

Nowe zastosowanie dla pentoksyfiliny i tokoferolu (metoda PENTO) w leczeniu martwicy kości szczęk

A new use for pentoxifylline and tocopherol (PENTO protocol) in the treatment of osteonecrosis of the jaw

Łukasz Słowik¹, Zuzanna Ślebioda², Jędrzej Czajka¹, Adam Dreksler¹, Jakub Lewek¹, Aleksandra Wysocka-Słowik², Marzena Wyganowska², Maciej Okła¹, Ewa Totoń³

¹ Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra i Klinika Chirurgii Stomatologicznej i Periodontologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu (<https://ror.org/02zbb2597>)

³ Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Współczesna farmakologia, oparta na innowacyjnych terapiach biologicznych, zaawansowanych przeciwciałach monoklonalnych oraz inżynierii genetycznej, nadal umożliwia repozycjonowanie znanych od dawna leków. Substancje czynne obecne od lat w schematach terapeutycznych wciąż znajdują nowe zastosowania kliniczne. Przykładem takiego podejścia jest pentoksyfilina, tradycyjnie stosowana w leczeniu chromania przestankowego w przebiegu chorób tętnic obwodowych oraz witamina E, uczestnicząca w procesach oksydacyjno-redukcyjnych i wykazująca silne właściwości antyoksydacyjne. Połączenie tych substancji wykazuje korzystny wpływ na proces gojenia zmian martwiczych w obrębie kości szczękowych, m.in. po radioterapii oraz w przebiegu terapii antyresorpcyjnej stosowanej w osteoporozie lub leczeniu przeciwnowotworowym. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie charakterystyki farmakologicznej wybranych produktów leczniczych stosowanych w terapii stanów zapalnych kości szczęk, ze szczególnym uwzględnieniem alternatywnych wskazań dla znanych substancji czynnych. W pracy szczegółowo omówiono skojarzoną terapię pentoksyfiliną i witaminą E (protokół PENTO). (*Farm Współ* 2026; 19: 125-133) doi: 10.53139/FW.20261919

Słowa kluczowe: zapalenie kości szczęk, martwica kości, radioterapia, leki antyresorpcyjne pentoksyfilina, tokoferol

Summary

Contemporary pharmacology, based on innovative biological therapies, advanced monoclonal antibodies, and genetic engineering, continues to enable the repositioning of long-established drugs. Active substances that have been used for many years in therapeutic regimens are still being identified for new clinical applications. A notable example is pentoxifylline, traditionally used in the treatment of intermittent claudication associated with peripheral arterial disease, and vitamin E, which plays a role in redox processes and exhibits strong antioxidant properties. The combination of these agents has demonstrated a beneficial effect on the healing of necrotic lesions within the jawbones, particularly following radiotherapy and in the course of antiresorptive therapy used in osteoporosis or oncological treatment. The aim of this study is to present the pharmacological characteristics of selected medicinal products used in the treatment of inflammatory conditions of the jawbones, with particular emphasis on alternative indications for well-known active substances. The combined therapy with pentoxifylline and vitamin E (PENTO protocol) is discussed in detail. (*Farm Współ* 2026; 19: 125-133) doi: 10.53139/FW.20261919

Keywords: osteitis of the jaws, osteonecrosis, radiotherapy, antiresorptive drugs, pentoxifylline, tocopherol

ORCID: Łukasz Słowik 0000-0002-4960-6420, Zuzanna Ślebioda 000-0002-5482-3964, Jędrzej Czajka 0009-0005-9300-3853, Adam Dreksler 0000-0001-5713-0277, Jakub Lewek 0009-0001-3838-3663, Aleksandra Wysocka-Słowik 0000-0003-0596-4784, Marzena Wyganowska 0000-0003-2029-2277, Maciej Okła 0000-0003-3158-1592, Ewa Totoń 0000-0002-7602-1640

Zapalenie kości i martwica kości szczęk (ONJ)

Zapalenie kości (osteomyelitis) szczęk to bolesny proces zapalny obejmujący wszystkie warstwy kości: szpik, istotę zbitą oraz okostną. Ze względu na obfite unaczynienie kości, zapalenie w szczęcie występuje rzadziej niż w żuchwie, ale za to ma gwałtowniejszy przebieg. Główny objaw zapalenia kości szczęk to pulsujący ból, nierzadko nasilający się w nocy, promieniujący do skroni lub ucha. Dodatkowo w obszarze zapalenia może pojawić się obrzęk dziąseł oraz patologiczna ruchomość zębów. W 90% przypadków najczęstszą przyczyną są zakażenia zębopochodne będące wynikiem nieleczonej próchnicy lub powikłaniami po usunięciu zęba czy leczeniu kanałowym [1]. W przypadku pacjentów przyjmujących leki antyresorpcyjne proces gojenia kości może zostać upośledzony. Zapalenia kości szczęk po zabiegach chirurgicznych w obrębie głowy i szyi występują niezwykle rzadko. Wynika to z wyjątkowo bogatego unaczynienia tej okolicy anatomicznej w porównaniu z innymi obszarami ciała [2].

