МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ФАКУЛТЕТ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА
КАТЕДРА „ ДЕНТАЛНА ОРАЛНА И ЛИЦЕВО-ЧЕЛЮСТНА ХИРУРГИЯ”

Ръководител: проф. д-р Павел Станимиров, дм

Д-р Мартин Руменов Тасков

МЕДИКАМЕНТОЗНО АСОЦИИРАНА ОСТЕОНЕКРОЗА НА ЧЕЛЮСТИТЕ – МОРБИДНОСТ, ФУНКЦИОНАЛНИ НАРУШЕНИЯ И ПОСЛЕДИЦИ. ОЦЕНКА НА ВЛИЯНИЕТО ИМ ВЪРХУ КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

Докторска програма:

Дентална, орална и лицево-челюстна хирургия

Научни ръководители:

Проф. д-р Павел Станимиров, дм

Доц. д-р Ася Консулова, дм

Дисертационният труд се състои 169 страници и е онагледен с: 60 таблици, 62 фигури и 8 приложения. Библиографията включва 197 литературни източника, от които 2 на кирилица и 195 на латиница.

Дисертационния труд е обсъден и насрочен за защита на катедрен съвет на Катедра „ДОЛЧХ“ към ФДМ при МУ – София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 07.07.2025г. ФДМ, МУ-София, ул. „Св. Георги Софийски“ 1, съгласно чл. 76 и чл. 77 от Правилника за условията и реда на придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ – София и заповед на ректора на МУ София № РК36-1247/09.05.2025г., на открито заседание на научно жури в състав:

1. Доц. д-р Елица Георгиева Деливерска-Александрова, доктор - вътрешен член за МУ - София, Катедра „Дентална, орална и лицево-челюстна хирургия" на Факултет по дентална медицина при МУ - София
2. Доц. д-р Васил Господинов Свещаров, доктор - вътрешен член за МУ - София, Катедра „Дентална, орална и лицево-челюстна хирургия" на Факултет по дентална медицина при МУ - София
3. Проф. д-р Иглика Спасова Михайлова, доктор - външен член за МУ - София, Клиника по лъчелечение - СБАЛ по онкология - София ЕАД
4. Проф. д-р Петя Филипова Печалова-Петрова, доктор - външен член за МУ - София, Катедра „Дентална, орална и лицево-челюстна хирургия" на Факултет по дентална медицина при МУ - Пловдив
5. Доц. д-р Иван Лулчев Ченчев, доктор - външен член за МУ - София, Катедра „Дентална, орална и лицево-челюстна хирургия" на Факултет по дентална медицина при МУ – Пловдив

Резервни членове:

1. Доц. д-р Евгений Алексиев Петков, доктор - вътрешен резервен член за МУ - София, Катедра „Дентална, орална и лицево-челюстна хирургия" на Факултет по дентална медицина при МУ - София, който става редовен при отсъствие на вътрешен титуляр по настоящата заповед.
2. Доц. д-р Христо Иванов Даскалов, доктор - външен резервен член за МУ - София, Катедра „Дентална, орална и лицево-челюстна хирургия" на Факултет по дентална медицина при МУ - Пловдив, който става редовен при отсъствие на титуляр по настоящата заповед - външен за МУ-София член на журито.

Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на ФДМ при МУ-София, ул. „Св. Георги Софийски“1 и са публикувани в интернет страницата на МУ – София.

Забележка: в автореферата номерата на таблиците и фигурите не съответстват на номерата в дисертационния труд

С благодарност към доц. д-р Ася Консулова за вниманието, старанието и отдадеността, с които ме напътстваше през целия процес на изготвяне на този труд. Нейната последователност, професионализъм и човешко отношение бяха изключителна опора за мен.

Изказвам сърдечна благодарност на проф. д-р Павел Станимиров за неговата безрезервна подкрепа, за това, че вярва в мен и ме е насърчава в стремежа ми към професионално и личностно развитие.

Благодаря и на целия екип на УМБАЛ „Александровска“ за всеотдайната работа и всекидневната грижа за пациентите с медикаментозно асоциирана остеонекроза на челюстите.

I. ВЪВЕДЕНИЕ 6

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ 7

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ 8

3.1 Материал за изследване и единици на наблюдение 10
3.2 Методики 14

IV. РЕЗУЛТАТИ 19

4.1 РЕЗУЛТАТИ ПЪРВА ЗАДАЧА 19
4.2 РЕЗУЛТАТИ ВТОРА ЗАДАЧА 25
4.3 РЕЗУЛТАТИ ТРЕТА ЗАДАЧА 30
4.4 РЕЗУЛТАТИ ЧЕТВЪРТА ЗАДАЧА 42
4.5 РЕЗУЛТАТИ ПЕТА ЗАДАЧА 50

V. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ 64

5.1 ОБСЪЖДАНЕ ПО ПЪРВА ЗАДАЧА 64
5.2 ОБСЪЖДАНЕ ПО ВТОРА ЗАДАЧА 67
5.3 ОБСЪЖДАНЕ ПО ТРЕТА ЗАДАЧА 68
5.4 ОБСЪЖДАНЕ ПО ЧЕТВЪРТА ЗАДАЧА 71
5.5 ОБСЪЖДАНЕ ПО ПЕТА ЗАДАЧА 75

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 79

VII. ИЗВОДИ 81

VIII. ПРИНОСИ 82

IX. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД 83

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

КЖ	Качество на живот
КЖСЗ	Качество на живот, свързано със здравето
МАОНЧ	Медикаментозно-асоциирана остеонекроза на челюст
АРЛ	Антирезорбтивно лечение
АРМ	Антирезорбтивен медикамент
ЛДМ	Лекар по дентална медицина
ЛЧХ	Лицево-челюстен хирург
ОХ	Орален хирург
EORTC	Европейската организация за изследвания и лечение на рака
КМ	Костни метастази

I. ВЪВЕДЕНИЕ

През последните две десетилетия използването на антирезорбтивни медикаменти (АРМ) бележи значителен напредък в терапията на пациенти с костни метастази (КМ) и остеопороза. Въпреки доказаните ползи, свързани с контрола на заболяването и редукцията на скелетно-свързани събития, приложението на тези медикаменти крие риск от развитие на медикаментозно асоциирана остеонекроза на челюстите (МАОНЧ). Усложнение характеризиращо се с наличие на експонирана некротична кост, болка и хронично възпаление водещо до влошаване качеството на живот (КЖ) на болните. Оценката на КЖ предоставя възможност за обективизиране на оплакванията и позволява по-добро разбиране на нуждите на пациента, което впоследствие да бъде използвано при взимане на решение за лечебен подход.

В съвременната литература все още липсва единен терапевтичен протокол, а мненията относно ефективността на хирургичното спрямо консервативното лечение са противоречиви. Съществува ограничено количество изследвания, насочени към оценка на качеството на живот на пациентите с МАОНЧ, както и към информираността на медицинските специалисти относно състоянието и неговото управление.

Нерешени проблеми. Въз основа на детайлен литературен обзор се установява, че

1. Има неяснота върху честотата на оплакванията при пациенти с МАОНЧ, субективното усещане за болка при тези пациенти и необходимостта от прием на обезболяващи;

2. Липсват достатъчно данни за КЖ при пациенти с МАОНЧ в сравнение с пациенти с КМ без данни за некроза;

3. До сега не е определяна връзка между вид прилагано АРС и КЖ, между броя апликации, стадий на некроза и КЖ. Няма достатъчно информация за КЖ на пациенти в различните стадии на некроза;

4. В литературата има малко изследвания за информираността и познанията на пациентите, започващи АРЛ за възможните нежелани странични реакции от лечението, превенция на тези усложнения и последици. Малко е изследван и проблемът с информираността на медицинските специалисти за АРМ и усложненията, свързани с тях. Не е изследвано възприятието на специалистите за степента на влошаване на КЖ при пациенти с МАОНЧ;

5. В научната литература има малко данни за практиките на ЛДМ и специалистите по ОХ/ЛЧХ и техните нагласи при пациенти с МАОНЧ и такива на АРЛ. Малко е изследван и проблемът с познанията на студентите по ДМ за същите пациенти.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Въз основа на сегашното състояние на проблема, изложен в литературния обзор и наличието на все още неразрешени практически и клинични аспекти, ние формулираме следните работни хипотези: Съществува връзка между качеството на живот при пациентите с медикаментозно-асоциирана остеонекроза на челюстта и стадия на болестта като е налице и недостатъчна информираност сред пациентите относно проблема и неговото лечение и възможните усложнения. Има необходимост от задълбочаване познанията на специалистите, участващи в процеса на лечение на пациенти на АРЛ и с МАОНЧ с цел подобряване на профилактиката и управление на усложненията.

След преглед на литературата установяваме, че не са достатъчно проучени и оценени морбидността, функционалните нарушения и последиците при пациенти с медикаментозна остеонекроза, както и възможността за вземане на различни клинични решения и практики според стадия и тежестта на заболяването. Изследванията върху качеството на живот при пациенти със и без развита МАОНЧ, но провеждащи АРЛ са малко. Не са идентифицирани определящите качеството на живот фактори, които са от значение за самите пациентите. Не е проучено възприятието на пациентите към заболяването, техните разбирания за проблемите и нужди при МАОНЧ в процеса на боледуване от злокачествено заболяване. Установяването на проблеми и теми, които са от значение за пациентите и клиничната практика е условие да бъдат въведени и акцентирани в обучението на денталните лекари и специалистите по орална и лицево-челюстна хирургия.

Базирайки се на тази хипотеза и недостатъчно решени проблеми, в настоящото изследване си поставихме за цел:

Цел на настоящия дисертационен труд е да се проведе изследване на морбидността, функционалните нарушения, клиничните последици и качеството на живот при пациенти с медикаментозно асоциирана остеонекроза на челюстите, да се оцени информираността и разбирането на заболяването както от страна на пациентите, така и на денталните специалисти, и да се анализират клиничните подходи за менажиране според стадия и тежестта на заболяването.

За постигане на поставената цел се формулират следните изследователски задачи

Задача 1: Да се изследва група пациенти с медикаментозно асоциирана остеонекроза според възраст, пол, основно заболяване, локализация и стадий на некроза, брой огнища на некроза и брой приеми на АРМ. Да се установи честота на оплаквания, брой приеми и вид обезболяващи.

Задача 2: Да се проучи чрез сравнителна оценка качество на живот при пациенти с и без МАОНЧ чрез утвърдени психометрични инструменти (WHOQOL BREF, OHIP-14, QLQ-C30, EQ-5D, визуална аналогова скала)

Задача 3: Да се установи чрез сравнителна оценка и корелационен анализ влиянието на вида прилаган АРМ и броя апликации върху КЖ на пациентите в различните стадии на остеонекроза.

Задача 4: Да се изследва информираността на пациентите за болестта МАОНЧ и да се проведе сравнителен анализ с информираността и оценката на медицинските лица за степента на влошаване на качество на живот на пациентите след нейното развитие.

Задача 5: Да се проучат и опишат практиките на лекарите по дентална медицина, специалистите по орална и лицево-челюстна хирургия относно нагласите при лечение на пациенти с медикаментозната остеонекроза и на АРЛ, както и да се установи степента на информираност на студентите по ДМ по отношение на МАОНЧ

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Научната разработка е проведена чрез анализ на данни за пациенти провеждали АРЛ потърсили лечебно-диагностична помощ в клиниката по Лицево-челюстна хирургия на УМБАЛ *Александровска* – София. За контролната група са включени пациенти на клиниката *Медицинска онкология* на УСБАЛО *Проф. Иван Черноземски,* ЕАД. Изследването е проведено проспективно в периода септември 2021 до януари 2024 като включва всички пациенти, за които е събрана необходимата информация и е получено съгласие да попълнят анкетна карта за оценка на КЖ.

Подбор на пациенти

Включените в изследването параметри са идея и дело на докторанта в тясно сътрудничество с научните ръководители.

След определяне на целта на изследването се формулираха включващи и изключващи критерии за подбор на пациенти за изследването, както и включващи и изключващи критерии за в две групи – основна и контролна.

В изследването са включени всички пациенти, отговарящи на следните критерии:

- **Включващи критерии**:
    - Пациенти на възраст над 18 години;
    - Диагноза за онкологична болест и провеждана антирезорбтивно лечение в горепосочения период.
- **Изключващи критерии**:
    - Пациенти с непълна медицинска документация;
    - Пациенти, отказали участие;
    - Пациенти на АРЛ с анамнеза за проведена ЛТ в зоната на некроза .

Основни включващи критерии за подбор на пациентите от основната група

- Пациенти от двата пола
- Пациенти с МАОНЧ с/без наличие на симптоматика
- Пациенти с клинични и рентгенови данни за МАОНЧ

Основни изключващи критерии за подбор на пациентите от основната група

- Пациенти с остеорадионекроза или проведена лъчелечение в зоната на некроза
- Случаи с недостатъчно данни
- Случаи с данни за некроза, но без анамнеза за медикаментозно лечение с препарат, водещ до некроза

Основни включващ критерии за подбор на пациентите от контролната група

- пациенти с карцином на гърда на АРЛ

Основни изключващи критерии за подбор на пациентите от основната група

- Пациенти с проведено лъчелечение в ЛЧО
- Случаи с недостатъчно данни
- Случаи със съмнение за развитие на МАОНЧ

В рамките на изследването са събрани данни за:

- Демографски характеристики на пациентите (възраст, пол);
- Основна онкологична болест;
- Тип и продължителност на АРЛ;
- Данни за орално здраве;
- Наличие и развитие на МАОНЧ, включително клинични и рентгенологични данни;
- Лечение на възникнала остеонекроза.

В изследването са включени и медицински специалисти, отговорни за диагностиката и лечението на пациентите, с цел анализ на техните познания и подходи към МАОНЧ. Информацията е събирана чрез клинична документация, интервюта и/или въпросници, адаптирани за целите на изследването.

3.1 Материал за изследване и единици на наблюдение

3.1.1 Обект на разработката:

Преди започване на изследването бе взето одобрението от етичната комисия към УМБАЛ *Александровска* ЕООД. Набиране и лечение на пациенти е осъществявано основно в Клиника по ЛЧХ на УМБАЛ *Александровска*. В запитването са участвали всички съгласили се пациенти за тригодишен период – от септември 2021 до 31 януари 2024. В изследването са включени последователно 364 лица, като се достигна поставеният за цел минимум брой участващи пациенти. От тях 104 са пациенти с онкологична болест или остеопороза, а 260 са медицински лица. От изследваните 104 пациенти 21 (20,2%) са мъже и 83 (79,8%) са жени. Отказ от участие в изследването е получен от 27 пациента, като основна посочена причина за това е нежелание/невъзможност да отделят време за попълване на анкетната карта. Участвалите 364 лица могат да бъдат разпределени в следните групи:

Таблица 1: Разпределение на пациентите участвали в анкетно проучване

Група от участвали в интервюта	**Брой**
Пациенти с МАОНЧ	63
Контролна група на онкологично болни без МАОНЧ	41
Анкетирани лекари по дентална медицина	131
Анкетирани специалисти по ОХ/ЛЧХ	30
Анкетирани студенти 5 курс по ДМ 99;	99
Общо участващи:	364

Събирана е различна информация според участващите в проучването групи:

1. За групата на пациентите на с МАОНЧ е събирана информация за следните показатели:

- Разпределение по пол и възраст;
- Придружаващи болести и вредни навици – тютюнопушене, консумация на алкохол;
- Вид, брой и начин на прилагане на антирезорбтивен медикамент;
- Прекъсване и ефект от прекъсване на антирезорбтивния прием;
- Информираност на пациента за риска от развитие на МАОНЧ преди начало на АРЛ;
- Честота на оплакванията, честота и вид на приемани обезболяващи средства;
- Грижа за зоната на некроза;
- Дадена препоръка за консултация с ЛДМ преди АРЛ;
- Извършена консултация, лечение преди АРЛ;
- Вид извършено лечение при ЛДМ;
- Субективно усещане за полза от АРЛ и най-голям проблем, свързан с АРЛ;
- Стадий и локализация на некроза и брой огнища;
- **Отговори на въпросници за КЖ:** OHIP – 14, WHOQOL_BREF, QLQ – C30, EQ-5D, VAS

2. За групата на онкологично болни с КМ, без данни за МАОНЧ, е събирана информация за следните показатели:

- Разпределение по пол и възраст;
- Основно заболяване;

- **Отговори на въпросници за КЖ:** OHIP – 14, WHOQOL_BREF, QLQ – C30, EQ-5D, VAS

3. За групата на медицинските лица е събирана информация за следните показатели**:**

- Разпределение по група;
- Информираност за МАОНЧ;
- Познаване на групите медикамент и търговските наименования на медикаменти, водещи до МАОНЧ;
- Познаване на болестите, водещи до МАОНЧ;
- Познаване на нежеланите странични ефекти при пациенти на АРЛ;
- Въпрос за АРЛ преди екстракция;
- Екстракция при пациенти с прием на АРМ;
- Екстракция при пациенти с МАОНЧ;
- Средства за локално приложение при пациенти с МАОНЧ;
- Собствена практика за препоръки при пациенти с МАОНЧ;
- Препоръки при пациенти на АРЛ;
- Поведение при пациенти на АРЛ с показание за екстракция;
- Поведение при пациент с МАОНЧ;
- Необходимост от повече информация;
- Оценка на влошаване на КЖ при пациенти с МАОНЧ;
- Оценка за най-големия проблем при пациенти с МАОНЧ;
- Оценка за осъзнаване на риска от МАОНЧ;
- Увереност в управление на дентално лечение при пациенти на АРЛ;
- Увереност в управление на хирургично лечение при пациенти на АРЛ;
- Увереност в управление на дентално лечение при пациенти с МАОНЧ;
- Увереност в управление на хирургично лечение при пациенти с МАОНЧ;
- Референция на пациента към друг специалист при необходимост;
- Оценка за проблема със болестта МАОНЧ за денталната медицина в България;
- Оценка на нагласата на пациента, нуждаещ се от АРЛ за изпълнение на препоръката за санация;
- Оценка на влошаването на КЖ при пациенти с МАОНЧ от гледна точка на физическото здраве;
- Оценка на влошаването на КЖ при пациенти с МАОНЧ от гледна точка на психическото здраве;
- Оценка на влошаването на КЖ при пациенти с МАОНЧ от гледна точка на социалните взаимоотношения;

Обща характеристика на изследваните 104 болни:

Таблица 2: Изследвани показатели

Клинична характеристика	Брой	Процент
Пациенти Мъже	21	20,2%
Пациенти Жени	83	79,8%
Възраст < 30г.	1	1,0%
Възраст 30 - 39г.	2	1,9%
Възраст 40 - 49г.	15	14,4%
Възраст 50 - 59г.	22	21,2%
Възраст 60 - 69г.	45	43,3%
Възраст 70- 79г.	32	30,8%
> От 80г.	6	5,8%
Тютюнопушене	19	30,2%
Пациенти с МАОНЧ на АРЛ с:	Брой	Процент
Xgeva	33	52,4%
Prolia	7	11,1%
Бифосфонат, неуточнен	9	14,3%
Denosumab	10	15,9%
Zoledronic acid	22	34,9%
Bevacizumab	1	1,6%
Lenalidomide	1	1,6%
Анкетни данни		
Информирани пациенти с МАОНЧ за риск преди започване на АРЛ	13	20,6%
Хоспитализации	10	15,9%
Препоръчана консултация с ЛДМ преди АРЛ	8	12,7%
Субективна оценка за полза от АРЛ	39	61,9%
Стадий на МАОНЧ	Брой	Процент
0	8	12,7%
I	15	23,8%
II	23	36,5%
III	9	14,3%

3.1.2 Източници на информация

Информацията за пациентите е събрана чрез попълване на анкетни карти, разделени в две части. I-ва част се попълва от лекар и се отнася да анамнестичните данни. II-ра част се попълва от пациента и включва инструменти за оценка на КЖ. Изследването е проведено проспективно, като за събиране на информацията се използвани медицински епикризи, патохистологични доклади, история на заболяване

Информацията, събрана от медицинските лица, е събрана чрез анкетни карти с 21 въпроса към всички медицински лица, 4 допълнителни въпроса към лекарите-специалисти и един допълнителен въпрос към студентите.

3.2 Методики

3.2.1 Демографски методи

Демографските показатели оценени при изследването са възраст и пол. Възрастта е регистрирана към момента на провеждане на анкетното проучване. Разпределението на пациентите е направено през 10 годишен интервал в следните седем групи:

Възраст

1 група – < 30г.
2 група – от 30г. до 40г.
3 група – от 40г. до 50г.
4 група – от 50г. до 60г.
5 група – от 60г. до 70г.
6 група – от 70г. до 80г.
7 група – > 80г.

Пол

Критерии за групиране по пол
Група мъже - 21
Група жени - 83

3.2.2 Клинични методи

Пациентите са консултирани и проследявани в КЛЧХ на УМБАЛ *Александровска* чрез клиничен преглед, палпация, сондиране и образни методи. На част от случаите е извършена фото-документация. Пациентите с данни за остър възпалителен процес с индикация са хоспитализирани и лекувани в клиниката и проследени чрез контролни прегледи.

3.2.2.1 Анамнеза

В рамките на изследването беше снета подробна и детайлна анамнеза, обхващаща основното заболяване, придружаващите заболявания, както и данни за тютюнопушене, злоупотреба с алкохол.

