

МЕДИЦИНСКИ ПРЕГЛЕД

MEDICAL REVIEW

vol. LII ♦ 2016 ♦ № 1

Редакционна колегия

Проф. д-р М. Григоров (*гл. редактор*)
Проф. д-р М. Балева (*зам. гл. редактор*)
Проф. д-р Е. Паскалев (*научен секретар*)

Проф. д-р Р. Аргирова
Проф. д-р М. Боянов
Проф. Т. Веков
Проф. д-р А. Гудев
Проф. д-р И. Диков
Д-р Р. Икономов
Д-р Й. Йорданов
Проф. д-р А. Йотов
Доц. д-р Р. Коларов
Доц. д-р Л. Ламбрева
Доц. д-р Е. Манов
Доц. д-р Б. Маринов
Д-р М. Николова
Проф. д-р Г. Ончев
Доц. д-р Пл. Попиванов
Доц. д-р Е. Стойнев
Д-р Ж. Сурчева
Д-р Л. Тачева
Доц. д-р А. Тончева
Д-р С. Филчев
Доц. д-р Св. Христова
Доц. д-р О. Чолаков
Доц. д-р Зл. Янкова

M. Vanach, M.D., Poland

Prof. A. Pezzano, M.D., Italy

Prof. J. Raboch, M.D., Czech Republic

Prof. J. Schoenfeld, M.D., Israel

Редакционен съвет

Проф. д-р М. Ачкова
Проф. д-р В. Влахов
Акад. д-р Д. Дамянов
Проф. д-р И. Карагъзов
Проф. д-р В. Коларски
Проф. д-р Т. Лисичков
Акад. д-р Вл. Овчаров
Проф. д-р Св. Торбова
Чл.-кор. проф. д-р Н. Цанков
Проф. д-р М. Цветков
Проф. д-р Д. Чавдаров
Проф. д-р Й. Шейтанов

Editorial Board

Prof. M. Grigorov, M.D. (*Editor-in-Chief*)
Prof. M. Baleva, M.D. (*Deputy Editor-in-Chief*)
Prof. E. Paskalev, M.D. (*Scientific Secretary*)
Prof. R. Argirova, M.D.
Prof. M. Boyanov, M.D.
Prof. T. Vekov
Prof. A. Gudev, M.D.
Prof. I. Dikov, M.D.
R. Ikonov, M.D.
Y. Yordanov, M.D.
Prof. A. Yotov, M.D.
Assoc. Prof. R. Kolarov, D.D.S.
Assoc. Prof. L. Lambreva, M.D.
Assoc. Prof. E. Manov, M.D.
Assoc. Prof. B. Marinov, M.D.
M. Nikolova, M.D.
Prof. G. Onchev, M.D.
Assoc. Prof. Pl. Popivanov, M.D.
Assoc. Prof. E. Stoinev, M.D.
Zh. Surcheva, M.D.
L. Tacheva, M.D.
Assoc. Prof. A. Toncheva, M.D.
S. Filtchev, M.D.
Assoc. Prof. Sv. Hristova, M.D.
Assoc. Prof. O. Cholakov, M.D.
Assoc. Prof. Zl. Yankova, M.D.

Editorial Council

Prof. M. Achkova, M.D.
Prof. V. Vlahov, M.D.
Acad. D. Damyanov, M.D.
Prof. I. Karagyzov, M.D.
Prof. V. Kolarski, M.D.
Prof. T. Lisichkov, M.D.
Acad. Vl. Ovcharov, M.D.
Prof. Sv. Torbova, M.D.
Corresp. memb. Prof. N. Tsankov, M.D.
Prof. M. Tsvetkov, M.D.
Prof. D. Chavdarov, M.D.
Prof. Y. Sheytanov, M.D.

