

*Debreceni Orvostudományi Egyetem, Stomatológiai Klinika**
(igazgató: dr. Keszthelyi Gusztáv egyetemi tanár), Debrecen
*III. Belgyógyászati Klinika***
(igazgató: dr. Szegedi Gyula egyetemi tanár), Debrecen
*KLTE Szociológia Tanszék****
(tanszékvezető: dr. Béres Csaba egyetemi docens), Debrecen

Hidroxi-propil-metil-cellulóz (methocel) és karboxi-metil-cellulóz (CMC) alapú műnyálak alkalmazása a xerostomia tüneti kezelésében

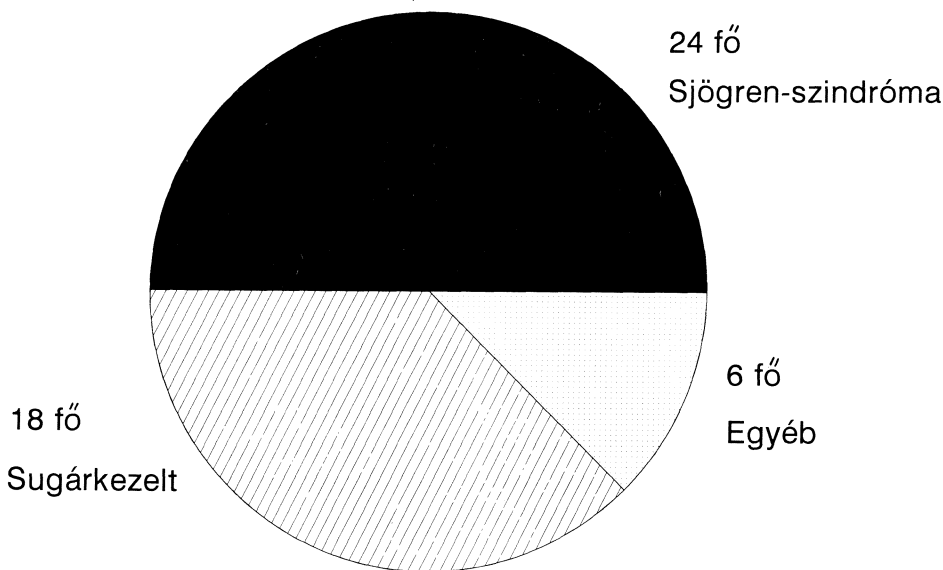
DR. NAGY GÁBOR*, DR. ÖLVETI ÉVA*, DR. ZEHER MARGIT**,
MÁRTON SÁNDOR*** és DR. KESZTHELYI GUSZTÁV*

A szájszárazság érzése (xerostomia) sokszor csak szubjektív, máskor a nyálmirigy-hipofunkció objektíve is mérhető, azaz a szájüregben kiválasztott nyál mennyisége csökkent. A nyálmirigyek csökkent működését (objektív xerostomia) számos tényező okozhatja [3, 12, 13]. Ilyen gyakori ok pl. a fej-nyak régió sugárkezelése utáni állapot, Sjögren-szindróma, gyógyszerek mellékhatásai, diabetes mellitus stb. [5, 7, 15]. A nyál védőfunkciója a szájüreg lágy és kemény szöveteinek szempontjából jól ismert. A csökkent szekréció következtében fokozódik a fogak szuvasodása, a nyálkahártya sérülékeny, az esetleges fogsorok viselése problémás, a beszéd, rágás, nyelés funkciója nehezített; összefoglalóan: az élet minősége romlik. A nyálmirigy-funkció stimulálására számos eljárást kipróbáltak [14, 16], azonban amikor a szekréció már nem fokozható, a hiányzó szekréció pótlása az egyetlen terápiás lehetőség a betegek panaszainak enyhítésére [2, 4, 6]. Klinikánkon már több éve folyik a nyálmirigy-hipofunkcióban szenvedő betegek rendszeres gondozása. Vizsgálataink során olyan alapanyagot kerestünk, mely tulajdonságai kedvezőbbek az eddigieknél. Választásunk a hidroxi-propil-metil-cellulózra (HPMC) esett, melynek reológiai és korróziós tulajdonságai in vitro kísérleteink során kedvezőnek bizonyultak [10, 11]. Jelen vizsgálatunk során az általunk kifejlesztett HPMC-alapú műnyál klinikai hatásosságát hasonlítottuk össze, az irodalomból ismert, carboxi-metil-cellulóz (CMC-) alapú műnyállal.

