

Polekowe zmiany błony śluzowej jamy ustnej o charakterze owrzodzeń

Drug induced ulcerous oral mucosa changes

Katedra i Zakład Patologii Jamy Ustnej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

DOI: <http://dx.doi.org/10.20883/df.2018.10>

STRESZCZENIE

Zastosowanie leków o działaniu ogólnoustrojowym ze względu na ich farmakokinetykę ma bezpośredni wpływ na leczonej patologię, ale również na pozostałe funkcje organizmu. Ważnym i niedocenianym rejonem fizjologicznym organizmu pod względem manifestacji niepożądanych działań leków jest jama ustna, a najpoważniejszymi z punktu widzenia pacjenta i stomatologa zmianami są owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej. Niniejsza publikacja ma na celu przedstawienie grup leków wywołujących omawiane patologie podczas ich ogólnoustrojowego stosowania.

Słowa kluczowe: liszaj płaski, zmiany lichenoidalne, farmakoterapia, niesteroidowe leki przeciwzapalne.

ABSTRACT

The use of systemic drugs due to their pharmacokinetics has a direct effect on the pathology being treated, but also on the other physiological functions of the body. An important and underestimated region of the body in terms of manifestation of adverse drug reactions is the oral cavity, and the most serious changes from the point of view of the patient and dentist are ulcers of the oral mucosa. This publication aims to gather main groups of drugs that cause these pathologies during their systemic use.

Keywords: lichen planus, lichenoid lesions, pharmacotherapy, NSAIDs.

Jama ustna — miejsce występowania objawów ubocznych leków stosowanych ogólnie

Znane jest określenie, że stan jamy ustnej odzwierciedla ogólny stan zdrowia. Objawy chorób ogólnych, chorób skóry, chorób krwi oraz powłok związanych z ich leczeniem mogą być widoczne w jamie ustnej i dotyczyć zmian samej błony śluzowej jamy ustnej. Opisano wiele objawów w jamie ustnej — jako działań ubocznych związanych z ogólnym przyjmowaniem różnych leków. Najczęściej występującymi jest suchość jamy ustnej, zaburzenia smaku, zmiany lichenoidalne, zespół pieczenia jamy ustnej, obrzęki i zmiany błony śluzowej jamy ustnej o charakterze owrzodzeń.

Diagnostyka zmiany błony śluzowej jamy ustnej o charakterze owrzodzeń

Owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej są stosunkowo często diagnozowane i mogą być związane z obecnością miejscowych urazów mechanicznych lub termicznych, infekcji bakteryjnej,

wirusowej w jamie ustnej. W postaci owrzodzeń mogą również występować wykwity aftowe oraz zmiany nowotworowe. Również w przebiegu chorób skóry, w szczególności chorób pęcherzowych, zmiany o charakterze owrzodzeń mogą współwystępować w jamie ustnej [1–3].

Różnicowanie zmian polega na zebraniu wywiadu lekarskiego, dotyczącego obecności chorób ogólnych i stosowanego leczenia, przeprowadzeniu szczegółowego wywiadu stomatologicznego, w tym zebraniu informacji o charakterystycznych cechach klinicznych owrzodzenia, objawach subiektywnych, czasie obserwacji zmiany, stosowanym leczeniu miejscowym. W czasie badania należy ocenić stan jamy ustnej, w tym higienę, obecność potencjalnych czynników drażniących, stan okolicznych węzłów chłonnych. Ważnym elementem diagnostycznym jest również ocena i opis liczby obecnych zmian, ich lokalizacji, koloru i kształtu. Zmiany związane z obecnością czynnika drażniącego czy powodującego owrzodzenie odleżynowe goją się bardzo szybko po jego eliminacji. Natomiast w przypadku braku powiązania

owrzodzenia z czynnikiem miejscowym, np. infekcyjnym, lub wpływem czynników ogólnoustrojowych zawsze powinno się rozważyć powiązanie istniejących zmian z przyjmowanymi lekami [1, 4]. Celem pracy było przedstawienie opisanych w literaturze zmian patologicznych błony śluzowej jamy ustnej o charakterze owrzodzeń w powiązaniu ze stosowaną ogólnie farmakoterapią.

