

Aleksander M. Garlicki¹, Mirosław Jawień¹, Sławomir A. Pancewicz², Anna Moniuszko-Malinowska²

ZASADY DIAGNOSTYKI I LECZENIA BAKTERYJNYCH ROPNYCH ZAPALEŃ OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH I MÓZGU U DOROSŁYCH

¹Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie
Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych Szpital Uniwersytecki w Krakowie

²Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Bakteryjne ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (BZOMR) jest ostrym zakażeniem przestrzeni podpajęczynówkowej, z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych i miąższu mózgu. Jest to jedna z 10 najczęstszych przyczyn zgonów z powodu chorób zakaźnych. Rocznie na świecie notuje się około 1,2 milionów zachorowań, przy zapadalności 5/100 000 w krajach Europy Zachodniej i Ameryki Płn. i w krajach rozwijających się te wskaźniki są 10-krotnie wyższe (2). W Polsce w 2014 r., zanotowano 192 zachorowania o etiologii *Streptococcus pneumoniae*, zapadalność - 0,5/100 000, 120 zachorowań wywołanych przez *N. meningitidis*, zapadalność - 0,31/100 000, i tylko 11 wywołanych przez *Haemophilus influenzae*, zapadalność - 0,03/100 000. Najwięcej było zachorowań innych i nieokreślonych – 746 (3). W ostatnich 25 latach doszło do istotnych zmian epidemiologii w związku z upowszechnieniem się szczepień ochronnych. Obecnie u dorosłych zachorowania są najczęściej wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* (50%) i *Neisseria meningitidis* (25%), paciorkowce grupy B (15%), *Listeria monocytogenes* (10%), i <10% przez *Haemophilus influenzae*. Coraz częściej przyczyną są Gram (-) pałeczki jelitowe, zwłaszcza u osób starszych i z przewlekłymi chorobami upośledzającymi odporność. W Polsce, według danych Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) najczęściej rejestrowano zakażenia wywołane przez *Neisseria meningitidis* B (48,8%), meningokoki C (36,6%), sporadycznie meningokoki Y (1,2%) i meningokoki W-135 (1,2%). Najwyższą śmiertelność stwierdzano w zakażeniach spowodowanych przez meningokoki B (10,3%) i meningokoki C (8,8%). Analiza wrażliwości na antybiotyki 1373 izolatów wykazała, że wszystkie szczepy były wrażliwe na cefalosporyny III generacji, chloramfenikol oraz cyprofloksacynę. 84,2% izolowanych meningokoków wykazywało wysoką wrażliwość na penicyline (PNC), średnią 14,3% izolatów, a jedynie 1,5% szczepów było opornych na penicylinę i 1% opor-

nych na rifampicynę. Podstawą rozpoznania BZOMR jest badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Najczęściej PMR wypływa pod wzmożonym ciśnieniem (200-500 mm słupa wody) i jest mętny. Niekiedy jest to gęsta ropa o wzmożonej konsystencji, z trudem wydostająca się z igły punkcyjnej. Pleocytoza, w >80% neutrofilowa, przekracza wartość 1000 komórek w 1 μ l. Wyjątkiem jest przewaga limfocytów w zakażeniach bakteriami Gram (-) u noworodków i w listeriozie. Stężenie białka jest podwyższone, od 1-5 g/l i więcej. Wartość stężenia glukozy jest niska, czasem nieoznaczalna. „Złotym standardem” w diagnostyce BZOMR pozostaje posiew. Skuteczność diagnostyczna wynosi średnio 70-85%, 96% w zakażeniu *H. influenzae*, 87% z zakażeniem *S. pneumoniae* i u 80% z zakażeniem *N. meningitidis*. Badanie bakterioskopowe jest prostą, tanią i szybką metodą diagnostyczną o czułości od 75 do 90% (5, 17,25). Barwienia preparatu z osadu PMR metodą Gram lub błękitem metylenowym, umożliwiają rozróżnienie rodzaju bakterii - Gram-dodatnie czy Gram-ujemne oraz określenie ich morfologii: ziarenkowce, pałeczki. (12, 13). Czulość metody zależy od gatunku bakterii i w przypadku *S. pneumoniae* i *S. aureus* wynosi 90%, *H. influenzae* – 86%, *N. meningitidis* – 75%, dla Gram ujemnych pałeczek – 50%, *L. monocytogenes* i najmniej dla bakterii beztlenowych <50%. Badanie wykonane przed rozpoczęciem antybiotykoterapii, kiedy stężenie bakterii jest duże, zapewnia czulość 60-90% i swoistość >97%. Testy lateksowe służą do szybkiego wykrywania jakościowego antygenów bakterii żywych i martwych w PMR lub moczu, co umożliwia wstępne ustalenie etiologii, nawet po rozpoczęciu antybiotykoterapii. Na rynku są dostępne testy pozwalające na wykrycie antygenów *H. influenzae* typu B, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* A, B, C, Y I W135, paciorkowców grupy B oraz *Escherichia coli* K1. Swoistość testów dla antygenów *S. pneumoniae* i *N. meningitidis* zawiera się w przedziale 95-100%, co pozwala na rozpoznanie etiologii, podczas gdy czulość dla antygenów pneumokokowych wynosi 70-100%, a meningokokowych

