



Zaburzenia sekrecji śliny jako efekt uboczny farmakologicznego leczenia zaburzeń psychicznych – przegląd piśmiennictwa

Saliva secretion disorders as a side-effect of pharmacological treatment of mental disorders – a review of the literature

ADAM MILLER¹, ILONA MILLER², ANNA KURNATOWSKA³, JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA¹

- Z: 1. Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
2. SP ZOZ Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego Nr 6 w Łodzi
3. Zakładu Periodontologii i Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej Katedry Stomatologii Zachowawczej, Endodoncji i Periodontologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. Przedstawienie współczesnych poglądów dotyczących patogenezy i postępowania terapeutycznego w przypadku wystąpienia zaburzeń sekrecji śliny (kserostomii i sialorrhei) spowodowanych przyjmowaniem leków psychotropowych.

Poglądy. Leki psychotropowe oddziałując na receptory układu autonomicznego zaburzają jednocześnie sekrecję śliny. Suchość w jamie ustnej jest uciążliwym objawem ubocznym, występującym najczęściej w przebiegu leczenia trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi. Zalecanym, ale nie w pełni skutecznym postępowaniem jest stymulacja sekrecji śliny na drodze mechanicznej (np. żucie gumy), chemicznej (aplikacja roztworu kwasu cytrynowego na błonę śluzową języka) lub farmakologicznej (np. pilokarpina). Ślinotok najczęściej powodowany jest przez klozapinę. Nie opracowano schematu postępowania w przypadku nadmiernej sekrecji śliny, a publikowane prace mają najczęściej charakter kazuistyczny. Opisywano skuteczne próby leczenia ślinotoku benzatropiną, terazosyną, atropiną, klonidyną, pirenzepiną, skopolaminą, biperidenem oraz toksyną jadu kielbasianego.

Wnioski. Zastosowanie odpowiedniego leczenia zaburzeń wydzielania śliny może znacząco wpłynąć na przebieg terapii zaburzeń psychicznych.

SUMMARY

Objectives. Presentation of current views on the pathogenesis and therapeutic management of saliva secretion disorders (xerostomia and sialorrhea) due to psychotropic medication.

Review. Psychotropic drugs while affecting receptors of the autonomous system at the same time disturb saliva secretion. Xerostomia is a troublesome side-effect occurring most often in the course of treatment with tricyclic antidepressants. A recommended but not quite effective procedure is some kind of stimulation of saliva secretion – either mechanic (e.g. gum chewing), chemical (administration of citric acid on the mucous membrane of the tongue), or pharmacological (e.g. pilocarpine). Sialorrhea is most frequently caused by Clozapine. No standard recommended management of sialorrhea has been developed, and relevant publications are usually case reports. Effective attempts have been reported of sialorrhea treatment with benzatropine, terazosine, atropine, clonidine, pirenzepine, scopolamine, biperiden, and botuline.

Conclusions. Appropriate management of saliva secretion disorders may significantly influence the course of treatment of mental disorders.

Słowa kluczowe: leki psychotropowe / kserostomia / sialorrhea

Key words: psychotropic drugs / xerostomia / sialorrhea

Zaburzenia sekrecji śliny są częstym i bardzo dokuczliwym objawem ubocznym występującym u pacjentów leczonych lekami psychotropowymi. Zaburzenia te powodują znaczne obniżenie jakości życia i mogą wpływać negatywnie na współpracę pacjenta z lekarzem. Celem pracy jest przedstawienie współczesnych poglądów dotyczących patogenezy i postępowania terapeutycznego w przypadku wystąpienia polekowej suchości (kserostomia) albo ślinotoku (sialorrhea). Kserostomia (*sialopenia*, *hypoptyalismus*, *hiposalivatio*) definiowana jest jako suchość jamy ustnej spowodowana zmniejszeniem sekrecji śliny (kserostomia prawdziwa) lub subiektywne uczucie suchości (kserostomia rzekoma) u osób z prawidłowym wydzielaniem śliny. Sialorrhea (*ptyalismus*, *hypersalivatio*), czyli ślinotok, to nadmierna sekrecja śliny [1].