Opisane przykłady zmian o charakterze owrzodzeń na błonie śluzowej jamy ustnej, spowodowanych stosowaniem indometacyny, inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4, metotreksatu i kwasu alendronowego

Jinbu i wsp. [1] przestawili przypadek dużego pojedynczego owrzodzenia na brzusznej powierzchni języka u 76-letniej pacjentki leczonej indometacyną w dawce 75 mg dziennie z powodu bóli reumatycznych. Indometacyna jest związkiem farmakologicznym podawanym szeroko w celu supresji syntezy prostaglandyn, a podstawowym zaleceniem jej stosowania jest obniżenie gorączki, zmniejszenie bólu czy poprawa jakości przełykania poprzez zmniejszenie obrzęku. Jako niesteroidowy lek przeciwzapalny indometacyna wykazuje toksyczność w niskim zakresie, co zostało potwierdzone w badaniach z wykorzystaniem hodowli ludzkich komórek embrionalnych [5]. W omawianym badaniu nie potwierdzono jednoznacznego miejscowego czynnika drażniącego, chociaż brano pod uwagę zmianę protetyczną odleżynową, która jednak nie wycofała się po miejscowym leczeniu preparatem sterydowym. Po konsultacji z lekarzem ogólnym i odstawieniu indometacyny owrzodzenie uległo wygojeniu i zmiana pokryła się prawidłowym nabłonkiem w czasie 2 tygodni [1].

W innej publikacji opisano przypadek owrzodzenia błony śluzowej wargi, które nie goiło się po zastosowaniu miejscowej terapii kortykosterydami i było związane z przyjmowaniem od 1,5 roku inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 w leczeniu cukrzycy typu 2 [1]. Mimo wykazanego bezpieczeństwa stosowania inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 (sitagliptyny, saksagliptyny i linagliptyny) w leczeniu cukrzycy, ich działanie na błonę śluzową jamy ustnej nie zostało do tej pory potwierdzone.

W opisywanej publikacji omówiono działanie niepożądane metotreksatu, leku stosowanego między innymi w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Duże owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, związane z podawaniem tego leku w dawce 8 mg na tydzień, również nie goiło się po

miejscowym zastosowaniu kortykosteroidów. Natomiast zmniejszenie dawki do 2 mg na tydzień spowodowało całkowite ustąpienie zmiany w ciągu 2 tygodni [1]. Należy podkreślić, że w przypadku opisanego leczenia odpowiednio niskie dawki metotreksatu mają działanie zbliżone do działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych i są stosowane skutecznie również w leczeniu:

- › łuszczycy,
- › zapalenia błony naczyniowej,
- › młodzieńczego zapalenia mięśnia sercowego,
- › choroby Crohna,
- › czy sarkoidozy [6].

Ci sami autorzy opisali również przypadek 82-letniej pacjentki leczonej z powodu osteoporozy z wykorzystaniem kwasu alendronowego (leku z rodzaju bifosfonianów o działaniu zmniejszającym resorpcję wapnia z kości). U pacjentki pojawiły się zmiany w postaci wieloogniskowych rozlanych i pokrytych włóknikiem owrzodzeń na podniebieniu miękkim, wardze i dziąsłach. W rozpoznaniu brano pod uwagę chorobę pęcherzową o podłożu autoimmunologicznym. Badania krwi nie potwierdziły tego rozpoznania, więc po konsultacji z lekarzem prowadzącym wstrzymano leczenie kwasem alendronowym, a zmiany w jamie ustnej ustąpiły po 7 dniach [1]. Należy podkreślić, że mechanizm działania bifosfonianów polega na związaniu ze zmineralizowaną matrycą kości. Kwas alendronowy, poza działaniem charakterystycznym dla całej grupy bifosfonianów, hamuje enzymy w szlaku mewalonianu, co doprowadza do zahamowania syntezy białka, zakłóca strukturę cytoszkieletu i indukuje apoptozę osteoklastów. Większość działań niepożądanych obserwowanych podczas badań klinicznych tych związków miała charakter łagodny do umiarkowanego. Częściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, związanymi z doustnym stosowaniem kwasu alendronowego, były: zwiększona podatność na zakażenia, bóle pleców, brzucha czy stawów, nudności, dysfagia, niestrawność i biegunka. Po zatwierdzeniu bifosfonianów do obiegu na rynku farmaceutycznym wykazano dodatkowe działanie niepożądane w postaci martwicy kości szczęki, występującej u pewnego odsetka pacjentów. Ten poważny i bolesny stan diagnozowano u pacjentów przyjmujących zarówno leki w formie dożylniej, jak i podczas przewlekłego doustnego użycia. Ze względu na zakłócanie równowagi homeostatycznej między osteoklastami i osteoblastami podejrzewa się, że leki te mogą kolidować w leczeniu kości po zakażeniu lub urazie szczęki, co ma bezpośredni wpływ na rozwój martwicy kości szczęki [7]. Jak w wielu przypad-

