souladu s rozdílnými fenotypy pacientů pro biotransformaci daného léku a také s rozdíly v citlivosti kortikosteroidů vůči glukokortikoidním receptorům (GRs), jimiž je ovlivněna HPA osa<sup>18</sup>.

Vzhledem k tomu, že byl objeven polymorfismus u GR receptoru<sup>19</sup>, byla zvýšená receptorová senzitivita potvrzena jen u pacientů nesoucích mutaci v GR. Glukokortikoidní receptory nezbytné pro život jsou exprimovány téměř ve všech buňkách těla. Signalizace těchto GR receptorů je za fyziologických podmínek přednostně regulována HPA osou, neboť zde dochází ke sbíhání, čili konvergenci signálů endokrinních, neurálních a cytokinových a také k jejich regulaci a k syntéze i uvolňování kortikotropinu. Ten stimuluje uvolnění ACTH z přední hypofýzy, následně sekreci kortisolu v kůře nadledvinky<sup>18</sup>.

Existují prokazatelně velké rozdíly v individuální citlivosti pacientů vůči kortikosteroidům, nejčastěji je v odborných publikacích uváděna snížená citlivost vůči kortikosteroidnímu receptoru. U pacientů se zvýšenou citlivostí vůči GR byla vždy pozorována tendence k vyšší hmotnosti a trend ke snížení kostní minerální density. Následně použitá nízká dávka *dexamethasonu* vedla vždy k signifikantně vyšší kortisolové supresi u nositelů mutace GR. Není však známo, zda nižší dávka kortikosteroidní terapie je zcela dostačující ke snížení symptomů onemocnění.

### Antihistaminika a antiepileptika

Příčinou suchosti v dutině ústní bývá pokles salivace. Tento efekt se nejběžněji vyskytuje při užívání antihistaminik<sup>2, 4</sup>. Antihistaminika, zejména starší látky první generace, ovlivňují respiraci a s jinými sedativy a opioidy potencují respirační depresi. Vzhledem k jejich anticholinergnímu účinku může být suchost v ústech pro pacienta velmi nepříjemná. Snížená salivace může vést až k zánětům měkké tkáně v dutině ústní, následně k bolesti a infekci. Chronicky se vyskytující suchost v ústech bývá příčinou stavu vedoucího ke zvýšené tvorbě zubních kazů a ke zhoršení ústní pohody u lidí s umělým chrupem. Zmírnit suchost v ústech lze častěji-

ším pitím většího množství vody nebo používáním OTC přípravků bez obsahu cukru, které stimulují salivaci. Vlastní doporučení by mělo však vycházet vždy od stomatologa nebo dentálního hygienisty.

Nežádoucím efektem spojeným s dlouhodobou medikací antiepileptik je hyperplazie gingivy (hydantoinová antiepileptika) a otoky jazyka (*etosuximid*) i rtů (*fenytoin*)<sup>2)</sup>. U další generace antiepileptik (*valpromid*) může někdy dojít k nebezpečí krvácení při nebo po chirurgických výkonech. Doporučuje se ještě dlouho před chirurgickým zákrokem kontrolovat orální hygienu k zabránění vzniku tohoto nežádoucího účinku. Dlouhodobé užívání antiepileptik, vedoucí k hyposalivaci, bývá spojeno se zvýšeným rizikem vzniku zubního kazu a parodontopatií i výskytem multifonního erytému. Ojedinele, jako např. při užívání valproátu sodného, může dojít k dyskinezi obličejového svalstva.

