

Łukasz GuzikKatedra i Zakład Chemii Nieorganicznej,
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku

Kserostomia — obraz kliniczny i terapia

STRESZCZENIE

Ogromny dyskomfort i suchość w jamie ustnej to częste dolegliwości spotykane wśród pacjentów. Z początku niegroźne symptomy mogą przyczynić się do powstania stanów ostrej próchnicy, przewlekłych kandydoz oraz problemów w mowie. Objawy te należą do zespołu objawów charakterystycznych dla kserostomii. Etiopatogeneza jest dość złożona i obejmuje zarówno powikłania współistniejących chorób, efekty uboczne radioterapii nowotworów szyi i głowy, jak i działania niepożądane wielu leków. Doraźnie stosowane preparaty często nie wystarczą, aby odpowiednio nawilżyć jamę ustną i konieczna jest wizyta u lekarza. Terapia schorzenia nie należy do łatwych, z uwagi na rozległe zmiany w jamie ustnej, zwłaszcza w sytuacjach, kiedy pierwsze objawy były bagatelizowane. Od pewnego czasu naukowcy prowadzą badania nad opracowaniem nowych preparatów z dodatkiem związków o działaniu przeciwbakteryjnym, tak aby zminimalizować ryzyko wystąpienia infekcji.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 4, 292–296

słowa kluczowe: kserostomia, suchość w jamie ustnej, histatyny, mucyny, sztuczna ślina

WPROWADZENIE

Jama ustna jest istotnym środowiskiem dla prawidłowego funkcjonowania całego organizmu ludzkiego. Dysfunkcje procesów w niej zachodzących mogą powodować zmiany patologiczne w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego. Główną rolę w zachowaniu homeostazy w jamie ustnej odgrywa ślina. Wydzielina ta w 99% składa się z wody. Zawarta w niej matryca nieorganiczna zapewnia odpowiednią wartość pH (6,8–7,2) i ciśnienie osmotyczne (70–80 mOsm/l) [1], natomiast frakcja organiczna — właściwe dla stanu fizjologicznego wła-

sności reologiczne, tj. gęstość, lepkość i napięcie powierzchniowe. Związkami buforującymi jest układ węglanów i wodorowęglanów, fosforanów oraz białczanów.

Szeroko reprezentowaną grupą związków w ślinie są białka i polipeptydy. Ptialina, czyli amylaza ślinowa, wraz z maltazą są jedynymi enzymami trawiennymi jamy ustnej. Mają za zadanie dokonać wstępnej hydrolizy disacharydów, np. maltozy. Jest to jeden z etapów obróbki pokarmu, trwa jednak dość krótko z uwagi na szybką inaktywację białek w środowisku soku żołądkowego (pH 1–2).

Adres do korespondencji:

mgr farm. Łukasz Guzik
Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej
Wydział Farmaceutyczny GUMed
Al. gen. J. Hallera 107
80–416 Gdańsk
tel./faks: (058) 349–32–24
e-mail: lguzik@amg.gda.pl

Właściwa obróbka pokarmu i uformowanie kęsa pokarmowego możliwe są dzięki obecności mucyn oraz białka bogatego w prolinę PRP (*proline rich proteine*). Stanowią one medium poślizgowe, umożliwiające dalsze przesunięcie się pokarmu w kierunku przełyku. Badania wykazują, iż mucyny, a dokładnie frakcje niskocząsteczkowe (MG2), wykazują działanie przeciwbakteryjne na drodze aglutynacji komórek drobnoustrojów i szybszą ich eliminację wraz z pokarmem [2].

Wspominając o aktywności przeciwdrobnoustrojowej, należy wymienić dwa kolejne białka ślinowe. Należą do nich lizozym i laktoferyna. Pierwszy ze związków jest dużym białkiem kationowym o masie 14 kDa, o własnościach hydrolitycznych względem peptydoglikanu ścian komórkowych bakterii Gram-ujemnych. Mechanizm działania drugiego z nich polega na dużym powinowactwie tego białka globularnego do jonów żelaza. Zmniejszone stężenie tego metalu hamuje rozwój drobnoustrojów. Enzymatyczny rozkład tego białka prowadzi do powstania oligo- i polipeptydów — laktoferycyn o jeszcze silniejszych właściwościach przeciwbakteryjnych w stosunku do laktoferyny.

