

A kalciumcsatorna-blokkoló gyógyszerek által indukált súlyos gingivahyperplasia konzervatív kezelése és megelőzésének lehetőségei

Cseke Ágnes dr.¹ ■ Filep Anna dr.¹ ■ Karácsonyi Bence dr.¹ ■ Vályi Péter dr.²

¹Szegedi Tudományegyetem, Fogorvostudományi Kar, Parodontológiai Tanszék, Szeged

²Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Orális Diagnosztikai Tanszék, Budapest

Bevezetés és célkitűzés: A gingivahyperplasia a kalciumcsatorna-blokkoló gyógyszerek gyakori mellékhatása. Eredményeink közlésének célja, hogy bemutassuk, sebészi terápia nélkül, megfelelő egyéni szájhigiéniával és nem sebészi parodontális terápiával milyen eredményt tudunk elérni az ínymegnagyobbodás kezelése során.

Módszer: A Szegedi Tudományegyetem Fogorvostudományi Karának Parodontológiai Tanszékén 2015 és 2019 között 10 – 7 nő és 3 férfi, átlagéletkoruk 56 év (50–69 év) volt –, kalciumcsatorna-blokkoló gyógyszer szedése során kialakuló, Grade III. ínhyperplasiában szenvedő páciens kezelését végeztük konzervatív parodontális módszerekkel, a gyógyszercserével. A legfontosabb parodontális értékeket rögzítettük, a tasakmélység, a vérzési index, a plakindex és a fogmozgathatóság értékeit összegeztük vizsgálatunkban. A parodontium destrukciója mértékének megállapításához ortopantomogram és periapicalis röntgenfelvételeket értékeltünk.

Eredmények: Minden parodontológiai paraméterben jelentős javulást tapasztaltunk. A nem sebészi parodontális terápia eredményeként megszűnt az elváltozás mind a 10 betegnél, és a szigorú fenntartó terápiának is köszönhetően nem is újult ki.

Következtetés: A nem sebészi terápia alkalmasnak bizonyult a súlyos gingivahyperplasia definitív kezelésére, ha az gingivitis vagy enyhe és középsúlyos parodontitis talaján alakult ki. Arra is következtethetünk az eredményeinkből, hogy a gyógyszeres terápia megkezdése előtt vagy azzal párhuzamosan parodontológiai terápiában részesülő páciensek nagy részénél a gingivahyperplasia – s ezzel a hosszú ideig tartó, drága kezelés – megelőzhető lenne.

Orv Hetil. 2022; 163(13): 506–512.

Kulcsszavak: kalciumcsatorna-blokkoló, gingivahyperplasia, nem sebészi parodontális terápia, prevenció, interdiszciplináris együttműködés

Prevention and non-surgical periodontal therapy of calcium channel blockers induced severe gingival overgrowth

Introduction and objective: Gingival overgrowth is an adverse drug reaction in patients on long-term calcium channel blocker therapy. The aim of this study was to assess the efficacy of non-surgical pocket therapy in patients suffering from Grade III drug-related gingival overgrowth.

Method: 10 (7 female and 3 male) patients (age between 50–69 years) diagnosed with severe, Grade III gingival overgrowth were treated in our department. Non-surgical periodontal therapy consists of improving of individual oral hygiene, scaling, polishing and subgingival mechanical debridement instrumentation. The main periodontal parameters (probing pocket depth, bleeding index, plaque index and mobility) were scored in this study. Bone loss was evaluated by orthopantomograms and periapical radiographs. Calcium channel blockers have not been replaced by any other medications during the whole course of periodontal treatment.

Results: Compared with baseline parameters, all scores improved after therapy. All patients showed decrease in the average probing pocket depth, deepest probing pocket depth, bleeding scores, plaque scores and tooth mobility. None of the patients needed further surgical treatment. In our followed-up patients, recurrence of gingival overgrowth has not been observed during the two-year meticulous supportive periodontal care in the patient group.