Anyag és módszer

Összesen 48 xerostomiás beteg vett részt a felmérésben, 26 nő és 22 férfi, átlagéletkoruk $58,5 \pm 8,8$ év (átlag \pm S. D.). A nyálmirigy-hipofunkció okainak alapbetegségeik szerinti megoszlását az 1. ábrán szemléltetjük. A sugár-

Érkezett: 1995. január 8.
Elfogadva: 1995. május 12.



1. ábra. A betegcsoport megoszlása a nyálmirigy-hipofunkció okai szerint

kezelt betegek esetében a sugárkezelés legalább 3 héttel a kipróbálás előtt véget ért. A nyálmirigyfunkció objektív megítélésére a nyugalmi, kevert nyál mennyiségét határoztuk meg *Bertram* [1] szerint, és minden esetben csökkent (0,1 ml/min értéknél kisebb) értéket kaptunk. A résztvevők előzetes tájékoztatás alapján igényelték műnyállal való ellátásukat. A vizsgált készítmények összetételét az *I. táblázatban* foglaltuk össze. A készítményeket 50 ml-es szórófejjel ellátott műanyag palackban adtuk ki, melyet a betegek tetszés szerint (ad libitum) alkalmazhattak szájspray formájában. A palackokat a kettős vak vizsgálat szabályai szerint, betűjelzéssel láttuk el, s a kódot csak a kísérlet végén oldottuk fel. A betegek fele előbb a CMC-majd a HPMC-alapú műnyálat használta, míg a másik csoport fordított

I. táblázat
A vizsgált műnyálkészítmények összetétele

KCl	0,6425 g
NaCl	6,8655 g
CaCl ₂ × H ₂ O	0,5875 g
MgCl ₂ × 6H ₂ O	0,14125 g
K ₂ HPO ₄	0,80325 g
KH ₂ PO ₄	0,3260 g
nátrium-fluorid	2 ppm
metil-p-OH-benzoát	2,00 g
xilitol	61,00 g
ízesítőanyag	gyümölcsaroma

1 liter 0,5%-os CMC-ben, illetve HPMC-ben feloldva

A vizsgálat során alkalmazott kérdőívek összeállítása

I. Kezelés előtt

1. Mennyire érzi kínzóan szájszáradását nappal?
2. Mennyire érzi kínzóan szájszáradását éjszaka?
3. Gyakran fogyaszt-e folyadékot?
4. Ízérzékelésében észlelt-e eltérést?
5. Száraz étel (keksz, piritós stb.) fogyasztásakor kell-e folyadékot innia?
6. Szájszáradása okoz-e nehézséget rágás közben?
7. Szájszáradása okoz-e nehézséget nyelés közben?
8. Szájszáradása okoz-e nehézséget beszéd közben?

II. Valamelyik készítménnyel történt kezelés után

- 1—8. Mint az I. pontnál
9. Hányszor alkalmazta a készítményt naponta?
10. Hány percig érezte hatásosnak a készítményt?

III. A második készítmény alkalmazása után

- 1—10. Mint a II. pontnál
11. Melyik készítményt találta jobbnak?
12. Kívánja-e tovább alkalmazni valamelyik készítményt?

sorrendben alkalmazta őket. A betegek szubjektív panaszait a kezelést megelőzően az egyik, illetve a másik készítmény I hetes használata után, kérdőíves felméréssel értékeltük (*II. táblázat*), a két készítmény alkalmazása között 2 hét szünetet tartva. A szubjektív panaszok súlyosságát 0—4-ig terjedő skálán (nem, alig/néha, mérsékelten, közepesen/gyakran, nagyon/mindig) osztályoztuk, s összehasonlítottuk mind a kiinduló állapothoz, mind egymáshoz viszonyítva. A második készítmény használata után arra is választ kértünk, hogy melyik készítményt tartja jobbnak, illetve kívánja-e a továbbiakban használni valamelyiket. A kérdőívek kitöltése mindig ugyanazon vizsgálóval (N. G.) történt. Az adatok statisztikai értékelésénél nem parametrikus CHI-négyzet (χ^2) próbát és kétmintás Student-féle t próbát alkalmaztunk, SPSS/PC + programot használva.