### Antikoagulancia a vazokonstrikční látky

Abnormální krvácení je další nepříjemnou záležitostí, se kterou se lékař ve stomatologické praxi často setkává, zejména při chirurgických zákrocích. Snížená krevní srážlivost bývá výsledkem delšího užívání acetylsalicylové kyseliny (ASA), dalších nesteroidních protizánětlivých látek (NSAID) a předepisovaných antikoagulancií, jako je *heparin* nebo *warfarin*<sup>2, 3)</sup>. Biologický poločas injekčně podávaného heparinu je krátký (řádově v hodinách), zatímco kumariny (*warfarin*) mají biologický poločas delší (řádově v dnech). Takové medikace předepisované převážně pacientům s kardiovaskulárním onemocněním bývají problémem při orálních chirurgických zákrocích nebo při léčbě parodontitid. Pacienti s antitrombotickou terapií vykazují zvýšené riziko krvácivosti dásní, obzvláště užívají-li pravidelně také nesteroidní protizánětlivé látky<sup>20)</sup>. Ačkoliv je známo, že všechny nesteroidní protizánětlivé léky vykazují prodloužený čas krvácivosti, nebývá to vždy v souladu s klinicky pozorovaným krvácením po menších chirurgických stomatologických zásazích.

Vazokonstrikční látky bývají kombinovány s lokálními anestetiky za účelem dosažení opožděné absorpce anestetické látky, jež je zprostředkována aktivací alfa-1 receptorů na submukosální cévní struktuře<sup>14)</sup>. V některých případech dochází i k systemické absorpci, po níž je následně kardiovaskulární ovlivnění výsledkem aktivace adrenergických receptorů<sup>10, 21)</sup>. Nejčastější používanou vazokonstrikční látkou v dentální praxi bývá *epinefrin* s hemodynamickým působením v průběhu 5 minut od injekce a poklesem za 10–15 minut<sup>10)</sup>. Vazokonstrikční látky mohou u některých citlivých pacientů vyvolat při stomatologickém zákroku úzkost, třes, tachykardii, arytmiu a bolesti hlavy.

### Antihypertensiva a orální kontraceptiva

U pacientů po léčbě antihypertenzivními látkami dochází často k výskytu nepříjemných defektů na měkkých tkáních dutiny ústní, jako jsou např. ústní boláky, zbarvení měkkých tkání, hyperplazie gingivy (blokátory vápníkových kanálů – *nifedipin*), otoky obličejové a rtů (ACE inhibitory – *enalapril*, *kaptopril*)<sup>2)</sup>. Dalším pří-

značným nežádoucím účinkem užívání antihypertenziv (*enalapril*, *kaptopril* aj.) i látek s diuretickým účinkem (*hydrochlorothiazid*) jsou poruchy chuti, často výrazná hořká pachuť v ústech<sup>2)</sup>. Při dlouhodobém užívání ACE inhibitorů (např. *enalapril*) byly zaznamenány lichenoidní orální změny a ulcerace na gingivě, vzácně i záněty jazyka – glositidy (např. *quinapril*). Při užívání orálních kontraceptiv (např. *lynestrenol*) může dojít k mykotickým infekcím na sliznici dutiny ústní v důsledku imunosupresivního účinku nebo k výrazné pigmentaci obličeje a dutiny ústní.

### Analgetika, opioidy, antirevmatika

Pro pooperační zubní bolesti užívají pacienti běžně dostupná léčiva ze skupiny analgetik nebo přípravky opioidní. Nejčastěji užívaným analgetikem bývá paracetamol (*acetaminofen*). Krátkodobé užívání paracetamolu po dobu 3–5 dnů nevykazuje u zdravých pacientů žádné nežádoucí účinky<sup>22)</sup>. Hepatotoxičita u zdravých jedinců se může objevit až po jednotlivé dávce 20–25 g nebo dávek vyšších, které mohou být až fatální<sup>23)</sup>. U lidí s jaterní insuficiencí je toto množství daleko nižší. Poškození jater způsobuje toxický metabolit N-acetyl-p-benzochinonimin, vytvářený jen z 5–15 % enzymem CYP 450 z původní mateřské sloučeniny oxidační biotransformací. Další část metabolitů v těle po požití paracetamolu je již netoxická. Dle SPC paracetamolu se uvádí hepatotoxicita po 6 g/den. Výskyt hepatotoxicity se v současné době diskutuje a předpokládá se, že se může rozvinout již po několika dnech v případě, že není dodrženo dávkování, nebo je paracetamol kombinován s alkoholem a dalšími hepatotoxickými léky.