Conclusion: Non-surgical periodontal treatment can be a potential definitive therapy in Grade III gingival overgrowth associated with gingivitis or moderate periodontitis. Periodontal screening and treatment before or simultaneously

with the administration of calcium channel blockers can prevent the gingival enlargement in the majority of patient. These results outline the importance of the successful cause related periodontal therapy, started before or simultaneously with the administration of antihypertensive medications and in this way a series of further expensive therapies could be anticipated.

Keywords: calcium channel blocker, gingiva hyperplasia, non-surgical parodontal therapy, prevention, interdisciplinary cooperation

Cseke Á, Filep A, Karácsonyi B, Vályi P. [Prevention and non-surgical periodontal therapy of calcium channel blockers induced severe gingival overgrowth]. *Orv Hetil.* 2022; 163(13): 506–512.

(Beérkezett: 2021. augusztus 17.; elfogadva: 2021. augusztus 31.)

Rövidítések

IL = interleukin; MMP = mátrixmetalloproteináz; TGF = (transforming growth factor) transzformáló növekedési faktor

Az Európai Unió tagországaiban az összesített egészségügyi ráfordítások tekintetében a cardiovascularis megbetegedések és a diabetes mellitus miatt jelentkező közvetett, illetve közvetlen költségeket a szájüregi megbetegedések kezelésére szánt pénzügyi erőforrások követik a sorrendben, ennek ellenére ez a terület tartozik az egészségpolitika legkevésbé prioritizált területei közé [1]. A súlyos destruktív parodontitis a hatodik leggyakoribb megbetegedés a világon; 2010-es adatok szerint előfordulása a teljes népesség körében 10,8%, viszont az USA 30–79 éves populációjában végzett vizsgálat szerint a fogágygyulladás prevalenciája 45,1%. Ha a megyék szerinti (az USA-ban ez a legjobb kifejezés) bontást nézzük, találunk olyan kisebb közösséget, amelynél az arány eléri a 68%-ot is, miközben tudjuk, hogy a destruktív nem járó gyulladással megbetegedések előfordulása a felnőtt korosztályban meghaladja a 90%-ot világszerte [2]. Magyarországon, nagy mintán végzett felmérés alapján a 45–74 éves korosztályban az emberek közel 40%-a fogágygyulladásban szenved, míg a 75 éves korosztályban meg is haladja azt, amellett, hogy a fogatlanság miatt kiártak aránya meghaladta a 10%-ot [3].

A cardiovascularis megbetegedések a fejlett országokban a halálesetek 50%-áért felelősek, és ennek kialakulásában a közös immunológiai patomechanizmus révén nem elhanyagolható szerepet játszanak a fogágy krónikus gyulladással megbetegedései. A két betegcsoport kölcsönhatását erősítik a közös, elsődleges rizikótényezők is [4]. A magyar lakosság körében a szív-ér rendszeri megbetegedések aránya eléri a 40%-ot, és a kezelésükben leggyakrabban alkalmazott szerek a kalciumcsatorna-blokkolók; a legnagyobb arányban az elnyújtott hatású amlodipint írják fel a pácienseknek, amelynek alkalmazása során jelentős arányban (10%) alakul ki gingivahyperplasia [5].

Az amlodipinindukált hyperplasia a gyógyszer szedésének megkezdése után rövid idővel, 1–3 hónap után

jelentkezik: először az ínypapillák megnagyobbodása észlelhető, de a marginális gingiva mellett generalizáltan érintheti a feszes ínyt is. Kialakulásában elsődleges szerepe az íny mellett felhalmozódó dentális plak által keltett gyulladással van, de fontos etiológiai tényező a genetikai predispozíció. A pontos mechanizmus még nem ismert, még máig pontosan tisztázott, és több elmélet született. Mai ismereteink szerint a gingivafibroblastok, a gyulladással biomedátorok és a gyógyszermetabolitok kölcsönhatásának következménye az íny megnagyobbodása, a kollagén felszaporodása az extracelluláris mátrixban [6].

