



ПРЕФОРМИРОВАННЫЕ СПЕЙСЕРЫ

**Научно-технический обзор
оптимального выбора при 2-этапной
ревизии**

Леонов И.И.

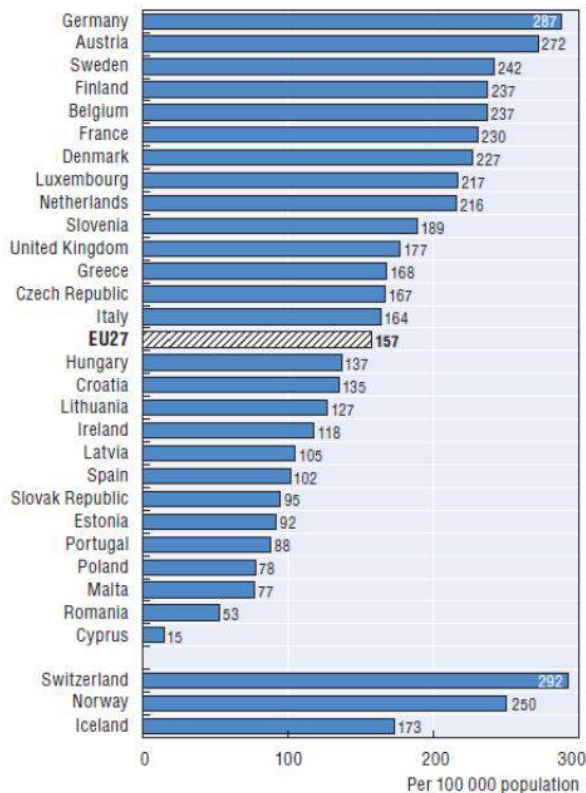
Редкин И.В.

МКНТ Импорт, Москва

Количество артропластик в ЕВРОПЕ ~1,5 млн/год



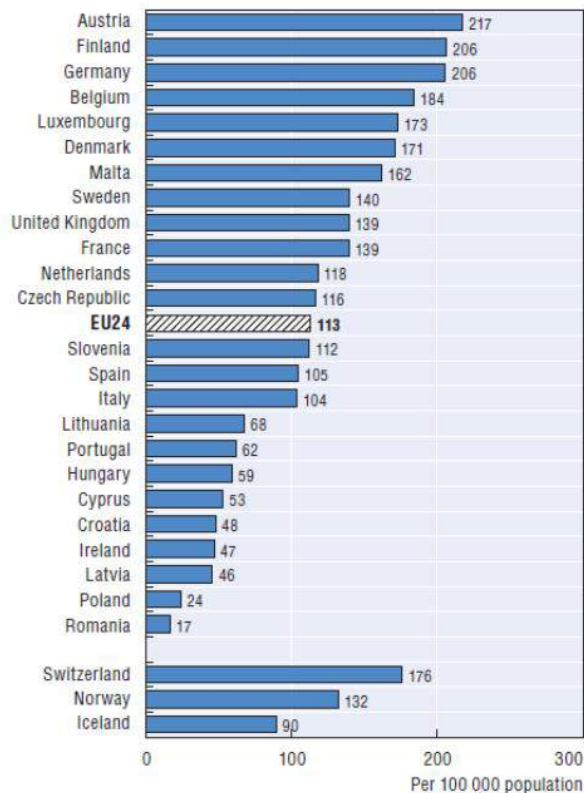
3.10.1. Hip replacement surgery, per 100 000 population, 2012 (or nearest year)



Source: OECD Health Statistics 2014, <http://dx.doi.org/10.1787/health-data-en>; Eurostat Statistics Database.

850 000 ЭТС

3.10.2. Knee replacement surgery, per 100 000 population, 2012 (or nearest year)



Source: OECD Health Statistics 2014, <http://dx.doi.org/10.1787/health-data-en>; Eurostat Statistics Database.

600 000 ЭКС

Количество инфекционных случаев



Инфекционный показатель 2 – 4 % (первичный эндопротез – выше при ревизии)