3.2.2.2 Статус

Извърши се оценка на общия соматичен статус, екстраорален и интраорален преглед за наличие на некротична кост, възпалителни промени, болка, подвижност на зъби и фистулни ходове. Оцени се състоянието на лигавиците, зъбния статус и общият хигиенен статус.

Определяне на вид и локализация на МАОНЧ

Локализацията на МАОНЧ е определена чрез клиничен и радиологичен анализ. Клиничната оценка включва преглед на устна кухина с оглед идентифициране на видими лезии, експонирана кост, наличие на фистули или други патологични изменения.

Радиологичното изследване е проведено чрез:

- Панорамни рентгенографии за първоначална оценка на обхвата на лезията;
- Компютърна томография (КТ) за по-точно определяне на размер, дълбочина и разпространение на остеонекрозата в челюстната кост, както и за изключване на диференциални диагнози;
- В избрани случаи са използвани 3D/CBCT изображения за визуализация на сложни анатомични структури и по-прецизно планиране на лечение.

Локализацията на лезиите е класифицирана според:

- Засегната челюст: горна, долна челюст или и двете челюсти едновременно
- Наличие на една или повече лезии

Клинични характеристики

Определяне на брой и локализация на некрозата

За всяка челюст е регистриран брой некротични огнища чрез оглед. При показания е назначена ортопантомография или КТ.

Определяне на клиничен стадий

Клиничният стадий се определя след преглед по предложената *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (Ruggiero et al., 2014) скала от 0 до III.

Определяне на симптомите и прием на обезболяващи

В анкетното проучване е събрана информация за наличие или отсъствие на симптоми

Критерии за оценка на симптоми към момента на анкетиране:

- Симптоматични – брой пациенти с данни за болка, дискомфорт. Оценява се честотата на оплаквания в пет степени: постоянно, всеки ден, няколко пъти седмично, няколко пъти месечно, рядко;
- Асимптоматични – брой пациенти без оплаквания;
- За оценка на честота на прием на обезболяващи е използвана шестстепенна скала: постоянно, всеки ден, няколко пъти седмично, няколко пъти месечно, рядко, не се налага.

3.2.3 Образни методи на изследване

В рамките на изследването бяха приложени образни диагностични методи с цел уточняване на локализацията, обхвата и характера на костните изменения, наличие на секвестри. Използва се конвенционално панорамно рентгеново изследване, а при необходимост – и триизмерна визуализация чрез компютърна томография (CBCT).

3.2.4 Анкетно проучване

Като част от методологията на настоящото изследване е проведено анкетно проучване с цел събиране на информация относно КЖ, познанията и нагласите на различни групи участници, свързани с МАОНЧ. За тази цел са разработени четири различни анкетни карти, адаптирани за специфичните цели и участници в изследването.

Анкетите са изработени в тясно сътрудничество с научните ръководители, за да се гарантира тяхната научна обоснованост и практическа приложимост. Въпросниците включват отворени и затворени въпроси, фокусирани върху различни аспекти на темата.

- Анкета за пациенти с МАОНЧ

Цел на тази анкета е да се оцени морбидността, качеството на живот, възприятието за болестта и терапевтичния процес.

- Анкета за пациенти с костни метастази, без МАОНЧ

Тази анкета е насочена към пациенти, провеждащи АРМ за лечение на костни метастази, но без диагностицирана МАОНЧ с цел да послужи като контролна група.

- Анкета за медицински специалисти (ЛДМ, ОХ, ЛЧХ)

Анкетата е с основен фокус върху тяхното познание за МАОНЧ, диагностичните и терапевтични подходи, както и осведомеността относно профилактиката и управлението на това състояние.

- Анкета за студенти

Разработена за студенти по дентална медицина и медицина, тази анкета цели да оцени техните познания за АРЛ, рисковете от МАОНЧ и подготовката им за работа с такива пациенти.

Анкетите са анонимни и доброволни.

3.2.5 Оценка на качеството на живот

За оценка на КЖ на участниците са използвани утвърдени международни инструменти: ***EORTC QLQ-C30***, ***OHIP-14***, ***WHOQOL-BREF***, ***EQ-5D*** и **визуална аналогова скала**. Тези инструменти са избрани поради тяхната доказана валидност и надеждност за оценка на различни аспекти на качеството на живот, свързани със здравето.

Изследването включва сравнителен анализ между:

- **Основна група**: Пациенти с МАОНЧ
- **Контролна група**: Пациенти с костни метастази, провеждащи АРЛ, но без диагностицирана МАОНЧ

Използвани инструменти за оценка на КЖ

- ***EORTC QLQ-C30***
- ***OHIP-14***
- ***WHOQOL-BREF***
- ***EQ-5D*** и ***BAC***

Прилагането на инструментите следва стриктно методологичните указания, предоставени от организациите, които са ги разработили, а именно:

- Пациентите попълват въпросниците в контролирана среда след предварителен инструктаж от обучен специалист;
- Данните са събирани и обработвани анонимно като за всеки инструмент се изчисляват съответните резултати според утвърдените методологии.

3.2.6 Статистически анализ

Данните са въведени и обработени със статистическите пакети *IBM SPSS Statistics* 27.0.1.0 и *MedCalc*, версия 19.6.3. За фигурите е използван и *Excel* на *Microsoft Office* 2021. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, се приема $p<0.05$.

Приложени са следните методи:

- Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци;
- Вариационен анализ – оценки на централната тенденция и статистическо разсейване;
- Графичен анализ – за визуализация на получените резултати;
- Тест на *Fisher-Freeman-Halton exact* test, Fisher's exact и тест $\chi 2$ - за проверка на хипотези за наличие на зависимост между категорийни променливи;
- Непараметрични тестове на *Kolmogorov-Smirnov* и *Shapiro-Wilk* за проверка на разпределение за нормалност;
- Еднофакторен дисперсионен анализ *ANOVA* – за проверка на хипотези за влияние на фактори с повече от две нива;
- Т-критерий на *Student* - за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки;
- Непараметричен тест на *Kruskal-Wallis* – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки;
- Непараметричен тест на *Mann-Whitney* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки;
- Корелационен анализ – за проверка на хипотези за наличие на линейна зависимост между количествени признаци;
- Бинарен логистичен регресионен анализ – за определяне факторите, свързани с възникване на изследвано събитие и количествена оценка на тяхното влияние;
- *ROC curve* анализ – за търсене на прагова величина при количествени признаци, отграничаваща случаите в две изследвани групи.

IV. РЕЗУЛТАТИ

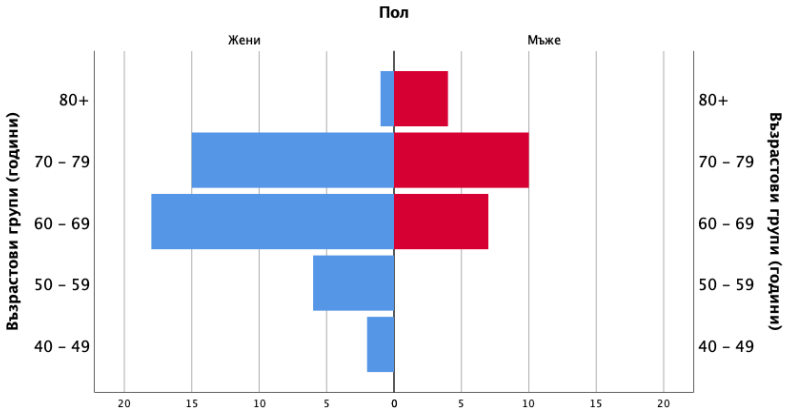
4.1 РЕЗУЛТАТИ ПЪРВА ЗАДАЧА

Да се изследва група пациенти с медикаментозно асоциирана остеонекроза според възраст, пол, основно заболяване, локализация и стадий на некроза, брой огнища на некроза и брой приеми на АРМ. Да се изследва честота на оплаквания, брой приеми и вид обезболяващи.

4.1.1 Разпределение по възраст

Фигура 1 схематично представя разпределението на пациентите според възраст и пол: най-голяма е числеността при мъжете от възрастова група 70-79 години (10 пациента), следвани от групата 60-69 (7 пациента), а най-малка е в групата над 80 години (4 пациента). Мъже на възраст под 60 години липсват.

При жените с най-голяма численост от 18 пациентки е възрастовата група 60-69 години, следвани от група 70-79 с 15 пациентки. Най-малки са групите на възраст между 50-59 години с 6 пациентки и групата 80+ съответно с по 1 пациентка.

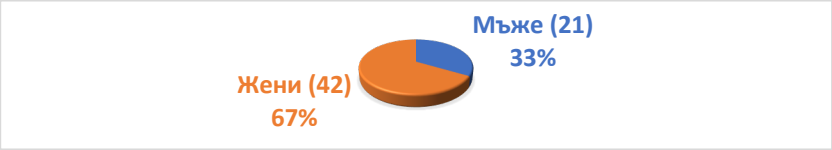


Фигура 1: Разпределение по пол и възрастови групи

4.1.2 Разпределение по пол

При проведеното амбиспективно клинико-епидемиологично проучване при 63 участника, 21 са мъже (33,3%) и 42 са жени (66,7%) (*Фигура* 2). Средната възраст на

изследвания контингент е 68,32 години с минимална възраст 41 години и максимална - 82 години.



Фигура 2. Разпределение по пол

4.1.3 Разпределение според основно заболяване

С най-голям относителен дял са пациентите с карцином на гърда (36,5%), следван от карцином на простата (27%) и остеопороза (9,5%). С най-малък процент (по 1,6%) са единичните случаи на карцином на бъбрек, болест на Пейджет, овариален карцином, плеоморфен сарком и карцином на паротидна жлеза. (*Таблица 3*)

Таблица 3: Разпределение по честота според основно заболяване

Основно заболяване	**n**	**%**	**Sp**
Карцином на гърда	23	36,5	6,1
Карцином на простата	17	27	5,6
Остеопороза	6	9,5	3,7
Мултиплен миелом	9	14,3	4,4
Карцином на бял дроб	3	4,8	2,7
Карцином на бъбрек	1	1,6	1,6
Болест на Пейджет	1	1,6	1,6
Овариален карцином	1	1,6	1,6
Плеомофен сарком	1	1,6	1,6
Карцином на паротидна жлеза	1	1,6	1,6
Общо	63	100,0	

4.1.4 Разпределение според стадий на некроза

Разпределението на пациентите според стадий на некроза е представено по-долу в *Таблица* 4 като най-голям относителен дял (36,5%) са пациентите във втори стадий и най-малък (8 пациента или 12,7%) са пациентите в стадий 0 (8 пациента или 12,7%).

Таблица 4: Честотно разпределение по стадий на некроза

Стадий на некроза	**n**	**%**	**Sp**
Стадий II	23	36,5	6,1
Стадий I	15	23,8	5,4
Стадий III	9	14,3	4,4
Стадий 0	8	12,7	4,2
Липсват данни	8	12,7	4,2
Общо	63	100,0	

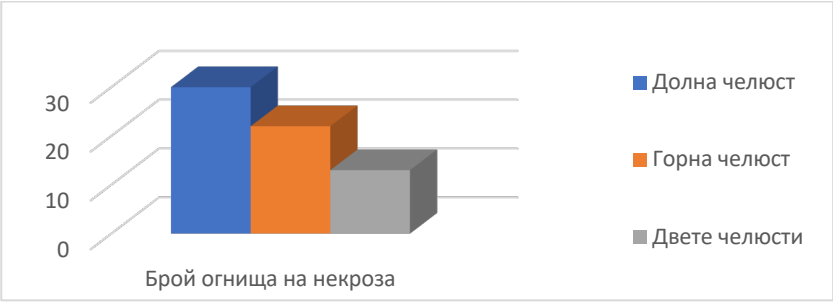
4.1.5 Разпределение според локализация на некроза брой огнища

Разпределението на пациентите според локализация на некрозата е представено в детайли в *Таблица 5* като е най-висок процентът на некроза с локализация в долна челюст (46%), следвана от локализация в горна (28,6%) и най-малко (11,1%) в двете челюсти.

Таблица 5: Честотно разпределение на остеонекроза по локализация

Локализация на некроза по челюсти	**n**	**%**	**Sp**
Долна челюст	29	46	6,3
Горна челюст	18	28,6	5,7
Двете челюсти	7	11,1	4,0
Липсват данни	9	14,3	4,4
Общо	63	100,0	

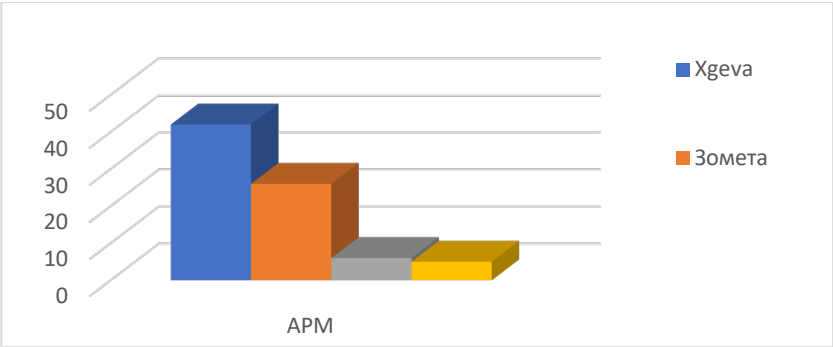
При анализ според брой огнища на остеонекроза се установява, че той е най-голям в долната челюст – 30 (46,2%). В горната челюст са 22 (33,8%) и 13 на брой (20%) в комбинация на горна и долна челюст. (*фигура 3*)



Фигура 3. Разпределение на брой огнища на остеонекроза по локализация

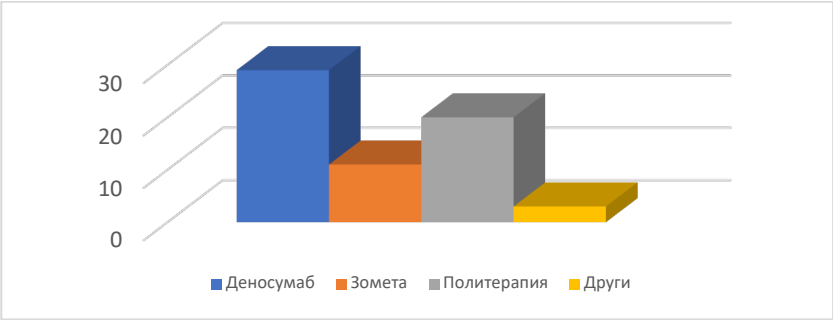
4.1.6 Разпределение според вид и брой приложения на АРМ

Най-често е прилаганият медикамент е *denosumab* под формата на *Xgeva* при 53.2% от пациентите, следван от *zoledronic acid* (32,9%). Пациентите на *denosumab* под формата на *Prolia* са 7.6 %. Пациентите на перорален бифосфонат са 6,3%. Общият брой надхвърля броя на изследваните пациенти, защото някои от тях имат провеждана терапия с два медикамента. (*Фигура 4*)



Фигура 4. Разпределение по вид АРМ

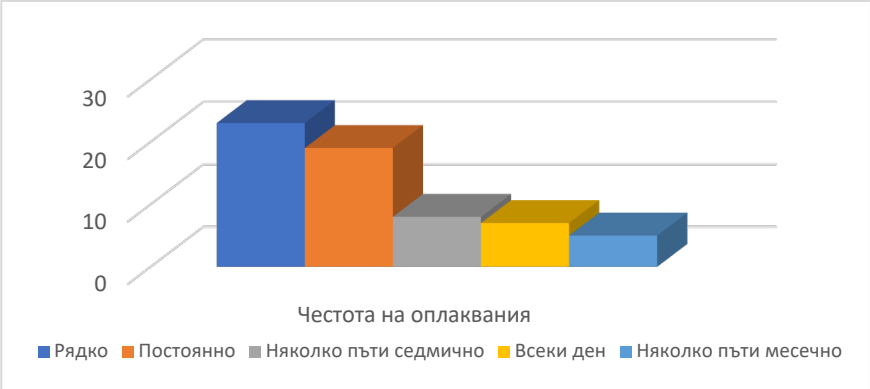
Анализът на честотно разпределение на използваните АРМ и комбинациите между тях при изследваните пациенти с остеонекроза показва, че самостоятелно с най-висок процент (46%) е прилаган медикаментът *Xgeva*, следван от *zoledronic acid* с 17,5%. Пациентите, които са провеждали последователно терапия с *denosumab* (Xgeva) и *zoledronic acid,* са 31,7%. Трима от изследваните пациенти са били на терапия, различна от антирезорбтивната, но с данни за повишен риск за развитие на медикаментозно-асоциирана остеонекроза.



Фигура 5. Разпределение по вид терапия монотерапия/политерапия

4.1.7 Разпределение според честота на оплаквания

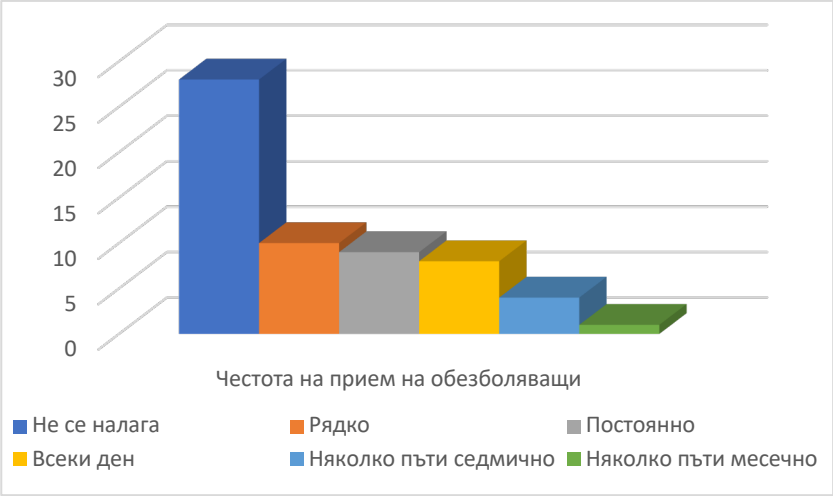
Анализът на честотата на оплаквания установява, че при 36,5% от пациентите оплакванията са редки, следвани от групата, която изпитва болка постоянно 30,2%. (*Фигура 5*). Малък е относителният дял на пациентите, които изпитват болка няколко пъти седмично 12,7% или няколко пъти месечно 7,9%.



Фигура 6. Разпределение според честота на оплаквания

4.1.8 Разпределение според честота и вид приемани обезболяващи медикаменти

С най-голям относителен дял (44,4%) са пациентите, при които не се налага прием на обезболяващи медикаменти, следван от тези при които се налага рядко (15,9%%). Най-малко (само един пациент или 1,6%) е посочил отговор „Няколко пъти месечно“. Постоянно (многократно през деня) приемат обезболяващи 14,3%, а всеки ден 12,7%. (*Фигура 6*)



Фигура 7. Разпределение по честота на прием на обезболяващи

При изследване според вид приемани обезболяващи се установява, че пациентите най-често приемат *metamizole* (17,5%) и *paracetamol* (11,1%). Най-голяма част от изследваните (54%) не съобщават за прием на обезболяващи. Разпределението и видовете медикаменти, приемани като обезболяващи, са обобщени в (*Таблица 6)*.

Таблица 6: Честотно разпределение по вид обезболяващи

Вид обезболяващи	**n**	**%**	**Sp**
Metamizole	11	17.5	4.8
Paracetamol	7	11.1	4.0
Nimesulide	6	9.5	3.7
Ketoprofen	2	3.2	2.2

Dexketoprofen	1	1.6	1.6
Ibuprofen	1	1.6	1.6
Paracetamol / ***codeine*** / ***alcozine*** (***Paracofdal***)	1	1.6	1.6
Не съобщават	34	54.0	6.3
Общо	63	100.0	

4.2 РЕЗУЛТАТИ ВТОРА ЗАДАЧА

Задача 2: Да се проучи чрез сравнителна оценка качество на живот при пациенти с и без МАОНЧ чрез утвърдени психометрични инструменти (*WHOQOL BREF, OHIP-14, QLQ-C30, EQ-5D*, визуална аналогова скала)

4.2.1 Анализ на КЖ на пациентите с развита МАОНЧ спрямо контролна група пациенти с КМ без некроза

От анализираните 104 пациента, 63 са с МАОНЧ и 41 са контролна група, съставена от пациенти с онкологична болест с КМ или остеопороза, без остеонекроза.

