

Hur påverkar läkemedel salivproduktionen?

Tommy Nederfors

■ ■ ■ Läkemedelsbehandling betraktas av många som den vanligaste orsaken till såväl xerostomi som hyposalivation och sambandet mellan dessa företeelser och antalet intagna läkemedel är vetenskapligt dokumenterat. Kunskap om enskilda läkemedels eller läkemedelsgruppers effekter på salivproduktionen är dock begränsad. I avsaknad av vetenskaplig och/eller systematiserad klinisk dokumentation har i vällovligt syfte utarbetats olika förteckningar över läkemedel med så kallad xerogen effekt. Förteckningar av detta slag kan enbart användas som vägledning för bedömning av patienter med symptom eller tecken på muntorrhet, inte för att förutsäga om ett läkemedel kommer att orsaka muntorrhet eller ej hos den enskilde individen.

För den kliniskt aktive är det av betydelse att ha en så pass god grundläggande salivfysiologisk och farmakologisk kunskap att man utifrån denna kan förstå ett läkemedels eventuella effekter på salivproduktionen. I denna artikel beskrivs principerna för stimulering av salivkörtlarna via det sympatiska respektive det parasympatiska nervsystemet liksom hur läkemedel kan interferera med dessa fysiologiska händelser och därigenom påverka salivproduktionen. För att åstadkomma ny och nödvändig kunskap om sambandet mellan läkemedelsbehandling och xerostomi respektive hyposalivation krävs en systematisk forskning av detta område. Muntorrhet är idag ett aldeles för påtagligt kliniskt problem för att fortsättningsvis kunna negligeras.

Nyckelord: farmakoterapi, hyposalivation, salivfysiologi, xerostomi

Författare

Tommy Nederfors, övertandläkare, odont dr. Specialisttandvården, Länssjukhuset, Halmstad.

Läkemedelsbehandling betraktas av många som den vanligaste orsaken till såväl xerostomi som hyposalivation. Att samband föreligger är odiskutabelt, i synnerhet sambandet mellan antal intagna läkemedel och xerostomi respektive hyposalivation [1, 2]. När det gäller enskilda läkemedels eller läkemedelsgruppers effekter finns däremot begränsad kunskap. Många uppgifter om läkemedels salivhämmande effekt bygger på teoretiska antaganden med utgångspunkt i läkemedlets verkningsmekanism. Denna typ av teoretiska spekulationer kan ha ett betydande värde då man vill förklara en kliniskt konstaterad negativ effekt, antingen det gäller en subjektivt upplevd muntorrhet eller minskad salivproduktion som en förväntad biverkning av pågående behandling med ett visst läkemedel. Motsatsen, att utifrån en teoretisk modell predicera ett läkemedels effekt på salivproduktionen, är däremot som regel inte möjlig. Här finns alldeles för många ”confounding factors” att beakta. Den interindividuella variationen är helt enkelt för stor, och den kanske mest betydelsefulla faktorn är de olika kompensationsmekanismer som den enskilde individen förfogar över. Förhållandet har berörts mer ingående i avsnittet ”Xerostomi och hyposalivation”.

I såväl vetenskapliga artiklar som kliniska handledningar förekommer förteckningar som listar läkemedel för vilka muntorrhet anges som biverkning. Den sannolikt mest refererade av sådana förteckningar har publicerats av Sreebny och Schwartz [3], en förteckning som omfattar drygt 400 olika läkemedel. Författarna har som grundmaterial den amerikanska motsvarigheten till FASS och förteckningen omfattar således läkemedel för vilka symtom på muntorrhet har angivits som en förekommande biverkning. I FASS är denna biverkning för övrigt den tredje vanligast rapporterade. En som i Sverige lägger ner ett förtjänstfullt arbete på att utarbeta förteckningar över läkemedel med negativ effekt på salivproduktionen är apotekare Lars Kroon. Det förtjänar dock återigen påpekas att förteckningar över läkemedel med vad som brukar betecknas som xerogen effekt endast kan användas som stöd vid bedömning av redan konstaterad muntorrhet, inte för att förutsäga om intag av ett visst läkemedel kommer att medföra muntorrhet eller ej.

En säkrare grund för sådan prediktion borde vara olika epidemiologiska studier där prevalensen av xerostomi och hyposalivation satts i relation till pågående läkemedelsbehandling. Ett antal äldre sådana studier föreligger [4–6], alla dock med den begränsningen att man svårigen kan bedöma effekten av ett enda läkemedel – i flertalet fall intar patienten samtidigt ett eller flera andra läkemedel. Sjukdom, liksom den samtidiga behandlingen

med andra läkemedel, gör de erhållna resultaten svårtolkade.