ETIOPATOGENEZA

Srebný dzieli czynniki prowadzące do kserostomii na cztery grupy [2]:

1. Utrata wody albo metabolitów:
 - zmniejszone pobieranie płynów,
 - utrata wody przez skórę (gorączka, nadmierne pocenie),
 - utrata krwi,
 - wymioty,
 - biegunka,
 - zwiększona diureza,
 - zaburzenia metabolizmu białek.
2. Uszkodzenie gruczołów ślinowych:
 - radioterapia w okolicy głowy i szyi,

- choroby o podłożu autoimmunologicznym (zespół Sjögrena, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi),
 - infekcja HIV,
 - starzenie się,
 - zapalenie ślinianek,
 - kamica ślinianek.
3. Zakłócenia w transmisji neuronalnej:
- uraz,
 - dysfunkcje układu autonomicznego, np. neuropatia zwojowa,
 - upośledzenie czynności żucia,
 - czynniki psychogenne,
 - efekt farmakoterapii.
4. Czynniki nieznanne.

W etiopatogenezie ślinotoku bierze się pod uwagę wpływ takich czynników, jak: ostre infekcje jamy ustnej i gardła (pryszczycyca, ospa wietrzna, wścieklizna, martwiczo-wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej), zatrucia pokarmowe i metalami ciężkimi, nowotwory złośliwe jamy ustnej oraz gardła i przełyku, ciąża, choroby ośrodkowego układu nerwowego (porażenie mózgowie, parkinsonizm, upośledzenie umysłowe, padaczka), refluks żołądkowo-przełykowy, farmakoterapia [1, 3].

Najczęstszą przyczyną dysfunkcji ślinianek jest farmakoterapia. Ocenia się, że ponad 400 leków z różnych grup prowadzi do kserostomii i ponad 80% najczęściej przepisywanych wywołuje suchość jamy ustnej [4, 5]. Zalicza się do nich leki: przeciwdepresyjne, antyhistaminowe, przeciwnadciśnieniowe, moczopędne, chemioterapeutyki, cytostatyki, przeciwpadaczkowe, przeciwparkinsonowskie, przeciwpsychotyczne, miorelaksacyjne.

Ilość oraz skład wydzielanej śliny są regulowane przez układ współczulny i przywspółczulny, których zakończenia nerwowe znajdują się w śliniankach. Pobudzenie receptorów współczulnych postsynaptycznych alfa 1-adrenergicznych nasila sekrecję wody i elektrolitów, a receptorów beta 1-adrenergicznych zwiększa wydzielanie ze śliną enzymów i białek. Natomiast aktywacja somatodendrytycznych autoreceptorów alfa 2-adrenergicznych hamuje wydzielanie śliny. Układ parasympatyczny reguluje wydzielanie śliny poprzez receptory muskarynowe M1 oraz M3. Acetylocholina oraz wazoaktywny peptyd jelitowy uwalniane na zakończeniu aksonów neuronów przywspółczulnych łącząc się z receptorami muskarynowymi komórek wydzielniczych ślinianek zwiększają sekrecję wody i elektrolitów. Jednocześnie aktywacja układu współczulnego hamuje układ przywspółczulny poprzez receptory alfa 2-adrenergiczne znajdujące się na przedzwojowych neuronach parasympatycznych oraz na obwodowych zakończeniach przywspółczulnych neuronów zazwojowych. Uczucie suchości w jamie ustnej, występujące przy pobudzeniu układu współczulnego (np. lęk) powodowane jest przez opisany hamujący wpływ na układ parasympatyczny, a co za tym idzie, przez ograniczenie wydzielania śliny wodnistej (ślina surowicza) oraz aktywację beta-receptorów stymulujących produkcję śliny gęstej, kleistej (ślina śluzowa) [6].

Substancje wpływające na receptory układu autonomicznego zaburzają jednocześnie sekrecję śliny. Antago-

niści receptora alfa 1-adrenergicznego, receptora muskarynowego, agoniści receptora alfa 2-adrenergicznego oraz inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny powodują występowanie suchości w jamie ustnej. Podczas gdy antagoniści receptora alfa 2 oraz agoniści receptorów muskarynowych i alfa 1-adrenergicznych – zwiększone wydzielanie śliny.

Trójpięściennowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), z uwagi na blokowanie receptorów histaminowych, muskarynowych, alfa 1-adrenergicznych uważane są za najsilniejsze inhibitory wydzielania śliny, której ilość i tak może być ograniczona w związku z przeżywanym lękiem, często należącym do obrazu zaburzenia depresyjnego [4, 7]. Amitrytylina cechuje się największym powinowactwem do receptora muskarynowego, w związku z czym jest ona lekiem o najsilniejszym wpływie inhibicyjnym na wydzielanie śliny. Pojedyncza dawka 100 mg amitrytyliny zmniejsza wydzielanie śliny o ok. 70% [8]. Nortrytylina, imipramina, klomipramina oraz doksepina również powodują znacznie nasiloną suchość w jamie ustnej, a dezypramina i dotiepina mniejszą. Najmniejszy wpływ na wydzielanie śliny spośród TLPD ma amoksapina [6].

Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) powodują istotnie rzadziej pojawienie się uczucia suchości niż TLPD [9]. W swoim badaniu Hunter i Wilson stwierdzili, że u pacjentów leczonych SSRI (fluoksetyną albo paroksetyną) nie występowało zmniejszenie wydzielania śliny, chociaż pacjenci ci częściej niż grupa kontrolna skarżyli się na uczucie suchości w jamie ustnej [10]. Niektórzy autorzy zwracają jednak uwagę na zmniejszone wydzielanie śliny przy stosowaniu paroksetyny, ze względu na jej działanie antycholinergiczne [11, 12].

Inhibitory wychwytu noradrenaliny – maprotylina, jak i reboksetyna powodują suchość w jamie ustnej. W przypadku maprotyliny efekt ten jest większy – zmniejszenie wydzielania śliny do 60% przy pojedynczej dawce 50 mg – ze względu na jej dodatkowe działanie antycholinergiczne [6].

Również inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) oraz moklobemid zmniejszają ilość wydzielanej śliny. Nefazodon i trazodon wywołują kserostomię nieistotnie częściej, a nawet rzadziej niż placebo. Dane dotyczące kserostomicznego efektu mianseryny są sprzeczne. Mirtazapina powodowała uczucie suchości u 34% badanych pacjentów [6].

Objawy antycholinergiczne, a co za tym idzie suchość w jamie ustnej może wystąpić po zastosowaniu prawie wszystkich leków przeciwpsychotycznych. Najsilniej blokują receptor muskarynowy oraz alfa 1-adrenergiczny słabe neuroleptyki – chlorpromazyna, tiorydazyna, lewomepromazyna, chlorprotyksen. Haloperidol może powodować zarówno uczucie suchości, jak i nadmierne ślinienie (spowodowane silną blokadą receptora dopaminergicznego D2). Suchość nasilać mogą leki antycholinergiczne stosowane w leczeniu objawów parkinsonowskich powodowanych przez neuroleptyki. Przy stosowaniu leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (sertindol, olanzapina, kwetiapina, kłozapina) kserostomia występowała u mniej niż 15% leczonych [6].

Lit powoduje uczucie suchości w jamie ustnej, które może być związane ze zmniejszonym wydzielaniem śliny lub uczuciem zwiększonego pragnienia. U pacjentów sto-

sujących lit stwierdzono w ślinie trzykrotnie większe niż w surowicy stężenie litu oraz zwiększenie stężenia sodu, potasu i wapnia, co może być przyczyną pogorszenia stanu higieny jamy ustnej i metalicznego smaku [13]. Wyniki badań dotyczących zmiany ilości wydzielanej śliny są rozbieżne. Nie stwierdzono, by karbamazepina, kwas walproinowy lub jego pochodne wpływały na wydzielanie śliny [6].

Uważa się, że leki przeciwlękowe (benzodiazepiny oraz buspiron) nie powodują zmniejszenia wydzielania śliny, a odczuwana suchość w jamie ustnej jest jednym z objawów lęku [6].

Klonidyna – agonista receptora alfa 2-adrenergicznego powoduje kserostomię, a johimbina – antagonist receptoru alfa 2 – ma efekt przeciwny.

Ślinotok jest jednym z najczęstszych i najbardziej dokuczliwych problemów u pacjentów leczonych klozapiną. Hipersaliwacja może dotknąć od 30% do 100% przyjmujących ten lek [14, 15, 16, 17]. Mechanizm powodujący zwiększenie wydzielania śliny jest niejasny. Wzrost wydzielania śliny po zastosowaniu klozapiny przypisuje się jej stymulującemu działaniu na muskarynowe receptory M4 (choć nieznane jest znaczenie tych receptorów w procesie sekrecji śliny), M1 lub blokowaniu receptora alfa 2-adrenergicznego [18, 19]. Innym możliwym mechanizmem działania jest wpływ klozapiny na zaburzenie rytmu dobowego. Zauważono bowiem nasilenie wydzielania śliny w nocy, podczas gdy u ludzi zdrowych to wydzielanie jest znacznie zredukowane [14]. Być może do nadmiernego ślinienia się pacjentów leczonych klozapiną przyczyniają się współistniejące zaburzenia połykania [20]. Nadmierne wydzielanie śliny odnotowano również u kilku procent leczonych risperidonem, olanzapiną albo litem [6].

