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

Дисертационен труд за придобиване 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

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ВЪВЕДЕНИЕ 5

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР 6

2.1 Увод 6
2.2 Медикаментозна остеонекроза на челюст 6
2.3 Медикаменти, предизвикващи остеонекроза и механизъм на действие 7
2.4 Заболявания, лекувани с антирезорбтивни медикаменти 10
2.5 Стадиране 11
2.6 Рискови фактори 12
2.7 Епидемиология 13
2.8 Лечение 13
2.9 Превенция на заболяването 15
2.10 Информираност на лекарите по дентална медицина и хуманните лекари 15
2.11 Качество на живот и качество на живот свързано със здравето 15
2.12 Интердисциплинарен подход при лечение на медикаментозно асоциирана остеонекроза на челюстта 21
2.13 Информираност на лекарите по дентална медицина 22
2.14 Информираност на студентите по дентална медицина 22

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ 24

IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ 25

4.1 Материал за изследване и единици на наблюдение 27
4.2 Методики 31

V. РЕЗУЛТАТИ 36

5.1 РЕЗУЛТАТИ ПЪРВА ЗАДАЧА 36
5.2 РЕЗУЛТАТИ ВТОРА ЗАДАЧА 43
5.3 РЕЗУЛТАТИ ТРЕТА ЗАДАЧА 48

5.4 РЕЗУЛТАТИ ЧЕТВЪРТА ЗАДАЧА 58
5.5 РЕЗУЛТАТИ ПЕТА ЗАДАЧА 66

VI. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ 80

6.1 ОБСЪЖДАНЕ ПО ПЪРВА ЗАДАЧА 80
6.2 ОБСЪЖДАНЕ ПО ВТОРА ЗАДАЧА 83
6.3 ОБСЪЖДАНЕ ПО ТРЕТА ЗАДАЧА 84
6.4 ОБСЪЖДАНЕ ПО ЧЕТВЪРТА ЗАДАЧА 87
6.5 ОБСЪЖДАНЕ ПО ПЕТА ЗАДАЧА 91

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 96

VIII. ИЗВОДИ 98

IX. ПРИНОСИ 99

X. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД 100

XI. БИБЛИОГРАФИЯ 101

XII. ПРИЛОЖЕНИЯ 117

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

КЖ	Качество на живот
КЖСЗ	Качество на живот, свързано със здравето
BRONJ/БАОНЧ	Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw (Бифосфонатно асоциирана остеонекроза на челюстта)
MRONJ/МАОНЧ	Medical Related Osteonecrosis of the Jaw (Медикаментозно-асоциирана остеонекроза на челюст)
RANK	receptor activator of nuclear factor-kappa B
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
MASCC	Multinational association of supportive care in cancer
VEGF	vascular endothelial growth factor
AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
ISOO	International society for Oral oncology
ASCO	American Society for Clinical Oncology

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Използването на антирезорбтивни медикаменти (АРМ) бележи нов етап в съвременната медицина при лечение на пациенти с костни метастази (КМ) и /или остеопороза (149). Използването на тези медикаменти позволява постигане на контрол на болестта, но доказано покачва риска за развитие на медикаментозно-асоциирана остеонекроза на челюстта (МАОНЧ) (14). Като тежка неблагоприятна последица от лечение за метастатичната костна болест, МАОНЧ повлиява неблагоприятно качеството на живот, свързано със здравето (КЖСЗ) на пациента (34).

Качеството на живот (КЖ) се формира по критерии от физическо, психологическо и социално естество (57). При лица, диагностицирани с МАОНЧ, възприятието за тези аспекти е значително компрометирано. Това състояние води до тежък физически дискомфорт, функционално ограничение, оказва дълбоко психологическо въздействие, допринася за тревожност и депресия (34).

Управлението на заболяването МАОНЧ е насочено както към физическите изяви и симптоми, така и към последици върху КЖ на пациентите. В литературата все още няма ясни протоколи за поведение и дългосрочните резултатите от провеждане на хирургично лечение са противоречиви (52). Разбирането на проблема от страна на пациента и лекуващия го специалист / екип от специалисти са основен фактор в лечебния процес. Необходим е мултидисциплинарен подход, който включва управление на болката, контрол на възпалението и консултации с психолог за подобряване на КЖ (87).

Съществува неяснота относно информираността на медицинските специалисти за спецификата на болестта МАОНЧ и необходимостта от допълнителни изследвания по въпроса (17). Това буди въпроса дали при наличие на повече информация клиницистите биха променили лечебния си подход. Болестта води след себе си хроничен възпалителен процес, оплаквания от болка и при прогресия - риск от фрактура. Въпреки тежестта на клиничната изява е интересно дали пациентите оценяват ефекта от лечение и как интерпретират съотношението полза/риск при взимане на решение за антирезорбтивно лечение (АРЛ).

МАОНЧ представлява предизвикателство за специалистите, ангажирани с нейното лечение (151). Интегрирането на оценката на КЖ в клиничната практика се

очертава като важен елемент при вземане на решение за лечение, наблюдение и оценка на ефективността на терапевтичните интервенции (39).

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1 Увод

МАОНЧ е тежко усложнение, възникващо в резултат на приложение на антирезорбтивни и антиангиогенни медикаменти. Състоянието се характеризира с прогресивна костна некроза и води до значителна заболеваемост, болка, функционални ограничения и влошено качество на живот. Нарастващата честота на това усложнение поставя сериозни предизвикателства както пред денталните, така и пред медицинските специалисти. Разпознаването на рисковите фактори, клиничните прояви и провеждането на ефективна профилактика при пациенти в риск изискват задълбочено разбиране на етиологията, патогенезата и възможностите за лечение на МАОНЧ.

Целта на настоящия литературен обзор е да обобщи и анализира актуалните научни данни относно заболяването, отражението му върху качеството на живот и нивото на информираност на здравните специалисти – фактори с ключово значение за ефективната превенция и управление на състоянието.

2.2 Медикаментозна остеонекроза на челюст

МАОНЧ представлява сериозно усложнение, възникващо като следствие от медикаментозна терапия, състоящо се в прогресивна костна деструкция на лицевите кости (151). За първи път състоянието е докладвано през 2003 от Робърт Маркс (119).

Некроза е клетъчна смърт, причинена от необратима външна травма, която се манифестира на клетъчно ниво с промени в клетъчното ядро и цитоплазма. Загубата на виталитет на костта е състояние, което може да протече без клинична изява или с разрушаване на архитектониката на костната структура, водещо до болка, разрушение на костта и загуба на функция (67).

МАОНЧ е диагноза, която се поставя на базата на клиничен преглед и анамнеза за прием на медикамент, описан като рисков за развитие на некроза. Необходимо е пациентът да отговаря и на трите критерия: 1) клинични данни за поне осем седмици наличие на експонирана кост на горна или долна челюст; 2) анамнеза за приложение на антирезорбтивен или антиангиогенен медикамент и 3) липса на анамнеза за предходно проведена в зоната лъчелечение (155).

От 2007 се въвежда терминът *Бифосфонатно-асоциирана остеонекроза на челюстта* (BRONJ), предложен от *American Society for Bone and Mineral Research* (104). През 2011 се въвежда терминът *Антирезорбтивно-свързана остеонекроза на челюстта* от *American Dental Association* от *Hellstein* и съавтори. (166). През 2014 Американската асоциация на оралните и лицево-челюстни хирурзи (*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS*) предлага да се замени *антирезорбтивно-свързана* с *медикаментозно-асоциирана остеонекроза на челюстта* (MRONJ) (157). Медикаментозната остеонекроза е състояние, което може да се прояви след прием на медикаменти, влияещи на костния метаболизъм като (134):

- бифосфонати, моноклонални антитела, които се свързват с рецептор-активирана ядрена киназа (*receptor activator of nuclear factor-kappa* B (RANK) -лиганди),
- ангиогенни инхибитори

Медикаментозната остеонекроза се проявява клинично като експонирана в устната кухина оголена некротична кост или като симптоматична, но неекспонирана кост след прием на някой или някои от посочените групи медикаменти (134). Хистопатологично се установява намалено количество остеоцити, увеличено количество некротична кост с по-голям брой празни лакуни, деминерализиран екстрацелуларен костен матрикс, оголване на костта и остеонекроза (135).

2.3 Медикаменти, предизвикващи остеонекроза и механизъм на действие

Установени са три групи медикаменти, които могат да доведат до развитие на медикаментозна остеонекроза (151):

2.3.1 Бифосфонати

Първите химически синтезирани бифосфонати са получени през 1965 (125). Първите публикации за биологичния ефект на бифосфонатите, по-късно преименувани на бифосфонати, е от 1969 (159). Първото им клинично приложение е през 70-те години, когато е било използвано свойството им да инхибират съдовата калцификация. В последствие от научната работа на *William Neuman, Herbert Fleisch, Graham Russell* и *David Francis* е открито влиянието им върху костната резорбция и започва приложението им за лечение на остеопороза, КМ и болест на Пейджет (54). Бифосфонатите се характеризират с химична структура, която включва две фосфонатни групи, свързани към един въглероден атом, формирайки така наречената "P-C-P" структура. Тази уникална конфигурация ги прави стабилни аналози на естествено

съществуващите пирофосфатни съединения, което обяснява тяхната способност да действат както вътреклетъчно, така и извънклетъчно. Структурните модификации на бифосфонатите допринасят за техния афинитет към костната тъкан и тяхната биологична активност, включително инхибиране на костната резорбция (158). Те могат да бъдат приети в организма перорално или интравенозно, като при пероралния им прием те се абсорбират по цялата дължина на гастроинтестиналния тракт чрез парацелуларен транспорт с по-добра абсорбция в участъците с по-голяма повърхностна площ. Бифосфонатите, които нямат азотен атом в молекулата си като клодронат (*clodronate*) и етидронат (*etidronate*), се абсорбират в по-голяма степен (2,5%) от тези с азотен атом като алендронат (*alendronate*) и ибандронат (*ibandronate*)(0,7%) (45). Бифосфонатите се вграждат в костния минерал, където остават докато не се освободят при костна резорбция. При нормални обстоятелства бифосфонатите не преминават клетъчната мембрана, но това става възможно при наличие на кисела среда, създадена от остеокластите. Механизмът им на действие е свързан с (158):

1. Директно въздействие на бифосфонатите върху остеокластите: 1) инхибиране на цитоплазмени ензими (фарнезил синтетаза, тирозин фосфатаза и др.) 2) смущение във формирането на цитоскелета, 3) директно инхибиране на протонната помпа, 4) инхибиране на вакуолната ацидификация, 5) инхибиране на определени хидролитични ензими
2. Стимулиране на остеокластната апоптоза
3. Повлияване на други костни клетки: 1) Бифосфонатите влияят на сливането на мононуклеарните прекурсори на остеокластите в хемопоетичния орган. 2) Бифосфонатите повлияват остеобластите като ги стимулират да образуват остеокласт-инхибиращ фактор.

Бифосфонатите инхибират цитоплазмения ензим фарнезил синтетаза, намиращ се в почти всички клетки. Остеокластите са засегнати в по-голяма степен, защото те поглъщат голяма част от бифосфонатите, натрупани в костта докато я резорбират. (120) Основният фактор, влияещ на бифосфонатната токсичност, е периодът му на полуживот в костта и акумулацията му при продължителен прием поради необратимото му свързване към минералния костен матрикс (44,79).

2.3.2 Моноклонални антитела (*denosumab*)

Denosumab е човешко моноклонално антитяло, което се свързва с RANKL и по този начин предотвратява свързването му с RANK - неговият рецептор на повърхността на остеокласта (49,50). С намаленото свързване между RANK–RANKL се инхибира формирането, функцията и оцеляването на остеокластите, като резултат на което намалява резорбцията на костта и се увеличава костната маса (28,112). *Denosumab* не се инкорпорира в костния матрикс както бифосфонатите, затова ефектът му е обратим, когато терапията се прекрати (28). *Denosumab* е антитяло, което се евакуира от кръвния ток посредством ретикуло-ендотелната система, като периодът му на полуживот е 26 дни (82). *Denosumab* инхибира RANKL и по този начин влияе на мононуклеарните остеокластни прекурсори в костния мозък, развиващите се остеокласти в костния мозък, зреещите и зрели многоядрени остеокласти. Поради необходимостта от RANKL в голяма част фазите на развитие на остеокластите *denosumab* влияе на образуването, функцията и издръжливостта (клетъчен живот, оцеляване) им (120).

2.3.3 Антиангиогенни

Антиангиогенезата има основна роля в костната хомеостаза. Остеогенезата и ангиогенезата са тясно свързани процеси по време на ремоделиране и възстановяване на костта; установено е, че по време на остеогенеза има бърз и интензивен ангиогенен процес, който е жизненоважен за репаративните и остеоиндуктивни способности на костта (145). Съдово-ендотелният растежен фактор (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) е основният медиатор на ангиогенезата и е съществено важен за остеогенната диференциация и формиране на нова кост (63). Поради експресия на VEGF рецептори на повърхността на макрофагите и моноцитите, блокирането им от антиангиогенните медикаменти предизвиква редукция на броя макрофаги и по този начин обуславя риска от инфекция и впоследствие тъканна некроза (21). *Vincenzi et al*.(186) установяват, че има редукция в количеството циркулиращ VEGF след прием на азот-съдържащ бифосфонат. Антиангиогенните медикаменти пречат на образуването на нови съдове като се свързват с различни сигнални молекули и пречат на каскадата от процеси. Въпреки, че механизмът на влияние не е напълно изяснен, клинични проучвания доказват, че приемът на антиангиогенни медикаменти като *bevacizumab*, *sunitinib*, *aflibercept*, *regorafenib*, *sorafenib,* приемани самостоятелно или в комбинация с бифосфонати, могат да доведат развитие на остеонекроза (18).

2.3.4 Медикаменти, увеличаващи риска от развитие на медикаментозно-асоциирана остеонекроза на челюстите, съчетани с антирезорбтивно лечение

Тирозинкиназните инхибитори (ТКИ) са група медикаменти, които нарушават пътищата на сигнална трансдукция на протеин-киназите посредством няколко метода на инхибиране (180). ТКИ са ефективни при целенасоченото лечение на различни злокачествени болести (85). Пациентите, получаващи комбинирано лечение с тирозинкиназни инхибитори и антирезорбтивно лечение, имат пет до десет пъти по-висок риск от развитие на медикаментозно-асоциирана остеонекроза на челюстите МАОНЧ в сравнение с пациентите на АРЛ (37).

2.3.5 Други

Установено е, че анти-интерлевкин-6-рецептор (*tocilizumab*), които се използва в ревматологията за лечение на ревматоиден артрит, може да доведе до развитие на медикаментозна остеонекроза.(161)

2.4 Заболявания, лекувани с антирезорбтивни медикаменти

2.4.1 Костни метастази

Костите са третата най-често срещана локация за метастази за широк спектър от злокачествени болести. 70% от пациентите с метастази от карцином на простата и на гърда имат КМ (68). При пациентите с миелом честотата е 70% до 95% (167). Скелетното ангажиране е по-рядко срещано при други злокачествени болести: 10% при колоректален карцином, 17 – 64% при белодробен карцином(175). Пациентите с КМ са склонни към скелетни усложнения като патологична фрактура, хиперкалциемия, травма на гръбначния мозък, неконтролируема болка, налагаща хирургично лечение или лъчелечение (100). Основната цел на лечение на КМ е да облекчи болковата симптоматика и да предотврати скелетно-свързаните усложнения, докато специфични противотуморни лечения се прилагат с цел редукция на скелетни и извънскелетни лезии (41). Скелетно-свързаните усложнения се асоциират с болка, влошено КЖСЗ и честа употреба на силни опиоиди за постигане на аналгезия (129). Лечението на КМ се осъществява посредством локо-регионален (ортопедична хирургия, лъчелечение) или чрез системен подход. Системният подход включва специфично противотуморно лечение с медикаменти, прилагани системно, необходими за контрол на скелетните и извънскелетни локализации на метастатичната болест. Бифосфонатите и *denosumab* са препарати, регистрирани за лечение на КМ и скелетно-свързани усложнения (56).

2.4.2 Остеопороза

Остеопорозата е системно скелетно заболяване, характеризиращо се с понижена костна маса и нарушение в микроархитектониката на костната тъкан, водещи до повишена чупливост на костите и риск от фрактура (42). През 1994 СЗО установяват изследване за костно-минерално плътност – изследване, позволяващо диагностика на остеопороза преди настъпване на фрактура (101). Диагноза *остеопороза* може да се постави при наличие на остеопорозна фрактура – настъпила в резултат на минимална травма, равняваща се по сила на тази при падане от височина на човешки ръст, която не би причинила счупване на кост с нормална здравина, или при травма, която не е забелязана от пациента (1). Остеопорозата е здравно-социален проблем, произтичащ преди всичко от свързаните с нея фрактури. Те променят начина на живот на засегнатите, причиняват болка и страдание, влошават качеството на живот и намаляват способността на болните да поддържат своята самостоятелност и самочувствие (2).

2.5 Стадиране

Както и при други онкологични болести и състояния, тяхното стадиране определя подхода на лечение. Стадирането на МАОНЧ е въведено от AAOMS, които предлагат стадиране на състоянието както следва (157):

В риск: без данни за некротична кост при пациенти, лекувани с перорални или интравенозни бифосфонати

Стадий 0: Без клинични данни за некротична кост, но с наличие на неспецифични клинични находки, радиографски промени и симптоми.

Стадий 1: Експонирана и некротична кост или фистула, която достига до кост при пациенти, които са асимптоматични и нямат данни за инфекция.

Стадий 2: Експонирана и некротична кост или фистула, която достига до кост с наличие на инфекция и съпътстващи я болка и еритем, с или без наличие на гноен ексудат.

Стадий 3: Оголена некротична кост или фистула, която достига до кост при пациенти с болка, инфекция и поне едно от следните: експонирана некротична кост, излизаща извън границите на алвеоларната кост (долна граница и клон на долна челюст, максиларен синус, процесус зигоматикус на максила), водещи до патологична фрактура, екстраорална фистула, ороантрална или ороназална комуникация, или остеолиза, надхвърляща долната граница на мандибула или пода на синуса.

2.6 Рискови фактори

След прием на перорален или интравенозен АРМ всеки пациент е в риск от развитие на остеонекроза (157). Рискът от развитие на МАОНЧ е значително по-висок при пациенти с напреднала онкологична болест в сравнение с тези с доброкачествена поради по-високата доза и по-чести приеми на АРМ (16). Актуален систематичен преглед показва, че факторите, предизвикващи МАОНЧ, включват екстракция на зъб (61.7%), орално хирургична интервенция (7.2%), травма от протеза (7.4%), пародонтит (5.0%) и впоследствие имплантологично лечение (3.9%) (66).

2.6.1 Дентални рискови фактори

Наличие на инфекция като пародонтално заболяване или периапикални изменения е предпоставка за развитие на некроза (182,194). Като вторично допринасящи фактори може да се определят носене на дентална протеза, лоша орална хигиена, наличие на одонтогенен абсцес (123). Най-честият рисков фактор е екстракцията на зъб (123).

M*cGowan et al.* извършват систематичен анализ на литературата, за да установят популационните групи в риск от развитие на МАОНЧ. Анализът, проведен при 4106 пациенти с развита МАОНЧ, извежда 14 медицински и 11 дентални рискови фактори за развитие на некроза. Установено е, че от денталните фактори с най-голямо значение са: екстракция; периодонтално заболяване; спонтанно; хирургична интервенция, травма от протеза, поставяне на имплант. От медицинските фактори с най-голямо значение са: химиотерапия; прием на кортикостероиди, тютюнопушене; диабет; сърдечно-съдови болести (123).

2.6.2 Възраст и пол

Медикаментозната остеонекроза се наблюдава по-често при жени и при по-възрастни пациенти (99,157). Възможни причини за това са по-високият процент на жени с остеопороза и по-високата честота на заболели жени с КМ от карцином на гърда. Заболеваемостта и смъртността от карцином на гърда нарастват пропорционално с възрастта. В целия свят тази болест достига своя пик около 60-годишна възраст с рязко нарастване, започващо от 40-годишна възраст (192).

2.6.3 Анатомични особености

Екстракцията на зъб води до статистически значимо по-голяма вероятност за развитие и индуциране на медикаментозна остеонекроза като според локализацията, тя

е по-честа в долна челюст (73%) отколкото в горна челюст (22,5%) (160). Вероятни причини за това е по-слабата васкуларизация на долната челюст и по-плътна компакта.

2.6.4 Общомедицински

Пациенти с простатен карцином, карцином на гърда и мултиплен миелом са сред най-честите групи, при които се развива медикаментозна остеонекроза (5), като е установена пряка зависимост между продължителността на злокачествената болест, костните метастази и риска от развитие на некроза (92). Най-честите общомедицински фактори са лечение с кортикостероиди или химиотерапия (123).

2.7 Епидемиология

Разпространението на МАОНЧ сред пациентите с остеопороза, провеждащи лечение с орални бифосфонати, е приблизително 0.001% в Канада (103), 0.004% в Шотландия (118), 0.00038% в Германия (83) и от 0 до 0.186% в Корея (106), докато честотата на заболяването е 1.04 до 69 на 100 000 пациент-години(102). Изследване на *Lo et al*. (114) установява, че разпространението нараства с 0.21% при пациенти, приемащи орални бифосфонати повече от 4 години.

Разпространението на МАОНЧ сред пациенти с карцином на интравенозни бифосфонати, с подкожна апликация на *denosumab* и интравенозен *bevacizumab* е 0% - 0.186% (103).

Честотата на МАОНЧ при пациенти с онкологични болести с приложение на интравенозни бифосфонати варира от 0 до 12222 на 100 000 пациент-години (102), а при приложение на подкожен *denosumab* е от 0 до 2 316 на 100 000 пациент-години (102).

Ретроспективно изследване на всички пациенти, провели антирезорбтивно лечение в Япония от 2015 до 2018 – общо 2 819 310 пациенти (от тях 2 664 104 (94.5%) по повод на остеопороза и 155 206 по повод онкологично заболяване), докладва, че 1 603 (0,06%) от пациентите с остеопороза и 2 274 (1.47%) от пациентите с онкологично заболяване са развили МАОНЧ (94).

2.8 Лечение

По препоръки на AAOMS подходът при лечение на медикаментозна остеонекроза може да е *консервативен* или *хирургичен* в зависимост от клиничната находка и стадия на остеонекроза. При пациенти в риск (такива, провеждащи антирезорбтивна терапия) се извършва обучение и стриктен контрол на оралното здраве. Пациенти в стадий 0 се

третират консервативно чрез обезболяващи, системни имуномодулатори или антибиотик (157). В стадий I пациентите провеждат промивка на устата редовно с антисептична вода за уста, подлежат на профилактични прегледи, извършване на оценка на антирезорбтивната терапия и се оценява възможността за спиране или за провеждане на т.н. медикаментозна ваканция (150). В стадий II на МАОНЧ действията са насочени към поддържане на добра орална хигиена с антисептични разтвори, прием на обезболяващи или антибиотик и дебридман за редуциране на микробното число и редуциране дразненето на периферните меки тъкани (150). В стадий III при някои пациенти освен посочените в стадий 2 препоръки може да се обсъди и провеждане на по-радикални хирургични интервенции като резекция (14,38,154). *Fortunato et al.* (69) в систематичен анализ на литературата установяват, че доказателствата за успешно лечение с *platelet-rich fibrin* (PRF) са недостатъчни и са необходими рандомизирани клинични проучвания с по-голям брой пациенти.

Оптималното лечение на МАОНЧ остава дискутабилно. Общоприетите цели при менажиране на пациенти с установена диагноза МАОНЧ са да се поддържа оптимално КЖ, като същевременно се продължава поддържащото противотуморно системно лечение и респективно се провежда едновременно лечение на остеопороза. Като състояние, което е трудно за лечение, терапията на МАОНЧ по-често е насочена към контрол на симптоми и повишаване на КЖ (60). Според клиничните ръководства на Мултинационалната асоциация за поддържащи грижи в онкологията (*Multinational association of supportive care in cancer*, MASCC), Международното общество за орална онкология (*International society for Oral oncology*, ISOO), Американското общество за клинична онкология (*American Society for Clinical Oncology*, ASCO), за пациенти с МАОНЧ фокусът на лечение е да се облекчи болката, да се постигне контрол на инфекцията в меките и твърди тъкани и да се забави прогресът или клиничната изява на остеонекроза (196). Изследвания потвърждават, че няма значителна разлика в честотата на постигане на излекуване между хирургичния и нехирургичен подход (165,181). За да се подобри грижата и резултатите от лечението на пациенти с МАОНЧ, е необходимо по-дълбоко разбиране на това как това състояние влияе на КЖСЗ (191). В някои случаи лечението на МАОНЧ може да изисква резекция на челюстта, продължителна употреба на антибиотици и дълги хоспитализации – фактори, които негативно влияят върху КЖ на всички онкологични пациенти, както и налагат значителна тежест върху здравната система (156).

2.9 Превенция на заболяването

Превенцията на МАОНЧ включва спазване на протоколи за 1) първична превенция - преди и по-време на АРЛ и 2) вторична превенция – ранна диагностика на МАОНЧ.

Първичната превенция включва премахване или редукция на оралните и дентални рискови фактори (53,160,174). Насочена е към възстановяване и/или поддържане на добро орално здраве и намаляване на риска от настъпване на патологични състояния или каквито и да било други събития с негативни за пациента последствия. Лекарят по дентална медицина (ЛДМ) трябва да държи на стриктната орална хигиена и на редовните контролни прегледи. Стриктната орална хигиена и лечение на локални инфекции води до намаляване на риска от МАОНЧ (98,169).

Вторичната превенция представлява ранна диагностика на МАОНЧ, тъй като ранното диагностициране увеличава шанса болестта да бъде лекувана ефективно (36).

2.10 Информираност на лекарите по дентална медицина и хуманните лекари

В изследване, проведено сред 234 ЛДМ, 83,3% от анкетираните са запознати с термина МАОНЧ, 61,5% познават клиничните индикациите за бифосфонатно лечение и 72,2% механизмите им на действие. Въпреки това, 61,5% от ЛДМ не са наясно с рисковите фактори, а 68,4% не са запознати с концепцията за медикаментозна ваканция. Само 47,9% са наясно с риска от развитие на остеонекроза при пациенти на бифосфонати след дентално лечение (139). В изследване на *Jin-Woo Kim et al.,* насочено към информираността на хуманните лекари за МАОНЧ, се установява, че 21,9% не са запознати с термина, а по-малко от 30% от пациентите биват насочени за консултация с ЛДМ (105).

2.11 Качество на живот и качество на живот свързано със здравето

Според Световната Здравна Организация (СЗО) дефиницията за *качество на живот* (QOL) е „възприятието на индивида за позицията му в живота в контекста на културните и ценностни системи в които живее и във взаимовръзка с неговите цели, очаквания, стандарти и притеснения“ (179). КЖ не се е считало за компонент от здравето до 1947, когато СЗО започва да дефинира здравето „не само като липса на болест, но също и като състояние на физическо, психическо и социално благополучие“ (43).

Концепцията за КЖ се използва за извършване на изследователка дейност и клинично приложение в сферата на здравето и медицината (141). На базата на проучване на КЖ на пациента може да се направи промяна или подобрение в плана на лечение. Може да покаже също така, че някои лечения имат малък ефект по отношение на промяна в КЖ на пациента спрямо очакванията на клиницист (84). *Mujica-Mota et al*. (46) изследват взаимовръзката между физическото и психическо здраве и качеството на живот. Според авторите е необходим интегриран подход в диагностиката и лечението на дълготрайни персистиращи здравни състояния (46). Хроничните болести се характеризират с дълга продължителност и бавна прогресия и поради това неблагоприятният им ефект върху здравето има кумулативен ефект (20).

КЖСЗ е величина, оценяваща продължителността на живота, модифицирана от увреждания, функционалния статус, възприятията и социалните възможности, които са повлияни от болест, нараняване, лечение или политика (140).

КЧСЗ е многомодална концепция, използвана често, за да се установи влиянието на здравния статус върху качеството на живот (197). КЖСЗ е полезен индикатор за цялостното здравно състояние, защото съдържа информация за физическия и ментален здравен статус на индивида, както и за влиянието на здравния статус върху качеството на живот (138,146). Според *US Food and Drug Administration* (FDA) КЖСЗ е „многомодална концепция, която представлява възприятието на пациента като цяло за ефекта от състоянието и лечението върху физичните, психологични и социални аспекти на живота (184). Въпреки това, по-конкретно, КЖСЗ е мярка за продължителността на живота, модифицирана от увреждания, функционални състояния, възприятия и възможности, повлияни от болест, нараняване, лечение и разбирания“ (122). Има разработени многобройни инструменти, които да оценят КЖ при пациенти от различни групи (89).

Има три основни вида измервания на КЖСЗ. 1) първият вид е общ - тези инструменти са предвидени за ползвани при пациенти с различни заболявания, състояния, лечения, демографски групи и др. 2) вторият вид е зависим от заболяването – насочен е към конкретно заболяване, популация и др. Предимството на тези инструменти е, че долавят малки промени и дават информация, която е лесна за интерпретиране. 3) третият вид измервания включва използване на комбинация от няколко инструмента, като по този начин се изследват различни аспекти на КЖСЗ (124).

2.11.1 Инструменти за изследване и определяне на качество на живот, свързано със здравето

Много въпросници са създадени и валидирани за изучаване на здравословното КЖ, включително популярният *EQ-5D-5L*, който се използва за измерване на общото здравословно КЖ (64). Инструментът на Европейската организация за изследвания и лечение на рака (*European Organization for Research and Treatment of Cancer , EORTC*) *QLQ-H&N35* е валидиран за измерване на КЖ, свързано със здравето при пациенти с карциноми на глава и шия, *OHIP-14*, валидиран за измерване на КЖ, свързано с оралното здраве (25,172). Единственият инструмент, който е разработен конкретно за пациенти с МАОНЧ на челюстите, е *MRONJ-QoL*, но са необходими още изследвания, които да потвърдят достоверността му (60).

EORTC през 1986 разработва инструмент за оценка на КЖ при пациенти, участващи в международни проучвания (3). Мултимодалната скала *QLQ-C30* отразява различните аспекти в оценката на качеството на живот. *QLQ-C30* включва пет функционални скали (физикална, ролева, когнитивна, емоционална и социална), три симптоматични (умора, болка, гадене и повръщане), една обща скала и шест единични въпроса относно диспнея, безсъние (инсомния), загуба на апетит, констипация, диария и финансови затруднения (107). Инструментът е тестван и е потвърдена неговата надеждност и достоверност, включително и между три езиково-културни групи. Надеждността на мултимоделната скала е оценена чрез алфа коефициента на *Kronbach* (47).