Двете групи на изследване се различават сигнификантно по *пол* и *възраст*. Последващите сравнения между групите на изследване ще бъдат извършвани след предварително статистическо изравняване по възраст. Това е постижимо чрез филтриране на част от най-възрастните пациенти от групата с развита некроза (*Таблица 7*)

Таблица 7. Разпределение на изследваните лица по възраст и пол

Показател	**Група с некроза (n=63)**		**Контроли (n=41)**		**P**
	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	
Възраст (години)	68,32	8,80	58,39	12,85	**<0,001**
Пол	**n**	**%**	**n**	**%**	**P**
Мъже	21	33,3	0	0,0	**<0,001**
Жени	42	66,7	41	100,0	

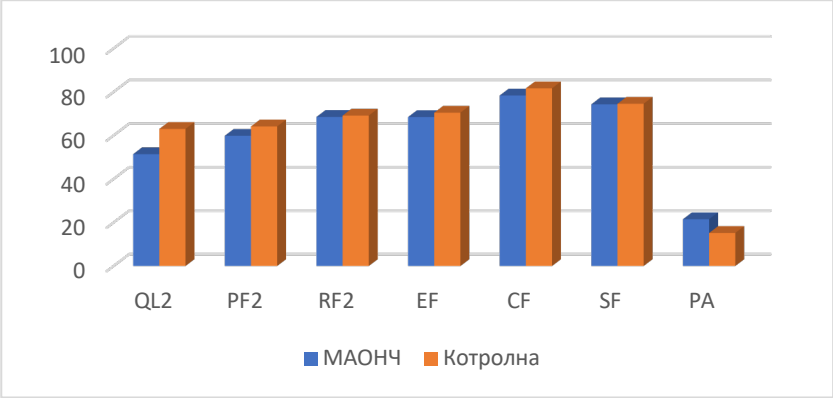
4.2.2 Разпределение на пациентите според инструменти за оценка на КЖ *EORTC-QLQ C30*

Поради наличие на статистически значима разлика по фактор *възраст*, последващите сравнения между групите на изследване ще бъдат извършвани след предварително статистическо изравняване. Това е постижимо чрез филтриране на част от най-възрастните пациенти от групата пациенти с некрози.

При изследване на седемте домейна на модула *EORTC-QLQ C30* се установява статистически значима разлика в домейна QL2 – Глобален здравен статус, който измерва общото КЖ на пациентите. За пациентите с МАОНЧ $\overline{X}$ = 51.429, за тези от контролната група $\overline{X}$ = 63.034. При извършване на т-тест анализ p = 0,005, а **95% доверителния интервал е между** -19.665 и -3.547. Тестът на *Levene* за хомогенност на вариациите показва, че няма статистическа разлика между дисперсиите в групата. Пациентите от контролната група оценяват общия си здравен статус по-високо от пациентите с МАОНЧ. (*фигура 8)*

Статистически значима разлика се установява и в домейна на болката – PA. В него $\overline{X}$ = 21.528 за пациентите с МАОНЧ и $\overline{X}$ = 15.208 в контролната група, p = 0.018.

При отчитане на резултатите за функционалните скали и глобалния здравен статус по-високи резултати отчитат по-висока функционалност, докато при симптоматичните пациенти, по-високият резултат показва по-високи нива на симптомите. По-високите стойности в домейна *болка* означават по-високи нива на оплакванията. Пациентите от групата с МАОНЧ отчитат по-високи нива на оплаквания спрямо контролната група.

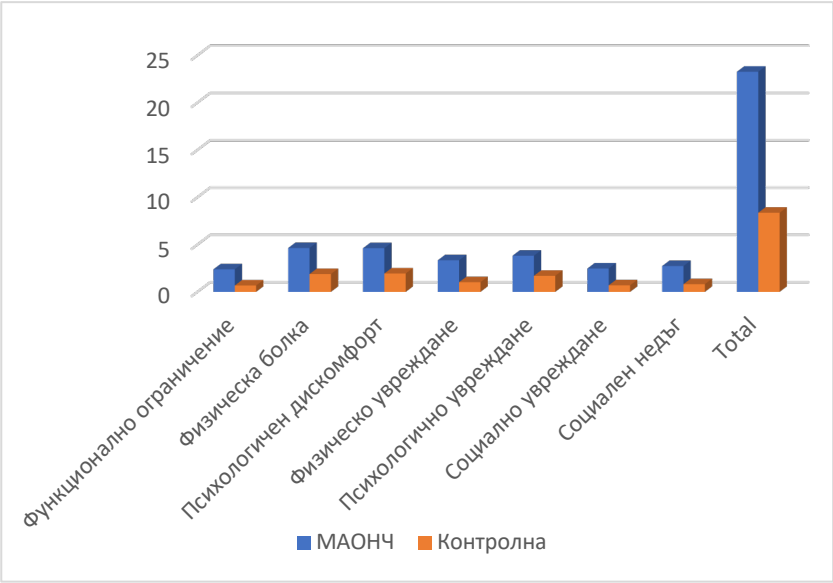


Фигура 8. Разпределение на стойностите от оценка на КЖ посредством EORTC QLQ – C30

4.2.3 Разпределение на пациентите посредством инструменти за оценка на КЖ OHIP-14

За оценка на влиянието върху проблемите, свързани с оралното здраве в двете основни групи, е използван инструмента *OHIP*-14. При анализ се установява наличие на статистически значима разлика във всички домейни на инструмента.

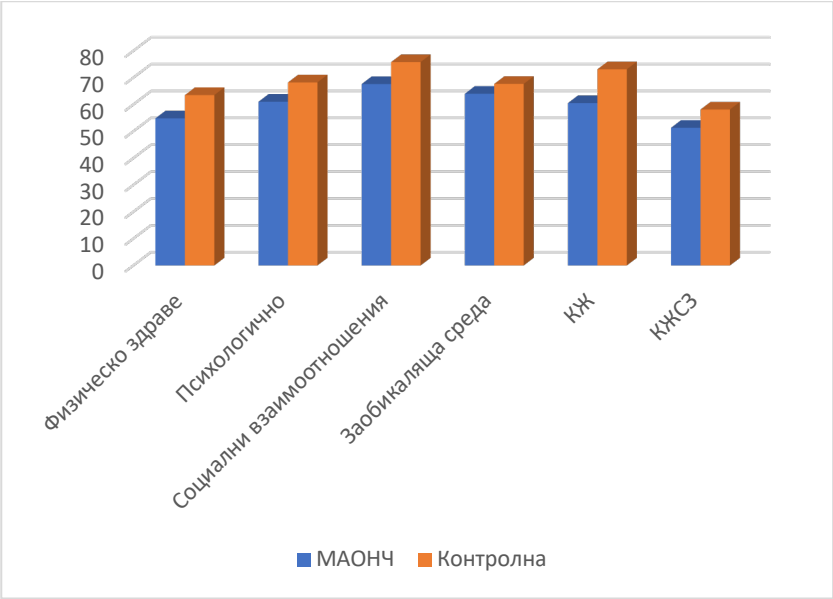
В домейна, отговарящ за *функционалното ограничение*, $\overline{X}$ = 2.389 за групата на пациентите с МАОНЧ и $\overline{X}$ = 0,676, а за контролната група $\overline{X}$ = 0,676. Най-високи стойности се установяват в групата на пациентите с МАОНЧ за домейн *физическа болка* $\overline{X}$ = 4.639, *Психологичен дискомфорт* $\overline{X}$ = 4,622 и *психологично увреждане* $\overline{X}$ = 3,894. Най-ниски стойности се отчитат в групата на пациентите без МАОНЧ в домейните *функционално ограничение* $\overline{X}$ = 0,676 и *социално увреждане* $\overline{X}$ = 0,694. За всички домейни се постига статистическа значимост $p < 0{,}001$. Високите стойности на резултата отговарят на влошаване на КЖ. За домейните *функционално ограничение*, *психологично увреждане* и *социално увреждане* при извършване теста на *Levene* се установи нехомогенност на дисперсиите и затова в анализа се използва *Welch's* T- тест. (*Фигура 9*)



Фигура 9. Разпределение на стойностите от оценка на КЖ посредством OHIP – 14

4.2.4 Разпределение на пациентите посредством инструменти за оценка на КЖ *WHOQOL BREF*

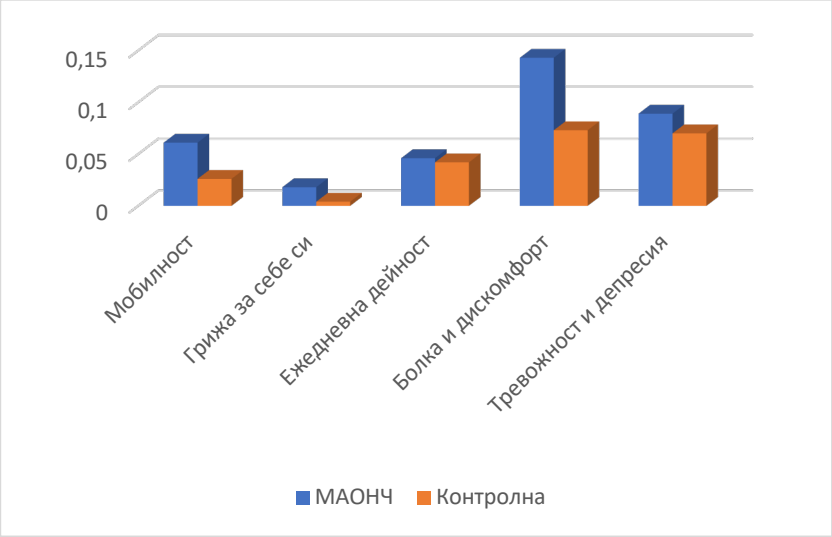
При анализ на данните посредством инструмента за оценка на световната здравна организация *WHOQOL BREF* се установява, че има статистически значима разлика при данните в домейна за *физическо здраве* и за домейн *психология*. За домейна, оценяващ *физическото здраве*, $\overline{X}$ = 54.836 за групата на пациенти с МАОНЧ и $\overline{X}$= 63.518 при контролната група, p = 0.018. При оценка на психологическия домейн пациентите с МАОНЧ са с $\overline{X}$ =61.042, а контролите с $\overline{X}$ = 68.232, p = 0,035. Значима разлика се установява на въпроса в инструмента, предназначен за оценка на КЖ $\overline{X}$ = 60.526 за групата с МАОНЧ и $\overline{X}$ = 73.125 за контролната група, p = 0.004. При извършване тест на *Levene* всички сравнения са с хомогенност на дисперсиите.



Фигура 10. Разпределение на стойностите посредством инструмента за оценка на КЖ WHOQOL BREF

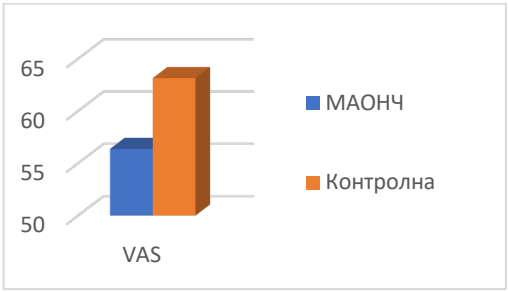
4.2.5 Разпределение на пациентите посредством инструменти за оценка на КЖ *EQ-5D-5L*

Направена е оценка на КЖ посредством инструмента *EQ-5D-5L*. Установи се статистически значима разлика в домейните, свързани с *мобилност*, *грижа за себе си*, *болка* и *дискомфорт*. При оценка на *мобилност* при изследваните пациенти $\overline{X}$ = 0.061 при болните с МАОНЧ и $\overline{X}$ = 0.026 при контролната група, p = 0.005. В домейна, отговарящ за собствената грижа, $\overline{X}$ = 0.018 при пациентите с МАОНЧ и $\overline{X}$ = 0.004 в контролната група p = 0,019. Анализа на домейна за *болка* и *дискомфорт* при пациентите от основната група постига стойности $\overline{X}$ = 0.143, а при контролите е $\overline{X}$ = 0.073, p = 0.01. *EQ index* се изчислява на базата на отговорите на петте измерения на *EQ-5D-5L* и при изчисляването му също има статистически значима разлика $\overline{X}$ = 0.579 в основната група и $\overline{X}$ = 0.738 при контролите, p = 0.005.



Фигура 11. Разпределение на стойностите, получени чрез анализ на КЖ чрез инструмент EQ-5D-5L

От анализ на визуално-аналоговата скала се вижда, че няма статистически значима разлика в субективната оценка за КЖ на пациентите с МАОНЧ $\overline{X}$ = 56.375 и тези от контролната група $\overline{X}$ = 63.143, p = 0.105.



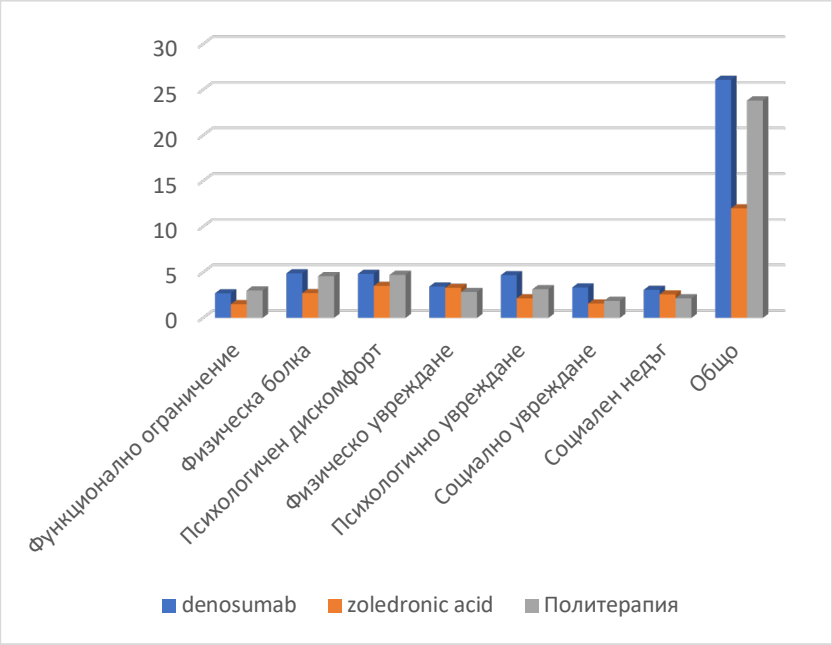
Фигура 12. Разпределение на стойностите посредством ВАС

4.3 РЕЗУЛТАТИ ТРЕТА ЗАДАЧА

Задача 3: Да се установи чрез сравнителна оценка и корелационен анализ влиянието на вида прилаган АРМ и броя апликации върху КЖ на пациентите в различните стадии на остеонекроза.

4.3.1 Анализ на качеството на живот пациентите с МАОНЧ, третирани единствено с *denosumab, zoledronic acid* и пациентите на политерапия (*denosumab* и *zoledronic acid*)

От проведен *Anova* анализ на данните се установява, че няма статистическа разлика в нито един домейните на инструмента *OHIP-14* при съпоставка на пациентите, получавали лечение с *denosumab* спрямо тези на политерапия и при съпоставка на пациентите, лекувани със *zoledronic* acid и тези - на политерапия (*Таблица 8*). Установява се статистически значима разлика в домейна, отговарящ за физическата болка при сравняване на пациентите, третирани със *zoledronic acid* и тези - с *denosumab*. При това средната разлика на стойностите в домейна е 2.161, показващ, че пациентите третирани с *denosumab* имат по-високи нива на оплаквания от физическа болка спрямо тези, третирани със *zoledrnic acid*.



Фигура 13. Сравнение на КЖ посредством инструмента OHIP-14 при пациенти, третирани с denosumab, zoledronic acid и тези на политерапия

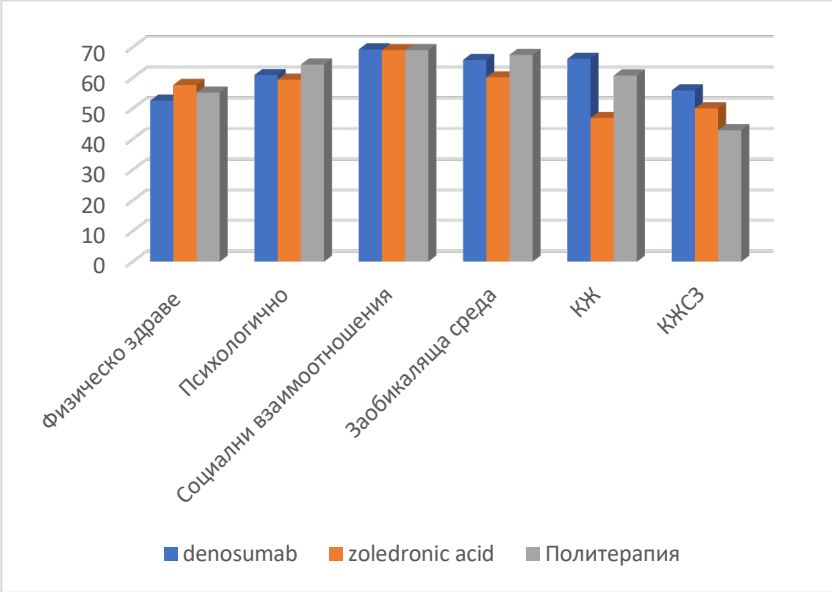
Таблица 8: ANOVA анализ сравняващ КЖ посредством инструмента OHIP-14 между пациентите третирани с denosumab, zoledronic acid и тези на политерапия.

	Сума от квадратите	Степен на свобода	Средно квадратно отклонение	F	P
Функционално ограничение	9,929	2	4,965	1,182	0,322
Физическа болка	23,407	2	11,704	3,477	0,045
Психологичен дискомфорт	10,070	2	5,035	0,949	0,399
Физическо увреждане	1,495	2	0,747	0,111	0,895
Психологично увреждане	33,159	2	16,580	2,972	0,069

Социално увреждане	19,268	2	9,634	1,528	0,236
Социален недъг	4,288	2	2,144	0,301	0,743
Общо	713,374	2	356,687	1,795	0,193



Фигура 14. Сравнение на стойностите в домейна за физическа болка при пациентите на denosumab и zoledronic acid.

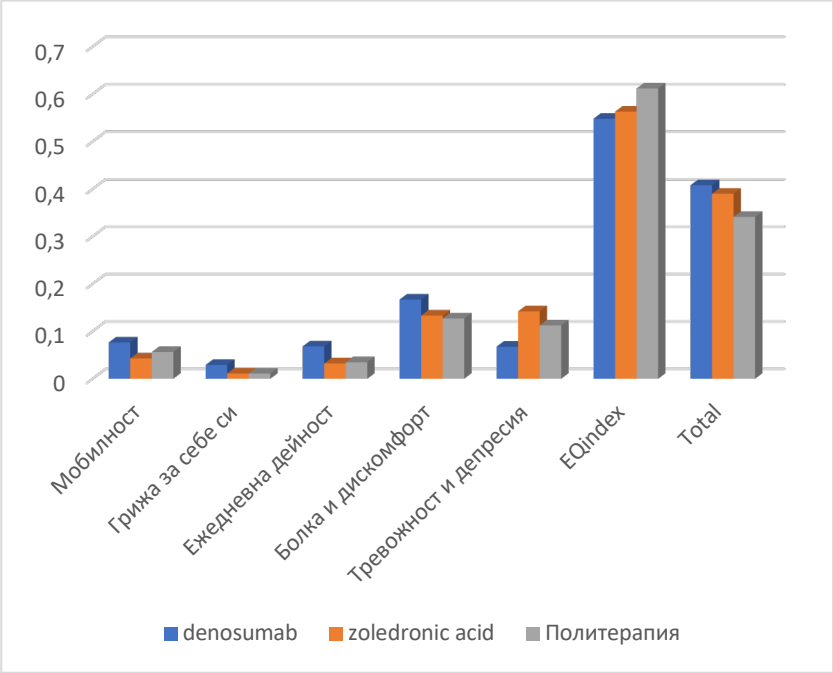


Фигура 15. Сравнение на КЖ посредством инструмента WHOQOL-BREF при пациентите, третирани с denosumab, zoledronic acid и тези на политерапия

Таблица 9: ANOVA анализ между групите, сравняващ КЖ посредством инструмента WHOQOL-BREF между пациентите третирани с denosumab, zoledronic acid и тези на политерапия.

	Сума от квадратите	Степен на свобода	Средно квадратно отклонение	F	P
Физическо здраве	133,273	2	66,637	0,272	0,764
Психологично	94,567	2	47,283	0,170	0,845
Социални взаимоотношения	0,372	2	0,186	0,000	1,000
Заобикаляща среда	239,099	2	119,550	0,972	0,391
КЖ	2029,445	2	1014,722	2,858	0,074
КЖСЗ	867,253	2	433,627	0,660	0,524

При анализ на пациентите посредством инструмента *EQ-5D-5L* и ВАС не се установяват статистически значима разлика в КЖ между пациентите от трите групи.