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

<i>Т. Кунчев, М. Райчева, М. Петрова и Л. Трайков.</i> Когнитивни нарушения при множествена склероза и връзката им с някои биологични маркери.....	5
<i>Д. Ганчева.</i> Интрахепатална холестаза – клиничен спектър и терапевтичен подход	10
<i>М. Базитов.</i> Диференциална диагноза – болест на Крон и туберкулоза на гастроинтестиналния тракт	24
<i>П. Печалова.</i> Медикаментозна некроза на челюстните кости	31

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

<i>Т. Стоева, Р. Марковска, М. Божкова, Д. Димитрова, К. Божкова и И. Митов.</i> Детекция на продуценти на карбапенемази сред клинични изолати <i>Klebsiella pneumoniae</i> чрез използване на фенотипни методи	35
<i>И. Генчева, А. Русева, П. Лалева и Ю. Пастухов.</i> Хомоцистеин и високочувствителен C-реактивен протеин при пациенти на хемодиализа като маркери за кардиоваскуларен риск.....	42

КАЗУИСТИКА

<i>Л. Нейкова, Б. Мечкарска, К. Канев и В. Атанасов.</i> Диагностична и терапевтична значимост на определянето на мравчена киселина при отравяне с метанол.....	46
<i>С. Сопотенски, З. Антонова, Г. Гарванска, А. Червеняков и И. Сопотенска.</i> Органосъхраняващо лечение при ятрогенна перфорация на хранопровода – клиничен случай	51

МЕНИДЖМЪНТ В ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

<i>Т. Веков.</i> Оценка на здравните технологии и фармакотерапевтични препоръки за лечение на бъбречноклетъчен карцином – целеви лекарствени терапии.....	54
<i>А. Джакупи и И. Бахоли.</i> Сравнение на употребата на лекарства, повлияващи функциите на храносмилателния тракт, между Норвегия и Косово	61

LETTER TO THE EDITOR

<i>Г. Чернев, И. Бакърджиев, А. Чокоева, У. Волина и Т. Лоти.</i> Неглижирани напреднали гигантски сквамозноклетъчни карциноми и цетуксимаб: революцията на моноклоналните антитела	65
<i>А. Чокоева, Л. Зисова, Т. Лоти и Г. Чернев.</i> Недерматофитни форми на тинейа капитис – нови етиопатогенетични аспекти и бъдещи терапевтични опции	67

МЕДИКАМЕНТОЗНА НЕКРОЗА НА ЧЕЛЮСТНИТЕ КОСТИ

П. Печалова

Катедра „Орална хирургия”, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS

P. Pechalova

Department of Oral Surgery, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Plovdiv

Резюме:	Авторът обобщава наличните данни за медикаментозната некроза на челюстните кости. Разглежда видовете медикаменти, които я причиняват, патофизиологичните механизми и обсъжда параклиничните тестове, както и лечебния подход.
Ключови думи:	челюсти, остеонекроза, бисфосфонати, антирезорбтивни и антиангиогенни медикаменти
Адрес за кореспонденция:	Доц. д-р Петя Печалова, дм, Катедра по орална хирургия, Факултет по дентална медицина, Медицински университет, бул. „Христо Ботев” № 3, 4000 Пловдив, e-mail: pechalova@abv.bg
Summary:	This paper summarizes recent data about medication-related osteonecrosis of the jaws. It describes types of drugs, the possible pathophysiological mechanisms and discusses paraclinical tests and recommended therapeutic approach for medication-related osteonecrosis of the jaws.
Key words:	jaws, osteonecrosis, bisphosphonates, antiresorptive and antiangiogenic medications
Address for correspondence:	Assoc. Prof. Petya Pechalova, Ph. D., Faculty of Dental Medicine, Medical University, 3 Hristo Botev Blvd., Bg – 4000 Plovdiv, e-mail: pechalova@abv.bg

В съвременния свят фармацевтичната индустрия произвежда разнообразни медикаменти, които позволяват контролиране на заболявания, смятани доскоро за nelечими. За съжаление някои от тях имат странични ефекти, които поразяват челюстните кости под формата на костна некроза. Във връзка с все по-широкото приложение на бисфосфонати в България, зачестиха и случаите на бисфосфонатна остео-некроза на челюстите.

