

Kserostomia – więcej niż suchość w jamie ustnej

Łukasz Guzik¹, Elżbieta Kamysz²

¹ Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Gdańsku

² Zakład Chemii Polipeptydów Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego

Adres do korespondencji: Łukasz Guzik, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej AM, al. gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, tel./faks 058 349 32 24, e-mail: guzik@amg.gda.pl

W celu pełniejszego zrozumienia kserostomii należy przyrzeć się bliżej składowi śliny ludzkiej. W 99% składa się ona z wody, a pozostałość stanowią nieorganiczne sole (chlorki, węglany, fosforany) sodu, potasu, wapnia i magnezu oraz związki organiczne, jak cholesterol, kwas moczowy, mocznik i białka, w tym enzymy trawienne. Matryca nieorganiczna zapewnia odpowiednie ciśnienie osmotyczne, tj. ok. 70 mOsm oraz pH w zakresie 6,8–7,2 dzięki układowi buforów węglanowych i fosforanowych [1, 2].

Przychodzącą w pierwszej kolejności na myśl funkcją śliny jest jej udział we wstępnej obróbce pokarmu. Dzięki obecności enzymów takich, jak ptyaliny – amylazy ślinowej i maltazy dochodzi do trawienia węglowodanów – głównie skrobi i dwucukrów – maltozy. Jednak proces ten zachodzi w mniejszym stopniu niż do tej pory sądzono, gdyż pokarm zbyt krótko przebywa w jamie ustnej, a enzymy ślinowe są błyskawicznie unieczynniane przez niskie pH (równie 1,2) soku żołądkowego [2]. W jamie ustnej zachodzi nie tylko trawienie węglowodanów, ale również mechaniczne rozdrobnienie i uformowanie kęsa pokarmowego. Jest to możliwe dzięki obecności białek bogatych w prolinę (ang. PRG – *proline rich glycoproteine*), które dostarczają odpowiednich własności poślizgowych [2].

Kolejną niezmiernie istotną funkcją śliny jest zapewnienie tkankom jamy ustnej odpowiedniego nawilżenia i ochrony przed mechanicznymi uszkodzeniami oraz czynnikami chemicznymi. Odgrywa to istotną rolę podczas mowy [3]. Warstwa ochronna składa się głównie z mucyn, glikoprotein zapewniających odpowiednią lepkość śliny [4]. Pozwala to na zachowanie tkanek w stanie odpowiedniego uwodnienia i zabezpieczenie ich przed zmianami ciśnienia osmotycznego, a także przed penetracją toksyn.

Wspominając o mucynach ślinowych należy nadmienić, iż obok lizozymu oraz histatyn (fragmentów dużego białka bogatego w histydynę – HRP), biorą one udział w tworzeniu bariery mikrobiologicznej

Xerostomia – more than dry mouth · Pharmacists often have contact with patients having dry mouth symptoms. Huge discomfort and pain which appear in the beginning are not the only signals of xerostomia as these mild symptoms may transform into more serious complications. Among these are acute caries, chronic candidosis as well as speech problems. Mouth moisturizing products like saliva substitutes used temporarily are not the solution and medical examination is needed. The purpose of this article is to widen the reader's knowledge in this field and to promote medical healthcare connected with this issue more professionally.

Keywords: Xerostomia, dry mouth, mucins, artificial saliva.

© Farm Pol, 2009, 65(6): 411-414

jamy ustnej, co stanowi jeden z mechanizmów humoralnej, czyli nieswoistej odporności organizmu [5, 6]. Już sam przepływ śliny przez jamę ustną, wynoszący 0,12–0,16 ml/min, usuwa komórki bakterii i grzybów z powierzchni zębów i tkanek. Udowodniono, że wielkocząsteczkowa odmiana mucyny zwana MG1 wykazuje działanie agregacyjne na komórki mikroorganizmów, przez co hamuje ekspansje drobnoustrojów [7]. Działanie przeciwbakteryjne lizozymu opiera się natomiast na rozkładaniu peptydoglikanu w ścianach komórkowych bakterii gram dodatnich, czyli głównie z rodzaju *Streptococcus* i *Staphylococcus*. Ograniczenie rozwoju szczepów patogennych zmniejsza ryzyko występowania próchnicy i chorób przyzębia, spowodowanych demineralizacją szkliwa przez kwasy pochodzące z bakteryjnego metabolizmu węglowodanów [8].