КЖСЗ, е многомодална концепция, която включва биопсихологични аспекти, свързани със здравето (115). Повечето изследвания интерпретират КЖСОЗ като възприятието от индивида на въздействието на дентални лечения и орофациални състояния (95,96). Според американската *FDI*, КЖСЗ е основен компонент на здравето с многопластов характер, включващ елементи като способността на пациента да изпълнява физически орални функции (говорене, дъвчене, вкусово усещане, преглъщане) или да се изразяват емоции чрез лицеви експресии, при отсъствие на болка, дискомфорт или болест, в рамките на кранио-фациалния комплекс (78).

Oral Health Impact profile (OHIP) е инструмент, който оценява усещането на пациента за социална значимост на оралните заболявания върху неговото благополучие (173).

OHIP – 49 е разработен от *Slade* и *Spencer* (1994) като инструмент за оценка и документиране на: социалното влияние измежду групи и индивиди, разбиране на поведението, свързано с оралното здраве (173).

OHIP-14 е съкратен вариант на *OHIP-49* (172). Включва 14 въпроса, които оценяват седем сфери (домейна) на въздействие, всяка оценена на базата на два въпроса.

- Функционално ограничение
- Физическа болка
- Психологичен дискомфорт
- Физическо увреждане
- Психологично увреждане
- Социално увреждане
- Социален недъг

OHIP-14 е разработен от *Gary Slade*, използвайки процедура по контролирана поетапна регресия, като въпросите от *OHIP-49* са намалени до по два въпроса от всяка сфера. Използва се 5 точкова скала (0- никога; 1- рядко; 2- от време на време; 3- сравнително често; 4 – много често). Периодът от значение при оценка се отнася за изминалата година (172).

QLQ-OH 17 е инструмент за оценка на оралните и дентални проблеми, които могат да имат отношение към КЖ на пациенти с онкологични болести. Предназначен е за използване заедно с *QLQ – C30*. Инструментът има отношение към проблеми, които могат да са свързани с острите и хронични ефекти от противотуморно лечение (91).

WHOQOL- 100 е разработен едновременно сред 15 международни центъра и включва 24 аспекта на КЖ, групирани в 4 сфери (домейна) - физически, психологичен, социален, заобикаляща среда (143). Инструментът *WHOQOL-BREF* е съкратен вариант на *WHOQOL-100* и е изработен за транскултурална оценка на КЖ. Преведен е на над 40 езика. По време на изработването му е взето в предвид, че КЖ е многомерна концепция. *WHOQOL-BREF* съдържа 26 въпроса и включва четири сфери (домейна) – физическо здраве (7 въпроса), психологично здраве (6 въпроса), социални взаимоотношения (3 въпроса), заобикаляща среда (8 въпроса) (185).

EORTC QLQ-H&N37 – Инструментът се състои от седем многокомпоненти скали, които оценяват: болка в устата, проблеми с преглъщане, чувствителност, говор, хранене

в социална среда, социален контакт и една еднокомпонентна скала, оценяваща проблеми със зъбите, отварянето на устата, сухота в устата, вискозна слюнка, кашляне, болестно чувство, употреба на болкоуспокояващи и други (170). Инструментът е преведен на 53 езика и се използва за оценка на КЖ на пациенти с карциноми на глава и шия. Недостатък на инструмента се отчита отегчението и неудобството на пациента да отговори на въпросите, касаещи сексуалната функция.

QLQ-ELD14 – Инструментът е разработен като допълнение на *QLQ-C30*, за да оцени специфичните аспекти в КЖ при възрастни пациенти с карцином. Самостоятелното използване на *QLQ-C30* води до съществена разлика в отговорите, свързани с възрастта (90,126,164), дължаща се на различния профил на *HRQOL* (193). Оценката на КЖ трябва да се фокусира не само върху психическото, физическото здраве и функциониране.(29) Доказано е, че КЖСЗ при възрастните популации не е свързано със специфично медицинско състояние (188)

EAT-10 е инструмент за измерване на симптомите при дисфагия. Нарушенията на преглъщането имат дълбоки социални, емоционални и социално-икономически последици (31,58). Хората с дисфагия са по-склонни към тревожни и депресивни състояния (62). Нужда от инструмент за бързо прилагане и лесно оценяване на дисфагия, който може да се прилага при всяко посещение на пациент, за да се оцени тежестта на симптомите, КЖ и ефикасността на лечение води до разработката на *EAT-10* (22).

EQ-5D и *EQ-VAS* - *EQ-5D* е съкратен инструмент за самооценка, отчитащ относителното значение на различни видове здравословни проблеми. Инструментът оценява КЖ в пет домейна: мобилност, обичайни дейности, грижа за себе си, болка & дискомфорт и тревожност & депресия (51). Нивата на оплаквания са 5 - нямам проблеми, имам леки проблеми, имам умерени проблеми, имам сериозни проблеми, не мога. Инструментът се използва в комбинация с визуално-аналогова скала *EQ-VAS*, чрез която пациентите оценяват цялостното си здраве от 0 до 100 в деня на интервюто (88). *VAS* започва да се прилага широко след публикуване работата на *Aitken et al.* (7), в която се използва скалата за измерване на чувства. Според него „думите може да не успеят да опишат точността на субективното преживяване“. Предимствата на метода са неговата опростеност, лесно изпълнение и оценка, удобен за честа и многократна употреба (65). Изследвания показват високи нива на достоверност при оценка на КЖ (26).

2.11.2 Влияние на антирезорбтивната терапия върху КЖ

Високата честота, хронично прогресиращият характер на медикаментозната остеонекроза, вариациите в субективните оплаквания на пациентите води до необходимостта от обективна оценка на КЖ на тези пациенти. Тази информация може да бъде използвана впоследствие за прецизиране на антирезорбтивния прием или взимане на решение за вида на лечение на медикаментозната остеонекроза.

Антирезорбтивното лечение (АРЛ) повлиява КЖ на пациентите по два начина (128):

1) Позитивно - чрез намаляване на скелетно-свързани събития – фрактури, компресия на прешлени, необходимост от радиотерапия или хирургия, хиперкалциемия
2) Негативно – при развитие на медикаментозна остеонекроза и свързани с нея инфекция, болка, оток, орокутанни и ороантрални фистули, нарушен говор, неприятна миризма и затруднено дентално лечение.

Наличието на информация за КЖ при пациенти с медикаментозна остеонекроза би позволило да се съпоставят позитивите от АРЛ с негативите от нарушаването на КЖ при развитие на остеонекроза.

При обзор и структурен анализ на литературата от *Murphy* и *Mannion* от 2020 се констатира, че КЖ на пациентите с МАОНЧ не е добре документирано за разлика от пациентите с орален карцином. При анализа са открити 8 статии, в които е изследвано КЖ на 279 пациенти с медикаментозна остеонекроза. Всички изследвания съобщават за намаляване в КЖ във връзка с общото физическо, ментално и орално здраве. Инструментите, използвани при изследванията, са (*EORTC*) *QLQ-C30* и *QLQ-HN35*, *Oral health impact 14* (*OHIP 14*) и др. Медикаментозната остеонекроза оказва влияние на КЖ и на оралното здраве. Пациентите страдат от лошо здравословно състояние, болка, проблеми с говор и хранене. Направена е връзка с влошаване на КЖ при пациенти с по-висок стадий на остеонекроза, като с най-голяма разлика между стадий I и II. Препоръчва се разработка на въпросник, специфичен за пациенти с медикаментозна остеонекроза. (130)

Поведението при пациенти с медикаментозна остеонекроза е широко дебатирано сред клиницистите и пациентите. В литературата се обсъжда провеждане на консервативна терапия, дебридман, по-широка хирургична интервенция, хипербарна оксигенация. Към момента няма убедителни данни, които да препоръчат провеждане на

хирургична интервенция пред консервативна медикаментозна терапия в случаите без формиран секвестър. *Oteri et al.* провеждат изследване с цел да установят промените в КЖ при пациенти след медикаментозно лечение с или без хирургично лечение. Установено е, че КЖ се подобрява по-значително при пациенти, провели хирургично лечение. При изследването е проведена хирургична интервенция на пациенти, повлияли се добре от медикаментозното лечение. От тези пациенти, след хирургичната интервенция е констатирана 100% успеваемост при пациентите с АРЛ по повод остеопороза и 18% успеваемост при тези с онкологични болести.(136)

Въпросът за лечение на пациенти с медикаментозна остеонекроза и КЖ набира все по-широка популярност сред клиницистите. Създаден е инструмент, който е насочен за оценка на КЖ при пациенти с медикаментозна остеонекроза *MRONJ-QoL* (60).

2.12 Интердисциплинарен подход при лечение на медикаментозно асоциирана остеонекроза на челюстта

Съвместната работа на онколози, ЛДМ и специалисти по орална хирургия (ОХ), лицево-челюстна хирургия (ЛЧХ) трябва да е налице по всяко едно време от лечебния процес. Задача на онколозите е да вземат решение за продължаване или прекратяване на АРЛ; да препоръча преглед при ЛДМ; да предостави на ЛДМ информация за провежданото АРЛ.

Задача на ЛДМ е да оцени локалния статус и да стадира заболяването като определи рисковите фактори и определи система за лечение и проследяване.

- Преди АРЛ: да се извърши екстракция на нерационални зъби, да извърши профилактични дентални и пародонтални процедури. Да информира пациента за възможните нежелани последици от АРЛ и да инструктира за провеждане на стриктна орална хигиена. Да посъветва за управление на рисковите фактори.

- По-време на АРЛ: да препоръча контролни прегледи през 6 месеца: да извърши преглед и оценка на меките и твърди тъкани. Да повиши информираността на пациента за необходимостта от стриктна орална хигиена. Да извършва контрол на рисковите фактори.

Специалист по ОХ/ЛЧХ: да консултира пациенти с данни за развитие на МАОНЧ; да управлява процеса по лечение на МАОНЧ и да проследява на 2 месеца. Да работи в колаборация с онколога и да го информира за плана на лечение (87).

2.13 Информираност на лекарите по дентална медицина

Наличните научни доказателства към момента, събрани от лекари и ЛДМ в различни части на света, показват, че повечето от тези професионалисти имат недостатъчни познания за МАОНЧ като нежелан ефект от тези лекарства (11,110,178). Практически всички дентални специалисти в Мексико (99.7%) имат недостатъчни познания за адекватната диагностика и управление на пациенти, приемащи бифосфонати и нуждаещи се от дентална грижа (187). ЛДМ имат обща липса на разбиране относно терапевтичните приложения на антиангиогенните и АРМ (9). ЛДМ и лекарите трябва да притежават достатъчни знания за разпознаване на потенциалните усложнения и подходящото лечение на пациенти, които са изложени на риск от МАОНЧ (110), защото те имат значителна роля в предотвратяването на МАОНЧ, като предлагат превантивни грижи и поставят превантивното лечение като приоритет преди започване на антирезорбтивна терапия (10,77,155). Неправилно лечение, грешно диагностициране и отказ да се лекуват пациенти на АРЛ подкрепят необходимостта от изследване на знанията и осведомеността относно МАОНЧ (10). По-доброто ниво на познания сред здравните професионалисти относно бифосфонатите може да допринесе за по-ниска честота и по-ефективно разрешаване на случаите на МАОНЧ (160).

2.14 Информираност на студентите по дентална медицина

В изследване в университета *Sapienza* в Италия 98,1% от студентите по дентална медицина в четвърти курс и 100% студенти шести курс заявяват, че имат познания за бифосфонатите и възможния риск от МАОНЧ; само 26.9% от студентите четвърти курс и 34.8% от студентите шести курс знаят правилната дефиниция на МАОНЧ. Освен това, половината от участниците не разпознават нито едно активно вещество или търговско наименование на бифосфонатите (152). Въпреки съществуването на насоки, и студентите, и практикуващи ЛДМ имат неточни представи за това как да извършват инвазивно дентално лечение (екстракция на зъби) при пациенти, приемащи бифосфонати (116). Най-разпознаваемите бифосфонати са *alendronic acid* (Fosamax®:

67.5%) и *zoledronic acid* (Zometa®: 51.8%). Малък процент от студентите (43.4%) признават съществуването на други лекарства, които също могат да причинят остеонекроза на челюст (61). Въпреки че повечето от студенти знаят, че е важно да питат пациентите за употребата на антирезорбтивни и антиангиогенни медикаменти, те не могат да идентифицират основните заболявания, които се лекуват с АРЛ, с изключение на костните метастази (12).

Нерешени проблеми свързани със заболяването МАОНЧ

В резултат на проведения системен обзор и анализ на наличната доказателствена литература се идентифицират нерешени проблеми, които биха могли да бъдат формулирани така:

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.

III. 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

IV. 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.

4.1 Материал за изследване и единици на наблюдение

4.1.1 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%

4.1.2 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.

4.2 Методики

4.2.1 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

4.2.2 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.

4.2.2.1 Анамнеза

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

4.2.2.2 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* (157) 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.

4.2.3 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).

4.2.4 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.

4.2.5 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.

4.2.6 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.

V. РЕЗУЛТАТИ

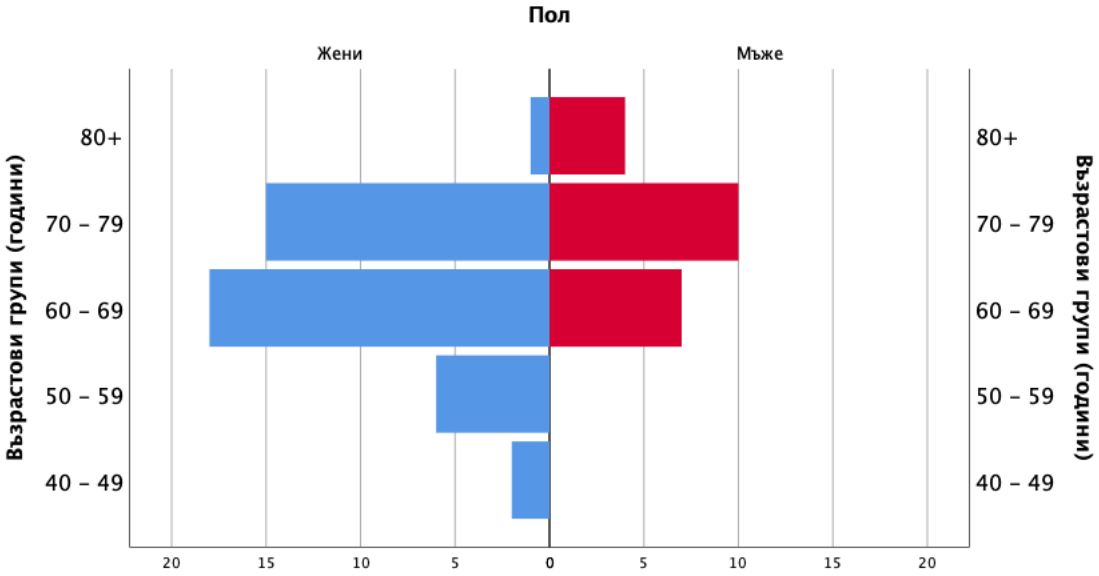
5.1 РЕЗУЛТАТИ ПЪРВА ЗАДАЧА

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.

5.1.1 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.

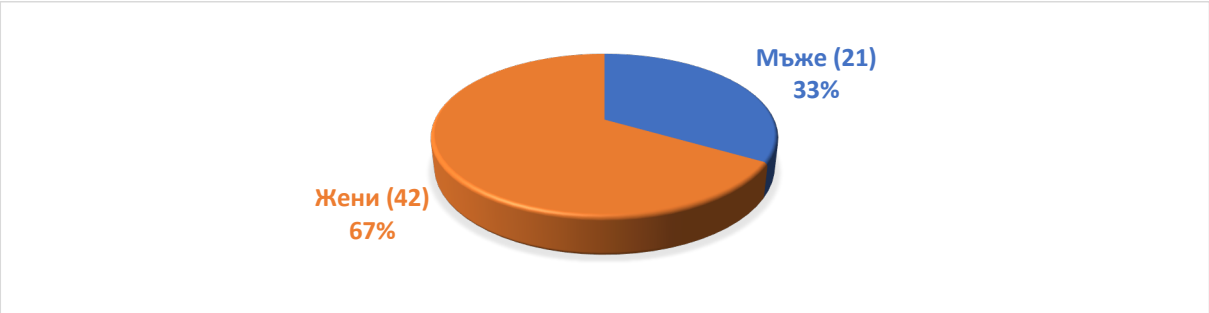
При жените с най-голяма численост от 18 пациентки е възрастовата група 60-69 години, следвани от група 70-79 с 15 пациентки. Най-малки са групите на възраст между 50-59 години с 6 пациентки и групата 80+ съответно с по 1 пациентка.



Фигура 1: Разпределение по пол и възрастови групи

5.1.2 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

5.1.3 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	

5.1.4 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	

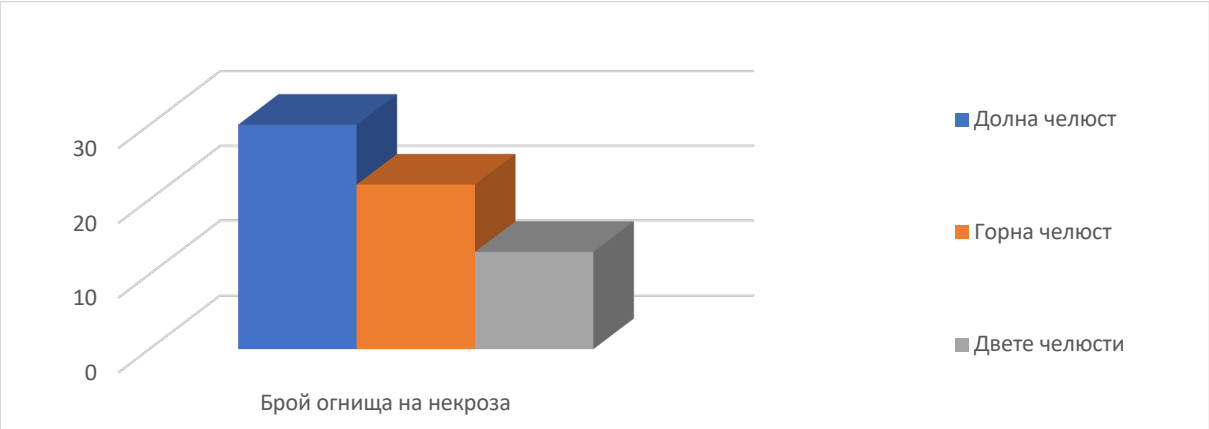
5.1.5 Разпределение според локализация на некроза брой огнища

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	

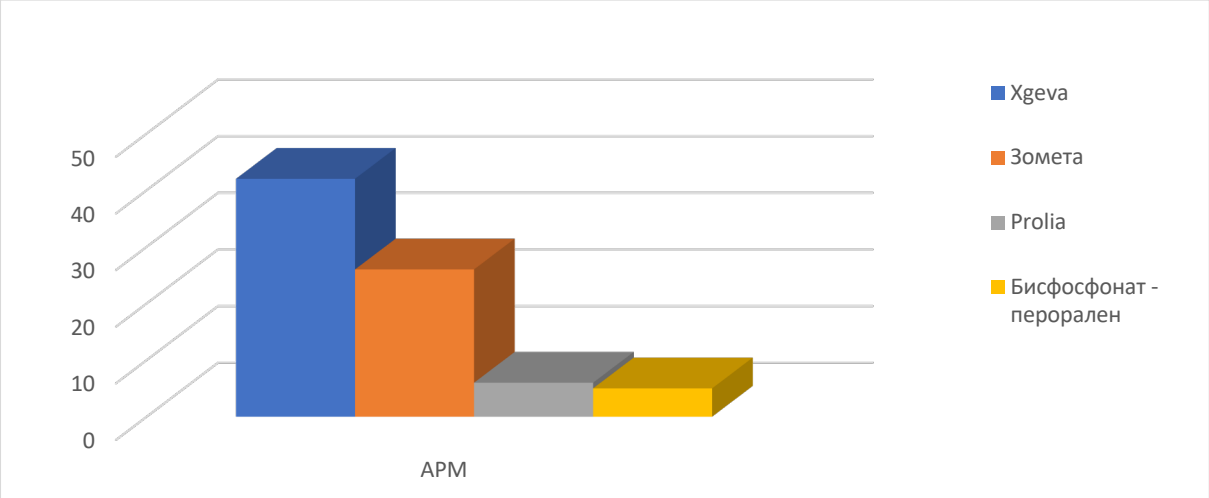
При анализ според брой огнища на остеонекроза се установява, че той е най-голям в долната челюст – 30 (46,2%). В горната челюст са 22 (33,8%) и 13 на брой (20%) в комбинация на горна и долна челюст. (*фиг. 3*)



Фигура 3. Разпределение на брой огнища на остеонекроза по локализация

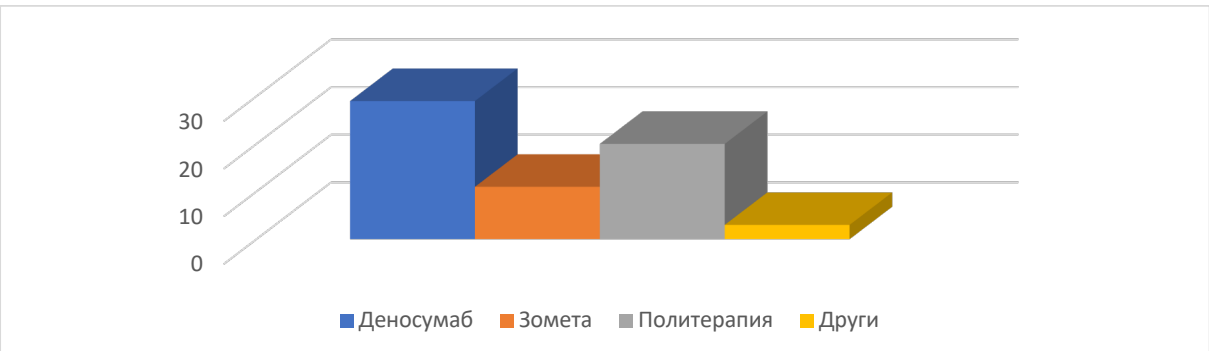
5.1.6 Разпределение според вид и брой приложения на АРМ

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

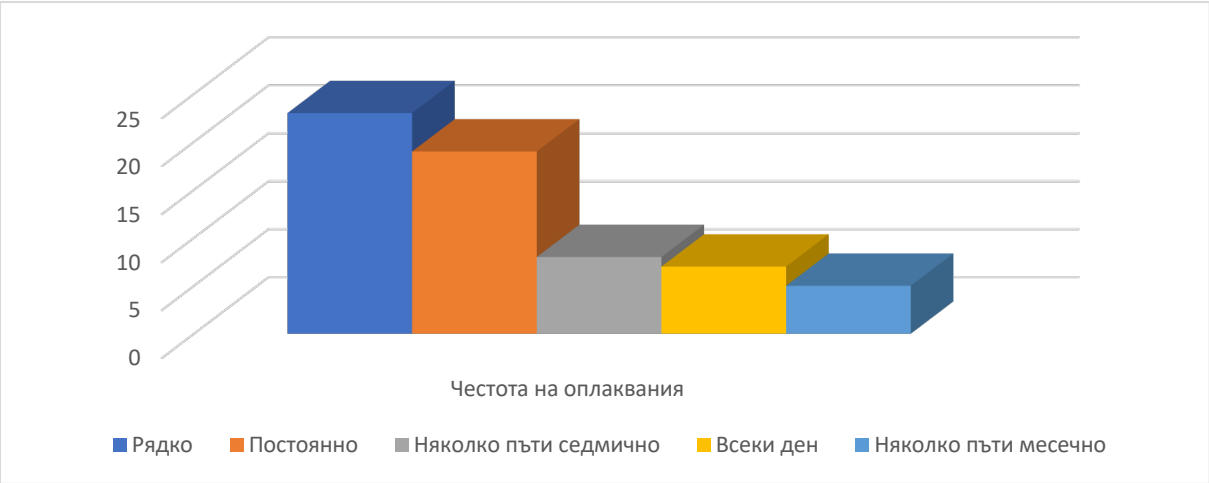
Анализът на честотно разпределение на използваните АРМ и комбинациите между тях при изследваните пациенти с остеонекроза показва, че самостоятелно с най-висок процент (46%) е прилаган медикаментът *Xgeva*, следван от *zoledronic acid* с 17,5%. Пациентите, които са провеждали последователно терапия с *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

5.1.7 Разпределение според честота на оплаквания

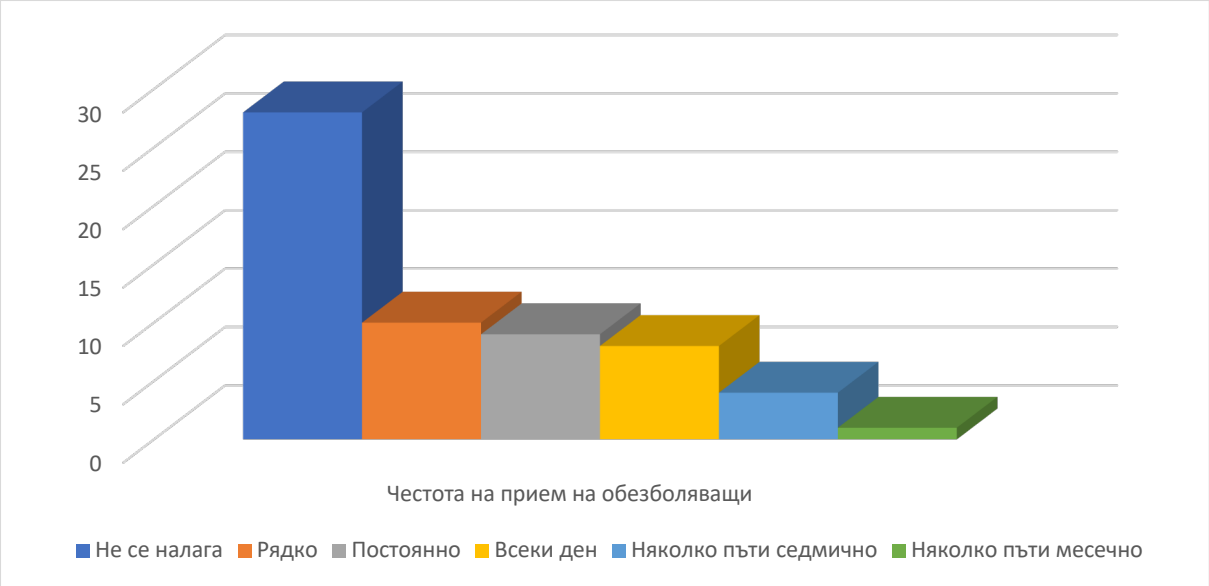
Анализът на честотата на оплаквания установява, че при 36,5% от пациентите оплакванията са редки, следвани от групата, която изпитва болка постоянно 30,2%. (*Фигура 5*). Малък е относителният дял на пациентите, които изпитват болка няколко пъти седмично 12,7% или няколко пъти месечно 7,9%.



Фигура 6. Разпределение според честота на оплаквания

5.1.8 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 (*табл. 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	

5.2 РЕЗУЛТАТИ ВТОРА ЗАДАЧА

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)

5.2.1 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 (*Табл. 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	

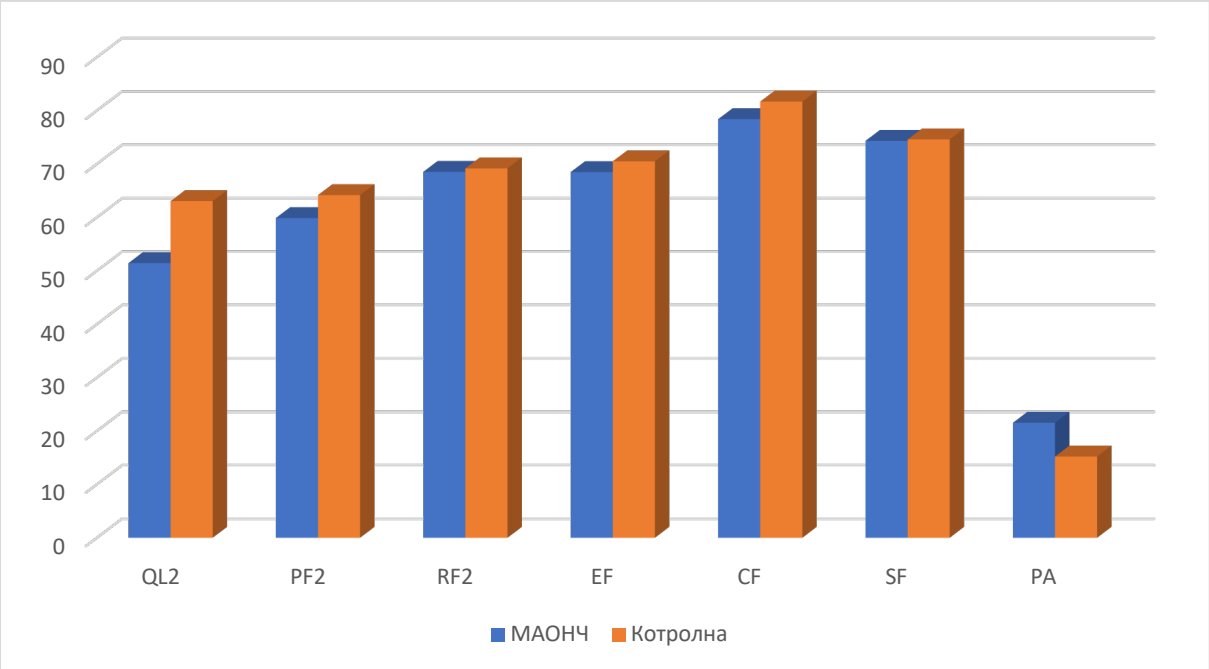
5.2.2 Разпределение на пациентите според инструменти за оценка на КЖ *EORTC-QLQ C30*

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. (фиг. 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.

