IZVORNI ZNANSTVENI RAD
ORIGINAL SCIENTIFIC PAPER

Iva Ž. Alajbeg1, Ratka Borić Brakus2*, Ivan Brakus3

Usporedba amitriptilina sa stabilizacijskom udlagom i placebo u liječenju kroničnih temporomandibularnih poremećaja: pilot-studija

Comparison of Amitriptyline with Stabilization Splint and Placebo in Chronic TMD Patients: a Pilot Study

Acta stomatol Croat. 2018;52(2):114-122.
DOI: 10.15644/asc52/2/4

IZVORNI ZNANSTVENI RAD
ORIGINAL SCIENTIFIC PAPER

Iva Ž. Alajbeg1, Ratka Borić Brakus2*, Ivan Brakus3

Usporedba amitriptilina sa stabilizacijskom udlagom i placebo u liječenju kroničnih temporomandibularnih poremećaja: pilot-studija

Comparison of Amitriptyline with Stabilization Splint and Placebo in Chronic TMD Patients: a Pilot Study

ACTA
STOMATOLOGICA
CROATICA
www.ascro.hr

Sažetak

Cilj rada: Autori su proveli kliničku studiju kako bi procijenili učinkovitost amitriptilina u liječenju pacijenata s kroničnim temporomandibularnim poremećajima (TMD) te usporedili rezultate liječenja amitriptilinom s onima postignutima stabilizacijskom udlagom.

Materijali i postupci: U istraživanje je bio uključen dvadeset i jedan pacijent. Pacijenti su nasumično raspoređeni u tri skupine: pacijenti u skupini A primali su amitriptilin, oni u skupini B dobivali su placebo, a u skupini C liječeni su stabilizacijskom udlagom. Ishodi liječenja [bol procijenjena vizualnom analognom ljestvicom (VAS), maksimalno otvaranje usta bez boli, tj. maksimalno ugodno otvaranje (MCO) i kvaliteta života ovisna o oralnom zdravlju (OHIP-14)], zabilježeni su na početku (prije liječenja) te nakon prvog, šestog i dva-naestog tjedna tretmana. Rezultati: Nisu zabilježene statistički značajnije razlike među skupinama prije početka liječenja (p > 0,05). Rezultati procijenjeni VAS-om značajno su se poboljšali u skupini A (F = 11,326, p = 0,002, veličina učinka = 0,791) te u skupini C (F = 7,343, p = 0,005, veličina učinka = 0,647). Srednji rezultati za OHIP-14 značajno su smanjeni samo u skupini A (F = 4,417, p = 0,036, veličina učinka = 0,596). U skupini B rezultati prema vizualno analognom ljestvicu i prema OHIP-u 14 nisu se s vremenom značajnije promijenili. Pacijenti u skupini C imali su značajniju promjenu rezultata za maksimalno otvaranje usta bez boli u odnosu prema skupinama A i B. Zaključak: Prema rezultatima ove pilot-studije može se zaključiti da je primjena nižih doza amitriptilina tijekom 12 tjedana učinkovito smanjila bol i poboljšala kvalitetu života pacijentima s kroničnim TMD-om. Stabilizacijska udlaga pokazala se u istom razdoblju boljom u liječenju ograničenog otvaranja usta.

Zaprimljen: 21. siječnja 2018.
Prihvaćen: 26. ožujka 2018.

Adresa za dopisivanje
Ratka Borić Brakus
Studentica doktorskog studija Sveučilišta u Zagrebu
Stomatološki fakultet
tel: +385 99 219 6626
ratka.boric@gmail.com

Ključne riječi
amitriptilin; poremećaji temporomandibularnog zgloba; okluzijske udlage; kronična bol

Uvod

Temporomandibularni poremećaji (TMP) smatraju se najčešćim orofacialnim bolnim stanjima nedentalnoga po- drijetla. Posljednjih godina TMP se promatra iz višedimenzionalne perspektive, što znači da mnogi psihološki, fizički i socijalni čimbenici mogu utjecati na razvoj tih poremećaja (1). Kronična bol može znatno utjecati na socijalno i emocionalno ponašanje pacijenta. Uzimajući to u obzir, postoje određeni dokazi da pacijenti koji pade od kroničnih oblika TMP-a mogu također imati lošiju kvalitetu života (2).

