

## Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани

В.В. Привольнев<sup>1</sup>, А.В. Родин<sup>1</sup>, Е.В. Каракулина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, Смоленск, Россия

<sup>2</sup> Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Локальная бактериальная инфекция является серьезным осложнением в восстановительной и реконструктивной хирургии и может привести к неблагоприятным результатам лечения. Стандартными методами лечения данных осложнений являются хирургическое вмешательство, удаление всех инородных тел из очага инфекции и системная антибактериальная терапия. Однако длительное системное применение антибиотиков может привести к развитию нежелательных побочных реакций. Причем для получения необходимой концентрации антибактериального вещества в очаге инфекции требуются высокие дозы антибиотиков при системном их применении, что усугубляет токсические реакции. Антибактериальная терапия может быть неэффективной в плохо васкуляризуемых тканях и в очагах остеонекроза, что часто наблюдается при остеомиелите. Кроме того, нормальные дозы

антибиотиков при их системном применении могут оказаться недостаточными для локального бактерицидного воздействия на микроорганизмы. Несмотря на совершенствование методов лечения, хирургической техники и появление новых высокоактивных антибиотиков, частота рецидивов остается высокой, и лечение инфекционных осложнений костной системы и мягких тканей продолжает оставаться важной задачей. В обзоре описываются новые методы, такие как локальная доставка антибиотиков, с целью улучшить прогноз у больных с инфекцией костной системы. Использование различных систем доставки антибиотиков в инфицированный очаг стало распространенным методом лечения, который продолжает совершенствоваться.

**Ключевые слова:** остеомиелит, имплант, антибиотикопрофилактика, эндопротезирование.

## Topical Use of Antimicrobial Agents in the Treatment of Bone Infections

V.V. Privolnev<sup>1</sup>, A.V. Rodin<sup>1</sup>, E.V. Karakulina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Bacterial infections in orthopedic and reconstructive surgery are associated with significant morbidity and poor functional outcomes. Surgical management (excision of infected and devascularized tissues, obliteration of dead

space, restoration of blood supply and soft tissue, stabilization and reconstruction of the damaged bone), removal of all foreign bodies, and systemic antimicrobial therapy are three crucial components of the treatment of these infections. A long-term systemic antimicrobial therapy has been considered essential, but may result in adverse reactions. In order to achieve therapeutic drug concentration in the affected area, high systemic doses are

Контактный адрес:

Владислав Владимирович Привольнев

Эл. почта: fox-n-fox@mail.ru

generally required which can further worsen toxic effects. Antibiotic treatment may be inadequate or ineffective in patients with poorly vascularized infected tissues and osteonecrosis, which is often present in osteomyelitis. Moreover, normal doses of systemic antibiotics may be insufficient to breach the glycocalyx or biofilm produced by the infecting bacteria. Despite intensive therapy, advances in surgical techniques, and development of new antimicrobials, relapse rate are still significant and

Инфекции костной ткани, в особенности хронический остеомиелит, остаются серьезной проблемой в ортопедии, травматологии и хирургии. Как правило, они ассоциируются с длительной дорогостоящей антимикробной терапией и несколькими этапами хирургического лечения. В настоящее время накоплен уже большой опыт применения антибактериальных веществ для местного лечения инфекций костной ткани. Еще во время первой мировой войны А. Флеминг пытался применять антисептики для эрадикации микроорганизмов при остеомиелите. В 1939 году Jensen предложил при хирургической обработке кости, ее вправлении и иммобилизации применять промывание растворами сульфаниламидов. Позднее, в 1960-х годах появились работы по созданию закрытых систем промывания ран, костных каналов с использованием растворов антибиотиков. Получила распространение техника ирригации ран и остеомиелитических полостей, предложенная Dombrowski и Dunn в 1965 году. Местное применение антимикробных агентов стало широко применяться с целью создания высоких концентраций в зонах с недостаточным кровоснабжением, где системная антибиотикотерапия могла оказаться несостоятельной. Наконец, Buchholz и Engelbrecht в 1970 году предложили использовать антибиотики местно с целью снижения риска инфекционных осложнений при эндопротезировании крупных суставов. Количество публикаций по применению местных форм антибиотиков с целью лечения и профилактики инфекций костной ткани до 2000 года крайне мало. Реальный всплеск интереса к этой теме отмечается только в последнее десятилетие, что связано с развитием технологий эндопротезирования.

Бактериальные инфекции в ортопедии сводят на нет все преимущества современных методов эндопротезирования суставов и других реконструктивных хирургических методов лечения. Борьба с инфекциями в настоящее время сводится к трем принципам: повторное оперативное вмешательство (с целью удаления инфицированной и деваскуляризированной костной ткани, восстановления кро-

treatment of bone and soft tissue infections remain challenging. New methods such as local delivery of antibiotics have evolved in an attempt to improve the in such patients. The use of local antibiotic delivery system has become an accepted treatment method that continues to evolve for a variety of reasons.

**Key words:** osteomyelitis, implants, antibiotic prophylaxis, arthroplasty.

вотока и дефектов мягких тканей, стабилизации и реконструкции поврежденной кости); удаление всех инородных тел (включая эндопротез); длительная системная антибиотикотерапия [1]. Нельзя забывать и о необходимости повторного эндопротезирования, так как после устранения эндопротеза остается патология, по поводу которой он был установлен. Продленная антибактериальная терапия может стать причиной развития нежелательных лекарственных явлений [2] или быть неадекватной в областях остеосклероза, неадекватного кровоснабжения и/или погибшей костной ткани. Инфекции костной ткани часто ассоциируются с проблемой биопленок. По современным представлениям, биопленки при хронических инфекциях в костной ткани являются одной из основных причин безуспешности антибиотикотерапии [3]. Несмотря на улучшение хирургической техники и появление новых классов антибиотиков, уровень инфекционных осложнений при вмешательствах на костной ткани остается высоким.

Новые технологии местного применения антибактериальных средств смогли улучшить результаты лечения пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Появилась возможность создавать высокие локальные концентрации антибактериальных препаратов без системного токсического действия путем применения специальных видов «транспорта» препарата в ткани. Это может оказаться существенным преимуществом при лечении заболеваний, ассоциирующихся с формированием биопленок [4].

