

## АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТОМАТОЛОГІЇ

УДК 616.311.2-002

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2022-44-2.18>**Ю.Г. Чумакова,**

доктор медичних наук, професор, професор кафедри загальної стоматології, Міжнародний гуманітарний університет, вул. Фонтанська дорога, 33, м. Одеса, Україна, індекс 65009, [yuliyapar@gmail.com](mailto:yuliyapar@gmail.com)

### ПОШИРЕНІСТЬ, ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ МЕДИКАМЕНТОЗНО-ІНДУКОВАНОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЯСЕН

Деякі фармакологічні препарати при постійному щоденному застосуванні можуть викликати у людей таку побічну дію, як гіперплазія ясен. До них відносять: протисудомні засоби (фенітоїн.), імуносупресори (циклоспорин, такролімус, азатіоприн), блокатори кальцієвих каналів з групи гіпотензивних засобів (ніфедипін, амлодипін, лерканідипін та ін.). У новій Міжнародній класифікації захворювань і станів тканин пародонта і періімплантних тканин (AAP&EFP, Chicago, 2017) нозологічна форма «Медикаментозно-індуковане розростання ясен» внесена окремим підрозділом С до пункту 2 «Гінгівіт, спричинений зубною біоплівкою» І групи – «Здоровий пародонт. Захворювання та стани ясен».

**Мета дослідження.** Визначення особливостей клінічного перебігу і тактики лікування пацієнтів з медикаментозно-індукованою гіперплазією ясен. **Методи дослідження.** Обстежено 28 пацієнтів, з них 17 чоловіків і 11 жінок, віком 24-73 роки з медикаментозно-індукованою гіперплазією ясен. Проведені клінічні, рентгенологічні та лабораторні дослідження. **Результати.** Встановлено, що частіше медикаментозно-індукована гіперплазія ясен виникає у чоловіків (60,7%). У всіх пацієнтів з гіперплазією ясен при різній соматичній патології був діагностований генералізований пародонтит різного ступеня. Серед пацієнтів з медикаментозно-індукованою гіперплазією ясен найбільшу кількість склали особи, які приймають гіпотензивні препарати з групи блокаторів кальцієвих каналів (ніфедипін, амлодипін, лерканідипін) – 82,1%. Серед усіх препаратів амлодипін перевищує кількість випадків (60,7%) побічної дії у вигляді гіперплазії ясен. Показано, що медикаментозно-індукована гіперплазія ясен сприяє більш важкому перебігу пародонтиту, що вимагає уточнення протоколів лікування. **Висновки.** Теоретично обґрунтована і запропонована тактика лікування пацієнтів з медикаментозно-індукованою гіперплазією ясен.

**Ключові слова:** медикаментозно-індукована гіперплазія ясен, пародонтит, фенітоїн, циклоспорин, ніфедипін, амлодипін

**Yu.G. Chumakova,**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Dentistry Department, International Humanitarian University, 33 Fountain Road street, Odesa, Ukraine, postal code 65009, [yuliyapar@gmail.com](mailto:yuliyapar@gmail.com)

### PREVALENCE, CLINICAL FEATURES AND TREATMENT ALGORITHM OF PATIENTS WITH DRUG-INDUCED GINGIVAL ENLARGEMENT

Some pharmacological drugs, with constant daily use, can cause a side effect in humans such as gingival enlargements. These include: anticonvulsants (phenytoin), immunosuppressors (cyclosporine, tacrolimus, azathioprine), calcium tubule blockers from the group of antihypertensive agents (nifedipine, amlodipine, lercanidipine, etc.). In the new International Classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions (AAP&EFP, Chicago, 2017) the nosological form "drug-influenced gingival enlargements" is included in a separate subsection C to paragraph 2 "Gingivitis – dental biofilm-induced" of I group "Periodontal health, gingival diseases/conditions". **Purpose of the study.** To determine the clinical features and the treatment tactics of patients with drug-influenced gingival enlargements. **Methods.** 28 patients (17 men, 11 women) at the age of 24-73 years with drug-influenced gingival enlargements were examined. Clinical, radiological and laboratory tests were conducted. **Results.** It was found that more often drug-influenced gingival enlargements occurs in men (60.7%). Periodontitis of varying degrees has been diagnosed in all patients with gingival hyperplasia in various somatic pathologies. 3 persons with drug-influenced gingival enlargements accepted fenitoin, 2 persons after kidney transplant surgery – cyclosporine and 23 patients (82.1%) with grade II-III hypertensive disease accepted calcium channel blockers (nifedipine, amlodipine, lercanidipine). Among drugs most often causes side effect in the gingival enlargement amlodipine (at 17 people, 60.7%). It is shown that the drug-induced gingival enlargement contributes to a more severe course of periodontitis, which requires clarification of treatment protocols. All patients with drug-induced gingival enlargement received conservative therapy, which included: scaling, air-abrasive polishing, topical antimicrobial (0.12% chlorhexidine) and anti-inflammatory (benzydamine hydrochloride) therapy. In 14 patients, a course of photodynamic therapy was additionally performed. All patients were trained in individual hygiene and recommended oral care products. **Conclusions.** Treatment algorithm of patients with the drug-induced gingival enlargement is proved.

