

Zespół pieczenia w jamie ustnej (burning mouth syndrome) – koncepcje patogenetyczne i terapeutyczne

Burning mouth syndrome: pathogenic and therapeutic concepts

Ewa Ferencztajn, Dorota Łojko, Janusz Rybakowski

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

Summary

Burning mouth syndrome (BMS) is a chronic pain condition characterized by pain, burning sensations and dryness within an oral mucosa, without any clinical changes of the latter. It occurs approximately seven times more frequently in women, mostly in perimenopausal age. The psychiatric aspect of BMS is significant: the most frequent co-morbidities are depression and anxiety disorders, and a number of psychotropic drugs play an essential role in its treatment. In the present review, the most important pathogenic and treatment concepts of BMS have been discussed. The BMS may be similar to neuropathic pain and has some related pathogenic elements with fibromyalgia and the restless leg syndrome. In primary BMS, the features of presynaptic dysfunction of dopaminergic neurons and deficiency of endogenous dopamine levels have been demonstrated. Other neurotransmitters such as serotonin, noradrenaline, histamine as well as hormonal and inflammatory factors may also play a role in the pathogenesis of BMS. In the pharmacological treatment of BMS a variety of drugs have been used including benzodiazepines, anticonvulsants, antidepressants and atypical antipsychotic drugs. In the final part of the paper, the possibility of using atypical antipsychotic drug, olanzapine, in the treatment of BMS has been discussed. In the context of the recent studies on this topic, a case of female patient with the BMS lasting more than ten years has been mentioned, in whom the treatment with olanzapine brought about a rapid and significant reduction of symptoms. The probable mechanism of the therapeutic effect of olanzapine in BMS can include its effect on dopaminergic receptors and probably also on histaminergic, noradrenergic and serotonergic ones.

Słowa kluczowe: zespół pieczenia w jamie ustnej, układ dopaminergiczny, olanzapina

Key words: burning mouth syndrome, dopaminergic system, olanzapine

Zespół pieczenia w jamie ustnej (burning mouth syndrome – BMS) jest przewlekłym zespołem bólowym dotyczącym błony śluzowej jamy ustnej. Polega na doświadczaniu uczucia pieczenia, bólu, szczypania lub drętwienia w jamie ustnej, z towarzyszącym uczuciem suchości, parestezjami, zaburzeniami smaku lub nadwrażliwością

na niektóre pokarmy [1]. BMS, zwany także stomatodynią lub glossodynią, dotyczy najczęściej błony śluzowej przednich 2/3 języka, podniebienia twardego, dolnej wargi i dna jamy ustnej. Dolegliwości są zwykle obustronne, o umiarkowanym nasileniu, utrzymują się przez minimum 4–6 miesięcy i dotyczą klinicznie niezmienionej błony śluzowej [2]. Częstość występowania BMS w zależności od przyjętych kryteriów waha się między 0,5%–15%, przy czym wartość 15% dotyczy kobiet. Choroba występuje 7 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn, głównie w średnim i starszym wieku (w 5–7 dekadzie życia), w okresie około- i postmenopauzalnym [3].

Psychiatryczny aspekt BMS jest bardzo istotny. Wykazano związek występowania BMS z depresją, podwyższonym poziomem lęku, hipochondrią, kancerofobią i niestabilnością emocjonalną [4, 5]. Najczęściej diagnozowaną chorobą psychiczną towarzyszącą BMS jest depresja, na drugim miejscu występują zaburzenia lękowe [6]. Częste są również zaburzenia snu [7]. Schorzenia te mogą być czynnikiem wyzwalającym objawy BMS, z drugiej strony – przewlekłe objawy BMS mogą prowadzić do wystąpienia tych zaburzeń. Ponadto jego objawy mogą być somatyczną postacią lęku lub depresji [8]. W 2004 roku ukazała się polska praca, w której wykazano, że częstość współwystępowania zaburzeń depresyjnych lub lękowych dotyczy ponad połowy pacjentów z rozpoznaniem BMS [9]. W pracy tej użyto terminu „zespół piekących ust”, który zdaniem autorów niniejszego opracowania niedokładnie oddaje istotę schorzenia. Dlatego w obecnym artykule zaproponowano nazwę „zespół pieczenia w jamie ustnej”.

W zależności od przyczyny możemy wyróżnić tzw. pierwotny i wtórny BMS. Wtórny BMS związany jest z chorobami błony śluzowej (przyczyny miejscowe) lub chorobami ogólnoustrojowymi (przyczyny ogólnoustrojowe), do których zaliczyć można cukrzycę, niedoczynność tarczycy, niedobory żywieniowe (niedokrwistość z niedoboru żelaza, witaminy B12 lub kwasu foliowego), infekcje grzybicze i bakteryjne, zaburzenia hormonalne okresu okołomenopauzalnego, stosowanie leków powodujących kserostomię, reakcje alergiczne lub mechaniczne drażnienie przez uzupełnienia protetyczne [10, 11]. Rozpoznanie pierwotnego lub idiopatycznego BMS opiera się na wykluczeniu przyczyn miejscowych i ogólnoustrojowych w oparciu o zebranie dokładnego wywiadu i przeprowadzenie odpowiednich badań laboratoryjnych.

Koncepcje patogenetyczne zespołu pieczenia w jamie ustnej

Patogeneza BMS nie jest do końca poznana. Wiele danych dotyczy dysfunkcji układu dopaminergicznego, istnieją również przesłanki wskazujące na udział w patogenezie BMS zaburzeń innych neuroprzekaźników, w tym noradrenaliny, serotoniny, histaminy, kwasu glutaminowego, a także czynników zapalnych i hormonalnych.

W ostatnich latach zgromadzono wiele dowodów wskazujących na to, że BMS może wykazywać wiele podobieństw do bólu neuropatycznego. Grushka i wsp. [12] już ponad 25 lat temu wykazali, że pacjenci z BMS charakteryzują się zmniejszoną tolerancją na bodźce termiczne, doświadczając uczucia bólu na czubku języka. Forssell i wsp. [13] przebadali dużą grupę pacjentów z BMS, wykonując ilościowe testy czucia (quantitative sensory test – QST) oraz analizę odruchu mrugania, poszukując osrodko-

wej lub obwodowej przyczyny BMS w zakresie funkcji nerwu trójdzielnego. Ogółem 76% badanych z BMS wykazywało zaburzenia czucia smaku i temperatury w obrębie języka, najczęściej prezentowało objawy neuropatii czuciowej włókien cienkich, część przejawiała neuropatię czuciową grubych, zmielinizowanych włókien nerwu V, a u ok. 1/5 pacjentów wykazano nadmierną pobudliwość nerwu V przejawiającą się brakiem habituacji składowej R2 odruchu mrugania. W badaniu, jakie wykonali Lauria i wsp. [14], wykazano znacznie zmniejszoną gęstość włókien nerwowych w obrębie nabłonka oraz rozlane zmiany morfologiczne w obrębie nabłonkowych i podbrodawkowych włókien nerwowych odzwierciedlające uszkodzenie aksonalne. Neuropatia struny bębenkowej może być również jedną z przyczyn występowania BMS. Uszkodzenie nerwu, nawet jednostronne, powoduje powstanie charakterystycznych objawów pieczenia, mrowienia, zaburzeń smaku po obu stronach języka [15]. Pomimo powyższych dowodów wskazujących na uszkodzenie obwodowe, lokalizacja objawów nie pokrywa się z klasycznymi neuroanatomicznymi granicami unerwienia, a pierwotny BMS nie spełnia kryteriów diagnostycznych definicji bólu neuropatycznego [16].