Eredmények

A kérdőívek értékelése után a válaszok pontértéke csak két kérdés (a 2. és a 8. számú) esetén mutatott szignifikáns eltérést a kiindulási értékhez viszonyítva. Nem volt szignifikáns eltérés a többi kérdés esetén sem a CMC-, sem a HPMC-tartalmú műnyál alkalmazása után a vizsgálatot megelőző értékhez képest (*III. táblázat*). A II. számú kérdésre adott válaszok értékelésekor a betegek a következő megoszlást mutatták: 8 beteg a CMC-, 25 fő a HPMC-alapú készítményt tartotta jobbnak, 15 beteg nem tett különbséget. A negyedik kérdőív kitöltésénél, amikor a további használatról kellett nyilatkozni, a betegeknek több mint a fele (26 fő, 54%) kívánta tovább is alkalmazni valamelyik készítményt, míg a többi 22 fő nem tartott rá igényt. Azok közül, akik továbbra is kívánták a kezelést, a többség a HPMC-t

Szubjektív panaszok alakulása a különböző műnyálak használatát követően²

Kérdés sorszám	CMC-alapú műnyál		HPMC-alapú műnyál		szignifikancia
	kezelés előtt	kezelés után	kezelés előtt	kezelés után	
1.	2,1 ± 1,1	1,8 ± 1,1	2,4 ± 1,0	2,3 ± 1,2	n. s.
2.	3,0 ± 0,7	1,8 ± 0,7	3,2 ± 0,8	1,4 ± 0,8	s.
3.	2,9 ± 0,7	2,5 ± 0,9	2,1 ± 0,8	2,2 ± 0,9	n. s.
4.	2,6 ± 1,0	2,7 ± 0,8	2,9 ± 1,0	2,8 ± 0,8	n. s.
5.	3,0 ± 0,9	2,9 ± 0,9	2,7 ± 0,9	2,5 ± 0,9	n. s.
6.	3,1 ± 1,0	2,9 ± 1,1	3,1 ± 0,7	2,9 ± 1,0	n. s.
7.	2,8 ± 0,8	2,5 ± 0,9	2,9 ± 0,9	2,7 ± 0,9	n. s.
8.	3,3 ± 0,9	2,1 ± 1,0	3,1 ± 0,8	1,9 ± 0,9	s.

² Az értékek a kérdőívekre adott válaszok pontszámaiban (0–4) vannak megadva (átlag ± S. D.)

n. s. nem szignifikáns

s. szignifikáns ($p < 0,05$)

tartotta jobbnak (13 fő) míg 8 fő a CMC-t, illetve 5 fő nem tett különbséget, ezek a különbségek azonban nem szignifikánsak ($p > 0,05$).

Azon betegek megoszlása, akik a kezelést folytatni kívánták, a következő volt: Sjögren-szindróma 13 fő, sugárkezelt: 12 fő, egyéb: 1 fő. Nem találtunk összefüggést az egyes kérdésekre adott válaszok kiindulási pontértékei és az egyes készítmények preferálása között, valamint a betegek kora és neme között.

Az egyes készítmények hatástartamának szubjektív megítélése a HPMC-alapú készítmény esetén statisztikailag szignifikánsan hosszabb időt adott összehasonlítva a CMC-vel 80 ± 20 perc, illetve 20 ± 15 perc, $p < 0,05$. Az alkalmazás napi gyakorisága a HPMC esetén alacsonyabb volt a CMC-vel összehasonlítva ($4,5 \pm ,6/\text{die}$ és $7,6 \pm 2,3/\text{die}$, $p < 0,05$).

Megbeszélés

A különféle műnyálak hatását többen vizsgálták az irodalomban [2, 4, 6], ezeket a vizsgálatokat kétféleképpen csoportosíthatjuk. Egyrészt a betegek szubjektív panaszainak alakulását értékelik a kezelés után [9, 19, 20], másrészt a nyálkahártya szárazságának objektív, műszeres vizsgálatát végzik a különböző készítmények applikálása után [8, 17, 18]. Mivel megfelelő műszer nem állt rendelkezésünkre, és a különböző nyálpótlók alkalmazásában a betegek szubjektív véleménye döntő jelentőségű, mi a betegek klinikai panaszainak alakulását vizsgáltuk. Kettős vakvizsgálat során összehasonlítottuk a xerostomiás betegek panaszainak változását, mind a CMC-, mind a HPMC-alapú műnyálak spray formájában történt alkalmazása után.

