

СЪВРЕМЕННО ЛЕЧЕНИЕ НА СИНДРОМА НА ПАРЕНЕ В УСТАТА

Марио Милков¹, Пламен Недев², Цветан Тончев¹, Христина Маджова³

¹Катедра по орална и лицево-челюстна хирургия, пародонтология и специална образна диагностика, Факултет по дентална медицина, ²Катедра по неврохирургия и УНГ-болести, Факултет по медицина и ³студентка по дентална медицина, Медицински университет-Варна

CONTEMPORARY MANAGEMENT OF BURNING MOUTH SYNDROME

Mario Milkov¹, Plamen Nedev², Tsvetan Tonchev¹, Hristina Madzhova³

¹Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery, Parodontology and Special Image Diagnosis, Faculty of Dental Medicine, ²Department of Neurosurgery and Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine and ³student of dental medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Синдромът на парене в устата се характеризира с двустранно усещане за изгаряне в лигавицата на устната кухина и участъците около устата, нарушения във възприемането на вкуса, сухота в устата при отсъствието на обективни находки. Той се диагностицира и лекува трудно. Понастоящем се използват три основни терапевтични подхода: интервенции, повлияващи поведението, локални лекарствени средства и системни медикаменти. Първият подход включва познавателна психотерапия, групов психотерапия и електроконвулсивна терапия. Лекарствата с локален ефект спадат към различни групи като напр. бензодиазепини, анестетични средства, нетипични обезболяващи средства, трициклични антидепресанти, нестероидни противовъзпалителни средства, антимикробни средства и защитни средства за лигавицата. В допълнение към тях медикаментите с общ ефект включват противогърчови средства, избирателни инхибитори на повторното усвояване на серотонина и норадреналина, антиоксиданти, антагонисти на допамина и на рецептора на хистамин-2, билкови препарати, както и стимулатори на слюнчената секреция. С успех може да се прилага и ниско-енергийна лазерна терапия.

Ключови думи: синдром на парене в устата, трициклични антидепресанти, бензодиазепини, психотерапия, ниско-енергийна лазерна терапия

ABSTRACT

Burning mouth syndrome is characterized by a bilateral burning sensation in the oral mucosa and perioral areas, taste disorders, oral dryness and absent objective findings. It is difficult to diagnose and manage as well. Three main therapeutic approaches are nowadays used: behavioural interventions, topical medications and systemic medications. The first one includes cognitive behavioural therapy, group psychotherapy and electroconvulsive therapy. Topical drugs belong to several groups such as benzodiazepines, anesthetics, atypical analgesics, tricyclic antidepressants, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antimicrobials and mucosal protectors. System drugs additionally include anticonvulsants, selective inhibitors the reuptake of serotonin and norepinephrine, antioxidants, dopamine agonists, histamine-2 receptor antagonists, herbal medicines and salivary stimulants as well. Low-energy laser therapy can be successfully applied, too.

Key words: burning mouth syndrome, tricyclic antidepressants, benzodiazepines, psychotherapy, low-energy laser therapy

При синдрома на парене в устата ("burning mouth syndrome") са налице двустранно усещане за парене в устните, езика или цялата уста и смущения във вкуса и сухота в устата, но липсват други обективни признаци - промяна в цвета, улцерации или аномалии на лигавицата в устната кухина. Честотата на този синдром варира между 0,7% и 4,6% от населението в различните страни. Засягат се предимно жени в менопаузата. Неефективността на лечението се дължи на затрудненото диагностициране на заболяването.

Най-напред трябва да се елиминират всички потенциални местни и общи етиологични фактори за този синдром (тютюнопушене, други вредни навици и неподходящи лекарствени средства) и да въздейства на наличната патология, предразполагаща към него (24). След това трябва да се уточни, дали се касае за реални и нефатални оплаквания. Необходим е индивидуализиран и в същото време мултидисциплинарен подход към болните. При това първичният синдром трябва съвременно да се разграничи от вторичния, свързан с други заболявания, които понякога са трудно лечими (19). За съжаление често се стига до прехвърляне на болните от един специалист към друг и лечението им е неуспешно.