33-70%, stąd ujemny wynik aglutynacji lateksowej nie upoważnia do wykluczenia zakażenia tymi bakteriami, zapewnia 100% czułości i 97% swoistości wyniku. Zaletą jest możliwość uzyskania wyników dodatnich po wdrożeniu antybiotykoterapii. Posiewy krwi należy wykonać w **przypadku przeciwwskazań do punkcji łądźwiowej**, jeszcze przed wdrożeniem leczenia antybiotykowego. Badania neuroobrazowe nie mają znaczenia dla ustalenia etiologii BZOMR. Natomiast są przydatne w rozpoznaniu obrzęku mózgu i/lub ognisk zapalnych w tkance nerwowej mózgu, również ropni. Neuroobrazowanie umożliwia ocenę nasilenia obrzęku oraz rozpoznawania powikłań takich jak wodogłowie, zmiany krwotoczne lub niedokrwienne. TK/MR powinno być wykonywane także w przypadku objawów naciśnienia czaszkowego. Przy braku tych objawów wykonywanie badań obrazowych jest przyczyną niepotrzebnej zwłoki i opóźnia leczenie, nie powinno być zatem postępowaniem rutynowym. (13,20,24) Rozpoznanie wstępne ustala się na podstawie objawów kardynalnych, jak bóle głowy, gorączka, zespół oponowy i charakterystyczne zmiany zapalne w PMR. Niezależnie od nasilenia objawów klinicznych, chorobę zawsze należy podejrzewać w przypadku stwierdzenia

wysokiej pleocytozy neutrofilowej, niskiego stężenia glukozy i wysokiego stężenia białka w PMR. Ponieważ opóźnienie leczenia zawsze pogarsza rokowanie, antybiotykoterapia empiryczna powinno być wdrożona jak najszybciej, bez oczekiwania na wyniki badań laboratoryjnych i neuroobrazowych.

Antybiotykoterapia empiryczna

W BZOMR rokowanie jest poważne i zależy od czynnika etiologicznego, wieku chorego, chorób współistniejących oraz szybkości wdrożenia właściwego leczenia (4). O jego skuteczności decyduje szybkie rozpoczęcie terapii antybiotykowej i wspomagającej (1). Ze względu na ciężki przebieg choroby, wysoką śmiertelność oraz możliwość wczesnych powikłań, szczególnie w początkowym okresie choroby, pacjent powinien być hospitalizowany w OIT (5,6). Antybiotykoterapia empiryczna, powinna być wprowadzona szybko, optymalnie w ciągu pierwszej godziny po hospitalizacji. W ustaleniu składników terapii znaczenie ma nie tylko zakres działania leków i przenikanie przez barierę krew-mózg, ale również inne niezależne od wieku czynniki wskazujące na etiologię, takie jak choroby współistniejące, przebyte operacje i urazy oraz lokalna sytuacja

Tabela I. Schematy antybiotykoterapii empirycznej ropnego ZOMR w zależności od szacowanych czynników ryzyka lub innych zmiennych wpływających na dobór leczenia