Najwięcej danych na temat zaburzeń neuroprzekazywania w BMS na poziomie ośrodkowym dotyczy układu dopaminergicznego. Zwoje podstawy, a w szczególności droga nigrostriatalna, są strukturami w dużym stopniu zaangażowanymi w powstawanie i kontrolę czucia bólu, a ich dysfunkcja, głównie na poziomie presynaptycznym, może być przyczyną powstawania BMS [17]. Analogicznie – choroby zwyrodnieniowe, takie jak choroba Parkinsona, polegające na nieprawidłowym funkcjonowaniu układu nigrostriatalnego przebiegają z typowymi objawami bólowymi, niepokrywającymi się z unerwieniem obwodowym [18]. Jednym z najlepiej udokumentowanych zaburzeń współwystępujących w BMS jest brak habituacji odruchu mrugania (BR – blink reflex) wykazany w badaniu elektrofizjologicznym [19, 20], a podobne wyniki uzyskano u osób z chorobą Parkinsona [21].

Jääskeläinen i wsp. [22] na podstawie badania pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) dowiedli, że u pacjentów z BMS, podobnie jak u osób z chorobą Parkinsona, występuje zmniejszony wychwyty znakowanej fluorodopy w prążkowie. Przyczyną jest osłabienie wychwyty zwrotnego dopaminy przez zakończenia presynaptyczne układu nigrostriatalnego. Potwierdza to hipotezę istniejącej drogi nocycetywnej z istoty czarnej do prążkowie. Hagelberg i wsp. [23] zbadali, że dysfunkcja neuronów dopaminergicznym prążkowie w BMS dotyczy głównie części presynaptycznej. W badaniu PET przy użyciu znakowanego raklopridu u osób z BMS stwierdzono zwiększoną dostępność receptorów D2 w prążkowie, co świadczyłoby o obniżeniu stężenia dopaminy w przestrzeni synaptycznej i w konsekwencji zmniejszonej kontroli czucia bólu [23, 24].

Clifford i wsp. [25] wykazali, że BMS występuje u 24% osób z chorobą Parkinsona. Zwracają oni jednak uwagę, że mechanizm powstawania bólu w przypadku BMS jest inny niż w bólach pochodzenia ośrodkowego występujących w chorobie Parkinsona, które bardzo dobrze reagują na leczenie dopaminergiczne. Coon i Laughlin [26] opisał przypadek 65-letniej pacjentki z chorobą Parkinsona, u której objawy BMS pojawiły się po odstawieniu pramipeksolu i rozpoczęciu leczenia karbidopą/lewodopą. Wraz ze zwiększaniem dawki objawy nasilały się, a włączenie klonazepamu nie przyniosło

poprawy. Odstawienie karbidopy/lewodopy i powrót do leczenia pramipeksolem, agonistą receptorów dopaminergicznych z wysokim powinowactwem do receptorów D2, spowodowały całkowite ustąpienie objawów.

Obok BMS i choroby Parkinsona nieprawidłowości w neuroprzekaznictwie dopaminergicznym zostały także wykazane w fibromialgii i zespole niespokojnych nóg (restless legs syndrome – RLS). Wood i wsp. [27] na podstawie badania PET stwierdzili, że u pacjentów z fibromialgią, podobnie jak u pacjentów z BMS, występuje dysfunkcja presynaptycznych włókien dopaminergicznych w OUN. Podobnie jak w BMS, badania PET ujawniły, że w RLS występuje dysfunkcja receptorów D2 w zwojach podstawy, a zwiększona dostępność tych receptorów świadczy o ich większej gęstości i niedoborze endogennej dopaminy. Paulus i Trenkwalder [28] udowodnili, że po zastosowaniu małych dawek dopaminy następuje poprawa w RLS, natomiast długotrwałe jej stosowanie nasila objawy. Na podstawie analogii z RLS można przypuszczać, że patogeneza BMS jest związana w głównej mierze z autoreceptorami dopaminergicznymi D2.

Znaczenie układu dopaminergicznego w reakcji bólowej potwierdzają doniesienia o współdziałaniu z układem opioidowym. Po zadziałaniu szkodliwego bodźca jako pierwsze uwalniane są endogenne opioidy w obszarach mózgu bogatych w dopaminę (jądro półleżące). Badania wykazały, że zastosowanie endogennych opioidów i agonistów receptorów opioidowych mi powoduje uwalnianie dopaminy w ciągu 10–30 minut od podania. Sugeruje to, że oba układy mogą ze sobą współpracować w mechanizmie przetwarzania bodźców bólowych, przy czym najpierw działa układ opioidowy, a w drugiej kolejności, przy dłużej trwających bodźcach bólowych, układ dopaminergiczny. Odwrotnie – fizjologiczne lub farmakologiczne obniżenie stężeń dopaminy zwiększa wrażliwość na bodźce bólowe [29].

Obok dopaminy, jednymi z najistotniejszych neuroprzekazników wpływających na percepcję bólu w hamujących zstępujących drogach rdzeniowych jest noradrenalina i serotonina. Neurony noradrenergiczne biegnące z miejsca sinawego hamują uwalnianie neuroprzekazników z pierwotnych neuronów aferentnych bezpośrednio przez receptory alfa-2. Natomiast neurony serotoninericzne rozpoczynające się w jądrze wielkim szwu hamują neurony aferentne poprzez postsynaptyczne receptory serotoninericzne 5HT1B/D. Szlaki zstępujące mają za zadanie hamować percepcję bodźców płynących z prawidłowo funkcjonujących narządów, a zaburzenie ich funkcji tłumaczy, dlaczego pacjenci odczuwają przewlekłe dolegliwości bólowe w obecności prawidłowych bodźców fizjologicznych [30].

W patogenezie BMS istotną rolę odgrywają również czynniki zapalne i hormonalne. Boras i wsp. wykazali znaczące obniżenie stężeń neurokininy A w surowicy, które może odzwierciedlać niedomogę układu dopaminergicznego na poziomie ośrodkowym [31]. Wykazano także zwiększone ślinowe stężenia substancji P, neurokininy A i peptydu związanego z genem kalcytoniny (calcitonin gene-related peptide – CGRP), jakkolwiek nieistotne statystycznie, co może jednak odzwierciedlać neurogenne zapalenie na obwodzie. Natomiast Zidverc-Trajkovic i wsp. uzyskali obniżone stężenia CGRP w ślinie pacjentów z BMS, co może być związane z degeneracją nerwu trójdzielnego [32].