Prawidłowe gojenie się rany w obrębie kości, to złożony proces. Obejmuje on hemostazę, odczyn zapalny, angiogenezę oraz intensywne podziały komórkowe połączone z różnicowaniem pluripotencjalnych komórek w docelowe tkanki. Na proces regeneracji uszkodzeń wpływ mają zarówno czynniki lokalne, jak i ogólnoustrojowe. Wśród czynników miejscowych kluczową rolę odgrywa ukrwienie oraz stopień utlenowania obszaru objętego zmianą. Przykładowo, stan hipoksji istotnie upośledza mechanizmy immunologiczne, redukując potencjał fagocytarny i obronny granulocytów o około 50%. Wśród czynników ogólnych kluczowe znaczenie mają: wiek pacjenta, stan odżywiania, używki oraz choroby współistniejące o charakterze przewlekłym tj. cukrzyca czy osteoporoza [2].

Szczególnym rodzajem zapalenia kości, będącym dużym wyzwaniem klinicznym, jest lekozależna martwica kości szczęk (ang. *Medication related osteonecrosis of the jaws*, MRONJ), występująca głównie w populacji pacjentów onkologicznych oraz leczonych na osteoporozę. Schorzenie to dotyczy osoby przyjmujące leki antyresorpcyjne, takie jak bisfosfoniany i denosumab [3]. Osobną kategorię stanowi martwica popromienna kości (ang. *Radiotherapy related osteonecrosis of the jaw*, RTRONJ), będąca powikłaniem po radioterapii głowy i szyi u pacjentów onkologicznych [4,5].

W kontekście zaburzeń procesów gojenia oraz

ograniczeń terapeutycznych istotne jest poszukiwanie nowych strategii leczenia, w tym wykorzystanie znanych substancji czynnych w alternatywnych wskazaniach. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie charakterystyki farmakologicznej wybranych produktów leczniczych stosowanych w terapii stanów zapalnych kości szczęk. Szczególną uwagę poświęcono skojarzonej terapii pentoksyfiliną i witaminą E (protokół PENTO), jako obiecującej metodzie wspomagającej leczenie zmian martwiczych w obrębie kości szczęk.

Etiologia i epidemiologia

Lekozależna martwica kości szczęk (MRONJ) jest rzadkim, lecz poważnym stanem patologicznym kości. Manifestuje się jako obszar martwicy tkanki kostnej w obrębie szczęki lub żuchwy z powodu zaburzenia prawidłowego ukrwienia. Stan ten rozpoznaje się, gdy obszar martwicy pozostaje odsłonięty i narażony na działanie środowiska zewnętrznego przez co najmniej 8 tygodni. Statystycznie martwica kości szczęk częściej dotyczy żuchwy (65%), niż szczęki (28,4%) [6]. Martwica może pojawić się spontanicznie, jednak w zdecydowanej większości przypadków jest następstwem zabiegów stomatologicznych, zwłaszcza ekstrakcji zębów lub innych ingerencji chirurgicznych np. implantacji u pacjentów z grupy ryzyka [7].

Dokładny mechanizm powstawania lekozależnej martwicy kości szczęk pozostaje nieznany. Wskazuje się na duże znaczenie spadku aktywności cytokin IL-10 i IL-19 mających właściwości przeciwzapalne oraz wzrost aktywności prozapalnych cytokin IL-1, IL-6 oraz czynnika martwicy nowotworu TNF-alfa [8]. Niemniej jednak uważa się, że u podłoża rozwoju martwicy kości szczęk leży współdziałanie kilku mechanizmów patofizjologicznych. Za najważniejszy z nich można uznać jatrogenne działanie leków antyresorpcyjnych, które zwiększają gęstość tkanki kostnej, jednak upośledzają przebudowę kości, a przez to jej prawidłowe gojenie. Do innych przyczyn rozwoju lekozależnej martwicy kości szczęk zaliczyć można lokalne infekcje bakteryjne, niedostateczne ukrwienie kości, zaawansowaną paradontozę, zaburzenia układu odpornościowego, niedobór witaminy D, a także nie można wykluczyć czynnika genetycznego [9]. W przypadku martwicy popromiennej kości szczęk czynnikiem inicjującym jest radioterapia w obrębie głowy i szyi. Tkanka poddana promieniowaniu staje się słabiej unaczyniona a w konsekwencji przewlekle niedotleniona. Ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęk jest

niskie przy dawkach poniżej 6000 centyGrejów (cGy), natomiast u pacjentów, którzy przyjęli dawkę powyżej 7000 cGy, schorzenie to dotyka statystycznie 9% badanych. Problem zwykle dotyczy osób po 55. roku życia, a objawy kliniczne niestety mogą pojawić się nawet wiele lat po przebytej radioterapii [7,9]. Czynniki biologicznymi wywołującymi zębopochodne zapalenia kości szczęk są najczęściej drobnoustroje bytujące w jamie ustnej. Ogromną rolę odgrywają paciorkowce alfa-hemolizujące (*Streptococcus*) oraz beztlenowce – szczególnie rodzaje *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* i *Prevotella*. Można również z tkanki chorobowo zmienionej wyizolować pałeczki Gram-ujemne, takie jak *Pseudomonas*, *Proteus* czy *Klebsiella* [10].