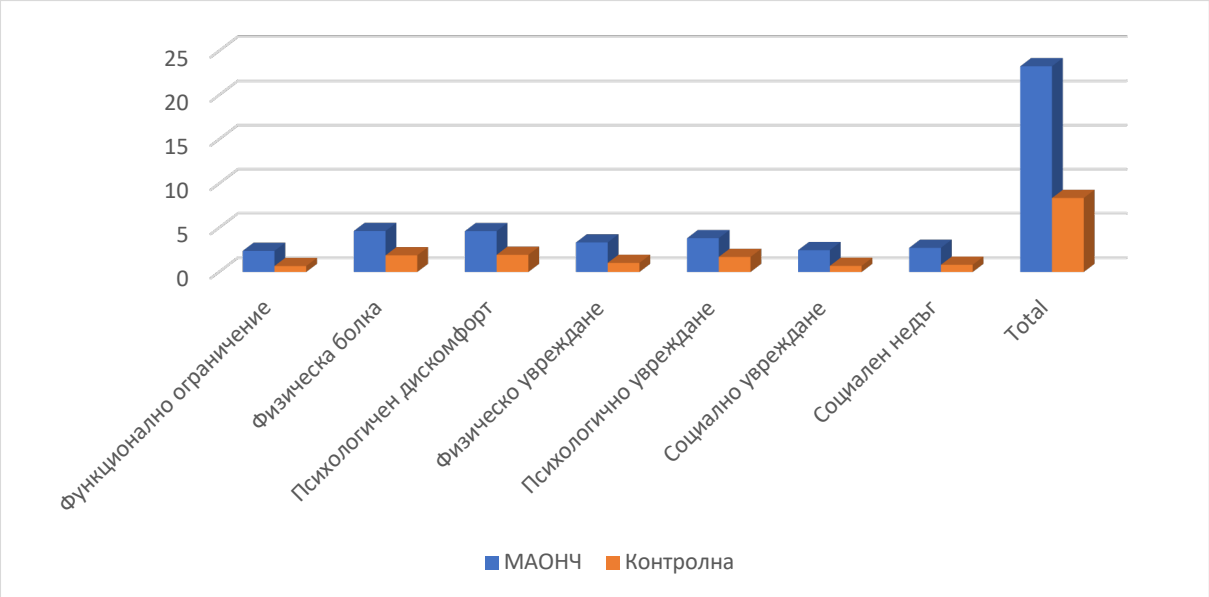


Фигура 8. Разпределение на стойностите от оценка на КЖ посредством EORTC QLQ – C30

5.2.3 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.

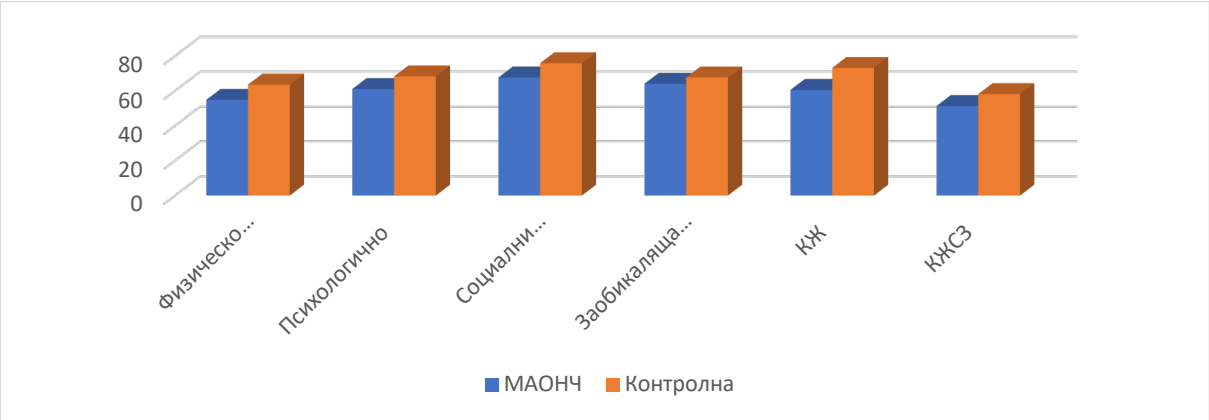
В домейна, отговарящ за *функционалното ограничение*, $\overline{x}$ = 2.389 за групата на пациентите с МАОНЧ и $\overline{x}$ = 0,676, а за контролната група $\overline{x}$ = 0,676. Най-високи стойности се установяват в групата на пациентите с МАОНЧ за домейн *физическа болка* $\overline{x}$ = 4.639, *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

5.2.4 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.

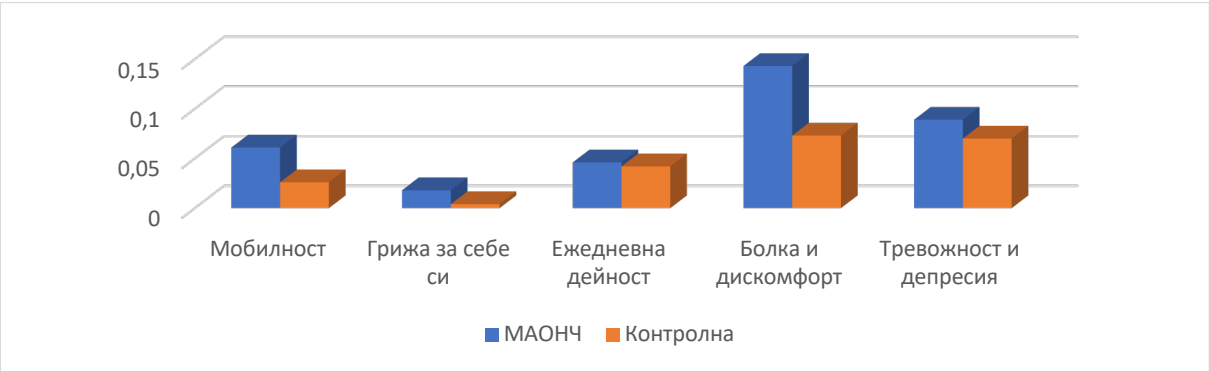


Фигура 10. Разпределение на стойностите посредством инструмента за оценка на КЖ WHOQOL BREF

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

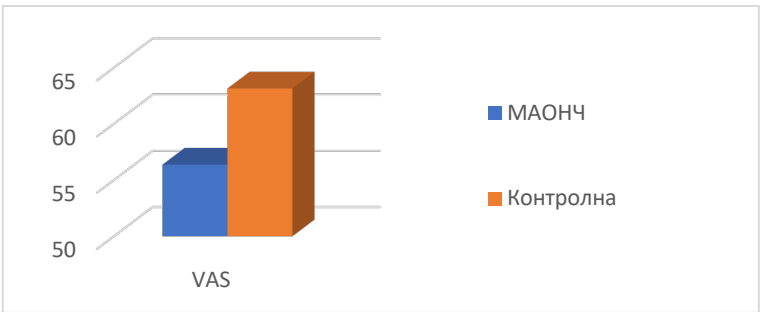
Направена е оценка на КЖ посредством инструмента *EQ-5D-5L*. Установи се статистически значима разлика в домейните, свързани с *мобилност*, *грижа за себе си*, *болка* и *дискомфорт*. При оценка на *мобилност* при изследваните пациенти $\overline{X}$ = 0.061

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.



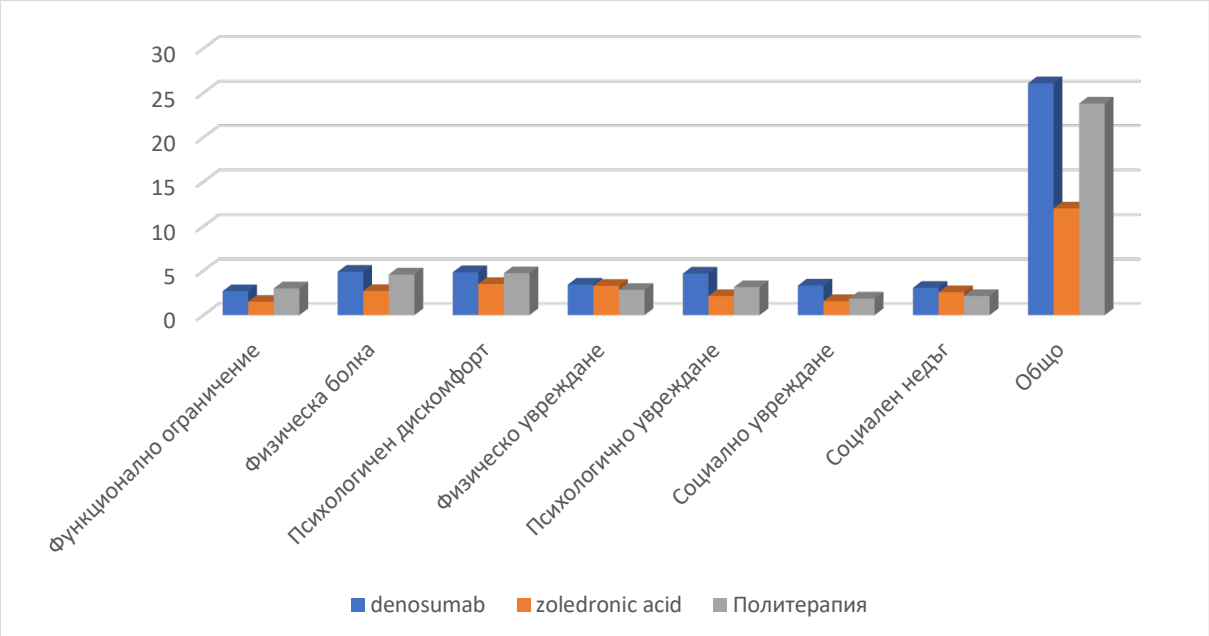
Фигура 12. Разпределение на стойностите посредством ВАС

5.3 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.

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

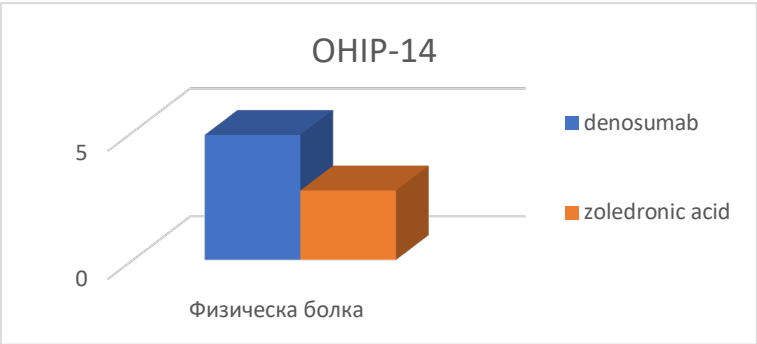
От проведен *Anova* анализ на данните се установява, че няма статистическа разлика в нито един домейните на инструмента *OHIP-14* при съпоставка на пациентите, получавали лечение с *denosumab* спрямо тези на политерапия и при съпоставка на пациентите, лекувани със *zoledronic* acid и тези - на политерапия (*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*.



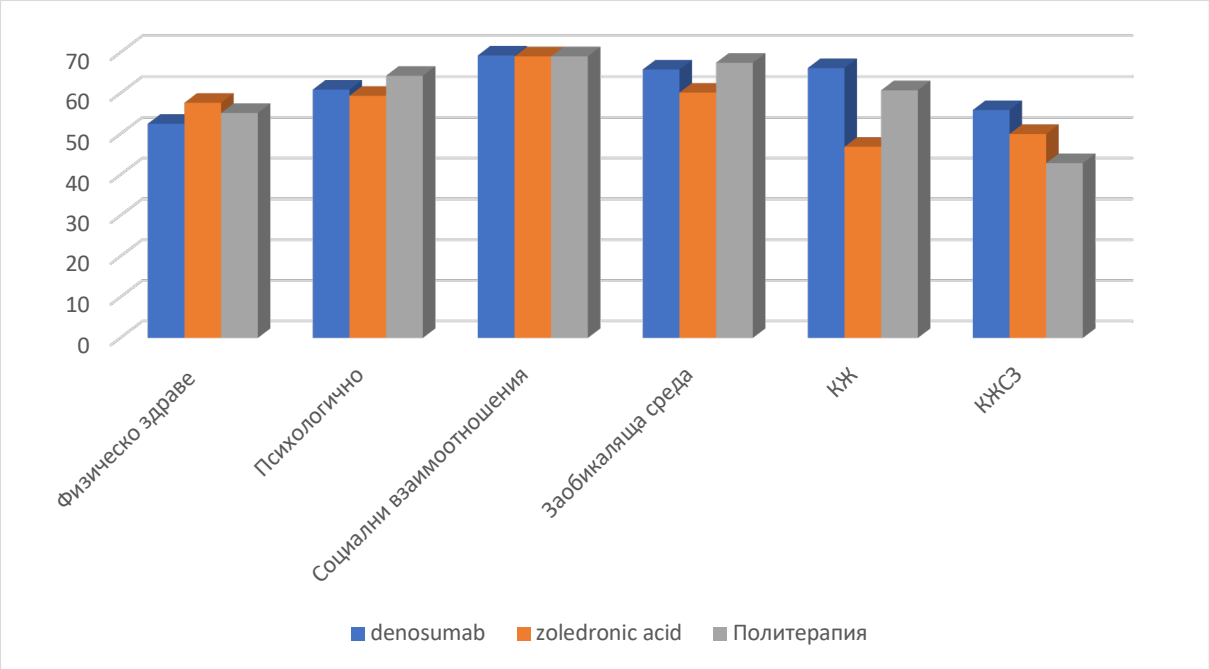
Фигура 13. Сравнение на КЖ посредством инструмента OHIP-14 при пациенти, третирани с denosumab, zoledronic acid и тези на политерапия

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.

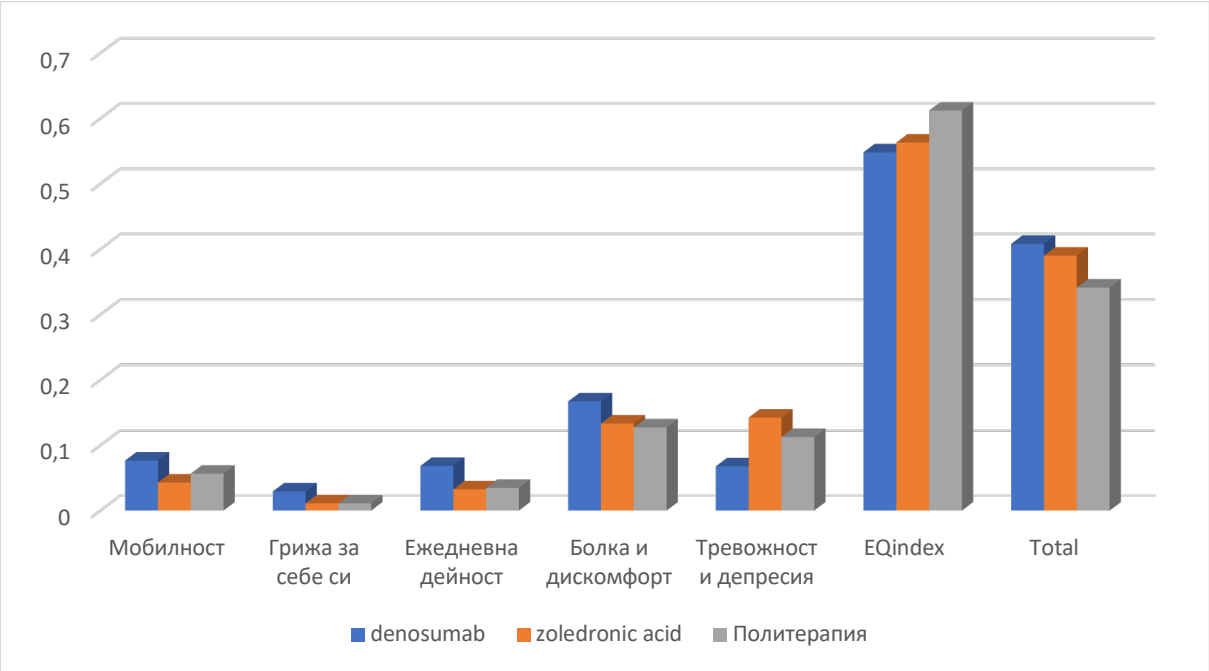


Фигура 15. Сравнение на КЖ посредством инструмента WHOQOL-BREF при пациентите, третирани с denosumab, zoledronic acid и тези на политерапия

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.

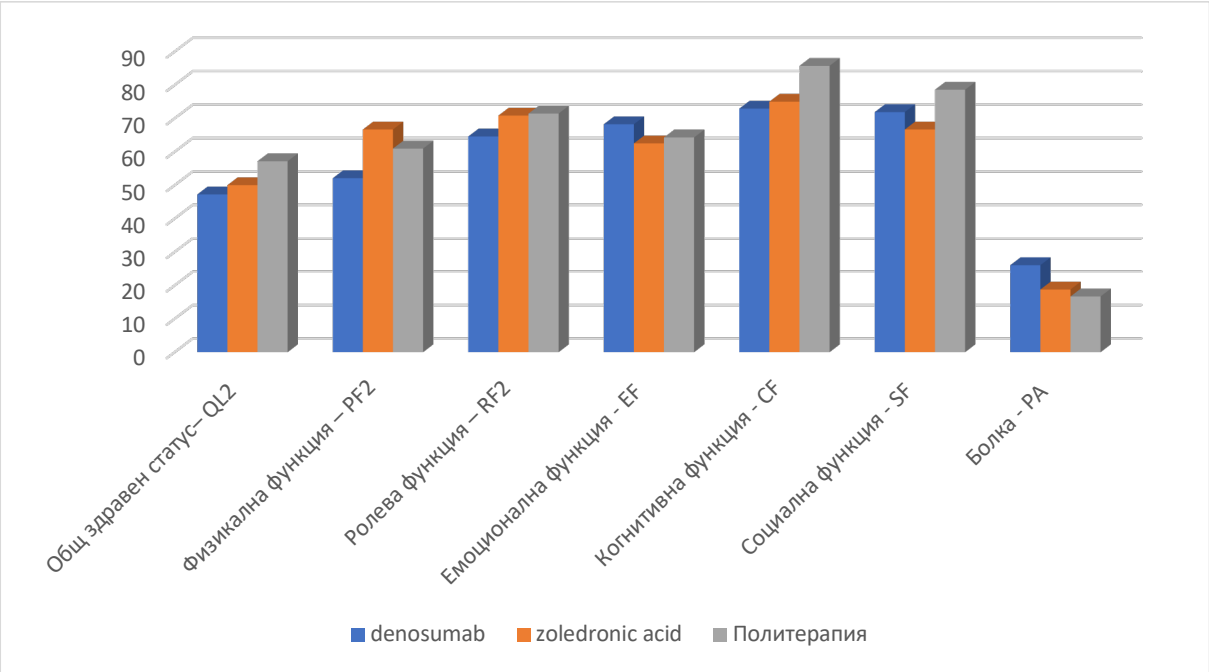


Фигура 16. Сравнение на КЖ посредством инструмента EQ-5D-5L при пациентите, третирани с denosumab, zoledronic acid и тези на политерапия

Таблица 10: ANOVA анализ между групите, сравняващ КЖ посредством инструмента EQ-5D-5L и ВАС 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
ВАС	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

5.3.2 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			

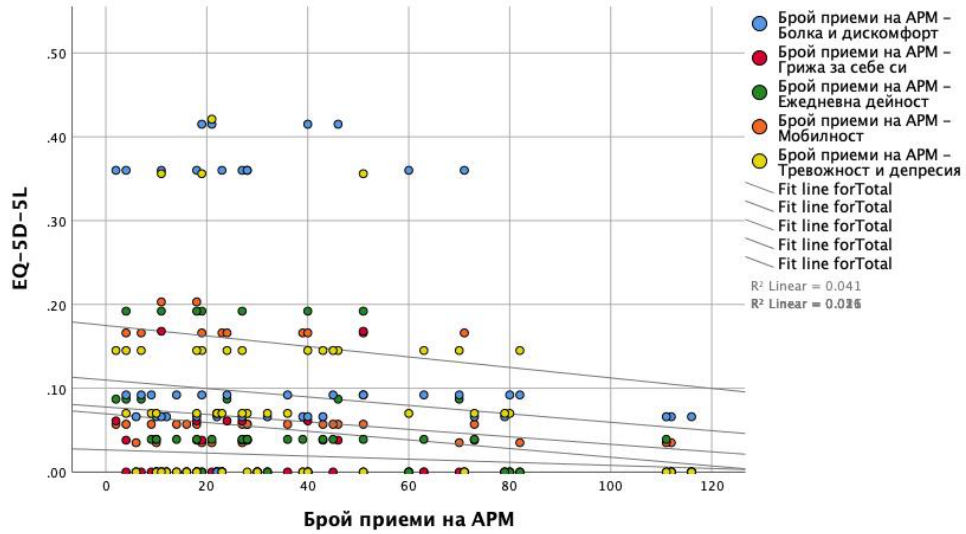
5.3.3 Анализ на зависимостта между броя приеми на АРМ и КЖ

При извършване на корелационен анализ (*табл. 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*).

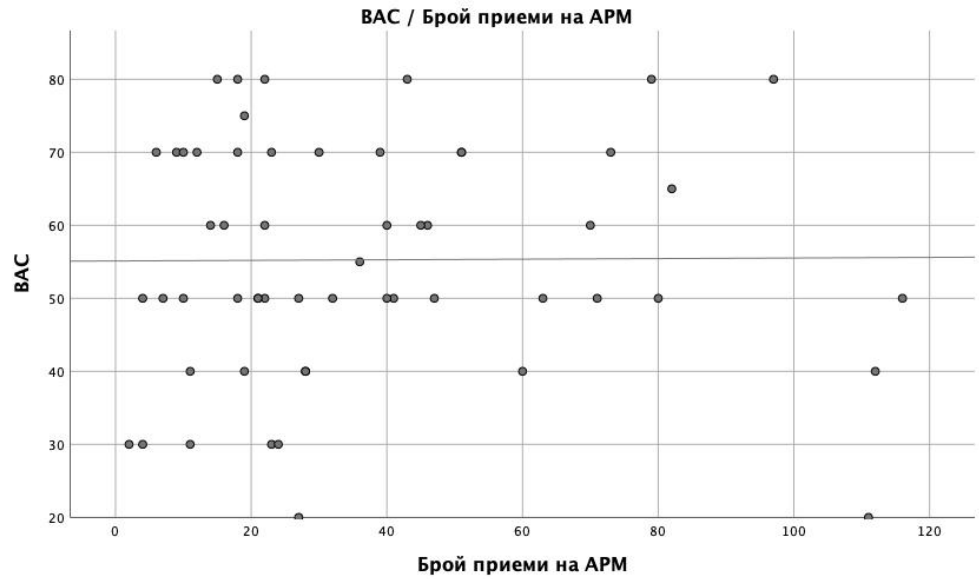
Таблица 13: Корелационен анализ между броя приеми на АРМ и данните от EQ-5D-5L и ВАС

		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



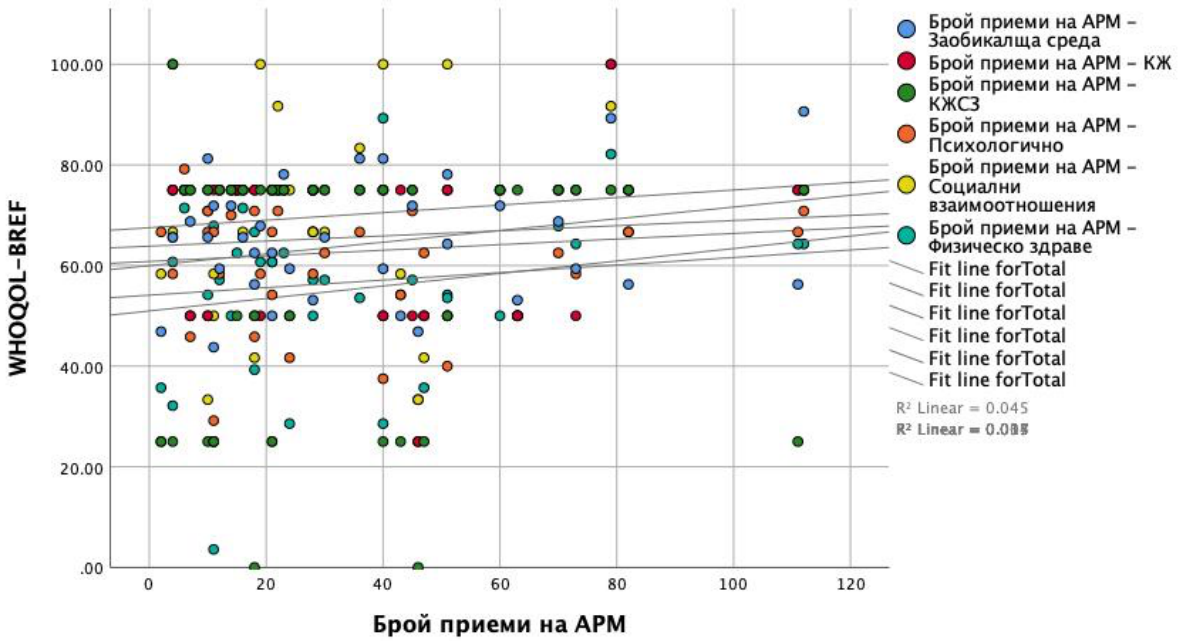
Фигура 19: Съотношение на стойностите на ВАС спрямо брой приеми на АРМ

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	КЖСЗ
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



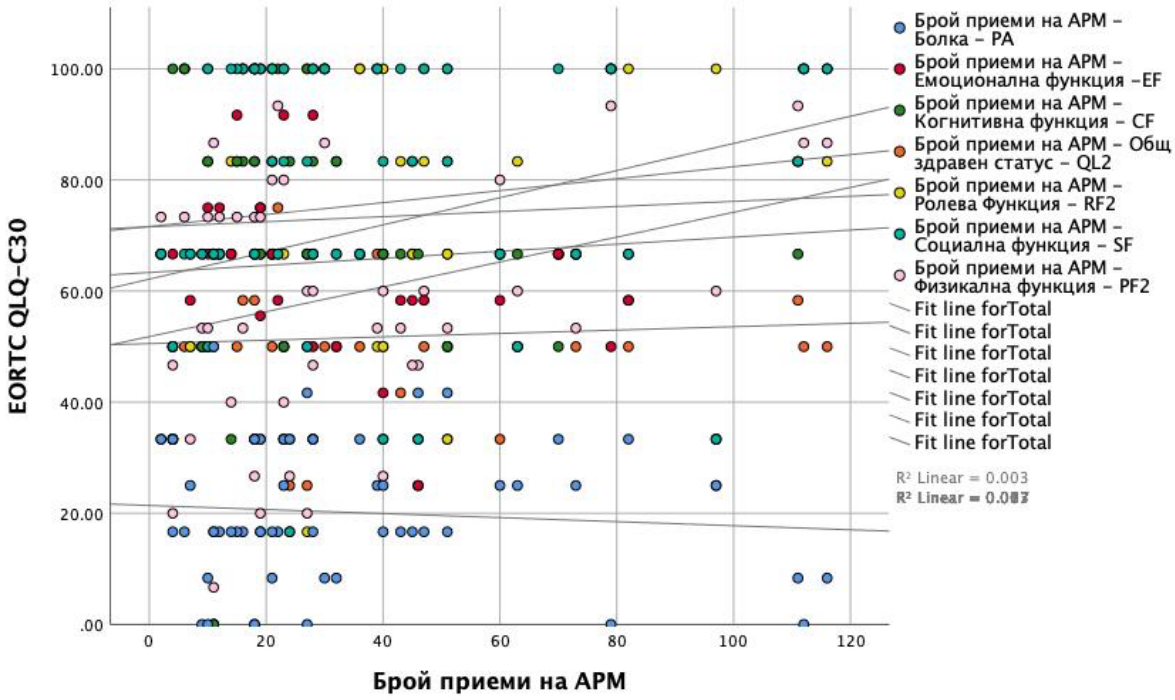
Фигура 20: Съотношение на стойностите на WHOQOL-BREF спрямо броя приеми на АРМ

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



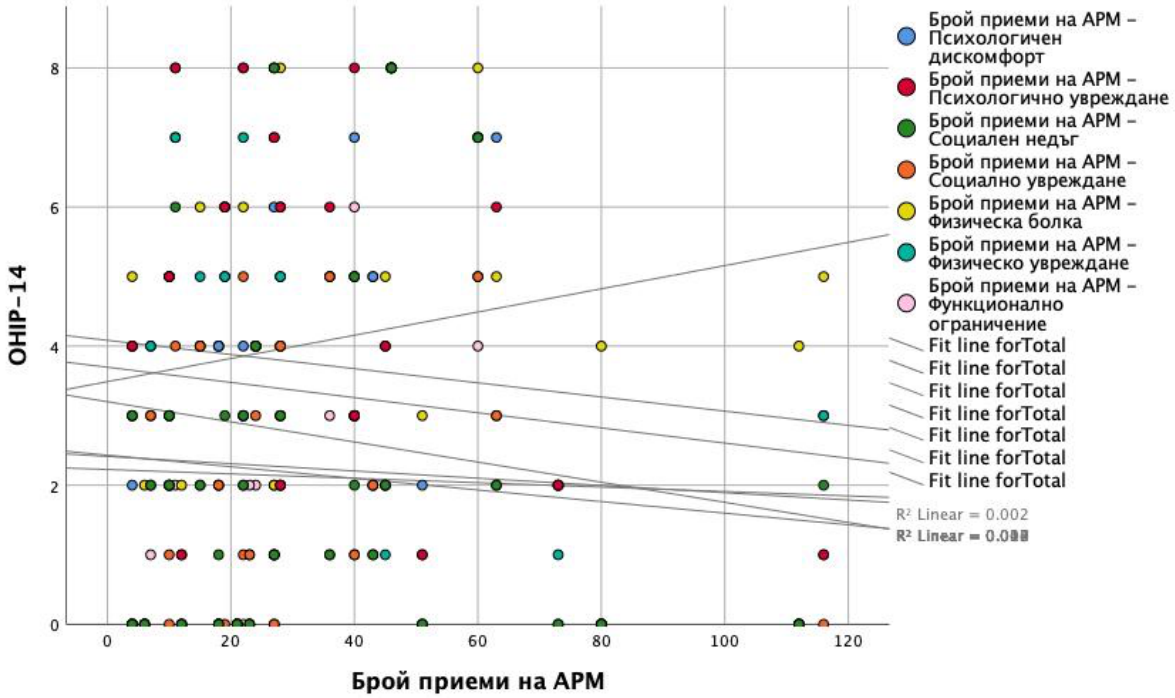
Фигура 21: Съотношение на стойностите на EORTC QLQ – C30 спрямо брой приеми на АРМ

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	

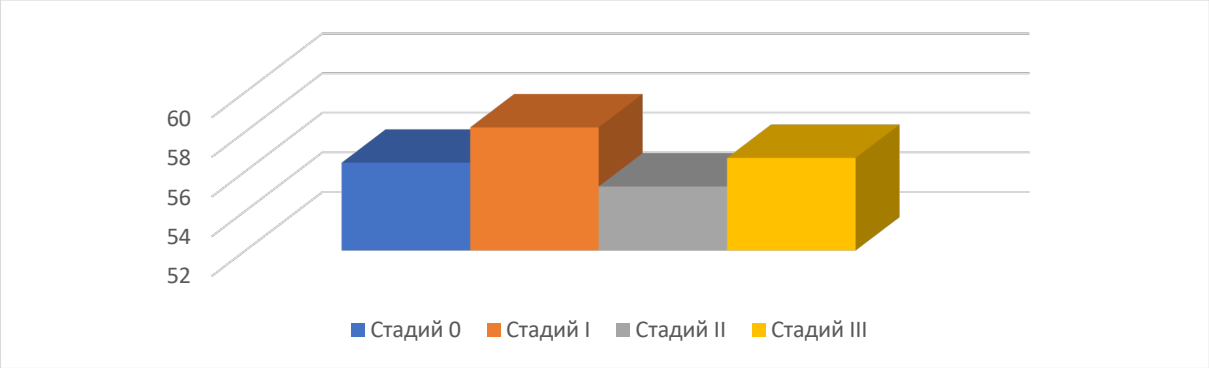
*КК – корелационен коефициент



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

5.3.4 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 (*Таблица 35, Приложение 8*).