K hlavním nežádoucím účinkům analgetik užívaných po stomatologických zákrocích patří nauzea, zvracení, alergické kožní reakce, ospalost, únava a závrať<sup>2, 3)</sup>. Po požití látek navozujících somnolenci, jež patří do skupiny psychofarmak (hypnotika – *midazolam*, *flurazepam*), dochází k nepříjemnému hyposalivačnímu stavu a u některých hypnotik jako např. po *zolpidemu* dokonce k hořké pachuť v ústech.

Nežádoucím účinkem analgetických dávek opioidů bývá zácpa a nevolnost<sup>3)</sup>. Inhibiční vliv opioidů na gastrointestinální motilitu bývá u pacientů vysoce variabilní. Po aplikaci opioidních analgetik při chronických bolestech je nutné počítat s rozvinutím závislosti již po 1 týdnu užívání. Riziko vzniku závislosti u *tramadolu* bývá dosti vysoké. Tolerance na opioidy se u pacientů rozvíjí po opakovaném užívání. Aby se zabránilo rozvinutí závislosti, je nutné využít stupňovitěho zmenšování dávky<sup>22)</sup>. To je však problematické u pacientů s chronickou nebo terminální bolestí.

Se závislostí na opioidech se musí počítat, léčí-li se zubní bolesti u pacientů, kteří jsou nějakým způsobem závislí na opiátech. Drogová závislost skrývá v sobě závislost fyzickou (po nedodání léku má pacient abstinenci příznaky, které mohou být až fatální), psychickou závislost a toleranci. Vlastní náchylnost se liší od závislosti nebo tolerance. Pacientům, kteří jsou závislí na opioidech, nesmí být předepisována léčiva typu agonista-antagonista, jako je *pentazocin* nebo *nelbuphin*, nebo léčiva typu slabý agonista, jako jsou tramadol nebo

*tapentadol*, protože tyto látky mohou vést k příznakům abstinčního syndromu.

Řada pacientů bývá zvyklá při bolestech užívat své velmi oblíbené léčivé přípravky s firemními názvy např. Brufen, Ibuprofen, Voltaren aj., jež patří do skupiny nesteroidních protizánětlivých látek a neopioidních analgetik. Jako předchozí účinné látky vykazují tyto látky řadu nežádoucích efektů, a to nauzeu, bolesti žaludku, alergické kožní reakce, poruchu hemokoagulace, variabilní bývá také závažnost krvácení<sup>3, 14</sup>.

### Antibiotika, imunosupresiva a cytostatika

Zbarvení zubní skloviny je klasickým příkladem nežádoucího efektu po tetracyklinové léčbě. Tento na kráse ubírající defekt je znám již několik desítek let. K odstraňování skvrn ze zubní skloviny mohou napomoci nové kosmetické zubařské techniky, jako jsou korunky, dýhy, bělení apod. Při terapii antibiotiky může dojít i k zásadním komplikacím, např. u příležitostných bakteriálních infekcí nebo s komplikacemi v gastrointestinálním traktu, jako jsou nevolnosti, průjemy a kolitidy (typické pro linkosamidová a makrolidová antibiotika)<sup>3, 14</sup>. U některých antibiotických podskupin dochází také k poruchám salivace (tetracykliny) a k výskytu kovové pachuti v ústech (*klindamycin*, *ceftazidim*). *Candida albicans*, která je normální složkou orofaryngeální flory, se může vymykat kontrole u pacientů se sníženou imunitou nebo u pacientů léčených antibiotiky. Při orální infekci tímto mykotickým onemocněním předepisuje stomatolog klasickou antimykotickou léčbu, neboť jinak může dojít až k mykotické superinfekci. Při léčbě některými antibiotiky (*cefalosporiny*, *linkomycin*, *oxacilin*) byly pozorovány lichenoidní změny na sliznicích dutiny ústní<sup>14</sup>. Při léčbě antibiotiky penicilinové řady byl pozorován výskyt multiformního erytému.