Одной из задач лечения инфекций костной ткани является восстановление поврежденной кости. Новые виды материалов могли бы быть использованы и для регенерации кости, и для создания высоких концентраций антибиотиков [5]. Для настоящих и будущих исследователей остается целый ряд вопросов, которые следует решить:

- как доставить антибиотик к месту назначения;
- какой тип антибиотика использовать;
- какова его фармакокинетика;
- есть ли возможность использовать антибиотик

совместно со средствами, усиливающими остеобразование и/или ослабляющими остеолитиз;

- могут ли местные формы препаратов создавать аппликации (пленки, «мантии»), способствующие удержанию металлоконструкций/протезов в костной ткани;
- можно ли использовать местные формы антибиотиков, как для терапии, так и для профилактики;
- как удалить местную форму препарата из тканей, если это будет необходимо.

В настоящем обзоре мы попытаемся ответить на эти и другие вопросы согласно современным представлениям о развитии медицинских технологий.

### **Требования к системам доставки местных форм антибиотиков в ткани**

Несмотря на высокие хирургические навыки, совершенствующиеся медицинские технологии, выполнение требований асептики и антисептики, улучшенные протезы и импланты, мониторинг антибиотикорезистентности в стационарах и периоперационную антибиотикопрофилактику, инфекционные осложнения в хирургии, ортопедии и травматологии сохраняются и не имеют тенденции к снижению [6]. Во многих разделах хирургии применение местных форм антибиотиков в имплантатах невозможно, а достижение оптимальных концентраций путем системной терапии ведет к развитию токсического действия препарата. Особенно ограничено применение специфических антибактериальных препаратов из-за риска развития кумулятивного клеточного и органного токсического действия [7]. Кроме того, послеоперационное или посттравматическое повреждение тканей создает условия неадекватного кровоснабжения и препятствует формированию необходимых концентраций антибиотика в конкретном «слабом» месте. Недостаточная пенетрация препарата в ткани, резистентность возбудителей, локальная гипоксия повышают риск инфекционных осложнений даже при соблюдении протоколов антибиотикопрофилактики и назначения антибиотикотерапии в послеоперационном периоде [8].

Разработка идеальной системы доставки местной формы препарата в такие «проблемные» места является первоочередной задачей для специалистов последние 50 лет. Идея эффективно применять антибиотик только в конкретной зоне поврежденной ткани без системного действия смогла быть реализована только в последние годы. Проблема заключается еще и в том, что такая форма не должна отторгаться иммунной системой пациента, просто устанавливаться, заменяться и удаляться из

тканей, давать стабильные предсказуемые концентрации препарата и быть производимой [9].

### **Носитель для доставки антибиотика к месту назначения**

За последние десятилетия было предложено множество способов доставки местной формы антибиотика. Самый простой способ – применение антибиотика в форме порошка. После хирургической обработки препарат засыпается в рану перед ее окончательным закрытием [10]. Таким способом можно создать высокие концентрации препарата в тканях на очень короткое время. Нежелательной стороной такого способа является повреждение тканей в ране. Другие методики предусматривают использование раствора антибиотика для ирригации раны через проточное дренирование. Недостатком этого способа является необходимость постоянного контроля дренажа. При добавлении помпы или электронасоса к дренажной системе ее надежность возрастает, но возрастает и необходимость частого контроля этой системы, что требует постоянного внимания опытного медицинского персонала [11]. Ряд авторов использовал во время операций смоченные раствором антибиотика салфетки, губки и пеленки, ограничивающие операционное поле. Эти пропитанные раствором хлопчатобумажные или льняные материалы оставались в ране до момента ее закрытия. Такая процедура все еще используется в некоторых странах с целью снижения риска послеоперационных инфекционных осложнений, в частности в абдоминальной хирургии и травматологии.

В результате исследований идеальное средство транспорта антибиотика в рану не получено, но предложен целый ряд методик, которые отработаны в стационарах. Все системы транспорта антибиотика в ткани можно разделить на рассасывающиеся (подвергающиеся биологической деградации) и нерассасывающиеся [12]. Нерассасывающиеся материалы, такие как полиметилметакрилат, содержащие гентамицин, успешно применяются в Европе для лечения остеомиелита [13]. Другой материал – костный цемент стал чем-то вроде золотого стандарта антибиотикосодержащего материала в ортопедии [14]. В последние годы появилась тенденция использовать для лечения и профилактики инфекций костной ткани рассасывающиеся материалы [15]. Их самое главное преимущество – отсутствие необходимости в повторном хирургическом вмешательстве для удаления обогащенного антибиотиком имплантата. Показано, что рассасывающиеся системы способны создавать бактерицидные концентрации антибиотика в тканях, достаточные

**Таблица 1. Материалы и антибиотики, используемые для местной антимикробной терапии**

Средства доставки (материал)	Антибиотики	Авторы исследования
Нерассасывающиеся материалы		
Костный цемент	Гентамицин	Baker & Greenham, 1988 Buchholz et al., 1984 Mendel et al., 2005
	Ванкомицин	Kuechle et al., 1990 Chohfi et al., 1998
	Цефазолин	Marks et al., 1976
	Ципрофлоксацин	Tsourvakas et al., 2009
	Тобрамицин	Seligson et al., 1993
	Цефуросим	Mohanty et al., 2003
Рассасывающиеся материалы		
Коллагеновая губка	Гентамицин	Ruszczak & Friess, 2003
Фибрин	Цефазолин	Tredwell et al., 2006
	Ципрофлоксацин	Tsourvakas et al., 1995
Гидроксиапатит	Ванкомицин	Shirliff et al., 2002
Полиактид/полигликолид	Гентамицин	Garvin et al., 1994
	Ципрофлоксацин	Koort et al., 2008
	Ванкомицин	Calhoun & Mader, 1997
Дилактат-полимеры	Фторхинолоны	Dounis et al., 1996; Kanellakopoulou et al., 1999
Спонгиозная костная ткань	Ванкомицин Ципрофлоксацин	Witso et al., 2000
Сульфат кальция	Тобрамицин	Nelson et al., 2000
Фосфат кальция	Тейкопланин	Lazarettos et al., 2004
Комбинированные материалы		
Синтетические волокна	Тетрациклин	Tonetti et al., 1998
Хитозан	Ванкомицин	Chevher et al., 2006
Биомедицинский полиуретан	Гентамицин	Schierholz et al., 1997
	Ципрофлоксацин	

для эрадикации инфекции [16]. Такие материалы также могут способствовать облитерации костных полостей и восстановлению поврежденной костной ткани [4]. Большая часть предложенных способов успешно доставляют антибиотик в ткани в адекватной дозе. Различные способы местной антибактериальной терапии представлены в табл. 1.

