

Φάρμακα που επηρεάζουν την οστεοενσωμάτωση των

εμφυτευμάτων και την πώρωση των καταγμάτων

Χριστιάνα Ζήδρου
Άρτεμις Καπετάνου



Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης

Φάρμακα που επηρεάζουν την οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων και την πώρωση των καταγμάτων

Ομάδα σύνταξης

Δρ Χριστιάνα Ζήδρου,

Διευθύντρια ΕΣΥ, Ορθοπαιδικός Χειρουργός, Β' Ορθοπαιδική Κλινική Γ.Ν. Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης

Δρ Άρτεμις Καπετάνου,

Ειδικευόμενη Ορθοπαιδικής, Γ' Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική Α.Π.Θ.

Αθήνα 2019

ISBN 978-618-83617-4-4

Πρόλογος	1
1 Οστεοενσωμάτωση	3
2 Παράγοντες που σχετίζονται με το εμφύτευμα	7
3 Παράγοντες που σχετίζονται με το οστικό υπόστρωμα	9
4 Η πρωτογενής μηχανική σταθερότητα της πρόθεσης	13
5 Χρήση επικουρικών θεραπειών στην οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων και την πώρωση των καταγμάτων	15
5.1 Θετικοί παράγοντες - Προαγωγή	15
5.1.1 Αυτόλογα μοσχεύματα	15
5.1.2 Αυξητικοί παράγοντες - Growth Factors	15
5.1.3 Οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες - BMPs	16
5.1.4 Διφωσφονικά	17
5.1.5 Τεριπαρατίδη	20
5.1.6 Στατίνες	22
5.1.7 Βιταμίνη D3	25
5.1.8 Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης	26
5.1.9 Β-αδρενεργικοί αναστολείς	28
5.1.10 Νιτρώδη	29
5.1.11 Διουρητικά - Θειαζίδες	31
5.2 Αρνητικοί παράγοντες - Αναστολή	32
5.2.1 Διουρητικά της αγκύλης	32
5.2.2 Ακτινοβολία - Ακτινοθεραπεία	33
5.2.3 Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη	34
5.2.4 Κορτικοστεροειδή	37
5.2.5 Κυκλοσπορίνη A - Σισπλατίνη - Μεθοτρεξάτη	38
5.2.6 Αντιβιοτικά	39
5.2.7 Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων	40
5.2.8 Αντιεπιληπτικά και εκλεκτικοί αναστολείς σεροτονίνης	40
5.2.9 Αντιπηκτικά	41
6 Συμπεράσματα	47
7 Βιβλιογραφία	49

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Το Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης (ΕΛΙΟΣ) συνεχίζοντας την πολύ πετυχημένη παράδοση της προσφοράς μονογραφιών σε επίκαιρα επιλεγμένα θέματα γενικού ενδιαφέροντος προσφέρει την παρούσα μονογραφία, την 24^η κατά σειρά με θέμα: «Φάρμακα που επηρεάζουν την οστεοσύνθεση των εμφυτευμάτων και την πώρωση των καταγμάτων» με συγγραφείς τις κυρίες Χριστιάνα Ζήδρου και Άρτεμις Καπετάνου. Η μακράν συχνότερη χειρουργική ορθοπαιδική πράξη είναι η τοποθέτηση υλικών – εμφυτευμάτων είτε για την αντικατάσταση κατεστραμμένων αρθρώσεων (προθέσεις-αρθροπλαστικές) είτε για την οστεοσύνθεση καταγμάτων είτε για την επίτευξη αρθροδέσεων (πλάκες, βίδες, ήλοι). Σε κάθε περίπτωση η επιτυχία της εγχείρησης εξαρτάται πρωταρχικά από την πολύπλοκη διαδικασία της ενσωμάτωσης που είναι ανάλογη εκείνης της πώρωσης των καταγμάτων και της συνένωσης των νεκρών υλικών με τον ζώντα ιστό, τα οστά. Η διαδικασία αυτή που πετυχημένα ονομάζεται οστεοενσωμάτωση είναι υψίστης σημασίας για την άμεση και μακροχρόνια επιτυχία της χειρουργικής πράξης. Επειδή κατά τεκμήριο οι περισσότερες αυτών των εγχειρήσεων πραγματοποιούνται σε άτομα κάποιας ηλικίας που χρησιμοποιούν διάφορα φάρμακα για συνοσπρότητες που συνυπάρχουν (αντιπηκτικά, αντιοστεοπωρωτικά, αντιϋπερτασικά κ.λπ.) είναι ιδιαίτερα χρήσιμο να γνωρίζουμε τη δράση και την επίπτωση αυτών των φαρμάκων θετική ή αρνητική, στη διαδικασία της οστεοενσωμάτωσης, για να είμαστε σε θέση να τροποποιούμε ενισχύοντας ή αναστέλλοντας τη χορήγηση κάποιων φαρμάκων για να επιτύχουμε τη βέλτιστη οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων και τη γρήγορη και ασφαλή πώρωση των καταγμάτων.

Το θέμα δεν ενδιαφέρει μόνο τους ορθοπαιδικούς, όπως εύκολα θα μπορούσε να υποθέσει κανείς σε μια πρώτη θεώρηση αλλά γενικότερα όλους τους γιατρούς που ενδιαφέρονται για τον οστικό μεταβολισμό και κατά συνέπεια την οστεοενσωμάτωση και την πώρωση των καταγμάτων.

Οι συγγραφείς με σαφήνεια και εκτεταμένη πρόσφατη πλήρη βιβλιογραφία, αφού αρχικά δώσουν στοιχεία για το φαινόμενο της οστεοενσωμάτωσης, τους μηχανισμούς και τη σημασία του, αναφέρουν λεπτομερώς όλα τα φάρμακα αλλά και τις καταστάσεις που δρουν θετικά ή αρνητικά στην οστεοενσωμάτωση και την πώρωση. Είναι ένα πολλαπλώς χρήσιμο βοήθημα για όλους τους κλινικούς γιατρούς στην καθημερινή ιατρική πράξη.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς,

Γεώργιος Καπετάνος

Ομότιμος Καθηγητής Ορθοπαιδικής
Πρόεδρος του ΕΛΙΟΣ

να ενσωματώνεται με το οστό, αυτό που λέμε **Οστεοενσωμάτωση** (osteointegration ή osseointegration).

Εικόνα 2. Οστεοενσωμάτωση μηριαίας πρόθεσης που αφαιρέθηκε λόγω αποτυχίας της κοτύλης.



Η οστεοενσωμάτωση αναφέρεται σε μια άμεση δομική και λειτουργική σύνδεση ανάμεσα στο ζωντανό οστό και στην φορτιζόμενη επιφάνεια του εμφυτεύματος¹. Οι αρχικές παρατηρήσεις της οστεοενσωμάτωσης διενεργήθηκαν το 1950 με εμφύτευση βιδών τιτανίου σε οστά κουνελιών και πλήρη ενσωμάτωσή τους σε βαθμό που η αφαίρεσή τους μπορούσε να διενεργηθεί μόνο με κατάγμα².

Σήμερα ένα εμφύτευμα θεωρείται ενσωματωμένο όταν δεν υπάρχει επιδεινούμενη σχετική κίνηση ανάμεσα στο εμφύτευμα και στο οστό με το οποίο έρχεται σε άμεση επαφή. Ο όρος της οστεοενσωμάτωσης περιγράφει μια κλινική κατάσταση που παρέχει μακροχρόνια σταθερότητα της πρόθεσης αλλά δεν είναι βιολογική ιδιότητα κανενός συστήματος εμφυτεύματος ή μετάλλου. Με άλλα λόγια η άμεση επαφή με το οστό που παρατηρείται ιστολογικά μπορεί να είναι ενδεικτικός παράγοντας έλλειψης τοπικής ή συστηματικής βιολογικής αντίδρασης στην επιφάνεια με την οποία έρχεται σε επαφή το εμφύτευμα. Για το λόγο αυτό προτείνεται ότι η οστεοενσωμάτωση δεν είναι το αποτέλεσμα μιας πλεονεκτικής βιολογικής ανταπόκρισης του ιστού αλλά η έλλειψη αρνητικής ιστολογικής αντίδρασης³.

Η ολοκλήρωση της οστεοενσωμάτωσης, που είναι μια διαχρονική πρόκληση για την Ορθοπαιδική Έρευνα (συνένωση ενός ζώντος ιστού με ένα νεκρό υλικό) έχει πολλαπλά κέρδη όπως η σταθερότητα, η καλύτερη λειτουργικότητα, η μεγαλύτερη επιβίωση και κατά συνέπεια η ελάττωση της νοσηρότητας και του κόστους φροντίδας της υγείας⁴.

Η έννοια της οστεοενσωμάτωσης είναι ένα εξαιρετικά πολύπλοκο φαινόμενο που εξαρτάται από πολλούς γνωστούς και άγνωστους παράγοντες και έχει οριστεί σε πολλαπλά επίπεδα δηλαδή κλινικά, ανατομικά, ιστολογικά και μικροσκοπικά⁴. Οι κυριότεροι παράγοντες που επηρεάζουν την οστεοενσωμάτωση όπως αναφέρθηκε είναι αυτοί που σχετίζονται με το εμφύτευμα (κατάλληλος σχεδιασμός, χημική

σύνθεση, τοπογραφία επιφάνειας, επικάλυψη της πρόθεσης), οι σχετιζόμενοι με το οστικό υπόστρωμα (ελαχιστοποίηση χειρουργικού τραύματος, αγγειοβρίθεια, οστικά ελλείμματα, οστεοπόρωση, ρευματοειδής αρθρίτιδα, κάπνισμα), η μηχανική σταθερότητα της πρόθεσης καθώς και η χρήση επικουρικών θεραπειών και φαρμάκων (οστικά μοσχεύματα, συστηματική χορήγηση διφωσφονικών και τεριπαρατίδης, ινδομεθακίνη, βαρφαρίνη, ηπαρίνη, μεθοτρεξάτη)^{3,4}.

Η βιολογική διαδικασία της οστεοενσωμάτωσης προσομοιάζει τα μέγιστα με το θαυμαστό φαινόμενο της «πώρωσης» των καταγμάτων. Γίνεται, ως εκ τούτου, αντιληπτό το πόσο σημαντική είναι η μελέτη της διαδικασίας της οστεοενσωμάτωσης.

Σκοπός της παρούσας ανασκοπικής μελέτης είναι να διερευνήσει τους παράγοντες και κυρίως τα φάρμακα που επηρεάζουν θετικά ή αρνητικά τη διαδικασία της οστεοενσωμάτωσης και της πώρωσης των καταγμάτων.

Πίνακας 1. Οι κυριότεροι παράγοντες που επηρεάζουν θετικά ή αρνητικά την οστεοενσωμάτωση.

Σχετικοί με το εμφύτευμα	Κατάλληλος σχεδιασμός, χημική σύνθεση, τοπογραφία επιφάνειας, επικάλυψη πρόθεσης	Ακατάλληλο πορώδες (ευρείς ή στενοί πόροι)
Σχετικοί με το οστικό υπόστρωμα	Ελαχιστοποίηση χειρουργικού τραύματος, Αγγειοβρίθεια και κυτταροβρίθεια της θέσης εμφύτευσης	Οστικά ελλείμματα, οστεοπόρωση, ρευματοειδής αρθρίτιδα, κάπνισμα
Μηχανική σταθερότητα της πρόθεσης	Πρωτογενής μηχανική σταθερότητα, απουσία μικροκίνησης	Εκτεταμένη κινητικότητα της πρόθεσης (κίνηση στη διεπιφάνεια)
Χρήση επικουρικών θεραπειών	Οστικά μοσχεύματα (αυτόλογα ή ετερόλογα), συστηματική χορήγηση διφωσφονικών και τεριπαρατίδης	Ακτινοβολία, φαρμακολογικοί παράγοντες (κυκλοσπορίνη Α, σισπλατίνη, ινδομεθακίνη, βαρφαρίνη, ηπαρίνη, μεθοτρεξάτη)

Παράγοντες που σχετίζονται με το εμφύτευμα

Ο κατάλληλος σχεδιασμός, η χημική σύνθεση του εμφυτεύματος, η τοπογραφία της επιφάνειας επαφής, το υλικό, το σχήμα, το μήκος, η διάμετρος του εμφυτεύματος και η επικάλυψη της πρόθεσης φαίνεται ότι αυξάνουν την κλινική αποτελεσματικότητα⁵. Η βιοσυμβατότητα του υλικού είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της οστεοενσωμάτωσης δεδομένου ότι είναι καθοριστικής σημασίας η σταθερή στερέωση με άμεση επαφή οστού-εμφυτεύματος χωρίς την παρουσία ινώδους ιστού στη διεπιφάνεια επαφής.

Ένα εμφύτευμα θεωρείται ιδανικό όταν είναι ανοξείδωτο, βιοουδέτερο, μη αλλεργιογόνο, ελαστικό, ανθεκτικό και εύκολα επεξεργάσιμο⁶.

Τα υλικά των εμφυτευμάτων που χρησιμοποιούνται συχνότερα στην Ορθοπαιδική είναι: **α) ο ανοξείδωτος χάλυβας** (σίδηρο, χρώμιο, νικέλιο). Είναι υλικό χαμηλού κόστους, ισχυρό, βιοανεκτό και επεξεργάσιμο⁷, **β) κράματα χρωμίου και κοβαλτίου** που είναι ισχυρότερα αλλά επεξεργάζονται πιο δύσκολα από τον ανοξείδωτο χάλυβα^{6,7}, **γ) το τιτάνιο** που είναι το πιο ευγενές από τα μέταλλα, είναι εύκολα επεξεργάσιμο, έχει υψηλή βιοσυμβατότητα, αυξημένη αντίσταση στη διάβρωση, έλλειψη τοξικότητας σε μακροφάγα και ινοβλάστες, ελαττωμένη φλεγμονώδη απόκριση στους ιστούς που βρίσκονται γύρω από το εμφύτευμα, ελαστικότητα και αντοχή που προσεγγίζουν εκείνες του οστού⁸. Το τιτάνιο χρησιμοποιείται σε υλικά οστεοσύνθεσης και τμήματα τεχνητών αρθρώσεων. Βασικό του μειονέκτημα είναι το υψηλό κόστος⁹, **δ)** άλλα υλικά που έχουν χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά με το τιτάνιο είναι **το ταντάλιο, το αλουμίνιο, το νιόβιο, το νικέλιο, το ζirkόνιο και το άφνιο**¹⁰⁻¹³. Ειδικότερα **το ζirkόνιο** που χρησιμοποιείται τελευταία ανήκει στην ίδια κατηγορία με το ταντάλιο, με ειδική επεξεργασία μετατρέπεται σε κεραμικό και αποκτά καλύτερο συντελεστή τριβής, καθοριστικό και σημαντικό πλεονέκτημα στις αρθροπλαστικές, **ε) το πορώδες ταντάλιο** είναι ένα μέταλλο με χαμηλή ελαστικότητα και χαρακτηριστικά παρόμοια με εκείνα του σπογγώδους οστού¹⁴. Οι βιολογικές ιδιότητες του πορώδους τανταλίου περιλαμβάνουν υψηλό ογκομετρικό ποσοστό πώρωσης, χαμηλή ελαστικότητα, υψηλά χαρακτηριστικά τριβής και άριστη βιοσυμβατότητα. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ανάπτυξη και διαφοροποίηση οστεοβλαστών που σχετίζονται με εμφυτεύματα πορώδους τανταλίου. Πρώιμες κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ολική αρθροπλαστική ισχίου χρησιμοποιώντας εμφυτεύματα από πορώδες ταντάλιο αποκαλύπτουν υψηλό ποσοστό ακτινολογικής και ιστολογικής οστικής ανάπτυξης, βελτιωμένου κλινικού δείκτη και καμία απόδειξη προϊόντων φθοράς και οστεόλυσης. Σε αναθεώρηση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου με ή χωρίς επεκτάσεις τανταλίου, οι πρώιμες αναφορές συσχετίζονται με άριστα αποτελέσματα αναφορικά με την οστεοενσωμάτωση και τη σταθερότητα. Το πορώδες ταντάλιο έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε πρωτοπαθή και σε αναθεωρημένη ολική αρθροπλαστική γόνατος^{15,16}, **στ) κεραμικά υλικά** που

είναι μια μεγάλη κατηγορία υλικών με μεταλλικά και μη μεταλλικά στοιχεία κυρίως με τη μορφή του οξειδίου του αλουμινίου. Είναι σκληρά, βιοσυμβατά, με καλύτερο συντελεστή τριβής και μειωμένη φθορά. Μειονέκτημα τους είναι η χαμηλή αντοχή στη διάταση και στη θραύση¹⁷.

Τα χαρακτηριστικά της επιφάνειας των προθέσεων που επηρεάζουν την οστεοενσωμάτωση είναι το μέγεθος των πόρων, η χημεία των επιφανειών και η μακρο- ή μικροεπεξεργασμένη υφή τους¹⁸. Οι επιφάνειες των προθέσεων διακρίνονται σε ανώμαλες ή λείες, επικαλυπτόμενες ή μη και επεξεργάσιμες ή μη. Το ιδανικό μέγεθος των πόρων επικάλυψης για την οστεοενσωμάτωση είναι 50-150 μm και η πορώδης επιφάνεια θα πρέπει να καλύπτει το 40-50% της επιφάνειας της πρόθεσης. Το μικρό μέγεθος των πόρων έχει βρεθεί ότι αναστέλλει τη διαφοροποίηση των ιστών στους πόρους, πιθανότατα λόγω ανεπαρκούς αγγειοβρίθειας¹⁹. Εκτενής συζήτηση γίνεται για την τεχνική στήριξη της μηριαίας πρόθεσης (κεντρική ή περιφερική) και την ανάλογη πορώδη επικάλυψη. Το βάθος των πόρων παίζει καθοριστικό ρόλο στη σύνδεση οστού και εμφυτεύματος¹⁷.

Η ανώμαλη επιφάνεια των προθέσεων, η τραχύτητά της ευνοεί τη διείσδυση του οστού. Αυτό γίνεται με ψέκασμα σωματιδίων στην επιφάνεια του εμφυτεύματος (αμμοβολή)¹⁸. Οι ανώμαλες επιφάνειες ευνοούν την οστεοενσωμάτωση μέσω της προσκόλλησης αιμοπεταλίων και μονοκυττάρων²⁰, ενίσχυσης της άμεσης προσάρτησης των οστεοβλαστών και του επακόλουθου πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησής τους²¹, και διεύρυνσης του χώρου που το εμφύτευμα είναι σε επαφή με το οστικό υπόστρωμα γεγονός που ευνοεί την πρωτογενή σταθερότητα²². Επιπρόσθετα, **ο υδροξυαπατίτης**, ένας οστεοκαθοδηγητικός παράγοντας που είναι συγγενής βιολογικά με το οστόν και είναι ιδιαίτερα φιλικός, χρησιμοποιείται ως επικάλυψη στις προθέσεις με πορώδη επικάλυψη ή αμμοβολή¹⁸. Ο υδροξυαπατίτης σαν επικάλυψη των μεταλλικών προθέσεων προσφέρει το συνδυασμό της δύναμης των μετάλλων με τη βιοδιαθεσιμότητα των κεραμικών. Τέλος **νεότερα υλικά όπως το Trabecular metal, το Tritanium, το Bio foam** συμβάλλουν στην ταχύτερη και σταθερότερη επίτευξη της οστεοενσωμάτωσης²³.

Πίνακας 2. Τα συνθετέστερα εμφυτεύματα σχετικά με τη χημική τους σύνθεση.

ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ - ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ	
A	Ανοξείδωτος χάλυβας
B	Κράματα χρωμίου-κοβαλτίου
Γ	Κράματα τιτανίου
Δ	Ταντάλιο
E	Κεραμικά υλικά - Αλουμίνιο
ΣΤ	Υδροξυαπατίτης
Z	Νεότερα: Trabecular metal, Tritanium, Bio foam

Παράγοντες που σχετίζονται με το οστικό υπόστρωμα

Η **ποιότητα** και η **ποσότητα** του οστικού υποστρώματος (ειδικότερα η αγγειοβρίθεια και η κυτταροβρίθεια της θέσης εμφύτευσης) καθώς και η ελαχιστοποίηση του χειρουργικού τραύματος παίζουν καθοριστικό ρόλο για τη γρήγορη και σταθερή οστεοενσωμάτωση¹⁷.

Η **ηλικία** είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για την αναθεώρηση τόσο σε ολικές αρθροπλαστικές ισχίου όσο και γόνατος²³⁻²⁸. Η πλειονότητα των μελετών ανέφερε γραμμική αύξηση του κινδύνου αναθεώρησης με τη μείωση της ηλικίας. Η επίδραση της ηλικίας δεν οφείλεται απλά στο ότι συνυπάρχουν συννοσηρότητες όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα σε νεότερες ηλικίες αλλά εξακολουθεί να υφίσταται και όταν οι μελέτες περιορίζονται σε ασθενείς που πάσχουν από οστεοαρθρίτιδα.

Αν και ο αυξημένος κίνδυνος αναθεώρησης σε νεότερους ασθενείς έχει αποδοθεί σε αυξημένα επίπεδα δραστηριότητας και μεγαλύτερη καταπόνηση των αρθρώσεων είναι άγνωστο αν οι παράγοντες που σχετίζονται με την ηλικία επιδρούν στην οστική ποιότητα και συμβάλλουν σε αυξημένο κίνδυνο αναθεώρησης σε νεότερους ασθενείς. Περισσότερες μελέτες πρέπει να διενεργηθούν για να κατανοήσει κανείς καλύτερα την επίδραση της ηλικίας και τον ενδεχόμενο ρόλο της στην οστική πυκνότητα, στην οστική ποιότητα, στην κορυφαία οστική μάζα και στους δείκτες οστικού μεταβολισμού και πως επηρεάζουν την οστεοενσωμάτωση και τον κίνδυνο άσχηπτης χαλάρωσης σε ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος²⁹.

Το **φύλο** είναι ένας άλλος παράγοντας κινδύνου που έχει καλά μελετηθεί αλλά συχνά δεν αξιολογείται. Στην πλειονότητα των μελετών οι άνδρες διατρέχουν 1,5-2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο άσχηπτης χαλάρωσης ολικών αρθροπλαστικών συγκριτικά με τις γυναίκες^{23,24,30}. Δεν είναι όμως μια καθολική διαπίστωση. Σε μια μελέτη των Kremers HM και των συν. του διαπιστώθηκε υψηλότερο ποσοστό αναθεώρησης μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου σε γυναίκες συγκριτικά με άνδρες³¹. Οι διαφορές που σχετίζονται με το φύλο δεν μπορούν αποκλειστικά να αποδοθούν σε ανατομικές, κινηματικές και διαφορές στον τύπο του εμφυτεύματος μεταξύ ανδρών και γυναικών. Πρέπει να διερευνηθεί πως οι ανατομικές και μηχανικές διαφορές επηρεάζουν τον κίνδυνο διαφορετικών μηχανισμών αποτυχίας της οστεοενσωμάτωσης και εάν οι ορμονικοί παράγοντες στη διάρκεια της ζωής παίζουν ρόλο στη διαδικασία της οστεοενσωμάτωσης²⁹.