Objawy i rokowania

Do najczęstszych objawów zapalenia kości szczęk zaliczyć można ból i obrzęk, które mogą prowadzić do szczękocisku oraz ograniczenia ruchomości żuchwy. Możliwym i poważnym powikłaniem stanu zapalnego jest uszkodzenie nerwów przebiegających przez obszar zapalenia, z następowymi zaburzeniami czucia [8]. W przypadku martwicy kości szczęk, poza obecnością odsłoniętej martwiczej tkanki kostnej, obserwuje się również obrzęk, ból, zapalenie tkanek miękkich, uczucie drętwienia oraz patologiczną ruchomość zębów w zajętej martwicą okolicy [11]. Martwica popromienna kości szczęk może u niektórych pacjentów przebiegać bezobjawowo, choć w większości przypadków manifestuje się jednak dolegliwościami bólowymi [4]. W obrazie klinicznym dodatkowo obserwuje się zaburzenia czucia i szczękocisk, nieprzyjemny zapach z ust (*fetor ex ore*) oraz owrzodzenia skóry pokrywającej martwicę. Co ważne postępujące osłabienie struktury kości może w konsekwencji prowadzić do złamań patologicznych [12]. Pomimo stosowania protokołów prewencyjnych i szybkiego wykrywania tego typu zaburzeń, progresja do bardziej zaawansowanych stadiów choroby jest w niektórych przypadkach nieunikniona. Postępowanie w martwicy kości szczęk wymusza bardziej radykalne postępowanie terapeutyczne, włącznie z leczeniem chirurgicznym.

Metody leczenia zapaleń kości szczęk

Leczenie pacjentów standardowymi metodami takimi jak antybiotykoterapia, tlenoterapia hiperbaryczna, terapia przeciwbólowa z użyciem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), laseroterapia czy chirurgiczne usunięcie martwiczych tkanek na ogół

przynosi korzystne efekty. W przypadkach zaawansowanej martwicy, u osób z ciężkim stanem ogólnym (wykluczającym zabieg chirurgiczny), lub u chorych którzy nie reagują na standardowe metody, warto rozważyć farmakoterapię z zastosowaniem pentoksyfiliny i tokoferolu [8].

Pomimo braku ujednoliconych i powszechnie stosowanych algorytmów postępowania w przypadku martwicy kości szczęk, w praktyce klinicznej zawsze stosuje się najlepsze metody terapeutyczne ukierunkowane na indywidualne podejście do pacjenta. Działania takie koncentrują się na minimalizowaniu dolegliwości bólowych, niedopuszczaniu do wtórnej infekcji bakteryjnej, stymulacji procesów naprawczych oraz skutecznym ograniczeniu dalszej destrukcji tkanki kostnej [12].

Wybór metody leczenia zależy od wielu czynników, w tym wieku, płci, zaawansowania choroby, chorób współistniejących oraz przyjmowanych leków. Ze względu na złożony wpływ tych zmiennych na proces terapeutyczny, decyzję o wyborze metody powinno opierać się przede wszystkim na ocenie klinicznej i poprawie komfortu pacjenta [3].

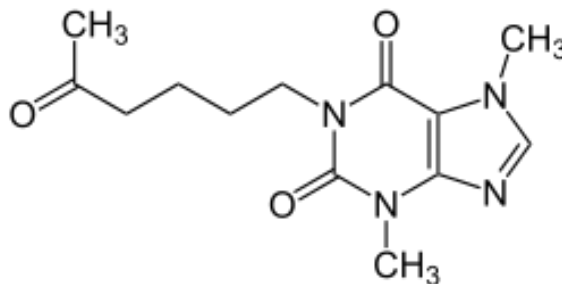
Postępowanie zachowawcze obejmuje utrzymywanie odpowiedniej higieny jamy ustnej, leczenie próchnicy oraz chorób periodontologicznych, podawanie pacjentowi preparatów przeciwbólowych i przeciwzapalnych, a także miejscową (płukanki) lub ogólnoustrojową antybiotykoterapię. Do metod wspomagających leczenie zalicza się powierzchowną aplikację ozonu, przeszczep komórek szpiku, a także tlenoterapię hiperbaryczną [3,13]. Terapia zachowawcza powinna być kontynuowana do momentu zahamowania progresji choroby, opanowania dolegliwości bólowych przy użyciu standardowych środków przeciwbólowych bądź odstawienia przez pacjenta terapii antyresorpcyjnej [3]. Jeśli jednak postępowanie zachowawcze nie przynosi efektów, należy zastosować leczenie chirurgiczne. Polega ono na usunięciu martwiczo zmienionej tkanki. Następnie po resekcji kości ostre brzegi rany kostnej powinny zostać wygładzone, a rana powinna być zszyta bez nadmiernego naprężania tkanek miękkich [3,14].

Coraz większe znaczenie zyskuje leczenie oparte o terapię pentoksyfiliną i tokoferolem (witamina E). Skojarzenie tych leków, znane jako protokół PENTO, stanowi przełom w leczeniu uszkodzeń kości wywołanych niedokrwieniem i włóknieniem, szczególnie w przebiegu popromiennej martwicy kości (RTRONJ) oraz martwicy polekowej (MRONJ) [15,16].