Den säkraste grunden för värdering av enskilda läkemedels effekt på salivproduktion och subjektivt upplevd muntorrhet torde vara kliniska experimentella studier där det aktuella läkemedlet jämförs med en substans utan förväntad klinisk effekt, ett så kallat placebo-preparat. Sådana studier förekommer emellertid mycket sparsamt och är till stor del genomförda endast i Sverige. Effekten av vissa antidepressiva medel har beskrivits av Mörnstad et al, betaagonister av Ryberg et al, medan Nederfors et al studerat inverkan av betaantagonister, ACE-hämmare och diuretika [7–13]. Även om studier av detta slag är överlägsna andra typer av studier har även de sina begränsningar. Flertalet har genomförts på friska frivilliga försökspersoner som sannolikt har en betydande förmåga att kompensera för de studerade läkemedlens eventuella biverkningar. Idealet hade därför varit att studera effekten i olika patientklientel, något som emellertid av praktiska skäl svårigen låter sig genomföras [14].

Det är med andra ord varken enkelt eller självklart att bedöma om ett läkemedel kommer att åstadkomma xerostomi och/eller hyposalivation. Förteckningar över olika läkemedel med muntorrhet som biverkning, liksom uppgiften om denna biverkning i FASS, kan tjäna som vägledning, men klinikern måste även ha god salivfysiologisk och farmakologisk kunskap för att själv kunna göra den slutliga bedömningen.

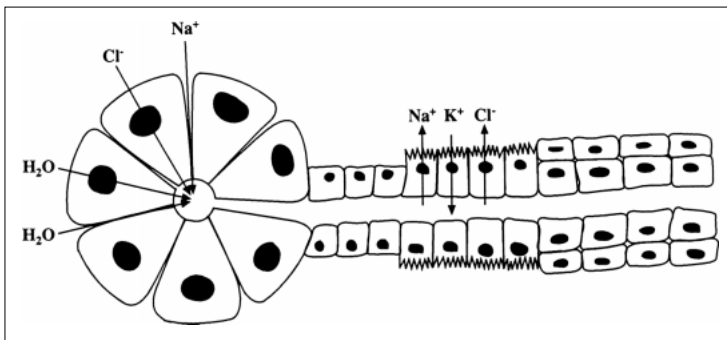
Syftet med denna översikt är att beskriva den fysiologiska bakgrunden till salivproduktion och mekanismer för hur läkemedel kan tänkas interagera med dessa fysiologiska processer.

Grundläggande salivfysiologi

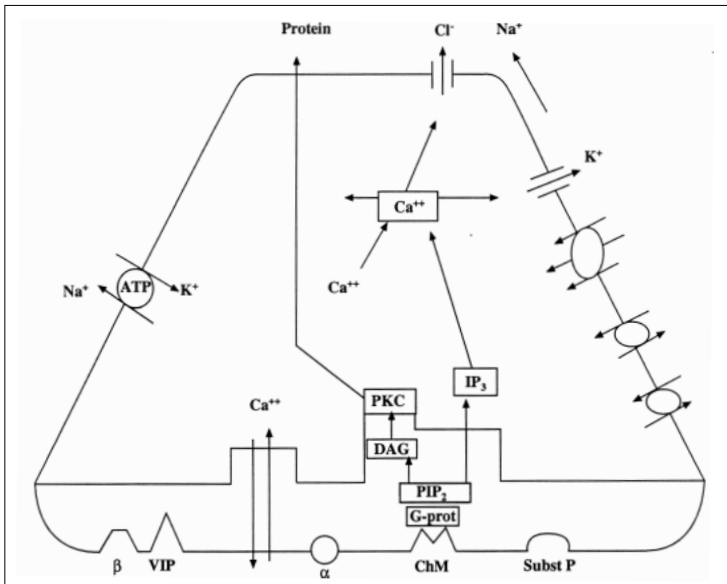
Saliv produceras dels av de stora parade salivkörtlarna, glandulae parotis, glandulae submandibularis och glandulae sublingualis, dels av de rent serösa körtlar som finns i tungan, von Ebners körtlar, och dels av de små mukösa körtlar som i stort sett finns spridda över hela munslemhinnan. Man skiljer mellan två huvudtyper av sekret – seröst och muköst. Den serösa saliven är tunn och vattnig medan den mukösa är mer seg och trögflytande. Att skilja mellan dessa två sekrettyper är betydelsefullt dels av det skälet att de produceras av olika körtlar, dels därför att de har olika funktion i munhålan. Av de stora körtlarna är glandula parotis rent serös medan både glandula submandibularis och glandula sublingualis är blandade, dvs producerar både serös och mukös saliv, glandula submandibularis huvudsakligen serös, glandula sublingualis huvudsakligen mukös. I vila do-

