

## Менеджмент ризиків стоматологічних захворювань і взаємодії лікарських засобів у пацієнтів, які приймають антидепресанти

**Резюме.** Проведено пошук у базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library. Під час війни такі стресові події, як бомбардування, позбавлення дому, облога й участь у боях, призводять до розвитку посттравматичного стресового розладу, депресії. Особливо часто прояви тривожних розладів виявляють у внутрішньо переміщених осіб. Люди з психічними розладами мають значно гірші показники здоров'я ротової порожнини, ніж населення в цілому. У них частіше відмічається періодонтит, карієс, що може бути пов'язано з багатьма факторами, зокрема з прийомом антидепресантів, які в наш час є першою лінією лікування депресії та тривожних розладів, у тому числі посттравматичного стресового розладу. Трициклічні антидепресанти спричиняють сухість у роті, викликаючи гіпофункцію слинних залоз, особливо в людей похилого віку. Це сприяє розвитку карієсу зубів, погіршує утримання протезів. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну порушують кістковий метаболізм, призводячи до остеопорозу, сприяють розвитку кандидозу, порушень гемостазу, бруксизму, підвищують ризик неприживлення дентальних імплантів. Серед небезпечних фармакодинамічних взаємодій — транзиторне потенціювання симпатоміметичної активності при застосуванні вазоконстрикторів у пацієнтів, які приймають трициклічні антидепресанти або мапротилін. Макролідні антибіотики пригнічують діяльність ферментів системи цитохрому P-450, що порушує метаболізм антидепресантів, підвищує їх концентрацію в плазмі крові й збільшує ризик розвитку побічних ефектів. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну порушують метаболізм амідних анестетиків, що може спричинити збільшення їх побічних ефектів. Отже, лікар-стоматолог, уточнюючи медикаментозний анамнез пацієнта, повинен звернути особливу увагу на прийом антидепресантів, надати рекомендації щодо профілактики й корекції їх впливу на стан ротової порожнини, запобігти взаємодії лікарських засобів.

**Ключові слова:** антидепресанти; стоматологічні побічні ефекти; взаємодія лікарських засобів; огляд

### Стрес і посттравматичний стресовий розлад

Як відомо, навіть у повсякденному житті люди зазнають впливу стресу. У певної категорії людей стрес є фактором ризику розвитку депресії і тривожних розладів (генералізованого тривожного розладу, obsesивно-компульсивного розладу, панічних атак, фобії, посттравматичного стресового розладу — ПТСР). Зокрема, у випадку війни, стихійного лиха й домашнього насильства навіть через багато років після психологічної травми в пацієнта може виникнути посттравматичний стресовий розлад [1].

ПТСР відмічається в 5–10 % популяції, удвічі частіше в жінок, ніж у чоловіків [2]. Серед дітей ПТСР виявляється в 10 %, причому серед дівчаток у 4 рази частіше, ніж серед хлопчиків [3].

Найбільш часто асоціюються з ПТСР такі стресові події під час війни, як бомбардування, позбавлення дому, облога й участь у боях. Більша поширеність ПТСР серед вдів і вдівців, розлучених, безробітних і пенсіонерів [4].

Дослідження в Харківській області у 2022 році після вторгнення російський військ на територію України виявили значну поширеність симптомів ПТСР; більш частий вплив травматичних подій,

пов'язаних з війною, на внутрішньо переміщених осіб (65 %), ніж на мешканців тих міст, у які вони прибули (23 %) [5].

## Стрес і стоматологічні захворювання

Люди з психічними розладами мають високі показники супутніх захворювань і значно гірші показники здоров'я ротової порожнини, ніж населення в цілому [6]. Пацієнти з депресією часто звертаються до стоматолога через зміни, що стосуються твердих речовин зуба і м'яких тканин [7]. Психосоціальний стрес є фактором ризику розвитку періодонтиту [8]. У пацієнтів із психічними захворюваннями частіше відмічається карієс [9].

На здоров'я ротової порожнини цієї групи пацієнтів впливає комплекс факторів. До них належать тривога й стоматологічна фобія, харчові звички, зокрема надмірне споживання солодких напоїв, зловживання тютюном, алкоголем і/або психостимуляторами, несприятливі орофасціальні побічні ефекти антипсихотичних та антидепресивних препаратів, а також фінансові, географічні й соціальні перешкоди щодо доступу до медичної допомоги стосовно порожнини рота [6]. Депресія зазвичай пов'язана з дієтою з високим вмістом вуглеводів, відсутністю інтересу до належної гігієни ротової порожнини [7].