Wielkocząsteczkowa frakcja mucyn (MG1) zapewnia odpowiednią lepkość i żelową konsystencję śliny oraz nawilżenie tkanek jamy ustnej. Hydrofilowy charakter tej glikoproteiny możliwy jest dzięki obecności części cukrowej w budowie molekuly.

Znając złożone funkcje śliny, nie można mieć wątpliwości, iż dysfunkcja w jej wydzielaniu może doprowadzić do szeregu zmian patologicznych w obrębie jamy ustnej. Na jedną z nich składa się zespół kserostomii.

KSEROSTOMIA — OBRAZ KLINICZNY

Kserostomię, zwaną potocznie suchością w jamie ustnej, można podzielić na kserostomię prawdziwą (*Xerostomia vera*) oraz kserostomię rzekomą (*Xerostomia spuria*).

Kserostomia prawdziwa obejmuje zespół objawów wynikających z częściowego lub całkowitego zaniku sekrecji śliny ze ślinianek i dzieli się na dwa typy: typ I — z zachowaną błoną śluzową oraz typ II — z zanikiem błony śluzowej. Natomiast kserostomia rzekoma jest jedynie subiektywnym wrażeniem suchości w jamie ustnej.

Występują dość duże różnice osobnicze w sekrecji śliny, jednakże wartości wydzielania śliny (SFR, *salivary flow rate*) spoczynkowej poniżej 0,1 ml/min i śliny pobudzonej poniżej 0,7 ml/min świadczy o kserostomii prawdziwej [3].

W zależności od nasilenia schorzenia, występują objawy suchości w jamie ustnej, trudności w mowie i przełykaniu pokarmu oraz zaburzenia smaku — z przewagą smaku gorzkiego — lub zupełny brak doznań smakowych; uczucie swędzenia i pieczenia języka oraz warg, uszkodzenia mechaniczne, zmiana zabarwienia nabłonka jamy ustnej. W bardziej zaawansowanym stadium choroby napotkano przypadki ciężkich i przewlekłych kandydoz (zakażeń powodowanych przez grzyby z rodzaju *Candida*), owrzodzeń tkanek, przewlekłych infekcji spowodowanych bakteriami z rodzaju *Streptococcus* i *Lactobacillus*, co w następstwie prowadzi do ostrych postaci próchnicy okrężnej [3, 4]. Nielezione postaci kserostomii prawdziwej prowadzą do pobrużdżenia języka i atrofii brodawek na jego powierzchni [5]. Zapalenie zanikowe języka i zapalenie kątów ust, utrata uzębienia, nieżyt żołądka i lekka niedokrwistość to objawy drugiego typu kserostomii prawdziwej (z zanikiem błony śluzowej jamy ustnej) [3].

ETIOLOGIA SCHORZENIA

Dysfunkcja ślinianek może wystąpić w wyniku sialoz, czyli zwyrodnienia miększu wydzielniczego oraz proliferacji nabłonka przewodów wydzielniczych, co prowadzi do zmniejszenia światła przewodu wydzielniczego i w konsekwencji, zaniku sekrecji. Sialozy te



Kserostomia prawdziwa obejmuje zespół objawów wynikających z częściowego lub całkowitego zaniku sekrecji śliny ze ślinianek

Kserostomia jako zespół objawów rozwija się u pacjentów po radioterapii nowotworów szyi i głowy

W pierwszej kolejności zaleca się stosowanie preparatów z nadtlakiem wodoru, chlorheksydyną, (PVP-iodine) czy nystatyną w postaci płukanek, zawiesin do pędzlowania jamy ustnej, past do zębów

są wynikiem przebytych lub istniejących chorób, jak zespół Sjögrena (*Syndroma Sjögren*) [6], choroba Mikulicza (*Morbus Mikulicz*) [3], w cukrzycy typu II [7], w hipertyreozie, w awitaminozie B₁ i B₆, w niedokrwistości Addisona i Biermera, w zespole Parkinsona, niektórych depresjach i AIDS [8].

