



ΣΤΟΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

Μέλος της Διεθνούς Οδοντιατρικής Ομοσπονδίας

Αριθμ.Πρωτ: 6774

Αθήνα, 22 Νοεμβρίου 2016

### Β Ε Β Α Ι Ω Σ Η

Βεβαιώνεται ότι η εργασία των Σ. ΜΕΡΚΟΥΡΕΑ, Κ.Ι. ΤΟΣΙΟΥ, που υποβλήθηκε στο περιοδικό ΣΤΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ με θέμα «Ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων του καρδιαγγειακού στη στοματική κοιλότητα», κρίθηκε δημοσιεύσιμη και θα δημοσιευθεί σε προσεχές τεύχος του περιοδικού.

Για την Συντακτική Επιτροπή  
Η Διευθύντρια Σύνταξης



Άννα Πατρικίου

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

### ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΤΗ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ

Σ. ΜΕΡΚΟΥΡΕΑ<sup>1</sup>, Κ.Ι. ΤΟΣΙΟΣ<sup>2</sup>

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο οδοντίατρος καλείται καθημερινά να αντιμετωπίσει ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να έχουν και συστηματικά νοσήματα, τα συνηθέστερα εκ των οποίων αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα. Ζητήματα που σχετίζονται με τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης και την αντιθρομβωτική αγωγή αντιμετωπίζονται κατόπιν συνεννόησης με το θεράποντα καρδιολόγο και σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Για την αντιμετώπιση των νοσημάτων αυτών οι ασθενείς λαμβάνουν συνήθως ένα ή περισσότερα φάρμακα (ΚΑΦ), τα οποία ενδέχεται να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες στη στοματική κοιλότητα. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση των εν λόγω ανεπιθύμητων δράσεων. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι εξής: ξηροστομία, διαταραχές γεύσης, σύνδρομο καυσαλγίας στόματος, αφθώδεις ελκώσεις, λειχηνοειδείς αντιδράσεις, διόγκωση των ούλων και αγγειοοίδημα. Ο χρόνος εμφάνισής τους σε σχέση με την έναρξη λήψης των ΚΑΦ εμφανίζει διακυμάνσεις και ο μηχανισμός πρόκλησής τους δεν έχει αποσαφηνιστεί. Οι προαναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να δημιουργήσουν ζητήματα διαφορικής διάγνωσης και αντιμετώπισης. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, ο οδοντίατρος οφείλει να είναι σχολαστικός κατά τη λήψη του ιατρικού ιστορικού, να καταγράφει λεπτομερώς τα θεραπευτικά σχήματα τα οποία ακολουθούν οι ασθενείς και να είναι ενήμερος για τις πιθανές ανεπιθύμητες δράσεις τους στη στοματική κοιλότητα. Οι ανεπιθύμητες δράσεις μπορεί να οδηγήσουν σε τροποποίηση της αγωγής, επιβάρυνση της υγείας του ασθενούς και έκπτωση της ποιότητας ζωής. Συνεπώς, η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή τους είναι καθοριστικής σημασίας.

**Όροι ευρετηριάσεως** Καρδιαγγειακά νοσήματα, φάρμακα, ανεπιθύμητες ενέργειες, στοματική κοιλότητα

<sup>1</sup>Οδοντίατρος Στοματολόγος

<sup>2</sup>Επίκουρος Καθηγητής, Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Υπεύθυνος Επικοινωνίας

Κ.Ι. Τόσιος

Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Θηβών 2 Γουδή 11527 Αθήνα

Τηλ: 2107461003

E-mail: ktosios@dent.uoa.gr

## REVIEW

### ADVERSE CARDIOVASCULAR DRUG REACTIONS IN THE ORAL CAVITY

S. Merkourea<sup>1</sup>, K.I. TOSIOS<sup>2</sup>

#### ABSTRACT

During routine clinical practise, dentists are called upon treating patients that may have systemic diseases, the most common of which is cardiovascular disease. When it comes to antibiotic prophylaxis of infective endocarditis and thromboprophylaxis, contemporary guidelines are to be followed and communication with the patients physician is mandatory. Patients with cardiovascular disease are usually treated by one or more drugs (CVDs), which may have adverse reactions in the oral cavity. The aim of this paper is to review the literature concerning these reactions. Xerostomia, taste disorders, scalded mouth syndrome, aphthous ulcers, lichenoid lesions, gingival enlargement and angioedema are the most common adverse reactions caused by CVDs in the oral cavity. Their time of onset regarding the time of CVD treatment may vary and the mechanism through which they occur has not been clarified. The aforementioned adverse reactions may raise differential diagnosis and treatment issues. Dentists should be punctilious when taking the medical history, note the regimens the patients follow in detail and be aware of the possible adverse drug reactions in the oral cavity. Adverse drug reactions may urge on treatment modifications or result in deterioration of the patient's health status and lower quality of life. Therefore, early diagnosis and proper treatment are of great importance.