В дополнение к приведенным материалам можно использовать костные аутооттрансплантаты и биополимеры. Адсорбируя антибиотик, эти материалы также могут служить системами доставки препарата и средством восстановления разрушенной костной ткани [17]. Использование нерассасывающихся систем ограничено необходимостью их удаления после окончания периода действия. Как правило, повторная операция сложнее, чем первичная установка имплантата, так как происходит в условиях измененной анатомии и выраженных рубцовых

процессов в тканях, окружающих имплантат. Найти и дифференцировать имплантат в тканях пациента не всегда просто. Затраты на анестезиологическое обеспечение, послеоперационное ведение пациента и реабилитацию также заставляют делать выбор в пользу рассасывающихся материалов для транспорта антибиотика в костную ткань. Существуют данные, что нерассасывающийся костный цемент может являться местом адгезии микроорганизмов, их роста и как следствие – формирование антибиотикорезистентности [5].

**Выбор антибиотика**

Выбор адекватного антибиотика для местного применения невозможен без знаний микробиологии инфекций костной ткани. Нормальная костная ткань чрезвычайно резистентна к инфекции и может быть вовлечена в патологический процесс

только вследствие травмы или наличия инородного тела. С другой стороны, если инфекция в кости развивается, то существует высокий риск формирования биопленок. Бактерии в биопленках обладают дополнительными факторами защиты, позволяющими препятствовать действию антибиотиков [18]. Создать эффективные концентрации антимикробного препарата для эрадикации биопленок путем системной терапии не всегда удается без развития токсического действия. Основные микроорганизмы, ответственные за развитие хронического остеомиелита: *Staphylococcus aureus*,  $\beta$ -гемолитический стрептококк, *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa* [19]. Число антибиотиков, которые потенциально можно использовать для производства имплантантов, велико. Наиболее подходящими свойствами обладают аминогликозиды, некоторые  $\beta$ -лактамы и фторхинолоны [20]. Для предотвращения токсического действия каждого отдельного препарата и повышения его активности против смешанной микрофлоры Mader и др. в 1993 предложили использовать комбинации разных антибиотиков. В целом, они должны отвечать следующим требованиям к антибактериальному препарату [17, 21]:

- должен быть стабилен при температуре тела;
- растворяться в воде;
- быть активным в отношении большинства возбудителей инфекций костной ткани;
- при освобождении из транспортной системы создавать локально концентрации, значительно превышающие МПК в отношении основных возбудителей (обычно в 10 раз);
- минимально проникать в системный кровоток;
- иметь малую вероятность развития аллергических реакций.

Большинство антибиотиков являются гидрофильными субстанциями, стабильно действуют при температуре тела пациента и подходят для интеграции со многими видами материалов. Освобождение антибиотика от носителя в тканях зависит от ряда факторов: степени растворения препарата в матрице носителя, диффузии внутри материала, наличия пор для облегчения пенетрации в ткани. Для хорошо растворимых антибиотиков, таких как  $\beta$ -лактамы, степень освобождения от носителя будет зависеть от площади соприкосновения имплантата и тканей, а также исходной концентрации препарата в транспортной системе. Для относительно слабо растворимых антибиотиков – фторхинолонов, степень проникновения в ткани зависит от структуры носителя (пористости) [12]. Если антибиотик плохо проникает из имплантата в ткани, это может привести к росту микро-

организмов на поверхности материала носителя и формированию резистентности к содержащемуся в нем антибиотику ввиду очень слабой концентрации препарата в окружающей имплантат ткани [20].

### Нерассасывающиеся материалы

Импregnированные антибиотиками нерассасывающиеся материалы на основе полиметилметакрилата широко распространены как средство местной антимикробной профилактики [11]. Первые успешные результаты были получены Buchholz и Engelbrecht еще в 1970 году. На протяжении многих лет цемент с полиметилметакрилатом и антибиотиком позволял создавать высокие локальные бактерицидные концентрации без заметного системного действия препарата [22]. Этот же материал Patzakis и др. в 1993 году предложили оставлять в костных полостях с целью ликвидации «мертвого пространства».

В области эндопротезирования костный цемент с антибиотиком с целью профилактики был впервые использован Buchholz и др. в 1984 г. С тех пор такой подход применялся многократно в отношении патологии всех костей человека и инфекций мягких тканей [23]. Полиметилметакрилат существует в двух основных формах: костный цемент, использующийся при остеосинтезе и эндопротезировании и материал для применения в мягких тканях [13]. Широкое распространение этих форм было обусловлено отсутствием значимого конфликта с иммунной системой пациентов и быстрым высвобождением антибиотика из транспортной среды имплантата. Кроме описанного выше, на степень проникновения антибиотика в ткани влияет и вид цемента [15]. При повышении пористости цемента возрастает и степень отдачи антимикробного агента. Этого достигают путем добавления декстрана к цементу или создания большей концентрации антибиотика [20]. Было также продемонстрировано, что размер частицы цемента (или изготовленных из него капсул) влияет на диффузию антибиотика в ткани [15]. Чем меньше размер частиц транспортной системы, тем быстрее происходит проникновение антибиотика. Таким образом, еще одним ключевым моментом для транспорта антибиотика в ткани является соотношение площади поверхности имплантата и концентрации препарата [1]. И последним существенным фактором, влияющим на степень выхода антибиотика из цемента, является влажность окружающей среды/ткани.

Существует множество коммерческих и некоммерческих форм полиметилметакрилата для использования в медицине. Готовые формы, как правило, содержат материал в 7 мм шариках по

10–30 штук в упаковке. Другие формы хирург готовит непосредственно за операционным столом в необходимом количестве [14]. Выбор антибиотика для готовых коммерческих форм цемента зависит от стабильности препарата при температуре свыше 100 °С (при такой температуре происходит полимеризация цемента). И поскольку аминокликозиды устойчивы в таком температурном режиме, они стали препаратами выбора для готовых форм цемента. В исследованиях *in vitro* и в человеческих тканях показано, что высвобождение антибиотика происходит в две фазы. Сначала приблизительно 5% всего препарата высвобождается с поверхности цемента в окружающую среду в течение 24 часов. Затем начинается постепенное высвобождение препарата в течение недель или месяцев. Второй этап зависит от типа цемента, концентрации антибиотика, наличия различных добавок к цементу [24]. Процесс стерилизации материалов не влияет на способность антибиотиков выходить в окружающие ткани [25]. В лабораторных исследованиях были проанализированы свойства многих антибиотиков освобождаться от цемента. Для гентамицина, тобрамицина, амикацина, стрептомицина [18], цефазолина, цефотаксима, цефтазидима [26], ванкомицина [19] и ципрофлоксацина [27] были подтверждены данные о 2 фазах выделения препарата. Начальная высокая концентрация сменялась постепенным снижением в течение от недели до нескольких месяцев. То, как долго сохранялась концентрация выше МПК, зависело от конкретного антибиотика и условий эксперимента. В общем, лучшие концентрации зарегистрированы для аминокликозидов и фторхинолонов, но приходились они на первый день исследований [26]. Характеристика основных препаратов приведена в табл. 2.