A vizsgálat során az alkalmazás sorrendje nem befolyásolta a betegek döntését, hogy kívánják-e tovább alkalmazni a nyálpótlók valamelyikét.

A legjelentősebb változást a szájszáradás okozta éjszakai diszkomfortérzésben találtuk, ahol mindkét készítménynél szignifikánsan jobb eredményeket rögzítettünk. A két műnyál használata után a HPMC esetén statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt a javulás mértéke.

A másik tünet, amelynek javulását észleltük, a beszédkor jelentkező nehézség. Ez az előzőhöz hasonlóan javult mindkét készítmény alkalmazása után. A betegek többi szubjektív panaszában némi javulást észleltünk mindkét esetben, de az eltérés statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak a kiindulási átlagokhoz viszonyítva.

A betegek szubjektív döntése a HPMC-alapú műnyálat ítélte jobbnak, azonban nem tudtunk kimutatni olyan összefüggést, mely kapcsolatban lenne valamelyik panaszuk változásával. Valószínűleg a HPMC kedvezőbb rheológiai tulajdonságaival magyarázható, melyet előző in vitro kísérleteinkben már igazoltunk (10).

A betegeknek csak 54%-a (26 fő) kívánta tovább folytatni valamelyik nyálpótlóval való kezelést. Nem tudtunk olyan objektív tényezőt kimutatni, mely összefüggésben lenne a betegek ezen szándékával (a kezelés folytatása). A döntések indoklásai igen nagy változatosságot mutattak, sejtetve a szubjektív tényezők jelentős szerepét.

Azok között akik a műnyálterápiát továbbra is igényelték, jelentősebb arányban voltak a posztirradiációs mucositisben szenvedők. Ennek oka az lehet, hogy a sugárkezelés után kialakuló mucositis miatt a nyálkahártya érzékenyebb, sérülékenyebb, mint a Sjögren-szindróma okozta nyálmirigy-hipofunkció esetében.

A műnyálkészítmények hatásosságát (retencióját) vizsgálva a HPMC-alapú készítmény esetén a betegek ezt szubjektíve jobbnak találták a CMC-alapúval szemben. A napi használat gyakoriságának csökkenése is erre utal. Jelen készítmények vizsgálata, és az azóta is folytatott klinikai alkalmazásuk során nyert tapasztalataink alapján véleményünk az, hogy a szerény objektív eredmények ellenére a xerostomiás betegeknek fel kell kínálnunk a műnyálkészítmények alkalmazásának lehetőségét, és a betegek saját tapasztalataik alapján dönthetnek használatának hatásosságáról. Vizsgálataink szerint a hidroxipropilmetilcellulóz alapanyagú műnyál¹ alkalmas a nyálmirigy-hipofunkció tüneti kezelésére. A jövő kutatásainak egyik célkitűzése az eddigieknél hatásosabb, a betegek által jobban kedvelt és elfogadott készítmény kidolgozása.

¹ Magyar szabadalom; lajstromszám: 205002

IRODALOM: 1. *Bertram, U.*: Xerostomia. *Acta Odontol. Scand.* 25 Suppl. 49, 1, 1967. — 2. *Donatsky, O., Johnsen, T., Holmstrup, P., Bertram, U.*: Effect of Saliment® on parotid salivary gland secretion and on xerostomia caused by Sjögren's syndrome. *Scand. J. Dent. Res.* 90, 157, 1982. — 3. *Fox, P. C., Busch, K. A., Baum, B. J.*: Subjective reports or xerostomia and objective measures of salivary gland performance. *J. Am. Dent. Assoc.* 115, 581, 1987. — 4. *s¹Gravenmade, E. J., Panders, A. K., Vermeij, A.*: Clinical applications of saliva substitutes. In: *The environment of the teeth.* Ed.: Fergusson, D. B. p. 151. Basel,

