

## Профилактика инфекционных осложнений в травматологии и ортопедии

Д. Л. Хвостов<sup>1</sup>, В. В. Привольнев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Смоленская областная клиническая больница, Смоленск, Россия

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск, Россия

Публикация содержит обзор рекомендаций по антибиотикопрофилактике в травматологии и ортопедии. Современная ортопедия включает использование разнообразных внутрикостных и внешних металлических конструкций, замену целых сегментов конечности и суставов и предполагает использование пациентом крупных имплантов в течение многих лет жизни. Всё это изменило характер послеоперационных инфекционных осложнений и повлекло за собой пересмотр рекомендаций по антибиотикопро-

филактике. Рост числа поздних инфекционных осложнений, изменение микробной этиологии инфекций области хирургического вмешательства, необходимость удаления или замещения металлических конструкций, значительная хирургическая агрессия при повторных вмешательствах связанная с этим, внесли существенные изменения в стратегию антибиотикопрофилактики в травматологии и ортопедии.

**Ключевые слова:** антибиотикопрофилактика, травматология, ортопедия, имплант.

## Prophylaxis of Infections in Trauma and Orthopedic Patients

D. L. Khvostov<sup>1</sup>, V. V. Privolnev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

The paper provides an overview of the current guidelines on antimicrobial prophylaxis in trauma and orthopedic patients. During last decades orthopedic involves the use of various implants for prolonged time. It changed the etiology of postoperative infectious complications and resulted in a revision of the guidelines for antimicrobial prophylaxis. The increase in the number of late infectious complications, changing the microbial etiology of surgi-

cal site infections, the need to remove or replace metal structures, considerable surgical aggression in repeated interventions associated with it, have made significant changes in the strategy of antibiotic prophylaxis in traumatology and orthopedics.

**Key words:** antimicrobial prophylaxis, trauma, orthopedics, implant.

### Введение

В общехирургической практике *периоперационная антибиотикопрофилактика* (ПАП) показана только при выполнении условно чистых и условно грязных хирургических вмешательств. В то же

время в травматологии и ортопедии соблюдение лишь правил асептики недостаточно для защиты области хирургического вмешательства от инфекции не только при открытых переломах, но и после чистых плановых операций, таких как остеосинтез или эндопротезирование [1].

Особенностью многих хирургических вмешательств в травматологии и ортопедии является имплантация инородных тел: эндопротезов, пла-

Контактный адрес:

Денис Леонидович Хвостов

Эл. почта: deniskhvostov@gmail.com

стин, штифтов и других материалов. Впервые потенцирующее влияние инородных материалов на развитие инфекционных осложнений было описано S. Elek и P. Conen [2]. Они доказали, что наличие имплантатов приводит к повышению риска развития абсцесса в 10 тыс. раз. W. Zimmerli и соавт. подтвердили эти выводы в опытах на животных, объясняя этот феномен локальной недостаточностью гранулоцитов [3, 4]. Поверхность имплантатов (металл, полиэтилен, костный цемент) сама по себе приводит к появлению иммунной реакции на чужеродный материал [5]. Развивающаяся вокруг имплантата зона воспаления приводит к повышенной восприимчивости к инфекции за счет того, что на инертной поверхности имплантата микроорганизмы приобретают способность комплексной колонизации с образованием полисахаридного матрикса — так называемой биопленки. В свою очередь биопленка ингибирует фагоцитоз и значительно снижает эффективность антибиотиков [6]. Если микроорганизмы достигнут поверхности имплантата, то большинство из них сможет адгезироваться [7]. Адгезия микроорганизма зависит от свойств самой бактерии и физико-химических свойств поверхности имплантата (электромагнитная полярность, гладкая или шершавая поверхность).

Другой особенностью оперативной ортопедии с применением имплантатов является отсроченная манифестация инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ), — месяцы и даже годы. Патогенез ранних ИОХВ (к ранним относят те случаи, которые диагностированы в течение первых 3 мес после хирургического вмешательства) хорошо изучен, в отличие от поздних ИОХВ (диагностированных позже 3-месячного срока). В большинстве случаев возбудителем ранних ИОХВ является эндогенная микрофлора, однако не стоит обходить вниманием и такие потенциальные причины ИОХВ, как контаминированные инструменты, попадание возбудителей с кожи и слизистых оболочек пациента и от персонала операционной. Одной из причин ИОХВ может быть бактериемия, однако на практике истинно гематогенные причины ИОХВ регистрируются чрезвычайно редко [8]. В настоящее время не установлено как долго поверхность имплантата непосредственно контактирует с циркулирующей кровью и как следствие является мишенью колонизации при бактериемии. Отсутствие ответа на этот вопрос во многом затрудняет исследование патогенеза поздних ИОХВ [9].

