

из практики

ПРЕПАРАТОБУСЛОВЛЕННЫЙ ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТЕЙ

Е. Басин, кандидат медицинских наук,
Ю. Медведев, доктор медицинских наук, профессор,
К. Поляков, кандидат медицинских наук
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: kroko-stomatolog@mail.ru

Представлены современные данные об остеонекрозе челюстей, возникающем на фоне приема различных препаратов.

Ключевые слова: остеонекроз, фосфорный остеонекроз, бифосфонаты.

Высокие темпы индустриализации и активное развитие новых отраслей промышленности приводят к возникновению ряда заболеваний с нетипичными клиническими проявлениями.

В спичечной промышленности в начале XVIII века активно применялся желтый фосфор, впоследствии замененный на красный в связи с токсическим действием на организм и возникновением фосфорных некрозов челюстей [1, 2]. С развитием фармацевтической индустрии появились бифосфонатные соединения, используемые при остеопорозе, костных метастазах у больных со злокачественными опухолями и др. Широкое применение данных препаратов в пероральной и парентеральной формах способствовало появлению с 2002 г. так называемых бифосфонатассоциированных остеонекрозов челюстей (ОНЧ). Комиссия Американской ассоциации хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов рекомендует заменить признанное ранее название «бифосфонатассоциированные» ОНЧ на «препаратобусловленные» в связи с учащением случаев заболевания, вызванных приемом антирезорбтивных (Denosumab) или антиангиогенных препаратов [3]. Другой формой нетипичных остеомиелитов челюстей являются токсические фосфорные остеонекрозы (ОН) у лиц с наркотической зависимостью от дезоморфина и первитина, при изготовлении которых в кустарных условиях используется красный фосфор, полученный лабораторным путем или собранный с боковых поверхностей спичечных коробков. Увеличение числа таких пациентов, сложности диагностики и недостаток знаний о патогенезе данных форм остеомиелита обуславливают необходимость разработки способов их профилактики, ранней диагностики и лечения.

В клинической практике бифосфонатные препараты стали применяться в конце 1960-х годов при оссифицирующем миозите, а впоследствии были одобрены для лечения болезни Педжета, остеопороза и костных метастазов при злокачественных опухолях, а также гетеротопической оссификации, несовершенного остеогенеза, фиброзной дисплазии, гиперкальциемии, ОН длинных трубчатых костей и других нарушений, связанных с повышенной резорбцией костной ткани.

Бифосфонаты в качестве антирезорбтивных препаратов назначают внутривенно для контроля сопутствующих состояний (гиперкальциемии), при различных новообразованиях: солидных опухолях молочной железы, предстательной железы, легких, а также литических образований при множествен-

ной миеломе [4–9]. Бифосфонатные препараты, назначаемые перорально, используются для лечения остеопороза, остеопении, заболевания Педжета, несовершенного остеогенеза [10–13]. При парентеральном использовании бифосфонатных препаратов для лечения костных осложнений злокачественных новообразований памидронат и золендронат назначают каждые 3–4 нед в дозировке, превышающей терапевтическую дозу при лечении остеопороза в 4–10 раз. Несмотря на противоречивость данных о влиянии бифосфонатов на выживаемость пациентов с новообразованиями, эти препараты существенно повышают качество жизни пациентов с метастазами.

Первые обзоры, посвященные бифосфонатобусловленным ОНЧ, опубликованы в 2003–2005 гг. и включают от 10 до 119 случаев [14–17]. Считается, что бифосфонатный ОНЧ является несчастным осложнением после приема данных препаратов, однако исследование, включавшее 1203 пациента, принимавших внутривенно бифосфонаты для лечения миеломы (904 больных) или рака молочной железы (299 пациентов), показало, что уровень заболеваемости ОН составил 12,8% при миеломе и 12% – при новообразованиях молочной железы [18]. У данных пациентов спустя 36 мес после приема бифосфонатов заболеваемость ОН составила 10% среди принимающих золендронат и около 4% – принимавших памидронат. Риск развития ОН у пациентов, получающих алендронат *per os*, составил приблизительно 0,7 на 10 тыс. человек. В период с 1998 по 2004 г. сообщалось о 561 случае развития ОН у онкологических пациентов, принимавших золендронат [19].