Guimaraes i wsp. [33] wykazali, że polimorfizm genu prozapalnej interleukiny 1-beta, wpływającej na percepcję bólu, prawdopodobnie związany jest z predyspozycją

do BMS. Guarneri i wsp. [34] sugerują, że cechy charakterystyczne BMS, tj. zmieniona percepcja bólu, zaburzenia w przewodzeniu impulsów nerwowych, zwiększona pobudliwość włókien nerwowych, zaburzenia przetwarzania bodźców przez włókna nerwu trójdzielnego, są wynikiem reakcji zapalnej w obrębie układu nerwowego. Amenabar i wsp. [35] wykazali zmiany hormonalne u osób z BMS polegające na zwiększeniu poziomu kortyzolu w ślinie oraz ich pozytywną korelację z podwyższonym poziomem lęku. Na udział czynników hormonalnych wskazuje także szczególnie częste występowanie objawów BMS u kobiet w okresie menopauzy, co może wynikać ze zmniejszenia liczby receptorów estrogenowych na powierzchni błony śluzowej. Nie udowodniono jednak poprawy w tym zakresie po zastosowaniu hormonalnej terapii zastępczej [36].

Ważną rolę w patofizjologii reakcji bólowej pełni również kwas glutaminowy. W 2012 roku japońscy autorzy przedstawili nowy, eksperymentalny zwierzęcy model zapalnej reakcji bólowej w obrębie języka w oparciu o koncepcję glutaminergiczną [37], według której po wstrzyknięciu do przednich 2/3 języka środka wywołującego allodynię i hiperalgeję na bodźce termiczne i mechaniczne następuje aktywacja receptorów glutaminergicznych mGlu5, które wpływają na fosforylację kinazy regulowanej zewnątrzkomórkowymi sygnałami (extracellular signal-regulated kinase – ERK) w jądrze pasma rdzeniowego nerwu trójdzielnego i części szyjnej rdzenia kręgowego C1-C2.

W kontrolę czucia bólu zaangażowanych jest również wiele innych układów związanych m.in. z receptorami nikotynowymi, opioidowymi czy kanabinoidowymi. Ważną rolę pełni także histamina, gdzie środki blokujące receptory histaminowe – zarówno H1, jak i H2 – stosowane w dużych dawkach wykazują działanie przeciwbólowe [38].

Częste współwystępowanie BMS z depresją i zaburzeniami lękowymi może wskazywać na częściowo wspólne mechanizmy patogenetyczne. Dotyczy to podobnych obwodów neuronalnych związanych z depresją, lękiem, percepcją bólu [39, 40] oraz wspólnych obszarów mózgu, np. zakrętu obręczy [41].

Koncepcje terapeutyczne zespołu pieczenia w jamie ustnej

Ze względu na dość duże rozpowszechnienie, przewlekłość objawów oraz trudności diagnostyczne i terapeutyczne istotne staje się znalezienie skutecznego leczenia BMS. Jego rozpoznawanie obecnie opiera się w dużej mierze na wykluczeniu innych chorób, a leczenie często jest tylko objawowe. Jego celem jest redukcja bólu, a ocena rezultatów opiera się na subiektywnym przekazie chorych dotyczącym indywidualnego doświadczenia bólu.

Podstawowym zaleceniem dla chorych skarżących się na pieczenie w jamie ustnej jest podjęcie działań polegających na identyfikacji, a potem eliminacji czynników wywołujących i/lub podtrzymujących nieprzyjemne doznania (np. alkohol, przyprawy, kwaśne napoje, mechaniczne podrażnienie lub uczulenia na protezy zębowe itp.). Takie działania skierowane bezpośrednio na czynniki wywołujące jest skuteczne we wtórnym BMS.

Koncepcja BMS dotycząca zakłóceń w odbiorze bodźców obwodowych z receptorów błony śluzowej jamy ustnej leży u podstaw propozycji terapeutycznych obejmujących stosowanie różnorodnych substancji miejscowo: bezpośrednio na język lub jako płukanie jamy ustnej. Ponieważ depresja i lęk stanowią czynniki związane z nasileniem odczuwania objawów bólowych, stąd propozycja zastosowania w leczeniu BMS leków uspokajających i przeciwdepresyjnych, jak również psychoterapii. Koncepcje dysfunkcji dopaminergicznej uzasadniają terapię lekami, które wpływają na przekazywanie dopaminergiczne.

Tabela 1 podaje wykaz interwencji terapeutycznych, o których stosowaniu znaleziono doniesienia w publikacjach [42], z modyfikacjami.

Tabela 1. Wybrane interwencje terapeutyczne w zespole pieczenia w jamie ustnej [42], z modyfikacjami

<p>Leczenie miejscowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lek anksjolityczny: klonazepam • Lek znieczulający: lidokaina • Atypowy lek przeciwbólowy: kapsaicyna • Lek przeciwdepresyjny: doksepin (krem) • Niesteroidowy lek przeciwzapalny: benzydamina • Lek przeciwbakteryjny: laktoperoksydaza • Lek działający protekcyjnie na błonę śluzową: sukralfat <p>Leki podawane doustnie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antyoksydant: kwas alfa-liponowy • Typowy lek przeciwbólowy: kapsaicyna • Benzodiazepiny: klonazepam, chlordiazepoksyd • Leki przeciwdrgawkowe: gabapentin, pregabalina, topirammat • Leki przeciwdepresyjne trójpierścieniowe (małe dawki): amitryptylina, imipramina, nortryptylina, dezypramina, trazodon • Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny: paroksetyna, sertralina • Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny: milnacipran, duloksetyna • Atypowe leki przeciwpsychotyczne: amisulprid, olanzapina • Agonista receptorów dopaminowych D2: pramipeksol • Antagonista receptora histaminy: lafutidyna • Dziurawiec • Leki stymulujące wydzielanie śliny: pilokarpina, sialor, cewimilina, betanechol • Inhibitory pompy protonowej <p>Inne metody</p>

- Terapia poznawczo-behawioralna
- Terapia grupowa
- Elektrowstrząsy
- Akupunktura
- Terapia laserowa
- Protektor (osłona języka)
- Biofeedback

Wiele danych dotyczących leczenia BMS dotyczy zastosowania kwasu alfa-liponowego (alpha-lipoic acid – ALA). ALA to związek o działaniu antyoksydacyjnym zwiększający stężenie wewnątrzkomórkowego glutationu i tym samym prowadzący do aktywizacji procesów naprawczych w nerwach i stymulacji produkcji czynnika wzrostu nerwów. Od dawna był z pozytywnym skutkiem stosowany w leczeniu neuropatii obwodowej i u osób z cukrzycą [43]. Przeprowadzono wiele otwartych i kontrolowanych badań dotyczących stosowania ALA w leczeniu BMS, z których w większości uzyskano wyniki pozytywne [44–48]. Korzystne rezultaty uzyskano również w połączeniu stosowania ALA i psychoterapii poznawczo-behawioralnej [49] oraz ALA w połączeniu z gabapentyną [50].