minerar produktionen av muköst sekret med uppgift att smörja slemhinnorna i munhåla och svalg. Mycket talar för att den subjektiva upplevelsen av muntorrhet, xerostomi, är relaterad till en minskad vilosekretion och därmed till en minskad mucusproduktion. Vid stimulering ökar produktionen av den serösa saliven vars uppgift är att medverka vid sönderdelandet av födan samt vid den efterföljande sväljningen. Den serösa saliven innehåller dessutom ett flertal digestionsenzymer, till exempel amylas och lipas. Salivens buffrande förmåga är i huvudsak att hänföra till mängden serös saliv.

Produktionen av saliv sker i huvudsak i körtlarnas acinusdel (fig 1). Sekretionen drivs av en aktiv transport av Cl^- genom acinuscellen. Med kloridtransporten följer en passiv transport av Na^+ mellan cellerna. Härigenom skapas elektroneutralitet



Figur 1. Salivkörtelsystemets principiella uppbyggnad och funktion. Primärsaliven skapas i första hand genom transport till lumen av klorid (Cl^-), natrium (Na^+) och vatten (H_2O).



Figur 2. Schematisk bild av salivkörtelcell illustrerande de fysiologiska händelserna vid parasympatisk stimulering av den muskarina kolinerga receptorn (ChM) med acetylcholin. Övriga förkortningar och skisserade händelser förklaras i texten. Modifierad efter Baum (1987, 1993).

i körtellumen. Den höga jonstyrkan i lumen attraherar därefter vatten som dels osmotiskt passerar mellan cellerna, dels aktivt transporteras genom dessa. I acinusdelen sker vidare utsöndring av ett antal andra elektrolyter, både aktivt och passivt, samt av ett stort antal proteiner. Totalt innehåller saliven ett drygt fyrtiotal proteiner, alla med någon uppgift i den orala och/eller gastrointestinala funktionen. På sin resa genom gångsystemet ut i munhålan modifieras saliven. Ytterligare några elektrolyter och proteiner tillförs medan vissa elektrolyter resorberas. I de så kallade strierade gångarna (fig 1) återtar kroppen Cl^- och Na^+ , Na^+ i utbyte mot K^+ . Ju snabbare salivflödet är desto mindre av jonväxling hinner ske varför salivens elektrolytsammansättning är beroende av sekretionshastigheten. Den viktigaste informationen i figur 1, när det gäller frågeställningen muntorrhet, är emellertid den som rör salivens vätskeinhåll. Allt vatten tillförs saliven i acinusdelen. I gångsystemet sker vare sig resorption eller sekretion, vilket innebär att en minskad mängd saliv alltid är att hänföra till händelser i salivkörtlarnas acinusdel.

För att bättre kunna förstå hur läkemedel kan interferera med olika sekretionshändelser måste man ha en grundläggande förståelse för vad som händer i framför allt körtlarnas acini. Salivkörtlarna är innerverade både av det sympatiska och det parasympatiska nervsystemet. Beroende på vilket av dessa som huvudsakligen stimulerar sekretionen kommer salivens mängd och sammansättning att variera. Generellt kan sägas att en parasympatisk stimulering resulterar i mycket men proteinfattig, serös saliv medan en sympatisk stimulering resulterar i motsatsen. På motsvarande sätt kommer salivproduktionen att påverkas av läkemedel med stimulerande eller hämmande effekt på det sympatiska respektive parasympatiska nervsystemet. Låt oss därför studera vad som händer på cellnivå vid stimulering.

I figur 2 redovisas schematiskt de viktigaste händelserna vid stimulering via det parasympatiska nervsystemet. Signalsubstansen i detta system, acetylcholin, binder till den muskarina kolinerga receptorn (ChM). Via ett membranbundet G-protein (G-prot) sönderdelas fosfatidylinositoltrifosfat (PIP_2) till diacylglycerol (DAG) och inositoltrifosfat (IP_3). Diacylglycerol i sin tur aktiverar ett membranbundet proteinkinase (PKC) och via den vägen syntetiseras och utsöndras viss mängd protein i saliven. Inositoltrifosfat, som är en mycket betydelsefull "second messenger", frigör intracellulära depåer av Ca^{++} , vilket i sin tur öppnar jonkanaler i cellmembranet dels i den del som gränsar mot lumen (Cl^-), dels i den basolaterala delen (K^+). Utströmning av kloridjoner till

lumen är, som tidigare nämnts, den händelse som åstadkommer att sekretionen kommer igång. Så länge cellen har tillgång till Ca^{++} och Cl^- kommer sekretionen att fortgå.

