

О ПРОБЛЕМЕ СОЗДАНИЯ ДЕПО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ОЧАГЕ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Р.А. Зулкарнеев, Р.Р. Зулкарнеев

*Кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии (зав. — проф. Р.А. Зулкарнеев)
Казанского государственного медицинского университета*

Основное назначение различных систем с региональным высвобождением лекарств состоит в том, чтобы создать и в течение длительного времени поддерживать определенную концентрацию вещества, достаточную для подавления патологического процесса. Чаще всего базой для этих систем служит материал, обеспечивающий равномерное распределение лекарственного вещества и позволяющий использовать более низкие его дозировки.

В хирургической практике в организм больного вносятся конструкции самого различного назначения: эндопротезы костей и суставов, погружные и наружные фиксаторы, заменители сухожилий и связок. В силу этого особую роль приобретает как предупреждение, так и борьба с гнойными осложнениями. Среди лечебных мер предпочтение отдается использованию антибиотиков [52], из которых свою ценность сохранил пенициллин [13], важны и цефалоспорины всех поколений [38, 39]. С 70-х годов инфекция носит смешанный характер, поэтому антибиотики следует комбинировать с метронидазолом [22]. Для исключения общетоксического действия антибиотиков используются принципы их превентивного применения [38], особые приемы местного введения и дренирования.

Установлено, что высокая концентрация антибиотиков в крови обеспечивается короткой схемой при введении их за 20 минут до операции, во время нее и в течение 2 часов после операции. Считается, что в этом случае регенеративные процессы в операционной ране не подавляются. Для возможно более раннего выявления возникающей в ране инфекции применяются скинтиграфия с мечеными лейкоцитами [6], жидкостная хроматография и теплография [22], определение в крови концентрации фибронектина [2]. Для возникновения гнойного осложнения, помимо общих факторов (общая сопротивляемость, иммунный статус) важны и местные (наличие инородных тел в ране, участков некроза, вирулентность микробов). Если учитывать смешанный характер микрофлоры, то важно применять местно многокомпонентные антисептические растворы: ЭХАР-анолит [2], раствор, содержащий 1% диоксида, 0,1% раствор фурациллина, 3% раствор борной кислоты и 0,05% раствор хлоргексидина [4].

Используемый для стабилизации эндопротезов костей костный цемент (КЦ) имеет высокую температуру реакции полимеризации и по этой причине не совсем удобен для совместного внесения его с антибиотиками, хотя многие хирурги это делают. Как справедливо заметил Nelson [38] по этому поводу, необходимы строго контролируемые исследования и соответствующая научная оценка, что было сделано в последние годы.

Создание на основе полиметилметакрилата (ПММА) полимеризатов, способных обеспечивать в условиях влажной среды прочное соединение и подгонку ножки протеза к кости, открыло новую главу в эндопротезировании. В Европе, а затем в США стало повседневым применение КЦ. В зависимости от фирмы, выпускающей его, КЦ известен под различными наименованиями: акрилцемент фирмы "Норман" (Чехия), Palacos фирмы "Kulzer" (ФРГ). Коммерческие названия разнообразны — Surgicel, Simplex, Snelix-6. Основным действующим началом является метиловый эфир метакриловой кислоты (ММА). Смешивание порошка с жидким мономером позволяет получить исходный материал для имплантации. К порошку в качестве катализатора добавляют 1% бензолпероксида, примешивают полимеры метилакрилата с бутилметакрилатом и другие вещества, среди которых не последнее место занимают и антибиотики. Наиболее полно опыт применения КЦ обобщен в монографии Charnley [11].

Ценность КЦ для имплантации оспаривается из-за ряда существенных недостатков. Среди теневых его сторон следует выделить ответную реакцию тканей на высокую температуру реакции полимеризации и токсическое влияние составляющих его ингредиентов. Акриловый цемент, обжигая окружающие ткани, создает зону некроза благоприятной средой для роста микробов. Для снижения температуры, равной 60—100°C, применяются охлажденный физраствор, нити кетгута и дренажи. В момент внесения КЦ в эксперименте и клинике наблюдались гипотония, сдвиги со стороны сердечно-сосудистой системы и нарушения функции дыхания. Нередко возникали коллапс, жировая эмболия, инфекции, заканчивающиеся даже летальным исходом. Кроме того, после внесения антибиотиков содержание воды повышается, а механическая

прочность снижается на 6—25% [40]. В то же время стендовые проверки Palacos'a и Zimmer-цемента с гентамицином и без него показали, что ни температура, ни стерилизация, ни имплантация под кожу живота на его прочность не влияют [54].