**Key words** Cardiovasculae disease, adverse drug reactions, oral cavity

<sup>1</sup>DDS, Msc in Oral Pathology and Medicine

<sup>2</sup>Assistant Professor, Dept of Oral Pathology and Medicine, School of Dentistry, NKUoA

#### Correspondance

K.I. Tosios

Dept of Oral Pathology and Medicine, School of Dentistry

2 Thivon Str 11527 Athens, Greece

E-mail: ktosios@dent.uoa.gr

## Εισαγωγή

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν τα συχνότερα απαντώμενα συστηματικά νοσήματα του οδοντιατρικού ασθενούς. Οι συχνότεροι λόγοι για τους οποίους απαιτούν την προσοχή του ασχολούμενου με την υγεία του στόματος είναι η χορήγηση χημειοπροφύλαξης σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης βακτηριδιακής ενδοκαρδίτιδας και η τροποποίηση της αντιθρομβωτικής αγωγής, όταν πρόκειται να εκτελεστούν αιματηρές οδοντοστοματολογικές επεμβάσεις. Η αντιμετώπιση αυτών των ζητημάτων καθορίζεται, πλέον, από σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες, με σαφή τάση να περιορίζονται σημαντικά οι ενδείξεις χημειοπροφύλαξης και να μην διακόπτεται η αντιθρομβωτική αγωγή.<sup>1</sup>

Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στη σχέση των καρδιαγγειακών νοσημάτων με την περιοδοντίτιδα, μία πολυπαραγοντική, χρόνια φλεγμονώδη νόσο του στόματος που επιφέρει προοδευτική καταστροφή των στηρικτικών ιστών των δοντιών και πρόωρη απώλειά τους. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις, αλλά όχι αποδείξεις, πως η περιοδοντίτιδα σχετίζεται με την αθηρωσκληρωτική αγγειακή νόσο και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Για τη σχέση, δε, αυτή ενοχοποιούνται η συστηματική φλεγμονή, τα κυκλοφορούντα αντισώματα, και η πιθανολογούμενη μικροβιαμία.<sup>2</sup>

Πρακτικά, ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να προκύψουν από όλες τις κατηγορίες των ΚΑΦ. Ωστόσο, οι περισσότερες πληροφορίες προέρχονται από αναφορές περιπτώσεων, μικρές σειρές περιπτώσεων, μελέτες ασφαλείας των φαρμάκων και αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών, μελέτες που έχουν μικρή αποδεικτική αξία και από τις οποίες δεν μπορεί να εκτιμηθεί η επίπτωση των ανεπιθύμητων παρενεργειών των ΚΑΦ στη στοματική κοιλότητα.

Επιπλέον, κάτω από τον όρο καρδιαγγειακά νοσήματα περιλαμβάνονται διαφορετικά νοσήματα που απαιτούν διαφορετική αντιμετώπιση και οι ασθενείς αντιμετωπίζονται συχνά με περισσότερα του ενός ΚΑΦ, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατόν να αποδοθεί η ανεπιθύμητη ενέργεια σε συγκεκριμένο φάρμακο. Είναι χαρακτηριστικό πως σε δύο μελέτες που έχουν δημοσιευθεί στην πρόσφατη βιβλιογραφία, η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών υπολογίστηκε σε 14,1% σε 531 ασθενείς και 67,4% σε 601 ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα, με συχνότερη επιπλοκή την ξηροστομία σε ποσοστό 7,5% και 25,5%, αντίστοιχα, και συχνότερο συνοδό παράγοντα την πολυφαρμακία. Η μεγάλη απόκλιση των ποσοστών μπορεί να αποδοθεί στην διαφορετική επίπτωση συγκεκριμένων καρδιαγγειακών νοσημάτων στους μελετώμενους πληθυσμούς, της

στεφανιαίας νόσου στη Σαουδική Αραβία και της υπέρτασης στην Ινδία, νοσήματα που απαιτούν αγωγή με διαφορετικά ΚΑΦ.<sup>3,4</sup>

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η περιγραφή των ανεπιθύμητων δράσεων στη στοματική κοιλότητα από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων (ΚΑΦ), καθώς το θέμα αυτό δεν έχει απασχολήσει ιδιαίτερα τη βιβλιογραφία.