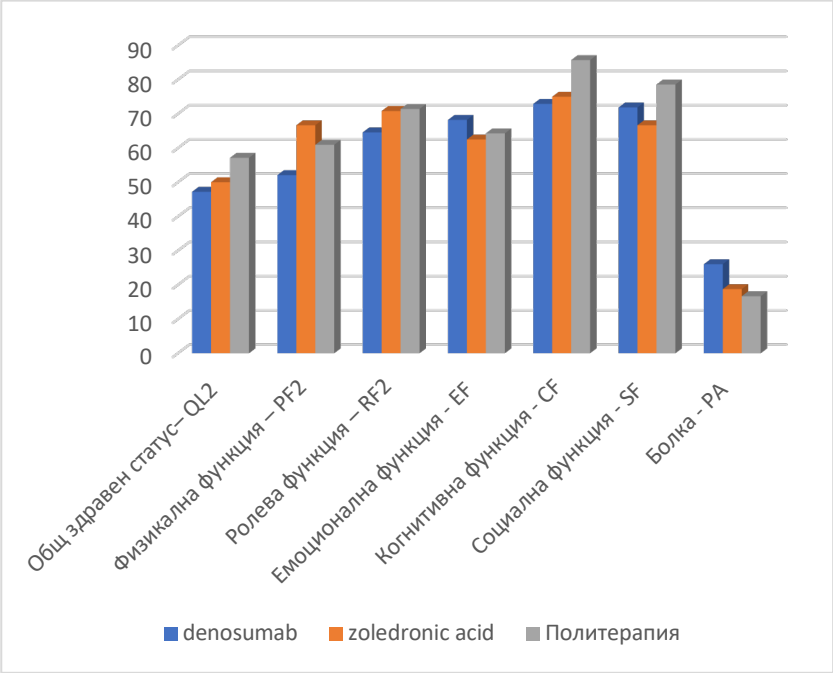
Фигура 16. Сравнение на КЖ посредством инструмента EQ-5D-5L при пациентите, третирани с denosumab, zoledronic acid и тези на политерапия

Таблица 10: ANOVA анализ между групите, сравняващ КЖ посредством инструмента EQ-5D-5L и BAC между пациентите, третирани с denosumab, zoledronic acid и тези на политерапия.

	Сума от квадратите	Степен на свобода	Средно квадратно отклонение	F	P
Мобилност	0,007	2	0,003	0,853	0,436
Грижа за себе си	0,003	2	0,001	1,049	0,363
Ежедневна дейност	0,010	2	0,005	1,326	0,281

Болка и дискомфорт	0,011	2	0,005	0,249	0,781
Тревожност и депресия	0,032	2	0,016	1,731	0,196
EQ index	0,020	2	0,010	0,119	0,889
BAC	380,672	2	190,336	0,848	0,438

При анализ на пациентите посредством инструмента *EORTC QLQ – C30* не се установяват статистически значима разлика в качеството на живот между пациентите от трите групи (*Фигура 17*).



Фигура 17. Сравнение на КЖ посредством инструмента EORTC QLQ – C30 при пациентите третирани с denosumab, zoledronic acid и тези на политерапия

Таблица 11: ANOVA анализ между групите, сравняващ КЖ посредством инструмента EORTC QLQ – C30 между пациентите третирани с denosumab, zoledronic acid и тези на политерапия.

	Сума от квадратите	**Степен на свобода**	**Средно квадратно отклонение**	**F**	**P**
Общ здравен статус– QL2	470,569	2	235,284	0,787	0,465
Физикална функция – PF2	1221,313	2	610,657	1,175	0,323
Ролева функция – RF2	331,221	2	165,611	0,258	0,774
Емоционална функция - EF	197,473	2	98,736	0,176	0,839
Когнитивна функция - CF	817,012	2	408,506	0,783	0,467
Социална функция - SF	530,034	2	265,017	0,400	0,674
Болка – PA	544,915	2	272,457	2,063	0,146

4.3.2 Анализ на зависимостта между броя приеми на АРМ и стадий на некроза

При извършване на ANOVA анализ сравнявайки броя приеми на АРМ и стадия на некроза се установява, че няма статистически значима разлика, $p = 0,633$. Това означава, че броят на приемите на АРМ не оказва съществено влияние върху прогресията на некрозата.

Таблица 12: *ANOVA анализ между броя приеми на АРМ и стадия на некроза*

	Сума на квадратите	**Степен на свобода**	**Средно квадратно отклонение**	**F**	**p**
Между групите	1617,409	3	539,136	0,576	0,633
В групите	42089,367	45	935,319		
Общо	43706,776	48			

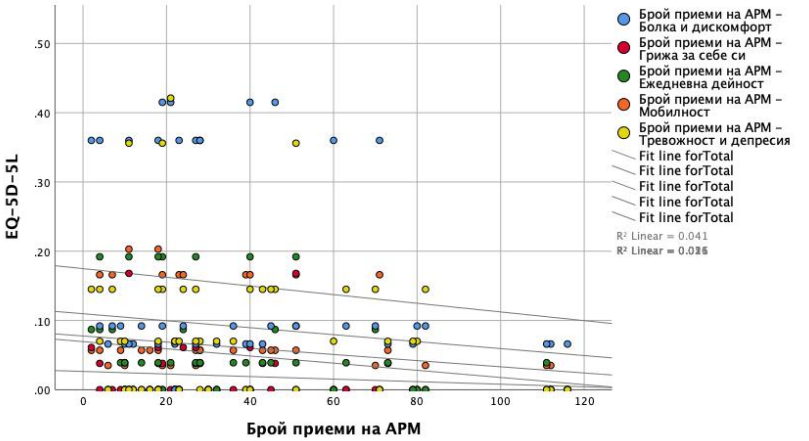
4.3.3 Анализ на зависимостта между броя приеми на АРМ и КЖ

При извършване на корелационен анализ (*Таблица 13*) се установява, че няма статистически значима зависимост, между броя приеми на АРМ и данните от *EQ-5D-5L* и ВАС (*Фигура 18 и 19*).

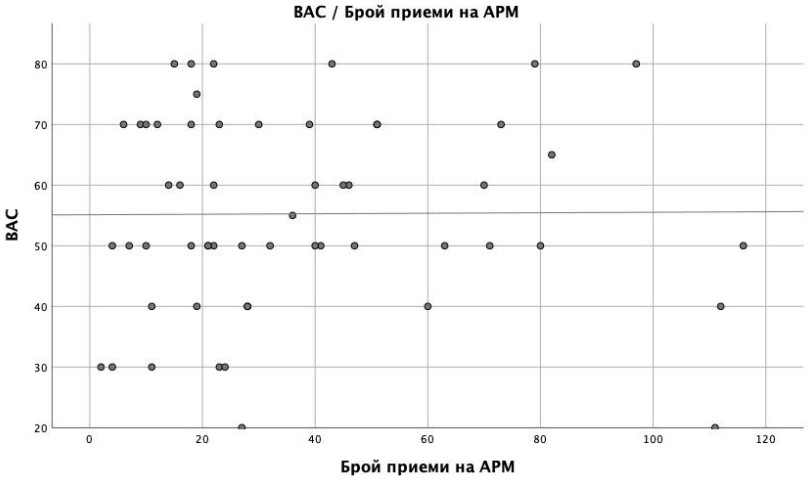
Таблица 13: Корелационен анализ между броя приеми на АРМ и данните от EQ-5D-5L и ВАС

		Мобилност	**Грижа за себе си**	**Ежедневна дейност**	**Болка и дискомфорт**	**Тревожност и депресия**	**Общо**	**ВАС**
Брой приеми на	КК*	-0,185	-0,094	-0,214	0,025	-0,026	-0,031	0,050
	p	0,184	0,501	0,124	0,861	0,854	0,833	0,717
	N	53	53	53	52	51	50	56

*КК – корелационен коефициент



Фигура 18: Съотношение на стойностите на EQ-5D-5L спрямо броя приеми на АРМ



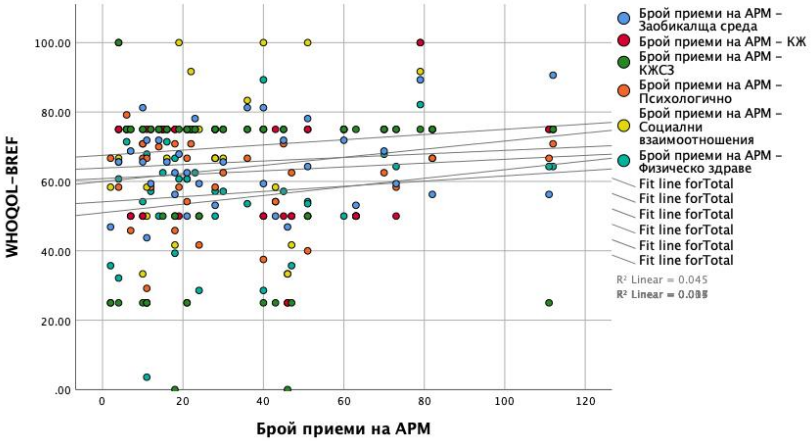
Фигура 19: Съотношение на стойностите на BAC спрямо брой приеми на АРМ

При извършване на корелационен анализ се установява, че няма статистически значима зависимост, между броя приеми на АРМ и данните от инструмента за оценка на КЖ - *WHOQOL-BREF* (*Фигура 20, Таблица 14*)

Таблица 14: Корелационен анализ между броя приеми на АРМ и данните от инструмента за оценка на КЖ - WHOQOL-BREF

		Физическо здраве	Психологично	Социални взаимоотношения	Заобикаляща среда	КЖ	КЖ СЗ
Брой приеми на АРМ	КК*	0,058	0,019	0,126	0,062	0,027	0,038
	p	0,696	0,897	0,394	0,664	0,846	0,788
	N	48	49	48	52	53	53

*КК – корелационен коефициент



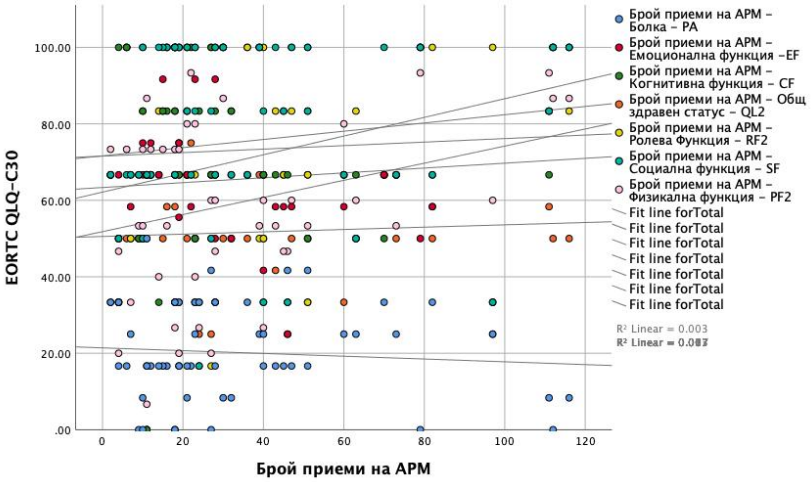
Фигура 20: Съотношение на стойностите на WHOQOL-BREF спрямо броя приеми на АРМ

При извършване на корелационен анализ се установява, че няма статистически значима зависимост, между броя приеми на АРМ и данните от инструмента за оценка на КЖ - *EORTC QLQ – C30* (*Фигура 21, Таблица 15*)

Таблица 15: Корелационен нализ между броя приеми на АРМ и данните от инструмента за оценка на КЖ - EORTC QLQ – C30

		QL2	PF2	RF2	EF	CF	SF	PA
Брой приеми на АРМ	КК*	0,056	0,198	0,248	-0,001	0,061	0,188	0,051
	p	0,693	0,155	0,076	0,996	0,665	0,183	0,716
	N	53	53	52	53	53	52	53

*КК – корелационен коефициент



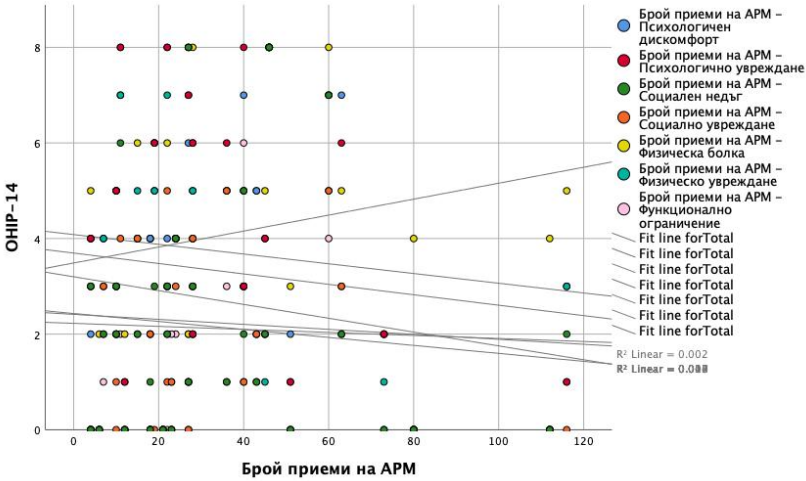
Фигура 21: Съотношение на стойностите на EORTC QLQ – C30 спрямо брой приеми на АРМ

При извършване на корелационен анализ се установява, че няма статистически значима зависимост, между броя приеми на АРМ и данните от инструмента за оценка на КЖ - *OHIP – 14*

Таблица 16: Корелационен анализ между брой приеми на АРМ и данните от инструмента за оценка на КЖ - OHIP - 14

		ФО	ФБ	ПД	ФУ	ПУ	СУ	СН	Total
Брой приеми на АРМ	КК*	0,084	0,237	0,117	0,018	-0,020	-0,037	-0,032	0,096
	p	0,556	0,098	0,424	0,907	0,892	0,803	0,825	0,588
	N	53	53	52	53	53	52	53	

*КК – корелационен коефициент

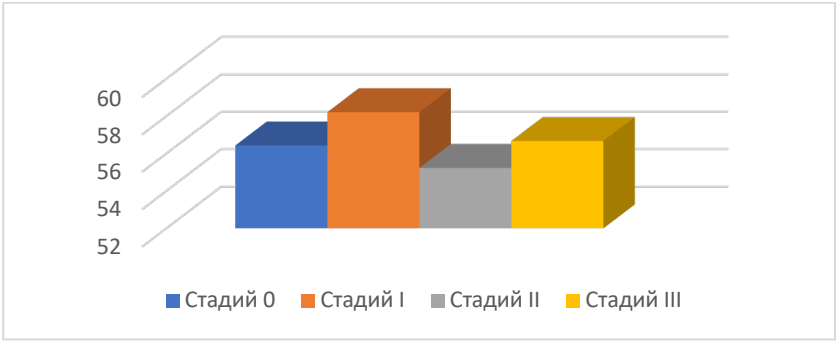


Фигура 22: Съотношение на стойностите на OHIP - 14 спрямо броя приеми на АРМ

4.3.4 Анализ на КЖ на пациентите с МАОНЧ в зависимост от клинично установения стадий на некроза

При анализ на КЖ посредством ВАС в зависимост от стадия на некроза се установява, че $\overline{X}$ = 56,43 за пациентите в стадий 0, $\overline{X}$ = 58,21 за пациентите от I стадий, $\overline{X}$ = 55,23 за пациентите от II-ри стадий и $\overline{X}$ = 56,67 за пациентите от III стадий. Стойностите на

95% CI са изцяло положителни и показват, че има статистическа значимост и отговарят на средните в популацията.



Фигура 23. Разпределение на стойностите на BAC в зависимост от стадия на некроза

ANOVA анализ между групите показва, че няма статистическа значимост между оценката за КЖ посредством BAC и стадия на некроза

Таблица 17: ANOVA анализ между BAC и стадия на некроза

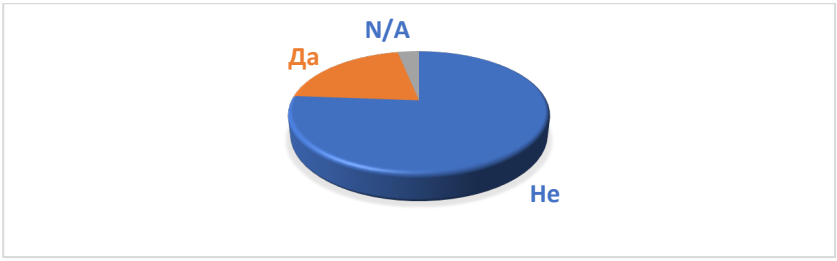
	Сума на квадратите	**Степен на свобода**	**Средно квадратно отклонение**	**F**	**p**
Между групите	76,892	3	25,631	0,108	0,955
В групите	11339,935	48	236,249		
Тотал	11416,827	51			

4.4 РЕЗУЛТАТИ ЧЕТВЪРТА ЗАДАЧА

Задача 4: Да се изследва информираността на пациентите за болестта МАОНЧ и да се проведе сравнителен анализ с информираността и оценката на медицинските лица за степента на влошаване на качество на живот на пациентите след нейното развитие.

4.4.1 Информираност преди лечение

При изследването се установи, че 76,2% от пациентите не са били информирани за риска от развитие на МАОНЧ преди започване на АРЛ, а 20,6% са били запознати с рисковете. (*Фигура 24*)



Фигура 24. Разпределение по информираност преди започване на АРЛ

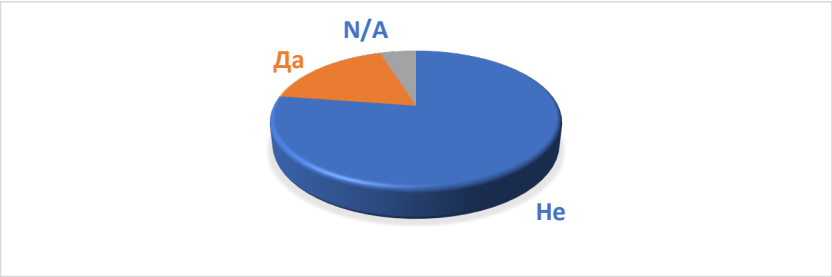
4.4.2 Препоръка за консултация и извършено лечение

При 82,5% от случаите не е било препоръчано извършване на консултация с ЛДМ, а при 12,7 е била отправена препоръка. **(***Фигура 25***)**



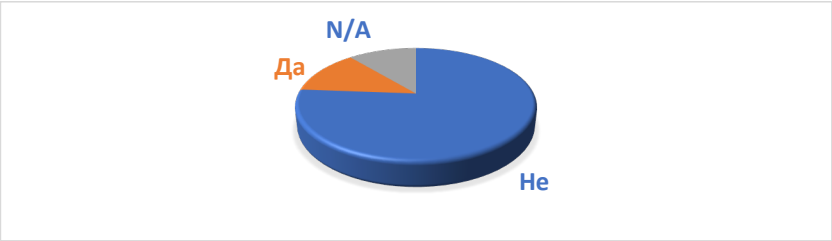
Фигура 25. Разпределение по наличие на препоръка за извършване на консултация с ЛДМ преди започване на АРЛ

76,2% не са извършили консултация с ЛДМ преди започване на АРЛ, а 17,5% не са. Има пациенти, които са извършили консултация с ЛДМ, без да им е било препоръчана такава. (*Фигура 26*)



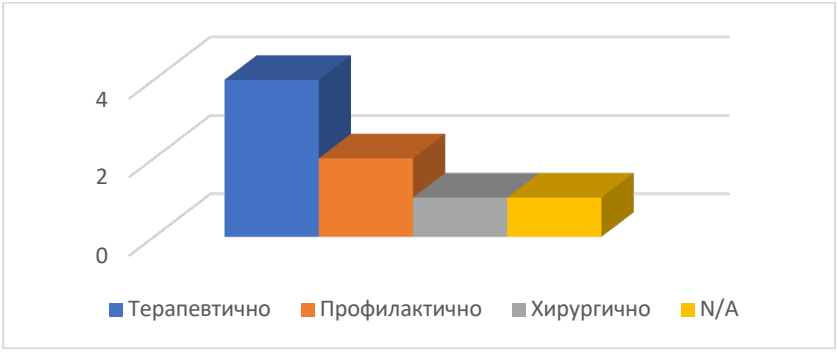
Фигура 26. Разпределение по данни за извършена консултация с ЛДМ преди започване на АРЛ

От изследваните пациентите само 8 (12,7%) са провели лечение преди започване на АРЛ. Останалите 48 (76,2%) не са провели профилактично лечение.



Фигура 27. Разпределение по данни за извършено лечение преди започване на АРЛ

Най-голям брой пациенти – 50% от провелите лечение са били лекувани терапевтично, 25% профилактично и само един пациент (12,5%) хирургично. (*Фигура 28*)



Фигура 28. Разпределение по вид извършено лечение преди започване на АРЛ

4.4.3 Преценка за най-голям проблем, свързан с АРЛ

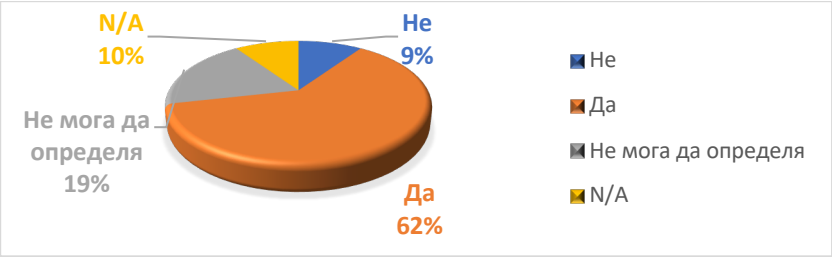
На въпроса *Кой е най-големият им проблем, свързан с АРЛ*, 35,1% от изследваните посочват болката. 10,5% от пациентите с МАОНЧ посочват честите възпаления, а 22,8% съобщават, че нямат проблем свързан с АРЛ (*Таблица 18*).