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

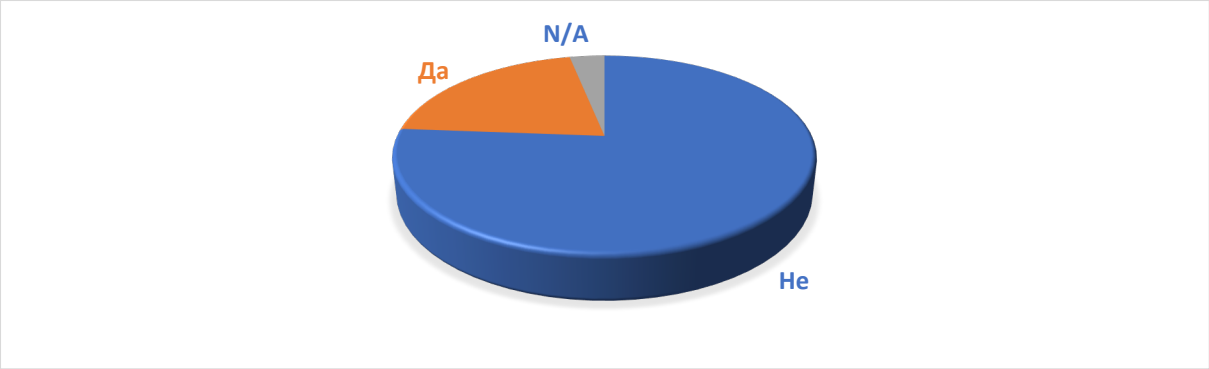
	Сума на квадратите	Степен на свобода	Средно квадратно отклонение	F	p
Между групите	76,892	3	25,631	0,108	0,955
В групите	11339,935	48	236,249		
Тотал	11416,827	51			

5.4 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.

5.4.1 Информираност преди лечение

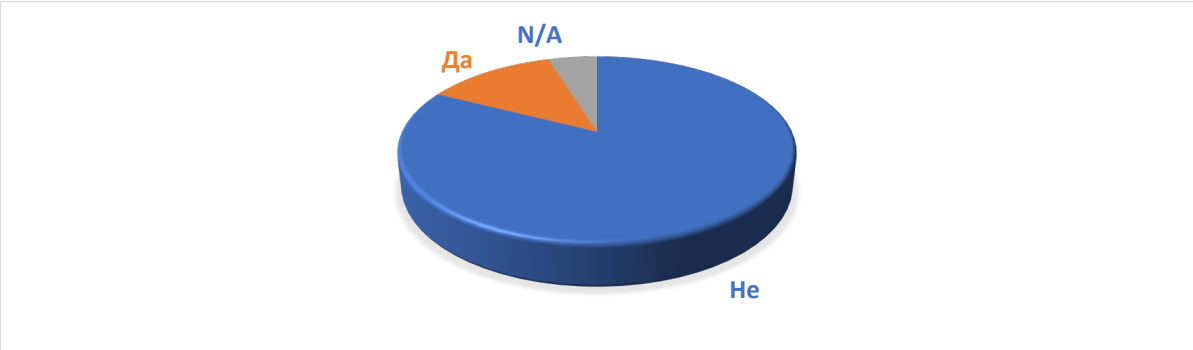
При изследването се установи, че 76,2% от пациентите не са били информирани за риска от развитие на МАОНЧ преди започване на АРЛ, а 20,6% са били запознати с рисковете. (*Фигура 24*)



Фигура 24. Разпределение по информираност преди започване на АРЛ

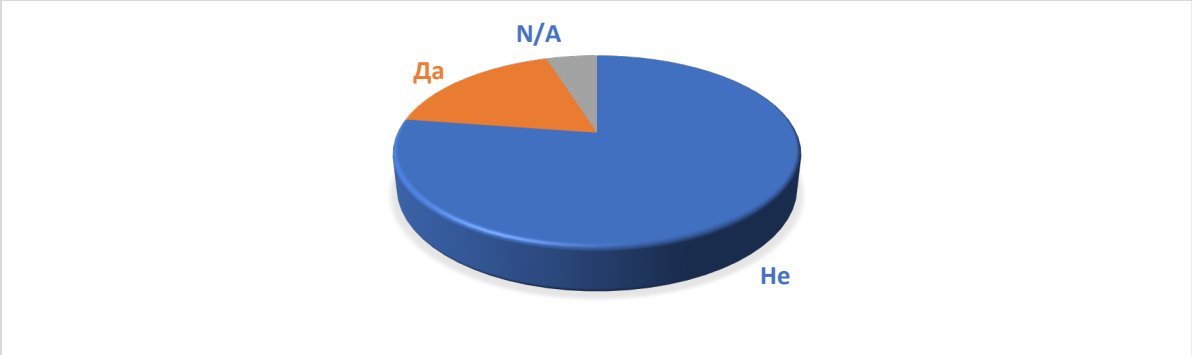
5.4.2 Препоръка за консултация и извършено лечение

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



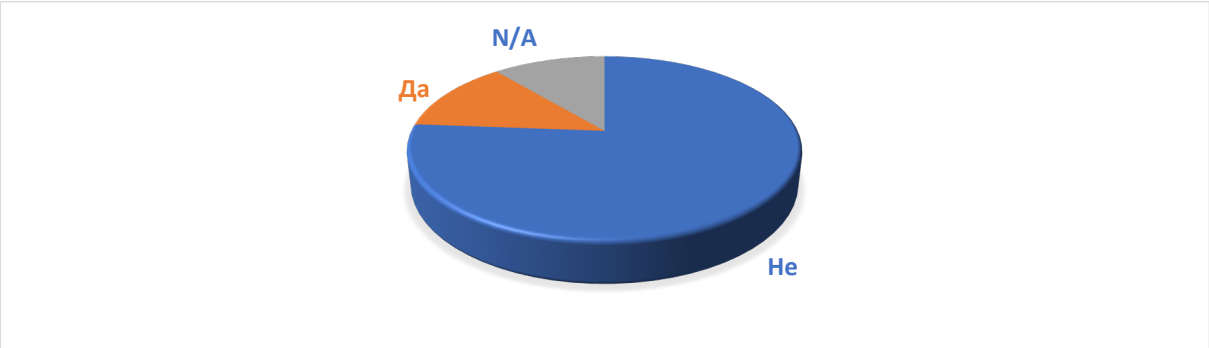
Фигура 25. Разпределение по наличие на препоръка за извършване на консултация с ЛДМ преди започване на АРЛ

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*)



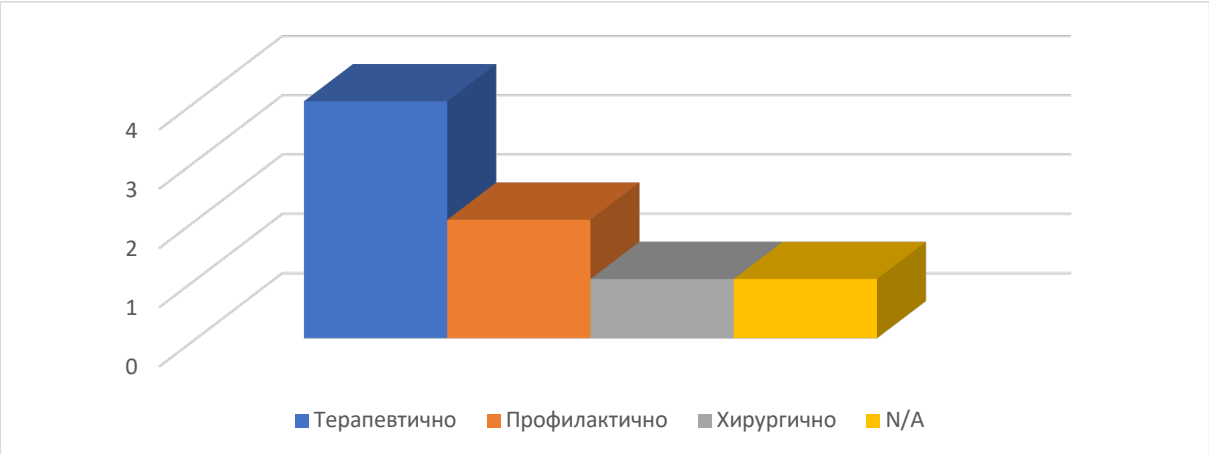
Фигура 26. Разпределение по данни за извършена консултация с ЛДМ преди започване на АРЛ

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

5.4.3 Преценка за най-голям проблем, свързан с АРЛ

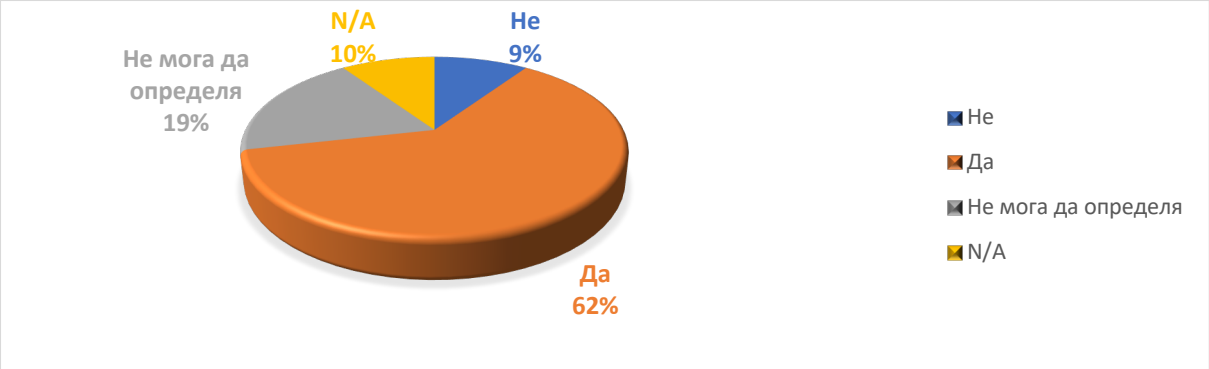
На въпроса *Кой е най-големият им проблем, свързан с АРЛ*, 35,1% от изследваните посочват болката. 10,5% от пациентите с МАОНЧ посочват честите възпаления, а 22,8% съобщават, че нямат проблем свързан с АРЛ (*Таблица 18*).

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	

5.4.4 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.



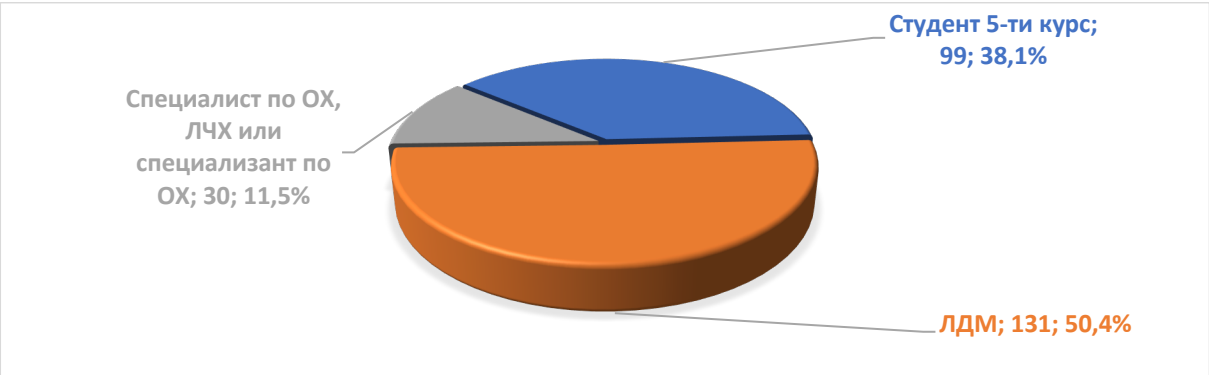
Фигура 29 . Разпределение по субективна оценка за полза от АРЛ

5.4.5 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:

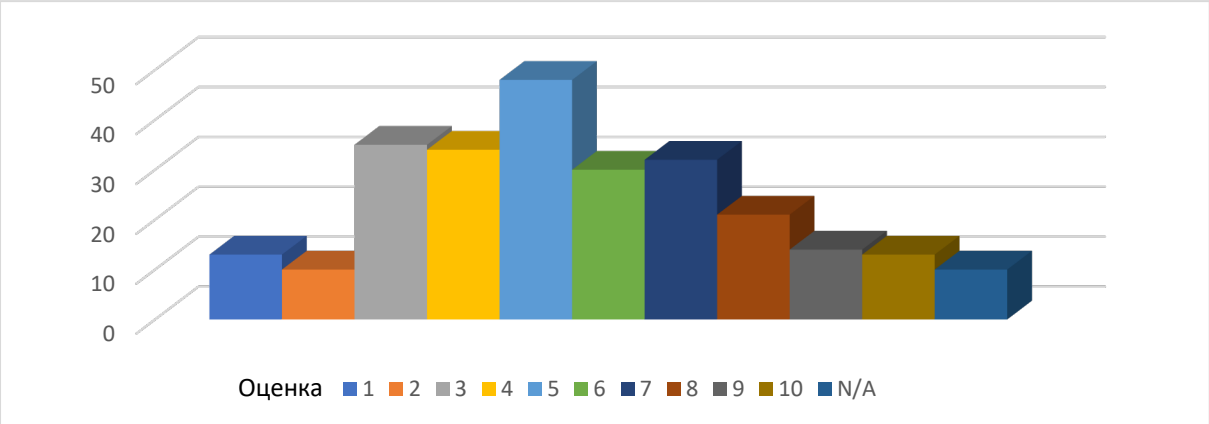
- С най-голям относителен дял (50,4%) са лекарите по дентална медицина, следвани от студенти 5-ти курс с 38,1%;
- Най-малко (11,5%) са специалистите по орална хирургия, лицево-челюстен хирург или специализант по орална хирургия.



Фигура 30: Честотно разпределение на участниците в проучването

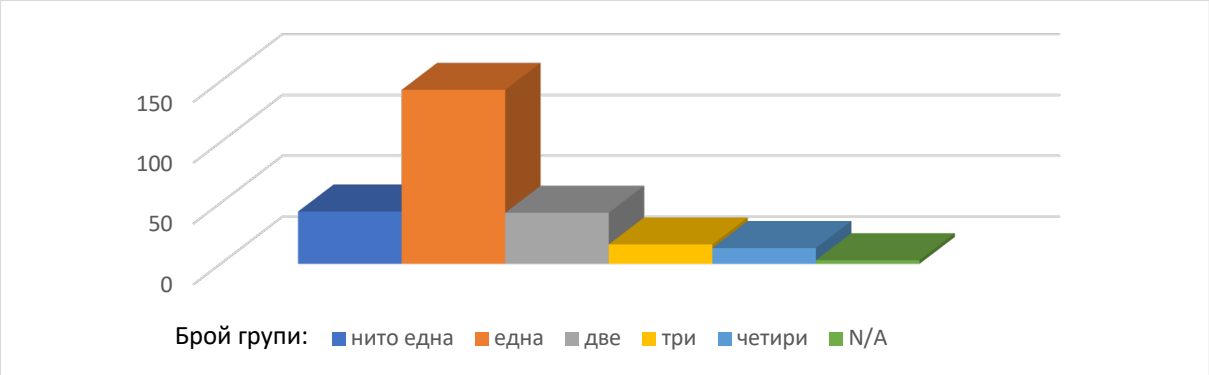
Според получените отговори на участниците в проучването средната информираност относно заболяването медикаментозна остеонекроза е 5,37±2,32 в интервала 1-10 като 1 е най-ниска степен на информираност, а 10 е на-високата. От *Фигура 31* става ясно, че:

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.



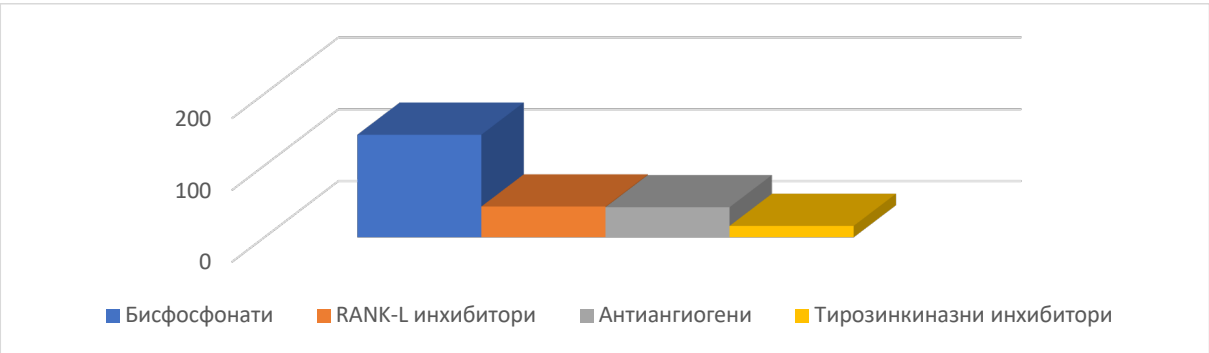
Фигура 31. Разпределение по информираност относно заболяването медикаментозна остеонекроза

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

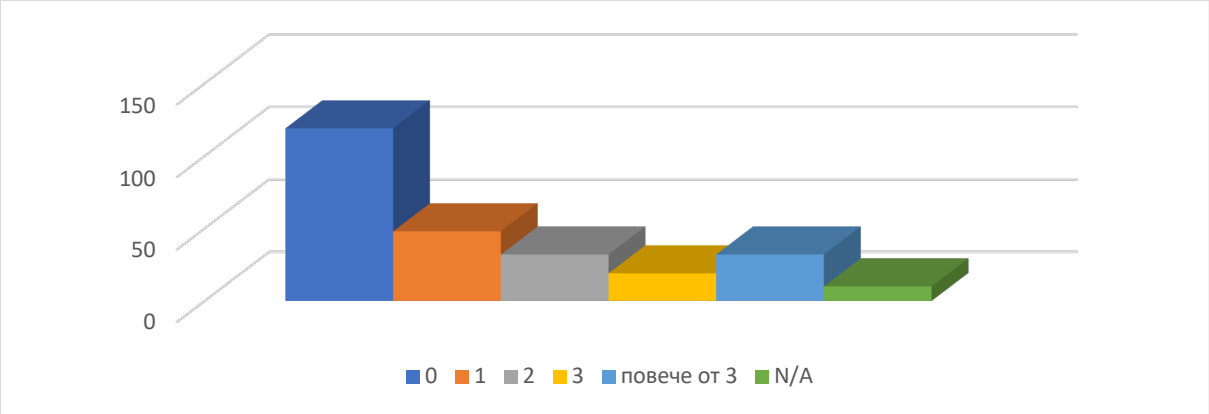
От познаваните групи медикаменти на първо място и най-разпознаваеми от участниците в анкетите са с 80,0% са групата на Бифосфонатите, следвани с голяма разлика от *RANK-L* инхибиторите – 19,2%. Трети са антиангиогенните медикаменти с 17,3% и на последно място са тирозинкиназни инхибитори с 8,5% (*Фигура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

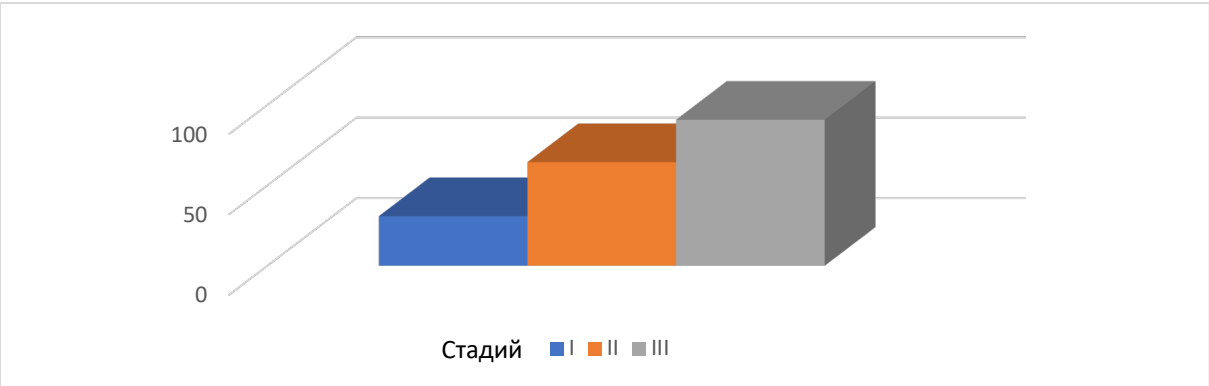


Фигура 34.Разпределение на участниците в проучването по брой търговски наименования, които знаят

5.4.6 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)

5.5 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

5.5.1 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?”

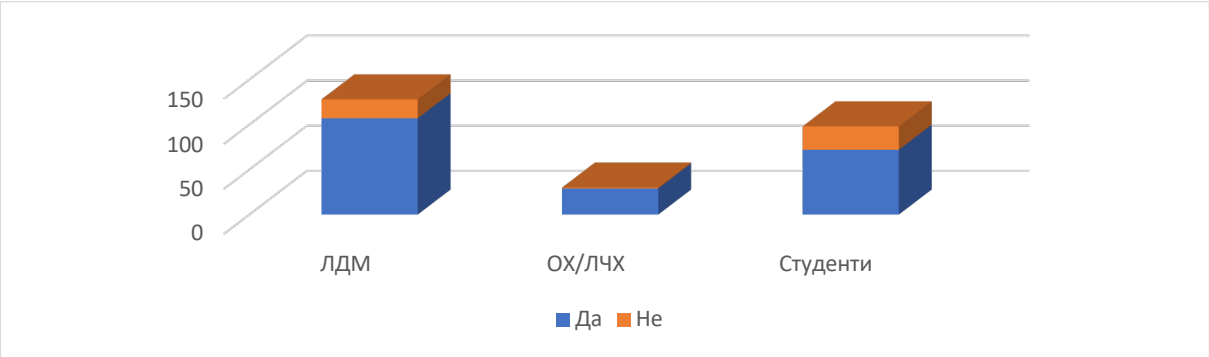
80,0% от всички участници в проучването отговарят положително, 18,5% отрицателно и само четирима (1,5%) не дават отговор (*Фигура 36)*.



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?”.

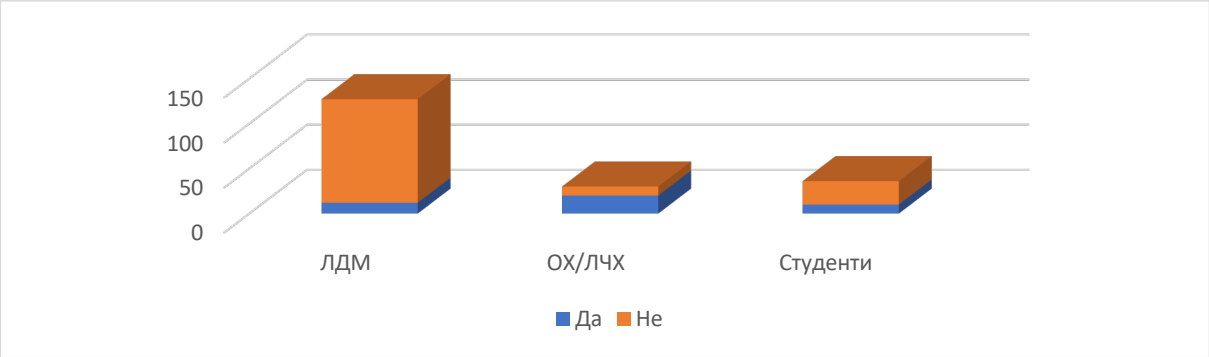
2. Въпрос 2: „Бихте ли екстрахирали зъб на пациент, провеждащ антирезорбтивно лечение?“

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 (фиг. 38).



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

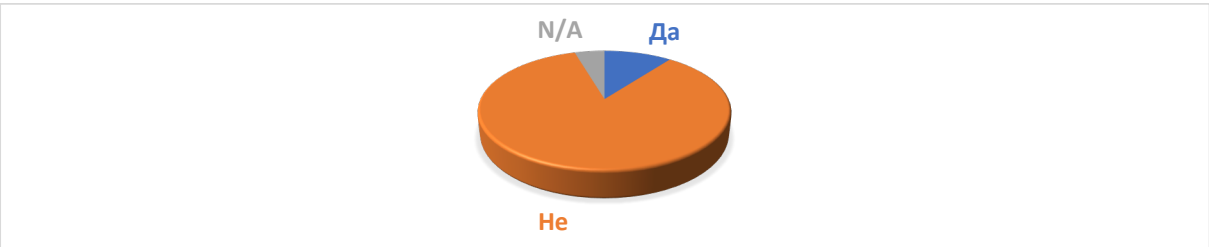
При разпределение вътре в групите прави впечатление, че групата на специалистите е по-склонна да екстрахира зъб при пациент в хода на прием на АРМ (66,7%) спрямо тази на студентите по дентална медицина (*Фигура 39*).



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?“.

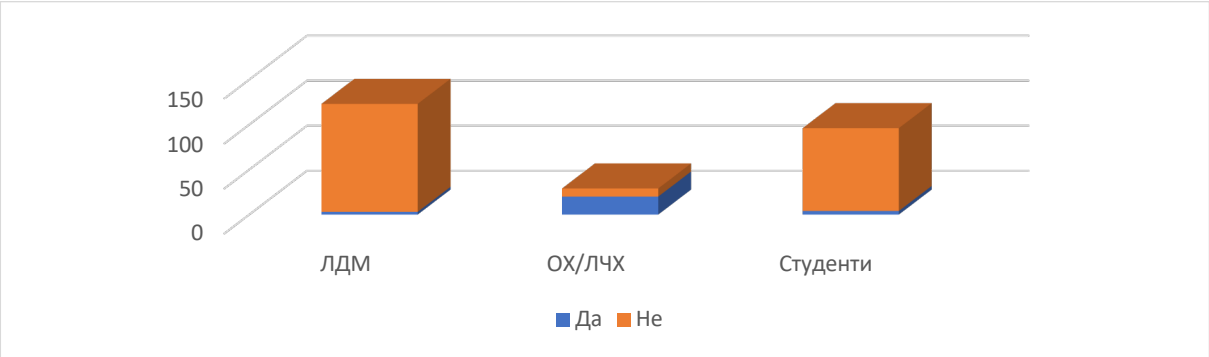
При вече поставена диагноза за развита медикаментозна остеонекроза, допълнително намалява броят на потенциално съгласните да екстрахират зъб анкетирани: 85,0 не биха екстрахирали зъб (Отговор НЕ) и положително са отговорили 10,4% (Отговор ДА). Не отговорилите са отново 12 или 4,6% от участниците в проучването.



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?“

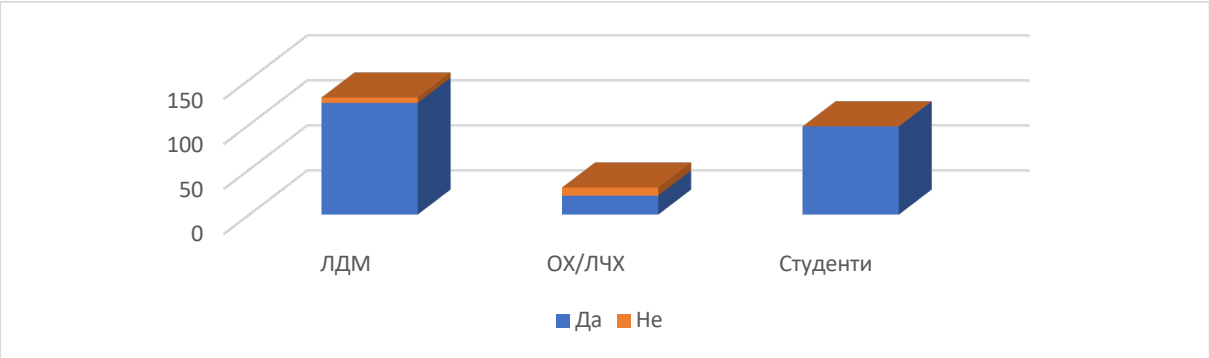
Една много голяма част от участниците в проучването (93,5%) считат, че се нуждаят от повече информация за МАОНЧ и АРМ, за да се чувстват по-уверени при вземането на решение. Респективно – ненуждаещите се от такава информация са много малко – едва 5,8%, а не отговорилите са 0,8%.



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

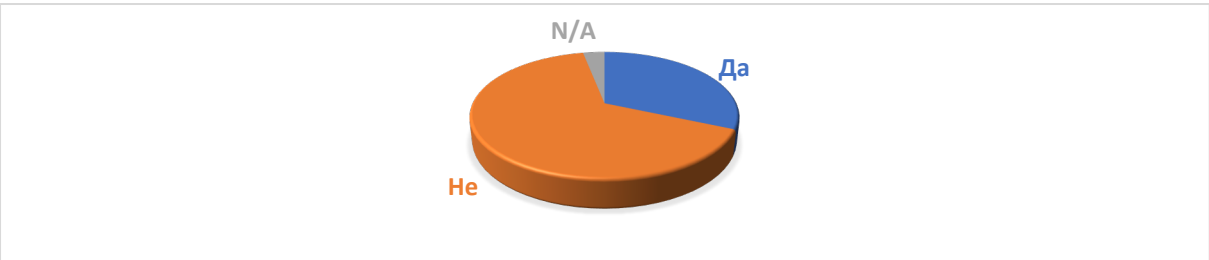
по ОХ/ЛЧХ. Няма значима разлика в другите две групи: ЛДМ – 94,7% и студенти 99,0%. (*табл. 42, фиг. 43*).