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες των ΚΑΦ**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ΚΑΦ στη στοματική κοιλότητα μπορεί να αφορούν την παραγωγή σιάλου, τη γεύση και το βλεννογόνο. Οι συχνότερες είναι: η ξηροστομία, οι διαταραχές της γεύσης, το σύνδρομο καυσαλγίας στόματος, οι αφθώδεις ελκώσεις, οι λειχνοειδείς αντιδράσεις, η διόγκωση ούλων και το αγγειοίδημα. Είναι μάλιστα πιθανό ο ασθενής που λαμβάνει ΚΑΦ να εμφανίσει συνδυασμό των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών.<sup>4,5</sup>

*Ξηροστομία.* Η ξηροστομία ορίζεται ως η υποκειμενική αίσθηση ξηρότητας του στόματος, συνιστά συνεπώς σύμπτωμα και όχι νόσο. Οφείλεται συχνά, αλλά όχι σε όλες τις περιπτώσεις, σε υπολειτουργία των σιελογόνων αδένων που επιφέρει μείωση στην έκκριση ή τη ροή του σάλιου. Είναι συχνή και αναφέρεται πως εκδηλώνεται στο 10% του γενικού πληθυσμού και στο 15%-25% των ατόμων της 3<sup>ης</sup> ηλικίας. Διακρίνεται σε παροδική και παρατεταμένη, με συχνότερα αίτια στη δεύτερη κατηγορία τα φάρμακα, και πολύ συχνά μεταξύ αυτών τα ΚΑΦ. Εκτιμάται πως το 90% των περιπτώσεων ξηροστομίας οφείλεται στη λήψη φαρμάκων, και έχει συσχετιστεί με 80 κατηγορίες φαρμάκων και περισσότερα από 500 σκευάσματα. Θεωρείται πως η αύξηση του επιπολασμού της ξηροστομίας στις αναπτυγμένες χώρες μπορεί να αποδοθεί και στην πολυφαρμακία που συνοδεύει την παράταση του χρόνου ζωής. ΚΑΦ που συσχετίζονται συχνά με ξηροστομία είναι: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (π.χ. καπτοπρίλη, λισινοπρίλη, εναλαπρίνη), α-αδρενεργικοί αγωνιστές (π.χ. κλονιδίνη, α-μεθυλντόπα, μοξονιδίνη), α-αδρενεργικοί αποκλειστές (π.χ. τερασοζίνη), β-αδρενεργικοί αποκλειστές (π.χ. προπρανολόλη, ατενολόλη, μετοπρολόλη), αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη) και διουρητικά (π.χ. διουρητικά της αγκύλης - φουροσεμίδη, θειαζίδες).<sup>6,7</sup>

Η συχνότερα αναφερόμενη κατηγορία ΚΑΦ σε ξηροστομικούς ασθενείς είναι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης. Ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης ξηροστομίας

από τα ΚΑΦ δεν είχε αποσαφηνιστεί και είναι πιθανώς διαφορετικός ανά κατηγορία φαρμάκων. Για παράδειγμα, τα διουρητικά προκαλούν, κυρίως, ποιοτικές μεταβολές στη σύσταση του σάλιου, σε αντίθεση με τα άλλα ΚΑΦ που μειώνουν την ποσότητα του παραγόμενου σάλιου.<sup>7</sup>

Η αντιμετώπιση του προβλήματος της ξηροστομίας είναι πολύ σημαντική, επειδή μπορεί να προκαλέσει σοβαρές παρενέργειες στο στόμα, όπως να διαταράξει τη θρέψη και την ομιλία, να προδιαθέσει σε λοιμώξεις των βλεννογόνων, όπως η καντιντίαση, και να προκαλέσει καταστροφικό πολυτερηδονισμό των δοντιών.<sup>6,7</sup>