В США группой экспертов еще в 1994 г. принят качественный стандарт антибиотикопрофилактики [10]. В соответствии с этим документом антибиотикопрофилактика показана при всех ортопеди-

ческих операциях, сопровождающихся установкой металлоконструкций.

Риск ИОХВ зависит от типа перелома и характера операции. В случае выполнения эндопротезирования крупных суставов или при закрытых переломах ИОХВ варьирует от 0 до 5%. При открытых переломах 1-го типа риск превышает 5%, а при переломах типа 3 А-С превышает 50% [11]. При открытых переломах 3-го типа в подавляющем большинстве случаев имеет место массивное повреждение мягких тканей. В такой ситуации хирургическое вмешательство выполняют в условиях загрязненной раны. Таким образом, у таких пациентов выполняется эмпирическая антибиотикотерапия, а не профилактика.

### **Микробиология инфекционных осложнений, ассоциированных с металлоконструкциями**

Бактериальная контаминация и, следовательно, инфекционные осложнения в подавляющем большинстве случаев происходят в результате попадания возбудителя с кожи пациента или из воздуха операционной [12, 13]. Наиболее часто возбудителем является *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки, такие как *Staphylococcus epidermidis* [14–16]. Во-первых, это обусловлено их присутствием как на поверхности кожи, так и в более глубоких слоях, при этом элиминация микроорганизмов, локализованных в более глубоких слоях, при обработке операционного поля малоэффективна. Во-вторых, фибрин и фибронектин способствуют адгезии стафилококков на поверхности имплантата [17]. J. Steckelberg и D. Osmon [18] при анализе 1033 случаев парапротезных инфекционных осложнений в клинике Мейо (США) выяснили: в 25% случаев они ассоциированы с коагулазонегативными стафилококками, в 23% — с *S. aureus*, в 11% — с грамотрицательной микрофлорой, в 8% — со стрептококками, в 6% — с анаэробами, в 3% — с энтерококками, в 2% — с другими микроорганизмами.

В 14% случаев инфекция была полимикробной, в 8% — возбудитель не выявлен.

При остеосинтезе переломов коагулазонегативные стафилококки реже приводят к развитию ИОХВ, чем при эндопротезировании [19]. Спектр микроорганизмов неодинаков в различных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ). Следовательно, в каждом ЛПУ должен проводиться постоянный анализ частоты ИОХВ, возбудителей и резистентности, на основании которых должны приниматься протоколы профилактики.

Таблица 1. Критерии доказательности клинических рекомендаций

Критерий доказательности	Уровень доказательности	Описание
А	1	Доказано на основании крупных, отлично организованных, рандомизированных контролируемых клинических исследований или метаанализов
	2	Доказано на основании небольших, отлично организованных, рандомизированных контролируемых клинических исследований
	3	Доказано на основании отлично организованных когортных исследований
В	4	Доказано на основании отлично организованных исследований типа случай–контроль
	5	Доказано на основании неконтролируемых исследований
	6	Противоречивые доказательства, согласованные рекомендации
С	7	Экспертное мнение и прочее

### Антибиотикопрофилактика при чистых операциях в травматологии и ортопедии

При проведении чистых ортопедических операций без имплантации каких-либо материалов вопрос необходимости антибиотикопрофилактики остается открытым [20–22]. В отношении некоторых типов процедур, например, диагностической и лечебной артроскопии, имеются противоречивые данные [23–27]. В целом риск инфекционных осложнений области хирургического вмешательства и отдаленных последствий для операций без использования имплантатов ниже, чем для вмешательств оставляющих после себя инородные материалы. Эффективность антибиотикопрофилактики при чистых ортопедических операциях начали изучать в середине XX века. Но огромное число этих исследований не являлись рандомизированными, не изучали продолжительность антибиотикопрофилактики и имели другие недостатки [28, 29]. В некоторых случаях антибиотик назначался после выполнения операции, что делает использование этих данных некорректным. Низкий уровень инфекционных осложнений и смертности при чистых ортопедических операциях не должен стать оправданием рутинному использованию антибиотикопрофилактики. Потенциальная токсичность последней, влияние на формирование резистентных штаммов, ассоциированные с ней риски, стоимость должны быть изучены и приняты во внимание.