Czynniki ryzyka	Czynnik etiologiczny	Schemat terapii empirycznej
Wiek pacjenta do 1 m-ca życia	<i>S.agalactiae</i> ; <i>E.coli</i> ; <i>L.monocytogenes</i> ; pałeczki jelitowe Gram-ujemne	ampicylina + cefotaksym lub ampicylina + aminoglikozyd
1 m-ca do 5 rż	<i>N.meningitidis</i> ; <i>S.pneumoniae</i> ; <i>H.influenzae</i>	ceftriakson + wankomycyna
Dzieci od 5 rż oraz dorośli do 50 rż	<i>N.meningitidis</i> ; <i>S.pneumoniae</i>	ceftriakson + wankomycyna
> 50 rż	<i>S.pneumoniae</i> ; <i>N.meningitidis</i> ; <i>L. monocytogenes</i>	ampicylina + ceftriakson + wankomycyna
Zaburzenia odporności, choroba nowotworowa, alkoholizm	<i>L.monocytogenes</i> ; pałeczki jelitowe Gram-ujemne;	ampicylina + ceftriakson + wankomycyna
Zabieg neurochirurgiczny; uraz głowy	<i>S.pneumoniae</i> ; <i>S.aureus</i> ; pałeczki jelitowe Gram-ujemne; <i>P.aeruginosa</i>	cefepim + wankomycyna lub meropenem + wankomycyna
Zakażenie zastawki komorowo- otrzewnowej (przedsiolkowej)	<i>S.aureus</i> ; gronkowce koagulazo-ujemne; pałeczki jelitowe Gram-ujemne	cefepim + wankomycyna lub meropenem + wankomycyna
Zakażenia szpitalne	wielooporne pałeczki Gram-ujemne; metycylinooporne gronkowce	meropenem + wankomycyna
Uczulenie na penicylinę	<i>S.pneumoniae</i> ; <i>N.meningitidis</i> ; <i>H.influenzae</i> <i>L.monocytogenes</i>	meropenem + wankomycyna lub moksyflokscyna kotrymoksazol lub meropenem
Wynik barwienia metodą Grama		
Ziarenkowce (dwoinki) Gram-ujemne	<i>N.meningitidis</i>	ceftriakson lub cefotaksym
Ziarenkowce (dwoinki) Gram-dodatnie	<i>S.pneumoniae</i>	ceftriakson + wankomycyna
Pałeczki Gram-dodatnie	<i>L.monocytogenes</i>	ampicylina + aminoglikozyd
Pałeczki Gram-ujemne	<i>H.influenzae</i> ; pałeczki jelitowe Gram-ujemne; pałeczki Gram-ujemne niefermentujące	cefepim + aminoglikozyd

epidemiologiczna. Konieczne jest rozróżnienie zakażenia pozaszpitalne od szpitalnego. Wpływ na dobór antybiotyków ma także coraz częstsze występowanie bakterii wielolekoopornych, nie tylko wśród szczepów szpitalnych, ale także wśród szczepów środowiskowych. Obraz kliniczny niezależnie od etiologii jest podobny. Jednak dokładna analiza danych z wywiadu, okoliczności zachorowania i objawów przedmiotowych pozwalają na ostrożne przewidywanie etiologii. Na zakażenie *Haemophilus influenzae* wskazuje zachorowanie przez ukończeniem 5 lat i brak odpowiednich szczepień. Natomiast u dorosłych bakterie te są rzadkim czynnikiem etiologicznym, <10% zachorowań. Nagłe zachorowanie, przed ukończeniem 5 r. ż. lub w okresie dorastania, typowo w okresie zimy lub wiosny, krótki okres wylegania, charakterystyczna wysypka na skórze, błonach śluzowych i spojówkach oraz gwałtowny przebieg choroby najbardziej wskazują na zakażenie *Neisseria meningitidis*. Etiologię pneumokokową należy podejrzewać u dzieci przed ukończeniem 2 r. ż., u dorosłych po 65 r. ż., niezależnie do wieku u osób z niedoborem odporności, z trudnym do określenia czasem wylegania i nagłym początkiem lub stopniowym narastaniem objawów, w przypadku kiedy punktem wyjścia jest ognisko ropne w uchu lub zatokach obocznych nosa. Liczba antybiotyków w zestawie powinna być ograniczona do niezbędnego minimum, ponieważ ich nadmiar sprzyja presji selekcyjnej i rozwojowi oporności oraz polekowych reakcji niepożądanych. Najważniejsze schematy antybiotykoterapii empirycznej przedstawiono w Tabeli I. Kluczowe znaczenie rokownicze ma szybkie podanie antybiotyku, najlepiej w ciągu pierw-