kach, tak i w omawianym zauważono zwiększoną częstość występowania martwicy przy stosowaniu bifosfonianów w polifarmakoterapii, szczególnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Zmiany błony śluzowej jamy ustnej związane ze stosowaniem leków zalecanych w chorobach serca i naczyń

Nikorandil, pochodna nikotynamidu, aktywator kanału potasowego stosowany jest w profilaktyce klinicznej i długotrwałym leczeniu dławicy piersiowej. Mechanizm powodujący owrzodzenie jamy ustnej wywołane nikorandilem nie jest jasny. Rozważano bezpośredni miejscowy toksyczny wpływ leku na błonę śluzową jamy ustnej czy wydzielanie toksycznych metabolitów leku w ślinie. Alternatywnie owrzodzenia mogą być objawem reakcji nadwrażliwości na nikorandil. Klinicznie pojawiają się jako duże, głębokie, uporczywe owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej. Zmiany te słabo reagują na miejscowo stosowane kortykosteroidy i zazwyczaj wymagają zmian w sposobie leczenia. Owrzodzenie wywołane przez ten lek występuje przy stosowaniu dużych dawek. Zmniejszenie dawki leku może być wystarczające do wspomaganego gojenia opisywanych zmian i zapobiegania ich nawrotowi. Jednakże zmiany o charakterze owrzodzeń związane ze stosowaniem nikorandilu obserwowano już przy dawkach niskich (10 mg na dobę) i w tej sytuacji wyłącznie rezygnacja ze stosowania nikorandilu jest pomocna w leczeniu [8]. Taki przypadek mnogich owrzodzeń opisano u 77-letniego pacjenta. Z powodu niewydolności serca i migotania przedsionków był on leczony w polifarmakoterapii. Owrzodzenia błony śluzowej policzków oraz brzegów języka pojawiły się po zastosowaniu nikorandilu. Konwersja tego leku na inny spowodowała wycofanie się zmian w ciągu 2 tygodni [1]. Z kolei w publikacji Scully i wsp. z 2001 autorzy przedstawili dziewięć przypadków wystąpienia owrzodzeń w jamie ustnej związanych z terapią lekiem nikorandil. Zmiany pojawiały się w czasie dziewięciomiesięcznej terapii dawkami od 15 do 30 mg dziennie i uległy zagojeniu w około miesiąc po odstawieniu leku [9].

Zmiany lichenoidalne (*oral lichenoid lesions*, OLL) lub reakcje lichenoidalne (*oral lichenoid reactions*, OLR), jeśli nie występują w powiązaniu z czynnikiem drażniącym miejscowo (np. kontakt z materiałami do wypełnień ubytków próchnicowych), są głównie spowodowane przez stosowane leki. Mechanizm powstawania tych zmian nie jest znany, ale cechuje je ten sam obraz kliniczny, więc są identyczne ze zmianami liszaja płaskiego w jamie ustnej (*oral lichen planus*, OLP). Nie ma jedno-

znacznych różnic zarówno w badaniu klinicznym, jak i histopatologicznym między tymi patologiami, ale wymienia się kilka klinicznych cech OLL: nietypowa lokalizacja zmian (np. błona śluzowa podniebienia twardego), zmiany występujące jednostronnie, zmiany głównie erozyjne jako bardziej odpowiadające tej patologii. Ponadto sugeruje się, że w obrazie mikroskopowym mogą występować oezynofile, komórki plazmatyczne i bardziej nasilone nacieczenie limfocytami. Typowe dla OLP zmiany paznokciowe są raczej niespotykane w reakcjach lichenoidalnych. Jak na razie nie są również dostępne markery molekularne, które pozwalałyby na rozpoznanie zmian liszajowatych [3, 10–13].