Az egyik hipotézis szerint az amlodipin a folsav celluláris felvételét gátolva befolyásolja a kollagenázaktivitást. A celluláris folsav ugyanis az aldosteronszintézist modulálja a befolyásolásával, amely visszacsatolás révén viszont másodlagosan az adrenokortikotrop hormon és a keratinocytanövekedési faktor szintjét emeli. Emellett a parodontális szövetekben a proinflammatorikus citokinek, így az IL1 β , IL6, TGF β termelését is fokozza. Ezek a citokinek a gingivafibroblastok proliferációját és a kollagénszintézist serkentik. Egy másik magyarázat szerint a genetikai okból fogékony személyekben a gingivafibroblastok metabolizmusát befolyásolja az amlodipin [6]. Azt a tényt, hogy csak a gingiva kötőszövetében figyelhető meg proliferáció, magyarázhatja az amlodipin magas koncentrációja a gingiva crevicularis folyadékában, illetve a szervezetünk különböző részein megtalálható fibroblasttípusok közötti különbségek [5].

Jelen vizsgálatunk bemutatásának célja, hogy interdiszciplináris együttműködést kezdeményezzünk: a kalciumcsatorna-blokkolót szedők terápiás protokolljába kerüljön be, hogy a gyógyszeradás elindítása kapcsán parodontológiai vizsgálaton vegyenek részt, és szükség szerint a gyulladás kontrollálására alkalmas effektív professzionális szájhigiénés kezelésben részesüljenek a páciensek. Ezzel nem kizárólag a hyperplasia sok időt és anyagi erőforrást igénylő kezelését szeretnénk kiváltani, de az evidenciák alapján hozzájárulhatunk a cardiovascularis állapotot jellemző paraméterek javulásához is [4].

Anyag és módszer

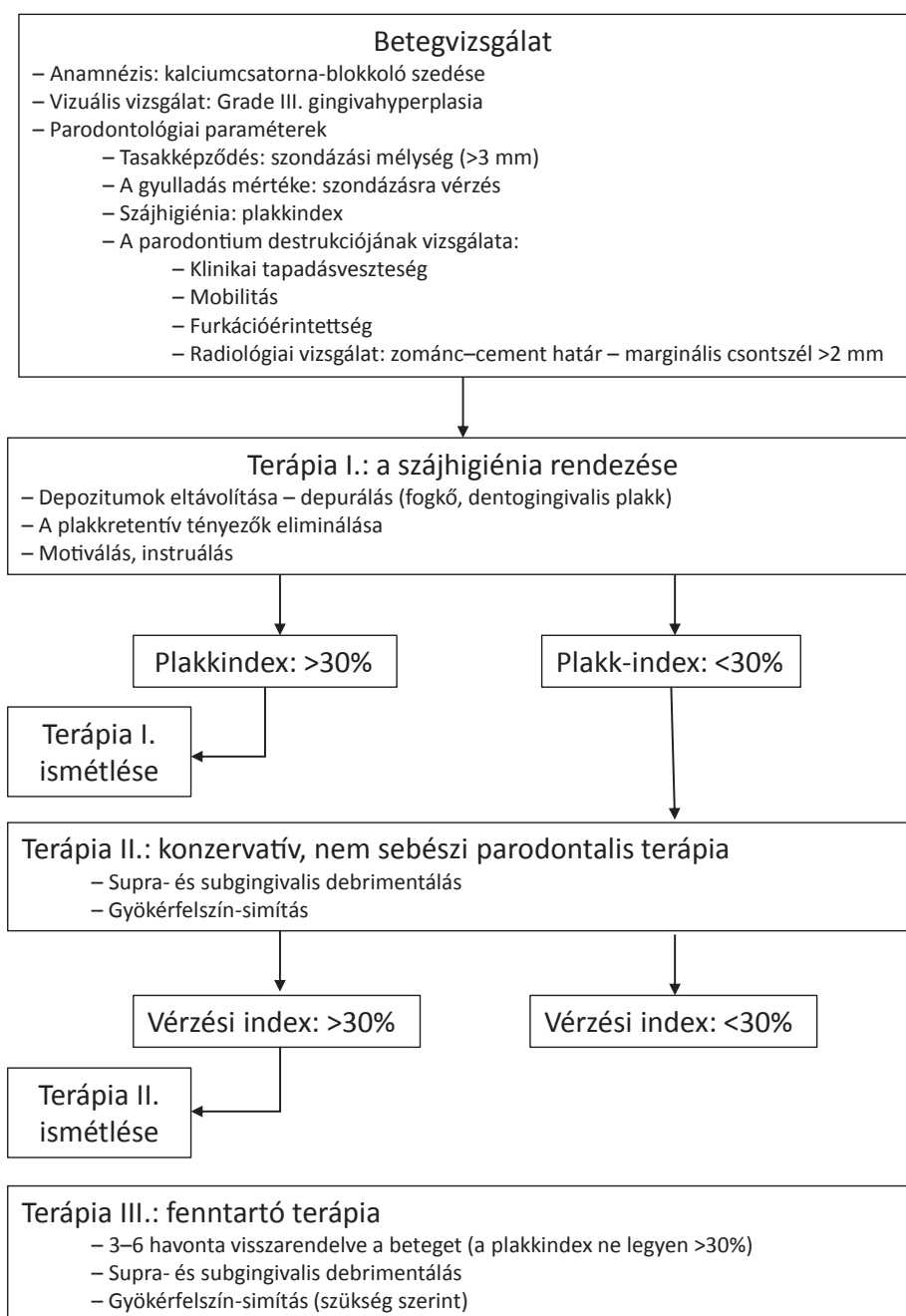
A Szegedi Tudományegyetem Fogorvostudományi Karának Parodontológiai Tanszékén 2015 és 2019 között 10 fő (7 nő és 3 férfi) Grade III., a feszes ínyre is kiterjedő, generalizált gingivahyperplasiában szenvedő pácienszt kezeltünk. A páciensek átlagéletkora 56 év volt (50–69 év). Mindannyian több mint 3 hónapja szedtek kalciumcsatorna-blokkoló gyógyszert.