## Антидепресанти — перша лінія лікування депресії і тривожних розладів

Епідеміологічні дослідження у США показали, що мільйони пацієнтів приймають антидепресанти, цей клас ліків посідає третє місце за частотою призначення під час амбулаторних візитів після анагетиків і гіполідемічних засобів [10].

У наш час лікування депресії і тривожних розладів передбачає застосування саме антидепресантів. Деякі антидепресанти (амітриптилін і дулоксетин) призначають також для лікування хронічного болю, зокрема фантомного болю орофасціальної ділянки, що особливо важливо для забезпечення неопіоїдної аналгезії в умовах загальнонаціональної опіоїдної кризи [11]. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) належать до засобів лікування глосалгії (синдрому пекучості порожнини рота), у генезі якої провідну роль відіграє психогенний фактор [12, 13], хоча потрібні ще додаткові дослідження для підтвердження їх ефективності [14].

Антидепресанти поділяються на чотири групи: трициклічні антидепресанти (ТЦА); селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; атипіві (гетероциклічні другого й третього покоління) антидепресанти (у тому числі селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (СІЗЗН)); інгібітори моноаміноксидази (ІМАО) [15].

Трициклічні антидепресанти — це група препаратів, у структурі яких є три кільця. ТЦА блокують зворотне захоплення серотоніну й норадреналіну, викликаючи накопичення цих моноамінів у синаптичній щілині, що й забезпечує основну антидепресивну й антитривожну дію. Третинні аміни, такі як амітриптилін та іміпрамін, переважно пригнічують зворотне захоплення

серотоніну, тоді як вторинні аміни, такі як нортриптилін і дезипрамін, переважно інгібують зворотне захоплення норадреналіну [16].

Метаболізуються ТЦА переважно ізозформою 2D6 цитохрому Р-450, генетичний поліморфізм даного ферменту може призвести до низького (збільшуючи ризик побічних ефектів) або інтенсивного метаболізму (прискорюючи елімінацію та знижуючи ефективність) ТЦА.

Слід зазначити, що внаслідок метаболізму амітриптилін перетворюється на нортриптилін, а іміпрамін — на дезипрамін, тому ці більш серотонінергічні ТЦА також мають значні ефекти інгібування зворотного захоплення норадреналіну завдяки своїм метаболітам [16].

Існує латентний період 2–4 тижні, перш ніж терапевтичний ефект ТЦА стане очевидним. Вважається, що це пов'язано зі зміною щільності і/або чутливості рецепторів, включно з підвищенням чутливості постсинаптичного рецептора альфа-1 і зниженням чутливості пресинаптичного альфа-2, постсинаптичного бета-1 і постсинаптичного серотонінового рецептора 2 (5-НТ2). Постійне введення також може призвести до виснаження норадреналіну [17]. Унаслідок дії на адренергічні рецептори виникають такі побічні ефекти, як ортостатична гіпотензія і подовження QTc [16].

А також ТЦА можуть блокувати гістамінові Н1-рецептори (це призводить до седатії, набору маси тіла), мускаринові холінорецептори (викликає сухість у роті, порушення зору, затримку сечовипускання тощо).

До СІЗЗС (препарати першої лінії лікування депресії та тривожних розладів) належать флуоксетин, пароксетин, сертралін, флувоксамін, циталопрам і есциталопрам тощо. СІЗЗС алостерично пригнічують близько 80 % активності транспортера серотоніну, справляють незначний вплив (або зовсім не впливають) на інші нейромедіатори, не зв'язуються з мускариновими або гістаміновими рецепторами. Побічні ефекти СІЗЗС: нудота, нервозність, безсоння, головний біль. У 40 % пацієнтів відмічається сексуальна дисфункція. Серед тяжких побічних ефектів — серотоніновий синдром, що включає такі симптоми, як збудження, пітливість, міоклонус і ригідність м'язів, гіпертермія, артеріальна гіпертензія, пригнічення дихання, кома, судинний колапс [15].

Флувоксамін, флуоксетин і пароксетин пригнічують мікросомальні ферменти печінки і тому можуть потенціювати дію інших лікарських засобів, які є субстратами цих метаболічних ферментів. Есциталопрам, циталопрам і сертралін мають значно слабший вплив на ферменти метаболізму. Р-глікопротеїн у гематоенцефалічному бар'єрі може бути обмежуючим фактором для надходження антидепресантів у мозок — основне місце дії антидепресантів. Поліморфізм гена ABCB1 (кодує активність Р-глікопротеїну) передбачає клінічну ефективність і/або переносимість СІЗЗС. Протягом 6–8 тижнів після початку застосування СІЗЗС оцінюють вплив лікарських засобів на пацієнта. Якщо відповідь на лікування виявиться задовільною, підтримуюче лікування рекомендується протягом 12 місяців.