Ponomikanju znanja o etiološkim mehanizmima ko- ji su u podlozi ovih poremećaja, u liječenju TMP-a glavni je cilj, uz ublažavanje boli i ponovno uspostavljanje mandibulare funkcije, i poboljšanje kvalitete života ovisne o oralnome zdravlju. U liječenju bolesnika s kroničnom orofaci-
nalnom boli nužno je procijeniti njezin utjecaj na kvalitetu života, ali i učinak liječenja na cjelokupno poboljšanje kvalitete života (3, 4).

Konzervativni tretmani, uključujući okluzijske udaljke, lijekove, strategije samopomoći i fizikalnu terapiju, smatraju se prvim izborom liječenja. Najčešće se odabire stabilizacijska udlaga (5, 6), iako su u uporabi i mnoge druge vrste okluzijskih naprava. One se razlikuju po tomu prekrivaju li potpun ili djelomično zubni luk preko kojega se nose, te dodiruju li sve ili samo neke zube u nasuprotnoj čeljusti. Općenito se smatra da nošenje okluzijskih udalja mijenja periferne senzoričke impulse iz receptora u zračnom mišiću, arterijskim fibrozom i oralnoj sluznici (7) te smanjuje intraartikularni tlak u tempomandibularnom zglobu (8).

Triciklički antidepresivi (TCA) djeluju tako da inhibiraju ponovnu pohranu serotoninina u stražnjem rogu ređeg moždine čime se uspiješno smanjuje brzina prijenosa informacija o boli u mozak. Postoje dokazi da je uporaba amitriptilina u niskim dozama značajno smanjila bol u pacijentima s kroničnim TMP-om i to bez nisu pojave (9), ali pacijenti su procjenjivani samo tijekom kraćih razdoblja.

U mnogobrojnim studijama istraživala se uloga stabilizacijske udlage u kontroliranju TMP-a (10 – 12). Međutim, uporaba tricikličkih antidepresiva u liječenju TMD-a nije potpuno istražena, posebice kad je riječ o njihovom utjecaju na kvalitetu života povezanu s oralnim zdravljem. U skladu s tim, cilj ove studije bio je procijeniti učinkovitost amitriptilina u liječenju pacijenata s kroničnim TMP-om te usputreditu dobivene rezultate s onima postignutima liječenjem s pomoću stabilizacijskih udalja. Nulta hipoteza bila je da nema nikakve razlike između tih terapijskih pristupa tijekom dvanaest tjedana.

**Materijali i postupci**

**Ispitanci**

Kliničko ispitivanje provedeno je u Zavodu za mobilnu proteticu Stomatološkoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Ispitanci su odabrani među pacijentima koji su se posjećivali zbog orofacijalne boli nedentalnog podrijetla, a prije toga nisu bili liječeni. Dijagnostika se postavljala na temelju kriterija za istraživanje te mostomandibularnog dijagnostičkog kriterija (DIK/TMD) (13, 14). Uključivanje pacijenata u istraživanje biće bilo potrebno ako su ispunjavale uključiva ni moguća situacija pacijenata. Kriteriji za uključivanje u istraživanje bili su: 1) parodontalna bolest, 2) mobilna proteza ili kompletna osjetljivjska udaljka, 3) pacijenti na ortodontskoj terapiji, 4) bol zbog osteoartritida tempomandibularnog zgloba (diagnostička kategorija III u DIK/TMD-u), 5) ostala orofacijalna bolna stanja, 6) psihički ili neurološki poremećaji, 7) bol zbog tekućih bolesti, 8) trudnoća, 9) srčana bolest i 10) poznata netolerancija prema amitriptilinu.

Kliničarka (R. B. B.) vrsna u dijagnostiranju TMD-a, obavljala je sve prve kliničke pregledne (T0).

**Standardizacija ispitivača**

Kako bi se procijenila ponovljivost mjerenja, ista je kliničarka dva puta obavila klinički pregled desetero ispitanika ra-

---

**Materials and Methods**

**Subjects**

This clinical trial was carried out at the Department of Prosthodontics, School of Dental Medicine, University of Zagreb. The subjects were recruited from patients seeking treatment for non-odontogenic orofacial pain who had not been previously treated. The patients were diagnosed using Research Diagnostic Criteria for temporomandibular disorders (RDC/TMD) (diagnostic categories I or II in the RDC/TMD) (13, 14). The data regarding participant’s age, gender, current marital status and duration of pain were collected by a questionnaire. Exclusion criteria were: 1) periodontal disease, 2) removable dentures or complete fixed prosthodontic restorations, 3) ongoing orthodontic treatment, 4) pain due to temporomandibular joint osteoarthritis (diagnostic category III in the RDC/TMD), 5) other orofacial pain conditions, 6) mental or neurological disorders, 7) pain due to systemic disease, 8) pregnancy, 9) cardiac disease and 10) known intolerance to amitriptyline.

