

ПРИМЕНЕНИЕ АЛЕНДРОНАТА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ АСЕПТИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ЭНДОПРОТЕЗА ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

С.С. Родионова, Т.Н. Тургумбаев

ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова Росмедтехнологий», Москва

В контролируемом исследовании проведена оценка влияния алендроната на течение адаптивной перестройки прилежащей к эндопротезу костной ткани. Сравнивалась динамика минеральной плотности кости (МПК) в зонах Груена в двух группах больных. Пациентки основной группы (n=38) в течение первого года после операции эндопротезирования получали алендронат (Фосамакс-70) один раз в неделю и ежедневно не менее 1200 мг кальция (в виде продуктов, содержащих кальций, или препаратов карбоната кальция). Пациентки контрольной группы (n=94) в течение первого года после аналогичной операции получали только кальций по той же схеме. Сравниваемые группы существенно не различались по возрастной структуре, нозологии, во всех случаях использовался один и тот же тип эндопротеза (Zweymuller), все операции выполнялись одной и той же бригадой хирургов. Выявлено, что хотя к 6-му месяцу после эндопротезирования алендронат не снижал потери МПК по сравнению с контролем, в интервале 6–15 мес он существенно увеличивал прирост массы костной ткани. Ежемесячный прирост костной ткани в группе получавших алендронат по отдельным зонам Груена (за исключением R4) превышал этот показатель в контрольной группе в 2 раза и более. Спустя 15 мес у пациенток основной группы дефицит МПК сохранялся только в зоне R4, в остальных зонах масса костной ткани превышала базовые значения, причем в большинстве зон достоверно. В контрольной группе дефицит МПК сохранялся в двух проксимальных зонах (R6 и R7), в зоне R6 он не только был достоверным, но и увеличился по сравнению с показателем предыдущего исследования, проведенного через 12 мес после операции.

Ключевые слова: алендронат (фосамакс), эндопротезирование, денситометрия.

Use of Alendronate in Postoperative Period for Prevention of Hip Implant Aseptic Instability

S.S. Rodionova, T.N. Turgumbayev

Assessment of the alendronate influence upon the course of adaptive remodeling of bone tissue adjacent to the implant was performed. Dynamics of mineral bone density (BMD) changes in Gruen zones was compared for 2 groups of female patients. The groups were similar by age, nosology. All operations were performed by the same surgical team with application of one type of implant (Zweymuller). During the first post-operative year patients from the study group (n=38) were taken alendronate (Fosamax-70) once a week and at least 1200 mg of calcium carbonate daily (either as calcium containing food products or calcium carbonate preparations). Patients from control group (n=94) were taken only calcium carbonate by the same scheme within the first postoperative year. It was detected that although by 6th postoperative month alendronate did not decrease BMD loss as compared to controls, within the interval of 6–15 months it significantly increased bone tissue mass accretion. In group of alendronate patients monthly accretion of bone tissue in some Gruen zones (except for R4) was twice and more higher than in control group. Fifteen months later patients from the main group showed BMD deficit only in R4 zone. In the rest of zones bone tissue mass exceeded the basic values and in the majority of zones that increase was trustworthy. In control group BMD deficit was preserved in two proximal zones (R6 and R7) and in zone R6 it even increased as compared to the results of the previous study (12 months after operation).

Key words: alendronate (fosamax), total joint replacement, densitometry.

На выживаемость эндопротезов тазобедренного сустава, по общему мнению, оказывает влияние прежде всего его первичная стабильность [8], которая, в свою очередь, обеспечивается не только адекватной подгонкой ножки имплантата, его дизайном и характером покрытия, но и состоянием прилежащей к эндопротезу костной ткани [4]. Роль

исходного нарушения ремоделирования костной ткани в развитии асептической нестабильности имплантата подтверждается случаями ранней нестабильности при использовании эндопротезов 3-го поколения, увеличением риска ее развития при эндопротезировании на фоне остеопороза, асептического некроза головки бедра, а также

у пациентов, принимающих глюкокортикоиды или имеющих такие вредные привычки, как злоупотребление алкоголем и курение [2, 4]. Оптимизация адаптивных изменений в костной ткани, прилежащей к эндопротезу [1], особенно актуальна в течение первого года после операции, когда вследствие стрессового ремоделирования увеличивается резорбция кости [16]. Интенсивность резорбции, как оказалось, регулируется различными фармпрепаратами [5, 10, 12]. Наиболее перспективными из них в настоящее время считаются бисфосфонаты [11]. Одним из препаратов этой группы является алендронат. Об успешном применении его после операции эндопротезирования сообщают ряд исследователей [19–21], отметивших заметное снижение потери МПК в зонах Груена по сравнению с контролем. Однако имеются и противоположные сообщения [17], авторы которых не выявили влияния алендроната на интенсивность остеолиза прилежащей к эндопротезу костной ткани. Неясным остается и вопрос о влиянии алендроната на интенсивность костеобразования в течение первого года адаптивной перестройки.