Таблица 18: Честотно разпределение по най-голям проблем, свързан с антирезорбтивното лечение

Най-голям проблем, свързан с АРЛ	**n**	**%**	**Sp**
Болка	20	35,1	6,3
Възпаление	6	10,5	4,1
Незарастване на раните	3	5,3	3,0
Проблеми с храненето	3	5,3	3,0
Невъзможност да се носят протези	2	3,5	2,4
Субективно усещане за дискомфорт	2	3,5	2,4
Външен вид	1	1,8	1,7
Нямам проблем	13	22,8	5,6
Не мога да определя	5	8,8	3,7
Липсват данни	2	3,5	2,4
Общо	57	100,0	

4.4.4 Оценка за ползата от антирезорбтивно лечение

На въпрос за ползата от АРЛ, 61,9% от пациентите съобщават, че оценяват ползата от терапията. 19% не могат да определят, а 9,5% не намират полза (*Фигура 29*). По-голямата част от изследваните пациенти оценяват ползата от антирезорбтивното лечение, което показва, че те разбират позитивите от действието на медикамента и възможните негативни последици при липса на лечение.



Фигура 29 . Разпределение по субективна оценка за полза от АРЛ

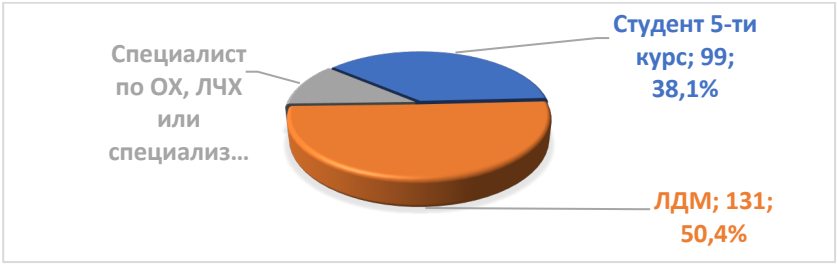
4.4.5 Информираност на медицинските лица за групите медикаменти и търговски наименования на медикаменти водещи до МАОНЧ

При провеждане на анкетите бе търсена информация за познанието на участващите върху медикаментите които биха могли да доведат до развитие на МАОНЧ. Участниците, попълнили анкетите са лекари по дентална медицина, специалисти по ОХ, ЛЧХ и студенти по ДМ.

От *Фигура 30* е видно, че от участниците в проучването:

- С най-голям относителен дял (50,4%) са лекарите по дентална медицина, следвани от студенти 5-ти курс с 38,1%;

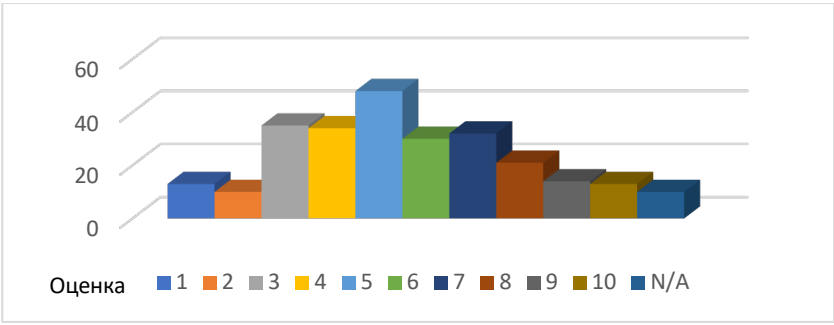
• Най-малко (11,5%) са специалистите по орална хирургия, лицево-челюстен хирург или специализант по орална хирургия.



Фигура 30: Честотно разпределение на участниците в проучването

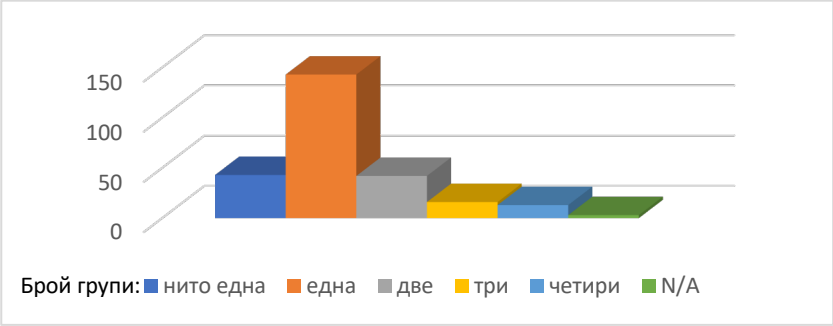
Според получените отговори на участниците в проучването средната информираност относно заболяването медикаментозна остеонекроза е 5,37±2,32 в интервала 1-10 като 1 е най-ниска степен на информираност, а 10 е на-високата. От *Фигура 31* става ясно, че:

Най-често (18,5%) е посочвана оценка 5, която е малко под средата на скалата, следвана от оценка 3 с 13,5%. На последно място е оценка 2 с 3,8%. Като малко запознати (оценка 1-5) се считат основната част от участниците (53,9%). Липсата на информираност в медицинските лица ангажирани с управлението на лечебния процес при пациенти с МАОНЧ обуславя повишаване на риска от развитие на усложнения.



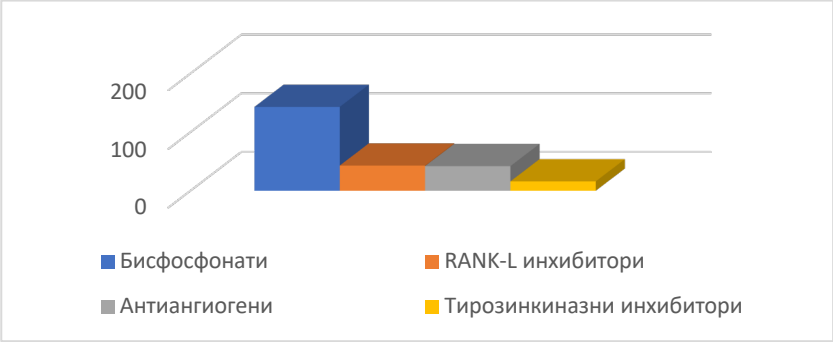
Фигура 31. Разпределение по информираност относно заболяването медикаментозна остеонекроза

При провеждане на анкетите участващите бяха помолени да изброят търговски или генерични имена на медикаментите, които познават и са оформени четири различни групи според броя медикаменти, с които са започнати участниците. Така се оформиха следните 4 групи, онагледени във *Фигура 32*: малко над половината от участниците в проучването (55,0%) са отговорили, че познават една група медикаменти, причиняващи остеонекроза, следвани от тези, които не познават нито една с 16,5%. Най-много групи медикаменти, които запитаните могат да назоват, са 4, който е и с най-малък относителен дял – 5,0%.



Фигура 32. Разпределение на участниците в проучването според това колко броя групи медикаменти, причиняващи остеонекроза, познават

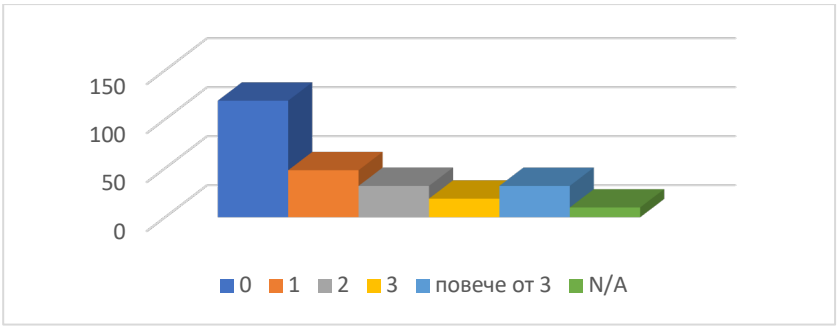
От познаваните групи медикаменти на първо място и най-разпознаваеми от участниците в анкетите са с 80,0% са групата на Бифосфонатите, следвани с голяма разлика от *RANK-L* инхибиторите – 19,2%. Трети са антиангиогенните медикаменти с 17,3% и на последно място са тирозинкиназни инхибитори с 8,5% (*Фигура 33*).



Фигура 33. Разпределение на участниците в проучването според това коя група медикаменти познават

От *Фигура 34* е видно, че по отношение на броя търговски наименования, които участниците в проучването познават, най-много (119 отговорили или 45,8%) са незнаещите нито едно търговско наименование на медикамент, предизвикващ МАОНЧ, следвани от знаещите само едно име с 18,5%;

Най-малък е броят на знаещите 3 наименования – 19 или 3,8%.

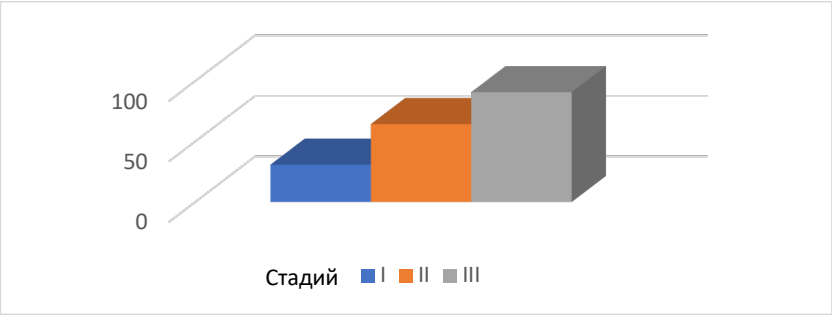


Фигура 34.Разпределение на участниците в проучването по брой търговски наименования, които знаят

4.4.6 Оценка на възприятието на медицинските специалисти за КЖ на пациентите с МАОНЧ

За оценка на КЖ на пациентите с вече развита МАОНЧ бе проведен анализ на зависимостта между степента на МАОНЧ и влошаването на КЖ по скалата от 0 до 100 (*Фигура 35*). Оформени са три групи според това до каква степен МАОНЧ влошава КЖ при пациенти в стадий I, II и III. Според отговорите на анкетираните влошаването логично нараства синхронно с увеличаването на стадия – средна стойност около 31 за стадий I, малко над 64 за стадий II и почти 91 за стадий III;

Разликите между средните стойности имат сигнификантен характер.



Фигура 35. Разпределение на отговорите на въпроса „До каква степен МАОНЧ влошава качеството на живот на пациента?“ (от 0 до 100)

4.5 РЕЗУЛТАТИ ПЕТА ЗАДАЧА

Задача 5: Да се проучат и опишат практиките на лекарите по дентална медицина, специалистите по орална / лицево-челюстна хирургия относно нагласите при лечение на пациенти с медикаментозната остеонекроза и на АРЛ, както и да се установи степента на информираност на студентите по ДМ по отношение на МАОНЧ

4.5.1 За оценка на съществуващите практики сред ЛДМ, както и студентите, бяха зададени 10 различни въпроса. Оформени бяха 3 групи анкетирани – общопрактикуващи ЛДМ (на брой), специалисти по ОХ/ЛЧХ и студенти по ДМ от 5-ти курс. Резултатите са обобщени по-долу за всеки отделен въпрос и за всяка група отговорили.

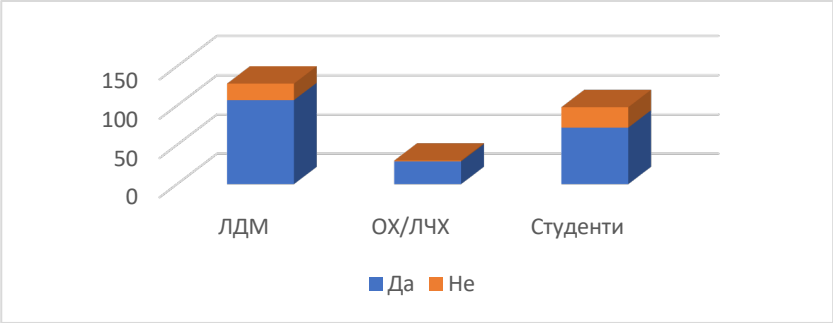
1. Въпрос 1: „Задавате ли насочен въпрос за прием на лекарствени средства, които повишават риска от настъпване на некроза?”

80,0% от всички участници в проучването отговарят положително, 18,5% отрицателно и само четирима (1,5%) не дават отговор (*Фигура 36)*.



Фигура 36. Разпределение по отговор ДА и НЕ на въпрос 1: „Задавате ли насочен въпрос за прием на лекарствени средства, които повишават риска от настъпване на некроза?”

За оценка на отговорите с различните групи анкетирани бе проведено и разпределение вътре в групите (*Фигура 37*): в групата на студентите по дентална медицина (колко на брой са) в по-голям процент – 26,3% в сравнение с другите групи (ЛДМ – 16,0% и ОХ/ЛЧХ – 3,3%) не задават насочен въпрос.



Фигура 37. Разпределение на отговорите ДА и НЕ според вид анкетиран, отговори на Въпрос 1: „Задавате ли насочен въпрос за прием на лекарствени средства, които повишават риска от настъпване на некроза?”.

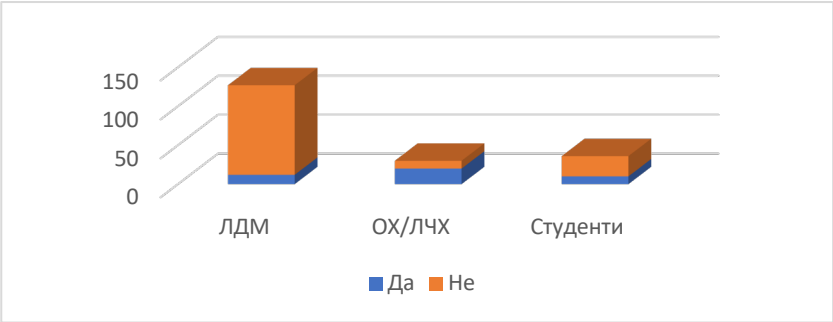
2. Въпрос 2: „Бихте ли екстрахирали зъб на пациент, провеждащ антирезорбтивно лечение?“

При задаване на този въпрос 2 доминира отрицателният отговор при 79,2% от анкетираните, следван от положителният с 16,2%. Не са отговорили 12 или 4,6% от участниците в проучването. Прави впечатление, че групата на специалистите е по-склонна да екстрахира зъб при пациент в хода на прием на АРМ (66,7%) спрямо тази на студентите по дентална медицина (*Фигура 38*).



Фигура 38. Разпределение по отговор ДА и НЕ на въпрос 2: „Бихте ли екстрахирали зъб на пациент, провеждащ антирезорбтивно лечение?”

При разпределение вътре в групите прави впечатление, че групата на специалистите е по-склонна да екстрахира зъб при пациент в хода на прием на АРМ (66,7%) спрямо тази на студентите по дентална медицина (*Фигура 39*).



Фигура 39. Разпределение на отговорите ДА и НЕ според вид анкетиран, отговори на Въпрос 2 : „Бихте ли екстрахирали зъб на пациент провеждащ антирезорбтивно лечение?”

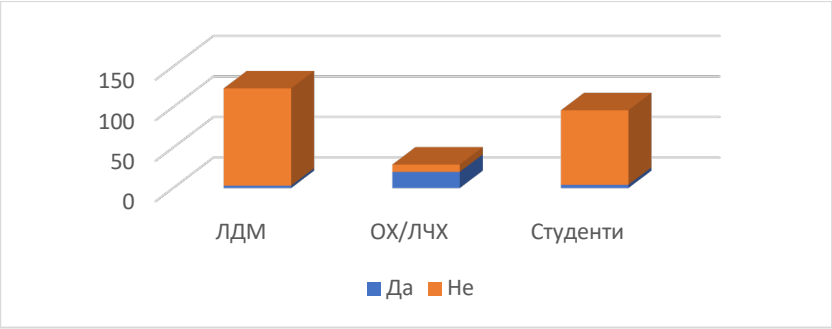
3. Въпрос 3: „Бихте ли екстрахирали зъб на пациент с медикаментозна остеонекроза?“.

При вече поставена диагноза за развита медикаментозна остеонекроза, допълнително намалява броят на потенциално съгласните да екстрахират зъб анкетирани: 85,0 не биха екстрахирали зъб (Отговор НЕ) и положително са отговорили 10,4% (Отговор ДА). Не отговорилите са отново 12 или 4,6% от участниците в проучването.



Фигура 40. Разпределение по отговор ДА и НЕ на въпрос 3: „Бихте ли екстрахирали зъб на пациент с медикаментозна остеонекроза?”

Тук отново се установява тенденцията специалистите по ОХ / ЛЧХ да са склонни в много по-голяма степен да екстрахират зъб при вече развита МАОНЧ (66,7%) в сравнение със студентите (4%) и ЛДМ (2,3%). Студентите по дентална медицина (92,9%) и ЛДМ (97,6%) предпочитат да се въздържат от екстракция на зъб в този случай (*Фигура 41*).



Фигура 41. Разпределение на отговорите ДА и НЕ според вид анкетиран, отговори на Въпрос 3 „Бихте ли екстрахирали зъб на пациент с медикаментозна остеонекроза?”

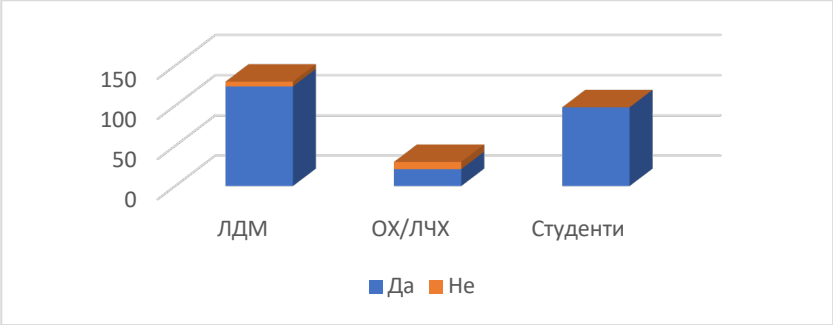
4. Въпрос 4: „Нуждаете ли се от повече информация за МАОНЧ и антирезорбтивните медикаменти, за да се чувствате по-уверен при вземане на решение?“

Една много голяма част от участниците в проучването (93,5%) считат, че се нуждаят от повече информация за МАОНЧ и АРМ, за да се чувстват по-уверени при вземането на решение. Респективно – ненуждаещите се от такава информация са много малко – едва 5,8%, а не отговорилите са 0,8%.



Фигура 42. Разпределение по отговор ДА и НЕ на въпрос 4: „Нуждаете ли се от повече информация за МАОНЧ и антирезорбтивните медикаменти, за да се чувствате по-уверен при вземане на решение?”

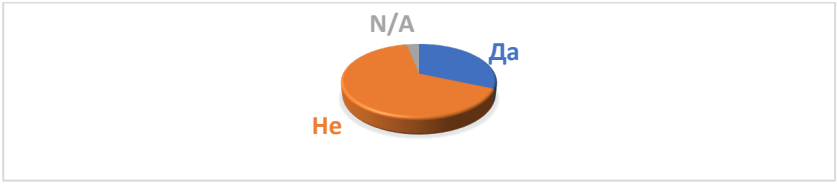
Тук всички групи са отговорили сходно като най-голям процентен дял (30%) на анкетирани, не се нуждаещи от допълнителна информация е в групата на специалистите по ОХ/ЛЧХ. Няма значима разлика в другите две групи: ЛДМ – 94,7% и студенти 99,0%. (*Фигура 43*).



Фигура 43. Разпределение на отговорите ДА и НЕ според вид анкетиран, отговори на Въпрос 4 „Нуждаете ли се от повече информация за МАОНЧ и антирезорбтивните медикаменти, за да се чувствате по-уверен при вземането на решение?”

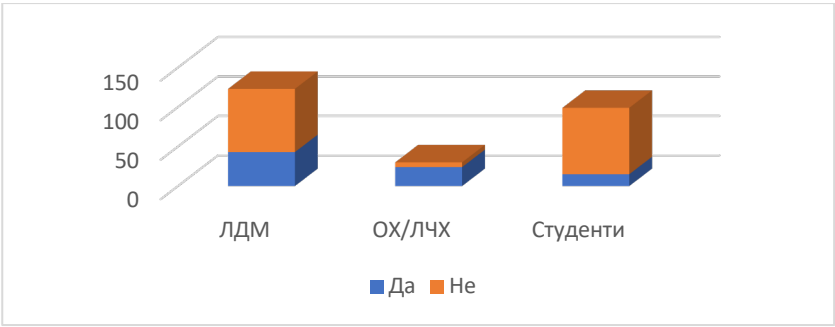
5. Въпрос 5: „Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по дентално лечение на пациенти без некроза, но на антирезорбтивна терапия?“

При отговорите на въпрос 5 липсва усещане за увереност сред анкетираните за цялостно менажиране на денталното лечение: преобладават отрицателните отговори (65,4%), като положителните са приблизително два пъти по-малко – 31,5%, а не отговорилите – 3,1%.



Фигура 44. Разпределение по отговор ДА и НЕ на въпрос 5 „Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по дентално лечение на пациенти без некроза, но на Антирезорбтивна терапия?”

Разгледани по групи, най-значима е увереността за управление на денталното лечение с най-голям процент сред специалистите по ОХ/ЛЧХ (80%), следвани от ЛДМ (32,8%) и студентите (15,2%) (*Фигура 45*).



Фигура 45. Разпределение на отговорите ДА и НЕ според вид анкетиран, отговори на Въпрос 5 „Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по дентално лечение на пациенти без некроза, но на Антирезорбтивна терапия?”

