

ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТИ НА АНТИРЕЗОРБТИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА: ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА, ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА



© О.М. Лесняк

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Проведен анализ современных публикаций, посвященных проблеме медикаментозного остеонекроза челюсти (МОНЧ) у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию. Поскольку одним из важнейших факторов риска МОНЧ является доза антирезорбента, это осложнение встречается значительно реже у пациентов с остеопорозом по сравнению с пациентами онкологического профиля. Риск развития МОНЧ после экстракции зуба при приеме бисфосфонатов по поводу остеопороза составляет от 0 до 0,15%, при приеме деносумаба — 1%. Сформулированы основные правила ведения пациента с остеопорозом, получающего антирезорбтивную терапию, с тем, чтобы уменьшить риск развития МОНЧ. К ним относятся консультирование стоматологом перед началом лечения остеопороза, особенно пациентов с высоким риском МОНЧ. Необходимы санация полости рта и проведение инвазивных стоматологических вмешательств до начала антирезорбтивной терапии. В течение всего периода лечения остеопороза необходимо уделять внимание гигиене полости рта и своевременному консервативному лечению возникающих проблем. Пациента также необходимо предупредить о том, что при обращении к стоматологу он должен сообщать о том, что получает лечение остеопороза. Клиницист, занимающийся лечением остеопороза, должен знать признаки МОНЧ и информировать о них пациента. При развитии МОНЧ важно ведение пациента информированным стоматологом/челюстно-лицевым хирургом. При необходимости инвазивного стоматологического вмешательства решение о перерыве в лечении бисфосфонатами следует принимать индивидуально на основе анализа факторов риска МОНЧ и тяжести вмешательства, а при лечении деносумабом — проводить через 3–4 мес после последнего введения деносумаба. В части случаев может оказаться эффективным добавление терипаратида к комплексной терапии МОНЧ, проводимой стоматологом/челюстно-лицевым хирургом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеонекроз челюсти; антирезорбтивная терапия; остеопороз.

OSTEONECROSIS OF THE JAW ON ANTIRESORPTIVE THERAPY OF OSTEOPOROSIS: PREVENTION, DIAGNOSIS, PATIENT MANAGEMENT

© Olga M. Lesnyak

Northern West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

The analysis of contemporary publications devoted to the problem of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in patients receiving antiresorptive therapy is carried out. Since one of the most important risk factors for MRONJ is the dosage of the drug, this complication is much less common in patients with osteoporosis compared to cancer patients. The risk of MRONJ after tooth extraction when taking bisphosphonates for osteoporosis ranges from 0 to 0.15%, when taking denosumab — 1%. The basic rules for the management of a patient with osteoporosis receiving antiresorptive therapy in order to reduce the risk of developing MRONJ are formulated. These include consulting with a dentist before starting treatment for osteoporosis, especially in patients with high risk of MRONJ. It is necessary to maintain oral hygiene and perform invasive dental interventions before starting antiresorptive therapy. During the entire period of treatment of osteoporosis, it is necessary to pay attention to oral hygiene and timely conservative treatment of emerging problems. The patient should also be warned that when contacting the dentist, he should inform that he is receiving treatment for osteoporosis. A clinician engaged in the treatment of osteoporosis should know the signs of MRONJ and inform the patient about them. With the development of MRONJ, it is important to guide the patient with an informed dentist / maxillofacial surgeon. If an invasive dental intervention is necessary, the decision to discontinue treatment with bisphosphonates should be taken individually based on an analysis of the risk factors of the MRONJ and the severity of the intervention, and in the case of denosumab treatment, it should be carried out after 3–4 months after the last administration of denosumab. In some cases, it may be effective to add teriparatide to the combined therapy of MRONJ performed by a dentist / maxillofacial surgeon.

KEYWORDS: osteonecrosis of the jaw; antiresorptive therapy; osteoporosis.

ВВЕДЕНИЕ

Антирезорбтивная терапия (бисфосфонаты (БФ) и моноклональное антитело к RANKL — деносумаб) широко используется в лечении таких заболеваний, как остеопороз, включая вторичный, метастазы в кости и гиперкаль-

циемия у онкологических пациентов, а также доброкачественные опухоли и другие метаболические болезни скелета, при которых требуется подавить избыточную резорбцию костной ткани. При этом БФ вызывают дезорганизацию цитоскелета остеокластов, их апоптоз и нарушение функции через подавление активности фермента

фарнезилпирофосфатсинтазы, тогда как антирезорбтивный эффект моноклонального антитела деносумаба достигается блокадой лиганда рецептора активатора ядерного фактора «каппа-би» (RANK), что приводит к снижению образования, подавлению функции и выживания остеокластов [1].

Одним из осложнений антирезорбтивной терапии является медикаментозный остеонекроз челюсти (МОНЧ). Целью настоящего обзора был анализ современной литературы, посвященной вопросам МОНЧ при лечении остеопороза, и формулирование основных правил, которых должен придерживаться клиницист, занимающийся лечением остеопороза, для того чтобы предупредить развитие МОНЧ. Был проведен поиск в базе данных PubMed с ключевыми словами 'osteonecrosis of the jaw', 'bisphosphonate', 'denosumab' и 'antiresorptive therapy'. Преимущество отдавалось обзорам, систематическим обзорам и рекомендациям, сформулированным профессиональными ассоциациями или международными экспертными группами, опубликованным в течение последних 10 лет.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Согласно определению Американской ассоциации челюстно-лицевых хирургов (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons), МОНЧ — редкое, но серьезное заболевание, проявляющееся в челюстно-лицевой области в виде одного или нескольких некротических поражений кости, видимых или определяемых при зондировании через внутри- или внеротовой свищ и сохраняющихся в течение по меньшей мере 8 нед без ответа на соответствующую терапию [2]. Впервые это осложнение антирезорбтивной терапии было описано в 2003 г. R.E. Marx у пациентов онкологического профиля, принимающих большие дозы БФ [3]. Позже, в 2010 г., остеонекроз челюсти был впервые описан при приеме высоких доз деносумаба по поводу гигантоклеточной опухоли [4]. С течением времени количество таких публикаций увеличивается, в том числе регистрируются случаи МОНЧ у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию по поводу остеопороза. Это сделало возможным обобщение имеющейся информации и мотивировало ряд профессиональных медицинских ассоциаций сформулировать свою позицию по этому вопросу [2, 5–9].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МОНЧ