**Key words:** drug-induced gingival enlargement, periodontitis, phenytoin, cyclosporine, nifedipine, amlodipine

**Постановка проблеми.** Відомо, що деякі фармакологічні препарати при постійному щоденному застосуванні можуть викликати у людей таку побічну дію, як гіперплазія ясен. До них відносять: протисудомні засоби (фенітоїн, фенобарбітал та ін.), імуносупресори (циклоспорин, такролімус, азатіоприн), блокатори кальцієвих каналів з групи гіпотензивних засобів (ніфедипін, амлодипін, лерканідипін, фелодипін, верапаміл та ін.) [1].

У новій Міжнародній класифікації захворювань і станів тканин пародонта і періімплантних тканин (AAP&EFP, Chicago, 2017) нозологічна форма «Медикаментозно-індуковане розростання ясен» (англ.: drug-influenced gingival enlargements) внесена окремим підрозділом С до пункту 2 «Гінгівіт, спричинений зубною біоплівкою» І групи – «Здоровий пародонт. Захворювання та стани ясен» [2, 3].

У літературі немає чітких даних про поширеність медикаментозно-індукованої гіперплазії ясен у населення. Так, за даними Французького фармакологічного агенства, за період 26 років (1984-2010 р.р.) у Франції зареєстровано 147 випадків медикаментозно-індукованої гіперплазії ясен, частота виявлення склала всього 0,04%. Серед хворих були переважно чоловіки (58,5%) віком 40-69 років [4]. В Україні подібні дані не представлені. Дискутабельним залишається також питання про механізми розвитку медикаментозно-індукованої гіперплазії ясен [5].

**Мета дослідження.** Визначення особливостей клінічного перебігу і тактики лікування пацієнтів з медикаментозно-індукованою гіперплазією ясен.

**Матеріали і методи дослідження.** За період з 2004 р. по 2022 р. до мене на консультацію і лікування були направлені 28 пацієнтів з гіперплазією ясен (фіброзна форма гіпертрофічного гінгівіту).

Клінічне обстеження хворих включало збір скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, оцінку загального соматичного статусу, огляд ротової порожнини з оцінкою стану тканин пародонта. Для оцінки ступеня деструкції кісткової тканини альвеолярного відростка і уточнення діагнозу проводили рентгенологічні дослідження.

За необхідності призначали лабораторні аналізи (загальний аналіз крові, біохімія крові та ін.), проводили консультації з фахівцями інших лікарських спеціальностей.

**Результати та їх обговорення.** Встановлено, що частіше медикаментозно-індукована гіперплазія ясен виникає у чоловіків. Так, серед 28 пацієнтів

віком 24-73 роки було 17 чоловіків (60,7%) і 11 жінок (39,3%).

У всіх пацієнтів з медикаментозно-індукованою гіперплазією ясен при різній соматичній патології, з приводу якої призначалися лікарські препарати, був діагностований генералізований пародонтит різного ступеня.

У 3 хворих (1 чоловік 25 років, 2 жінки 24 і 38 років) на епілепсію гіперплазія ясен розвинулася на тлі прийому протисудомного препарату дифеніну (фенітоїн) (рис. 1).



Рис. 1. Хворий Р., 25 років. Медикаментозно-індукована гіперплазія ясен. Генералізований пародонтит II ступеня. Епілепсія. Приймає Дифенін (фенітоїн)

У двох хлопців 25 років була проведена операція з трансплантації нирки, призначений препарат з групи імунодепресантів циклоспорин, після чого виникла гіперплазія ясен (рис. 2).