Если ранее сообщалось о единичных случаях применения КЦ с антибиотиками при гнойной инфекции [50], то в дальнейшем насыщенные антибиотиками трубки из акрилового цемента и сам КЦ с антибиотиками успешно использовались в гнойных полостях в мягких тканях и в кости [8]. Причем наиболее успешно показал себя КЦ, обогащенный гентамицином, при нагноении ран после имплантации тазобедренных суставов [30, 47]. Ранее при гнойном осложнении после эндопротезирования воспалительный процесс удавалось купировать только путем извлечения протеза. Сейчас же тотальная некрэктомия завершается внесением нового протеза и КЦ с гентамицином [34]. Концентрация гентамицина в тканях при этом поддерживается в течение длительного времени и предупреждает возникновение нового воспалительного очага [41].

В эксперименте установлено, что гентамицин из КЦ хорошо диффундирует и в костной ткани [5]. При лечении же травматического остеомиелита и обширных гнойных полостей выполняется, как правило, обширная некрэктомия, отломки стабилизируются аппаратом, а дефект в кости заполняется спонгиозной тканью совместно с акриловым цементом и антибиотиками, к которым чувствительна микрофлора. Полость и очаг воспаления в кости хорошо дренируются, назначается местная и общая антибактериальная терапия. КЦ используется в виде шариков (диаметр = 8 мм), нанизанных на металлическую нить, перфорированных трубок, заполненных цементом с антибиотиками, или лент [29]. Гентамицин вносился из расчета 10 г на 40 г цемента и действовал в течение 6 недель. По данным Bircher и соавт. [8], из 6 больных, леченных по приведенному выше методу, у 5 больных очаг воспаления был санирован, бактериальная флора полностью исчезла, хотя имелись обширные гнойные полости. Foerster et al. [19] у 56 пациентов наблюдали стихание процесса на сроках от одного года до 8 лет. Результаты оказались еще более успешными при внесении с КЦ цефалоспоринов третьего и четвертого поколений, например цефуроксима [26]. Бактериологические исследования биоптатов, добытых хирургическим путем при замене суставов, подтвердили тот факт, что антибиотики выходят из КЦ путем диффузии в течение длительного времени [32]. Этот вывод получил подтверждение и в лабораторных условиях [7].

На двух видах животных (собаках и крысах) изучалось проникновение в кость антибиотиков, чаще всего гентамицина, рас-

пыленного на поверхности шариков. Местная диффузия гентамицина в кортикальный слой бедренной кости крысы была выражена слабее, чем распространение его по губчатой кости [35]. Для проверки в экспериментальных условиях были созданы новые модели инфицирования костной ткани [17], чаще всего путем внутрикостного введения взвеси микробов. На этих моделях было показано, что длительное депонирование в воспалительном очаге антибиотиков не оказывает токсичного влияния ни на печень, ни на почки. Концентрация антибиотиков в крови и органах была допустимой, нетоксической [51]. Прошли проверку и шарики, содержащие цефалотин и тобрамицин [31], действие которых оказалось сильнее.

Было установлено, что внутривенное введение моксалтана или цефазолина уступало по эффективности внесению их в виде шариков [35]. Высокое содержание антибиотиков в тканях области имплантации сохранялось в течение длительного времени, как минимум до 2—3 месяцев. Причем, если в качестве базиса для антибиотиков использовать биокерамику, например трикальций-фосфат, то в эксперименте с хроническим остеомиелитом инфекция не только подавлялась, но и восстанавливались дефекты костной ткани [14].