Для создания эффективной локальной концентрации антибиотика костный цемент и другие носители не следует сочетать с промывной систе-

мой в ране [10]. Заживление ран при лечении остеомиелита происходит приблизительно в течение 10 дней, в то время как костный цемент с антибиотиком остается в тканях пациента до 4 недель и более. Необходимость повторной операции для удаления цемента оказывается главным недостатком нерассасывающихся материалов. Для уменьшения повторной травмы Walenkamp в 1997 году предложил использовать готовые формы цемента в виде небольших «шариков» или «пластинок» и удалять их через мини-доступы или проколы в коже пациента. Препараты на основе костного цемента используются как для лечения инфекций костной ткани, так и для профилактики. Результаты клинических исследований в этой области приведены в табл. 3.

Применение антибиотиков с полиметилметакрилатом для профилактики перипротезных инфекционных осложнений получило научное обоснование только в последние десятилетия. Подтвержденные исследованиями, эти рекомендации вошли в клиническую практику [25]. Наиболее часто к полиметилметакрилату добавляют гентамицин, цефуросим и тобрамицин [22, 28]. В США большой популярностью пользуется тобрамицин, в основном из-за того, что препарат легко приготовить в форме порошка. Первое место по распространенности применения занимает гентамицин, он же наиболее полно изучен при местном использовании [29]. В последние годы для профилактического местного применения предложен ванкомицин. Но ряд исследователей считают, что препарат должен оставаться резервным и использоваться только по строгим показаниям, прежде всего – для лечения инфекций, вызванных резистентными штаммами, а не для профилактики [4].

С введением в практику национальных регистров эндопротезирования появились новые данные. Так, по информации Норвежского национального регистра (Norwegian Arthroplasty Register),

Таблица 2. Показатели высвобождения антибиотиков из полиметилметакрилата *in vitro*

Антибиотики	Общая длительность активного действия антибиотика, дни	Максимальная концентрация, (мкг/мл)/пиковый день	Авторы исследования
Гентамицин	56	318.6/1	Hoff et al., 1981
Тобрамицин	220	>250/1	Mader et al., 1997
Клиндамицин	220	>250/1	Mader et al., 1997
Ванкомицин	12	>200/1	Mader et al., 1997
Цефазолин	28	250/1	Adams et al., 1992
Пенициллин	91	199.5/1	Hoff et al., 1981
Ципрофлоксацин	360	80.8/1	Tsourvakas et al., 2009
Амикацин	5	200/1	Kuechle et al., 1990



Таблица 4. Общие данные *in vitro* исследований рассасывающихся материалов, обогащенных антибиотиками

Авторы исследования	Материал	Антибиотик	Период действия антибиотика, сутки
Witso et al., 2000	Костный трансплантат	Ванкомицин	7
		Ципрофлоксацин	7
Jia et al., 2010	Сульфат кальция	Тейкопланин	29
Wachol-Drewek et al., 1996	Коллагеновая губка	Гентамицин	4
		Ванкомицин	2
Tsourvakas et al., 2009	Фибрин	Ципрофлоксацин	60
Garvin et al., 1994	Искусственные полимеры	Клиндамицин	38–50
		Тобрамицин	36–75
		Ванкомицин	38–51
Kanellakopoulou et al., 1999	Полилактат	Ципрофлоксацин	51–350
		Пефлоксацин	56–295
Dounis et al., 1996	Полилактат	Флероксацин	56
Shinto et al., 1992	Гидроксиапатит	Гентамицин	90

Таблица 5. Общие данные *in vivo* исследований рассасывающихся материалов, обогащенных антибиотиками

Авторы исследования	Материал	Антибиотик	Животная модель	Период действия антибиотика, сутки
Witso et al., 2000	Костный трансплантат	Ванкомицин	Крыса	7
		Ципрофлоксацин		3
Shinto et al., 1992	Гидроксиапатит	Гентамицин	Крыса	90
Stemberger et al., 1997	Коллагеновая губка	Гентамицин	Кролик	56
Tsourvakas et al., 1995	Фибрин	Ципрофлоксацин	Кролик	15
Kanellakopoulou et al., 2000	Молочная кислота	Пефлоксацин	Кролик	33
Garvin et al., 1994	Искусственные полимеры	Гентамицин	Собака	42
Koort et al., 2008	Искусственные полимеры	Ципрофлоксацин	Кролик	42

на поверхности материала антибиотики оказывали первичное кратковременное воздействие [30]. Тем не менее, хотя приведенные клинические исследования и содержат сведения об использовании для этих целей различных антибиотиков, имеется немного данных (фактическая локальная концентрация антибиотика, клиническая эффективность), подтверждающих, что данный метод действительно приводит к накоплению антибактериальных веществ в месте применения трансплантата.

В исследованиях, проведенных McLaren и Miniaci в 1986 году, *in vitro* и *in vivo* на кроликах изучено действие тобрамицина в период более трех недель. Концентрация тобрамицина в трансплантате, помещенном в организм кролика, превышала бактерицидную на протяжении трех недель. По данным других исследований [12], измельченный костный трансплантат может быть использован

в качестве носителя нетилмицина, ванкомицина, клиндамицина и рифампицина. Концентрация антибиотиков в материале, имплантированном в организм крысы, превышала обычную бактерицидную на протяжении семи дней.

Применение пропитанного антибиотиком аутогенного губчатого костного трансплантата внедрено в клиническую практику. Chan и др. в 1998 году сообщили о результатах лечения 36 пациентов с инфицированными переломами, полученными в результате дорожно-транспортных происшествий. После хирургической обработки раны проводился забор трансплантата подвздошной кости, который затем измельчался и смешивался с пиперациллином и/или ванкомицином, в зависимости от чувствительности выделенной микрофлоры. Трансплантат имплантировался в область перелома, в костный дефект, который имелся преимущественно в прок-

симальном, среднем или дистальном сегментах большеберцовой кости. Сращение переломов происходило через четыре-пять месяцев, за это время единственным осложнением была уртикарная сыпь на кожных покровах. Остеокондуктивные биоматериалы (сульфат кальция, фосфат кальция, гидроксипатит или трикальцийфосфат), пропитанные антибиотиками, также были использованы для местного лечения остеомиелита и замещения дефекта [23]. Общим свойством этих имплантатов является быстрое создание высокой локальной концентрации антибиотика [30]. Одним из достоинств материалов этого класса является то, что имплантация обеспечивает возможность доставки высокой концентрации антибиотиков местно и одновременно участвовать в процессе регенерации кости, так как по мере резорбции эти материалы способны постепенно замещаться костной тканью. Использование данных материалов позволяло избежать риска передачи инфекции с костным аллотрансплантатом.