Αναφορικά με τις φυλετικές διαφορές οι Ισπανόφωνοι Αμερικάνοι και οι Αμερικάνοι με καταγωγή από την Ασία έχουν χαμηλότερο κίνδυνο άσχηπτης χαλάρωσης συγκριτικά με τους Αφροαμερικάνους²⁵. Πιθανότατα η αιτιολογία των φυλετικών διαφορών και των διαφορών λόγω εθνικότητας είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει παράγοντες υγείας, το καθεστώς ασφάλισης και τις προτιμήσεις

του ασθενή αναφορικά με τον τρόπο ζωής (διατροφή, δείκτης μάζας σώματος, φυσική δραστηριότητα). Ωστόσο υπάρχει πληθώρα αποδεικτικών δεδομένων από άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τον ενδεχόμενο ρόλο βιολογικών και γενετικών παραγόντων. Για παράδειγμα οι Αφροαμερικάνες έχουν πιο δυνατά οστά και χαμηλότερο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων³². Πρέπει να διερευνηθεί αν τα ισχυρότερα οστά σημαίνουν μεγαλύτερη πιθανότητα οστεοενσωμάτωσης και χαμηλότερο κίνδυνο αναθέωσης.

Η παχυσαρκία είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για οστεοαρθρίτιδα και το 50% των ασθενών που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική έχουν δείκτη μάζας σώματος $>30 \text{ kg/m}^2$ ³³. Η παχυσαρκία συσχετίζεται με αρκετές επιπλοκές σε ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος^{34,35}. Δύο πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο κίνδυνος άσηπτης χαλάρωσης είναι διπλάσιος μεταξύ ατόμων με δείκτη μάζας σώματος $>35 \text{ kg/m}^2$ πιθανότατα λόγω αυξημένου μηχανικού στρες και κακής ευθυγράμμισης των κάτω άκρων που είναι συχνότερη σε παχύσαρκους ασθενείς^{36,37}.

Το κάπνισμα και η κατάχρηση αλκοόλ είναι δύο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με επιπλοκές μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος. Σε μια μελέτη των Teng και των συν. του οι καπνιστές διατρέχουν τριπλάσιο κίνδυνο άσηπτης χαλάρωσης συγκριτικά με τους μη καπνιστές³⁸. Σε μια άλλη μελέτη τα άτομα που κάνουν κατάχρηση αλκοόλ συσχετίστηκαν με εξάρθρωμα και όχι με άσηπτη χαλάρωση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου³⁹. Πάντως το κάπνισμα και η κατάχρηση αλκοόλ επηρεάζουν την οστεοενσωμάτωση λόγω των επιβλαβών αποτελεσμάτων στην οστική πυκνότητα⁴⁰⁻⁴¹.

Αναφορικά με τις χειρουργικές ενδείξεις αν και η πλειονότητα των ασθενών που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος πάσχουν από εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα, 10-15% των ασθενών έχουν υποκείμενα νοσήματα και χειρουργικές ενδείξεις όπως μετατραυματική αρθρίτιδα, ρευματοειδή αρθρίτιδα και άλλες φλεγμονώδεις αρθρίτιδες, οστεονέκρωση (λόγω λήψης κορτικοστεροειδών, μετατραυματική ή ιδιοπαθής), αναπτυξιακή δυσπλασία του ισχίου και νεοπλάσματα. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα έχει μελετηθεί περισσότερο και οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου λόγω φλεγμονώδους αρθρίτιδας έχουν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο άσηπτης χαλάρωσης συγκριτικά με τους ασθενείς που πάσχουν από οστεοαρθρίτιδα⁴². Σε πιο πρόσφατες μελέτες οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα βιώνουν μεγαλύτερο κίνδυνο αναθέωσης λόγω λοίμωξης και εξάρθρωματος αλλά ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος άσηπτης χαλάρωσης είναι παρόμοιος σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα⁴³⁻⁴⁵. Η αναπτυξιακή δυσπλασία του ισχίου συσχετίζεται με πτωχό οστικό υπόστρωμα και πληθώρα τεχνικών προβλημάτων που έχουν σαν επακόλουθο υψηλότερο κίνδυνο άσηπτης χαλάρωσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου⁴⁶. Παρομοίως η ολική αρθροπλαστική ισχίου σε ασθενείς με κατάγματα στον αυχένα του μηριαίου συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο άσηπτης χαλάρωσης⁴⁷.

Η οστεοπόρωση είναι η συχνότερη συννοσηρότητα που επηρεάζει την οστική ποιότητα σε ηλικιωμένους. Πάντως, λίγα δεδομένα είναι τεκμηριωμένα αναφορικά με τις επιπτώσεις της χαμηλής οστικής πυκνότητας στα αποτελέσματα της αρθροπλαστικής και τις ευεργετικές ή δυσμενείς επιδράσεις της αντιοστεοκλαστικής αγωγής (διφωσφονικά) και της τεριπαρατίδης⁴⁸⁻⁵⁰.

Επιπρόσθετα, **ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II** διατρέχουν αυξημένο καταγματικό κίνδυνο, παρά τη φυσιολογική οστική πυκνότητα⁵¹. Οι μηχανισμοί που ευθύνονται για την οστική ευθραυστότητα που συσχετίζεται με το διαβήτη δεν είναι πλήρως κατανοητοί αλλά περιλαμβάνουν αποτελέσματα της παχυσαρκίας, της υπεργλυκαιμίας, του οξειδωτικού στρες και της συσσώρευσης των τελικών προϊόντων της προχωρημένης γλυκοζυλίωσης που οδηγεί σε τροποποίηση του οστικού μεταβολισμού, της δομής και της δύναμης των οστών⁵²⁻⁵³. Ακόμη και αν δεν υπάρχουν σαφείς κλινικές ενδείξεις, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπεργλυκαιμία έχουν συστηματικές και τοπικές επιπτώσεις στην οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων⁵⁴.

Δυστυχώς, παρά την υψηλή επικράτηση της παχυσαρκίας, του μεταβολικού συνδρόμου και της δυσλιπιδαιμίας στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροπλαστική και των συσχετιζόμενων επιπλοκών, είναι άγνωστο αν η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου επηρεάζει την οστεοενσωμάτωση και τον κίνδυνο άσηπτης χαλάρωσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος. Εάν συμβαίνει κάτι τέτοιο, ελαττώνοντας τα επίπεδα της χοληστερόλης ή την τοπική φλεγμονή τοπικά ή συστηματικά, θα μπορούσαν τα παραπάνω να συμπληρώσουν τη θεραπευτική στρατηγική για τη βελτίωση της οστεοενσωμάτωσης²⁹.

Συμπερασματικά φαίνεται ότι συννοσηρότητες και δημογραφικοί παράγοντες όπως η οστεοπόρωση, η προχωρημένη ηλικία, η φυλή, η παχυσαρκία, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η νεφρική οστεοδυστροφία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το μεταβολικό σύνδρομο, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ σχετίζονται με το χρόνο και την ποιότητα της οστεοενσωμάτωσης¹⁷.

Ένα υγιές οστικό υπόστρωμα με ελάχιστο χειρουργικό τραύμα είναι σημαντικό καθώς είναι η πηγή των κυττάρων, των τοπικών ρυθμιστικών παραγόντων, των θρεπτικών συστατικών και των αγγείων που συνεισφέρουν στην αντιμετώπιση της επούλωσης των οστών. Η περιοχή της εμφύτευσης επηρεάζει τη διαδικασία οστεοενσωμάτωσης μέσα από διαφορετικά επίπεδα κυτταροβρίθειας και αγγειοβρίθειας⁵⁵. Ένα οστικό υπόστρωμα υψηλής ποιότητας είναι σημαντικό για την αρχική μηχανική σταθερότητα⁵⁶.

Η πρωτογενής μηχανική σταθερότητα της πρόθεσης

Η πρωτογενής μηχανική σταθερότητα της πρόθεσης και η απουσία μικροκινήσεων παίζει καθοριστικό ρόλο στην οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων⁵⁷. Η πρωτογενής μηχανική σταθερότητα συνίσταται σε άκαμπτη στερέωση μεταξύ του εμφυτεύματος και του οστικού υποστρώματος χωρίς μικροκινήσεις του εμφυτεύματος. Η υπερβολική κίνηση του εμφυτεύματος ή τα φτωχά αποτελέσματα σταθερότητας έχουν σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία δυνάμεων ελκυσμού και διάτμησης που ενεργοποιούν το σχηματισμό μιας ινώδους μεμβράνης γύρω από το εμφύτευμα και προκαλούν παρεκτόπιση στη διεπιφάνεια επαφής οστού και εμφυτεύματος γεγονός που οδηγεί σε αναστολή της οστεοενσωμάτωσης^{58,59}. Η πρωτογενής σταθερότητα εξαρτάται από τη χειρουργική τεχνική, το σχήμα και τη μορφή του εμφυτεύματος. Το φλοιώδες οστόν επιτρέπει μεγαλύτερη μηχανική σταθερότητα στο εμφύτευμα από το σπογγώδες. Η αρχική μηχανική σταθερότητα περιορίζει τις μικροκινήσεις του εμφυτεύματος στα αρχικά στάδια της ιστικής πώρωσης και προάγει την οστεοενσωμάτωση⁶⁰. Οι μικροκινήσεις των εμφυτευμάτων πρέπει να κυμαίνονται κάτω των 150 μm. Σε μεγαλύτερες τιμές μικροκινήσεων πυροδοτείται ο σχηματισμός της ινώδους μεμβράνης γύρω από το εμφύτευμα που οδηγεί σε αστάθεια και άσηπτη χαλάρωση της πρόθεσης. Επιπρόσθετα, στην προσπάθεια δημιουργίας πρωτογενούς μηχανικής σταθερότητας στην οστεοσύνθεση συμβάλλουν το είδος και ο αριθμός των βιδών, το πάχος και το μέγεθος της πλάκας.

Χρήση επικουρικών θεραπειών στην οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων και την πώρωση των καταγμάτων

5.1 Θετικοί παράγοντες - Προαγωγή

5.1.1 Αυτόλογα μοσχεύματα

Η λήψη αυτόλογων μοσχευμάτων με κύρια πηγή λήψης τη λαγόνιο ακρολοφία θεωρείται το gold standard λόγω της οστεοκαθοδηγητικής, οστεοεπαγωγικής και οστεογεννητικής δυναμικής τους. Λόγω της υψηλής νοσηρότητας κατά τη λήψη των αυτόλογων μοσχευμάτων χρησιμοποιούνται σήμερα σε μεγάλο βαθμό οστικά αλλομοσχεύματα, οστικά υποκατάστατα και βιολογικές επικαλύψεις.

5.1.2 Αυξητικοί παράγοντες - Growth Factors

Η διαδικασία της επούλωσης των μυών ορίζεται σαν μια σύνθετη και δυναμική διαδικασία που έχει σαν επακόλουθο την αποκατάσταση της ανατομικής συνέχειας και λειτουργίας. Αυτή η διαδικασία χαρακτηρίζεται από ένα καταρράκτη γεγονότων που πυροδοτούνται από τον ίδιο τον τραυματισμό του ιστού. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι αυξητικοί παράγοντες είναι φυσικές ουσίες συνήθως πρωτεΐνες ή στεροειδείς ορμόνες που παίζουν ένα κεντρικό ρόλο στις διαδικασίες επούλωσης διαμορφώνοντας την πρόσληψη, την επικάλυψη, την ενεργοποίηση και τη διαφοροποίηση μιας ποικιλίας κυτταρικών διεργασιών⁵. Αυτή η παρατήρηση αποτέλεσε τη βάση στην οποία στηρίζεται η χρήση του πλάσματος του πλούσιου σε αιμοπετάλια (Plasma rich in platelets) σε αρκετές περιστάσεις. Υπάρχει εκτεταμένη τεκμηρίωση τόσο σε *in vitro* όσο και σε *in vivo* μελέτες που αποδεικνύουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των αυξητικών παραγόντων στη διαδικασία της επούλωσης των μυών. Δυστυχώς η ακριβής βιολογική αποτελεσματικότητα και η έλλειψη μακροπρόθεσμων παρενεργειών δεν έχουν ξεκάθαρα αποδειχθεί⁶¹.

Παραδείγματα αυξητικών παραγόντων είναι οι κυτοκίνες και οι ορμόνες που προσδένονται σε ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων στόχων τους. Συχνά προωθούν την κυτταρική διαφοροποίηση και ωρίμανση, που ποικίλλει μεταξύ των αυξητικών παραγόντων. Όπως οι μορφογενετικές πρωτεΐνες του ιστού διεγείρουν τη διαφοροποίηση των κυττάρων των οστών, έτσι και οι αυξητικοί παράγοντες της ανάπτυξης των αγγειακών και ενδοθηλιακών παραγόντων, διεγείρουν τη διαφοροποίηση των αιμοφόρων αγγείων (αγγειογένεση)⁶².

Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι η θεραπεία υποκατάστασης με αυξητική ορμόνη προάγει την οστεοενσωμάτωση γύρω από τα εμφυτεύματα σε προκλινικές μελέτες.

Οστόσο τα ευρήματα πρέπει να εκτιμηθούν σε ανθρώπινες κλινικές μελέτες που είναι σε μεγάλο βαθμό ελεγχόμενες καθώς ένα πλήθος αλληλοσυγκρουόμενων παραγόντων μπορεί να επηρεάσουν τα συμπεράσματα των συμπεριλαμβανόμενων μελετών. Όλες οι μελέτες ήταν προκλινικές πειραματικές μελέτες σε ζώα και η περίοδος παρακολούθησης κυμαινόταν από 2 έως 16 εβδομάδες. 70% των συμπεριλαμβανομένων μελετών ανέφεραν αύξηση στη διεπιφάνεια επαφής μεταξύ οστού και εμφυτεύματος σε ζώα που ελάμβαναν αυξητική ορμόνη συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου⁶³.

5.1.3 Οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες - BMPs

Οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs) περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τον Dr. Marshall Urist το 1965. Από το 1988 μια σειρά κλινικών μελετών και τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών έχουν αξιολογήσει την εφαρμογή τους στον άνθρωπο. Οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες είναι μια ομάδα των αυξητικών παραγόντων που είναι επίσης γνωστές ως κυτοκίνες⁶⁴. Αρχικά ανακαλύφθηκαν από την ικανότητά τους να επάγουν το σχηματισμό των οστών και των χόνδρων. Σήμερα οι BMPs θεωρείται ότι απαρτίζουν μια ομάδα κεντρικών μορφογενετικών σημάτων, ενορχηστρώνοντας την αρχιτεκτονική των ιστών σε ολόκληρο το σώμα. Η συμβίωση των υποκείμενων μηχανισμών επαγωγής και διαφοροποίησης των οστών είναι καθοριστικής σημασίας για τη μηχανική των ιστών και διέπεται από την εμβιομηχανική (φυσικές δυνάμεις) και το πλαίσιο (μικροπεριβάλλον) που μπορεί να αναπαραχθεί από βιομιμητικά υλικά όπως κολλαγόνο, υδροξυαπατίτη, πρωτεογλυκάνες και γλυκοπρωτεΐνες κυτταρικής προσκόλλησης συμπεριλαμβανομένου τις ινονεκτίνες και τη λαμνίνη. Οι κανόνες της αρχιτεκτονικής των ιστών αποσαφηνίστηκαν στην οστική μορφογένεση και μπορεί να παρέχουν γνώσεις σχετικά με τη μηχανική των ιστών που τυγχάνουν γενικής εφαρμογής για όλα τα όργανα/ιστούς συμπεριλαμβανομένων των οστών και των αρθρώσεων⁶⁴.

Οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs) είναι οστεοεπαγωγικοί παράγοντες προερχόμενοι από το οστό που επάγουν τον οστικό σχηματισμό όταν εμφυτεύονται υποδόρια ή εντός οστικών ελλειμμάτων. Οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες δρουν προάγοντας τη διαφοροποίηση των μεσεγχειματικών βλαστοκυττάρων σε χονδροβλάστες και οστεοβλάστες. Το κυρίαρχο αποτέλεσμα τους είναι ότι διεγείρουν τον οστικό σχηματισμό, γεγονός που αυξάνει την ανάπτυξη σκληρού και δυνατού πώρου, ενώ επιπρόσθετα διεγείρουν τη χονδρογένεση κατά τη διάρκεια των πρώιμων σταδίων της επούλωσης των καταγμάτων⁶⁵⁻⁶⁷.

Η σημαντική λειτουργία των σημάτων BMP στη φυσιολογία τονίζεται από το πλήθος των ρόλων για τη διαρρυθμισμένη σηματοδότηση της BMP σε παθολογικές διεργασίες. Η καρκινική νόσος συχνά συμπεριλαμβάνει απορρύθμιση του συστήματος της σηματοδότησης της BMP. Η απουσία της BMP σηματοδότησης

είναι, για παράδειγμα, ένας σημαντικός παράγοντας στην εξέλιξη του καρκίνου του παχέος εντέρου και αντιστρόφως, υπερνεργοποίηση της BMP σηματοδότησης που προκαλείται από οισοφαγίτιδα προκαλεί παλινδρόμηση στον οισοφάγο και έτσι παίζει ρόλο στην ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος στο εγγύς τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα. Η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη BMP χρησιμοποιείται σε ορθοπαιδικές εφαρμογές όπως οι ψευδαρθρώσεις⁶².

Μια περιεκτική ανασκόπηση 30 κλινικών μελετών διεξήχθη για να αποσπάσει τα υπάρχοντα στοιχεία της αγγλικής βιβλιογραφίας⁶⁸. Οι BMPs φαίνεται να είναι αποτελεσματικές καθώς τα αναφερόμενα ποσοστά επιτυχίας τους είναι ισοδύναμα και ίσως ανώτερα από εκείνα που επιτυγχάνονται με το χρυσό κανόνα των αυτόλογων μοσχευμάτων. Οι κλινικές αξιολογήσεις της ασφάλειας ήταν ακόμη πιο ενθαρρυντικές με λίγες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση των BMPs στην κλινική πράξη. Υπάρχουν αρκετές αντιπαραθέσεις σχετικά με τα παρουσιαζόμενα αποτελέσματα όλων των κλινικών σειρών που επανεξετάστηκαν που αντανακλούν την πολυπλοκότητα του οστεοεπαγωγικού και του οστεοαγωγίμου ρόλου των BMPs, τη συνεχή αναζήτηση για τη βελτιστοποίηση των δοσολογικών σχημάτων και των φορέων παροχής καθώς και τις πολυπαραγοντικές αλληλεπιδράσεις κατά τη διάρκεια του σχηματισμού και της αναδιαμόρφωσης των οστών⁶⁸.

5.1.4 Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά αυξάνουν την πρώιμη σταθερότητα των εμφυτευμάτων σε ασθενείς με χαμηλή οστική μάζα⁶⁹. Η χορήγηση ιμπαδρονάτης βελτιώνει την οστεοενσωμάτωση και τη σταθεροποίηση σε εμφυτεύματα τιτανίου με επικάλυψη υδροξυαπατίτη σε πειραματικά μοντέλα ποντικών⁶⁹⁻⁷³.

Σε ποντίκια που παρουσίαζαν ταχεία οστική απώλεια λόγω ωοθηκεκτομής, η συστηματική χορήγηση ζολεδρονικού, αλενδρονάτης και ρανελικού στροντίου προκαλεί καλύτερη οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων. Η αλενδρονάτη και το ρανελικό στρόντιο έχουν παρόμοια θετικά αποτελέσματα αναφορικά με την οστεοενσωμάτωση, ενώ το ζολεδρονικό οξύ που χορηγούνταν σε μία δόση είχε πιο θετικά αποτελέσματα αναφορικά με την οστική πυκνότητα και την οστεοενσωμάτωση⁷⁴.

Η χορήγηση αλενδρονάτης πριν από την τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε πειραματικά μοντέλα κουνελιών, αυξάνει την ικανότητα επούλωσης γύρω από τα εμφυτεύματα⁷⁵. Σε μια συστηματική ανασκόπηση προκλινικών μελετών υποστηρίχθηκε ότι η τοπική χορήγηση ζολεδρονικού οξέος φαίνεται ότι αυξάνει την οστεοενσωμάτωση ή το σχηματισμό νέου οστού γύρω από τα εμφυτεύματα σε πειραματικά μοντέλα⁷⁶.

Πάντως, η χορήγηση ζολεδρονικού σε πειραματικά μοντέλα ποντικών δεν παρεμβαίνει στην οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων ούτε στη φλοιώδη

οστική εναπόθεση αλλά πιθανότατα η έλλειψη οστικής ανακατασκευής του αρχικού φλοιώδους οστού επιδρά μακροπρόθεσμα στην οστεοενσωμάτωση⁷⁷.

Όμως από κλινικής απόψεως περισσότερες τυχαίοποιημένες μελέτες με μακροχρόνια παρακολούθηση πρέπει να διεξαχθούν προς αυτή την κατεύθυνση. Ειδικότερα μια συστηματική ανασκόπηση από τη Βραζιλία υποστήριξε ότι η τοπική χορήγηση διφωσφονικών φαίνεται να έχει θετικά αποτελέσματα στην οστεοενσωμάτωση εμφυτευμάτων από τιτάνιο σε ανθρώπους⁷⁸. Οι συγγραφείς ανέφεραν μεγαλύτερη σταθερότητα του εμφυτεύματος, καλύτερα ποσοστά επιβίωσης των εμφυτευμάτων και μειωμένη οστική απώλεια γύρω από το εμφύτευμα συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου. Στη βάση των αποτελεσμάτων αυτής της συστηματικής ανασκόπησης εξάγεται το συμπέρασμα ότι η τοπική χρήση διφωσφονικών εμφανίζεται να έχει πλεονεκτήματα αναφορικά με την οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων από τιτάνιο σε ανθρώπους. Παρόλα αυτά, ένα υψηλότερο επίπεδο τυποποίησης καθώς και έλεγχος των μεθοδολογικών προκαταλήψεων είναι αναγκαίες προϋποθέσεις σε μελλοντικές έρευνες ώστε να μπορούν να εδραιωθούν ισχυρότερα αποδεικτικά στοιχεία⁷⁸.

Τέλος σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση των Kellesarian και των συνεργατών του υποστηρίχτηκε ότι η επικάλυψη των εμφυτευμάτων με αλενδρονάτη αυξάνει το σχηματισμό νέου οστού, το κλάσμα όγκου οστού ή την επιφάνεια επαφής οστού και εμφυτεύματος καθώς και τις εμβιομηχανικές ιδιότητες⁷⁹. Σε πειραματική βάση η τοπική χορήγηση της αλενδρονάτης φαίνεται ότι προάγει την οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων. Από κλινικής απόψεως τα αποτελέσματα σε πειραματικά μοντέλα υποστηρίζουν μελέτες φάσεως 1 σε υγιείς ανθρώπους χωρίς συννοσηρότητες⁷⁹.