Kserostomia jako jednostka chorobowa

Kserostomia, zwana potocznie suchością jamy ustnej, jest dolegliwością o dość złożonej etiologii. Można ją podzielić na kserotomię prawdziwą, gdzie

dochodzi do zahamowania lub ograniczenia wydzielania śliny z gruczołów ślinowych oraz rzekomą, w której przy zachowanej sekrecji ze ślinianek występuje subiektywne wrażenie suchości jamy ustnej. Na oba typy dolegliwości skarżą się pacjenci w szerokim przedziale wiekowym – od 20. do 80. roku życia, częściej występuje u kobiet (30%) niż u mężczyzn (21%). Brak śliny lub jej zmniejszona ilość zaburza stan homeostazy w jamie ustnej. Upośledzone zostają wszystkie procesy, za które ślina jest odpowiedzialna. Na ogólny obraz kliniczny kserostomii składają się trudności w przyjmowaniu i połykaniu pokarmu, uczucie pieczenia i swędzenia, uszkodzenia mechaniczne nabłonka jamy ustnej i zmiana jego zabarwienia, często występujące kandydozy i owrzodzenia strefy przyzębia i tkanek głębiej położonych, gwałtownie postępująca próchnica, zaburzenia mowy i odczuwania smaku.

O ile u osób starszych schorzenie może być wynikiem stosowania leków (kserostomia polekowa) i współistnienia innych chorób sprzyjających rozwojowi suchości jamy ustnej, u osób młodych częściej można zaobserwować kserostomię spowodowaną przede wszystkim paleniem tytoniu i chorobami alergicznymi.

Kserostomia polekowa

Suchość w jamie ustnej, będąca działaniem niepożądanym leków, jest najszerszej występującym typem tego schorzenia. Po długotrwałym stosowaniu niektórych leków dochodzi do ograniczenia lub zahamowania wydzielania śliny przez gruczoły ślinowe. Stan ten ma jednak charakter odwracalny i po odstawieniu powodujących go leków, suchość w jamie ustnej ustępuje. Powodują ją przede wszystkim leki działające na układ vegetatywny, a konkretnie o składowej działaniu cholinolitycznego. Wśród nich na uwagę zasługują atropina, skopolamina i homatropina, ale i podawany wziewnie bromek ipratropium – często przepisywany lek rozkurczający oskrzela. Działania hamującego wydzielania śliny nie są także pozbawione β_2 -adrenomimetyki, jak salbutamol, salmeterol i fenoterol, podawane w astmie i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc [9].

Na kserostomię polekową cierpią także pacjenci po zażyciu leków działających na ośrodkowy układ nerwowy, jak anksjolityki – pochodne benzodiazepiny (diazepam, nitrazepam), neuroleptyki – chlorpromazyna i haloperidol, a w szczególności trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – amitrypylina i imipramina [10].

Należy także wspomnieć o działających hipotensyjnie inhibitorach konwertazy angiotensynowej (perindopryl i kaptopryl), lekach moczopędnych starszej generacji (hydrochlorotiazyd), lekach przeciwhistaminowych I generacji (ketotifen, prometazyna, klemastyna) [11], przeciwbólowych lekach opioidowych (morfina i pochodne) [11], a nawet podawanych wziewnie lekach steroidowych (budesonid), chemioterapeutykach (tetracykliny) i lekach stymulujących układ immunologiczny (interferon, interleukina-2) [12].

Zważywszy na fakt, że wyżej wymienione leki (nawet 400 pozycji) to jedynie część grupy preparatów, po których podaniu może wystąpić kserostomia, problem ten nie może być bagatelizowany [13].

Kserostomia jako objaw innych jednostek chorobowych

Na ten typ kserostomii szczególnie narażone są osoby z nadczynnością tarczycy, cukrzycą typu 1, AIDS oraz kamicą lub stanem zapalnym gruczołów ślinowych [14, 15]. Suchość w jamie ustnej może wystąpić także jako rezultat niedokrwistości, niedoboru witaminy B1 i B6, a także w przypadku guza uciskającego nerw twarzowy. Nie bez znaczenia są także kandydozy, choroby alergiczne oraz kolagenozy – jak toczeń rumieniowaty i zespół Sjogrena [16].

