

Слюнотечение после инсульта

З.А. ЗАЛЯЛОВА

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия

Слюнотечение после инсульта (сиалорея, гиперсаливация, птиализм) может быть вызвано гиперпродукцией слюны или недостаточной ее утилизацией. У пациентов после инсульта чаще всего сиалорея возникает в результате дисфагии. Нейрогенная дисфагия в острый период инсульта возникает у 25—65% больных. Смертность среди пациентов с постинсультной дисфагией и зондовым питанием варьирует от 20 до 24%. Пациенты, страдающие обильным слюнотечением, испытывают сложности артикуляции речи и глотания, имеют несвежее дыхание, раздражение, мацерацию периоральной области, загрязнение одежды, постельного белья, увеличивается нагрузка на ухаживающих. Психологически обильное слюнотечение приводит к снижению самооценки и социальной изоляции. Легочная аспирация — наиболее грозное осложнение сиалореи. Инъекции ботулинических токсинов в крупные слюнные железы и в глоточно-перстневидную мышцу является наиболее эффективным методом лечения.

Ключевые слова: слюнотечение, сиалорея, гиперсаливация, птиализм, дисфагия, инсульт, ботулинотерапия.

Salivation after stroke

Z.A. ZALYALOVA

Kazan State Medical University, Kazan

Salivation after stroke (sialorrhea, hypersalivation, ptyalism) can be caused by the overproduction or a lack of utilization of saliva. Patients after stroke often have sialorrhea as a result of dysphagia. Neurogenic dysphagia in acute period after stroke occurs in 25—65% of patients. The mortality rate among people with post-stroke dysphagia and tube feeding ranges from 20 to 24%. Patients who suffering from profuse salivation have difficulties with articulation and swallowing, bad breath, irritation and maceration of perioral area, contamination of clothing and bed linen. Profuse salivation increases caregiver burden as well. Psychologically, profuse salivation leads to lower self-esteem and social isolation. Pulmonary aspiration is the most serious complication of sialorrhea. Injections of botulinum toxins in the large salivary glands and the m. cricopharyngeus are the most effective method of treatment.

Keywords: salivation, sialorrhea, hypersalivation, ptyalism, dysphagia, stroke, botulinum toxin, salivary glands.

Слюнотечение (сиалорея, гиперсаливация, птиализм) характеризуется увеличением количества слюны с истечением ее из ротовой полости через границу губ в таком объеме, что негативно сказывается на социальной и бытовой активности и повседневной жизни пациента, приводя к повреждению мягких тканей полости рта, губ и подбородка.

Функции слюнных желез в физиологических условиях

В зависимости от размеров различают малые и большие слюнные железы. Малые слюнные железы локализируются в слизистой оболочке губ, щек, языка, твердого и мягкого неба. Большие слюнные железы расположены за пределами рта. Три пары больших слюнных желез (околоушные, подчелюстные, подъязычные) продуцируют и выделяют большую часть слюны [1].

У взрослого человека за сутки выделяется около 1 л слюны [2, 3].

Слюна выполняет ряд важных физиологических функций, которые можно разделить: пищеварительную, защитную, выделительную [4].

Пищеварение и глотание: обеспечивает начальные процессы пищеварения; смачивает ротовую полость, зубов, языка, пищевого комка; осуществляет дегустацию пищи; обеспечивает амилазное расщепление крахмала.

Дезинфицирующая и протективная роль: является эффективным очищающим средством; поддерживает гомеостаз в ротовой полости; препятствует повреждению и разрушению зубов, появлению неприятного запаха; обладает бактериостатическим и бактерицидным действиями; регулирует pH ротовой полости.

Речь: смачивает язык и ротовую полость.

Выделительная функция: выделяет мочевину, мочевую кислоту, некоторые лекарственные вещества, соли свинца, ртути и др.

Условно-рефлекторное и безусловно-рефлекторное регулирование работы слюнных желез обеспечивает их бесперебойную работу у здоровых. Выделение слюны — процесс непрерывный. Слюноотделение происходит рефлекторно при поступлении пищи в ротовую полость. Секреторная деятельность слюнных желез регулируется слюноотделительной зоной коры большого мозга и ядрами ствола. Кортикальная зона возбуждается сигналами, посту-

пающими от вкусовых рецепторов. Далее она взаимодействует с верхним (ядро лицевого нерва) и нижним (ядро языкоглоточного нерва) слюноотделительным центром ствола мозга.