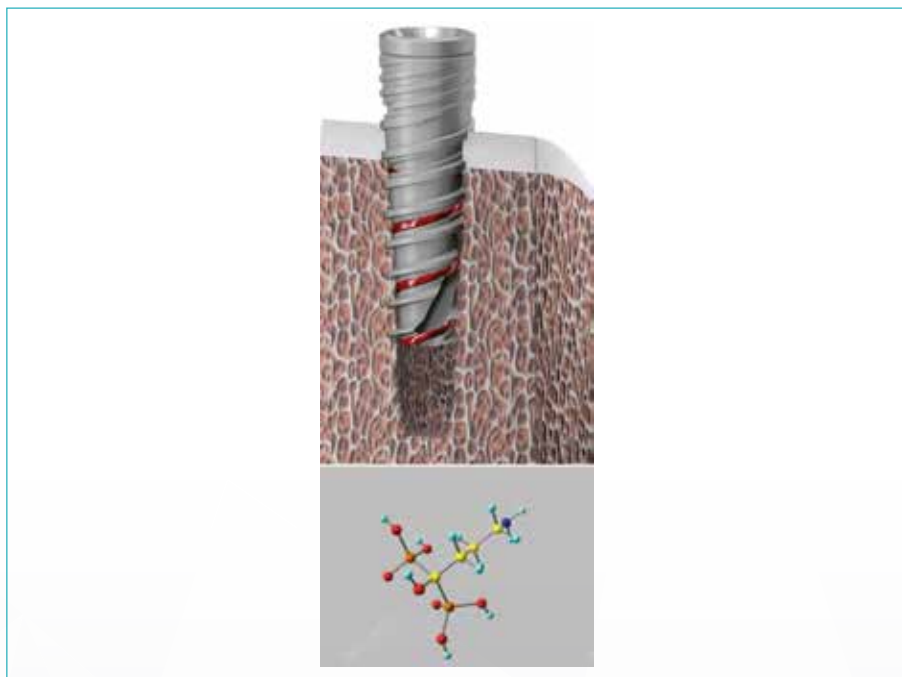
Τα διφωσφονικά έχουν χρησιμοποιηθεί εδώ και πολλά χρόνια για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, του πολλαπλού μυελώματος, της νόσου Paget και μιας ποικιλίας νοσημάτων όπου υπάρχει μειωμένη οστική πυκνότητα. Με δεδομένο ότι τα διφωσφονικά αναστέλλουν την οστική απορρόφηση, ένα σημαντικό στάδιο της επούλωσης των καταγμάτων, αυτή η κατηγορία των ενώσεων έχει μελετηθεί ευρέως σε προκλινικά μοντέλα αναφορικά με την επιρροή τους στην επούλωση των καταγμάτων. Σε ζωικά μοντέλα, η θεραπευτική αγωγή με διφωσφονικά συσχετίζεται με μεγαλύτερο πόρο κατάγματος, η οποία συμπίπτει με μια καθυστέρηση στην αναδιαμόρφωση από το πρωτογενές στο πεταλιώδες οστό, αλλά δεν υπάρχει καθυστέρηση στο σχηματισμό του καταγματικού πόρου. Στους ανθρώπους η εκ νέου χρήση των διφωσφονικών δε φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στην επούλωση των καταγμάτων. Σπανίως, ασθενείς με μακροχρόνια χρήση διφωσφονικών μπορεί να υποστούν ένα «άτυπο κάταγμα» ενώ καθυστέρηση στην επούλωση του κατάγματος έχει παρατηρηθεί. Συμπερασματικά, η θεραπευτική αγωγή με διφωσφονικά εμφανίζεται ασφαλής στη χρήση στη διαχείριση πρόσφατων καταγμάτων στα άνω και στα κάτω άκρα σε ανθρώπους²⁴.

Πολλά ερωτηματικά παραμένουν αναπάντητα αναφορικά με τα αποτελέσματα στην επούλωση των καταγμάτων από τη μακροχρόνια χρήση των διφωσφονικών. Ειδικότερα με τη χρήση τους πριν από ένα «τυπικό» κάταγμα στην ειδική περίπτωση που έχει τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα των άτυπων καταγμάτων των μηριαίου, τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα διφωσφονικά επηρεάζουν αρνητικά την επούλωση⁸⁰.

Μια συστηματική ανασκόπηση από τη Μ.Βρετανία υποστήριξε ότι ασθενείς με κατάγματα του περιφερικού άκρου της κερκίδας που ελάμβαναν θεραπευτική αγωγή με διφωσφονικά είχαν ένα σημαντικά πιο παρατεταμένο χρόνο πώρωσης συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου, αλλά η παρατήρηση δεν αφορούσε ασθενείς που είχαν υποστεί κατάγματα μηριαίου. Δε βρέθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στο χρόνο έναρξης της θεραπευτικής αγωγής με διφωσφονικά και στην πώρωση των καταγμάτων⁸¹. Αν και μια μελέτη ανέφερε υψηλότερο ποσοστό μη πώρωσης καταγμάτων του βραχιονίου που συσχετίστηκαν με την έναρξη θεραπευτικής αγωγής με διφωσφονικά, δεν υπάρχουν αποδεικτικά δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η έναρξη θεραπευτικής αγωγής με διφωσφονικά, ο χρόνος έναρξης ή η δοσολογία τους είχαν σαν επακόλουθο σημαντική καθυστέρηση στην πώρωση των καταγμάτων. Συμπερασματικά, η συστηματική αυτή ανασκόπηση έχει δείξει ότι τα διφωσφονικά παρατείνουν την πώρωση των καταγμάτων του περιφερικού άκρου της κερκίδας⁸¹. Κάποια κλινικά ευρήματα έρχονται σε αντίθεση με προκλινικές μελέτες που υπογραμμίζουν την ανάγκη να αναπτυχθούν καλύτερα πειραματικά ζωικά μοντέλα για τη μελέτη της οστεοπόρωσης, της θεραπευτικής της αγωγής και της επούλωσης των καταγμάτων. Επιπρόσθετα, προβάλλει επιτακτική η ανάγκη για καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες που να αφορούν το κλινικό αποτέλεσμα των διφωσφονικών στην επούλωση των καταγμάτων σε μεγάλο αριθμό ασθενών. Αυτές οι ισχυρές μελέτες είναι ανάγκη να διερευνήσουν το χρόνο πώρωσης και τα ποσοστά μη πώρωσης των καταγμάτων σαν μια λειτουργία που σχετίζεται με τη διάρκεια και τη δόση των διαφόρων διφωσφονικών σε διάφορα κατάγματα των άνω και κάτω άκρων.

Τέλος σε μια συστηματική ανασκόπηση από την Κίνα υποστηρίχτηκε ότι η πρώιμη χορήγηση διφωσφονικών μετά το χειρουργείο δε φάνηκε να καθυστερεί την επούλωση των καταγμάτων ούτε κλινικά ούτε ακτινολογικά⁸². Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τις αλλαγές στην οστική πυκνότητα και τους δείκτες οστικής εναλλαγής, η αντιοστεοποροφτική αποτελεσματικότητα των διφωσφονικών που χορηγούνται άμεσα μετά τη χειρουργική αποκατάσταση επηρεάζει θετικά το ποσοστό των επακόλουθων καταγμάτων⁸².

Εικόνα 3. Τα διφωσφονικά επηρεάζουν θετικά την οστεοενσωμάτωση.



5.1.5. Τεριπαρατίδη

Η τεριπαρατίδη (rh [1-34] PTH) ασκεί ένα αναβολικό αποτέλεσμα διαμέσου του ερεθισμού της δραστηριότητας των οστεοβλαστών γεγονός που μεταφράζεται σε αύξηση στο φλοιώδες και δοκιδώδες οστόν ενώ παράλληλα βελτιώνει την αρχιτεκτονική τους⁸³.

Επιπρόσθετα, η τεριπαρατίδη βελτίωσε τη σταθερότητα των εμφυτευμάτων με τη χρησιμοποίηση βιδών από ανοξείδωτο ατσάλι 2-4 εβδομάδες μετά τη χορήγησή της, αυξάνοντας την επαφή ανάμεσα στο οστόν και στο εμφύτευμα⁸⁴.

Το αποτέλεσμα της τεριπαρατίδης συνέβαινε ανεξάρτητα από το εμφύτευμα που είχε χρησιμοποιηθεί, αλλά νωρίτερα σε εμφυτεύματα με πορώδη επικάλυψη και είχε σαν επακόλουθο πάχυνση στο δοκιδώδες οστόν και αύξηση της οστικής μάζας στην περιοχή γύρω από το εμφύτευμα⁸⁵.

Καθώς η τεριπαρατίδη ενεργοποιεί τη σταθεροποίηση των εμφυτευμάτων σε δοκιδώδες οστόν χαμηλής οστικής πυκνότητας ο Gabet Y και οι συν. του πρότειναν τη σκοπιμότητα χορήγησης της σε περιοχές χαμηλής οστικής πυκνότητας⁸⁶. Θα μπορούσε λοιπόν η τεριπαρατίδη να θεωρηθεί ένα ενδεχομένως χρήσιμο φάρμακο

στη βελτίωση της ενσωμάτωσης των ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων.

Συγκεκριμένα, ο Zati και συν. ανέφεραν μια περίπτωση χαλάρωσης σε ολική αρθροπλαστική ισχίου χωρίς τσιμέντο, όπου σταθεροποίηση επιτεύχθηκε μετά από 8 μήνες θεραπευτικής αγωγής με τεριπαράτιδη. Η ασθενής βίωσε αξιοσημείωτη κλινική βελτίωση από τους πρώτους μήνες μετά την έναρξη της τεριπαράτιδης. Η βελτίωση σταδιακά αυξήθηκε παράλληλα με την ομαλοποίηση των σπινθηρογραφικών ευρημάτων που αντιστοιχούν στην ακτινολογική απεικόνιση της οστεοενσωμάτωσης⁸⁷.

Επιπρόσθετα, ο Oteo-Alvaro A. (2011) ανέφερε μια περίπτωση ημιαρθροπλαστικής με σημεία άσηπτης χαλάρωσης όπου 2-4 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της τεριπαράτιδης βελτιώθηκε η οστεοενσωμάτωση³². Τέλος, το 2012, ο Daugaard H και οι συν του υποστήριξαν ότι η περιοδική χορήγηση τεριπαράτιδης βελτίωσε την ιστολογική οστεοενσωμάτωση των προθέσεων που τοποθετούνται press-fit σε σπογγώδες οστόν, χωρίς πρόσθετη βελτίωση στην αρχική μηχανική σταθεροποίηση⁸⁸.

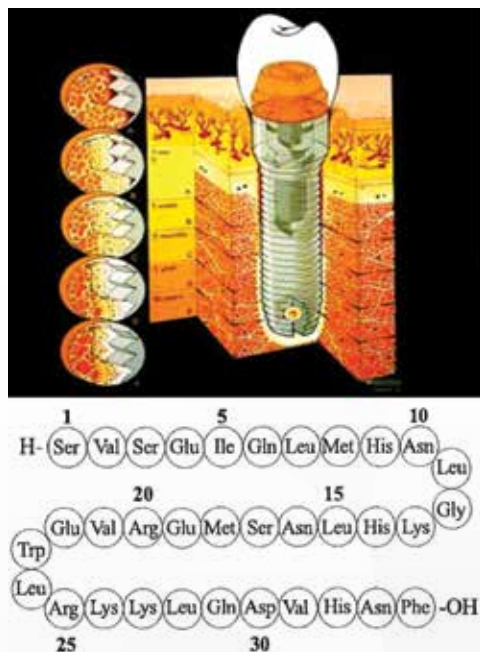
Επιπρόσθετα, το αποτέλεσμα της τεριπαράτιδης και του ζολεδρονικού οξέος μόνο ή σε συνδυασμό στην επούλωση των καταγμάτων διερευνήθηκε χρησιμοποιώντας εμφυτεύματα που χρησιμοποιήθηκαν για να σταθεροποιήσουν κατάγματα κνήμης σε ποντίκια που είχαν υποστεί ωθηκεκτομή. Η συνδυασμένη θεραπευτική αγωγή προήγαγε την πώρωση των καταγμάτων περισσότερο από κάθε μεμονωμένη θεραπεία 12 μήνες μετά από την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων⁸⁹. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν τα αθροιστικά αποτελέσματα της παραθορμόνης και του ζολεδρονικού οξέος στη σταθεροποίηση και την ενσωμάτωση των εμφυτευμάτων σε ποντίκια που είχαν υποστεί ωθηκεκτομή. Υποστηρίχθηκε ότι το αναβολικό αποτέλεσμα της τεριπαράτιδης ενισχύεται και δεν αμβλύνεται από την ταυτόχρονη χορήγηση ζολεδρονικού οξέος κατά τη διάρκεια της πώρωσης των καταγμάτων γύρω από τα εμφυτεύματα όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα⁸⁹.

Συμπληρωματικά, διενεργήθηκε μια μετανάλυση από την Κίνα για να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα της τεριπαράτιδης αναφορικά με την πώρωση των καταγμάτων⁹⁰. Η ανάλυση έδειξε ότι η χορήγηση της τεριπαράτιδης μετά από κατάγματα παρουσιάζει ελλειπή στοιχεία αναφορικά με την αποτελεσματικότητά τους στην πώρωση των καταγμάτων. Επιπρόσθετα, η χορήγηση της τεριπαράτιδης δεν έχει προφανείς παρενέργειες. Τα δεδομένα της μελέτης πρέπει να ερμηνευτούν με περίσκεψη λόγω της ύπαρξης ξεκάθαρων περιορισμών. Εάν θέλει κανείς να επιβεβαιώσει εάν η τεριπαράτιδη βελτιώνει την πώρωση των καταγμάτων, τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες υψηλής ποιότητας επιβάλλεται να διενεργηθούν⁹⁰.

Τέλος σε μια άλλη μελέτη από την Κίνα υποστηρίχθηκε ότι η μετεγχειρητική χορήγηση τεριπαράτιδης για 6 μήνες φαίνεται να είναι μια αποτελεσματική

επικουρική αγωγή στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με οστεοπορωτικά διατροχαντήρια κατάγματα⁹¹. Όμως λόγω της περιορισμένης δύναμης της μελέτης, μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη μεγάλης κλίμακας είναι απαραίτητο να διενεργηθεί για να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα της τεριπαράτιδης⁹¹.

Εικόνα 4. Η τεριπαράτιδη βελτιώνει τη σταθερότητα των εμφυτευμάτων με τη χρησιμοποίηση βιδών από ανοξείδωτο ατσάλι.



5.1.6 Στατίνες

Η σιμβαστατίνη έχει οστεοαναβολικά αποτελέσματα. Ιστομορφομετρικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένη οστική εσωτερική ανάπτυξη, αυξημένη δύναμη στη διεπιφάνεια επαφής, υπεροχή σταθερότητας, οστική προσαρμογή στη διεπιφάνεια επαφής οστού-εμφυτεύματος στην ομάδα των ασθενών που αντιμετωπίζονται με σιμβαστατίνη^{93,94}.

Οι Fang W et al (2015) υποστήριξαν ότι εμφυτεύματα φορτωμένα με στατίνες με μια ηλεκτροχημική διαδικασία βελτίωσαν την οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων σε οστεοπορωτικά πειραματικά μοντέλα ποντικών. Επιπρόσθετα, η αυξημένη συγκέντρωση σιμβαστατίνης μπορούσε να επηρεάσει την οστεοενσωμάτωση, αλλά το δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση⁹⁵.

Σε μια πρόσφατη μελέτη του 2016 οι Tao ZS et al υποστήριξαν ότι η συνδυασμένη χορήγηση τεριπαρατίδης και σιμβαστατίνης αυξάνει τη σταθεροποίηση εμφυτευμάτων τιτανίου με επικάλυψη υδροξυαπατίτη σε οστεοπορωτικά πειραματικά μοντέλα ποντικών⁹⁶.

Σε μια συστηματική ανασκόπηση των Kellesarian και των συν. του διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα από την τοπική και συστηματική χορήγηση στατινών στην οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων⁹⁷. 19 μελέτες συμπεριλήφθηκαν. Όλες οι μελέτες ήταν πειραματικές και διενεργήθηκαν σε ζώα. Σε 7 μελέτες οι στατίνες χορηγήθηκαν συστηματικά από του στόματος, ενδοπεριτοναϊκά, ενδοοστικά, διαδερμικά και υποδόρια. Ανάμεσα σε 12 μελέτες όπου οι στατίνες χορηγήθηκαν τοπικά, εμφυτεύματα επικαλυμμένα με στατίνες χρησιμοποιήθηκαν σε 7 μελέτες ενώ στις εναπομείναντες μελέτες οι στατίνες χορηγήθηκαν με τοπική εφαρμογή στις οστικές κοιλότητες. Η διάρκεια της παρακολούθησης κυμαινόταν από 1-12 εβδομάδες. Αποτελέσματα από 18 μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση στατινών αύξησε το νέο σχηματισμό οστού και την επιφάνεια επαφής μεταξύ οστού και εμφυτεύματος. Μια μελέτη έδειξε ότι εμφυτεύματα που η επιφάνεια τους ήταν επικαλυμμένη με στατίνες παρουσίαζαν μειωμένη οστεοενσωμάτωση. 7 μελέτες ανέφεραν ότι η χορήγηση στατινών αυξάνει την επιφάνεια επαφής μεταξύ οστού και εμφυτεύματος σε οστεοπορωτικά κουνέλια⁹⁷. Σε πειραματικά μοντέλα, τοπική και συστηματική χορήγηση στατινών φαίνεται ότι αυξάνει την οστεοενσωμάτωση. Όμως από κλινική άποψη, περαιτέρω μελέτες είναι αναγκαίες για να προσδιορίσουν το ρόλο των στατινών στην προαγωγή της οστεοενσωμάτωσης γύρω από τα εμφυτεύματα.

Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα έχουν υποστηρίξει ότι η πλεονεκτική δράση των στατινών στον οστίτη ιστό θα μπορούσε να βελτιώσει την οστεοενσωμάτωση γύρω από τα εμφυτεύματα τιτανίου αυξάνοντας την επιφάνεια επαφής μεταξύ οστού και εμφυτεύματος, την έκφραση της οστικής μορφογενετικής πρωτεΐνης-2 (BMP-2) και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF). Ο σκοπός μια συστηματικής ανασκόπησης των Sendyk και των συν. του ήταν να εκτιμήσει την επίδραση των στατινών στην οστεοενσωμάτωση εμφυτευμάτων τιτανίου σε πειραματικά ζωικά μοντέλα⁹⁸. Όλες οι μελέτες έδειξαν αυξημένη επιφάνεια επαφής μεταξύ οστού και εμφυτεύματος με τη χρήση στατινών. Παρά το γεγονός ότι δεδομένα από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες επισημαίνουν πλεονεκτικά αποτελέσματα από τη χρήση στατινών, τυποποιημένες μελέτες με μικρότερο κίνδυνο προκαταλήψεων είναι αναγκαίες για να ξεκαθαρίσουν το ρόλο των στατινών στην οστεοενσωμάτωση⁹⁸.

Συμπληρωματικά, σε μια άλλη μελέτη από την Κίνα υποστηρίχτηκε ότι οι πορώδεις επιφάνειες των εμφυτευμάτων που ήταν φορτωμένες με σιμβαστατίνη προάγουν επιταχυνόμενη οστεογενετική διαφοροποίηση των προ-οστεοβλαστών, που έχουν το πλεονέκτημα να βελτιώνουν τη φύση της οστεοενσωμάτωσης⁹⁹.

Σε ορισμένες μελέτες η θεραπεία με στατίνες φάνηκε να προκαλεί είτε μείωση

της συχνότητας των καταγμάτων είτε αύξηση της οστικής πυκνότητας, ενώ σε άλλες η δράση τους στον οστικό μεταβολισμό είναι ουδέτερη. Σε μια συστηματική μελέτη ανασκόπησης των An T και των συνεργατών του η θεραπευτική χορήγηση στατινών συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων και καταγμάτων στο ισχίο, αυξημένη οστική πυκνότητα στο ισχίο και στη σπονδυλική στήλη και αύξηση της οστεοκαλσίνης¹⁰⁰. Επιπρόσθετα η χρήση των στατινών έχει μεγαλύτερο αποτέλεσμα στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες¹⁰⁰.

Η ανάγκη για ενίσχυση της πώρωσης των καταγμάτων με σκοπό τη θεραπευτική διαχείριση των επιπλοκών από τα κατάγματα όπως η μη-πώρωση καθώς και η επίτευξη πρώιμης λειτουργικότητας σε ασθενείς με κάταγμα συνεχώς αυξάνεται. Για το λόγο αυτό η ανάπτυξη και η εκτίμηση νέων φαρμακευτικών ουσιών είναι επιβεβλημένη για να επιταχυνθεί η διαδικασία της πώρωσης και να αυξηθούν τα ποσοστά πώρωσης των καταγμάτων. Σήμερα περιορισμένα φάρμακα μεταξύ των οποίων και οι στατίνες θα μπορούσαν να παίξουν ένα μελλοντικό ρόλο κλειδί στη διαδικασία επούλωσης των καταγμάτων αλλά τα δεδομένα είναι ελλιπή¹⁰¹. Περαιτέρω κατανόηση σε βάθος της διαδικασίας επούλωσης είναι ουσιαστική με σκοπό να αναγνωρίσει κανείς νέα αποτελεσματικά όπλα στη φαρμακευτική φαρέτρα¹⁰¹.

Οι στατίνες είναι γνωστές για τα πλεονεκτικά τους αποτελέσματα στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Παρά τις υπολιπιδαιμικές τους ιδιότητες, οι στατίνες ασκούν αναβολικές επιδράσεις στο οστόν διαφοροποιώντας τα μεσεγχυματικά κύτταρα σε οστεοβλάστες μέσω της προς τα πάνω ρύθμισης της οστικής μορφογενετικής πρωτεΐνης BMP-2 και της προστασίας των οστεοβλαστών από την απόπτωση. Επιπρόσθετα, οι στατίνες έχουν προταθεί ότι έχουν αντιοστεοκλαστική δράση μειώνοντας τη διαφοροποίηση και τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών. Αρκετές κλινικές και in vivo μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τα πλεονεκτικά αποτελέσματα των στατινών στη θεραπευτική αγωγή της οστεοπόρωσης και των καταγμάτων. Ωστόσο υπάρχουν αντιφατικά αποτελέσματα που δείχνουν ότι οι στατίνες μπορεί να μην έχουν κανένα όφελος και σε κάποιες περιστάσεις μπορεί να επιβραδύνουν την επούλωση των καταγμάτων. Διαφορετικοί παράγοντες όπως ο τύπος, η οδός χορήγησης, η δόση και η δοσολογία των στατινών καθώς και η καταγματική βλάβη μπορεί να εμπλέκονται για τέτοιες αντιπαραθέσεις. Σε μια μελέτη των Oryan και των συν. του τα πιο σημαντικά θέματα που αφορούν τις στατίνες έχουν διερευνηθεί για να υπογραμμιστεί ότι η θεραπεία με στατίνες έχει πλεονεκτήματα στη θεραπευτική αγωγή της οστεοπόρωσης και της πώρωσης των καταγμάτων⁴⁵. Οι λιπόφιλες στατίνες ειδικά η σιμβαστατίνη και η ατορβαστατίνη έχουν διερευνηθεί περισσότερο αναφορικά με τα πλεονεκτικά τους αποτελέσματα στην επούλωση των καταγμάτων και στον οστικό μεταβολισμό. Οι περισσότερες από τις in vivo και κλινικές μελέτες ακολούθησαν συστηματική οδό χορήγησης των στατινών για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης με πολύ υψηλότερες κλινικές δόσεις από αυτές που χρησιμοποιούνται όταν χορηγούνται σαν θεραπεία μείωσης των λιπιδίων γεγονός

που αυξάνει και τις παρενέργειες που σχετίζονται με τις στατίνες. Σε αντίθεση, πολλές από τις *in vivo* μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν στατίνες για την πρόωση των καταγμάτων εφαρμόστηκαν μέθοδοι τοπικής εφαρμογής με πολύ χαμηλότερες δόσεις. Όμως η τοπική εφαρμογή των στατινών και η θεραπεία με στατίνες για την πρόωση των καταγμάτων και οι δυο έχουν χαμηλά ποσοστά εφαρμογής για την πρόωση των καταγμάτων ενώ στην κλινική πράξη τέτοιες μέθοδοι είναι ακόμη υπό διερεύνηση. Μελλοντικές κλινικές δοκιμές απαιτούνται για να αποσαφηνιστεί πως τα συστήματα παράδοσης και οι τεχνολογίες της μηχανικής των ιστών είναι ικανές να βελτιώσουν το αποτέλεσμα της θεραπείας με στατίνες¹⁰².