Инфекция – одна из основных причин ревизий

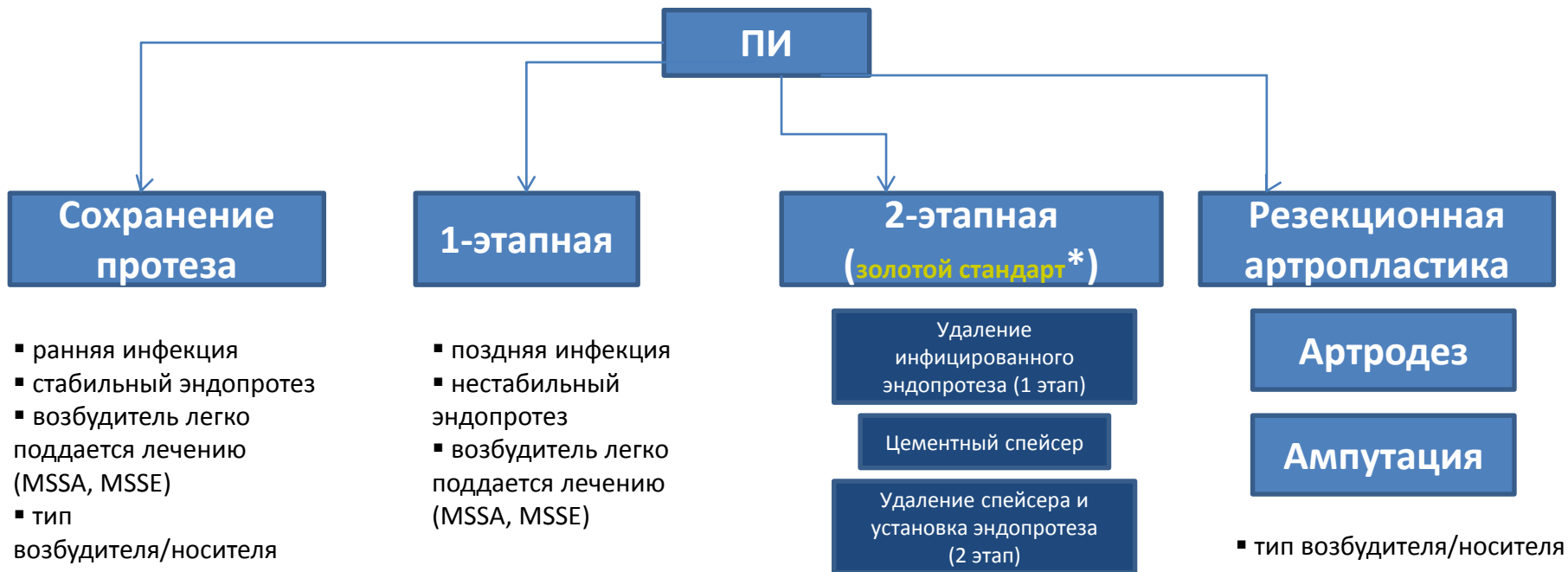
	Ревизия ТБС	Ревизия КС	Источник
Австралия	11,7%	18%	<i>Australian TJR Registry 2011</i>
США	15%	25%	<i>AAOS, 2010</i>
КВ	20,3%	25,6%	<i>NJR Annual Report 2011</i>
Норвегия	18%	Nr.	<i>NAR Annual Report 2010</i>

**И ВСЕГДА ОСТАЕТСЯ ВОПРОС:
Нестабильность – всегда ли это ТОЛЬКО НЕСТАБИЛЬНОСТЬ?**

Варианты лечения инфекции

Алгоритм лечения зависит от факторов вариации

Возраст, состояние пациента и образ жизни, тип инфекции и возбудителя, выбор хирурга



*Эффективность 2-этапной ревизии **81-90%**

Лечение ортопедической инфекции

НЕОБХОДИМОЕ ВООРУЖЕНИЕ

КЛЮЧИ К УСПЕХУ:

Дебридмент

Хирург-ортопед

Системная антибактериальная терапия - назначение

Специалист по инфекционным болезням/микробиолог

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ПОМОЩЬ

Местная антибактериальная терапия → высокая местная концентрация антибиотика / незначительное систематическое действие

Цементный спейсер и пр.



2 этапная VS 1 этапная

8 ПРИЧИН

- 1-этапная не предусматривает последующий осмотр и дебридмент
- 1-этапная нуждается в экстремно широком операционном поле
- Правильное цементирование при 1-этапной может быть сложным
- Интрамедуллярное цементирование при 1-этапной ревизии может стать причиной неудачи
- В цементном спейсере концентрация антибиотика намного выше, чем в цементе, на который фиксируется эндопротез
- При 1-этапной недостаточная защита
- Предоперационной посев отрицателен в > 30% случаев
- Ограниченный опыт нескольких центров и сомнительная долгосрочная выживаемость



Periprosthetic joint infection management: two-stage vs one-stage

C.L. Romanò
Centro di Chirurgia Ricostruttiva e delle Infezioni Osteo-articolari
Istituto Galeazzi, Milano, Italia
carlo.romano@grupposandonato.it

C.L. Romanò

www.osteomyelitis.eu

carlo.romano@grupposandonato.it

2 этапная ревизия



ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ

1 ЭТАП: хирургический дебридмент – спейсер

Между операциями: антибактериальная терапия, контроль

2 ЭТАП: удаление спейсера – установка эндопротеза

> 90%
удовлетворительный
показатель

Современные вопросы 2 этапной ревизии



ЭРАДИКАЦИЯ ИНФЕКЦИИ

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ НЕ «ЗАТРОНУТОЕ» ИНФЕКЦИЕЙ

2-й ЭТАП КАК «ПРОСТАЯ» РЕВИЗИЯ

НАИЛУЧШИЕ ОТЗЫВЫ ДЛЯ И ОТ НАШИХ ПАЦИЕНТОВ

Варианты протокола при 2-этапной ревизии



- Вид спейсера (статический/артикулирующий)
- Механическая прочность и потеря костной массы
- Тип антибиотика и релиз
- Интервал между этапами
- Длительность лечения антибиотиками

Артикулирующей спейсер ТБС



ТБС

Самодельный
с/без форм



ИЗГОТОВЛЕННЫЙ
ПРОМЫШЛЕННО



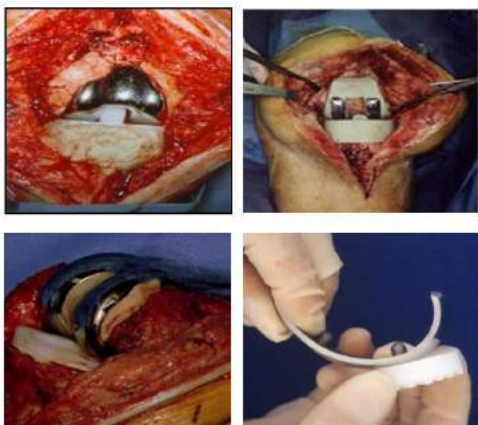
МЕХАНИЧЕСКАЯ ПРОЧНОСТЬ	ПЛОХАЯ/НЕИЗВЕСТНО
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ	НЕИЗВЕСТНО/НЕПОСТОЯННО