Группа международных экспертов, проанализировав существующие публикации, сделала вывод, что риск развития МОНЧ в клинических исследованиях БФ в лечении остеопороза составлял 0,02–0,05%: при лечении парентеральными БФ — $\leq 0,02\%$ (≤ 2 случаев на 10 000), пероральными БФ — $\leq 0,05\%$ (≤ 5 случаев на 10 000). При этом в группе плацебо риск были ниже — 0–0,02%. После 10 лет приема деносумаба риск МОНЧ составляет 0,3%, что существенно выше, чем при приеме БФ [6]. При 4-летнем проспективном когортном исследовании распространенность МОНЧ среди пациентов, получавших пероральные БФ, составила 0,043%, внутривенные БФ — 1,03%, деносумаб — 3,64% [10].

В онкологической практике при использовании более высоких доз препаратов частота МОНЧ выше: на парентеральных БФ она составляет от 0 до 18%, на деносумабе — от 0 до 6,9%, что сопоставимо с золедроновой кислотой [6]. Вместе с тем риск МОНЧ при доброкачественных опухолях костей ниже, чем в онкологической практике, что объясняется меньшими дозами антирезорбентов, более короткой продолжительностью их приема, а также отсутствием других препаратов, применяемых в онкологии и отягчающих проблему [11].

Что касается других лекарственных препаратов, используемых в лечении остеопороза, не было описано ни одного случая развития МОНЧ у женщин, принимающих менопаузальную гормональную терапию. Между тем появилось сообщение о развитии МОНЧ у пациентов, принимавших моноклональное антитело к склеростину ромосозумаб [12]. Риск МОНЧ при лечении ромосозумабом колеблется в пределах 0,03–0,05%, что сопоставимо с риском у пациентов, получающих алендронат [6].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МОНЧ

Американская ассоциация челюстно-лицевых хирургов предлагает следующее определение МОНЧ, включающее в себя три обязательных компонента [6].

1. Текущее или предшествующее лечение антирезорбтивными препаратами отдельно или в комбинации с иммуномодуляторами или ингибиторами ангиогенеза.
2. Открытая кость или кость, определяемая через внутриротовой или экстраоротовой свищ, в челюстно-лицевой области. Эти изменения сохраняются более 8 нед.
3. Отсутствие в анамнезе лучевой терапии или метастазов в области челюсти.

В 73% случаев МОНЧ развивается в нижней челюсти, в 22,5% — в верхней челюсти и в 4,5% поражаются обе челюсти одновременно [13]. В одном исследовании после экстракции зуба наблюдали пациентов, получавших алендронат. К развитию МОНЧ привели три из 365 удалений зубов верхней челюсти (0,82%) и 15 из 286 удалений зубов нижней челюсти (5,24%). Разница была статистически значимой [14].

Предлагается следующая классификация МОНЧ [6] (табл. 1). Ее авторы настаивают на включении в классификацию стадии 0 (так называемый «nonexposed variant»), поскольку у 50% пациентов она прогрессирует в стадию 1 [15]. Кроме того, стадия 0 может наблюдаться у пациентов, ранее перенесших стадии 1–3. В 2015 г. возможность включения в классификацию стадии без видимого некроза кости критиковалась международной группой по МОНЧ [5] на основе того, что это может привести к гипердиагностике МОНЧ. Однако позицию Американской ассоциации челюстно-лицевых хирургов позже поддержали Европейская группа по МОНЧ [8] и экспертная группа MASCC/ISOO/ASCO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology, American Society of Clinical Oncology) [9]. Обе группы считают, что лечение на этой стадии может предотвратить прогрессирование процесса, а следовательно, выявление симптомов, характерных для МОНЧ, у пациента, еще не имеющего признаков некроза кости, даст повод клиницисту своевременно направить его к стоматологу.

Таблица 1. Стадии медикаментозного остеонекроза челюсти согласно классификации Американской ассоциации челюстно-лицевых хирургов [6]

Группа риска

Пациенты, получающие пероральную или парентеральную антирезорбтивную терапию, не имеющие жалоб и без очевидных признаков некроза кости

Стадия 0 (вариант с неповрежденной костью)

Пациенты без клинических признаков некроза кости, но имеющие следующие неспецифические симптомы либо клинические или рентгенологические признаки.

Симптомы

- Зубная боль, не имеющая одонтогенной причины.
- Тупая, ноющая боль в челюсти, которая может иррадиировать в область височно-нижнечелюстного сустава.
- Боль в пазухах носа, может быть связана с воспалением и утолщением стенки верхнечелюстной пазухи.
- Нарушения нейросенсорной функции.

Клинические признаки

- Выпадение зубов, которое невозможно объяснить хроническим периодонтитом.
- Внутриротовой или экстраоральный отек.