At the baseline (T0) all patients were evaluated by the clinician (R.B.B.) who was well trained in diagnosing TMD.

**Standardizations of the examiner**

To estimate the intra-examiner reproducibility, a clinical examination was made on two separate occasions by the
zličitih od onih uključenih u studiju. Pogreška nije bila statistički značajna (ICC > 0.9). Nisu zabilježene značajne razlike između prvoga i drugoga mjerenja (p = 0.85 - 0.89, t-test za zavisne uzorke).

Etičko odobrenje
Ovu studiju odobrilo je Etičko povjerenstvo Stomatološkoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Svi uključeni ispitanici potpisali su informirani pristanak. Eksperimentalni postupci provedeni su u skladu s etičkim standardima Helsinski deklaracije.

Protokol studije
Dvadeset i sedmero pacijenata ispunjavalo je uvjete za uključivanje u studiju, a naposljetku je odabran 21. Oni koji su odbili sudjelovati kao glavni razlog naveli su da smatraju kako će im to oduzeti previše vremena. Prije nasumične raspodjele u skupine svi su pacijenti bili obaviješteni o mogućim nuspojavama amitriptilina i potpisali su suglasnost.

Nasumična raspodjela obavljena je u programu Microsoft Excel nakon kodifikacije svakog pacijenta. Bolesnici su bili podijeljeni u tri skupine liječenja: skupina A primila je 25 mg amitriptilina, skupina B dobila je tabletu placeba iste veličine i izgleda (napravio MAGDIS d. o. o., A. Šenoe 37, Mala Gorica, 10 431 Sveta Nedjelja), a skupina C tretirana je stabilizacijskom udlagom.

Ethical approval
This study was approved by the Ethics Committee of the School of Dental Medicine, University of Zagreb. Written informed consent was received from all individual patients included in the study. All experimental procedures were conducted in accordance with ethical standards of the Helsinki Declaration.

Study protocol
Twenty-seven patients met the conditions and 21 of them were finally included in the study. The principle reason for patients declined participation in the study was that they thought that participation in the study would take up too much of their time. Prior to randomization all patients were informed about the possible side-effects of amitriptyline. After that they signed written consent form.

The randomization was performed using Microsoft Excel software after the codification of each patient. The patients were allocated into three treatment groups: Group A received 25 mg of amitriptyline), Group B received placebo pill of the same size and appearance (made at MAGDIS d.o.o., A. Šenoe 37, Mala Gorica, 10431 Sv. Nedjelja) and Group C was treated with stabilization splint.

Slika 1. Dijagram koji prikazuje izbor i distribuciju sudionika
Figure 1 Flowchart illustrating the selection and distribution of the participants into the study groups
Postupak liječenja

Pacijentima koji su bili podvrgnuti farmakološkom liječenju rečeno je da tijekom dva naest tjedana prije spavanja uzmu po jednu tabletu. Oni u skupini sa stabilizacijskom udlagom dobili su uputu da pomagalo nose samo tijekom spavanja. Sve terapije propisala je ista kliničarka (I. A.).

Maksimalna stabilizacijska udlaga izrađena je na sadrenom odljevu u artikulatoru ARTEX od tvrdog akrilata (Resilit-S, Erkoden, Siemensstraße 3, 72285 Pfalzgrafenweiler, Njemačka) debeline 1,5 mm na razini prvoga molara. Sve udlage izradio je isti dentalni tehničar. Kliničarka (I. A.) okluzijski je uskladila udlage, pri čemu su zubi nasuprotne celjusti ostvarivali simultane i simetrične kontakte s udlagom. Ista kliničarka prilagodavala je udlagu, ako je bilo potrebno, i tijekom kontrolnih pregleda.

Mjere ishoda

Kliničarka (R. B. B.), koja nije bila upoznata s vrstom terapije, obavila je klinički pregled svih pacijenata tijekom sljedećih kontrolnih pregleda u prvom (T1), šestom (T2) i dva naestom (T3) tjednu nakon početka liječenja.