OBRAZ KLINICZNY

Rolą śliny jest utrzymanie homeostazy jamy ustnej. Spełnia ona złożone funkcje obronne (powlekanie błony śluzowej i jej ochrona przed urazami mechanicznymi i chemicznymi, wielokierunkowe działanie przeciwbakteryjne i przeciwwgrzybicze, którego szczegółowy opis przekracza ramy tego opracowania), trawienne, przeciwpróchnicowe, ułatwiające czynności ruchowe. Stała wilgotność jamy ustnej jest warunkiem niezbędnym do prawidłowego jej funkcjonowania, nie można bowiem trwale wyleczyć żadnej zmiany chorobowej w przebiegu prawdziwej kserostomii [1]. Suchość jamy ustnej utrzymująca się w czasie, prowadzi do powstania wielu związanych z nią dolegliwości, zarówno ze strony jamy ustnej, jak i ogólnoustrojowych. Ze strony jamy ustnej mogą wystąpić objawy zapalenia błony śluzowej i warg (ból, pieczenie, skłonność do owrzodzeń, zaczerwienienie, samoistne pęknięcia). Zaburzenia w przyjmowaniu pokarmu wiążą się z trudnością w formowaniu kęsa, zmianami w percepcji smaku, nadwrażliwością na temperaturę, utrudnionym utrzymaniem protezy na podłożu, koniecznością częstego picia w celu przełknięcia kęsa, spadkiem apetytu. Pacjenci z kserostomią skarżą się także na halitosis (*fetor ex ore*), trudność w mówieniu, suchość i ból gardła. Utrzymujące się objawy prowadzą do spadku jakości życia u 70–89% tych chorych [21, 22]. Mogą pojawić się zaburzenia snu

i dysforia [6]. Zmniejszenie wydzielania śliny powoduje ponadto nasilenie procesu próchnicowego i bardzo częste infekcje *Candida albicans* [1, 23].

W badaniu klinicznym przedmiotowym jamy ustnej stwierdza się: zapalenie kątów ust spowodowane najczęściej infekcją mieszaną *Candida albicans* i *Staphylococcus aureus*, atrofię, zaczerwienienie i suchość błony śluzowej, pobrużdżenie języka, zanik brodawek języka, czasem „przyklejenie” języka do podniebienia lub dna jamy ustnej, trudno gojące się nadżerki i owrzodzenia, zaleganie resztek pokarmowych i grubej warstwy płytki nazębnej, szybko postępującą próchnicę okrężną lub kwitnącą i próchnicę korzeni, przewlekłą zanikową kandydozę jamy ustnej w postaci silnego zaczerwienienia błony śluzowej ograniczonego do zasięgu pola protetycznego. W przypadku osób starszych lub z upośledzoną odpornością może wystąpić przewlekła rzekomobłoniasta kandydoza pod postacią białych, kożuchowatych nalotów [1, 4, 21, 24]. Należy jednak zauważyć, że kserostomia może przebiegać bez uchwytnych zmian chorobowych w jamie ustnej. Pacjent skarży się wówczas na uczucie suchości i ewentualne pieczenie błony śluzowej [2].

W rozpoznaniu kserostomii pomocne będzie wówczas wykonanie prostych testów sialometrycznych: pomiar sekrecji śliny stymulowanej i spoczynkowej. Badany trzyma gromadzącą się ślinę przy zamkniętych ustach przez dwie minuty, a następnie wypluwa całą zawartość do miarki. Badanie przeprowadza się trzykrotnie w ciągu 6 minut, przynajmniej godzinę po śniadaniu. Podobnie przeprowadza się pomiar sekrecji śliny stymulowanej. Podczas badania pacjent cały czas żuje kostkę parafiny lub gumę do żucia. Przyjmuje się obecnie, że prawidłowe dobowe wydzielanie śliny wynosi niewiele ponad 500 ml, z czego jedynie ok. 40 ml podczas snu. W starszych opracowaniach wartość ta waha się od 1000 do 1500 ml [2]. Sreebny w 2000 r. podał bardzo precyzyjnie wartości wydzielanej śliny spoczynkowej i stymulowanej. Dla śliny spoczynkowej wartości bardzo niskie, świadczące o kserostomii, wynoszą poniżej 0,1 ml/min., średnie od 0,1 do 0,25 ml/min., normalne od 0,25 do 0,35 ml/min. Dla śliny pobudzonej wartości bardzo niskie wynoszą poniżej 0,7 ml/min., niskie od 0,7 do 1,0 ml/min., normalne od 1,0 do 3,0 ml/min. [2].