Εικόνα 5. Οι στατίνες μειώνουν τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων και καταγμάτων στο ισχίο και έχουν θετική επίδραση στην οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων.

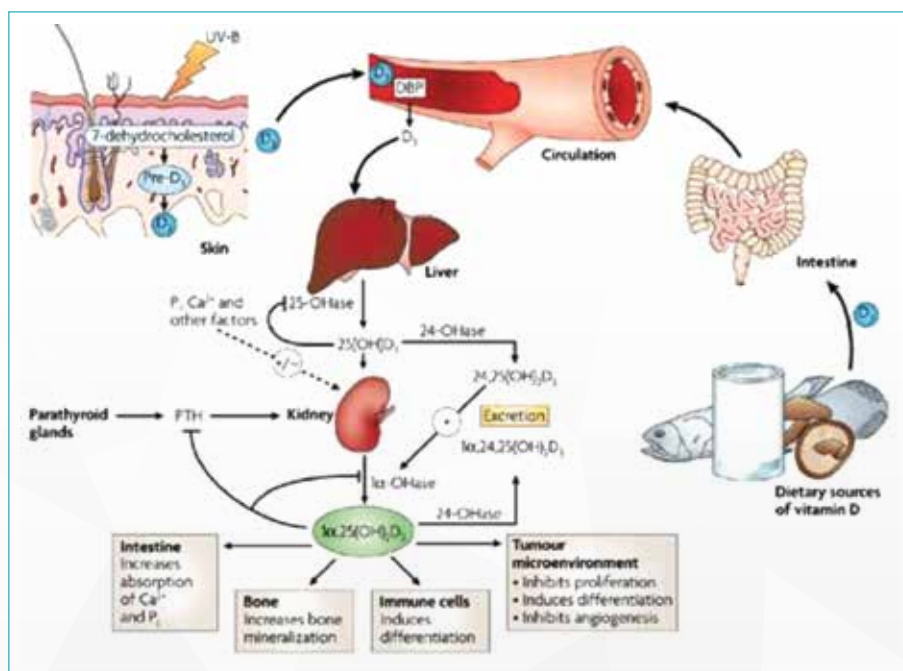


5.1.7 Βιταμίνη D3

Συγκεκριμένα, στη μελέτη των Javed F και των συν. αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της βιταμίνης D3 στην οστεοενσωμάτωση συμπεριλήφθηκαν 6 πειραματικές μελέτες [οι τέσσερις αφορούσαν τρωκτικά και δύο κουνέλια]¹⁰³. Ο αριθμός των εμφυτευμάτων από τιτάνιο που τοποθετήθηκαν κυμαινόταν από 28 έως 100. Τα αποτελέσματα από τις πέντε μελέτες έδειξαν ότι η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D3 γύρω από τα εμφυτεύματα αύξησε το σχηματισμό νέου οστού και την οστεοενσωμάτωση (επαφή οστού-εμφυτεύματος) των εμφυτευμάτων. Μια άλλη μελέτη δεν έδειξε σημαντικές διαφορές στην επαφή οστού-εμφυτεύματος και στο σχηματισμό νέου οστού γύρω από τις προθέσεις που ήταν επικαλυμμένες με βιταμίνη D3 συγκριτικά με αυτές που δεν είχαν επικάλυψη με βιταμίνη D3. Μια μελέτη ανέφερε ότι η θεραπεία με ινσουλίνη συμπληρωματικά με χορήγηση βιταμίνης D3 γύρω από τα εμφυτεύματα αυξάνει το σχηματισμό νέου οστού γύρω από τα εμφυτεύματα σε διαβητικά τρωκτικά συγκριτικά με τη θεραπεία μόνο με ινσουλίνη. Πάντως ο ρόλος της βιταμίνης D3 είναι αμφισβητήσιμος στην οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων και απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

Επιπρόσθετα, σε μια μελέτη των Gorter EA και των συν. του διερευνήθηκε το αποτέλεσμα των επιπέδων της βιταμίνης D στην επούλωση των καταγμάτων¹⁰⁴. Βρέθηκε ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D τη στιγμή επέλευσης του κατάγματος επηρεάζουν τη διεργασία πωρώσεως αλλά περαιτέρω έρευνα είναι αναγκαία για να επιβεβαιωθούν αυτά τα αποτελέσματα. Συμπερασματικά λοιπόν η βιταμίνη D έχει ένα ρόλο στην επούλωση των καταγμάτων αλλά τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να διευκρινίσουν το πώς και με ποιο τρόπο¹⁰⁴.

Εικόνα 6. Η βιταμίνη D3 φαίνεται να έχει ένα θετικό ρόλο στην οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων.



5.1.8 Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης

Ο μεταβολισμός των οστών ρυθμίζεται από ορμόνες και κυτταροκίνες. Το σύστημα ρενίνης-αγγιοτενσίνης παίζει καθοριστικό ρόλο στον οστικό μεταβολισμό. Ειδικότερα η αγγιοτενσίνη II αυξάνει την έκφραση του RANKL στους οστεοβλάστες με επακόλουθο την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών. Αυτές οι επιδράσεις της αγγιοτενσίνης II περιορίζονται με τη χρήση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης I σε αγγιοτενσίνη II¹⁰⁵.

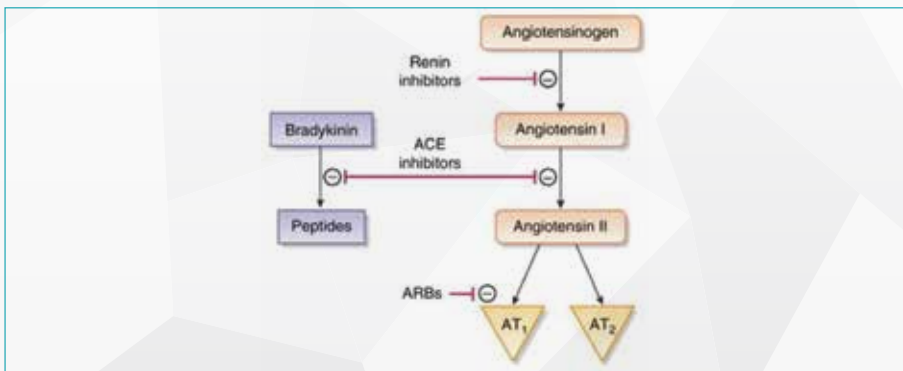
Σε μια μελέτη 3887 ασθενών ηλικίας >65 ετών με υπέρταση η χρήση αναστολέων

του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης II συσχετίστηκε με μεγαλύτερη οστική πυκνότητα του αυχένα του μηριαίου στις γυναίκες, ενώ στους άνδρες η οστική πυκνότητα ήταν μεγαλύτερη στον αυχένα του μηριαίου, στο ολικό ισχίο και στην ΟΜΣΣ¹⁰⁶.

Τέλος σε μια μετα-ανάλυση των Cheng YZ και των συνεργατών του υποστηρίχθηκε ότι η χρήση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης έχει ένα μικρό αλλά στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα αναφορικά με τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων ειδικότερα αναφορικά με τους ασθενείς ηλικίας >65 ετών. Τα αποτελέσματα θα έπρεπε να ερμηνευτούν με ιδιαίτερη περίσκεψη καθώς υπάρχει ετερογένεια σε μεγάλο βαθμό μεταξύ των διαφόρων μελετών. Επιπρόσθετες πολλαπλές μελέτες παρατήρησης και δεδομένα υψηλής ποιότητας από τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες είναι αναγκαία για να επιβεβαιώσουν τα ευρήματα¹⁰⁷.

Συμπληρωματικά σε μια μελέτη των García και των συν. του διερευνήθηκε ο ρόλος των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης στη διάρκεια της πώρωσης των καταγμάτων¹⁰⁸. Συγκεκριμένα, η θεραπεία με περινδοπρίλη βελτίωσε τον περιοστικό σχηματισμό πώρου, την οστική γεφύρωση του καταγματικού κενού και την αντοχή σε στροφικές δυνάμεις. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης δεν επηρέασαν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό αλλά μείωσαν τον κυτταρικό θάνατο λόγω απόπτωσης. Μετά από 10 εβδομάδες θεραπευτικής αγωγής ένας πώρος μικρότερος σε διάμετρο και όγκο οστού υπέδειξε ένα πιο προχωρημένο στάδιο οστικής ανακατασκευής¹⁰⁸. Επομένως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης είναι ικανοί να επιταχύνουν την πώρωση των καταγμάτων και την οστική ανακατασκευή. Τέλος μια πειραματική μελέτη σε ποντίκια των Bayar και των συν. του υποστήριξε ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης έχουν σημαντικά θετικά αποτελέσματα στην πώρωση των καταγμάτων¹⁰⁹.

Εικόνα 7. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης έχουν θετική επίδραση στην πώρωση των καταγμάτων.



5.1.9 Β-αδρενεργικοί αναστολείς

Οι β-αναστολείς είναι φάρμακα με πολυάριθμες καρδιολογικές ενδείξεις. Χρησιμοποιούνται σαν αντιυπερτασικά, στην αντιμετώπιση της χρόνιας στεφανιαίας νόσου, του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, στην καταστολή αρρυθμιών και στη θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Η δράση τους στον οστικό μεταβολισμό δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη.

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα είναι ρυθμιστής του οστικού μεταβολισμού. Η αυξημένη δραστηριότητά του προκαλεί αύξηση της οστικής απορρόφησης και ελάττωση του οστικού σχηματισμού. Αυτές οι επιδράσεις επιτυγχάνονται μέσω των β2-αδρενεργικών υποδοχέων που βρίσκονται στους οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες¹¹⁰.

Τα επιστημονικά δεδομένα αναφορικά με την επίδραση των β-αποκλειστών στον ανθρώπινο οστικό μεταβολισμό είναι αντιφατικά. Σε μια μελέτη των Schlienger RG και των συνεργατών του η οποία αφορούσε 30.601 άτομα ηλικίας 30-79 ετών με κάταγμα και 120.819 χωρίς, η λήψη β-αναστολέων συσχετίστηκε με μικρότερο καταγματικό κίνδυνο συγκριτικά τα άτομα που δε λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή με β- αναστολείς¹¹¹.

Σε μια άλλη μελέτη παρατήρησης γυναικών που βρίσκονταν σε αγωγή με β-αποκλειστές (569 και 775 με και χωρίς κάταγμα αντίστοιχα) η χρήση τους συσχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο κατάγματος και υψηλότερη οστική πυκνότητα [αύξηση 2,5 φορές της οστικής πυκνότητας του ισχίου]¹¹².

Αντίθετα, σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη των Reid IR και των συνεργατών του η χρήση των β-αποκλειστών δε συσχετίστηκε με χαμηλότερο καταγματικό κίνδυνο ούτε με υψηλότερο δείκτη οστικής πυκνότητας. Στη συγκεκριμένη μελέτη ωστόσο καταγράφηκε μια τάση μείωσης των καταγμάτων σε άτομα που ελάμβαναν εκλεκτικούς β-αναστολείς¹¹³ (Reid IR et al, 2005). Η τελευταία παρατήρηση επιβεβαιώθηκε και από τα ευρήματα της επιδημιολογικής μελέτης Dubbo όπου ανάλυση δεδομένων 3488 ατόμων (1285 άνδρες) ηλικίας >50 χρόνων έδειξε μικρότερο καταγματικό κίνδυνο κυρίως σε άτομα που χρησιμοποιούσαν θεραπευτικά εκλεκτικούς β-αποκλειστές αλλά η συσχέτιση ήταν ανεξάρτητη από την οστική πυκνότητα¹¹³.

Σε μια πειραματική μελέτη σε κνήμες αρουραίων διερευνήθηκε το αποτέλεσμα της προπρανολόλης, ενός β-αποκλειστή στην πώρωση των καταγμάτων και στην ενσωμάτωση των εμφυτευμάτων¹¹⁴. Ειδικότερα βρέθηκε ότι η προπρανολόλη επιταχύνει την πώρωση των καταγμάτων, αυξάνει την επιφάνεια επαφής μεταξύ οστού και εμφυτεύματος, το σχηματικό οστίτη ιστού γύρω από το εμφύτευμα και την οστεοενσωμάτωση¹¹⁴.

Επιπρόσθετα, σε μια άλλη πειραματική μελέτη σε ποντίκια διερευνήθηκε το

αποτέλεσμα της νεβιβολόλης που είναι ένας εκλεκτικός β-αποκλειστής στην πώρωση των καταγμάτων¹¹⁵. Η νεβιβολόλη μειώνει την αρτηριακή πίεση του αίματος επάγοντας περιφερική αγγειοδιαστολή. Επιπρόσθετα ασκεί αντιοξειδωτικές επιδράσεις διεγείροντας τη σύνθεση του νιτρικού οξειδίου (NO). Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι νιτρικό οξύ ή μονοξείδιο του αζώτου (NO) προστατεύει το αγγειακό ενδοθήλιο και βελτιώνει την πώρωση των καταγμάτων. Η μελέτη συμπεραίνει ότι η νεβιβολόλη, ένας εκλεκτικός β-αποκλειστής έχει θετικά αποτελέσματα στην πώρωση των καταγμάτων μέσω των αντιοξειδωτικών αποτελεσμάτων που ασκείται με τη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) καθώς και άμεσα αγγειοδιασταλτικά αποτελέσματα¹¹⁵.

Σε μια μελέτη των Graham και των συν. του υποστηρίχθηκε ότι οι β-αποκλειστές πέρα από την τεκμηριωμένη τους δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα έχουν ένα θετικό αποτέλεσμα στην οστική κατασκευή, τον οστικό μεταβολισμό και την πώρωση των καταγμάτων¹¹⁶. Οι β-αποκλειστές έχουν ένα αναβολικό αποτέλεσμα στον οστικό μεταβολισμό. Ειδικότερα, η προπρανολόλη αυξάνει τον οστικό σχηματισμό σε θηλυκά ποντίκια που έχουν υποστεί ωθηκτομή. Επιπρόσθετα, πρόσφατες κλινικές μελέτες παρατήρησης παρέχουν αποδεικτικά δεδομένα που δείχνουν ότι οι β-αποκλειστές συσχετίζονται με μειωμένο καταγματικό κίνδυνο σε άνδρες και γυναίκες. Αν και υπάρχουν μερικές αντικρουόμενες μελέτες, τα περισσότερα ερευνητικά δεδομένα συνηγορούν στο ότι οι β-αποκλειστές είναι πολλά υποσχόμενα φάρμακα για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης και την πώρωση των καταγμάτων¹¹⁶.

5.1.10 Νιτρώδη

Τα νιτρώδη είναι αντισηπτικά φάρμακα, που παρέχοντας εξωγενώς μονοξείδιο του αζώτου, που έχει αγγειοδιασταλτική δράση, προκαλούν ταυτόχρονα μείωση του καρδιακού προφορτίου και μεταφορτίου. Υπάρχουν δεδομένα που ενισχύουν την άποψη της ευνοϊκής δράσης των νιτρωδών στον οστικό μεταβολισμό και την πώρωση των καταγμάτων. Υψηλά επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου αναστέλλουν τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών και ταυτόχρονα ελαττώνουν την απορρόφηση του οστίτη ιστού. Τα επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου σχετίζονται επίσης με τα επίπεδα των οιστρογόνων και αυξάνουν με τη χορήγησή τους. Συνεπώς, το μονοξείδιο του αζώτου ενδέχεται να διαμεσολαβεί στις επιδράσεις των οιστρογόνων στα οστά και να επηρεάσει την ανάπτυξη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης.

Σε πειραματόζωα, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση του μονοξειδίου του αζώτου επιβραδύνει την αναδιαμόρφωση των οστών και την απώλεια οστίτη ιστού. Σε μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους η χορήγηση νιτρωδών φαρμάκων συσχετίζεται με αύξηση της οστικής πυκνότητας και μείωση γενικώς των καταγμάτων.

Σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες μελετήθηκαν τα μακροχρόνια αποτελέσματα της διαδερμικής χορήγησης της νιτρογλυκερίνης και υπήρξαν αντιφατικά. Στην πρώτη μελέτη χορηγήθηκε νιτρογλυκερίνη 22,5mg ημερησίως έναντι εικονικού φαρμάκου σε 186 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς ιστορικό οστεοπόρωσης. Μετά από τριετή παρακολούθηση τα ποσοστά μείωσης της οστικής πυκνότητας στο ισχίο και την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες [-4,38% έναντι -4,03 και -2,06% έναντι -2,48% αντίστοιχα]¹¹⁷.

Σε μια δεύτερη μελέτη χορηγήθηκαν 15 mg νιτρογλυκερίνης ημερησίως έναντι εικονικού φαρμάκου σε 243 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σημειώθηκε σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας τόσο στο ισχίο όσο και στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης στις γυναίκες που έλαβαν νιτρογλυκερίνη η οποία φαίνεται ότι αυξάνει την οστική πυκνότητα και μειώνει την οστική απορρόφηση. [8,6% έναντι 1,9% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και 5,4% έναντι -1,1% στο ισχίο]¹¹⁸.

Τα στατιστικά δεδομένα των δύο μελετών δεν ήταν επαρκή για την πλήρη αξιολόγηση της επίπτωσης των καταγμάτων. Ο διαφορετικός σχεδιασμός των μελετών και η μη συμμόρφωση στη λήψη του φαρμάκου (μικρότερου του αναμενόμενου 70% στην πρώτη μελέτη) ίσως είναι οι αιτίες των αντιφατικών αποτελεσμάτων.

Σε μια άλλη μελέτη των Rejmark L και των συνεργατών του υποστηρίχτηκε ότι η θεραπεία με τα νιτρώδη συσχετίζεται με μειωμένο καταγματικό κίνδυνο. Παρόλα αυτά περαιτέρω μελέτες είναι αναγκαίες για να καθοριστεί εάν υφίσταται αιτιολογική συσχέτιση¹¹⁹.

Επιπρόσθετα, σε μια άλλη μελέτη των Pouwels S και των συνεργατών του βρέθηκε ότι ο κίνδυνος για κάταγμα ισχίου ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε αυτούς που χρησιμοποιούσαν οργανικά νιτρώδη γιατί τα είχαν ανάγκη συγκριτικά με εκείνους που τα ελάμβαναν σε δόση συντήρησης. Δε βρέθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στη διάρκεια της χρήσης των νιτρωδών και στον καταγματικό κίνδυνο¹²⁰.

Συμπερασματικά μπορεί να λεχθεί ότι δε συνιστάται η χρήση νιτρογλυκερίνης στη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Ωστόσο μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν μακροχρόνια νιτρώδη λόγω χρόνιας σταθερής στηθάγχης ενδεχομένως να έχουν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης και ταχύτερη πώρωση καταγμάτων.

Εικόνα 8. Η χορήγηση νιτρωδών συσχετίζεται με αύξηση της οστικής πυκνότητας, μείωση και ταχύτερη πώρωση των καταγμάτων.



5.1.11 Διουρητικά-Θειαζίδες

Τα διουρητικά τόσο οι θειαζίδες όσο και τα διουρητικά της αγκύλης χρησιμοποιούνται ευρέως στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης και της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Η δράση τους στον οστικό μεταβολισμό που είναι άμεσα συνδεδεμένη με τη διάρκεια της χορήγησης τους είναι εκ διαμέτρου αντίθετη και συγκεκριμένα θετική των πρώτων και αρνητική των δεύτερων.

Η αιτία ενός κατάγματος μετά από χρήση διουρητικών μπορεί να οφείλεται στην άμεση επίδραση των φαρμάκων στον οστικό μεταβολισμό (μακροχρόνια λήψη) και στην τραυματική κάκωση του ατόμου λόγω πτώσης του στο έδαφος συνεπεία μεγάλης και αιφνίδιας αρτηριακής υπότασης (συνήθως στην έναρξη της θεραπείας).

Ο κίνδυνος κατάγματος ισχίου αυξάνει περίπου 2-3 φορές τις πρώτες ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με διουρητικά. Σε μια οκταετή μελέτη 28.703 ατόμων διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος κατάγματος ήταν μεγαλύτερος τις πρώτες 7 ημέρες μετά τη λήψη του διουρητικού της αγκύλης και τις πρώτες 8-14 ημέρες μετά τη χορήγηση θειαζιδικού διουρητικού¹²¹.

Τα θειαζιδικά διουρητικά αναστέλλουν την επαναρρόφηση Na^+/Cl^- στο άπω εσπειράμενο νεφρικό σωληνάριο. Χρησιμοποιούνται ευρέως σαν αντιυπερτασικά αλλά και στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σε συνδυασμό με άλλα διουρητικά. Επιπρόσθετα, αυξάνουν την επαναρρόφηση Ca^{2+} στο εγγύς σωληνάριο και μπορεί να προκαλέσουν υπερασβεσταιμία. Λόγω αυτής της δράσης τους χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που πάσχουν από νεφρολιθίαση και υπερασβεστιουρία. Συμπληρωματικά έχουν ευνοϊκό θεραπευτικό αποτέλεσμα σε οστεοπορωτικούς ασθενείς, αυξάνοντας την οστική πυκνότητα, μειώνοντας την απέκκριση του ασβεστίου και την πιθανότητα πρόκλησης κατάγματος¹²².

