

European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) Newsletter

ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ

RENE RIZZOLI, NANSI BURLET, DAVID CAHALL, PIERRE D. DELMAS, ERIK F. ERIKSEN, DIETER FELSENBURG, JOHN GRBIC, MATS JONTELL, REGINA LANDESBERG, ANDREA LASLOP, PETER MATTON, SOCRATES PAPAPOULOS, ORHAN SEZER, MICHAEL SPRAFKA, JEAN-YVES REGINSTER

ВВЕДЕНИЕ

Первое сообщение об остеонекрозе челюсти у пациента, принимавшего бисфосфонаты для уменьшения костной резорбции, было опубликовано в 2003 году. Последующие публикации вызвали волну беспокойства, вследствие чего производители бисфосфонатов выпустили письмо — предостережение для врачей и стоматологов. Рекомендации также были опубликованы такими организациями, как US Food and Drug Administration (FDA) и the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), которые попросили фармакологические компании обновить информацию об их продукте и информационные листы в упаковке препарата.

Рабочая группа, состоявшая из членов European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, the Foundation for Research on Osteoporosis and other Bone Disease, была собрана 14 декабря 2006 года в Женеве для оценки доступных данных и публикации рекомендаций по этому редкому, но тяжёлому осложнению лечения метаболических остеопатий.

Цель экспертного совещания — оценить значение остеонекроза челюсти в терапии остеопороза. Обсуждение строилось на существующем в настоящее время определении остеонекроза челюсти, эпидемиологии и патофизиологии этого состояния, а также на определении потенциальных факторов риска. Кроме того, было достигнуто соглашение по диагностике и лечению.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Литературные данные указывают на острую необходимость в достижении консенсуса в определении остеонекроза челюсти. Настоящей рабочей группой было рекомендовано следующее определение: остеонекроз челюсти — это состояние, которое характеризуется обнажением кости в нижней или в верхней челюсти или в обеих костях, сохраняющееся в течение как минимум 8 недель, при условии отсутствия предшествующего облучения или метастазов в челюсть.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным неконтролируемых отчётов представителей фирм-производителей бисфосфонатов — частота остеонекрозов челюсти меньше чем 1 на 100 000 лет лечения пациента при приёме оральных бисфосфонатов, используемых для лечения остеопороза. Эта частота встречаемости также подтверждена немецким исследованием, охватившим всю страну. У онкологических пациентов, где преимущественно используются внутривенные бисфосфонаты как дополнительная терапия при множественной миеломе и метастазах рака молочной железы для уменьшения скелетных проявлений и лечения гиперкальциемии, частота остеонекроза челюсти составляет 95 на 100 000 лет лечения пациента. Эти цифры основаны на неконтролируемых отчётах представителей фармакологических компаний. Для алендроната, по данным литературы, частота остеонекроза челюсти составляет 0,7 случаев на 100 000 пациенто-лет. Данные, полученные через представителей фармакологических компаний, должны быть оценены с осторожностью, кроме того, определение, использовавшееся для постановки диагноза, не достаточно чёткое, и истории болезни пациентов часто не содержали существенной информации. Увеличение внимания со стороны средств массовой информации приводит к заметному возрастанию количества сообщений о диагностированном остеонекрозе челюсти.

В клиническом исследовании по ризендронату у больных с остеопорозом не было зарегистрировано ни одного случая остеонекроза челюсти среди почти 20 000 пациентов, которые наблюдались в течение 3 лет. Клинические данные исследования HORIZON-PFT, которое оценивало 5 мг золендроновой кислоты 1 раз в год у 7736 женщин с постменопаузальным остеопорозом, через 3 года не показали различий в случаях остеонекроза челюсти между группами лечения и плацебо с 1 случаем, обнаруженным в каждой группе. При этом постановка диагноза остеонекроза была не спонтанной. Два случая остеонекроза челюсти были выявлены экспертами, которые использовали 50 MedDRA* условия для активного поиска.