W przypadku zwiększonego wydzielania śliny, czasami jej ilość jest tak znaczna, że pacjent jest zmuszony do jej ciągłego odpluwania. Może to prowadzić do maceracji kątów ust i ich przewlekłego zapalenia [25]. Problem ten jest szczególnie nasilony u pacjentów bezzębnych, u których doszło do zaniku wyrostka zębodołowego żuchwy, obniżenia wysokości zwarcia, pogłębienia rowków wargowobródzkowych i u ludzi starszych, bądź nawykowo oddychających przez usta, u których stwierdza się hipotonię mięśnia okrężnego ust i nietrzymanie śliny. Hipersaliwacja jest szczególnie uciążliwa podczas snu, gdy następuje upośledzenie odruchu połykania i mimowolne otwarcie ust. Pacjenci relacjonują występowanie epizodów wybudzenia się na skutek zachłystywania własną śliną oraz charakterystycznego obrazu „mokrej poduszki” [15, 19]. Obserwowano również występowanie zapalenia płuc spowodowanego aspiracją śliny oraz bolesnego obrzęku i zapalenia ślinianek [6]. W przypadku ślinotoku, w badaniu klinicznym obserwuje się natychmiastowe po przełknięciu śliny

wypełnianie dna jamy ustnej. Po uniesieniu języka powstaje „jeziorko ślinowe”. Pacjent ma trudności z wymową, a w kątach ust bez przerwy zbiera się ślina. Komfort życia jest znacznie obniżony.

LECZENIE

Nieodzownym elementem terapii w przypadku suchości jamy ustnej jest wzmożona indywidualna higiena jamy ustnej i zapewnienie profesjonalnej opieki stomatologicznej z uwzględnieniem profilaktyki próchnicy i chorób przyzębia. Pacjent jest zobowiązany do intensyfikacji zabiegów higienicznych. Zaleca się dokładne usuwanie zalegających resztek pokarmowych i płytki nazębnej poprzez szczotkowanie z użyciem nieabrazyjnej pasty do zębów zawierającej związku fluoru 3–4 razy dziennie, najlepiej po każdym posiłku i przed snem oraz częste płukanie jamy ustnej płukankami niezawierającymi alkoholu [22].

Najczęściej leczenie suchości jamy ustnej ma niestety charakter paliatywny, nie zapewnia pacjentowi pełnego komfortu, przynosi przejściową ulgę.

Planowanie leczenia kserostomii powinno uwzględniać przyczynę jej powstania. Podczas nieodwracalnego uszkodzenia mięszu ślinianek, podawanie leków stymulujących wydzielanie będzie nieefektywne. W przypadku suchości wywołanej inną przyczyną niż uszkodzenie komórek wydzielniczych (np. po farmakoterapii), można zastosować leczenie stymulujące sekrecję śliny. Skutecznym sposobem jest też żucie gumy bez cukru, ssanie bezcukrowych cukierków. Przedłużające się żucie gumy może jednak prowadzić do zmian w stawach skroniowo-żuchwowych oraz nadmiernej sekrecji soku żołądkowego ze wszystkimi tego następstwami. W niektórych opracowaniach poleca się stymulację wydzielania śliny poprzez zastosowanie na błonę śluzową języka 2–5% roztworu kwasu cytrynowego [1]. Należy jednak pamiętać, że zastosowanie kwasów, a także spożywanie soków owocowych i napojów gazowanych będzie prowadziło do spadku pH w jamie ustnej i przy zredukowanej wydolności buforowej śliny predysponowało do nasilenia procesu próchnicowego. Pacjenci cierpiący na kserostomię powinni komponować posiłki w taki sposób, aby unikać produktów suchych, których przygotowanie do połknięcia wymaga większej ilości śliny. Kolejnym zaleceniem jest unikanie produktów o działaniu drażniącym, zawierających alkohol, kofeinę, ostre przyprawy, a także zaprzestanie palenia tytoniu [22, 24].

Food and Drug Administration (FDA) do leczenia kserostomii poprzez stymulowanie wydzielania śliny zaakceptowało stosowanie dwóch leków: pilokarpiny i cewimeliny [4, 5, 26]. Pilokarpina jest nieselektywnym agonistą receptorów muskarynowych i słabym agonistą beta-adrenergicznych. Cewimelina (preparat – Evoxac) cechuje się większym powinowactwem do receptorów M1 i M3 [27]. W minimalnym stopniu działa na receptory M2 i M4 umiejscowione w tkance płucnej i mięśniu sercowym, dzięki czemu po jej zastosowaniu nie obserwuje się niepożądanych efektów w postaci np. bradykardii [4, 5]. Pilokarpinę podaje się najczęściej w dawce od 5 do 30 mg/die, w dwóch-pięciu dawkach podzielonych (maks. 10 mg jednorazowo). Działanie leku utrzymuje się zazwyczaj ok. 2 godzin. Prze-