Pentoksyfilina

Pentoksyfilina (PEN) to lek pierwotnie stosowany w terapii chromania przestankowego. W najnowszych wytyczne TASC II jego rola uległa jednak zmianie - w pierwszej fazie leczenia kładzie się nacisk na modyfikację trybu życia, natomiast w farmakoterapii miejsce pentoksyfiliny jako leku pierwszego wyboru zajął cilostazol, będący inhibitorem fosfodiesterazy typu 3 (PDE3) [17]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego pentoksyfilina jest również wskazana w leczeniu zaburzeń krążenia w obrębie gałki ocznej, zaburzeń czynności ucha wewnętrznego oraz w stanach niedokrwienia mózgu. Ponadto lek ten znalazł niekonwencjonalne zastosowanie w terapii innych schorzeń, takich jak owrzodzenia żyłne, ciężkie alkoholowe zapalenia wątroby czy martwica kości szczęk [18].

Pentoksyfilina jest metylowaną pochodną ksantyny, która poprawia obwodowy przepływ krwi, elastyczność błon komórkowych erytrocytów, mikrokążenie, natlenowanie tkanek oraz zmniejsza lepkość krwi (tabela I) [18-21]. Z uwagi na powyższe właściwości, po jej wprowadzeniu na rynek w roku 1983 w Stanach Zjednoczonych, była ona stosowana w zapobieganiu chromania przystankowego u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. [18]. Pentoksyfilina, czyli 3,7-dimetylo-1-(5-oksoheksylo)-3,7-dihydro-1H-puryno-2,6-dion, jest pochodną metyloksantyny o właściwościach podobnych do teobrominy, kofeiny i teofiliny (rycina 1) [22]. W odróżnieniu od innych metyloksantyn, wywiera nieduży wpływ na pracę serca. Jest kremowobiałym proszkiem. Dobrze



Rycina 1. Wzór strukturalny pentoksyfiliny [22]

Figure 1. Chemical structure of pentoxifylline [22]

rozpuszcza się w chloroformie i metanolu, przeciętnie w wodzie, słabo w etanolu i toluenie, natomiast bardzo niewielką rozpuszczalność wykazuje w eterze. Jej temperatura topnienia mieści się w zakresie 104-107 stopni Celsjusza [22,23].

Lek podaje się drogą doustną lub dożylną. Ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych ze strony układu pokarmowego jest minimalizowane dzięki zastosowaniu tabletek powlekanych o przedłużonym działaniu. Preparat szybko wchłania się w jelitach, uzyskuje maksymalne stężenie w osoczu krwi po około 3 godzinach. Pentoksyfilina jest metabolizowana w erytrocytach oraz wątrobie, a jej okres półtrwania wynosi około 3,5 godziny. Powyżej 90% wchłoniętej dawki wydalane jest przez nerki wraz z moczem w formie kilku metabolitów (M1-M7) [22]. Za główne metabolity osoczowe wykazujące aktywność metaboliczną uważa się M1, M4 i M5. (M1- 1-(5-hydroksyheksylo)-3,7-dimetyloksantyna,

Tabela I. Zakres stosowania pentoksyfiliny [18-21]

Table I. Clinical applications of pentoxifylline [18-21]

Zakres stosowania	Wskazanie	Dawkowanie (dorośli)
Choroby naczyń obwodowych [18]	Chromanie przestankowe, bóle spoczynkowe, owrzodzenia podudzi, zgorzel.	400 mg 2–3 razy na dobę.
Zaburzenia krążenia w gałce ocznej [18]	Przewlekłe i ostre zaburzenia w obrębie siatkówki lub naczyńiówki, zakrzepica naczyń siatkówki, retinopatia cukrzycowa, zwyrodnienie plamki żółtej, niedokrwienie nerwu wzrokowego.	200 mg (2 tabletki) trzy razy na dobę W długotrwałym leczeniu należy stosować dawkę 100 mg (1 tabletka) trzy razy na dobę.
Zaburzenia ucha wewnętrznego [19]	Zaburzenia słuchu, nagła utrata słuchu, zaburzenia równowagi, szumy uszne.	400 mg 2–3 razy na dobę.
Zaburzenia krążenia mózgowego [20,21]	Stany niedokrwienne, stany po udarze, zaburzenia pamięci koncentracji i zawroty głowy.	400 mg 2–3 razy na dobę.
Zastosowania poza wskazaniami (Off-label) [18]	W neuropatii cukrzycowej, chorobie tkanki łącznej (Twardzina układowa), łysieniu, leczeniu zapaleń kości.	Indywidualne schematy terapeutyczne.

M4- Kwas 1-(4-karboksybutylo)-3,7-dimetyloksantynowy, M-5- Kwas 1-(3-karboksypropylo)-3,7-dimetyloksantynowy) [23,24].