Целью нашего исследования было изучение влияния алендроната на массу и механизмы ремоделирования костной ткани, прилежащей к феморальному компоненту эндопротеза, в первые 15 мес после операции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное изучение динамики МПК зон Груена после эндопротезирования тазобедренного сустава у двух разделенных случайным образом групп пациенток: получавших (основная группа) и не получавших (контрольная группа) алендронат. Группы существенно не различались по возрасту: в контрольной группе средний возраст составлял $56,42 \pm 9,8$ года, в основной — $57,4 \pm 8,8$ года. Показаниями к тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава у больных обеих групп являлись деформирующий и диспластический коксартроз, перелом шейки бедра на фоне системного остеопороза. Для исключения влияния на потерю МПК дизайна имплантата во всех случаях использовался эндопротез Zweymuller фирмы «Endoprothetic Plus» и в исследовании не брались пациентки, у которых по первым послеоперационным рентгенограммам определялось вальгусное или варусное отклонение ножки имплантата более 10° . Для исключения влияния техники хирургического вмешательства (травматичности) на интенсивность стрессового ремоделирования все операции выполнялись в отделении эндопротезирования крупных суставов ЦИТО одной и той же бригадой хирургов.

Пациентки основной группы (38 женщин) в течение первого года после операции эндопротезирования получали препарат Фосамакс-70 (активное действующее вещество алендронат натрия, изготовитель «Merck Sharp & Dohme BV») по 70 мг

один раз в неделю и ежедневно не менее 1200 мг кальция (в виде продуктов, содержащих кальций, или препаратов карбоната кальция). Пациентки контрольной группы (94 женщины) в течение указанного срока получали кальций в такой же суточной дозе — не менее 1200 мг (также в виде продуктов, содержащих кальций, или препаратов карбоната кальция). В обеих группах лицам старше 50 лет дополнительно назначался альфакальцидол в суточной дозе 0,5 мкг, поскольку известно [6, 18], что содержание D-гормона в сыворотке крови с возрастом снижается из-за нарушения его метаболизма в стареющей коже, использования гиполипидемической диеты, наличия гипертензии или хронических воспалительных заболеваний. Лечение в обеих группах начиналось спустя 2–2,5 нед после операции и продолжалось в течение 12 мес. Что касается двигательного режима, то ходьба с помощью двух костылей разрешалась с 3-го дня после операции и в течение 6 нед рекомендовалась частичная нагрузка оперированной конечности. Разгрузка с помощью двух костылей продолжалась до 3 мес, затем пациентки ходили с тростью еще 3–4 мес.

В связи с необходимостью проведения в течение первых 15 мес после операции (период адаптивной перестройки) многократной, с интервалом в 3 мес оценки массы костной ткани, прилежащей к феморальному компоненту эндопротеза, в исследование включались только жительницы Москвы и Московской области. Все пациентки давали добровольное согласие на многократное рентгеноденситометрическое обследование (исследование осуществлялось в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации и правилами качественной клинической практики).

Количественную оценку массы костной ткани проводили в 7 зонах Груена (Gruen, 1987), которые определяли во фронтальной плоскости в положении больной на спине. Использовали ортопедическую программу Prosthetic hip на рентгеновском денситометре «Lunar Prodigy» (США). Первое измерение МПК выполняли спустя 2–2,5 нед после операции эндопротезирования и расценивали как базовое. При последующих измерениях — через 6, 9, 12 и 15 мес рассчитывали изменение МПК в процентах по отношению к базовой величине. Измерения и оценка результатов выполнялись в отделении лучевой диагностики ЦИТО. Исследуемая конечность закреплялась в специальном зажимном устройстве, что обеспечивало продолжительную фиксацию в положении между 30° внутренней и 30° наружной ротации.

Полученные данные обрабатывали с помощью статистического пакета SPSS. Принадлежность к нормальному распределению значений МПК в каждой группе была тестирована с использованием критерия Колмогорова—Смирнова. При неоднородности дисперсий в двух сравниваемых группах (тест Левина), которая была отмечена примерно в поло-

вине выборок, применяли *t*-тест Welch, в остальных случаях — *t*-тест для двух независимых выборок с двусторонним 5% уровнем значимости. В отдельных случаях существенного отклонения от нормального распределения использовали *U*-критерий Манна—Уитни. По тем же причинам для проведения дисперсионного анализа использовали (исходя из теста Левина) либо метод Уэлча, либо обычный однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Для сравнения выборочных значений МПК с константой применяли *t*-критерий для одной выборки с двусторонним 5% уровнем значимости.

Оценку доли положительных и отрицательных результатов в основной группе в сравнении с контролем проводили с использованием таблиц сопряженности 2×2 с анализом по точному критерию независимости Фишера с двусторонним 5% уровнем значимости (таблицы сопряженности 1-го типа). С помощью тех же таблиц вычисляли ряд показателей клинического исхода. В отдельных случаях была использована таблица 2×4 с анализом по Кохрану—Мантелу. Поскольку критерием эффективности лечения бисфосфонатом к моменту завершения адаптивной перестройки являлось восстановление либо прирост МПК относительно ее базовых значений, с позиции доказательной медицины представлялись целесообразными не только оценка частоты сохранения дефицита МПК, но и расчет таких показателей, как относительный риск сохранения дефицита (ОР), снижение относительного риска его сохранения (СОР), шанс его сохранения и, наконец, число больных, которых надо лечить алендронатом, чтобы предотвратить формирование дефицита МПК относительно базовых значений к 15-му месяцу после операции у одного больного (ЧБНЛ).