Innym środkiem stosowanym w leczeniu BMS jest kapsaicyna, związek występujący w papryczkach chili. Posiada zdolność do wiązania się z receptorem wanilinoidowym TRPV1, co w dłuższym okresie prowadzi do hamowania wydzielania substancji P i inaktywacji neuronalnej reakcji na pieczenie (papryczki chili w ustach). Przedłużona ekspozycja prowadzi do „wyczerpania” TRPV1 w tkankach obwodowych, co powoduje długoterminową desensytyzację nocycceptorów i zmniejszenie nasilenia objawów BMS [51, 52]. W leczeniu BMS kapsaicyna stosowana była z pozytywnym skutkiem miejscowo [53] i ogólnie [54]. Najczęstszymi objawami ubocznymi były bóle brzucha. Poprawę w zakresie objawów BMS chorzy odczuwali nawet 2 miesiące po zaprzestaniu leczenia spowodowanym objawami niepożądanymi. W badaniach porównawczych kapsaicyny podawanej doustnie i ogólnie skuteczność była podobna.

Wśród leków psychotropowych najczęściej używany w leczeniu BMS był klonazepam, lek o działaniu przeciwdrgawkowym i przeciwłękowym [55]. Stosowano go zewnętrznie, ogólnie i jednocześnie na oba sposoby. W badaniu, które oceniało skuteczność miejscowego podawania klonazepamu, po 6 miesiącach leczenia BMS [56] uzyskano znaczącą poprawę, choć nie u wszystkich chorych. Równie skuteczne okazało się stosowanie klonazepamu drogą doustną w dawce 0,25–0,75 mg/d, choć objawy uboczne (np. zawroty głowy, senność) bywały powodem przerwania leczenia [57, 58]. Pamiętać należy o możliwości wystąpienia objawów odstawiennych, uzależnieniu czy pobudzeniu po zastosowaniu u osób starszych.

Innym lekiem stosowanym w neuralgiach i neuropatiach obwodowych jest gabapentyna, stąd propozycja zastosowania jej w leczeniu BMS. Nie udowodniono skuteczności leku w otwartym, 6-tygodniowym badaniu [59], natomiast w badaniu randomizowanym w 2011 roku stwierdzono pozytywny efekt gabapentyny w dawce

300 mg/d stosowanej w połączeniu z kwasem alfa-liponowym w dawce 600 mg/d [40].

Opisano również próby leczenia BMS przy użyciu leków przeciwdepresyjnych. W badaniu otwartym, obejmującym 71 osób, paroksetyna w dawce do 30 mg/d przyniosła poprawę u około 70% chorych (poprawa była zależna od dawki) [60]. W leczeniu chorych przy użyciu innego leku przeciwdepresyjnego – trazodonu [61] – zastosowano randomizację i w porównaniu z grupą kontrolną nie stwierdzono skuteczności tego leku. Milnacipram podawany 12 chorym z BMS przez 12 tygodni w dawce 60 mg spowodował istotną redukcję objawów depresji mierzonych Skalą Depresji Hamiltona, ale nie wpłynął znacząco na objawy BMS [62]. Opisano też przypadek leczenia duloksetyną [63] w dawce 60 mg/d, gdzie uzyskano całkowite ustąpienie objawów.

Na udział receptora D2 w patogenezie BMS wskazywać mogą także korzystne efekty leczenia amisulpridem mającym wybiórcze powinowactwo do receptorów dopaminergicznych D2 i D3. W dawce 50 mg/d spowodował on ustąpienie dolegliwości w ciągu 8 tygodni leczenia, z utrzymującym się efektem po 24 tygodniach jego kontynuacji [64]. Dowodem na to jest też skuteczność kliniczna pramipeksolu, środka pobudzającego receptory D2 [65]. Inny atypowy lek przeciwpsychotyczny, olanzapina, zostanie bardziej szczegółowo omówiony w dalszej części artykułu.

Opisano również leczenie BMS innymi metodami. W 2013 roku Sardella i wsp. [66] opublikowali wyniki leczenia akupunkturą 10 osób z BMS, u których nie wykazano skuteczności tej metody. Nie dowiedziono również skuteczności leczenia laserem, mimo że nastąpiło znaczące obniżenie stężenia prozapalnych cytokin w ślinie – obiektywnych wskaźników stanu zapalnego [67]. Poprawę w nasileniu odczuwania bólu uzyskano przy zastosowaniu protektora (osłaniacza) języka, który chorzy zakładali na 15 minut dziennie przez 8 tygodni. Opisano także jeden przypadek stosowania elektrowstrząsów w terapii lekoopornego BMS [68].

Zastosowanie psychoterapii poznawczo-behawioralnej przez kilkanaście tygodni [69] prowadziło do redukcji bólu, a efekt utrzymywał się nadal po ok. 6 miesiącach. W randomizowanym badaniu oceniającym skuteczność psychoterapii grupowej, rozumianej jako redukcja objawów BMS, wyniosła ona ponad 70% w stosunku do 40% poprawy w grupie kontrolnej [70]. Autorzy sugerują, że skuteczność psychoterapii może wskazywać na psychogenną komponentę zaburzenia, co jest zgodne z badaniami wskazującymi na wysoki poziom stresu, lęku oraz objawów depresji u tych chorych.

W przeglądzie badań dotyczących leczenia BMS dokonany w 2001 roku [71] i opublikowany przez Bibliotekę Cochrane w 2004 roku [72] znaleziono tylko 6 badań w bazach elektronicznych i doniesieniach zjazdowych, które spełniały założone kryteria: badanie typu randomizowanej próby klinicznej (RCT) i kontrolowanej próby klinicznej w próbie z placebo lub innym lekiem, rozpoznanie BMS, potwierdzony efekt leczenia jako zmniejszenie odczuwanych objawów. W tych badaniach zastosowano leki przeciwdepresyjne (klomipramina vs mianseryna, trazodon), terapię poznawczo-behawioralną, kwas liponowy, hormonalną terapię zastępczą oraz analgetyk benzodaminę. Redukcję objawów stwierdzono tylko po zastosowaniu psychoterapii i kwasu alfa-liponowego (ALA). Autorzy podkreślają, że może to być bardziej związane z nie-

doskonałością metodologiczną owych badań, małą grupą badaną niż z rzeczywistą nieskutecznością metod leczenia.

W 2012 roku autorzy brazylijscy przedstawili podsumowanie wyników badań randomizowanych dotyczących leczenia BMS, z zachowaniem rygorów podręcznika przeglądów systematycznych i metaanaliz *The Cochrane Collaboration*. W wyniku przeglądu baz PubMed i Scopus znaleziono 495 artykułów na temat leczenia BMS w latach 2001–2011. Do końcowej analizy zakwalifikowano jedynie 12 badań RCT. Według przeglądu RCT zastosowanie ALA ogólne i miejscowe, stosowanie kapsaicyny oraz miejscowe stosowanie klonazepamu w największym stopniu zredukowało objawy BMS [73].