Секреторная активность слюнных желез обеспечивается симпатической и парасимпатической иннервацией. Однако при приеме пищи и глотании, в основном активизируется деятельность парасимпатической иннервации. Парасимпатические афферентные пути, получая сигнал от рецепторов глотки и пищевода, через систему блуждающего нерва и висцеральных нервов, достигают ствольных центров слюноотделения [3].

Парасимпатическая эфферентация осуществляется через два пути. Языкоглоточный нерв иннервирует ушные ганглии, и, впоследствии околушную железу через аурикулотемпоральный нерв. Лицевой нерв через барабанную струну иннервирует подчелюстные ганглии и, затем через язычный нерв обеспечивает функционирование подчелюстных и подъязычных желез [5].

Процесс слюноотделения неразрывно связан с глотанием. Глотание — рефлекторный мышечный акт, при котором в результате поочередного сокращения и расслабления мышц пищевой комочек переводится через глотку и пищевод в желудок. В течение суток взрослый человек совершает до 1200 глотательных движений, из которых около 350 не связаны с приемом пищи и воды. Акт глотания состоит из 3 фаз: оральной, глоточной и пищеводной. Оральная фаза произвольная, тогда как глоточная и пищеводная фазы являются непроизвольными. Акт глотания начинается с вовлечения более 30 различных мышц ротоглотки для формирования и перемещения пищевого комка в пищевод. Впоследствии открывается верхний сфинктер пищевода и пищевой комочек проходит из глотки в пищевод, а далее в желудок [6].

Механизм глотания реализуется посредством нейронной цепи, которая образует рефлекторную дугу, включающую чувствительные волокна IX и X пар черепных нервов, чувствительное ядро одиночного пути (*n. tractus solitarius*), двигательное двойное ядро (*n. ambiguus*), двигательные волокна IX и X пар черепных нервов. Произвольная регуляция акта глотания обеспечивается билатеральным супрануклеарным влиянием корковых центров глотания, которые локализируются в прецентральной извилине, премоторной коре, лобно-теменной части покрышки и в передней части островка. Наиболее важным центром, который инициирует весь глотательный процесс, считают участок коры, расположенный несколько впереди от зоны корковой иннервации руки в двигательной коре [7]. Стволовые центры глотания локализируются в дорсолатеральной части продолговатого мозга и представлены уже упомянутыми ядрами (*n. tractus solitarius* и *n. ambiguus*), а также ретикулярной формацией ствола мозга, которая осуществляет интегративную функцию, связывая центры глотания в единую систему [8].

Сиалорея при неврологических заболеваниях и ее последствия

Сиалорея может быть вызвана гиперпродукцией слюны (истинная гиперсаливация), или недостаточной ее утилизацией (ложная гиперсаливация). В свою очередь различают передний и задний варианты слюнотечения. В отличие от передней сиалореи (когда слюна выливается изо рта), заднее слюнотечение (т.е. слюна затекает по язы-

ку в глотку) может увеличить риск незаметной аспирации у пациентов, которые находятся в положении лежа на спине в течение длительного периода времени [9, 10].

В неврологической практике сиалорея встречается при ряде заболеваний: болезнь Паркинсона, инсульт, детский церебральный паралич, болезнь мотонейрона (боковой амиотрофический склероз), рассеянный склероз [11—15].

Пациенты, страдающие обильным слюнотечением, испытывают сложности артикуляции речи и глотания, имеют несвежее дыхание. Постоянное подтекание слюны из полости рта вынуждает прибегать к использованию платков или полотенца, приводя к периоральному растрескиванию, раздражению, мацерации кожи. Намокание и загрязнение одежды, постельного белья, увеличивает нагрузку на ухаживающих. Психологически обильное слюнотечение может привести к снижению самооценки и к социальной изоляции [4]. Ниже приведены сведения о последствиях нелеченной сиалорени: физические — периоральное растрескивание кожи; мацерация с вторичным инфицированием; дегидратация; неприятный запах; аспирация/пневмония; проблемы с речью; помеха кормления и психологические — изоляция; препятствие к обучению (слюна капает на книги или электронные гаджеты); увеличивается зависимость и степень/интенсивность ухода посторонних лиц; повреждаются электронные устройства; ограничиваются социальные взаимодействия; снижается самооценка.