Mаксимално безболно отварanje уста

Максимално безболно отварање уста (MCO) дефинисано је као максималан износ који пацијент постигне отварајући уста без осјећања боли. Након што је пацијент отворио уста до те јачине, испитивац би измјерио удалjenост између брадва максиларних и мандибуларних иницива.

Процјена квалитета живота овисне о оралном здрављу

Хрватски упитник OHIP-14 коришћен је за процјену квалитета живота овисну о оралном здрављу. Пацијенти су одговарали на 14 питања о квалитету живота овисно од оралном здрављу одајући одговора: 0 – нија, 1 – го- тово нија, 2 – касно, 3 – relativno ћесто и 4 – врло ћесто. Могући рејтинги према том упитнику били су у rasponu od 0 do 56. Potencijalna valjanost OHIP-a за процјену пацијенти са TMP-om и njегова пријавања учествовала у интеграцији (15) придонели су прихваћању те предходно validirane верзије у овој студији (16).

Statistička analiza

Пreliminарне анализе састојале су се од deskriptivne статистике, тестирања нормалности распределе и истицавања домаћности варијанте. За процјену разлика према VAS-u i OHIP-u на почетку T0, T1, T2 и T3, кorištena je истици варијанте. Eta-kvadrat (η²) korišten je za procjenu veličine učinka. Promjene maksimalnog bezbolnog otvaranja usta analizirane su analizom varijance, nakon čega su slijedili post hoc Bonferronijevi testovi.

Podatci su analizirani primjenom statističkog softvera SPSS 17.0 (Chicago, IL, SAD). Vrijednost ρ < 0,05 smatrana je statistički značajnom.
Rezultati

Polazni rezultati

Osmore pacijenta odustalo je tijekom istraživanja. Njihova trinaestorst (4 u skupini s amitriptilinom, 4 u skupini s placebom i 5 u skupini sa stabilizacijskom udlagom) ostalo je do kraja. Tablica 1. sažeto pokazuje osnovne karakteristike sudionika prema skupini liječenja. Srednja dob za skupinu s amitriptilinom bila je 57.25 ± 8.13 godina, za onu s placebom 46.5 ± 18.15 godina, a za skupinu sa stabilizacijskom udlagom 42.8 ± 12.45 godina. Prosječno trajanje boli za amitriptilinsku skupinu iznosilo je 9.8 ± 2.8 mjeseci, za placebo skupinu 19.5 ± 13.3 mjeseci i za skupinu sa stabilizacijskom udlagom 16.8 ± 7.8 mjeseci. Nisu pronađene značajnije razlike u polaznim karakteristikama među skupinama (p>0.05).

Tablica 1. Demografski i polazni podatci o sudionicima

| Dob (godine) | Age (years) | F | (p) |
|--------------|-------------|---|-----|
| 57.25±8.13   | Group A     | 3.417 | (0.099) |
| 46.5±18.15   | Group B     | 0.459 | (0.645) |
| 42.8±12.45   | Group C     | 2.487 | (0.134) |

Bol je tijekom tog razdoblja kontinuirano slabjel u skupini s amitriptilinom (T0), 1. tjedan (T1), 6. tjedan (T2) i 12. tjedan (T3). Ako se promjene u rezultatima prema OHIP-u od početnog do 12. tjedna tijekom terapije procjenjava na prvom pregledu (T0) te prvi (T1), šesti (T2) i dvanaesti tjedan (T3) liječenja. Bol je tijekom tog razdoblja kontinuirano slabjel u skupini s amitriptilinom (skupina A) i u skupini sa stabilizacijskom udlagom (skupina C); razlika bila je značajna za skupinu A (F = 11.326, p = 0.002, veličina učinka = 0.791) i za skupinu C (F = 7.343, p = 0.005, veličina učinka = 0.647) (slika 2.).

Polazni rezultati

Promjene intenziteta boli u svakoj skupini nalaze se na slici 2. Varijabla boli procjenjivana je na prvom pregledu u usporedbi s početnom vrijednošću (slika 4.). Ispitanici u svim trima skupinama zabilježili su značajne promjene u bezbolnom otvaranju usta u odnosu na polazne karakteristike u skupini A (F = 4.417, p = 0.036, veličina učinka = 0.596). U placebo skupini (skupina B) rezultati za VAS i OHIP-14 nisu se značajno promijenili tokom liječenja (p>0.05).