Рентгенологические признаки

- Резорбция альвеолярной костной ткани, не связанная с хроническим заболеванием пародонта.
- Изменения склеротической кости в сторону трабекуляризации рисунка и отсутствие новой кости в постэкстракционной лунке.
- Участки остеосклероза, поражающие альвеолярную кость и/или окружающую базилярную кость.
- Утолщение/затемнение периодонтальной связки

Стадия 1

Обнаженная и некротизированная кость или свищ, проникающий в кость, не вызывающие симптомов и признаков инфекции/воспаления. У этих пациентов также могут быть рентгенологические признаки в области альвеолярной кости, характерные для стадии 0

Стадия 2

Обнаженная и некротизированная кость или свищ, проникающий в кость, сопровождающиеся жалобами и признаками инфекции/воспаления. У этих пациентов также могут быть рентгенологические признаки в области альвеолярной кости, характерные для стадии 0

Стадия 3

Обнаженная и некротизированная кость или свищи, проникающие в кость, с признаками инфекции, сопровождающиеся следующим.

- обнаженная некротизированная кость, выходящая за пределы альвеолярной области.
- Патологический перелом.
- Экстраоральный свищ.
- Орально-антральное/орально-назальное сообщение.
- Остеолиз, распространяющийся на нижнюю границу нижней челюсти или дно пазухи

Безусловно, в свете этого нуждается в корректировке само определение МОНЧ, которое подразумевает наличие открытой кости или кости, определяемой через свищ [8]. Европейская группа по МОНЧ также считает, что из определения необходимо убрать временной промежуток в 8 нед, поскольку это тормозит раннюю диагностику и дифференциальную диагностику МОНЧ [8].

Дифференциальная диагностика МОНЧ проводится с альвеолярным остеоитом, синуситом, гингивитом/периодонтитом, кариесом, периапикальной патологией, одонталгией, атипичными невралгиями, фиброзно-костными поражениями, саркомой, хроническим склерозирующим остеомиелитом, инфекционным остеомиелитом, опухолями, метастазами, а также патологией височно-нижнечелюстного сустава [6, 8].

ПАТОГЕНЕЗ МОНЧ

Патогенез МОНЧ остается плохо изученным, однако уже сейчас понятно, что в его развитии участвуют разнообразные механизмы, среди которых ведущую

роль играет подавление костного ремоделирования. Поскольку костная резорбция требуется для заживления раны, в том числе после экстракции зуба или других вмешательств, затрагивающих кость, ее подавление лекарственными препаратами может приводить к замедлению или даже нарушению заживления. Косвенно эту теорию подтверждает рост частоты МОНЧ параллельно с увеличением дозы антирезорбтивных препаратов. С другой стороны, остеонекроз челюсти не встречается при других состояниях, сопровождающихся замедлением костного метаболизма. Более того, в очагах пораженных тканей пациентов с МОНЧ не находят признаков снижения костного обмена [16]. Следовательно, в развитии МОНЧ участвуют и другие факторы.

Возможную роль могут играть врожденные или приобретенные нарушения иммунной системы. В частности, на моделях мышей в очагах остеонекроза челюсти было продемонстрировано значимое подавление регуляторных Т-лимфоцитов и активация Т-клеток, продуцирующих провоспалительный

Таблица 2. Факторы риска развития остеонекроза челюсти на антирезорбтивной терапии

Общие	Заболевания и прием лекарств
- Пол (женщины). - Возраст (65 лет и старше). - Курение	- Рак молочной железы. - Рак предстательной железы. - Миелома. - Диализ. - Терапия эритропоэтином. - Сахарный диабет. - Гипотиреоз. - Прием глюкокортикоидов/химиотерапия
Связанные с антирезорбтивной терапией	Связанные с ротовой полостью
- Путь введения (парентеральный)¹. - Продолжительность лечения². - Доза БФ. - Введение препарата сразу после процедуры	- Плохая гигиена полости рта. - Стоматологические процедуры. - Анатомические особенности челюсти

Примечание:¹ — поскольку больше используется в онкологии;² — при остеопорозе доказано в отношении деносуида

интерлейкин-17 [17]. Другие гипотезы включают роль воспаления или инфекции, подавления ангиогенеза, а также генетическую предрасположенность. Тот факт, что МОНЧ развивается не только при приеме БФ, но и при применении деносуида, говорит об общих патогенетических механизмах МОНЧ при их применении. Более подробно современные представления о патогенезе развития МОНЧ описаны в ряде литературных обзоров [5, 18].

ФАКТОРЫ РИСКА И ТРИГГЕРЫ МОНЧ

Для профилактики и раннего выявления МОНЧ важно знать его факторы риска, суммированные на основе ряда обзоров [6, 8, 18–20] в табл. 2. Дозы антирезорбтивной терапии, используемые при лечении остеопороза, несут значительно меньший риск по сравнению с другими, более тяжелыми заболеваниями, требующими больших доз. В целом более 90% всех случаев МОНЧ описано у онкологических больных, получающих дозы БФ, в 6–10 раз превышающие те, что применяются при остеопорозе. Продолжительность лечения БФ также играет меньшую роль при остеопорозе, поскольку в целом риск значительно меньше. Так, в продленной фазе исследования HORIZON при продолжительности лечения золедроновой кислотой до 9 лет не отмечено повышения риска МОНЧ [21]. Вместе с тем в открытой фазе исследования FREEDOM, продленного до 10 лет, риск МОНЧ повышался параллельно продолжительности лечения деносуидом: 0,04% после 3 лет, 0,06% после 5 лет и 0,44% после 10 лет лечения [22]. Дополнительно к этому обсуждалась возможная роль маркеров резорбции (С-ТХ) в прогнозировании риска МОНЧ, однако систематический обзор не подтвердил их важность при остеонекрозе нижней челюсти [23]. Безусловно, интернисту следует обращать внимание на наличие у пациента модифицируемых факторов риска МОНЧ, таких как плохая гигиена полости рта и курение. Важной рекомендацией также может быть планирование вмешательства так, чтобы по времени оно не совпадало с введением антирезорбента.