Понастоящем се използват три различни терапевтични подхода (15). Психотерапията включва познавателна психотерапия, групов психотерапия и електроконвулсивна терапия. Медикаментозната терапия с локален ефект включва следните групи и техните основни представители: а) бензодиазепини (клоназепам); б) анестетични средства (лидокаин); в) нетипични обезболяващи средства (капсаицин); г) антидепресанти (доксепин); д) нестероидни противовъзпалителни средства (бензодиамин); е) антимикробни средства (лактопероксидаза) и ж) защитни средства за лигавицата (сукралфат). Медикаментозната терапия с общ ефект включва: а) бензодиазепини в ниски дози (клоназепам и хлордiazепоксид); б) антиконвулсанти (габапентин, прегабалин и топирамат); в) нетипични обезболяващи средства (капсаицин); г) антидепресанти в ниски дози (амитриптилин, имипрамин, нортриптилин, десипрамин и тразодон); г) селективни инхибитори на повторното усвояване на серотонина (пароксетин, сертралин и тразодон); д) селективни инхибитори на повторното усвояване на норадреналина (милнаципран и дулоксетин); е) антиоксиданти (алфа-липоева киселина); ж) антипсихотични средства (амисулприд и левосулприд); з) нетипични антипсихотични средства (оланзипин); з) антагонисти на допамина

(прамипероксол); и) антагонисти на рецепторите на хистамин-2 (лафутидин); й) билкови добавки (*Hypericum perforatum*) и к) стимуланти на слюночната секреция (пилокарпаин, сиалор, цевимилин и бетанехол) (15).

Според някои автори (23) стандартното съвременно лечение включва клоназепам, пароксетин и познавателна психотерапия, според други (31) - трициклични антидепресанти, бензодиазепини и антипсихотични средства, а според трети (19) - освен тях и антиконвулсивни средства и протектори на оралната лигавица. Приложението на хормоналната заместителна терапия също може да окаже положителен ефект при жените в менопауза.

Ползата от трицикличните антидепресанти и някои бензодиазепини се свързва по-скоро с техните обезболяващи и антиконвулсивни свойства и с възможния ефект на бензодиазепините върху провеждането на вкусовите и болкови усещания (17).

В ниски дози посочените по-горе препарати, противогърчовите средства и локално приложеният капсаицин могат да окажат благоприятно влияние при болните със синдрома на парене в устата (11). Анализът на общия оксидационен капацитет и биологичния антиоксидационен потенциал, изразен като активност за намаляване на желязото, доказва положителния ефект на антиоксидантите върху симптомите при тези пациенти (35).

При 100 болни със синдрома на парене в устата (93 жени и 7 мъже на средна възраст от $58,5 \pm 10,8$ г. се провежда лечение с клоназепам в доза от 0,5 mg един или два пъти дневно в продължение на 4 месеца. По-значимо намаление на разнообразната симптоматика се установява при болните с оценка ≤ 50 за всеки психологичен симптом, първоначална оценка ≥ 5 - по зрителната аналогова скала и придружаващи нарушения във възприемането на вкуса и ксеростомия. Тези показатели могат да се използват като прогностични фактори за ефекта от лечението с клоназепам при това заболяване (16).

При 36 болни се осъществява лечение с клоназепам в доза от 0,5 mg три пъти дневно, като таблетките се разтварят предварително във вода. След 6 месеца се установява намаляване на средната оценка по зрителната аналогова скала с $4,7 \pm 0,4$ точки. Това понижение е с над 50% при 80% от случаите. Болката изчезва напълно при една трета от болните. Преходни умерени странични явления се установяват при една трета от случаите (1).

В рамките на рандомизирано клинично проучване при 10 болни със синдрома на парене в устата и 10 контролни лица се установява, че клоназепамът в дневна доза от 0,5 mg предизвиква значително облекчаване на болката ($p=0,001$). Липсва статистически достоверно подобрене по отношение на скалата на настроението ($p=0,56$), оценките на нивото на депресията ($p=0,56$), усилването на усещането на вкуса ($p=0,83$) и на слюнчената секреция ($p=0,06$) (13).