Легочная аспирация — наиболее грозное осложнение сиалореи. В частности, у больных после перенесенного инсульта, аспирация может возникнуть в результате нарушения функции глотания или вследствие гастроэзофагального рефлюкса [16, 17]. Недостаточная защита дыхательных путей от накапливающейся в ротовой полости слюны на фоне дисфагии может приводить к ее вдыханию. У пациента возникают необъяснимые заболевания легких или рецидивирующая пневмония, что является значительной проблемой в отделении реабилитации, особенно, если пациент длительно находится в лежачем положении. У таких больных риск развития хронической аспирации слюной и легочных осложнений значительно возрастает [10]. Кроме того, в отличие от аспирации в процессе глотания, аспирацию непрерывно секретируемой слюной трудно контролировать. В этом случае изменение консистенции пищевых продуктов или прекращение орального кормления неэффективно.

Сиалорея при инсульте

У пациентов после инсульта чаще всего сиалорея возникает в результате нарушения процесса слатывания слюны, в основном из-за дисфагии. Нейрогенная дисфагия в острый период инсульта, по данным разных авторов [7, 18], возникает у 25 — 65% больных, поступивших на стационарное лечение. Смертность среди пациентов с постинсультной дисфагией и зондовым питанием варьирует от 20 до 24%, хотя этот показатель больше зависит от тяжести поражения головного мозга. В соответствии с рекомендациями Европейской инициативы по профилактике и лечению инсульта (EUSI, 2003) проверка функции глотания у всех пациентов, которые перенесли инсульт, является обязательной в протоколе курации больного, а коррекция дисфагии — неотъемлемой частью базисного лечения.

Причиной дисфагии и гиперсаливации нередко становится сочетанное поражение ядер бульбарной группы продолговатого мозга. При этом во время еды, пища не направляется языком к глотке. Гортань не поднимается кверху, а корень языка не придавливает надгортанник и не прикрывает вход в гортань, затрудняя путь пищевому комку к глотке. Мягкое небо опущено и жидкости ротовой полости и пища попадают в нос.

Инсульт в области продолговатого мозга возникает при тромбозе передней спинномозговой артерии или ее ветвей, ветвей артерии, питающей продолговатый мозг, и в бассейне нижней задней мозжечковой или позвоночной артерии. Таким образом, необходимо уделить особое внимание пациентам с перенесенным инсультом в области продолговатого мозга с формированием альтернирующих синдромов Джексона, Авеллиса, Шмидта, Валленберга—Захарченко. Сиалорея усугубляется при поражении ядра добавочного нерва (синдром Шмидта), так как возникшая в результате слабость грудино-ключично-сосцевидной мышцы вызывает наклон головы и вытекание слюны из ротовой полости.

Слюнотечение после инсульта может возникать вследствие центрального и периферического поражения лицевого нерва. При парезе мышц нижней части лица и не плотно сомкнутых губах слюна может подтекать из ротовой полости. Центральный парез мимических мышц возникает при патологии в нижнем отделе прецентральной извилины или при поражении корково-ядерного пути.

Таким образом, причиной сиалореи при инсульте могут быть сложности в эффективности и частоте глотания, снижение чувствительности или слабость мышц лица и полости рта, нарушение позы головы.

Методы оценки слюнотечения

Существует множество диагностических методов оценки функциональной активности слюнных желез. Используются как методы сиалометрии, так и балльной оценки частоты, выраженности слюнотечения. Наиболее распространенными являются: 1) визуально аналоговая шкала от 1—10 (где 1 является наилучшим, а 10 худшим из возможных вариантов); 2) подсчет количества стандартных размеров бумажных носовых платков, используемых в течение дня; 3) измерение объема слюны, собираемой в емкость, привязанную к подбородку; 4) взвешивание марлевой салфетки в сухом виде и в течение определенного периода времени после помещения ее в полость рта; 5) скинтиграфия слюнной железы; 6) канюляция слюнных протоков и оценка продукции слюны и др. [4]. Большинство исследователей применяют шкалу выраженности и частоты слюнотечения (Drooling Frequency and Severity Scale — DFS) [19] (см. таблицу).

Методы лечения сиалорей

Лечение сиалореи включает методы, направленные на уменьшение продукции слюны с назначением блокаторов транспорта ацетилхолина, ингибиторов холинэстеразы, назначения клозапина и кветиапина. Однако эффективность данных методов лишь частична и необходимы новые фармакологические и нефармакологические подходы к лечению сиалореи [4].