Ispitanici u svim trima skupinama zabilježeno je po-većano bezbolno otvaranje usta na posljednjem kontrolnom pregledu u usporedbi s početnom vrijednošću (slika 4.). Pri usporedbi skupina pokazalo se da je u skupini C postignuta značajna promjena u bezbolnom otvaranju usta u odnosu na skupine A i B (p > 0.05).

Na posljednjem pregledu ispitanici u skupinama A i C imali su veću, ali ne i značajnu promjenu u rezultatima prema OHIP-u (slika 6.) negoli oni u skupini B.

Učinkovitost liječenja

Promjene intenziteta boli u svakoj skupini nalaze se na slici 2. Varijabla boli procjenjivana je na prvom pregledu (T0) te prvi (T1), šesti (T2) i dvanaesti tjedan (T3) liječenja. Bol je tijekom tog razdoblja kontinuirano slabjel u skupini s amitriptilinom (skupina A) i u skupini sa stabilizacijskom udlagom (skupina C); razlika bila je značajna za skupinu A (F = 11.326, p = 0.002, veličina učinka = 0.791) i za skupinu C (F = 7.343, p = 0.005, veličina učinka = 0.647) (slika 2.).

Promjene intenziteta boli u svakoj skupini nalaze se na slici 2. Varijabla boli procjenjivana je na prvom pregledu u usporedbi s početnom vrijednošću (slika 4.). Ispitanici u svim trima skupinama zabilježili su značajne promjene u bezbolnom otvaranju usta u odnosu na polazne karakteristike u skupini A (F = 4.417, p = 0.036, veličina učinka = 0.596).

U placebo skupini (skupina B) rezultati za VAS i OHIP-14 nisu se značajno promijenili tokom liječenja (p>0.05).

Ispitanici u svim trima skupinama zabilježeno je po-većano bezbolno otvaranje usta na posljednjem kontrolnom pregledu u usporedbi s početnim vrijednošću (slika 4.). Pri usporedbi skupina pokazalo se da je u skupini C postignuta značajna promjena u bezbolnom otvaranju usta u odnosu na skupine A i B (p > 0.05).

Na posljednjem pregledu ispitanici u skupinama A i C imali su veću, ali ne i značajnu promjenu u rezultatima prema OHIP-u (slika 6.) negoli oni u skupini B.

Results

Baseline scores

Eight patients dropped out of the study. Hence, 13 participants (4 in amitriptyline group, 4 in placebo group and 5 in stabilization splint group) completed the study. The Table 1 summarizes the participant's baseline characteristics, according to treatment group. The mean age for the amitriptyline group was 57.25 ± 8.13 years, for placebo group 46.5 ± 18.15 years, and for stabilization splint group 42.8 ± 12.45 years. The mean pain duration for the amitriptyline group was 9.8 ± 2.8 months, for placebo group 19.5 ± 13.3 months, and for stabilization splint group 16.8 ± 7.8 months. No significant differences in baseline characteristics between groups were found (p > 0.05).

Treatment effectiveness

The change patterns for pain in each group are shown in Figure 2. We checked the variable pain at four points: baseline (T0), 1st week (T1), 6th week (T2) and 12th week (T3). Pain decreased continuously over time in amitriptyline group (Group A) and in stabilization splint group (Group C); the difference was significant for Group A (F=11.326, p=0.002, effect size =0.791) and for Group C (F=7.343, p=0.005, effect size =0.647) (Figure 2).

Changes in OHIP-scores from baseline to 12th week of the therapy are shown in Figure 3. We checked the variable oral health-related quality of life at four points: baseline (T0), 1st week (T1), 6th week (T2) and 12th week (T3). A significant improvement in the quality of life during the treatment period was found only in Group A (F=4.417, p=0.036, effect size =0.596).

In placebo group (Group B), VAS and OHIP-14 scores did not change significantly over the treatment period (p>0.05).

The subjects in all three groups had an increased MCO at the final visit comparing with baseline (Figure 4). A between group comparison showed that in Group C a significant change in MCO relative to Group A and Group B was found (p>0.05).