МЕХАНИЧЕСКАЯ ПРОЧНОСТЬ	ХОРОШАЯ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ	ИЗВЕСТНО/ПОСТОЯННО

Артикулирующей спейсер КС



Повторное использование
компонентов эндопротеза



МЕХАН ПРОЧНОСТЬ	УДОВЛ/ХОРОШАЯ
ФАРМ ПОКАЗАТЕЛИ	НЕИЗВЕСТНО/ НЕПОСТОЯННО

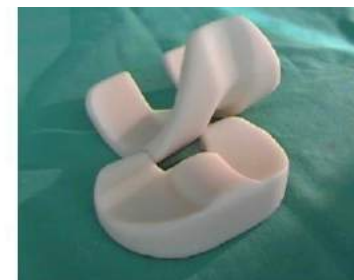
КС

Самодельный
с/без форм



МЕХАН ПРОЧНОСТЬ	ПЛОХАЯ/ НЕИЗВЕСТНО
ФАРМ ПОКАЗАТЕЛИ	НЕИЗВЕСТНО/ НЕПОСТОЯННО

ИЗГОТОВЛЕННЫЙ
ПРОМЫШЛЕННО



МЕХАН ПРОЧНОСТЬ	ХОРОШАЯ
ФАРМ ПОКАЗАТЕЛИ	ИЗВЕСТНО/ ПОСТОЯННО

Тип антибиотика



ВСЕ ЛИ ПРЕПАРАТЫ СОВМЕСТИМЫ С ПММА?

Общие требования

Термостабильность

Водорастворимость (тканевая диффузия)

Бактерицидный эффект на уровне, достигающий ткани

Постепенное высвобождение

Минимальная местная воспалительная или аллергическая реакция

Нет значительных нарушений механической прочности

Производственные требования

Доступен в большом количестве

Доступен в виде порошка

Хранение (стерильный, срок годности)

Можно добавляться в цемент		Неблагоприятное влияние на процесс затвердевания цемента
Амикацин	Клиндамицин	Гентамицин, римфапицин в жидкой форме
Гентамицин	Колистин	
Стрептомицин	Меропенем	
Тобрамицин	Рифампицин	
Тейкопланин	Тигацил	
Ванкомицин	Линезолид	
Даптомицин	Эритромицин	
Цефтриаксон	Флюконазол	



- Эффект от антибиотиков может пострадать при затвердевании ПММА
- Прочность ПММА может пострадать в зависимости от типа и объема антибиотика

Технология



Главные выводы

Антибиотик, используемый в промышленности, отличается от тех, что в больнице

- **Высушенные сублимацией, кристаллические, смешанные в инертном наполнителе**

Антибиотик, используемый в промышленности может подвергаться процессу обработки (изменение гранулометрии)

- **Гранулометрия антибиотика играет важную роль для процесса релиза**

Промышленное смешивание требует времени для достижения однородности и избегания формирования кластера

- **В операционной замешивание ограничено несколькими минутами, промышленное замешивание может длиться сколько потребуется**

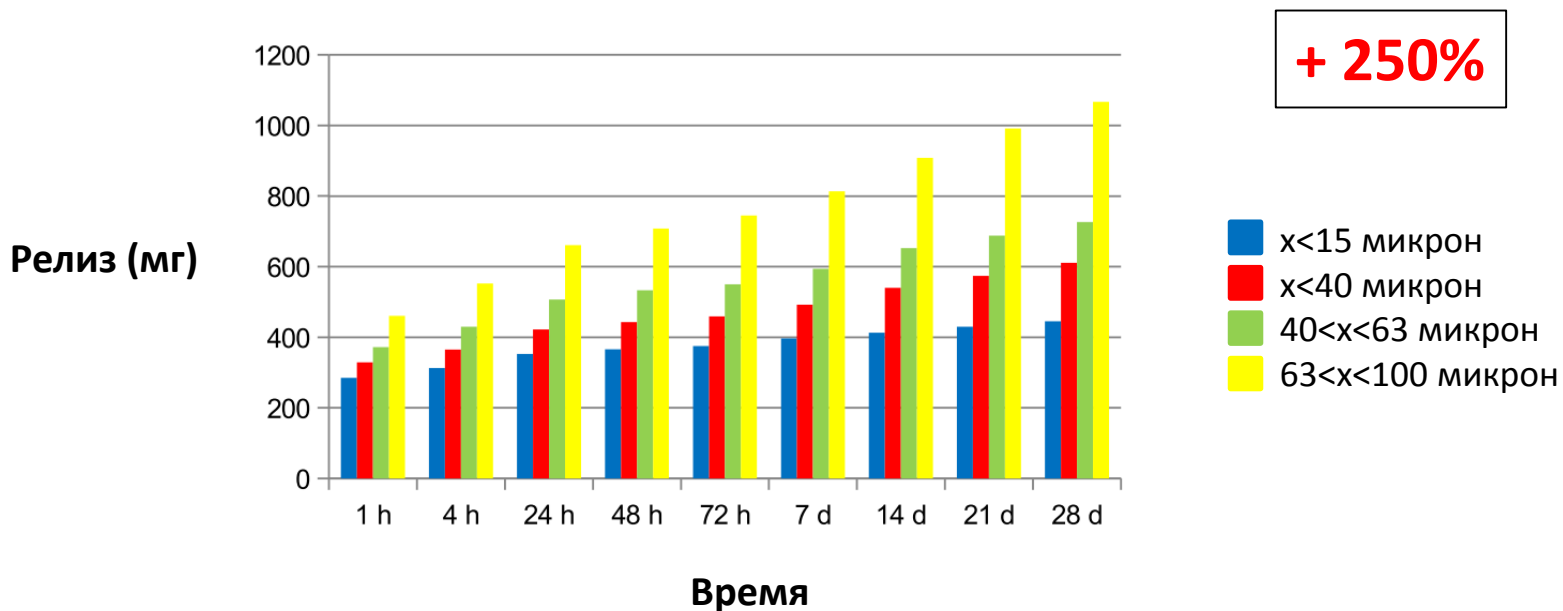
Технологии и Ноу-Хау доступны при промышленном производстве