Klinikai vizsgálat során CP 15 parodontalis szondával az alábbi paramétereket vizsgáltuk: plakindex, szondázási ínyvérzés, tasakmélység, ínyrecesszió. Mértük továbbá a furkációérintettséget, illetve a mobilitás mértékét is.

Radiológiai vizsgálatot is végeztünk a parodontium destrukciójának megítélésére: ortopantomogram, illetve periapicalis röntgenfelvételeket készítettünk.

A páciensek mindegyike kalciumcsatorna-blokkolót szedett, melyet a kezelés során nem cseréltek le másik gyógyszerre.

A pácienseknél nem sebészi parodontalis terápiát végeztünk. Az ultrahangos gépi depurálást többször (2–4×) is megismételtük, havonta egy alkalommal. Ezen találkozások alkalmával a páciensek egyénre szabott száj-higiéniai oktatása is megtörtént. A páciensek kezdeti plakindexe 80–100% volt. Így a gépi depurálást addig ismételtük, amíg a plakindex értékei elfogadható szint-



1. ábra | A páciensek vizsgálatának és kezelésének folyamata

re, 30% alá kerültek. Ekkor végeztük el egy ülésben a subgingivalis instrumentálást. A páciensek kezelésének menete az 1. ábrán látható.

Eredmények

A páciensek közül 6 esetben a korábbi klasszifikáció szerinti krónikus parodontitis, míg 4 betegnél gingivitis talaján alakult ki az ínymegnagyobbodás. A fogágybetegség talaján kialakult hyperplasia minden esetben supraossealis lágyszövet-tasakokat idézett elő; a képalkotó vizsgálatok alapján a pácienseknél horizontális csontpusztulást detektáltunk.



2. ábra | A kalciumcsatorna-blokkoló okozta gingivahyperplasia képe a nem sebészi parodontális terápia előtt egyik betegünkön



3. ábra | A páciensről készült fotó a terápia után egy évvel

A parodontitisben szenvedő páciensek esetében a legmélyebb kiindulási tasakmélység 10 mm, a tasakmélységek átlaga 6,06 mm volt. A pácienseknek Stage II., illetve Stage III. parodontitise volt.