W badaniach przeprowadzonych przez Arunkumar i wsp. [2] zmiany lichenoidalne zdiagnozowano u 4,5% z 603 pacjentów leczonych z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Najczęściej występowały u osób leczonych lekami beta-adrenolitycznymi oraz blokerami kanału wapniowego. Właśnie równoczesne stosowanie kombinacji różnych leków może prowadzić do pojawienia się działania synergistycznego między nimi.

Niejednoznacznie zdiagnozowanym już w 1965 roku zespołem współwystępowania symptomatologicznej triady objawów: cukrzycy, nadciśnienia i zmian o charakterze liszaja płaskiego jest tzw. zespół grinspana [10, 14]. Wiele następnych doniesień potwierdziło powiązanie między erozyjną postacią liszaja płaskiego, współwystępowaniem cukrzycy i nadciśnienia w tej patologii, lecz nie udowodniono bezpośredniego związku między tymi chorobami. Sama terapia, a więc leki stosowane w leczeniu cukrzycy i nadciśnienia mogą wywoływać reakcję lichenoidalną. Nie jest więc jednoznacznym, czy zespół grinspana jest spowodowany jatrogennym działaniem leków czy nie.

W 2004 roku opisano przypadek 45-letniej kobiety z charakterystyczną dla tego zespołu triadą objawów, lecz leczoną jedynie doustnym lekiem przeciwcukrzycowym. Zmiany o charakterze liszaja płaskiego — potwierdzone badaniem histopatologicznym — były bardzo rozległe i obejmowały skórę i błony śluzowe jamy ustnej, gardła, nagłośni oraz pochwy [14].

Efekty uboczne stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Kolejną patologią o charakterze owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, która może być związana ze stosowaniem leków, jest rumień wysiękowy wielopostaciowy (*eruthema multiforme*, EM) lub jego uogólniona postać obejmująca zmiany skórne,

czyli zespół Stevensa-Johnsona. EM jest wynikiem reakcji nadwrażliwości z obecnością w nabłonku cytotoksycznych T-limfocytów. W literaturze wskazywano wiele leków, które mogą wyzwać powstanie tych zmian. Są to najczęściej niesteroidowe leki przeciwzapalne (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAIDS). Stosowane często i bez kontroli lekarza jako leki przeciwbólowe mogą wywoływać reakcję niepożądaną w postaci rumienia wysiękowego wielopostaciowego [15]. Z powodu mnogości informacji n.t. zastosowania przeciwbólowego niesteroidowych leków przeciwzapalnych lekarz dentysta powinien ocenić przydatność inhibitorów COX-2 (celekoksyb, nimesulid, rofekoksyb, waldokoksyb) w praktyce stomatologicznej, w odróżnieniu od NLPZ generacji I i II — inhibitorów COX-1. Należy przeprowadzić ocenę profilu interakcji stosowanych przez pacjenta leków z NSAIDS I i II generacji i inhibitorami COX-2, a lekarz powinien ustalić prawidłowy środek terapeutyczny do zastosowania w stomatologii. Przeciwwskazaniami do stosowania każdej z wymienionych grup leków są zaburzenia czynności nerek lub wątroby, z historią nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy (*acetylsalicylic acid*, ASA), w przypadku pacjentów z przebytą zastoinową niewydolnością serca, nadciśnieniem tętniczym lub astmą. Ryzyko toksyczności żołądkowo-jelitowej związanej ze stosowaniem inhibitorów COX-2 jest mniejsze niż w przypadku nioselektywnych NSAIDS. Ponadto nioselektywne NSAIDS hamują agregację płytek krwi, wydłużając tym samym czas krwawienia, podczas gdy inhibitory COX-2 nie wywołują tego efektu. Pacjent cierpiący na ostry ból zęba, narażony na krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji, będzie czerpał korzyści z zastosowania inhibitorów COX-2. Pacjenci geriatryczni ze względu na dużą ilość przyjmowanych leków, w tym leków przeciwzapalnych i rozrzedzających krew, również zaliczają się do tej grupy [16]. W pracy Hedge i wsp. [17] opisano typowe objawy EM u 22-letniego pacjenta, który przez 5 dni stosował preparat diklofenak w dawce 50 mg 2 razy dziennie z powodu bólu głowy. Zmiany zostały wyleczone po zastosowaniu sterydoterapii ogólnej. Również w pracy Joseph i wsp. przedstawiono przypadek EM w powiązaniu z przyjmowaniem preparatu diklofenak [18]. Innymi lekami, które należy brać pod uwagę jako prawdopodobne w inicjowaniu tej patologii są sulfonamidy, leki przeciwgrzybicze z grupy imidazoli, oraz leki przeciwpadaczkowe. Stosowanie tych leków jako ewentualną przyczynę zmian EM opisano w 59% przypadków zmian rumienia wysiękowego wielopostaciowego [15].