BMS ma przebieg przewlekły z okresami zaostrzeń, a stosowane leczenie zwykle nie przynosi trwałej remisji. Przykładowo w grupie 91 chorych poddanych badaniom kontrolnym tylko 3 pacjentów było w remisji w ciągu 18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Własną poprawę jako znaczącą oceniło 42% osób, przy czym większość z nich leczona była miejscowo stosowanym klonazepamem [74]. W innym badaniu, w którym oceniano efekty leczenia BMS przez około 6 lat, z 43 chorych aż 23 podało, że nie odczuwa żadnej poprawy, a 13 osiągnęło trwałą remisję, choć aż 9 z nich nie było w żaden sposób leczonych z powodu BMS (remisje spontaniczne) [75]. Spontaniczne remisje odnotowano w grupie chorych z BMS po średnio 56 miesiącach od leczenia, ale w tej grupie spośród 48 chorych było aż 26 pacjentów (49%), którzy skarżyli się na stale utrzymujące się dolegliwości [76].

W dotychczasowym piśmiennictwie pojawiło się kilka prac potwierdzających skuteczność leczenia zespołu pieczenia w jamie ustnej za pomocą olanzapiny. Pierwsze doniesienie pojawiło się w 2004 roku i dotyczyło 73-letniego mężczyzny niespełniającego kryteriów epizodu depresji lub zaburzeń lękowych, u którego występowały objawy glossodynii od ok. 6 miesięcy. Bardzo duże nasilenie objawów spowodowało brak apetytu i utratę masy ciała o ok. 20 kg. Z powodu dysforii oraz niepokoju związanego z nasilonymi objawami bólowymi pacjent leczony był olanzapiną w dawce 5 mg/d, która spowodowała ustąpienie wszelkich objawów w ciągu zaledwie 3 dni [77]. W 2008 roku badacze japońscy opisali przypadek dwóch pacjentów ze zdiagnozowanym zespołem pieczenia w jamie ustnej leczonych za pomocą olanzapiny [78]. 54-letnia kobieta z 6-miesięcznym wywiadem BMS i kancerofobią oraz 51-letni mężczyzna bez towarzyszących zaburzeń psychicznych, u których początkowe leczenie odpowiednio milnacipramem i paroksetyną nie przyniosło efektu, otrzymali olanzapinę w dawce 2,5 mg/d, zwiększoną w kolejnym tygodniu do 5 mg/d. W obu przypadkach zaobserwowano niemal całkowite ustąpienie dolegliwości oraz poprawę jakości życia. U pacjentki po odstawieniu olanzapiny nastąpił nagły nawrót dolegliwości, a po ponownym włączeniu leku ich całkowite ustąpienie. W ośrodku poznańskim opisaliśmy przypadek 64-letniej pacjentki z rozpoznaniem zespołem pieczenia w jamie ustnej, u której leczenie olanzapiną przyniosło szybkie, znaczne zmniejszenie nasilenia objawów [79].

Przeciwbólowe działanie olanzapiny zaobserwowano również u pacjentów z fibromialgią. Kiser i wsp. [80] opisali dwa przypadki chorych z fibromialgią, u których włączenie olanzapiny w dawkach 5 mg/dobę i 10 mg/dobę spowodowało nagłe, niemal

całkowite ustąpienie objawów. Umożliwiło to zredukowanie stosowanych wcześniej dawek baklofenu i tramadolu, a w drugim przypadku odstawienie oksykodonu/acetaminofenu. Jedna z pacjentek z powodu wzrostu masy ciała zrezygnowała ze stosowania olanzapiny, którą zamieniono na kwetiapinę. Okazało się, że kwetiapina w dawce 100 mg/dobę nie wywołuje żadnego efektu przeciwbólowego, dlatego pacjentka zdecydowała się ponownie przyjmować olanzapinę i ponownie nastąpiło szybkie, niemal całkowite ustąpienie dolegliwości.

W kontekście stwierdzanych w BMS zaburzeń dopaminergicznego układu nigrostriatalnego prawdopodobny, podstawowy mechanizm terapeutycznego działania olanzapiny w BMS wynika z jej specyficznych właściwości jako atypowego leku przeciwpsychotycznego, a więc antagonistycznego wpływu zarówno na receptory dopaminergiczne D2, jak i receptory serotoninericzne 5HT2A. Działanie olanzapiny jedynie poprzez blokowanie receptorów D2 w prążkowie powodowałoby hamowanie uwalniania dopaminy, dalsze obniżenie jej stężenia i w efekcie nasilenie dolegliwości bólowych. Kluczowy mechanizm blokowania receptorów 5HT2A powoduje odhamowanie neuronu dopaminergicznego i stymulację uwalniania dopaminy. Wiadomo, że mechanizm ten odpowiedzialny jest za zmniejszenie częstości występowania objawów pozapiramidowych, a w przypadku BMS może odpowiadać za zmniejszenie nasilenia bólu [81].

Receptory serotoninericzne 5HT2A wywierają dwa kluczowe działania na neuroprzekaznictwo, mogąc modulować transmisję bólową. Po pierwsze pobudzają korowe neurony piramidowe, nasilając uwalnianie glutaminianu, który pobudza aktywność neuronalną i może nasilać doznania bólowe. Po drugie – pobudzenie receptorów 5HT2A znajdujących się na neuronach dopaminergicznym lub interneuronach GABAergicznym, pośredniczących między neuronami serotoninericznymi i dopaminergicznymi, hamuje przewodzenie we włóknach dopaminergicznym i zmniejsza uwalnianie dopaminy. Blokada receptorów 5HT2A może więc powodować zmniejszenie nasilenia bólu zarówno poprzez hamowanie aktywności neuronów glutaminergicznym biegających z kory mózgu do prążkowie, jak i przez zmniejszenie hamowania aktywności neuronów dopaminergicznym bezpośrednio lub pośrednio przez osłabienie hamującego wpływu GABA na uwalnianie dopaminy. Gick i wsp. [77] uważają, że mechanizm przeciwbólowego działania olanzapiny polega na obwodowej blokadzie receptorów serotoninericznych lub receptorów alfa-2-adrenergicznych. Nie można wykluczyć, że są to mechanizmy dodatkowe i współdziałające z dwoma opisanymi powyżej.

Specyficzne terapeutyczne właściwości olanzapiny mogą być jednak związane z dodatkowymi mechanizmami receptorowymi, gdyż kwetiapina – będąca również atypowym lekiem przeciwpsychotycznym – nie wywiera działania przeciwbólowego w BMS. Inny potencjalny mechanizm przeciwbólowego działania olanzapiny może być związany z jej silnym blokowaniem receptora histaminowego H1 i interakcją między receptorami histaminowymi a opioidowymi [38, 82].

Olanzapina wpływa również na receptor muskarynowy M1, co jest dość częstą przyczyną wywoływania działań niepożądanych o typie antycholinergicznym, m.in. suchości w jamie ustnej. Pomimo tych działań, które potencjalnie mogłyby nasilać objawy BMS, olanzapina przynosi tu znaczącą i szybką poprawę. Wskazuje to z jednej

strony na szczególnie patomechanizm leżący u podłoża BMS oraz wyjątkowe właściwości lecznicze olanzapiny w tej chorobie.

Należy pamiętać o możliwych działaniach niepożądanych leku polegających m.in. na wzroście masy ciała i zaburzeniach metabolicznych, a także o rozważeniu stosowania u osób starszych mniejszych dawek leku oraz niezbyt częstych przypadkach niedociśnienia ortostatycznego, zalecając okresowe pomiary ciśnienia tętniczego u osób powyżej 65 roku życia.

