



Универзитет „Св.КИРИЛ и МЕТОДИЈ“ – Скопје

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Д-р. Терзиева Оливера

**ТРЕТМАН НА ЖАРЕЧКИОТ ОРАЛЕН СИНДРОМ  
СО ТОПИКАЛНА УПОТРЕБА НА КЛОНАЗЕПАМ**

- МАГИСТЕРСКИ ТРУД -

Ментор:

ПРОФ. ДР. КИРО ИВАНОВСКИ



Скопје, 2016



Универзитет „Св.КИРИЛ и МЕТОДИЈ” – Скопје

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Д-р. Терзиева Оливера

**ТРЕТМАН НА ЖАРЕЧКИОТ ОРАЛЕН СИНДРОМ  
СО ТОПИКАЛНА УПОТРЕБА НА КЛОНАЗЕПАМ**

- МАГИСТЕРСКИ ТРУД-

Ментор:

ПРОФ. ДР. КИРО ИВАНОВСКИ



Скопје, 2016



University „St.CYRIL and METHODIUS”- Skopje

FACULTY OF DENTAL MEDICINE

D-r. Terzieva Olivera

**TREATMENT OF BURNING MOUTH SYNDROM  
WITH LOCAL USEMENT OF CLONAZEPAM**

-MASTER THESIS -

Menthor:

PROF. DR. KIRO IVANOVSKI



Skopje, 2016

## СОДРЖИНА:

Абстракт.....	1
Abstract.....	4
Вовед.....	7
Преглед на литература.....	11
Мотив.....	23
Цели на трудот.....	24
Материјал и методи за работа.....	25
Резултати.....	29
Дискусија.....	46
Заклучок.....	58
Користена литература.....	60

## ТРЕТМАН НА ЖАРЕЧКИОТ ОРАЛЕН СИНДРОМ СО ТОПИКАЛНА УПОТРЕБА НА КЛОНАЗЕПАМ

### Апстракт

---

Жаречкиот Орален Синдром (ЖОС) или Burning Mouth Syndrome (BMS), е дефиниран како хронична орална болна сензација, која се карактеризира со локализирана или генерализирана орална жаречка сензација.

Болката е кардинален симптом на жаречкиот орален синдром. Се опишува како пролонгирана жаречка сензација, која е со сличен интензитет како и забоболката, но сепак различна според квалитетот. Пациентите кои го имаат овој синдром се жалат на жарење, а за оралната лигавица наведуваат како да е “изгорена од оган”.

Постојат два вида на ЖОС, примарен или идиопатски, со непозната етиологија, и секундарен, како последица на дејството на локални и системски фактори.

Целта на ова наше испитување беше да ги утврдиме ефектите на клоназепамот, лек од групата на бензодиазепини, при негова локална, топикална употреба во терапија на ЖОС.

За реализација на поставената цел во испитувањето беа вклучени 60 испитаници од двата пола, со изразени симптоми на примарниот Жаречки Орален Синдром, без етиологија поврзана со системски заболувања, на возраст од 35 до 66 години.

Примерокот на испитаници беше поделен во две групи.

Првата група, испитуваната, ја сочинуваа 30 пациенти кои беа третирани со локална употреба на tbl. Klonil (Clonazepam) од 0.5 mg во времетраење од три минути, четири пати на ден, во период од три месеци.

Втората или контролна група, ја сочинуваа исто така 30 пациенти со изразена орална жаречка сензација, кои ги третиравме со локална употреба на таблети од Е-витаминот (плацебо) од 100  $\mu$ г, исто така во времетраење од три минути, четири пати на ден, во период од три месеци.

За регистрирање на намалување на болните сензации, користевме прашалник, 11 степен скала, препорачана од Интернационалната асоцијација за проучување на болката. Болката ја проценуваат пациентите, пред започнување на третманот, еден месец по третман и три месеци по третманот.

За определување на степенот на ксеростомија го користевме прашалникот, препорачан од *Carda*. Определувањето на степенот на изразеност на ксеростомијата беше спроведено пред третманот, еден месец и три месеци по третманот.

Како резултат на присутната ксеростомија, се пројавуваат и аберации во вкусовата перцепција. Самата ксеростомија ја спречува солубилизацијата и транспортот на вкусовите стимуланти до нервните завршетоци, со што доаѓа до пореметување на вкусот и пројавување на метален вкус во устата.

За определување на степенот на пореметување на вкусот се користи индексот на динамика, пред почетокот на третманот, еден и три месеци по третман.

Овие испитувања во целост беа правени на Клиниката за болести на устата и пародонтот при Универзитетскиот Стоматолошки Клинички Центар „Св. Пантелејмон“ во Скопје.

Резултатите покажаа дека кај пациентите кај кои беше спроведен третман со клоназепам, во времетраење од еден, односно три месеци има значајно намалување на симптомите на Жаречкиот Орален Синдром и состојбата е подобрена или многу подобрена кај најголемиот број од нив.

Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности (3.1 и 7.5) на описот на болката 3 месеци по третманот помеѓу испитуваната и контролната група, според Mann-Whitney U-тест е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.000001$ ).

Кај пациентите третирани со клоназепам регистриравме постојано опаѓање на степенот на ксеростомија во трите испитувани периоди, за разлика од пациентите кои беа третирани со витамин Е, каде што по првиот месец регистриравме динамика на опаѓање на ксеростомијата а по два и по три месеци регистриравме динамика на раст на ксеростомијата.

Според оценката на пациентите од ИГ кај 33.3% состојбата од почетокот до крајот на студијата ја оценуваат како многу подобрена, а кај ниту еден пациент од КГ.

Помеѓу времетраењето на ЖОС и крајната состојба на пациентите од ИГ се регистрира јака позитивна статистички сигнификантна корелација ( $r=0.8406$ ), додека пак кај пациентите од КГ се регистрира умерена позитивна статистички несигнификантна корелација ( $r=0.3443$ )

За разлика од тоа, во испитувањето не регистриравме значајна поврзаност помеѓу возраста на пациентите и намалувањето на симптомите.

Врз основа на добиените резултати можеме да заклучиме дека локално употребениот клоназепам значително ги редуцира симптомите на ЖОС, па токму поради тоа го препорачуваме кај пациенти кои имаат подолга историја на овој синдром.

Третманот на Жаречкиот Орален Синдром треба да се насочи кон две терапевски опции, едната е локално третирање на симптомите, а другата е базична психотерапија (индивидуално прилагодена за секој пациент), која може да се спроведува во стоматолошка ординација.

**Клучни зборови:** *жаречки орален синдром, клоназепам, burning mouth syndrome*

## TREATMENT OF BURNING MOUTH SYNDROME WITH LOCAL USEMENT OF CLONAZEPAM

### Abstract

---

Burning Mouth Syndrome (BMS) is defined like chronic (recurrent) pain sensation that is characterized with located or widespread burning sensations.

Pain is the cardinal symptom of BMS. It is described like prolonged burning sensation, which is with similar intensity as the tooth ache, but yet different in quality. Patients who have this syndrome complain of ignition and they feel the oral mucosa like it been "burnt by fire".

There are two types of BMS, primary or idiopathic with unknown etiology, and secondary, as a result of local and systemic etiological factors.

The purpose of this study is to determine the effects of clonazepam on reducing symptoms in BMS with anxiety backup.

To realise this goal, the examination included 60 subjects, with primary Burning Mouth Syndrome, of both sexes, aged 35-66 years old.

The sample of respondents was divided into two groups.

The first group, the examined one, included 30 patients who were treated with the topical use of tbl. Aklonil (Clonazepam) of 0.5 mg for a period of three minutes, four times a day, for three months.

The second (control) group included 30 patients also expressed by oral burning sensations, which were treated with topical use of E-vitamin tablets of 100 µgr (placebo effect) also a period of three minutes, four times a day, for three months.

For registering a decrease of painful sensations, we used a questionnaire, 11 degrees scale recommended by the International Association for the study of pain. Pain evaluate the patients, before starting treatment, one month after treatment and three months after the treatment.



For registering the degree of xerostomia we used questionnaire recommended by *Carda*. Determining the level of expression of xerostomia was conducted before the treatment, one month and three months after the treatment.

As a result of persistent xerostomia, are emerging and aberrations in the gustatory perception. Xerostomia stops the solubolusation and transportation of the taste stimulus to the nerve endings, which comes disturbed expression of taste and metallic taste in the mouth.

For determining the degree of disorder of flavor sensations in the mouth, we used the index of performance, before the treatment, one and three months after the treatment.

These trials were completely done at the Clinic for diseases of the mouth and periodontal at the University Dental Clinical Center „St. Pantelejmon” in Skopje.

Results showed that the patients who were treated with clonazepam, for a period of one or three months, have a significant reduction in symptoms of Burning Mouth Syndrome and the situation is much more better or better in most of the patients. Instead of them, the patients treated with vitamin E, in most of the cases have no changes in the situation after the treatment.

The difference registered between the average values (3.1 and 7.5) of the description of pain three months after treatment among the test and control group according to Mann-Whitney U-test was statistically significant for  $p < 0.05$  ( $p = 0.000001$ ).

In the patients treated with clonazepam we registered steadily declining level of xerostomia in the three periods of study, opposite of the patients who were treated with vitamin E, which after the first month we registered dynamics of declining of xerostomia and after two and three months we registered growth dynamics of xerostomia. According to the results of the patients in experimental group in 33.3% we registered that the situation is much improved from the beginning to the end of the study, and no registered patients with improved situation from the control group.

Between the duration of BMS and the final status of patients from the experimental group, we registered strong positive statistically significant correlation

( $r=0.8406$ ), whereas in patients from the control group we registered moderate positive statistically insignificant correlation ( $r=0.3443$ ). In contrast, we did not registered significant association between the age of patients and reducing symptoms.

Based on the results we got, we can conclude that local use of clonazepam significantly reduces the symptoms of BMS. That's why we recommend the clonazepam for patients who have a longer history of this syndrome. The treatment of BMS should be focused on two therapeutic options, one is local treatment of symptoms and the another one is the basic psychotherapy (individualized for each patient), which can be implemented in a dental office.

**Key words:** *burning mouth syndrome, clonazepam*

## ВОВЕД:

---

Burning Mouth Syndrom (BMS), или како што најсоодветно би го превеле на македонски, Жаречкиот Орален Синдом (ЖОС) е дефиниран како хронична болна состојба, која се карактеризира со локализирана или генерализирана орална жаречка сензација.<sup>1</sup>

Се јавува, пред се, кај средновеќни луѓе, особено жени, во постменопаузалниот период. ЖОС се карактеризира со интензивна горечка и жаречка сензација, пецкање и боцкање, главно локализирана на јазикот и усните, но може да бидат зафатени и останатите делови од оралната мукоза, кои се проследени со сензорни дисфункции, како што е сувост на устата (ксеростомија), а како резултат на присутната ксеростомија, се пројавуваат и аберации во вкусовата перцепција. Самата ксеростомија ја спречува солубилизацијата и транспортот на вкусовите стимуланси до нервните завршегоци, со што доаѓа до пореметување на вкусот и пројавување на метален вкус во устата.<sup>2</sup>

Бројни синоними се користат за да ја опишат оваа болна сензација, како што се стоматопироза, глосопироза, глосодинија, стоматодинија.<sup>3</sup>

Според *Интернационалната асоцијација за проучување на болката*, оваа жаречка сензација трае најмалку четири до шест месеци.<sup>4</sup>

Појава на слична клиничка слика имаме и како последица на дејството на некои локални фактори, внесени однадвор, како што се лута храна, префорсирано пушење, топла храна, која што симптоматологија исчезнува со отстранување на причината одговорна за нивна појава односно етиолошкиот фактор. Под влијание на различни антисептични средства кои што делуваат така што ја дехидрираат или оштетуваат оралната мукоза, може да дојде до појава на иста симптоматологија како и кај ЖОС.<sup>5</sup>

Етиологијата на ЖОС е комплексна и мултифакториелна. Многу често имаме поклопување на повеќе етиолошки фактори кај една личност, па сето тоа

влијае на зголемување на изразеноста на промените на оралната слузница, кои пак може да се забележат, но понекогаш остануваат и незабележани од страна на набљудувачот.

Бројните фактори кои може да предизвикаат ЖОС се поделени во три основни групи: 1) локални, 2) системски и 3) психолошки.

1. Во групата на локални фактори спаѓаат:

- Неадекватно налегнување на протезата на оралната лигавица, микротраума и појава на болна жаречка сензација
- Парафункционални движења на јазикот, бруксизам
- Алергиска реакција како резултат на присуството на поголемо количество мономери во протезите, аскорбинска киселина, никотинска киселина итн.
- Орални инфекции предизвикани од бактериски микроорганизми како што се *Clebsiella*, *Enterobacter*, *S.Aureus*, *Helicobacter pylori* и како последица на присуство на *candidomycosis oris*.
- Ксеростомијата е еден од поважните етиолошки фактори, застапена кај 34-39% од пациентите, а според Grushka и нејзините соработници застапена е и до 60%
- Составот на плунката, особено присуството на протеини со мала молекуларна тежина, зголемено ниво на алкалии, имуноглобулини, лизозоми, амилаза, игра голема улога во етиологијата на овој синдром
- Галванизам
- Зголемена осетливост на дегустаторните папили на јазикот, особено кај женската популација

2. Во групата на системски етиолошки фактори, причинители на ЖОС, спаѓаат:

- Недостаток на витамините B1 и B12, недостаток на серумско железо, анемија, ниски серумски нивоа на цинк

- Хормонален дисбаланс во организмот, како што се намалено ниво на естроген во плазмата, дијабетес мелитус, дисфункција на тироидната жлезда (хипотироидизам), имунолошки заболувања
- Употреба на антихолинергични лекови кои предизвикуваат ксеростомија и болни сензации
- Долготраен антибиотски третман особено кај протетски збринети пациенти
- Употреба на лекови како што се антихистаминици, невролептици, бензодиазепини, антихипертензивни

3. Третата група на фактори кои доведуваат до појава на ЖОС се психолошките. Во оваа група спаѓаат анксиозноста, депресијата, канцерофобијата, ниското ниво на социјализација, мускулната тензија, преголемата грижа за здравјето, тагата.<sup>3,4,5</sup>

Врз основа на етиолошките фактори, причинители на ЖОС, *Lopez*<sup>6</sup> истиот го класифицира во три основни типови:

- ТИП 1: Овој тип на ЖОС се карактеризира со тоа што пациентите наутро се будат без болка, која прогредира во текот на денот. Застапена е кај 35% од пациентите. Се смета дека е резултат на системски пореметувања кај пациентите, како на пример малнутрицијата
- ТИП 2: Болката е константна. Предизвикува несоница. Застапена е кај 55% од пациентите. Последица е на психолошки нарушувања.
- ТИП 3: Болката е интермитентна, со атипична локализација, Застапена е кај 10% од пациентите. Последица е на контакт со одредени алергени.

Можеби, најсоодветна класификација на ЖОС, која и ние ќе ја користиме во оваа студија а се користи од поголем број на автори<sup>5</sup> е следната:

1. Примарен(или)идиопатски(или) есенцијален ЖОС, при што никакви системски или локални етиолошки фактори не се присутни, туку синдромот се поврзува со неуропатолошки причини.
2. Секундарен ЖОС, при што заболувањето се поврзува со определени системски или локални етиолошки фактори.

Со оглед на горенаведената етиологија на ЖОС, нема универзален третман за ова заболување. Тргувајќи од фактот дека најчесто се јавува кај жени во постменопаузалниот период, кои имаат силно нагласени симптоми на анксиозност и депресија, третманот се спроведува со анксиолитици, антидепресиви, хипноза или психотерапија.<sup>7</sup>

## ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА

---

ЖОС, како што наведовме претходно, е заболување со мултифакториелна етиологија, па многу е тешко истото да биде ставено под контрола.

Главна цел во третманот на ова заболување е да бидат ставени под контрола факторите кои се поврзани со него и на тој начин да се доведе до намалување на симптомите кои се опишани од пациентите.

Првите известувања за глосопирозата и стоматопирозата, синоними за ЖОС, во стручната литература постојат од многу оддамна, уште од XVII век. Овој проблем бил актуелен и голем предизвик за многу автори.

Истражување за најчестите етиолошки фактори, предизвикувачи на оваа орална жаречка сензација, е спроведено од страна на *Георгиева*<sup>8</sup>, на Клиниката за орална патологија со пародонтологија, при Стоматолошкиот факултет во Скопје, при што, самото истражување било спроведено во две фази.