Z kolei Wu i wsp. opisali przypadek 54-letniego mężczyzny z objawami śluzówkowo-skórnymi zespołu Stevensa-Johnsona w powiązaniu ze stosowaniem klozapiny przez 2 lata w dawce 200 mg dziennie w leczenie przewlekłej postaci schizofrenii. Po zmianie leku objawy obserwowane u pacjenta ustąpiły. Przypuszcza się, że klozapina może wpływać na reakcję immunologiczną i indukować SJS [19].

Przedstawiono również przypadek objawów EM po kilkutygodniowym stosowaniu preparatu homeopatycznego w redukowaniu objawów astmy oskrzelowej. Po przerwaniu tego leczenia zastosowano ogólnie sterydoterapię i objawy ustąpiły [18].

Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej jako powikłanie leczenia chorób o podłożu immunologicznym

Nowe leki stosowane w leczeniu chorób o podłożu immunologicznym — tzw. leki biologiczne — również mogą powodować zmiany o charakterze owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej. Secukinumab jest jednym z najnowszych leków przeciwłuszczycowych nowej generacji, którego mechanizm działania opiera się na blokowaniu interleukiny 17A — cytokiny odgrywającej kluczową rolę w patogenezie łuszczycy. Najwięcej działań niepożądanych obserwowanych podczas poszczególnych faz badań klinicznych miało nasilenie o stopniu łagodnym lub umiarkowanym. W pierwszej fazie badań zaobserwowano częstsze występowanie zakażeń ogólnoustrojowych czy częstsze zgłaszanie infekcji górnych dróg oddechowych. Opisywano przypadki kandydozy o łagodnym lub umiarkowanym stopniu, która ustępowała samoistnie po zastosowaniu leczenia przeciwgrzybiczego. W fazie 2 i 3 badań klinicznych odnotowano wystąpienie neutropenii u pacjentów, chociaż nie wiązało się to ze zwiększonym ryzykiem zakażeń [20]. Nie określono jednak jak efekt neutropenii i zakażeń grzybiczych mógł wpłynąć na wystąpienie owrzodzeń w jamie ustnej, jednak, z biologicznego punktu widzenia może on mieć uzasadnienie jako czynnik wpływający na rozwój zmian na błonie śluzowej jamy ustnej. W 2016 roku opisano bowiem przypadki zmian o charakterze owrzodzenia w powiązaniu z tym lekiem. W pierwszym przedstawiono historię 62-letniej pacjentki chorującej na łuszczycę, która była leczona m.in. czynnikiem martwicy guza (*tumour necrosis factor*, TNF), metotreksatem bez powodzenia oraz nie tolerowała cyklosporyny. Po zastosowaniu Secukinumabu w czasie krótszym niż 7 dni pojawiły się bolesne zmiany erozyj-

no-wrzodziejące na błonie śluzowej wargi dolnej. W badaniu histopatologicznym potwierdzono m.in. nacieczenie lichenoidalne z eozynofilami, neurofilami i komórkami plazmatycznymi. Terapię przerwano i zastosowano miejscowo sterydoterapię przez 1 tydzień. Zmiany nie pojawiły ponownie [21]. Drugi opis dotyczył młodego, 25-letniego mężczyzny. Łuszczycza była leczona 8 lat lekiem Ustekinumab — inhibitorem interleukiny 12, bez pełnego wyeliminowania objawów. Następnie zmieniono terapię. Zastosowano inhibitor IL-17 i po kilku miesiącach leczenia pojawiły się rozległe zmiany erozyjno-pęcherzykowe na zmienionym, rumieniowym podłożu. Owrzodzenia obejmowały podniebienie miękkie i twarde, dżiąsła oraz błonę śluzową warg. Po zmianie leków na metylprednisonol i miejscowej terapii kortykosteroidami nastąpiła poprawa stanu miejscowego i po 3 tygodniach całkowite wygojenie zmian [22].