В большинстве случаев (61,7%) триггером развития МОНЧ служит экстракция зуба [24]. Риск развития МОНЧ после удаления зуба у пациентов с остеопорозом, получающих БФ, варьирует от 0 до 0,15% [25], у получающих деносуид — значительно выше — 1% [26]. Существенно реже в качестве триггеров выступают другие хирургические вмешательства (7,2%) и имплантация зубов (3,9%). Определенную роль играют периодонтит (5,0%) и давление протезов (7,4%). Около 15% всех случаев МОНЧ развиваются спонтанно [24].

Важную роль экстракции зуба в развитии остеонекроза челюсти подтвердило южнокорейское когортное исследование, выполненное на национальной базе данных пациентов с остеопорозом, которое показало увеличение риска в 5,89 раза. При этом имплантация зубов не сопровождалась повышением риска. Поскольку не все пациенты с остеопорозом в этом исследовании получали антирезорбтивную терапию, авторам удалось продемонстрировать развитие остеонекроза челюсти и без имплантации у 0,17% пациентов с остеопорозом, не получающих БФ [27].

ПРОФИЛАКТИКА МОНЧ

Проведенные к настоящему времени исследования доказали, что следующие мероприятия, проведенные до начала антирезорбтивной терапии, существенно снижают риск МОНЧ [28].

1. Санация полости рта и своевременное проведение инвазивных процедур высокого риска (удаление зубов с плохим прогнозом, лечение гингивита, подгонка протезов и др.). В некоторых случаях может понадобиться и диагностическое рентгенографическое исследование. Важно вовремя выявлять очаги острой и потенциальной инфекции, подвижность зубов, периодонтит, кариес, периапикальную патологию, фрагментированные корни зубов, нестабильность зубных протезов и др. Таким образом, становится очевидным, что для решения всех этих проблем перед началом антирезорбтивной терапии пациенты, особенно с факторами риска МОНЧ, должны быть осмотрены стоматологом.

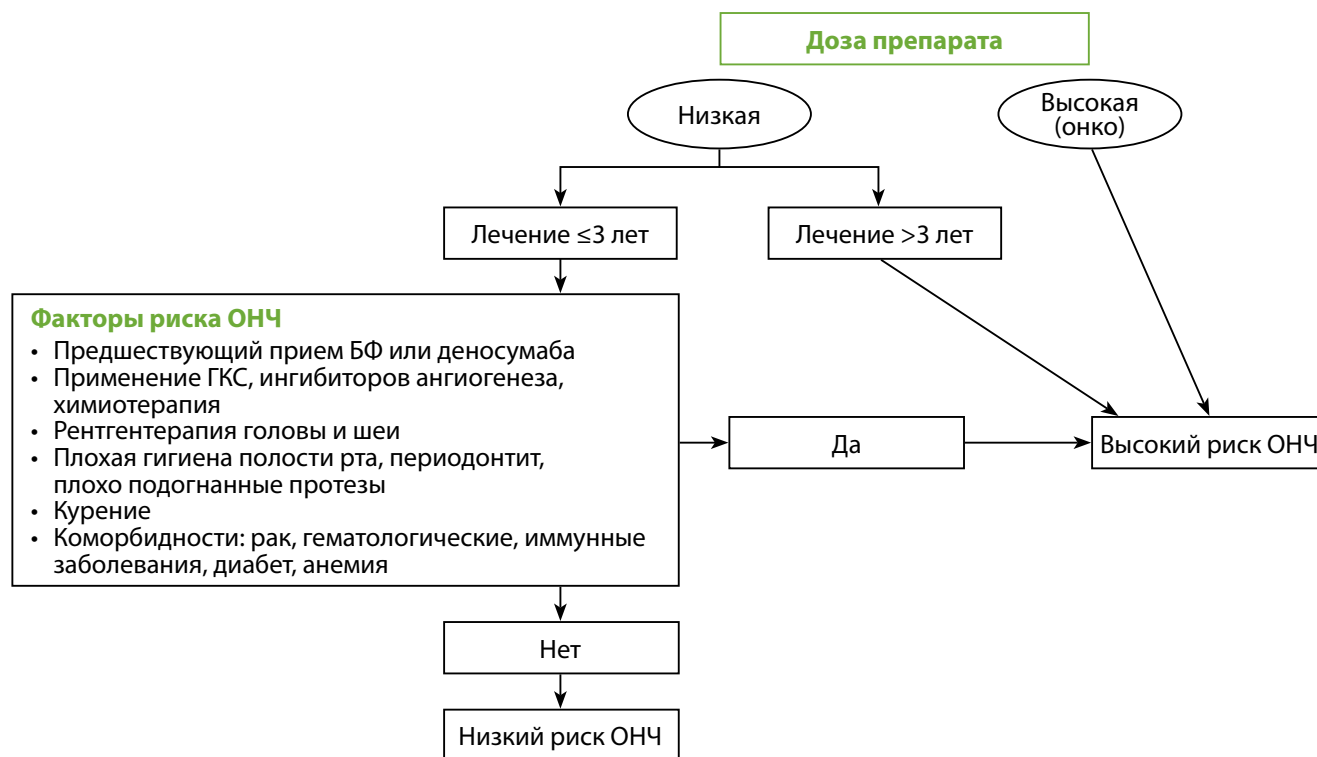


Рис. 1. Определение риска развития остеонекроза челюсти при антирезорбтивной терапии.