A pácienseknél a kiindulási plakindexértékek 80% és 100% közötti tartományban váltakoztak. A konzervatív terápia hatására átlagosan 6 hónap múlva megszűnt a gingivahyperplasia. A kezelés hatására a plakindex értékei 20% és 30% közötti tartományra csökkentek. A parodontális tasakok átlagosan 2–3 mm-re mérséklődtek. A fogmozgathatóság értékei, amelyek a gyulladás következtében alakultak ki, szintén csökkentek. A legfontosabb parodontális paraméterek értékeit az 1. táblázatban tüntettük fel.

A fenti páciensek a kezelést követően is rendszeres fenntartó terápiára járnak kezelőorvosukhoz. A 2 éves utánkövetésünk során a hyperplasia nem recidivált betegeinknél. Az egyik betegünkről készített fotódokumentációt a 2., 3. és 4. ábrán szemléltetjük.

Megbeszélés

Gingivamegnagyobbodáson korábban az ínyben található kötőszöveti sejtek méretének (hypertrophia), illetve számának (hyperplasia) növekedése által okozott elváltozást értettük, de a valódi gingivahyperplasia esetén a sejtek mennyiségi változása mellett eltéréseket észlelhetünk a sejtek méretében, a sejtosztódás folyamatában, az íny érszerkezetében és az extracelluláris mátrixban, különösen a kollagénkomponensek esetében [7, 8]. Szisztémás etiológiai tényező lehet a szexuálhormon, a vérképző rendszer, illetve a nyirokrendszer malignus betegsége, granulomatososok, egyéb primer tumorok vagy metastasisok, genetikai tényezők, de a leggyakrabban gyógyszer által indukált elváltozással találkozhatunk [7]. Három fő

1. táblázat | A parodontális paraméterek változása a nem sebészi kezelés hatására

Páciens	Kor (év)	Átlagos Tm (mm)		Legmélyebb Tm (mm)		Tm \geq 5 mm fogak száma		Vérzési index (%)		Plakindex (%)		Mobilis fogak száma	
		Előtte	Utána	Előtte	Utána	Előtte	Utána	Előtte	Utána	Előtte	Utána	Előtte	Utána
1.	52	5	2	10	3	7	0	100	25	100	27	0	0
2.	51	6,1	2,2	10	4	25	0	100	14	86	20	8	2
3.	50	5,4	3,2	8	4	15	0	100	15	85	28	0	0
4.	52	5,7	2,3	7	3	25	0	100	20	92	30	6	0
5.	60	6,3	3,1	10	5	25	3	100	24	80	28	0	0
6.	56	6,7	3,2	8	5	25	3	100	20	80	24	6	0
7.	62	6,5	3	9	4	27	0	100	24	80	20	0	1
8.	61	5,9	2,3	7	3	24	0	100	26	100	30	6	0
9.	69	6,7	3,1	9	5	24	3	100	20	100	25	0	0
10.	51	6,3	3	10	5	24	1	100	15	100	30	6	0
Átlag	56,4	6,06	2,74	8,8	4,1	1336	53	100	20,3	90,3	26,2	32	3

Tm = tasakmélység



4. ábra | A páciensről készült ortopantomogram a terápia előtt

gyógyszercsoport tagjaihoz köthető a gingivahyperplasia megjelenése: kalciumcsatorna-blokkolók, antikonvulzívumok, illetve immunszuppresszánsok, de ritkább esetben más gyógyszerek, többek között például egyéb, idegrendszerre ható gyógyszerek, egyes antibiotikumok (eritromicin), daganatellenes szerek (bleomicin), a hormonrendszer működését befolyásoló készítmények is szerepelhetnek kóroki tényezőként [9].