Tillgång till kalcium- och kloridjoner är således avgörande för sekretionen. Den intracellulära koncentrationen av kalcium regleras med stor säkerhet via jonpumpar, medan kloridjoner kan transporteras över cellmembranet på olika sätt (fig 3). Den mest effektiva transportvägen utgörs av ett transportprotein som per energienhet transporterar $3\text{Na}^+/6\text{Cl}^-/3\text{K}^+$. En alternativ, men långt mindre effektiv, transportväg är en jonbytare för Cl^- och HCO_3^- .

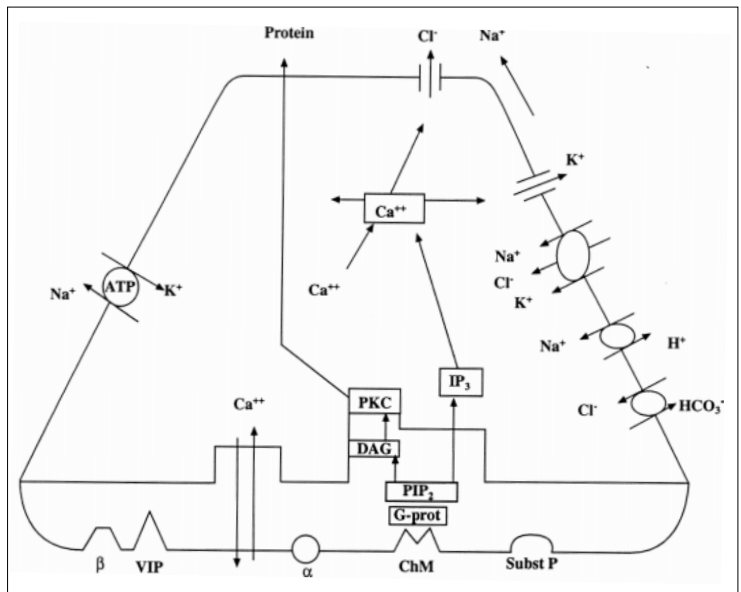
Figur 4 har kompletterats med den schematiska beskrivningen av en stimulering via det sympatiska nervsystemet. Det basolaterala cellmembranet hyser både alfa- och betaadrenerga receptorer, de senare i huvudsak av beta-1-typ. Vid en stimulering av betareceptorn aktiveras ett annat G-protein (G-prot) som i sin tur reagerar med membranbundet adenylatcyklas (AC), vilket konverterar intracellulärt adenosintrifosfat (ATP) till cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP), "second messenger" vid sympatisk stimulering. Cykliskt adenosinmonofosfat aktiverar ett cytoplasmiskt proteinkinase (PKA) till syntes och utsöndring av salivproteiner. Figur 4 demonstrerar vidare den "dubbling" av funktioner som acinuscellen uppvisar. Vid adrenerg stimulering, via signalsubstansen noradrenalin, stimuleras även alfaadrenerga receptorer, vilka samverkar med den "parasympatiska sidan", medan vasointestinal peptid (VIP) frisätts vid kolinerg stimulering tillsammans med acetylkolin. Vasointestinal peptid samverkar med den "sympatiska sidan" och bidrar därmed till att öka proteininnehållet i den parasympatiskt stimulerade salivsekretionen.

Figur 4, om än mycket schematisk, avser ge en bild av de många och komplicerade reaktioner som styr salivsekretionen [15, 16]. Bilden utgör samtidigt grunden för förståelse av hur läkemedel kan påverka salivens mängd och sammansättning. Alla de reaktioner som finns illustrerade kan påverkas av läkemedelsbehandling. Hur och i vilken omfattning beror av faktorer som dos, medicineringens längd, samtidig annan medicinering, sjukdom, ålder, kompensationsmekanismer hos den enskilde individen etc.