At the final visit subjects in Group A and group C had greater, but not significant, change in VAS scores (Figure 5), as well as greater OHIP reduction (Figure 6), than patients in group B.
Slika 2. Promjene boli (VAS) od polaznih rezultata do 12. tjedna liječenja

Figure 2 Changes in pain (VAS) from baseline to 12th week of the therapy

Slika 3. Promjene rezultata za OHIP od polaznih do 12. tjedna liječenja

Figure 3 Changes in OHIP-score from baseline to 12th week of the therapy

Slika 4. Učinkovitost terapijskih intervencija procijenjena je prema promjeni u maksimalnom udobnom otvaranju usta nakon 12 tjedana liječenja

Figure 4 The effectiveness of therapeutic interventions was evaluated by assessing the change in maximal comfortable mouth opening following 12 weeks treatment (the whiskers represent standard deviations)

Slika 5. Učinkovitost terapijskih intervencija procijenjena je prema promjeni rezultata za OHIP-14 nakon 12 tjedana liječenja

Figure 5 The effectiveness of therapeutic interventions was evaluated by assessing the change in VAS scores following 12 weeks treatment

Slika 6. Učinkovitost terapijskih intervencija procijenjena je prema promjeni rezultata za OHIP-14 nakon 12 tjedana liječenja

Figure 6 The effectiveness of therapeutic interventions was evaluated by assessing the change in OHIP-14 scores following 12 weeks treatment
Rasprava

Stabilizacijska udlaga je zlatni standard u liječenju tempomandibularnih poremećaja. No tijekom godina iskušani su i mnogi drugi načini liječenja TMP-a. Eksperimentalni dokazi, temeljeni na nasumičnim kliničkim ispitivanjima, kontroverzi su i do danas nije dokazano da je neki tretman bolji od bilo kojega drugoga kad je riječ o TMP-u. Ova studija procijenila je učinkovitost amitriptilina u usporedbi sa stabilizacijskom udlagom i placebom kod bolesnika s kroničnim tempomandibularnim poremećajima.

Naši preliminarni podatci govore u prilog primjeni niskih doza amitriptilina u razdoblju od dvanaest tjedana za kontroliiranje boli uzrokovanih kroničnim TMP-om. Davanje toga lijeka rezultiralo je smanjenjem boli premaVAS-u od 56,68%. Ovaj rezultat u skladu je s onima dobivenima u nekoliko drugih studija (17–20). No, kao i kod bilo kojega drugog lijeka, primjena amitriptilina može povećati rizik od neželjenih nuspojava.

Pokazalo se da je triciklički antidepresiv amitriptilin bolji od placeba za neke vrste kronične boli (21, 22). U istraživanju koje su proveli Plesh i suradnici (20) smanjenje intenziteta boli uočeno je kada se propisalo 30 mg amitriptilina. Nadalje, kod pacijenta koji su primili amitriptilin u kombinaciji s kognitivno-behijeralnom terapijom, smanjivanje boli premaVAS-u nastavilo se čak i kada je terapija prekinuta (19). Istraživanje Sharava i suradnika (21) pokazalo je da nema razlike u analgetičkom učinku između niske (30 mg) i visoke (150 mg) doze amitriptilina, ali da se dogodilo značajno smanjenje boli nakon primjene amitriptilina u usporedbi s placebom. U prvoj studiji McGuaya i suradnika (17), u skupini koja je primala 25 mg amitriptilina, značajno je smanjena bol nakon tri tjedna u odnosu prema skupini koja je dobivala placebo. U drugoj studiji uspoređivali su isti autor i njegovi kolege (18) primjenu niske (25 mg) i visoke (75 mg) doze amitriptilina u odnosu na placebo i pokazali da visoka doza ima jači učinak, ali veličina uzorka bila je malena. Rizzati-Barbosa i suradnici (9) potvrdili su značajno smanjenje intenziteta boli nakon 25 mg amitriptilina u odnosu na placebo pored dva tjedna liječenja. Naši rezultati pokazali su da je placebo učinak na bol bio uočljiv samo u ranoj fazi primjene lijeka. Na kon trećega kontrolnog pregleda nije potvrđeno nikakvo daljnje poboljšanje u placebo skupini, a u onima s amitriptilinom i stabilizacijskom udlagom znatno se smanjivao intenzitet bolii tijekom trajanja cijele studije.