A gyógyszerek nem önmagukban okoznak elváltozást, hanem a plakk által okozott gyulladásos folyamat normális lefolyását módosítják, egészíti ki a gyógyszer mellékhatása, együttesen idézik elő a gingivahyperplasiát. A humán gingivafibroblastok kollagéntermelését szinergista hatás révén a gingiva gyulladásában fontos szerepet játszó proinflammatorikus citokinek (IL1 β , IL6) fokozzák, emellett az IL6 a fibroblastok glükózaminoglikán-szintézisét is serkenti [10, 11]. A fokozott kollagénszintézis mellett a csökkent lebontás is szerepet játszik az MMP1 és MMP3 csökkent termelődése miatt [7]. *Kim és mtsai ex vivo* kísérlete alapján úgy tűnik, a kalciumcsatorna-blokkolók a TGF β -jelút aktiválása révén a gingivafibroblastok kollagén- és fibronektinszintézisét serkentik, ami a kötőszöveti mátrix volumennövekedését idézi elő, míg a fibroblastok sejtprolifrációjáért a plakk által okozott gyulladásos folyamatokban megnövekedett proinflammatorikus citokinek okolhatók [12].

Nemcsak a fogakon kialakult dentogingivalis plakk, hanem mesterséges, a tömések, fogpótlások és implantátumok felszínein kialakult biofilm is indukálhat hyperplasiát. Daganat miatt eltávolított mandibularész pótlására transzplantált fibula szegmensén is megfigyeltek hyperplasiát dentális implantátumok mellett, az implantátum felszabadítását követően, a gyógyulási csavarok behelyezése után [13].

A gingivahyperplasia előfordulási gyakorisága összefügg a farmakokinetikai tényezőkkel, de a kórkép súlyossága nem [10, 14]. A kórkép kialakulása ezenkívül függ a gyógyszeres terápia időtartamától, a páciens nemétől,

korától, genetikai tényezőktől és a páciens szájhigiénéjétől [15–17]. A kalciumcsatorna-blokkoló által indukált gingivamegnagyobbodás a dohányosok körében jóval markánsabb előfordulást mutat [17].

A gyógyszer okozta ínyhyperplasiák kezelésében a gyulladásos folyamatok csökkentése, illetve a plakk felhalmozódását elősegítő, esztétikai hátrányt okozó, extrém esetben a beszédet és az étkezést is befolyásoló megnagyobbodott ínyrészlet sebészi eltávolítását javasolják, a legtöbb esetben az etiológiai tényezőként szereplő gyógyszer cseréjével vagy adagjának csökkentésével [18, 19].

Arról megoszlanak a vélemények, hogy a nem sebészi terápia önmagában elégséges-e az ínymegnagyobbodás megszüntetésére. *Fardal* szerint a sebészi terápia döntő többségében szükséges a végleges terápiához, míg *Sam* szerint csak gyógyszeres cserével nyújthat végleges megoldást [20, 21]. A nem sebészi terápia és a gyógyszeres cseréje az együttműködésben korlátozott pácienseknél is sikeresnek bizonyult [22]. Vizsgálatunk alapján a gingivitis, illetve a nem előrehaladott, horizontális csontpusztulással járó parodontitis esetén a szájhigiéné rendezése és a nem sebészi parodontális terápia együtt a nagyobb kiterjedésű, Stage III. gingivahyperplasia esetén is teljes gyógyulást eredményez. Ezt *Dannewitz és mtsai* közleménye is alátámasztja: vizsgálatukban csak a páciensek 6%-ánál volt szükség műtéti beavatkozásra [23]. A súlyos parodontális elváltozás talaján létrejött extrém méretű hyperplasia a gyulladás csökkentése érdekében végzett nem sebészi terápiát követően csak sebészi kezeléssel szüntethető meg [24]. Gyógyszeres terápiával is történnek próbálkozások, de csak adjuváns kezelésként jött szóba, végleges megoldást nem várhatunk. A fibroblastprolifráció gátlását okozó szerek közül a parodontális flórára is pozitívan ható azitromicin alkalmazásáról inkább a ciklosporin indukálta gingivahyperplasiában vannak adataink, míg a 18 α -glicirretinsav egyelőre csak az *in vitro* hatásai alapján lehet potenciális gyógyszer [25, 26]. A lokális

folsavkezelés elsősorban a fenitoin okozta ínymegnagyobbodások során hozott pozitív hatást [19].