Целта на настоящото изложение е да представи информация за причините, патогенезата, клиничното протичане и поведение при пациенти, подлежащи на лечение с някои от рисковите медикаменти, както и при такива, които вече са развили медикаментозна челюстна остео-некроза. Информацията би била полезна както за тесните специалисти – онколози, орални и лицево-челюстни хирурзи, така и за общопрактикуващите лекари и лекарите по дентална медицина.

Първите данни в литературата относно челюстна остео-некроза са случаите на печално известната епидемия от „фосфорни челюсти”, датираща от втората половина на XIX век (1858-

1906) сред работници във фабрики за кибритени клечки. Предполагало се, че заболяването е свързано с експозиция на бял (наричан още жълт) фосфор. Клиничните симптоми включвали болки в зъбите и венците, отоци, болезнено оголване на челюстните кости, супурация. Смъртността в предантибиотичната ера била 20%. Заболяването се срещало по-често сред деца, подрастващи и жени. Честотата и тежестта му били повод за стачка на работничките в кибритените фабрики в Лондон през 1888 г., която нямала непосредствен резултат, но се смята, че тя е довела до подмяна на използваната суровина в кибритопроизводството – през 1891 г. белият фосфор бил заменен с по-скъпия, но безвреден червен фосфор. През 1906 г. Бернската конвенция забранява използването на бял фосфор за промишлени цели. С това случаите на фосфорна остео-некроза се прекратяват. Едва преди няколко години се изясни, че белият фосфор (P_4O_{10}) в устната кухина, в присъствие на вода (H_2O), въглероден диоксид (CO_2) и аминокиселината лизин, води до образуване на аминокиселини бисфосфонати. С това се доказва, че нео-

бяснимата епидемия от миналото по същество е представлявала бисфосфонат-асоцирана некроза [1].

Бисфосфонатите са синтезирани в края на 60-те години на XX век. Представяват остеокластни инхибитори. Механизмът на действие включва инициация на каскада от биохимични процеси, водещи до загуба на способността на остеокластите да резорбират кост или до тяхната апоптоза. Прилагат се за лечение на болести, протичащи с висока степен на костна резорбция. Инкорпорират се в скелетните кости. Прикрепват се към калциевите катиони в зоните на висока костна резорбция и остават интегрирани в костта. Периодът на полуживот на един от широко използваните представители на групата – Alendronate, е 12 години. Според химичния си състав бисфосфонатите са аминокислотни бисфосфонати: **Zoledronate** (Zometa; Aclasta); **Pamidronate** (Aredia; Pamiton); **Alendronate** (Fosamax; Fosamax plus D3; Lindron); **Ibadronate** (Boniva; Bondronate); **Risedronate** (Actonel); и неаминобисфосфонати: **Tiludronate** (Skelid); **Etidronate** (Didronel); **Clodronate** (Bonefos; Ostac; Sindronat; Clodron).

Повече от 2,5 млн. пациенти в световен мащаб се лекуват с бисфосфонати, като за почти 80% от тях лечението е част от противотуморна терапия [2].

В съвременното първите данни за орално усложнение, свързано с приложението на бисфосфонати, датират от 2003 г., когато Robert E. Marx – професор по орална и лицево-челюстна хирургия от Университета в Маями, публикува първите 36 случая на „болезнено оголване на костта на долната и горната челюст при пациенти, подложени на лечение с бисфосфонати Pamidronate и Zoledronate“. Авторът дефинира състоянието бисфосфонат-асоцирана некроза като „некроза на челюстните кости, свързана или не с дентални процедури, която персистира повече от 6 до 8 седмици, рефрактерна на консервативно лечение, наблюдавана при пациенти без анамнеза за предшестващо лъчетерапевтично лечение в засегнатата област, лекувани с бисфосфонати – интравенозно или орално, по повод на общо заболяване, протичащо с костна резорбция“ [3]. В следващите години съобщенията за случаи на бисфосфонат-асоцирана некроза нарастват лавинообразно. През 2003 г. Migliorati съобщава за 5 случая [4], Carter и Gross – за 4 [5], Wang – за 3 [6]. През 2004 г. Ruggiero публикува серия от 63 пациенти [7]. През 2005 г. Novartis (производител на Aredia и Zometa) официално признава за 475 случая на бисфосфонат-асоцирана остеонекроза на челюстите [8]. През 2009 г. ние публикувахме първите случаи на заболяването, диагностицирани в

България [9-14]. Към момента броят на засегнатите пациенти в световен мащаб е неизвестен.