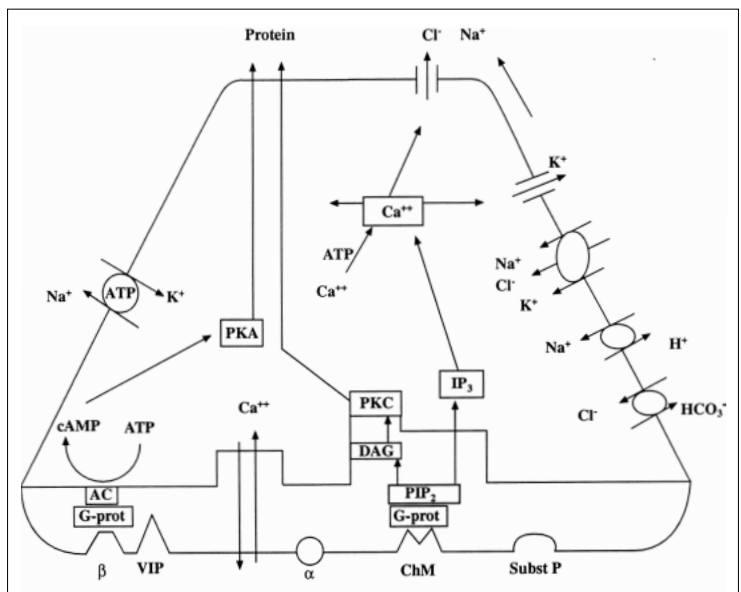
Läkemedelseffekter på salivproduktionen

Mot bakgrund av salivfysiologiska skeenden, eventuellt i kombination med den grundsjukdom patienten har, och mot bakgrund av läkemedlets farmakologiska effekt, måste klinikern försöka bedö-

ma om en minskad mängd saliv hos en viss patient kan vara följden av att patienten intar ett eller flera läkemedel. På samma sätt gäller det att använda dessa kunskaper då en patient klagat över subjektiva symtom på muntorrhet eller på en förändrad upplevelse av den saliv han/hon har. Vi har ju även att ta hänsyn till förändringar i salivens sammansättning. En översiktlig uppfattning om ett läkemedels farmakologiska effekt får man i FASS, där det



Figur 3. Schematisk bild av salivkörtelcell där sekretionsprocessen (i jämförelse med figur 2) kompletterats med transportvägar för transmembranös kloridtransport (bildens högra del). I övrigt, se texten.



Figur 4. Schematisk bild av salivkörtelcell där sekretionsprocessen (i jämförelse med figur 3) kompletterats med de fysiologiska händelserna vid sympatisk stimulering av de adrenerga receptorerna (alfa och beta) med noradrenalin. Förkortningar och skisserade händelser förklaras i texten. Modifierad efter Baum (1987, 1993).

för varje registrerat läkemedel finns beskrivet hur det verkar. FASS är för övrigt en utomordentlig uppslagsbok, vars värde jag tror att vi många gånger underskattar, möjligen beroende av att vi inom tandvården, till skillnad mot läkarkåren, förskriver relativt få läkemedel.

Läkemedel kan således interferera med salivproduktionen på olika sätt och på olika nivåer och i det följande ges några exempel på effekter som kan tillskrivas en farmakologisk interferens med salivfysiologiska händelser. Det är exempelvis alldeles uppenbart (fig 2) att läkemedel med antikolinerg effekt kommer att medföra en minskad salivmängd förutsatt att dosen är tillräckligt hög. Det antikolinerga läkemedlet binder således till den muskarina receptorn (AcM) och hindrar därmed den fysiologiska process som producerar salivens vätskedel. Körtlarna har dock viss möjlighet att kompensera blockaden av receptorer genom att aktivera fler receptorer. Generellt sett finns här en ganska ansenlig reservkapacitet. Denna torde avta med stigande ålder, vilket är en av flera möjliga förklaringar till att äldre individer oftare drabbas av såväl xerostomi som hyposalivation. Klassiska exempel på antikolinerga läkemedel är tri- och tetracykliska antidepressiva. Dessa läkemedel, som tillhör ATC-gruppen N06A A Icke-selektiva monoaminåterupptagshämmare, ersätts numera i allt större utsträckning med medel ur ATC-gruppen N06A B Selektiva serotoninåterupptagshämmare. För en förklaring till ATC-klassificeringssystemet (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) hänvisas till FASS, som är uppbyggd enligt detta av WHO rekommenderade system [17].

Trots en generell övergång till mer ”moderna” psykofarmaka utan antikolinerg effekt rapporterar personer som intar läkemedel ur ATC-grupperna N05 Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel, samt N06 Psykoanaleptika, 5–6 gånger högre prevalens av xerostomi än personer som ej intar några läkemedel (Nederfors et al, opubl). Antikolinerga medel förekommer även inom andra ATC-grupper, exempelvis grupperna A03 och R03, det senare en rimlig förklaring till att astmatiker upplever en ökad grad av muntorrhet.