Abban megegyeznek a vélemények, hogy az elváltozás kiújulásának megakadályozásához motivált páciens, rendszeres fenntartó terápia (benne nem sebészi parodontális terápiával) szükséges [17, 18]. Ezt a mi eredményeink is megerősítik rövid távú, 2 éves utánkövetés alapján.

A nifedipinnek és a fenitoinnak nemcsak káros hatása van az íny szöveteire, de megfelelő koncentrációban és formulában sebészi kezelés során lokálisan alkalmazva az ínykötőszövet kollagénmetabolizmusát stimulálva elősegítik a parodontális szövetek regenerációját [27].

Következtetés

A kalciumcsatorna-blokkoló gyógyszer a plakk okozta gingivitis vagy parodontitis talaján nagy százalékban gingivamegnagyobbodást okoz. Az elváltozás során kialakuló ártásokban elszaporodnak a parodontopatogén baktériumok, ami nemcsak a fogágybetegség súlyosbodásáért, hanem a cardiovascularis állapot rosszabbodásáért is felelős lehet: a cardiovascularis betegségek ismert kockázati tényezője a fogágygyulladás [17]. A kezelés hosszabb ideig tart, gyakran szükségesek további kezelések, és a fogelvéstés rizikója is magasabb a páciensek körében [20].

A kialakult elváltozás teljes gyógyulását legalább egyéves kezeléssorozattal értük el. A fentiek alapján, jóval kisebb költséggel, sokkal rövidebb idő alatt lehetne a páciensek megelőző terápiáját elvégezni, amennyiben a gyógyszeres kezelés megkezdése előtt vagy azzal párhuzamosan elkezdődne a parodontális kezelés is.

Javasoljuk, hogy minden olyan gyógyszer elkezdése előtt vagy azzal egy időben, amely magas kockázatú az ínymegnagyobbodás kialakulása szempontjából, a pácienseket utalják be parodontológiai szakrendelésre vizsgálat és szükség esetén kezelés céljából: ezzel rövidebb kezelési idő, kevesebb költség merülne fel, és az esetek jelentős részében megelőzhető lenne a gyógyszer mellékhatás kialakulása.