Как известно, при обследованиях на ДХА денситометрах большое значение имеет ошибка воспроизводимости, которая увеличивается по мере уменьшения зоны исследования. В связи с этим мы наряду с оценкой МПК отдельных зон Груена проводили анализ усредненной МПК всех зон, исключая R4. Динамика МПК в этой зоне, расположенной вне контакта с эндопротезом, отличалась от изменений МПК других зон. Так, в группе получавших алендронат дефицит МПК здесь увеличивался до 9-го и сохранялся до 15-го месяца, тогда как в остальных зонах наблюдался прирост костной массы, превышающий ее базовые значения. В группе контроля, наоборот, достоверный прирост МПК по отношению к базовым значениям в зоне R4 происходил независимо от сохранения дефицита в зонах, прилегающих к имплантату.

Среднюю МПК (в процентах) для 6 зон Груена, обозначенную как RR, рассчитывали по формуле:

$$RR (\%) = (R1, \% + R2, \% + R3, \% + R5, \% + R6, \% + R7, \%) / 6.$$

РЕЗУЛЬТАТЫ

Спустя 6 мес после операции у пациенток как основной, так и контрольной группы МПК зон Гру-

ена, за исключением зоны R3, была достоверно ниже базовых значений. Преобладала потеря МПК в проксимальных зонах, представленных губчатой костью (R1 и R7) или сочетанием губчатой и кортикальной кости (R6 и R2). Межгрупповое сравнение величины потери неожиданно выявило, что в зоне R7 потеря МПК достоверно выше у пациенток, получавших алендронат: $-11,3 \pm 2,03\%$ против $-5,07 \pm 1,5\%$ в контроле ($p < 0,05$), а в зоне R6 различия приближаются к достоверным. Значения RR как в основной, так и в контрольной группе также были ниже базовых ($p < 0,01$). Достоверным ($p < 0,05$, критерий Манна—Уитни) оказалось и межгрупповое различие этого показателя: $7,2 \pm 1,2\%$ в основной группе против $-5,1 \pm 1,3\%$ в контроле.

В основной группе дефицит МПК сохранялся и через 9 мес после операции, причем в зонах R3, R4, R5, R6 и R7 был достоверным. В контрольной группе дефицит МПК также сохранялся во всех зонах (кроме R4), но был недостоверным. Достоверные различия между группами отмечены в двух зонах — R4 и R7, при этом в обеих зонах дефицит МПК был более значительным в группе получавших алендронат: $-8,1 \pm 1,7\%$ против $-1,4 \pm 2,1\%$ ($p = 0,007$) и $-10,5 \pm 2,5\%$ против $2,3 \pm 1,7\%$ ($p < 0,04$). Дефицит RR сохранялся как в основной ($p < 0,05$), так и в контрольной ($0,05 > p \geq 0,01$) группе, но межгрупповые различия показателя исчезали (основная группа $-4,3 \pm 1,4\%$, контрольная $-3,01 \pm 1,5\%$).

К 12-му месяцу в основной группе МПК в зонах R2, R3 и R5 практически восстанавливалась до базовых значений, а в зонах R1 и R6 достоверно превышала их ($p < 0,05$). Дефицит сохранялся только в зонах R4 ($p < 0,05$) и R7 (недостоверный). В контрольной группе недостоверный дефицит МПК сохранялся во всех зонах, кроме R4. Тем не менее, достоверных различий по отдельным зонам Груена между сравниваемыми группами не отмечалось. Показатель RR в основной группе достоверно превышал базовые значения ($1,14 \pm 1,4\%$, $p < 0,01$), в контроле, наоборот, сохранялся достоверный дефицит ($0,05 > p \geq 0,01$). Межгрупповые различия значений RR оказались достоверными ($p < 0,05$, ANOVA, метод Welch).

Спустя 15 мес у пациенток, получавших алендронат, дефицит МПК сохранялся только в зоне R4, в остальных зонах масса костной ткани превышала базовые значения, причем в большинстве зон достоверно: R1 и R6 ($0,05 > p > 0,01$), R2, R3, R5 ($p < 0,01$). В контрольной группе дефицит МПК сохранялся в двух проксимальных зонах (R6 и R7), в зоне R6 он не только был достоверным ($p < 0,05$), но и увеличился по сравнению с предыдущим исследованием, проведенным через 12 мес после операции. Что касается межгрупповых сравнений, то в зонах R1, R6 и R7 у больных, получавших алендронат, МПК была достоверно ($p < 0,05$) выше, в зоне R5 различия между группами приближались к достоверным ($p = 0,06$). RR в основной группе ($4,5 \pm 1,4\%$) достоверно превышал базовые значе-

Табл. 1. Коэффициент линейной корреляции (r Пирсона) показателей МПК зон Груена с фактором времени в интервале 6–15 мес

Группа больных	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	RR
	коэффициент линейной корреляции (r)							
Основная	0,41*	0,36*	0,39*	0,19	0,37*	0,46*	0,37*	0,51*
Контрольная	0,17*	0,1	0,14	0,09	0,1*	0,03	0,08	0,15*

* $p < 0,05$.