Во првата фаза, биле спроведени клинички испитувања кои опфаќале земање на анамнестички податоци за присутни системски заболувања и проследување на локалниот орален наод.

Во втората фаза биле извршувани дополнителни параклинички испитувања кои биле спроведувани во лабораториите во склоп на Медицинскиот факултет во Скопје.

Врз основа на добиените резултати, утврдено е дека глосопирозата и стоматопирозата во најголем број се израз на некое системско заболување, а локалните фактори се јавувале во улога на фаворизирачки фактори. Така утврдено е дека од општите заболувања најзастапени се хипохромната анемија (52%), гастроинтестиналните заболувања (42%) и психонеурозите (16%). Резултатите кои биле добиени од микробиолошките претраги, потврдиле присуство на микроорганизми во 52% од случаите, од кои најзастапена била *Candida albicans* со 88.5%, со што било утврдено дека земањето брис е неопходен императив за поставување на дијагноза за оваа орална манифестација.<sup>8</sup>

Клучен чекор за соодветен третман на оваа жаречка сензација е поставувањето на точна дијагноза, односно да се утврди дали станува збор за примарен или секундарен орален жаречки синдром.

Целта на терапијата на секундарниот ЖОС е насочена кон лекување на каузалните локални или системски фактори како и третман со лекови од групата на АКЕ инхибитори. Обично овој метод на третман дава добри резултати.

*Георгиева*,<sup>9</sup> го продолжува својот интерес кон овие орални жаречки сензации, и се насочува кон утврдување на начинот на кој хипохромната анемија, како еден од најзастапените етиолошки фактори на секундарниот ЖОС, ја предизвикува оваа орална манифестација.

За реализација на поставената цел биле проследени 30 пациенти со хипохромна анемија и глосопироза кои ја сочинувале испитуваната група. Во контролната група биле вклучени 30 испитаници со глосопироза без хипохромна анемија. Биле правени клинички испитувања за одредување на серумски, саливарни и вредности во хемолизат на еритроцити на оксидоредукциски ензими LDH, GLDH и G-6-PDH, како и преку цитолошка анализа на јазичниот епител да се објективизираат евентуалните биохемиски случувања на ниво на орална лигавица настанати како резултат на недостаток на железо како значаен дел од функцијата и активноста на посочените ензими.

Добиените резултати укажале дека кај пациентите со хипохромна анемија и глосопироза покрај субјективните тегоби, во голем процент биле застапени и објективни промени на дорзумот на јазикот (атрофични промени и метаболна избразденост).

Исто така била утврдена зголемена серумска и саливарна активност на LDH и GLDH и зголемена активност на G-6-PDH во хемолизат на еритроцити кај пациентите од испитуваната група, што се претпоставува дека е резултат на намалената транспортна моќ на хемоглобинот и хипоксијата, резултат на феродефицитот.

Кај овие пациенти утврдено е и присуство на цитолошки промени во јазичниот епител. Покрај тоа што е утврдена нарушена кератинизација и присуство на дегенеративни епителни клетки, констатирана е редукција на



дебелината на јазичниот епител, појава на акантоза и митотична активност, за што се смета дека причина е нарушената оксигенација на ниво на оралната лигавица, како и на нарушените биохемиски и метаболни процеси во организмот условени од хипохромната анемија.

Во третман на оваа жаречка орална сензација, последица на хипохромната анемија, може да се вклучи локална биостимулирачка ласерска терапија, која има позитивно дејство во регулирање на нарушената кератинизација на јазичниот епител, стимулирање на митотичната активност, подобрување на оксигенацијата, а со тоа подобрување на регенераторните и репараторните процеси.<sup>9</sup>

Третманот на примарниот жаречки орален синдром е доста потежок и покомплициран, неостварлив и покрај употребата на голем број различни медикаменти. Променливиот одговор на медицинската терапија, најверојатно се должи на мултифакториелната патофизиологија на идиопатскиот ЖОС, вклучувајќи неповратни процеси.<sup>10</sup>

Идиопатскиот, примарен, ЖОС може да е во корелација со некои парафункционални навики, како што се бруксизамот, стегањето на забите, потиснување на јазикот. Најчесто бруксизамот и стегањето на забите се последица на зголемена анксиозност, што е една од причините за појава на овој тип на ЖОС. Примарниот орален жаречки синдром е со психогена етиологија, а бруксизмот и стегањето на забите се последици кои истиот етиолошки фактор го докажуваат.<sup>11</sup>

Најчесто користени лекови во третман на ЖОС, каде што за етиологија се претпоставува дека е психогена, се антидепресивите, антипсихотиците, антиепилептиците и аналгетиците.

Со цел да се утврди кој метод на третман најдобро ќе делува во намалување или целосно отстранување на болните, жаречки сензации на примариот ЖОС, бројни автори правеле истражувања со различни методи и медикаменти.

Постојат истражувања при што во третман на ЖОС се употребува *капсаицино*т кој се добива како секундарен метаболит од мали лути пиперчиња. Има аналгетски ефект врз еферентните нервни влакна и на тој начин ја намалува невропатската болка.

Има испитувања во кои системски се употребува капсаициног (0.25%, три пати дневно, триесет дена). Но, исфрлен е од употреба во третман на ЖОС поради тоа што нема значајно намалување на болката во однос на главната и контролната група на пациенти и најчесто доведува само до влошување на клиничката слика на заболувањето, а воедно како што наведуваат и *Petruzzi*<sup>12</sup> и соработниците, после континуирана четиринеделна негова употреба има штетно дејство врз желудникот.

Постојат истражувања во кои капсаициног се употребува топикално. Но, со понатамошни испитувања утврдено е дека неговата локална употреба само ја влошува веќе постоечката жаречка сензација, па е исфрлен од употреба.<sup>13</sup>

Во неконтролирана студија, со употреба на *пароксетин*, трицикличен антидепресив, во терапија на ЖОС, во времетраење од 12 недели, во доза од 20 мг на ден, утврдено е дека кај 80% од нив дошло до намалување на симптомите, со мал процент на несакани ефекти, со што се утврдило дека пароксетинот може да се користи во терапија на ова заболување.<sup>12,13</sup>

Во истражување од *Yamazaki*<sup>14</sup> и соработниците, со употреба на селективни инхибитори на превземање на серотонин, *пароксетин*, кај 80% од пациентите имало целосно губење на болката, меѓу кои кај 36% од нив имало повторна ремисија на симптомите 12 недели по третманот.<sup>14</sup>

Профилактичка употреба на *домперидон*, антагонист на допамин 2 и допамин 3 рецепторите, за гадење, кај селектирани пациенти, покажале позитивен ефект во намалување на симптомите. Постојат и компаративни истражувања, на три групи на пациенти, секоја група посебно третирана, една со *пароксетин* (20 мг на ден), друга со *серталине* (50 мг на ден) и третата со атипичен антипсихотик *амисулпирид* (50 мг дневно), при што покажале подобрување на состојбата кај 70 % од пациентите, после осум неделен третман, кај секоја од трите групи.<sup>15</sup>

Постојат испитувања правени од страна на група испитувачи од Шпанија, кои укажале на комплетна ремисија на симптомите кај пациентки од женски пол, после осум неделен третман со *амисулпирид*, а ефектот траел 24 недели после континуирана администрација на истиот.<sup>16</sup>

Од трицикличните антидепресиви ,во терапија на ЖОС, постојат истражувања и со *серталине*, во концентрација од 50 мг на ден, во времетраење од околу осум недели, а видливи резултати имало уште после првата недела од неговата употреба.<sup>12</sup>

*Ueda*<sup>17</sup> во терапија на ЖОС го користел *оланзапинот* кој покажал ефекти на редуција на симптомите кај двајца пациенти кои страдале од овој синдром. Оланзапинот претставува антидепресив кој делува како антагонист на допамин, норепинефрин и серотонин рецепторите. Но, за да се докаже во целост корисноста од употреба на оланзапинот во терапија на ЖОС, неопходни се контролни студии.<sup>17</sup>

Истражувања постојат и со четирицикличниот антидепресив *тразодон*, со што е утврдено значајно намалување на болката кај пациентите кои биле третирани со овој антидепресив, во однос на контролната, плацебо група. Третманот траел осум недели, при што се ординирале 200 мг дневно тразодон кај главната група на пациенти, па кај нив има и значајно намалување на болката. Но, кај одредени пациенти лекот предизвикал вртоглавица па затоа и е исфрлен од употреба.<sup>18</sup>

*Алфа-липоичната киселина* е моќен невропротектор кој го превенира оштетувањето на нервните клетки од слободни радикали, ги регенерира останатите антиоксиданти како што се витамините Ц и Е, го зголемува нивото на интрацелуларен глутатион. Благодарейќи на овие антиоксидантни особини на алфа-липоичната киселина, таа значајно ги редуцира и симптомите кај ЖОС. Постои истражување во кое кај 97% од пациентите третирани со алфа-липоична киселина (200 mg ,три пати на ден) во период од два месеци, утврдено е значајно подобрување на симптоматологијата. Ова подобрување на состојбата е застапено кај 70% од пациентите во текот на едногодишен третман.

Во друга студија, направена е комбинација од психотерапија (едно часовна сесија неделно во период од два месеци) и алфа-липоична киселина (600 mg/ден во период од два месеци), со што е утврден значајно поголем бенефит и

подобрување на состојбата, во однос на употреба на психотерапијата или алфа-липоичната киселина одделно.<sup>19</sup>

Постојат студии кои покажуваат дека употребата на *габапентин*, сам (300 mg дневно) или во комбинација со *алфа-липоичната киселина* (600 mg дневно) ги редуцираат симптомите кај 50% односно 70 % од пациентите со ЖОС, во споредба со плацебо групата на пациенти.<sup>20</sup>

Во третман на оваа состојба, како опција може да се препорача и *маслото од лаванда*. Се препорачува негова локална употреба. Таа има разладувачки ефект, кој започнува уште од првата апликација. Се препорачува 40 ml масло од лаванда, кое се размачкува во оралната празнина. Вака употребената лаванда ја намалува болката и ја редуцира инфламацијата. Исто така, маслото од лаванда помага за смирување на нервите и редуцирање на стресот. Сепак, употребата на маслото од лаванда во третман на ЖОС се смета за средство за моментално ублажување на симптомите на синдромот, но не и излекување на истиот.<sup>21</sup>

*Психијатриски интервенции* исто така ветуваат многу во лекување на пациентите со ЖОС. Постојат истражувања во кои кај пациентите со неделно едно-часовна сесија од когнитивна бихевиорална терапија, во времетраење од 12-15 недели дошло до значајно намалување на симптомите на ЖОС кај третираните пациенти, во споредба со пациентите од плацебо, контролната група. Кај 27% од третираните пациенти дошло до целосен губиток на симптомите на ЖОС, во времетраење од шест месеци.<sup>22</sup>

Групна психотерапија, еднаш неделно, во тек на три последователни месеци, довеле до подобрување на симптомите кај 70% од третираните пациенти.<sup>23</sup>

*Feriano* и соработниците<sup>24</sup> забележале статистички значајно подобрување на симптомите со когнитивна психотерапија (40%), алфа-липоична киселина (81%), а и со комбинација на двете (90%), во споредба со плацебо контролната група на пациенти со ЖОС (13%).

Голем број на автори и истражувачи го вклучиле *клоназепамот* во третман на ЖОС. Клоназепамот е лек од групата на бензодиазепини кој има антиконвулзивно, анксиолитичко, мускулно-релаксантно, амнестичко, седативно и хипнотичко дејство и воглавно се покажал како добар медикамент во третман на ЖОС, во намалување на болната сензација кај пациентите, особено кога етиологијата на синдромот е психогена.

*Berdahl* и соработниците,<sup>25</sup> кај пациенти кај кои е утврдено дека стресот е главниот етиолошки фактор на ЖОС, вовел терапија со локална употреба на клоназепам, во времетраење од 12 до 15 недели, 0.5-1 мг три пати на ден. По спроведената терапија од шест месеци, утврдено е дека доаѓа до намалување на интензитетот на болка.

Постојат истражувања и со системска употреба на клоназепам, во концентрација од 0.25 мг па се до 3 мг дневно, но топикалната употреба на клоназепанот дава подобри резултати. Со тоа докажале дека употребата на лекови од групата на бензодиазепини, кои делуваат како ГАБА рецептор агонисти и вршат инхибиција на ЦНС имаат смирувачки ефект врз болната жаречка сензација.<sup>12,13</sup>

*Австралскиот Стоматолошки факултет*<sup>26</sup> правел истражувања за третман на ЖОС со употреба на антиконвулзивна терапија, клоназепам, полека растопувајќи ги таблетите во оралната празнина. Истражувањето се вршело во периодот од јануари 2006 до јуни 2009. Пациентите биле третирани со 0.5 мг клоназепам, три пати на ден. Пациентот ја растопувал таблетата орално пред да ја голтне, а овој третман траел шест месеци, за кој период тие биле постојано следени. Промената на болната орална сензација се одредувала според нумеричка скала со 11 нивоа. Биле испитани 36 пациенти (27 жени и 9 мажи). Кај 80% од испитуваните пациенти е утврдено намалување на болната сензација за 50% после третманот со клоназепам. Кај еден пациент немало никако подобрување на состојбата, а додека кај една третина од пациентите дошло до целосно повлекување на болната сензација. Со ова испитување уште еднаш бил докажан ефектот на клоназепамот во терапија на ЖОС.<sup>26</sup>

Следна студија, за дејството на клоназепамот во третман на ЖОС, спроведен во приватни *стоматолошки ординации во Брибон и Сиднеј, Австралија*. Пациентите опфатени од оваа студија биле третирани со дози од клоназепам помеѓу 0.5 мг и 4 мг дневно.

Инструкциите кои им биле дадени на пациентите се состоеле во тоа да тие ја земаат својата дневна доза од клоназепам еднаш дневно после јадење, по што не требало да внесуваат храна или течност во времетраење од најмалку триесет минути. Сите пациенти го растопувале клоназепамот во оралната празнина пред да го проголтаат. Постепено се вршело покачување на дозата.

Се започнувало со растворање на таблета од 0.5 мг во оралната празнина во период од една недела, потоа се продолжувало со зголемување на дозата, двапати дневно, наутро и навечер, за третата недела веќе да се достигне доза од 1.5 мг поделена во три подеднакви делови.