Антибактериальная профилактика не рекомендуется для пациентов, подвергающихся чистым ортопедическим операциям, включая операции на кисти, стопе, коленном суставе и артроскопию без применения имплантатов, металлоконструкций и оставления инородных тел (Критерий доказательности С). В случае если до операции неясно — будет ли использован имплантат — следует провести антибиотикопрофилактику.

### Антибиотикопрофилактика при остеосинтезе бедренной кости

Инфекции области хирургического вмешательства после остеосинтеза бедра могут привести к длительной госпитализации, хроническому болевому синдрому, сепсису, удалению металлоконструкции, ампутации и в целом являются жизнеугрожающими инфекциями [30–36]. Эффективность антибиотикопрофилактики в лечении переломов бедра проиллюстрирована в двух метаанализах [33, 34]. Первый метаанализ 15 исследований, изучавших результаты лечения закрытых проксимальных и чрезвертельных переломов, показал, что любой режим дозирования и длительности антибиотикопрофилактики превосходит результаты, полученные в группе пациентов без антибиотикопрофилактики. При этом были учтены как инфекции глубоких тканей бедра, так и поверхностные нагноения кожи [33]. Инфекции области хирургического вмешательства в контрольной группе встречались в 10,4%, а в группе с антибиотикопрофилактикой — в 5,39%.

Второй метаанализ 22 клинических исследований также указал на эффективность антимикробной профилактики при операциях по поводу перелома бедра [34]. В метаанализ были включены те же группы пациентов, что и в первом случае, плюс группы пациентов с закрытыми переломами длинных трубчатых костей других локализаций. Также всем пациентам выполнялся остеосинтез с использованием различных металлоконструкций. Оптимальным признано применение парентеральных цефалоспоринов I поколения [33, 34, 37]. Цефалоспорины II и III поколений не продемонстрировали значительного преимущества. Напротив, их более высокий потенциал в селекции антибиотикорезистентных возбудителей (включая *C. difficile*-ассоциированную диарею), а также более высокая цена делают их

Таблица 2. Рекомендации по антибиотикопрофилактике в травматологии и ортопедии

Вид оперативного вмешательства	Рекомендованный антибиотик	Альтернативный препарат для пациентов с аллергией на $\beta$ -лактамы	Критерий доказательности
Чистые операции на верхних и нижних конечностях без оставления металлоконструкций и инородных материалов	Нет	Нет	C
Операции на позвоночнике, в том числе с использованием металлоконструкций	Цефазолин	Клиндамицин, ванкомицин	A
Операции по поводу перелома бедренной кости	Цефазолин	Клиндамицин, ванкомицин	A
Операции на костях с применением фиксирующих элементов (пластины, гвозди, винты, проволока)	Цефазолин	Клиндамицин, ванкомицин	C
Эндопротезирование	Цефазолин	Клиндамицин, ванкомицин	A

выбор «неоптимальным» [36, 38, 39]. Клиндамицин и ванкомицин в этой группе пациентов могут быть использованы при аллергии на  $\beta$ -лактамы. Ванкомицин следует применять для рутинной антибиотикопрофилактики у пациентов с доказанной колонизацией MRSA [23, 38, 41, 40].

При изучении кратности введения антибиотика в двух метаанализах показано, что при оперативном лечении переломов длинных трубчатых костей многократное введение препарата не имеет преимуществ перед однократным введением [33, 34]. В настоящее время для антибиотикопрофилактики при остеосинтезе бедра рекомендован цефазолин. Общая длительность профилактики  $\leq 24$  часов. В качестве альтернативной схемы рассматриваются клиндамицин и ванкомицин. В случае наличия локальных данных о роли грамотрицательной микрофлоры в развитии инфекций области хирургического вмешательства возможно применение комбинации клиндамицина или ванкомицина с фторхинолоном или гентамицином. Мупирицин назначается интраназально всем пациентам с документированными данными о носительстве *S. aureus*. (критерий доказательности A).