Mechanizm działania pentoksyfiliny jest wielokierunkowy. Pentoksyfilina i jej metabolity poprawiają przepływ krwi, zmniejszając jej lepkość. U pacjentów z przewlekłymi zmianami w tętnicach, zwiększa się dopływ krwi do obszarów patologicznie zmienionych, poprawiając nasycenie tkanek tlenem. Pentoksyfilina wywołuje zmiany własności reologicznych krwi, zwiększając elastyczność erytrocytów, hamując agregację erytrocytów i płytek krwi poprzez nasilenie syntezy prostacykliny, zmniejszając patologiczne stężenie fibrynogenu, hamując przyleganie leukocytów do śródbłonna, zmniejszając aktywację leukocytów i wynikające z niej uszkodzenie śródbłonna. Pentoksyfilina ma również nieznaczne działanie rozszerzające naczynia i nieznaczne działanie inotropowe dodatnie [25]. W kontekście działania przeciwzapalnego pentoksyfilina zmniejsza istotnie syntezę mediatorów zapalnych tj. interleukiny 1 (IL-1) oraz interleukiny 6 (IL-6). Zahamowanie kaskady tych cytokin przekłada się bezpośrednio na złagodzenie dolegliwości bólowych oraz redukcję wysięku i obrzęku tkanek. Dodatkowo, lek ten hamuje uwalnianie czynnika martwicy nowotworu (TNF- α), co wspomaga ograniczanie przewlekłego stanu zapalnego w obrębie tkanki kostnej [13,14,22,26].

Tokoferol (witamina E)

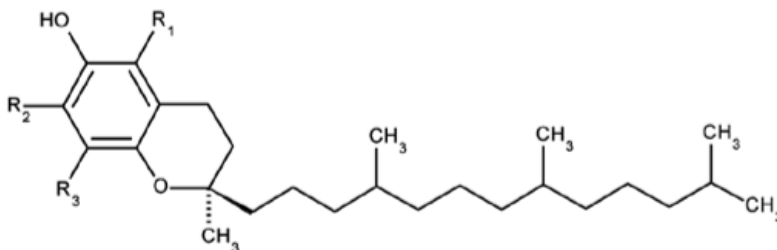
Witamina E to grupa organicznych związków chemicznych rozpuszczalnych w tłuszczach, w skład której wchodzi tokoferole (T) oraz tokotrienole (T3). Ich wspólną cechą strukturalną jest obecność dwupierścieniowego szkieletu 6-hydroksychromanu oraz łańcucha bocznego zbudowanego z trzech jednostek

izoprenowych (rycina 2) [27]. Związkiem macierzystym dla rodziny witaminy E jest tokol, chemicznie zwany 2-metylo-2-(4',8',12'-trimetylotridecylo)-chroman-6-olem. W grupie tokoferoli możemy wyróżnić cztery izomery: alfa, beta, gamma i delta, w zależności od obecności i położenia grup metylowych. Najwyższą aktywność biologiczną wykazuje alfa-tokoferol, najczęściej nazywany witaminą E [28]. Organizm ludzki nie syntetyzuje witaminy E, dlatego musi być ona dostarczana z zewnątrz. Wśród najcenniejszych źródeł witaminy E należy wymienić: oleje roślinne (słonecznikowy, oliwa z oliwek), nasiona i orzechy (migdały, ziarna słonecznika, orzechy laskowe) oraz warzywa (szpinak, marchew, brokuł) [27].

Witamina E jest silnym antyoksydantem, który chroni wielonienasycone kwasy tłuszczowe oraz fosfolipidy wchodzące w skład błon komórkowych. Jej aktywność antyoksydacyjna jest związana z obecnością grupy hydroksylowej przyłączonej do pierścienia chromanowego, która reaguje z wolnymi rodnikami [28]. Bierze również udział w procesach metabolicznych takich jak transdukcja sygnału kinazy białkowej C (PKC), procesy proliferacyjne oraz ekspresji genów w komórkach. Witamina E obniża degradację erytrocytów, ułatwiając jednocześnie dostarczanie zawartego w nich tlenu do wszystkich komórek organizmu. Dodatkowo wzmacnia i uelastycznia naczynia krwionośne, a także obniża krzepliwość krwi [28-32].

Terapia PENTO

Metoda PENTO jest to jedna z metod leczenia farmakologicznego lekozależnej martwicy kości szczęk, mogąca polepszyć stan pacjenta i przyspieszyć leczenie choroby. Nazwa jest akronimem wywodzącym się z nazw dwóch głównych składników tej terapii:



Rycina 2. Wzór strukturalny tokoferolu - α -tokoferol R1-CH₃, R2-CH₃, R3-CH₃ [27]

Figure 2. Chemical structure of tocopherol: α -tocopherol R1-CH₃, R2-CH₃, R3-CH₃ [27]

PENToksyfiliny i TOkoferolu (ang. *PENToxifylline - TOcopherol*). W literaturze medycznej odnotowano liczne przypadki pacjentów, u których zastosowanie skojarzonej terapii pentoksyfiliną i tokoferolem doprowadziło do skutecznego opanowania procesu zapalnego oraz do częściowej lub całkowitej regresji zmian martwiczych. Metoda ta jest szczególnie ważna dla chorych, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne [15,16].