Кај оние пациенти кај кои се појавиле несакани ефекти, дозата била намалена или терапијата целосно прекината. Во оваа студија биле вклучени 54 пациенти од кои 44 биле жени, а 10 мажи, на возраст од околу 50тина години. Резултатите кои притоа се добиени покажуваат дека кај шестмина од пациентите нема никаква промена на состојбата по третманот со клоназепам, кај деветмина има делумно подобрување на симптоматологијата, кај 21 од испитаниците имало значајно подобрување на состојбата, додека тројца од пациентите, после десетдневен третман прекинале со употребата на овој лек. И со оваа студија се докажува позитивниот ефект на клоназепамот во третман на ЖОС.<sup>27</sup>

Истражување од ист тип било правено и во *Хелсинки*, на биомедицински испитувања одобрени од *Медицинскиот факултет во Ерланген, Германија*. Во ова истражување биле вклучени 23 пациенти. Пред да се започне со истражувањето, биле исклучени лицата со ризик од употреба на клоназепам. Такви се пациентите со системски заболувања како што се оние со дијабетес мелитус, хепатитис, инфламација и хипофункција на црниот дроб, пациенти со СИДА, пациенти со дефицит на Б 12 витамин, астма, глауком, присутна орална кандидијаза, пациенти со орална алергиска реакција поради дентални материјали или пак употребени лекови, пациенти со Паркинсонова болест, деменција, мијастенија гравис, радијациона терапија, бременост, лактација,

алкохолизам. На пациентите им биле направени психолошки тестови со цел да се утврди нивната состојба. Бил употребен Зерсеновиот тест на расположението, кој се состоел од 27 прашања. Врз основа на овој тест била утврдена психолошката состојба на пациентите и со тоа се утврдувало дали тие лица ќе бидат вклучени во третманот со клоназепам или не. Во самиот третман биле вклучени 63 капсули на Rivotril (0.5 мг клоназепам) и 63 плацебо капсули на лактоза монохидрат. Капсулите од клоназепам биле внесени во третман кај 10 пациенти, пет мажи и пет жени, на возраст од 49-89 години. Плацебо капсулите од лактоза монохидрат биле употребени во третман на десет пациенти, двајца мажи и осум жени, на возраст од 49-78 години. Пациентите биле советувани да ја земаат капсулата на празен stomak со 200 мл вода. Тие земале по една капсула од 0.5 мг клоназепам или кај оние од контролната група, по една капсула лактоза монохидрат дневно. Терапијата траела девет недели. Во текот на целата терапија пациентите морале секојдневно да водат дневник во кој ќе запишуваат дали редовно ја примаат препишаната терапија. Резултатите добиени од ова испитување покажале дека клоназепамот има добар ефект во третманот на ЖОС, само доколку се употребува во помали дози. Во поголеми дози предизвикува појава на несакани ефекти. Исто така не се препорачува негова употреба подолг временски период, особено кај повозрасни индивидуи. Значи, употребата на клоназепамот доведува до значајно намалување на болката кај третираните пациенти, додека кај пациентите од контролната група немало никакви позитивни резултати. Во однос на влијанието на клоназепамот и лактоза монохидрат капсулите врз психолошката состојба на пациентите, врз нивната депресивна компонента, врз осетот за вкус, како и лачењето на плунка, има сигнификантна разлика помеѓу двете групи, испитуваната и контролната.<sup>28</sup>

Интересно истражување било направено и од страна на *Grushka*<sup>29</sup>, на CWRU школата по стоматологија. *Grushka* навела дека ЖОС е многу болна сензација која се карактеризира со слаба болка која започнува наутро, во текот на денот се зголемува до тој степен што го отежнува заспивањето навечер. Студијата на *Grushka* се состои од употреба на антиконвулзивот од групата на бензодиазепини, клоназепамот. Во истражувањето биле вклучени триесет пациенти кои страдале од ЖОС, во период од шест месеци се до дванаесет

години. Во групата од триесет пациенти кои биле испитувани, само еден бил 83 годишен старец, а останатите биле жени на возраст од 45-87 години. Пациентите започнувале со доза од 0.25 мг клоназепам, навечер пред спиење, секоја недела зголемувајќи ја дозата за 0.25 мг, се додека не се достигнала доза од 3 мг на ден. Пациентите постојано биле под лекарска контрола, особено во периодите на зголемување на дозата на клоназепамот, со цел избегнување на несаканите ефекти, како што е на пример поспаноста. На крајот од ова истражување било утврдено дека кај 43% од испитуваните пациенти дошло до намалување на симптомите на ЖОС и тие пациенти продолжиле со негова понатамошна употреба. Кај 27% од пациентите, клоназепамот имал ефект во подобрување на клиничката слика, но бил прекинат понатамошен третман поради појавата на несаканите ефекти, поспаноста. Кај 30% од испитаниците, клоназепамот не покажал никаков ефект. При преглед на добиените резултати, Grushka ја зема во предвид и возраста на испитуваните пациенти, па во однос на тој податок утврдува дека групата на пациенти кај кои има значајно намалување на болната сензација, а притоа нема појава на несакани ефекти, биле припадници на помладата популација. Исто така, пациентите кои пократко време боледувале од ЖОС покажале подобрување на состојбата со употреба на помала доза на клоназепам, во пократок временски интервал. Во глобала, кај 70% од испитаниците било утврдено намалување на болката кај жаречката орална сензација после третман со клоназепам, па затоа се смета дека тој претставува добар лек за оваа болна сензација. Grushka во врска со клоназепамот и неговото дејство врз ЖОС изјавува дека кога делува, тој делува драматично, болката едноставно исчезнува.<sup>29</sup>

Многу сличен метод на нашиот користеле *Gremeau-Richard* и соработниците<sup>30</sup> при што во нивното истражување испитаниците во уста растопувале еден милиграм на клоназепам или плацебо таблета во текот на 3 минути и задршка на растворениот медикамент на местото со најголема болка без да се голта плунката и потоа да се плукне.

Протоколот при ова истражување опфаќал повторување на постапката три пати дневно во текот на две недели. Кај нас со цел подобрување на состојбата терапискиот протокол изнесуваше три месеци.<sup>30</sup>



Правено е истражување во кое се вршело споредба на ефикасноста на третман на примарниот ЖОС со *клоназепам* и *акупунктура*. Во самото истражување биле вклучени четириесет и двајца пациенти со ЖОС ( 38 жени, 4 мажи) на возраст  $66.7 \pm 12.0$  години, кои биле поделени во две групи.

Со акупунктура биле третирани 20 испитаници во тек на четири недели, три пати неделно, секој третман во времетраење од час и половина. Дваесет и двајца од испитаниците биле третирани со *клоназепам* еднаш дневно (0.5мг наутро) во период од две недели, за после две недели да продолжи со две таблети (0.5 мг наутро и 0.5мг навечер) кои биле земани во наредните две недели.

Пред третманот и еден месец после третманот ,испитаниците пополнувале прашалници- Визуелна аналогна скала, Скала за депресија по Beck, Скала за проценка на невропатски симптоми и знаци, Скала на болка, 36 степена анкета за здравје и Монреал когнитивна проценка.

Резултатите кои биле добиени покажале дека и двата методи даваат одлични резултати во третман на ЖОС, особено оние резултати добиени од Монреал когнитивната проценка. Не постои значајна сигнификантна разлика помеѓу резултатите добиени од двете терапевтски постапки со што се заклучило дека и третманот со акупунктура и оној со *клоназепам* се подеднакво ефективни кај пациентите со примарен ЖОС.<sup>31</sup>

Компаративно истражување е правено и помеѓу *клоназепамот* и *диазепамот* во однос на ефикасноста во третман на ЖОС. Пациентите со примарен ЖОС биле третирани , една група испитаници со *клоназепам*, а останатите со *диазепам*. Испитаниците требало да пополнат прашалник во врска со намалување на симптомите при употреба на *клоназепам* односно *диазепам* во третманот.

Вкупно кај 71.4 % од пациентите третирани со *клоназепам* дошло до делумна или целосна резолуција на симптомите на ЖОС, додека кај 55.1% од пациентите третирани со *диазепам* покажале подобрување на состојбата во оралната празнина односно намалување на симптомите на ЖОС. Ова

истражување покажало дека и покрај тоа што двата лека спаѓаат во групата на бензодиазеини не покажале корелација во ефикасноста при третман на ЖОС.<sup>32</sup>

Во литературата која нам ни беше достапна не најдовме на податоци кои укажуваат дека во нашата држава се спроведувани истражувања поврзани со терапијата на примарниот (есенцијалниот) ЖОС.

Застапеноста на оваа патологија кај нашата популација, загрижувачката реакција на пациентите со овој синдром и потребата од определување на соодветен третман на состојбата, беа мотив за спроведување на оваа студија.

## **ЦЕЛИ НА ТРУДОТ:**

---

### **ГЛАВНА ЦЕЛ:**

Целта на овој труд е да се утврди ефектот на клоназепамот, лек од групата на бензодиазепини, при негова локална, топикална употреба во терапија на Жаречкиот Орален Синдром (ЖОС).

### **СПЕЦИФИЧНИ ЦЕЛИ:**

1. Да се утврди ефектот на клоназепамот во намалувањето на болните сензации присутни кај пациентите со ЖОС
2. Да се утврди ефектот на клоназепамот во подобрување на вкусовите перцепции, доколку се тие нарушени кај пациентите со ЖОС
3. Да се утврди ефектот на клоназепамот во намалување на ксеростомијата, доколку е таа присутна кај пациентите со ЖОС
4. Да се утврди дали постои поврзаност помеѓу времетраењето на ЖОС и брзината на намалување на симптомите, при третман со клоназепам
5. Да се утврди дали постои поврзаност помеѓу возраста на пациентите со ЖОС и брзината на намалување на симптомите, при третман со клоназепам
6. Да се утврди дали постои поврзаност помеѓу полот на пациентите со ЖОС и брзината на намалување на симптомите, при третман со клоназепам

## **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ ЗА РАБОТА:**

---

За реализација на поставената цел на Клиниката за болести на устата и пародонтот, се спроведе истражување во кое беа испитани 60 пациенти со изразени симптоми на жаречкиот орален синдром.

### **Критериуми за вклучување во истражувањето:**

Препорачливо беше испитаниците да бидат на возраст над 35 години, да имаат присутна жаречка болна сензација во период од најмалку три месеци.

### **Критериуми за исклучување од истражувањето:**

Од истражувањето беа исклучени пациентите кај кои се присутни етиолошки фактори кои се поврзуваат со Секундарниот Жаречки Орален синдром и пациентите кај кои е контраиндицирано ординирање на медикаменти од групата на бензодиазепини, и тоа:

- Присуство на системски заболувања и лекови кои предизвикуваат ЖОС: недостаток на витамини Б1 и Б12, недостаток на серумско железо, анемија, дијабетес мелитус, дисфункција на тироидната жлезда (хипотироидизам), имунолошки заболувања, употреба на антихистаминици, невролептици, антихипертензиви (оние од групата на ренин-ангиотензин антихипертензивите)
- Присуство на алергија на бензодиазепини вклучувајќи го клоназепамот
- Присуство на белодробни заболувања
- Присуство на мијастенија гравис
- Присуство на пореметувања во сонот
- Бременост и доење
- Отсуство на орална кандидомикотична инфекција

Кај сите селектирани пациенти беше спроведен прашалник, во кој се нотираа следните податоци:

- Генералии (име и презиме, возраст, пол)
- Медицинска анамнеза: системски заболувања, придавајќи акцент на заболувањата од интерес за вклучување или исклучување на пациентот од истражувањето
- Употреба на лекови
- Должина на симптоматологијата (болка, жарење, печење) ,изразена во месеци
- Присуство на сувост во устата. За испитувањето го користевме прашалникот препорачан од *Carda<sup>33</sup>*, пред започнување со третманот со клоназепам, еден месец и три месеци по третманот
- Регистрирање на намалување на симптоматологијата (болни, жаречки сензации), пред започнување со третманот со клоназепам, еден месец и три месеци по третманот
- Присуство на пореметување на вкусовите дразби, пред започнување со третманот со клоназепам , еден месец и три месеци по третманот
- Регистрирање на несакани ефекти од клоназепамот: замор, мускулна слабост, дремливост, сонливост

Пациентите кои беа вклучени во испитувањето беа поделени во две групи:

- **Испитувана група**, која ја сочинуваа 30 пациенти на кои им беше препорачана локална употреба на Аклонил (Клоназепам), 0.5 мг. Испитаниците ги советувавме да ја чуваат таблетата во уста три минути, без да ја голтаат плунката и со јазикот да ја разнесуваат истата по целата орална празнина. Првата доза од лекот пациентите ја земаа по утринското појавување на симптомите. Во текот на денот, земаа уште најмногу три пати по 0.5 мг клоназепам. Вкупната дневна доза не смееше да надмине 2 мг. Времетраење на терапијата беше три месеци.
- **Контролна група**, која ја сочинуваа 30 пациенти на кои ќе им беше препорачана локална употреба на таблети од Е-витамин (плацебо) 100

микрограми. И на овие испитаници им беше советувано таблетите да ги чуваат во уста, три минути, без да ја голтаат плунката и со јазикот да ја разнесуваат истата по целата орална празнина. Времетраење на терапијата беше три месеци.

На сите пациенти, и од испитуваната и од контролната група, им беше спроведен и прашалник -11 степена скала, препорачана од *Интернационалната асоцијација за проучување на болката*<sup>34</sup>, за регистрирање на степенот на намалување на симптомите. Пациентите одбележуваа на скалата, како најдобро ја опишуваат болката ,пред почетокот на третманот, еден и три месеци после третман.

**-прашалник кој пациентот го пополнува пред спроведениот третман-**

Да се заокружи бројката која најдобро ја опишува болката										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Без болка								најлоша можна болка		

**-прашалник кој пациентот го пополнува по спроведениот третман-**

Мојата состојба од почетокот на студијата па до сега е:
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Многу подобрена</li><li>2. Подобрена</li><li>3. Минимално подобрена</li><li>4. Без промени</li><li>5. Минимално влошена</li><li>6. Влошена</li><li>7. Многу влошена</li></ol>

Беа изработени специјални прашалници за определување на степенот на изразеност на ксеростомијата. Во испитувањето го користевме прашалникот препорачан од *Carda, 2006*<sup>33</sup>

**Прашање А:** Дали сте имале чувство на сувост во устата во последните 6 месеци? да / не

**Прашање В:** Колку плунка има во вашата уста? малку / доволно / многу

**Прашање С:** Да ли имате потешкотии со голтањето на храната? да / не

**Прашање D:** Дали имате потреба да земате течност за да се олесни голтањето на храната? да / не

Врз основа на одговорите на овие прашања се определуваше степенот на изразеност на ксеростомијата:

**Ксеростомија 1 (слабо изразена):** кога е позитивен одговорот само на прашањето под А

**Ксеростомија 2(изразена):** кога е позитивен одговорот на прашањето под А и уште еден друг позитивен одговор (В, С, или D)

**Ксеростомија 3 (силно изразена):** кога е позитивен одговорот на прашањето под А и уште два други позитивни одговори (В, С, или D)

Сите пациенти, и од испитуваната и од контролната група, беа закажувани на контролни прегледи на секои седум дена, во текот на испитуваниот период. Контролните прегледи беа закажувани за следење на ефектите од спроведената терапија, но и за регистрирање на евентуално присутни несакани ефекти од спроведената терапија.

Пресметувани беа неделните (седум дневни) просечни вредности за намалување на болните сензации. При тоа, беше следено намалувањето на болката кај пациентите од испитуваната група и кај пациентите од контролната група. Исто така, кај испитаниците со присутна ксеростомија и пореметување на вкусовите дразби беа евидентирани промените на постоечките состојби.

Собраните податоци беа обработени со помош на следниве статистички методи:

- Базите на податоците се формираа со примена на специфични компјутерски програми за таа намена (Statistica for Windows 7). Нивната обработка беше извршена со помош на стандардни дескриптивни и аналитички биваријантни и мултиваријантни методи.



## РЕЗУЛТАТИ:

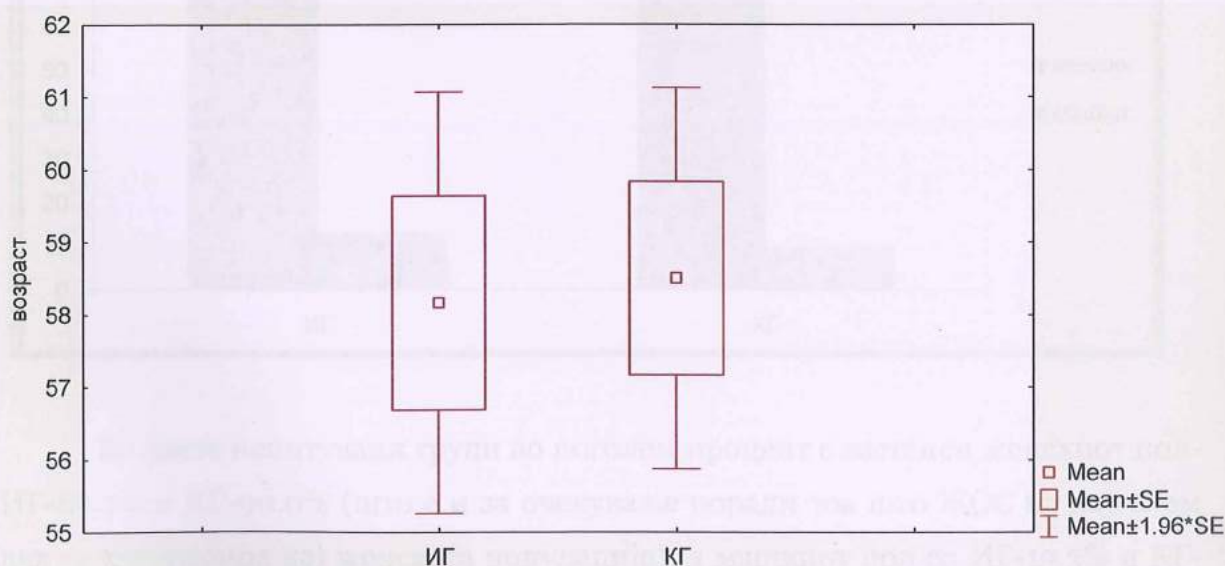
Истражувањето е спроведено на Клиниката за болести на устата и пародонтот при Стоматолошкиот клинички центар „Св.Пантелејмон“ во Скопје, во кое земаат учество 60 пациенти со изразени симптоми на жаречкиот орален синдром. Пациентите се поделени во две групи: *Испитувана група (ИГ)*, кои примаат Аклонил (Клоназепам) од 0.5mg и *Контролна група (КГ)* која ја сочинуваат пациенти кои примаат таблети од Е-витамин (плацебо) 100  $\mu$ g.