В нескольких исследованиях был изучен результат влияния местного применения мупирицина на эрадикацию MRSA при послеоперационных инфекциях в ортопедии [21, 42–48]. Местное применение мупирицина в сочетании с внутривенным профилактическим введением цефалоспоринов привело к снижению интраназального носительства MRSA и уменьшению числа инфекций области хирургического вмешательства у пациентов [42, 43, 45–47]. Периоперационная интраназальная деколонизация мупирицином может оказаться полезной для снижения инфекционных осложнений как у пациентов с выделенными штаммами MRSA, так и MSSA [21, 42–51].

### Антибиотикопрофилактика при эндопротезировании

Каждый год около 1 млн человек обретают новые суставы в результате эндопротезирования. Зарегистрированы данные об инфекционных осложнениях области хирургического вмешательства при эндопротезировании тазобедренного, коленного, плечевого, локтевого и голеностопного суставов от 0,6 до 12% [32, 52–56]. В прошлом особенно высокой оказалась частота инфекционных осложнений при эндопротезировании тазобедренного (11%) и локтевого (12%) суставов [32, 56]. В целом для самых распространенных видов артропластики частота осложнений составила  $\sim 2\%$  [57]. Введение в клиническую практику протоколов инфекционного контроля в стационаре, включающих строжайшие требования к отделениям эндопротезирования и операционным, привели к значительному снижению инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства (менее 1%) [32, 55, 58–60]. Это лишний раз доказывает огромную роль организационных мероприятий, как эффективного способа борьбы с внутрибольничной инфекцией. К сожалению, именно в этом часто заключаются основные проблемы отечественных центров травматологии и ортопедии.

Послеоперационные инфекционные осложнения при эндопротезировании разделяются на ранние (до 3 мес), отсроченные (3–12 мес) и поздние (более 12 мес) [61]. Осложнение, развившееся в любой из этих периодов, может привести к длительной госпитализации, дорогостоящей терапии и к необходимости повторных операций, включая неоднократную замену эндопротеза [55, 62]. Основными факторами риска для инфекций при эндопротезировании являются: ожирение, сахарный диабет, сопутствующая терапия кортикостероидами, онкологическая патология, ревматоидный артрит, предшествующая неудачная артропластика

Таблица 3. Рекомендации по дозировке основных препаратов для антибиотикопрофилактики в травматологии и ортопедии

Препарат	Доза для взрослых	Доза для детей	Период полувыведения у взрослых без патологии почек, ч	Рекомендованный интервал перед повторным введением препарата, ч
Цефазолин	2 г 3 г для пациентов с массой >120 кг	30 мг/кг	1,2–2,2	4
Клиндамицин	900 мг	10 мг/кг	2–4	6
Ванкомицин	15 мг/кг	15 мг/кг	4–8	–
Азтреонам	2 г	30 мг/кг	1,3–2,4	4
Гентамицин	5 мг/кг	2,5 мг/кг	2–3	–

этого же сустава, эндопротезирование по поводу перелома, наличие прочих осложнений области хирургического вмешательства. Под последними понимают формирование гематомы и вынужденное длительное существование дренажной системы в ране. Осложнения возникают достоверно чаще при длительности операции более 3 ч и при отсутствии антимикробной профилактики. Пациенты, имеющие перечисленные выше факторы риска в комбинации, относятся к группе очень высокого риска по развитию инфекции области хирургического вмешательства.

Большинство исследований антимикробной профилактики посвящены группам пациентов с эндопротезами тазобедренного и коленного суставов [63]. Имеется дефицит информации по антимикробной профилактике при артропластике суставов других локализаций. Полагают, что в этих случаях могут быть приняты те же принципы, что и для тазобедренного и коленного суставов. В свете серьезности инфекционных осложнений необходимость профилактического назначения антибиотика при имплантации эндопротезов общепринята [38, 40, 76, 77]. В настоящее время нет данных о преимуществах конкретного класса антибиотиков над другими при профилактике инфекций после эндопротезирования. В исследованиях, например, не найдена разница между цефалоспоридами и тейкопланином, цефалоспоридами и пенициллинами, цефалоспоридами I и II поколений [63]. Выбор препарата должен быть основан на локальных данных чувствительности штаммов и доступности антибиотика. Цефазолин традиционно наиболее часто использовался для антибиотикопрофилактики при эндопротезировании. Как уже отмечалось выше, клиндамицин и ванкомицин могут быть использованы при аллергии на  $\beta$ -лактамы и как альтернативные препараты при высоком риске MRSA [23, 38, 40, 41, 78].