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?”

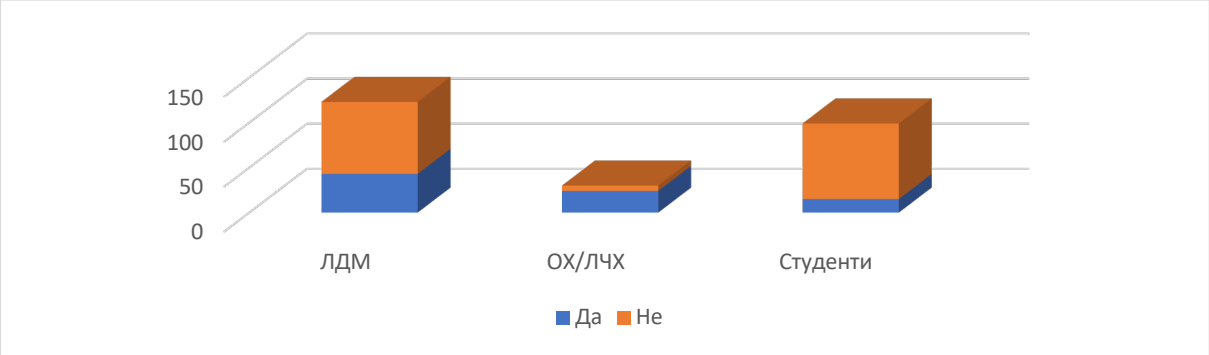
5. Въпрос 5: „Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по дентално лечение на пациенти без некроза, но на антирезорбтивна терапия?“

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%) (*Таблица 51, фиг. 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?”

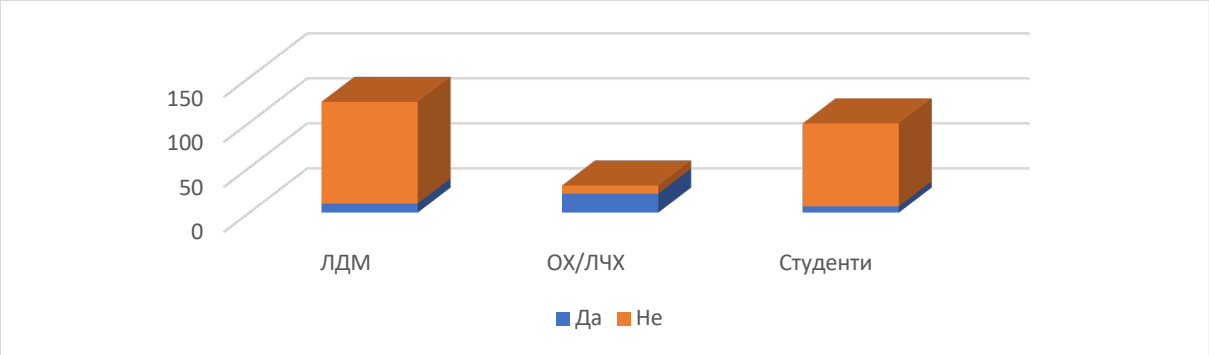
6. Въпрос 6: „Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по хирургично лечение на пациенти без некроза, но на антирезорбтивна терапия?“

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?”

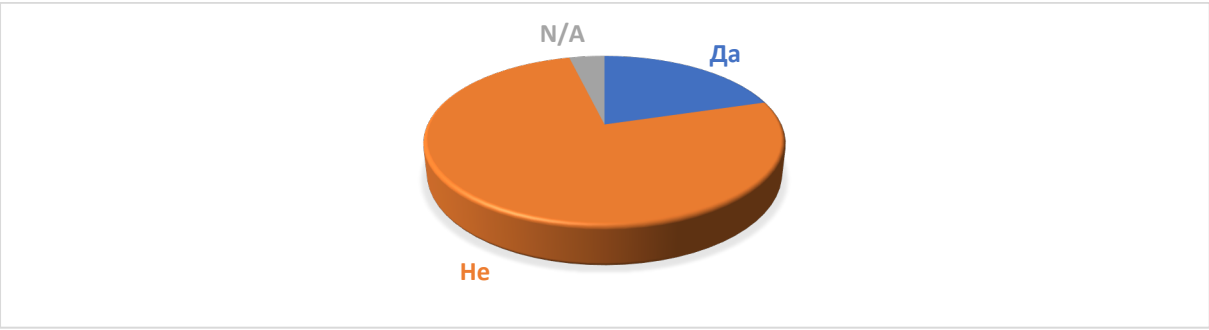
В групата на специалистите единствено се установява преобладаваща увереност (70%). ЛДМ (92,9%) и студентите (86,3%) не се чувстват подготвени да управляват хирургичното лечение на тези пациенти.



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?"

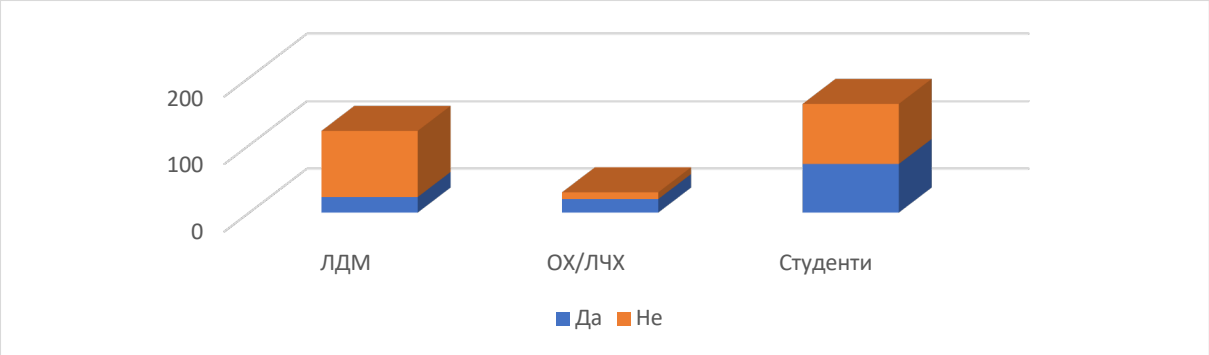
7. Въпрос 7: „Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по дентално лечение на пациент с медикаментозна остеонекроза?"

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*).



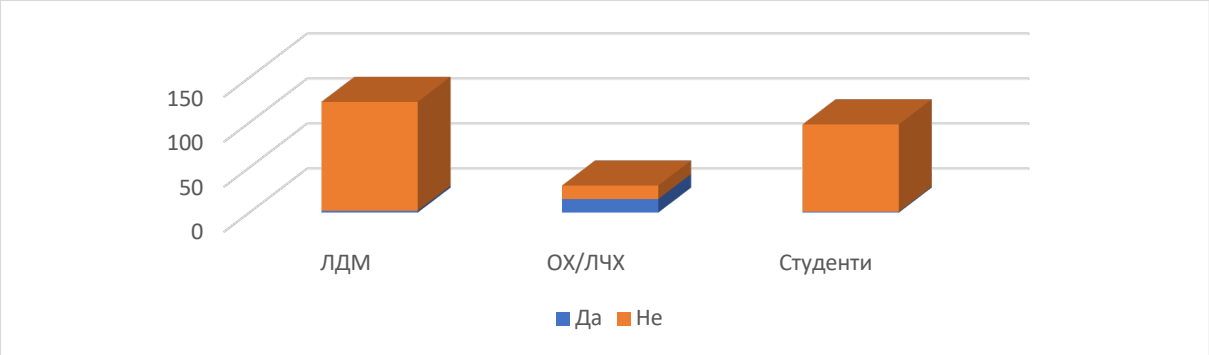
Фигура 49. Разпределение на отговорите ДА и НЕ според вид анкетиран, отговори на Въпрос 7 „Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по дентално лечение на пациент с медикаментозна остеонекроза?”

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 (*табл. 54, фиг. 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 (*табл. 20*):

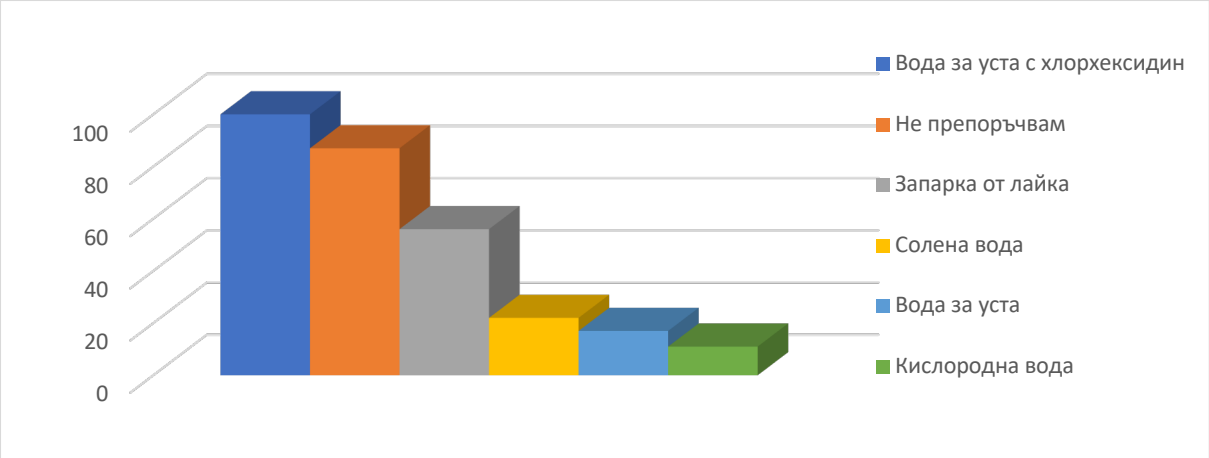
- Най-много (по 66,5%) Регулярни профилактични прегледи и Нехирургична санация на УК, включваща консервативно дентално лечение (53,8%), следвани от Почистване на зъбен камък и контрол на денталния биофилм с 53,1%;
- Най-малко (13,8%) е препоръчвана *Цялостна санация на УК* и *екстракция на нерационални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



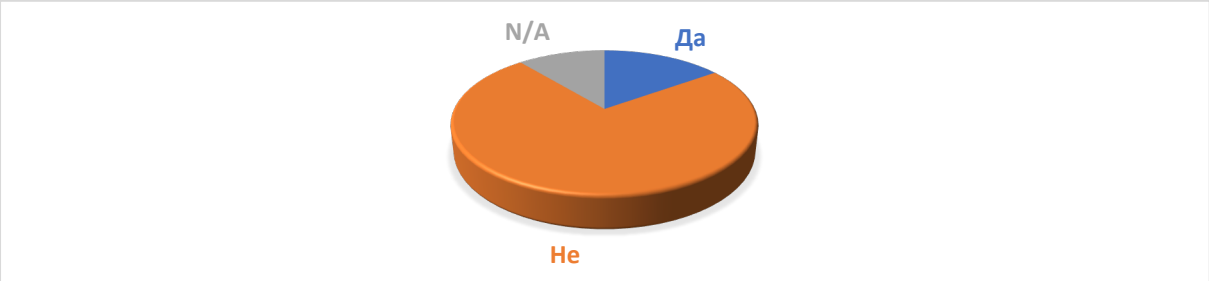
Фигура 52. Разпределение на участниците в проучването по препоръчваното от тях средство за локална грижа при пациенти с МАОНЧ

5.5.2 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?

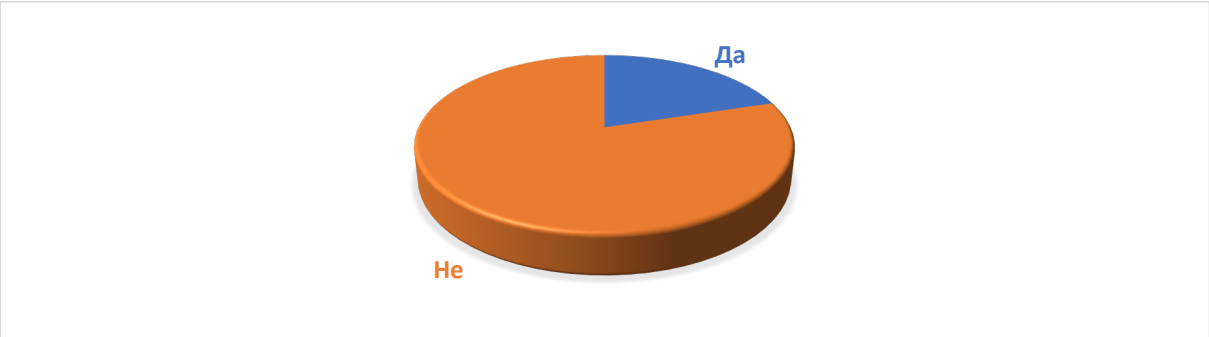
Като отговор на този въпрос около ¾ от студентите (73,7%) отговарят отрицателно и че не са запознато, а само 15,2% отговарят положително, потвърждавайки, че са запознати със страничните реакции от АРЛ; 11,1% не дават отговор (*Фигура 53*).



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?

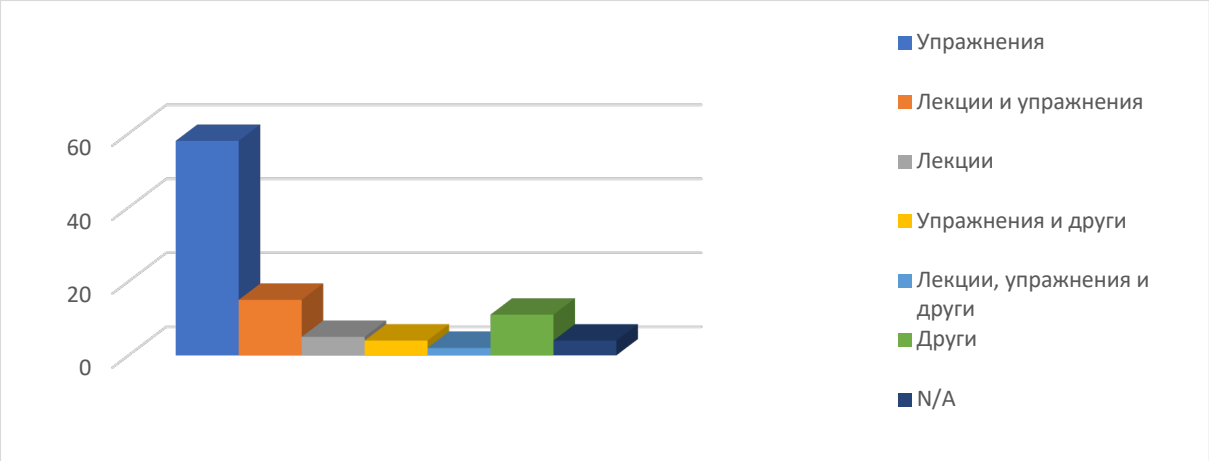
На въпрос 2 още по-висок процент от студентите (79,8) отговарят отрицателно, а около 1/5 (20,2%) - положително (Фигура 54).



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?

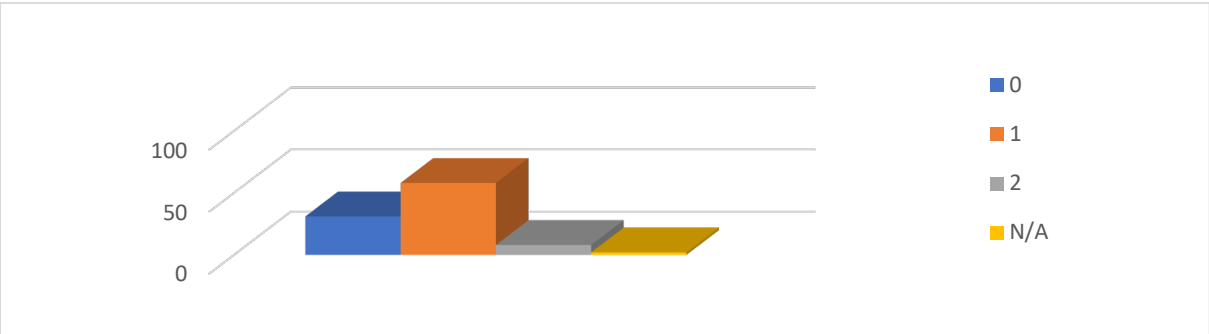
Фигура 55 показва разпределението на отговорите за начините за информиране за медикаментозната остеонекроза: на първо място с най-голям относителен дял (58,6%) студентите са поставили получаване на информация от провежданите упражнения в университета и обучителния курс по *Дентална орална и лицево-челюстна 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*).

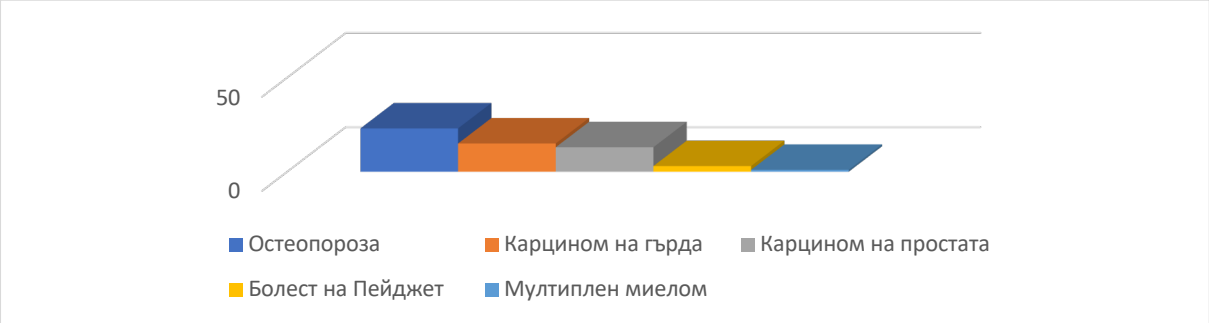


Фигура 56. Разпределение на отговорите на въпрос 4 според брой групи медикаменти, които студентите могат да изпишат правилно.

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

VI. 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.

6.1 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% (6). Настоящото изследване установява сходни резултати, като средна възраст 68,32 ± 8,8 години. Подобни резултати са докладвани в литературата (6,27,121). МАОНЧ е заболяване на зрялата възраст с преобладаване на женския пол (99,157). По-големият брой пациенти от женски пол е отражение на основното заболяване, поради което се налага прием на АРМ (карцином на гърда, остеопороза) (155). 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 (5,33,40). 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%) (72). 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% (132). 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% (160). *Ruggiero et al.* докладват 75% ангажирана на мандибулата и 25% на максилата (155). 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% (6). 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*. (93) По-високата честота на развитите на усложнение при *Denosumab* се отдава на по-силното му въздействие върху костната резорбция в сравнение със *zoledronic acid* (97,111,176).

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 (86). Болката, съпътстваща МАОНЧ, има соматичен, исхемичен и невропатичен характер (142). Соматичната болка обикновено е слаба до умерена, но може да се усили при дразнене (4). 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 (73). 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.

6.2 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 $\overline{X}$ = 27,08 и намалена оценка на общия здравен статус с $\overline{X}$ = 56,25, като не се отчита статистически значима разлика в домейна на болката с $\overline{X}$ = 29,17 (162). 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 $\overline{X}$ = 24,16. Потвърждаваме влошаването на *общия здравен статус* $\overline{X}$ = 51,43 и установихме статистически значима разлика в домейна на болката $\overline{X}$ = 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 (35). *Sato et al.* установяват *OHIP – 14* Total резултат от 18,2 при нелекувани хирургично пациенти с III стадий на некроза (163). *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 (34). 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* (109). 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* (128). 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 (76). 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.

6.3 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 (30,117), докато основната токсичност на бифосфонатите е към зрелите остеокласти (158).

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* (80). 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* (81). 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 (147). 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 (183). Впечатление прави, че пациентите от стадий I, които не изпитват болка, дават оценка за КЖ, сходна с тази от стадий II и III.

6.4 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 (59). 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 (160). 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 (102). *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 (104). 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 (190). 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 (130). *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 (86). 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 (153). 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 (171,189). Измерванията включват обективни показатели, като резултати от образни изследвания и биохимични маркери, които показват стабилизация или подобрение (71,113).

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 (75).

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 (13). 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 (32). 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) (15). 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 (32)*. 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 (128). В систематичен преглед на литературата *Bensi et al.* потвърждават тази хипотеза (23). 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 (133). 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.

6.5 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 (160). Екстракцията на зъб се счита за основен рисков фактор за развитие на МАОНЧ (19,108). Според *Otto et al.* не самата екстракция, а по-скоро наличието на инфекция може да бъде ключовият рисков фактор за развитието на МАОНЧ (137). 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 (8). *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 (195). 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 (177). 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 (177). *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 (48). *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 (178).

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 (169). Резултатите от изследвания за полза/риск предполагат, че както пациентите, така и лекарите смятат, че ползите от АРЛ надхвърлят риска от развитие на МАОНЧ (74,144). 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 (55). *Migliorati et al.* препоръчват всички пациенти, които започват лечение с венозни бифосфонати, да извършан преглед при ЛДМ (127). *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) (148).

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 (24). 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) (168). 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 (131). 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 (152). 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“ (70). 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) (12). 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) (61). 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 (12).

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.

VII. 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.

VIII. 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.

IX. 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.

X. 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

XI. БИБЛИОГРАФИЯ

1. . Петранова Ц, Шейтанов Й, Шейтанов И. Остеопороза. 2016;

2. . Шейтанов Й. Остеопороза. 1994;

3. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85:365–76.

4. Abdalla-Aslan R, Benoliel R, Sharav Y, Czerninski R. Characterization of pain originating from oral mucosal lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016;121:255–61.

5. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, et al. 'Bis-phossy jaws' - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg. 2008;36:95–103.

6. Ahdi HS, Wichelmann TA, Pandravada S, Ehrenpreis ED. Medication-induced osteonecrosis of the jaw: a review of cases from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). BMC Pharmacol Toxicol. 2023;24:15.

7. Aitken RC. Measurement of feelings using visual analogue scales. Proc R Soc Med. 1969;62:989–93.

8. Al-Eid R, Alduwayan T, Bin Khuthaylah M, Al Shemali M. Dentists' knowledge about medication-related osteonecrosis of the jaw and its management. Heliyon. 2020;6:e04321.

9. Alghofaili MM, Mohsin SF, Nahari NM, Alkhalifah TS, Almazyad RK, Alsaegh MK. Knowledge of Dental Students and Practitioners About Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in the Central Region of Saudi Arabia. Cureus. 2024;16:e52165.

10. Alhussain A, Peel S, Dempster L, Clokie C, Azarpazhooh A. Knowledge, practices, and opinions of ontario dentists when treating patients receiving bisphosphonates. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. 2015;73:1095–105.

11. Al-Mohaya MA, Al-Khashan HI, Mishriky AM, Al-Otaibi LM. Physicians' awareness of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. Saudi Med J. 2011;32:830–5.

12. Almousa MA, Alharbi GK, Alqahtani AS, Chachar Y, Alkadi L, Aboalela A. Dental practitioners' and students' knowledge of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). Saudi Pharm J SPJ Off Publ Saudi Pharm Soc. 2021;29:96–103.

13. Alqhtani NR, Almalki AK, Zuhair FA, Alenazi AA, Nabhan AB, Alqahtani M. Knowledge, Attitude, and Management of General Dentist toward Medication-related Osteonecrosis of the Jaws. J Pharm Bioallied Sci. 2020;12:S151–4.

14. AlRowis R, Aldawood A, AlOtaibi M, Alnasser E, AlSaif I, Aljaber A, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Review of Pathophysiology, Risk Factors, Preventive Measures and Treatment Strategies. Saudi Dent J. 2022;34:202–10.

15. Al-Samman AA, Al-Ani RS. Across-sectional survey on medication-related osteonecrosis of the jaws' knowledge and awareness in a sample of dental society. J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg. 2019;47:926–31.

16. Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, Palermo A, Magopoulos C, Khan AA, et al. Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. J Clin Endocrinol Metab. 2021;107:1441–60.

17. Andrews L, Devlin B, Hall D, Curtin C. Medication related osteonecrosis of the jaw: a qualitative study investigating the understanding and knowledge of local oncology clinical nurse specialists. J Dent Health Oral Disord Ther. 2020;Volume 11.

18. Antonuzzo L, Lunghi A, Petreni P, Brugia M, Laffi A, Giommoni E, et al. Osteonecrosis of the Jaw and Angiogenesis inhibitors: A Revival of a Rare but Serous Side Effect. Curr Med Chem. 2017;24:3068–76.

19. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujoel P, Sung AH, Vena D, et al. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. J Dent Res. 2011;90:439–44.

20. Barile JP, Mitchell SA, Thompson WW, Zack MM, Reeve BB, Cella D, et al. Patterns of Chronic Conditions and Their Associations With Behaviors and Quality of Life, 2010. Prev Chronic Dis. 2015;12:E222.

21. Barleon B, Sozzani S, Zhou D, Weich HA, Mantovani A, Marmé D. Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1. Blood. 1996;87:3336–43.

22. Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, Pryor JC, Postma GN, Allen J, et al. Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). Ann Otol Rhinol Laryngol. 2008;117:919–24.

23. Bensi C, Giovacchini F, Lomurno G, Eramo S, Barraco G, Tullio A. Quality of life in patients affected by medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2021;132:182–9.

24. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. Cochrane Database Syst Rev. 2017;10:CD012432.

25. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Tollesson E, Jensen AB, Razavi D, Maher EJ, et al. Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire module to be used in quality of life assessments in head and neck cancer patients. EORTC Quality of Life Study Group. Acta Oncol Stockh Swed. 1994;33:879–85.

26. de Boer AGEM, van Lanschot JJB, Stalmeier PFM, van Sandick JW, Hulscher JBF, de Haes JCJM, et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil. 2004;13:311–20.

27. Boffano P, Agnone AM, Neirotti F, Bonfiglio R, Brucoli M, Ruslin M, et al. Epidemiology, etiopathogenesis, and management of MRONJ: A European multicenter study. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2024;125:101931.

28. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang Y-C, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:972–80.

29. Bowling A, Banister D, Sutton S, Evans O, Windsor J. A multidimensional model of the quality of life in older age. Aging Ment Health. 2002;6:355–71.

30. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. Arthritis Res Ther. 2007;9 Suppl 1:S1.

31. Bretan O, Henry MA, Kerr-Corrêa F. [Dysphagia and emotional distress]. Arq Gastroenterol. 1996;33:60–5.

32. Bruckmoser E, Palaoro M, Latzko L, Schnabl D, Neururer SB, Laimer J. Choosing the Right Partner for Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: What Central European Dentists Know. Int J Environ Res Public Health. 2021;18:4466.

33. Buchbender M, Bauerschmitz C, Pirkl S, Kesting MR, Schmitt CM. A Retrospective Data Analysis for the Risk Evaluation of the Development of Drug-Associated Jaw Necrosis through Dentoalveolar Interventions. Int J Environ Res Public Health. 2022;19:4339.

34. Calabria E, Antonelli A, Barone S, Adamo D, Salviati M, Cerra MG, et al. Oral Health-Related Quality of Life and Mental Health Impairment in Patients Affected by Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Case–Control Pilot Study. Dent J. 2023;11:147.

35. Caminha R-D-G, Alcantara P-L, Carvalho C-G, Reia V-C-B, Capelozza A-L-A, Santos P-SS. The impact of medication-related osteonecrosis of the jaws on the quality of life in cancer patients. J Clin Exp Dent. 2020;12:e725–9.

36. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. Int J Environ Res Public Health. 2020;17:5998.

37. van Cann T, Loyson T, Verbiest A, Clement PM, Bechter O, Willems L, et al. Incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with both bone resorption inhibitors and vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2018;26:869–78.

38. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. 2009;67:85–95.

39. Casali P, Licitra L, Costantini M, Santoro A, Viterbori P, Bajetta E, et al. Quality of life assessment and clinical decision-making. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 1997;8:1207–11.

40. Ciobanu GA, Camen A, Ionescu M, Vlad D, Munteanu CM, Gheorghiță MI, et al. Risk Factors for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—A Binomial Analysis of Data of Cancer Patients from Craiova and Constanta Treated with Zoledronic Acid. J Clin Med. 2023;12:3747.

41. Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. Clin Cancer Res. 2006;12:6243s–9s.

42. Consensus. Consensus Development Conference on Osteoporosis. Hong Kong, April 1-2, 1993. Am J Med. 1993;95:1S-78S.

43. Constitution. CONSTITUTION of the World Health Organization. Chron World Health Organ. 1947;1:29–43.

44. Coxon FP, Thompson K, Roelofs AJ, Ebetino FH, Rogers MJ. Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by osteoclasts and non-resorbing cells. Bone. 2008;42:848–60.

45. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. Bone. 2011;49:42–9.

46. Crocombe LA, Mahoney GD, Spencer AJ, Waller M. Will improving access to dental care improve oral health-related quality of life? Aust Dent J. 2013;58:192–9.

47. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. Psychometrika. 1951;16:297–334.

48. Dahlgren M, Larsson Wexell C. Uncertainty managing patients treated with antiresorptive drugs: a cross-sectional study of attitudes and self-reported behavior among dentists in Sweden. Acta Odontol Scand. 2020;78:109–17.

49. Delmas PD. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom. 2008;11:325–38.

50. Dempster DW, Lambing CL, Kostenuik PJ, Grauer A. Role of RANK ligand and denosumab, a targeted RANK ligand inhibitor, in bone health and osteoporosis: a review of preclinical and clinical data. Clin Ther. 2012;34:521–36.

51. Devlin PDN, Parkin D, Janssen B. An Introduction to EQ-5D Instruments and Their Applications. In: Methods for Analysing and Reporting EQ-5D Data [Internet]. Springer; 2020.

52. Di Fede O, Canepa F, Panzarella V, Mauceri R, Del Gaizo C, Bedogni A, et al. The Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Systematic Review with a Pooled Analysis of Only Surgery versus Combined Protocols. Int J Environ Res Public Health. 2021;18:8432.

53. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V, Bedogni A, Lo Muzio L, et al. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. BioMed Res Int. 2018;2018:2684924.

54. Diab DL, Watts NB, Miller PD. Chapter 80 - Bisphosphonates: Pharmacology and Use in the Treatment of Osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Dempster DW, Luckey M, Cauley JA, editors. Osteoporosis (Fourth Edition). San Diego: Academic Press; 2013. p. 1859–72.

55. Dickinson M, Prince HM, Kirsa S, Zannettino A, Gibbs SDJ, Mileshkin L, et al. Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma: an overview with recommendations for prevention and treatment. Intern Med J. 2009;39:304–16.