Сульфат кальция использовался более часто при лечении остеомиелита [5]. Наиболее оптимальный режим дозировки антибиотика при этом не разработан, тем не менее наиболее распространенным соотношением, используемым клинически, было 3,64% ванкомицина или 4,25% тобрамицина от массы материала [5]. Эта концентрация антибиотиков соответствует 1 г ванкомицина или 1,2 г тобрамицина на 25 г сульфата кальция. Другие биоматериалы, относящиеся к этой категории, включают гидроксипатит кальция [27], фосфат кальция [31], биостекло [2] и обогащенную антибиотиками деминерализованную кость [21].

### Природные полимеры

Эта группа включает пропитанную антибиотиками коллагеновую губку [7], фибрин [32], тромбин и другие системы, использующие факторы свертывания крови. И хотя ряд исследователей активно используют эти продукты, их применение в качестве средств доставки антибиотиков не столь широко распространено в сравнении с содержащими антибиотики костным цементом и костными трансплантатами в лечении инфекций костей и мягких тканей.

Эти продукты, используемые в качестве средств доставки антибиотиков в очаг, обеспечивают физическую преграду вокруг антибиотика, предохраняя от вымывания биологическими жидкостями, или содержат белок, связанный с антибиотиком. Некоторые данные об особенностях выделения антибиотиков для всех этих материалов определены в исследованиях *in vitro* и *in vivo*.

Продолжительность высвобождения антибиотиков из материала в исследованиях *in vitro* колеблется от нескольких часов до нескольких дней. Выделение антибиотиков из материалов, использованных в условиях моделированного процесса на животных, протекает более длительно. Оно продолжается от нескольких дней до нескольких недель. Однако в работах, представляющих эти данные, мало использован весь широкий спектр методов исследования, что делает сравнение этих продуктов неполным. Клинические рекомендации для расчета количества материала и дозировки антибиотика, в нем содержащегося, также не разработаны [30].

Коллагеновая губка является наиболее ярким примером, иллюстрирующим материалы данной группы. Она представляет собой плотный сетчатый пористый материал, в основе которого коллаген, полученный из стерильной кожи или ахиллова сухожилия животных. Так как коллаген является главным компонентом соединительной ткани и основным структурным белком всех органов, у него есть несколько положительных биологических свойств, таких как биологическая совместимость и отсутствие токсичности. Причем способность коллагена выделять антибактериальные препараты может быть изменена путем преобразования пористости матрикса или дополнительной обработки химическими веществами [28]. Кроме того, это может также привлечь в очаг остеобласты и стимулировать их пролиферацию, тем самым вызывая минерализацию кости и формирование костной мозоли, что способствует регенерации костной ткани [19].

Коллагеновые пластинки, импрегнированные гентамицином, использовались для лечения хронического остеомиелита в Европе на протяжении десяти лет [4]. Продукт производился из стерилизованного бычьего сухожилия, в которое был введен гентамицин. Исследования *in vitro* показали, что выделение антибиотика из коллагеновой губки продолжается четыре дня [9]. Если коллагеновая губка содержала липосомные инкапсулированные гранулы антибиотиков, продолжительность выделения антибактериальных веществ была в три раза выше, чем из простой коллагеновой губки [17]. Полимиксин В и амикацин, по результатам других экспериментальных исследований, имели большую продолжительность выделения в случаях инфекции, вызванной синегнойной палочкой, если антибиотик был связан с коллагеном 1 типа [7]. МПК антибиотика была превышена в 600 раз при использовании импрегнированной гентамицином коллагеновой губки, по сравнению с использованием гранул полиметилметакрилата, когда МПК его была

превышена в 300 раз. Также было выявлено, что по количеству выделившегося из материала гентамицина мягкая содержащая антибиотик коллагеновая губка превосходила твердые гранулы полиметилметакрилата. Ряд авторов пришли к заключению, что это эффективное средство доставки антибиотика в очаг, позволяющее обеспечить выделение антибактериального вещества на протяжении 28 дней, что было изучено на модели кролика [32], а также получен положительный эффект и в клинической практике [18]. Тем не менее, требуются дальнейшие исследования для того, чтобы данный продукт мог быть рекомендован в качестве средства доставки антибиотиков в очаг. В США пропитанная антибиотиком коллагеновая губка не доступна для свободного использования.

Фибриновые пломбы являются перспективными гемостатическими материалами, получаемыми из плазменных белков, участвующих в гемостазе. Они используются в операциях все чаще и чаще [25]. Перед этими материалами открывается большая перспектива их использования для доставки антибиотиков в очаг, проведения химиотерапии и даже для транспортировки факторов роста в область хирургической манипуляции [3]. Они биологически совместимы и разрушаются под действием фибринолитической системы в течение нескольких дней или недель в зависимости от локализации. В основном фибриновые пломбы используются в сердечно-сосудистой, торакальной, пластической хирургии и хирургической стоматологии. Значительно позже, при проведении ортопедических вмешательств, таких как тотальное эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов, также стали с успехом применять фибриновые пломбы [25].

Очевидно, что совместимость этих материалов с тканями делает фибриновую пломбу перспективным продуктом с целью использования в качестве носителей антибиотиков для их доставки в очаг вмешательства. В исследованиях было доказано, что антибиотики с низкой растворимостью в воде, такие как тетрациклин, особенно подходят для этой системы [33], поскольку присоединенное лекарственное средство постепенно отщепляется от сгустка фибрина и медленно диффундирует в прилегающие ткани. Водорастворимые антибиотики, такие как гентамицин и цiproфлоксацин, как показали исследования *in vitro*, продолжительное время выделялись из фибрина: в течение 5–7 дней в случае гентамицина [3] и более 60 дней – цiproфлоксацина [30], хотя больше чем 66% антибактериального вещества было выделено в первые два дня. По данным исследований в условиях модели-

рованного процесса на животных, максимальная концентрация цiproфлоксацина в костных и мягких тканях после имплантации материала в костномозговой канал большеберцовой кости кролика, определялась на второй день после имплантации, а перестал выявляться цiproфлоксацин в пробах спустя десять дней [25].