ciwswkazaniem do podania pilokarpiny jest niekontrolowana astma, jaskra z zamkniętym kątem przesączania, nadwrażliwość na pilokarpinę, ostre zapalenie tęczówki, karmienie piersią. Efekty uboczne mogące wystąpić po przyjęciu pilokarpiny, to: nadmierna potliwość, nadmierna sekrecja z gruczołów błony śluzowej nosa (katar) i drzewa oskrzelowego, łzawienie, nudności, biegunka, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, bradykardia. Pacjenci poddani leczeniu pilokarpiną powinni przyjmować więcej płynów ze względu na możliwość dehydratacji organizmu. Nie powinni także prowadzić pojazdów i obsługiwać urządzeń mechanicznych [5, 22, 26, 28].

W przypadku braku reakcji gruczołów ślinowych na leczenie pobudzające lub nietolerowania przez pacjenta takiego leczenia, nieodzowne będzie zastosowanie substytutów śliny. Preparaty sztucznej śliny zawierają w swym składzie mucynę, karboksymetylocelulozę, glicerynę. Ich działanie jest krótkotrwałe i sprowadza się do zwilżania jamy ustnej. Nie wykazują właściwości przeciwbakteryjnych ani przeciwgrzybiczych. Do znanych preparatów sztucznej śliny należą: Oralube, Xerolube, Plax, Salivart, Saliva Orthana Lozenge, Saliment, Sali-Synt, Sialin-Sigma [1, 21, 22, 24].

U chorych z kserostomią narażonych na przewlekłe zakażenia bakteryjne i grzybicze poleca się stosowanie płukanek zawierających 0,12% wodny roztwór chlorheksydyny [4].

Chodorowski na podstawie własnych doświadczeń z grupą 10 chorych leczonych TLPD, cierpiących na kserostomię, przedstawia alternatywny i jednocześnie dość kontrowersyjny sposób leczenia suchości polegający na 5 minutowym żuciu 15 g proszku kawy cappuccino [29]. Pozytywny efekt działania takiego leczenia utrzymywał się od 30 minut do 4 godzin i był najprawdopodobniej spowodowany stymulującym działaniem aktu żucia na gruczoły ślinowe na drodze pobudzenia mechanoreceptorów oraz chemoreceptorów kubków smakowych, a nie specyficznym działaniem kawy.

W praktyce psychiatrycznej, częściej niż w innych specjalnościach, lekarz spotyka się u swoich pacjentów z problemem przeciwnym do wyżej opisanego – nadmierną sekrecją śliny. U leczonych klozapiną problem hipersaliwacji występuje w 30–100%, zwłaszcza w pierwszym miesiącu leczenia [15]. Reinstein i wsp. przedstawiają wyniki leczenia nadmiernego ślinienia benzatropiną w dawce 1 mg dwa razy dziennie (cholinergiczne działanie supresorowe) i terazosyną (preparat – Kornam, Setegis) w dawce 2 mg raz dziennie przed snem (antagonista receptorów alfa 1-adrenergicznych) w grupie 60 pacjentów przyjmujących klozapinę w dawce od 100 do 700 mg/die. W grupie leczonych benzatropiną, po 12 tygodniach leczenia, 66,7% deklaroowało zmniejszenie objawów nadmiernego ślinienia. W grupie leczonych terazosyną poprawa nastąpiła u 93,3% pacjentów. Najlepsze wyniki osiągnięto w grupie lezonej jednocześnie benzatropiną i terazosyną. U wszystkich pacjentów uzyskano zniesienie nadmiernego ślinienia, przy czym u 80% badanych znaczna poprawa nastąpiła już w 1 tygodniu leczenia [15].