Примечание. ОНЧ — остеонекроз челюсти; ГКС — глюкокортикостероиды.

2. Обучение пациентов: обсуждение шансов развития МОНЧ, факторов риска, признаков МОНЧ, рекомендации по гигиене полости рта, отказу от курения.

На фоне антирезорбтивной терапии помогут снизить риск развития МОНЧ профилактическая чистка зубов, своевременное пломбирование зубов, проведение нетравматичных процедур и протезирование без фиксации в кости, а также обучение пациента принципам гигиены полости рта [28]. Кокрейновский обзор продемонстрировал одно открытое рандомизированное исследование, предоставившее некоторые доказательства того, что у лиц, принимающих внутривенные БФ по поводу продвинутых форм рака, стоматологические осмотры с интервалом 3 мес и профилактическое лечение могут быть более эффективными для снижения частоты МОНЧ, чем стандартное лечение [29].

Стоматологические вмешательства у пациента на антирезорбтивной терапии считаются опасными у онкологических пациентов, поскольку они получают более высокие дозы антирезорбентов и имеют другие факторы риска МОНЧ (рис. 1). У них рекомендуется избегать процедур, основанных на прямой травме костной ткани, в частности, имплантации зубов. Вместе с тем при необходимости (сломан зуб, прогрессирующий периодонтит и др.) операции должны по возможности выполняться более щадящими способами. Например, удаление только коронки зуба и лечение оставшихся корней [6]. Рекомендуется проводить такие операции с участием эксперта, а при неотложных операциях использовать антибиотики [19].

У пациентов с низким риском МОНЧ, к числу которых относятся большинство пациентов с остеопорозом, элективная денто-альвеолярная хирургия не противопоказана. Важным аспектом профилактики МОНЧ служит техника выполнения экстракции зуба, когда предпочтительными вмешательствами являются удаление зуба

с поднятием слизисто-надкостничного лоскута, альвеолэктомией, сглаживанием краев кости, мобилизацией лоскута и первичным закрытием альвеолы без натяжения с наложением тугих швов [8].

Возможность имплантации зубов пациентам с низким риском МОНЧ (рис. 1) широко обсуждается, но для окончательного заключения в настоящее время данных явно недостаточно. Ряд исследователей считают, что необходима осторожность, особенно при длительном приеме антирезорбентов при остеопорозе или у получающих глюкокортикоиды. По сравнению с остеонекрозом другой этиологии для МОНЧ характерно позднее развитие изменений — более 12 мес после имплантации, и часто в местах, где имплантат был поставлен до начала антирезорбтивной терапии. Кроме того, особенностью МОНЧ считается полная несостоятельность имплантата, при которой его остеоинтеграция поддерживается в пределах секвестра [6]. Вместе с тем проблема с имплантацией зубов стоит не так остро, как с экстракцией зуба, и даже описаны случаи успешной имплантации зубов в месте ранее излеченного МОНЧ [30, 31].

Также остается нерешенным вопрос о профилактическом назначении антибактериальной терапии при стоматологических вмешательствах у пациентов, принимающих антирезорбенты. Американская ассоциация челюстно-лицевых хирургов не указывает на ее необходимость [6]. Другие специалисты считают, что все пациенты, подвергающиеся инвазивному стоматологическому вмешательству, до и после процедуры должны получать антибиотики, поскольку развитие МОНЧ может быть обусловлено подлежащей инфекцией в большей степени, чем самим вмешательством [8]. Хотя консенсус отсутствует, большинство экспертов рекомендуют антибиотики широкого спектра действия: амоксициллин/клавулановая кислота, а также клиндамицин или метронидазол в комбинации или в качестве монотерапии [19].

Вопрос о необходимости отмены БФ перед проведением денто-альвеолярного вмешательства у пациента, получающего антирезорбтивные препараты, также остается открытым. Экспертами подчеркивается приоритет антирезорбтивной терапии не только у пациентов с раком, поскольку она уменьшает боль и развитие тяжелых проявлений и осложнений заболевания и/или его лечения, но и у пациентов с остеопорозом, когда антирезорбенты эффективно снижают риск переломов [6].

В 2009 г. Американская ассоциация челюстно-лицевых хирургов рекомендовала прекратить прием пероральных БФ на 3 мес до и после инвазивной стоматологической операции [32]. Двумя годами позже Американская стоматологическая ассоциация (American Dental Association) не рекомендовала перерыв в лечении, если пациент получил низкую кумулятивную дозу БФ (менее 2 лет) [7]. В том же году FDA не рекомендовала прекращение приема пероральных БФ перед инвазивными стоматологическими вмешательствами. Более поздняя публикация (2015 г.) международной группы по МОНЧ [5] рекомендует прекращение антирезорбтивной терапии при обширных хирургических операциях в полости рта и наличии факторов риска. Все эти заключения формулировались преимущественно на основе личного опыта, а также данных описаний клинических случаев и рандомизированных исследований низкого качества. Показательно, что эксперты Американской ассоциации челюстно-лицевых хирургов не смогли достичь консенсуса и сформулировать свои рекомендации касательно необходимости перерыва в лечении БФ при инвазивных стоматологических процедурах. Те, кто возражают против «лекарственных каникул», приводят довольно убедительные основания, включающие высокий риск переломов при отмене лечения, факт наличия у пациентов других важнейших факторов риска (рак, курение, воспаление, прием химиотерапии и стероидов и др.) [6]. Немаловажно и то, что БФ накапливаются в костной ткани и перерыв в их введении в течение более-менее обозримого периода не может быстро привести к активации костного обмена. Вероятно, в ближайшее время будут сформулированы более четкие, обоснованные и последовательные рекомендации. В 2022 г. опубликован систематический обзор и метаанализ 8 исследований, включавших 6808 пациентов, которым производилась экстракция зуба