Zespół Sjögrena jest niezwykle rzadkim schorzeniem, dotyczącym znacznie częściej kobiety niż mężczyzn. Przebiegająca często bezobjawowo choroba autoimmunologiczna cechuje się kolagenozami i uszkodzeniem ślinianek. W zespole Mikulicza *xerostomia vera* rozwija się na drodze obrzmienia ślinianek w wyniku nacieczenia limfocytarnego.

Uszkodzenie gruczołów ślinowych następuje także po przyjęciu nawet niewielkich dawek promieniowania. Kserostomia jako zespół objawów rozwija się zatem u pacjentów po radioterapii nowotworów szyi i głowy. Pod wpływem promieniowania zachodzi peroksydacja lipidów błon komórkowych, a tym samym, liza komórek miększych ślinianek. Bezpośrednio po terapii dochodzi do redukcji sekrecji o 60%, a proces regeneracji zachodzi dość wolno [9].

Kolejną przyczyną wystąpienia kserostomii jest farmakoterapia blisko 400 substancjami dopuszczonymi do obrotu w lecznictwie. Na szczególną uwagę zasługują leki o składowej działaniu cholinolitycznej, jak atropina, skopolamina, homatropina oraz podawany wziewnie bromek ipratropium, a także oxitropium. Dwa ostatnie leki są powszechnie stosowane jako rozszerzające oskrzela w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) i astmie. Mechanizm działania opiera się przede wszystkim na hamowaniu receptorów muskarynowych. Bromek ipratropium i analog — oxitropium, będące nieselektywnymi antagonistami tych receptorów, poprzez blokadę receptora typu M₃, powodują zahamowanie wydzielania śliny [10].

Do leków często wywołujących objawy zespołu kserostomii, należą β_2 -adrenomi-

metyki, jak salbutamol, salmeterol, formoterol. Są to leki długo działające, stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej oraz w stanach napadów duszności.

Substancjami wywołującymi wyżej wymienione objawy są także leki przeciwhistaminowe blokujące receptor H₁. Wykazano jednak, iż w zależności od generacji, w różnym stopniu, są antagonistami receptorów muskarynowych. Klemastyna, prometazyna i ketotifen mogą spowodować częściej objawy kserostomii prawdziwej niż loratadyna i cetyryzyna. Ostatnie badania udowodniły, że tak bezpieczny lek jak desloratadyna (III generacja) również posiada składową cholinolityczną [11]. Stosowane w lecznictwie dawki terapeutyczne są jednak zbyt małe, aby wywołać nawet łagodne objawy *xerostomia vera*.

Kserostomia polekowa występuje także po podaniu opioidów stosowanych w analgezji [12], trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (imipramina, amitryptylina) [13], diuretyków starszej generacji (tiazdy), hipotensyjnych inhibitorów konwertazy angiotensynowej [5], anksjolityków, neuroleptyków, a nawet chemioterapeutyków (tetracykliny) i leków immunosupresyjnych (interferon, interleukina 2) [14]. Listę leków wywołujących objawy kserostomii sklasyfikowano na około 400 pozycji [3, 5].

TERAPIA KSEROSTOMII

Obecne trendy w terapii tego schorzenia obejmują leczenie objawowe, tj. eliminację zakażeń grzybami i bakteriami patogennymi, prowadzącymi do kandydoz, owrzodzeń tkanek i ostrych stanów próchnicznych. W pierwszej kolejności w takich przypadkach zaleca się stosowanie preparatów z nadtlakiem wodoru, chlorheksydyną, jodowanym poliwinylpirolidonem (PVP-iodine) czy nystatyną w postaci płukanek, zawiesin do pędzlowania jamy ustnej, past do zębów. Doustna terapia przeciwgrzybicza obejmuje stosowanie preparatów flukonazolu, clotrimazolu i amfoterycyny B [15].