Использование цемента с антибиотиком во время эндопротезирования вместе с внутривен-

ной антибиотикопрофилактикой практикуется во многих странах, особенно часто при первичном эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов [68]. *Администрация по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA)* одобрила добавление к костному цементу аминогликозидов (гентамицина и тобрамицина) для ревизионного эндопротезирования [69]. Хотя для первичного эндопротезирования антибактериальный цемент не был одобрен, существуют данные, показывающие положительное действие комбинации цемента с антибиотиком и внутривенной антибиотикопрофилактики при различных артропластиках [70, 71]. В то же время недавние многоцентровые исследования не обнаружили снижения риска инфекции области хирургического вмешательства при применении комбинации во время первичного эндопротезирования тазобедренного сустава [79]. Также остаются дискуссионными вопросы рисков антимикробной резистентности, аллергических реакций и экономической эффективности таких комбинаций [41, 64–69, 72–75].

Длительность антибиотикопрофилактики при эндопротезировании в большинстве новых исследований утверждается как процедура длительностью не более 1 сут [23, 41, 80, 81]. В противоположность этому можно привести данные об эффективности схем длительностью от 12 ч до 14 сут [30, 82–86]. Например, в известном рандомизированном исследовании антибиотикопрофилактики у 358 пациентов при остеосинтезе бедра и эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов не выявлено достоверного отличия в эффективности схемы длительностью 24 ч против 7 сут [86]. Рекомендации в настоящее время сводятся к следующему. Для внутривенной антибиотикопрофилактики при эндопротезировании тазобедренного, коленного, локтевого, голеностопного и плечевого суставов используется цефазолин. Клиндамицин и ванкоми-

цин остаются альтернативой, как это описано выше. Мупироцин рекомендован для интраназального введения пациентам с доказанным носительством *S. aureus* (Критерий доказательности А).

### Заключение

В то время как доступность для врачей и пациентов подобных вмешательств в мире и в России быстро растет, число отдельных центров с опытом работы с инфекционными осложнениями не увеличивается ввиду относительно низкой частоты последних. Хирургическая стратегия лечения таких осложнений еще не представляет из себя стройной схемы и не имеет высокой степени доказательности ее эффективности. Поэтому все практикующие специалисты должны максимально тщательно выполнять рекомендации по антибиотикопрофилактике. Тем более, что для ортопедии и травматологии они относительно доступны для реализации. Прежде всего, ортопедические операции должны выполняться в строгих условиях асептики с дополнительными требованиями к операционной бригаде, оборудованию и помещениям, по сравнению с общей хирургией. В каждом центре ортопедии должны

быть отлажены инфекционный контроль, анализ локальных микробиологических данных, разделение пациентов по степени чистоты, экспресс-диагностика носительства золотистого стафилококка, в особенности его метициллинорезистентных штаммов (MRSA) у пациентов и персонала. При выявлении последнего рутинным мероприятием должно стать интраназальное применение мупироцина. При большинстве видов оперативных вмешательств для антибиотикопрофилактики используется цефазолин. Препарат отлично изучен и дешев. При непереносимости  $\beta$ -лактамов рекомендуется клиндамицин или ванкомицин. При локальных данных за большую роль MRSA в структуре инфекционных осложнений применяется ванкомицин. В принципе, ортопедические стационары, где основную роль играют такие возбудители, должны быть подвергнуты противоинфекционным мероприятиям и реорганизации. Длительность антибиотикопрофилактики менее 1 сут. Применение в комбинации антибиотикосодержащего костного цемента и внутривенной антибиотикопрофилактики является перспективным направлением для проведения новых клинических исследований.