В помощ на клинициста в процеса на диагностициране на бисфосфонат-асоцираната остеонекроза място намират образните изследвания. В ранните етапи от развитието на заболяването рентгеновите промени са неясни или липсват, докато в напреднали случаи костта изглежда като проядена от молци, със или без рентген-позитивен секвестър. В началните стадии на заболяването са подходящи компютърнотомографското изследване или ядрено-магнитният резонанс. Препоръчва се извършване на сцинтиграфия с Tc-99m метилен дифосфонат.

Микробиологичното изследване обикновено установява актиномицетни друзи, а патологоанатомичното изследване открива данни за некротична кост, заобиколена от бактерии, които не навлизат в нея [15].

На този етап механизмът на развитие на бисфосфонат-асоцираната некроза е неясен. Вероятно процесът е мултифакторен. Съществуват множество теории:

- Предполага се, че основният патофизиологичен механизъм е *супресия на костния метаболизъм* (инхибиране на процеса на резорбция и последващо ремоделиране) и натрупване на физиологични микроувреждания на челюстните кости, компрометиращи биомеханичните им свойства.

- *Възпалението* играе важна роля в механизма на развитие на заболяването. В проби от некротична кост на пациенти са идентифицирани микроорганизми (бактерии, гъбички и вируси) по повърхността на биоптата. Клинични изследвания върху животински модели демонстрират, че комбинацията от бактериално възпаление и системно приложение на бисфосфонати, е достатъчна за развитие на остеонекроза. Инфекцията увеличава нуждата от костно възстановяване, което превишава капацитета на хиподинамичната кост и води до локализирана костна некроза.

- *Антиангиогенните свойства* на бисфосфонатите могат да промотират риска от появата, персистенцията или прогресията на бисфосфонат-асоцирана остеонекроза. Ангиогенеза е процесът на развитие, миграция и диференциация на ендотелните клетки при формиране на нови кръвоносни съдове.

- Токсичен ефект на бисфосфонатите спрямо меките тъкани.

- Дисфункция на имунната система.

Приема се, че бисфосфонат-асоцираната остеонекроза развиват само челюстните кости, защото те, за разлика от другите кости в организма, не са достатъчно защитени. От една страна, е ва-

жен фактът, че от евентуална интраорална травма ги предпазват единствено тънката лигавица и периостът. От друга страна, наличието на зъби в челюстните кости е предпоставка за лесното проникване на микроорганизми и развитието на вътрешни инфекции – по пътя на усложненията на зъбния кариес и на пародонтопатиите. Възщност в литературата се откриват единични съобщения за некроза на други кости – външен слухов проход [16], фемур [17], тибия [18], асоциирана с приложение на бисфосфонати.

Честотата на бисфосфонат-асоциираната некроза зависи от редица фактори:

1. Свързани с бисфосфонатите:

- Вид
- Начин на въвеждане в организма
- Схема на лечение

2. Свързани с дентоалвеоларната система:

- Анатомични предпоставки (торуси и екзостози)
- Заболявания на зъбите и пародонта
- Дентални процедури:
 - Екстракция на зъб
 - Ендодонтско лечение
 - Травма от протези
 - Пародонтална хирургия
 - Апикална остеотомия
 - Дентални импланти

3. Свързани с общото състояние на пациента:

- Причина за приема на бисфосфонати
- Придружаващи заболявания
- Съпътстващи медикаменти
- Възраст (всяка декада повишава риска с 9%).