ния ($p < 0,05$), в контроле только достигал их ($0,16 \pm 1,6\%$). Различия между группами по этому показателю были достоверными ($p < 0,0$, ANOVA, метод Welch).

Динамика МПК отдельных зон Груена (R1.....R7) и показателя RR во временном интервале 3–15 мес отражена на рис. 1.

В зоне R1 (представленной губчатой костью и испытывающей при нагрузке действие силы на растяжение) динамика МПК во временном интервале 6–15 мес в обеих сравниваемых группах имела характер, близкий к линейному. Это следовало из статистически значимых коэффициентов линейной корреляции МПК и фактора времени (табл. 1):

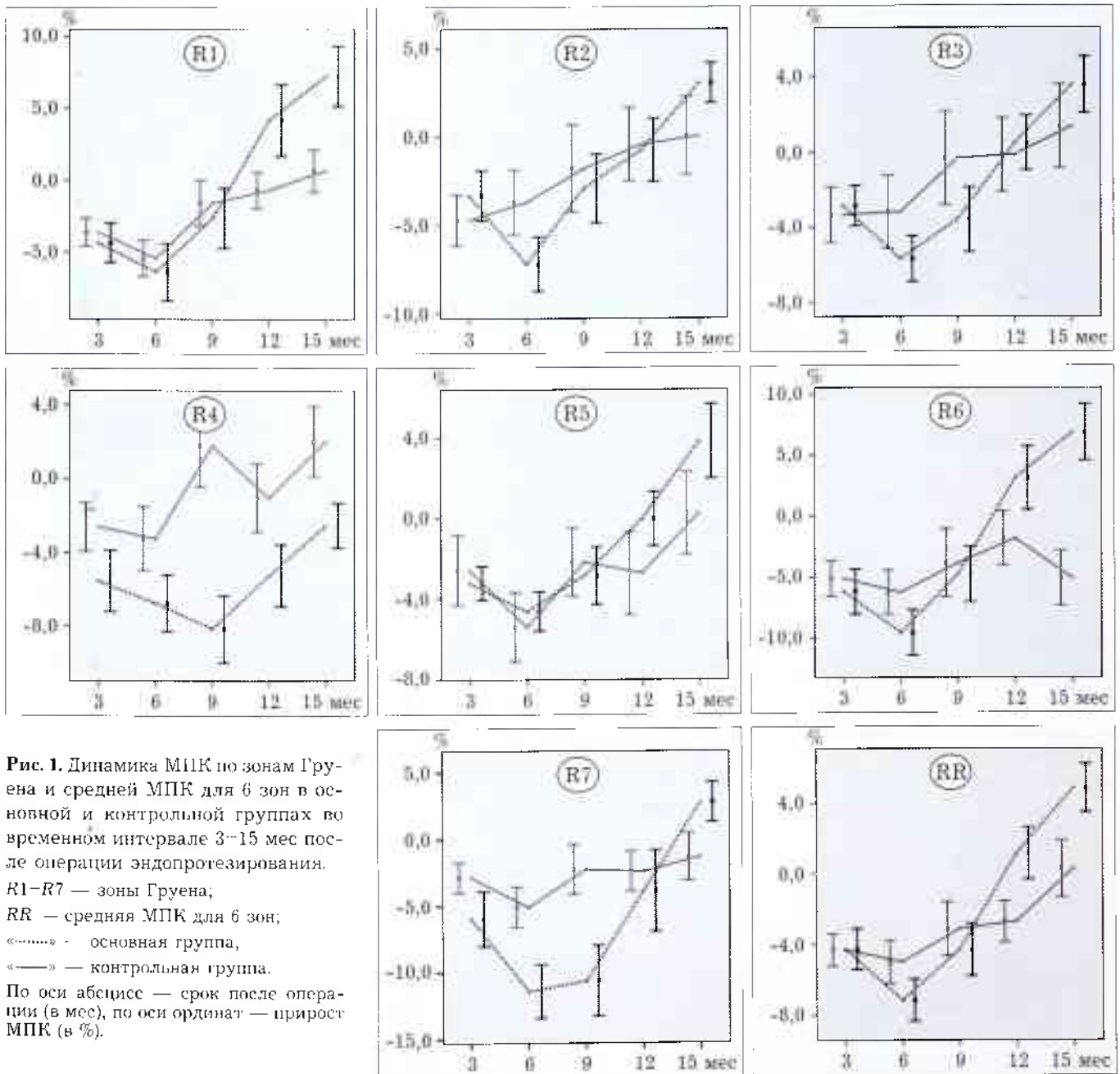


Рис. 1. Динамика МПК по зонам Груена и средней МПК для 6 зон в основной и контрольной группах во временном интервале 3–15 мес после операции эндопротезирования. R1–R7 — зоны Груена, RR — средняя МПК для 6 зон; «-----» — основная группа, «————» — контрольная группа. По оси абсцисс — срок после операции (в мес), по оси ординат — прирост МПК (в %).