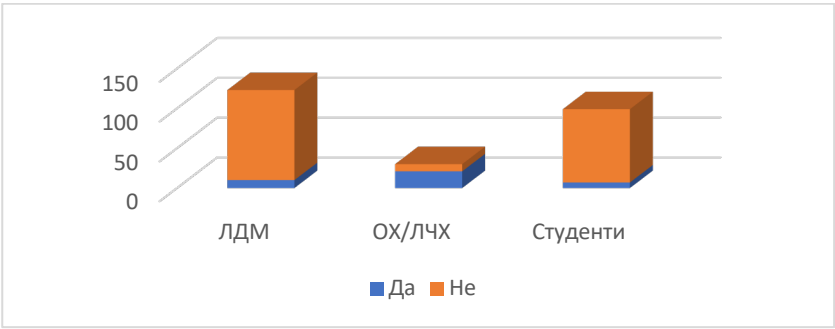
6. Въпрос 6: „Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по хирургично лечение на пациенти без некроза, но на антирезорбтивна терапия?“

Отрицателните отговори преобладават още по-категорично (82,3%) и при отговорите на въпроса „Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по хирургично лечение на пациенти без некроза, но на АРЛ?“, положителните са приблизително 5-6 пъти по-малко – 14,6%, а не отговорилите – отново 3,1%. *(Фигура 46)*.



Фигура 46. Разпределение по отговор ДА и НЕ на въпрос 6 „Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по хирургично лечение на пациенти без некроза, но на Антирезорбтивна терапия?”

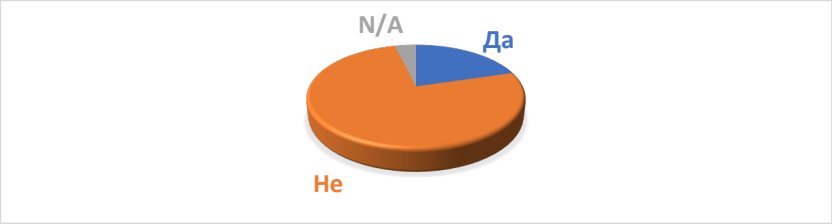
В групата на специалистите единствено се установява преобладаваща увереност (70%). ЛДМ (92,9%) и студентите (86,3%) не се чувстват подготвени да управляват хирургичното лечение на тези пациенти.



Фигура 47. Разпределение на отговорите ДА и НЕ според вид анкетиран, отговори на Въпрос 6 „Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по хирургично лечение на пациенти без некроза, но на антирезорбтивна терапия?”

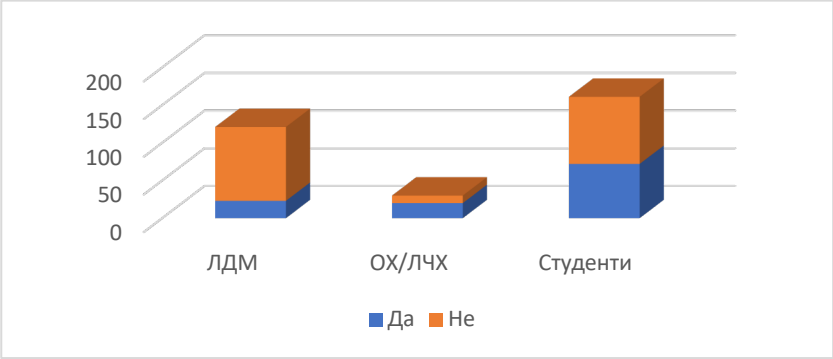
7. Въпрос 7: „Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по дентално лечение на пациент с медикаментозна остеонекроза?“

Не много по-различни са резултатите при отговорите на и на този въпрос. Отново липсва увереност като това се потвърждава от преобладаващите отрицателните отговори (75,8%), положителните са приблизително 3,5 пъти по-малко – 20,4%, а не отговорилите – 3,8% (*Фигура 48*).



Фигура 48. Разпределение по отговор ДА и НЕ на въпрос 7„Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по дентално лечение на пациент с медикаментозна остеонекроза?”

И тук при разпределени според вид анкетиран, групата на специалистите се чувства по-уверено в мениджмънта на пациенти с МАОНЧ (*Фигура 49*).



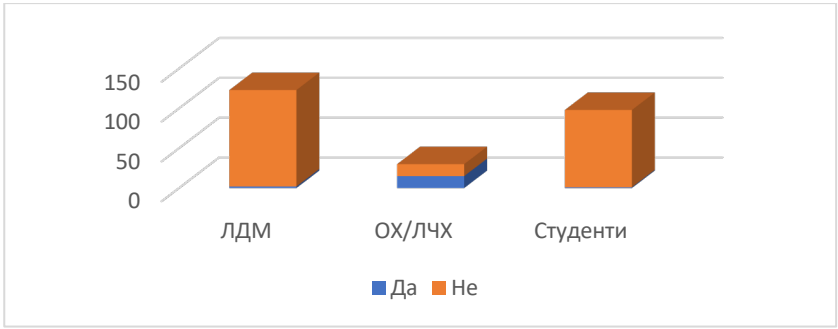
Фигура 49. Разпределение на отговорите ДА и НЕ според вид анкетиран, отговори на Въпрос 7 „Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по дентално лечение на пациент с медикаментозна остеонекроза?”

8. Въпрос 8: „Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по хирургично лечение на пациент с медикаментозна остеонекроза“

Още по-драстичен е контрастът при отговорите на въпроса „Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по дентално лечение на хирургично лечение на пациент с медикаментозна остеонекроза?“ – 89,6% отрицателни срещу само 6,9% положителни отговори (приблизително съотношение 13:1). На този въпрос групата на специалистите по ОХ/ЛЧХ е разделена на половина 50%/50%. ЛДМ и студентите са със сходни нагласи (*Фигура 50*).



Фигура 50. Разпределение по отговор ДА и НЕ на въпрос 8: „Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по хирургично лечение на пациент с медикаментозна остеонекроза?”



Фигура 51. Разпределение на отговорите ДА и НЕ според вид анкетиран, отговори на Въпрос 8 „Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по хирургично лечение на пациент с медикаментозна остеонекроза?”

9. Въпрос 9: Според Вас какъв е основният проблем, свързан със заболяването МАОНЧ в България?

В отговор на въпрос 9 е търсена оценка на провеждащите лечение на МАОНЧ 260 медицински специалисти за това кое считат за най-значим проблем сред своите пациенти в България. Предоставени са 9 възможности за отговор, обобщени в *Таблица 19*. Онагледено е и разпределението на отговорите на анкетираните 260 участника, като най-значим проблем сред своите пациенти е посочена *Липсата на информираност на пациента относно възможността да се развие МАОНЧ в хода на антирезорбтивна терапия* - 75,8% от анкетираните 260 участника, следван от *Липсата на информираност на ЛДМ за проблема* при 52,7%. Като най-рядко срещан проблем сред своите пациенти, анкетираните считат *Липса на съдействие на лекарите* – 39 или 15,0%.

Таблица 19: Честотно разпределение на участниците в проучването по отговора на въпроса „Според Вас какъв е основният проблем, свързан със заболяването МАОНЧ в България?“

	n	**%**	**Sp**
Липса на информираност на пациента относно възможността да се развие МАОНЧ в хода на антирезорбтивна терапия	197	75,8	2,7
Липса на информираност на ЛДМ за проблема	137	52,7	3,1
Липса на информация за пациента относно процедурите които предпоставят повишен риск от развитие на остеонекроза	131	50,4	3,1
Липса на протоколи за поведение	121	46,5	3,1
Липса на разбиране на проблема от пациента	96	36,9	3,0
Ниско ниво на хигиена на пациентите	90	34,6	3,0
Липса на специалисти, които да се ангажират с проблема	80	30,8	2,9
Липса на съдействие на пациентите	73	28,1	2,8
Липса на съдействие на лекарите	39	15,0	2,2
Брой участници в извадката	260		

* сборът от процентите надхвърля 100, тъй като някои от участниците в проучването са дали повече от един отговор

10. Въпрос 10: Кое е най-препоръчваното от Вас средство за локална грижа при пациенти с МАОНЧ?

При пациенти на АРЛ участниците в проучването препоръчват като средство (*Таблица 20*):

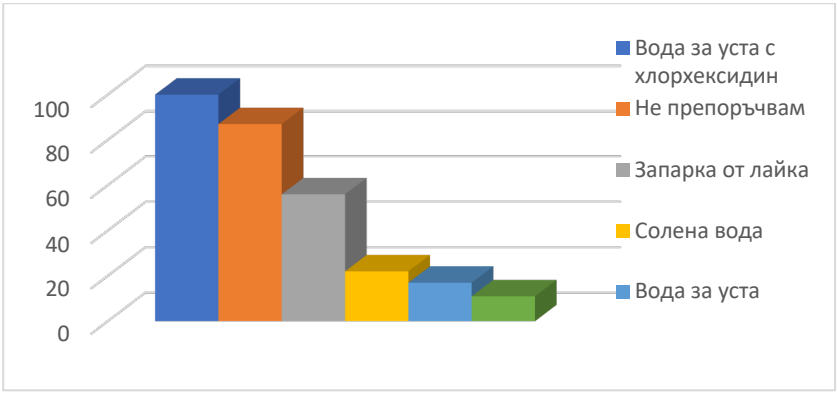
- Най-много (по 66,5%) Регулярни профилактични прегледи и Нехирургична санация на УК, включваща консервативно дентално лечение (53,8%), следвани от Почистване на зъбен камък и контрол на денталния биофилм с 53,1%;
- Най-малко (13,8%) е препоръчвана *Цялостна санация на УК* и *екстракция на нерационални зъби*.

Таблица 20: Честотно разпределение на участниците в проучването по препоръчваното от тях средство при пациенти на Антирезорбтивна терапия

Препоръчвано средство при пациенти на антирезорбтивна терапия	**n**	**%**	**Sp**
Регулярни профилактични прегледи	173	66,5	2,9
Нехирургична санация на УК, включваща консервативно дентално лечение	140	53,8	3,1
Почистване на зъбен камък и контрол на денталния биофилм	138	53,1	3,1
Цялостна санация на УК и екстракция на нерационални зъби	36	13,8	2,1
Брой анкетирани	260		

* сборът от процентите надхвърля 100, тъй като някои от участниците в проучването препоръчват повече от едно средство при пациенти на антирезорбтивна терапия

Най-често (38,5%) препоръчваното средство за локална грижа при пациенти с МАОНЧ е *Вода за уста с хлорхексидин*, следвано от *Запарка с лайка* с 21,5%. Около 1/3 от анкетираните (33,5%) са избрали отговора *Не препоръчвам*. Най-малко е посочвана *кислородната вода* (4,2%) (*Фигура 52*).



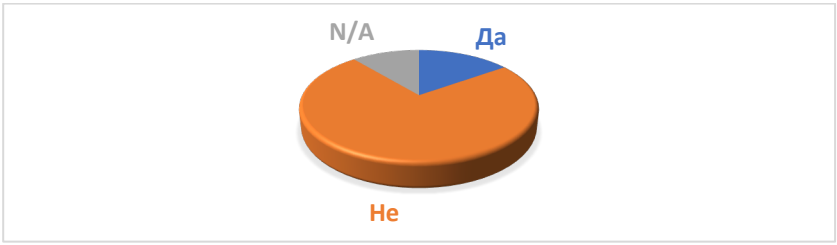
Фигура 52. Разпределение на участниците в проучването по препоръчваното от тях средство за локална грижа при пациенти с МАОНЧ

4.5.2 Да се установи степента на информираност на студентите по ДМ по отношение на МАОНЧ

За оценка на степента на информираност на студентите по ДМ по отношение на МАОНЧ бяха насочено зададени 5 въпроса. Отговорите и разпределението им е представено по-долу за всеки конкретен въпрос.

1. Въпрос 1: Запознати ли сте е нежеланите странични реакции на антирезорбтивна терапия?

Като отговор на този въпрос около ¾ от студентите (73,7%) отговарят отрицателно и че не са запознато, а само 15,2% отговарят положително, потвърждавайки, че са запознати със страничните реакции от АРЛ; 11,1% не дават отговор (*Фигура 53*).



Фигура 53. Разпределение на студентите по критерий запознати ли сте с нежеланите странични реакции на Антирезорбтивното лечение

2. Въпрос 2: Можете ли да назовете остеонекрозата като нежелана странична реакция в следствие антирезорбтивно лечение?

На въпрос 2 още по-висок процент от студентите (79,8) отговарят отрицателно, а около 1/5 (20,2%) - положително (Фигура 54).

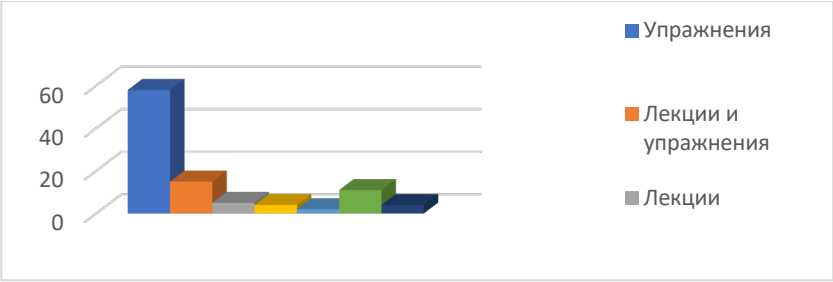


Фигура 54. Разпределение на отговорите ДА и НЕ на студентите в отговор на въпрос 2: Можете ли да назовете остеонекрозата като нежелана странична реакция вследствие Антирезорбтивно лечение?

3. Въпрос 3: Какви са начините Ви за информиране за поведение при медикаментозна остеонекроза?

Фигура 55 показва разпределението на отговорите за начините за информиране за медикаментозната остеонекроза: на първо място с най-голям относителен дял (58,6%)

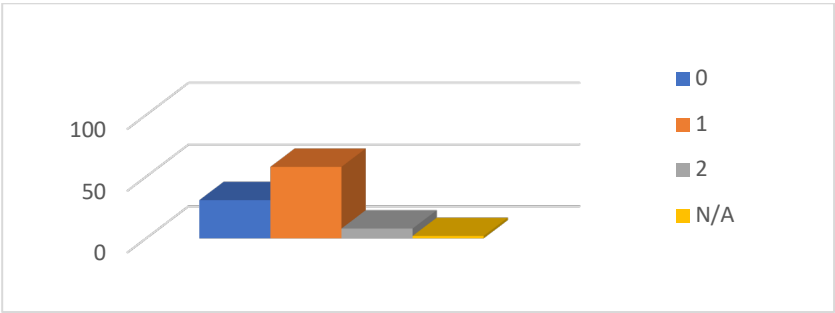
студентите са поставили получаване на информация от провежданите упражнения в университета и обучителния курс по *Дентална орална и лицево-челюстна хирургия* , следвани от *Лекции и упражнения* с 15,2%; най-малко е посочван отговор *Лекции, упражнения и други* – 2,0%.



Фигура 55. Разпределение на отговорите на въпрос 3 за начините за информиране за медикаментозната остеонекроза

4. Въпрос 4: Колко групи медикаменти, водещи до покачване на риск от развитие на медикаментозна остеонекроза можете да изброите?

Максималният брой групи медикаменти, които студентите могат да напишат правилно е две, но е на последно място с 8,1%. На първо място е една група с 58,6%, а на второ – нито една с 31,3% (*Фигура 56*).

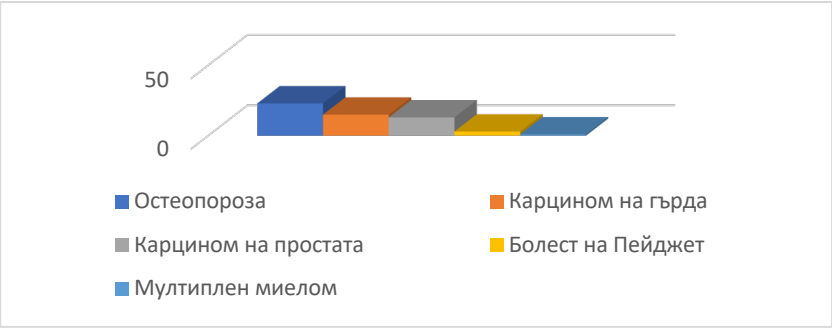


Фигура 56. Разпределение на отговорите на въпрос 4 според брой групи медикаменти, които студентите могат да изпишат правилно.

5. Въпрос 5: Колко заболявания, при които се прилагат медикаменти, водещи до покачване на риск от развитие на медикаментозна остеонекроза можете да изброите?

По отношение на познанията на студентите относно заболяванията, при които се приема антирезобтивен медикамент (*Фигура 57*):

Общият брой посочени заболявания е 5. Някои студенти не са посочили нито едно, а други до 4. При сумирането на техните отговори на първо място с 23,2% от броя на студентите е *остеопороза*, следвана от *карцином на гърда* с 15,2%. На последно място е *мултиплен миелом* с 1,0%, т.е. посочен само веднъж.



Фигура 57. Разпределение на студентите по критерий кои заболявания, при които се приема антирезорбтивен медикамент познават

V. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

В резултат на обобщение на резултатите биха могли да бъдат изведени множество изводи, които са представени в глава VIII на настоящата дисертация. Предвид голямото количество получена информация и нейния анализ в 62 фигури и 60 таблици ще бъде проведено обсъждане с акцент върху най-значимите резултати от всяка задача.

5.1 ОБСЪЖДАНЕ ПО ПЪРВА ЗАДАЧА

Възраст и пол на изследвания контингент

МАОНЧ е заболяване със средна възраст най-често между 66.1 ± 11.1 и 69.2 ± 11.5 и засяга жени между 64,7 % и 64,3 % и мъже между 35,3% и 35,7% (Ahdi et al., 2023). Настоящото изследване установява сходни резултати, като средна възраст 68,32 ± 8,8 години. Подобни резултати са докладвани в литературата (Ahdi et al., 2023; Boffano et al., 2024; Mauceri et al., 2023). МАОНЧ е заболяване на зрялата възраст с преобладаване на женския пол (Kalra & Jain, 2013; Ruggiero et al., 2014). По-големият брой пациенти от женски пол е отражение на основното заболяване, поради което се налага прием на АРМ (карцином на гърда, остеопороза) (Ruggiero et al., 2022). Ние установяваме двукратно превалиране в засягането при жени, като разпределение на съотношението мъже:жени 1:2 (*Фигура 1*).

От анализа на разпределението на случаите по възрастови групи се установява, че МАОНЧ се среща най-вече при възрастни пациенти, като честотата нараства с възрастта, достигайки пика си в диапазона 60 – 79 години, като има единични случаи на заболяването над 80 години. Заболяването рядко засяга пациенти между 40 и 49-годишна възраст, като не са установени случаи под 40-Сгодишна възраст.

Основно заболяване

Карциномът на гърда, карцином на простата и мултиплениият миелом са най-честите болести, свързани с МАОНЧ (Abu-Id et al., 2008; Buchbender et al., 2022; Ciobanu et al., 2023). В изследване на *Fusco et al.,* проведено в северозападна Италия, се установява, че основните болести, свързани с МАОНЧ, са карцином на гърда (46%), на простатата (21%), миелом (19%) (Fusco et al., 2021). Ние констатираме, че 36,5% от изследваните пациенти боледуват от карцином на гърда, 27% от карцином на простата и 14,3% от мултиплен миелом.

Стадий на остеонекроза

При изследване във Франция е установено, че повечето пациенти са в стадий I – 37% и II – 37%, а най-малко в стадий III – 13,6% и стадий 0 – 12,4% (Natu et al., 2024). Ние установяваме, че най-многочислената група е от II стадий с 41,8%, следвани от стадий I с 27,3%, а пациентите от стадий III и 0 са съответно 16,4% и 14,5%. Това може да се отдаде на факта, че за да потърсят помощ и да бъдат диагностицирани, пациентите трябва да имат клинична симптоматика. Наличието на експонирана некротична кости и болка карат пациентите да търсят специализирана помощ и да бъдат диагностицирани. Липсата на информираност за възможните рискове и непознаването на ранните симптоми на МАОНЧ в стадий I сред пациентите на АРЛ е друг фактор, който може да е обяснение за констатацията.

Засегната челюст

Докладвана е честота на засягане на долната челюст от 73%, на горната челюст 22,5%, на двете челюсти 4,5% (Saad et al., 2012). *Ruggiero et al.* докладват 75% ангажирана на мандибулата и 25% на максилата (Ruggiero et al., 2022). Ние установяваме по-малко от докладваното 53,7% ангажиране на долна челюст, по-голямо - 33,3% на горна и 13% на двете челюсти. Това може да се дължи на разлики в плътността и васкуларизацията между мандибула и максила.

Вид и брой приеми на АРМ

В обзор, анализиращ случаите на пациентите с МАОНЧ на *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* (FAERS), се установява, че от 2010 до 2015 година, най-често използваният медикамент, асоцииран с остеонекроза, е *zoledronic acid* с 60,8% и *aledronic acid* с 18,4%, следвани от *denosumab* с 16,2%. От 2015 до 2021 се установява значима промяна и 54,5% от пациентите с остеонекроза са били лекувани с *Denosumab*, а пациентите на *zoledronic acid* са 35,1% (Ahdi et al., 2023). В нашето проучване, което обхваща пациенти от септември 2021 до януари 2024, се потвърждава, че най-често прилаганият медикамент е *denosumab* с 46%, следвани от *zoledronic acid* 17,5%, като последната честота е приблизително два пъти по малка в сравнение с докладваната в литературата. *Ikesue et al*. в проучване, изследващо риск от възникване на остеонекроза при пациенти с КМ на АРЛ, установяват увеличаване на риска при пациентите, третирани с *denosumab* с 9,6% и 4,8% за пациентите на *zoledronic acid*. (Ikesue et al., 2022) По-високата честота на развитите на усложнение при *Denosumab* се отдава на по-силното му въздействие върху костната резорбция в сравнение със *zoledronic acid* (K et al., 2011; Lipton et al., 2012; Stopeck et al., 2010).