*Διαταραχές της γεύσης.* Οι διαταραχές της γεύσης διακρίνονται σε ποσοτικές (υπογευσία ή μικρογευσία, αγευσία, υπεργευσία) και ποιοτικές (δυσγευσία ή κακογευσία, γεύση φάντασμα και γευστική αγνωσία), με συχνότερες τη δυσγευσία και την υπογευσία. Μπορεί να οφείλονται σε νοσήματα τοπικής αιτιολογίας, συστηματικές καταστάσεις φυσιολογικές, όπως το γήρας και η εγκυμοσύνη, ή συστηματικά νοσήματα και τοξικές ουσίες, να είναι ιατρογενείς, όπως αυτές που προκαλούνται από την ακτινοβολία της περιοχής κεφαλής-τραχήλου, χειρουργικές επεμβάσεις, φάρμακα, ή να είναι ιδιοπαθείς. <sup>6</sup>Τα ΚΑΦ μπορεί να προκαλέσουν:

- αναστρέψιμη δυσγευσία (καπτοπρίλη, αλλά όχι άλλοι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II π.χ. επροσαρτάνη, αγωνιστές διαύλων ασβεστίου π.χ. νιφεδιπίνη, αμλοδιπίνη)
- υπογευσία (αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II π.χ. Καντεσαρτάνη και βαλσαρτάνη, μιδοδρίνη)
- αναστρέψιμη αγευσία (κλοπιδογρέλη).<sup>7,8</sup>

Ο μηχανισμός πρόκλησης των διαταραχών γεύσης από τα ΚΑΦ μπορεί να περιλαμβάνει την απέκκριση μεταβολιτών στο σάλιο, την πρόκληση ξηροστομίας, και την άμεση επίδραση στα γευστικά κύτταρα ή στα περιφερικά νεύρα. Οι διαταραχές της γεύσης μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές θρέψης, λόγω της έλλειψης διάθεσης για πρόσληψη τροφής, επιβάρυνση της γενικής υγείας του ασθενούς, π.χ. λόγω της αύξησης της κατανάλωσης αλατιού που επιφέρει η μείωση της γεύσης του αλμυρού, και σημαντική έκπτωση της ποιότητας ζωής, η οποία είναι κρίσιμη ιδιαίτερα σε άτομα με επιβαρυνμένο ιστορικό ή ηλικιωμένους.<sup>7,9,10</sup>

Συχνά, οι διαταραχές γεύσης συνυπάρχουν με *καυσαλγία στόματος*, ένα συνεχή, χρόνιο, καυστικό πόνο σε μία ή περισσότερες θέσεις του βλεννογόνου, που δεν έχει εμφανή κλινικά ή εργαστηριακά, αίτια. Η σχετιζόμενη με φάρμακα καυσαλγία στόματος περιγράφεται στη βιβλιογραφία ως *scalded mouth syndrome* και ΚΑΦ που έχουν συσχετιστεί με αυτό το σύνδρομο είναι, κυρίως, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, όπως η καπτοπρίλη, η εναλαπρίλη, και η λισινοπρίλη. Η καυσαλγία στόματος επιφέρει σημαντική έκπτωση στην ποιότητα της ζωής των ασθενών.<sup>6,8</sup>

*Ελκώσεις στόματος.* Η διαφορική διάγνωση των ελκώσεων του στόματος, ιδιαίτερα όταν υποτροπιάζουν, αποτελεί ένα από τα δυσκολότερα θέματα στην παθολογία του στόματος, καθώς οι υποτροπιάζουσες ελκώσεις μπορεί να αποτελούν το σημείο εκδήλωσης πολλών διαφορετικών νοσημάτων όπως είναι οι ιδιοπαθείς υποτροπιάζουσες άφθες, γενικά νοσήματα (π.χ. νόσος Crohn, σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Bechet), ερπητολοιμώξεις, το υποτροπιάζων πολύμορφο ερύθημα, δερματοβλεννογόνια νοσήματα κ.ά. Με την εμφάνιση ελκώσεων στο βλεννογόνο του στόματος έχουν συσχετιστεί η νικοναρδίλη, β-αναστολείς (λαβηταλόλη), η καπτοπρίλη και ορισμένοι αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II (λοσαρτάνη, καντεσαρτάνη). Φαίνεται πως αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι ιδιότητα ορισμένων ΚΑΦ και όχι κατηγοριών ΚΑΦ.<sup>8,11</sup>