Доказва се ефективното и безопасно локално (под формата на крем) приложение на клоназепама в устата при болните с това заболяване (39).

Анализът на 12 релевантни рандомизирани клинични проучвания върху лечението на синдрома на парене в устата, открити в базите-данни Pubmed и Scopus, показва, че най-ефективни по отношение на болката са капсаицинът, алфа-липоевата киселина и клоназепамът (5).

Зависимата от дозата ефективност и поносимостта на милнаципрана се анализират при 56 болни жени със синдром на парене в устата на средна възраст от 60,8 г. (между 20 и 83 г.). Началната дневна дозировка е 30 mg и постепенно се повишава до 60 mg и 90 mg на всеки 4 седмици, докато стойностите на зрителната аналогова скала се понижат с поне 50%. Средната ефективна доза на милнаципрана е $63,9 \pm 16,7$ mg. Кумулативната стойност на повишението на ежедневната доза от 30 mg е 28,6% и това повишение нараства с 50,8%-67,9% при увеличаване на дозата от 60 mg до 90 mg. Кумулативното съотношение между положително и отрицателно реагиралите пациентки е статистически значимо по-голямо при дозите от 60 mg и 90 mg в сравнение с дозата от 30 mg. Липсват сериозни странични явления (14).

Лечебният ефект на милнаципрана върху болката, депресията и индивидуалното качество на живот се изследва при 12 болни със синдром на парене в устата. Началната дневна доза от 15 mg постепенно се повишава до 60 mg до края на четвъртата седмица и лечението продължава общо 12 седмици. Установява се статистически значимо понижаване на стойностите на скалата за депресия, докато останалите показатели остават непроменени след терапията (32).

Приложението на алфа-липоева киселина при 34 жени и 4 мъже на възраст между 36 и 78 г. (средно 62,9 г.) със синдром на парене в устата в хода на рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване води до статистически значимо намаление на оплакванията, изследвани с помощта на зрителна анало-

гова скала ($p<0,05$) (2). В рамките на друго проучване от този тип се съпоставят ефектите на самостоятелното и комбинирано приложение на алфа-липоевата киселина (в доза от 600 mg дневно) и на габапентина (в доза от 300 mg дневно) при 120 болни със същото заболяване. При съчетанието на двата препарата се постига намаляване на болката при 70% от случаите. Това се среща 13,2 пъти по-често, откоолкото при използването на плацебо (18).

При 56 болни със синдром на парене в устата се провежда съпоставителен анализ на 60-дневното приложение на алфа-липоева киселина, капсаицин и лизозим-лактопероксидаза. В края на лечението и 60 дена след преустановяването му е налице статистически значимо намаление на оценките на болката при всички болни, лекувани с трите препарата, в сравнение с тези при контролната група ($p<0,01$) (21).

Приложението на левосулпирид в доза от 100 mg дневно в продължение на 8 седмици при 44 болни със синдром на парене в устата води до слабо подобрене при 28 от тях, без да се постига пълна ремисия на заболяването (6). Лечението на болните със синдрома на парене в устата в продължение на 24 седмици с новия препарат амилсулпирид в доза от 50 mg дневно е ефективно. Странични явления липсват (27).

Употребата на прамипексол, един неерготаминов допаминов агонист с висока чувствителност към допаминергичните D2-рецептори, води до пълно и трайно подобряване на симптомите на болен с първичен синдром на парене в устата, резистентен преди това на голям брой терапевтични средства (32).

Заместителната терапия с цинк в дневна доза от 14,1 mg подобрява статистически значимо показателите за интензивност на болката от 8,1 до 4,1 ($p=0,004$) при болните със синдром на парене в устата и недоимък на цинк (4).