Атипіві антидепресанти — це препарати 2-го покоління: мапротилін, тразодон і бупропіон, і препарати

3-го покоління: венлафаксин, міртазапін, нефазодон і дулоксетин [15].

Бупропіон (схожий за структурою на амфетамін) пригнічує зворотне захоплення дофаміну. Його застосовують при лікуванні пацієнтів з проявами синдрому дефіциту уваги, гіперактивності або депресії, а також для відмови від куріння. Побічні ефекти: судоми, анорексія, загострення психозу. Як і СІЗЗС, бупропіон викликає збудження, безсоння і втрату маси тіла. Бупропіон не виявляє значної антихолінергічної або гіпотензивної активності; викликає незначну сексуальну дисфункцію [15].

Мапротилін — тетрациклічний антидепресант, селективний інгібітор зворотного захоплення норадреналіну, його дія схожа на дію ТЦА. Мапротилін застосовується при лікуванні депресії, якщо пацієнт не зреагував на інші засоби; виявляє значний седативний ефект [15].

Міртазапін — це  $\alpha 2$ -адренергічний антагоніст, що блокує 5-HT<sub>2</sub>-серотонінові й  $\alpha 2$ -адренергічні пресинаптичні рецептори, а отже, підвищує синаптичні рівні норадреналіну й серотоніну за іншим механізмом, ніж інгібітори поглинання. Міртазапін застосовують при лікуванні пацієнтів з депресією, які не переносять СІЗЗС або мають супутній тривожний розлад. Побічні ефекти міртазапіну: збільшення маси тіла й седация [15].

Тразодон пригнічує зворотне захоплення серотоніну пресинаптичними нейронами, не має антихолінергічної активності, але це дуже сильний блокатор Н<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів, він призначається пацієнтам з депресією та безсонням (у низьких дозах, що викликають седацию). Побічні ефекти: серцеві аритмії та пріапізис (тривала хвороблива ерекція статевого члена, що може призвести до імпотенції) [15].

Нефазодон менш седативний, ніж тразодон, але призводить до тяжкої гепатотоксичності [15].

«Подвійні» інгібітори поглинання — венлафаксин, десвенлафаксин, дулоксетин; вони мають механізми дії, подібні до ТЦА, але не блокують  $\alpha 1$ -адренергічні, Н<sub>1</sub>-гістамінові й мускаринові рецептори. Побічні ефекти: венлафаксин викликає нудоту, запаморочення, сексуальні розлади, занепокоєння й безсоння. Дулоксетин викликає розлади шлунково-кишкового тракту (нудоту, запор, діарею і блювання), сексуальні розлади, безсоння й седацию [15].

ІМАО-А — це похідні гідразиду (фенелзин), а ІМАО-В — це негідразидні похідні (моклобемід). ІМАО-А переважно руйнує норадреналін і серотонін, а ІМАО-В — дофамін. Утворюючи стабільний комплекс з ферментом, ІМАО підвищує в мозку концентрацію як норадреналіну, так і серотоніну. Необоротне гальмування триває до 2–3 тижнів після їх виведення з організму. Побічні ефекти: постуральна гіпотензія або гіпертонічний криз, неспокій, безсоння, гепатотоксичність. Дані лікарські засоби не викликають антимускаринових побічних ефектів. Взаємодія ІМАО з ТЦА або СІЗЗС викликає серотоніновий синдром. Вживання продуктів, що містять тирамін (наприклад, сири, вина, м'ясні консерви), під час прийому ІМАО може спричинити головний біль, нудоту, серцеві аритмії, «сирний» синдром або гіпертонічний криз

(оскільки тирамін викликає вивільнення великої кількості збережених катехоламінів із нервових закінчень). ІМАО можуть посилити пресорний ефект високих доз симпатичних амінів безпосередньої дії і призвести до додаткової седации та пригнічення ЦНС у поєднанні з барбітуратами, алкоголем та опіоїдами [16].

## Антидепресанти як причина стоматологічних захворювань

Антидепресанти спричиняють ксеростомію [7, 18], викликаючи гіпофункцію слинних залоз [19] або змінюючи поріг сприйняття сухості в роті, або вони можуть робити і те, і інше [18]. Літні пацієнти більш схильні до ризику спричиненої ліками сухості в роті з більшою гіпофункцією слинних залоз порівняно з молодшими пацієнтами [20]. ТЦА асоціюються з більшою частотою сухості в роті, ніж СІЗЗС [18]. У пацієнтів, які приймали ТЦА, швидкість виділення слини в привушній залозі зменшувалась на 58 %, а в пацієнтів, які приймали СІЗЗС, — на 32 % [18]. Пацієнти із сухістю в роті можуть скаржитися на супутню сухість губ і горла, біль або печіння ротової порожнини, зміну смакових відчуттів і неприємний запах з рота. Їм може бути важко жувати, ковтати й говорити [18].