Innym opisywanym lekiem stosowanym w leczeniu ślinotoku jest selektywny inhibitor receptorów M4 – pirenzepina [27]. W badaniach Schneidera i wsp. istotnie mniej-

sza liczba pacjentów leczonych klozapiną, po 3 dniach stosowania pirenzepiny skarżyła się na nadmierne ślinienie ($p = 0,002$). Nie stwierdzono istotnej zmiany stężenia klozapiny ani norklozapiny w surowicy [30]. Bai i wsp. w 8-tygodniowym badaniu randomizowanym z podwójnie ślepią grupą placebo nie stwierdzili, by pirenzepina zmniejszała nadmierne wydzielanie śliny u pacjentów leczonych klozapiną bardziej niż placebo. Autorzy sugerują, że przyczyną hipersaliwacji powodowanej przez klozapinę nie jest agonistyczne działanie na receptor M4 [18]. Comley i wsp. polecają jako efektywne i bezpieczne leczenie nadmiernego ślinienia podjęzykowym podawaniem raz dziennie 1–2 kropli 1% roztworu atropiny w postaci kropli do oczu [16]. Gaftanyuk opisuje redukcję nadmiernego ślinienia u pacjentki leczonej klozapiną poprzez zastosowanie skopolaminy (inhibitora receptorów muskarynowych) w dawce 1,5 mg co 72 godz. w formie plastrów na skórę, wskazując na skuteczność i bezpieczeństwo tej metody [14]. Gajwani i wsp. skutecznie leczą ślinotok u pacjenta otrzymującego risperidon klonidyną w dawce 0,2 mg/dobę. Według autorów świadczy to o noradrenergicznym pochodzeniu zaburzenia [31]. Richardson i wsp. zastosowali u pacjenta leczonego klozapiną biperyden, charakteryzujący się selektywnym oddziaływaniem na receptor M1 (w dawce 6 mg/dobę). Zauważono znaczne zmniejszenie ślinienia się oraz nadmiernej potliwości [32]. W piśmiennictwie spotkać można także opisy skutecznego leczenia wzmożonej sekrecji śliny u pacjentów przyjmujących klozapinę poprzez wstrzykiwanie do miększu ślinianek przyusznych toksyny jadu kielbasianego [33]. Opisano również skuteczne zmniejszenie ślinotoku poprzez redukcję dawki klozapiny o około połowę (do 200–400 mg/d) z włączeniem amisulpridu w dawce 200 mg/d [9, 34]. Copp skutecznie zmniejszał nadmierne ślinienie dołączając do klozapiny niskie dawki amitryptyliny wykorzystując jej działanie antycholinergiczne [35].

PODSUMOWANIE

Pomimo wielu badań i proponowanych metod leczenia kserostomii, nie udało się dotąd opracować satysfakcjonującego schematu postępowania. Prace dotyczące leczenia nadmiernej sekrecji śliny mają w większości przypadków charakter kazuistyczny. Przedstawione w opracowaniu propozycje pozwalają jednak na uzyskanie złagodzenia nieprzyjemnych dla pacjenta efektów ubocznych farmakologicznego leczenia zaburzeń psychicznych i poprawę jego komfortu życia. Zaniechanie leczenia uciążliwych objawów zaburzeń wydzielania śliny wydaje się nie tylko nieetyczne, ale również może prowadzić do pogorszenia stanu psychicznego pacjenta, zaprzestania przyjmowania przez niego leków lub samowolnego zmniejszania dawki.

PIŚMIENNICTWO

1. Jańczuk Z, Banach J. Choroby błony śluzowej jamy ustnej i przyzębia. Warszawa: PZWL; 2004: 164–8, 246–52.
2. Sreebny LM. Saliva in oral health. London: British Dental Association; 1996.