Честота на оплаквания

В изследване, целящо да характеризира болката при пациенти с МАОНЧ и ефекта от антибактериална терапия, *Haviv et al*. докладват, че 32,5% от пациентите не изпитват болка, а 67,5% имат болка. От тях 36,5% се оплакват от средна до силна болка (Haviv et al., 2021). Болката, съпътстваща МАОНЧ, има соматичен, исхемичен и невропатичен характер (Poon et al., 2010). Соматичната болка обикновено е слаба до умерена, но може да се усили при дразнене (Abdalla-Aslan et al., 2016). Пациентите могат да останат асимптоматични след проява на некрозата докато периферните меки тъкани са без възпаление. Болката, свързана с МАОНЧ, е дълготрайна и може да продължи с месеци, предизвиквайки влошаване на КЖ на пациентите (Fusco et al., 2016). Ние установихме, че 36,5% от анкетираните изпитват болка рядко, а 30,2% постоянно. Останалата група от изследвани лица изпитва болка няколко пъти седмично 12,7% и няколко пъти месечно 7,9%, а 11.1% изпитват болка всеки ден.

Честота и вид прием на обезболяващи

В литературата не е изследван въпроса за честотата и вида използвани обезболяващи средства. Ние установихме, че при почти половината от пациентите 44,4% не се налага прием на обезболяващи, а при 15,9% това се налага рядко. В становището на *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon*s се съобщава за същественото значение на обезболяващите при лечение на пациенти с МАОНЧ, но няма дадени препоръки и протоколи за аналгетичната терапия. Установихме, че най-голям процент от пациентите използват *metamizole* 17,5% и *paracetamol* 11,1%. По-силни обезболяващи са необходими само при 9,5% - Аулин и 3,2% Кетопрофен.

5.2 ОБСЪЖДАНЕ ПО ВТОРА ЗАДАЧА

Разпределение на пациентите според инструменти за оценка на КЖ *EORTC -QLQ C30*

В изследване, проведено в *Erasto Gaertner Cancer Center* (Бразилия) за оценка на КЖ на пациенти с МАОНЧ посредством *EORTC QLQ–30* се докладва, че има статистически значима разлика в домейна, оценяващ *ролевата функция* (RF2) и в оценката *на общия здравен статус*. Пациентите с МАОНЧ имат влошена ролева функция спрямо пациентите без некорза с $\overline{\boldsymbol{X}}$ = 27,08 и намалена оценка на общия здравен статус с $\overline{\boldsymbol{X}}$ = 56,25, като не се отчита статистически значима разлика в домейна на болката с $\overline{\boldsymbol{X}}$ = 29,17 (Sara et al., 2021). В нашето изследване не установихме статистически значима разлика в домейна за ролевата функция, като получените средни стойности за групата на пациенти с остеонекроза е сходна $\overline{\boldsymbol{X}}$ = 24,16. Потвърждаваме влошаването на *общия здравен статус* $\overline{\boldsymbol{X}}$ = 51,43 и установихме статистически значима разлика в домейна на болката $\overline{\boldsymbol{X}}$ = 21,5 показващ, че пациентите с МАОНЧ имат по-високи нива на оплаквания от болка от контролната група без некроза.

Разпределение на пациентите посредством инструменти за оценка на КЖ *OHIP-14*

Caminha et al. при изследване посредством *OHIP - 14* установяват изключително високи нива на психологичен дискомфорт при пациентите с МАОНЧ и влошаване в домейните за физическа болка и функционално ограничение (Caminha et al., 2020). *Sato et al.* установяват *OHIP – 14* Total резултат от 18,2 при нелекувани хирургично пациенти с III стадий на некроза (Sato et al., 2020). *Calabria et al*. в изследване на италианската популация установява статистически значимо влошаване на КЖ в домейните на *функционално ограничение*, *физическа болка* и *социално увреждане*, както и в Total резултата на инструмента (Calabria et al., 2023). В резултат на проведеното изследване се установяват сходни на докладваните стойности в домейна на *функционалното ограничение*, *физическата болка* и *социално*

увреждане, но се намира и статистически значима разлика във всички останали домейни: *физическо увреждане*, *психологичен дискомфорт*, *физическо увреждане* и *социален недъг*. Най-високи стойности се установяват в домейна *физическата болка* и *психологичен дискомфорт*.

Разпределение на пациентите посредством инструменти за оценка на КЖ *WHOQOL BREF*

Liang et al. изследват КЖ на пациенти на АРТ със *zoledronic acid* посредством инструмента на за оценка КЖ на СЗО *WHOQOL-BREF* в Китай, установяват стойности от 87,24 за домейна на *психологическо състояние*, 89,24 за *физическо здраве* 81,54 за *социални взаимоотношения* и 81,62 за *заобикалящата среда* (Liang et al., 2021). От нашето изследване групата на АРЛ показва стойности от 68,2 за домейна на *психологическо състояние*, 63,58 за *физическо здраве* 75,8 за *социални взаимоотношения* и 67,7 за *заобикаляща среда*. В сравнение на двете изследвания в българската популация се установяват значително по-ниски стойности на КЖ в групата на пациенти на АРЛ без МАОНЧ. Установява се също и статистически значимо влошаване на КЖ на пациенти с МАОНЧ спрямо тези само на АРЛ в домейните на *Физическото* и на *психологично здраве*. Установява се значима разлика в оценката за *общото КЖ*, но няма статистическа разлика в усещането на КЖСЗ.

Разпределение на пациентите посредством инструменти за оценка на КЖ *EQ-5D-5L*, ВАС

Miksad et al. намират, че оценката за всеки домейн от инструмента *EQ-5d* значително нараства със задълбочаване на некрозата, като това се наблюдава най-силно в домейна за *болка* и *дискомфорт*, както и *тревожност* и *депресия* (Miksad et al., 2011). В нашето изследване се открива значима разлика в домейна за *болка* и *дискомфорт*, като влошаването е значително при пациентите с МАОНЧ. Влошаване се установява също и в домейна, отговарящ за *мобилността* и домейна за *грижа за себе си* при пациентите с МАОНЧ. *Oteri et al.* констатират стойности на ВАС от 36.09 при пациенти, непровеждали хирургична терапия (Giacomo et al., 2018). Цялостната оценка на КЖ посредством ВАС в нашето изследване показва, че няма статистическа разлика между пациентите със и без некроза, като стойностите на ВАС са по-високи в нашето изследване - $\overline{\boldsymbol{X}}$ = 56,375.

5.3 ОБСЪЖДАНЕ ПО ТРЕТА ЗАДАЧА

Анализ на пациентите с МАОНЧ, третирани единствено с *denosumab*, *zoledronic acid* и пациентите на политерапия (*denosumab* и *zoledronic acid*)

Настоящото изследване се фокусира върху оценката на КЖ при пациенти с МАОНЧ, които са третирани с *denosumab*, *zoledronic acid* или комбинация от двата медикамента

(политерапия). Установява се, че няма значителна разлика в оценката на КЖ, свързано с оралното здраве, между пациентите на политерапия и тези, лекувани само с *denosumab* или само със *zoledronic acid*. Това предполага, че комбинираната терапия не предоставя допълнителни ползи или рискове по отношение на КЖ в сравнение с монотерапията.

Пациентите, третирани с *denosumab*, имат по-високи нива на оплаквания от болка в сравнение с тези, лекувани със *zoledronic acid*, според оценката посредством OHIP-14. Това може да се обясни с различията в механизма на действие на двата медикамента. *Denosumab* е моноклонално антитяло, което инхибира RANKL и влияе на почти всички етапи от матурацията на остеокластите (Boyce & Xing, 2007; Lowry, 2009), докато основната токсичност на бифосфонатите е към зрелите остеокласти (Russell et al., 1999).

При използване на многомерни инструменти като EORTC QLQ-C30, WHOQOL-BREF, EQ-5D-5L и BAC, статистически доказахме, че няма значима разлика в КЖ между пациентите на политерапия и тези на монотерапия с *denosumab* или *zoledronic acid*. Това подсказва, че общото КЖ не се влияе съществено от вида на терапията, когато се разглежда в по-широк контекст извън оралното здраве. Липсата на разлика в КЖ между политерапия и монотерапия може да бъде използвано при взимане на решение на в избора на терапевтичен подход. Така например, промяната на АРМ от бифосфонат на *denosumab* при настъпила вече некроза не би довела до влошаване не КЖ, независимо от комбинирането на антирезорбтивния механизъм на двете групи медикаменти.

Анализ на зависимостта между броя приеми на АРМ и стадий на некроза

Констатации въз основа на резултатите:

В проспективно кохортно проучване в Швеция, 55 последователни пациенти са били изследвани през годините 2012–2015. Честотата на МАОНЧ е била 0,043% сред пациенти, лекувани с ниски дози перорални бифосфонати, 1,03% сред тези на високи дози интравенозни бифосфонати и 3,64% при пациенти, лекувани с високи дози *denosumab* (Hallmer et al., 2018). Същите автори публикуват данни, че пациентите, лекувани с високи дози *denosumab*, имат три пъти по-висока честота на MRONJ в сравнение с тези, лекувани със *zoledronic acid* (Hallmer et al., 2020). В литературата не се обсъжда въпроса дали след настъпване на некроза по-високите дози на АРМ имат отношение към прогресия на заболяването. В настоящото изследване беше проведен анализ с цел да се установи дали съществува зависимост между броя приеми на АРМ и стадий на остеонекроза при пациенти с МАОНЧ. Констатацията, че няма статистически значима разлика между броя приеми на АРМ и стадия на некроза предполага, че кумулативната доза или продължителността на лечение с АРМ не са директно

свързани с прогресията на остеонекрозата към по-тежки стадии веднъж след като тя е настъпила.

Анализ на зависимостта между броя приеми на АРМ и КЖ

В настоящото изследване беше проучена възможната връзка между броя приеми на АРМ и КЖ при пациенти с МАОНЧ. Използвани са инструмента за оценка, които обхващат широк спектър от критерии (домейни), влияещи на КЖ. Резултатите показват, че няма статистически значима зависимост между броя приеми на АРМ и данните от тези инструменти. Посредством *EQ-5D-5L* и ВАС се установява, че броят приеми на АРМ не води до влошаване или подобрение на общото здравословно състояние или болковия синдром при тези пациенти. Посредством *WHOQOL-BREF* установихме, че броят приеми на АРМ не оказва значимо влияние върху физическо здраве, психологическо състояние, социални взаимоотношения и околна среда на пациентите. Посредством *OHIP – 14* видяхме, че броят приеми на АРМ не е свързан с промени в оралното КЖ. Липсата на зависимост може да показва, че кумулативният ефект на АРМ върху КЖ не е линеен или предвидим. Възможно е пациентите да развиват адаптивни механизми, които им позволяват да поддържат КЖ, независимо от продължителността на терапията (de Ridder et al., 2008). Това предполага сложност на взаимодействието между терапията и КЖ и необходимостта от фокус не само върху медицинското лечение, но и върху подкрепата на пациентите за поддържане на оптимално КЖ.

Анализ на КЖ на пациентите с МАОНЧ в зависимост от клинично установеният стадий.

Разгледахме връзката между стадий на некроза и субективната оценка за КЖ посредством ВАС при пациентите с МАОНЧ и се установява, че няма статистически значима зависимост между тях. Това значително се различава от очакванията на нашия екип първоначално, като се считаше, че болката като основен елемент в патологията на заболяването и във формирането на усещането за КЖ ще влоши последното при прогресия на болестта. Това може да означава, че болката като симптом не корелира директно със задълбочаване на некрозата и че пациенти в различни стадии могат да изпитват сходни нива на болка, независимо от тежестта на некроза и развитието на възпалителен процес. Болката е субективно преживяване и може да бъде повлияна от различни фактори като психологическо състояние, толерантност към болка и съпътстващи заболявания (Turk & Okifuji, 2002). Впечатление прави, че пациентите от стадий I, които не изпитват болка, дават оценка за КЖ, сходна с тази от стадий II и III.

5.4 ОБСЪЖДАНЕ ПО ЧЕТВЪРТА ЗАДАЧА

Информираност преди лечение

Ahmad El-Ma'aita et al. при проучване сред 110 пациента на лечение с бифосфонати 12,4% от участниците са наясно с риска от МАОНЧ при употреба на бифосфонати, като само една трета от тях са получили информация от своите лекари, които са им назначили медикаментите (El-Ma'aita et al., 2020). Пациентите трябва да бъдат информирани за риска от МАОНЧ преди да им бъде предписан ВР, лекарите трябва да бъдат обучени относно оралното здраве и неговото влияние върху риска от развитие на МАОНЧ, а стоматолозите трябва да бъдат обучени да разпознават и управляват МАОНЧ, за да подобрят резултатите и да избегнат съдебни спорове (Saad et al., 2012). В настоящото изследване се установява, че по-голямата част от пациентите не са били информирани за риска от развитие на МАОНЧ преди започване на АРЛ. Пациентите, които не са били информирани за риска от МАОНЧ, могат да изпитат по-голямо психическо натоварване при появата на симптомите, което негативно влияе върху качеството им на живот. Освен това, липсата на предварителна информация може да затрудни спазването на препоръките за превенция и управление на МАОНЧ. Липсата на информираност нарушава принципите на автономия и уважение към пациента.

Препоръка за консултация и извършено лечение

Khan et al. подчертават важността на денталната оценка преди започване на АРЛ, особено при пациенти с онкологични заболявания, за да се намали рискът от развитие на МАОНЧ (Khan et al., 2015). *Khosla et al.* препоръчват оценка на денталния статус преди започване на лечение с интравенозни бифосфонати от ЛДМ, както и последващи контролни прегледи между 6 и 12 месеца или според клиничния и дентален статус на пациента (Khosla et al., 2007). В литературата не е изследван въпроса на каква част от пациентите е било препоръчано да проведат преглед при ЛДМ преди започване на АРЛ. В изследване, проведено върху 4550 пациента с остеопороза, лекувани с *denosumab* 45,1% е проведена поне една инвазивна орално-хирургична процедура (Watts et al., 2019). По наши данни на 82,5% от изследваните не е била препоръчана такава консултация. При тези пациенти има повишен риск от развитие на МАОНЧ, защото наличието на силно разрушени нерационални зъби, пародонтит или друг хроничен възпалителен процес е предпоставка за необходимост от извършване на травматична интервенция. От изследваните само 17,5% са извършили консултация с ЛДМ, като от тях 50% са провели терапевтично лечение и 12,5% хирургично. Това може да бъде отдадено на подценяване и неразбиране на последствията от развитие на некроза, от липсата на финансова възможност и от нежеланието на пациентите да се разделят със зъби, които към

момента на започване на АРЛ са преценени като нерационални, но същевременно не предизвикват болка.

Преценка за най-голям проблем, свързан с АРЛ

Murphy и Mannion в систематичен преглед на литературата установяват, че лошо физическо здраве, болка, проблеми с говора и храненето са описани във всички анализирани изследвания (Murphy & Mannion, 2020). *Haviv et al.* изследват болката при пациенти с МАОНЧ, като установяват, че общо 67,5% от пациентите изпитват болка; 36,5% се оплакват от умерена до силна болка (Haviv et al., 2021). При нашето изследване се установява, че най-голям брой болни (35,1%) идентифицират болката като основният проблем, свързан с усложнението на АРЛ. Впечатление прави, че на същия въпрос 22,8% отговарят, че нямат проблем, а 8,8% не могат да определят. Така се формират две големи групи, като едната идентифицира болката, като проблем, а другата не идентифицира проблем. Предполагаме, че това може да се дължи на различния праг на болка, на приспособяването към хроничната болка или на модифицирано психологическо възприятие, което кара пациентите да възприемат болката като неизбежна част от заболяването и затова да не я считат за нещо, на което трябва да се обръща специално внимание. От психологичните фактори също е и страх от загуба на контрол върху основното заболяване, като пациентите, особено тези с хронични или тежки болести, често се страхуват, че прекратяване на терапията ще доведе до обостряне на състоянието им. Страхът от прогресия е често срещан сред пациенти с онкологични болести и включва физиологични, емоционални, поведенчески и когнитивни симптоми, като тревожните мисли често са водещи (Rudolph et al., 2018). В този случай, те може да пренебрегнат симптоми като болка, за да не рискуват промяна в режима на лечение. Липса на алтернативни опции за лечение – ако пациентите смятат, че няма други адекватни алтернативи, те може да са по-склонни да понасят болката, само и само да запазят текущото лечение, което, според тях, е най-доброто или единственото възможно решение.

Оценка за ползата от Антирезорбтивно лечение

Изследванията в научната литература относно МАОНЧ се фокусират предимно върху обективните ползи от антирезорбтивната терапия, като контрол на костните метастази и увеличаване на костната плътност. Тези аспекти са добре документирани и представляват основни критерии за оценка на ефективността на терапията (de Sire et al., 2021; Wang et al., 2023). Измерванията включват обективни показатели, като резултати от образни изследвания и биохимични маркери, които показват стабилизация или подобрение (Francisco et al., 2023; Lipton et al., 2009).

Въпреки значителния напредък в обективното разбиране на терапевтичните ефекти, липсва информация относно субективното възприемане и оценка на терапията от страна на пациентите. Ние изследвахме субективната оценка на пациентите за ползите от АРЛ и установихме, че 61,9% оценяват полза от нея. Субективното възприятие на пациента е важен компонент, който може да повлияе на терапевтичната ангажираност и удовлетвореността от лечението (Gearing & Webb, 2017).

Информираност на медицинските лица за групите медикаменти и търговски наименования на медикаменти водещи до МАОНЧ

В проведено анкетно проучване сред ЛДМ в болница *King Khalid* в Ал-Кардж, Саудитска Арабия, което включва въпроси за знанията, нагласите и практиките при случаи на МАОНЧ е установено, че 60% от анкетираните имат ниско ниво на познание за болестта, като мъжете са по-малко информирани от жените, а работещите в правителствени клиники показват по-високи нива на информираност от тези в частния сектор (Alqhtani et al., 2020). Резултатите от нашето изследване показват някои значителни пропуски в информираността и познанията на медицинските лица относно МАОНЧ. Анкетно проучване сред ЛДМ в Германия, Австрия, Швейцария и Южен Тирол, чиято цел е да се оцени информираността и знанията за МАОНЧ, както и подходите за управление на заболяването показва, че има значителни пропуски в знанията на специалистите, особено по отношение на управлението на пациенти с МАОНЧ (Bruckmoser et al., 2021). В изследване в Ирак се установява, че ЛЧХ са най-добре информирани за МАОНЧ (84.4% са запознати и 48.55% имат познания) в сравнение с ЛДМ (33.6% са запознати и 16.67% имат познания) (Al-Samman & Al-Ani, 2019). В нашето изследване за установява, че най-честата самооценка на медицинските лица за информираността им относно заболяването е „средна“ (43,1%; от 4 до 6 при възможни 1 до 10), което показва липса на увереност и задълбочени знания по този въпрос. Това е тревожен показател, имайки предвид сериозните странични реакции на МАОНЧ и необходимостта от вземане на решение за лечение при рискови пациенти.

Повечето медицински лица познават само една група медикаменти, причиняващи остеонекроза, а именно бифосфонатите. *Bruckmoser et al.* докладват, че при 1179 анкетирани 716 (60,73%) познават търговското наименование P*rolia*, 513 (43,5%) *Xgeva* и 964 (81,76%) познават *Zometa (Bruckmoser et al., 2021)*. Въпреки, че повечето клиницисти разпознават бифосфонатите като най-чести причинители на МАОНЧ, другите групи, като *RANK*-лигандните инхибиторите и антиангиогенните медикаменти, също имат съществена роля за развитието на некроза. Ограничените познания относно тези групи медикаменти могат да

доведат до неправилна оценка на риска при орално-хирургични манипулации и увеличаване на случаите на МАОНЧ. В нашето изследване повечето от анкетираните медицински лица (45,8%) не могат да назоват нито едно търговско наименование на медикамент, свързан с остеонекроза. Това показва значителна липса на практическо знание, което е от значение за правилното разпознаване на рисковите пациенти в клиничната практика.

Наличието на пропуски в познанията на медицинските лица относно групите медикаменти и техните търговски наименования подчертава необходимостта от повишаване на информираността и допълнителни инициативи. Продължаващото медицинско образование, насочено към разпознаване на рисковите фактори, рисковите медикаменти и правилното управление на пациенти на лечение с АРМ, има значение за управление на риска и намаляване на случаите на МАОНЧ.