Pozostaje jednak kwestia olbrzymiego dyskomfortu u pacjentów. Aby polepszyć jakość życia chorych (QoL), zaleca się użycie preparatów substytucyjnych, czyli tak zwanej sztucznej śliny. Głównym wskazaniem jest zwiększenie nawilżenia tkanek w jamie ustnej i zmniejszenie wrażenia suchości w jamie ustnej. Spotyka się dość zróżnicowane postaci takich preparatów — od płukanek poprzez żele aż po gumy do żucia i pastylki do ssania. Pacjenci oceniając ich skuteczność, wskazują na krótki czas działania jako główną wadę produktu. Sposób aplikacji również ma znaczenia. Według tego kryterium, bezsprzecznie wygrywają aerozole. Sztuczne śliny opierają swoje działanie na zastosowaniu rozpuszczalnych w wodzie polimerów, głównie karboksymetylocelulozy sodowej (CMC, *carboxymethyl cellulose*), jak i kopolimerów polioksypropylenoglikoli z polioksyetylenoglikolami. Obecność tych związków ma za zadanie zapewniać podobne własności reologiczne, jak ślina natywna.

Podjęto próby wdrożenia farmakoterapii w kserostomii, ale jedynie w przypadkach, gdzie zachowana jest chociaż częściowa sekrecja ze ślinianek. Zastosowanie leków o składowej działaniu cholinomimetycznej, jak chlorowodorek pilokarpiny po podaniu *per os* zwiększa wydzielanie śliny. Istnieje jednak ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, jak nadmierne pocenie, skurcze jelit, nudności, wymioty i biegunki [15, 16].

Aby zapobiec kserostomii wywołanej radioterapią nowotworów, stosuje się leki cytoprotekcyjne, jak amifostyna. Dzięki swojej budowie chemicznej cząsteczka będąca nieorganicznym trójfosforanem zbiera się w zdrowych tkankach, gdzie występuje więcej wolnych grup tiolowych w stosunku do komórek nowotworowych. Skuteczność terapii w zależności od źródeł jest skrajnie różna, od bardzo dużej, do porównywalnej z placebo. Ponadto, lek wywołuje nadciśnienie i silne wymioty [15, 17].

Naukowcy podjęli próbę opracowania preparatu łączącego w sobie aktywność przeciwdrobnoustrojową oraz działanie nawilżające i remineralizujące szkliwo. Jako substancje przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze zaproponowano związki o budowie przypominającej peptydy występujące w ślinie natywnej.

Guo-Xian i wsp. [18] wykonali badania mikrobiologiczne peptydu magaininy II, wyizolowanej ze skóry żaby afrykańskiej *Xenopus leavis* oraz dwóch 12-aminokwasowych fragmentów białka ślinowego histatyny 5. Związki przebadano pod kątem ich aktywności przeciwgrzybiczej na grzyby z rodzaju *Candida*, trwałości w środowisku odpowiadającym jamie ustnej oraz toksyczności. Analizy wykazały, że jeden z dwóch badanych analogów histatyny wykazuje znaczną aktywność przy jednoczesnej odporności na degradację w ślinie ludzkiej i niskiej toksyczności.

Tematyką badań In Hee i wsp. [19] była aktywność przeciwdrobnoustrojowa klawainin — grupy związków wyizolowanych z zachwy *Styela clava* (z podtypu osłoniec) oraz magaininy I. Klawaininy to fragmenty białka bogatego w histydyne. Podobne w strukturze są do białek ślinowych histatyn. Do badań minimalnego stężenia hamującego wzrost (MIC, *minimal inhibitory concentration*) użyto szczepów bakterii Gram-dodatnich (*Staphylococcus aureus*, w tym *Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Listeria monocytogenes*) oraz Gram-ujemnych (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella thyfimurium*). Badania wykazały, iż wybrane związki posiadają największą aktywność w przedziale pH 5,0–5,5. Zważywszy na fakt, iż wartość pH w kserostomii ulega znacznemu obniżeniu na skutek działania kwasów wytwarzanych przez kolonie bakteryjne, należy poważnie rozważyć wyżej wymienione związki jako składniki sztucznej śliny.



Aby polepszyć jakość życia chorych, zaleca się użycie preparatów substytucyjnych, czyli tak zwanej sztucznej śliny

PODSUMOWANIE

Kserostomia jako zespół objawów dość często występuje w populacji. Termin tego schorzenia jest niekiedy zawężany do określenia „suchość w jamie ustnej”, ale z uwagi na szerszy obraz kliniczny, jest to nieślusne. Mimo znanej etiopatogenezy, nie opracowano do tej pory jednego skutecznego preparatu, łączącego w sobie działanie

przeciwdrobnoustrojowe, likwidujące suchość oraz przeciwpróchnicze. Pewną nadzieję dają ostatnie badania nad analogami peptydów ślinowymi, jak histatyny i mucyny. Do czasu opracowania takich preparatów oraz nowych metod leczenia należy kojarzyć istniejące środki, tak aby możliwie jak najbardziej polepszyć jakość życia pacjentów.