Kserostomia jako działanie niepożądane radioterapii nowotworów

Przy leczeniu nowotworów głowy i szyi metodami radioterapeutycznymi dochodzi do uszkodzenia gruczołów ślinowych i rozwoju kserostomii [17]. Jest to skutkiem peroksydacji lipidów błon komórkowych, a tym samym lizy komórek. Uszkodzenie ślinianek jest proporcjonalne do siły zastosowanego promieniowania i czasu ekspozycji. Objawy dysfunkcji gruczołów ślinowych pojawiają się już po pierwszym tygodniu radioterapii o sile promieniowania 70 Gy (Greyów) i utrzymują się przez 3 lata u 64% pacjentów [18]. Badania wykazały, że bezpośrednio po terapii doszło do zmniejszenia wydzielania śliny o 60%. Stwierdzono, że po 18 miesiącach od przyjęcia ostatniej dawki promieniowania praca ślinianek zostaje częściowo przywrócona. Proces ten zachodzi jednak bardzo wolno, a u pacjentów nie zaobserwowano przywrócenia pełnej sekrecji śliny sprzed naświetlań.

Poziom uszkodzenia gruczołów ślinowych można zmniejszyć przez zastosowanie leku cytoprotekcyjnego, np. amifostyny [19]. Jest ona nieorganicznym trójfosforanem koncentrującym się w zdrowych tkankach, w których znajduje się więcej wolnych grup tiolowych w stosunku do komórek nowotworowych. Dawkę efektywną ustalono na 200 mg/m² tkanki, która ma przyjąć promieniowanie. Lek podawano

Kserostomia, zwana potocznie suchością jamy ustnej, jest dolegliwością o dość złożonej etiologii.

Można ją podzielić na kserotomię prawdziwą, gdzie dochodzi do zahamowania lub ograniczenia wydzielania śliny z gruczołów ślinowych oraz rzekomą, w której przy zachowanej sekrecji ze ślinianek występuje subiektywne wrażenie suchości jamy ustnej.

na 15–30 minut przed naświetleniem. Późniejsze badania wykazały jednak, że zastosowanie amifostyny w przeciwdziałaniu kserostomii jest dyskusyjne z uwagi na jej działanie hipotensyjne oraz możliwość wywołania silnych wymiotów.

Leczenie kserostomii

Tendencje światowe w terapii tego schorzenia najczęściej obecnie uwzględniają leczenie objawowe, na które składa się przeciwdziałanie sarkoidozom, kandydozom oraz owrzodzeniom przyzębia i tkanek miękkich w jamie ustnej. Odbywa się to przez podanie preparatów zawierających konwencjonalne antybiotyki, chemioterapeutyki i leki przeciwgrzybicze, np. nystatynę, w różnych postaciach farmaceutycznych (żele, płukanki, pasty do zębów). Skuteczność tych preparatów jest jednak chwilowa, a wszelkiego rodzaju infekcje bakteryjne i grzybicze często nawracają. Ponadto leczenie tymi środkami nie eliminuje dyskomfortu suchości w jamie ustnej.

Terapia obejmuje także stosowanie preparatów, tzw. sztucznej śliny. Skład tych produktów farmaceutycznych jest zbliżony. Jest to rozwór elektrolitów, odpowiadający ślinie natywnej, zawierający bufory fosforanowe lub węglanowe. Substancją zwiększającą lepkość i zapewniającą podobne własności reologiczne jest najczęściej karboksymetyloceluloza sodowa (CMC) lub glicerol. Jako *corrigentia* zapachu wykorzystuje się aromaty (np. miętowy), a jako substancje słodzące – alkohole cukrowe (mannitol i sorbitol), co eliminuje zastosowanie cukrów będących doskonałą pożywką dla mikroorganizmów. W skład niektórych preparatów wchodzi nieorganiczne związki fluoru, np. fluorek sodu, co ma na celu zwiększenie mineralizacji szkliwa, a tym samym zmniejszenie ryzyka wystąpienia lub pogłębienia się próchnicy. Preparaty sztucznej śliny spotykane są w postaciach żeli [20], tabletek do ssania, aerozoli, płukanki, a nawet gum do żucia [21], charakteryzują się jednak dość niską skutecznością ze względu na krótki czas działania. Przeprowadzone badania dowodzą, że pacjenci odczuwają subiektywną poprawę, jednak efekt jest niezadowalający.