Синдром жжения в ротовой полости – патогенетические и терапевтические концепции

Содержанке

Синдром жжения в ротовой полости (BMS – burning mouth syndrome) это хронический синдром боли характеризующийся чувством болезненности, жжения и сухости слизистой оболочки ротовой полости, не связанный с её патологией. ВМ появляется в 7 раз чаще у женщин, г.о. в периоде перед мензисом. Существенным является психиатрический аспект синдрома: эта болезнь часто сосуществует с депрессией и фобийными нарушениями, а ряд психотропных препаратов играет существенную роль в ее лечении. В представленном обзоре обсуждены более важные патогенетические концепции синдрома и более частые способы лечения этой болезни. Синдром BMS может быть подобный до нейропатической боли, а его определенные патогенетические элементы фибромиалгии и синдрома беспокойных ног. При первичном ВМ отмечены черты пресимпатической дисфункции допаминэргических нейронов в радиусе поперечно полосатых структур и уменьшение эндогенной концентрации допамина. В патогенезе синдрома принимают участие также иные нейротрансмиттеры (серотонин, норадреналин, гистамин), гормональные факторы и воспалительные факторы. При фармакологическом лечении этого синдрома применяются, м.п. производные бензоидина антиконвульсивные лекарства, противодепрессивные и атипичные антипсихотические препараты. В последней части работы обсуждена возможность применения атипичного лекарства оланзепина. В контексте последних работ на эту тему, приведено собственное наблюдение пациентки с продолжающимся несколько лет синдромом жжения в ротовой полости, у которой лечение оланзепином принесло быстрое, значительное уменьшение утяжеления симптомов. Правдоподобный механизм терапевтического действия оланзепина при BMS опирается на его влияние на допаминэргические гистаминовые рецепторы, а также дополнительно на норадренэргические и серотонинэргические рецепторы.

Ключевые слова: синдром жжения в ротовой полости, допаминэргическая система, оланзепин

Burning Mouth Syndrome (BMS) – Konzepte zur Pathogenese und Therapie

Zusammenfassung

Das Zungen- und Mundschleimhautbrennen (BMS - Mouth Syndrome) ist ein chronisches Schmerzsyndrom. Es charakterisiert sich mit dem Empfinden von Schmerz, Mundbrennen und Mundtrockenheit und ist nicht mit seiner Pathologie verbunden. Das BMS tritt 7 mal häufiger bei Frauen im perioklimakterischen Alter auf. Das Wichtigste ist der psychiatrische Aspekt von BMS: die Krankheit ist oft mit der Depression und Angststörungen komorbid, und in ihrer Behandlung spielt eine Reihe von psychotropen Mitteln eine signifikante Rolle. Im vorliegenden Review bespricht man die wichtigsten pathogenetischen Konzepte zum BMS und seine häufigste Behandlungsweise. Das BMS kann dem neuropathischen Schmerz ähnlich sein, und seine gewissen pathogenetischen Bestandteile sind ähnlich wie Fibromyalgie oder das Restless-Legs-Syndrom. Im primären BMS wurden die Eigenschaften der präsynaptischen Dysfunktion der dopaminergen Neurone im Striatum und die Senkung der Konzentration der endogenen Dopamin nachgewiesen. An der Pathogenese

von BMS nehmen auch andere Neurotransmitter (Serotonin, Noradrenalin, Histamin), hormonelle und entzündliche Faktoren teil. In der pharmakologischen Behandlung wurden u.a. die Derivate von Benzodiazepin, Antikonvulsiva, Antidepressiva und atypische Antipsychotika eingesetzt. Im letzten Teil der Arbeit wurde die Möglichkeit der Anwendung beim BMS eines atypischen Antipsychotikums besprochen – Olanzapin. Im Hinblick auf die letzten Arbeiten zu diesem Thema wurde auch der Fall einer Patientin dargelegt, die einige Jahre am Mundbrennen litt und bei der die Behandlung mit Olanzapin schnelle, signifikante Senkung der Intensität der Symptome bewirkte. Der wahrscheinliche Mechanismus der therapeutischen Wirkung von Olanzapin im BMS stützt sich auf seinem Einfluss auf die Dopamin - Rezeptoren und Histamin - Rezeptoren und zusätzlich noch auf die noradrenergen und Serotonin - Rezeptoren.

Schlüsselwörter: Mouth Syndrome, dopaminerges System, Olanzapin

Le syndrome de la bouche brûlante (ou la stomatodynie – angl. burning mouth syndrome=BMS) – conceptions de sa pathogénie et thérapie

Résumé

Le syndrome de la bouche brûlante est le syndrome de la douleur chronique caractérisée par des sensations continues des brûlures et de la sécheresse des muqueuses buccales, non lié avec ses pathologies. Ce syndrome est 7 fois plus fréquent chez les femmes, surtout dans la période de ménopause. Dans la cas de ce syndrome l'aspect psychiatrique est signifiant : cette maladie coexiste souvent avec la dépression et les troubles anxieux ; plusieurs psychotropes jouent le rôle important dans sa thérapie. Cette revue de littérature présente les conceptions les plus importantes de la pathogénie de ce syndrome et les thérapies les plus souvent appliquées. Ce syndrome ressemble parfois à la douleur neuropathique, parfois à la fibromyalgie, parfois au syndrome des jambes sans repos. Dans le cas du syndrome primaire on note les dysfonctions pré synaptiques des neurones dopaminergiques et la diminution de la concentration de la dopamine endogène. Dans la pathogénie de ce syndrome les autres neurotransmetteurs / sérotonine, noradrénaline, histamine/ et les facteurs hormonaux et inflammatoires jouent aussi leur rôle. Dans la pharmacothérapie de la stomatodynie on use les benzodiazépines, anticonvulsifs, antidépresseurs, antipsychotiques atypiques. A la fin du travail on décrit la possibilité de la thérapie d'olanzapine. Les auteurs présentent aussi le cas particulier de leur propre pratique thérapeutique – histoire d'une femme souffrant plusieurs années du syndrome de la bouche brûlante qui, après la thérapie d'olanzapine, obtient rapidement la réduction importante des symptômes. Le mécanisme probable de l'activité thérapeutique d'olanzapine base sur son effet sur les récepteurs dopaminergiques et de histamine ainsi que sur les récepteurs noradrénergiques et sérotoninergiques.

Mots clés : syndrome de la bouche brûlante, système dopaminergique, olanzapine

Piśmiennictwo

1. Huang W, Rothe MJ, Grant-Kels JM. *The burning mouth syndrome*. J. Am. Acad. Dermatol. 1996; 34: 91–98.
2. Scala A, Checchi L, Montevecchi M, Marini I, Giamberardino MA. *Update on burning mouth syndrome: overview and patient management*. Crit. Rev. Oral Biol. Med. 2003; 14: 275–291.
3. Miller I, Kurnatowska A. *Stomatodynia w świetle piśmiennictwa*. Czas. Stomat. 2003; 56: 30–35.
4. Mendak M, Konopka T, Bogucki A, Dobrzycka E, Mendak A. *Uwarunkowania psychologiczne i kliniczne zespołu pieczenia jamy ustnej*. Dent. Med. Probl. 2005; 42: 595–603.
5. De Souza FT, Teixeira AL, Amaral TM, dos Santos TP, Abreu MH, Silva TA i wsp. *Psychiatric disorders in burning mouth syndrome*. J. Psychosom. Res. 2012; 72: 142–146.
6. Bogetto F, Maina G, Ferro G, Carbone M, Gandolfo S. *Psychiatric comorbidity in patients with burning mouth syndrome*. Psychosom. Med. 1998; 60: 378–385.