Z kolei lek immunosupresyjny Everolimus stosowany jest w leczeniu onkologicznym oraz u biorców przeszczepów narządów mięszszowych w celu zahamowania reakcji odrzucenia przeszczepu. Everolimus jest analogiem rapamycyny (rapalogiem), który został stworzony jako środek o działaniu przeciwnowotworowym. Związek ten wiąże się z cyklofiliną FKBP-12, a kompleks ten łączy się z docelową kinazą seryno-treoninowej rapamycyny (mTOR) i hamuje sygnalizację [23]. Opisano przypadek 38-letniego pacjenta po przeszczepie nerki, leczonego immunosupresyjnie między innymi lekiem Everolimus, u którego pojawiły się owrzodzenia wargi górnej oraz języka. Poziom leku w krwi był wyższy od wymaganego poziomu terapeutycznego. Po odstawieniu leku zmiany uległy zagojeniu, z pełnym nabłonkowaniem po upływie 40 dni. Pozostała deformacja estetyczna i częściowo funkcjonalna w obrębie wargi, ze względu na wytworzenie się blizny przerostowej [24]. W pracy autorów francuskich [25] opisano, że wraz ze wzrostem dawki leku wzrastała liczba pacjentów ze zmianami w postaci owrzodzeń jamy ustnej oraz przewlekłych nawracających zmian w postaci owrzodzeń. Jeśli stosowana dawka leku ulegała zwiększeniu, średni czas pojawiania się owrzodzeń był krótszy, a średni czas utrzymywania się zmian był dłuższy. W podsumowaniu stwierdzono, że zmiany o charakterze owrzodzeń związanych z terapią Everolimusem są częste, nawracające i czasami niebezpieczne dla leczonych pacjentów [25].

Opisano również przypadek rozległego owrzodzenia u 87-letniej pacjentki z chorobą Alzheimera po zastosowaniu siarczana żelazawego (*ferrous sulfate*). Leczenie miejscowe nie przynosiło efek-

tów i nie można było znaleźć miejscowej przyczyny zmiany. Przypadkowo zauważono, że pacjentka przyjmująca tabletki w ramach suplementacji żelaza rozgryza je przed połknięciem i to właśnie jest przyczyną występującej patologii. Po odstawieniu tej suplementacji owrzodzenie w krótkim czasie wygoiło się samoistnie. W pracy tej przedstawiono również inne opisane w „French National Pharmacovigilance Database” przykłady owrzodzeń związanych ze stosowaniem tabletek siarczana żelazawego [26].

Podsumowanie

Mechanizm działania leków prowadzący do powstania zmian o charakterze owrzodzenia może być różnorodny. Ze względu na farmakokinetykę i farmakodynamikę działania leków część z nich zostało już dokładnie poznanych, jednak pozostają ciągle niejasności w przypadku innych lub nowych preparatów. Niewiele jest doniesień w piśmiennictwie, które w sposób jednoznaczny wskazują na występowanie powikłań w jamie ustnej w postaci zmian o charakterze owrzodzeń jako efektu ubocznego farmakoterapii ogólnej.

Każde przypuszczalne powiązanie między patologią błony śluzowej jamy ustnej a farmakoterapią ogólną należy skonsultować z lekarzem leczącym/prowadzącym leczenie. Może to być podstawą do dyskusji nad zastosowaniem alternatywnego preparatu/ leku lub zmniejszeniem jego dawki, o ile nie będzie to miało wpływu na stan ogólny pacjenta w odniesieniu do leczenia choroby podstawowej.

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w autorstwie oraz publikacji pracy.

Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

- [1] Jinbu Y, Demitsu T. Oral ulcerations due to drug medications. *Jpn Dent Sci Rev.* 2014;50:40–46.
- [2] Arunkumar S, Kalappanavar A, Annigeri R, Shakunthala GK. Adverse Oral Manifestations of Cardiovascular Drugs. *IOSR-JDMS.* 2013;7:64–71.
- [3] Scully C, Bagan-Sebastian JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15:221–240.
- [4] Mierzwińska-Nastalska E, Spiechowicz E. Wpływ higieny uzupełnień protetycznych na powstanie stanów zapalnych błony śluzowej jamy ustnej. *Czas Aptek.* 2005;8–9.
- [5] Kang HY, Hong EJ, Kang HS, Ahn C, Jeung EB. Assessment of neurotoxicity of pharmacological compo-