Технология: Гранулометрия антибиотика



Процесс производства является ключом к эффективности

Влияние гранулометрии на релиз гентамицина

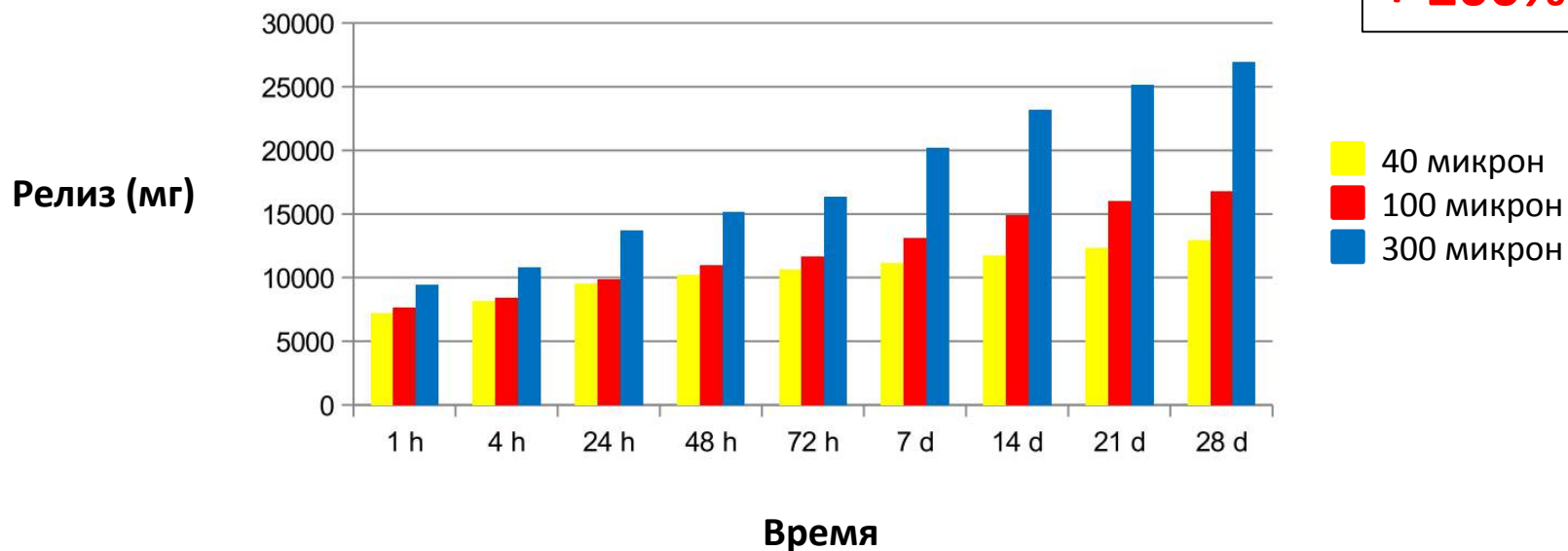


Технология: Гранулометрия ПММА



Процесс производства является ключом к эффективности

Влияние гранулометрии на релиз из ПММА



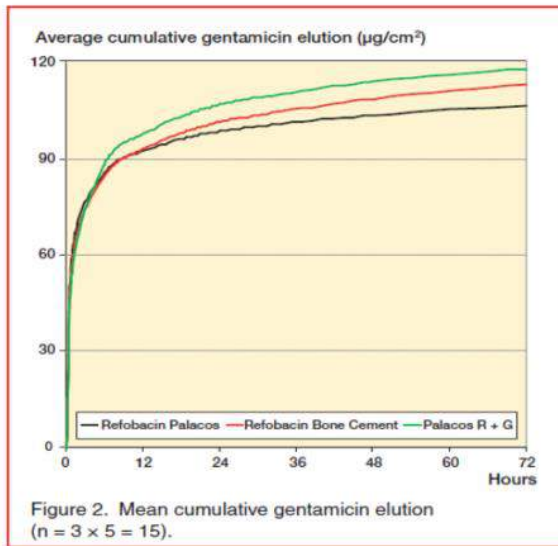