**MedDRA- The Medical Dictionary for Regulatory Activities — медицинская терминология, разработанная для облегчения ввода, поиска и анализа информации и использующаяся в периоды всех фаз разработки и исследования препаратов, а также оценки влияния различных устройств на здоровье человека. Основная цель разработки этой терминологии — обеспечить эффективность и доступность информации о регистрации медицинских продуктов во всём мире путём предоставления одного источника медицинской терминологии.*

ПАТОГЕНЕЗ

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе остеонекроза челюсти, ещё продолжают изучаться. Одна из гипотез предполагает, что бисфосфонаты вызывают чрезмерное снижение костного обмена и накопление микропереломов в костях челюсти, а также снижение ангиогенеза, что ведёт к некрозу и апоптозу костных клеток. Высокий уровень травматизации, ассоциирующийся с постоянными механическими эффектами жевания, позволяет предположить, что челюсть особенно чувствительна к снижению костного обмена, вызванного бисфосфонатами. Однако нет исследований, которые бы показали, что бисфосфонаты могут снизить костный обмен до степени адинамической кости. На самом деле в исследованиях на животных и человеке было показано, что при лечении бисфосфонатами скелет сохраняет способность к ремоделированию в ответ на переломы или другие стимулы. Следовательно, маловероятно, что низкий костный обмен является первичным патогенетическим фактором остеонекроза челюсти.

Некоторые исследователи предполагают, что антиангиогенный эффект бисфосфонатов вовлечен в патофизиологию остеонекроза челюсти. Интересно, что два препарата, связанные с остеонекрозом челюсти у онкологических пациентов, цитостатики и стероиды, оказывают антиангиогенные эффекты. Однако исследования нормальной кости показали, что золендроновая кислота не подавляет процессы, связанные с ангиогенезом, такие как формирование новой кости при ремоделировании или переломе. У пациентов с онкопатологией создаются условия, которые могут приводить к ухудшению заживления ран и развитию костной инфекции, что, в свою очередь, может играть определённую роль.

По-прежнему предметом дискуссий остаётся вопрос, начинается ли остеонекроз челюсти в кости и затем поражает слизистую или, напротив, вначале поражается слизистая. Антибиотики и противомикробные средства в определённой степени помогают при лечении остеонекроза челюсти, что свидетельствует о вовлечении микроорганизмов. Однако точная роль бактериальной инфекции в этой ситуации не вполне понятна. Так, боль часто ассоциируется с инфекци-

ей, но у многих пациентов с остеонекрозом челюсти не наблюдаются боль, воспаление, инфекции или какие-либо ещё симптомы за исключением обнажения кости.

Пока патофизиология этого тяжёлого состояния не вполне понятна, важно, что согласно современным данным, не существует окончательных доказательств существования причинно-следственной связи между приёмом бисфосфонатов и развитием остеонекроза челюсти у пациентов с постменопаузальным остеопорозом.

ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы риска развития остеонекроза челюсти среди пациентов, получающих терапию бисфосфонатами, систематически не вполне изучены из-за очень небольшого количества зарегистрированных случаев. Недавнее исследование у онкологических больных предположило, что с увеличением риска развития остеонекроза ассоциируются такие факторы, как более высокая доза бисфосфоната, увеличение продолжительности лечения, экстракция зуба и периодонтит.

Риск развития остеонекроза челюсти также может увеличиваться у пациентов, которые в сочетании с остеопорозом имеют такие заболевания, как ревматоидный артрит или некомпенсированный сахарный диабет. Кроме того, пациенты с остеопорозом, получающие иммуносупрессивную терапию или химиотерапию, имеют дополнительный риск развития остеонекроза челюсти.

Следующие факторы риска могут быть перенесены на пациентов с остеопорозом, получающих бисфосфонаты, на основании существующих описанных клинических случаев и онкологических данных:

- инвазивное лечение в ротовой полости, включающее оголение кости. Подобное лечение может включать: удаление зуба, сублингвальный кюретаж, периапикальное или периодонтальное хирургическое вмешательство;
- травма, при которой кость открывается для микрофлоры ротовой полости;
- более высокие дозы бисфосфонатов и большая продолжительность лечения;
- плохая гигиена ротовой полости.

В настоящее время нет доказательств, позволяющих сказать, что риск развития остеонекроза челюсти увеличивается при внутривенном введении бисфосфонатов по сравнению с приёмом их внутрь.

ДИАГНОСТИКА

На сегодняшний день диагноз остеонекроза челюсти ставится на основании клинических проявлений. Ключевым признаком данного состояния является оголение кости верхней или нижней челюсти или обеих костей, которое сохра-

няется в течение как минимум 8 недель, при условии отсутствия предшествующего облучения челюсти. Другие симптомы могут включать в себя неровную поверхность кости челюсти, «тяжелую челюсть», тупую ноющую боль, онемение, покалывание в области челюсти, ощущения, похожие на зубную боль, инфекционное воспаление мягких тканей и потерю зубов. Однако, как уже было упомянуто, многие пациенты не имеют никаких других симптомов остеонекроза нижней челюсти, кроме открытой костной поверхности, не поддающейся лечению.