Μετανάλυση 13 μελετών παρατήρησης που συμπεριέλαβε σχεδόν 30.000 ασθενείς, έδειξε ότι η χρήση θειαζιδικού διουρητικού μείωσε κατά 18% τον κίνδυνο κατάγματος ισχίου. Τα ανωτέρω θετικά δεδομένα ενισχύθηκαν από μεταγενέστερη προοπτική μελέτη 7.891 ασθενών ηλικίας >50 ετών. Σε αυτή τη μελέτη διαπιστώθηκαν 281 κατάγματα, ενώ η χρήση θειαζιδικών σε διάρκεια μεγαλύτερη του έτους συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο κατάγματος του ισχίου. Η προστατευτική τους δράση έπαψε να υπάρχει 4 μήνες περίπου μετά τη διακοπή της θεραπείας¹²³. Επιπρόσθετα, οι Kruse C και οι συν. τους υποστηρίζουν ότι η συνεχής και μακροχρόνια θεραπευτική αγωγή είναι σημαντικότερη από τη δοσολογία αναφορικά με την προστατευτική δράση που ασκούν οι θειαζίδες στον οστικό μεταβολισμό και τον καταγματικό κίνδυνο¹²⁴.

Στις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της μεμονωμένης συστολικής αρτηριακής υπέρτασης σε ηλικιωμένους ασθενείς (>80 ετών) προτείνεται ως αρχική θεραπεία η χρήση διουρητικού. Αν ληφθούν υπόψη τα υψηλά ποσοστά ύπαρξης οστεοπόρωσης στον πληθυσμό αυτό, με βάσει τα ανωτέρω δεδομένα, προτιμάται η χρήση θειαζιδικού διουρητικού ως αρχικού αντιυπερτασικού φαρμάκου¹²⁵.

Συμπερασματικά, τα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση των θειαζιδικών διουρητικών στον οστικό μεταβολισμό, στην μείωση του καταγματικού κινδύνου και την πώρωση των καταγμάτων αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα μελετών που να υποστηρίζουν τη χρήση τους σε σχέση με την επιβίωση και την ενσωμάτωση των ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων¹²⁶.

5.2 Αρνητικοί παράγοντες - Αναστολή

5.2.1 Διουρητικά της αγκύλης

Τα διουρητικά της αγκύλης αυξάνουν την απώλεια ασβεστίου μειώνοντας την επαναρρόφηση του στην αγκύλη του Henle. Το αρνητικό ισοζύγιο του ασβεστίου έχει συσχετιστεί με μείωση της οστικής πυκνότητας και αύξηση του καταγματικού κινδύνου σε αρκετές μελέτες¹²⁷⁻¹²⁹.

Έτσι, σε μια κλινική μελέτη 87 υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών στις οποίες χορηγήθηκε είτε βουμετανίδη είτε εικονικό φάρμακο για ένα χρόνο, αυξήθηκαν το ασβέστιο των ούρων κατά 17%, η παραθορμόνη του ορού κατά 9%, ενώ η οστική πυκνότητα μειώθηκε κατά 2% στο ισχίο και κατά 1,4% σε ολόκληρο το σκελετό στην ομάδα της βουμετανίδης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Οι παραπάνω διαταραχές συνέβησαν παρά τη χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D¹²⁹.

Επιπρόσθετα, σε μια μελέτη 3.269 ανδρών, η χρήση διουρητικών της αγκύλης συσχετίστηκε με μείωση της οστικής πυκνότητας του ισχίου [ετήσια μείωση 0,78% έναντι 0,33% του αναμενόμενου]¹²⁸.

Σε μια άλλη μελέτη ασθενείς που έπαιρναν φουροσεμίδη είχαν σχετικό κίνδυνο για κάταγμα ισχίου 3,9% σε σχέση με τους μη λαμβάνοντες φουροσεμίδη¹²⁷.

Μια μετανάλυση των Xiao F και των συνεργατών του υποστηρίζει ότι η χρήση των διουρητικών της αγκύλης δείχνει μια θετική συσχέτιση με το συνολικό καταγματικό κίνδυνο και ειδικότερα τον κίνδυνο καταγμάτων του ισχίου¹³⁰.

Τέλος μια μελέτη των Corrao G και των συν. του συσχέτισε τη χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων και συγκεκριμένα διουρητικών της αγκύλης σε ένα σύνολο 81.617 Ιταλών ασθενών κατά τη χρονική περίοδο 2005-2009 με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας για κάταγμα ισχίου¹³¹.

Συμπερασματικά, η δράση των διουρητικών της αγκύλης είναι αντίθετη από τα θειαζιδικά διουρητικά καθώς φαίνεται ότι μειώνουν την οστική πυκνότητα, αυξάνουν τον καταγματικό κίνδυνο αλλά δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα για τη δράση τους στην οστεοενσωμάτωση των ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων¹²⁶.

5.2.2 Ακτινοβολία - Ακτινοθεραπεία

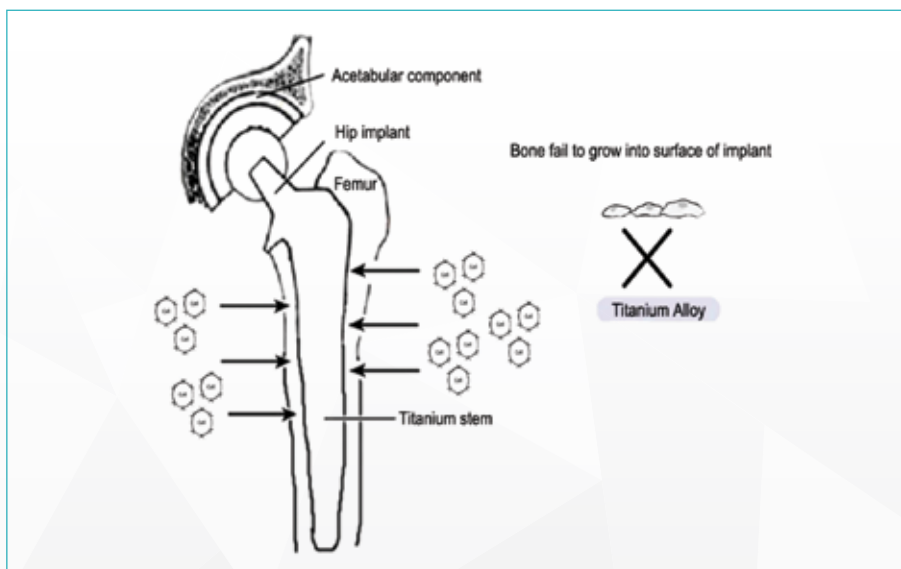
Ο ρόλος της ακτινοβολίας-ακτινοθεραπείας στην οστεοενσωμάτωση των υλικών παραμένει αμφισβητήσιμος. Η ακτινοβολία-ακτινοθεραπεία καθυστερεί την οστεοενσωμάτωση των υλικών και την οστική ανακατασκευή πριν και μετά την τοποθέτηση εμφυτευμάτων^{132,133}. Ειδικότερα σε μια μελέτη των Kudo και των συν. του η ιστική αντίδραση γύρω από τα εμφυτεύματα υδροξυαπατίτη που ακτινοβολήθηκαν σε τρεις διαφορετικές χρονικές στιγμές μετά την τοποθέτησή τους αναλύθηκε ιστολογικά και ιστομορφομετρικά για να καθοριστεί περαιτέρω η συσχέτιση ανάμεσα στην επίδραση της ακτινοβολίας και στην ιστική αντίδραση¹³². Πάντως η θεραπευτική ακτινοβολία σε βραχύ χρονικό διάστημα μετά την τοποθέτηση εμφυτεύματος αναστέλλει την άμεση επαφή ανάμεσα στην πρόθεση από υδροξυαπατίτη και το οστό που την περιβάλλει. Η οστική επαφή που συμβαίνει πριν την εφαρμογή ακτινοβολίας επηρεάζεται ελάχιστα. Ανεξάρτητα από το μεσοδιάστημα που μεσολαβεί ανάμεσα στην τοποθέτηση εμφυτεύματος και στην ακτινοβολία, η εφαρμογή ακτινοβολίας μετά την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων αναπόφευκτα καθυστερεί την οστική ανακατασκευή¹³².

Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο σχηματισμός οστεώνων είναι συμβατός με την ακτινοβολία¹³⁴. Ειδικότερα σε μια πειραματική μελέτη σε σκύλους των Brasseur και των συν. του η έρευνα επικεντρώθηκε στις επιπτώσεις της ακτινοθεραπείας στην οστική ανακατασκευή γύρω από τα εμφυτεύματα της κάτω γνάθου σε σκύλους. Η οστική απορρόφηση ήταν εντονότερη στην ομάδα των σκύλων που ακτινοβολήθηκαν μετά την εμφύτευση αλλά ο σχηματισμός οστεώνων εμφανίστηκε αναλλοίωτος. Επομένως η οστεοενσωμάτωση φαίνεται να είναι συμβατή με την ακτινοβολία του οστού καθώς οι δραστηριότητες του οστικού μεταβολισμού διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια του πειράματος. Καθώς το στάδιο της παράθεσης

του κύκλου της ανακατασκευής είναι κριτικής σημασίας για την επίτευξη βέλτιστης οστεοενσωμάτωσης, η φυσική ολοκλήρωσή του θα έπρεπε να ληφθεί υπόψη στην κλινική πρακτική σεβόμενη τη χρονική περίοδο των 6 μηνών που πρέπει να μεσολαβήσει ανάμεσα στην ακτινοβολία και την τοποθέτηση του εμφυτεύματος¹³⁴.

Ο Bolind και οι συν. υποστήριξαν ότι μπορεί να επιτευχθεί οστική ενσωμάτωση σε εμφυτεύματα ακτινοβοληθέντος ιστού, αμφισβητούν την αρνητική δράση της ακτινοβολίας και τη συσχετίζουν με το χρόνο και τη δόση της χορηγούμενης ακτινοβολίας¹³⁵. Ειδικότερα ο σκοπός αυτής της αναφοράς ήταν να εκτιμήσει ποσοτικά και ποιοτικά την ιστική αντίδραση σε εμφυτεύματα οστών σε ασθενείς που έχουν ακτινοβοληθεί. Βέβαια λόγω του περιορισμένου υλικού συμπεράσματα αναφορικά με τη δόση της ακτινοβολίας και την αντίδραση του οστίτη ιστού που περιβάλλει τα εμφυτεύματα δεν μπορούν να εξαχθούν.

Εικόνα 9. Η ακτινοβολία-ακτινοθεραπεία καθυστερεί την οστεοενσωμάτωση.



5.2.3 Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

Τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη συνεχίζουν να συνταγογραφούνται σαν αναλγητικά σε ασθενείς με κατάγματα σε φάση επούλωσης, ακόμη και εάν ελαττώνουν τον οστικό σχηματισμό, την επούλωση και την οστική ανακατασκευή.

Ο τρόπος δράσης τους δεν είναι απόλυτα γνωστός. Για τα περισσότερα όμως από αυτά φαίνεται να σχετίζεται με την αναστολή στη σύνθεση των προσταγλανδινών, καθώς και δευτερευόντως με την επίδραση στην παραγωγή ελεύθερων ριζών

οξυγόνου, την αναστολή μετανάστευσης των λευκών αιμοσφαιρίων, τη σταθερότητα των μεμβρανών των λυσοσωματίων και την αναστολή των λευκοτριενίων μέσω αδρανοποίησης του κύκλου της λιποοξυγονάσης⁶².

Η αναστολή του οστικού σχηματισμού είναι κλινικά χρήσιμη στην πρόληψη έκτοπης οστεοποίησης σε επιλεγμένες κλινικές καταστάσεις. Από αυτήν την άποψη, η ναπροξένη μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική από την παραδοσιακή ινδομεθακίνη και η βραχυπρόθεσμη χορήγησή της είναι το ίδιο αποτελεσματική σε σχέση με τη μακροπρόθεσμη.

Όταν η επούλωση καταγμάτων ή σπονδυλοδεσία είναι επιθυμητή τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη καλό είναι να αποφεύγονται. Κάποια μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη έχουν θετική επίδραση στην επούλωση των μαλακών μορίων; ενεργοποιούν τη σύνθεση του κολλαγόνου και αυξάνουν τη δύναμη σε πρώιμη φάση αποκατάστασης κατά τη διάρκεια της επούλωσης του δέρματος και των συνδέσμων.

Οι κοξίμπες είναι εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) και είναι εξίσου αποτελεσματικές με τα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ. Οι κοξίμπες προκύπτει ότι, προκαλούν σε μικρότερο βαθμό ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό, αλλά θα πρέπει να χορηγούνται μόνο μετά από αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στη χορήγησή τους σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιακή νόσο, όπως υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, διαβήτης και κάπνισμα. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας που μπορεί να προκληθούν από τη χρήση τους είναι σπάνιες, αλλά σοβαρές¹³⁶.

Από την άλλη, οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) έχουν ένα αντίστροφο αποτέλεσμα στην επούλωση των συνδέσμων. Για αυτό απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να επιβεβαιώσει κανείς ότι τα παραδοσιακά μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη είναι προτιμότερα στην επούλωση των ιστών του κολλαγόνου¹³⁷.

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) όταν χορηγούνται για 6 συνεχόμενες εβδομάδες σε ένα πειραματικό μοντέλο βρέθηκε στατιστικά ότι προκαλούν λιγότερο εσωτερική οστική ανάπτυξη, όταν όμως χορηγούνται για 2 εβδομάδες δε φαίνεται ότι παρεμβαίνουν στην οστική εσωτερική ανάπτυξη^{138,139}.

Η σελεκοξίμη δε φαίνεται να αναστέλλει την οστική εσωτερική ανάπτυξη ή το σχηματισμό οστού όταν χορηγείται στα πλαίσια ανακούφισης του περιεχειρηπτικού πόνου σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη ολική αρθροπλαστική γόνατος.

Η μελοξικάμη αρνητικά επηρεάζει την επούλωση των οστών στο φλοιώδες και στο σπογγώδες οστό γύρω από εμφυτεύματα τιτανίου σε πειραματικά μοντέλα ποντικών μετά από συνεχή χορήγηση¹⁴⁰⁻¹⁴².

Η περιεχειρηπτική χορήγηση ινδομεθακίνης προκαλεί παροδική ελάττωση στη δύναμη προσάρτησης σε πρώιμες περιόδους αλλά δε φαίνεται σημαντικά να

επηρεάζει την μακροπρόθεσμη οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων με πορώδη επικάλυψη¹⁴³.

Μια μελέτη των Gomes και των συνεργατών του έδειξε ότι σε μελέτες σε πειραματόζωα ότι οποιοδήποτε φάρμακο που αναστέλλει την κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2) μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη διαδικασία της οστεοενσωμάτωσης. Οι μελέτες σε πειραματικό επίπεδο έδειξαν ότι οι αναστολείς της COX-2 είναι οι πιο ισχυροί αναστολείς της οστεοενσωμάτωσης σε κυτταρικό επίπεδο και οι αναστολείς της COX-2 πρέπει να χορηγούνται με ιδιαίτερη προσοχή στη διάρκεια της μετεγχειρητικής περιόδου¹⁴⁴.

Σε μια άλλη μελέτη του Kalyva από την Αθήνα υποστηρίχτηκε ότι η συνταγογράφηση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών στη διάρκεια της πρώιμης μετεγχειρητικής περιόδου έχει αρνητικές επιπτώσεις, αν και οποιαδήποτε αρνητική επίδραση φαίνεται να είναι προσωρινή και δεν επηρεάζει το τελικό αποτέλεσμα της οστεοενσωμάτωσης¹⁴⁵.

Σε μια μελέτη ανασκόπησης από το Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας υποστηρίχτηκε ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και ειδικότερα οι εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) είναι σημαντικά στη διαχείριση του μετεγχειρητικού και του μετακαταγματικού πόνου και οδηγούν σε αισθητή μείωση αναφορικά με τις ανάγκες σε χρήση οπιοειδών. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και οι παλαιότεροι μη εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 επηρεάζουν δυσμενώς σε διαφορετικό βαθμό την επούλωση των καταγμάτων. Όσον αφορά τους σύγχρονους εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2 η βιβλιογραφία είναι ασαφής με τη δράση τους στην πώρωση των καταγμάτων να είναι δοσοεξαρτώμενη και να εξαρτάται από τη διάρκεια χορήγησης τους. Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί όταν χρησιμοποιούν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη μετά από ένα κάταγμα ως αναλγητικά, οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 είναι προτιμότεροι και η διάρκεια χορήγησής τους δεν πρέπει να ξεπερνάει τις 10 ημέρες. Τουλάχιστον σε θεωρητικό επίπεδο οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς που καπνίζουν, λαμβάνουν κορτικοστεροειδή, υποφέρουν από σακχαρώδη διαβήτη και ένα το κάταγμα δείχνει σημεία καθυστερημένης πώρωσης ή μη πώρωσης¹⁴⁶.

Σε μια άλλη μελέτη ανασκόπησης από την Αγγλία υποστηρίχτηκε ότι αν και υπάρχουν ανησυχίες σε θεωρητικό επίπεδο σχετικά με τις δυσμενείς επιπτώσεις των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών στη διαδικασία επούλωσης των καταγμάτων, δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα που να απαγορεύουν τη λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών σε ασθενείς με κατάγματα¹⁴⁷⁻¹⁴⁸.

Συμπερασματικά, αρνητικές δράσεις στην οστεοενσωμάτωση έχουν τα αντιφλεγμονώδη καθώς και οι εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2). Γενικώς όλα τα ΜΣΑΦ εκλεκτικά ή μη πρέπει να χορηγούνται στη μικρότερη αποτελεσματική δόση για τη βραχύτερη δυνατή διάρκεια θεραπείας και να μη

λαμβάνονται ταυτόχρονα δύο ΜΣΑΦ από το στόμα. Πάντως τα βιβλιογραφικά δεδομένα αναφορικά με τη δράση τους στην πώρωση των καταγμάτων εξακολουθούν και είναι ασαφή.

Εικόνα 10. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και οι αναστολείς της COX-2 φαίνεται ότι έχουν αρνητική επίδραση στην οστεοενσωμάτωση.



5.2.4 Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή ή κορτικοειδή είναι μία τάξη χημικών ενώσεων που περιλαμβάνει τις στεροειδείς ορμόνες που παράγονται με φυσικό τρόπο στον φλοιό των επινεφριδίων του ανθρώπου και γενικά των σπονδυλωτών, καθώς και ανάλογες αυτών των ορμονών που παρασκευάζονται συνθετικά σε εργαστήρια.

Τα κορτικοστεροειδή ενέχονται σε ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών διεργασιών, όπως την απόκριση στο στρες, στο ανοσοποιητικό σύστημα και στη ρύθμιση των φλεγμονών, τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, τον καταβολισμό των πρωτεϊνών, τη ρύθμιση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών στο αίμα και τη συμπεριφορά^{62,149}.

Η λήψη κορτικοστεροειδών για συστηματική νόσο δε φαίνεται να έχει σημαντικές συνέπειες στην οστεοενσωμάτωση και η τριετής επιβίωση των οδοντικών εμφυτευμάτων που τοποθετήθηκαν με ένα συμβατικό χειρουργικό πρωτόκολλο σε δύο στάδια, χωρίς οστικά μοσχεύματα δε φαίνεται να επηρεάζεται από τη λήψη τους. Συνεπώς δεν αποτελούν αντένδειξη για την τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων¹⁵⁰.

Σε μια άλλη μελέτη των Liu και των συνεργατών του υποστηρίχτηκε ότι μακροχρόνια χορήγηση γλυκοκορτικοστεροειδών (>3 μήνες) καθυστερεί σε σημαντικό βαθμό την

πώρωση των καταγμάτων και δυσμενώς επηρεάζει τις εμβιομηχανικές ιδιότητες των οστών. Το πειραματικό μοντέλο σε ποντίκια μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη συστηματική μελέτη των κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών στους οποίους βασίζεται η πώρωση των καταγμάτων μέσα στο γενικό πλαίσιο της θεραπείας με γλυκοκορτικοστεροειδή¹⁵¹.

Συμπερασματικά, η συστηματική λήψη κορτικοστεροειδών φαίνεται ότι δεν επηρεάζει την οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων αλλά καθυστερεί σε σημαντικό βαθμό την πώρωση των καταγμάτων.

5.2.5 Κυκλοσπορίνη Α - Σισπλατίνη - Μεθοτρεξάτη

Η χορήγηση κυκλοσπορίνης Α έχει αρνητική επίδραση στην ποιότητα του οστού γύρω από τα ενσωματωμένα οδοντικά εμφυτεύματα¹⁵². Μια άλλη ιστομορφομετρική μελέτη σε κουνέλια υποστηρίζει ότι η θεραπεία με κυκλοσπορίνη Α επηρεάζει αρνητικά την οστεοενσωμάτωση γύρω από εμφυτεύματα τιτανίου λόγω των ιδιαίτερα χαμηλών τιμών της διεπιφάνειας επαφής οστού-εμφυτεύματος, του κλάσματος πληρότητας στην οστική περιοχή μέσα στα σπειράματα του εμφυτεύματος και της οστικής πυκνότητας¹⁵³. Ταυτόχρονα, η κυκλοσπορίνη Α, ένα ανοσοκατασταλτικό φάρμακο έχει αρνητική επίδραση στις εμβιομηχανικές ιδιότητες του άθικτου οστού και στην πώρωση των καταγμάτων σε πειραματικά μοντέλα κουνελιών¹⁵⁴.

Η χημειοθεραπεία με σισπλατίνη έχει αρνητικά αποτελέσματα στην οστεοενσωμάτωση των οδοντικών εμφυτευμάτων κυρίως όταν χρησιμοποιείται σε πειραματικά μοντέλα κουνελιών¹⁵⁵. Παρόμοια αποτελέσματα υποστηρίζει και μια μηχανική και ιστομορφομετρική μελέτη από τη Βραζιλία τονίζοντας τις αρνητικές επιδράσεις της σισπλατίνης στην αποκατάσταση και την επιμετάλλωση γύρω από οδοντικά εμφυτεύματα, καθώς και στην ποιότητα του οστίτη ιστού κυρίως την περίοδο των πρώτων 30 ημερών μετά την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων¹⁵⁶. Συμπληρωματικά, μια πειραματική μελέτη σε κουνέλια των Matheus και των συνεργατών του καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η χημειοθεραπεία με σισπλατίνη επιδρά αρνητικά στην οστική αποκατάσταση στην περιοχή γύρω από τα εμφυτεύματα, διακινδυνεύοντας την ενσωμάτωση των εμφυτευμάτων από τιτάνιο¹⁵⁷.

Η βραχυχρόνια χορήγηση αντιρρευματικών φαρμάκων που τροποποιούν τη νόσο (Disease Modifying antirheumatic drugs-DMARDs) που είναι θεραπεία πρώτης γραμμής στη ρευματοειδή αρθρίτιδα καθώς και χαμηλές δόσεις μεθοτρεξάτης πιστεύεται ότι δρα σαν ένας ισχυρός αναστολέας στο πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και στο μεταβολισμό των μιτοχονδρίων σε πειραματικές μελέτες, χωρίς να επιδρά στην κύρια διαφοροποίηση των προδιαφοροποιημένων οστεοβλαστών.