### Литература

1. Kaiser A.B. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *N Engl J Med* 1986; 315:1129–38.
2. Elek S.D., Conen P.E. Triage-virulence of *Staphylococcus pyrogenes* for infection. *Br J Exp Pathol* 1957; 38:573-86.
3. Zimmerli W., Lew P.D., Waldvogel F.A. Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest* 1994; 73:1191-1200.
4. Zimmerli W., Waldvogel F.A., Vaudaux P., et al. Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis* 1995; 146:487-97.
5. Gristina A.G., Shibata Y., Giridhar G., et al. The glyco-calyx, biofilm, microbes, and resistant infection. *Semin Arthroplasty* 1994; 5:160-70.
6. Gristina A.G. Implant failure and the immuno-incompetent fibro-inflammatory zone. *Clin Orthop Relat Res* 1994; 298:106-18.
7. Gristina A.G., Costerton J.W. Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Joint Surg Am* 1985; 67:264-73.
8. Ainscow D.A., Denham R.A. The risk of haematogenous infection in total joint replacements. *J Bone Joint Surg* 1984; 66:580-2.
9. Curry S., Phillips H. Joint arthroplasty, dental treatment, and antibiotics: a review. *J Arthroplasty* 2002; 17:111-3.
10. Dellinger E.P., Gross P.A., Barrett T.L., et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *The Infectious Diseases Society of America. Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15:182-8.
11. Gustilo R.B., Mendoza R.M., Williams D.N. Problems in the management of type II (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *J Trauma* 1994; 24:742-6.
12. Periti P., Mini E., Mosconi G. Antimicrobial prophylaxis in orthopaedic surgery: the role of teicoplanin. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41:329-40.
13. Strausbaugh L.J., Crossley K.B., Nurse B.A., Thrupp L.D. Antimicrobial resistance in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:129-40.
14. Mauerhan D.R., Nelson C.L., Smith D.L., et al. Prophylaxis against infection in total joint arthroplasty. One day of cefuroxime compared with three days of cefazolin. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76:39-45.
15. Page C.P., Bohnen J.M., Fletcher J.R., et al. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. *Arch Surg* 1993; 128:79-88.
16. Patzakis M.J., Wilkins J., Kumar J., et al. Comparison of the results of bacterial cultures from multiple sites in chronic osteomyelitis of long bones. A prospective study. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76:664-6.
17. Greene C., McDevitt D., Francois P., et al. Adhesion properties of mutants of *Staphylococcus aureus* defective in fibronectin-binding proteins and studies on the expression of fnb genes. *Mol Microbiol* 1995; 17:1143-52.
18. Steckelberg J.M., Osmon D.R. Infections associated with indwelling medical devices. In: Bisno A.L.,