Dlouhodobě užívané látky s imunosupresivním účinkem (*cyklosporin*, *azathioprin* i kortikosteroidy), zejména u pacientů po transplantacích, se mohou manifestovat v řadě orálních nežádoucích efektů. Po chirurgických stomatologických zákrocích bývá nebezpečí mykotických infekcí, vzniku zánětu, hyperplazie gingivy, parestezie obličeje a jazyka.

Přesto jsou tyto účinné látky (*pimecrolimus*) vítanou součástí kombinované léčby s kortikosteroidy (viz v předchozím textu).

Protinádorová chemoterapeutika mohou vést k hematotoxicitě, což je nežádoucí efekt pro zubní chirurgický zákrok, kdy dochází k význačnému snížení počtu krevních destiček<sup>2, 4</sup>, a tudíž ke zvýšené krvácivosti. Dalším nežádoucím účinkem cytostatik při nestomatologické medikaci je nebezpečí infekce, vzniku zánětu i neurotoxicity (např. *paklitaxel*), která se může někdy objevit parestezií v perorální oblasti. Všechna cytostatika stejně jako imunosupresivní látky vyvolávají změny na gingivě, hyperplazii gingivy (*bleomycin*) a stomatitidy.

### Psychofarmaka

V dnešní době užívá velká část lidí léky působící na poruchy nálady, léky ovlivňující vlastní myšlení

a vnímání, ovlivňující kognitivní funkce. Toto velké množství účinných látek řadíme do rozsáhlé skupiny psychofarmak. Nejvíce jsou užívána antidepresiva vykazující stomatitidy, mukositidy a poruchy salivace. Antipsychotika např. *klozapin* vedou nejprve k hypersalivaci, po které následuje hyposalivace. Látky patřící do skupiny antiparkinsonik (*lisurid* – v současné době neregistrován) se projevují typickým nežádoucím účinkem hypersalivací<sup>2</sup>. Na rozdíl od antiparkinsonik jsou antidepresiva (*amitriptylin*, *dosulepin*, *fluoxetin* a další), anxiolytika (*diazepam*, *oxazepam*, *alprazolam*) a neuroleptika typická svým hyposalivačním nežádoucím efektem se zvýšeným rizikem vzniku zubního kazu a parodontopatií. Benzodiazepiny při stomatologické medikaci vyvolávají ospalost, únavu, hypotonii a také snížené soustředění pacienta, popř. vedou k bolestem hlavy<sup>2, 3</sup>.

### Další léčiva v OTC přípravcích s minimálními nežádoucími efekty

V naší populaci se vyskytuje mnoho pacientů se záněty v dutině ústní. Terapeutický zásah v akutním případě představuje aplikaci různých dezinfekčních lokálních přípravků na ústní sliznici formou roztoků či sprejů.

Orální antiseptika představují heterogenní skupinu látek s různým mechanismem účinku. Tato skupina látek tvoří základ samoléčby počínajících respiračních infekcí, aftů, zanícených dásní a jsou aplikována také jako doplněk celkové antibiotické terapie. Jejich cílem je zastavit množení patogenních mikroorganismů, zmírnit projevy zánětu, bolesti, otoku a odstranit zápach z úst. Nejvíce používanými látkami jsou *chlorhexidin* a *benzylamin*.

Kromě toho ke zmírnění některých pocitových problémů v dutině ústní, jako je zápach, pálení nebo pocit hořkosti v ústech, se často využívají čajové směsi a další OTC fytofarmaka. Přesto, že pacienti získávají odborné informace od svých lékárníků, měl by se i zubní lékař zajímat o to, čím se pacient tzv. alternativně léčí<sup>24</sup>. Je to důležité pro chirurgické stomatologické operace, kdy je nutné předem eliminovat ještě v organismu ulpívající rostlinné látky.