Релиз антибиотика



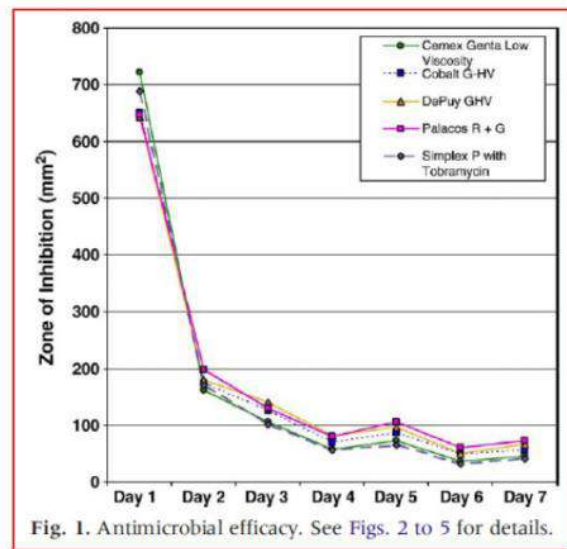
Релиз из ортопедического костного цемента:

высокий начальный и существенное снижение

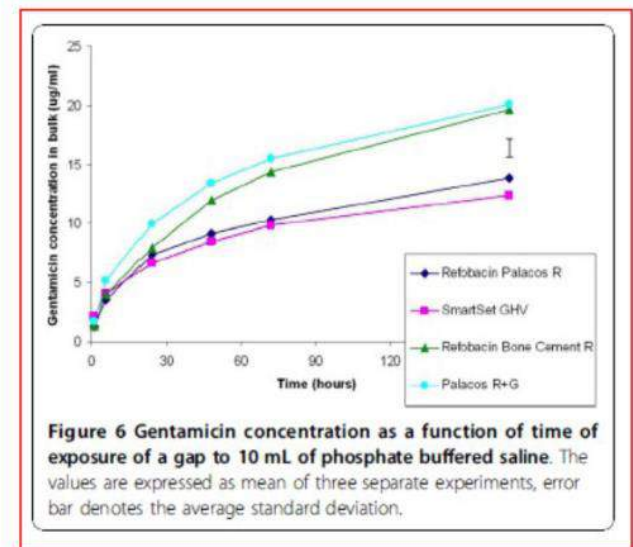
через 48 часов



[Dall 2007 (ACTA)]



[Squire 2008 (JART)]

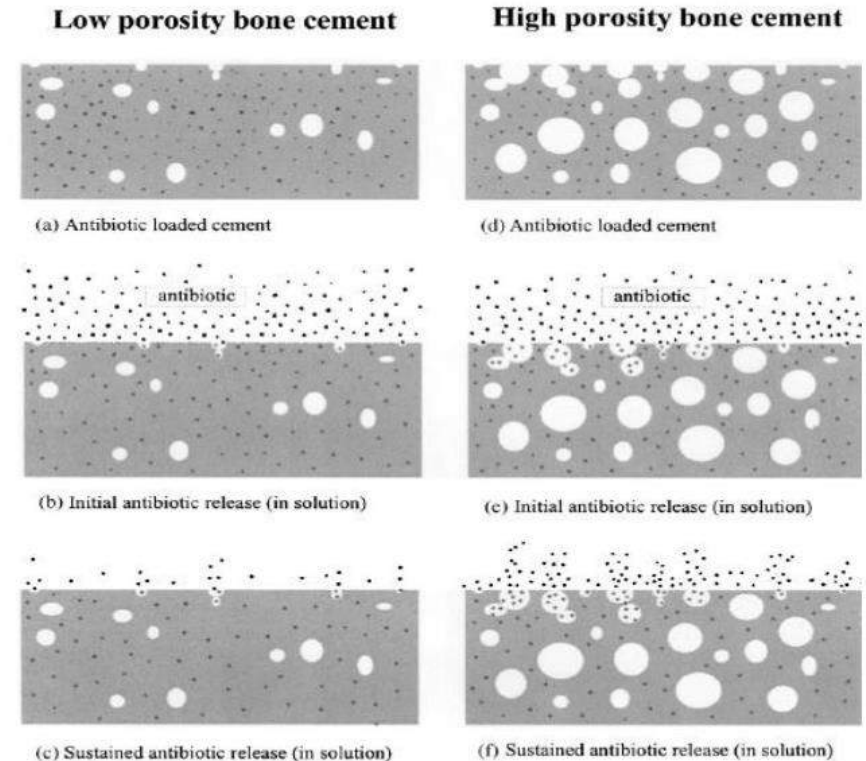
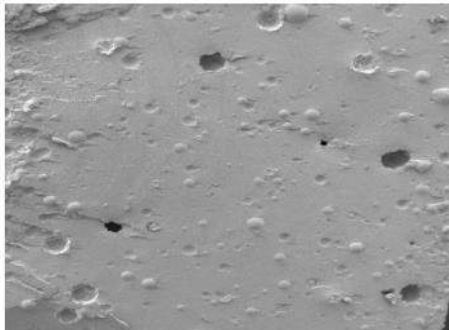


[Neut 2010 (BMC)]