Anyagi támogatás: A szerzők a közleményben szereplő kutatással kapcsolatban anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: Cs. Á.: Az 'Anyag és módszer' kidolgozása, a közlemény szövegezése, adatfeldolgozás. F. A., K. B.: Az 'Anyag és módszer' kidolgozása, adatfeldolgozás. V. P.: Az 'Anyag és módszer' kidolgozása, végleges szövegezés.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Peres MA, Macpherson LM, Weyant RJ, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet* 2019; 394: 249–260. Erratum: *Lancet* 2019; 394: 1010.
- [2] Eke PI, Borgnakke WS, Genco RJ. Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA. *Periodontol* 2000. 2020; 82: 257–267.
- [3] Hermann P, Gera I, Borbély J, et al. Periodontal health of an adult population in Hungary: findings of a national survey. *J Clin Periodontol*. 2009; 36: 449–457.
- [4] Sanz M, D'Aiuto F, Deanfield J, et al. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease – scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature. *Eur Heart J Suppl*. 2010; 12(Suppl B): B3–B12.
- [5] Bán Á, Pintér E, Kun J. Proper oral health can protect from developing gingival hyperplasia induced by calcium channel blockers. [A megfelelő szájegészség megvédhet a kalciumcsatorna-blokkoló készítmények okozta gingivahyperplasia kialakulásától.] *Orv Hetil*. 2018; 159: 1183–1187. [Hungarian]
- [6] 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; 20: 2047.
- [7] Beaumont J, Chesterman J, Kellett M, et al. Gingival overgrowth. Part 1: aetiology and clinical diagnosis. *Br Dent J*. 2017; 222: 85–91.
- [8] Kataoka M, Kido J, Shinohara Y, et al. Drug-induced gingival overgrowth – a review. *Biol Pharm Bull*. 2005; 28: 1817–1821.
- [9] Bondon-Guitton E, Bagheri H, Montastruc JL. Drug-induced gingival overgrowth: a study in the French Pharmacovigilance Database. *J Clin Periodontol*. 2012; 39: 513–518.
- [10] Livada R, Shiloah J. Calcium channel blocker-induced gingival enlargement. *J Hum Hypertens*. 2014; 28: 10–14.
- [11] Fernandes MI, Gaio EJ, Susin C, et al. Effect of nifedipine on gingival enlargement and periodontal breakdown in ligature-induced periodontitis in rats. *Arch Oral Biol*. 2010; 55: 523–529.
- [12] Kim SS, Michelsons S, Creber K, et al. Nifedipine and phenytoin induce matrix synthesis, but not proliferation, in intact human gingival connective tissue *ex vivo*. *J Cell Commun Signal*. 2015; 9: 361–375.
- [13] Quach H, Ray-Chaudhuri A. Calcium channel blocker induced gingival enlargement following implant placement in a fibula free flap reconstruction of the mandible: a case report. *Int J Implant Dent*. 2020; 6: 47.
- [14] Ustaoglu G, Erdal E, Karas Z. Influence of different anti-hypertensive drugs on gingival overgrowth: a cross-sectional study in a Turkish population. *Oral Dis*. 2021; 27: 1313–1319.
- [15] Pavlic V, Zubovic N, Ilic S, et al. Unusual amlodipine-induced gingival hyperplasia. *Case Rep Dent*. 2015; 2015: 756976.
- [16] Gaur S, Agnihotri R. Is dental plaque the only etiological factor in amlodipine induced gingival overgrowth? A systematic review of evidence. *J Clin Exp Dent*. 2018; 10: e610–e619.
- [17] Meisel P, Schwahn C, John U, et al. Calcium antagonists and deep gingival pockets in the population-based SHIP study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60: 552–559.
- [18] Chesterman J, Beaumont J, Kellett M, et al. Gingival overgrowth. Part 2: management strategies. *Br Dent J*. 2017; 222: 159–165.
- [19] Mavrogiannis M, Ellis JS, Thomason JM, et al. The management of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. 2006; 33: 434–439.
- [20] Fardal Ø, Lygre H. Management of periodontal disease in patients using calcium channel blockers – gingival overgrowth, pre-

- scribed medications, treatment responses and added treatment costs. *J Clin Periodontol.* 2015; 42: 640–646.
- [21] Sam G, Sebastian SC. Nonsurgical management of nifedipine induced gingival overgrowth. *Case Rep Dent.* 2014; 2014: 741402.
- [22] Kato T, Takiuchi H, Yamaguchi M, et al. Ca-channel blocker-induced gingival overgrowth that improved with non-surgical therapy during visiting care: a case report. *Gerodontology* 2015; 32: 318–320.
- [23] Dannewitz B, Krieger JK, Simon I, et al. Full-mouth disinfection as a nonsurgical treatment approach for drug-induced gingival overgrowth: a series of 11 cases. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2010; 30: 63–71.
- [24] Csifő-Nagy B, Hulik E, Zsoldos GM, et al. Surgical correction of excessive gingival enlargements. Case studies. [Extrém méretű iatrogén eredetű ínyhiperpláziák sebészi korrekciója.] *Fogorv Szle* 2013; 106: 61–70. [Hungarian]
- [25] Takeuchi R, Hiratsuka K, Arikawa K, et al. Possible pharmacotherapy for nifedipine-induced gingival overgrowth: 18 α -glycyrrhetic acid inhibits human gingival fibroblast growth. *Br J Pharmacol.* 2016; 173: 913–924.
- [26] Kumar SS, Mohammad H, Kar K. Management of cyclosporine-influenced gingival enlargement with azithromycin. *Clin Adv Periodontics* 2020; 10: 140–144.
- [27] Zhao XH, Tay FR, Fang YJ, et al. Topical application of phenytoin or nifedipine-loaded PLGA microspheres promotes periodontal regeneration *in vivo*. *Arch Oral Biol.* 2019; 97: 42–51.

(Vályi Péter dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 47.; 1088
 e-mail: valyi.peter@dent.semmelweis-univ.hu)

„*Cuivis dolori remedium est patientia.*”
 (Minden fájdalomra ír a béketűrés.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)