или другое хирургическое вмешательство в полости рта: 4847 человек в период «лекарственных каникул» и 1961 человек в период контроля, которые продолжали лечение антирезорбтивными препаратами. В анализ включены только наблюдательные исследования и исследования с вмешательствами. Описания отдельных случаев и серий случаев не включались. Метаанализ показал, что влияние «лекарственных каникул» на развитие МОНЧ было статистически незначимым: OR=0,73 (95% ДИ 0,51–1,06) [33].

И если необходимость перерыва в лечении БФ перед стоматологической процедурой обсуждается, то отмена, даже временная, деносуаба невозможна из-за фармакокинетики препарата. Как известно, в отличие от БФ он не реагирует непосредственно с костной тканью и не накапливается в ней. Обратимость действия деносуаба может стать причиной не только потери достигнутого эффекта после его отмены (так называемый ребаунд-эффект), но и приводить к развитию новых переломов позвонков, в том числе множественных [34]. С учетом изложенного стоматологические процедуры рекомендуется проводить примерно через 3–4 мес от последнего введения деносуаба, а в последующем препарат вводить через 6–8 нед после операции [6].

ЛЕЧЕНИЕ МОНЧ

Цели лечения МОНЧ включают борьбу с инфекцией и болью, а также предупреждение прогрессирования и появления новых очагов некроза кости. Спектр применяемых способов лечения включает медикаментозные, физиотерапевтические и хирургические методы (табл. 3). Систематический обзор показал, что консервативная терапия малоэффективна, поэтому предпочтительны операции по удалению некротизированной кости и/или окружающей здоровой кости [36]. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что хирургическое иссечение некротизированной кости у пациентов на любой стадии МОНЧ может эффективно устранять симптомы, способствовать заживлению слизистой и предотвращать дальнейшее прогрессирование процесса. Более того, нехирургическая тактика может способствовать прогрессированию. В связи с этим Американская ассоциация челюстно-лицевых хирургов рекомендует раннее оперативное лечение на любой

Таблица 3. Методы лечения медикаментозного остеонокроста челюсти (по [35])

Медикаментозная терапия	Хирургическое лечение
• Антисептики. • Антибиотики. • Обезболивающие. • Прекращение приема антирезорбентов. • Терипаратид	• Поверхностная остеопластика. • Зубочелюстно-альвеолярное выскабливание. • Секвестрэктомия. • Резекция кости (краевая или сегментарная)
Биостимуляция • Озонотерапия. • Лазеротерапия. • Гипербарическая оксигенация	

Таблица 4. Что должен знать клиницист, наблюдающий пациентов с остеопорозом, о профилактике и предупреждении прогрессирования медикаментозного остеонекроза челюсти

МОНЧ значительно реже встречается у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию остеопороза, по сравнению с онкологическими больными. Риск развития МОНЧ после экстракции зуба составляет 0–0,15% у пациента на БФ и 1% — на деносумабе, что существенно превышает риск переломов у пациентов с остеопорозом. Опасность развития МОНЧ не должна быть причиной отказа от антирезорбтивной терапии остеопороза.

Перед началом антирезорбтивной терапии необходимо рекомендовать пациенту консультацию стоматолога для санации полости рта и проведения плановых инвазивных денто-альвеолярных вмешательств. Особое внимание следует уделять пациентам с факторами риска МОНЧ: старший возраст, женский пол, курение, плохое состояние полости рта (кариес, плохо подогнанные протезы, пародонтит и др.), наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, химиотерапия и лечение глюкокортикоидами.

Перед началом антирезорбтивной терапии рекомендуется провести беседу с пациентом с обсуждением шансов развития МОНЧ, факторов риска и признаков МОНЧ, важности гигиены полости рта, регулярной профилактической чистки зубов. Мотивировать пациента к отказу от курения. Напомнить о важности регулярных визитов к стоматологу, своевременного обращения с проблемами в ротовой полости и необходимости сообщать стоматологу о приеме терапии остеопороза.

При необходимости стоматологического вмешательства вопрос о перерыве в лечении БФ решать индивидуально с учетом факторов риска МОНЧ. Поскольку к настоящему времени нет убедительных доказательств преимущества «лекарственных каникул» в отношении развития МОНЧ, у большинства пациентов с остеопорозом и низким риском МОНЧ перерыв в лечении не потребуется.

Не рекомендуется совмещать по времени введение антирезорбента и инвазивное стоматологическое вмешательство.

Наиболее высок риск развития МОНЧ при приеме деносумаба, но при этом отмена препарата невозможна. Поэтому с учетом фармакокинетики деносумаба рекомендуется проводить стоматологическое вмешательство на 3–4 мес после его введения, а возобновлять лечение через 6–8 нед после процедуры.