Релиз из костного цемента = диффузия

ПОВЕРХНОСТНЫЙ ФЕНОМЕН/ ДИФФУЗИЯ

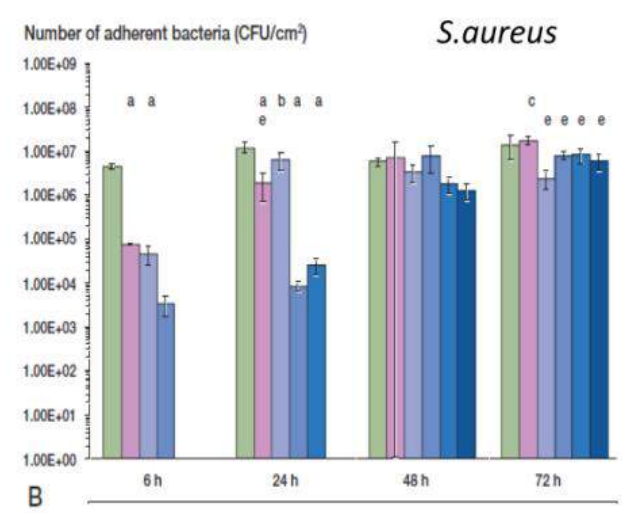
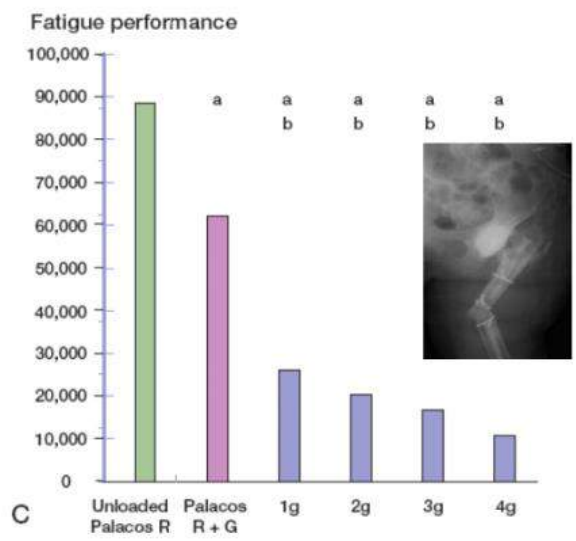
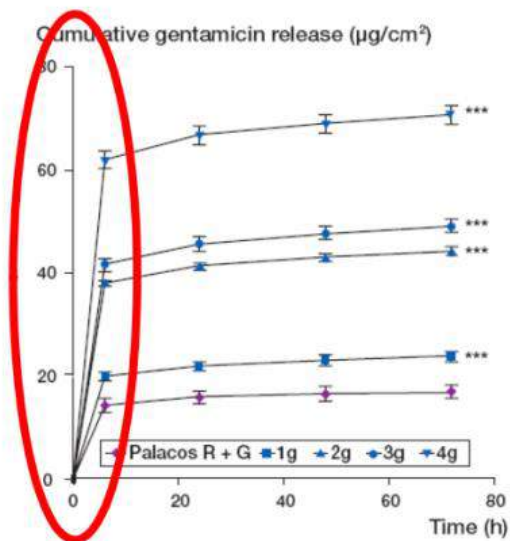
- Релиз происходит при проникновении биологических жидкостей в матрицу ПММА
- Пористость цемента для релиза необходима



Высокая доза = Высокий релиз? НЕТ



**НЕТ НИКАКОЙ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ДОЗОЙ И РЕЛИЗОМ:
КОСТНЫЕ ЦЕМЕНТЫ С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМ ДОБАВЛЕНИЕМ
АНТИБИОТИКА**



Работает только
первичный релиз

Утрачивается
механическая прочность

Ограниченная защита от
бактериальной
колонизации

[Dunne, 2007 (Acta Orthop)]

Высокая доза = Высокий релиз? НЕТ

**НЕТ НИКАКОЙ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ДОЗОЙ И РЕЛИЗОМ:
СПЕЙСЕРЫ ИЗГОТОВЛЕННЫЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
СИЛИКОНОВЫХ ФОРМ**

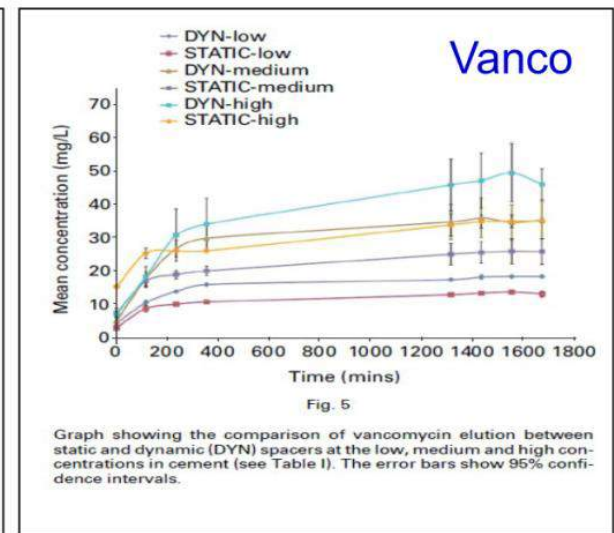
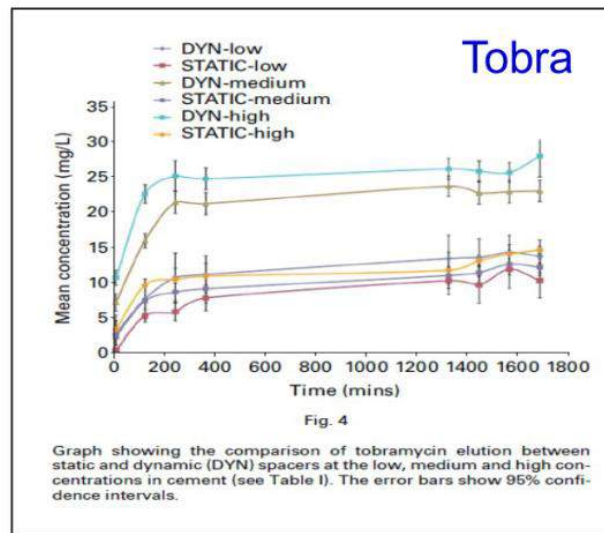
	Mass of vancomycin* (g)	Mass of tobramycin* (g)
Low	1	1.2
Medium	1	2.4
High	1	3.6