56. D'Oronzo S, Coleman R, Brown J, Silvestris F. Metastatic bone disease: Pathogenesis and therapeutic options. J Bone Oncol. 2018;15:004.

57. Eilayyan O, Gogovor A, Zidarov D, Mayo N, Ahmed S. Identifying domains of health-related quality of life: the perspective of individuals with low back pain. J Patient-Rep Outcomes. 2023;7:79.

58. Ekberg O, Hamdy S, Woisard V, Wuttge-Hannig A, Ortega P. Social and psychological burden of dysphagia: its impact on diagnosis and treatment. Dysphagia. 2002;17:139–46.

59. El-Ma'aita A, Da'as N, Al-Hattab M, Hassona Y, Al-Rabab'ah M, Al-Kayed M-A. Awareness of the risk of developing medication-related osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. J Int Med Res. 2020;48:300060520955066.

60. El-Rabbany M, Blanas N, Sutherland S, Shah PS, Lam DK, Azarpazhooh A. Development and evaluation of the clinimetric properties of the Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Quality of Life Questionnaire (MRONJ-QoL). Int J Oral Maxillofac Surg. 2022;51:768–75.

61. Escobedo M-F, García-Consuegra L, Gay S, Álvarez L, Olay S, Ascani G, et al. Influence of the teaching program on the learning in knowledge and practice of osteonecrosis of the jaws produced by antireasorptives in dental students of the Principality of Asturias (Spain). J Clin Exp Dent. 2017;9:e1402–7.

62. Eslick GD, Talley NJ. Dysphagia: epidemiology, risk factors and impact on quality of life – a population-based study. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27:971–9.

63. Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2008;26:4037–8.

64. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy Amst Neth. 1990;16:199–208.

65. Feng Y, Parkin D, Devlin NJ. Assessing the performance of the EQ-VAS in the NHS PROMs programme. Qual Life Res. 2014;23:977–89.

66. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015;44:568–85.

67. Fondi C, Franchi A. Definition of bone necrosis by the pathologist. Clin Cases Miner Bone Metab Off J Ital Soc Osteoporos Miner Metab Skelet Dis. 2007;4:21–6.

68. Fornetti J, Welm AL, Stewart SA. Understanding the Bone in Cancer Metastasis. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2018;33:2099–113.

69. Fortunato L, Bennardo F, Buffone C, Giudice A. Is the application of platelet concentrates effective in the prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review. J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg. 2020;48:268–85.

70. Franchi S, Brucoli M, Boffano P, Dosio C, Benech A. Medical students' knowledge of medication related osteonecrosis of the jaw. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2020;121:344–6.

71. Francisco I, Nunes C, Pereira F, Travassos R, Ribeiro MP, Marques F, et al. Bone Mineral Density through DEXA and CBCT: A Systematic Review with Meta-Analysis. Appl Sci. 2023;13:5962.

72. Fusco V, Cabras M, Erovigni F, Dell'Acqua A, Arduino P-G, Pentenero M, et al. A multicenter observational study on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) in advanced cancer and myeloma patients of a cancer network in North-Western Italy. Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal. 2021;26:e466–73.

73. Fusco V, Santini D, Armento G, Tonini G, Campisi G. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology. Expert Opin Drug Saf. 2016;15:925–35.

74. Gatta F, Qian Y, Ertugrul G, Hauber AB, Gonzalez JM, Posner J, et al. Patients' Preferences for Bone Metastases Treatments in Turkey. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2014;17:A648.

75. Gearing R, Webb A. What do Patients Want? Correlates of Patient Satisfaction and Treatment Engagement. Eur Psychiatry. 2017;41:S90–S90.

76. Giacomo O, Francesco DP, Michele R, Matteo P, Antonia M, Marco C. Oral-Health-Related Quality of Life After Surgical Treatment of Osteonecrosis of the Jaws. J Craniofac Surg. 2018;29.

77. Gil IG, Ponte BM, Mateo ST, García JJ. Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw With Plasma Rich in Growth Factors After Dental Implant Surgery: A Case Report. J Oral Implantol. 2019;45:289–96.

78. Glick M, Williams DM, Kleinman DV, Vujicic M, Watt RG, Weyant RJ. A new definition for oral health developed by the FDI World Dental Federation opens the door to a universal definition of oral health. J Am Dent Assoc 1939. 2016;147:915–7.

79. Glowacki J. BISPHOSPHONATES AND BONE. Ortho J Harv Med Sch. 7:64-67.

80. Hallmer F, Andersson G, Götrick B, Warfvinge G, Anderud J, Bjørnland T. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw-a 4-year prospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2018;126:477–85.

81. Hallmer F, Bjarnadottir O, Götrick B, Malmström P, Andersson G. Incidence of and risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw in women with breast cancer with bone metastasis: a population-based study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2020;130:252–7.

82. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. Int J Clin Pract. 2012;66:1139–46.

83. Hansen PJ, Knitschke M, Draenert FG, Irle S, Neff A. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) in patients taking bisphosphonates for osteoporosis treatment—a grossly underestimated risk? Clin Oral Investig. 2013;17:1829–37.

84. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil. 2019;28:2641–50.

85. Hartmann JT, Haap M, Kopp H-G, Lipp H-P. Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. Curr Drug Metab. 2009;10:470–81.

86. Haviv Y, Geller Z, Mazor S, Sharav Y, Keshet N, Zadik Y. Pain characteristics in medication-related osteonecrosis of the jaws. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2021;29:1073–80.

87. He L, Sun X, Liu Z, Qiu Y, Niu Y. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. Int J Oral Sci. 2020;12:30.

88. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil. 2011;20:1727–36.

89. Hernández-Segura N, Marcos-Delgado A, Pinto-Carral A, Fernández-Villa T, Molina AJ. Health-Related Quality of Life (HRQOL) Instruments and Mobility: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2022;19:16493.

90. Hjermstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S. Using reference data on quality of life--the importance of adjusting for age and gender, exemplified by the EORTC QLQ-C30 (+3). Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 1998;34:1381–9.

91. Hjermstad MJ, Bergenmar M, Fisher SE, Montel S, Nicolatou-Galitis O, Raber-Durlacher J, et al. The EORTC QLQ-OH17: a supplementary module to the EORTC QLQ-C30 for assessment of oral health and quality of life in cancer patients. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2012;48:2203–11.

92. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2008;23:826–36.

93. Ikesue H, Doi K, Morimoto M, Hirabatake M, Muroi N, Yamamoto S, et al. Risk evaluation of denosumab and zoledronic acid for medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases: a propensity score-matched analysis. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2022;30:2341–8.

94. Ishimaru M, Ono S, Morita K, Matsui H, Hagiwara Y, Yasunaga H. Prevalence, Incidence Rate, and Risk Factors of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Osteoporosis and Cancer: A Nationwide Population-Based Study in Japan. J Oral Maxillofac Surg. 2022;80:714–27.

95. John MT. Foundations of oral health-related quality of life. J Oral Rehabil. 2020;

96. John MT, Reißmann DR, Feuerstahler L, Waller N, Baba K, Larsson P, et al. Factor analyses of the Oral Health Impact Profile - overview and studied population. J Prosthodont Res. 2014;58:26–34.

97. K F, M C, M S, R D, J B, L K, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet Lond Engl. 2011;377.

98. Kajizono M, Sada H, Sugiura Y, Soga Y, Kitamura Y, Matsuoka J, et al. Incidence and Risk Factors of Osteonecrosis of the Jaw in Advanced Cancer Patients after Treatment with Zoledronic Acid or Denosumab: A Retrospective Cohort Study. Biol Pharm Bull. 2015;38:1850–5.

99. Kalra S, Jain V. Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: A review article. J Oral Biol Craniofacial Res. 2013;3:25–30.

100. Kan C, Vargas G, Le Pape F, Clézardin P. Cancer Cell Colonisation in the Bone Microenvironment. Int J Mol Sci. 2016;17:1674.

101. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 1994;9:1137–41.

102. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2015;30:3–23.

103. Khan AA, Rios LP, Sándor GKB, Khan N, Peters E, Rahman MO, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Ontario: a survey of oral and maxillofacial surgeons. J Rheumatol. 2011;38:1396–402.

104. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2007;22:1479–91.

105. Kim J-W, Jeong S-R, Kim S-J, Kim Y. Perceptions of medical doctors on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. BMC Oral Health. 2016;16:92.

106. Kim KM, Rhee Y, Kwon Y-D, Kwon T-G, Lee JK, Kim D-Y. Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. J Bone Metab. 2015;22:151–65.

107. Kyrgidis A, Triaridis S, Kontos K, Patrikidou A, Andreadis C, Constantinidis J, et al. Quality of life in breast cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and patients with head and neck cancer: a comparative study using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-HN35 questionnaires. Anticancer Res. 2012;32:3527–34.

108. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2008;26:4634–8.

109. Liang S, Hu S, Guo H, Dong L, Liu G, Liu Y. Ibandronate sodium and zoledronate sodium in the treatment of senile osteoporosis: efficacy, impact on quality of life and cost-effectiveness analysis. Am J Transl Res. 2021;13:1764–71.

110. de Lima PB, Brasil VLM, de Castro JFL, de Moraes Ramos-Perez FM, Alves FA, dos Anjos Pontual ML, et al. Knowledge and attitudes of Brazilian dental students and dentists regarding bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2015;23:3421–6.

111. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2012;48:3082–92.

112. Lipton A, Goessl C. Clinical development of anti-RANKL therapies for treatment and prevention of bone metastasis. Bone. 2011;48:96–9.

113. Lipton A, Uzzo R, Amato RJ, Ellis GK, Hakimian B, Roodman GD, et al. The science and practice of bone health in oncology: managing bone loss and metastasis in patients with solid tumors. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. 2009;7 Suppl 7:S1-29; quiz S30.

114. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. 2010;68:243–53.

115. Locker D, Allen F. What do measures of 'oral health-related quality of life' measure? Community Dent Oral Epidemiol. 2007;35:401–11.

116. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molina-Miñano F, Gomez-Garcia F. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Knowledge and attitudes of dentists and dental students: a preliminary study. J Eval Clin Pract. 2010;16:878–82.

117. Lowry J. Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention, and Treatment. Ann R Coll Surg Engl. 2009;91:446.

118. Malden N, Lopes V. An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence. J Bone Miner Metab. 2012;30:171–82.

119. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. 2003;61:1115–7.

120. Marx RE. Drug-Induced Osteonecrosis of the Jaws [Internet]. 3rd ed. 2022.

121. Mauceri R, Coppini M, Attanasio M, Bedogni A, Bettini G, Fusco V, et al. MRONJ in breast cancer patients under bone modifying agents for cancer treatment-induced bone loss (CTIBL): a multi-hospital-based case series. BMC Oral Health. 2023;23:71.

122. Mayo N. Dictionary of Quality of Life and Health Outcomes Measurement. Milwaukee, WI: International Society for Quality of Life Research. 1st ed. ISOQOL; 2015.

123. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. Oral Dis. 2018;24:527–36.

124. McSweeny AJ, Creer TL. Health-related quality-of-life assessment in medical care. Dis--Mon DM. 1995;41:1–71.

125. Menschutkin N. Ueber die Einwirkung des Chloracetyls auf phosphorige Säure. Justus Liebigs Ann Chem. 1865;133:317–20.

126. Michelson H, Bolund C, Nilsson B, Brandberg Y. Health-related quality of life measured by the EORTC QLQ-C30--reference values from a large sample of Swedish population. Acta Oncol Stockh Swed. 2000;39:477–84.

127. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo S-B. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. J Am Dent Assoc 1939. 2005;136:1658–68.

128. Miksad RA, Lai K-C, Dodson TB, Woo S-B, Treister NS, Akinyemi O, et al. Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. The Oncologist. 2011;16:121–32.

129. von Moos R, Body J-J, Egerdie B, Stopeck A, Brown J, Fallowfield L, et al. Pain and analgesic use associated with skeletal-related events in patients with advanced cancer and bone metastases. Support Care Cancer. 2016;24:1327–37.

130. Murphy J, Mannion CJ. Medication-related osteonecrosis of the jaws and quality of life: review and structured analysis. Br J Oral Maxillofac Surg. 2020;58:619–24.

131. Myneni Venkatasatya SR, Wang HH, Alluri S, Ciancio SG. Phosphate buffer-stabilized 0.1% chlorine dioxide oral rinse for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. Am J Dent. 2017;30:350–2.

132. Natu M, Meuric V, Roginski P, Gamby R, Lejeune S. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Evaluation of a therapeutic strategy in oral surgery. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2024;125:101877.

133. Naus MJ, Ishler MD, Parrott CE, Kovacs SA. Cancer survivor adaptation model: conceptualizing cancer as a chronic illness. J Clin Psychol. 2009;65:1350–9.

134. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2019;127:117–35.

135. Nowicki B, Nehrbass D, Arens D, Stadelmann VA, Zeiter S, Otto S, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw in a minipig model: Parameters for developing a macroscopic, radiological, and microscopic grading scheme. J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg. 2019;47:1162–9.

136. Oteri G, Trifirò G, Peditto M, Lo Presti L, Marcianò I, Giorgianni F, et al. Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw and its Impact on a Patient's Quality of Life: A Single-Center, 10-Year Experience from Southern Italy. Drug Saf. 2018;41:111–23.

137. Otto S, Tröltzsch M, Jambrovic V, Panya S, Probst F, Ristow O, et al. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg. 2015;43:847–54.

138. Palermo TM, Long AC, Lewandowski AS, Drotar D, Quittner AL, Walker LS. Evidence-based assessment of health-related quality of life and functional impairment in pediatric psychology. J Pediatr Psychol. 2008;33:983–96; discussion 997-998.

139. Patil V, Acharya S, Vineetha R, Nikhil K. Awareness About Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Among Dental Professionals: A Multicentre Study. Oral Health Prev Dent. 2020;18:505–9.

140. Patrick DL and E. Health Status and Health Policy: Quality of Life in Health Care Evaluation and Resource Allocation [Internet]. eweb:124761. 1993.

141. Peter M. Fayers, Machin D. Quality of Life: The Assessment, Analysis and Reporting of Patient-reported Outcomes. 3rd ed. Wiley-Blackwell; 2016.

142. Poon P, Jackson K, Platt T. When managing established osteonecrosis of the jaw, don't forget the not-infrequent chronic refractory pain. Intern Med J. 2010;40:243–4.

143. Power M, Harper A, Bullinger M. The World Health Organization WHOQOL-100: tests of the universality of Quality of Life in 15 different cultural groups worldwide. Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc. 1999;18:495–505.

144. Qian Y, Arellano J, Gatta F, Hechmati G, Hauber AB, Mohamed AF, et al. Physicians' preferences for bone metastases treatments in France, Germany and the United Kingdom. BMC Health Serv Res. 2018;18:518.

145. Rabie AB. Vascular endothelial growth pattern during demineralized bone matrix induced osteogenesis. Connect Tissue Res. 1997;36:337–45.

146. Revicki DA, Kleinman L, Cella D. A history of health-related quality of life outcomes in psychiatry. Dialogues Clin Neurosci. 2014;16:127–35.

147. de Ridder D, Geenen R, Kuijer R, van Middendorp H. Psychological adjustment to chronic disease. Lancet Lond Engl. 2008;372:246–55.

148. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2009;20:137–45.

149. Rolfo C, Raez LE, Russo A, Reguart N, Campelo RG, Bronte G, et al. Molecular target therapy for bone metastasis: starting a new era with denosumab, a RANKL inhibitor. Expert Opin Biol Ther. 2014;14:15–26.

150. Romeo U, Galanakis A, Marias C, Vecchio AD, Tenore G, Palaia G, et al. Observation of pain control in patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis using low level laser therapy: preliminary results. Photomed Laser Surg. 2011;29:447–52.

151. Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. J Int Soc Prev Community Dent. 2016;6:97–104.

152. Rosella D, Papi P, Pompa G, Capogreco M, De Angelis F, Di Carlo S. Dental students' knowledge of medication-related osteonecrosis of the jaw. Eur J Dent. 2017;11:461–8.

153. Rudolph B, Wünsch A, Herschbach P, Dinkel A. [Cognitive-Behavioral Group Therapy Addressing Fear of Progression in Cancer Out-Patients]. Psychother Psychosom Med Psychol. 2018;68:38–43.

154. Rugani P, Acham S, Kirnbauer B, Truschnegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N. Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw-a case series. Clin Oral Investig. 2015;19:1329–38.

155. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. J Oral Maxillofac Surg. 2022;80:920–43.

156. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on

bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. Aust Endod J J Aust Soc Endodontology Inc. 2009;35:119–30.

157. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. 2014;72:1938–56.

158. Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 1999;9 Suppl 2:S66-80.

159. Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40 years. Bone. 2011;49:2–19.

160. Saad F, Brown J, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer S, Stopeck A, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2012;23.

161. Sakkas A, Heil S, Kargus S, Rebel M, Mischkowski RA, Thiele OC. Tocilizumab: Another medication related to osteonecrosis of the jaws? A case report and literature review. GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW. 2021;10:Doc03.

162. Sara de CT, Fernanda M, Laurindo S, Juliana S. Quality of life in cancer patients with or without medication-related osteonecrosis of the jaw. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2021;29.

163. Sato T, Kusumoto J, Takeda D, Kishimoto M, Kashin M, Furudoi S, et al. Which symptoms negatively affect the oral health-related quality of life in patients with osteonecrosis of the jaw? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2020;130:175–80.

164. Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2001;37:1345–51.

165. Scoletta M, Arduino PG, Dalmasso P, Broccoletti R, Mozzati M. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010;110:46–53.

166. Shibahara T. Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone. Tohoku J Exp Med. 2019;247:75–86.

167. Silvestris F, Lombardi L, De Matteo M, Bruno A, Dammacco F. Myeloma bone disease: Pathogenetic mechanisms and clinical assessment. Leuk Res. 2007;31:129–38.

168. Sim I-W, Borromeo GL, Tsao C, Hardiman R, Hofman MS, Papatziamos Hjelle C, et al. Teriparatide Promotes Bone Healing in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2020;38:2971–80.

169. Sim I-W, Sanders KM, Borromeo GL, Seymour JF, Ebeling PR. Declining Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:3887–93.

170. Singer S, Arraras JI, Chie W-C, Fisher SE, Galalae R, Hammerlid E, et al. Performance of the EORTC questionnaire for the assessment of quality of life in head and neck cancer patients EORTC QLQ-H&N35: a methodological review. Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil. 2013;22:1927–41.

171. de Sire A, Lippi L, Venetis K, Morganti S, Sajjadi E, Curci C, et al. Efficacy of Antiresorptive Drugs on Bone Mineral Density in Post-Menopausal Women With Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Aromatase Inhibitors: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Front Oncol. 2021;11:829875.

172. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. Community Dent Oral Epidemiol. 1997;25:284–90.

173. Slade GD, Spencer AJ. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. Community Dent Health. 1994;11:3–11.

174. Soares AL, Simon S, Gebrim LH, Nazário ACP, Lazaretti-Castro M. Prevalence and risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic and breast cancer patients: a cross-sectional study. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2020;28:2265–71.

175. Sousa S, Clézardin P. Bone-Targeted Therapies in Cancer-Induced Bone Disease. Calcif Tissue Int. 2018;102:227–50.

176. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010;28:5132–9.

177. Sturrock A, Preshaw PM, Hayes C, Wilkes S. General dental practitioners' perceptions of, and attitudes towards, improving patient safety through a multidisciplinary approach to the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a qualitative study in the North East of England. BMJ Open. 2019;9:e029951.

178. Tanna N, Steel C, Stagnell S, Bailey E. Awareness of medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) amongst general dental practitioners. Br Dent J. 2017;222:121–5.

179. Teoli D, Bhardwaj A. Quality Of Life. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

180. Thomson RJ, Moshirfar M, Ronquillo Y. Tyrosine Kinase Inhibitors. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

181. Thorn JJ, Sørensen H, Weis-Fogh U, Andersen M. Autologous fibrin glue with growth factors in reconstructive maxillofacial surgery. Int J Oral Maxillofac Surg. 2004;33:95–100.

182. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. 2013;71:1360–6.

183. Turk DC, Okifuji A. Psychological factors in chronic pain: evolution and revolution. J Consult Clin Psychol. 2002;70:678–90.

184. U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. Health Qual Life Outcomes. 2006;4:79.

185. Vahedi S. World Health Organization Quality-of-Life Scale (WHOQOL-BREF): Analyses of Their Item Response Theory Properties Based on the Graded Responses Model. Iran J Psychiatry. 2010;5:140–53.

186. Vincenzi B, Napolitano A, Zoccoli A, Iuliani M, Pantano F, Papapietro N, et al. Serum VEGF levels as predictive marker of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Hematol OncolJ Hematol Oncol. 2012;5:56.

187. Vinitzky-Brener I, Ibáñez-Mancera N-G, Aguilar-Rojas A-M, Álvarez-Jardón A-P. Knowledge of bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jawsamong Mexican dentists. Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal. 2017;22:e84–7.

188. Walker A. Understanding Quality of Life in Old Age. 1st edition. Maidenhead: Open University Press; 2005. 224 p.

189. Wang S-F, Lin Y-S, Yeh W-Y, Chang Y-L, Chiang C-E, Chen C-H, et al. The Clinical Benefits of Antiresorptive Agents in Patients with Primary Breast Cancer Receiving Adjuvant Endocrine Therapy: A Systematic Review with Pairwise and Network Meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108:e1433–47.

190. Watts NB, Grbic JT, Binkley N, Papapoulos S, Butler PW, Yin X, et al. Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104:2443–52.

191. Winter A, Schulz SM, Schmitter M, Brands RC, Straub A, Kübler A, et al. Oral-Health-Related Quality of Life in Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Prospective Clinical Study. Int J Environ Res Public Health. 2022;19:11709.

192. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. Prog Mol Biol Transl Sci. 2017;151:1–32.

193. Wright P, Smith A, Booth L, Winterbottom A, Kiely M, Velikova G, et al. Psychosocial difficulties, deprivation and cancer: three questionnaire studies involving 609 cancer patients. Br J Cancer. 2005;93:622–6.

194. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. Int J Oral Maxillofac Surg. 2012;41:1397–403.

195. Yamori M, Tamura M, Mikami M, Mori T, Noi M, Machida Y, et al. Differences in the Knowledge and Experience of Physicians and Dentists About Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Osteoporotic Patients. Int Dent J. 2021;71:336–42.

196. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2019;37:2270–90.

197. Yin S, Njai R, Barker L, Siegel PZ, Liao Y. Summarizing health-related quality of life (HRQOL): development and testing of a one-factor model. Popul Health Metr. 2016;14:22.

XII. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1 – Анкета пациенти с МАОНЧ

Име: _____

Години: _____

Дата: _____ Телефон: _____

Попълва се от лекар

Основно заболяване причина прием на Антирезорбтивно лечение:

☐ Рак на гърда ☐ рак на простата ☐ мултиплен миелом ☐ рак на белия дроб

☐ остеопороза ☐ друго_____

Дата на диагностициране: _____

Лечение: ☐хирургично ☐лъчелечение ☐химиотерапия

Година на лечение _____

Придружаващи заболявания:

_____

Прием на медикаменти:

_____

_____

_____

Вредни фактори:

☐ алкохол _____ ☐ цигари_____ ☐ друго _____

Прием на Антирезорбтивна терапия

Медикамент	Започнат (ММ.ГГГГ)	Спрян (ММ.ГГГГ)	Брой приеми	Начин на прием 1- перорално 2- i.m. 3-s.c.	Прекъсване на приема 1- да 2-не	Период на прекъсване от(ММ.ГГГГ)-до(ММ.ГГГГ)	Прием на кортикостероиди по време на Антирезорбтивно лечение(1-да,2-не)	Други медикаменти индуциращи некроза

Ефект от прекъсване на Антирезорбтивната терапия?

☐ да ☐ не

Ако е да в какво се изразява?

☐намалява възпалителните тласъци ☐ намалява болката ☐ субективно се чувствам по-добре ☐ по-рядко ми се налага да приемам антибиотици ☐ по-рядко ми се налага да приемам обезболяващи

Бяхте ли информиран преди започване на лечението с Антирезорбтивни медикаменти за риска от развитие остеонекроза?

☐ да ☐ не

Колко често имате оплаквания(болка, дискомфорт) в зоната на остеонекроза?

☐постоянно ☐ всеки ден ☐ няколко пъти седмично ☐ няколко пъти месечно ☐ рядко

Естествен отговор на пациента

_____

Колко често се налага да приемате обезболяващи през устата по повод на тези оплаквания?

☐постоянно ☐ всеки ден ☐ няколко пъти седмично ☐ няколко пъти месечно ☐ рядко

Естествен отговор на пациента

_____

Какви обезболяващи сте приемали по повод на тези оплаквания?

_____

_____

Налагало ли ви се е да постъпвате в болница по повод на тези оплаквания?

☐ да ☐ не

(Ако да) Колко пъти сте били приемани в болница по повод на обостряне на оплакванията?

_____ пъти

(Ако да) По скалата от 1 до 10 до каква степен мислите, че хоспитализациите Ви помагат?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Изобщо помага изключително

не помага много

Провеждано ли ви е хирургично лечение(операция) в зоната на оплакване?

☐ да ☐ не

(Ако да) Колко пъти е провеждано хирургично лечение?

_____ пъти

(Ако да) Какво беше хирургичното лечение?

☐ дебридман ☐ секвестректомия ☐ резкия

Как се грижите за зоната на некроза

☐ почиства с четка ☐ жабури с вода за уста ☐ почиства с орален душ/активно промива

Беше ли Ви препоръчано да направите консултация с дентален лекар преди започване на лечението

☐ да ☐ не

Направихте ли консултация с дентален лекар преди започване на лечението

☐ да ☐ не

Проведохте ли лечение при дентален лекар преди започване на лечението

☐ да ☐ не

Какво беше лечението извършено при денталния лекар

☐ хирургично ☐ терапевтично ☐ профилактично

Намирате ли полза от Антирезорбтивното лечение?

☐ да ☐ не

Кой е най-големият ви проблем свързан с Антирезорбтивното лечение?

☐ болка ☐ възпалението ☐ хоспитализациите

Стадий на некроза?

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

Зони на некроза?

☐ горна челюст

Брой огнища _____

☐ долна челюст

Брой огнища _____

Приложение 2 – анкета медицински лица

Качество на живот на пациенти с медикаментозно асоциирана остеонекроза и проблеми на денталната медицина свързани със заболяването

(Анкетна карта)

1. Вие сте

   - ☐ лекар по дентална медицина
   - ☐ специалист по орална хирургия/ лицево-челюстна хирургия

2. Как Бихте оценили информираността си относно заболяването медикаментозна остеонекроза от 0 до 10?

   1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

(Не съм наясно) (Напълно съм наясно)

3. Колко групи медикаменти, които най-често водят до риск от развитие на медикаментозна остеонекроза познавате?

   - ☐ Нито една
   - ☐ Бифосфонати
   - ☐ RANK-L инхибитори
   - ☐ Антиангиогенни
   - ☐ Тирозинкиназни инхибитори

4. Колко търговски наименования на медикаменти причиняващи остеонекроза може да назовете?
   - ☐ Нито едно
   - ☐ Едно
   - ☐ Две
   - ☐ Три
   - ☐ Повече от три

   Ако решите ги посочете_____

   _____

5. Преди екстракция на зъб задавате ли насочен въпрос за прием на лекарствени средства които повишават риска от настъпване на некроза?

   - ☐ Да
   - ☐ Не

6. Бихте ли екстрахирали зъб на пациент провеждащ Антирезорбтивно лечение?

   - ☐ Да
   - ☐ Не

7. Бихте ли екстрахирали зъб на пациент с медикаментозна остеонекроза?

   - ☐ Да
   - ☐ Не

8. Какви средства за локално приложение назначавате при пациент с вече настъпилаМАОНЧ?
   - ☐ вода за уста
   - ☐ вода за уста с хлорхексидин
   - ☐ солена вода
   - ☐ запарка от лайка

- ☐ кислородна вода
- ☐ не препоръчвам

8.1. Имате ли ваша практика по този проблем?

- ☐ Да
- ☐ Не

8.2 Ако решите моля да я посочите_____

_____

_____

9. В ежедневната Ви практика при пациент без данни за некроза, който приема Антирезорбтивни средства какво препоръчвате?

- ☐ почистване на зъбен камък и контрол на денталния биофилм
- ☐ регулярни профилактични прегледи
- ☐ цялостна санация на УК и екстракция на нерационални зъби
- ☐ нехирургична санация на УК включваща консервативно дентално лечение

10. Как бихте постъпили при пациент на Антирезорбтивна терапия, при когото има показание за екстракция на зъб?

- ☐ ще се консултирам с лекуващия лекар назначил приема на средството
- ☐ ще проведа консултация със специалист по ОХ/ЛЧХ
- ☐ ще информирам пациента за риска от некроза и ще екстрахирам зъба
- ☐ ще екстрахирам зъба, защото същият е нерационален за лечение

11. Бихте ли се смутили ако ваш пациент ви съобщи, че приема Антирезорбтивни медикаменти?

- ☐ Да
- ☐ Не

12. Ако ваш пациент ви съобщи, че имаМАОНЧ, как бихте постъпили?

- ☐ бих препоръчал проследяване на случая
- ☐ бих препоръчал санация на УК при необходимост
- ☐ бих препоръчал следене при друг ЛДМ
- ☐ бих предприел само консервативно лечение
- ☐ бих предприел екстракция на зъб при показания
- ☐ бих препоръчал контрол на денталния биофилм и почистване на зъбен камък(КОХ)
- ☐ бих насочил пациента към специалист по ОХ/ЛЧХ

13. Нуждаете ли се от повече информация за МАОНЧи Антирезорбтивните медикаменти, за да се чувствате по уверен при вземането на решение?

- ☐ Да
- ☐ Не

14. Според вас до каква степен медикаментозната остеонекроза влошава качеството на живот на пациента (отговор от 0 до 100)?

- При пациенти в стадий 1 (наличие на некроза, без симптоматика)

- При пациенти в стадий 2 (наличие на некроза с възпалителна симптоматика и болка)

- При пациенти в стадий 3 (наличие на некроза с възпалителна симптоматика и болка излизаща извън границите на алвеоларния израстък на ДЧ, ГЧ, ангажираща мандибуларния канал или достигаща до максиларния синус)

15. Според Вас какъв е най-големият проблем на пациентите свързан сМАОНЧ?

- ☐ болка
- ☐ чести възпаление
- ☐ изтичане на гной
- ☐ лош дъх
- ☐ чест прием на антибиотик
- ☐ нуждата от хоспитализация

16. Според Вас какъв е основният проблем свързан със заболяването МАОНЧв България?

