

ПОВИШЕНО ВНИМАНИЕ КЪМ ГИНГИВАТА ПРИ ПАЦИЕНТИ НА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ С НОВИ КАЛЦИЕВИ АНТАГОНИСТИ

Т. Болярова

*Катедра по пародонтология и заболявания на оралната лигавица
Факултет по дентална медицина, МУ – София*

Резюме. Едни от основните лекарствени средства, прилагани за лечение на социалнозначимото заболяване артериална хипертония, са калциевите антагонисти. У нас по данни на Националната здравноосигурителна каса само за периода януари-юни 2002 г. на лечение с калциеви антагонисти от първо поколение (нифедипин, верапамил, дилтиазем) са били около 1 млн. и 700 хил. болни, чието лечение е било частично или по-рядко цялостно реимбурсирано. Много и разнообразни са нежеланите реакции от лечението с калциеви антагонисти, които, от една страна, нарушават постигнатото чрез тях по-добро качество на живота на болните, а от друга, довеждат до допълнителни разходи за обществото и отделния болен. Гингивалното разрастване е най-честият страничен ефект при лечението с нифедипин, верапамил и дилтиазем. За някои дихидропиридинови деривати от второ поколение (нитрендипин, фелодипин, никардипин, манидипин, оксодипин) и от трето поколение (амлодипин, исрадипин, мибефрадил, зиконотид, лерканидипин) има съобщения, че предизвикват много по-рядко и по-слаби нежелани реакции, вкл. и по отношение на гингивата. Въпреки че не се реимбурсират от Здравната каса, някои от тези лекарствени средства се предпочитат за употреба от лекари и пациенти поради осигуреното по-добро качество на живота. Наблюдаваните в практиката случаи на гингивално разрастване, предизвикано от фелодипин (Plendil, AsraZeneca) и амлодипин (Norvasc, Pfizer), наподобяват клиничната картина на гингивалното разрастване, описано при калциевите антагонисти от първо поколение. Тези данни трябва да насочат лекарите по дентална медицина към снемането на подробна анамнеза по отношение на използваните лекарствени средства, за да се провеждат профилактика и ранно лечение на гингивалното разрастване, индуцирано от калциеви антагонисти.

Ключови думи: *нови генерации калциеви антагонисти, нежелани реакции, гингивално разрастване*

T. Bolyarova. MORE CONSIDERATION TO GINGIVA NEEDED TO PATIENTS ON SYSTEMIC TREATMENT WITH CALCIUM ANTAGONISTS

Summary. Calcium antagonists are main medicinal agents used for the treatment of a disease of social significance – arterial hypertension. The data

of the National Insurance Fund show that in Bulgaria, for the period of January – June 2002 only, 1 700 000 patients have been treated with first generation calcium antagonists (nifedipine, verapamil, diltiazem), the treatment itself being partially or, in less cases, completely reimbursed. The number and variety of calcium antagonist side effects interfere with the improved quality of life of calcium antagonist treated patients and lead to additional public health and individual expenditures. Our investigations during treatment with nifedipine, verapamil and diltiazem show that gingival overgrowth is the most common side effect, which has still not been mentioned in the instructions for calcium antagonist use and the current Bulgarian pharmacotherapeutical reference books. There are reports for side effects lower frequency and intensity, including gingival overgrowth, of some II generation (nitrendipine, felodipine, nicardipine, manidipine, oxodipine) and III generation (amlodipine, isradipine, mibefradil, ziconotide, lercanidipine) dihydropyridine derivatives. Although not reimbursed by the National Insurance Fund, they are of physician and patient's preference for the better quality of life. In our practice we observed that clinical features of gingival overgrowth induced by felodipine (Plendil, AstraZeneca), amlodipine (Norvask, Pfizer), resemble those induced by I generation calcium antagonists. Such findings should draw the attention of doctors of dental medicine to the necessity of taking medical history, more detailed in relation to the drugs used. This could ensure timely preventive/early treatment of calcium antagonist induced gingival overgrowth.

Key words: *new generations of calcium antagonist, side effects, gingival overgrowth*

Сърдечно-съдовите и мозъчносъдовите заболявания – артериална хипертония, сърдечни аритмии, исхемична болест на сърцето, кардиомиопатии, застойна сърдечна недостатъчност, спазъм на церебралните артерии и др. – са с много големи здравни и социални последици [5]. Едни от основните лекарствени средства, прилагани за лечение на артериална хипертония, са калциевите антагонисти. У нас по данни на Националната здравноосигурителна каса само за периода януари-юни 2002 г. на лечение с калциеви антагонисти от първо поколение (нифедипин, верапамил, дилтиазем) са били около 1 млн. и 700 хил. болни, чието лечение е било частично реимбурсирано.