для основной группы $r=0,41$, $p<0,005$, для контрольной группы $r=0,17$, $p<0,007$. Близкая к линейной зависимость МПК от времени в интервале 6–15 мес давала возможность описать ее прямой и измерить соответствующий угол наклона. Угловым коэффициентом (УК) в основной группе составил 1,59, в контрольной — 0,64. В свою очередь, оценка углов позволяла получить представление о средней ежемесячной скорости прироста МПК.

В зоне R2 (представленной не только губчатой, но и кортикальной костью и также испытывающей при циклической нагрузке действие силы на растяжение) в интервале 6–15 мес близкая к линейной зависимость МПК от времени отмечена только в основной группе ($r=0,36$, $p<0,007$), УК равнялся 1,1. В контрольной группе динамику МПК нельзя было описать линейной функцией, так как $r=0,1$ оказался статистически не значимым.

В зоне R3 (представленной кортикальной костью и испытывающей при статической нагрузке действие силы на растяжение) динамика МПК во временном интервале 6–15 мес удовлетворительно описывалась линейной функцией только в группе получавших алендронат: $r=0,39$, $p=0,003$, УК=1,01.

В зоне R4 (зона вне контакта с имплантатом) изменения МПК во временном интервале 6–15 мес носили хаотичный характер, поэтому описать их линейной функцией не представлялось возможным (в обеих группах r был статистически не значимым).

В зоне R5 (представленной кортикальной костью и расположенной по внутренней поверхности бедра, где при ходьбе действует сила на сжатие) изменение МПК в динамике как в основной, так и в контрольной группе имело характер, близкий к линейному (в основной группе $r=0,37$, $p<0,000$, УК=0,94), но в контрольной группе коэффициент корреляции был крайне низким ($r=0,10$, $p=0,049$).

В зоне R6 (представленной как губчатой, так и кортикальной костью и испытывающей при нагрузке действие силы на сжатие) линейный характер динамики МПК наблюдался только в основной группе ($r=0,44$, $p<0,000$). Также только в этой группе в этой зоне оказался самый высокий УК (1,9).

В зоне R7 (представленной губчатой костью, испытывающей при нагрузке действие силы на сжатие) изменение МПК, как и в зоне R6, имело характер, близкий к линейному, только в основной группе ($r=0,37$, $p<0,005$). В контрольной группе $r=0,08$ (статистически не значим). УК в группе по-

лучавших алендронат был существенно выше, чем в контроле, — соответственно 1,64 и 0,37.

Изменение показателя RR во временном интервале 6–15 мес как в основной, так и в контрольной группе имело характер, близкий к линейному: соответственно $r=0,51$, $p<0,005$ и $r=0,15$, $p<0,05$. УК различались: в основной группе этот показатель составлял 1,28, в контрольной — только 0,54.

В основной группе во всех зонах (кроме R4) коэффициент линейной корреляции (r) составлял от 0,36 до 0,46 и, что важно, был статистически значимым — это подтверждало линейную связь прироста МПК с фактором времени. У больных контрольной группы коэффициент корреляции был крайне низким (от 0,03 до 0,17) и статистически значимым только для зон R1 и R5.

Коэффициент корреляции показателя RR был статистически значимым как для основной ($p=0,001$), так и для контрольной группы ($p=0,008$), но в контрольной группе он оказался существенно ниже — 0,15 против 0,51 в основной группе. Таким образом, сравнение коэффициентов линейной корреляции выявило, что в группе получавших алендронат прирост МПК во временном интервале 6–15 мес происходил интенсивнее, чем в контроле.

Не монотонное изменение значений МПК (снижение к 6-му месяцу с последующим подъемом) в период адаптивной перестройки костной ткани в срок 3–15 мес являлось отражением процесса ее ремоделирования. С этих позиций представлялось важным сравнить средние значения МПК во всех временных точках (дисперсионный анализ ANOVA). Выявлено, что в группе получавших бифосфонат значения МПК в исследуемых временных точках достоверно различались между собой ($p<0,000$) во всех зонах, различия RR также были достоверны. В контрольной группе достоверные различия ($p=0,011$) отмечены только в зоне R1 и для показателя RR ($p=0,04$, метод Welch). В зоне R4 различий между средними значениями МПК во временных точках в интервале 3–15 мес в контрольной группе не обнаружено, тогда как в группе пациентов, получавших алендронат, они были существенными ($p=0,024$).

Средний ежемесячный прирост МПК (в процентах), который является еще одним показателем восстановления массы костной ткани в период адаптивной перестройки, рассчитывали отдельно для сравниваемых групп за период 6–15 мес по формуле:

$$(МПК \text{ к } 15\text{-му месяцу, \%} - МПК \text{ к } 6\text{-му месяцу, \%})/9.$$

Полученные данные представлены в табл. 2.