Просечната возраст на пациентите од ИГ изнесува  $58.2 \pm 8.1$ г., минимум 37, а максимум 68г. Просечната возраст на пациентите од КГ изнесува  $58.5 \pm 7.3$ г., минимум 35, а максимум 66г.(таб и граф 1). Разликата која се регистрира помеѓу просечната возраст од двете испитувани групи според t-тестот е статистички не сигнификантна за  $p > 0.05$ (таб.2), групите се хомогени во однос на возраста.

Табела бр.1 Приказ на просечната возраст на пациентите од двете групи

возраст	број	просек	минимум	максимум	Стд.Дев
<b>ИГ</b>	<b>30</b>	<b>58.2</b>	<b>37.0</b>	<b>68.0</b>	<b>8.124392</b>
<b>КГ</b>	<b>30</b>	<b>58.5</b>	<b>35.0</b>	<b>66.0</b>	<b>7.347296</b>

Графикон бр.1 Приказ на просечната возраст на пациентите од двете групи



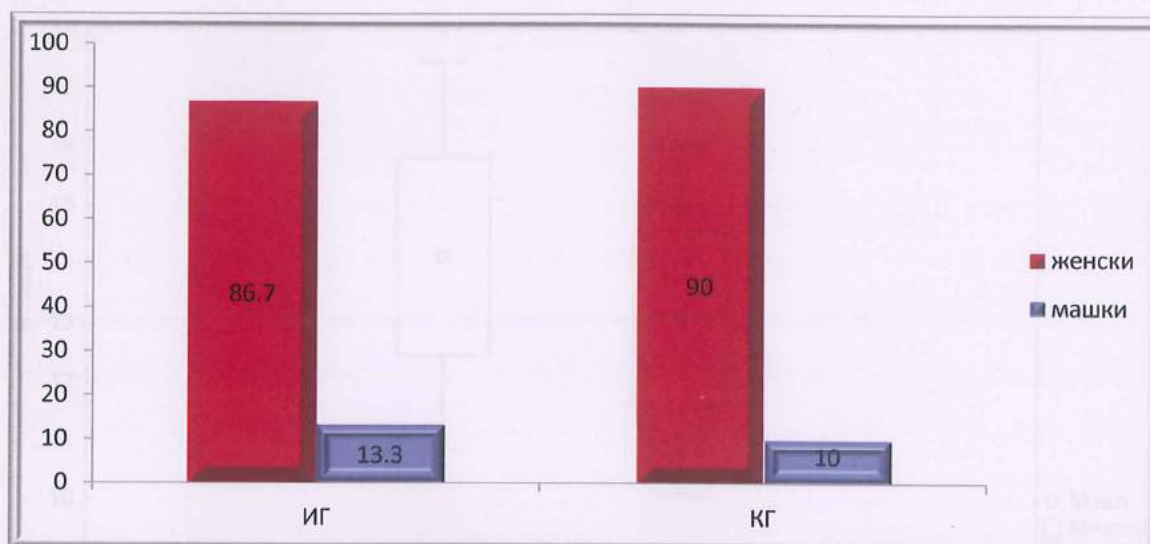
Табела бр.2 Приказ на на **t-тест**

t-value	P
-0.166675	0.868206

Табела бр. 3 Дистрибуција на пациентите според полот

Пол/ИГ	број	%
<b>женски</b>	26	86.7
<b>машки</b>	4	13.3
<b>вкупно</b>	30	100.0
<b>КГ</b>		
<b>женски</b>	27	90.0
<b>машки</b>	3	10.0
<b>вкупно</b>	30	100.0

Графикон бр. 3 Графички приказ на дистрибуцијата на пациентите според полот



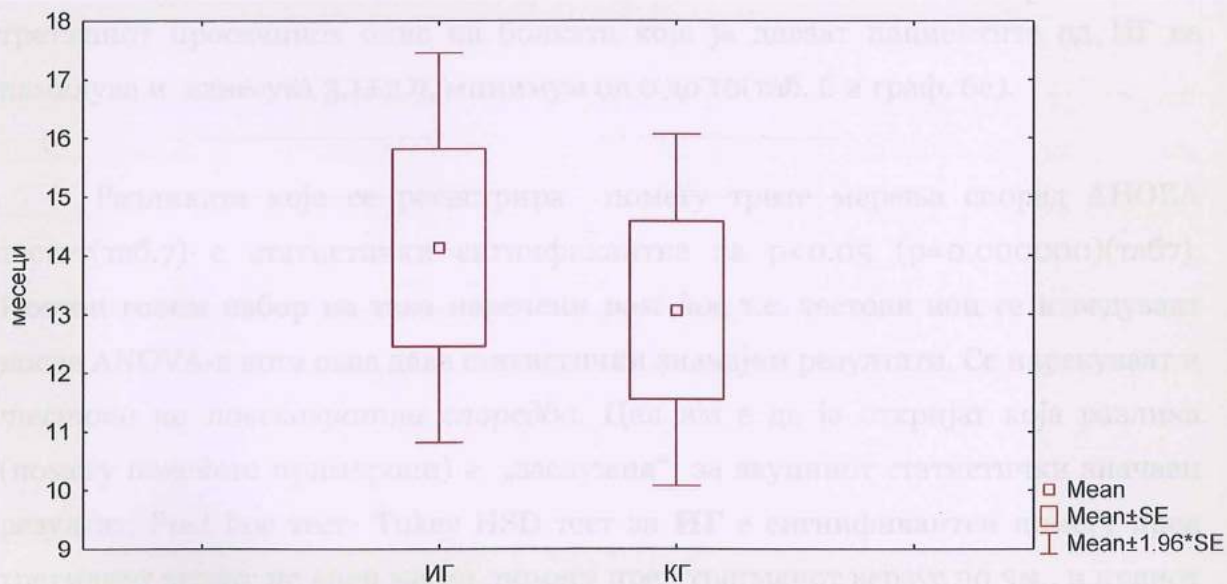
Во двете испитувани групи во поголем процент е застапен женскиот пол-ИГ-86.7% и КГ-90.0% (што е и за очекување поради тоа што ЖОС во најголем дел се регистрира кај женската популација), а машкиот пол со ИГ-13.3% и КГ-10.0%(таб и граф3).

Процентуалната разлика во двете групи во однос на половите е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$

Табела бр. 4 Приказ на просечното време траење на симптомите (месеци) во двете групи

траење симптоми(месеци)	на	број	просек	минимум	Максимум	Стд.Де
		ј	к	м	м	в.
<b>ИГ</b>		30	14.1	6.0	36.0	9.272627
<b>КГ</b>		30	13.1	6.0	36.0	8.366325

Графикон бр. 4 Графички приказ на просечното време на траење на симптомите(месеци) во двете групи



Табела бр.5 Приказ на на **t-тест**

t-value	p
0.467799	0.641682

Просечното време траење на симптомите во ИГ изнесува  $14.1 \pm 9.3$  м., минимум 6, а максимум 36 месеци. Просечното времетраење на симптомите во КГ изнесува  $13.1 \pm 8.4$  м., минимум 6, а максимум 36 месеци(таб и граф 4).

Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности на времетраењето на симптомите помеѓу двете испитувани групи според t-тестот(таб.5) е статистички не сигнификантна за  $p > 0.05$ .

Пациентите болката ја оценуваат на скала од 0 до 10 т.е. од без болка до најлоша можна болка. Просечниот опис на болката која ја даваат пациентите од ИГ пред третманот (при првата посета) изнесува  $8.8 \pm 1.3$ , минимум од 6 до 10. По првиот месец од третманот просечниот опис на болката која ја даваат пациентите од ИГ изнесува  $5.5 \pm 1.9$ , минимум од 2 до 9. По третиот месец од третманот просечниот опис на болката која ја даваат пациентите од ИГ се намалува и изнесува  $3.1 \pm 2.9$ , минимум од 0 до 10(таб. 6 и граф. 6а).

Разликата која се регистрира помеѓу трите мерења според АНОВА тестот(таб.7) е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.000000$ )(таб7). Постои голем избор на така наречени *post hoc* т.е. тестови кои се изведуваат после ANOVA-а кога оваа дава статистички значајни резултати. Се нарекуваат и *тестови на повеќекратна споредба*. Цел им е да ја откријат која разлика (помеѓу повеќето примероци) е „заслужна“ за вкупниот статистички значаен резултат. Post hoc тест- Tukey HSD тест за ИГ е сигнификантен помеѓу пред третманот верзус по еден месец, помеѓу пред третманот верзус по 3м., и првиот месец верзус по 3м., за  $p < 0.05$ ( $p = 0.000107, p = 0.000202$ ) (таб 8).

Просечната оценка (опис) на болката која ја даваат пациентите од КГ пред третманот (при првата посета) изнесува  $8.4 \pm 1.3$ , минимум од 6 до 10. По првиот месец од третманот просечниот опис на болката која ја даваат пациентите од КГ се намалува и изнесува  $6.8 \pm 1.6$ , минимум од 3 до 10. По третиот месец од третманот просечниот опис на болката која ја даваат пациентите од КГ варира т.е. се намалува во однос на почетокот, а се зголемува во однос на втората посета и изнесува  $7.5 \pm 1.8$ , минимум од 4 до 10 (таб 6 и граф.6б).

Разликата која се регистрира помеѓу трите мерења според АНОВА тестот (таб.7) е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.000931$ ) (таб7). Post hoc тест- Tukey HSD тест за КГ е сигнификантен помеѓу пред третманот верзус по еден месец, за  $p < 0.05$  ( $p = 0.000685$ ) (таб 8а).

Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности (8.8 и 8.4) на описот на болката пред третманот помеѓу ИГ и КГ (таб 6) според Mann-Whitney U-тест е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  ( $p = 0.157977$ ) (таб.9).

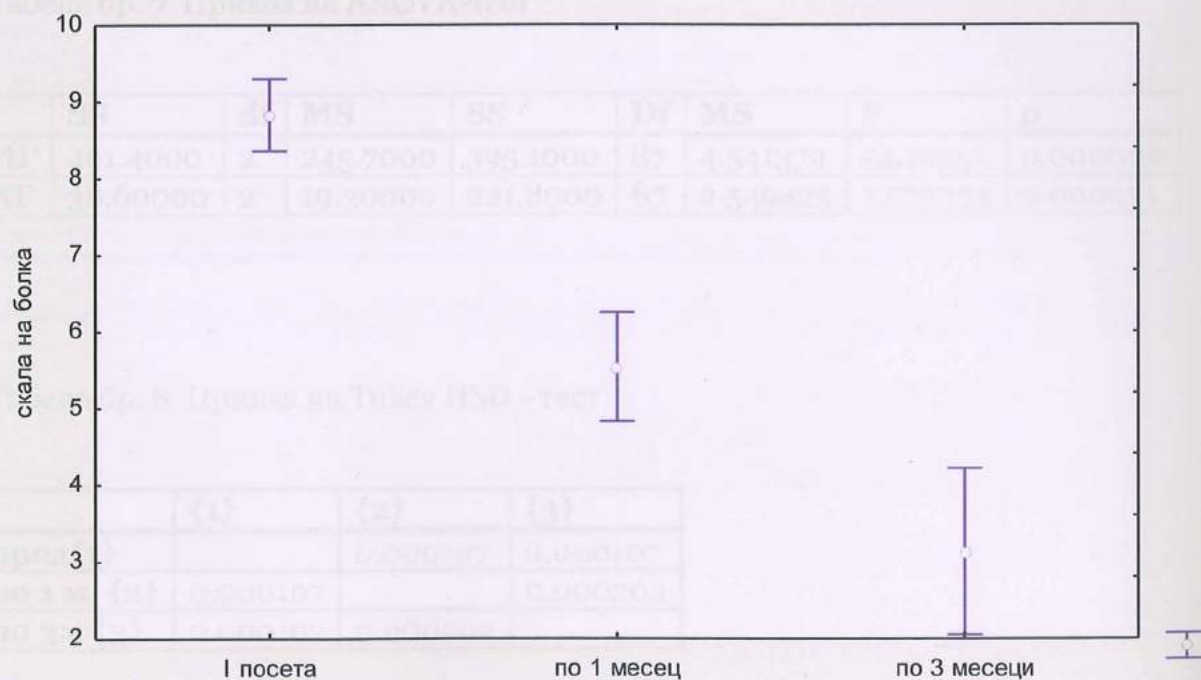
Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности (5.5 и 6.8) на описот на болката еден месец по третманот помеѓу ИГ и КГ (таб 6) според Mann-Whitney U-тест е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.008875$ ) (таб.9).

Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности (3.1 и 7.5) на описот на болката 3 месеци по третманот помеѓу ИГ и КГ (таб 6) според Mann-Whitney U-тест е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.000001$ ) (таб.9).

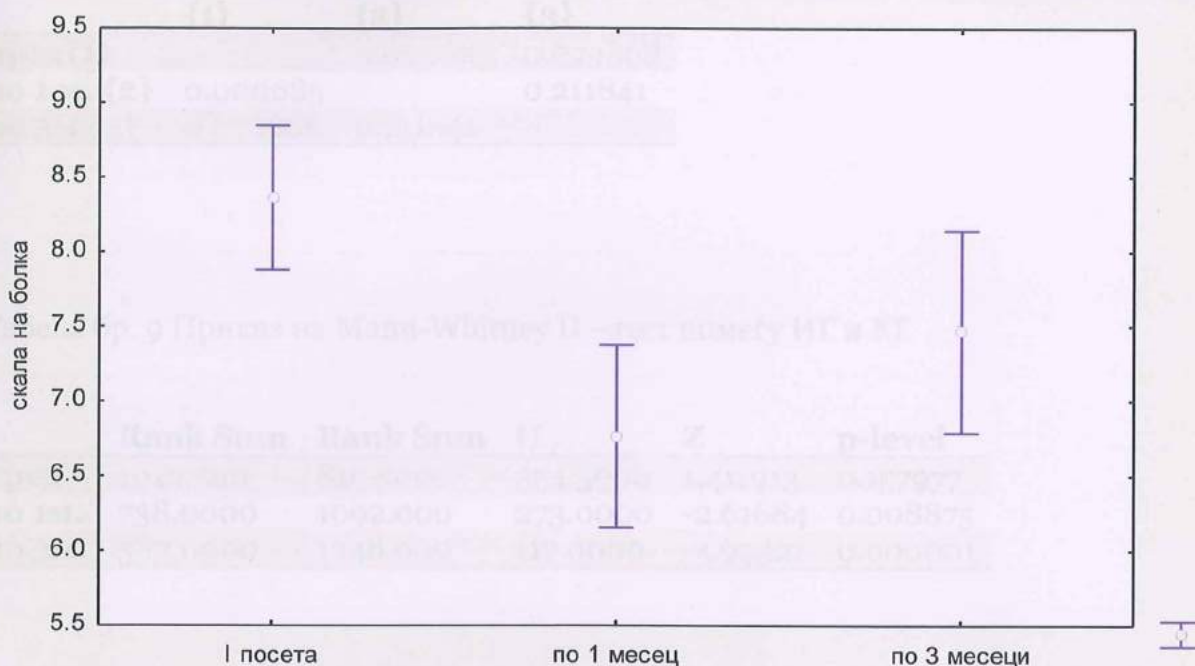
Табела бр 6 Приказ на просечната вредност на скалата на болка во трите мерења (пред, по 1м и по 3 м. од третманот)

ИГ/третман	број	Процент	Минимум	максимум	Стд.Дев.
Пред	30	8.8	6.0	10.0	1.261727
по 1 месец	30	5.5	2.0	9.0	1.907035
по 3 месеци	30	3.1	0.0	10.0	2.897482
ИГ/третман					
Пред	30	8.4	6.0	10.0	1.299425
по 1 месец	30	6.8	3.0	10.0	1.633345
по 3 месеци	30	7.5	4.0	10.0	1.814374