Изучаются различные группы препаратов, среди которых холинолитические средства, антагонисты адренергических рецепторов, ботулинические токсины (БТ).

Шкала выраженности и частоты слюнотечения

Выраженность слюнотечения	Баллы
сухо (никогда нет слюнотечения)	1
легкое (только влажные губы)	2
умеренное (влажные губы и подбородок)	3
выраженное (одежда становится влажной)	4
обильное (одежда, руки, лоток становятся влажными)	5

Частота	Баллы
никогда не бывает слюнотечения	1
слюна течет время от времени	2
частое слюнотечение	3
постоянное слюнотечение	4

Не существует текущих рекомендаций по использованию нефармакологических методов в лечении сиалореи при инсульте. Однако модификация поведения и в рефрактерных случаях радиотерапия могут рассматриваться как дополнительные компоненты общего комплекса терапии.

Основным механизмом действия БТ является ингибирование высвобождения ацетилхолина. Локальные инъекции в слюнные железы ингибируют холинэргическую парасимпатическую и постганглионарную симпатическую активность, вызывая уменьшение секреции слюны.

Инъекции БТ при обильном слюнотечении впервые были предложены в 1997 г. [20]. На сегодняшний день ботулинотерапия зарекомендовала себя как безопасный и эффективный метод лечения сиалореи [21]. В клинической практике успешно используются оба серотипа БТ А и В при ряде неврологических заболеваний: детский церебральный паралич, болезнь Паркинсона, инсульт, болезнь мотонейрона, умственная отсталость, деменция и другие заболевания и состояния [3, 22, 24, 25]. По данным многочисленных исследований, эффективность инъекции как аботБТ, так и римаБТ в сравнении с исходным уровнем отмечается у 89% пациентов. Не обнаружено зависимости эффективности терапии от пола, количества инъекций или использованного серотипа. Общая средняя продолжительность лечебного эффекта составляет 87 дней и одинакова для обоих серотипов. Повторные инъекции не влияют на продолжительность эффекта [15, 26—30].

В большинстве исследований БТ вводится в околоушную и подчелюстную железы, реже инъецируется только одна из этих желез. В единичных описаниях введение БТ в околоушную железу комбинировалось с инъекцией в сублингвальную (препарат вводили посредством катетера в слюнный проток) [31]. В более чем половине опубликованных исследований инъекции под контролем УЗИ предпочитались анатомическим ориентирам. Начало лечебного эффекта в большинстве исследований варьировало от 1 до 14/15 дней. Продолжительность действия колеблется от 2 до 36 недель [32, 33]. Результат терапии оценивали путем сочетания объективных и субъективных методов. Исследования подтвердили эффективность ботулинотерапии, процент респондентов варьировал от 40 до 100%.

Нежелательные явления отличались как преходящие и легкие. Наиболее частые жалобы были связаны с ощущением вязкой слюны с последующей сухостью во рту.

Некоторые авторы указывали на более тяжелые побочные эффекты: дисфагию [15, 31, 34–41], дислокацию челюсти [15], затруднение при жевании [34, 38]; удушье [36], аспирационную пневмонию [36, 41, 42], преходящий парез лицевого нерва [13], временную неловкость при ношении зубных протезов [43], слабость в мышцах шеи [41].

Некоторые из исследований касаются непосредственного применения БТ при сialорее вследствие перенесенного инсульта [28, 29, 44–46]. В частности, в одном из них инъекции БТ-В проводились в обе подчелюстные железы под ультразвуковым контролем [29]. Выраженность слюнотечения оценивалась по индексу слюнотечения (Drooling quotient — DQ) и по шкале оценки слюнотечения (Drooling Impact Scale — DIS) на протяжении 16 нед после инъекции. Все 16 пациентов, включенных в исследование, отметили явное улучшение в течение 2 нед после инъекции. Скорость продукции слюны и DQ снизились в течение 1 нед после инъекции и сохранялись в течение 12 нед. Не отмечено никакой статистической разницы в продолжительности эффекта между группами пациентов получивших разные дозы БТ. Нежелательные события не были отмечены.

A. Lipp и соавт. в своем исследовании сравнивали различные дозы аботБТ (аботулотоксин, Диспорт). Пациентам с сialореей после инсульта вводился аботБТ в дозах 18,75, 37,5, и 75 Ед. Отмечено значимое улучшение по сравнению с плацебо только для дозы 75 Ед [26].