Відомо, що слина буферизує органічні кислоти, що утворюються зубним нальотом, і підтримує ремінералізуюче середовище в ротовій порожнині для збереження зубів. Тому зниження швидкості виділення слини збільшує ризик розвитку карієсу зубів. Пацієнти із сухістю в роті часто намагаються полегшити свої симптоми, смочучи солодкі кондитерські вироби, жуучи гумку, що містить цукор, або вживаючи карієсогенні й кислі напої. Усе це може ще значніше збільшити ризик демінералізації поверхні зуба й розвитку карієсу [18].

Відсутність адекватної слинної плівки між протезами та яснами, що лежать під ними, може погіршити утримання протезів, а відсутність змачення слиною може призвести до виразки слизової оболонки, спричиненої протезом [18].

Вивчення механізму впливу препаратів із групи СІЗЗС також дозволило встановити наявність заблокованих транспортерів серотоніну в кістках і, отже, можливий вплив на кістковий метаболізм [21], що призводить до остеопору [22]. Підвищується також ризик розвитку кандидозу [18], порушується гемостаз [23].

Венлафаксин і флуоксетин розглядаються як фактори ризику виникнення періодонтиту [24]. Також доведено, що антидепресанти з групи СІЗЗС можуть викликати бруксизм [25, 26].

При застосуванні антидепресантів у 3,73 раза вище ризик неприживлення дентальних імплантів [27], особливо це характерно для пацієнтів похилого віку [28].

Незважаючи на те, що застосування СІЗЗС має небагато побічних ефектів порівняно з іншими антидепресантами, зміна рівня серотоніну була пов'язана з появою внутрішньоутробно анатомічних і фізіологічних змін, що призводить до розвитку черепно-лицевих дефектів, включно з краніосиностозом, вовчим піднебінням і дефектами зубів [29].

## Взаємодія лікарських засобів, що застосовуються в стоматології, з антидепресантами

Взаємодія лікарських засобів — це зміна ефективності й безпечності лікарського засобу при одночасному або послідовному його застосуванні з іншим лікарським засобом або ксенобіотиком, їжею, алкоголем, при курінні тощо. За механізмом виникнення виділяють фармацевтичну, фармакокінетичну й фармакодинамічну взаємодію лікарських засобів [30].

У табл. 1 наведено найбільш часті взаємодії лікарських засобів, що застосовуються в стоматології, та антидепресантів. Серед фармакодинамічних взаємодій необхідно виділити транзиторне потенціювання симпатоміметичної активності, що виникає при застосуванні вазоконстрикторів у пацієнтів, які приймають ТЦА. Це може спричинити значне підвищення артеріального й центрального венозного тиску, уповільнення серцевої провідності, серйозне пригнічення дихання, аритмію, кардіотоксичність, смерть. При поєднанні з мапротиліном вазоконстриктор спричиняє підвищення середнього артеріального й центрального венозного тиску за рахунок адреналіну, особливо альфа-метилнорадреналіну [7].

На рис. 1 подано схему взаємодії вазоконстрикторів з антидепресантами з груп ТЦА і СІЗЗН. У пацієнтів, які приймають ТЦА і СІЗЗН, катехоламіни прямої дії, такі як адреналін у розчинах для місцевої анестезії, можуть надмірно впливати на артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень [16].

Фармакокінетичні взаємодії найбільш значимі на етапі метаболізму лікарських засобів. Макролідні антибіотики пригнічують діяльність ферментів системи цитохрому Р-450, що порушує метаболізм антидепресантів, підвищує їх концентрацію в плазмі крові, збільшує ризик розвитку побічних ефектів [7]. Це особливо небезпечно при вживанні ТЦА. Парацетамол знижує метаболізм ТЦА та їх гетероциклічних похідних [7], що може підвищити концентрацію і, отже, збільшити ризик можливої токсичності антидепресанту. Тому парацетамол слід застосовувати з обережністю в комбінації з антидепресантами.

СІЗЗС порушують метаболізм амідних анестетиків, що може спричинити збільшення їх побічних ефектів.