Графикон бр 6а Графички приказ на просечната вредност на скалата на болка во трите мерења кај ИГ



Графикон бр 66 -КГ



Табела бр. 7 Приказ на ANOVA-тест

	SS	df	MS	SS	Df	MS	F	p
<b>ИГ</b>	491.4000	2	245.7000	395.1000	87	4.541379	54.10251	<b>0.000000</b>
<b>КГ</b>	38.60000	2	19.30000	221.8000	87	2.549425	7.570334	<b>0.000931</b>

Табела бр. 8 Приказ на Tukey HSD –тест

	{1}	{2}	{3}
<b>пред{1}</b>		0.000107	0.000107
<b>по 1 м. {2}</b>	0.000107		0.000202
<b>по 3м {3}</b>	0.000107	0.000202	

Табела бр. 8а Приказ на Tukey HSD –тест

	{1}	{2}	{3}
пред{1}		0.000685	0.079868
по 1 м. {2}	0.000685		0.211841
по 3м {3}	0.079868	0.211841	

Табела бр. 9 Приказ на Mann-Whitney U –тест помеѓу ИГ и КГ

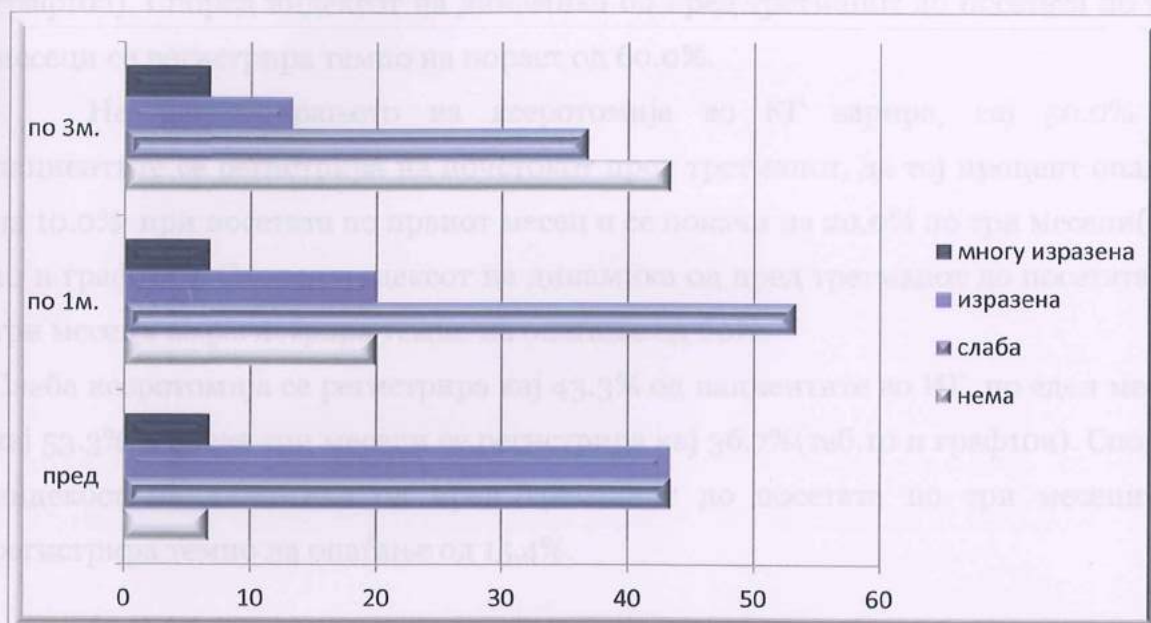
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level
пред	1010.500	819.5000	354.5000	1.411913	0.157977
по 1м.	738.0000	1092.000	273.0000	-2.61684	0.008875
по 3м.	582.0000	1248.000	117.0000	-4.92321	0.000001

Табела бр 10 Приказ на застапеноста на степенот на изразеност на ксеростомијата во двете групи во трите временски периоди

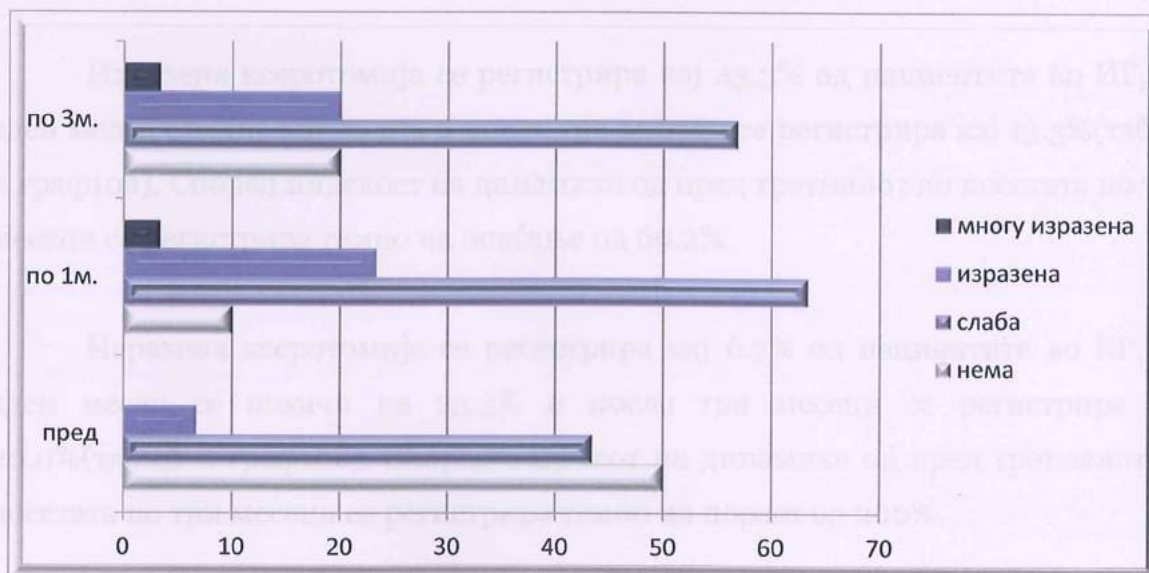
ИГ-/ксеростомија/третман	пред		по 1м.		по 3м.	
	број	%	број	%	број	%
<b>Нема</b>	2	6.7	6	20.0	13	43.3
<b>Слаба</b>	13	43.3	16	53.3	11	36.7
<b>Изразена</b>	13	43.3	6	20.0	4	13.3
<b>многу изразена</b>	2	6.7	2	6.7	2	6.7
<b>КГ</b>						
<b>Нема</b>	15	50.0	3	10.0	6	20.0
<b>Слаба</b>	13	43.3	19	63.3	17	56.7
<b>Изразена</b>	2	6.7	7	23.3	6	20.0
<b>многу изразена</b>			1	3.3	1	3.3



Графикона бр 10а Графички приказ на застапеноста на степенот на изразеност на ксеростомијата во ИГ во трите временски периоди



Графикон бр 10б Графички приказ на застапеноста на степенот на изразеност на ксеростомијата во КГ во трите временски периоди



Ксеротомијата (сувост на устата) не се регистрира во ИГ пред третманот кај 6.7%, да тој процент се зголеми на 20.0% по еден месец од третманот, за да по три месеци по третманот не се регистрира кај 43.3% од пациентите (таб.10 и граф10а). Според индексот на динамика од пред третманот до посетата по три месеци се регистрира темпо на пораст од 60.0%.

Не регистрирањето на ксеротомија во КГ варира, кај 50.0% од пациентите се регистрира на почетокот пред третманот, да тој процент опадне на 10.0% при посетата по првиот месец и се покачи на 20.0% по три месеци (таб 10 и граф10б). Според индексот на динамика од пред третманот до посетата по три месеци се регистрира темпо на опаѓање од 60%.

Слаба ксеротомија се регистрира кај 43.3% од пациентите во ИГ, по еден месец кај 53.3% и после три месеци се регистрира кај 36.7% (таб.10 и граф10а). Според индексот на динамика од пред третманот до посетата по три месеци се регистрира темпо на опаѓање од 15.4%.

Слаба ксеротомија се регистрира кај 43.3% од пациентите во КГ, по еден месец се покачи на 63.3% и после три месеци се регистрира кај 56.7% (таб.10 и граф10б). Според индексот на динамика од пред третманот до посетата по три месеци се регистрира темпо на пораст од 30.8%.

Изразена ксеротомија се регистрира кај 43.3% од пациентите во ИГ, по еден месец опадне кај 20.0% и после три месеци се регистрира кај 13.3% (таб.10 и граф10а). Според индексот на динамика од пред третманот до посетата по три месеци се регистрира темпо на опаѓање од 69.2%.

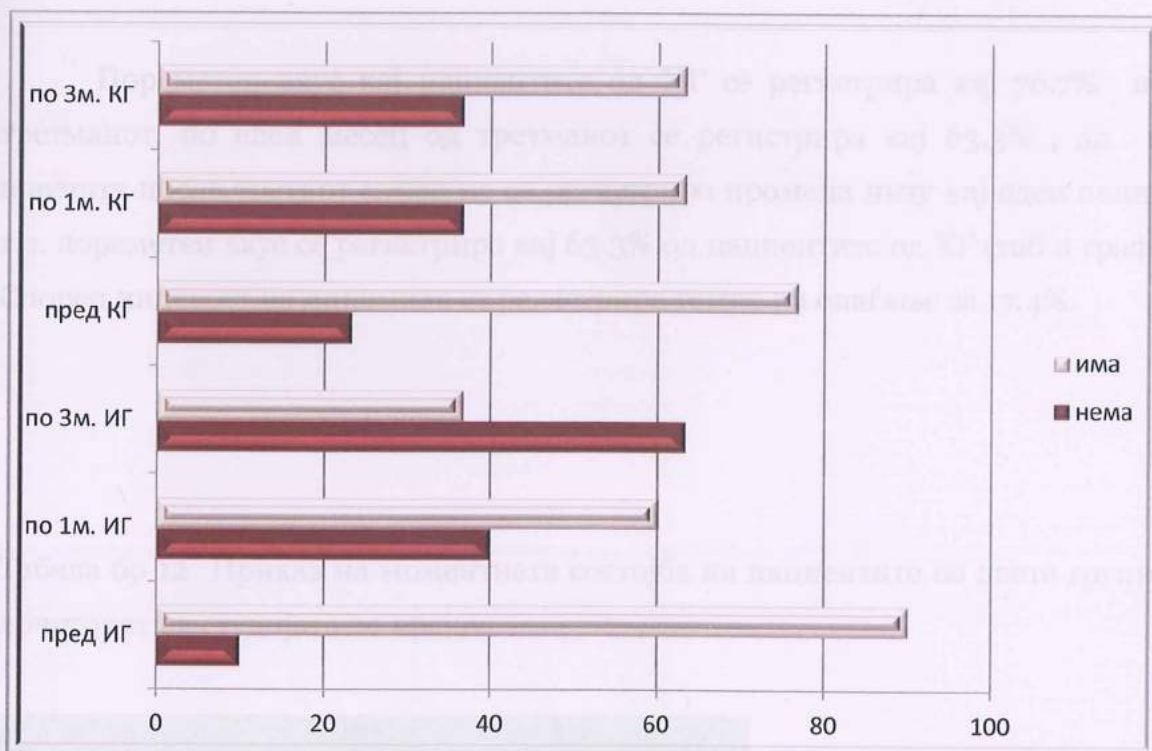
Изразена ксеротомија се регистрира кај 6.7% од пациентите во КГ, по еден месец се покачи на 23.3% и после три месеци се регистрира кај 20.0% (таб.10 и граф10б). Според индексот на динамика од пред третманот до посетата по три месеци се регистрира темпо на пораст од 200%.

Многу изразена ксеротомија која не се менува се регистрира кај двајца (6.7%) пациенти од ИГ во текот на истражувањето т.е кај трите посети ( пред третман, по 1 и по 3 месеци) и кај еден (3.3%) пациент од КГ (таб и граф10).

Табела бр 11 Приказ на застапеноста на пореметување на вкусот на пациентите во двете групи во трите временски периоди на испитување

ИГ-/пореметен вкус /третман	пред		по 1м.		по 3м.	
	број	%	број	%	број	%
<b>нема</b>	3	10.0	12	40.0	19	63.3
<b>има</b>	27	90.0	18	60.0	11	36.7
<b>КГ</b>						
<b>нема</b>	7	23.3	11	36.7	11	36.7
<b>има</b>	23	76.7	19	63.3	19	63.3

Графикон бр 11 Графички приказ на застапеноста на пореметување на вкусот на пациентите во двете групи во трите временски периоди на испитување



Не регистрирањето на пореметен вкус кај пациентите во ИГ покажува според индексот на динамика темпо на пораст од 53.3%. Пред почетокот на третманот не се регистрира пореметен вкус кај 10.0%, по првиот месец од

третманот се регистрира кај 40.0% од пациентите во ИГ, да после третиот месец не се регистрира пореметен вкус кај 63.3% од пациентите од ИГ(таб и граф11).

Пореметен вкус кај пациентите од ИГ се регистрира кај 90.0% пред третманот, по еден месец од третманот се регистрира кај 60.0% , за да по 3 месеци се регистрира кај 36.7%(таб и граф11). Според индексот на динамика се регистрира темпо на опаѓање за 59.2%.

Не регистрирањето на пореметен вкус кај пациентите во КГ покажува според индексот на динамика темпо на пораст од 57.1%. Пред почетокот на третманот не се регистрира пореметен вкус кај 23.3%, по првиот месец од третманот се регистрира кај 36.7% од пациентите во ИГ, да при посетата после третиот месец не се регистрира промена ниту кај еден пациент т.е. пореметен вкус се регистрира кај 36.7% од пациентите од КГ(таб и граф11).

Пореметен вкус кај пациентите од ИГ се регистрира кај 76.7% пред третманот, по еден месец од третманот се регистрира кај 63.3% , да при посетата после третиот месец не се регистрира промена ниту кај еден пациент т.е. пореметен вкус се регистрира кај 63.3% од пациентите од КГ (таб и граф11). Според индексот на динамика се регистрира темпо на опаѓање за 17.4%.

Табела бр 12 Приказ на моментната состојба на пациентите во двете групи од почетокот на студијата до крајот

состојба	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
Многу подобрена	10	33.3		
Подобрена	10	33.3	2	6.7
Минимално подобрена	6	20.0	6	20.0
Без промени	4	13.3	22	73.3
вкупно	30	100.0	30	100.0

Графикон бр 12 Графички приказ на моментната состојба на пациентите во двете групи од почетокот на студијата до крајот



Според оценката на пациентите од ИГ кај 33.3% состојбата од почетокот до крајот на студијата ја оценуваат како многу подобрена, а ниту еден пациент од КГ.

Подобрена состојба- 33.3% регистрираат пациентите од ИГ, а 6.7% пациентите од КГ, процентуалната разлика е статистички сигнификантна за  $p < 0.05 (p = 0.0126)$ .

Минимална подобрена состојба регистрираат 20.0% од пациентите и од ИГ и од КГ.

Без промени на состојбата регистрираат 13.3% од пациентите од ИГ, 73.3% од КГ, процентуалната разлика е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0000$ ) (таб и граф12).

Помеѓу времетраењето на ЖОС и крајната состојба на пациентите од ИГ се регистрира јака позитивна статистички сигнификантна корелација ( $r = 0.8406$ ) (таб13 и граф13а).