Бисфосфонат-асоциирана некроза се развива в 0.8-20% при венозно приложение и само до 0.04% при орален прием. Рискът от развитие на некроза на челюстите при онкологични пациенти, лекувани със Zoledronate (*Zometa*) е между 50 и 100 пъти по-висок в сравнение с пациенти, третираны с плацебо.

Бисфосфонат-асоциираната остеонекроза се приема за необратимо състояние. Ето защо акцент се слага на превенцията. Към момента липсва базирана на доказателства терапевтична стратегия. Лечението изисква комплексен подход – орален или лицево-челюстен хирург и специалист, контролиращ заболяването, по повод на което е назначена бисфосфонатната терапия.

Преди прилагане на бисфосфонати се препоръчват следните процедури:

- Обстоен преглед на устната кухина, вкл. рентгенографии.
- Пълно саниране на съзъбието с цел елиминироване на нужда от дентално лечение в близко и средносрочно бъдеще.

- Специализирано хирургично лечение по отношение на обширни мандибуларни и палатинални торуси и полуретинирани зъби с осигурен поне 1 месец за възстановяване.

След старта на бисфосфонатната терапия се извършват:

- Клинични профилактични прегледи през 4 месеца.
- Рентгенографии за откриване на:
 - остеолиза/остеосклероза
 - промени в ширината на периодонталното пространство
 - засягане на фуркацията при многокоренови зъби.
- Когато лечението е наложително, се предпочитат неинвазивни манипулации
- Плановите хирургични интервенции крият риск от възникване на некроза.

Консервативният подход е предпочитан. Системното медикаментозно лечение включва триада: антибиотик, антифунгално средство, противовирусно средство. Препоръчва се 0.12% воден разтвор на хлорхексидин за изплакване на устата.

В литературата битува мнението, че агресивното хирургично лечение е контрапродуктивно и води до влошаване на състоянието, поради което трябва да се избягва. Възможностите за хирургично повлияване включват дебридман на раната и покриването ѝ с ламбо по съседство или секвестректомия и/или резекция с покриване с ламбо по съседство.

През 2014 г. понятието “бисфосфонат-асоциирана остеонекроза” се заменя с “остеонекроза, свързана с приложение на медикаменти” [19]. Промените са продиктувани от нарастващия брой случаи на некроза на челюстите, свързана с приложение на антирезорбтивни медикаменти (Denosumab) и антиангиогенна терапия.

Denosumab (Prolia®, Xgeva®) е инхибитор на RANKL. RANKL е част от цитокиновата система, RANKL/ RANK/ OPG, отговорна за регулацията на костното ремоделиране и есенциална за остеокластогенезата и активацията на остеокластите и е ключов фактор за физиологично взаимодействие между остеокласти и остеобласти. Prolia® се предписва на пациенти с остеопороза. Прилага се под формата на подкожна инжекция през интервал от 6 месеца. Xgeva® е средство за борба с костните метастази от солидни тумори. Прилага се ежемесечно. Denosumab не е подходящ за лечение на пациенти с мултиплен миелом. Denosumab, за разлика от бисфосфонатите, не се свързва с костта и ефектът му върху костното ремоделиране в значителна степен намалява в рамките на 6 месеца след преустановяване на лечението. Рискът от развитие на некроза при онкологични

пациенти, третирани с Denosumab, е идентичен с риска при пациенти на лечение със Zolendronate. При онкологични пациенти, които не са изложени на действието на бисфосфонати, Denosumab или антиангиогенни медикаменти, рискът от развитие на некроза на челюстите е 0.019%.

Bevacizumab е рекомбинантно моноклонално антитяло, което се свързва с VEGF (васкуларен ендотелен растежен фактор) и блокира нарастването на съдовия ендотел. Използва се за лечение на определени видове неоплазми на колона, белите дробове, бъбреците и централната нервна система, както и на рака на гърдата и яйчниците. Прилага се при дегенерация на макулата посредством интраокуларно инжектиране.

Sunitinib е тирозинкиназен инхибитор, който потиска неоангиогенезата. Прилага се за лечение на бъбречни неоплазми, невроендокринни тумори и гастроинтестинални стромални тумори.