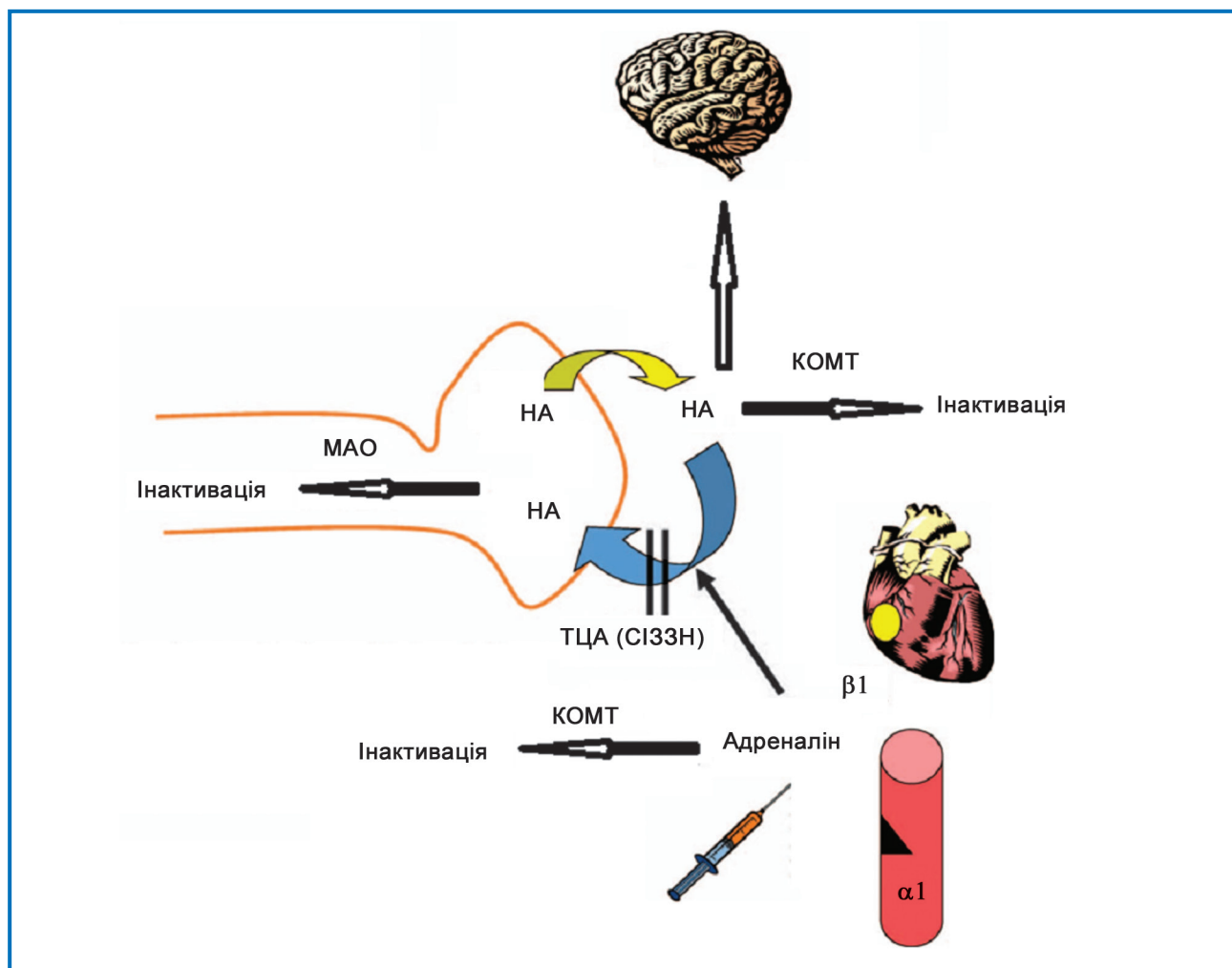


Рисунок 1. Взаємодія вазоконстрикторів із трициклічними антидепресантами й селективними інгібіторами зворотного захоплення норадреналіну [16]

Примітки: НА — норадреналін; КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза.

## Профілактика й корекція патологічної дії антидепресантів на слизову ротової порожнини

Пацієнтам перед початком прийому антидепресантів рекомендують пройти стоматологічне обстеження з подальшим лікуванням будь-якого активного захворювання зубів. Необхідно провести інструктаж щодо гігієни ротової порожнини (і гігієни зубних протезів, якщо вони використовуються) [18].

Після того як пацієнт починає приймати антидепресант, важливо поінформувати його про потенційний ризик розвитку сухості в роті та його можливі побічні ефекти. Обстеження для оцінки стану порожнини рота й зубів слід проводити кожні 3–6 місяців під час прийому антидепресантів [18].

Пацієнтам, які приймали тривалий курс будь-яких антидепресантів, бажано пройти сканування

кісток на наявність остеопорозу. Пацієнтам, які приймають СІЗЗС і мають ризик розвитку остеопорозу, слід запропонувати профілактичне лікування остеопорозу. Крім того, пацієнтам слід рекомендувати дотримуватися здорової дієти, займатися регулярною фізичною активністю, отримувати користь від впливу сонячного світла й триматися подалі від таких факторів ризику, як вживання алкоголю й куріння [22].