В ряде фирм на Западе стали выпускать цепочки, состоящие из 10, 30 и 60 шариков, каждый из которых содержал 4,5 мг гентамицина диаметром до 7 мм. Flick et al. [18] в числе первых доказал преимущество фирменного производства бусин из ПММА, пропитанных антибиотиками. Особенно успешным оказалось их применение при хроническом остеомиелите и флегмонах мягких тканей с образованием гнойных полостей больших размеров. После радикального оперативного вмешательства с удалением всех патологически измененных тканей образовывался дефект в кости или в мягких тканях, который обильно орошали антисептиками и затем плотно заполняли цепочками шариков и дренировали [49]. До 14 дней посевы из ран были стерильными. Цепочку шариков, заполнившую всю полость, удаляли обычно через 2—3 недели, и эта процедура из-за выраженного фибропластического процесса была порой достаточно травматичной. Необходимость их извлечения рассматривается как существенный недостаток этого метода лечения. Появляются предложения не удалять их из кости, а возложить на них функцию эндопротеза. Кроме того, разрабатываются лекарственные формы, базисная основа которых способна подвергаться полной биодеградации. К такого ряда пластикам относят тройной полимер акриламида, винилпирролидона и этилокрилата. По данным Jenny et al. [28], среди 125 больных рецидивы на отдаленных сроках отмечены лишь в 4% случаев. В дальнейшем

приведенный выше метод лечения хронического посттравматического остеомиелита широко утвердился, значительно сократив сроки лечения. Достаточно успешным он оказался при воспалительных процессах в области кисти [46], при псевдоартрозах с остеомиелитом концов отломков [24], особенно в сочетании с одновременной внешней фиксацией аппаратом [49]. Даже при таких безнадежных в прошлом состояниях, как послеоперационный остеомиелит грудины, были получены положительные результаты [53].

Столь радикальная санация очага воспаления шариками из ПММА с гентамицином позволила сохранять, не удаляя их, конструкции, обеспечивающие фиксацию отломков [49], эндопротезы как суставов, так и сосудов [23]. Даже при полном эндопротезировании локтевого сустава, который мало защищен мягкими тканями, удавалось сохранять протез при гнойном осложнении [36].

Своего рода переворот был совершен и в области хирургии в отношении лиц пожилого возраста. Ослабленный возрастом и перенесенными в прошлом заболеваниями этот контингент больных наиболее подвержен гнойным осложнениям. Так, под наблюдением Lortat-Jacob et al. [33] находились 74 пациента с гнойными осложнениями после оперативных вмешательств в верхней трети бедра. Их средний возраст достигал 74 лет. У 27 из них ранее был использован эндопротез и у 47 — выполнен остеосинтез отломков. Диабет отмечен у 4% больных, ожирение — у 6%, алкоголизм — у 11% и пролежни — у каждого пятого. О снижении иммунной защиты свидетельствовал гипоплимфоцитоз у 40% больных. Только вскрытие гнойного очага и дренирование обрекают такого рода больных на увеличение летальности почти в 2 раза. Благодаря санации гнойной полости и заполнению ее шариками из ПММА с гентамицином выздоровление наступило в 75% случаев, у 9 из 10 наблюдавшихся был сохранен эндопротез.

В 70-х годах в эксперименте и клинике стала осуществляться заманчивая идея склеивания отломков клеем из полиуретана ("остатамер"), но высокая температура реакции полимеризации приостановила его широкое применение.

С учетом недостатков полиуретанового клея нами [3] разработана новая технология получения стойкого к износу и воздействию тканевых ферментов полиуретана СРУ-ПФЛ, имеющего температуру реакции полимеризации, равную 36°C. Эксперименты на двух видах животных подтвердили биосовместимость полимера и открыли перспективу его применения. Была разработана система индивидуального экспресс-эндопротезирования [3], позволяющая создавать эндопротезы внутри организма методом "литья" путем введения шприцем по слепкам индивидуально подобранных трупных

костей. Особенно успешной оказалась возможность совместного применения полимера с лекарственными веществами, подобными в зависимости от характера патологического процесса. При наличии дегенеративно-дистрофического процесса вносились соединения пиримидиновых оснований. При гигантоклеточной опухоли и хондромах для предупреждения перерождения применялись противоопухолевые средства (сарколизин, метотрексат).