У пациентов, получающих Denosumab (ингибитор лиганда RANK), риск развития ОНЧ составил от 0,7 до 1,9%, у получающих только антиангиогенный препарат – 0,2%, а в сочетании с золендроновой кислотой – 0,9% [20–21].

Ингибиторы лиганда RANK ингибируют функцию остеокластов и связанную с этим резорбцию костной ткани, тем не менее они не встраиваются в структуру костной ткани, а оказываемое ими воздействие на ремоделирование костной ткани нивелируется через 6 мес после последнего применения. Ингибиторы ангиогенеза нарушают формирование новых кровеносных сосудов путем присоединения к различным сигнальным молекулам. Данные препараты оказались эффективны при новообразованиях желудочно-кишечного тракта, почечноклеточном раке, нейроэндокринных образованиях и других злокачественных опухолях. Изложенные рекомендации были выработаны без учета другого заболевания, возникающего после введения наркотических препаратов, изготавливаемых в кустарных условиях.

С 2002 г. отмечаются токсические фосфорные ОНЧ, вызванные приемом синтетических наркотических препаратов (дезоморфин, первитин). Недостаточное освещение данного заболевания в литературе породило некоторое замешательство и задержку в выборе метода и способов

его лечения. Росту заболеваемости способствовали как отсутствие знаний о возможности развития данной болезни у пациентов с наркотической зависимостью, так и молниеносное распространение с середины 2000-х годов нового наркотического препарата, описание изготовления которого было детально представлено в Интернете, а синтез в домашних условиях занимает <40 мин.

Анализ данных литературы подтверждает значительное число больных с наркотической зависимостью, находившихся в разных центрах в 2008–2012 гг. Так, Г.П. Рузин и соавт. [22] обследовали 78 пациентов с наркотической зависимостью от первитина, А.П. Нестеров [23] – 57 пациентов с зависимостью от дезоморфина, Н.Г. Баранник [24] – 108 пациентов с типичным остеомиелитом челюстей на фоне приема наркотических средств.

В связи с этим к препаратобусловленным ОНЧ (с возможным включением ОН на фоне наркотической зависимости от дезоморфина и первитина) нужно относить случаи заболевания со следующими особенностями:

- проводящееся или ранее проведенное лечение антирезортивными и (или) антиангиогенными препаратами;

ИНДАП®
индапамид, капс. 2,5 мг

15 ЛЕТ

**ПОБЕДИТЕЛЬ
ВО ВСЕХ
НОМИНАЦИЯХ**

ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

- Производится в соответствии с европейскими стандартами качества GMP и ISO
- Имеет подтверждения био- и терапевтической эквивалентности оригинальному препарату
- Обладает обширной доказательной базой
- Доступен по цене
- Подробная информация о препарате Индап® на сайте www.indap.info

PRO.MED.CS Praha a.s. Представительство ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с. в России: 115066, г. Москва, ул. Угличская д. 2, стр. 9/9. Тел./факс: (495) 665 61 03, proindap@promedics.ru

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

П № 07-4238/01 от 18.08.2008

- наличие обнаженной костной ткани или свищевых ходов, через которые зондируется костная ткань, в течение >8 нед;
- отсутствие проводившейся ранее лучевой терапии челюстей или очевидных метастатических поражений челюстей.

В 2012 г. С.О. Мостовой и соавт. [25] отмечали: «При восстановлении эфедрина йодистым водородом, который генерируется при взаимодействии красного фосфора с йодом в присутствии воды, возможно протекание ряда процессов, приводящих к образованию побочных продуктов, в том числе и аминофосфонатов – структурных аналогов бифосфонатов». Отсюда следовал вывод, что «винтовые остеомиелиты» с высокой долей вероятности можно отнести к фосфонатным ОНЧ. Возможное превращение желтого фосфора в аминобифосфонаты на фосфорном производстве и в условиях спичечных фабрик еще в 2008 г. описал R. Marx [26].

В связи с длительным течением ОНЧ, ихорозным запахом, различными оперативными вмешательствами, приводящими к инвалидизации пациентов, трудностями в реабилитации и устранении возникающих дефектов опорных тканей челюстно-лицевой области необходимо (перед проведением бифосфонатной терапии, во время лечения, а также на этапе лечения у нарколога) направление пациентов с зависимостью от дезоморфина и первитина на консультацию к челюстно-лицевому хирургу для определения тактики и сроков санации полости рта.