K nejčastějším problémům patří ústní kandidózy, jejichž výskytu se dá zabránit aplikací topických antifungálních léčiv, např. *miconazol* nebo *nystatin*<sup>25</sup>. K dalším nežádoucím efektům v dutině ústní patří úporné pálení v ústech (stomatopyrózy), snížený pocit chuti (hypogeusia) a výskyt bílých povlaků po obou stranách jazyka (ústní chlupatá leukoplakie – hairy leukoplakia). Toto onemocnění se dává do souvislosti s Epsteinovým-Barrovým virem a prodělanými virovými infekcemi u imunodeficitních lidí<sup>26</sup>. Jde obvykle o asymptomatickou lézi. V některých případech se doporučuje obnovení normální charakteristiky jazyka eliminací patogenních mikroorganismů ke zlepšení pacientova pocitu a také z kosmetických důvodů. Navrhovaná léčba této leukoplakie obnáší jednak chirurgický zásah, systemickou antivirovou léčbu a také topickou léčbu. Topický zásah bývá nenákladnou a bezpečnou terapií, která je snadno aplikovatelná, je neinvazivní a dá se říci i bez systemických nežádoucích efektů dokonce při dlouhodobé léčbě. Nejčastěji se používá *genciánová modř*, *reti-*

*noidy, podofylin, acyklovir a podofylin* spolu s dalšími topickými antivirovými léčivými<sup>26)</sup>.

## Závěr

V článku jsou vyjmenovány nežádoucí účinky u nejběžněji používaných léčivých látek ve stomatologické praxi. Relativně obsáhlá skupina látek nazývaná stomatologika může při léčbě různých defektů v dutině ústní vykazovat u některých pacientů nežádoucí účinky. Většinou to záleží na citlivosti pacientů vůči jednotlivým účinným látkám a také na jejich celkové polyfarmakoterapii. Běžně používané účinné látky ve stomatologické praxi bývají bez nežádoucích efektů a jsou pacienty dobře tolerovány. Některé účinné látky vykazují však i při lokální aplikaci systemické účinky. Pro kvalitní práci každého stomatologa je nutná informovanost o lécích, které pacient užívá na základě předpisu jiných klinických odborníků. V oblasti účinnosti léků, přehledu jejich nežádoucích účinků a interakcí má nezastupitelnou roli lékárník-farmaceut, jenž je hlavním zdrojem informací o lécích pro pacienta, lékaře i stomatologa. Tento článek by měl farmaceutům zdůraznit informace o nežádoucích účincích manifestujících se do dutiny ústní.

Tato práce vznikla za podpory institucionálního programu P-25/LF1/2.