### **Λειηνοειδείς αντιδράσεις**

Ως λειηνοειδείς αντιδράσεις ορίζονται βλάβες του στόματος που έχουν παρόμοια κλινική και ιστοπαθολογική εικόνα με τον ομαλό λειχήνα, αλλά αναγνωρίσιμο αίτιο. Συχνότερο αίτιο πρόκλησης λειηνοειδών αντιδράσεων στο στόμα είναι τα οδοντιατρικά μέταλλα, αλλά και φάρμακα, μεταξύ των οποίων αντιυπερτασικά, ανθελονοσιακά, αντιμικροβιακά, ΜΣΑΦ, υπογλυκαιμικά, πενικιλλαμίνη, φάρμακα ΚΝΣ, αντιρετροϊκά κ.ά.<sup>7,8</sup> Από τα ΚΑΦ στην πρόκληση λειηνοειδών αντιδράσεων έχουν ενοχοποιηθεί β-αδρενεργικοί αγωνιστές (π.χ. η λαβηταλόλη), α-αδρενεργικοί αγωνιστές (π.χ. α-μεθυλντόπα), αντιαρρυθμικά (π.χ. κινιδίνη), αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. αμλοδιπίνη), και διουρητικά της αγκύλης (π.χ. φουροσεμίδη), χωρίς η συσχέτιση να θεωρείται απόλυτα τεκμηριωμένη.<sup>5,7,8</sup>

Η διαφορική διάγνωση των λειηνοειδών αντιδράσεων από τον ομαλό λειχήνα, ένα χρόνιο δερματοβλεννογόνο νόσημα φλεγμονώδους αρχής, ανοσομεσολαβούμενο, και άγνωστης αιτιολογίας που είναι συχνό στο στόμα, στηρίζεται στο συνδυασμό κλινικών και ιστοπαθολογικών ευρημάτων. Η διάκριση μεταξύ των δύο δεν είναι πάντα σαφής, ούτε

ασφαλής. Το πιο αξιόπιστο διαγνωστικό κριτήριο είναι η αποδρομή των βλαβών μετά τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου στην περίπτωση των λειχνοειδών αντιδράσεων. Ωστόσο, η εφαρμογή του δεν είναι πάντα εφικτή.<sup>7,8</sup> Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί πως οι βλάβες που παρατηρούνται στο στόμα ασθενών με σύνδρομο Grinspan (ομαλός λειχήνας στόματος, σακχαρώδης διαβήτης και υπέρταση) ενδέχεται να αποτελούν στην πραγματικότητα λειχνοειδείς αντιδράσεις σε φάρμακα τα οποία λαμβάνουν οι ασθενείς για την υπέρταση ή/και το σακχαρώδη διαβήτη.<sup>12,13</sup>

Ορισμένα ΚΑΦ, κυρίως αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, μπορεί να προκαλέσουν βλάβες στο στόμα που μοιάζουν με πομφολυγώδη δερματοβλεννογόνια νοσήματα, όπως η πέμφιγα (π.χ. καπτοπρίλη, φοσινοπρίλη, κουιναπρίλη), το πεμφιγοειδές και η γραμμική νόσος IgA.<sup>5</sup> Τέλος, έχει περιγραφεί πολύμορφο ερύθημα σε σχέση με λήψη βεραπαμίλης (αποκλειστής διαύλων ασβεστίου).<sup>14</sup>

*Γενικευμένη διόγκωση των ούλων.* Από της παλαιότερες γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες συστηματικά χορηγούμενων φαρμάκων στο στόμα είναι η γενικευμένη διόγκωση των ούλων από τη φαινυτοΐνη, η οποία χρησιμοποιείται και ως αντιαρρυθμικό, και τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, κυρίως τη νιφεδιπίνη (14-83% των ασθενών που τη λαμβάνουν μπορεί να εμφανίσουν διόγκωση των ούλων). Ακολουθούν με επίπτωση περίπου 5% η αμλοδιπίνη, η φελοδιπίνη, η νικαρδιπίνη, και η μανιδιπίνη, <5% η βεραπαμίλη, και σπανιότερα η διλτιαζέμη.<sup>7,8,15</sup>