W czasopiśmie *Journal of Clinical Oncology* w roku 1999 opublikowano po raz pierwszy wyniki badań nad skutecznością terapeutyczną skojarzenia pentoksyfiliny i tokoferolu w leczeniu złośliwych nowotworów popromiennych [32]. Zespół naukowców pod kierownictwem Sylvie Delanian opisał mechanizm powstania martwicy popromiennej kości jako proces fibroatrofii indukowanej promieniowaniem (ang. *Radiation-induced fibrosis*, RIF). Według tej teorii, martwica popromienna kości powstaje na skutek zapoczątkowanej promieniowaniem jonizującym kaskady zdarzeń od dysfunkcji śródbłonna, stanu zapalnego aż po patologiczne złośliwienie tkanek. Grupa wypracowała na podstawie tego modelu metodę leczenia opartą na stosowaniu silnych przeciwutleniaczy, które powodowały remisję choroby. Zasadniczymi elementami tej terapii, przy której uzyskano najskuteczniejszy efekt było połączenie pentoksyfiliny z tokoferolem. Badania wykazały, że dla skuteczności regeneracji kości objętej procesem chorobowym kluczowy jest też czas trwania terapii. Zaobserwowano bowiem znaczne polepszenie regeneracji kości objętej stanem zapalnym u chorych, kontynuujących terapię powyżej 90 dni, w porównaniu do pacjentów przyjmujących pentoksyfilinę z tokoferolem poniżej 90 dni. W obu grupach badanych po trzech miesiącach zaobserwowano wzrost gęstości kości, jednakże długofalowo lepsze wyniki uzyskano przy wydłużeniu czasu leczenia. Połączenie tych dwóch leków zmniejszyło zmiany włóknisto-atroficzne w tkankach oraz poprawiło gojenie się ran poprzez stymulację wadliwych osteoblastów [32,33]. Dodatkowo Delanian i wsp. zaproponowali schemat dawkowania w protokole PENTO: pentoksyfilina w ilości 800 mg na dobę (podawana w dwóch dawkach podzielonych po 400 mg) oraz tokoferol w ilości 1000 j.m. (IU) na dobę (podawany w jednej dawce lub dwóch po 500 j.m.). Czas przyjmowania leków co najmniej 8 tygodni. Aktualnie w praktyce klinicznej czas przyjmowania leków wynosi minimum 6 miesięcy, natomiast optymalny czas to 12-24 miesiące i zależy on osobniczo

od stopnia zaawansowania martwicy u pacjenta oraz tempa regeneracji kości widocznego w badaniach obrazowych (RTG lub TK) [23,32,34,35].

Pierwsze próby kliniczne z zastosowaniem protokołu PENTO, przeprowadzone w 2005 roku, prezentowały bardzo dobre rezultaty z całkowitym wygojeniem błony śluzowej w 89% przypadków. Wyniki prezentowane w późniejszych publikacjach wskazują na znacząco większą skuteczność tej terapii – od 84,6% do zaledwie 20%, gorsze wyniki uzyskiwano w przypadku większego zaawansowania zmian w ONJ [36].

Czynnikiem wpływającym na wyniki terapii jest stan kliniczny kości w momencie wdrażania procedur. Idea tzw. „pracy na czystej kości” oznacza, że przed wdrożeniem terapii PENTO należy wyeliminować stany zapalne oraz infekcje w zmienionej martwiczo tkance kostnej. Skuteczność terapii PENTO podczas aktywnego zakażenia kości oraz jednoczesowej antybiotykoterapii wynosiła jedynie 27% w badaniach Patela i wsp., podczas gdy protokół PENTO użyty po wyleczeniu infekcji w grupie badanej przez Delanian i wsp. pozwolił uzyskać 100% sukcesu terapeutycznego [14,32,36].

Alternatywne farmakologiczne metody terapii (PENTOCLO)

Aktualnie próbuje się łączyć „klasyczne” leczenie protokołem PENTO razem ze stosowaniem kłodronianu (PENTOCLO). Kłodronian to lek z grupy bisfosfonianów, zmniejszający resorpcję kości przez hamowanie czynności osteoklastów, stosowany w leczeniu chorób kości, tj. osteoporozy, choroby Pageta i hiperkalcemii [37,38]. Pomimo faktu, że kłodronian należy do grupy bisfosfonianów, będących jedną z głównych przyczyn występowania MRONJ, posiada on specyficzne cechy, które mają zastosowanie w leczeniu tego schorzenia. Jako jedyny bisfosfonian nie posiada właściwości angiogennych oraz stymuluje aktywność osteoblastów, a jego działanie hamujące osteoklasty jest 1000 razy mniejsze od bisfosfonianów trzeciej generacji (kwas zoledronowy) [39]. Dawki kłodronianu stosowane w leczeniu zapaleń kości są również znacznie mniejsze, w stosunku do jego dawkowania w terapii innych schorzeń. Protokół terapii PENTOCLO został opisany przez Delanian i wsp. [40]. W pierwszej fazie leczenia trwającej 4 do 6 tygodni stosuje się dobowo 2 g amoksycyliny z kwasem klawulanowym, 1 g ciprofloksacyny, 50 mg flukonazolu, 20 mg prednizonu oraz 20 mg omeprazolu. Druga faza,

trwająca do kompletnego wygojenia obnażonej kości, składa się z dziennych dawek 800 mg pentoksyfiliny, 1 g tokoferolu oraz 1600 mg kłodronianu przez 5 dni w tygodniu - od poniedziałku do piątku, 20 mg prednizonu przez 2 dni w tygodniu - w sobotę i niedzielę [40].