Табл. 2. Средний ежемесячный прирост МПК (в %) по зонам Груена в основной и контрольной группах за период 6–15 мес после операции эндопротезирования

Группа больных	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
	прирост МПК, %						
Основная	1,54	1,11	1,00	0,48	0,94	1,86	1,57
Контрольная	0,68	0,40	0,50	0,60	0,64	0,11	0,42

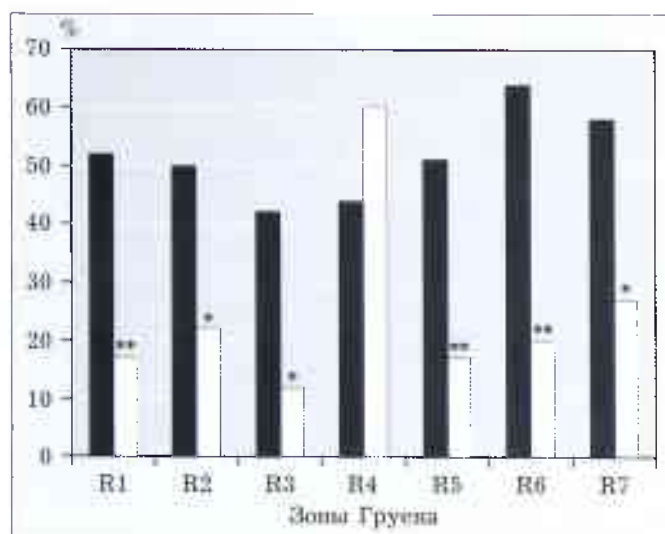


Рис. 2. Частота сохранения дефицита МПК (в %) в зонах Груена в основной и контрольной группах через 15 мес после операции эндопротезирования.

Темные столбики — контрольная, светлые — основная группа. Статистически значимые различия между группами (точный критерий независимости Фишера): * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Выявлено, что в промежутке 6–15 мес ежемесячный прирост МПК по отдельным зонам (за исключением R4) в основной группе был в 2 раза и более выше, чем в контрольной. Максимальный прирост отмечен в зоне R6 (1,86% в месяц), несколько меньшим он оказался в зонах R7 и R1 (соответственно 1,57 и 1,54%), которые представлены главным образом губчатой костью. Соответственно и ежемесячный прирост показателя RR в группе получавших алендронат превышал прирост в контрольной группе более чем в 2 раза: 1,3% против 0,59%.

При сравнении частоты сохранения дефицита МПК к 15-му месяцу после операции (рис. 2) установлено, что во всех зонах Груена за исключением R4 дефицит достоверно чаще сохранялся в контрольной группе ($p < 0,05$). В зонах R1, R5 и R6 ста-

тистическая значимость оказалась еще выше ($p < 0,001$).

Оценка эффективности применения алендроната по таким критериям, как относительный риск сохранения дефицита МПК (ОР), снижение относительного риска его сохранения (СОР), шанс его сохранения и число больных, которых надо лечить алендронатом, чтобы предотвратить формирование дефицита МПК относительно базовых значений к 15-му месяцу после операции у одного больного (ЧБНЛ), представлена в табл. 3 и 4.

Показатель ОР в группе больных, получавших алендронат, по всем зонам, кроме R4, был ниже 1,0 (от 0,31 до 0,47); показатель СОР превышал 50% и был наиболее высоким в зонах R1 и R3, что соответствует клинически значимой эффективности применения препарата. Шанс сохранения дефицита МПК после лечения с применением алендроната во всех зонах за исключением R4 оказался ниже, чем в контроле, в 3–7 раз. В то же время отмечен высокий шанс сохранения дефицита МПК на фоне лечения в зоне R4, которая, как известно, не контактирует с имплантатом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Потеря костной ткани, прилежащей к эндопротезу, в период адаптивной перестройки в течение первого года после операции, по мнению ряда авторов, является причиной развития ранней асептической нестабильности имплантата [7, 9]. Применение алендроната в период стрессового ремоделирования костной ткани позволяет уменьшить ее потерю [13, 21, 22]. Однако остается неясным, в какие сроки, в каких зонах Груена и насколько снижается интенсивность резорбции кости и как при этом меняется интенсивность костеобразования. Так, при сравнительном анализе потери МПК в группах пациентов, получавших и не получавших алендронат, было констатировано [13], что начиная с 3-го месяца в основной группе потеря МПК прекращалась, а в группе контроля продолжалась

Табл. 3. Оценка эффективности применения алендроната при эндопротезировании тазобедренного сустава по критериям ОР, СОР и ЧБНЛ

Критерий	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
	значение критерия						
ОР	0,34	0,47	0,31	1,34	0,32	0,32	0,45
СОР, %	66	53	59	–	58	58	55
ЧБНЛ	3	4	3–4	–	3	3	3

Табл. 4. Шанс сохранения дефицита МПК в зонах Груена после проведенного лечения в основной и контрольной группах

Группа больных	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
	шанс сохранения дефицита МПК						
Основная	0,21	0,3	0,15	1,5	0,2	0,2	0,36
Контрольная	1,5	1,0	0,74	0,81	1,07	1,07	1,43

до 6 мес и дефицит МПК сохранялся даже спустя 2 года после операции. В одной из работ [14] сообщается, что ежедневный прием даже 5 мг алендроната сохранял неизменной МПК прилежащей к имплантату костной ткани в течение 12 мес, тогда как в контрольной группе потеря МПК нарастала вплоть до 6-го месяца. Однако последнее сообщение вызывает много вопросов, прежде всего потому, что авторы приводят данные об увеличении потери к 6-му месяцу в абсолютных числах, что не принято. Кроме того, не представлены результаты измерения МПК к 12-му месяцу в группе контроля, что не позволяет судить о том, сохранялись или нет различия в восстановлении МПК к этому сроку в сравниваемых группах. Небольшое число наблюдений ставит под сомнение достоверность полученных результатов.