Η διόγκωση των ούλων ξεκινά από τις μεσοδόντιες θηλές και επεκτείνεται προοδευτικά μέχρι την πλήρη κάλυψη της μύλης. Ο παθογενετικός μηχανισμός έχει μελετηθεί εκτενώς, αλλά δεν έχει αποσαφηνιστεί. Ενώ είναι σαφές πως στην εμφάνιση της διόγκωσης των ούλων συνεργεί η πλημμελής στοματική υγιεινή, ο έλεγχος της μικροβιακής πλάκας και η μείωση ή διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου δεν αρκούν πάντα για την αποδρομή του φαινομένου.<sup>7</sup> Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει διογκώσεις των ούλων άλλης αιτιολογίας, όπως λόγω λευχαιμικής διήθησης.

*Αγγειοοίδημα.* Το αγγειοοίδημα είναι μία αιφνίδια, οίδηματώδης διόγκωση των μαλακών ιστών, εντοπισμένη και μη-συμμετρική, παροδική και αυτοπεριοριζόμενη, δυνητικά θανατηφόρος. Εμφανίζεται συχνά στη στοματοπροσωπική περιοχή, ιδιαίτερα στο χείλος.



Αποδίδεται σε αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I και διακρίνεται σε κληρονομικό, επίκτητο, οφειλόμενο σε φάρμακα, αλλεργικό, μη αλλεργικό/ οφειλόμενο σε φυσικούς παράγοντες και ιδιοπαθές.<sup>16,17</sup> Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, ιδιαίτερα η καπτοπρίλη, η εναλαπρίλη, και η λισινοπρίλη, προκαλούν αγγειοοίδημα στο 0,1%-0,7% των ασθενών και ενοχοποιούνται για το 28-35% των περιπτώσεων αγγειοοιδήματος. Ο μηχανισμός δεν έχει αποσαφηνιστεί, αλλά σχετίζεται πιθανώς με την αναστολή της ενζυματικής αποδόμησης της ιστικής βραδυκινίνης ή/και διαταραχές στα επίπεδα ή τη λειτουργία του αναστολέα της C1 εστεράσης. Το αγγειοοίδημα μπορεί να εμφανιστεί μερικές ώρες έως και χρόνια μετά τη χορήγηση του υπαίτιου φαρμάκου και η μη διακοπή του προκαλεί προοδευτικά αύξηση της συχνότητας των υποτροπών της νόσου.<sup>8,18-24</sup>

Άλλα ΚΑΦ που έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση αγγειοοιδήματος είναι αναστολείς ρενίνης (π.χ. αλισκιρένη), αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II (π.χ. τελμισαρτάνη, καντεσαρτάνη, βαλσαρτάνη, ολμεσαρτάνη), β-αδρενεργικοί αποκλειστές (π.χ. μετοπρολόλη, προπρανολόλη), αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. αμλοδιπίνη, νικαρδιπίνη), αντιαρρυθμικά (π.χ. αμιοδαρόνη) και διουρητικά (π.χ. Φουροσεμίδη).<sup>5,7,8,18,19</sup>

Η διαφορική διάγνωση του αγγειοοιδήματος στη στοματοπροσωπική περιοχή περιλαμβάνει κυρίως το συχνό οδοντοφατνιακό απόστημα, το οποίο όμως είναι επώδυνο και επεκτείνεται αν δεν αντιμετωπιστεί, και κοκκιωματώδεις φλεγμονές, όπως η στοματοπροσωπική κοκκιωματώση και η νόσος του Crohn.

## **Συμπεράσματα**

Τα ΚΑΦ μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες στη στοματική κοιλότητα, οι οποίες ενδέχεται να περιπλέξουν τη διαφορική διάγνωση και την αντιμετώπιση. Ο οδοντίατρος οφείλει να είναι σχολαστικός κατά τη λήψη του ιατρικού ιστορικού και να καταγράφει λεπτομερώς τα θεραπευτικά σχήματα τα οποία ακολουθεί ο ασθενής για την αντιμετώπιση συστηματικών νοσημάτων. Η αύξηση του φάσματος των διαθέσιμων ΚΑΦ και η αύξηση του αριθμού των ασθενών που τα χρησιμοποιούν αναμένεται να επιφέρουν αύξηση του αριθμού των ανεπιθύμητων δράσεων στη στοματική κοιλότητα. Οι ανεπιθύμητες δράσεις μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την ανάγκη τροποποίησης της αγωγής, επιβάρυνση της γενικής υγείας του ασθενούς και έκπτωση της ποιότητας ζωής τους. Συνεπώς η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή τους είναι καθοριστικής σημασίας.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. BECKER DE. Cardiovascular drugs: Implications for dental practice Part1 – Cardiotonics, diuretics and vasodilators. *Anesth Prog.* 2007, 54: 178–86.