Антибиотики цефалоспоринового ряда вносились как с профилактической целью, так и для лечения остеомиелита. При костном панариции и остеомиелите других костей кисти и стопы отливали насыщенную гентамицином и индивидуально подогнанную кость, выполняли обширную некрэктомию и в дефект вносили эту кость. Как правило, рана заживала первичным натяжением и вспышки не было и на отдаленных сроках. Предварительно *in vitro* полиуретан СКЦ-ПФЛ вместе с 80—160 мг гентамицина вносили на чашки Петри с колониями патогенных микробов. Антимикробное действие сохранялось в течение 3 месяцев. Таким образом, имплантация фаланги пальца при костном панариции исключала калечащую операцию, тотальную некрэктомию, и это вмешательство завершалось восстановительным этапом. Наличие протеза, насыщенного антибиотиками, позволяло более радикально выполнить санацию очага, о чем свидетельствует первичное заживление ран.

Основой системы "Septopal" являются шарика из ПММА с гентамицином, но помимо антибиотика в нем содержится 20 мг двуокиси циркония. Установлено *in vitro*, что в первые 2 часа из каждого шарика путем диффузии высвобождается 400—600 мкг гентамицина, а в последующие 10 дней — по 120 мкг. Далее через 30 суток выходит до 10 мкг антибиотика в сутки. При 6-месячной имплантации в бедренную кость выделяется до 70% первичного количества гентамицина в шариках.

С целью оптимизации местного действия предлагаются новые лекарственные формы, например гентамицина сукцинат на основе Kalloogyl'a K, где в каждой бусинке содержится уже 7,5 мг антибиотика. Высвобождению гентамицина способствуют полиэтиленгликоль-400 и бутандиолдиметакрилат. В частности, внесение лишь 20% от объема базисной основы полиэтиленгликоля-400 способствует увеличению выделения гентамицина в 8 раз, а введение 5% бутандиолдиметакрилата уменьшает его в 7—8 раз, что позволяет управлять этим процессом в зависимости от характера клинического течения.

По мере накопления опыта необходимость извлечения шариков из ПММА с гентамицином рассматривается, скорее, как недостаток, чем достоинство системы. По этой

причине гентамицин рекомендуется сочетать с быстрорастворимыми пластиками, например с тройным полимером акрилаида, винилпирролидона и этилакрилата.

Описанные выше достоинства новых лекарственных форм с гентамицином нашли свое подтверждение в лечении инфицированных псевдоартрозом бедра и голени [44], артрита и остеомиелита [45]. Рассасывающий антимикробный гель избавляет от необходимости повторной операции [21].

В изделиях медицинского назначения, созданных на основе полимерных композиций (чаще на основе силиконов), содержание водорастворимых противомикробных средств достигает 0,001—60%. П.А. Бабуинас и соавт [1] с 1979 г. использовали у 89 больных для заполнения дефектов костной ткани антимикробный полимерный штифт, состоящий из винилпирролидона, метилметакрилата и полиамидных волокон. Среди антибактериальных агентов были не только цефалоспорины, но и производные C_6-C_{10} П-алканкарбоновых кислот, антибиотики тетрациклинового ряда, йод. Наряду с гентамицином, хорошо зарекомендовал себя и тобрамицин, импрегнированный в КЦ [16, 39].

Противомикробные свойства серебра использовались при создании искусственной кожи, применяемой для лечения ожогов [20]. В эксперименте насыщенный серебром КЦ сравнивали с КЦ, содержащим гентамицин [15]. Антимикробные свойства цинкооксифосфатных цементов с добавлением серебра оказались достаточно высокими [43]. Деминерализованные костные трансплантаты, если к ним добавлять серебро и антибиотики, обретают не только остеоиндуктивные свойства, но и антибактериальные [48]. Антисептики и антибиотики на полимерной основе с губчатой аутокостью способствуют заживлению инфицированных псевдоартрозов и остеомиелита [9, 27].

Силиконовый гель и силасициковая губка [12, 37, 42] служат хорошей базой для антисептиков, позволяют в течение длительного времени поддерживать высокую концентрацию в тканях. В результате этого рана становится стерильной и быстро заживает.