PIŚMIENNICTWO

1. Rozenfarb N., Kupietzky A., Shey Z. Milk and egg albumen are superior to human saliva in preserving human skin fibroblasts. *Pediatr. Dent.* 1997; 19 (5): 347–348.
2. Jankowska-Antczak E., Wojtowicz A., Wyzgał J., Pączek L. Objawy kserostomii u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi po przeszczepieniach nerki. *Dent. Med. Probl.* 2003; 41 (1): 23–27.
3. Jańczuk Z. Choroby jamy ustnej związane z zaburzeniami wydzielania śliny. Jańczuk Z., Banach J. (red.). *Choroby błony śluzowej jamy ustnej i przyzębia. Podręcznik dla studentów stomatologii.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004: 245–252.
4. Marsh P., Martin M. Próchnica zębów. *Mikrobiologia jamy ustnej.* Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1994: 132–161.
5. Pochwalski M., Wojtowicz A. Suchość jamy ustnej — kserostomia — przyczyny, objawy, metody leczenia — przegląd piśmiennictwa. *Nowa Stomatologia* 2003; 4: 211–216.
6. Eisbruch A., Rhodus N., Rosenthal D., Murphy B., Rasch C., Sonis S. i wsp. The prevention of treatment and radiotherapy-induced xerostomia. *Seminars of radiation oncology.* 2003; 13 (3): 302–308.
7. Na D., Faraj J., Capan Y., Leung K., DeLuca P. Stability of antimicrobial decapeptide (KSL) and its analogues for delivery in the oral cavity. *Pharm Res.* 2007; 24 (8): 1544–1550.
8. Kelly H., Deasy P., Busquet M., Torrance A. Bioadhesive, reological, lubricant and other aspects of an oral gel formulation intended for the treatment of xerostomia. *Int. J. Pharm.* 2004; 278: 391–406.
9. Dirix P., Nuyts S., Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Cancer* 2006; 107: 2525–2534.
10. Widy-Tyszkiewicz E. Leki układu cholinergicznego. II Leki cholinolityczne. Kostowski W., Herman Z.S. *Farmakologia. Podstawy farmakologii.* Wyd. 3. Warszawa, PZWL. 2005: 416–423.
11. Howell G., West L., Jankins C., Lineberry B., Yokum D., Rockhold D. In vivo antimuscarinic action of the third generation antihistaminergic agent, desloratadine. *BMC Pharmacol.* 2005; 5: 1–12.
12. Dawis A., Broadley K., Beighton D. Xerostomia in patients with advanced cancer. *J. Pain Symptom Manage* 2001; 22: 820–825.
13. Peeters F., P., M., L., deVreys M.W., Vissink A. Risks for oral health with the use of antidepressants. *Gen. Hosp. Psychiatry* 1998; 20: 150–154.
14. Jankowska-Antczak E., Wojtowicz A., Wyzgał J., Pączek L. Objawy kserostomii u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi po przeszczepieniach nerki. *Dent. Med. Probl.* 2003; 41 (1): 23–27.
15. Köstler W.J., Hejna M., Wenzel C., Zielinski C.C. Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and or Radiotherapy: Options for Prevention and Treatment. *Cancer J. Clin.* 2001; 51: 290–315.
16. Solans R., Bosch J.A., Selva A., Simeón C.P., Fonollosa V., Vilardell M. 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. Dwilewicz-Trojaczek J. Amifostyna — lek cytotekcyjny. *Współcz. Onkol.* 2004; 8 (2): 101–106.
18. 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 Chemother.* 2005; 49 (6): 2336–2342.
19. In Hee L., Yoon C., Lehrer R.I. Effect of pH and salinity on the antimicrobial properties of clavulanic acids. *Infect. Immun.* 1997; 65 (7): 2898–2903.