Ефективността на ежеседмичната нискоенергийната лазерна терапия, приложена в продължение на 10 седмици, се оценява с помощта на зрителната аналогова скала при 10 болни със синдром на парене в устата. С времето облекчаването на болката нараства и се изразява с намаление на стойностите на тази скала, достигащо до 58% при последния лечебен сеанс. Сравняването с изходните стойности показва най-значителни статистически достоверни различия при четвъртия ($p=0,03$), петия ($p=0,03$), шестия ($p=0,009$), седмия ($p=0,003$), както и при осмия, деветия и десетия сеанс ($p=0,002$) (7). Ефективността на това лечение се проучва при 40 последователни

Таблица 1. Публикации върху лечебните резултати при болните със синдром на парене в устата

Първи автор, година на публикуване	Лекарство	Излекувани болни	Болни с подобрене
Campisi et al. (1997)	сукралфат	0%	36%
Grushka et al. (1998)	клоназепам с общ ефект	0%	43%
Woda et al. (1998)	клоназепам с местен ефект	40%	36%
Sardella et al. (1999)	бензидамин	0%	10%
Tammiala-Salonen et al. (1999)	тразодон	0%	73%
Maina et al. (2002)	амисулприд, пароксетин, сертралин	0%	70%
Femiano et al. (2004a)	алфа-липоева киселина	31%	50%
Gremeau-Richard et al. (2004)	клоназепам с местен ефект	41%	32%
Petruzzi et al. (2004)	капсаицин	0%	83%
Heckmann et al. (2006)	габапентин	0%	33%
Demarosi et al. (2007)	левосулпирид	0%	64%

болни посредством нивата на провъзпалителния фактор-алфа за туморна некроза и на цитокини на интерлевкин-6 в нестимулирана слюнка. След четириседмично лечение тези нива намаляват статистически значимо ($p < 0,001$) (26). Приложението на този лечебен метод може да бъде ефективно по отношение на силата на болката, която намалява със средно 47,6% (между 9,3% и 91,8%). Все пак самото усещане за болка остава непроменено в продължение на 12 месеца (38).

При анализа на няколко медицински бази-данни се установяват общо 9 публикации на китайски език, съдържащи резултати от лечението на общо 547 болни със синдрома на парене в устата. При тези пациенти се касае за ефективно приложение на акупунктура или акупунктурни инжекции (37).

Успешните резултати от прилагането на различните психотерапевтични техники при болните със синдром на парене в устата се свързват в по-голяма степен с усъвършенстването на стратегиите за справяне с болката, отколкото на самото „лечение“ на заболяването (28).

В рамките на рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване при 38 болни със синдрома на парене в устата и 34 контролни лица се доказва, че билката катуама, приложена под формата на капсули в дневна доза от две капсули в продължение на 8 седмици, предизвиква статистически значимо подобрене на симптомите след 4 седмици ($p = 0,01$), след 8 седмици ($p = 0,001$), както и след 12 седмици ($p = 0,001$) (30).

Съпоставителният анализ на резултатите, получени в рамките на няколко клинични изследвания през последните години, показва, че съвременното медикаментозно лечение на болни-

те със синдрома на парене в устата е предимно симптоматично и все още недостатъчно ефективно (Таблица № 1). Необходими са многоцентрови съпоставителни проучвания с по-продължително проследяване на лекуваните болни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amos, K., S. C. Yeoh, C. S. Farah. Combined topical and systemic clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome: a retrospective pilot study.- *J. Orofac. Pain*, 25, 2011, No 2, 125-130.
2. Cavalcanti, D. R., F. R. da Silveira. Alpha lipoic acid in burning mouth syndrome - a randomized double-blind placebo-controlled trial.- *J. Oral Pathol. Med.*, 38, 2009, No 3, 254-261.
3. Campisi, G., F. Spadari, A. Salvato. Il sucralfato in odontostomatologia.- *Minerva Stomatol.*, 26, 1997, No 6, 297-305.
4. Cho, G. S., M. W. Han, B. Lee, J. L. Roh, S. H. Choi, K. J. Cho, et al. Zinc deficiency may be a cause of burning mouth syndrome as zinc replacement therapy has therapeutic effects.- *J. Oral Pathol. Med.*, 39, 2010, No 9, 722-727.
5. de Moraes, M., B. A. do Amaral Bezerra, P. C. da Rocha Neto, A. C. de Oliveira Soares, L. P. Pinto, A. de Lisboa Lopes Costa. Randomized trials for the treatment of burning mouth syndrome: an evidence-based review of the literature.- *J. Oral Pathol. Med.*, 41, 2012, No 4, 281-287.
6. Demarosi, F., M. Tarozzi, G. Lodi, L. Canegallo, L. Rimondini, A. Sardella. The effect of levosulpiride in burning mouth syndrome.- *Minerva Stomatol.*, 56, 2007, No 1-2, 21-26.