Tillgång till kloridjoner utgör en förutsättning för sekretion. Vissa läkemedel, diuretika, har till uppgift att blockera den transporten. Särskilt effektivt i det avseendet är furosemid, ett så kallat loop-diuretikum som i Henles loop i njuren blockerar det $3\text{Na}^+/6\text{Cl}^-/3\text{K}^+$ -transporterande proteinet och därmed skapar en effektiv diures genom att minska återresorptionen av primärurin. Det aktuella transportproteinet verkar således i njuren i motsatt riktning mot i salivkörtlarna. I de senare medverkar det till utsöndringen av

vätska medan det i njuren styr resorptionen av primärurin och därmed minskar mängden vätska som lämnar kroppen i form av urin. I salivkörtlarna är detta läkemedel inte jämförelsevis lika effektivt. Humanexperimentella studier har visat ingen [18] eller mycket måttlig effekt (Nederfors et al, opubl). Sannolikt beror detta på att transportproteinet i salivkörtlarna, trots att det har samma grundfysiologiska funktion som i njuren, är av en annan isoform som uppenbarligen är mindre känslig för furosemid.

En annan grupp diuretika, tiaziddiuretika, har visat sig ge en med furosemid jämförbar minskning av salivsekretionen [13, Nederfors et al, opubl]. Detta trots att det protein som tiazider blockerar, en jonbytare i distala tubuli i njuren, inte finns beskrivet i salivkörtlar. En förklaring till tiazideffekten skulle kunna vara en reflektorisk minskning av vätskeutsöndringen via salivkörtlarna för att kompensera för den vätskeförlust som diuresen åstadkommer. En annan förklaring kan vara att den tiazidkänsliga jonbytaren även finns i salivkörtlarna utan att ännu ha kunnat påvisas. I den riktningen talar förändringar i salivens sammansättning vid tiazidbehandling, redovisade i de ovan refererade studierna, förändringar som inte kan förklaras enbart av ett minskat salivflöde (fig 3).

Effekter på salivproduktionen orsakade av medel som på ett eller annat sätt interfererar med den sympatiska stimuleringen har studerats under lång tid, i huvudsak dock i olika djurmodeller. Sådana studier har givetvis ett värde men resultaten kan endast användas för att beskriva grundläggande fysiologiska processer. I humanexperimentella studier, där friska frivilliga försökspersoner intagit terapeutiska doser av olika betareceptorantagonister, har man noterat de i enlighet med figur 4 förväntade effekterna på salivens sammansättning, nämligen en minskning av proteinkoncentrationen [11, 19, 20]. Denna minskning gäller alla studerade salivproteiner, vilket är att förvänta mot bakgrund av att flertalet av de granula som från salivacini utsöndras i körtellumen innehåller en blandning av de olika salivproteinerna. Såvitt man kan bedöma har den reduktion av mängden salivproteiner man ser vid behandling med betablockerare, en reduktion på mellan 20 och 40 procent, ingen klinisk betydelse, vilket sannolikt åter är en följd av salivkörtlarnas relativa ”överkapacitet”. Helt säker kan man emellertid inte vara. Som nämnts innehåller saliven över 40 kända proteiner och i humanexperimentella studier har endast ett fåtal kvantifierats, exempelvis amylas, lysozym och sekretoriskt IgA. Biologiskt kan förändringar i salivens proteinsammansättning vara av större betydelse än förändringar av salivens mängd.

En intressant fråga i samband med kronisk be-

handling med betareceptorantagonister är om det sker en uppreglering av antalet betareceptorer i salivkörtlarna och som följd därav en kompensering för betablockaden. Resultat som stödjer ett sådant antagande är den dramatiska ökning (80–120 %) av totalprotein och amylas som uppmättes vid utsättning av en betareceptorantagonist i en grupp hypertoner som under en period av minst 4 år stått på denna medicinering, och den minskning med 20–30 procent som noterades när medlet åter sattes in efter 4 veckor [14]. Vad innebär mot bakgrund av detta en kronisk betareceptorstimulering till följd av behandling med vissa medel ur ATC-gruppen R03 Antiastmatika? Inträffar en ökning av mängden salivproteiner till följd av ökad stimulering eller motsatsen, en minskning som följd av en nedreglering av antalet betareceptorer? Tillgängliga data talar för det senare alternativet [9, 10], ett illustrativt exempel på de svårigheter som onekligen föreligger vid bedömning av ett läkemedels effekter på salivproduktionen.