Рекомендуються терапевтичні й профілактичні стратегії для лікування наслідків сухості в роті. Лікування зубів передбачає використання продуктів, що сприяють ремінералізації зубів, як засіб профілактики карієсу. Це може включати використання місцево фтору, що застосовується в стоматологічній хірургії, використання фторовмісних полоскань або високоміцної фторидної зубної пасти [18]. При лі-

**Таблиця 1. Взаємодія лікарських засобів, що застосовуються в стоматології, та антидепресантів [7]**

Лікарські засоби, що застосовуються в стоматології	Антидепресанти	Механізм взаємодії	Наслідки взаємодії
Вазоконстриктори	ТЦА	Транзиторне потенціювання симпатоміметичної активності	Значне підвищення артеріального й центрального венозного тиску. Уповільнення серцевої провідності. Серйозне пригнічення дихання, аритмії, кардіотоксичність, смерть
Вазоконстриктори	Бупропіон		Серйозна гіпертензивна реакція
Вазоконстриктори	Мапротилін		Підвищення середнього артеріального й центрального венозного тиску за рахунок адреналіну, особливо альфа-метилнорадреналіну
Вазоконстриктори	Інгібітори моноаміноксидази	Посилення симпатоміметичної дії вазоконстрикторів	Артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу
Ацетилсаліцилова кислота	СІЗЗС	Зменшення серотонінових рецепторів на поверхні тромбоцитів, зниження зв'язування тромбоцитів і секреції тромбоцитів у відповідь на колаген, блокада мобілізації кальцію в тромбоцитах	Підвищений ризик шлунково-кишкових кровотеч
Нестероїдні протизапальні лікарські засоби	СІЗЗС	Зменшення рецепторів серотоніну на поверхні тромбоцитів, блокування зворотного захоплення серотоніну в тромбоцитах, зниження агрегації тромбоцитів і активності тромбоцитів	Різко (у 3–12 разів) підвищений ризик шлунково-кишкових кровотеч
Макролідні антибіотики (еритроміцин, кларитроміцин)	ТЦА СІЗЗС	Підвищення рівня антидепресантів у сироватці крові через пригнічення метаболізму в печінці	Підвищена ймовірність побічних ефектів, можлива токсичність антидепресантів
Лідокаїн	СІЗЗС	Порушення метаболізму лідокаїну	Підвищення концентрації в крові й токсичності лідокаїну

**Таблиця 2. Рекомендації з різних джерел літератури щодо використання вазоконстрикторів (адреналін, норадреналін, альфа-метилнорадреналін, ізопреналін, фенілефрин) під час лікування антидепресантами [7]**

Антидепресанти	Рекомендації щодо використання вазоконстрикторів у різних джерелах літератури
ТЦА	Уникати застосування Використовувати вазоконстриктор феліпресин у 3% мепівакаїні або 3% прилокаїні Обмежити максимальну дозу вазоконстриктора за сеанс до 0,05 мг місцевого анестетика, що містить адреналін (1 : 100 000) Не використовувати адреналін у співвідношенні 1 : 50 000 Не використовувати ретракційні шнури, що містять адреналін
Мапротилін	Дотримуватись обережності Використовувати максимум 2–3 карпули низькодозового місцевого анестетика, що містить адреналін (1 : 100 000)
ІМАО	Не використовувати катехоламіни з міркувань безпеки

куванні сухості в роті можна використовувати пероральні змащувальні гелі або штучну слину для тимчасового полегшення симптомів. Жувальна гумка без цукру може бути корисною для стимуляції виділення слини [18].

Пацієнтам із сухістю в роті необхідно уникати кислих напоїв, таких як вино, фруктові соки, безалкогольні й спортивні напої [18]. Їм слід обмежити споживання цукру й уникати солодких закусок, щоб зменшити ймовірність демінералізації та карієсу. Для полегшення симптомів рекомендується використовувати рідину для полоскання рота на основі бікарбонату після пробудження і в будь-який час протягом дня [18].

Пацієнтам з бруксизмом більш безпечно використовувати з метою антидепресивної терапії бупірон [26].

## Менеджмент взаємодії лікарських засобів

У табл. 2 наведено рекомендації, направлені на зменшення ризику взаємодії антидепресантів і вазоконстрикторів. Вазоконстриктори з великою обережністю повинні використовуватись при лікуванні пацієнтів, які приймають ТЦА, селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну й інгібітори моноаміноксидази.

Отже, лікар-стоматолог, уточнюючи медикантозний анамнез пацієнта, повинен звернути особливу увагу на прийом антидепресантів.