При консультировании пациентов с остеопорозом, получающих антирезорбтивную терапию, полезно задавать вопросы о состоянии полости рта (наличие боли в области челюсти, зубной боли, боли в проекции пазух носа, сенсорных нарушениях, отека в области челюсти, выпадение зубов) и при выявлении этих симптомов рекомендовать неотложную консультацию стоматолога и полоскание полости рта 0,12% раствором хлоргексидина 3 раза в день.

При развитии МОНЧ и отсутствии противопоказаний возможно применение костно-анаболической терапии терипаратидом в составе комплексного лечения МОНЧ

стадии, особенно у пациентов, не ответивших на консервативную терапию, а также у тех, у кого регистрируется быстрое клиническое и/или рентгенологическое прогрессирование и у кого при обращении сразу отмечена продвинутая стадия МОНЧ [6]. Европейская группа по МОНЧ также считает, что оперировать надо на любой стадии МОНЧ, при этом шире применяя визуализационные методы для определения распространенности некроза [8].

Вместе с тем многоцентровое клиническое исследование показало, что операции по резекции некротизированной кости, иногда с окружающей здоровой костью, эффективны только при 2-й стадии МОНЧ [37]. Таким образом, важнейшими принципами ведения пациентов с МОНЧ являются ранняя диагностика и раннее вмешательство.

Систематический обзор заключил, что имеющихся доказательств недостаточно для того, чтобы утверждать или опровергать пользу любого из апробированных на настоящее время вмешательств, направленных на лечение МОНЧ: лазерная терапия, концентрат тромбоцитов, терипаратид, гипербарическая оксигенация, аппликации озона, консервативные протоколы, определенные хирургические техники [38]. Кокрейновский обзор 2022 г. [29] подтвердил этот вывод.

КОСТНО-АНАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МОНЧ

Логично предположить, что костно-анаболическая терапия остеопороза, в частности терипаратид, может оказаться полезной в ведении пациентов с МОНЧ, поскольку она приводит к увеличению количества и активности остеобластов, что сопровождается нарастанием костной массы и улучшением микроархитектоники костной ткани [39].

К 2021 г. было опубликовано 111 случаев, описывающих лечение пациентов с МОНЧ терипаратидом, которые были объединены в систематический обзор на основе 26 публикаций. Большинство включенных пациентов (82%) составили женщины, средний возраст 76,54 года. 76,5% получали лечение в связи с остеопорозом. В 98,1% случаев МОНЧ развился на фоне приема БФ, в 61,7% — триггером была экстракция зуба. В 61,3% случаев у пациента была диагностирована 2-я стадия МОНЧ. Все получали лечение терипаратидом в среднем на 5-м месяце МОНЧ: в 45,1% случаев это была монотерапия терипаратидом, в остальных случаях проводилась комбинированная терапия, включавшая оперативное лечение, антибиотико- и лазеротерапию. Продолжительность наблюдения составила 8,7 мес. Излечение отмечалось у 59,5% пациентов, получавших монотерапию терипаратидом, но вероятность полного излечения была выше при комплексном лечении: ОШ 1,21 (95% ДИ 1,40–1,39; $p < 0,010$). Еще одним

важным выводом было то, что эффективность терипаратида была выше при стадии 1 по сравнению со стадией 3 [40].

В целом приведенный выше анализ литературы свидетельствует о том, что многие аспекты профилактики, диагностики и лечения МОНЧ остаются плохо разработанными, несмотря на продолжающееся накопление клинических данных. Это подтверждают результаты систематического обзора клинических рекомендаций, посвященного этому вопросу, который продемонстрировал их плохое качество и низкую клиническую ценность [41].

Следует отметить, что в последние годы отмечается тенденция к снижению частоты МОНЧ. Это подтвердило 9-летнее наблюдение (2009–2018 гг.) пациентов с продвинутым раком и миеломой в Северо-Западной Италии. Анализ показал, что с 2009 по 2015 гг. число новых случаев МОНЧ было стабильным и составляло в среднем 51,3 случая в год. В следующие три года (2016–2018) число новых случаев снизилось до 33,3 случая в год. Авторы считают причиной этого внимание клиницистов к проблеме МОНЧ и нежелание стоматологов выполнять инвазивные процедуры у пациентов, получающих антирезорбтивные препараты [42].