Литература

1. Майман Г.М. Клиника и патогенез хронической фосфорной интоксикации // Горьковский мед. журн. – 1934; 4–5: 81–105.
2. Брунс Г.Ф. Фосфорное омертвление лицевых костей // Врач. – 1880; 1 (47): 772; 1 (49): 804–7; 1 (50): 829–35.
3. Ruggiero S., Dodson T., 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; doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031.
4. Hillner B., Ingle J., Chlebowski R. et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2003; 21: 4042.
5. Saad F., Gleason D., Murray R. et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma // J. Natl. Cancer Inst. – 2002; 94: 1458.
6. Saad F., Gleason D., Murray R. et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer // J. Natl. Cancer Inst. – 2004; 96: 879.
7. Rosen L., Gordon D., Tchekmedyian N. et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial // Cancer. – 2004; 100: 2613.
8. Rosen L., Gordon D., Kaminski M. et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial // Cancer J. – 2001; 7: 377.
9. Berenson J., Hillner B., Kyle R. et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma // J. Clin. Oncol. – 2002; 20: 3719.

10. Physicians' Desk Reference. 57th ed. Montvale / NJ: Medical Economics, 2003.
11. Letocho A., Cintas H., Troendle J. et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement // J. Bone Miner. Res. – 2005; 20: 977.
12. Watts N. Bisphosphonate treatment of osteoporosis // Clin. Geriatr. Med. – 2003; 19: 395.
13. Delmas P. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis // Curr. Opin. Rheumatol. – 2005; 17: 462.
14. Marx R. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2003; 61: 1115–7.
15. Ruggiero S., Mehrotra B., Rosenberg T. et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2004; 62: 527–34.
16. Bagan J., Murillo J., Jimenez Y. et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases // J. Oral Pathol. Med. – 2005; 34: 120–3.
17. Marx R., Sawatari Y., Fortin M. et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2005; 63: 1567–75.
18. Durie B., Katz M., Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates // N. Engl. J. Med. – 2005; 353: 99–102.
19. Bennett C., Nebeker J., Lyons E. et al. The Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project // JAMA. – 2005; 293: 2131–40.
20. Qi W., Tang L., He A. et al. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials // Int. J. Clin. Oncol. – 2013; 19 (2): doi: 10.1007/s10147-013-0561-6.
21. Scagliotti G., Hirsh V., Siena S. et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study // J. Thorac. Oncol. – 2012; 7: 1823.
22. Рузин Г.П., Ткаченко О.В. Клинико-рентгенологические варианты течения остеомиелита костей лица у наркозависимых больных // Украинський стоматологічний альманах. – 2013; 1: 46–50.
23. Нестеров А.П., Нестеров А.А., Хабибов Я.Т. Патогенез одонтогенного остеомиелита челюстей у лиц с зависимостью от дезоморфина // Дентал Юг. – 2012; 102 (6): 42–4.
24. Баранник Н.Г., Варжапетян С.Д., Мосейко А.А. и др. Опыт лечения пациентов с остеомиелитом челюстей и вторичным иммунодефицитом на фоне приема наркотических препаратов. Актуальні питання медичної науки та практики: 36. наук. пр. ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». Запоріжжя. 2013; 1 (1) Вып. 80: 12–20.
25. Мостовой С.О., Остапенко О.В., Шульгин В.Ф. Идентификация этиологического фактора, вызывающего «винтовые остеомиелиты», и оценка его воздействия на костную ткань и мочевиноделительную систему лабораторных белых крыс // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского Серия «Биология, химия». – 2012; 25 (64): 244–51.
26. Marx R. Uncovering the cause of «phossy jaw» circa 1858 to 1906: Oral and maxillofacial surgery closed case file – Case closed // J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2008; 66: 2356.

DRUG-INDUCED OSTEONECROSIS OF THE JAWS

E. Basin, Candidate of Medical Sciences; Professor **Yu. Medvedev**, MD;
K. Polyakov, Candidate of Medical Sciences
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper gives an update on jaw osteonecrosis occurring with the use of different drugs.

Key words: osteonecrosis, phosphorus osteonecrosis, bisphosphonates.