Οι Annussek T και οι συν του επισήμαναν το πιθανό ανασταλτικό αποτέλεσμα της

μεθοτρεξάτης στον πολλαπλασιασμό και το μεταβολισμό των οστεοβλαστών. Αυτό θα μπορούσε να είναι ένα σημαντικό εύρημα αναφορικά με το μηχανισμό που επηρεάζει την οστική ανάπτυξη, αναγέννηση και επούλωση. Ειδικού ενδιαφέροντος στον τομέα της στοματοχειρουργικής και γναθοχειρουργικής είναι οι πιθανές αρνητικές επιπτώσεις της μεθοτρεξάτης στην επούλωση των οστών μετά από εξαγωγή δοντιών, εκτομή οστών και επεκτάσεις στην επανορθωτική χειρουργική. Όμως συστάσεις που βασίζονται σε δεδομένα αναφορικά με την περιεχειρητική χρήση της μεθοτρεξάτης είναι μετά βίας διαθέσιμα. Αναφορικά με τη στοματική αποκατάσταση ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα με τη βοήθεια των οδοντικών εμφυτευμάτων, έχει υποστηριχτεί ότι ο μειωμένος πολλαπλασιασμός των οστικών κυττάρων και κυρίως των οστεοβλαστών μπορεί να συσχετίζεται με μειωμένη οστεοενσωμάτωση των οδοντικών εμφυτευμάτων. Αμφιλεγόμενα συζητήσιμα κλινικά ερωτήματα, (π.χ. εάν η χορήγηση μεθοτρεξάτης είναι αντένδειξη για διενέργεια οδοντικών εμφυτευμάτων ή εάν πρέπει να αναπτυχθούν ειδικά πρωτόκολλα αναφορικά με παρατεταμένο χρόνο οστεοενσωμάτωσης) έχουν μείνει αναπάντητα λόγω έλλειψης πειραματικών και κλινικών αποδείξεων.

Συμπερασματικά, αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν πιθανά αρνητικά αποτελέσματα των αντιρρευματικών φαρμάκων που τροποποιούν τη νόσο αναφορικά με την επούλωση των οστών και την οστεοενσωμάτωση των οδοντικών κυρίως εμφυτευμάτων¹⁵⁸.

Επιπρόσθετα, μια εμβιομηχανική μελέτη σε σκυλιά υποστηρίζει ότι η μεθοτρεξάτη παρεμβαίνει στη διαδικασία της οστεοενσωμάτωσης καθυστερώντας την επούλωση των οστών και την οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων¹⁵⁹.

Τέλος σε μια μελέτη από την Ιαπωνία υποστηρίχτηκε ότι η χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης δεν επηρεάζει την πρώιμη διαδικασία του σχηματισμού ενδοχονδρικού οστού κατά τη διάρκεια της πώρωσης του κατάγματος, ενώ υψηλές δόσεις θα μπορούσαν να καθυστερήσουν την πρόοδο του σχηματισμού νέου περιοστικού οστού. Αν και βρέθηκαν περισσότερα μακροφάγα στην ομάδα των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με μεθοτρεξάτη, η επίδρασή τους στις συνυπάρχουσες περιβάλλουσες φλεγμονώδεις διεργασίες παραμένει ασαφής¹⁶⁰.

5.2.6 Αντιβιοτικά

Από τα ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά στην ορθοπαιδική είναι η σιπροφλοξασίνη, για τη χρησιμοποίηση της οποίας υπάρχουν λίγα αρνητικά σημεία. Από τα σημαντικότερα μειονεκτήματά της είναι η αναφερόμενη βιβλιογραφικά βλαπτική επίδραση στο χονδροκύτταρο, η οποία μπορεί να έχει επίδραση τόσο στον αρθρικό χόνδρο, όσο και στο μηχανισμό πώρωσης του κατάγματος. Η βλαπτική επίδραση της σιπροφλοξασίνης στο χονδροκύτταρο υποστηρίζεται ότι αναστέλλεται in vitro με τη χορήγηση Mg, χωρίς όμως αυτό να έχει μελετηθεί in vivo.

Σε μια πειραματική μελέτη σε κονίκλους διαπιστώθηκε ότι δεν επηρεάζεται η ενδυνάμωση του πώρου από τη χορήγηση σιπροφλοξασίνης και ότι δεν υπάρχει σημαντική στατιστικώς διαφοροποίηση της συμπεριφοράς της σιπροφλοξασίνης με την συγχορήγηση Mg¹⁶¹.

Σε μια άλλη πειραματική μελέτη σε κουνέλια διερευνήθηκε το αποτέλεσμα της κεφαζολίνης και κεφουροξίμης (δύο συχνά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά στην ορθοπαιδική) σε θεραπευτικές δόσεις στην πώρωση των καταγμάτων. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κεφουροξίμη φαίνεται να διαταράσσει τη διαδικασία της πώρωσης περισσότερο από την κεφαζολίνη στο πειραματικό μοντέλο. Εάν τα αποτελέσματα είναι παρόμοια σε ανθρώπους, η χρήση της κεφουροξίμης στη διάρκεια της πώρωσης του κατάγματος θα έπρεπε να αποφεύγεται στη καθημερινή κλινική πράξη¹⁶².

5.2.7 Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων

Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων πιθανόν να έχουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις που να συνδέονται με κατάγματα οστών, λοιμώξεις, χρόνια νεφρική νόσο, ανεπάρκεια μετάλλων, άνοια και πνευμονία. Πολλές αναλύσεις έχουν υποστηρίξει ότι η θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων επηρεάζουν την αναγέννηση των οστών, τη διαδικασία της οστεοενσωμάτωσης, προκαλώντας αυξημένο καταγματικό κίνδυνο οστού, επιδείνωση του μεταβολισμού των οστών και εξασθενημένη πώρωση καταγμάτων. Σε μια μελέτη ανασκόπησης από τη Ρουμανία υποστηρίχτηκε ότι υπάρχει μια συσχέτιση ανάμεσα στη λήψη αναστολέων της αντλίας πρωτονίων και εξασθενημένης αναγέννησης των οστών αλλά απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να καθοριστεί εάν η συσχέτιση οφείλεται στη λήψη αναστολέων της αντλίας πρωτονίων ή σε συνυπάρχοντες παράγοντες¹⁶³.

Μια άλλη πειραματική μελέτη από τον Καναδά υποστήριξε ότι η συστηματική χορήγηση ομεπραζόλης παρεμβαίνει και εξασθενεί τη διαδικασία οστεοενσωμάτωσης των εμφυτευμάτων και την πώρωση των καταγμάτων¹⁶⁴. Σε παρόμοια συμπεράσματα καταλήγει και μια μελέτη από τη Γερμανία υποστηρίζοντας ότι η παντοπραζόλη, ένας αναστολέας της αντλίας πρωτονίων καθυστερεί την επούλωση των καταγμάτων σε ποντίκια επηρεάζοντας και τον οστικό σχηματισμό και την οστική ανακατασκευή¹⁶⁵.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων παρεμβαίνουν στη διαδικασία οστεοενσωμάτωσης και στην πώρωση των καταγμάτων και τις επηρεάζουν δυσμενώς.

5.2.8 Αντιεπιληπτικά και εκλεκτικοί αναστολείς της σεροτονίνης

Σε μια πειραματική μελέτη από την Τουρκία υποστηρίχτηκε ότι η χορήγηση αντιεπιληπτικών και συγκεκριμένα γκαμπαμπεντίνης επηρεάζει τη διαδικασία

επούλωσης και πώρωσης των καταγμάτων ειδικότερα από πλευρά ιστολογικής επιδείνωσης και εμβιομηχανικής δύναμης του πώρου σε πειραματικό μοντέλο κουνελιών¹⁶⁶.

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της σεροτονίνης τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης έχει αναφερθεί ότι ελαττώνουν τον οστικό σχηματισμό και αυξάνουν τον καταγματικό κίνδυνο. Καθώς η οστεοενσωμάτωση επηρεάζεται από τον οστικό μεταβολισμό μια μελέτη από τον Καναδά υποστήριξε ότι η θεραπεία με εκλεκτικούς αναστολείς της σεροτονίνης συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας της ενσωμάτωσης των οδοντικών εμφυτευμάτων και γι'αυτό και είναι αναγκαίος ο προεγχειρητικός σχεδιασμός σε ασθενείς που κάνουν χρήση εκλεκτικών αναστολέων της σεροτονίνης¹⁶⁷.

5.2.9 Αντιπηκτικά

Η ηπαρίνη και οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους έχουν ευρεία χρήση ως αντιπηκτικά φάρμακα στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, σε θρομβωτικές καταστάσεις (π.χ. πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) και στην πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης¹²².

Η χρήση ηπαρίνης προκαλεί απώλεια οστίτη ιστού είτε μέσω ελάττωσης δημιουργίας νέου οστού είτε λόγω αυξημένης απορρόφησης οστού. Χορηγείται συνήθως για μικρό χρονικό διάστημα, οπότε η αρνητική της επίδραση στον οστικό μεταβολισμό δεν είναι σημαντική. Ωστόσο, σε ορισμένες καταστάσεις όπως λ.χ. στην εγκυμοσύνη, όπου αντενδείκνυται η χρήση άλλων αντιπηκτικών (π.χ. των κουμαρινικών) μπορεί να δοθεί μακροχρόνια με συνέπεια μείωση της οστικής πυκνότητας. Σε μια μελέτη που αφορούσε τη μακροχρόνια χορήγηση ηπαρίνης σε 184 έγκυες παρατηρήθηκαν 4 (2,2%) οστεοπορωτικά κατάγματα στη σπονδυλική στήλη. Αν και το ποσοστό είναι μικρό, επισημαίνεται ότι πρόκειται για νεαρές γυναίκες όπου τα οστεοπορωτικά κατάγματα είναι εξαιρετικά σπάνια. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε και ελάττωση της μέσης οστικής πυκνότητας του ισχίου κατά 5% σε έγκυες γυναίκες με μακροχρόνια χορήγηση ηπαρίνης¹⁶⁸.

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους ενδεχομένως να έχουν μικρότερη επίδραση στον οστικό μεταβολισμό. Ωστόσο, σε μελέτη παρατήρησης δε βρέθηκε διαφορά ανάμεσα στις δυο μορφές ηπαρίνης. Όμως, τα αρνητικά τους αποτελέσματα στον οστικό μεταβολισμό υποχωρούν στη διάρκεια της λοχείας και μετά τη διακοπή της χορήγησής τους¹⁶⁹.

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά έχουν ένδειξη στην πρόληψη και τη θεραπεία της πνευμονικής εμβολής και της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, στην πρόληψη εμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και σε ασθενείς με μεταλλικές καρδιακές βαλβίδες.

Η βαρφαρίνη μειώνει την ηηκτικότητα του αίματος, αναστέλλοντας την εξαρτώμενη από τη βιταμίνη Κ γ-καρβοξυλίωση των παραγόντων II, VII, IX και X. Με παρόμοιο τρόπο αναστέλλει τη γ-καρβοξυλίωση της οστεοκαλσίνης. Η οστεοκαλσίνη συντίθεται κατά κύριο λόγο από τους οστεοβλάστες και με την καρβοξυλίωση αποκτά μοριακές ιδιότητες που είναι κατάλληλες για να συνδεθεί με τον υδροξυαπατίτη, ώστε να ευοδώσει τη μετάλλωση του οστού. Η μη καρβοξυλιωμένη οστεοκαλσίνη δεν έχει τη δυνατότητα να συνδεθεί αποτελεσματικά στα οστά^{170,171}.

Μελέτες σε ανθρώπους και ζώα έχουν δείξει ότι η βιταμίνη Κ αυξάνει την οστική πυκνότητα και μειώνει την οστική απώλεια^{170,172}. In vitro η βιταμίνη Κ αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση και επάγει τη διαφοροποίηση των πρόδρομων κυττάρων σε οστεοβλάστες¹⁷³.

Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών είναι αντιφατικά σχετικά με τη δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών. Μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς που είχαν κολπική μαρμαρυγή και ελάμβαναν βαρφαρίνη, μόνο όσοι έλαβαν το φάρμακο για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του έτους εμφάνισαν χαμηλότερη οστική πυκνότητα σε σχέση με τους μάρτυρες και αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος [στατιστικά σημαντική συσχέτιση μόνο στους άνδρες]¹⁷⁴. Σε μια άλλη αντίστοιχη μελέτη η χορήγηση βαρφαρίνης συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο σπονδυλικών και πλευρικών καταγμάτων¹⁷⁵.

Άλλες μελέτες ωστόσο δεν επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα. Συνεπώς δεν μπορεί να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα σχετικά με τη δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών στον οστικό μεταβολισμό και ούτε να δοθεί απάντηση στο ερώτημα αν θα πρέπει να δίνεται προφυλακτικά αντιοστεοπορωτική αγωγή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά.

Επιπρόσθετα, αναφορικά με την οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων ανάλογη δράση εμφανίζουν η βαρφαρίνη, οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη και δελταπαρίνη) και οι μη κλασματοποιημένες μορφές ηπαρίνης μέσω της μείωσης του κολλαγόνου τύπου II και της επιμετάλλωσης. Δε συμβαίνει όμως το ίδιο με το Fondaparinux, μια συνθετική αντιπηκτική ουσία.

Συγκεκριμένα, η χορήγηση βαρφαρίνης βρέθηκε ότι επηρεάζει σημαντικά και τη δύναμη προσάρτησης και την εσωτερική ανάπτυξη του οστού σε εμφυτεύματα χωρίς πορώδη επικάλυψη κατασκευασμένα από κοβάλτιο, χρώμιο και μολυβδαίνιο; όμως παρόμοιο ανασταλτικό αποτέλεσμα δεν παρατηρήθηκε σε εμφυτεύματα με επικάλυψη με υδροξυαπατίτη¹⁷⁶.

Η ενοξαπαρίνη, η δελταπαρίνη και η μη-κλασματοποιημένη ηπαρίνη οδήγησαν σε σημαντική μείωση στη σύνθεση του κολλαγόνου τύπου II και στην επιμετάλλωση ενώ έχουν επιβλαβείς δράσεις στην επούλωση-πώρωση των καταγμάτων και στη διαδικασία της οστεοενσωμάτωσης των ορθοπαιδικών υλικών^{177,178}.

Η χορήγηση ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους για 3-6 μήνες μπορεί να μην αυξάνει τον κίνδυνο καταγμάτων, αλλά η μακροχρόνια χορήγηση πάνω από 24 μήνες ειδικά σε καρκινοπαθείς και ηλικιωμένους οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο οστικής απώλειας ή κατάγματος¹⁷⁹.

Η μελαγατράνη δείχνει λιγότερο ανασταλτικά αποτελέσματα σε πειραματικές μελέτες σε ανθρώπινους οστεοβλάστες συγκριτικά με τη δελταπαρίνη ή τη μη-κλασματοποιημένη ηπαρίνη. Η μελέτη αυτή των Winkler και των συν του είναι η πρώτη που υποστηρίζει ότι οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης μπορεί να βοηθήσουν στο να προληφθούν τα αρνητικά αποτελέσματα από την ηπαρίνη στον οστικό μεταβολισμό¹⁸⁰.

Ο Papathanasopoulos και οι συν. (2011) υποστήριξαν ότι η οστεογενετική και η χονδρογενετική διαφοροποίηση δεν επηρεάστηκαν ούτε από την τινζαπαρίνη ούτε από το Fondaparinux σε πειραματικές μελέτες, ο πολλαπλασιασμός των μεσεγχυματικών κυττάρων αρνητικά επηρεάστηκε από την τινζαπαρίνη αλλά δεν αναφέρθηκαν παρενέργειες από το Fondaparinux γεγονός που συνηγορεί για τη χρήση του στην ορθοπαιδική χειρουργική¹⁷⁸.

Το fondaparinux είναι μια συνθετική αντιπηκτική ουσία παρόμοια με την ηπαρίνη, που δεν έδειξε ανασταλτικά αποτελέσματα σε συνθήκες εργαστηρίου στους ανθρώπινους οστεοβλάστες τουλάχιστον στο εύρος των συγκεντρώσεων που διερευνήθηκε (0,01-100 µg/ml). Για το λόγο αυτό το fondaparinux μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αποφευχθούν οι αρνητικές επιπτώσεις της ηπαρίνης στην πώρωση των καταγμάτων που εξαρτάται από τους οστεοβλάστες καθώς και την ενσωμάτωση των εμφυτευμάτων^{181,182}.

Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους στη βιολογία του οστού δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος, φαίνεται ότι οι ΗΧΜΒ ελαττώνουν τον όγκο του σπογγώδους οστού δρώντας άμεσα στους οστεοβλάστες και στα βασικά κύτταρα σε εντελώς πρώιμα στάδια της επουλωτικής διεργασίας^{177,178,183}.

Πάντως είναι δύσκολο να προσδιορίσει κανείς το αληθινό αποτέλεσμα των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ) στη διαδικασία επούλωσης των καταγμάτων. Βασισμένοι στην διερεύνηση της βιβλιογραφίας, δεν υπάρχουν μελέτες για το ρόλο των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους στην επουλωτική διεργασία των καταγμάτων σε ανθρώπους καθώς και στην οστεοενσωμάτωση των ορθοπαιδικών υλικών. Οι δυσκολίες στο να εκτιμήσει κανείς τα αποτελέσματα των ΗΧΜΒ στο ανθρώπινο μυοσκελετικό σύστημα προκύπτουν από δύο βασικούς λόγους. Πρώτον, ο αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν ΗΧΜΒ για μεγάλο χρονικό διάστημα είναι περιορισμένος. Δεύτερον, επειδή τα πειράματα που αφορούν την πώρωση των καταγμάτων σε ανθρώπους εμπεριέχουν κινδύνους και επιπλοκές. Για αυτούς τους λόγους τα πιο σημαντικά αποδεικτικά στοιχεία για το ρόλο των

HXMB στην πώρωση των καταγμάτων και στην ενσωμάτωση των εμφυτευμάτων προέρχονται από πειραματικές μελέτες στο εργαστήριο και σε ζώα¹⁷⁷.

Πάντως, παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τις επιδράσεις των HXMB στη διεργασία πώρωσης των καταγμάτων και στην ενσωμάτωση των εμφυτευμάτων, οι Falck-Ytter V και οι συν. του υποστηρίζουν ότι η καθημερινή χορήγηση ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους συνεχίζει να είναι ο χρυσός κανόνας για προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση σε ασθενείς που έχουν υποστεί τραυματικές κακώσεις¹⁸⁴.

Ο Kluter και οι συν. (2015) υποστηρίζουν ότι επιπρόσθετα οι HXMB προσβάλλουν το αγγειακό ενδοθήλιο διαταράσσοντας την αιμάτωση του πώρου και επίσης αυξάνουν την τοξική επίδραση στα κύτταρα του ενδομυελικού πώρου¹⁸⁵.

Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι τα νεότερα αντιπηκτικά από του στόματος και συγκεκριμένα η Rivaroxaban (Xarelto) δεν παρεμβαίνουν ουσιαστικά στον οστικό μεταβολισμό και δεν επηρεάζουν τη διαδικασία πώρωσης¹⁸⁶⁻¹⁸⁸.

Ειδικότερα, είναι γνωστό ότι η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση είναι σημαντική πιθανή επιπλοκή μετά από ορθοπαιδικές επεμβάσεις. Η ενοξαπαρίνη που χορηγείται υποδορίως έχει χρησιμοποιηθεί σαν σημείο αναφοράς για να μειώσει τη συχνότητα της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Υπάρχουν όμως ανησυχίες αναφορικά με τη μακροχρόνια χορήγηση της ενοξαπαρίνης και τα πιθανά αρνητικά αποτελέσματα στην επούλωση των οστών και στην οστική πυκνότητα με αύξηση του κινδύνου για οστεοπορωτικά κατάγματα. Τα νεότερα αντιπηκτικά από του στόματος και συγκεκριμένα η ριβαροξαμπάνη (Xarelto) έχουν σχετικά πρόσφατα χρησιμοποιηθεί και υπάρχει ακόμα έλλειψη στοιχείων αναφορικά με το πώς αυτά τα φάρμακα επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό και τη μετεγχειρητική επούλωση των οστών¹⁸⁶.

Σε μια συγκριτική μελέτη της ενοξαπαρίνης και της ριβαροξαμπάνης βρέθηκε ότι έχουν διαφορετικά αποτελέσματα στα πρώιμα στάδια της επούλωσης των οστών. Η μεν ενοξαπαρίνη από την πρώτη εβδομάδα χορήγησής της αυξάνει το ενδεχόμενο των μεσεγχυματικών κυττάρων να μεταναστεύσουν στην περιοχή του τραύματος και να πολλαπλασιαστούν ενώ επιπρόσθετα αναστέλλει τη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων σε οστεοβλάστες, έχει δηλαδή ανεπιθύμητα αποτελέσματα στην επούλωση των οστών. Από την άλλη η ριβαροξαμπάνη δεν έχει σημαντική επίδραση στο μεταβολισμό των μεσεγχυματικών κυττάρων ή στην ικανότητα τους για οστεογενετική διαφοροποίηση σε πειραματικές μελέτες¹⁸⁶.

Σε αντίθεση με την προηγούμενη μελέτη, οι Prodingner και οι συν. (2016) σε μια πρόσφατη συγκριτική μελέτη του Rivaroxaban και της Enoxaparin σε μοντέλο κλειστού κατάγματος μηριαίου σε ποντίκια δε βρήκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φάρμακα αναφορικά με τις επιπτώσεις τους στην ποιότητα του οστού, την ποσότητα και τελικά στην πώρωση του κατάγματος¹⁸⁷.

Τέλος σε μια πειραματική μελέτη σε επίμυες της κ. Καπετάνου και των συν. της (2017) βρέθηκε ότι η Rivaroxaban, ένα από τα νεότερα αντιπηκτικά από του στόματος για τη θρομβοπροφύλαξη τουλάχιστον δεν επηρεάζει αρνητικά τη διαδικασία οστεοενσωμάτωσης βίδας ανοξείδωτου χάλυβα στην κνήμη επιμύων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου⁴.

Το εύρημα είναι ενθαρρυντικό για τη χρήση των αντιπηκτικών από του στόματος, μετεγχειρητικά σε ασθενείς που έχουν τοποθετηθεί υλικά. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι ενδεικτικά μόνο και απαιτούνται μελλοντικές μελέτες μεγαλύτερης έκτασης και πιο εξειδικευμένες τεχνικές εκτίμησης της οστεοενσωμάτωσης, τόσο in vitro, όσο και κυρίως in vivo.

Επιπρόσθετα, πρέπει να υπογραμμιστεί ότι η αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής από βαρφαρίνη σε ριβαροξαμπάνη σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή συσχετίστηκε με αύξηση των δεικτών οστικής παραγωγής και μείωση των δεικτών οστικής απορρόφησης¹⁸⁹.

Εικόνα 11. Τα αντιπηκτικά επηρεάζουν αρνητικά την οστεοενσωμάτωση.



Εικόνα 12. Η ριβαροξαμπάνη φαίνεται ότι δεν επηρεάζει αρνητικά τη διαδικασία της οστεοενσωμάτωσης.



Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, οι κυριότεροι παράγοντες που επηρεάζουν την οστεοενσωμάτωση είναι αυτοί που σχετίζονται με το εμφύτευμα, οι σχετιζόμενοι με το οστικό υπόστρωμα, η πρωτογενής μηχανική σταθερότητα της πρόθεσης καθώς και η χρήση επικουρικών θεραπειών και φαρμάκων.

Ειδικότερα, αυξητικοί παράγοντες (growth factors), οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs), διφωσφονικά, στατίνες και κυρίως η τεριπαρατίδη φαίνεται ότι έχουν ευεργετική επίδραση στην οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων και την πώρωση των καταγμάτων.

Το κυρίαρχο αποτέλεσμα των οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών (BMPs) είναι ότι διεγείρουν τον οστικό σχηματισμό, γεγονός που αυξάνει την ανάπτυξη σκληρού και δυνατού πώρου, ενώ επιπρόσθετα διεγείρουν τη χονδρογένεση κατά τη διάρκεια των πρώιμων σταδίων της επούλωσης των καταγμάτων. Δεν υπάρχουν αποδεικτικά δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η έναρξη θεραπευτικής αγωγής με διφωσφονικά, ο χρόνος έναρξης ή η δοσολογία τους είχαν σαν επακόλουθο σημαντική καθυστέρηση στην πώρωση των καταγμάτων.

Ο ρόλος της βιταμίνης D3 είναι αμφισβητήσιμος στην οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων. Επιπρόσθετα, ο ρόλος της ακτινοβολίας-ακτινοθεραπείας στην οστεοενσωμάτωση είναι αμφισβητήσιμος και συσχετίζεται με το χρόνο και τη δόση της χορηγούμενης δόσης.

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης είναι ικανοί να επιταχύνουν την πώρωση των καταγμάτων και την οστική ανακατασκευή και οι β-αποκλειστές έχουν ένα αναβολικό αποτέλεσμα στον οστικό μεταβολισμό και είναι πολλά υποσχόμενα φάρμακα για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, τον οστικό μεταβολισμό και την πώρωση των καταγμάτων. Ενδεχομένως η θεραπεία με τα νιτρώδη να συσχετίζεται με μειωμένο καταγματικό κίνδυνο και ταχύτερη πώρωση καταγμάτων. Παρόλα αυτά περαιτέρω μελέτες είναι αναγκαίες για να καθοριστεί εάν υφίσταται αιτιολογική συσχέτιση.

Αναφορικά με τα θειαζιδικά διουρητικά υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν την ευεργετική τους επίδραση στον οστικό μεταβολισμό, στην μείωση του καταγματικού κινδύνου και την πώρωση των καταγμάτων αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα μελετών που να αποδεικνύουν τη χρήση τους σε σχέση με την επιβίωση και την ενσωμάτωση των ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων. Από την άλλη, η δράση των διουρητικών της αγκύλης είναι αντίθετη από τα θειαζιδικά διουρητικά καθώς φαίνεται ότι μειώνουν την οστική πυκνότητα, αυξάνουν τον καταγματικό κίνδυνο αλλά δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα για τη δράση τους στην οστεοενσωμάτωση των ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων.

Αρνητικές δράσεις στην οστεοενσωμάτωση έχουν τα αντιφλεγμονώδη καθώς και οι εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2). Παρόλα αυτά, τα βιβλιογραφικά δεδομένα αναφορικά με τη δράση τους στην πώρωση των καταγμάτων εξακολουθούν και είναι ασαφή. Αναφορικά με τα κορτικοστεροειδή, η συστηματική λήψη τους φαίνεται ότι δεν επηρεάζει την οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων αλλά καθυστερεί σε σημαντικό βαθμό την πώρωση των καταγμάτων. Επιπρόσθετα, κυκλοσπορίνη Α, μεθοτρεξάτη και σισπλατίνη επηρεάζουν αρνητικά την οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων.

Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, αντιεπιληπτικά και εκλεκτικοί αναστολείς της σεροτονίνης εξασθενούν τη διαδικασία της οστεοενσωμάτωσης και επιβραδύνουν την πώρωση των καταγμάτων.

Συμπληρωματικά, η βαρφαρίνη, οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη και δελταπαρίνη) και οι μη κλασματοποιημένες μορφές ηπαρίνης μέσω της μείωσης του κολλαγόνου τύπου II και της επιμετάλλωσης φαίνεται ότι έχουν αρνητική δράση στην οστεοενσωμάτωση. Δε συμβαίνει όμως το ίδιο με το Fondaparinux, μια συνθετική αντιπηκτική ουσία.

Τέλος, όσον αφορά τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά και συγκεκριμένα η Rivaroxaban (Xarelto), οι πρώτες ερευνητικές μελέτες δείχνουν ότι τουλάχιστον δεν επηρεάζει αρνητικά τη διαδικασία οστεοενσωμάτωσης σε πειραματικά μοντέλα επιμύων.

Πίνακας 3. Φάρμακα και ουσίες που επηρεάζουν την οστεοενσωμάτωση και την πώρωση.

Φάρμακα και ουσίες που έχουν θετική δράση	Φάρμακα και ουσίες που έχουν αρνητική δράση
Αυξητικοί παράγοντες	Ακτινοβολία-Ακτινοθεραπεία
Οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες	Διουρητικά της αγκύλης
Διφωσφονικά	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2
Τεριπαρατίδη	Κορτικοστεροειδή
Στατίνες	Κυκλοσπορίνη Α-Σισπλατίνη-Μεθοτρεξάτη
Βιταμίνη D3	Αναστολείς αντλίας πρωτονίων
Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης	Αντιεπιληπτικά και εκλεκτικοί αναστολείς σεροτονίνης
B-αποκλειστές	Ηπαρίνη και Ηπαρίνες Χαμηλού Μοριακού Βάρους
Νιτρώδη	Βαρφαρίνη
Θειαζιδικά Διουρητικά	

Βιβλιογραφία

1. Branemark PI. Osseointegration and its experimental studies. J Prosthet Dent. 1983; 50:399.
2. Branemark PI. Vital Microscopy of bone marrow in rabbit. Scand J Clin Lab Invest 1959 II (suppl.38): 1-82.
3. Mavrogenis AF, Dimitriou R, Parvizi J, Babis GC. Biology of implant osseointegration. J Musculoskelet Neuronal Interactions 2009; 9:61-71.
4. Καπετάνου Α. Η επίδραση των από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών φαρμάκων στην οστική ενσωμάτωση ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων. Πειραματική μελέτη σε επίμυες- Διδακτορική Διατριβή Θεσσαλονίκη, 2017.
5. Macro F, Milena F, Gianluca G, Vittoria O. Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. Micron 2005; 36:630-44.
6. Καπετάνος Γ. Συνοπτική Ορθοπαιδική. University Studio Press. Θεσσαλονίκη, 2008.
7. Miller D Mark. Review Ορθοπαιδικής. Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας, Αθήνα 2010.
8. Browne M, Gregson PJ. Effect of mechanical surface pretreatment on metal ion release. Biomaterials 2000; 21:385-92.
9. Anselme K. Osteoblast adhesion on biomaterials 2000;21: 667-81.
10. Johansson CB, Albrektsson T. A removal torque and histomorphometric study of commercially pure niobium and titanium implants in rabbit bone. Clin Oral Implants Res 1991; 2:24-9.
11. Kujala S, Ryhanen J, Danilov A, Tuukkanen J. Effect of porosity on the osteointegration and bone ingrowth of a weight-bearing nickel-titanium bone graft substitute. Biomaterials 2003; 24:4691-7.
12. Thomsen P, Larsson C, Ericson LE, Sennerby L, Lausmaa J, Kasemo B. Structure of the interface between rabbit cortical bone and implants of gold, zirconium and titanium. J Mater Sci Mater Med 1997; 8:653-65.
13. Mohammadi S, Esposito M, Cucu M, Ericson LE, Thomsen P. Tissue response to hafnium. J Mater Sci Mater Med 2001; 12:603-11.
14. Levine BR, Sporer S, Poggie RA, Della Valle CJ, Jacobs JJ. Experimental and clinical performance of porous tantalum in orthopedic surgery. Biomaterials 2006; 27:4671-81.
15. Levine B, Sporer S, Della Valle CJ, Jacobs JJ, Paprosky W. Porous tantalum in reconstructive surgery of the knee: a review. J Knee Surg 2007; 20:185-94.
16. Kokubo T. Metallic materials stimulating bone formation. Med J Malaysia 2004; 59(Suppl.B):91-2.
17. Linder L, Obrant K, Boivin G. Osseointegration of metallic implants. Transmission electron microscopy in the rabbit. Acta Orthop Scand 1989; 60:135-9.
18. Kokubo T, Kim HM, Kawashita M. Novel bioactive materials with different mechanical

- properties. *Biomaterials* 2003; 24: 2161-75.
19. Otsuki B, Takemoto M, Fujibayashi S, Neo M, Kokubo T, Nakamura T. Pore throat size and connectivity determine bone and tissue ingrowth into porous implants: three-dimensional micro-CT based structural analyses of porous bioactive titanium implants. *Biomaterials* 2006; 27:5892-900.
 20. Park JY, Davies JE. Red blood cell and platelet interactions with titanium implant surfaces. *Clin Oral Implants Res* 2000; 11:530-9.
 21. Fini M, Giardino R. In vitro and in vivo tests for the biological evaluation of candidate orthopedic materials: benefits and limits. *J Appl Biomater* 2003; 1:155-63.
 22. Cochran DL, Nummikoski PV, Higginbottom FL, Hermann JS, Makins SR, Buser D. Evaluation of an endosseous titanium implant with a sandblasted and acid-etched surface in the canine mandible: radiographic results. *Clin Oral Implants Res* 1996; 7:240-52.
 23. Κενανίδης Ε. Η συμβολή των νέων εξειδικευμένων βιοχημικών οστικών δεικτών μεταβολισμού στην οστεοενσωμάτωση ενδοπρόθεσης. Διδακτορική Διατριβή, Θεσσαλονίκη, 2012.
 24. Santaguida PL, Hawker GA, Hudak PL, et al. Patient characteristics affecting the prognosis of total hip and knee joint arthroplasty: a systematic review. *Can J Surg* 2008; 51(6):428-436.
 25. Prokopetz JJ, Losina E, Bliss RL, Wright J, Baron JA, Katz JN. Risk factors for revision of primary total hip arthroplasty: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2012; 13:251.
 26. Khatod M, Cafri G, Namba RS, Inacio MCS, Paxton EW. Risk Factors for Total Hip Arthroplasty Aseptic Revision. *J Arthroplasty* 2014; 29(7):1412-1417.
 27. Namba RS, Cafri G, Khatod M, Inacio MCS, Brox TW, Paxton EW. Risk Factors for Total Knee Arthroplasty Aseptic Revision. *J Arthroplasty* 2013; 28(8):122-127.
 28. Inacio MCS, Paxton EW, Ake C, Namba RS, Khatod M. Risk Factors Associated with Total Knee Replacement Failure in a Large Community Based Total Joint Replacement Registry. *Am J Epidemiol* 2011; 173:S19-S19.
 29. Kremers HM, Lewallen EA, Van Wijnen AJ, Lewallen DG. Clinical factors, disease parameters and molecular therapies affecting osseointegration of orthopedic implants. *Curr Mol Biol Rep* 2016;2(3): 123-132.
 30. Roder C, Bach B, Berry DJ, Eggli S, Langenhahn R, Busato A. Obesity, age, sex, diagnosis, and fixation mode differently affect early cup failure in total hip arthroplasty: a matched case-control study of 4420 patients. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2010; 92(10):1954-1963.
 31. Kremers HM, Howard JL, Loechler Y, et al. Comparative long-term survivorship of uncemented acetabular components in revision total hip arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2012; 94(12):e82.
 32. Cauley JA, Lui LY, Ensrud KE, et al. Bone mineral density and the risk of incident

- non spinal fractures in black and white women. *Jama-J Am Med Assoc* 2005; 293(17):2102-2108.
33. Kremers HM, Visscher SL, Kremers WK, Naessens JM, Lewallen DG. The effect of obesity on direct medical costs in total knee arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2014; 96(9):718-724.
34. Wagner ER, Kamath AF, Fruth KM, Harmsen WS, Berry DJ. Effect of Body Mass Index on Complications and Reoperations After Total Hip Arthroplasty. *Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume* 2016; 98A (3):169-179.
35. Si HB, Zeng Y, Shen B, et al. The influence of body mass index on the outcomes of primary total knee arthroplasty. *Knee Surg Sport Tr A* 2015; 23(6):1824-1832.
36. Zingg M, Miozzari HH, Fritschy D, Hoffmeyer P, Lubbeke A. Influence of body mass index on revision rates after primary total knee arthroplasty. *Int Orthop* Nov 12 2015.
37. Abdel MP, Bonadurer GF 3rd, Jennings MT, Hanssen AD. Increased Aseptic Tibial Failures in Patients with a BMI ≥ 35 and Well-Aligned Total Knee Arthroplasties. *The Journal of arthroplasty* 2015; 30(12):2181-2184.
38. Teng S, Yi C, Krettek C, Jagodzinski M. Smoking and risk of prosthesis-related complications after total hip arthroplasty: a meta-analysis of cohort studies. *PLoS One* 2015; 10(4): e0125294.
39. Hedlundh U, Fredin H. Patient Characteristics in Dislocations after Primary Total Hip-Arthroplasty - 60 Patients Compared with a Control-Group. *Acta Orthop Scand* 1995; 66(3):225-228.
40. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2005; 16(2):155-162.
41. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporosis Int* 2005; 16(7):737-742.
42. Berry DJ, Harmsen WS, Cabanela ME, Morrey BF. Twenty-five-year survivorship of two thousand consecutive primary Charnley total hip replacements: factors affecting survivorship of acetabular and femoral components. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2002; 84-A (2):171-177.
43. Ravi B, Escott B, Shah PS, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Complications Following Total Joint Arthroplasty for Rheumatoid Arthritis Versus for Osteoarthritis. *Arthritis Rheum-Us* 2012; 64(12):3839-3849.
44. Zwartele R, Poll RG. Cemented total hip arthroplasty in rheumatoid arthritis. A systematic review of the literature. *Hip Int* 2013; 23(2):111-122.
45. Schrama JC, Fenstad AM, Dale H, et al. Increased risk of revision for infection in rheumatoid arthritis patients with total hip replacements A study of 390,671 primary arthroplasties from the Nordic Arthroplasty Register Association. *Acta Orthop* 2015; 86(4):491-497.
46. Chougale A, Hemmady MV, Hodgkinson JP. Long-term survival of the acetabular

- component after total hip arthroplasty with cement in patients with developmental dysplasia of the hip. *Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. 2006; 88A (1):71-79.
47. Mabry TM, Prpa B, Haidukewych GJ, Harmsen WS, Berry DJ. Long-term results of total hip arthroplasty for femoral neck fracture nonunion. *Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume* 2004; 86A(10):2263-2267.
 48. Bruyere O, Cooper C, Arden N, et al. Can we identify patients with high risk of osteoarthritis progression who will respond to treatment? A focus on epidemiology and phenotype of osteoarthritis. *Drugs Aging* 2015; 32(3):179-187.
 49. Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Largo R, Berenbaum F, Castaneda S. Bone mineral density and joint cartilage: four clinical settings of a complex relationship in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(9):1523-1525.
 50. Zhang W, Likhodii S, Zhang Y, et al. Classification of osteoarthritis phenotypes by metabolomics analysis. *BMJ Open* 2014; 4(11): e006286.
 51. Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture - The Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2006; 29(7):1573-1578.
 52. Meier C, Schwartz AV, Egger A, Lecka-Czernik B. Effects of diabetes drugs on the skeleton. *Bone* 2016; 82:93-100.
 53. Srikanthan P, Crandall CJ, Miller-Martinez D, et al. Insulin Resistance and Bone Strength: Findings from the Study of Midlife in the United States. *J Bone Miner Res* 2014; 29(4):796-803. [PubMed: 23983216]
 54. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(8):1354-1356. Overview of emerging evidence about diabetes-associated osteoarthritis.
 55. Spadaro JA, Albanese SA, Chase SE. Electromagnetic effects on bone formation at implants in the medullary canal in rabbits. *J Orthop Res* 1990; 8:685-93.
 56. Wittenberg RH, Shea M, Swartz DE, Lee KS, White AA III, Hayes WC. Importance of bone mineral density in instrumented spine fusions. *Spine* 1991; 16:647-52.
 57. Soballe K. Hydroxyapatite ceramic coating for bone implant fixation. Mechanical and histological studies in dogs. *Acta Orthop Scand Suppl* 1993; 255: 1-58.
 58. Giori NJ, Ryd L, Carter DR. Mechanical influences on tissue differentiation at bone-cement interfaces. *J Arthroplasty* 1995; 10:514-22.
 59. Pilliar RM, Lee JM, Maniopoulos C. Observations on the effect of movement on bone ingrowth into porous surfaced implants. *Clin Orthop Relat Res* 1986; 208:108-13.
 60. Sennerby L, Thomsen P, Ericson LE. A morphometric and biomechanic comparison of titanium implants inserted in rabbit cortical and cancellous bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992; 7:62-71.
 61. Borriore P, Gianfrancesco AD, Pereira MT, Pigozzi F. "Platelet - rich plasma in muscle healing". *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89(10):854-61.

62. Ζήση Ν. Πλημμελής πώρωση καταγμάτων περιφερικού σκελετού- Μη χειρουργικές παρεμβάσεις. Διπλωματική εργασία, Αθήνα 2016.
63. Abduljabbar T, Kellesarian SV, Vohra F, Akram Z, Kotsakis GA, Yunker M, et al. Effect of Growth Hormone Supplementation on Osseointegration: A systematic Review and Meta-analyses. *Implant Dent* 2017; 26(4):613-620.
64. Reddi AH. Role of morphogenetic proteins in skeletal tissue engineering and regeneration. *Nat Biotechnol* 1998; 16(3):247-52.
65. Lu C, Xing Z, Yu YY, et al. 2010. Recombinant human bone morphogenetic protein-7 enhances fracture healing in an ischemic environment. *J Orthop Res* 28:687-696.
66. Yu YY, Lieu S, Lu C, et al. Bone morphogenetic protein 2 stimulates endochondral ossification by regulating periosteal cell fate during bone repair. *Bone* 2010; 47:65-73.
67. Kostenuik P. and Mirza F. and Fracture healing physiology and the quest for therapies for delayed healing and nonunion. *J Orthop Res* 2017; 35(2):213-223. Published online 2016 Dec 19. doi: 10.1002/jor.23460
68. Kanakaris NK, Giannoudis PV. Clinical applications of bone morphogenetic proteins: current evidence. *J Surg Orthop Adv* 2008 Fall; 17(3):133-46.
69. Eberhardt C, Habermann B, Muller S, Schwarz M, Bauss F, Kurth AH. The bisphosphonate ibandronate accelerates osseointegration of hydroxyapatite-coated cementless implants in an animal model. *J Orthop Sci* 2007; 12:61-6.
70. Eberhardt C, Stumpf U, Brankamp J, Schwartz M, Kurth AH. Osseointegration of cementless implants with different bisphosphonate regimens. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 447:195-200.
71. Dayer R, Badoud I, Rizzoli R, Ammann P. Defective implant osseointegration under protein undernutrition: prevention by PTH or pamidronate. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1526-33.
72. Chacon GE, Stine EA, Larsen PE, Beck FM, McGlumphy EA. Effect of alendronate on endosseous implant integration: an in vivo study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 1005-9.
73. Shanbhag AS. Use of bisphosphonates to improve the durability of total joint replacements. *J Am Acad Orthop Surg* 2006; 14:215-225.
74. Chen B, Li Y, Yan X, Xu H, Xie D. Zoledronic acid enhances bone-implant osseointegration more than alendronate and strontium ranelate in ovariectomized rats. *Osteoporos Int* 2013; 24(7):2115-21, doi: 10.1007/s00198-013-2288-7.
75. Hazzaa H, Amin G, Abo Hager EA, El Sheikh MA. Influence of alendronate administration regimen on the final outcome of implant osseointegration in an osteoporotic model. *J Int Acad Periodontol* 2014; 16(1): 19-30.
76. Kellesarian SV, Subhi AL Harthi S, Saleh Binshabaib M, Javed F. Effect of local zoledronic delivery on osseointegration: a systematic review of preclinical studies. *J Bone Joint Surg Am* 2015; 97(13):1074-83. doi: 10.2106/JBJS.N.01052.

77. De Oliveira MA, Asahi DA, Silveira CA, Lima LA, Glick M, Gallottini M. The effects of zoledronic acid and dexamethasone on osseointegration of endosseous implants: histological and histomorphometrical evaluation in rats. *Clin Oral Implants Res* 2015; 26(4):e17-21. doi: 10.1111/clr.12335.
78. Guimaraes MB, Antes TH, Dolacio MB, Pereira DD, Marquezan M. Does local delivery of bisphosphonates influence the osseointegration of titanium implants? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017; 46(11):1429-1436. doi: 10.1016/j.ijom.2017.04.014. Epub 2017 May 15.
79. Kellesarian SV, Abduljabbar T, Vohra F, Malignaggi VR, Malmstrom H, Romanos GE, Javed F. Role of local alendronate delivery on the osseointegration of implants: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017; 46(7):912-921. doi: 10.1016/j.ijom.2017.03.009. Epub 2017 Mar 31.
80. Kates SL, Ackert-Bicknell CL. How do bisphosphonates affect fracture healing? *Injury* 2016; 47 Suppl 1: S65-8. doi: 10.1016/S0020-1383(16)30015-8.
81. Molvik H, Khan W. Bisphosphonates and their influence on fracture healing: a systematic review. *Osteoporos Int* 2015; 26(4):1251-60. doi: 10.1007/s00198-014-3007-8. Epub 2015 Jan 9.
82. Timing of the initiation of bisphosphonates after surgery for fracture healing: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2015; 26(2):431-41. doi: 10.1007/s00198-014-2903-2. Epub 2014 Sep 30.
83. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003; 18(11):1932-41.
84. Skripitz R and Aspenberg P. Implant fixation enhanced by intermittent treatment with parathyroid hormone (1-34) *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83(3): 437-40.
85. Skripitz R, Bohling S, Ruther W, Aspenberg P. Stimulation of implant fixation by parathyroid hormone (1-34)- A histomorphometric comparison of PMMA cement and stainless steel. *J Orthop Res* 2005; (2396):1266-70.
86. Gabet Y, Muller R, Levy J, Dimarchi R, Chorev M, Bab I, Kohavi D. Parathyroid hormone 1-34 enhances titanium implant anchorage on low-density trabecular bone: a correlative micro-computed tomographic and biomechanical analysis. *Bone* 2006; 39(2):276-282.
87. Zati A, Sarti D, Malaguti MC, Pratelli L. Teriparatide in the treatment of a loose hip prosthesis. *J Rheumatol* 2011; 38(4): 778-780, doi: 10.3899/jrheum.100980
88. Oteo-Alvaro A, Matas JA, Alonso-Farto JC. Teriparatide (rh [1-34] PTH) improved osteointegration of a hemiarthroplasty with signs of aseptic loosening *Orthopaedics* 2011; 34(9):e574-7. doi: 10.3928/01477447-20110714-50
89. Daugaard H, Elmengaard B, Andreassen TT, Lamberg A, Bechtold JE, Soballe K. Systemic intermittent parathyroid hormone treatment improves osseointegration of press-fit inserted implants in cancellous bone. *Acta Orthop* 2012; 83(4): 411-9, doi: 10.3109/17453674.2012.702388.