- ☐ липсата на информираност на пациента относно възможността да се развие МАОНЧв хода на Антирезорбтивна терапия
- ☐ липсата на специалисти, които да се ангажират с проблема
- ☐ липсата на протоколи за поведение
- ☐ липсата на информация за пациента относно процедурите които предпоставят повишен риск от развитие на остеонекроза
- ☐ липсата на информираност на ЛДМ за проблема
- ☐ нивото на хигиена на пациентите
- ☐ разбиране на проблема от пациента
- ☐ съдействие на пациентите
- ☐ съдействие на лекарите

17. Според Вас дали ако пациентите нуждаещи се от Антирезорбтивно лечение осъзнават риска от развитие на МАОНЧбиха се съгласили с терапията?

- ☐ Да биха се съгласили
- ☐ Не биха се съгласили

18. Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по дентално лечение на пациенти без некроза, но на Антирезорбтивна терапия?

- ☐ Да
- ☐ Не

19. Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по хирургично лечение на пациенти без некроза, но на Антирезорбтивна терапия?

- ☐ Да

- ☐ Не

20. Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по дентално лечение на пациент с медикаментозна остеонекроза?

- ☐ Да
- ☐ Не

21. Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по хирургично лечение на пациент с медикаментозна остеонекроза?

- ☐ Да
- ☐ Не

22. Ако се нуждаете от второ мнение, към кого бихте насочили пациент сМАОНЧ?

- ☐ Орален хирург
- ☐ ЛЧХ
- ☐ Лекуващият го онколог
- ☐ друг колега ЛДМ

23. Според вас в каква степен риска от развитие на МАОНЧпредставлява проблем за съвременната дентална медицина?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

(Никаква степен) (В голяма степен)

Допълнителни въпроси към специалисти по ОХ и ЛЧХ

24. Склонни ли са пациентите започващи Антирезорбтивна терапия да изпълнят препоръките за санация?

- ☐ Да
- ☐ Не

25. Според вас до каква степен се влошава качеството на живот на пациенти с МАОНЧот гледна точка на физическото здраве (отговор от 0 до 100)?

- При пациенти в стадий 1 (наличие на некроза, без симптоматика)

- При пациенти в стадий 2 (наличие на некроза с възпалителна симптоматика и болка)

- При пациенти в стадий 3 (наличие на некроза с възпалителна симптоматика и болка излизаща извън границите на алвеоларния израстък на ДЧ, ГЧ, ангажираща мандибуларния канал или достигаща до максиларния синус)

26. Според вас до каква степен се влошава качеството на живот на пациенти с МАОНЧот гледна точка на психическото здраве (отговор от 0 до 100)?

- При пациенти в стадий 1 (наличие на некроза, без симптоматика)

- При пациенти в стадий 2 (наличие на некроза с възпалителна симптоматика и болка)

- При пациенти в стадий 3 (наличие на некроза с възпалителна симптоматика и болка излизаща извън границите на алвеоларния израстък на ДЧ, ГЧ, ангажираща мандибуларния канал или достигаща до максиларния синус)

27. Според вас до каква степен се влошава качеството на живот на пациенти с МАОНЧот гледна точка на социалните им взаимоотношения (отговор от 0 до 100)?

- При пациенти в стадий 1 (наличие на некроза, без симптоматика)

- При пациенти в стадий 2 (наличие на некроза с възпалителна симптоматика и болка)

- При пациенти в стадий 3 (наличие на некроза с възпалителна симптоматика и болка излизаща извън границите на алвеоларния израстък на ДЧ, ГЧ, ангажираща мандибуларния канал или достигаща до максиларния синус)

Приложение 3 – **OHIP - 14**

Имали ли сте проблеми с произнасянето на думи поради проблеми със зъбите или устата

☐ Много често ☐ относително често ☐ от време на време

☐ рядко ☐ никога ☐ не знам

Имате ли чувството, че усещането ви за вкус се е влошило поради проблеми със зъбите или устата

☐ Много често ☐ относително често ☐ от време на време

☐ рядко ☐ никога ☐ не знам

Имали ли сте болезнена чувство в устата

☐ Много често ☐ относително често ☐ от време на време

☐ рядко ☐ никога ☐ не знам

Смятате ли, че ви е неудобно да ядете каквито и да е храни поради проблеми със зъбите или устата

☐ Много често ☐ относително често ☐ от време на време

☐ рядко ☐ никога ☐ не знам

Бил ли сте смутен заради зъбите или устата си

☐ Много често ☐ относително често ☐ от време на време

☐ рядко ☐ никога ☐ не знам

Чувствали ли сте се напрегнати поради проблеми със зъбите или устата

☐ Много често ☐ относително често ☐ от време на време

☐ рядко ☐ никога ☐ не знам

Била ли е Вашата диета незадоволителна поради проблеми със зъбите в устата

☐ Много често ☐ относително често ☐ от време на време

☐ рядко ☐ никога ☐ не знам

Налагало ли ви се е да прекъсвате храненето поради проблеми със зъбите или устата?

☐ Много често ☐ относително често ☐ от време на време

☐ рядко ☐ никога ☐ не знам

Трудно ли ви е да се отпуснете поради проблеми със зъбите или устата

☐ Много често ☐ относително често ☐ от време на време

☐ рядко ☐ никога ☐ не знам

Чувствали ли сте се малко неудобно поради проблеми със зъбите или устата

☐ Много често ☐ относително често ☐ от време на време

☐ рядко ☐ никога ☐ не знам

Били ли сте малко раздразнителни към други хора поради проблеми със зъбите или устата

☐ Много често ☐ относително често ☐ от време на време

☐ рядко ☐ никога ☐ не знам

Имали ли сте затруднения да вършите обичайната си работа поради проблеми със зъбите или устата

☐ Много често ☐ относително често ☐ от време на време

☐ рядко ☐ никога ☐ не знам

Усещали ли сте, че животът като цяло е по-малко удовлетворяващ поради проблеми със зъбите или устата

☐ Много често ☐ относително често ☐ от време на време

☐ рядко ☐ никога ☐ не знам

Били ли сте напълно неспособни да функционирате поради проблеми със зъбите или устата

☐ Много често ☐ относително често ☐ от време на време

☐ рядко ☐ никога ☐ не знам

Приложение 4 **WHOQOL-BREF**

Как бихте оценили качеството си на живот?

☐ много лошо ☐ лошо ☐ нито добро нито лошо ☐ добро ☐ много добро

Колко сте доволни от здравето си?

☐ Много незадоволително ☐ незадоволително ☐ нито задоволително/нито незадоволително ☐ задоволително ☐ много задоволително

До каква степен смятате, че физическата болка ви пречи да правите това, което трябва?

☐ изобщо ☐ малко ☐ средно ☐ много ☐ твърде много

Колко ви е необходимо медицинско лечение, за да функционирате в ежедневния си живот?

☐ изобщо ☐ малко ☐ средно ☐ много ☐ твърде много

Колко се радвате на живота?

☐ изобщо ☐ малко ☐ средно ☐ много ☐ твърде много

До каква степен смятате, че животът ви е смислен?

☐ изобщо ☐ малко ☐ средно ☐ много ☐ твърде много

Колко добре умеете да се концентрирате?

☐ изобщо ☐ малко ☐ средно ☐ много ☐ прекалено много

Колко в безопасност се чувствате в ежедневието си?

☐ изобщо ☐ малко ☐ средно ☐ много ☐ прекалено много

Колко здравословна е вашата физическа среда?

☐ изобщо ☐ малко ☐ средно ☐ много ☐ прекалено много

Имате ли достатъчно енергия за ежедневието?

☐ изобщо ☐ малко ☐ средно ☐ в по голяма степен ☐ напълно

Способни ли сте да приемете външният си вид?

☐ изобщо ☐ малко ☐ средно ☐ в по голяма степен ☐ напълно

Имате ли достатъчно пари, за да задоволите нуждите си?

☐ изобщо ☐ малко ☐ средно ☐ в по голяма степен ☐ напълно

Доколко достъпна за вас е информацията, която ви е необходима в ежедневния ви живот?

☐ изобщо ☐ малко ☐ средно ☐ в по голяма степен ☐ напълно

До каква степен имате възможност за развлекателни дейности?

☐ изобщо ☐ малко ☐ средно ☐ в по голяма степен ☐ напълно

Колко добре можете да се придвижвате?

☐ много лошо ☐ лошо ☐ нито лошо, нито добре ☐ добре ☐ много добре

Колко сте доволни от съня си?

☐ Много незадоволително ☐ незадоволително ☐ нито задоволително/нито незадоволително ☐ задоволително ☐ много задоволително

Доколко сте доволни от способността си да изпълнявате ежедневните си дейности?

☐ Много незадоволително ☐ незадоволително ☐ нито задоволително/нито незадоволително ☐ задоволително ☐ много задоволително

Колко сте доволни от работата си?

☐ Много незадоволително ☐ незадоволително ☐ нито задоволително/нито незадоволително ☐ задоволително ☐ много задоволително

Доволни ли сте от себе си?

☐ Много незадоволително ☐ незадоволително ☐ нито задоволително/нито незадоволително ☐ задоволително ☐ много задоволително

Доколко сте доволни от личните взаимоотношения?

☐ Много незадоволително ☐ незадоволително ☐ нито задоволително/нито незадоволително ☐ задоволително ☐ много задоволително

Колко доволни сте от сексуалния си живот?

☐ Много незадоволително ☐ незадоволително ☐ нито задоволително/нито незадоволително ☐ задоволително ☐ много задоволително

До колко сте доволни от подкрепата получавана от приятелите Ви?

☐ Много незадоволително ☐ незадоволително ☐ нито задоволително/нито незадоволително ☐ задоволително ☐ много задоволително

Доколко сте доволни от условията на вашето жилище?

☐ Много незадоволително ☐ незадоволително ☐ нито задоволително/нито незадоволително ☐ задоволително ☐ много задоволително

Доколко сте доволни от достъпа си до здравни услуги?

☐ Много незадоволително ☐ незадоволително ☐ нито задоволително/нито незадоволително ☐ задоволително ☐ много задоволително

Доколко сте доволни от вашия транспорт?

☐ Много незадоволително ☐ незадоволително ☐ нито задоволително/нито незадоволително ☐ задоволително ☐ много задоволително

Колко често изпитвате негативни чувства като лошо настроение, отчаяние, тревожност, депресия?

☐ никога ☐ рядко ☐ често ☐ доста често ☐ винаги

Приложение 5 **QLQ-C30**

Имате ли някакви затруднения когато правите големи усилия, като носене на тежка

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Имате ли някакви затруднения когато предприемете дълга разходка?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Имате ли някакви затруднения когато предприемате кратка разходка извън дома?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Налага ли Ви се да стоите в леглото или в кресло през деня?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Имате ли нужда от помощ за хранене, обличане, миене или при ходене до тоалетната?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Бяхте ли ограничени при извършване както на работата си, така и на други ежедневни дейности?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Бяхте ли ограничени в заниманията си с Вашето хоби или с други дейности през свободното Ви време?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Имахте ли задух?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Имахте ли болка?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Нуждаехте ли се от почивка?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Имахте ли проблеми със съня?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Чувствахте ли се слаб/а?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Липсваше ли Ви апетит?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Имахте ли гадене?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Повръщахте ли?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Имахте ли запек?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

През последната седмица:

Имахте ли диария?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Бяхте ли уморен/а?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Болка пречеше ли на дейностите Ви през деня?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Имали ли сте затруднения при концентриране върху неща като четене на вестник или гледане на телевизия?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Чувствахте ли се напрегнат/а?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Тревожехте ли се?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Чувствахте ли се раздразнителен/а?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Чувствувахте ли се подтиснат/а?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Имахте ли затруднения да помните нещата?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Вашето физическо състояние или провежданото лечение пречеше ли на семейния Ви живот?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Вашето физическо състояние или провежданото лечение пречеше ли на обществените Ви занимания?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Вашето физическо състояние или провежданото лечение причиняваше ли Ви финансови трудности?

☐ въобще не ☐ малко ☐ доста ☐ много

Как бихте степенували Вашето здраве като цяло през изминалата седмица?

1 2 3 4 5 6 7

Много лошо Отлично

Как бихте степенували Вашето общо качество на живот през изминалата седмица?

1 2 3 4 5 6 7

Много лошо Отлично

Приложение 6 - **EQ-5D**

МОБИЛНОСТ

☐ Нямам проблеми с ходенето

☐ Имам леки проблеми с ходенето

☐ Имам умерени проблеми при ходене

☐ Имам сериозни проблеми с ходенето

☐ Не мога да се разхождам

ГРИЖА ЗА СЕБЕ СИ

☐ Нямам проблеми да се мия или обличам

☐ Имам леки проблеми с миенето или обличането

☐ Имам умерени проблеми с миенето или обличането.

☐ Имам сериозни проблеми с миенето или обличането

☐ Не мога да се измия или обличам сама

ОБИЧАЙНИ ДЕЙНОСТИ (напр. работа, учене, домакинска работа, семейни или развлекателни дейности)

☐ Нямам проблеми при извършването на обичайните си дейности

☐ Имам леки проблеми при извършване на обичайните си дейности

☐ Имам умерени проблеми при извършване на обичайните си дейности

☐ Имам сериозни проблеми при извършване на обичайните си дейности

☐ Не мога да извършвам обичайните си дейности

БОЛКА/ДИСКОМФОРТ

☐ Нямам болка или дискомфорт

☐ Имам лека болка или дискомфорт

☐ Имам умерена болка или дискомфорт

☐ Имам силна болка или дискомфорт

☐ Имам силна болка или дискомфорт

ТРЕВОЖНОСТ/ДЕПРЕСИЯ

☐ Не съм тревожен или депресиран

☐ Аз съм леко тревожен или депресиран

☐ Умерено съм тревожен или депресиран.

☐ Силно съм тревожен или депресиран

☐ Изключително съм тревожен или депресиран

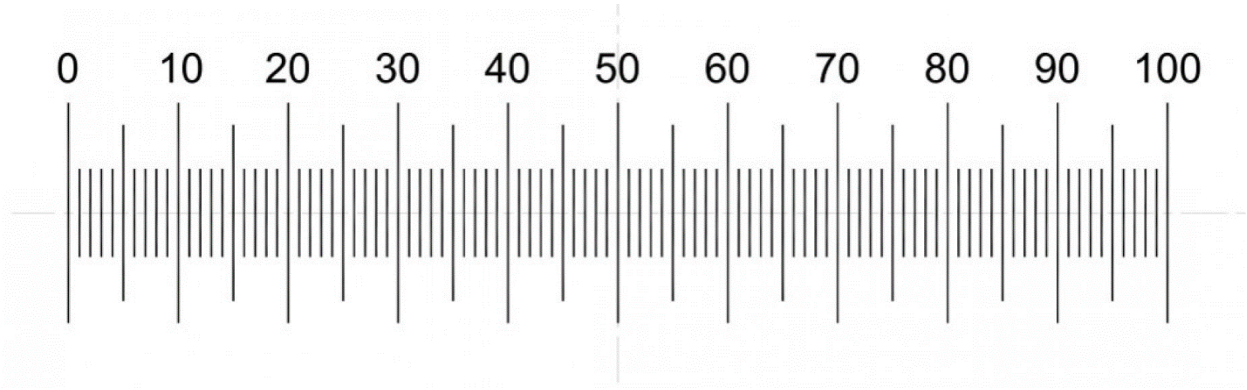
Бихме искали да знаем колко добро или лошо е вашето здраве ДНЕС.

Тази скала е номерирана от 0 до 100.

100 означава най-доброто здраве, което можете да си представите.

0 означава най-лошото здраве, което можете да си представите.

Маркирайте X на скалата, за да посочите как е вашето здраве ДНЕС



Сега, моля, напишете числото, което сте отбелязали на скалата в полето

Приложение 7 - Въпросник студенти

Анонимна анкетна карта

Вие сте

- ☐ Студент III курс
- ☐ Студент IV курс
- ☐ Студент V курс
- ☐ Студент VI курс

По отношение на медикаментозната остеонекроза сте информирани от:

- ☐ лекции
- ☐ упражнения
- ☐ други източници

Как Бихте оценили информираността си относно заболяването медикаментозна остеонекроза от 0 до 10?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

(Не съм запознат) (Напълно съм запознат)

Избройте групите медикаменти, които най-често водят до риск от развитие на медикаментозна остеонекроза?

1) _____
2) _____
3) _____
4) _____

Избройте търговски наименования на медикаменти, причиняващи остеонекроза?

1) _____
2) _____
3) _____
4) _____
5) _____
6) _____
7) _____
8) _____

Антирезорбтипвни средства се използват най-често във връзка с кои заболявания?

1) _____
2) _____
3) _____
4) _____
5) _____
6) _____
7) _____
8) _____

Запознати ли сте с нежеланите странични ефекти на антирезорбтивните медикаменти?

☐ Да

☐ Не

Избройте ги:

1) _____
2) _____
3) _____
4) _____
5) _____
6) _____
7) _____
8) _____

Преди екстракция на зъб задавате ли насочен въпрос за прием на лекарствени средства, които повишават риска от настъпване на некроза?

☐ Да

☐ Не

Бихте ли екстрахирали зъб на пациент провеждащ Антирезорбтивно лечение?

- ☐ Да
- ☐ Не

Бихте ли екстрахирали зъб на пациент с медикаментозна остеонекроза?

- ☐ Да
- ☐ Не

Какви средства за локално приложение назначавате при пациент с вече настъпилаМАОНЧ?

- ☐ вода за уста
- ☐ вода за уста с хлорхексидин
- ☐ солена вода
- ☐ запарка от лайка
- ☐ кислородна вода
- ☐ не препоръчвам

В ежедневната Ви практика при пациент без данни за некроза, който приема Антирезорбтивни средства какво препоръчвате?

- ☐ почистване на зъбен камък и контрол на денталния биофилм
- ☐ регулярни профилактични прегледи
- ☐ цялостна санация на УК и екстракция на нерационални зъби
- ☐ нехирургична санация на УК включваща консервативно дентално лечение

Как бихте постъпили при пациент на Антирезорбтивна терапия, при когото има показание за екстракция на зъб?

- ☐ ще се консултирам с лекуващия лекар назначил приема на средството
- ☐ ще проведа консултация със специалист по ОХ/ЛЧХ

- ☐ ще информирам пациента за риска от некроза и ще екстрахирам зъба
- ☐ ще екстрахирам зъба, защото същият е нерационален за лечение

Бихте ли се смутили ако ваш пациент ви съобщи, че приема Антирезорбтивни медикаменти?

- ☐ Да
- ☐ Не

Ако ваш пациент ви съобщи, че има МАОНЧ, как бихте постъпили?

- ☐ бих препоръчал проследяване на случая
- ☐ бих препоръчал санация на УК при необходимост
- ☐ бих препоръчал следене при ЛДМ
- ☐ бих предприел само консервативно лечение
- ☐ бих предприел екстракция на зъб при показания
- ☐ бих препоръчал контрол на денталния биофилм и почистване на зъбен камък(КОХ)
- ☐ бих насочил пациента към специалист по ОХ/ЛЧХ

Нуждаете ли се от повече информация за МАОНЧи Антирезорбтивните медикаменти, за да се чувствате по уверен при вземането на решение?

- ☐ Да
- ☐ Не

Според вас до каква степен медикаментозната остеонекроза влошава качеството на живот на пациента (отговор от 0 до 100)?

- При пациенти в стадий 1 (наличие на некроза, без симптоматика)

- При пациенти в стадий 2 (наличие на некроза с възпалителна симптоматика и болка)

- При пациенти в стадий 3 (наличие на некроза с възпалителна симптоматика и болка излизаща извън границите на алвеоларния израстък на ДЧ, ГЧ, ангажираща мадибуларния канал или достигаща до максиларния синус)

Според Вас какъв е най-големият проблем на пациентите свързан с МАОНЧ?

- ☐ болка
- ☐ чести възпаления
- ☐ изтичане на гной
- ☐ лош дъх
- ☐ чест прием на антибиотик
- ☐ нуждата от хоспитализация

Според Вас какъв е основния проблем свързан със заболяването МАОНЧ в България?

☐ липсата на информираност на пациента относно възможността да се развие МАОНЧ в хода на Антирезорбтивна терапия

☐ липсата на специалисти, които да се ангажират с проблема

☐ липсата на протоколи за поведение

☐ липсата на информация за пациента относно процедурите които предпоставят повишен риск от развитие на остеонекроза

☐ липсата на информираност на ЛДМ за проблема

☐ нивото на хигиена на пациентите

☐ разбиране на проблема от пациента

☐ съдействие на пациентите

☐ съдействие на лекарите

Според Вас дали ако пациентите нуждаещи се от Антирезорбтивно лечение осъзнават риска от развитие на МАОНЧ биха се съгласили с терапията?

☐ Да биха се съгласили

☐ Не биха се съгласили

Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по дентално лечение на пациенти без некроза, но на Антирезорбтивна терапия?

☐ Да

☐ Не

Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по хирургично лечение на пациенти без некроза, но на Антирезорбтивна терапия?

☐ Да

☐ Не

Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по дентално лечение на пациент с медикаментозна остеонекроза?

☐ Да

☐ Не

Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по хирургично лечение на пациент с медикаментозна остеонекроза?

☐ Да

☐ Не

Ако се нуждаете от второ мнение, към кого бихте насочили пациент с МАОНЧ?

☐ Орален хирург

☐ ЛЧХ

☐ Лекуващият го онколог

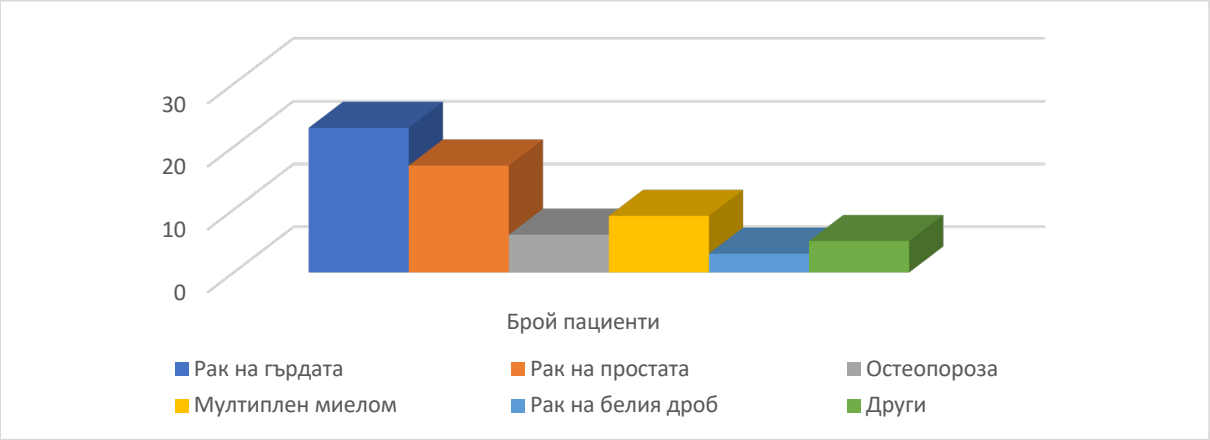
☐ ЛДМ

Според вас в каква степен риска от развитие на МАОНЧ представлява проблем за съвременната дентална медицина?

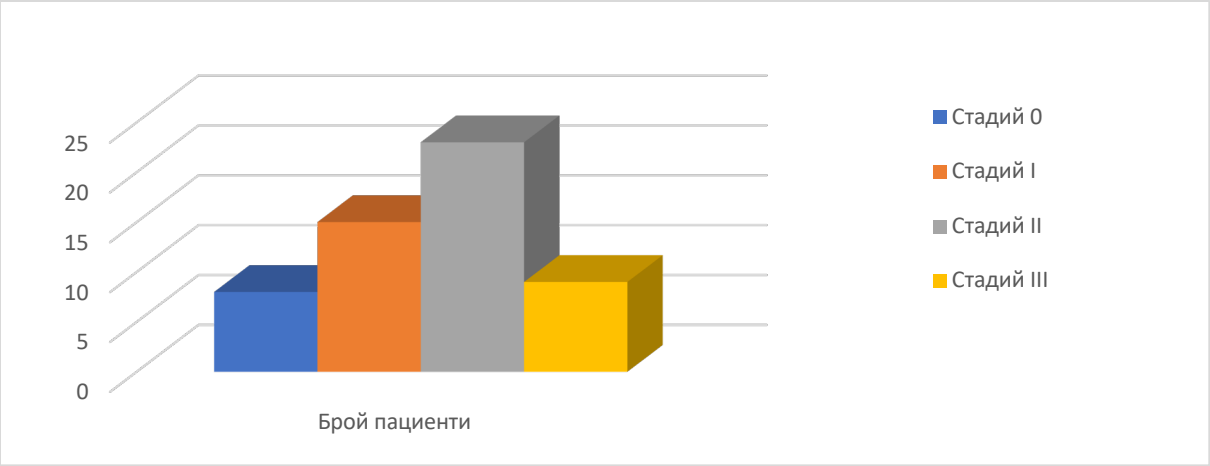
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

(Никаква) (в голяма степен)

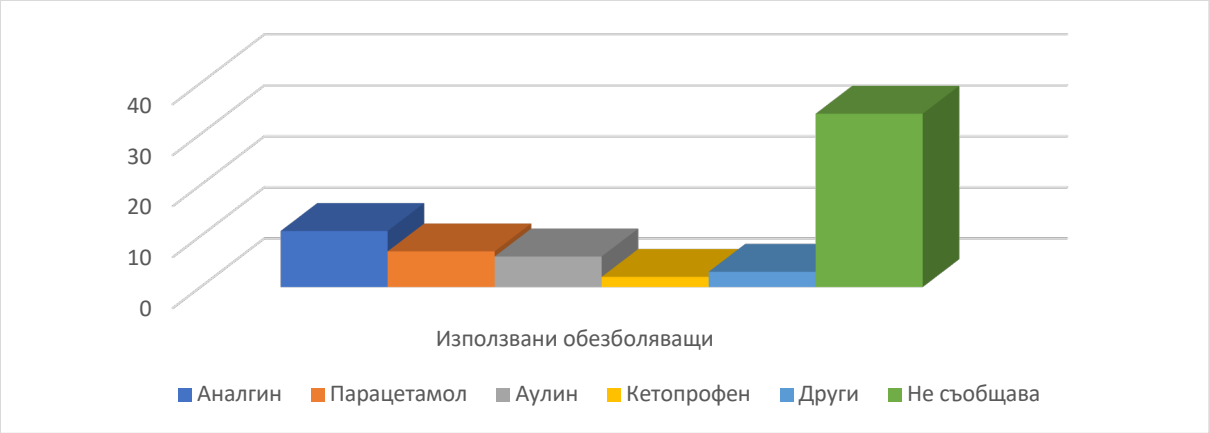
Приложение 8



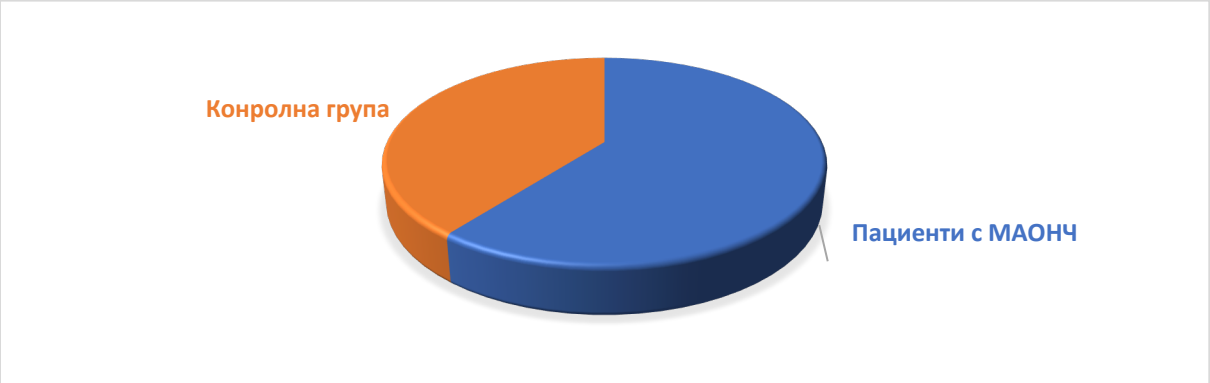
Фигура 58. Разпределение по основно заболяване



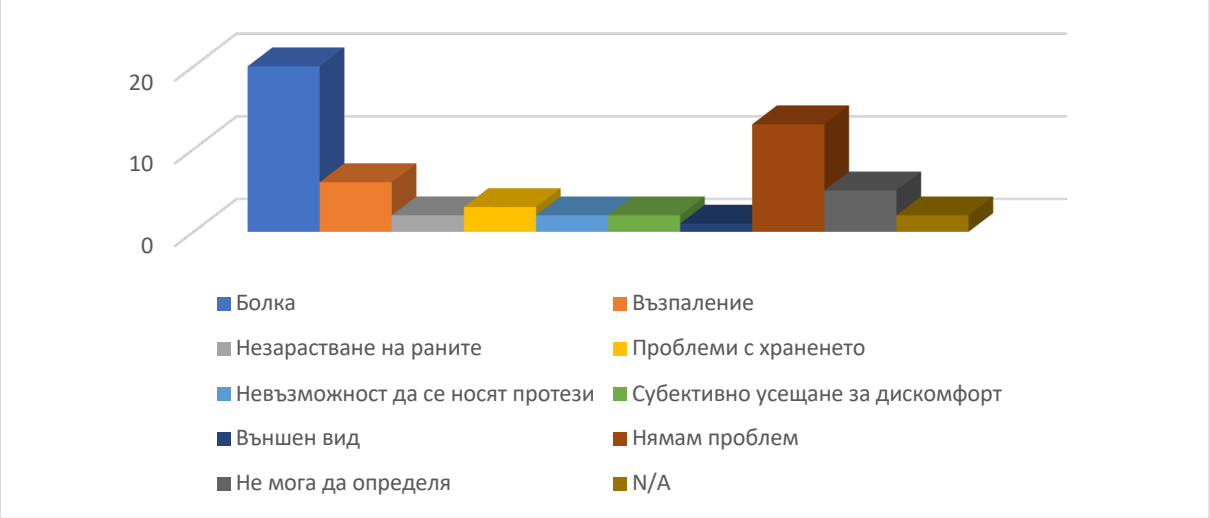
Фигура 59 . Разпределение по стадий на некроза



Фигура 60. Разпределение по използвани обезболяващи



Фигура 61 . Разпределение на пациентите с МАОНЧ и контролната група.