Karger, *Frontiers of Oral Physiology*, vol. 3, 1981. — 5. Kelemen J., Nemes J.: A xerostomia mint gyógyszer mellékhatás. *Fogorv. Szle.* 83, 276, 1990. — 6. Levine, M. J., Aguirre, A., Hatton, M. N. and Tabak, L. A.: Artificial salivas: Present and future. *J. Dent. Res.* 66, Spec. issue, 693, 1987. — 7. Matzker, J., Schreiber, J.: Synthetischer Speichel zur Therapie der Hyposialien, ins besondere bei der radiogenen sialodentitis. *Z. Laryngol. Rhinol. Otol.* 51, 422, 1972. — 8. Nederfors, T., Henriksson, V., Dahlör, C., Axéll, T.: Oral mucosal friction and subjective perception of dry mouth in relation to salivary secretion. *Scand. J. Dent. Res.* 101, 44, 1993. — 9. Olsson, H., Axéll, T., Carlsson, A., Bogentoft, C.: Objective and subjective efficacy evaluation of various polymerbased saliva substitutes. *Scand. J. Dent. Res.* 101, 37, 1993. — 10. Ölveti É., Nagy G., Keszthelyi G.: Hydroxy-propyl-methyl-cellulose (methocel) és carboxy-methyl-cellulose (CMC) alapú műnyálak reológiai sajátosságainak összehasonlító vizsgálata. *Fogorv. Szle.* 85, 57, 1992. — 11. Ölveti É., Geis-Gerstorfer, J., Hegedűs, Cs., Nagy, G. és Keszthelyi, G.: NiCr- és CoCr-alapú fogászati ötvözetek korróziója methocel alapú műnyálban in vitro körülmények között. *Fogorv. Szle.* 86, 121, 1993. — 12. Sreebny, L. M., Valdini, A.: Xerostomia. Part I. Relationship to other oral symptoms and salivary gland hypofunction. *Oral Surg.—Oral Med.—Oral Pathol.* 66, 451, 1988. — 13. Sreebny, L. M., Valdini, A., Yu, A.: Xerostomia. Part II. Relationship to oral symptoms, drugs and diseases. *Oral Surg.—Oral Med.—Oral Pathol.* 68, 419, 1989. — 14. Szabó Gy.: Xerostomia kezelése Pilocarpinnal. *Fogorv. Szle.* 78, 65, 1985. — 15. Terner, K. és Jávör, T.: Gyógyszer mellékhatások a szájjüregben. *Fogorv. Szle.* 75, 329, 1982. — 16. Zelles T., Blazsek J., Kelemen É.: A pilocarpin hatékonyságának elemzése a xerostomia kezelésében. *Fogorv. Szle.* 83, 319, 1990. — 17. Vassilakos, N., Arnebrant, T., Glantz, P.-O.: An in vitro study of salivary film formation at solid/liquid interfaces. *Scand. J. Dent. Res.* 101, 133, 1993. — 18. Vassilakos, N., Glantz, P.-O., Arnebrant, T.: Reflectometry: a new method for quantitative determinations of intraoral film formation. *Scand. J. Dent. Res.* 101, 339, 1993. — 19. Visch, L. L., s'-Gravenmade, E. J., Schaub, R. M. H., Van Putten, W. L. J., Vissink, A.: A double-blind crossover trial of CMC- and mucincontaining saliva substitutes. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 15, 395, 1986. — 20. Vissink, A., s'-Gravenmade, E. J., Pander, A. K., Vermey, A., Petersen, J. K., Visch, L. L., Schaub, R. M. H.: A clinical comparison between commercially available mucin- and CMC-containing saliva substitutes. *Int. J. Oral Surg.* 12, 232, 1983.

Dr. Nagy, G., dr. Ölveti, É., dr. Zeher, M., Márton, S. and dr. Keszthelyi, G.: *Use of hydroxy-propyl-methyl-cellulose (methocel) and carboxy-methyl-cellulose (CMC) containing arteficial salivas in symptomatic treatment of dry mouth.*

Salivary gland hypofunction is a common sequela of Sjögren's syndrome and irradiation treatment of tumors in head and neck region. The aim of the present study was to evaluate the therapeutic effect of a recently developed hydroxy-propyl-methyl-cellulose (HPMC) containing arteficial saliva and to compare it with that of the carboxy-methyl-cellulose (CMC) based saliva substitute. The therapeutic effects of both preparations were assessed by means of self-administered questionnaires which had to be completed before and after the use of each type of arteficial saliva after one week treatment. We found significant improvement in symptoms of nocturnal dyseomfort and difficulty in speech, and results were better in case of HPMC based arteficial saliva. The retention time in oral cavity and the frequency of daily administration also were better in case of HPMC containing preparation. It is concluded that the use of HPMC containing arteficial saliva can be recommended in the treatment of salivary hypofunction.