7. dos Santos Lde, F., A. Carvalho Ade, J. C. Leão, D. E. Cruz Perez, J. F. Castro. Effect of low-level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: a case series.- *Photomed. Laser Surg.*, **29**, 2011, No 12, 793-796.
8. Femiano, F., F. Gombos, C. Scully. Burning Mouth Syndrome (BMS): open trial of psychotherapy alone, medication with alpha-lipoic acid (thioctic acid), and combination therapy.- *Oral. Med. Pathol.*, **9**, 2004, No 1, 8-13.
9. Femiano, F., F. Gombos, C. Scully. Burning mouth syndrome: the efficacy of lipoic acid on subgroups.- *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, **18**, 2004a, No 6, 676-678.
10. Gremeau-Richard, C., A. Woda, M. L. Navez, N. Attal, D. Bouhassira, M. C. Gagnieu, et al. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study.- *Pain*, **108**, 2004, No 1-2, 51-57.
11. Grushka, M., J. Epstein, A. Mott. 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.*, **86**, 1998, No 5, 557-561.
12. Heckmann, S.M., J.G. Heckmann, A. Ungethum, P. Hujjoel, T. Hummel. Gabapentin has little or no effect in the treatment of burning mouth syndrome - results of an open-label pilot study.- *Eur. J. Neurol.*, **13**, 2006, No 1, 6-7.
13. Heckmann, S. M., E. Kirchner, M. Grushka, M. G. Wichmann, T. Hummel. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome.- *Laryngoscope*, **122**, 2012, No 4, 813-816.
14. Kato, Y., T. Sato, A. Katagiri A, Umezaki Y, Takenoshita M, Yoshikawa T, et al. Milnacipran dose-effect study in patients with burning mouth syndrome.- *Clin. Neuropharmacol.*, **34**, 2011, No 4, 166-169.
15. Klasser, G. D., J. B. Epstein, D. Villines. Management of burning mouth syndrome.- *J. Can. Dent. Assoc.*, **77**, 2011, b151.
16. Ko, J. Y., M. J. Kim, S. G. Lee, H. S. Kho. Outcome predictors affecting the efficacy of clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome (BMS).- *Arch. Gerontol. Geriatr.*, **55**, 2012, No 3, 755-761.
17. Levy, L.M., R.I. Henkin. Human taste phantoms can be related to specific regional areas of decreased brain γ -aminobutyric acid (GABA) by magnetic resonance spectroscopy (MRS).- *J. Investig. Med.*, **46**, 1998, Abstract p. 219.
18. López-D'alessandro, E., L. Escovich. 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.*, **16**, 2011, No 5, E635-E640.
19. López-Jornet, P., F. Camacho-Alonso, P. Andujar-Mateos, M. Sánchez-Siles, F. Gómez-García. Burning mouth syndrome: an update.- *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.*, **15**, 2010, No 4, E562-E568.
20. Maina, G., A. Vitalucci, S. Gandolfo, F. Bogetto. Comparative efficacy of SSRIs and amisulpride in burning mouth syndrome: a single-blind study.- *J. Clin. Psychiatry*, **63**, 2002, No 1, 38-43.
21. Marino, R., S. Torretta, P. Capaccio, L. Pignataro, F. Spadari. Different therapeutic strategies for burning mouth syndrome: preliminary data.- *J. Oral Pathol. Med.*, **39**, 2010, No 8, 611-616.
22. Minguez-Sanz, M. P., C. Salort-Llorca, F. J. Silvestre-Donat. Etiology of burning mouth syndrome: a review and update.- *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.*, **16**, 2011, No 2, E144-E148.
23. Minor, J. S., J. B. Epstein. Burning mouth syndrome and secondary oral burning.- *Otolaryngol. Clin. North Am.*, **44**, 2011, No 1, 205-219, vii.
24. Mock, D., D. Chugh. Burning mouth syndrome.- *Int. J. Oral Sci.*, **2**, 2010, No 1, 1-4.
25. Petruzzi, M., D. Lauritano, M. De Benedittis, M. Baldoni, R. Serpico. Systemic capsaicin for burning mouth syndrome: short-term results of a pilot study.- *J. Oral Pathol. Med.*, **33**, 2004, No 2, 111-114.
26. Pezelj-Ribarić, S., L. Kqiku, G. Brumini, M. M. Urek, R. Antonić, Kuiš D, et al. Proinflammatory cytokine levels in saliva in patients with burning mouth syndrome before and after treatment with low-level laser therapy.- *Lasers Med. Sci.*, **28**, 2013, No 1, 297-301.
27. Rodriguez-Cerdeira, C., E. Sanchez-Blanco. Treatment of burning mouth syndrome with amisulpride.- *J. Clin. Med. Res.*, **4**, 2012, No 3, 167-171.
28. Rojo, L., F. J. Silvestre, J. V. Bagan, T. De Vicente. Psychiatric morbidity in burning mouth syndrome. Psychiatric interview versus