Рис. 2. Хворий В., 25 років. Медикаментозно-індукована гіперплазія ясен. Генералізований пародонтит II-III ступеня. Операція з трансплантації нирки проведена 5,5 років тому. Приймає Неорал (циклоспорин) по 225 мг 2 рази на день

Серед пацієнтів з медикаментозно-індукованою гіперплазією ясен найбільшу кількість склали особи, які приймають гіпотензивні препарати з групи блокаторів кальцієвих каналів (ніфедипін, амлодипін, лерканідипін) – 23 з 28, тобто 82,1%. З них було 17 хворих на гіпертонічну хворобу II-III ступеня (11 чоловіків і 6 жінок віком 46-72 роки), які постійно приймали амлодипін (73,9%) (рис. 3), 4 хворих (3 чоловіки і 1 жінка віком 57-66 років) приймали ніфедипін (17,4%)

і 2 пацієнтів (1 чоловік і 1 жінка у віці 73 роки) – леркандипін (8,7%).

При фіброзній формі гіпертрофічного гінгівіту колір ясен змінюється незначно, болючість і кровоточивість ясен при подразненні відсутні, спостерігається ущільнення (слоновість) ясен. Гіперплазовані ясна мають вигляд утовщеного валика, ясенні сосочки округлої витягнутої форми, значно збільшені, що призводить до вираженої деформації рельєфу ясен.

Необхідно також відзначити, що у хворих на генералізований пародонтит з гіперплазією ясен при огляді порожнини рота виявлені місцеві фактори, що ускладнюють перебіг пародонтиту і підтримують хронічне запалення тканин пародонта. Так, у 19 хворих відзначена незадовільна гігієна ротової порожнини. У 16 хворих були старі ортопедичні конструкції, які потребують заміни: у 9 осіб – цільноліті металокерамічні мостоподібні протези, у 7 осіб – штамповані металеві та комбіновані коронки і мостоподібні протези (рис. 3).



Рис. 3. Хворий С., 65 років. Медикаментозно-індукована гіперплазія ясен. Генералізований пародонтит I-II ступеня. Ішемічна хвороба серця. Дифузний кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба III ступеня. Приймав з 2007 р. Амло (амлодипін) по 10 мг на добу, з 2012 р. приймає по 5 мг на добу

На підставі аналізу доступної літератури [6-8] і власних досліджень можна окреслити основні мультифакторні особливості та взаємозв'язки, залучені до патогенезу медикаментозно-індукованої гіперплазії ясен.

Фармакологічні препарати та їх метаболіти, надходячи в кров, слину, ясеневу рідину, опосередковано через посилення утворення мікробної біоплівки викликають процес запалення в тканинах пародонта. Збільшується продукція ейкозаноїдів (простагландину PGE<sub>2</sub>), експресія факторів росту (фактор росту фібробластів PDGF, епідермальний фактор росту EGF, фактор росту кератиноцитів KGF), відбувається активація моноцитів/макрофагів з подальшою гіперсекрецією різних цитокінів (IL-2, IFN).

Під дією перерахованих факторів визначається висока мітотична активність ясенного епітелію, активація гінгівальних фібробластів, які, в свою чергу, посилюють експресію генів, що відповідають за синтез колагену, металопротеїназ та їх тканинних інгібіторів. Відбувається надмірна продукція колагену, переважно III і IV типу, і неколагенового матриксу.

На інтенсивність розвитку гіперплазії ясен можуть впливати вік, стать, гормональний статус (посилена експресія андроген-рецепторів), генетична схильність [9, 10].

Тривалий досвід лікування хворих з медикаментозно-індукованою гіперплазією ясен дозволив обґрунтувати тактику ведення таких пацієнтів. Кожен пацієнт повинен бути обов'язково обізнаний про можливі побічні ефекти лікарських препаратів, які йому призначили, і дотримуватися всіх рекомендацій лікаря. Пацієнти, які регулярно приймають препарати, здатні спричинити гіперплазію ясен, навіть при відсутності клінічних симптомів, повинні дотримуватися рекомендацій з індивідуальної гігієни порожнини рота і не рідше 2-х разів на рік звертатися до лікаря-стоматолога для проведення професійної гігієни.

У разі появи гіперплазії ясен у пацієнта лікар-стоматолог повинен провести консультацію з лікарем-терапевтом з приводу можливості відміни препарату, зниження добової дози або заміни препарату на інший аналог з цієї ж групи. Серед наших 28 пацієнтів тільки двоє чоловіків 46 років і 53 років змогли повністю відмовитися від прийому препарату, що містить амлодипін. У 1 хворого 65 років вдалося знизити дозу прийому амлодипіну – з 10 мг до 5 мг на добу. У 2 пацієнтів замінили препарат: у хворого Н., 57 років, – ніфедипін на амлодипін; у хворого К., 66 років, – амлодипін на фелодипін, після чого настало значне покращення клінічної картини і практично повна регресія проліферативного процесу в яснах.