В нашем исследовании, основанном на сравнительном проспективном анализе результатов обследования 132 пациенток, разделенных случайным образом на две группы (38 женщин получали алендронат один раз в неделю и 1200 мг кальция в сутки, 94 пациентки — только 1200 мг кальция), прежде всего была дана количественная оценка динамики МПК. Выявлено, что на фоне приема алендроната потеря МПК к 6-му месяцу после операции, так же как и в контрольной группе, была достоверной относительно базовых значений, более того, в зоне R7 она оказалась достоверно выше, чем в контроле. Это согласуется с данными Rubash и соавт. [17], которые тоже не отметили уменьшения потери МПК на фоне приема алендроната по сравнению с контролем. В нашем наблюдении указанные различия с базовыми значениями сохранялись даже к 9-му месяцу. Ситуация изменилась только к 12-му месяцу, когда во всех зонах Груена (исключение — R4) на фоне лечения алендронатом МПК восстанавливалась до исходной величины или даже превышала ее, тогда как в контроле дефицит или сохранялся, или, как в зоне R6, даже увеличивался. Спустя 3 мес после прекращения приема препарата (15 мес после операции) МПК зон Груена в группе пациенток, получавших алендронат, продолжала увеличиваться с большей интенсивностью, чем в контроле: ежемесячный прирост МПК по отдельным зонам превышал этот показатель контрольной группы в 2 раза и более (за исключением R4). Таким образом, при анализе средних значений МПК отмечено, что после максимального снижения показателя к 6-му месяцу после операции во всех зонах Груена в группе получавших алендронат происходило восстановление массы костной ткани, которая к 12–15-му месяцу не только достигала базовых значений, но и превышала их. В контрольной группе восстановление МПК в сроки 6–15 мес происходило менее интенсивно, а в некоторых зонах (зона R6) вновь наблюдалась потеря МПК и ее дефицит за указанный временной промежуток не толь-

ко увеличивался с 1 до 5%, но и становился достоверным относительно базовых значений. К 15-му месяцу после операции МПК зон R1, R6 и R7 в основной группе достоверно ($p < 0,05$) превышала МПК тех же зон в группе контроля.

Оценка средней суммарной для всех зон (исключая зону R4) МПК (RR, %) позволила выявить статистически значимый эффект применения алендроната спустя 12 мес с момента операции, тогда как анализ МПК отдельных зон достоверно подтверждал эффективность лечения в большинстве случаев только спустя 15 мес после операции. Исходя из того, что снижение ошибки воспроизводимости за счет увеличения зоны анализа (проводилось только в рамках стандартной программы) дало возможность выявить эффективность лечения в более ранние сроки, можно полагать, что при большем числе наблюдений статистически значимые различия по отдельным зонам Груена также будут определяться в более ранние сроки.

Что касается действия алендроната на механизмы ремоделирования костной ткани, то можно предположить, что некоторое усиление потери МПК имело своей «целью», как показали изменения МПК через 12 и 15 мес после операции, обеспечить более интенсивный прирост массы костной ткани. Известно, что процессы резорбции и костеобразования как в норме, так и при патологических состояниях остаются взаимосвязанными и изменение одного из них неизбежно приводит к аналогичному изменению другого, т.е. интенсивность ремоделирования под влиянием алендроната переходит на другой уровень. Однако это усиление не выходит за пределы физиологического, что подтверждается большим приростом МПК в основной группе и после прекращения приема препарата. Интенсивный прирост МПК на фоне приема алендроната, несомненно, служит свидетельством остеоинтеграции на границе «имплантат—кость».

Полученные данные подтверждают также и то, что на фоне лечения алендронатом увеличение массы костной ткани происходит прежде всего в проксимальных зонах. Восстановление МПК в этих зонах имеет, по мнению некоторых исследователей, принципиальное значение для профилактики асептической нестабильности имплантата [15]. Отмеченное снижение риска сохранения дефицита МПК к моменту завершения адаптивной перестройки костной ткани повышает вероятность первичной стабильности эндопротеза и тем самым уменьшает риск его ранней асептической нестабильности. Эффективность применения алендроната в этот период с целью создания оптимальных условий для формирования первичной стабильности имплантата подтверждается тем, что во всех зонах Груена показатель COP превышал 50% и был выше всего в зонах R1 и R3, а показатель OP в группе пациентов, получавших алендронат, по всем зонам, кроме R4, был