Zilch и Lambiris в 1986 году определяли концентрации цiproфлоксацина в крови и дренаже из раны у 46 пациентов с остеомиелитом, которым в костный дефект была введена смесь фибринового сгустка и цефотаксима. Авторы установили, что содержание препарата в плазме было низким в течение первых 12 часов после размещения фибринового сгустка, но в отделяемом из дренажа определялись высокие концентрации антибиотика в сроки, превышающие 3 суток.

Применение смеси антибиотика и фибринового сгустка в качестве биологически совместимой тканевой пломбы с местным антибактериальным действием выглядит перспективным методом, который может снизить частоту послеоперационных инфекционных осложнений. В дальнейшем необходимо продолжить исследования *in vitro*, чтобы выяснить, как добавление антибиотиков влияет на скорость свертывания фибрина и прочность образовавшегося сгустка. Кроме того, дополнительные исследования *in vivo* необходимы, чтобы определить, как образующиеся низкие системные концентрации антибиотиков при использовании данных материалов могут влиять на формирование антибиотикорезистентности.

### Синтетические полимеры

Несмотря на то что импрегнированная антибиотиком коллагеновая губка является перспективным материалом, используемым для профилактики и лечения локальных инфекционных осложнений, дальнейшие направления исследований связаны с разработкой носителя с более длительным действием и лучшим проникновением в окружающие ткани. Рассасывающиеся синтетические полимеры используются в хирургии с 1950-х годов, примером может служить рассасывающийся шовный материал. Успехи в применении данных продуктов привели к тому, что синтетические полимеры стали рассматривать в качестве более прочных и надежных имплантатов, которые можно также использовать в качестве носителя антибиотика [3].

Наиболее активно ведется изучение соединений гликолида и лактида, их возможностей при использовании в качестве носителей антибиотиков, особенно ампициллина, гентамицина, полимиксина В и хинолонов [19]. Полилактид/полигликолид

были предложены в качестве носителя антибиотика, потому что в тканях происходит их постепенная деградация, и они распадаются при физиологических значениях pH. Таким образом, удаление имплантатов не является необходимым, что важно для пациентов, у которых развилась инфекция костей или мягких тканей [2]. Вторым преимуществом является то, что скорость выделения антибиотика может быть изменена путем добавления сополимеров в состав продукта, что ведет к изменению кристаллической структуры вещества, его молекулярной массы, так же как и геометрии имплантата. Наконец, результаты предварительных исследований показали, что эти материалы хорошо совместимы со многими антибиотиками. В условиях *in vivo* выделение в терапевтических концентрациях антибиотиков происходит в определенный период времени, что может нивелировать остаточное освобождение антибактериальных веществ в субоптимальных концентрациях [23].

В качестве материала «доставки» антибиотика также использовались следующие полимеры: полиактиды, сополимеры лактида и гликолида, полиангидрид и поликарполктон. Для получения сополимеров полиактидов и полигликолиевой кислоты компоненты брали в соотношениях 90:10 и 50:50. По результатам исследований *in vitro* выявлено, что при соотношении компонентов 90:10 сополимер более стабилен, медленнее распадается и обеспечивает более высокие концентрации тобрамицина, клиндамицина и ванкомицина, чем сополимеры, полученные при других соотношениях компонентов [15]. Кроме того исследования показали, что имплантаты, состоящие из сополимеров в соотношении 50:50 и содержащие гентамицин, были значительно эффективнее по сравнению с использованием стандартной парентеральной терапии в условиях экспериментального остеомиелита, смоделированного у собак [1].

Биологическая совместимость полилактида/полигликолида была доказана. Реакция тканей на имплантированные материалы была минимальной, воспалительная реакция была выражена незначительно и постепенно уменьшалась, поскольку полимер рассасывался [23]. Хотя полимеры лактида/гликолида были предложены в качестве носителей для антибиотиков тридцать лет назад [2], это было за десять лет до того, как связанная молочная кислота была использована в качестве системы для доставки лекарственных средств при лечении инфекций костей и мягких тканей. Wei и др. в 1991 году имплантировали штифт, выполненный из олигомеров молочной кислоты и дидеоксиканамидина В, кроликам в условиях моделированного

процесса. Результаты исследования показали, что МПК антибиотика для наиболее распространенных возбудителей остеомиелита была превышена на протяжении шести недель в кортикальном слое кости, в губчатом веществе и в костном мозге. Кроме того, большая часть материала имплантата распалась, а костный мозг вернулся к своему нормальному функционированию через девять недель после имплантации.

Sampath и др. в 1992 году продемонстрировали альтернативный метод доставки гентамицина в локальный очаг, используя синтетические полимеры. Ими были предложены микрокапсулы, оболочка которых состояла из полимолочной кислоты, а внутри содержался гентамицин в необходимой лекарственной форме. В условиях *in vitro* было выявлено, что больше 80% антибиотика выделилось за первые три недели. Эффективность микрокапсул при лечении остеомиелита была также продемонстрирована в исследовании Garvin и др. в 1994 году.

В исследованиях *in vivo* было выявлено, что наиболее высокие концентрации антибиотика определяются при использовании хинолонов в сочетании с полимерами полилактида: максимальные концентрации определялись в течение 15 дней [20]. Основываясь на особенностях отделения хинолонов от носителя, в качестве которого применялась полимолочная кислота для терапии экспериментального остеомиелита, вызванного MRSA у кроликов, с успехом использовался пefлоксацин [24].

Из основных недостатков синтетических полимеров были трудности, связанные с конструированием имплантатов, что влияет на обеспечение структурной целостности материала. По этой причине использование этой категории биоматериалов в качестве бесцементной альтернативы было предложено, прежде всего, для лечения остеомиелита. И хотя требования соблюдения определенных состава и структуры для имплантатов выполнялись, процесс деградации полимера часто приводил к значительной потере структурной целостности материала в процессе лечения [9].

Синтетические полимеры исследовались в качестве средств доставки антибиотиков в очаг, с целью последующей оценки эффективности применения данных материалов. Проводились различные манипуляции со свойствами материала и комбинациями одного или более полимеров для создания продукта, обладающего клинически желательным эффектом воздействия [26]. Однако ни одно исследование не доказало преимуществ того или иного материала. Таким образом, в настоящее время нет доступных материалов для повседневного клини-

ческого применения в качестве носителя антибиотика. Одной из возможных причин является отсутствие экономической выгоды поставки на рынок продуктов, заранее смешанных с антибиотиком в промышленных условиях. В настоящее время нет доступных синтетических полимеров, которые могут быть вручную смешаны с антибиотиками в условиях операционной.