Необходимо выяснить, получал ли пациент лучевое лечение в области головы или шеи, для исключения лучевого остеонекроза. Остеомиелит лечат с использованием адекватной антибиотикотерапии и хирургического лечения, если таковое требуется. У пациентов с онкологическими заболеваниями нужно исключать метастатическое поражение. Также надо знать, нет ли у пациента системных нарушений (таких как сахарный диабет или недостаточное питание) или не получает ли он при комбинированном лечении препаратов, ухудшающих заживление ран.

Биопсия может быть использована для подтверждения онкологического процесса, однако гистологический образец часто бывает плохого качества, так как врач по понятным причинам неохотно идёт на удаление кости в связи с тем, что хирургическая манипуляция может обострить проблему. Следовательно, биопсийный материал часто ограничен. Не рекомендуется применять биопсию как рутинную процедуру у пациентов без онкологического заболевания в анамнезе, например, у пациентов только с остеопорозом. У больных с остеопорозом для исключения малигнизации могут быть использованы неинвазивные диагностические процедуры, такие как сканирование кости, радиографическое исследование скелета или компьютерная томография челюстно-лицевого региона. Относительная чувствительность и специфичность различных диагностических методик для настоящей проблемы ещё не установлена. Таким образом, в настоящее время клинический диагноз остеонекроза челюсти выставляется на основании осмотра ротовой полости. Если подозревается остеонекроз челюсти и нет признаков заживления повреждения через 8 недель, а клиническая картина соответствует вышеупомянутому определению остеонекроза челюсти, врач должен немедленно направить пациента к челюстно-лицевому хирургу.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

У больных с остеопорозом не требуется никаких дополнительных вмешательств, предшествующих началу лечения бисфосфонатами, за исключением рекомендаций рутинного осмотра стоматолога. Если пациент, получающий бисфос-

фонаты, нуждается в хирургическом лечении в челюстно-лицевой области и у него есть факторы риска, такие как сахарный диабет или приём кортикостероидов, рекомендуется использование антибиотиков и полосканий для рта, а также более пристальное наблюдение за течением послеоперационного периода.

Так как все существующие данные о лечении остеонекроза основаны на отчётах о единичных случаях, подбор терапии носит эмпирический характер. Не существует данных об эффективном лечении остеонекроза челюсти, поэтому в настоящее время рекомендуется консервативное лечение. Некоторые врачи предполагают, что отмена бисфосфонатов может оказывать благотворный эффект, но доказательств этого мнения не существует.

ВЫВОД

Остеонекроз челюсти не является новой патологией. Данные литературы показывают, что сходная клиническая картина наблюдалась до появления бисфосфонатов, в ассоциации с тяжёлыми металлами, а также воздействиями фосфором и радием; при различных коагулопатиях и других кардиоваскулярных факторах; состояниях иммуносупрессии. Наиболее часто остеонекроз челюсти упоминался при состояниях, известных как «phossy jaw», или фосфорных некрозах, которые встречались среди изготовителей спичек, работающих непосредственно с белым фосфором в XIX и начале XX вв. Так как исторически случаи остеонекроза челюсти ассоциировались с факторами отличными от бисфосфонатов, исходная частота случаев остеонекроза челюсти в популяции остаётся неизвестной.

Доложенная частота остеонекроза челюсти, ассоциированная с лечением бисфосфонатами, для неонкологических целей чрезвычайно низкая, меньше чем 1 на 100 000 лет лечения пациента. Следовательно, важно подчеркнуть, что, хотя это состояние очень серьёзное, оно значимо не влияет на соотношение риск/польза при использовании бисфосфонатов для лечения остеопороза или предотвращения остеопоротических переломов, которые сами ассоциируются с намного большей заболеваемостью, чем остеонекроз челюсти, и смертностью, что никогда не было описано при остеонекрозе челюсти. Необходимо обратить внимание на то, что из-за недостатка данных по остеонекрозу челюсти у больных с остеопорозом большинство рекомендаций в печати основано на данных, перенесённых из онкологических исследований, даже когда вывод предполагается для пациентов с остеопорозом. Это определяет необходимость создания регистра остеонекроза челюсти для пациентов с остеопорозом, чтобы будущие рекомендации основывались на доказательной базе.