7. Chainani-Wu N, Madden E, Silverman S Jr. *A case-control study of burning mouth syndrome and sleep dysfunction.* *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2011; 112: 203–208.
8. Rojo L, Silvestre FJ, Bagan JV, De Vicente T. *Psychiatric morbidity in burning mouth syndrome. Psychiatric interview versus depression and anxiety scales.* *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1993; 75: 308–311.
9. Miller I, Kurnatowska A, Miller A, Rabe-Jabłońska J. *Zespół piekących ust – cechy kliniczne i współwystępowanie zaburzeń psychicznych.* *Czas. Stomat.* 2004; 57: 775–783.
10. Mendak M, Konopka T, Bogucki A. *Wpływ wybranych uwarunkowań miejscowych na powstawanie zespołu pieczenia jamy ustnej.* *Dent. Med. Probl.* 2010; 47: 322–327;
11. Lamey PJ, Lamb AB. *Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome.* *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1988; 296: 1243–1246.
12. Grushka M, Sessle BJ, Miller R. *Pain and personality profiles in burning mouth syndrome.* *Pain* 1987; 28: 155–167.
13. Forssell H, Jääskeläinen S, Tenovuo O, Hinkka S. *Sensory dysfunction in burning mouth syndrome.* *Pain* 2002; 99: 41–47.
14. Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A i wsp. *Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome.* *Pain* 2005; 115: 332–337.
15. Eliav E, Kamran B, Schaham R, Czerninski R, Gracely RH, Benoliel R. *Evidence of chorda tympani dysfunction in patients with burning mouth syndrome.* *J. Am. Dent. Assoc.* 2007; 138: 628–633.
16. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW i wsp. *Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes.* *Neurology* 2008; 70: 1630–1635.
17. Hagelberg N, Jääskeläinen SK, Martikainen IK, Mansikka H, Forssell H, Scheinin H i wsp. *Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review.* *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 500: 187–192.
18. Wood PB. *Role of central dopamine in pain and analgesia.* *Expert Rev. Neurother.* 2008; 8: 781–797.
19. Mendak M, Konopka T, Koszewicz M, Koziorowska-Gawron E, Ejma M, Budrewicz S i wsp. *Badanie potencjałów wywołanych i odruchu mrugania u pacjentów z zespołem pieczenia jamy ustnej lub chorobą Parkinsona.* *Dent. Med. Probl.* 2010; 47: 169–176.
20. Jääskeläinen SK, Forssell H, Tenovuo O. *Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome.* *Pain* 1997; 73: 455–460.
21. Kimura J. *Disorder of interneurons in Parkinsonism. The orbicularis oculi reflex to paired stimuli.* *Brain* 1973; 96: 87–96.
22. Jääskeläinen SK, Rinne JO, Forssell H, Tenovuo O, Kaasinen V, Sonninen P i wsp. *Role of the dopaminergic system in chronic pain – a fluorodopa-PET study.* *Pain* 2001; 90: 257–260.
23. Hagelberg N, Forssell H, Rinne JO, Scheinin H, Taiminen T, Aalto S i wsp. *Striatal dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome.* *Pain* 2003; 101: 149–154.
24. Hagelberg N, Forssell H, Aalto S, Rinne JO, Scheinin H, Taiminen T i wsp. *Altered dopamine D2 receptor binding in atypical facial pain.* *Pain* 2003; 106: 43–48.
25. Clifford TJ, Warsi MJ, Burnett CA, Lamey PJ. *Burning mouth in Parkinson's disease sufferers.* *Gerodontology* 1998; 15: 73–78.
26. Coon EA, Laughlin RS. *Burning mouth syndrome in Parkinson's disease: dopamine as cure or cause?* *J. Headache Pain* 2012; 13: 255–257.
27. Wood PB, Patterson JC 2nd, Sunderland JJ, Tainter KH, Glabus MF, Lilien DL. *Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study.* *J. Pain* 2007; 8: 51–58.

28. Paulus W, Trenkwalder C. *Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome*. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 878–886.
29. Chudler EH, Dong WK. *Pain. The role of the basal ganglia in nociception and pain*. 1995; 60: 3–38.
30. Stahl SM. *Podstawy psychofarmakologii. Teoria i praktyka*. Tom 4. Gdańsk: Wydawnictwo Medyczne Via Medica; 2010.
31. Boras VV, Savage NW, Brailo V, Lukac J, Lukac M, Alajbeg IZ. *Salivary and serum levels of substance P, neurokinin A and calcitonin gene related peptide in burning mouth syndrome*. *Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 2010; 15: 427–431.
32. Zidverc-Trajkovic J, Stanimirovic D, Obrenovic R, Tajti J, Vécsei L, Gardi J i wsp. *Calcitonin gene-related peptide levels in saliva of patients with burning mouth syndrome*. *J. Oral Pathol. Med*. 2009; 38: 29–33.
33. Guimarães AL, de Sá AR, Victoria JM, de Fátima Correia-Silva J, Gomez MV, Gomez RS. *Interleukin-1beta and serotonin transporter gene polymorphisms in burning mouth syndrome patients*. *J. Pain* 2006; 7: 654–658.
34. Guarneri F, Guarneri C, Marini H. *Contribution of neuroinflammation in burning mouth syndrome: indications from benzodiazepine use*. *Dermatol. Ther*. 2008; 21: 21–24.
35. Amenábar JM, Pawlowski J, Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira D, Lhüller F i wsp. *Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: case-control study*. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod*. 2008; 105: 460–465.
36. Tarkkila L, Linna M, Tiitinen A, Lindqvist C, Meurman JH. *Oral symptoms at menopause – the role of hormone replacement therapy*. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod*. 2001; 92: 276–280.
37. Liu MG, Matsuura S, Shinoda M, Honda K, Suzuki I, Shibuta K i wsp. *Metabotropic glutamate receptor 5 contributes to inflammatory tongue pain via extracellular signal-regulated kinase signaling in the trigeminal spinal subnucleus caudalis and upper cervical spinal cord*. *J. Neuroinflammation* 2012; 9: 258
38. Ghelardini C, Galeotti N, Bartolini A. *No development of tolerance to analgesia by repeated administration of H1 antagonists*. *Life Sci*. 1998; 63: 317–322.
39. Vetulani J. *Neurobiologia bólu i neurobiologia depresji*. W: Dudek D. red. *Ból i depresja*. Poznań: Termedia; 2011. s. 7–21.
40. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. *Depression and pain comorbidity: a literature review*. *Arch. Intern. Med*. 2003; 163: 2433–2445.
41. Gambassi G. *Pain and depression: the egg and the chicken story revisited*. *Arch. Gerontol. Geriatr*. 2009; 49: 103–112.
42. Klasser GD, Epstein JB, Villines B. *Management of burning mouth syndrome*. *J. Can. Dent. Assoc*. 2011; 77: b151.
43. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. *Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis*. *Diabet. Med*. 2004; 21: 114–121.
44. Femiano, F, Scully C. *Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy*. *J. Oral Pathol. Med*. 2002; 31: 267–269.
45. Carbone M, Pentenero M, Carozzo M, Ippolito A, Gandolfo S. *Lack of efficacy of alpha-lipoic acid in burning mouth syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. *Eur J Pain*. 2009; 13: 492–496.
46. Lopez-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: 52–57.
47. Cavalcanti DR, da Silveira FR. *Alpha lipoic acid in burning mouth syndrome--a randomized double-blind placebo-controlled trial*. *J. Oral Pathol. Med*. 2009; 38: 254–261.