### Комбинированные материалы

В данную группу входят материалы с различной степенью биодegradации и разными физико-химическими характеристиками. Материалы на основе волокон успешно применяются в лечении рецидивирующего периодонтита. В качестве действующего вещества используется тетрациклина гидрохлорид [33]. Хитозан показал себя отличным биоматериалом с иммунологическими свойствами и способностью рассасываться в тканях. В настоящее время в комбинации с гентамицином материал используется для лечения инфекций костей и мягких тканей [8]. Предложено также использовать и другие материалы для транспорта антибиотика в ткани: гель на основе гиалуроновой кислоты [24], фибриновый гель со стволовыми клетками [14], моноолеиновый гидрогель [19] и др.

Находят применение и некоторые нетрадиционные материалы, такие как биоматериалы на основе морских животных, губок, кораллов, улиток. Они рассматриваются как будущий источник для развития систем транспорта антибиотиков, поскольку идеально подходят по ряду параметров, например пористость и способность выступать в качестве аналога костной ткани. Сочетание традиционных материалов и биоматериалов – стволовых клеток может улучшить результаты лечения пациентов. В настоящее время изучается влияние таких комбинаций на стимуляцию остеогенеза [2]. Необходимость в новых материалах будет возникать и в будущем. Уже сейчас накоплены данные, позволяющие выявить новые серьезные нежелательные эффекты местной антибиотикотерапии, такие как действие высоких концентраций антибиотиков на остеообласты и замедление костной регенерации [5]. Без новых материалов сейчас невозможна реализация новых идей, в частности применение материалов, импрегнированных антибиотиками, для лечения открытых переломов, ложных суставов, остеомиелитических полостей [4].

### Современные рекомендации

Для профилактики инфекционных осложнений в рутинной ортопедической практике используются как готовые материалы, содержащие антибиотик,

так и рецепты приготовления антибиотикосодержащих материалов непосредственно за операционным столом. При этом нужно понимать, что процесс смешивания происходит всегда. Только в первом случае смешивается цементсодержащий антибиотик с жидким мономером («отвердителем»), а во втором смешивают три компонента: цемент, антибиотик и мономер.

Используя готовую смесь костного цемента, хирурги могут быть уверены в том, что антибиотик будет оптимальным образом высвобождаться из смеси. Технология изготовления, смешивания и тестирования составлена таким образом, что контролируется даже процесс распространения антибиотика по смеси, чтобы смесь была постоянно однородной, т. е. в этом случае вся ответственность лежит на компании-производителе. Контролируемое добавление антибиотика не влияет на механические свойства костного цемента. Технологические свойства и прочность костного цемента с антибиотиком не отличаются от исходного цемента (испытания проходят обычно в режиме давления 20 МПа, 3 цикла воздействия в 1 секунду).

При изготовлении смеси самостоятельно вся ответственность за грамотность профилактики лежит на оперирующем хирурге. Процесс приготовления может незначительно увеличить время операции, потребовать смены перчаток, операционного белья. Рецепты приготовления смеси антибиотика и цемента выглядят нижеследующим образом.

В стандартное количество цемента (20, 25, 40, 50 г) в зависимости от целей и производителя добавляют антибиотик в порошке из стандартных флаконов для инфузий перед добавлением жидкого мономера. Для гентамицина: 250 мг на 20 г цемента, 500 мг на 40 г, 750 мг на 60 г. По данным литературы, добавление гентамицина в концентрации до 1,25% не влияет на механическую прочность. Для цефуроксима: 1,5 г на 40 г цемента; для эритромицина: 0,5 г на 40 г цемента; для полимиксина Е (колистина): 3 000 000 МЕ на 40 г цемента; для ванкомицина: 1 г на 25 г цемента; для тобрамицина: 1,2 г на 25 г цемента.

Все новые и обновленные инструкции к антибактериальным препаратам в разделе «Способ применения» теперь содержат информацию о том, как использовать конкретный антибиотик для приготовления раствора цемента, т. е. при отсутствии под рукой готовой смеси хирург, руководствуясь инструкцией, может сделать собственную систему для профилактики инфекции костной ткани. Недостатком таких нововведений является то, что информация приводится только в отношении

метилметакрилата, все другие формы доставки препарата опускаются, так как не имеют достаточно данных. Конкретные рекомендации по каждому виду металлоконструкции и локализации ортопедических материалов существуют только в инструкциях по их установке. Эта информация приводится вместе с количеством цемента, жидкого мономера и др. Проанализировать реальное положение дел по каждому торговому наименованию металлоконструкции с прилагающимся обеспечением чрезвычайно трудно.

### Заключение

Грамотное использование антимикробных препаратов в травматологии, ортопедии и хирургии снижает частоту инфекционных осложнений, уменьшает длительность госпитализации и смертность. Системная антибактериальная терапия и профилактика сыграли в этом существенную роль. Сейчас есть возможность улучшить результаты лечения огромной популяции пациентов за счет рационального внедрения местной антибактериальной терапии и профилактики. Применение полиметилметакрилата, импрегнированного анти-

биотиком, позволяет достичь такой цели. Но существенные недостатки (необходимость удаления нерассасывающихся материалов) не позволяют принять этот метод как идеальный и рекомендовать для рутинного применения. Если из рассасывающихся систем доставки антибиотика он выходит и поступает в ткани на 100%, то нерассасывающиеся системы на основе полиметилметакрилата высвобождают лишь около 25% антибиотика. Рассасывающиеся материалы могут имитировать костную ткань, что позволяет их применять как в ортопедии, так и в лечении остеомиелита.

Возможность создавать эффективные локальные концентрации антибиотиков в тканях без системного действия интересует не только ортопедов-травматологов. В этом заинтересованы специалисты по нейрохирургии, стоматологии, детской хирургии. Исследователи с оптимизмом смотрят в будущее. Сформулированы требования к идеальной системе локального применения антибиотиков. И теперь необходимо продолжать исследования и интегрировать перспективные разработки в клиническую практику.