Много и разнообразни са страничните реакции от лечението с калциеви антагонисти, които нарушават постигнатото чрез тях по-добро качество на живота на болните, а и довеждат до

допълнителни разходи за обществото и отделния болен. Гингивалното разрастване е най-честият страничен ефект от изследваните от нас 26 странични ефекта при лечението с нифедипин, верапамил и дилтиазем [1, 2, 3], който все още не се споменава в упътванията за употреба на лекарствените средства и съвременните български фармакотерапевтични справочници [4].

За някои дихидропиридинови деривати от второ поколение (Nitrendipin, Felodipin, Nicardipin, Manidipin, Oxodipin) и от трето поколение (Amlodipin, Isradipin, Mibefradil, Ziconotid, Lercanidipin, Nordipin) има съобщения, че предизвикват много по-рядко и по-слаби странични ефекти, в това число и гингивално разрастване, което също както и при препаратите от първо поколение е в зависимост от дозата и продължителността на лечение [7, 9-11, 13-20]. В литературата има съобщения за гингивално разрастване, предизвикано от фелодипин и амлодипин, което наподобява клиничната и хистологичната картина, познати при употребата на калциеви антагонисти от първо поколение (нифедипин, верапамил, дилтиазем) [8, 12]. Въпреки минималното им реимбурсиране от Здравната каса новата палитра дихидропиридинови калциеви антагонисти все повече се предпочита за употреба от лекари и пациенти поради осигуреното по-добро качество на живота. Обаче дори и в най-новия фармакотерапевтичен справочник – 2007 г. [4], гингивалното разрастване при системно лечение с калциеви антагонисти не се споменава и при новите лекарствени препарати. Единствено в листовката на Nordipin (Чайкафарма) тази нежелана реакция се характеризира като „подуване на венците”.

Представям случаи на гингивално разрастване, индуцирано от фелодипин (Plendil, AstraZeneca) и амлодипин (Norvasc, Pfizer), при пациенти на системно лечение повече от една година. Гингивалното разрастване нарушава функцията на дъвкателния апарат, влошава естетиката и понижава качеството на живота на пациента. Съобщенията за гингивално разрастване, предизвикано и от новите генерации дихидропиридинови калциеви антагонисти, са основание лекарите по дентална

медицина да насочат вниманието си към снемането на подробна анамнеза не само за стоматологичното заболяване, но и за общия статус на пациента, продължителността и дозата на системната медикация с калциеви антагонисти.



Фиг. 1. Пациент на 57 години с гингивално разрастване I и II степен (по индекса на Angelopolous и Goaz – 5), индуцирано от системно лечение с фелодипин (Plendil, AsraZeneca) в доза 10 mg дневно



Фиг. 2. Пациент на 66 години с гингивално разрастване II степен (по индекса на Angelopolous и Goaz – 5), индуцирано от системно лечение с амлодипин (Norvasc, Pfizer) в доза 10 mg дневно

За да се извършат профилактика и ранно лечение на индуцираното от калциевите антагонисти гингивално разрастване, е необходимо да се провеждат контролни прегледи. В съответствие с получените от нас резултати за нарастване честотата и степента на изява на гингивалното разрастване с увеличаване на дневната доза нифедипин и продължителността на лечение с калциеви антагонисти [1, 3] препоръчваме при дългосрочна терапия и с по-нови дихидропиридинови лекарствени средства стоматологичните контролни прегледи да се провеждат два пъти годишно. От по-новите дихидропиридинови медикаменти в България са разрешени: *Amprovas* на Drogasın Iliacłari San. Ve Tic. A. S., *Nordipin* на Чайкафарма, *Norvasc* на Pfizer, *Auronal retard* на Egis Pharmaceuticals Ltd, *Felodipin* на Aliud Pharma GmbH & Co KG, *Plendil* на AsraZeneca, *Lomir* и *Renovia* на Berline-Chemie AG Menarini Group, *Baymycard RR* на Bayer AG, *Lusopress* на Insituto Luso Farmaco D'Italia, *Nitrendipin* на Actavis – Dupniza AD, и *Nitrepin* на Zdravlje. По време на прегледите е необходимо пациентът да се запознае с възможността за изява на този страничен ефект на използваното от него лекарствено средство, както и да бъде мотивиран и обучен за поддържането на орална хигиена. Ранното лечение чрез механична каузална терапия и инструкциите за орална хигиена биха предотвратили възможността по-късно да се развие гингивално разрастване във висока степен, респ. да се прилагат други, по-инвазивни и скъпоструващи методи на лечение.