Zgodnie z doniesieniami Delanian i wsp. protokół PENTOCLO pozwala na kliniczną i radiologiczną regresję RTRONJ, a jednocześnie na zmniejszenie wskazań do interwencji chirurgicznej. Jednak Patel i wsp. w swoich badaniach wskazali na większą skuteczność PENTO, w stosunku do PENTOCLO. W badaniu obejmującym 169 pacjentów terapia PENTO uzyskała lepsze wyniki gojenia w stosunku do PENTOCLO, uzyskując 54% pozytywnych rezultatów ($p=0,001$). Należy również pamiętać, że dołączenie kłodronianu może zwiększyć prawie dwukrotnie (15% vs 28%) występowanie efektów ubocznych głównie ze strony przewodu pokarmowego i neurovegetatywnie [41]. Nowy protokół wymaga dalszej oceny pod kątem wskazań do jego stosowania oraz możliwych korzyści [1,39].

Podsumowanie

Terapia PENTO to skuteczny protokół profilaktyczny i leczniczy ONJ. Do jego zalet należy: niska cena leków, prosty schemat leczenia, bezpieczeństwo i dobra tolerancja przez pacjentów. Badania potwierdzają jego pozytywny wpływ na łagodzenie objawów bólowych we wszystkich grupach pacjentów. Dostępne badania obejmujące 588 pacjentów (397 RTRONJ, 197 MRONJ) wskazują na nawet 62% powrót do zdrowia w grupie

MRONJ i nawet 100% w grupie RTRONJ po stosowaniu protokołu PENTO [42].

Protokół PENTOCLO może przynieść korzyści w wybranych przypadkach zapaleń kości, potrzebne są dalsze badania w celu określenia optymalnych schematów leczenia i wymagają potwierdzenia w badaniach prospektywnych obejmujących ocenę jakości życia [1,38,40]. Obecne badania ukazują bezpieczeństwo terapii PENTO i PENTOCLO, powikłania obejmują około 15% przypadków. Najczęstszymi powikłaniami są powikłania z zakresu przewodu pokarmowego (46%) oraz zaburzenia neurovegetatywne (18%), dużo rzadsze były zmiany skórne i krwawienia. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe obejmowały najczęściej nudności oraz biegunki i miały charakter samoograniczający po 4 tygodniach. Autorzy wskazują jednak na konieczność długofalowych badań monitorujących oddziaływanie terapii na układ sercowo-naczyniowy, pracę wątroby i nerek [41].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Łukasz Słowik

Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

☎ (+48 61) 869 13 98

💻 lukasz.slowik@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Robard L, Louis M-Y, Blanchard D, et al. Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: Preliminary results. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2014;12(6):333-8. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2013.11.006>.
2. Krakowiak PA. Alveolar Osteitis and Osteomyelitis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2011;23(3):401-13. doi:10.1016/j.coms.2011.04.005.
3. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23. doi: 10.1002/jbmr.2405.
4. Frankart AJ, Frankart MJ, Cervenka B, et al. Osteoradionecrosis: Exposing the Evidence Not the Bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109(5):1206-18. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.12.043.
5. Lopez-Carriches C, Mateos-Moreno MV, Taheri R, et al. Chronic Osteomyelitis of the Jaw. *Osteomyelitis. J Clin Exp Dent.* 2025;17(3):e324-e328. doi: 10.4317/jced.62596.
6. Carbonare LD, Mottes M, Valenti MT. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): Are Antiresorptive Drugs the Main Culprits or Only Accomplices? The Triggering Role of Vitamin D Deficiency. *Nutrients.* 2021;13(2):561. doi: 10.3390/nu13020561.
7. Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, et al. Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(5):1441-60. doi: 10.1210/clinem/dgab888.