Рискът от развитие на некроза при онкологични пациенти, третирани с *Bevacizumab*, е 0.2%. Колко често се развива некроза при пациенти, приемащи тирозинкиназни инхибитори, на този етап не е известно.

Изводи и препоръки

Уместно е преди започване на лечение с бисфосфонати, антирезорбтивни или антиангиогенни медикаменти пациентът да се насочи за специализиран преглед на устната кухина и съзъбието. Препоръчително е дори при липса на оплаквания такива специализирани прегледи да се провеждат през 4-6 месеца. Лекуващият лекар трябва да проявява настойчив и непрекъснат интерес към оплакванията на пациента, свързани с устната кухина, не бива да negliжира симптоми и без забавяне да насочва пациента за специализирана консултация с орален или лицево-челюстен хирург, като не забравя, че в конкретния случай превенцията е най-доброто лечение.

Библиография

1. Marx, R. E. Uncovering the cause of "phossy jaw" Circa 1858 to 1906: oral and maxillofacial surgery closed case files-case closed. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(11): 2356-63.
2. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of The Jaws; *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 369-76.
3. Marx, R. E. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115.

4. Migliorati, C. A. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis: *J Clin Oncol* 2003; 21: 4253.
5. Carter, G. D., A. N. Gross. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw. *Aust Dent J* 2003; 48: 268.
6. Wang, J., M. A. Pogrel. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1104-1107.
7. Ruggiero, S. L., B. Mehrotra, T. J. Rossenberg et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of Bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 62: 527-534.
8. Dannemann, C., K. W. Gratz, R. Zwahlen. Clinical experiences with bisphosphonates – induced osteochemonecrosis of the jaws. *Swiss Medical Weekly* 2006; 136: 504-509.
9. Goranova-Marinova, V., P. F. Pechalova-Petrova, S. G. Goranov. Osteonecrosis of the jaw in patients on bisphosphonate treatment. Review of the literature with contribution of a case of multiple myeloma. *Folia Medica* 2009; 51(4): 53-57.
10. Pechalova, P., A. Bakardjiev, B. Vladimirov, E. Poriazova, Z. Zaprianov, I. Angelova, A. Zheleva. Osteonecrosis of lower jaw, associated with the application of oral bisphosphonates – case report. *J Clin Med* 2009; 2(2): 61-66.
11. Simov, R., P. Pechalova, A. Bakardjiev, E. Sarachev, G. Ivanov, S. Dimitrova. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the maxilla. *International Journal of Case Reports in Medicine* 2013.
12. Pechalova, P., A. Bakardjiev, Z. Zaprianov, B. Vladimirov, E. Poriazova, A. Zheleva, G. Hadjigeorgiev, V. Goranova-Marinova, S. Goranov. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws – report of three cases in Bulgaria and review of the literature. *Acta Clinica Croatica* 2011; 50: 273-279.
13. Бакарджиев, А., П. Печалова, Р. Симов, С. Илде, А. Илде, В. Мандер. Орална хирургия в денталната медицина: основни принципи, методи и оперативни протоколи 2011, Пловдив, АвтоПринт, 244 с.
14. *Textbook of Advanced Oral and Maxillofacial Surgery* 2013 (edited by Motamedi MHK), Janeza Trdine 9, 51000 Rijeka, Croatia, Intech, 870 p.
15. Woo, S.-B., J. W. Hellstein, J. R. Kalmar. Systematic Review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-761.
16. Polizzotto, M. N., V. Cousins, A. P. Schwarzer. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *Br J Haematol* 2006; 132: 114.
17. Badros, A, Weikel D, Salama A et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: Clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;24:945-52.
18. Gupta, S, Jain P, Kumar P, Parikh PM. Zoledronic acid induced osteonecrosis of tibia and femur. *Indian J Cancer* 2009 46:249-50.
19. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(10): 1938-1956.

Постъпил за печат на 26 юни 2015 г.