Колаборацията между лекуващия лекар и денталния медик има за цел намаляване на страничните явления на калциевите антагонисти и създаване на условия за по-добро качество на живот на лекуваните от тях пациенти. Това налага денталният медик не само да снима анамнестични данни за употребата на калциеви антагонисти, но и да информира лекуващия лекар за възможното гингивално разрастване, като по този начин заостри неговото внимание към назначаване на лекарствени средства с по-малък потенциал за разрастване на гингивата. Колаборацията с лекуващия лекар или кардиолог ще даде точна информация за диагнозата на конкретния пациент, вида на

използвания калциев антагонист и евентуалната възможност за смяна с друго лекарствено средство. От друга страна, ще допринесе за изработването на система за превенция, при която да се обхванат всички пациенти още от момента на назначаване на калциевия антагонист.

Библиография

1. Болярова-Копова, Т. Гингивално разрастване у възрастни хора на системна терапия с калциеви антагонисти. Социална значимост, рискови фактори, нужди и стратегии за контрол. – Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „доктор”. Стоматологичен факултет, София, 2005, 234 с.
2. Джемилева, Т. Заболявания на пародонта. С., Ацер, 1999, 267 с.
3. Джемилева, Т. и Т. Болярова. Гингивално разрастване при системна терапия с калциеви антагонисти, имunosупресори и хидантоини. С., Ацер, 2007, 118 с.
4. Крушков, Ив. и Ив. Ламбрев. Калциеви антагонисти (блокери на калциевите канали). – В: Крушков, Ив. и Ив. Ламбрев. Фармакотерапевтичен справочник. VI изд., С., Арсо, 2007, с. 241.
5. Начев, Ч. Критерии за предпочитане на даден калциев антагонист. СХХII симпозиум на БНАМ, БАН, БЛХ. 19. 04. 2003, София (доклад).
6. Angelopoulos, A. et P. Goaz. Incidence of diphenilhydantoin gingival hyperplasia. – J. Oral. Surg., **34**, 1972, № 10, 898-906.
7. Ellis, J. et al. Gingival sequestration of amlodipine and amlodipine-induced gingival overgrowth. – Lancet, **341**, 1993, № 24, 1102-1103.
8. Fay, A., K. Satheesh et R. Gapski. Felodipine-induced gingival enlargement in an uncontrolled type 2 diabetic patient. – J. Periodontol., **76**, 2005, № 7, 1217.
9. Heijl, L. et al. Nitrendipin-induced gingival overgrowth in dogs. – J. Periodontol., **60**, 1989, № 2, 104-112.
10. Ikawa, K. et al. Treatment of gingival overgrowth induced by manidipine administration. A case report. – J. Periodontol., **73**, 2002, № 3, 115-122.
11. Kubota, K., G. Pearce et W. Inman. Vasodilation-related adverse events in diltiazem and dihydropyridine calcium antagonists studied by prescription-event monitoring. – Eur. J. Clin. Pharmacol., **48**, 1995, № 1, 1-7.
12. Lafzi, A. et al. Amlodipine-induced gingival hyperplasia. – Med. Oral. Pathol. Oral. Cir. Bucal., **11**, 2006, № 6, 480-482.
13. Levine, T. et al. Effect of mibefradil, a T-type calcium channel blocker, on morbidity and mortality in moderate to severe congestive heart failure: the MACH-1 study. Mortality Assessment in Congestive Heart Failure Trial. – Circulation, **101**, 2000, № 7, 758-764.
14. Lombardi, T. et al. Felodipine-induced gingival hyperplasia: A clinical and histologic study. – J. Oral. Pathol. Med., **20**, 1991, № 2, 89-92.

15. M o r i s a k i, I. et al. Amlodipine-induced gingival overgrowth: periodontal responses to stopping and restarting the drug. – Spec. Care Dentist., **21**, 2001, № 2, 60-62.
16. P e n n, R. et J. Paice. Adverse effects associated with the intrathecal administration of ziconotide. – Pain, **85**, 2000, № 1-2, 291-296.
17. R a m, C. et S. Venkata. Usefulness of lercanidipine, a new calcium antagonist, for systemic hypertension. – Am. J. Cardiol., **15**, 2002, № 2, 214-215.
18. S a f h o l m, C. et N. Havu. General toxicity of the new calcium antagonist felodipine in dogs. – Arzneimittelforschung, **43**, 1993, № 7, 729-733.
19. W a n n e r, T. et al. Gingival hyperplasia in dogs induced by oxodipine, a calcium channel blocking agent. – Toxicol. Pathol., **16**, 1988, № 4, 327-332.
20. W e s t b r o o k, P. et al. Regression of nifedipine-induced gingival hyperplasia following switch to a same class calcium-channel blocker, isradipine. – J. Periodontol., **68**, 1997, № 8, 645-650.

 *Адрес за кореспонденция:*


Д-р Теодора Болярова


Катедра по пародонтология и заболявания на оралната лигавица

Факултет по дентална медицина

ул. „Свети Георги Софийски” № 1

1431 София

 952-65-11

 0887/702-582