Другое проспективное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование проводилось в течение 24 нед [47]. Среди испытуемых были 17 пациентов, перенесших инсульт. Пациенты со значительным слюно-

течением были случайным образом распределены для инъекций разных доз ботулинического токсина типа А (диспорт) и плацебо в подчелюстные и околоушные железы с обеих сторон. Инъекции проводились под контролем УЗИ. БТ-А вводился в дозировках 50, 100 или 200 Ед. Результаты оценивались по уменьшению количества слюны, измеренному взвешиванием сухой и смоченной слюной марлевой салфетки до начала терапии, через 2, 6, 12 и 24 нед после инъекции. Частота и степень тяжести слюнотечения оценивались с помощью шкалы DFS. Уменьшение слюнотечения наблюдалось в ответ на любую дозу БТ-А. Однако определялся дозозависимое действие по продолжительности эффекта. В группе больных, получавших 200 Ед, аботБТ показал уменьшение сialореей длительностью до 24 нед.

Факт аспирации слюны пациентом с тяжелыми последствиями инсульта до лечения БТ-А и ее значительное уменьшение подтвержден в исследовании с применением радионуклидной сальвиограммы. Авторы предлагают данный метод контроля как надежное доказательство попадания слюны в дыхательные пути и эффективности БТ с целью профилактики и лечения аспирации слюной у пациентов с перенесенным инсультом [30].

Слюнотечение после инсульта — серьезное осложнение, требующее пристального внимания медицинского персонала и ухаживающих лиц. В ассоциации с дисфагией, сialореей приводит к «немой» аспирации слюны с угрозой легочных осложнений и гибели пациента. Уменьшение продукции слюны посредством инъекции БТ у крупные слюнные железы является доказанным и наиболее эффективным методом реабилитации пациентов с сialореей, перенесших инсульт.

ЛИТЕРАТУРА

1. <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%BB%D1%8E%D0%BD%D0%B0>.
2. Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B. Sialorrhea: Anatomy, Pathophysiology and Treatment with Emphasis on the Role of Botulinum Toxins. *Toxins*. 2013;5:1010-1031. doi.org/10.3390/toxins5051010
3. Физиология человека. Под ред. Покровского В.М., Коротько Г.Ф. М.: Медицина; 2007.
4. Bavikatte G, Squires N, Wills A, Rowson J. The management of drooling in adults with neurological conditions. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 2012;20(3):171-176. doi.org/10.1097/moo.0b013e32835328ec
5. Boyce W, Wood RK. Esophageal Dysmotility, Gastro-esophageal Reflux Disease, and Lung Transplantation: What Is the Evidence? *Current Gastroenterology Reports*. 2015;17(12). doi.org/10.1007/s11894-015-0474-9
6. Merello M. Sialorrhoea and drooling in patients with Parkinson's disease: epidemiology and management. *Drugs Aging*. 2008;25:1007-1019. doi.org/10.2165/0002512-200825120-00003
7. Daniels SK, Ballo LA, Mahoney MC, Foundas AL. Clinical predictors of dysphagia and aspiration risk: outcome measures in acute stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81:1030-1033. doi.org/10.1053/apmr.2000.6301
8. <http://health-ua.com/article/2863.html>
9. Шнайдер Н.А., Бахтина Е.А. Постинсультная дисфагия. *Вестник Клинической больницы*. 2008;51(3):12-16.
10. Nobrega AC, Rodrigues B, Melo A. Is silent aspiration a risk factor for respiratory infection in Parkinson's disease patients? *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14:646-648. doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.12.007
11. Залялова З.А. Гиперсаливация при болезни Паркинсона: причины и возможности лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;10:58-64. doi.org/10.17116/jnevro201511510271-77
12. Рувинская Г.Р., Залялова З.А., Мунасипова С.Э., Кузнецова Р.Г. Особенности элементного состава ротовой жидкости пациентов с болезнью Паркинсона. *Практическая медицина*. 2013;1(69):91-95.
13. Caraccio P, Torretta S, Osio M, Minorati D, Ottaviani F, Sambataro G, Nascimbene C, Pignataro L. Botulinum toxin therapy: a tempting tool in the management of salivary secretory disorders. *Am J Otolaryngol*. 2008;29(5):333-338. doi.org/10.1016/j.amjoto.2007.10.003
14. Suskind DL, Tilton A. Clinical study of botulinum-A toxin in the treatment of sialorrhoea in children with cerebral palsy. *Laryngoscope*. 2002;112(1):73-81. doi.org/10.1097/00005537-200201000-00014
15. Tan EK, Lo Y, Seah A, Auchus AP. Recurrent jaw dislocation after botulinum toxin treatment for sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2001;190(1-2):95-97. doi.org/10.1016/s0022-510x(01)00565-2
16. Leder SB, Suiter DM, Green BG. Silent aspiration risk is volumedependent. *Dysphagia* 2011;26:304-309. doi.org/10.1007/s00455-011-9349-x
17. Park H-D, Kim H-J, Park S-J, Choi Y-M. Comparing the effect of botulinum Toxin Type B Injection at Different Dosages for Patient with Drooling due to Brain Lesion. *Ann Rehabil Med*. 2012;36(6):841-848. doi.org/10.5535/arm.2012.36.6.841
18. Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing function after stroke. Prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke*. 1999;30:744-748. doi.org/10.1161/01.str.30.4.744