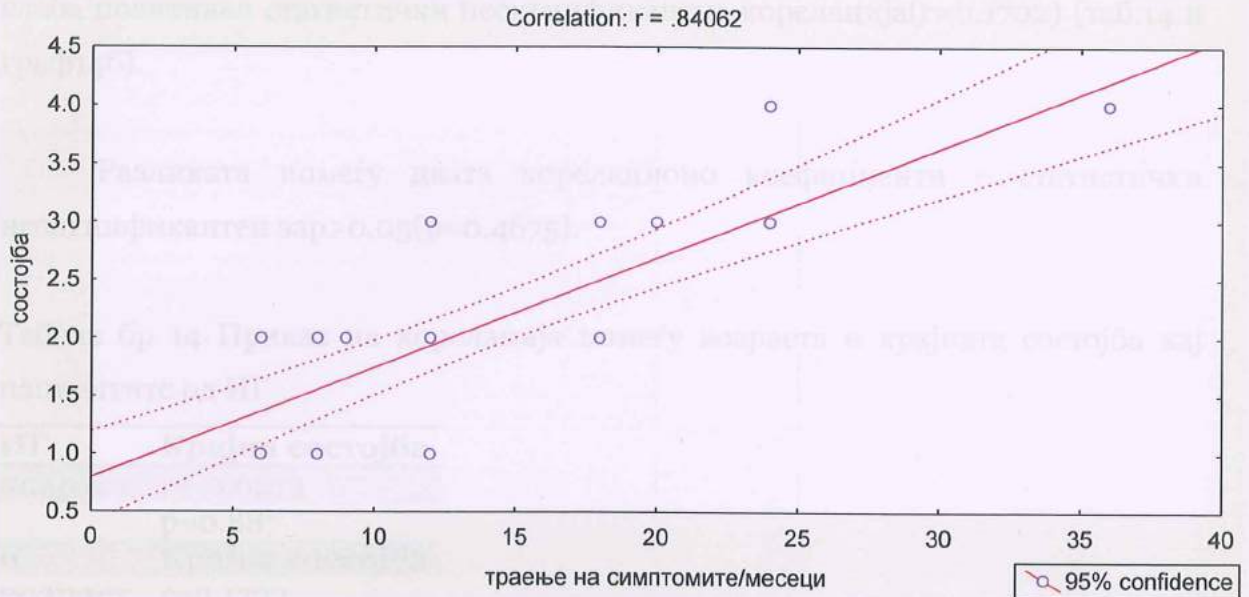
Помеѓу времетраењето на ЖОС и крајната состојба на пациентите од КГ се регистрира умерена позитивна статистички несигнификантна корелација ( $r = 0.3443$ ) (таб13 и граф13б).

Разликата помеѓу двата корелационо коефициенти е статистички сигнификантен за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0024$ ).

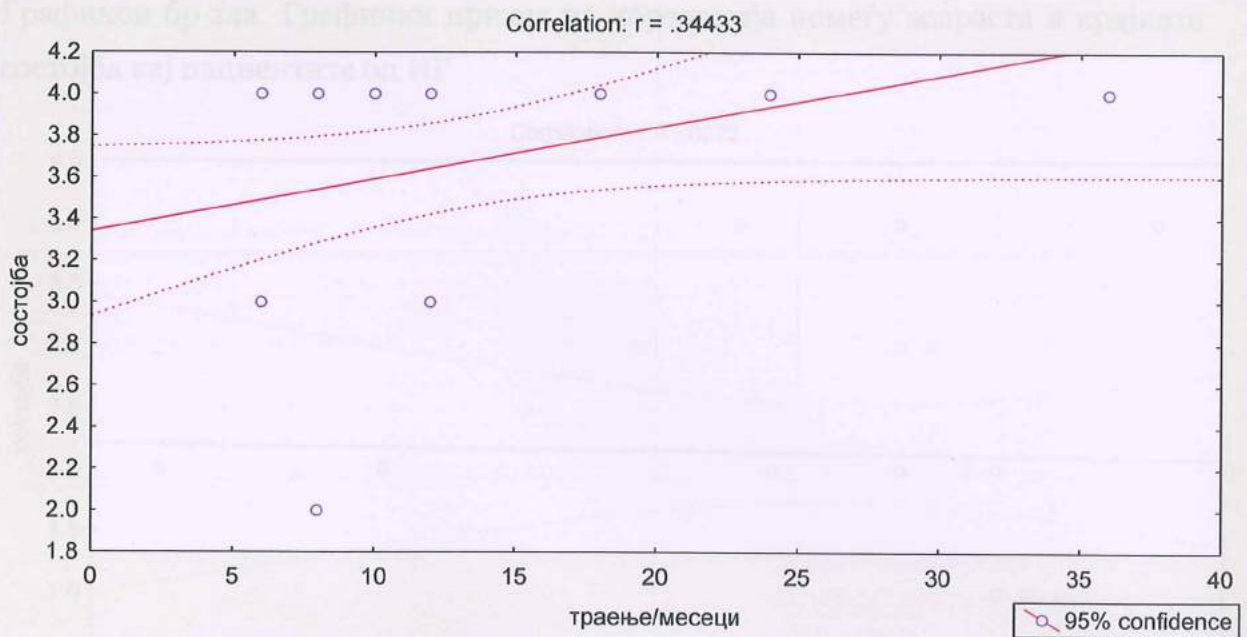
Табела бр 13 Приказ на корелација помеѓу времетраењето на ЖОС и крајната состојба кај ИГ

<b>ИГ</b>	<b>состојба</b>
<b>Траење/месеци</b>	$r = 0.8406$ $p = 0.000$
<b>КГ</b>	<b>состојба</b>
<b>Траење/месеци</b>	$r = 0.3443$ $p = 0.062$

Графикон бр 13а Приказ на корелацијата помеѓу времетраењето на ЖОС и крајната состојба кај ИГ



Графикон бр 13б Приказ на корелацијата помеѓу времетраењето на ЖОС и крајната состојба кај КГ



Помеѓу возраста и крајната состојба на пациентите од ИГ се регистрира слаба негативна статистички несигнификантна корелација ( $r = -0.0272$ ) (таб.14 и граф14а).

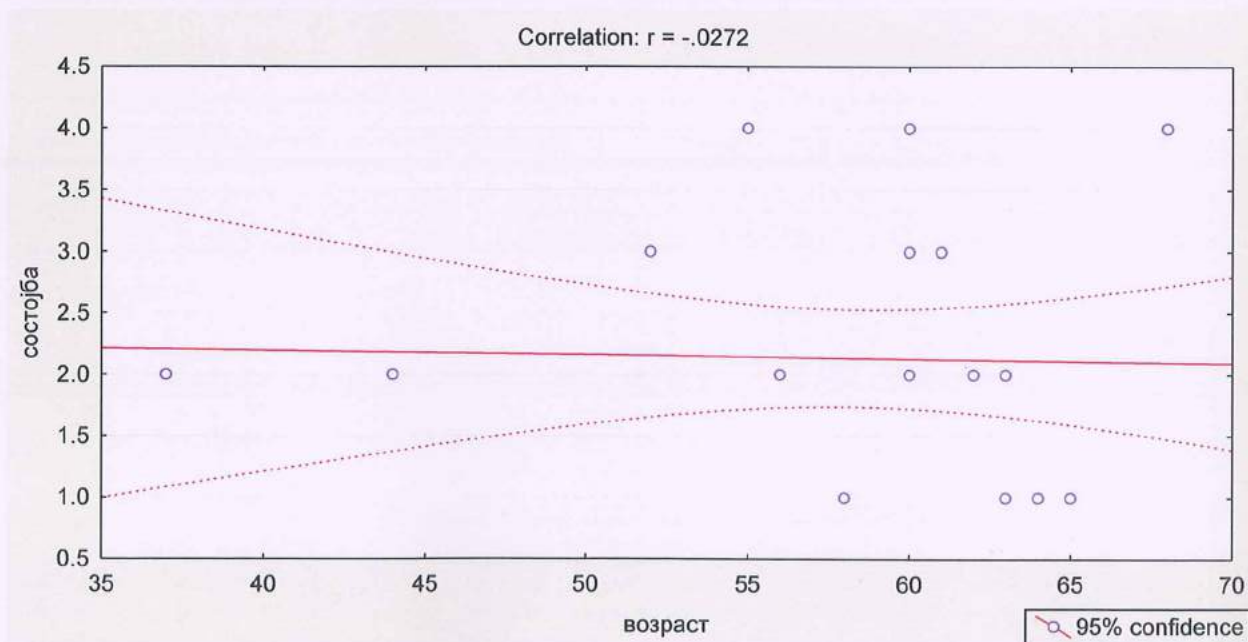
Помеѓу возраста и крајната состојба на пациентите од КГ се регистрира слаба позитивна статистички несигнификантна корелација ( $r = 0.1702$ ) (таб.14 и граф14б).

Разликата помеѓу двата корелационо коефициенти е статистички несигнификантен зар  $> 0.05$  ( $p = 0.4675$ ).

Табела бр 14 Приказ на корелација помеѓу возраста и крајната состојба кај пациентите од ИГ

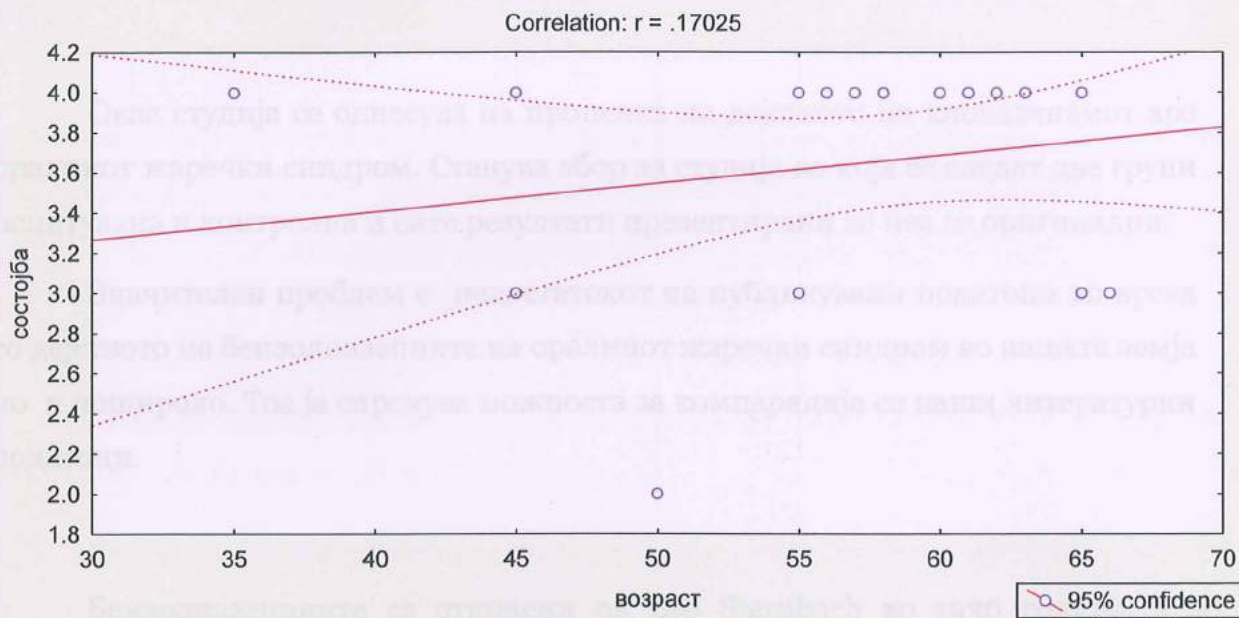
ИГ	Крајна состојба
возраст	$r = -0.0272$ $p = 0.887$
КГ	Крајна состојба
возраст	$r = 0.1702$ $p = 0.368$

Графикон бр 14а Графички приказ на корелација помеѓу возраста и крајната состојба кај пациентите од ИГ





Графикон бр 14б Графички приказ на корелација помеѓу возраста и крајната состојба кај пациентите од КГ



медицинската практика било воведено во шестите години на XX век.

Бензодиазепините било широко применувани како терапија од избор за докторски третани на неволна, стрес и возбуденост, во истовремено и како мускулни релаксанти, антиангулни лекци и проседација. 3-7 Префатени се како лекови кои се сигурни и безбедни во однос на предозирање, со малку несакани ефекти и несвојствено брзо ритам за развивање на зависност, со што во целина ги заменува прекинот како употребуваните барбитурати.

BSD може да бидат класифицирани во неколку групи согласно одредени критериуми и тоа:

- интубација на нестабилност
- несметане раздвојување
- тераневски ефекти
- занета на атоми за бензодиазепинското јадро.

## ДИСКУСИЈА:

---

Оваа студија се однесува на проценка на дејството на клоназепамот врз оралниот жаречки синдром. Станува збор за студија во која се следат две групи испитувана и контролна и сите резултати презентирани во неа се оригинални.

Значителен проблем е недостатокот на публикувани податоци во врска со дејството на бензодиазепните на оралниот жаречки синдром во нашата земја но и пошироко. Тоа ја спречува можноста за компарација со наши литературни податоци.

Бензодиазепините се откриени од Leo Sternbach во 1930 година, а во медицинската пракса биле воведени во шеесетите години на XX век.<sup>35</sup>

Бензодиазепините биле широко применувани како терапија од избор за долгорочен третман на несоница, стрес и вознемиреност, но истовремено и како мускулни релаксанти, антиконвулзивни лекови и премедикација.<sup>36,37</sup> Прифатени се како лекови кои се сигурни и безбедни во однос на предозирање, со малку несакани ефекти и неспоредливо помал ризик за развивање на зависност, со што во целост ги замениле претходно долго употребуваните барбитурати.<sup>35,36</sup>

БЗД може да бидат класифицирани во неколку групи согласно одредени критериуми и тоа:

- полу-живот на метаболити
- времетраење на дејството
- терапевтски ефекти
- замена на атоми во бензодиазепинското јадро.

Согласно полу-животот на метаболитите, БЗД се класифицирани во три класи и тоа:

- бензодиазепини со долг полуживот, поголем од 48 часа (diazepam);
- бензодиазепини со среден полуживот, поголем од 24 часа (nitrazepam) и
- бензодиазепини со краток полуживот, помал од 24 часа (midazolam).

Според времетраењето на делувањето, БЗД се поделени на :

- БЗД со долготрајно дејство кое изнесува над 50 часа. Во оваа група спаѓаат: diazepam, clordiazepoxid, clorazepat, clonazepam, flurazepam ;
- БЗД со средно дејство кое изнесува од 10 до 50 часа. Со оваа група се опфатени: clobazam, flunitrazepam, nitrazepam;
- БЗД со дејство околу 10 часа, каде се вбројуваат: lorazepam, alprazolam и
- БЗД со кратко дејство кое изнесува помалку од 10 часа, каде се вклучени: oxazepam, temazepam, midazolam.

Базирано на клиничката употреба т.е. терапевските ефекти, БЗД се класифицираат како:

- анксиолитици (diazepam, clordiazepoxid, medazepam) ;
- хипнотици (nitrazepam, flunitrazepam);
- антиконвулзивни (clonazepam, clobazam, diazepam, clorazepat);
- мускулни релаксанти (diazepam) и
- премедикација за анестезија (midazolam).

Во третман на примарниот Жаречки Орален Синдром го користевме клоназепамот, чие што позитивно дејство во терапија на овој синдром, беше и главна цел за докажување во ова наше истражување.

Клоназепамот спаѓа во групата на бензодиазепини. Тој има воглавно антиконвулзивно дејство, а исто така и анксиолотичко, седативно, мускулно-релаксантно, амнестичко, седтивно и хипнотичко дејство.

На фармацевтскиот пазар во нашата земја, клоназепамот доаѓа во форма на филм обложени таблети, под заштитното име Аклонил, со јачина од 2 mg.

Начинот на кој делува Аклонилот, а и бензодиазепините во целост, е на една од главните групи на невротрансмитери во мозокот- гама аминокиселина (GABA). Овој невротрансмитер има инхибиторен ефект на моторните неурони, така што неговото присуство условува намалување или стопирање на невронската активност и предизвикува смирување на организмот, преку смирувачки ефекти на мозокот.<sup>38</sup>

Во анксиозна состојба, полипептидите ги стимулираат нервните клетки и го супримираат ослободувањето на GABA. БЗД делуваат на рецепторите за ослободување на GABA и ја зголемуваат нејзината активност што резултира со намалување т.е. завршување на анксиозната состојба.<sup>39</sup>

Механизмот на дејство е врзувањето на БЗД со рецепторот GABA A што резултира со зголемување на афинитетот на GABA за рецепторот, зголемување на фреквенцијата на отворање на каналот низ кој се движат хлоридни јони, заради хиперполаризација на мембраната, со што се потенцира инхибиторниот ефект.<sup>40</sup>

Врзувањето на ендогениот лиганд GABA на GABA рецепторот води кон отворање на каналот, овозможувајќи пасивно поминување на хлоридните јони во невроните и пренос на ексцитаторни сигнали. Протокот на хлоридни јони преку GABA A каналите предизвикува хиперполаризација на невронот, со што се забавува преносот. Овој физиолошки процес е од суштинско значење за прекин на неконтролирано активирање на мозокот. Со внес на БЗД во организмот, доаѓа до терапевтски ефект познат како Алостерична модулација, односно БЗД се врзуваат за рецептор комплексот GABA A условувајќи зголемен проток на хлоридни јони преку каналот, со подобрување на врзување на GABA за GABA рецепторниот комплекс.<sup>41</sup>

Максималните ефекти на БЗД се ограничени од страна на физиолошката достапност на GABA, со што се спречува нивниот потенцијал за генерирање на прекумерна инхибиција на невронот. Иако во тек на седација може да дојде до респираторна депресија, сепак настапување на смрт само како резултат на земање на БЗД, е ретка појава.