3. Boyce HW, Bakheet MR. Sialorrhea: a review of a vexing, often unrecognized sign of oropharyngeal and esophageal disease. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 (2): 89–97.
4. Ship JA, Pillemer SR, Baum BJ. Xerostomia and the geriatric patient. *JAGS* 2002; 50: 535–43.
5. Atkinson JC, Baum BJ. Salivary enhancement: current status and future therapies. *J Dent Educ* 2001; 65 (10): 1096–101.
6. Szabadi E, Tavernor S. Hypo- and hypersalivation induced by psychoactive drugs. *CNS Drugs* 1999; 11 (6): 449–66.
7. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis* 2003; 9: 165–76.
8. Blackwell B, Stefopoulos A, Enders P. Anticholinergic activity of two tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry* 1978; 135 (6): 722–4.
9. Cook B, Hoogenboom G. Combined use of amisulpride and clozapine for patients with treatment-resistant schizophrenia. *Austr Psychiatry* 2004; 12 (1): 4–6.
10. Hunter KD, Wilson WS. The effects of antidepressant drugs on salivary flow and content of sodium and potassium ions in human parotid saliva. *Arch Oral Biol* 1995; 40 (11): 983–9.
11. Arima Y, Kubo C, Tsujimoto M, Ohtani H, Sawada Y. Improvement of dry mouth by replacing paroxetine with fluvoxamine. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (3): 567–71.
12. Lader MH. Tolerability and safety: essentials in antidepressant pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (supl 2): 39–44.
13. Ben-Aryeh H, Naon H, Horovitz G. Salivary and lacrimal secretions in patients on lithium therapy. *J Psychiatr Res* 1984; 18 (3): 299–306.
14. Gaftanyuk O, Trestman RL. Scopolamine patch for clozapine-induced sialorrhea. *Psychiatr Serv* 2004; 55 (3): 318.
15. Reinstein MJ, Sirotovskaia LA, Chasanov MA, Jones LE, Mohan S. Comparative efficacy and tolerability of benztropine and terazosin in the treatment of hypersalivation secondary to clozapine. *Clin Drug Invest* 1999; 17 (2): 97–102.
16. Comley C, Galletly C, Ash D. Use of atropine eye drops for clozapine induced hypersalivation. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34 (6): 1033–4.
17. Davydov L, Botts SR. Clozapine-induced hypersalivation. *Ann Pharmacother* 2000; 34 (5): 662–5.
18. Bai YM, Lin CC, Chen JY, Liu WC. Therapeutic effect of pirenzepine for clozapine-induced hypersalivation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21 (6): 608–11.
19. Perkins DO, McClure RK. Hypersalivation coincident with olanzapine treatment. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (7): 993–4.
20. Rabinowitz T, Fankenburg FR, Centorrino F. The effect of clozapine on saliva flow rate: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1996; 40 (11): 1132–4.
21. Pochwalski M, Wojtowicz A. Suchość jamy ustnej – kserostomia – przyczyny, objawy, metody leczenia – przegląd piśmiennictwa. *Nowa Stomatologia* 2003; 26 (4): 11–7.
22. Bruce SD. Radiation-induced xerostomia: how dry is your patient? *Clin J Oncol Nurs* 2004; 8 (1): 61–7.
23. Rindal DB, Rush WA, Peters D, Maupome G. Antidepressant xerogenic medications and restoration rates. *Community Dent Oral Epidemiol* 2005; 33 (1): 74–80.
24. Glass BJ, Van Dis ML, Langlais RP, Miles DA. Xerostomia: diagnosis and treatment planning considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 58 (2): 248–52.
25. Knychalska-Karwan Z. Fizjologia i patologia błony śluzowej jamy ustnej. Lublin: Czelej; 2002: 115–8.
26. Masters KJ. Pilocarpine treatment of xerostomia induced by psychoactive medications. *Am J Psychiatry* 2005; 162 (5): 1023.
27. Iga Y, Arisawa H, Ogane N, Saito Y, Tomizuka T, Nakagawa-Yagi Y, Masunaga H, Yasuda H, Miyata N. (+/-)-cis-2-methylspiro[1,3-oxathiolane-5,3'-quinuclidine] hydrochloride, hemihydrate (SNI-2011, cevimeline hydrochloride) induces saliva

- and tear secretions in rats and mice: the role of muscarinic acetylcholine receptors. *Jpn J Pharmacol* 1998; 78 (3): 373–80.
28. Gornitsky M, Shenouda G, Sultanem K, Katz H, Hier M, Black M, Velly AM. Double-blind randomized, placebo-controlled study of pilocarpine to salvage salivary gland function during radiotherapy of patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98 (1): 45–52.
 29. Chodorowski Z. Leczenie kawą cappuccino wysychania błon śluzowych jamy ustnej u chorych przyjmujących trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – doniesienie wstępne. *Przegl Lek* 2002; 59: 4–5.
 30. Schneider B, Weigmann H, Hiemke C, Weber B, Fritze J. Reduction of clozapine-induced hypersalivation by pirenzepine is safe. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37 (2): 43–5.
 31. Gajwani P, Franco-Bronson K, Tesar GE. Risperidone-induced sialorrhea. *Psychosomatics* 2001; 42 (3): 276.
 32. Richardson C, Kelly DL, Conley RR. Biperiden for excessive sweating from clozapine. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (8): 1329–30.
 33. Kahl KG, Hagenah J, Zapf S, Trilenberg P, Lencer R, Klein C. Botulinum toxin as an effective treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Psychopharmacology* 2004; 173 (1–2): 229–30.
 34. Croissant B, Hermann B, Olbrich R. Reduction of side effects by combining clozapine with amisulpride: case report and short review of clozapine-induced hypersalivation – a case report. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38 (1): 38–9.
 35. Copp PJ, Lament R, Tennent TG. Amitriptyline in clozapine-induced sialorrhea. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 166.

Adres: Dr Adam Miller, Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: iamiller@poczta.onet.pl