19. Heine RG, Catto-Smith AG, Reddihough DS. Effect of antireflux medication on salivary drooling in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1996;38(11):1030-1036.
20. Bushara KO. Sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of anew treatment botulinum toxin A injections of the parotid glands. *Med Hypotheses.* 1997;48(4):337-339.
doi.org/10.1016/s0306-9877(97)90103-1
21. Lim M, Mace A, Nouraei SA, Sandhu G. Botulinum toxin in the management of sialorrhoea: a systematic review. *Clin Otolaryngol.* 2006;3(4):267-272.
doi.org/10.1111/j.1749-4486.2006.01263.x
22. Chinnapongse R, Gullo K, Nemeth P, Zhang Y, Griggs L. Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: a prospective double-blind trial. *Mov Disord.* 2011;27(2):219-226.
doi.org/10.1002/mds.23929
23. Guidubaldi A, Fasano A, Ialongo T, Piano C, Pompili M, Mascianà R, Siciliani L, Sabatelli M, Bentivoglio AR. Botulinum toxin A versus B in sialorrhea: a prospective, randomized, double-blind, crossover pilot study in patients with amyotrophic lateral sclerosis or Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(2):313-319.
doi.org/10.1002/mds.23473
24. Porta M, Gamba M, Bertacchi G, Vaj P. Treatment of sialorrhea with ultrasound guided botulinum toxin type A injection in patients with neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(4):538-540.
doi.org/10.1136/jnnp.70.4.538
25. Naumann M, Dressler D, Hallett M, Jankovic J, Schiavo G, Segal KR, Truong D. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of secretory disorders. *Toxicon.* 2013;1(67):141-152.
doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.10.020
26. Lipp A, Trottenberg T, Schink T, Kupsch A, Arnold G. A randomized trial of botulinum toxin A for treatment of drooling. *Neurology.* 2003;61:1279-1281.
doi.org/10.1212/wnl.61.9.1279
27. Mancini F, Zangaglia R, Cristina S, Sommaruga MG, Martignoni E, Nappi G, Pacchetti C. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism. *Mov Disord.* 2003;18(6):685-688.
doi.org/10.1002/mds.10420
28. Turk-Gonzales M, Odderson IR. Quantitative reduction of saliva production with botulinum toxin type B injection into the salivary glands. *Neurorehabil Neural Repair.* 2005;19(1):58-61.
doi.org/10.1177/1545968304273201
29. Park H-W, Lee W-Y, Park G-Y, Kwon DR, Lee ZI, Cho YW, Ahn SH, Lee DK. Salivagram After Gland Injection of Botulinum Neurotoxin A in Patients With Cerebral Infarction and Cerebral Palsy. *Physical Medicine and Rehabilitation.* 2012;4:312-316.
doi.org/10.1016/j.pmrj.2011.12.008
30. Petracca M, Guidubaldi A, Ricciardi L, Ialongo T, Del Grande A, Mulas D, Di Stasio E, Bentivoglio AR. Botulinum Toxin A and B in sialorrhea: Long-term data and literature overview. *Toxicon.* 2015;1:107(A):129-140.
doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.08.014
31. Winterholler MG, Erbguth FJ, Wolf S, Kat S. Botulinum toxin for the treatment of sialorrhoea in ALS: serious side effects of a transductal approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(3):417-418.
doi.org/10.1136/jnnp.70.3.417
32. Suskind DL, Tilton A. Clinical study of botulinum-A toxin in the treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy. *Laryngoscope.* 2002;112(1):73-81.
doi.org/10.1097/00005537-200201000-00014
33. Jeung IS, Lee S, Kim HS, Yeo CK. Effect of botulinum toxin A injection into the salivary glands for sialorrhea in children with neurologic disorders. *Ann Rehabil Med.* 2012;36(3):340-346.
doi.org/10.5535/arm.2012.36.3.340