* per 40 g of cement powder



Fig. 1

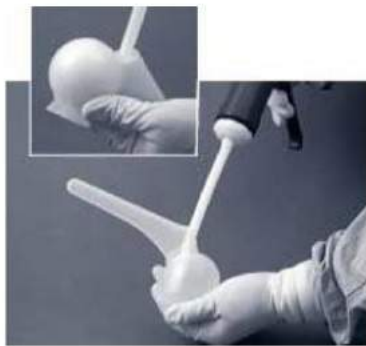
Photograph of a Palacos knee cement spacer prepared using Biomet stage-one 70 mm silicone moulds and loaded with vancomycin and tobramycin.



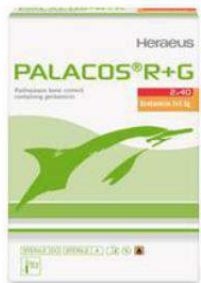
- Работает только первичный релиз
- Механические воздействия ускоряют вымывание

Самодельный спейсер VS «Бусы» из костного цемента

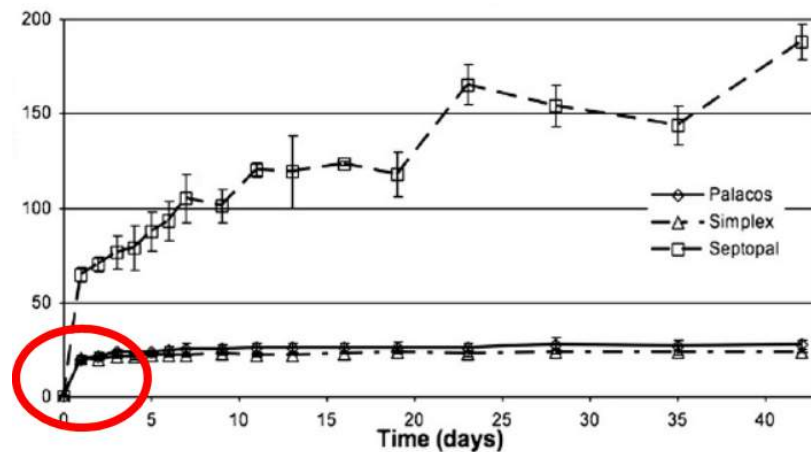
Исследование использования «бус» из костного цемента и спейсеров, изготовленных с использованием силиконовых форм



Нет релиза из спейсера после 24 ч.
Релиз из «бус» более 40 дней



Релиз антибиотика из спейсера/бус



Бусы

Самодельный спейсер

Преформированные спейсеры: релиз



БЫСТРЫЙ ВЫСОКИЙ РЕЛИЗ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ... Исследование выделений по дренажам

Таб. 2 Концентрация (мг/л) гентамицина (G) и ванкомицина (V) в сыворотке крови и в содержимом дренажа накопленного в 1,4 и 24 ч после имплантации спейсера

Spacer	Patients	1 hour				4 hours				24 hours					
		Serum		Joint fluid		Serum		Joint fluid		Serum		Joint fluid			
		G	V	G	V	G	V	G	V	G	V	G	V		
Hip	1	0.2	<1.0	71.0	18.3	0.3	<1.0	59.0	15.4	0.3	<1.0	48.0	24.0		
	3	0.3	<1.0	88.0	19.2	0.5	<1.0	46.0	24.6	<0.1	<1.0	52.0	23.3		
	7	0.2	<1.0	54.0	18.9	0.2	<1.0	46.0	49.0	0.3	<1.0	66.0	45.0		
	8 [▲]	0.3	15.4	43.0	28.8	0.3	10.0	64.0	14.8	0.3	15.2	61.0	19.8		
	11	0.5	<1.0	43.0	nd	0.4	<1.0	42.2	nd	0.2	<1.0	37.1	1.0		
Knee	9	<0.1	<1.0	7.0	13.8	0.0	<1.0	6.1	10.9	<0.1	<1.0	9.3	10.7		
	10 [§]	0.3	<1.0	12.5	8.3	0.5	<1.0	ns	ns	0.4	<1.0	32.6	14.3		
	6 [#]	1.0	nd	15.0	158.9	0.2	0.8	6.8	90.4	0.2	<1.0	13.0	91.2		
	5 [▲]	1.0	20.9	110.0	46.0	0.5	8.4	51.0	18.2	0.2	23.7	38.0	11.0		
	2	0.6		63.0		0.4		62.0		0.2		45.0			
	4	0.4		34.0		ns		ns		0.2		7.0			
Shoulder	12	0.2	<1.0	36.0	8.8	0.3	<1.0	7.2	7.3	0.2	<1.0	4.2	4.3		
Volume (ml)	Hip [mean (range)]			263.0 (140–580)				73.8 (40–160)				93.0 (7–165)			
	Knee [mean (range)]			265.0 (100–530)				145.0 (25–260)				80.8 (5–120)			

ns: нет образца; nd: не обнаружено

6 Спейсер фиксировался на цемент с V (1,25%)

Спейсер фиксировался на цемент с V (5%)

▲V местно и систематически

**Высокая местная концентрация
Низкий уровень в сыворотке крови**

«...релиз аминогликозидов в инфицированном месте оказывается быстрым и эффективным, достигается высокая местная концентрация.