Оценка на възприятието на медицинските специалисти за КЖ на пациентите с МАОНЧ

При изследване на *Miksad et al.* се установява, че КЖ на пациентите значително намалява с нарастването на тежестта на остеонекрозата на челюстта, като средните стойности по скалата от 0 (смърт) до 1 (перфектно здраве) намаляват от 0.76–0.86 при пациенти без ОНЧ до 0.37–0.61–0.32 при стадий 3, като най-големият спад се наблюдава между стадии 1 и 2 (Miksad et al., 2011). В систематичен преглед на литературата *Bensi et al.* потвърждават тази хипотеза (Bensi et al., 2021). В литературата не е изследвано какво е възприятието на ЛДМ и специалистите по орална хирургия/ЛЧХ за влошаване КЖ при пациенти с МАОНЧ. Ние установихме, че според медицинските лица влошаването на КЖ е синхронно с увеличаване стадия на некроза. Това корелира с описаните в литературата данни, но се различава с установените от нас. При нашето изследване се установява, че няма значима разлика в субективното възприятие за КЖ според ВАС при пациентите с МАОНЧ в различните стадии (виж. *Таблица* 15/*Фигура* 33).

Разликата между оценката на медицинските лица и самооценката на пациентите установена в това изследване, може да се дължи на различни фактори, които влияят върху възприятието за КЖ. Медицинските лица често базират оценката си на клиничните характеристики и обективни симптоми, като болка, функционални ограничения. За тях е логично, че с увеличаването на клиничния стадий и КЖ ще се влошава. Пациентите обаче могат да се адаптират и да смекчат въздействието на тези клинични изяви върху субективното им усещане за КЖ (Naus et al., 2009). Допълнителен фактор е психологическата адаптация на пациентите. Развитието на адаптивни механизми е възможно да им помага да приемат и живеят със здравословни проблеми, независимо от прогресията на болестта.

5.5 ОБСЪЖДАНЕ ПО ПЕТА ЗАДАЧА

Изследване нагласите при лечение на пациенти с МАОНЧ и тези на АРЛ при екстракция на зъб

При изследване на риска, честотата и последиците от МАОНЧ *Saad et al.* установяват, че най-чести рискови фактори са екстракцията на зъби и наличие на инфекции в устната кухина. В изследването се отправя препоръка за профилактичен преглед при ЛДМ преди започване на АРЛ и редовен мониторинг в последствие. Необходимо е допълнително обучение на ЛДМ за оралното здраве преди и по-време на терапията (Saad et al., 2012). Екстракцията на зъб се счита за основен рисков фактор за развитие на МАОНЧ (Barasch et al., 2011; Kyrgidis et al., 2008). Според *Otto et al.* не самата екстракция, а по-скоро наличието на инфекция може да бъде ключовият рисков фактор за развитието на МАОНЧ (Otto et al., 2015). В литературата не е изследвано каква част от ЛДМ задават насочен въпрос за прием на АРМ. Ние установихме, че 80% от анкетираните задават такъв въпрос преди екстракция на зъб. Фактът, че повечето лекари задават насочен въпрос за прием на медикаменти, свързани с повишен риск от остеонекроза, показва осведоменост и внимание към потенциалния риск от МАОНЧ при пациенти на АРЛ. Това е важна практика, тъй като може да помогне за правилното планиране на лечението и превенцията на усложнения.

ЛДМ и студентите показват по-ниска склонност да извършват екстракции на зъби при пациенти на АРЛ. Тази предпазливост вероятно е свързана с по-малък опит в справянето с МАОНЧ и липсата на достатъчно клинични познания или увереност в справянето с потенциалните рискове при екстракция на зъб на пациенти с риск от остеонекроза.

ОХ и ЛЧХ демонстрират по-голяма склонност да извършват екстракции при пациенти на АРЛ, вероятно поради по-големия си клиничен опит и увереност в способността си да управляват риска от МАОНЧ. Тези специалисти обикновено имат повече знания и опит с възможните усложнения и по-голяма компетентност в прилагането на превантивни и терапевтични процедури при пациенти в риск.

Изследване нагласите при хирургични и дентално лечение на пациенти с МАОНЧ и тези на АРЛ

Повечето от ЛДМ в кралство Саудитска Арабия никога не са се сблъсквали със случай на МАОНЧ и имат слаби познания относно лечението на състоянието, въпреки че познанията им за превантивните мерки са добри (Al-Eid et al., 2020). *Yamori et al.* докладва, че

повечето анкетирани ЛДМ са запознати с МАОНЧ, но по-малко от тях знаят за актуализираните насоки - само 50% от стоматолозите са запознати с японските указания при пациенти с МАОНЧ, което показва значителен недостиг на знания (Yamori et al., 2021). Повечето ЛДМ са наясно с МАОНЧ, но познанията им за медикаментите, които го причиняват, са ограничени до бифосфонатите. Повишеното внимание към превантивната дентална грижа, съчетано с обучение на други здравни професионалисти относно значимостта на оралното здраве, интегриране на оралното здраве в моделите за съвместна грижа и достъп до медицински досиета, би могло МАОНЧ да подобри безопасността на пациентите и да намали риска от развитие на състоянието в практиката (Sturrock et al., 2019). Според *Sturrock et al.* ЛДМ са наясно с риска от МАОНЧ при най-често използваните лекарства; въпреки това, те съобщават за ограничено сътрудничество между професионалните групи в ориентираното към пациента избягване на усложнения, което е ключово изискване на превантивните мерки, препоръчани в научната литература (Sturrock et al., 2019). *Dahlgren et al.* установява, че значителна част от ЛДМ изпитват несигурност по отношение на управлението на риска, особено при хирургични интервенции като екстракции на зъби. Около 43% от анкетираните в Швеция не познават критериите за диагностика на МАОНЧ, а 87% не се чувстват уверени в своите знания за управление на такива пациенти (Dahlgren & Larsson Wexell, 2020). *Tanna et al.* твърдят, че 90% от ЛДМ във Великобритания не са наясно с антирезорбтивните и антиангиогенните медикаменти, различни от бифосфонати, свързани с развитието на МАОНЧ (Tanna et al., 2017).

Ние установяваме, че единствено ОХ/ЛЧХ се чувстват уверени да управляват процеса по хирургично лечение на пациенти на АРЛ и тези с МАОНЧ. Всички останали са неуверени в управление на хирургичното лечение и дентално лечение на тези пациенти. Липсата на достатъчно информация сред здравните специалисти може да доведе до пропуски в диагностицирането, лечението и последващата грижа за пациентите. Недостатъчната запознатост може да бъде свързана с факта, че заболяването е сравнително ново, голяма част от ЛДМ са получили своите основни познания по специалността преди появата на състоянието като определена отделно нозология и преди натрупването на критичен обем информация за патофизиологията му. Сравнително малкият брой болни и липсата на утвърден протокол за поведение на национално ниво и различните насоки в управлението на заболяването също могат да бъдат причина за усещането за необходимост от повече информация сред медицинските специалисти. Това още веднъж показва необходимостта то допълнително обучение и разработката на протоколи за действие при тези пациенти.

Изследване на проблемите и профилактиката при пациенти на АРЛ

В литературата има ограничена информация за това каква част от пациентите, които провеждат антирезорбтивна терапия, са информирани за риска от развитие на остеонекроза, но многократно се подчертава важността на профилактичните прегледи при ЛДМ. В серия от случаи с 1243 пациенти, получаващи *pamidronic acid*, *zoledronic acid* или *denosumab* при злокачествени болести, честотата на МАОНЧ е намалена от 4.6% на 0.8% чрез прилагане на редовни стоматологични прегледи и подобрена орална хигиена (Sim et al., 2015). Резултатите от изследвания за полза/риск предполагат, че както пациентите, така и лекарите смятат, че ползите от АРЛ надхвърлят риска от развитие на МАОНЧ (Gatta et al., 2014; Qian et al., 2018). В съответствие с препоръките на денталните асоциации в САЩ и на Американското дружество по клинична онкология (ASCO), всички пациенти, започващи лечение с бифосфонати, трябва да получат подходящо обучение за провеждане на орална хигиена и да бъдат информирани за риска от развитие на МАОНЧ (Dickinson et al., 2009). *Migliorati et al.* препоръчват всички пациенти, които започват лечение с венозни бифосфонати, да извършан преглед при ЛДМ (Migliorati et al., 2005). *Ripamonti et al* установяват намаляване на честотата на МАОНЧ от 3,2% на 1,3% при сравнение на периодите преди и след прилагане на програма за превантивни мерки. При пациенти на лечение със *zoledronic acid*, провеждане на дентален преглед и прилагането на превантивни мерки довеждат до устойчиво намаляване на честотата на МАОНЧ (7.8% в групата преди имплементиране на профилактика и 1.7% в групата след това; P = 0.016) (Ripamonti et al., 2009).

Според *Beth-Tasdogan et al.* с цел профилактика на МАОНЧ може да се използва набор от дентални профилактични мерки самостоятелно или в комбинация. На първо място с цел превенция е извършване на санация на устната кухина преди започване на антирезорбтивна или антиангиогенна терапия, следвани от антибиотична профилактика и изплаквания с антисептична вода за уста с хлорхексидин (Beth-Tasdogan et al., 2017). В рандомизирано изследване *Ie-Wen Sim et al.* установяват, че *teriparatide* се свързва с по-висок процент на излекуване на лезиите при МАОНЧ като 45,4% от лезиите се излекуват до 52-та седмица в сравнение с 33,3% в групата с плацебо. *Teriparatide* също така се асоциира с намаляване на костните дефекти до 52-та седмица (P = 0,017) (Sim et al., 2020). Много от авторите на публикуваните клинични случаи са използвали 0,12% хлорхексидин като начална вода за уста, но размерът на лезиите не е намалял. След преминаване към вода за уста с 0,1% хлорен диоксид, стабилизиран с фосфатен буфер, за период от 1 до 12 месеца, е постигнато пълно излекуване на лезиите при МАОНЧ във всички случаи. В литературен обзор *Venkatasatya et al.* установяват, че много от авторите на публикуваните клинични случаи са използвали 0,12% хлорхексидин като избор за вода за уста, без това да промени размера на лезиите. След преминаване към вода за уста с 0,1% хлорен диоксид, стабилизиран с фосфатен буфер, за

период от 1 до 12 месеца, е постигнато пълно излекуване на лезиите при МАОНЧ във всички случаи (Myneni Venkatasatya et al., 2017). Ние установяваме, че медицинските лица най-често препоръчват профилактика с вода за уста с хлорхексидин.

Недостатъчната информираност на пациентите, подложени на АРЛ, за възможността за развитие на МАОНЧ би могло да доведе до пропуски в профилактичните мерки, които биха могли да предотвратят развитие на усложнение. Важно е специалистите, предписващи АРЛ, активно да предупреждават за възможните рискове и да препоръчват консултативни прегледи с ЛДМ. Именно тези прегледи биха имали ключова роля в профилактиката на пациентите в риск и управление на вече възникнало усложнение Създаване на стандартизирани информационни материали, предназначени за пациенти, би спомогнало за по-голямо разбиране и самонаблюдение.

Информираност на студентите по дентална медицина за заболяването МАОНЧ

Rosella et al. провеждат изследване в университета *Sapienza* в Италия сред студентите по дентална медицина и установяват, че 99% процента от участниците познават бифосфонатите, но само 26,9% от студентите в 4-ти курс и 34,8% от тези в 6-ти курс знаят правилната дефиниция на МАОНЧ. Остеопенията и остеопорозата са разпознати от 94,2% от студентите в 4-ти курс по дентална медицина и 97,8% от тези в 6-ти курс; костните метастази – от 65,4% от студентите 4-ти курс и 71,7% от студентите 6-ти курс. *Zoledroni acid* е най-разпознаваният бифосфонат: 34 (65,4%) от студентите в 4-ти курс и 36 (78,3%) от тези в 6-ти курс, *denosumab* (*Xgeva*, *Prolia*) е най-известният небифосфонатен препарат: 14 (26,9%) от студентите в 4-ти курс и 15 (32,6%) от студентите в 6-ти курс (Rosella et al., 2017). При сходно проучване сред студентите медицина *Franchi et al.* наблюдават, че що се отнася до лекарствата, отговорни за МАОНЧ, само 12 от 72 студенти правилно отговарят „бифосфонати, *denosumab* и антиангиогенни лекарства“ (Franchi et al., 2020). В проучване проведено сред студенти и ЛДМ *Almousa et al.* установяват, че *Alendronic acid* (Fosamax) е най-често познатото антирезорбтивно лекарство (35.9%), следван от *zoledronic acid* (*Zometa*) (32.8%), а *Denosumab* е разпознат само от малка част (24.6%) от извадката. При сравнение на групата студенти (37.6%) с групата зъболекари (18.6%), в същото изследване студентите разпознават *Denosumab* по-често (p-стойност = 0.00) (Almousa et al., 2021). В изследване в Испания на *Escobedo et al.* сравнява студенти, получили насочено обучение за МАОНЧ (Група Б) и такива, получили информация от стандартния учебен план (Група А) и установяват, че най-разпознаваемите бифосфонати са *alendronic acid* (*Fosamax*®: 56.9% Група А, 67.5% Група Б) и *zoledronic acid* (*Zometa*®: 56.9% Група А, 51.8% Група Б).

Нисък процент от студентите в същото изследване (37.9% Група А, 43.4% Група Б) съобщават за други лекарства, които също могат да причинят остеонекроза на челюстите и съобщават, че най-разпознаваемата болест, с която свързват МАОНЧ е остеопороза (84.8% Група А, 81.9% Група Б) (Escobedo et al., 2017). Тези данни съвпадат с установеното от нас по отношение на болестта, най-често свързвана с МАОНЧ, но в нашето изследване процентът е значително по-нисък. Според *Almousa et al.* първичният източник на информация за студентите и ЛДМ са знания, получени в университета, като при ЛДМ има по-голяма тенденция да получават допълнителна информация от медии, научни списания и професионални събития (Almousa et al., 2021).

Настоящото изследване разкрива значителни пропуски в познанията на студентите по дентална медицина относно АРМ и свързаните с тях нежелани странични реакции сред студентите по дентална медицина. Това в дългосрочен план би могло да доведе до пропуски в управлението на болни в риск от развитие на МАОНЧ и съответно да увеличи броя на случаите с усложнения. Отделяне на повече време в практическото и теоретично обучение би могло да задълбочи знанията и косвено да намали честотата на възникналите усложнения. Трябва да се наблегне на видовете медикаменти, водещи до некроза и на болестите, лекувани с тях.

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МАОНЧ е сериозно усложнение, което води до влошаване на КЖ при пациенти на АРЛ. Заболяването засяга пациенти от двата пола, като по-често се среща при жени в съотношение 1:2. Най засегната е възрастовата група между 60 и 80 г. Най-честата локализация на некротичните огнища е долна челюст, като най-голям брой пациенти се диагностицират във II-ри стадий на заболяването.

През последните години литературата все повече изследва влиянието на МАОНЧ върху КЖ. Използването на различни инструменти за оценка на КЖ позволява да се анализира субективното възприятие на пациентите относно тяхното физическо, психическо и социално благополучие. Тази информация може да бъде ценен ресурс в лечебния процес, като подпомогне избора на подходящ терапевтичен подход – хирургичен или консервативен и оптимизира болкоуспокояващата и антибактериалната терапия.

Резултатите от настоящото изследване показват значително несъответствие между възприятието на клиницистите за качеството на живот на пациентите с МАОНЧ и реалната, субективна оценка, дадена от самите пациенти. Установява се, че

клиницистите често оценяват усложнението като много по-тежко, отколкото го възприемат пациентите. Това разминаване може да доведе до ненужна употреба на по-агресивна терапия, по-силни обезболяващи средства и по-чест прием на антибактериални медикаменти.

В момента в България липсва консенсус относно лечебните протоколи за пациенти с МАОНЧ или такива, които са в риск от развитие на това състояние (пациенти на АРЛ). На световно ниво се наблюдава недостатъчна информираност сред пациентите, започващи АРЛ, относно риска от развитие на МАОНЧ. Тази тенденция се потвърждава и сред българската популация. Липсата на информация както сред пациентите, така и сред медицинските специалисти, в съчетание с недостатъчните профилактични мерки, създава предпоставки за по-широко разпространение на усложненията, свързани с АРЛ.

В изследването не се установява разлика в качеството на живот между пациенти на политерапия и тези, които провеждат самостоятелна терапия с *denosumab* или *zoledronic acid*. Освен това не се открива статистически значима връзка между продължителността на АРЛ и качеството на живот на пациентите с МАОНЧ. Тези резултати могат да подпомогнат клиницистите при вземането на решения за продължаване или прекъсване на терапията при пациенти с МАОНЧ. Установява се също, че пациентите оценяват ползите от АРЛ, което корелира с клиничните ни наблюдения, че част от тях изпитват страх от прекратяване на терапията.

Тези резултати подчертават, че морбидността, функционалните нарушения и последствията от МАОНЧ оказват значително влияние върху качеството на живот. Изследването на тези фактори може да допринесе за по-добри клинични решения при управлението на пациентите с МАОНЧ. Необходимо е повишаване на информираността за заболяването както сред пациентите, така и сред специалистите, участващи в лечебния и профилактичния процес.

VII. ИЗВОДИ

1. МАОНЧ е болест, която се развива най-често във възрастта 60-79 години в зоната на долната челюст на пациенти с карцином на гърда и простата в резултат най-често на приложение на *denosumab.* Оплакванията на пациентите с медикаментозно-асоциирана остеонекроза на челюстта се състоят основно в болка в засегнатата област и са двуполюсно разпределени в две групи: пациенти с редки оплаквания и такива с постоянна болка. Пациентите, третирани с *denosumab,* имат по-високи нива на оплаквания от болка спрямо тези, третирани със *zoledronic acid* от гледна точка на оралното здраве
2. Пациентите с медикаментозно-асоциирана остеонекроза на челюст имат по-ниско качество на живот, по-високи нива на физическа болка, функционални ограничения и психологичен дискомфорт в сравнение с пациенти с костни метастази без МАОНЧ. Въпреки очакванията, не се установява статистически значима връзка между стадия на остеонекроза и субективното усещане за качеството на живот.
3. Видът на антирезорбтивната терапия не оказва съществено влияние върху качеството на живот. Броят на приемите на антирезорбтивни медикаменти няма статистически значима връзка нито със стадия на остеонекроза, нито със субективното възприятие за качество на живот.
4. Пациентите с медикаментозно-асоциирана остеонекроза често не са информирани за риска от развитие на заболяването и не получават насоки за профилактични дентални прегледи преди началото на терапията. Медицинските лица оценяват своята информираност по темата като средна, като повечето познават само бифосфонатите като рискови медикаменти, а липсата на информираност сред пациентите се посочва като основен проблем.
5. Лекарите по дентална медицина и студентите изпитват несигурност в лечението на пациенти с МАОНЧ, докато специалистите по орална и лицево-челюстна хирургия се чувстват по уверени в денталното и в хирургичното лечение. Повечето медицински специалисти подчертават важността на профилактичните прегледи и локалната хигиена с хлорхексидин като основна превантивна мярка при пациенти на антирезорбтивна терапия.

VIII. ПРИНОСИ

1. За първи път у нас се изследва влиянието на морбидността, функционалните нарушения и последици при пациенти с МАОНЧ върху КЖ, като най-засегнатите аспекти са свързани с физическа болка, функционални ограничения и психологичен дискомфорт.
2. За първи път у нас се изследва информираността на пациентите, приемали АРМ за риска от развитие на МАОНЧ и извършени профилактични мерки. Установява се, че тя е ниска, като значителна част от пациентите не са били предварително информирани за възможните усложнения, свързани с АРЛ и не са получили указания за профилактични мерки от лекуващите ги специалисти.
3. За първи път у нас се изследва субективното възприятие на ЛДМ и специалистите по ОХ/ЛЧХ за тежестта на заболяването МАОНЧ и влиянието и върху КЖ при пациентите. Потвърждава се, че съществува разминаване между обективните клинични показатели и субективната оценка на специалистите за степента на влошаване на КЖ при пациентите с МАОНЧ
4. За първи път у нас се обследва информираността на ЛДМ, специалистите по ОХ/ЛЧХ и студенти по ДМ за медикаментите, водещи до риск от развитие на МАОНЧ, нагласите им при управление на пациенти в риск и на пациенти с МАОНЧ.
5. С потвърдителен характер е хипотезата, че клиницистите често оценяват морбидността при пациентите с МАОНЧ като много по-тежка, отколкото е възприятието на самите пациенти.

IX. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Taskov M, Dzhenkov S, Stamatov K. Perceived quality of life among patients with medication-related osteonecrosis of the jaw in the Bulgarian population. ОНЛАЙН СПИСАНИЕ НА БЪЛГАРСКИ ЗЪБОЛЕКАРСКИ СЪЮЗ 1/2025 ISSN 3033-1846

2. Taskov M, Dzhenkov S, Stamatov K. Management of Patients on Antiresorptive Therapy and Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw˙: An Analysis of Attitudes Among Dental Medicine Practitioners, Oral Surgery/Maxillofacial Surgery Specialists, and Dental Medicine Students. ОНЛАЙН СПИСАНИЕ НА БЪЛГАРСКИ ЗЪБОЛЕКАРСКИ СЪЮЗ 1/2025 ISSN 3033-1846

3. Taskov M, Dzhenkov S, Stamatov K. Patient awareness of the risks and prevention of medication-related osteonecrosis of the jaws prior to antiresorptive therapy. ОНЛАЙН СПИСАНИЕ НА БЪЛГАРСКИ ЗЪБОЛЕКАРСКИ СЪЮЗ 1/2025 ISSN 3033-1846