34. Bhatia KP, Munchau A, Brown P. Botulinum toxin is a useful treatment in excessive drooling in saliva. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67(5):697.
doi.org/10.1136/jnnp.67.5.697
35. Lagalla G, Millevolte M, Capecci M, Provinciali L, Ceravolo MG. Botulinum toxin type A for drooling in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2006;21(5):704-707.
doi.org/10.1002/mds.20793
36. Reid SM, Johnstone BR, Westbury C, Rawicki B, Reddihough DS. Randomized trial of botulinum toxin injections into the salivary glands to reduce drooling in children with neurological disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(2):123-128.
doi.org/10.1111/j.0012-1622.2008.02010.x
37. Lagalla G, Millevolte M, Capecci M, Provinciali L, Ceravolo MG. Longlasting benefits of botulinum toxin type B in Parkinson's disease-related drooling. *J Neurol.* 2009;256(4):563-567.
doi.org/10.1007/s00415-009-0085-1
38. Erasmus CE, Van Hulst K, Van Den Hoogen FJ, Van Limbeek J, Roelvelde N, Veerman EC, Rotteveel JJ, Jongerius PH. Thickened saliva after effective management of drooling with botulinum toxin A. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(6):114-118.
doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03601.x
39. Khan WU, Campisi P, Nadarajah S, Shakur YA, Khan N, Semenuk D, McCann C, Roske L, McConney-Ellis S, Joseph M, Parra D, Amaral J, John P, Temple M, Connolly B. Botulinum toxin A for treatment of sialorrhea in children. An effective, minimally invasive approach. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137(4):339-344.
doi.org/10.1001/archoto.2010.240
40. Tiigimae-Saar J, Leibur E, Kolk A, Talvik I, Tamme T. Use of botulinum neurotoxin A in uncontrolled salivation in children with cerebral palsy: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(12):1540-1545.
doi.org/10.1016/j.ijom.2012.09.015
41. Chan KH, Liang C, Wilson P, Higgins D, Allen GC. Long-term safety and efficacy data on botulinum toxin type A: an injection for sialorrhea. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139(2):134-138.
doi.org/10.1001/jamaoto.2013.1328
42. Basciani M, Di Rienzo F, Fontana A, Copetti M, Pellegrini F, Intiso D. Botulinum toxin type B for sialorrhoea in children with cerebral palsy: a randomized trial comparing three doses. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2011;53(6):559-564.
doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03952
43. Sriskandan N, Moody A, Howlett DC. Ultrasound-guided submandibular gland injection of botulinum toxin for hypersalivation in cerebral palsy. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2010;48(1):58-60.
doi.org/10.1016/j.bjoms.2009.03.005
44. Ellies M, Laskawi R, Rohrbach-Volland S, Arglebe C. Up-to-date report of botulinum toxin therapy in patients with drooling caused by different etiologies. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:454-457.
doi.org/10.1053/joms.2003.50086
45. Ko SH, Shin YB, Min JH, Shin MJ, Chang JH, Shin YI, Ko HY. Botulinum toxin in the treatment of drooling in tetraplegic patients with brain injury. *Ann Rehabil Med.* 2013;37(6):796-803.
doi.org/10.5535/arm.2013.37.6.796
46. Terré R, Panadés A, Mearin F. Botulinum toxin treatment for oropharyngeal dysphagia in patients with stroke. *Neurogastroenterology & Motility.* 2013;25:11:896-702.
doi.org/10.1111/nmo.12213
47. Mazlan M, Rajasegaran S, Engkasan JP, Nawawi O, Goh KJ, Freddy SJ. A Double-Blind Randomized Controlled Trial Investigating the Most Efficacious Dose of Botulinum Toxin-A for Sialorrhea Treatment in Asian Adults with Neurological Diseases Toxins. 2015;7:3758-3770.
doi.org/10.3390/toxins7093758