**Střet zájmů:** žádný.

## Literatura

- Institute of Medicine, National Academy Press, 2000 – Lazaroni J. Adverse reactions of drugs JAMA 1998; 279/15, 1200–1206.
- Houba R., Zemen J., Bartáková V. Rukověť zubního lékaře – pacient se zdravotním rizikem. 1. vydání. Praha: Vydala stomatologická komora (Malá edice) ve spolupráci s Havlíček Brain Team 2012; 198–220.
- Ščigel V. Repetitorium klinické farmakologie pro praxi zubního lékaře (doplněné a rozšířené vydání). 2. vydání. Praha: Vydala stomatologická komora (Malá edice) ve spolupráci s Havlíček Brain Team 2010.
- Becker D. E. Adverse drug reactions in dental practice. Anesth. Prog. 2014; 61, 26–34.
- Becker D. E. Drug allergies and implications for dental practice. Anesth. Prog. 2013; 60, 188–197.
- Sambrook P. J., Goss A. N. Severe adverse reactions to dental local anesthetics: prolonged mandibula and lingual nerve anaesthesia. Austr. Dent. J. 2011; 56, 154–159.
- Sambrook P. J., Smith W., Eljiah J., Goss A. N. Severe adverse reactions to dental local anaesthetics: systemic reactions. Austr. Dent. J. 2011; 56, 148–153.
- Sumer M., Mísir F., Celebi N., Mumtaz M. A. Comparison of injection with articaine with adrenaline, prilocaine with phenylp-ressin and lidocaine with adrenaline. Med. Oral Pathol. Oral Cir. Bucal 2008; 13, E427–430.
- Oral and Dental Expert Group. Therapeutic Guidelines: Oral and Dental. Version I. Melbourne: Therapeutics Guidelines Limited 2007.
- Becker D. E., Reed K. I. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. Anesth. Prog. 2012; 59, 90–102.
- Garisto G. A., Gaffen A. S., Lawrence H. P., Tenenbaum H. C., Haas D. A. Occurrence of paresthesia after dental local anesthetic administration in the United States. J. Am. Dent. Assoc. 2010; 141, 836–844.
- Hillerup S., Jensen R. H., Ersboll B. K. Trigeminal nerve injury associated with injection of local anesthetics: needle lesion or neurotoxicity? J. Am. Dent. Assoc. 2011; 142, 531–539.
- Carbone M., Goss E., Carozzo M., Castellano S., Conrotto D., Broccoletti R. Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow up. J. Oral Pathol. Med. 2003; 32, 323–329.
- Decani S., Federighi V., Baruzzi E., Sardella A., Lodi G. Iatrogenic Cushing's syndrome and topical steroid therapy: case series and review of the literature. J. Dermatol. Treatment 2014; 25, 495–500.
- Carbone M., Arduino P. G., Carozzo M., Calazzo G., Broccoletti R., Conrotto D. Topical clobetasol in the treatment of atrophic-erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial to compare two preparations with different concentrations. J. Oral Pathol. Med. 2009; 38, 227–233.
- González-Moles M. A. The use of topical corticoids in oral pathology. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal 2010; 15, e827–831.
- Al Johani K. A., Hegarty A. M., Porter S. R., Fedele S. Calcineurin inhibitors in oral medicine. J. Am. Acad. Dermatol. 2009; 61, 829–840.
- Jewell C. M., Cidlowski J. A. Molecular evidence for a link between the N363S glucocorticoid receptor polymorphism and altered gene expression. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92, 3268–3277.
- Huizenga N. A., Koper J. W., De Lange P. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. J. Endocrinol. Metab. 1998; 83, 144–151.
- Delaney J. A., Opatrny L., Brophy J. M., Suissa S. Drug-drug Interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. CMAJ 2007; 177, 347–351.
- Becker D. E. Basic and clinical pharmacology of autonomic drugs. Anesth. Prog. 2012; 59, 159–168.
- Abramowicz M. Acetaminophen safety-deja vu. Med. Lett. Drugs Ther. 2009; 51, 53.
- Grosser T., Smyth E., Fitzgerald G. A. Anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic agents: pharmacotherapy of gout. In: Brunton L. L., Chabnes B. A., Knollmann B. C. (eds.). Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 12<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies Inc. 2011.
- Ščigel V. Repetitorium klinické farmakologie pro praxi zubního lékaře (doplněné a rozšířené vydání). 2. vydání. Praha: Vydala stomatologická komora (Malá edice) ve spolupráci s Havlíček Brain Team 2010, 163.
- Lodi G., Tarozzi M., Sardella A., Demarosi F., Canegallo L., Di Benedetto D. Miconazole as adjuvant therapy for oral lichen planus: a double-blind randomized controlled trial. Br. J. Dermatol. 2007; 156, 1336–1341.
- Brasileiro C. B., Abreu M. H., Mesquita R. A. Critical review of topical management of oral hairy leukoplakia. World J. Clin. Cases 2014; 16, 253–256.