Потрібно попередити пацієнта про можливий шкідливий вплив антидепресантів на слизову оболонку ротової порожнини, підвищення ризику розвитку сухості в роті, карієсу, періодонтиту, бруксизму, остеопорозу, порушень гемостазу.

Важливо врахувати ризики взаємодії лікарських засобів, які використовуються в стоматології (місцевих анестетиків, протизапальних, вазоконстрикторів, антибіотиків тощо), з антидепресантами.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## Список літератури

- Vieweg W.V.R., Julius D.A., Fernandez A., Beatty-Brooks M., Hettema J.M., Pandurangi A.K. Posttraumatic stress disorder: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Am. J. Med.* 2006. 119(5). 383-90. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.027.
- Yehuda R., Hoge C.W., McFarlane A.C., Vermetten E., Lanius R.A., Nievergelt C.M. et al. Post-traumatic stress disorder. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015. 1. 15057. doi: 10.1038/nrdp.2015.57.
- Fariba K.A., Gupta V. Posttraumatic Stress Disorder In Children. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2021 Dec 9. Affiliations expand PMID: 32644566. Bookshelf ID: NBK559140.*
- Tosevski D.L., Pejuskovic B., Miladinovic T., Toskovic O., Priebe S. Posttraumatic stress disorder in a Serbian community: seven years after trauma exposure. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2013. 201(12). 1040-4. doi: 10.1097/NMD.0000000000000051.
- Johnson R.J., Antonaccio O., Botchkovar E., Hobfoll S.E. War trauma and PTSD in Ukraine's civilian population: comparing urban-dwelling to internally displaced persons. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2022. 57(9). 1807-1816. doi: 10.1007/s00127-021-02176-9.
- Kenny A., Dickson-Swift W., Gussy M., Kidd S., Cox D., Masood M. et al. Oral health interventions for people living with mental disorders: protocol for a realist systematic review. *Int. J. Ment. Health Syst.* 2020. 14. 24. <https://doi.org/10.1186/s13033-020-00357-8>.
- Lambrecht J.T., Greuter C., Surber C. Antidepressants relevant to oral and maxillofacial surgical practice. *Annals of Maxillofacial Surgery.* 2013. 3(2). 160-6. doi: 10.4103/2231-0746.119233.
- Goyal S., Gupta G., Thomas B., Bhat K.M., Bhat G.S. Stress and periodontal disease: The link and logic!! *Industrial Psychiatry Journal.* 2013. 22(1). 4-11. doi: 10.4103/0972-6748.123585.
- Kisely S., Sawyer E., Siskind D., Lalloo R. The oral health of people with anxiety and depressive disorders — a systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2016. 200. 119-32. doi: 10.1016/j.jad.2016.04.040.
- National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention. Therapeutic drug use. <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/drug-use/therapeutic.htm>. Accessed June 30, 2017.
- Insel T. Antidepressants: a complicated picture. *National Institute of Mental Health, National Institutes of Health.* <https://www.nimh.nih.gov/about/directors/thomas-insel/blog/2011/antidepressants-a-complicatedpicture.shtml>. Accessed June 30, 2017.