W niektórych krajach podjęto próby stosowania znanych już w lecznictwie substancji zwiększających wydzielanie śliny na drodze układu вегетatywnego. Jedną z nich jest chlorowodorek pilokarpiny [16]. Podawany *per os* w istotny sposób zwiększał wydzielanie śliny. Jednak przy uzyskaniu efektu terapeutycznego działania niepożądane ulegały znacznemu nasileniu (nadmierne pocenie, skurcze jelit, nudności, wymioty, biegunki). Zważywszy na fakt, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, astmą i nadczynnością tarczycy narażeni są na typ kserostomii polekowej, należy poważnie rozważyć zastosowanie chlorowodorku pilokarpiny, gdyż występują przeciwwskazania do

stosowania go w wyżej wymienionych jednostkach chorobowych. Bardziej uzasadnione wydaje się zastosowanie chlorowodorku pilokarpiny w kserostomii wywołanej radioterapią nowotworów głowy i szyi [22]. Podawany w dawce 2,5–10 mg poprawiał przepływ śliny, jednak pacjenci nie odczuwali poprawy na tyle, aby pozytywnie ocenić terapię.

Innowacyjne badania

W ostatnich latach podjęto prace nad udoskonaleniem składu preparatów sztucznej śliny. Oh i wsp. [23] rozważyli zastosowanie CMC jako substancji zwiększającej lepkość tego typu preparatów. Badania przeprowadzone na próbie 50 ochotników dotkniętych kserostomią wykazały, że w znacznym stopniu poprawił się komfort w jamie ustnej podczas snu, jednak nie zaobserwowano wyraźnej poprawy w czasie połykania pokarmu i mowy.

Momm i wsp. [17] przeprowadzili natomiast analizę porównawczą czterech preparatów: żelu z wyciągiem z aloesu drzewiastego (*Aloe vera*), aerozolu z karboksymetylocelulozą sodową, aerozolu z mucynami pozyskiwanymi ze świńskich żołądków oraz aerozolu z dodatkiem oleju rzepakowego. Badania przeprowadzono na 120 ochotnikach, u których stwierdzono kserostomię po radioterapii. Pod względem skuteczności większość chorych preferowała żel aloesowy. Jednak brak wygody w stosowaniu spowodował, że wybór padł ostatecznie na aerozol z CMC, mimo najgorszych ocen jego efektu terapeutycznego.

Prowadzono także badania nad wprowadzeniem do preparatów sztucznej śliny substancji przeciwdrobnoustrojowej. Guo-Xian i wsp. [24] zastosowali 23-aminokwasowy polipeptyd – magaininę II, wyizolowany ze skóry afrykańskiej żaby *Xenopus Leavis*, a także dwa 12-aminokwasowe fragmenty mucyn (MUC7) i 12-aminokwasowy fragment histatyny 5. Związki przebadano pod kątem ich aktywności przeciw grzybom z rodzaju *Candida*, trwałości w warunkach odpowiadających jamie ustnej oraz toksyczności. Wyniki badań jednoznacznie wykazały, że jeden z fragmentów mucyn może zostać zastosowany terapeutycznie w preparatach sztucznej śliny.

Podsumowanie

Kserostomia jako jednostka chorobowa o różnej etiologii występuje w populacji stosunkowo często. Termin ten jest wielokrotnie niefortunnie zawężany do pojęcia suchości w jamie ustnej, obraz kliniczny schorzenia jest jednak szerszy. Nie wprowadzono do

Tendencje światowe w terapii kserostomii najczęściej uwzględniają obecnie leczenie objawowe, na które składa się przeciwdziałanie sarkoidozom, kandydozom oraz owrzodzeniom przyzębia i tkanek miękkich w jamie ustnej.

W niektórych krajach podjęto próby stosowania znanych już w lecznictwie substancji zwiększających wydzielanie śliny na drodze układu вегетatywnego. Jedną z nich jest chlorowodorek pilokarpiny.

tej pory preparatu przywracającego komfort życia pacjentom, mimo że poznano przyczyny i opracowano liczne metody leczenia farmakologicznego. Konieczne jest dalsze poszukiwanie optymalnego preparatu zastępującego naturalną ślinę, zarówno z uwzględnieniem składu, jak i postaci farmaceutycznej. Pewną nadzieję dają badania nad substancjami potencjalnie działającymi przeciwdrobnoustrojowo, których analogi występują w ślinie ludzkiej.