Всім хворим з медикаментозно-індукованою гіперплазією ясен проводилося етіотропне консервативне лікування, яке включало: скейлінг, повітряно-абразивне полірування, промивання ясенних та пародонтальних кишень антисептичними розчинами, місцеву антимікробну (ротові ванночки 0,12% розчином хлоргексидину, 3-4 рази на день, 7-10 днів) і протизапальну (ротові ванночки розчином бензидаміну гідрохлориду (Тантум Верде) 4 рази на день, 5-7 днів) терапію, за показаннями кюретаж пародонтальних кишень та призначення антибіотиків. У 14 пацієнтів

додатково проведено курс фотодинамічної терапії (4 процедури по квадрантах). Всіх пацієнтів навчали індивідуальній гігієні і рекомендували засоби догляду за порожниною рота.

Після проведеного курсу лікування у всіх без винятку хворих наступало значне покращення клінічної картини, зменшувалася гіперплазія ясен, проте повної регресії не наступало. У зв'язку з цим проводилися повторні курси лікування кожні 3-4 місяці.

У 9 хворих на генералізований пародонтит II-III ступеня з медикаментозно-індукованою гіперплазією ясен була показана операція остеогінгівопластики. Однак тільки 4 пацієнти погодилися на оперативне втручання, їм була проведена клаптева операція з одночасною гінгівектомією. Інші 5 пацієнтів відмовилися від клаптевої операції у зв'язку з віком і поганим самопочуттям.

**Висновки.** Таким чином, встановлено, що медикаментозно-індукована гіперплазія ясен найчастіше виникає в осіб, які приймають гіпотензивні препарати з групи блокаторів кальцієвих каналців – у 82,1% випадків. Серед усіх препаратів амлодипін перевищує кількість випадків (60,7%) побічної дії у вигляді гіперплазії ясен. Показано, що медикаментозно-індукована гіперплазія ясен сприяє більш важкому перебігу генералізованого пародонтиту, що вимагає уточнення протоколів лікування.

#### Література:

1. Moffitt M.L., Bencivenni D., Cohen R.E. Drug-induced gingival enlargement: an overview. *Compend Contin Educ Dent*. 2013. Vol. 34, N. 5. P. 330-336.
2. Caton J.G., Armitage G., Berglundh T. et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions –Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*. 2018. Vol. 89. P. S1-S8.
3. Murakami S., Mealey B.L., Mariotti A., Chapple I.L. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Clin Periodont*. 2018. Vol. 45. P. S17-S27.
4. Bondon-Guitton EE, Bagheri H, Montastruc J-L. Drug-induced gingival overgrowth: a study in the French Pharmacovigilance Database. *J Clin Periodont*. 2012. Vol. 39, N. 6. P. 513-518.
5. Brown R.S., Arany P.R. Mechanism of drug-induced gingival overgrowth revisited: a unifying hypothesis. *Oral Dis*. 2015. Vol. 21, N. 1. P. e51-e61.
6. Trackman P.C., Kantarci A. Molecular and clinical aspects of drug-induced gingival overgrowth. *J Dent Res*. 2015. Vol. 94, N. 4. P. 540-546.
7. Lauritano D., Lucchese A., Di Stasio D. et al. Molecular aspects of drug-induced gingival overgrowth: an in vitro study on amlodipine and gingival fibroblasts. *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N. 8. P. 2047.
8. Kim S.S., Jackson-Boeters L., Darling M.R. et al. Nifedipine induces periostin expression in gingival fibroblasts through TGF-beta. *J Dent Res*. 2013. Vol. XX(X). P. 1-7.
9. Chung Y., Fu E., Chin Y.-T. et al. Role of Shh and TGF in cyclosporine-enhanced expression of collagen and a-SMA by gingival fibroblast. *J Clin Periodont*. 2015. Vol. 42. P. 29-36.
10. Seymour R.A., Elvli J.S., Thomason J.M. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodont*. 2000. Vol. 27. P. 217-223.
11. Fardal Ø., Lygre H. Management of periodontal disease in patients using calcium channel blockers- gingival overgrowth, prescribed medications, treatment responses and added treatment costs. *J Clin Periodont*. 2015. Vol. 42, N. 7. P. 640-646.