12. Хиць А.П. Глосалгія, або синдром пекучості порожнини рота: сучасні концепції. *Український медичний часопис*. 2021. <https://www.umj.com.ua/article/206704/glosalgiya-abo-sindrom-pekuhosti-porozhnini-rota-suchasni-kontseptsyi>.
13. Zakrzewska J., Buchanan J.A.G. Burning mouth syndrome. *Clinical Evidence*. 2016. 1. 1301. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4704679>.
14. McMillan R., Forssell H., Buchanan J.A.G., Glenny A.M., Weldon J.C., Zakrzewska J.M. Interventions for treating burning mouth syndrome (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. Issue 11. Art. No.: CD002779. DOI: 10.1002/14651858.CD002779.pub3.
15. Katzung B.G. *Basic & Clinical Pharmacology*. 14<sup>th</sup> Edition. 2018. 1265 c.
16. Saraghi M., Golden L.R., Hersh E.V. Anesthetic Considerations for Patients on Antidepressant Therapy — Part I. *Anesth. Prog*. 2017. 64. 253-261.
17. Attri J.P., Bala N., Chatrath V. Psychiatric patient and anaesthesia. *Indian J. Anaesth*. 2012. 56. 8-13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3327081>.
18. Daly C. Oral and dental effects of antidepressants. *Aust. Prescr*. 2016. 39. 84. <http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2016.035>.
19. Einhorn O.M., Georgiou K., Tompa A. Salivary dysfunction caused by medication usage. *Physiol. Int*. 2020. 107(2). 195-208. doi: 10.1556/2060.2020.00019.
20. Thomson W.M. Dry mouth and older people. *Aust. Dent. J*. 2015. 60. Suppl. 1. 54-63. <http://dx.doi.org/10.1111/adj.12284>.
21. Richards J.B., Papaioannou A., Adachi J.D. et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch. Intern. Med*. 2007. 167. 188-194. doi: 10.1001/archinte.167.2.188.
22. Agacayak K.S., Guler R., Ilyasov B. Evaluation of the effect of long-term use of antidepressants in the SSRI group on bone density with dental volumetric tomography. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019. 13. 3477-3484.
23. Teoh L., Moses G., McCullough M.J. A review of drugs that contribute to bleeding risk in general dental practice. *Aust. Dent. J*. 2020. 65(2). 118-130. doi: 10.1111/adj.12751.
24. Bey A., Ahmad S.S., Azmi S.A., Ahmed S. Effect of antidepressants on various periodontal parameters: A case-control study. *J. Indian Soc. Periodontol*. 2020. 24. 122-6. doi: 10.4103/jisp.jisp\_210\_19.
25. Falisi G., Rastelli C., Panti F., Maglione H., Arcega R.Q. Psychotropic drugs and bruxism. *Expert Opin. Drug Saf*. 2014. 13(10). 1319-26. doi: 10.1517/14740338.2014.947262.
26. Rajan R., Sun Y.-M. Reevaluating Antidepressant Selection in Patients With Bruxism and Temporomandibular Joint Disorder. *J. Psychiatr. Pract*. 2017. 23(3). 173-179. doi: 10.1097/PRA.0000000000000227.
27. Silva C.C.G., Dos Santos M.S., Monteiro J.L.G.C., de Aguiar Soares Carneiro S.C., do Egito Vasconcelos B.C. Is there an association between the use of antidepressants and complications involving dental implants? A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2021. 50(1). 96-103. doi: 10.1016/j.ijom.2020.03.014.
28. Gupta B., Acharya A., Pelekos G., Gopalakrishnan D., Kolokythas A. Selective serotonin reuptake inhibitors and dental implant failure — A significant concern in elders? *Gerodontology*. 2017 Dec. 34(4). 505-507. doi: 10.1111/ger.12287.
29. Sánchez N., Juárez-Balarezo J., Olhaberry M., González-Oneto H., Muzard A., Mardonez M.J. et al. Depression and Antidepressants During Pregnancy: Craniofacial Defects Due to Stem/Progenitor Cell Dereglulation Mediated by Serotonin. *Front. Cell. Dev. Biol*. 2021. 9. 632766. doi: 10.3389/fcell.2021.632766. eCollection 2021.
30. Хайтович М.В., Мазур І.П. Взаємодія лікарських засобів у практиці лікаря-стоматолога. 2019. <https://health-ua.com/article/40556-vzamyodya-lkarskih-zasobv-upraktitc-lkaryastomatologa>.

Отримано/Received 11.11.2022

Рецензовано Revised 29.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 03.12.2022

**Information about authors**

M.V. Khaitovych, MD, PhD, professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nik3061@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

**Conflicts of interests.** Author declares the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

M.V. Khaitovych

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Management of dental disease risks and drug interactions in patients taking antidepressants**

**Abstract.** Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library databases were searched. During the war, such stressful events as bombing, loss of home, siege and participation in battles lead to the development of post-traumatic stress disorder, depression. Manifestations of anxiety disorders are especially common in internally displaced persons. People with mental disorders have significantly worse oral health than the general population. Periodontitis and caries are more often noted in them, which can be related to many factors, including the use of antidepressants, which nowadays are the first-line treatment for depression and anxiety disorders, including post-traumatic stress disorder. Tricyclic antidepressants cause dry mouth, leading to the salivary gland hypofunction, especially in the elderly. This contributes to the development of caries, worsens the fixing of dentures. Selective serotonin reuptake inhibitors disrupt bone metabolism, leading to osteoporosis, candidiasis, hemostasis disorders, bruxism,

and increase the risk of dental implants failure. Among dangerous pharmacodynamic interactions, there are transient potentiation of sympathomimetic activity when using vasoconstrictors in patients taking tricyclic antidepressants or maprotiline. Macrolide antibiotics inhibit the activity of cytochrome P450 enzymes, which disrupts the metabolism of antidepressants, increases their concentration in blood plasma and the risk of developing side effects. Selective serotonin reuptake inhibitors disrupt the metabolism of amide anesthetics, which can cause an increase in their side effects. Therefore, the dentist, clarifying the medical history of the patient, should pay special attention to the intake of antidepressants, provide recommendations for the prevention and correction of their impact on the state of the oral cavity, and avoid drug interactions.

**Keywords:** antidepressants; dental side effects; drug interaction; review