- unds during early neural development of human embryonic stem cells. *Journal of physiology and pharmacology*. 2017;68(2):231–241.
- [6] Brandalise SR, Assi R, Laranjeira ABA, Yune HA, de Campos-Lima PO. Low-dose methotrexate in sickle-cell disease: a pilot study with rationale borrowed from rheumatoid arthritis. *Exp Hematol Oncol*. 2017;6:18.
- [7] Perez EA, Weillbaecher K. Aromatase inhibitors and bone loss. *Oncology (Williston Park)*. 2006;20(9):1029–1039.
- [8] Healy CM, Smyth Y, Flint SR. Persistent nicorandil induced oral ulceration. *Heart*. 2004;90:e38.
- [9] Scully C, Azul A, Crighton A, Felix D, Field A, Porter S. Nicorandil can induce severe oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 2001;91.
- [10] Serrano-Sánchez P, Bagán JV, Jiménez-Soriano, Sarrión G. Drug-induced oral lichenoid reactions. A literature review. *J Clin Exp Dent*. 2010;2(2):e71–75.
- [11] Tack D, Rogers R. Oral drug reactions. *Dermatol Ther*. 2002;15:236–250.
- [12] Ismail S, Kumar S, Zain R. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci*. 2007;49:89–106.
- [13] Kamath W, Setlur K, Yerlagudda K. Oral lichenoid lesions — a review and update. *Indian J Dermatol*. 2015;60(1):102–104.
- [14] Premalatha K, Mahabalesh S, Mohan B. Grinspan's syndrome a review and a case report. *The Gulf Journal of Dermatology and Venereology*. 2004;11:51–54.
- [15] Scully C, Bagan J. Oral mucosal diseases: Erythema multiforme. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008;46:90–95.
- [16] Klasser GD, Epstein J. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Confusion, Controversy and Dental Implications. *J Can Dent Assoc*. 2005;71(8):575–580.
- [17] Hegde S, Pal S, Ajila V, Harini K, Babu S. Oral lesions of drug induced erythema multiforme — report of three cases. *Journal of Contemporary Medicine*. 2013;3(3):193–196.
- [18] Joseph T, Vargheese G, George D, Sathyan P. Drug induced oral erythema multiforme: A rare and less recognized variant of erythema multiforme. *JOMFP*. 2012;16:145–148.
- [19] Wu M-K, Chung W, Wu Ch-K, Tseng P-T. The severe complication of Stevens-Johnson syndrome induced by long-term clozapine treatment in a male schizophrenia patient: a case report. *Neuropsychiatr Dis and Treat*. 2015;11:1039–1041.
- [20] Koenders M, van den Berg WB. Secukinumab for rheumatology: development and its potential place in therapy. *Drug Design, Development and Therapy*. 2016;10:2069–2080.
- [21] Thompson J, Cohen L, Yang C, Kroumpouzou G. Severe, ulcerative, lichenoid mucositis associated with secukinumab. *JAAD Case Reports*. 2016;2:384–386.
- [22] Purnell J, Williams B, Shalin S, Wong H. Mucocutaneous findings associated with interleukin (IL)-17 inhibition. *JAAD Case Reports*. 2016;2:92–94.
- [23] Houghton PJ. Everolimus. *Clin Cancer Res*. 2010 Mar 1;16(5):1368–1372.
- [24] Pasin V, Andrade de Carvalho K, Enokihara M, Pereira A, Góes de Paiva J, Porro A. New drugs, new challenges for dermatologists: mucocutaneous ulcers secondary to everolimus. *An Bras Dermatol*. 2015;90:165–167.
- [25] Ferté C, Paci A, Zizi M, Gonzales DB, Goubar A, Gomez-Roca C, Massard C, Sahmoud T, André F, Soria JC. Natural history, management and pharmacokinetics of everolimus-induced-oral ulcers: insights into compliance issues. *Eur J Cancer*. 2011 Oct;47(15):2249–2255.
- [26] Liabeuf S, Gras V, Moragny J, Laroche ML, Andrejak M. Ulceration of the oral mucosa following direct contact with ferrous sulfate in elderly patients: a case report and a review of the French National Pharmacovigilance Database. *Clin Interv Aging*. 2014;9:737–740.

Zaakceptowano do edycji: 2018-05-10
Zaakceptowano do publikacji: 2018-05-20

Adres do korespondencji:

Irena Duś-Ilnicka
e-mail: irena.dus@gmail.com