48. Femiano F. *Burning mouth syndrome (BMS): an open trial of comparative efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) with other therapies*. Minerva Stomatol. 2002; 51: 405–409.
49. 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.
50. Lopez-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: 635–640.
51. Lee YS, Kho HS, Kim YK, Chung SC. *Influence of topical capsaicin on facial sensitivity in response to experimental pain*. J. Oral Rehabil. 2007; 34: 9–14.
52. Petruzzi M, Lauritano D, De Benedittis M, Baldoni M, Serpico R. *Systemic capsaicin for burning mouth syndrome: short-term results of a pilot study*. J. Oral Pathol. Med. 2004; 33: 111–114.
53. Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, Tamarit-Santafè C, Bautista D. *Application of a capsaicin rinse in the treatment of burning mouth syndrome*. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal 2012; 17: 1–4.
54. Marino R, Torretta S, Capaccio P, Pignataro L, Spadari F. *Different therapeutic strategies for burning mouth syndrome: preliminary data*. J. Oral Pathol. Med. 2010; 39: 611–616.
55. Crow HC, Gonzalez Y. *Burning mouth syndrome*. Oral Maxillofac Surg. Clin. North Am. 2013; 25: 67–76.
56. Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassira D, Gagnieu MC i wsp. *Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study*. Pain 2004; 108: 51–57.
57. Grushka M, Epstein J, Mott A. *An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome*. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 1998; 86: 557–561.
58. Ko JY, Kim MJ, Lee SG, Kho HS. *Outcome predictors affecting the efficacy of clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome (BMS)*. Arch. Gerontol. Geriatr. 2012; 55: 755–761.
59. Heckmann SM, Heckmann JG, Ungethüm A, Hujoel P, Hummel T. *Gabapentin has little or no effect in the treatment of burning mouth syndrome - results of an open label pilot study*. Eur. J. Neurol. 2006; 13: 6–7.
60. 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: 6–11.
61. Tammiala-Salonen T, Forssell H. *Trazodone in burning mouth pain: a placebo-controlled, double-blind study*. J. Orofac. Pain 1999; 13: 83–88.
62. Sugimoto K. *The dubious effect of milnacipran for the treatment of burning mouth syndrome*. Clin. Neuropharmacol. 2011; 34: 170–173.
63. Mignogna MD, Adamo D, Schiavone V, Ravel MG, Fortuna G. *Burning mouth syndrome responsive to duloxetine: a case report*. Pain Med. 2011; 12: 466–469.
64. Rodriguez-Cerdeira C, Sanchez-Blanco E. *Treatment of burning mouth syndrome with amisulpride*. J. Clin. Med. Res. 2012; 4: 167–171.
65. Stuginski-Barbosa J, Rodrigues GG, Bigal ME, Speciali JG. *Burning mouth syndrome responsive to pramipexol*. J. Headache Pain 2008; 9: 43–45.
66. Sardella A, Lodi G, Tarozzi M, Varoni E, Franchini R, Carrassi A. *Acupuncture and Burning Mouth Syndrome: a pilot study*. Pain Pract. 2013; Epub ahead of print, DOI: 10.1111/papr.12031.
67. Pezelj-Ribarić S, Kqiku L, Brumini G, Urek MM, Antonić R, Kuiš D i wsp. *Proinflammatory cytokine levels in saliva in patients with burning mouth syndrome before and after treatment with low-level laser therapy*. Lasers Med. Sci. 2013; 28: 297–301.
68. Suda S, Takagai S, Inoshima-Takahashi K, Sugihara G, Mori N, Takei N. *Electroconvulsive therapy for burning mouth syndrome*. Acta Psychiatr. Scand. 2008; 118: 503–504.

69. 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.
70. 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.
71. Zakrzewska JM, Glenny AM, Forssell H. *Interventions for the treatment of burning mouth syndrome*. Cochrane Database Syst. Rev. 2001; 3: CD002779.
72. Zakrzewska JM, Forssell H. *Interventions for the treatment of burning mouth syndrome (Review)*. The Cochrane Library. Vol. Issue 4. John Wiley & Sons Ltd.; 2004.
73. de Moraes M, do Amaral Bezerra BA, da Rocha Neto PC, de Oliveira Soares AC, Pinto LP, de Lisboa Lopes Costa A. *Randomized trials for the treatment of burning mouth syndrome: an evidence-based review of the literature*. J. Oral Pathol. Med. 2012; 41: 281–287.
74. Rodríguez-de Rivera-Campillo E, López-López J. *Evaluation of the response to treatment and clinical evolution in patients with burning mouth syndrome*. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal 2013; 18: 403–410.
75. Grushka M, Sessle BJ. *Burning mouth syndrome*. Dent. Clin. North Am. 1991; 35: 171–184.
76. 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: 152–155.
77. Gick CL, Mirowski GW, Kennedy JS, Bymaster FP. *Treatment of glossodynia with olanzapine*. J. Am. Acad. Dermatol. 2004; 51: 463–465.
78. Ueda N, Kodama Y, Hori H, Umene W, Sugita A, Nakano H i wsp. *Two cases of burning mouth syndrome treated with olanzapine*. Psychiatry Clin. Neurosci. 2008; 62: 359–361.
79. Ferencztajn E, Łojko D, Rybakowski J. *Zespół pieczenia w jamie ustnej (mouth syndrome): korzystny wynik leczenia olanzapiną*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2012; 3–4: 159–163.
80. Kiser RS, Cohen HM, Freeddenfeld RN, Jewell C, Fuchs PN. *Olanzapine for the treatment of fibromyalgia symptoms*. J. Pain Symptom Manag. 2001; 22: 704–708.
81. Jarcho JM, Mayer EA, Jiang ZK, Feier NA, London ED. *Pain, affective symptoms, and cognitive deficits in patients with cerebral dopamine dysfunction*. Pain 2012; 153: 744–754.
82. Leza JC, Lizasoain I, Lorenzo P. *H1- and H2-histamine receptor blockers and opiate analgesia in mice*. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 1990; 12: 671–678.

Adres: Ewa Ferencztajn
Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu
60-672 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 4.04.2013
Zrecenzowano: 15.08.2013
Otrzymano po poprawie: 21.09.2013
Przyjęto do druku: 3.10.2013