Postoje naznake da pacijenti koji pate od temproman dibularnih poremećaja mogu imati i lošiju kvalitetu života povezanu s oralnim zdravljem. U studiji koju su proveli Almoznino i suradnici (2) rezultati za OHIP-14 bili su lošiji za pacijente s TMP-om negoli u normalnoj populaciji. Blanco-Aguilera i suradnici (23) pokazali su da je percepcija oralnog zdravlja lošija kod bolesnika koji dulje pate zbog kronične boli. Prema sustavnom pregledu (24) čini se da su mnoge metode liječenja u određenoj mjeri poboljšavaju kvalitetu života bolesnika s TMP-om. Rezultati ove studije pokazali su poboljšanje u rezultatima za OHIP-14 u amitriptilinskoj skupini te neznatno, ali ne i statistički značajno, poboljšanje u skupini sa stabilizacijskom udlagom, a u placebo skupini re-

Discussion

Currently, the stabilization splint represents the “gold standard” for treatment of temporomandibular disorders. However, many other treatment modalities for TMD have been tried over time. Experimental evidence, based on randomized clinical trials, is controversial and till today no single treatment has been proven to be better than any other for TMD. The present study evaluated the effectiveness of amitriptyline compared to stabilization splint and placebo in chronic TMD patients.

Our preliminary data support the use of low doses of amitriptyline over a period of 12 weeks for the management of the pain caused by chronic TMD. Administration of amitriptyline resulted in 56.68% reduction in the VAS scores. This result is in agreement with several other studies (17–20). However, as with any other medication, the use of amitriptyline may increase the risk of adverse effects.

Tricyclic antidepressant amitriptyline has been found to be better than placebo for some chronic pain conditions (21, 22). In the study of Plesh et al. (20), the reduction of pain intensity was observed when using 30 mg of amitriptyline. Furthermore, patients who received amitriptyline combined with cognitive behavioral therapy continued to improve according to the VAS even when therapy was discontinued (19). The findings of Sharav et al. (21) showed that there is no difference in analgesic effect between low (30 mg) and high (150 mg) dose of amitriptyline but there was a significant reduction in pain intensity among amitriptyline and placebo. In the first study of McQuay et al. (17), the use of 25 mg of amitriptyline resulted in a significant reduction of pain intensity after 3 weeks versus placebo group. In the second study, McQuay et al. (18) compared low (25 mg) and high (75 mg) dose of amitriptyline versus placebo and showed that high dose has a greater effect. However, the size of sample was relatively small. The findings of Rizzati-Barbosa et al. (9) showed a significant reduction in pain intensity after administering 25 mg of amitriptyline versus placebo group after 2 weeks of treatment. Our findings showed that the placebo effect on pain was high only at early periods of drug administration. After the third follow up visit, no further improvement in the placebo group was found, while amitriptyline and stabilization splint group had significant decrease in pain intensity during the entire study.

Certain pieces of evidence prove the validity of the assumption that patients who suffer from temporomandibular disorders may also have a reduced oral health-related quality of life. In the study of Almoznino et al. (2) OHIP-14 scores were worse for patients with TMD than in normal population. Blanco-Aguilera et al. (23) showed that perception of oral health is worse in patients who suffer from chronic pain for a longer period of time. According to a systematic review (24), it appears that many treatment modalities led to an improvement in the quality of life in TMD patients. The present results revealed a significant improvement in OHIP-14 score in amitriptyline group, a slight, but not statistically significant improvement in stabilization splint group, while in placebo group OHIP-14 scores did not change significantly over time.
Zaključak
Čak i uz ograničenja, rezultati ove pilot-studije pokazuju da amitriptilin i stabilizacijska udlaga mogu biti učinkoviti u smanjenju intenziteta bolja i poboljšanju kvalitete života pacijenata s kroničnim TMP-om. Stabilizacijska udlaga pokazala se boljom za liječenje ograničenog otvaranja usta. Bi- lo bi korisno i dalje istraživati tu temu na uzorku odgovara- juće veličine.

Zahvala
Ovaj rad djelomično je poduprla Hrvatska zaklada za znanost u sklopu projekta IP-2014-09-3070. Rezultati ovog istraživanja predstavljeni su 2014. godine kao sažetak na kon- gresu PER-IADR-a u Dubrovniku.

Sukob interesa
Nije bilo sukoba interesa.

Abstract
Objective of work: The authors conducted a clinical study to evaluate the effectiveness of amitriptyline in treatment of chronic TMD patients and to compare treatment results with stabilization splint.