Особенно перспективен наш опыт создания в очаге поражения высокой концентрации противоопухолевых веществ в полимере на основе полиуретана [3]. В эксперименте на крысах и собаках апробированы комбинации метотрексата с КЦ [10, 25] и костными трансплантатами [55]. In vitro установлены термостойкость сочетания КЦ с метотрексатом и его устойчивость к окислению. На ранних сроках местной химиотерапии опухолей обнаруживается некроз костных trabecул, а далее уже развиваются репаративные процессы. Даже при рецидивах опухоли продолжительность жизни животных выше, что свидетельствует о положительном эффекте. Vozdech et al. [10] начали

использовать сочетание КЦ с метотрексатом несколько позднее нас, с февраля 1996 г. Из 17 больных лишь у одного констатировано местное прогрессирование опухоли. Если местно лечить метастазы в скелет комбинацией КЦ с противоопухолевыми средствами, то можно предупредить возникновение патологического перелома, способствуя продлению жизни и улучшению ее качества.

Использование биологических и искусственных матриц обеспечивает равномерную концентрацию лекарственных веществ, позволяет применять более низкие их дозировки, значительно снизив побочные эффекты. Следовательно, необходимы дальнейшие настойчивые исследования в этой перспективной области медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабуинас П.А., Петрулис А.Ю. V Всесоюзный съезд травматологов-ортопедов — Тез. докл. — М., 1988.
2. Зулкарнеев Р.А., Амиров Н.Х. и др. Применение 0,5% электрохимически активированного раствора в лечении гнойных ран. Метод. рекоменд. — Казань, 1991.
3. Зулкарнеев Р.А. Экспресс-эндопротезирование с использованием быстродействующих полимеров в медицине. — Казань, 1984.
4. Уразильдеев З.И., Маловичко В.В.// Тезисы докладов Всероссийского пленума травматологов-ортопедов. — Екатеринбург, 1992.
5. Baker A.S., Greenham L.W.// J. Bone Jt. Surg. — 1988. — Vol. 70. — P. 1551—1558.
6. Bakst R.H., Kanaz I.O.// J. Foot Surg. — 1987. — Vol. 26. — P. 466—470.
7. Bayston R., Milner R.D.G.// J. Bone Jt. Surg. — 1982. — Vol. 64B. — P. 460—464.
8. Bircher M.D., Hopkins J.S.// Injury. — 1985. — Vol. 16. — P. 607—610.
9. Boero G., Zandrino F., Leonardi L.// Minerva ortoped. — 1985. — Т.36. — P. 235—242.
10. Bozdech Z., Sklensky M., Cerny J. et al.// Acta Chir. Orthop. Traum. Chech. — 1989. — Vol. 2. — P. 134—143.
11. Charnley J. Acrylic cement in orthopaedic surgery. — Livingstone-Edinburgh-London, 1970.
12. Corcione F., Cuozzo A., La Manna S. et al.// Riv. ital. coloproctol. — 1986. — Vol. 5. — P. 118—121.
13. Cunha B.A.// Clin. Orthopaed. — 1984. — Vol. 190. — P. 36—49.
14. Decker S.// Unfallheilk. — 1985. — Bd. 88. — S. 250—254.
15. Dueland R., Spadaro J.A., Rahn B.A.// Clin. Orthopaed. — 1982. — Vol. 169. — P. 264—268.
16. Eckman J.B., Henry St.L. et al.// Clin. Orthopaed. — 1988. — Vol. 237. — P. 213—216.
17. Fitzgerald R.H.// J. Bone Jt. Surg. — 1983. — Vol. 65. — P. 371—380.
18. Flick A.B., Herbert J.C. et al.// Clin. Orthopaed. — 1987. — Vol. 223. — P. 282—286.
19. Foerster G.V., Buchhols H.W. et al.// Chirurg. — 1982. — Bd. 53. — S. 709—715.