ниже 1,0 (от 0,31 до 0,47), что согласно представлениям доказательной медицины [3] соответствует клинически значимой эффективности применения препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миронов С.П., Родионова С.С., Колодяев А.Ф. и др. Схемы назначения препаратов, регулирующих интенсивность стрессового ремоделирования вокруг имплантата, при эндопротезировании тазобедренного сустава: Пособие для врачей. — М., 2002.
2. Родионова С.С., Нуредин В.И., Ключишченко И.В. и др. Курение и злоупотребление алкоголем как факторы риска развития нестабильности эндопротезов тазобедренного сустава // Вестн. РАМН. — 2008. — N 9. — С. 6–12.
3. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология (основы доказательной медицины). — М., 2004.
4. Espehaug B., Havelin L.I., Engesaeter L.B. et al. Patient-related risk factor for early revision of total hip replacement (A population register-based case-control study of 674 revised hips) // Acta Orthop. Scand. — 1997. — Vol. 68. — P. 207–215.
5. Hilding M., Ryd L., Toksvig-Larsen S., Aspenberg P. Clodronate prevents prosthetic migration: a randomized radiostereometric study of 50 total knee patients // Acta Orthop. Scand. — 2000. — Vol. 71. — P. 553–557.
6. Holick M.F., Matsuoka L.Y., Wortsman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet // Lancet. — 1989. — Vol. 2. — P. 1104–1105.
7. Kiratli B.J., Heiner J.P., McBeath A.A., Wilson M.A. Determination of bone density by dual x-ray absorptiometry in patients with uncemented total hip arthroplasty // J. Orthop. Res. — 1992. — N 10. — P. 836–844.
8. Kold S., Bechtold J., Mouzin O. et al. Fixation of revision implants is improved by surgical technique to crack the sclerotic bone // Clin. Orthop. — 2005. — N 432. — P. 160–166.
9. Korovessis P., Piperos G., Michael A. et al. Bone mineral density changes around stable uncemented Zweymuller total hip arthroplasty // Int. Orthop. — 1997. — Vol. 5. — P. 389–396.
10. Lai K., Shen W., Yang C. et al. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis // J. Bone Jt Surg. — 2005. — Vol. 87A. — P. 2155–2159.
11. Meraw S., Reeve C.M. Qualitative analysis of peripheral peri-implant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration // J. Periodontol. — 1999. — Vol. 7, N 10. — P. 1228–1233.
12. Millett P.J., Alen M.J., Bostrom M.P. Effects of alendronate on particle induced osteolysis in a rat model // J. Bone Jt Surg. — 2002. — Vol. 84A. — P. 236–249.
13. Nehme A., Maalouf G., Tricoire J.L. et al. Effect of alendronate on periprosthetic bone loss after cemented primary total hip arthroplasty: a prospective randomized study // Rev. Chir. Orthop. — 2003. — Vol. 89, N 7. — P. 593–598.
14. Nishioka T., Yagi S., Mitsuhashi T. et al. Alendronate inhibits periprosthetic bone loss around uncemented femoral components // J. Bone Miner. Metab. — 2007. — Vol. 25, N 3. — P. 179–183.
15. Radl R., Hungerford M., Materna W. et al. Higher failure rate and stem migration of an uncemented femoral component in patients with femoral head osteonecrosis than in patients with osteoarthritis // Acta Orthop. Scand. — 2005. — Vol. 76, N 1. — P. 49–55.
16. Rosenthal L., Bohn J.D., Brooks C.E. Temporal changes of periprosthetic bone density in patients with a modular noncemented femoral prosthesis // J. Arthroplasty. — 1999. — Vol. 14. — P. 71–76.
17. Rubash H.E., Dorr L.D., Jacobs J. et al. Does alendronate inhibit the progressions of periprosthetic osteolysis? // Trans. ORS. — 2004. — Vol. 29. — P. 1492.
18. Schacht E. Rationale for treatment involuntional osteoporosis in women and for prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis with alfacalcidol // Calcif. Tissue Int. — 1999. — Vol. 65. — P. 317–327.
19. Soininvara T.A., Jurvelin J.S., Miettinen H.J. et al. Effect of alendronate on periprosthetic bone loss after total knee arthroplasty: a one year randomized controlled trial of 19 patients // Calcif. Tissue Int. — 2002. — Vol. 71. — P. 472–477.
20. Venesmaa P.K., Kröger H.P., Miettinen H.J. et al. Alendronate reduces periprosthetic bone loss after uncemented primary total hip arthroplasty: a prospective randomized study // J. Bone Miner. Res. — 2001. — Vol. 16, N 11. — P. 2126–2134.
21. Wang C.J., Wang J.W., Ko J.V. et al. Three-years changes in bone mineral density around the knee after a six-month course of oral alendronate following total knee arthroplasty: a prospective randomized study // J. Bone Jt Surg. — 2006. — Vol. 88A. — P. 267–272.
22. Wilkinson J.M., Stockley I., Peel N.F. et al. Effect of pamidronate in preventing local bone loss after total hip arthroplasty: a randomized double-blind controlled trial // J. Bone Miner. Res. — 2001. — Vol. 16. — P. 556–564.

Сведения об авторах: Родионова С.С. — профессор, доктор мед. наук, руководитель научно-клинического центра остеопороза ЦИТО им. Н.Н. Приорова; Тургумбаев Т.Н. — аспирант ЦИТО им. Н.Н. Приорова.

Для контактов: Родионова Светлана Семеновна. 127299, Москва, ул. Приорова, дом 10, ЦИТО. Тел.: (495) 601-44-07. Факс: (495) 708-80-80. E-mail: rod06@inbox.ru

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

В правила оформления статей, направляемых для публикации в «Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», внесены некоторые изменения и уточнения (см. страницу 98)! Пожалуйста, ознакомьтесь с предъявляемыми требованиями и строго соблюдайте их при подготовке рукописей!