БЗД се врзуваат за одреден специфичен дел од GABA рецепторите, а со тоа и степенот на модулација е ограничен, што го објаснува “таван ефектот” на нивото на депресија на централниот нервен систем (ЦНС).<sup>42</sup>

Се смета дека окупирањето на рецепторите за БЗД во ниво на 20% обезбедува анксиолитичен ефект, со оглед на држењето на 30% до 50% на рецепторите е поврзана со седација, а 60% се потребни за состојба на хипноза.

Исто така, различни бензодиазепини може да имаат различни афинитети за БЗД рецепторите, оние со висока активност на алфа-1 се поврзани со посилни хипнотички ефекти, додека оние со поголем афинитет за GABA A рецепторите, со висока активност на алфа-2 и/или алфа-3 поединици имаат добра анти-анксиозна активност.<sup>43</sup> Токму поради ваквиот начин на дејство, ние го одбравме клоназепанот во терапија на ЖОС, со анксиозна позадина.

Причината поради која се решивме локално да го употребуваме клоназепанот, е поради неговата растворливост во липиди, врзување за плазма протеините, молекуларната големина и обемот, што се исто така карактеристики значајни за дистрибуцијата. Администриран орално, клоназепанот, и БЗД во целост, обично добро се апсорбираат во гастроинтестиналниот тракт и ја достигнуваат максималната концентрација во крвта за 30 минути до 6-8 часа, а големата липосолубилност на овој и повеќето БЗД овозможува лесна пенетрација во крвно-мозочната бариера. БЗД циркулираат главно врзани за плазматските протеини.<sup>44</sup> Биотрансформацијата се одвива во црниот дроб, а елиминацијата е скоро целосно преку урина.

Наведениот начин на дејство на клоназепанот и бензодиазепините во целост, како и психогената природа на примарниот жаречки орален синдром, беа главни причини за да си го поставиме прашањето: како и со која ефективност клоназепанот би ја намалил болната жаречка симптоматологија кај примарниот Жаречки Орален Синдром? Кај колкав процент од испитаниците клоназепанот ќе има позитивен ефект? Во колкав степен ќе се намали болката, степенот на ксеростомија?

Во студијата учествуваа 60 испитаници , кои беа поделени на две групи. Испитуваната група ја сочинуваа испитаници со примарен орален жаречки синдром, кои беа третирани со Аклонил од 0.5 mg . Втората група беше контролната група, која ја сочинуваа исто така испитаници со примерен орален жаречки синдром, но тие беа третирани со Е-витамин таблети од 100 микрограми.

Просечната возраст на пациентите од испитуваната група изнесува  $58.2 \pm 8.1$ г, а во контролната  $58.5 \pm 7.3$  г.(таб.1 и граф.1) Разликата која се регистрира помеѓу просечната возраст кај двете испитувани групи е статистички не сигнификантна за  $p > 0.05$ , со што можеме да утврдиме дека во однос на возраста се работи за статистички хомогена група(таб.2). Во однос на половата застапеност , во поголем процент е застапен женскиот пол што е и за очекување поради тоа што ЖОС во најголем дел се регистрира кај женската популација. Во испитуваната група 86,7% и припаѓа на женската популација, за разлика од машката популација која во испитуваната група е застапена со 13,3%. Во контролната група застапеноста на лицата од женски пол е 90,0%, а лицата од машки пол со само 10.0%.(таб.3 и граф.3) Процентуалната разлика во двете групи во однос на половите е сигнификантна за  $p < 0.05$ .

Не постои значајна разлика во однос на возраста на испитаниците што значи дека се работи за хомогена група на испитаници. Самата експериментална студија беше така дизајнирана , да испитаниците од двете групи бидат на приближна возраст, а со цел добиените резултати да бидат поверодостојни. Во однос на полот, самата природа на Жаречкиот Орален Синдром е таква да се појавува повеќе кај лицата од женски пол, па токму и поради тоа тие беа застапени во поголем број во двете испитувани групи. Нашите резултати за доминантната застапеност на ЖОС кај женската популација се во согласност со наодите на *Lopez*<sup>3</sup>, *Berdahl*<sup>22</sup>, *Grushka*<sup>29</sup> кои укажуваат дека овој синдром е 3 пати почесто присутен кај женската популација. Исто така како критериуми за исклучување од студијата беа сите системски заболувања и состојби чија што природа и терапија би предизвикале појава на орални жаречки сензации.

Жаречкиот Орален синдром има богата симптоматологија. Главни симптоми се жаречки, болни орални сензации кои ја зафаќаат целата орална

празнина, вклучувајќи го јазикот, усните, гингивата и образната лигавица. Сувост на оралната празнина е уште еден карактеристичен симптом. Пореметување на вкусот е исто така честа појава. Најчесто болката се зголемува како деновите одминуваат. Понекогаш јаките болки и жаречки сензации го отежнуваат спиењето.<sup>45</sup>

При првиот преглед на пациентите со ЖОС, земавме исцрпна анамнеза, во која еден од битните податоци беше времетраењето на симптоматологијата. Просечното време на траење на симптомите во испитуваната група изнесува  $14.1 \pm 9.3$  месеци, минимум 6, а максимум 36 месеци. Просечното времетраење на симптомите во контролната група изнесува  $13.1 \pm 8.4$  месеци, минимум 6, а максимум 36 месеци. (таб.4 и граф.4) Може да се утврди дека разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности на времетраење на симптомите помеѓу двете испитувани групи е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$ , со што може да се утврди дека станува збор за хомогена група на испитаници во однос на времетраење на карактеристичната симптоматологија.

Жаречкиот Орален Синдром е состојба која се карактеризира со хронична болка со симптоми кои траат подолг временски период.<sup>46, 47</sup>

Доминантна болна карактеристика карактеристична за ЖОС, е пролонгирана жаречка сензација на оралната мукоза, која пациентите ја опишуваат како варијабилна по интензитетот во текот на еден ден.<sup>48, 49, 50</sup>

Од различни испитувања кои се правени утврдено е дека времетраењето на болните сензации во просек трае од 3-4 години па се до 12 години.<sup>51</sup>

Нашите резултати за времетраењето на ЖОС се во согласност со повеќето објавени податоци во литературата.<sup>3, 22, 29</sup> Овие резултати потврдуваат дека се работи за една хронична состојба која создава проблеми кај пациентите со години. Поради тоа, пациентите со овој синдром се истоштени од долготрајноста на болните сензации. Најчесто се тоа посетители на различни ординации и добивале совети од различни специјалисти: оториноларинголози, максилофацијални хирурзи. Тоа го отежнува третманот на овие болни.

За примарниот ЖОС карактеристични се утра со послаба орална болна сензација, чиј интензитет се зголемува во текот на денот, а кулминацијата ја достигнува навечер.<sup>52,53</sup>

За проценка на болката ја користевме скалата за болка, изработена од Интернационалната Асоцијација за болка. Пациентите ја оценуваа сопствената болка на скала од 0 до 10, со што со нула ја означуваа состојбата без болка, а со 10 е најлошата можна болка. Според испитувањата правени од *Scala*<sup>53</sup> и соработниците, средната вредност за степенот на болка при ЖОС се движел во интервал од 6 до 8.

Во нашето истражување, просечниот опис на болката кој го дадоа пациентите од испитуваната група пред третманот, при првата посета, изнесува  $8.8 \pm 1.3$ , односно се движи во интервал од 6 до 10. По првиот месец од третманот просечниот опис на болката која ја даваат пациентите од испитуваната група изнесува  $5.5 \pm 1.9$ , минимум од 2 до 9. По третиот месец од третманот просечниот опис на болката којго даваа пациентите од испитуваната група се намалува и изнесува  $3.1 \pm 2.9$ , минимум од 0 до 10. (таб.6 и граф.6а)

АНОВА или анализа на варијансата е збирка на статистички модели кои се користат со цел да се анализираат разликите помеѓу одредени групи во однос на одредени карактеристики. Разликата која ја регистриравме помеѓу трите мерења е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$ . (таб.7)

Кај испитаниците од контролната група, регистриравме намалување на болката, особено во почетокот од третманот. Просечната оценка (опис) на болката која ја даваат пациентите од КГ пред третманот (при првата посета) изнесува  $8.4 \pm 1.3$ , минимум од 6 до 10. По првиот месец од третманот просечниот опис на болката која ја даваат пациентите од КГ се намалува и изнесува  $6.8 \pm 1.6$ , минимум од 3 до 10. По третиот месец од третманот просечниот опис на болката која ја даваат пациентите од КГ варира т.е. се намалува во однос на почетокот, а се зголемува во однос на втората посета и изнесува  $7.5 \pm 1.8$ , минимум од 4 до 10 (таб 6 и граф.6б).



Она што е карактеристично за одбележување, поврзано со нашите резултати е дека болката пред третманот помеѓу ИГ и КГ, според Mann-Whitney U –тест не беше статистички сигнификантна ( $p > 0.05$  (таб.9). Но, еден месец по третманот ( $p = 0.008875$ ) и особено три месеци по третманот ( $p = 0.008875$ ), болката беше значително помала кај испитаниците кои беа третирани со клоназепам, во споредба со болката кај другата група на испитаници.

Во испитување кое било правено од *Rodriguez* и неговите соработници,<sup>46</sup> од 33 пациенти третирани локално со клоназепам, кај 23 од нив имало редуција за 50% од експресијата на симптомите, само по еден месец од почеток на третманот. За разлика од оние кои биле третирани со клоназепам, контролната група била со плацебо третман, кај кои што од 33 испитаници, само кај 4 од нив имало подобрување на состојбата.

Нашите резултати за намалување на болката се во согласност со резултатите добиени во испитувањето на *Rodrigues*<sup>7</sup>, *Grushka*<sup>29</sup>, *Gremeau-Richard*<sup>30</sup>.

Ефектите на клоназепамот сметаме дека се должат на неговата брза растворливост во липиди, врзување за плазма протеини и на неговото пролонгирано локално делување. Оваа наша теза е подржана и од *Gremeau-Richard*. Авторите укажуваат дека клоназепамот делува локално врз еден или повеќе етиопатогенетски механизми одговорни за ЖОС. Тоа го потврдува и ставот на *Grushka*<sup>29</sup>, кој укажува дека кај пациентите со орален жаречки синдром е присутно поремеѓување на нервната трансмисија. Авторот потврдил дека сензитивните завршетоци на јазикот, одговорни за перцепцијата на жаречките сензации, се непосредно поврзани со густативните рецептори и рецепторите за чувство на сувост во устата. На тој начин го објаснуваме и намалувањето на сувост во устата и подобрување на вкусовите перцепции кај нашите пациенти по третманот со клоназепам.

Ксеростомијата е еден од клиничките симптоми на Жаречкиот Орален Синдром. Поради присутната ксеростомија кај овие индивидуи се зголемува ризикот за појава на орални заболувања: зголемен ризик за појава на кариес, пародонтална болест и орални инфекции (како glossitis, stomatitis и инфекции

предизвикани од *candida albicans*), фисури на аглите на усните, потешкотии при дваќањето, голтањето и зборувањето. Генерално, во испитувања правени од *Grushka*<sup>54</sup> и соработниците, било утврдено дека кај 63% од пациентите со ЖОС има присуство на сува уста, кај 60% пореметување на вкусот (метален вкус) и кај 35% пореметена вкусова перцепција.<sup>54</sup>

Во нашето испитување, ксеростомијата во испитуваната група, пред третманот не се регистрира, само кај 6.7% од испитаниците. Еден месец по третманот, процентот на испитаници кај кои не се регистрира ксеростомија се зголеми на 20%, за да по три месеци од третманот на ЖОС, дури кај 43.3% од испитаниците имаме отсуство на состојба на ксеростомија. Од пред третманот, па три месеци после третманот, регистрираме темпо на пораст според индексот на динамика, кој изнесува 60%. (таб.10 и граф.10а)

За разлика од испитуваната група, кај контролната група, според индексот на динамика, од пред третманот, па се до три месеци од третманот, се регистрира темпо на опаѓање од 60%. Кај оваа група на испитаници, кај 50% од пациентите се регистрира ксеростомија пред третманот, за да овој процент по еден месец од третманот се намали на 10%, а по три месеци да се покачи на 20%.

Нашите резултати за намалување на ксеростомијата се во согласност со резултатите добиени во испитувањето на *Rodriquez*<sup>46</sup> и *Heckman*<sup>55</sup>.

Следен симптом карактеристичен за ЖОС е промена на перцепцијата за вкус, придружувана со горчлив или метален вкус во устата.

Се смета дека постои корелација помеѓу ксеростомијата и аберациите во вкусовата перцепција. Всушност, вкусот зависи од растворливоста и транспортот на вкусовните стимуланси, а ова пак зависи од протокот на плунка.<sup>56</sup>

Според нашето истражување, пореметен вкус кај пациентите од испитуваната група се регистрира кај 90% пред третманот, по еден месец од третманот се регистрира кај 60%, за да по 3 месеци се регистрира кај 36.7%. Во споредба со контролната група на пациенти, кај 76.7% се регистрира пореметен вкус пред третманот, по еден месец од третманот се регистрира кај 63.3%, а истиот процент го регистриравме и после три месеци од третманот (таб.и граф.11)

Во испитувања правени од *Heckmann* и соработниците<sup>55</sup> утврдено е дека после третман со клоназепам има значајно намалување на ксеростомијата, а со тоа и подобрување на вкусовата перцепција.

*Rodríguez* и соработниците<sup>57</sup> во своето испитување кај испитаниците третирани со клоназепам, кај 69,7 % од истите забележале намалување на симптомите за најмалку 50 % по едномесечен третман, додека само 12,2 % од испитаниците подложени на плацебо терапија укажале на редукција на симптомите во истиот период на следење. Сигнификантна разлика меѓу податоците била забележана и после шест месечното следење. И тука кај 69,7 % од испитаниците забележале намалување на симптомите за најмалку 50 %, додека само 12,2 % од испитаниците подложени на плацебо терапија укажале на редукција на симптомите. Слични податоци се добиени и во нашата студија, каде според оценката на пациентите од ИГ кај 33.3% состојбата од почетокот до крајот на студијата ја оценуваат како многу подобрена, додека ниту еден пациент од КГ не ја проценува состојбата за подобрена. (таб.12)

*Sardella* и соработниците<sup>58</sup> во своето испитување, со испитувана популација со просечна возраст од 67.7 години кај кои е откриен ОЖС, открила дека кај 49 % од испитаниците немало промени во оралните симптоми, кај 28,3 од испитаниците имало умерно подобрување, додека кај 18,9 % од испитаниците имало влошување на состојбите после применетиот третман, кој опфаќал бензодиазепини.

Од интерес во истражувањето ни беше да утврдиме дали има поврзаност помеѓу времетраењето на ЖОС и подобрувањето на симптоматологијата кај третираниите пациенти од двете групи. Нашите резултати покажаа дека помеѓу времетраењето на ЖОС и крајната состојба на пациентите од ИГ се регистрира јака позитивна статистички сигнификантна корелација ( $r=0.8406$ ) (таб13 и граф13а). Помеѓу времетраењето на ЖОС и крајната состојба на пациентите од КГ се регистрира умерена позитивна статистички несигнификантна корелација ( $r=0.3443$ ) (таб13 и граф13б). Разликата помеѓу двата корелациони коефициенти е статистички сигнификантен за  $p<0.05$  ( $p=0.0024$ ).

Кај испитаниците кај кои времетраењето на симптомите е пократко, а истите беа третирани со клоназепам, се забележува побрзо намалување на симптомите, за разлика од испитаниците од контролната група. Ваквите резултати беа и за очекување. Имено, пациентите кои во подолг временски период ги имаат симптомите на ЖОС, се и повеќе психички оптеретени со проблемите. Често пати, е присутна и канцерофобијата кај овие пациенти. Тоа е и причината, зошто е потребен подолготраен третман кај овие пациенти за да се намали симптоматологијата.