90. Li YF, Li XD, Bao CY, Chen QM, Zhang H, Hu J. Promotion of peri-implant bone healing by systemically administered parathyroid hormone (1-34) and zoledronic acid adsorbed onto the implant surface. *Osteoporos Int* 2013; 24(3):1063-71. doi: 10.1007/s00198-012-2258-5. Epub 2013 Jan 8.
91. Shi Z, Zhou H, Pan B, Lu L, Liu J, Kang Y, Yao X, Feng S. Effectiveness of Teriparatide on Fracture Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One* 2016; 11(12): e0168691.
92. Tsan-Wen Huang, Po-Yao Chuang, Shih-Jie Lin, Chien-Yin Lee, Kuo-Chin Huang, Hsin-Nung Shih, Mel S Lee, Robert Wen-Wei Hsu and Wun-Jer Shen. Teriparatide improves fracture healing and early functional recovery in treatment of osteoporotic intertrochanteric fractures. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(19):e326.
93. Ayukawa Y, Okamura A, Koyano K. Simvastatin promotes osteogenesis around titanium implants. *Clin Oral Implant Res* 2004; 15:346-50.
94. Basarir K, Erdemli B, Can A, Erdemli E, Zeyrek T. Osseointegration in arthroplasty: can simvastatin promote bone response to implants? *Int Orthop* 2007.
95. Fang W, Zhao S, He F, Liu L, Yang G. Influence if simvastatin-loaded implants on osseointegration in an ovariectomized animal model. *Biomed Res Int* 2015; 2015:831504. doi:10.1155/2015/831504
96. Tao ZS, Zhou WS, Bai BL, Cui W, Ly WX, Yu XB, Huang ZL, Tu KK, Zhou Q, Sun T, Li H, Yang L . The effects of combined human parathyroid hormone (1-34) and simvastatin treatment on the interface of hydroxyapatite-coated titanium rods implanted into osteopenic rats femurs. *J Mater Sci Mater Med* 2016; 27(3):43. doi: 10.1007/s10856-015-5650-9
97. Kellesarian SV, Al Amri, Al-Kheraif AA, Ghanem A, Malmstrom H, Javed F. Efficacy of local and systemic statin delivery on the osseointegration of implants: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2017; 32(3):497-506. doi: 10.11607/jomi.4955.
98. Sendyk DI, Deboni MC, Pannuti CM, Naclerio-Homen MG, Wennerberg A. The influence of statins on osseointegration: a systematic review of animal model studies. *J Oral Rehabil* 2016; 43(11):873-882.
99. Yang F, Zhao SF, He FM, Yang GL. Simvastatin-loaded porous implant surfaces stimulate pre-osteoblasts differentiation: as in vitro study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 111(5): 551-6.
100. An T, Hao J, Sun S, Li R, Yang M, Cheng G, Zou M. Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2017; 28(1):47-57.
101. Klontzas ME, Kenanidis EI, MacFarlane RJ, Michail T, Potoupnis ME, Heliotis M, Mantalaris A, Tsiroidis E. Investigational drugs for fracture healing: preclinical & clinical data. *Expert Opin Investig Drugs* 2016; 25(5):585-596. doi: 10.1517/13543784.2016.1161757. Epub 2016 Mar 28.
102. Oryan A, Kamali A, Moshiri A. Potential mechanisms and applications of statins on osteogenesis: Current modalities, conflicts and future directions. *J Control Release* 2015; 215:12-24. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.07.022. Epub 2015 Jul 28.

103. Javed F, Malmstrom H, Kellesarian SV, Al-Kheraif AA, Vohra F, Romanos GE. Efficacy of vitamin D3 supplementation on osseointegration of implants. *Implant Dent* 2016; 25(2): 281-7.
104. Gorter EA, Krijnen P, Schipper IB. Vitamin D status and adult fracture healing. *J Clin Orthop Trauma* 2017; 8(1):34-37. doi: 10.1016/j.jcot.2016.09.003. Epub 2016 Sep 23.
105. Nakagami H and Morishita R. Hormones and osteoporosis update Effect of angiotensin II on bone metabolism. *Clin Calcium* 2009; 19(7):997-1002.
106. Lynna H et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. *Bone* 2006; 38(4):584-588.
107. Cheng YZ, Huang ZZ, Shen ZF, Wu HY, Peng JX, Wave MM et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and the risk of fractures: a meta-analysis of observational studies. *Endocrine* 2017; 55(3):732-740.
108. Garcia P, Schwenzer S, Slotta JE, Scheuer C, Tami AE, Holstein JH, Histing T, Burkhardt M, Pohlemann T, Menger MD. Inhibition of angiotensin-converting enzyme stimulates fracture healing and periosteal callus formation-role of local renin-angiotensin system. *Br J Pharmacol* 2010; 159(8):1672-80. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00651. x. Epub 2010 Mar 5.
109. Bayar A, Turan A, Gulle K, Akpolat M, Turan I, Turhan E. The effects of the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Enalapril and the Angiotensin II Type I Receptor Blocker Losartan in Fracture Healing in Rats. *Clin Invest Med* 2015; 38(4): E164-72.
110. Togari A and Mitchitsugu A. Pharmacological Topics of Bone Metabolism: The Physiological Function of the Sympathetic Nervous System in modulating Bone resorption. *J Pharmacol Sci* 2008; 106:542-546.
111. Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, Meier CR. Use of beta-blockers and risk of fractures. *JAMA* 2004; 292(11):1326-32.
112. Pasco JA, Henry MJ, Sanders KM, Kotowicz MA, Seeman E, Nicholson GC et al. Beta-adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(1): 19-24.
113. Yang S, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nquyen TV. Association between beta-blocker use and fracture risk: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Bone* 2011; 48(3): 451-455.
114. Al-Subaie AE, Laurenti M, Abdallah MN, Tamimi I, Yaghoubi F, Eimar H, Makhoul N, Tamimi F. Propranolol enhances bone healing and implant osseointegration in rats tibiae. *J Clin Periodontol* 2016; 43(12): 1160-1170. doi: 10.1111/jcpe.12632. Epub 2016 Oct 27.
115. Metineren H, Dulgeroglou TC, Metineren MH, Avdin E. Effect of nebivolol on fracture healing: An experimental rat model. *Adv Clin Exp Med* 2017; 26(6):919-923. doi: 10.17219/acem/66291.
116. Graham S, Hammond-Jones D, Gamie Z, Polyzois I, Tsiridis E. The effect of

- beta-blockers on bone metabolism as potential drugs under investigation for osteoporosis and fracture healing. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17(9):1281-99. doi: 10.1517/13543784.17.9.1281.
117. Wimalawansa Sunil J, Grimes Julia P, Wilson Alan C, Hoover Donald R. Transdermal Nitroglycerin Therapy may not prevent early postmenopausal bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9):3356-3364.
118. Jamal SA, Hamilton CJ, Eastell R, Cummings SR. Effect of nitroglycerin ointment on bone density and strength in postmenopausal women: a randomized trial. *JAMA* 2011; 305(8): 800-7.
119. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Decreased fracture risk in users of organic nitrates: a nationwide case-control study. *J Bone Miner Res* 2006; 21(11):1811-1817.
120. Pouwels S, Lalmohamed A, van Staa T, Cooper C, Souverein P, Leufkens HG et al. Use of organic nitrates and the risk of hip fracture: a population-based case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(4): 1924-31.
121. Berry SD, Zhu Y, Choi H, Kiel DP, Zhang Y. Diuretic initiation and the acute risk of hip fracture *Osteoporosis Int* 2013; 24(2):689-695.
122. Μάλλιος Π. Καρδιολογικά φάρμακα και οστικός μεταβολισμός-Φάρμακα οστεοπόρωσης και καρδιαγγειακός κίνδυνος. *Health and Life, περιοδικό του Ομίλου Υγεία; Φεβρουάριος* 2016.
123. Schoofs M, Van der Klift M, Hofman A, De Laet C, Herings R, Stijnen T. et al. Thiazide Diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 2003; 139:476-482.
124. Kruse C, Eiken P, Vestergaard P. Continuous and long-term treatment is more important than dosage for the protective effect of thiazide use on bone metabolism and fracture risk. *J Intern Med* 2016; 279(1):110-22.
125. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension *European Heart Journal* 2013; 34:2159-2219.
126. Thillemann TM. Use of medications and risk of revision after primary total hip arthroplasty. *Acta Orthop Suppl* 2009; 80(338): 1-36.
127. Heidrich FE, Stergachis A, Gross KM. Diuretic use and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 1991; 115(1): 1-6.
128. Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC, Schousboe JT, Ensrud KE. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: The Osteoporotic Fractures in Men Study. *Arch Intern Med* 2008; 168(7):735-40.
129. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women: results from a randomized controlled study with bumetanide. *J Bone Miner Res* 2006; 21(1):163-170.
130. Xiao F, Qu X, Zhai Z, Jiang C, Li H, Liu X, et al. Association between loop diuretic use and fracture risk. *Osteoporos Int* 2015; 26(2):775-84.
131. Corrao G, Mazzola P, Monzio Compagnoni M, Merlino L, Annoni G, Mancina G.

- Antihypertensive Medications, Loop Diuretics and the Risk of Hip Fracture in the Elderly: A Population-Based Cohort Study of 81.617 Italian Patients newly treated between 2005 and 2009. *Drugs Aging* 2015; 32(11):927-36.
132. Kudo M, Matsui Y, Ohno K, Michi K. A histomorphometric study of the tissue reaction around hydroxyapatite implants irradiated after placement. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59:293-300.
133. Summer DR, Turner TM, Pierson RH, Kienapfel H, Urban RM, Liebner EJ, Galante JO. Effects of radiation on fixation of non-cemented porous-coated implants in a canine model. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72:1527-33.
134. Brasseur M, Brogniez V, Gregoire V, Reyhler H, Lengele B, D'Hoore W, Nyssen-Behets C. Effects of irradiation on bone remodeling around mandibular implants: an experimental study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35:850-5
135. Bolind P, Johansson CB, Johansson P, Granstrom G, Albrektsson T. Retrieved implants from irradiated sites in humans: a histologic/histomorphometric investigation of oral and craniofacial implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2006; 8:142-150.
136. Verbeeck RK, Blackburn JL, Loewen GR. Clinical pharmacokinetics of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet* 1983; 8(4):297-331.
137. Dahners LE, Mullis BH. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on bone formation and soft-tissue healing. *J Am Acad Orthop Surg* 2004; 12(3):139-43.
138. Hofmann AA, Bloebaum RD, Koller KE, Lahav A. Does celecoxib have an adverse effect on bone remodeling and ingrowth in humans? *Clin Orthop Relat Res* 2006; 452:200-4
139. Goodman SB, Ma T, Mitsunaga L, Miyanishi K, Genovese MC, Smith RL. Temporal effects of a COX-2-selective NSAID on bone ingrowth. *J Biomed Mater Res A* 2005; 72:279-87.
140. Ribeiro FV, Cesar-Neto JB, Nociti FH Jr., Sallum EA, Sallum AW, De Toledo S., Casati MZ. Selective cyclooxygenase -2 inhibitor may impair bone healing around titanium implants in rats. *J Periodontol* 2006; 77:1731-5.
141. Chikazu D, Tomizuka K, Ogasawara T, Saijo H, Koizumi T, Mori Y, Yonehara Y, Susami T, Takato T. Cyclooxygenase-2 activity is essential for the osseointegration of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007; 36:441-6.
142. Lionberger DR, Noble PC. Celecoxib does not affect osseointegration of cementless total hip stems. *J Arthroplasty* 2005; 20(7 Suppl.3):115-22.
143. Pablos AB, Ramalho SA, Konig B. Jr., Furuse C, de Araujo VC, Cury PR Effect of meloxicam and diclofenac sodium on peri-implant bone healing in rats. *J Periodontol* 2008; 79: 300-6.
144. Cook SD, Barrack RL, Dalton JE, Thomas KA, Brown TD. Effects of indomethacin on biologic fixation of porous-coated titanium implants. *J Arthroplasty* (1995) 10(3): 351-8.
145. Gomes FI, Aragao MG, de Paulo Teixeira Pinto V. Gondim DV, Barroso FC, Silva

- AA, Bezerra MM, Chaves HV. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on osseointegration: a review. *J Oral Implantol* 2015; 41(2): 219-30.
146. Kalyvas DG, Tarenidou M. Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on osseointegration. *J Oral Sci* 2008; 50(3): 239-246.
147. Boursinos LA, Karachalios T, Poultsides L, Malizos KN. Do steroids, conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective Cox-2 inhibitors adversely affect fracture healing? *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2009; 9(1):44-52.
148. Clarke S, Lecky F. Best evidence topic report. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs cause a delay in fracture healing? *Emerg Med J* 2005; 22(9):652-3.
149. Netherton C, Goodyer I, Tamplin A, Herbert J. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone in relation to puberty and gender. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29:125-140.
150. Petsinis V, Kamperos G, Alexandridi F, Alexandridis K. The impact of glucocorticosteroids administered for systematic diseases on the osseointegration and survival of dental implants placed without bone grafting- A retrospective study in 31 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 2017; 45(8): 1197-1200.
151. Liu Z, Akhter MP, Gao X, Wang XY, Wang XB, Zhao G, Wei X, Wu HJ, Chen H, Wang D, Cui L. Glucocorticoid-induced delayed fracture healing and impaired bone biomechanical properties in mice. *Clin Interv Aging* 2018; 13:1465-1474.
152. Sakakura CE, Marcantonio E Jr, Wenzel A, Scaf G. Influence of cyclosporin A on quality of bone around integrated dental implants: a radiographic study in rabbits. *Clin Oral Implants Res* 2007; 8:34-9.
153. De Molon RS, Sakakura CE, Faeda RS, Sartori R, Palhares D, Marqonar R, Marcantonio E Jr. Effect of the long-term administration of Cyclosporine A on bone healing around osseointegrated titanium implants: A histomorphometric study in the rabbit tibia. *Microsc Res Tech* 2017; 80(9):1000-1008.
154. Warren SB, Pelker RR, Friedlaender GE. Effects of short-term cyclosporin-A on biomechanical properties of intact and fractures bone in the rat. *J Orthop Res* 1985; 3(1):96-100.
155. Al-Mahalawy H, Marei HF, Abuhashish H, Alhawai H, Alrefae M, Al-Jandan B. Effects of cisplatin chemotherapy on the osseointegration of titanium implants. *J Craniomaxillofac Surg* 2016; 44(4): 337-46.
156. Dantas MVM, Verzola MHA, Sanita PV, Dovigo LN, Cerri PS, Gabrielli MAC. The influence of Cisplatin-based chemotherapy on the osseointegration of dental implants: An in vivo mechanical and histometrical study. *Clin Oral Implant Res* 2109 Apr 25 doi: 10.1111/clr.13445. [Epub ahead of print]
157. Matheus HR, Ervolino E, Faleiros PL, Novaes VCN, Theodoro LH, Garcia VG, de Almeida JM. Cisplatin chemotherapy impairs the peri-implant bone repair around titanium implants: An in vivo study in rats. *J Clin Periodontol* 2018; 45(2): 241-252.
158. Annussek T, Kleinheinz J, Thomas S, Joos U, Wermer K. Short-time administration of

- antirheumatic drugs- Methotrexate as a strong inhibitor of osteoblast's proliferation in vitro. *Head and Face Medicine* 2012; 8:26.
159. Tavakoli M, Yaghini J, Abed AM, Malekzadeh M, Maleki D. Evaluation of Effect of Low-Dose Methotrexate on Osseointegration of Implants: A Biomechanical Study on Dogs. *Open Dent J* 2018; 12:546-554.
160. Satoh K, Mark H, Zachrisson P, Rydevik B, Byrod G, Kikuchi S., Konno S, Sekiguchi M. Effect of methotrexate on fracture healing. *Fukushima J Med Sci* 2011; 57(1):11-18.
161. Χριστοδούλου Π. Η επίδραση της χορήγησης αντιβιοτικών στην πώρωση των καταγμάτων. (Πειραματική μελέτη σε κονίκλους). Διδακτορική Διατριβή. Θεσσαλονίκη, 2010.
162. Natividad-Pedreno M, Nunez-Chia A, Cobo-Valenzuela N, Alcantara-Martos T, Carrascal MT, Delgado-Martinez AD. Effect of cefazolin and cefuroxime on fracture healing in rats. *Injury* 2016; 47 Suppl 3: S3-S6.
163. Mester A, Apostu D, Ciobanu L, Piciu A, Lucaciu O, Campian RS, Taulescu M, Bran S. The impact of proton pump inhibitors on bone regeneration and implant osseointegration. *Drug Metab Rev* 2019; 5:1-10. doi: 10.1080/03602532.2019.1610767.
164. Al Subaie A, Emami E, Tamimi I, Laurenti M, Eimar H, Abdallah MN, Tamimi F. Systemic administration of omeprazole interferes with bone healing and implant osseointegration: an in vivo study on rat tibiae. *J Clin Periodontol* 2016;43(2): 193-203.
165. Histing T, Stenger D, Scheuer C, Metzger W, Garcia P, Holstein JH, Klein M, Pohlemann T, Menger D. Pantoprazole, a proton pump inhibitor, delays fracture healing in mice. *Calcif Tissue Int* 2012; 90(6): 507-514.
166. Hakan Sofu, Nizamettin Kockara, Bahatin Kerem Aydin, Bahadir Suleyman, Mahir Tayfur and Ismail Malkoc. Should orthopaedic surgeons consider the effects of gabapentin administration on bone healing while treating a long bone fracture: experimental study in a rat model. *Sicot J* 2016; 2:36.
167. Wu X, Al-Abedalla K, Rastikerdar E, Abi Nader S, Daniel NG, Nikolau B, Tamimi F. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and the risk of osseointegrated implant failure. A cohort study. *J Dent Res* 2014; 93(11): 1054-1061.
168. Backos M, Rai R, Thomas E, Murphy M, Dore C, Regan L. Bone density changes in pregnant women treated with heparin: a prospective longitudinal study. *Hum Reprod* 1999; 14(11):2876-80.
169. Sudrova M, Kvasnicka J, Kudrnova Z, Zenahlikova Z, Mazoch J, Brzezakova R. Influence of long-term thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin (enoxaparin) on changes of bone metabolism markers in pregnant women. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17(5):508-13.
170. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of combined administration of vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis *Orthop Sci* 2000; 5(6):546-551.

171. Adams J and Pepping J. Vitamin K in the treatment and prevention of osteoporosis and arterial calcification. *Am J Health System Pharm* 2005; 62(15):1574-81.
172. Hidaka T, Hasegawa T, Fujimura M, Sakai M, Saito S. Treatment for patients with postmenopausal osteoporosis who have been placed on HRT and show a decrease in bone mineral density: effects of concomitant administration of vitamin K(2). *J Bone Miner Metab* 2002; 20(4): 235-9.
173. Koshihara Y, Hoshi K, Okawara R, Ishibashi H, Yamamoto S. Vitamin K stimulates and inhibits osteoblastogenesis in human bone marrow cell culture. *J Endocrinol* 2003; 176(3):339-48.
174. Gage BF, Birman-Devch E, Radford MJ, Nilasena DS, Binder EF. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch Intern Med* 2006; 166(2): 241-6.
175. Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ, Silverstein MD, O'Fallon WM, Castro MR et al. Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. *Arch Intern Med* 1999; 159(15): 1750-6.
176. Callahan BC, Lisecki EJ, Banks RF, Dalton JE, Cook SD, Wolf JD. The effect of warfarin on the attachment of bone to hydroxyapatite-coated and uncoated porous implants. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77: 225-30.
177. Kapetanakis S, Nastoulis E, Demesticha T, Demetriou T. The Effect of Low Molecular Weight Heparins on Fracture Healing. *The Open Orthopaedics Journal* 2015; 9:226-236.
178. Papathanasopoulos A, Kouroupis D, Henshaw K, McGonagle D, Jones EA, Giannoudis PV. Effects of antithrombotic drugs fondaparinux and tinzaparin on in vitro proliferation and osteogenic and chondrogenic differentiation of bone-derived mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 2011; 29(9):1327-35.
179. Gajic-Veljanoski O, Phua CW, Shah PS, Cheung AM. Effects of Long-term Low-Molecular Weight Heparin on Fractures and Bone Density in Non-Pregnant adults: A systematic review with meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2016; 31(8):947-957.
180. Winkler T, Perka C, Matziolis D, Matziolis G. Effect of a direct thrombin inhibitor compared with dalteparin and unfractionated heparin on human osteoblasts. *Open Orthop J* 2011; 5:52-8.
181. Matziolis G, Perka C, Disch A, Zippel H. Effects of Fondaparinux compared with dalteparin, enoxaparin, and unfractionated heparin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2003; 73:370-9.
182. Bagno A, Piovan A, Dettin M, Chiarion A, Brun P, Gambaretto R, Fontana G, Di Bello C, Palu G, Castagliuolo I. Human osteoblast-like cell adhesion on titanium substrates covalently functionalized with synthetic peptides. *Bone* 2007; 40:693-9.
183. Handschin E, Trenz O, Hoestrup S, Kock HJ, Wanner T, Trentz O. Effect of LMWH and Fondaparinux. *British Journal of Surgery* 2005; 92:177-183.
184. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in Orthopedic

- Surgery Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(Suppl. 2):278-325.
185. Kluter T, Weuster M, Bruggemann S, Menzdorf L, Fitschen-Oestern S, Steubesand N, Acil Y, Pufe T, Varoga D, Seekamp A, Lippross S. Rivaroxaban does not impair fracture healing in a rat femur fracture model: an experimental study. *BMC Musculoskeletal Disord* 2015; 16:79.
 186. Pilge H, Frobels J, Proding PM, Mrotzek SI, Fischer JC, Zilkens C, et al. Enoxaparin and Rivaroxaban have different effects on human stromal cells in the early studies of bone healing. *Bone Joint Research* 2016; 5:95-110.
 187. Proding PM, Burgkart R, Kreutzer K, Liska F, Pilge H, Schmitt A, et al. Does anticoagulant medication after fracture healing? A morphological and biomechanical evaluation of the possible effects of Rivaroxaban and Enoxaparin using a rat closed fracture Model. *PLOS ONE* 2016; 1-19.
 188. Laux V, Person E, Kubitz D, Misselwitz F. Preclinical and clinical characteristics of Rivaroxaban: a novel oral, direct factor Xa inhibitor. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33: 515-23.
 189. Namba S, Yamaoka-Tojo M, Kakizaki R, Nemoto T, Fujiyoshi K, Hashikata T, et al. Effects on bone metabolism markers and arterial stiffness by switching to rivaroxaban from warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2017; 32(8):977-982.