8. Buch K, Thuesen ACB, Brons C, et al. Chronic Non-bacterial Osteomyelitis: A Review. *Calcif Tissue Int.* 2018;104:544-53. <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0495-0>.
9. Jakonyte A, Gustainyte E, Petronis Z, et al. Risk of Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated with Zoledronic or Alendronic Acid: A Systematic Review. *Medicina.* 2025;61(7):1159. doi: 10.3390/medicina61071159.
10. Sporniak-Tutak K, Myśliwiec L. Osteomyelitis of the jaws – a persistent clinical problem. *Czas. Stomat.* 2006;59:100-9.
11. Frank S, Fiołna K, Wojtowicz A. Martwica kości szczęk w wyniku stosowania bisfosfonianów. *Przegląd piśmiennictwa. Dental Forum.* 2013;41(2):79-82.
12. Rivero JA, Shamji O, Kolokythas A. Osteoradionecrosis: a review of pathophysiology, prevention and pharmacologic management using pentoxifylline, α -tocopherol, and clodronate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;124(8):464-71. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.08.004>.
13. Re K, Patel S, Gandhi J, et al. Clinical utility of hyperbaric oxygen therapy in dentistry. *Med Gas Res.* 2019;9(2):93-100. doi: 10.4103/2045-9912.260651.
14. Patel V, McGurk M. Use of pentoxifylline and tocopherol in radiation-induced fibrosis and fibroatrophy. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017;55(3):235-41. doi: 10.1016/j.bjoms.2016.11.323.
15. Lombardi N, Varoni E, Villa G, et al. Pentoxifylline and tocopherol for prevention of osteoradionecrosis in patients who underwent oral surgery: A clinical audit. *Spec Care Dentist.* 2023;43:136-43. <https://doi.org/10.1111/scd.12759>.
16. Patel V, Gadiwalla Y, Sassoon I, et al. Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016;54(3):342-5. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.11.027.
17. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Konsensus dotyczący postępowania w chorobie tętnic obwodowych (TASC II). *Acta Angiol.* 2007;33(1).
18. Annamaraju P, Patel P, Baradhi KM. Pentoxifylline. 2026 StatPearls Publishing; 2026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559096/>
19. Ramzi A, Maya S, Balousha N, et al. Pentoxifylline uses in inner ear diseases. *Eur J Clin Pharmacol.* 2025 Jul;81(7):955-99. doi: 10.1007/s00228-025-03844-4.
20. Hsu CY, Norris JW, Hogan EL, et al. Pentoxifylline in acute nonhemorrhagic stroke. A randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Stroke.* 1988;19(6):716-22. doi: 10.1161/01.str.19.6.716.
21. Magnusson M, Gunnarsson M, Berntorp E, et al. Effects of pentoxifylline and its metabolites on platelet aggregation in whole blood from healthy humans. *Eur J Pharmacol.* 2008;10;581(3):290-5. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.11.054.
22. Samlaska C, Winfield E. Pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(4):603-21. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(94\)70069-9](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(94)70069-9).
23. Kumar S. Pentoxifylline and Tocopherol in the treatment of osteoradionecrosis of jaw - an update. *Int J Sharm Bio Sci.* 2015;6(2):551-6.
24. Fantin M, Quintieri L, Kusz E, et al. Pentoxifylline and its major oxidative metabolites exhibit different pharmacological properties. *Eur J Pharmacol.* 2006;535(1-3):301-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.02.017.
25. Aviado DM, Porter JM. Pentoxifylline: A New Drug for the Treatment of Intermittent Claudication; Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Clinical Efficacy and Adverse Effects. *Pharmacotherapy.* 1984;4:297-306. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1984.tb03380.x>.
26. Rice N, Polyzois I, Ekanayake K, et al. The management of osteoradionecrosis of the jaws – A review. *Surgeon.* 2015;13(2):101-9. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2014.07.003>.
27. Milanovic B. Witamina E - co kryje świat tokoferoli? *Świat Przemysłu Farmaceutycznego.* 2016;3:112-6.
28. Wu JH, Croft KD. Vitamin E metabolism. *Mol Aspects Med.* 2007;28(5-6):437-52. doi: 10.1016/j.mam.2006.12.007.
29. Sozen E, Demirel T, Ozer NK. Vitamin E: Regulatory role in the cardiovascular system. *IUBMB Life.* 2019;71(4):507-15. doi: 10.1002/iub.2020.
30. Fan H, Kim SM, Cho YJ, et al. New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol. *Biomater Res.* 2014;18(13):1-10. doi: 10.1186/2055-7124-18-13.
31. Finno CJ, Valberg SJ. A Comparative Review of Vitamin E and Associated Equine Disorders. *J Vet Intern Med.* 2012;26(6):1251-66. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00994.x>.
32. Delanian S, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Striking Regression of Chronic Radiotherapy Damage in a Clinical Trial of Combined Pentoxifylline and Tocopherol. *J Clin Oncol.* 1999;17(10):3283-3290. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.10.3283>.
33. Seo MH, Eo MY, Young H, et al. The effects of pentoxifylline and tocopherol in jaw osteomyelitis. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2020;46(1):19-27. doi: 10.5125/jkaoms.2020.46.1.19.
34. Owosho AA, Estilo CL, Huryn JM, et al. Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(4):455-9. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.06.019>.
35. Arqueros-Lemus M, Marino-Recabarren D, Niklander S, et al. Pentoxifylline and tocopherol for the treatment of osteoradionecrosis of the jaws. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2023;28(3):e293-e300. doi: 10.4317/medoral.25729.
36. Carriero RT, Ouanounou A. The pentoxifylline and tocopherol protocol and its use in the management of osteoradionecrosis of the jaws: A scoping review. *J Am Dent Assoc.* 2025;156(1):e1-e10. doi: 10.1016/j.adaj.2025.11.001.
37. McCloskey E, Paterson AH, Powles T, et al. Clodronate. *Bone.* 2021;143:115715. doi: 10.1016/j.bone.2020.115715.

38. Ringenbach S, Airen S, Keeler J, et al. A Comprehensive Review of the PENTOCLO Protocol and Its Applications in the Head and Neck. *Ear Nose Throat J.* 2025;8:1455613251381176. <https://doi.org/10.1177/01455613251381176>.
39. de Moraes RPL, de Aguiar AWPB, de Hora Sales PH, et al. Is the use of Pentoxifylline and Tocopherol effective in the treatment of Osteoradionecrosis of the jaws or for the treatment of medication osteonecrosis of the jaw? An overview. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2024;125(5):101959. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2024.101959>.
40. Delanian S, Chatel C, Porcher R, et al. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(3):832-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.029.
41. Ribero MTL, Pedroso CM, Kadooka MMC, et al. Adverse effects of the PENTO(CLO) protocol in the prevention and management of iatrogenic head and neck bone necrosis in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2026;34:224. <https://doi.org/10.1007/s00520-026-10428-0>.
42. Cavalcante RC, Tomasetti G. Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic literature review. *J Craniomaxillofac Surg.* 2020;48(11):1080-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2020.09.008>.