Помеѓу возраста на пациентите со Жаречки Орален Синдром и намалувањето на симптоматологијата не регистриравме значајна корелација(табела 14 и графикон 14а). Како што веќе беше истакнато синдромот е карактеристичен за возрастната популација. Просечната возраст на нашите испитаници од испитуваната група изнесуваше 68 години, а на испитаниците контролната група 66 години. Но, она што е уште позначајно најголем процент од испитаниците вклучени во студијата беа во шестата или седмата деценија од животот. Непостоењето на големи варијации на возраста на пациентите во испитуваните групи, сметаме дека е причина и за непостоење на некои позначителни корелации, помеѓу возраста и намалувањето на симптоматологијата.

Една од нашите специфични цели во истражувањето беше и да се утврди дали постои поврзаност помеѓу полот на пациентите со ЖОС и брзината на намалување на симптомите, при третман со клоназепам. Сепак, на ова прашање неможеме да дадеме одговор, со оглед на доминантната застапеност на женската популација и во испитуваната и во контролната група, поради што секоја корелација би била статистички некоректна.

Кај дел од пациентите третирани со клоназепам не регистриравме никакво подобрување на симптоматологијата . Така од вкупно триесет испитаници во ИГ, кај четири од нив, односно 13.3% не дошло до никакво подобрување на состојбата после тримесечниот третман со клоназепам.(таб.12, графикон 12)

Иако во нашето испитување не вклучивме психолошко тестирање на пациентите сепак, ваквиот неуспех на третманот сметаме дека должи на сериозни психосоцијални проблеми присутни кај тие пациенти. На тоа укажува и истражувањето на *Lamey*<sup>59</sup> во кое се посочува дека третманот ЖОС кај пациенти со психолошки проблеми и хронична анксиозност е многу потежок и непредвидлив.

Во протоколот за спроведување на студијата, зацртавме да бидат проследени несаканите ефекти од приманата на клоназепамот. Кај ниеден од пациентите третирани, со топикална(локална) употреба на клоназепамот не регистриравме несакани ефекти ниту пак алергиски реакции на медикаментот.

Анализирајќи ги дескриптивните епидемиолошки карактеристики на испитаниците кои се вклучени во нашата студија,секако вклучувајќи ги и податоците од бројните направени трудови на оваа тема, откриено е дека кај испитуваната популациона група, со изразени симптоми на примарен ЖОС, со промена на вкусовите сензации, метален вкус во устата и непријатен здив се силно асоцирани и последица на анксиозност или депресивна состојба кај испитаниците. Се побрзиот и постресен начин на живот доведува до зголемување на бројот на лица со примарен ЖОС. Во светот, а и кај нас, се повеќе се обрнува внимание на изнаоѓање на соодветен третман на оваа болна сензација. Сепак, најголем дел од терапевските модалитети и дијагностичките и терапевските протоколи за лицата со ЖОС сеуште се експериментални. Но, бројот на лицата со овој проблем , кои имаат потреба да бидат згрижени и соодветно третирани, се зголемува. Со тоа уште повеќе се зголемува и значењето на ова истражување. Бројните направени студии , а воедно и нашите истражувања укажуваат дека за третман на самата сензација мора да се комбинираат две терапевтски постапки. Едната е локално третирање на симптомите, со употреба на некој антиконвулзив, во нашиот случај клоназепамот, а втората терапевтска постапка е практикување на базична психотерапија која ќе биде изведена од стручно лице,во стоматолошка ординација, индивидуално прилагодена за секој пациент.

## ЗАКЛУЧОК:

---

Врз основа на податоците од користената литература и врз основа на анализата на добиените резултати во ова истражување, ги донесовме следните заклучоци:

1. Клоназепамот значително ја намалува болката кај пациентите со ЖОС еден месец по неговата локална апликација, додека пак три месеци по третманот, болката е значително помала и во споредба со нејзиниот интезитет по еден месец од третманот.
2. Кај испитаниците од контролната група (третирали со витамин Е), регистриравме намалување на болката, особено во почетокот од третманот. По третиот месец од третманот просечниот опис на болката која ја даваат пациентите од КГ варира т.е. се намалува во однос на почетокот, а се зголемува во однос на втората посета.
3. Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности (3.1 и 7.5) на описот на болката 3 месеци по третманот помеѓу испитуваната и контролната група, според Mann-Whitney U-тест е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$ .
4. Кај пациентите третирани со клоназепам регистриравме постојано опаѓање на степенот на ксеростомија во трите испитувани периоди, за разлика од пациентите кои беа третирани со витамин Е, каде што по првиот месец регистриравме динамика на опаѓање на ксеростомијата а по два и по три месеци регистриравме динамика на раст на ксеростомијата.

5. Третманот со клоназепам значително ги подобри и вкусовите перцепции кај испитуваните пациенти. Кај 90% од испитаниците регистриравме пореметен вкус пред третманот, додека пак три месеци по третманот процентот на испитаници со пореметен вкус беше речиси тројно помал и изнесуваше, 36,7%.
6. Помеѓу времетраењето на ЖОС и крајната состојба на пациентите од ИГ се регистрира јака позитивна статистички сигнификантна корелација( $r=0.8406$ ), односно кај испитаниците кај кои времетраењето на симптомите е пократко, се забележува побрзо намалување на симптомите, за разлика од испитаниците од контролната група.
7. Помеѓу возраста на пациентите со Жаречки Орален Синдром и намалувањето на симптоматологијата не регистриравме значајна корелација.
8. Кај дел од пациентите третирани со клоназепам не регистриравме подобрување на симптоматологијата за што сметаме дека се должи на сериозни психосоцијални проблеми присутни кај тие пациенти. Поради тоа, третманот ЖОС кај пациенти со психолошки проблеми и хронична анксиозност е многу потежок и непредвидлив.
9. Дури кај 66,6% од пациентите третирани со локална апликација на клоназепам, по три месеци регистриравме сериозно намалување на симптоматологијата, поради што сметаме дека клоназепамот може да се користи во третманот на Жаречкиот Орален Синдром.

## КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

---

1. Daniel Charland, Andrew Heinola, Anita Luk, Michael Puksa, Athina Tahmintzoglou and Tessa Von Den Steinen, Burning Issues in the Treatment of Burning Mouth Syndrome: An Evidence-Based Study of the Literature:1.
2. Nagler RM, Hershkovich O, Sialochemical and gustatory analysis in patients with oral sensory complaints, *J Pain* 2004;5:56-63.
3. Pia López-Jornet, Fabio Camacho-Alonso, Paz Andujar-Mateos, Mariano Sánchez-Siles, Francisco Gómez-García, Burning mouth syndrome: Update, Department of Oral Medicine University of Murcia, 2009:562.
4. Juliana Cassol Spanemberg, Eugenia Rodríguez de Rivera Campillo, Enric Jané Salas, José López López, Burning Mouth Syndrome: Update, 2014:418.
5. Белазелкоска З., Накова М., Орална патологија, Стоматолошки факултет, 2003:41-42.
6. Pia López-Jornet, Fabio Camacho-Alonso, Paz Andujar-Mateos, Mariano Sánchez-Siles, Francisco Gómez-García, Burning mouth syndrome: Update, Department of Oral Medicine University of Murcia, 2009:563.
7. Rodríguez de Rivera-Campillo E, López-López J, Chimenos-Küstner E. , Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome, a clinical study, Dentistry Department, Faculty of Dentistry, University of Barcelona, 2010:20.
8. Георгиева С., Прилог кон етиологијата на глосопирозите, Стоматолошки факултет, Скопје, 1992.
9. Георгиева С., Биохемиска и цитолошка анализа на глосопирозите кај пациенти со хипохромна анемија, Стоматолошки факултет, Скопје, 2002.
10. Grigorly E Gurvits, Amy Tan, Burning mouth syndrome, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3574592/>.
11. <http://emedicine.medscape.com/article/1508869-overview#a3>, јуни 2015.



12. Pia López-Jornet, Fabio Camacho-Alonso, Paz Andujar-Mateos, Mariano Sánchez-Siles, Francisco Gómez-García, Burning mouth syndrome: Update, Department of Oral Medicine University of Murcia, 2009:567.
13. Juliana Cassol Spanemberg, Eugenia Rodríguez de Rivera Campillo, Enric Jané Salas, José López López, Burning Mouth Syndrome: Update, 2014: 421,422.
14. Yamazaki Y, Hata H, Kitamori S, Onodera M, Kitagawa Y., An open-label, noncomparative, dose escalation pilot study of the effect of paroxetine in treatment of burning mouth syndrome. ,Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009;107:e6-11.
15. Maina G, Vitalucci A, Gandolfo S, Bogetto F. Comparative efficacy of SSRIs and amisulpride in burning mouth syndrome: a single-blind study. ,J Clin Psychiatry. 2002;63:38-43.
16. Rodriguez-Cerdeira C, Sanchez-Blanco E., Treatment of burning mouth syndrome with amisulpride., J Clin Med Res. 2012;4:167-171.
17. Juliana Cassol Spanemberg, Eugenia Rodríguez de Rivera Campillo, Enric Jané Salas, José López López, Burning Mouth Syndrome: Update, 2014:421,422.
18. Zakrzewska JM, Forssell H, Glenny AM, Interventions for the treatment of burning mouth syndrome (Review), The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd, 2012:crp.6.
19. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Leon-Espinosa S., Efficacy of alpha lipoic acid in burning mouth syndrome: a randomized, placebo-treatment study., J Oral Rehabil. 2009;36:52-7.
20. López-D'alessandro E, Escovich L. ,Combination of alpha lipoic acid and gabapentin, its efficacy in the treatment of Burning Mouth Syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. ,Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011;16:e635-e640.
21. <http://www.earthclinic.com/cures/burning-mouth-syndrome.html>, јули 2015.
22. Bergdahl J, Anneroth G, Perris H. ,Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study, J Oral Pathol Med., 1995;24:213-215.

- 23.** Miziara ID, Filho BC, Oliveira R, Rodrigues dos Santos RM. ,Group psychotherapy: an additional approach to burning mouth syndrome., *J Psychosom Res.* 2009;67:443-448.
- 24.** Femiano F, Gombos F, Scully C. Burning Mouth Syndrome: open trial of psychotherapy alone, medication with alpha-lipoic acid (thioctic acid), and combination therapy. *Med Oral.* 2004;9:8-13.
- 25.** Bergdahl, J., G. Ameroth, H. Perris, 1995, Personality characteristics of patients with resistant burning month, *Acta.Odontol Scand.*,153: 7-11.
- 26.** Amos K, Yeoh SC, Farah CS.,Combined topical and systemic clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome: a retrospective pilot study, School of Dentistry, The University of Queensland, Australia, 2011.
- 27.** Dr. Kate Amos,The use of clonazepam "lozenge" protocol for the treatment of the burning mouth syndrome; a retrospective study, The University of Queensland, Australia, 2011.
- 28.** Siegfried M. Heckmann, MD; Elena Kirchner, MD; Miriam Grushka, MD;Manfred G. Wichmann, MD; Thomas Hummel, MD, A Double-Blind Study on Clonazepam in Patients With Burning Mouth Syndrome, The American Laryngological,Rhinological and Otological Society,2012, ctp.813-816.
- 29.** Miriam Grushka, Clonazepam Offers Hope For Relief From Burning Mouth Pain, Case Western Reserve University ,CLEVELAND, OH, 1998.
- 30.** Gremeau-Richard C, Woda A, Navez M L. ,Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study., *Pain*, 2004;108(1-2):51-57.
- 31.** Jurisic Kvesic A, Zavoreo I, Basic Kes V, Vucicevic Boras V, Ciliga D, Gabric D, Vrdoljak DV,The effectiveness of acupuncture versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome,*Acupunct Med.* 2015 Aug;33(4):289-92. doi: 10.1136/acupmed-2015-010759. Epub 2015 May 18.
- 32.** Barker KE, Batstone MD, Savage NW, Comparison of treatment modalities in burning mouth syndrome,*Aust Dent J.* 2009 Dec;54(4):300-5.

- 33.** Carda Carmen, Nezly Mosquera-Lloreda, Lucas Salom, Maria Elsa Gomez de Ferraris, Amando Peydró. Structural and functional salivary disorders in type 2 diabetic patients, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E309-14.
- 34.** John T. Farrara, James P. Young Jr., Linda LaMoreaux, John L. Werth, R. Michael Poole, Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale, Department of Biostatistics and Epidemiology, University of Pennsylvania School of Medicine, Blockley Hall, Room 816, 423 Guardian Drive, Philadelphia, PA 19104, USA, 2001:150.
- 35.** Sternbach L.H, *The benzodiazepine story*, Basle: Editiones Roche. 1980.
- 36.** O' Brien CP, Benzodiazepine use, abuse and dependence, *Journal of Clinical Psychiatry* 2005; 66: 28-33.
- 37.** Longo LP, Johnson B; Treatment of insomnia in substance abusing patients, *Psychiatric Annals*, 1998; 28: 154-159.
- 38.** Fox C, Liu H, Kaue AD, Antianxiety agents, In: Manchikanti L, Tresco AM, Christo PJ, *Clinical Aspects of Pain Medicine and Interventional Pain Management, A Comprehensive Review*, Paducah, KY: ASIP Publishing, 2011; 543-552.
- 39.** Lal R, Gupta S, Rao R, Kattimani S, Emergency management of substance overdose and withdrawal, *Substance Use Disorder*, World Health Organisation. 82; 2007.
- 40.** Rudolph U, Mohler H, GABA-based therapeutic approaches: GABA A receptor subtype functions, *Current opinion in Pharmacology* 2006; 6 (1): 18-23.
- 41.** Rudolph U, Mohler H, Analysis of GABA A receptor function and dissection of the pharmacology of benzodiazepines and general anesthetics through mouse genetics, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 44, 2004; 475-498.
- 42.** Armein R, Hetzel W, Hartmann D, Lorscheid T, Clinical pharmacology of flumazenil, *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1988, 2: 65-80.
- 43.** Hevers W, Luddens H, The diversity of GABA A receptors. Pharmacological and electrophysiological properties of GABA A channel subtypes, *Mol Neurobiol* 1998; 18 (1): 35-86. Doi:10.1007/BF02741459.
- 44.** Lal R, Gupta S, Rao R, Kattimani S, Emergency management of substance overdose and withdrawal. *Substance use disorder*, World Health Organisation 2007, p.82,

45. <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/pdf/patient-summaries/en-gb/531927.pdf> , BMJ Publishing Group Limited 2015. All rights reserved, Last published: Apr 07, 2015.
46. Rodríguez de Rivera Campillo E, López-López J, Chimenos-Küstner E, Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome: a clinical study.
47. Jaaskelainen SK, Forssell H, Tenovuo O, Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome, *Pain* 1997;73:455-460.
48. Tammiala-Salonen T, Forssell H, Trazodone in burning mouth pain: a placebo-controlled, double-blind study, *J Orofac Pain* 1999;13:83-88.
49. Scala A, Checchi L, Montevocchi M, Marini L, Giamberardino MA, Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:275-291.
50. Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome, *Am Fam Physician* 2002;65:615-620.
51. Al Quran F, Psychological profile in burning mouth syndrome, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:339-344.
52. Savage NW, Burning mouth syndrome: patient management, *Aust Dent J* 1996;41:363-366.
53. Scala A, Checchi L, Montevocchi M, Marini L, Giamberardino MA, Update on burning mouth syndrome: overview and patient management, *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:275-291.
54. Grushka M, Clinical features of burning mouth syndrome, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1987;63:30-36.
55. Heckmann S, Kirchner E, Grushka M, A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome, Article first published online: 16 FEB 2012.
56. Nagler RM, Hershkovich O, Sialochemical and gustatory analysis in patients with oral sensory complaints , *J Pain* 2004;5:56-63.
57. Rodríguez de Rivera Campillo E, López-López J, Chimenos-Küstner E; Rodríguez de RCE, Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome: a clinical study *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol* 2010;49:119-29.29.

58. Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Bez C, Cassano S, Carrassi A, Burning mouth syndrome: a retrospective study investigating spontaneous remission and response to treatments, Oral Dis. 2006;12:152-5.

59. Lamey PJ, Burning Mouth Syndrome, Dermatol Clin 1996;14:339-354 and associated factors, J Oral Pathol Med 1999;28:350-354.