- Waldvogel F.A., editors. Prosthetic joint infections. Washington DC: ASM Press: 1994; 259-901.
19. Boxma H., Broekhuizen T., Patka P., et al. Randomised controlled trial of single-dose antibiotic prophylaxis in surgical treatment of closed fractures: the Dutch Trauma Trial. *Lancet* 1996; 347:133-7.
  20. Pavel A., Smith R.L., Ballard A., et al. Prophylactic antibiotics in clean orthopedic surgery. *J Bone Joint Surg* 1974; 56:777-82.
  21. Prokusi L. Prophylactic antibiotics in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg* 2008; 16:283-93.
  22. Zgonis T., Jolly G.P., Garbalosa J.C. The efficacy of prophylactic intravenous antibiotics in elective foot and ankle surgery. *J Foot Ankle Surg* 2004; 43:97-103.
  23. Antimicrobial prophylaxis for surgery. *Treat Guidel Med Lett* 2009; 7:47-52.
  24. Kurzweil P.R. Antibiotic prophylaxis for arthroscopic surgery. *Arthroscopy* 2006; 22:452-4.
  25. Wieck J.A., Jackson J.K., O'Brien T.J., et al. Efficacy of prophylactic antibiotics in arthroscopic surgery. *Orthopedics* 1997; 20:133-4.
  26. Bert J.M., Giannini D., Nace L. Antibiotic prophylaxis for arthroscopy of the knee: is it necessary? *Arthroscopy* 2007; 23:4-6.
  27. Babcock H.M., Carroll C., Matava M., et al. Surgical site infections after arthroscopy: outbreak investigation and case control study. *Arthroscopy* 2003; 19:172-81.
  28. Olix M.L., Klug T.J., Coleman C.R., et al. Prophylactic antibiotics in elective operations on bones, joints, and tendons. *Surg Forum* 1960; 10:818-9.
  29. Tachdjian M.O., Compere E.L. Postoperative wound infections in orthopedic surgery: evaluation and prophylactic antibiotics. *J Int Coll Surg* 1957; 28:797-805.
  30. Boyd R.J., Burke J.F., Colton T. A doubleblind clinical trial of prophylactic antibiotics in hip fractures. *J Bone Joint Surg* 1973; 55:1251-8.
  31. Boxma H., Broekhuizen T., Patka P., et al. Randomised controlled trial of single-dose antibiotic prophylaxis in surgical treatment of closed fractures: the Dutch Trauma Trial. *Lancet* 1996; 347:1133-7.
  32. Fitzgerald R.H. Infections of hip prosthesis and artificial joints. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3:329-38.
  33. Southwell-Keely J.P., Russo R.R., App B., et al. Antibiotic prophylaxis in hip fracture surgery: a meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 410:179-84.
  34. Gillespie W.J., Walenkamp G. Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1:CD000244.
  35. Hahnel J., Burdekin H., Anand S. Readmissions following hip fracture surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 2009; 91:591-5.
  36. Gulihar A., Nixon M., Jenkins D., et al. Clostridium difficile in hip fracture patients: prevention, treatment and associated mortality. *Injury* 2009; 40:746-51.
  37. Cunha B.A., Gossling H.R., Pasternak H.S., et al. The penetration characteristics of cefazolin, cephalothin, and cephradine into bone in patients undergoing total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1977; 59:856-9.
  38. Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L., et al. Guideline for prevention of surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:250-78.
  39. Starks I., Ayub G., Walley G., et al. Singledose cefuroxime with gentamicin reduces Clostridium difficile-associated disease in hip-fracture patients. *J Hosp Infect* 2008; 70:21-6.
  40. Barker F.G. Efficacy of prophylactic antibiotic therapy in spinal surgery: a meta-analysis. *Neurosurgery* 2002; 51:391-401.
  41. Bratzler D.W., Houck P.M., for the Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the national surgical infection prevention project. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1706-15.
  42. Kalmeijer M.D., Coertjens H., Van Nieuwland-Bollen P.M., et al. Surgical site infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis* 2002; 35:353-8.
  43. Kallen A.J., Wilson C.T., Larson R.J. Perioperative intranasal mupirocin for the prevention of surgical-site infections: systematic review of the literature and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:916-22.
  44. Trampuz A., Zimmerli W. Antimicrobial agents in orthopedic surgery: prophylaxis and treatment. *Drugs* 2006; 66:1089-105.
  45. Gernaat-Van Der Sluis A.J., Hoogenboom-Verdegaal A.M., Edixhoven P.J., et al. Prophylactic mupirocin could reduce orthopedic wound infections: 1044 patients treated with mupirocin compared with 1260 historical controls. *Acta Orthop Scand* 1998; 69:412-4.
  46. Wilcox M.H., Hall J., Pike H., et al. Use of perioperative mupirocin to prevent methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) orthopedic surgical site infections. *J Hosp Infect* 2003; 54:196-201.
  47. Coskun D., Aytac J. Decrease in *Staphylococcus aureus* surgical-site infection rates after orthopaedic surgery after intranasal mupirocin ointment. *J Hosp Infect* 2004; 58:90-1.
  48. Van Rijen M.M., Bonten M., Wenzel R.P., et al. Intranasal mupirocin for reduction of *Staphylococcus aureus* infections in surgical patients with nasal carriage: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:254-61.
  49. Hacek D.M., Robb W.J., Paule S.M., et al. *Staphylococcus aureus* nasal decolonization in joint replacement surgery reduces infection. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466:1349-55.
  50. Rao N., Cannella B., Crossett L.S., et al. A preoperative decolonization protocol for *Staphylococcus aureus* prevents orthopaedic infections. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466:1343-8.
  51. Kim D.H., Spencer M., Davidson S.M., et al. Institutional prescreening for detection and eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients undergoing elective orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92:1820-6.
  52. Bohsali K.I., Wirth M.A., Rockwood C.A. Complications of total shoulder arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88:2279-92.