Avslutande kommentarer

Läkemedelsbehandling betraktas som nämnts som den sannolikt vanligaste orsaken till muntorrhet och det gäller såväl subjektivt upplevd muntorrhet som objektivt värderad nedsatt salivsekretion. Ändå är våra kunskaper inom detta område i högsta grad ofullständiga. Xerostomi utgör den tredje vanligaste biverkning som finns rapporterad i FASS. Man måste i det sammanhanget ha klart för sig att det rör sig om *en möjlig biverkning*, inte en som alltid uppträder. Numera är de i FASS uppräknade biverkningarna graderade från vanliga, >1/100, till sällsynta, <1/1000. Därför är grundläggande salivfysiologiska och farmakologiska kunskaper nödvändiga för förståelsen och tolkningen av den enskilda individens symtom. I det avseendet kan man även ha hjälp och vägledning av de förteckningar som förekommer över läkemedel som anses påverka salivproduktionen. Sådana förteckningar kan ha ambitionen att beskriva medel som åstadkommer hyposalivation medan FASS, och det måste påpekas ännu en gång, enbart anger en eventuell förekomst av symtomet, xerostomi.

Vår begränsade kunskap måste skyllas en otillräcklig forskning inom detta område. Det finns en hel del grundläggande fysiologisk-farmakologisk forskning genomförd i olika djurmodeller. Sådana studier tar inte ansats i att avslöja om ett preparat ger muntorrhet eller ej. Genom att ge doser som vida överstiger terapeutiska nivåer – och många gånger närmar sig letal dos – är syftet i stället att tvinga fram ett svar på en fråga som rör en hypotetisk fysiologisk frågeställning. Använt i en human-

modell kan detta fysiologiska skeende modifieras, vad som är sant bland laboratorierättor är inte alltid sant bland människor. När dessutom helt andra doser administreras kan den fysiologiska reaktionen på medlet mycket väl modifieras och den förväntade effekten utebli.

Kan vi göra något åt detta? Förvisso! Det finns ett betydande behov av såväl experimentell som rent klinisk forskning inom det aktuella området. Här kan klinikern göra en insats genom att systematisera sina iakttagelser. Man får aldrig glömma att den dagliga kliniska verksamheten är den kanske mest betydelsefulla källan att hämta ny kunskap ur, men dessvärre en illa utnyttjad sådan. Trots allt är det här patienterna finns och därmed den nivå på vilken problemen uppstår. En annan framkomlig väg, dock enbart förbehållen nya läkemedel, är experimentella studier genomförda i samband med registrering av läkemedlet i fråga. I det sammanhanget avkrävs fabrikanter en omfattande dokumentation av läkemedlets effekter och biverkningar. Utan alltför stor ytterligare arbetsinsats skulle här kunna inkluderas både salivmätning och en systematisk dokumentation av xerostomi såväl vid de inledande prövningarna på friska frivilliga (fas II) som vid de fortsatta prövningarna i olika patientgrupper (fas III).

Problem med muntorrhet utgör idag ett så pass stort problem att de förtjänar att studeras på ett helt annat sätt än vad som nu är fallet. Sådant forskning skulle dessutom ge oss en betydligt fastare grund att stå på, den grund som vi såväl behöver när vi som kliniker har att bedöma om ett läkemedel kan förklara en patients symtom på muntorrhet eller vederbörandes minskade salivsekretion.

English summary

How do drugs influence saliva production?

Tommy Nederfors

Tandläkartidningen 2000; 92 (15): 24–30

Pharmacotherapy is by many considered the main cause of xerostomia as well as hyposalivation, and the correlation between those two entities and the number of drugs taken is scientifically documented. Knowledge of the possible effects of individual drugs or groups of drugs on saliva production is, however, limited, and this lack of scientific and/or systematic clinical knowledge has favoured the publication of different lists of drugs with stated "xerogenic" effects. Such lists may serve to help in the evaluation of patients with signs or symptoms of dry mouth, but should not be used for predicting whether or not a certain drug will cause xerostomia or hyposalivation or not. For the clinician,

it is important to possess sufficient knowledge of salivary physiology and pharmacology to understand the possible effects on saliva production exerted by a certain drug. This section describes the main principles for stimulation of the salivary glands through the sympathetic and parasympathetic nerve systems, respectively, and how pharmacotherapy may interfere with these physiological events, thereby affecting the production of saliva. In order to obtain new and necessary knowledge about the correlation between pharmacotherapy and xerostomia and hyposalivation, respectively, there is a need for systematic research in this area. Dry mouth is today a far too obvious clinical problem to be neglected.