Materials and Methods: Twenty-one patients with chronic TMD were included and randomly distrib- uted into 3 groups: patients in Group A received amitriptyline, patients in Group B received placebo, and those in Group C were treated with stabilization splint. Treatment outcomes (pain assessed by a visual analogue scale (VAS), maximal comfortable mouth opening (MCO) and oral health relat- ed quality of life (OHIP-14)) were taken at baseline (before treatment), and at 1st, 6th and 12th week of treatment. Results: No statistically significant differences between the groups at baseline were found (p>0.05). VAS scores improved significantly in Group A (F=11.326, p=0.002, effect size =0.791) and in Group B (F=7.343, p=0.005, effect size=0.647). Mean OHIP-14 scores decreased significantly only in Group A (F=4.417, p=0.036, effect size =0.596). In Group B, VAS and OHIP-14 scores did not change significantly over time. Subjects in Group C had a significant change in MCO relative to Group A and Group B. Conclusion: From this pilot study it can be concluded that the use of low doses of amitriptyline for a period of 12 weeks is effective for pain management and quality of life improvement in chronic TMD patients. Stabilization splint demonstrated superiority in the management of limited mouth opening during the same period.

Conclusion
Even with the abovementioned limitations, the results of this pilot study show that amitriptyline and stabilization splint may be effective in decreasing the intensity of pain, thus improving quality of life of patients with chronic TMD. The stabilization splint showed superiority in the management of limited mouth opening during the same period. Further research using adequate sample size would be of value.

Acknowledgement
This study has been partly supported by Croatian Science Foundation under the project (IP-2014-09-3070).

Conflict of interest
None declared
References

1. Fillingim RB, Ohrbach R, Greenspan JD, Knott C, Diatchenko L, Dubner R, Bair E, Baraian C, Mack N, Slade GD, Mainzer W. Psychological factors associated with development of TMD: the OPPEA prospective cohort study. J Pain. 2013 Dec;14(12 Suppl):T75-90.
2. Almoznino G, Zini A, Zakuto A, Sharav Y, Haviv Y, Hadad A, Chvedan H, Yarom N, Benoïef R. Oral Health-Related Quality of Life in patients with Temporomandibular Disorders. J Oral Facial Pain Headache. 2015 Summer;29(3):231-41.
3. Murray H1, Locker D, Mock D, Tenenbaum HC. Pain and the quality of life in patients referred to a craniofacial pain unit. J Orofac Pain. 1996 Winter;10(4):316-23.
4. Andabak Rogulj A, Richter I, Brailo V, Krstevski I, Vučićević-Boras V. Catastrophizing in Patients with Burning Mouth Syndrome. Acta Stomatol Croat. 2014 Jun;48(2):109-15.
5. Wright EF, North SL. Management and treatment of temporomandibular disorders: a clinical perspective. J Man Manip Ther. 2009;17(6):247-54.
6. Türp JC1, Komine F, Hugger A. Efficacy of stabilization splints for the management of patients with masticatory muscle pain: a qualitative systematic review. Clin Oral Investig. 2004 Dec;8(4):179-95.
7. Yustin D, Neff P, Rieger MR, Hurst T. Characterization of 86 bruxing patients with long-term study of their management with occlusal devices and other forms of therapy. J Orofac Pain. 1993 Winter;7(1):54-60.
8. Nitzan DW. Intrarcticular pressure in the functioning human temporomandibular joint and its alteration by uniform elevation of the occlusal plane. J Oral Maxillofac Surg. 1994 Jul;52(7):671-9; discussion 679-80.
9. Rizzatti-Barbosa CM1, Nogueira MT, de Andrade ED, Ambrosio Jr V. The analgesic effect of amitriptyline on chronic facial pain. Pain. 1987 Nov;31(2):199-209.
10. Plesh O, Curtis D, Levine J, McCall WD Jr. Amitriptyline treatment of chronic pain in patients with temporomandibular disorders. J Oral Rehabil. 2000 Oct;27(10):834-41.
11. Sharav Y, Singer E, Schmidt E, Doline RA, Dubner R. The analgesic effect of amitriptyline on chronic facial pain. Pain. 1987 Nov;31(2):199-209.
12. Raigrodski AJ, Mohamed SE, Gardiner DM. The effect of amitriptyline on pain intensity and perception of stress in bruxers. J Prosthodont. 2001 Jun;10(2):73-7.
13.>>>>>>>