Фигура 62 . Разпределение по оценка за най-голям проблем свързан с АРЛ

Таблица 21: Честотно разпределение на брой огнища на некроза по челюсти

Локализация и брой огнища на некроза	**Брой огнища**	**%**	**Sp**
Горна челюст	22.0	33,8	5.9
Долна челюст	30.0	46,2	6.2
Горна и долна челюст	13.0	20	5.0

Таблица 22: Честотно разпределение по Антирезорбтивен медикамент

Антирезорбтивен медикамент	**n**	**%**	**Sp**
Xgeva (***denosumab***)	42	53.2	5.6
Zoledronic acid	26	32.9	5.3
Prolia (***denosumab***)	6	7.6	3
Бифосфонат - перорален	5	6.3	2.7
Общо	79	100.0	

* сборът от медикаментите надхвърля този на пациентите, тъй като на някои от тях са ползвали повече от един

Таблица 23: Честотно разпределение на Антирезорбтивните медикаменти и комбинациите между тях.

Антирезорбтивен медикамент	**N**	**%**	**Sp**
Denosumab	29	46	6.3
Zoledronic acid	11	17,5	4.8
Xgeva & *Zoledronic acid*	20	31,7	5.9
Други	3	4,8	2.7
Общо	63	100.0	

Таблица 24: Честотно разпределение по честота на оплаквания

Честота на оплаквания	**n**	**%**	**Sp**
Рядко	23	36.5	6.1
Постоянно	19	30.2	5.8
Няколко пъти седмично	8	12.7	4.2
Всеки ден	7	11.1	4.0
Няколко пъти месечно	5	7.9	3.4
Липсват данни	1	1.6	1.6
Общо	63		

Таблица 25: Честотно разпределение според честота на прием на обезболяващи медикаменти

Честота на прием на обезболяващи	**n**	**%**	**Sp**
Не се налага	28	44.4	6.3
Рядко	10	15.9	4.6
Постоянно	9	14.3	4.4
Всеки ден	8	12.7	4.2
Няколко пъти седмично	4	6.3	3.1
Няколко пъти месечно	1	1.6	1.6
Липсват данни	3	4.8	2.7
Общо	63	100.0	

Таблица 26: Разпределение на стойностите от оценка на КЖ посредством EORTC QLQ – C30

Домейн	**Група**	**N**	$\overline{X}$	**SD**	**SE**	**95% CI**		**p**
						Lower	Upper	
Общ здравен статус– QL2	МАОНЧ	35	51.429	16.356	2.765	-19.665	-3.547	.005
	Контролна	39	63.034	18.217	2.917			
Физикална функция – PF2	МАОНЧ	37	59.865	23.519	3.867	-13.979	5.376	.379
	Контролна	40	64.167	19.018	3.007			
Ролева функция – RF2	МАОНЧ	36	68.519	24.161	4.027	-12.830	11.533	0.916
	Контролна	40	69.167	28.632	4.527			
Емоционална функция - EF	МАОНЧ	37	68.468	22.664	3.726	-11.175	7.140	0.662
	Контролна	40	70.486	17.520	2.770			
Когнитивна функция - CF	МАОНЧ	37	78.378	21.825	3.588	-13.386	6.809	0.518
	Контролна	40	81.667	22.583	3.571			
Социална функция - SF	МАОНЧ	37	74.324	24.405	4.012	-10.867	10.349	0.961
	Контролна	40	74.583	22.325	3.530			
Болка - PA	МАОНЧ	36	21.528	11.679	1.947	1.138	11.501	0.018
	Контролна	40	15.208	10.986	1.737			
Тест за хомогенност на дисперсиите – тест на Levene: 1) QL2 – F = 0.886, p = 0.350 2) SPA – F= 0.961, p = 0.330								

Таблица 27: Разпределение на стойностите от оценка на КЖ посредством OHIP - 14

Домейн	Група	N	$\overline{X}$	SD	SE	95% CI		p
						Lower	Upper	
Функционално ограничение	МАОНЧ	36	2.389	1.975	0.329	0.949	2.476	<0.001
	Контролна	34	0.676	1.121	0.192			
Физическа болка	МАОНЧ	36	4.639	2.086	0.348	1.786	3.720	<0.001
	Контролна	35	1.886	1.997	0.337			
Психологичен дискомфорт	МАОНЧ	37	4.622	2.302	0.378	1.591	3.767	<0.001
	Контролна	35	1.943	2.326	0.393			
Физическо увреждане	МАОНЧ	32	3.344	2.350	0.415	1.308	3.322	<0.001
	Контролна	35	1.029	1.757	0.297			
Психологично увреждане	МАОНЧ	34	3.824	2.443	0.419	1.065	3.177	<0.001
	Контролна	37	1.703	2.012	0.331			
Социално увреждане	МАОНЧ	34	2.471	2.465	0.423	0.834	2.719	<0.001
	Контролна	36	0.694	1.215	0.202			
Социален недъг	МАОНЧ	34	2.735	2.428	0.416	0.945	2.889	<0.001

	Контролна	33	0.818	1.424	0.248			
Total	МАОНЧ	26	23.269	13.768	2.700	8.011	21.787	<0.001
	Контролна	27	8.370	11.115	2.139			

Таблица 28: Разпределение на стойностите посредством инструмента за оценка на КЖ WHOQOL BREF

Домейн	Група	N	$\overline{X}$	SD	SE	95% CI		p
						Lower	Upper	
Физическо здраве	МАОНЧ	32	54.836	14.317	2.531	-15.810	-1.554	0.018
	Контролна	38	63.518	15.351	2.490			
Психологично	МАОНЧ	36	61.042	15.182	2.530	-13.842	-0.538	0.035
	Контролна	41	68.232	14.108	2.203			
Социални взаимоотношения	МАОНЧ	35	67.619	18.718	3.164	-17.245	0.857	0.075
	Контролна	41	75.813	20.565	3.212			
Заобикаляща среда	МАОНЧ	37	64.004	10.636	1.749	-8.816	1.480	0.160
	Контролна	41	67.672	12.044	1.881			
КЖ	МАОНЧ	38	60.526	18.952	3.074	-20.987	-4.210	0.004
	Контролна	40	73.125	18.246	2.885			
КЖСЗ	МАОНЧ	38	51.316	24.624	3.995	-18.430	4.811	0.247
	Контролна	40	58.125	26.787	4.235			
Тест за хомогенност на дисперсиите – тест на Levene: всички сравнения са с p > 0,05								

Таблица 29: Разпределение на стойностите посредством инструмента за оценка на КЖ EQ-5D-5L

Домейн	Група	N	$\overline{X}$	SD	SE	95% CI		p
						Lower	Upper	
Мобилност	МАОНЧ	38	0.061	0.062	0.010	0.011	0.059	0.005
	Контролна	40	0.026	0.040	0.006			
Грижа за себе си	МАОНЧ	38	0.018	0.033	0.005	0.002	0.025	0.019
	Контролна	39	0.004	0.012	0.002			
Ежедневна дейност	МАОНЧ	37	0.046	0.058	0.010	-0.022	0.030	0.774
	Контролна	38	0.042	0.054	0.009			

Болка и дискомфорт	МАОНЧ	37	0.143	0.138	0.023	0.018	0.122	0.010
	Контролна	39	0.073	0.081	0.013			
Тревожност и депресия	МАОНЧ	36	0.089	0.095	0.016	-0.020	0.059	0.320
	Контролна	39	0.070	0.075	0.012			
EQindex	МАОНЧ	34	0.579	0.274	0.047	-0.267	-0.051	0.005
	Контролна	37	0.738	0.160	0.026			
BAC	МАОНЧ	40	56.375	15.770	2.494	-14.995	1.460	0.105
	Контролна	35	63.143	19.406	3.280			

Таблица 30: Дескриптивен анализ на КЖ посредством OHIP-14 при пациентите третирани с denosumab, zoledronic acid и тези на политерапия.

		N	$\overline{X}$	**SD**	**SE**	**95% CI**		**Minimum**	**Maximum**
						Lower Bound	Upper Bound		
Функционално ограничение	1	16	2,69	1,887	0,472	1,68	3,69	0	6
	5	8	1,50	1,690	0,598	0,09	2,91	0	5
	9	6	3,00	2,828	1,155	0,03	5,97	0	8
	Total	30	2,43	2,063	0,377	1,66	3,20	0	8
Физическа болка	1	16	4,88	1,628	0,407	4,01	5,74	2	8
	5	7	2,71	1,890	0,714	0,97	4,46	0	6
	9	7	4,57	2,225	0,841	2,51	6,63	1	8
	Total	30	4,30	1,985	0,362	3,56	5,04	0	8
Психологичен дискомфорт	1	17	4,82	2,351	0,570	3,61	6,03	0	8
	5	8	3,50	2,390	0,845	1,50	5,50	0	8
	9	7	4,71	2,059	0,778	2,81	6,62	2	8
	Total	32	4,47	2,300	0,407	3,64	5,30	0	8
Физическо увреждане	1	14	3,43	2,533	0,677	1,97	4,89	0	8
	5	7	3,29	2,563	0,969	0,91	5,66	0	8
	9	6	2,83	2,787	1,138	-0,09	5,76	0	8
	Total	27	3,26	2,505	0,482	2,27	4,25	0	8
Психологично увреждане	1	15	4,67	2,690	0,695	3,18	6,16	0	8
	5	7	2,14	1,069	0,404	1,15	3,13	0	3
	9	7	3,14	2,478	0,937	0,85	5,44	1	8
	Total	29	3,69	2,523	0,468	2,73	4,65	0	8
	1	15	3,33	2,637	0,681	1,87	4,79	0	8

Социално увреждане	5	7	1,57	1,718	0,649	-0,02	3,16	0	4
	9	7	1,86	2,854	1,079	-0,78	4,50	0	8
	Total	29	2,55	2,558	0,475	1,58	3,52	0	8
Социален недъг	1	15	3,07	2,789	0,720	1,52	4,61	0	8
	5	7	2,57	2,299	0,869	0,45	4,70	0	6
	9	7	2,14	2,734	1,033	-0,39	4,67	0	8
	Total	29	2,72	2,604	0,483	1,73	3,71	0	8
Total	1	12	26,08	14,042	4,054	17,16	35,01	2	46
	5	5	12,00	7,681	3,435	2,46	21,54	0	19
	9	5	23,80	18,512	8,279	0,81	46,79	9	56
	Total	22	22,36	14,621	3,117	15,88	28,85	0	56

Таблица 31: Tukey HSD Post hoc тест

Домейн	**Група I**	**Група II**	**Средна разлика(I – II)**	**SE**	**P**	95% CI	
						Lower	Upper
Физическа болка	*Denosumab*	*Zoledronic acid*	2.161	0,831	0,039	0,10	4,22
		Политерапия	0,304	0,831	0,929	-1,76	2,37

Таблица 32: Анализ посредством инструмента WHOQOL-BREF

		N	$\overline{X}$	**SD**	**SE**	**95% CI**		**Minimum**	**Maximum**
						Lower Bound	Upper Bound		
Физическо здраве	1	13	52,5183	16,06804	4,45647	42,8085	62,2281	28,57	89,29
	5	8	57,6637	11,49568	4,06434	48,0531	67,2743	35,71	75,00
	9	6	55,1587	19,29771	7,87826	34,9070	75,4104	25,00	82,14
	Total	27	54,6296	15,21452	2,92803	48,6110	60,6483	25,00	89,29
Психологично	1	15	60,8889	15,57262	4,02083	52,2651	69,5127	35,00	79,17
	5	8	59,3750	11,30169	3,99575	49,9266	68,8234	41,67	70,83
	9	7	64,2857	23,24601	8,78617	42,7867	85,7847	33,33	100,00
	Total	30	61,2778	16,21623	2,96067	55,2225	67,3330	33,33	100,00

Социални взаимоотношения	1	16	69,2708	20,57478	5,14370	58,3073	80,2344	25,00	100,00
	5	7	69,0476	18,45558	6,97555	51,9791	86,1162	33,33	91,67
	9	7	69,0476	18,45558	6,97555	51,9791	86,1162	33,33	91,67
	Total	30	69,1667	18,97139	3,46369	62,0826	76,2507	25,00	100,00
Заобикаляща среда	1	16	65,8203	10,79332	2,69833	60,0690	71,5717	50,00	81,25
	5	8	60,1563	9,70405	3,43090	52,0435	68,2690	46,88	75,00
	9	7	67,4745	13,13853	4,96590	55,3234	79,6256	46,88	89,29
	Total	31	64,7321	11,07767	1,98961	60,6688	68,7955	46,88	89,29
КЖ	1	17	66,1765	15,15848	3,67647	58,3827	73,9702	25,00	75,00
	5	8	46,8750	20,86307	7,37621	29,4330	64,3170	25,00	75,00
	9	7	60,7143	24,39750	9,22139	38,1504	83,2782	25,00	100,00
	Total	32	60,1563	19,93879	3,52471	52,9675	67,3450	25,00	100,00
КЖСЗ	1	17	55,8824	20,78426	5,04092	45,1961	66,5686	25,00	75,00
	5	8	50,0000	26,72612	9,44911	27,6564	72,3436	25,00	75,00
	9	7	42,8571	34,50328	13,04101	10,9469	74,7674	0,00	75,00
	Total	32	51,5625	25,35037	4,48135	42,4227	60,7023	0,00	75,00

Таблица 33 : Анализ посредством инструмента EQ-5D-5L и ВАС

		N	$\overline{X}$	**SD**	**SE**	**95% CI**		**Minimum**	**Maximum**
						Lower Bound	Upper Bound		
Мобилност	1	16	0,0764	0,07155	0,01789	0,0382	0,1145	0,00	0,20
	5	9	0,0428	0,05155	0,01718	0,0032	0,0824	0,00	0,17
	9	7	0,0563	0,05534	0,02092	0,0051	0,1075	0,00	0,17
	Total	32	0,0625	0,06306	0,01115	0,0398	0,0853	0,00	0,20
Грижа за себе си	1	16	0,0291	0,04487	0,01122	0,0052	0,0530	0,00	0,17
	5	9	0,0110	0,02257	0,00752	-0,0064	0,0284	0,00	0,06
	9	7	0,0109	0,01854	0,00701	-0,0063	0,0280	0,00	0,04
	Total	32	0,0200	0,03546	0,00627	0,0072	0,0328	0,00	0,17
	1	16	0,0681	0,07747	0,01937	0,0268	0,1093	0,00	0,19

Ежедневна дейност	5	9	0,0323	0,03587	0,01196	0,0048	0,0599	0,00	0,09
	9	7	0,0347	0,02949	0,01115	0,0074	0,0620	0,00	0,09
	Total	32	0,0507	0,06096	0,01078	0,0287	0,0727	0,00	0,19
Болка и дискомфорт	1	16	0,1669	0,14444	0,03611	0,0900	0,2439	0,00	0,42
	5	8	0,1331	0,16106	0,05694	-0,0015	0,2678	0,00	0,42
	9	7	0,1270	0,12766	0,04825	0,0089	0,2451	0,07	0,42
	Total	31	0,1492	0,14176	0,02546	0,0972	0,2012	0,00	0,42
Тревожност и депресия	1	16	0,0675	0,06731	0,01683	0,0316	0,1034	0,00	0,15
	5	8	0,1420	0,11869	0,04196	0,0428	0,2412	0,07	0,42
	9	7	0,1123	0,12270	0,04638	-0,0012	0,2258	0,00	0,36
	Total	31	0,0968	0,09809	0,01762	0,0609	0,1328	0,00	0,42
EQ index	1	16	0,5480	0,29681	0,07420	0,3898	0,7062	-0,01	1,00
	5	7	0,5630	0,32265	0,12195	0,2646	0,8614	0,04	0,88
	9	7	0,6119	0,23335	0,08820	0,3960	0,8277	0,21	0,89
	Общо	30	0,5664	0,28118	0,05134	0,4614	0,6714	-0,01	1,00
Общо	1	16	0,4079	0,29224	0,07306	0,2522	0,5637	0,00	0,96
	5	7	0,3900	0,32265	0,12195	0,0916	0,6884	0,07	0,91
	9	7	0,3411	0,23335	0,08820	0,1253	0,5570	0,07	0,74
	Общо	30	0,3882	0,27880	0,05090	0,2841	0,4923	0,00	0,96

Таблица 34: анализ посредством инструмента EORTC QLQ – C30

		N	$\overline{X}$	**SD**	**SE**	**95% CI**		**Minimum**	**Maximum**
						Lower Bound	Upper Bound		
Общ здравен статус– QL2	1	15	47,2222	14,99559	3,87184	38,9179	55,5265	25,00	66,67
	5	8	50,0000	16,06040	5,67821	36,5732	63,4268	25,00	75,00
	9	7	57,1429	22,78552	8,61212	36,0698	78,2159	25,00	100,00
	Total	30	50,2778	17,15985	3,13295	43,8702	56,6854	25,00	100,00
Физикална функция – PF2	1	16	52,0833	24,12544	6,03136	39,2278	64,9389	20,00	100,00
	5	8	66,6667	18,17027	6,42416	51,4759	81,8574	33,33	93,33

	9	7	60,9524	24,16872	9,13492	38,6000	83,3047	26,67	93,33
	Total	31	57,8495	22,92578	4,11759	49,4402	66,2587	20,00	100,00
Ролева функция – RF2	1	16	64,5833	29,10708	7,27677	49,0733	80,0934	16,67	100,00
	5	8	70,8333	19,41608	6,86462	54,6011	87,0656	50,00	100,00
	9	7	71,4286	20,89277	7,89673	52,1060	90,7512	33,33	100,00
	Total	31	67,7419	24,69648	4,43562	58,6832	76,8007	16,67	100,00
Емоционална функция – EF	1	16	68,2292	25,49850	6,37463	54,6420	81,8164	16,67	100,00
	5	8	62,5000	14,08590	4,98012	50,7239	74,2761	33,33	83,33
	9	7	64,2857	27,51863	10,40107	38,8352	89,7362	25,00	100,00
	Total	31	65,8602	23,00914	4,13256	57,4204	74,3000	16,67	100,00
Когнитивна функция – CF	1	16	72,9167	24,24795	6,06199	59,9958	85,8375	33,33	100,00
	5	8	75,0000	21,82179	7,71517	56,7565	93,2435	33,33	100,00
	9	7	85,7143	20,24976	7,65369	66,9864	104,4422	50,00	100,00
	Total	31	76,3441	22,67900	4,07327	68,0254	84,6628	33,33	100,00
Социална функция - SF	1	16	71,8750	25,61738	6,40434	58,2245	85,5255	16,67	100,00
	5	8	66,6667	19,92048	7,04295	50,0127	83,3206	33,33	100,00
	9	7	78,5714	31,49704	11,90476	49,4415	107,7013	33,33	100,00
	Total	31	72,0430	25,23486	4,53231	62,7868	81,2992	16,67	100,00
Болка – PA	1	16	26,0417	9,56217	2,39054	20,9463	31,1370	8,33	41,67
	5	8	18,7500	10,68117	3,77636	9,8203	27,6797	0,00	33,33
	9	7	16,6667	15,95712	6,03122	1,9088	31,4245	0,00	41,67
	Total	31	22,0430	11,89234	2,13593	17,6809	26,4052	0,00	41,67

Таблица 35: Анализ на КЖ на пациенти с МАОНЧ в зависимост от клинично установения стадий на некроза

	N	$\overline{X}$	**SD**	**SE**	**95% CI**		**Минимум**	**Максимум**
					Lower	Upper		
0	7	56,43	13,758	5,200	43,70	69,15	40	80
1	14	58,21	13,244	3,540	50,57	65,86	40	80
2	22	55,23	15,620	3,330	48,30	62,15	20	80
3	9	56,67	18,708	6,236	42,29	71,05	30	80
Total	52	56,44	14,962	2,075	52,28	60,61	20	80

Таблица 36: Честотно разпределение по информираност преди лечение

Информираност преди лечение	**n**	**%**	**Sp**
Не	48	76,2	5.3
Да	13	20.6	5.0
Липсват данни	2	3.2	2.2
Общо	63	100,0	

Таблица 37: Честотно разпределение по препоръчана консултация с дентален лекар

Препоръчана консултация с дентален лекар	**n**	**%**	**Sp**
Не	52	82.5	5.3
Да	8	12.7	5.1
Липсват данни	3	4.8	2.2
Общо	63	100,0	

Таблица 38: Честотно разпределение по направена консултация с дентален лекар

Направена консултация с дентален лекар	**n**	**%**	**Sp**
Не	48	76,2	5,4
Да	11	17,5	4,8
Липсват данни	4	6,3	3,1
Общо	63	100,0	

Таблица 39: Честотно разпределение по проведено лечение

Проведено лечение	**n**	**%**	**Sp**
Не	48	76,2	5,4
Да	8	12,7	4,2
Липсват данни	7	11,1	4,0

Общо	63	100,0	

Таблица 40: Честотно разпределение по вид проведено лечение

Вид проведено лечение	**n**	**%**	**Sp**
Терапевтично	4	50,0	17,7
Профилактично	2	25,0	15,3
Хирургично	1	12,5	11,7
Липсват данни	1	12,5	11,7
Общо	8	100,0	

Таблица 41: Оценка на ползата от антирезорбтивно лечение

Полза от АРЛ	**n**	**%**	**Sp**
Не	6	9,5	3,7
Да	39	61,9	6,1
Не мога да определя	12	19,0	4,9
Липсват данни	6	9,5	3,7
Общо	63	100,0	

Таблица 42: Честотно разпределение на участниците в проучването по информираност относно заболяването медикаментозна остеонекроза

Степен на информираност	**n**	**%**	**Sp**
5	48	18,5	2,4
3	35	13,5	2,1
4	34	13,1	2,1
7	32	12,3	2,0
6	30	11,5	2,0
8	21	8,1	1,7

9	14	5,4	1,4
1	13	5,0	1,4
10	13	5,0	1,4
2	10	3,8	1,2
Липсват данни	10	3,8	1,2
Общо	260	100,0	

Таблица 43: Честотно разпределение на участниците в проучването според това колко броя групи медикаменти причиняващи остеонекроза познават

Брой познавани групи медикаменти причиняващи остеонекроза	**n**	**%**	**Sp**
1	143	55,0	3,1
0	43	16,5	2,3
2	42	16,2	2,3
3	16	6,2	1,5
4	13	5,0	1,4
Липсват данни	3	1,2	0,7
Общо	260	100,0	

Таблица 44: Честотно разпределение на участниците в проучването според това коя група медикаменти познават

Познавани групи медикаменти	**n**	**%**	**Sp**
Бифосфонати	143	80,0	2,5
RANK-L инхибитори	43	19,2	2,4
Антиангиогени	42	17,3	2,3
Тирозинкиназни инхибитори	16	8,5	1,7
Брой участници в извадката	260	125,0	

* сборът от процентите надхвърля 100, тъй като някои от участниците в проучването познават повече от една група медикаменти

Таблица 45: Честотно разпределение на участниците в проучването по брой търговски наименования, които знаят

Брой търговски наименования	**n**	**%**	**Sp**
0	119	45,8	3,1
1	48	18,5	2,4
2	32	12,3	2,0
Повече от 3	32	12,3	2,0
3	19	7,3	1,6
Липсват данни	10	3,8	1,2
Общо	260	100,0	

Таблица 46: Сравнителен анализ на отговорите на въпроса „До каква степен МАОНЧ влошава качеството на живот на пациента?“ (от 0 до 100)

Стадий	**Качество на живот**		
	n	$\overline{X}$	SD
I	205	30,82[a]	22,20
II	205	64,37[b]	18,72
III	208	90,76[c]	14,62

* еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,001$)

Таблица 47: Честотно разпределение на участниците в проучването по критерий: „Задавате ли насочен въпрос за прием на лекарствени средства, които повишават риска от настъпване на некроза?”

	Общо			ЛДМ		ОХ/ЛЧХ		Студенти	
	n	%	Sp	n	%	n	%	n	%
Да	208	80,0	2,5	107	81,7	29	96,7	72	72,7
Не	48	18,5	2,4	21	16,0	1	3,3	26	26,3
Липсват данни	4	1,5	0,8	3	2,3	0	0	1	1,0
Общо	260	100,0		131	100,0	30	100,0	99	100,0

Таблица 48: Честотно разпределение на участниците в проучването по критерий: „Бихте ли екстрахирали зъб на пациент провеждащ Антирезорбтивно лечение?”

	Общо			ЛДМ		ОХ/ЛЧХ		Студенти	
	n	%	Sp	n	%	n	%	n	%
Не	206	79,2	2,5	115	87,8	10	33,3	81	81,8
Да	42	16,2	2,3	12	9,2	20	66,7	10	10,1
Липсват данни	12	4,6	1,3	4	3,1	0	0	8	8,1
Общо	260	100,0	100,0	131	100,0	30	100,0	99	100,0

Таблица 49: Честотно разпределение на участниците в проучването по критерий: „Бихте ли екстрахирали зъб на пациент с медикаментозна остеонекроза?”

	Общо			ЛДМ		ОХ/ЛЧХ		Студенти	
	n	%	Sp	n	%	n	%	n	%
Не	221	85,0	2,2	120	97,6	9	30,0	92	92,9
Да	27	10,4	1,9	3	2,3	20	66,7	4	4,0
Липсват данни	12	4,6	1,3	8	2,3	1	3,3	3	3,0
Общо	260	100,0		131	100,0	30	100,0	99	100,0

Таблица 50: Честотно разпределение на участниците в проучването по отговорите на въпроса: „Нуждаете ли се от повече информация за МАОНЧ и Антирезорбтивните медикаменти, за да се чувствате по уверен при вземането на решение?”

	Общо			**ЛДМ**		**ОХ/ЛЧХ**		**Студенти**	
	n	**%**	**Sp**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Да	243	93,5	1,5	124	94,7	21	70,0	98	99,0
Не	15	5,8	1,4	6	4,6	9	30,0	0	0
Липсват данни	2	0,8	0,5	1	0,8	0	0	1	1,0
Общо	260	100,0		131	100,0	30	100,0	99	100,0

Таблица 51: Честотно разпределение на участниците в проучването по отговорите на въпроса: „Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по дентално лечение на пациенти без некроза, но на Антирезорбтивна терапия?”

	Общо			**ЛДМ**		**ОХ/ЛЧХ**		**Студенти**	
	n	**%**	**Sp**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Не	170	65,4	3,0	80	61,1	6	20,0	84	84,8
Да	82	31,5	2,9	43	32,8	24	80,0	15	15,2
Липсват данни	8	3,1	1,1	8	6,1	0	0	0	0
Общо	260	100,0		131	100,0	30	100,0	99	100,0

Таблица 52: Честотно разпределение на участниците в проучването по отговорите на въпроса: „Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по хирургично лечение на пациенти без некроза, но на Антирезорбтивна терапия?”

	Общо			**ЛДМ**		**ОХ/ЛЧХ**		**Студенти**	
	n	**%**	**Sp**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Не	214	82,3	2,4	113	86,3	9	30,0	92	92,9
Да	38	14,6	2,2	10	7,6	21	70,0	7	7,1
Липсват данни	8	3,1	1,1	8	6,1	0	0	0	0
Общо	260	100,0		131	100,0	30	100,0	99	100,0

Таблица 53: Честотно разпределение на участниците в проучването по отговорите на въпроса: „Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по дентално лечение на пациент с медикаментозна остеонекроза?”

	Общо			ЛДМ		ОХ/ЛЧХ		Студенти	
	n	**%**	**Sp**	**N**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Не	197	75,8	2,7	98	74,8	10	33,3	89	89,9
Да	53	20,4	2,5	23	17,6	20	66,7	10	10,1
Липсват данни	10	3,8	1,2	10	7,6	0	0	0	0
Общо	260	100,0		131	100,0	30	100,0	99	100,0

Таблица 54: Честотно разпределение на участниците в проучването по отговорите на въпроса: „Чувствате ли се уверен да управлявате процеса по хирургично лечение на пациент с медикаментозна остеонекроза?”

	Общо			ЛДМ		ОХ/ЛЧХ		Студенти	
	n	**%**	**Sp**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Не	233	89,6	1,9	121	92,4	15	50,0	97	98,0
Да	18	6,9	1,6	2	1,5	15	50,0	1	1,0
Липсват данни	9	3,5	1,1	8	6,1	0	0	1	1,0
Общо	260	100,0		131	100,0	30	100,0	99	100,0

Таблица 55: Честотно разпределение на участниците в проучването по препоръчваното от тях средство за локална грижа при пациенти с МАОНЧ

	n	**%**	**Sp**
Вода за уста с хлорхексидин	100	38,5	3,0
Не препоръчвам	87	33,5	2,9

Запарка от лайка	56	21,5	2,5
Солена вода	22	8,5	1,7
Вода за уста	17	6,5	1,5
Кислородна вода	11	4,2	1,2
Брой участници в извадката	260		

* сборът от процентите надхвърля 100, тъй като някои от участниците в проучването препоръчват повече от едно средство за локална грижа

Таблица 56: Честотно разпределение на студентите по начин на информиране за медикаментозната остеонекроза

Начин на информиране	**n**	**%**	**Sp**
Упражнения	58	58,6	5,0
Лекции и упражнения	15	15,2	3,6
Други	11	11,1	3,2
Лекции	5	5,1	2,2
Упражнения и други	4	4,0	2,0
Лекции, упражнения и други	2	2,0	1,4
Липсват данни	4	4,0	2,0
Общо	99	100,0	

Таблица 57: Честотно разпределение на студентите по критерий запознати ли сте с нежеланите странични реакции на антирезорбтивното лечение

Запознати ли сте с нежеланите странични реакции на Антирезорбтивното лечение?	**n**	**%**	**Sp**
Не	73	73,7	4,4
Да	15	15,2	3,6
Липсват данни	11	11,1	3,2
Общо	99	100,0	

Таблица 58: Честотно разпределение на студентите по критерий могат ли да назоват остеонекрозата като нежелана странична реакция вследствие антирезорбтивно лечение

	n	**%**	**Sp**
Не	79	79,8	4,0
Да	20	20,2	4,0
Общо	99	100,0	

Таблица 59: Честотно разпределение на студентите по брой групи медикаменти, които могат да напишат правилно

Брой групи медикаменти	**n**	**%**	**Sp**
1	58	58,6	5,0
0	31	31,3	4,7
2	8	8,1	2,7
Липсват данни	2	2,0	1,4
Общо	99	100,0	

Таблица 60: Честотно разпределение на студентите по критерий кои заболявания при които се приема антирезорбтивен медикамент познават

Заболяване	**n**	**%**	**Sp**
Остеопороза	23	23,2	4,2
Рак на гърда	15	15,2	3,6
Рак на простата	13	13,1	3,4
Болест на Пейджет	3	3,0	1,7
Мултиплен миелом	1	1,0	1,0
Общ брой студенти	99		