20. Gerding R.L., Imbembo A.L., Fratianna R.B.// J. Trauma. — 1988. — Vol. 28. — P. 1265—1270.
21. Götz J., Wicki O.// Helv. chir. acta. — 1983. — Vol. 49. — P. 679—683.
22. Hahn F., Borner K., Koeppel P.// Akt. Traumatol. — 1988. — Bd. 18. — S. 84—87.
23. Hansis M., Weller S.// Chirurg. — 1987. — Bd. 58. — S. 706—711.
24. Härle A.// Z. Orthop. — 1982. — Bd. 120. — S. 597—598.
25. Hernigou Ph. et al.// Rev. Chir. Orthop. — 1987. — Vol. 73. — P. 517—530.
26. Innes A., Hughes S.P.F. et al.// Int. Orthopaed. — 1985. — Vol. 9. — P. 265—269.
27. Isaac M.R., Kanat I.O.// J. Foot Surg. — 1991. — Vol. 25. — P. 404—406.
28. Jenny G., Taglang G., Kempf I.// Therapie-woche. — 1980. — Bd. 30. — S. 8695—8698.
29. Jenny J.Y., Vecsci V., Lenny J.// Acta orthopaed. belg. — 1986. — Vol. 52. — P. 113—124.
30. Josefsson G., Lindberg L., Wiklander B.// Clin. Orthopaed. — 1981. — Vol. 159. — P. 194—201.
31. Laky R., Horvath A., Kubatov M.// Magy. Traum. Orthop. — 1982. — Vol. 25. — P. 280—286.
32. Lodenkämper H., Lodenkämper U., Trompa K.// Unfallheilk. — 1983. — Bd. 120. — S. 801—805.
33. Lortat-Jacob A., Bornert D., Coignard S. et al.// Rev. Chir. orthop. — 1987. — Vol. 73. — P. 179—187.
34. Lynch M., Esser M.P., Shelly P. et al.// J. Bone Jt. Surg. — 1987. — Vol. 69. — P. 355—360.
35. Mc Que en M., Littlejohn A., Hughes S.P.F.// Int. Orthopaed. — 1987. — Vol. 11. — P. 241—243.
36. Morrey B.F., Bryan R.S.// J. Bone Jt. Surg. — 1983. — Vol. 65. — P. 330—338.
37. Müller K.H., Ekkernkamp A.// Unfallchir. — 1986. — Bd. 89. — S. 101—116.
38. Nelson C.L.// Clin. Orthopaed. — 1987. — Vol. 222. — P. 66—72.
39. Orthopaedic infection. Ed. by Gustilo, R.P. Gruninger, D.T. Tsukayama.: Philadelphia. — Saunders, 1989.
40. Qpugliorella L., Frenchin F.// Minerva ortop. — 1984. — Vol. 35. — P. 609—616.
41. Salvati Ed. A., Callaghan J.J. et al.// Clin. Orthopaed. — 1986. — Vol. 207. — P. 83—94.
42. Sawada Y., Yotsuyanagi T., Sone K.// Brit. J. plast. Surg. — 1990. — Vol. 43. — P. 88—93.
43. Schmals G.// Dtsch. sahnärztl. Z. — 1987. — Bd. 42. — S. 628—632.
44. Schmidt H.G.K., Exner G., Leffringhausen W.// Z. Orthop. — 1982. — Bd. 120. — S. 597—597.
45. Schuckmann P. von, Schuckmann W.// Beitr. Orthop. Traumatol. — 1989. — Bd. 36. — S. 428—434.
46. Steinig H.J., Asche G.// Unfallchirurg. — 1986. — Bd. 12. — S. 132—134.
47. Trippel S.B.// J. Bone Jt. Surg. — 1986. — Vol. 68A. — P. 1297—1303.
48. Varlet A., Dauchy Ph., Hingres M.// Rev. Chir. orthop. — 1985. — Vol. 71. — P. 73—79.
49. Vecsei V., Scharf W., Tomiczek H.// Unfallheilk. — 1983. — Bd. 86. — S. 38—42.
50. Vielpeau C., Aubriot J.H., Morel C.// Rev. Chir. orthop. — 1980. — Vol. 66. — P. 74—78.
51. Walenkamp G.H.I.M., Vree T.B., van Rens T.H.G.// Clin. Orthopaed. — 1986. — Vol. 205. — P. 171—184.
52. Williams D.N., Gustilo R.B.// Clin. Orthopaed. — 1984. — Vol. 190. — P. 83—88.
53. Winsor K.-J., Luther B., Lindenau K.-F. et al.// Zbl. Chir. — 1983. — Bd. 108. — S. 1163—1167.
54. Wright T.M., Sullivan D., Arnocsky S.P.// Acta orthop. scand. — 1984. — Vol. 55. — P. 414—418.
55. Yang Guan W., Tai Yi W., Yun Zhi M. et al.// Int. Orthop. — 1990. — Vol. 14. — P. 387—393.

Поступила 23.12.96.