- depression and anxiety scales.- *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, **75**, 1993, No 3, 308-311.
29. Sardella, A., D. Uglietti, F. Demarosi, G. Lodi, C. Bez, A. Carrassi. Ben-zydamine hydrochloride oral rinses in management of burning mouth syndrome. A clinical trial.- *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, **88**, 1999, No 6, 683-686.
30. Spanemberg, J. C., K. Cherubini, M. A. de Figueiredo, A. P. Gomes, M. M. Campos, F. G. Salum. Effect of an herbal compound for treatment of burning mouth syndrome: randomized, controlled, double-blind clinical trial.- *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, **113**, 2012, No 3, 373-377.
31. Spanemberg, J. C., K. Cherubini, M. A. de Figueiredo, L. S. Yurgel, F. G. Salum. Aetiology and therapeutics of burning mouth syndrome: an update.- *Gerodontology*, **29**, 2012a, No 2, 84-89.
32. Stuginski-Barbosa, J., G. G. Rodrigues, M. E. Bigal, J. G. Speciali. Burning mouth syndrome responsive to pramipexol.- *J. Headache Pain*, **9**, 2008, No 1, 43-45.
33. Sugimoto, K. The dubious effect of milnacipran for the treatment of burning mouth syndrome.- *Clin. Neuropharmacol.*, **34**, 2011, No 4, 170-173.
34. Tammiala-Salonen, T., H. Forssell. Trazodone in burning mouth pain: a placebo-controlled, double-blind study.- *J. Orofac. Pain*, **13**, 1999, No 2, 83-88.
35. Tatullo, M., M. Marrelli, S. Scacco, M. Lorusso, S. Doria, R. Sabatini, et al. Relationship between oxidative stress and "burning mouth syndrome" in female patients: a scientific hypothesis.- *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, **16**, 2012, No 9, 1218-1221.
36. Woda, A., M. L. Navez, P. Picard, C. Gremeau, E. Pichard-Leandri. A possible therapeutics solution for stomatodynia (burning mouth syndrome).- *J. Orofac. Pain*, **12**, 1998, No 4, 272-278.
37. Yan, Z., N. Ding, H. Hua. A systematic review of acupuncture or acupoint injection for management of burning mouth syndrome.- *Quintessence Int.*, **43**, 2012, No 8, 695-701.
38. Yang, H. W., Y. F. Huang. Treatment of burning mouth syndrome with a low-level energy diode laser.- *Photomed. Laser Surg.*, **29**, 2011, No 2, 123-125.
39. Zur, E. Burning mouth syndrome: a discussion of a complex pathology.- *Int. J. Pharm. Compd.*, **16**, 2012, No 3, 196-205.

Адрес за кореспонденция:

д-р Марио Милков, д.м.
Катедра по орална и лицево-челюстна
хирургия, пародонтология и специална образна
диагностика,
Факултет по дентална медицина,
Медицински университет-Варна
гр. Варна 9002
бул. „Цар Освободител“ № 100
E-mail: mario.milkov@gmail.com