53. Glazebrook M.A., Arsenault K., Dunbar M. Evidence-based classification of complications in total ankle arthroplasty. *Foot Ankle Int* 2009; 30:945-9.
54. Gougoulis N., Khanna A., Maffulli N. How successful are current ankle replacements? A systematic review of the literature. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468:199-208.
55. Blom A.W., Brown J., Taylor A.H., et al. Infection after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86:688-91.
56. Kasten M.D., Skinner H.B. Total elbow arthroplasty. An 18-year experience. *Clin Orthop Relat Res* 1993; 290:177-88.
57. Edwards J.R., Peterson K.D., Mu Y., et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008. *Am J Infect Control* 2009; 37:783-805.
58. Ericson C., Lidgren L., Lindberg L. Cloxacillin in the prophylaxis of postoperative infections of the hip. *J Bone Joint Surg* 1973; 55:808-13.
59. Periti P., Stringa G., Mini E., et al. Comparative multicenter trial of teicoplanin versus cefazolin for antimicrobial prophylaxis in prosthetic joint implant surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:113-9.
60. Minnema B., Vearncombe M., Augustin A., et al. Risk factors for surgical-site infection following primary total knee arthroplasty. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:477-80.
61. Matthews P.C., Berendt A.R., McNally M.A., et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection. *BMJ* 2009; 338:1378-83.
62. Blom A.W., Taylor A.H., Pattison G., et al. Infection after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85:956-9.
63. Albuhaireen B., Hind D., Hutchinson A. Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90:915-9.
64. Fish D.N., Hoffman H.M., Danziger L.H. Antibiotic impregnated cement use in U.S. hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49:2469-74.
65. Malik M.H., Gambhir A.K., Bale L., et al. Primary total hip replacement: a comparison of a nationally agreed guide to practice and current surgical technique as determined by the North West Regional Arthroplasty Registry. *Ann R Coll Surg Engl* 2004; 86:113-8.
66. Bourne R.B. Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard - in the affirmative. *J Arthroplasty* 2004; 19(suppl 1):69-72.
67. Engesaeter L.B., Lie S.A., Espehaug B., et al. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0 to 14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand* 2003; 74:644-51.
68. Espehaug B., Engesaeter L.B., Vollset S.E., et al. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian Arthroplasty Register, 1987 to 1995. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79:590-5.
69. 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; 88:2487-500.
70. McQueen M.M., Hughes S.P., May P., et al. Cefuroxime in total joint arthroplasty. Intravenous or in bone cement. *J Arthroplasty* 1990; 5:169-72.
71. Josefsson G., Kolmert L. Prophylaxis with systematic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty. A ten-year survey of 1,688 hips. *Clin Orthop Relat Res* 1993; 292:210-4.
72. Hanssen A.D., Osmon D.R. The use of prophylactic antimicrobial agents during and after hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 369:124-38.
73. Jiranek W. Antibiotic-loaded cement in total hip replacement: current indications, efficacy, and complications. *Orthopedics* 2005; 28(suppl):s873-7.
74. Diefenbeck M., Mückley T., Hofman G.O. Prophylaxis and treatment of implant-related infections by local application of antibiotics. *Injury* 2006; 37(suppl 2):S95-104.
75. Hanssen A.D. Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard - in opposition. *J Arthroplasty* 2004; 19(suppl 1):73-7.
76. Korinek A.M., Golmard J.L., Elcheick A., et al. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a critical reappraisal of antibiotic prophylaxis on 4578 patients. *Br J Neurosurg* 2005; 19:155-62.
77. Brown E.M., Path F.R., Pople I.K., et al. Prevention of postoperative infection in patients undergoing spinal surgery. *Spine* 2004; 29:938-45.
78. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Information statement: the use of prophylactic antibiotics in orthopaedic medicine and the emergence of vancomycin-resistant bacteria. [www.aaos.org/about/papers/advistmt/1016.asp](http://www.aaos.org/about/papers/advistmt/1016.asp) (accessed 2008 May 13).
79. Van Kasteren M.E., Mannien J., Ott A., et al. Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty: timely administration is the most important factor. *Clin Infect Dis* 2007; 44:921-7.
80. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Information statement: recommendations for the use of intravenous antibiotic prophylaxis in primary total joint arthroplasty. [www.aaos.org/about/papers/advistmt/1027.asp](http://www.aaos.org/about/papers/advistmt/1027.asp) (accessed 2008 May 13).
81. Jaeger M., Maier D., Kern W.V., et al. Antibiotics in trauma and orthopedic surgery - a primer of evidence-based recommendations. *Injury* 2006; 37:s74-80.
82. Ericson C., Lidgren L., Lindberg L. Cloxacillin in the prophylaxis of postoperative infections of the hip. *J Bone Joint Surg* 1973; 55:808-13.
83. Pollard J.P., Hughes S.P., Scott J.E., et al. Antibiotic prophylaxis in total hip replacement. *Br Med J* 1979; 1:707-9.
84. Burnett J.W., Gustilo R.B., Williams D.N., et al. Prophylactic antibiotics in hip fractures. *J Bone Joint Surg* 1980; 62:457-62.
85. Tengve B., Kjellander J. Antibiotic prophylaxis in operations on trochanteric femoral fractures. *J Bone Joint Surg* 1978; 60:97-9.
86. Nelson C.L., Green T.G., Porter R.A., et al. One day versus seven days of preventive antibiotic therapy in orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res* 1983; 176:258-63.