На основании вышеизложенного мы сформулировали рекомендации для врача, занимающегося лечением пациентов с остеопорозом, по предупреждению развития и прогрессирования остеонекроза челюсти (табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МОНЧ — редкое, но довольно серьезное осложнение антирезорбтивной терапии. У пациентов с остеопорозом оно встречается существенно реже, чем при лечении онкологических заболеваний, что объясняется меньшими дозами применяемых препаратов и меньшей частотой других важных факторов риска, таких как химиотерапия, прием глюкокортикоидов, тяжелые коморбидности и др. Риск остеопорозных переломов существенно превышает риск МОНЧ, поэтому отказ от антирезорбтивной терапии из-за опасности МОНЧ, в том числе у пациентов с высоким риском его развития, не обоснован и не приемлем. Существенная роль в профилактике МОНЧ принадлежит врачу-клиницисту, который ведет пациента с остеопорозом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе автора без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*. 2011;48(4):677–692. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.020>.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. 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. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1115–1117. doi: [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(03)00720-1).
- Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(5):959–963. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.10.010>.
- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30(1):3–23. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022;80(5):920–943. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>.
- Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis. *J Am Dent Assoc*. 2011;142(11):1243–1251. doi: <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2011.0108>.
- Schiødt M, Otto S, Fedele S, et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw—Current challenges. *Oral Dis*. 2019;25(7):1815–1821. doi: <https://doi.org/10.1111/odi.13160>.
- Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, et al. Medication-related osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(25):2270–2290. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186>.
- Hallmer F, Andersson G, Götrick B, et al. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw—a 4-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;126(6):477–485. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.08.015>.
- Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, et al. Osteonecrosis of the jaw and antiresorptive agents in Benign and malignant diseases: A critical review organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(5):1441–1460. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab888>.
- Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1532–1543. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607948>.
- Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1341–1347. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr435>.
- Jeong HG, Hwang JJ, Lee JH, et al. Risk factors of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in osteoporotic patients on oral bisphosphonates. *Imaging Sci Dent*. 2017;47(1):45–50. doi: <https://doi.org/10.5624/isd.2017.47.1.45>.
- Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med*. 2010;123(11):1060–1064. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.04.033>.
- Lesclous P, Abi Najm S, Carrel JP, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? *Bone*. 2009;45(5):843–852. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.07.011>.
- Kikuri T, Kim I, Yamaza T, et al. Cell-based immunotherapy with mesenchymal stem cells cures bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *J Bone Miner Res*. 2010;25(7):1668–1679. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.37>.
- Kuroshima S, Al-Omari FA, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review and update. *Genesis*. 2022;60(8-9):e23500. doi: <https://doi.org/10.1002/dvg.23500>.
- Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;127(2):117–135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.09.008>.
- Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent*. 2021;7(1):47. doi: <https://doi.org/10.1186/s40729-021-00323-0>.

21. Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):934-944. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2442>
22. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):513-523. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30138-30139](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-30139)
23. Lorenzo-Pousa A, Perez-Sayans M, Gonzalez-Palanca S, et al. Biomarkers to predict the onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal.* 2018;107(5):0-0. doi: <https://doi.org/10.4317/medoral.22763>
24. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci.* 2019;61(2):99-104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.job.2019.03.005>
25. Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, et al. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015;42(10):922-932. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12455>
26. Watts NB, Grbic JT, Binkley N, et al. Invasive oral procedures and events in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab for up to 10 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(6):2443-2452. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01965>
27. Ryu JI, Kim HY, Kwon YD. Is implant surgery a risk factor for osteonecrosis of the jaw in older adult patients with osteoporosis? A national cohort propensity score-matched study. *Clin Oral Implants Res.* 2021;32(4):437-447. doi: <https://doi.org/10.1111/clr.13713>
28. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol.* 2009;20(1):117-120. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn554>
29. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, et al. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;7(7):CD012432. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012432.pub3>
30. Kim JW, Baik J, Jeon JH. Dental implant treatment after healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in the same region: a case report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2016;42(3):157-161. doi: <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2016.42.3.157>
31. Lee JY, Park JU, Lee SY. Successful new dental implant installation in a healed site of medication-related osteonecrosis of the Jaw: A case report. *J Oral Implantol.* 2023;49(2):117-123. doi: <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-20-00295>
32. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5):2-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.009>
33. Aboalela AA, Farook FF, Alqahtani AS, et al. The effect of antiresorptive drug holidays on medication-related osteonecrosis of the Jaw: A systematic review and meta-analysis. *Cureus.* 2022;14(10):e30485. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.30485>
34. Tsoardi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017;105(5):11-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.003>
35. Mauceri R, Coniglio R, Abbinante A, et al. The preventive care of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a position paper by Italian experts for dental hygienists. *Support Care Cancer.* 2022;30(8):6429-6440. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-022-06940-8>
36. Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, et al. A systematic review of therapeutic approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol.* 2014;50(11):1049-1057. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.08.016>
37. Hayashida S, Soutome S, Yanamoto S, et al. Evaluation of the treatment strategies for medication-related osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the factors affecting treatment outcome: A multicenter retrospective study with propensity score matching analysis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(10):2022-2029. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3191>
38. Goker F, Grecchi E, Grecchi F, et al. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(6):2662-2673. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_202103_25430
39. Bilezikian JP. Anabolic therapy for osteoporosis. *Womens Health (Lond).* 2007;3(2):243-253. doi: <https://doi.org/10.2217/17455057.3.2.243>
40. Dos Santos Ferreira L, Abreu LG, Calderipe CB, et al. Is teriparatide therapy effective for medication-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2021;32(12):2449-2459. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06078-z>
41. Barrette LX, Suresh N, Salmon MK, et al. Assessment of clinical guidelines for medication-related osteonecrosis of the jaw: current status and future directions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2022;134(6):717-724. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2022.06.014>
42. Fusco V, Cabras M, Erovigni F, et al. A multicenter observational study on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) in advanced cancer and myeloma patients of a cancer network in North-Western Italy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021;26(4):e466-e473. doi: <https://doi.org/10.4317/medoral.24318>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHORS INFO]

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н., профессор [**Olga M. Lesnyak**, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 190068 г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, д. 30 [address: 30, Bolshaya Pod'yacheskaya street, 190068 St.Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-0614>; Researcher ID: J-5512-2013; Scopus Author ID: 191219-003211; eLibrary SPIN: 6432-4188; e-mail: olga.m.lesnyak@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 08.04.2023. Одобрена к публикации: 02.05.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Лесняк О.М. Остеонекроз челюсти на антирезорбтивной терапии остеопороза: профилактика, диагностика, ведение пациента // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13135>

TO CITE THIS ARTICLE:

Lesnyak OM. Osteonecrosis of the jaw on antiresorptive therapy of osteoporosis: prevention, diagnosis, patient management. *Osteoporosis and bone diseases.* 2022;26(1):4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13135>