Otrzymano: 2009.03.21 · Zaakceptowano: 2009.04.05

Piśmiennictwo

1. Thelin W.R., Brennan M.T., Lockhart P.B. i wsp.: The oral mucosa as a therapeutic target for xerostomia. *Oral Diseases*. 2008, 14, 683-689.
2. Jankowska A., Waszkiel D., Kowalczyk A.: Ślina jako główny składnik ekosystemu jamy ustnej. *Wiad. Lek.* 2007, 60, 3-4, 148-154.
3. Jong-Lyel R., Hyo Seon K., Ah-Young K.: The effect of acute xerostomia on vocal function. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2006, 132, 542-546.
4. Hiroko I., Ono K., Masuda W. i wsp.: Reological Properties of Human Saliva and Salivary Mucins. *J. Oral Biosci.* 2008, 50, 2, 134-141.
5. Kavanagh K., Down S.: Histatins: antimicrobial peptides with therapeutic potential. *J. Pharm. Pharmacol.* 2004, 56, 3, 285-289.
6. Rothstein D., Spacciapoli P., Tran L. i wsp.: Anticandida Activity is retained in P-113, a 12-Amino-acid fragment of histatine-5, Antimicrob. agents. and chemiother. 2001, 45, 5, 1367-1373.
7. Pol J., Buczkowska-Radlińska J., Bińczak-Kuleta A. i wsp.: Mucyny śliny ludzkiej – ich rola i znaczenie, *Annales Academiae Medicae Ste-tinensis*. 2007, 53 (2), 87-91.
8. Meyer-Lueckel H., Schulte-Mönting J., Kielbassa A.M.: The effect of commercially available saliva substitutes on predemineralized bo-vine dental *in vitro*. *Oral Diseases*. 2002, 8, 192-198.
9. Widy-Tyszkiewicz E.: Leki układu cholinergicznego. II Leki cholinolityczne. Kostowski W., Herman Z.S.: *Farmakologia. Podstawy farmakologii*. Wyd. 3. PZWL, Warszawa 2005, 416-423.
10. Peeters F.P.M.L., deVreis M.W., Vissink A.: Risks for oral health with the use of antidepressants. *Gen Hosp Psychiatry*. 1998, 20, 150-154.
11. Dawis A., Broadley K., Beighton D.: Xerostomia in patients with advanced cancer. *J. Pain Symptom Manage.* 2001, 22, 820-825.
12. Jankowska-Antczak E., Wojtowicz A., Wyzgał J. i wsp.: Objawy kserostomii u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi po przeszczepieniach nerki. *Dent. Med. Probl.* 2003, 41 (1), 23-27.
13. Pochwalski M., Wojtowicz A.: Suchość jamy ustnej – kserostomia – przyczyny, objawy, metody leczenia – przegląd piśmiennictwa. *Nowa Stomatologia*. 2003, 4, 211-216.
14. Moore P.A., Guggenheimer J., Etzel K., R. i wsp.: Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2001, 92, 281-91.
15. Nokta M.: Oral manifestations associated with HIV infection. *Current HIV/AIDS reports*. 2008, 5, 5-12.
16. Solans R., Bosch J.A., Selva A. i wsp.: Usefulness of oral pilocarpin therapy in the treatment of xerostomia and xerophthalmia in patients with primary Sjögren's syndrome. *Med. Clin. (Barc.)*. 2004, 122 (7), 253-255.
17. Mommm F., Volegova-Neher N.J., Schulte-Mönting J. i wsp.: Different Saliva Substitutes for Treatment of Xerostomia Following Radiotherapy. *Strahlenther. Onkol.* 2005, 181, 231-236.
18. Dirix P., Nuyts S., Van den Bogaert W.: Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Cancer*. 2006, 107, 2525-2534.
19. Dwilewicz-Trojaczek J.: Amifostyna – lek cytoprotekcyjny. *Współcz Onkol.* 2004, 8 (2), 101-106.
20. Kelly H., Deasy P., Busquet M. i wsp.: Bioadhesive, reological, lubricant and other aspects of an oral gel formulation intended for the treatment of xerostomia. *Int. J. Pharm.* 2004, 278, 391-406.
21. Na D., Faraj J., Capan Y. i wsp.: Stability of antimicrobial decapeptide (KSL) and its analogues for delivery in the oral cavity. *Pharm. Res.* 2007, 24 (8), 1544-1550.
22. Eisbruch A., Rhodus N., Rosenthal D. i wsp.: The prevention of treatment and radiotherapy-induced xerostomia. *Seminars of radiation oncology*. 2003, 13 (3), 302-308.
23. Oh D., Lee J., Kim K. i wsp.: Effects of carboxymethylcellulose (CMC)-based artificial saliva in patient with xerostomia. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2008, 37 (11), 1027-1031.
24. Guo-Xian W., Bobek L.A.: Human Salivary Mucin MUC7 12-Mer-L and 12-Mer-D Peptides: Antifungal Activity in Saliva, Enhancement of Activity with Protease Inhibitor Cocktail or EDTA, and Cytotoxicity to Human Cells. *Antimicrob Agents Chemiother.* 2005, 49 (6), 2336-2342.