...в сыворотке крови присутствуют следы гентамицина (<0.2 – 0.8 mg/L)

...содержимое дренажа показало ингибиторную активность в отношении клинических штаммов...»

[Bertazzoni, 2014 (J Chemother)]

Преформированные спейсеры: релиз



**...ВЫСОКАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ СОХРАНЯЕТСЯ НА ВСЕМ ПРОТЯЖЕНИИ ИМПЛАНТАЦИИ...
СИНОВИАЛЬНАЯ ЖИДКОСТЬ**

Уровень гентамицина при 2-этапной ревизии

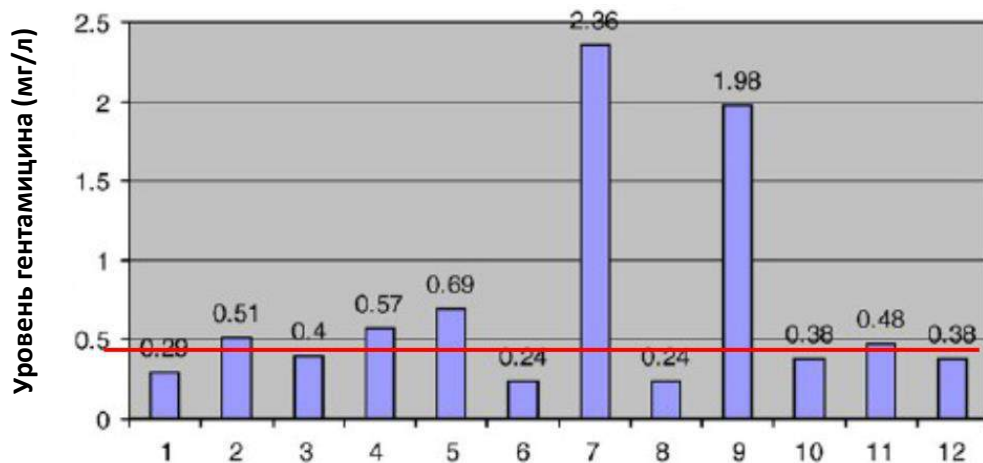


Рис. 3 Внутрисуставный уровень гентамицина при 2х этапной ревизии (случай)

**Высокая концентрация в синовиальной
жидкости**

Среднее время 99 дней (63 – 274)

«... на 2ом этапе ревизии в оперированном суставе аспирирована и взята на пробу кровь и измерен уровень гентамицина...»

*... уровень гентамицина в содержимом сустава был **0.46mg/L** (0.24 – 2.36mg/L).
Такой уровень гентамицина претендует на лечебный...*

....предполагается, что в естественных условиях высвобождение может происходить в течении длительного периода...»

[Mutimer, 2009 (Knee)]

Преформированные спейсеры: релиз



ВЫСВОБОЖДЕНИЕ АНТИБИОТИКА ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ in vitro

Таб. 1 релиз гентамицина в пробном спейсере и удаленном спейсере у пациентов при 37°C в течение 10 дней наблюдения

Spacer no.	Duration of implantation (months)	Gentamicin		
		total release (µg)	% of initial amount	total release (µg/cm ²) ^a
1	4.0	1350	0.07	7.5
2	4.5	1030	0.05	5.7
3	3.0	1800	0.09	10.0
4	6.5	1500	0.08	8.3
5	6.0	850	0.05	4.7
19	5.0	1320	0.07	7.3
Mean ± s.D.	4.8 ± 1.3	1308.3 ± 337.0	0.07 ± 0.02	7.3 ± 1.9
Control	–	15 550	0.82	86.1

^a площадь поверхности спейсера из расчета 180 см²

Релиз гентамицина после > 5 месяцев использования

«...релиз гентамицина не имплантированного спейсера (контроль) показал хорошее, быстрое высвобождение антибиотика...»

«...после 12–24 недель в ТБС, удаленный спейсер по прежнему выделял значительное количество гентамицина (850–1800 мг)...»

МЕХАНИЧЕСКАЯ ПРОЧНОСТЬ самоделный спейсер

Это может случиться



Преформированные спейсеры



- **ЭФФЕКТИВНЫЙ:** прогнозируемый *релиз антибиотика*
 - **БЕЗОПАСНЫЙ:** *механическая прочность и разрешенная частичная нагрузка на конечность*
 - **ПРОВЕРЕННЫЙ:** более 20 лет *истории*
 - **РЕЗУЛЬТАТИВНЫЙ:** *доказанные и стандартные клинические результаты*
- = **КАЧЕСТВО ЖИЗНИ** пациента & **УВЕРЕННОСТЬ** врача

2017

Преформированные спейсеры

Долгосрочные результаты: **23 года опыта использования**

Имплантировано в мире: **> 100,000**

ТБС	~ 50,000
КС	~ 50,000
ПС	~ 5,000

Страны	45
EMEA, AMER, APAC	



41