Key words: human, hyposalivation, pharmacotherapy, salivary physiology, xerostomia

Referenser

- Nederfors T, Isaksson R, Mörnstad H, Dahlöf C. Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population – relation to age, sex and pharmacotherapy. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997; 25: 211–6.
- Närhi TO, Meurman JH, Ainamo A, Nevalainen JM, Schmidt-Kaunisaho KG, Siukosaari P, et al. Association between salivary flow rate and the use of systemic medication among 76-, 81- and 86-year-old inhabitants in Helsinki. *J Dent Res* 1992; 71: 1875–80.
- Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth. 2nd edition. *Gerodontology* 1997; 14: 33–47.
- Österberg T, Landahl S, Hedegård B. Salivary flow rate, saliva pH and buffering capacity in 70-years old men and women. *J Oral Rehabil* 1984; 11: 157–70.
- Parvinen T, Parvinen I, Larmas M. Stimulated salivary flow rate, pH and lactobacillus and yeast concentrations in medicated persons. *Scand J Dent Res* 1984; 92: 524–32.
- Sreebny LM, Valdin A, Yu A. Xerostomia. Part II: relationship to nonoral symptoms, drugs, and diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68: 419–27.
- Mörnstad H, von Knorring L, Forsgren L, Holmgren S. Acute effects of some different antidepressant drugs on saliva composition. *Neuropsychobiology* 1986; 15: 73–9.
- Mörnstad H, von Knorring L, Forsgren L, Holmgren S. Long-term effects of two principally different antidepressant drugs on saliva secretion and composition. *Scand J Dent Res* 1986; 94: 461–70.
- Ryberg M, Möller C, Ericson T. Effects of β_2 -adrenoceptor agonists on saliva proteins and dental caries in asthmatic children. *J Dent Res* 1987; 66: 1404–6.
- Ryberg M, Möller C, Ericson T. Saliva composition in asthmatic patients after treatment with two different levels of β_2 -adrenoceptor agonists. *Arch Oral Biol* 1990; 35: 945–8.
- Nederfors T, Ericson T, Twetman S, Dahlöf C. Effects of the β -adrenoceptor antagonists atenolol and propranolol on human parotid and submandibular-sublingual salivary secretion. *J Dent Res* 1994; 73: 5–10.
- Nederfors T, Dahlöf C, Ericson T, Twetman S. Effects of the antihypertensive drug captopril on human salivary secretion rate and composition. *Scand J Dent Res* 1993; 101: 44–8.
- Nederfors T, Twetman S, Dahlöf C. Effects of the thiazide diuretic bendroflumethiazide on salivary flow rate and composition. *Scand J Dent Res* 1989; 97: 520–7.
- Nederfors T, Dahlöf C. Effects on salivary flow rate and composition of withdrawal of and re-exposure to the β_1 -selective antagonist metoprolol in a hypertensive patient population. *Eur J Oral Sci* 1996; 103: 351–4.
- Baum BJ. Neurotransmitter control of secretion. *J Dent Res* 1987; 66 Suppl: 628–32.
- Baum BJ. Principles of saliva secretion. *Ann NY Acad Sci* 1993; 694: 17–23.
- World Health Organisation. Guidelines for ATC-classification. Collaborating Centre for drug and Statistics Methodology. Oslo, Norway, 1993.
- Atkinson JC, Shiroky JB, Macynski A, Fox PC. Effects of furosemid on the oral cavity. *Gerodontology* 1989; 8: 23–6.
- Jensen JL, Brodin P, Berg T, Aars H. Parotid secretion of fluid, amylase and kallikrein during reflex stimulation under normal conditions and after acute administration of autonomic blocking agents in men. *Acta Physiol Scand* 1991; 143: 321–9.
- Nederfors T. Xerostomia: Prevalence and pharmacotherapy: with special reference to β -adrenoceptor antagonists (thesis). Göteborg: Göteborg University, 1996.

Författaren vill framföra ett tack till Dr Claes-Göran Crossner för värdefulla kommentarer av manuskriptet.

Adress: Tommy Nederfors, King Faisal Specialist Hospital & Research Centre, P.O. Box 3354, MBC-70, Riyadh 11211, Kingdom of Saudi Arabia.
E-post: tnederfors@kfshrc.edu.sa