2. KHOLY KE, GENCO RJ, VAN DYKE TE. Oral infections and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2015,26:315-21.
3. HABBAB KM, MOLES DR, PORTER SR. Potential oral manifestations of cardiovascular drugs. *Oral Dis.* 2010, 16:769-73.
4. SHANTALA A, KALAPPANAVAR AN, RAJESHWARI GA, SHAKUNTHALA GK. Adverse Oral Manifestations of Cardiovascular Drugs. *IOSR-JDMS* 2013:64-71.
5. TORPET LA, KRAGELUND C, REIBEL J, NAUNTOFTE B. Oral adverse drug reactions to cardiovascular drugs. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004,1;15:28-46.
6. NEVILLE, DAMM, ALLEN, BOUQUOT. *Oral and Maxillofacial Pathology.* 3<sup>rd</sup> ed Saunders Elsevier.
7. SCULLY C, BAGAN JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004,15:221-39.
8. BALAKUMAR P, KAVITHA M, NANDITHA S. Cardiovascular drugs-induced oral toxicities: A murky area to be revisited and illuminated. *Pharmacol Res.* 2015,102:81-9.
9. CRUZ PAMPLONA M, JIMENEZ SORIANO Y, SARRION PEREZ MG. Dental considerations in patients with heart disease. *J Clin Exp Dent.*2011,3:97-105.
10. ACKERMAN BH, KASBEKAR N. Disturbances of Taste and Smell Induced by Drugs. *Pharmacotherapy.* 1997,17:482–96.
11. BOULINGUEZ S, SOMMET A, BÉDANE C, VIRABEN R, BONNETBLANC JM. Oral nicorandil-induced lesions are not aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med.* 2003,32:482-5.
12. LAMEY PJ, GIBSON J, BARCLAY SC, MILLER S. Grinspan's syndrome: a drug-induced phenomenon? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990,70:184-5.
13. KAOMONGKOLGIT R. Oral lichenoid drug reaction associated with antihypertensive and hypoglycemic drugs. *J Drugs Dermatol.* 2010,9:73-5.
14. LIN AY, BAKER BA. Verapamil-associated Stevens-Johnson syndrome. *DICP.* 1989,23:987-8.

15. LIVADA R, SHILOAH J. Gummy smile: could it be genetic? Hereditary gingival fibromatosis. *J Mich Dent Assoc.* 2012,94:40-3.
16. GREAVES MW, HUSSEIN SH. Drug-induced urticaria and angioedema: pathomechanisms and frequencies in a developing country and in developed countries. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002,128:1-7.
17. ΚΑΛΟΓΗΡΟΥ ΕΜ, ΤΖΕΡΜΠΟΣ Φ ΧΡΗΣΤΟΠΟΥΛΟΣ Π, ΤΟΣΙΟΣ ΚΙ. Αγγειοοίδημα προσώπου σε σχέση με αντιυπερτασικά φάρμακα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Αναφορά 2 περιπτώσεων. *Στοματολογία* 2013, 70: 147-54.
18. ALI MA, BORUM ML. Hereditary angioedema: what the gastroenterologist needs to know. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014, 20:435-45.
19. 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.* 2011,32:624-6.
20. ULMER JL, GARVEY MJ. Fatal angioedema associated with lisinopril. *Ann Pharmacother.* 1992,26:1245-6.
21. GABB GM, RYAN P, WING LM, HUTCHINSON KA. Epidemiological study of angioedema and ACE inhibitors. *Aust N Z J Med.* 1996,26:777-82.
22. SABROE RA, BLACK AK. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angioedema. *Br J Dermatol.* 1997,136:153-8.
23. LAPOSTOLLE F, BORRON SW, BEKKA R, BAUD FJ. Lingual angioedema after perindopril use. *Am J Cardiol.* 1998,15:523.
24. SEYMOUR RA, THOMASON JM, NOLAN A. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and their implications for the dental surgeon. *Br Dent J.* 1997,183:214-8.