### Литература

- Lazzarini L., Mader T.T., Calhoun J.H. Osteomyelitis in long bones. *J Bone Joint Surgery* 2004; 86 (Part 1):2305-18.
- Nandi S.K., Munkeherjee P., Ray S., Kundu B., De D.K., Basu D. Local antibiotic delivery systems for the treatment of osteomyelitis. – A review. *Materials Science and Engineering* 2009; 29:2478-85.
- El-Husseini M., Patel S., MacFarlane R.J., Haddad F.S. Biodegradable antibiotic delivery systems. *J Bone Joint Surgery* 2011; 93 (Part 2):151-7.
- Hanssen A.D., Osmon D.R., Patel R. Local antibiotic delivery systems: what are and where are we going? *Clin Orthopaed Rel Res* 2005; 437:111-4.
- Gitelis S., Brebach G.T. The treatment of chronic osteomyelitis with a biodegradable antibiotic-impregnated implant. *J Orthopaed Surg (Hong-Kong)* 2002; 10:53-60.
- Haddad F.S., Muirhead-Allwood S.K., Manktelow A.R., Bacarese-Hamilton I. Two stage uncemented revision hip arthroplasty for infection. *J Bone Joint Surg* 2000; 82 (Part 2):689-94.
- Ruszcak Z., Friess W. Collagen as a carrier for on-site delivery of antibacterial drugs. *Advanced Drug Delivery Rev* 2003; 55:1679-98.
- Ozaki T., Yoshitaka T., Kunisada T., Dan'ura T., Naito N., Inoue H. Vancomycin-impregnated polymethylmethacrylate beads for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection: report of two cases. *J Orthopaed Science* 1998; 3:163-8.
- Hanssen A.D. Local antibiotic delivery vehicles in the treatment of musculoskeletal infection. *Clin Orthopaed Relat Res* 2005; 437:91-6.
- Noel S.P., Courtney H., Bumgardner J.D., Haggard W.O. Chitosan films: a potential local drug delivery system for antibiotics. *Clin Orthopaed Rel Res* 2008; 466:1377-82.
- Mohanty S.P., Kumar M.N., Murthy N.S. Use of antibiotic-loaded polymethylmethacrylate beads in the management of musculoskeletal sepsis—a retrospective study. *J Orthopaed Surg* 2003; 11:73-9.
- Hou T., Xu J., Li Q., Feng J., Zen L. *In vitro* evaluation of a fibrin gel antibiotic delivery system containing mesenchymal stem cells and vancomycin alginate beads for treating bone infections and facilitating bone formation. *Tissue Engineer* 2008; 14 (Part 1):1173-82.
- Mendel V., Simanowski H.J., Scholz H.C., Heymman H. Therapy with gentamicin-PMMA beads, gentamicin-collagen sponge, and cefazolin for experimental osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in rats. *Arch Orthopaed Trauma Surg* 2005; 125:363-8.
- Koort J.K., Makinen T.J., Suokas E., et al. Sustained release of ciprofloxacin from an osteoconductive poly(DL)-lactide implant. *Acta Orthopaed* 2008; 79:295-301.
- Gursel I., Korkusuz F., Turesin F., Alaeddinoglu N.G., Hasirci V. *In vivo* application of biodegradable controlled antibiotic release system for the treatment of implant-related osteomyelitis. *Biomaterials* 2001; 22:73-80.
- Cevher E., Orhan Z., Mulazimoglu L., et al. Characterization of biodegradable chitosan microspheres containing vancomycin and treatment of experimental osteomyelitis

- caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with prepared microspheres. Intern J Pharmac 2006; 317:127-35.
17. Li X.D., Hu Y.Y. The treatment of osteomyelitis with gentamicin-reconstituted bone xenograft-composite. J Bone Joint Surg 2001; 83 (Part 2):1063-8.
  18. Fux C.A., Costerton J.W., Stewart P.S., Stoodley P. Survival strategies of infections biofilm. Trends Microbiology 2005; 13:34-40.
  19. Ouedraogo M., Semde R., Some I.T., et al. Monoolein-water liquid crystalline gels of gentamicin as bioresorbable implants for the local treatment of chronic osteomyelitis: *in vitro* characterization. Drug Develop Industr Pharmacy 2008; 34:753-60.
  20. Soundrapandian C., Sa B., Datta S. Organic-inorganic composites for bone drug delivery. AAPS PharmSciTech 2009; 10:1158-71.
  21. Rhyu K.H., Jung M.H., Yoo J.J., Seong S.C., Kim H.J. *In vitro* release of vancomycin from vancomycin-loaded blood coated demineralized bone. Intern Orthopaed 2003; 27:53-5.
  22. Engesaeter L.B., Lie S.A., Espehaug B., Furnes O., Vollset S.E., Havelin L.I. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. Acta Orthopaed Scandinavica 2003; 74:644-51.
  23. Makinen J.T., Veiranto M., Lankinen P., et al. *In vitro* and *in vivo* release of ciprofloxacin from osteoconductive bone defect filler. J Antimicrob Chemother 2005; 56:1063-8.
  24. Matsuno H., Yudoh K., Hashimoto M., et al. A new antibacterial carrier of hyaluronic acid. J Orthopaed Sci 2006; 11:497-504.
  25. Jiranek W.A., Hanssen A.D., Greenwald A.S. Antibiotic-loaded bone cement for infection prophylaxis in total joint replacement. J Bone Joint Surg 2006; 88 (Part 1):2487-500.
  26. Alonge T.O., Fashing A.N. Ceftriaxone-PMMA beads – a slow release preparation? Intern J Clin Practice 2000; 54:353-5.
  27. Shirtliff M.E., Calhoun J.H., Mader J.T. Experimental osteomyelitis treatment with antibiotic-impregnated Hydroxyapatite. Clin Orthopaed Rel Res 2002; 401:239-47.
  28. Chiu F.Y., Chen C.M., Lin C.F., Lo W.H. Cefuroxime-impregnated cement in primary total knee arthroplasty: a prospective randomized study of three hundred and forty knees. J Bone Joint Surg 2002; 84 (Part 1):759-62.
  29. Hanssen A.D. Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard-in opposition. J Arthroplasty 2004; 19:759-62.
  30. McLaren A.C. Alternative materials to acrylic bone cement for delivery of depot antibiotics in orthopaedic infections. Clin Orthopaed Rel Res 2004; 427:101-6.
  31. Lazarettos J., Efstathopoulos N., Papagelopoulos P.J., et al. A bioresorbable calcium phosphate delivery system with teicoplanin for treating MRSA osteomyelitis. Clin Orthopaed Rel Res 2004; 423:253-8.
  32. Tredwell S., Jackson J., Hamilton D., Lee V., Burt H. Use of fibrin sealants for the localized controlled release of cefazolin. Canad J Surg 2006; 49:347-52.
  33. Woolverton C.J., Fulton J.A., Salstrom S.J., et al. Tetracycline delivery from fibrin controls peritoneal infection without measurable systemic antibiotic. J Antimicrob Chemother 2001; 48:861-7.