szej godziny po hospitalizacji. W przypadku uzasadnionego podejrzenia *N. meningitidis*, należy rozważyć podanie pierwszej dawki odpowiedniego antybiotyku jeszcze przed skierowaniem pacjenta do szpitala. Przy doborze antybiotyków należy uwzględnić nie tylko zakres działania leku, ale również jego przenikalność do przestrzeni podpajęczynówkowej, warunkującą uzyskanie stężenia terapeutycznego. Antybiotyki należy podawać drogą dożylną w takiej samej dawce przez cały okres terapii, ponieważ w miarę ustępowania zapalenia czynność bariery krew-mózg ulega poprawie, przez co maleje jej przepuszczalność i stężenia leków mogą być suboptymalne. Lepszą przenikalność mają leki o małej masie cząsteczkowej, niskim stopniu wiązania z białkami, dobrej rozpuszczalności w tłuszczach i niskim stopniu zjonizowania w fizjologicznym pH. Natomiast wysokie stężenie białka, duża gęstość bakterii w PMR ograniczają aktywność bakteriobójczą. Najlepszą zdolność osiągania wysokiego stężenia w PMR, powyżej minimalnych stężeń hamujących (MIC), mają antybiotyki beta-laktamowe. Podawanie dokanałowe lub dokomorowe leków ograniczone jest do wyjątkowych sytuacji klinicznych i można je rozważyć u chorych po zabiegach neurochirurgicznych lub u pacjentów z zastawkami odbarczającymi, także w zakażeniach wywołanych przez wielolekooporne szczepy *Staphylococcus aureus* lub pałeczki Gram-ujemne niefermentujące. Najczęściej stosuje się wówczas wankomycynę, aminoglikozydy lub kolistynę. Dawkowanie leków przeciwdrobnoustrojowych przedstawiono w Tabeli II. W leczeniu stosuje się antybiotyki beta-laktamowe, takie jak penicyliny, cefalosporyny, mo-

Tabela II. Zalecane dawkowanie antybiotyków (chemioterapeutyków) w terapii ropnych ZOMR meningitis.

Lek	Droga podania	Dawkowanie (u dorosłych) / dobę	Dawkowanie (u dzieci) / na dobę
Penicylina G	Dożylna	4 x 6 mln j.	4 x 75 tys j./kg mc
Ampicylina	Dożylna	6 x 2 g	6 x 50 mg/kg mc
Ceftriakson	Dożylna	2 x 2 g	1 x 100 mg/kg mc
Cefotaksym	Dożylna	4 x 3 g	4 x 50 mg/kg mc
Ceftazydym	Dożylna	3 x 2 g	3 x 50 mg/kg mc
Cefepim	Dożylna	3 x 2 g	3 x 50 mg/kg mc
Meropenem	Dożylna	3 x 2 g	3 x 40 mg/kg mc
Aztreonam	Dożylna	3 x 2 g	3 x 50 mg/kg mc
Amikacyna	Dożylna	3 x 5 mg/kg mc	3 x 5 mg/kg mc
Amikacyna	Dokanałowo	1 x 0,02 g	
Gentamycyna	Dożylna	3 x 2,5 mg/kg mc	3 x 2,5 mg/kg mc
Wankomycyna	Dożylna	2 x 1 g	4 x 15 mg/kg mc
Wankomycyna	Dokanałowo	1 x 0,01 – 0,02 g	
Ciprofloksacyna	Dożylna	2 x 0,4 g	-
Moksyflokscacyna	Dożylna	1 x 0,4 g	-
Linezolid	Dożylna	2 x 0,6 g	2 x 5 mg/kg mc
Metronidazol	Dożylna	3 x 0,5 g	3 x 10 mg/kg mc
Rifampicyna	Doustna	1 x 0,6 g	1 x 10-20 mg/kg mc
Kolistyna	Dokanałowo (dooponowo)	3 x 2-3 mln j.	-
Kotrymoksazol	Dożylna	4 x 5 mg/kg mc (w przeliczeniu na trymetoprym)	4 x 5mg/kg mc (w przeliczeniu na trymetoprym)

Tabela III. Zalecane schematy leczenia ropnego ZOMR w zależności od wzorca oporności izolowanych czynników etiologicznych

Czynnik etiologiczny	Proponowane leczenie	Terapia alternatywna
<i>S. pneumoniae</i> wrażliwe na penicylinę	penicylina G	ceftriakson; cefotaksym
obniżona wrażliwość na penicylinę	Ceftriakson lub cefotaksym	meropenem; cefepim
penicyliinooporne (PRSP)	Ceftriakson lub cefotaksym + wankomycyna	moksyfloksacyna; moksyfloksacyna + rifampicyna
<i>N. meningitidis</i> wrażliwe na penicylinę	penicylina G	ceftriakson lub cefotaksym
obniżona wrażliwość na penicylinę	Ceftriakson lub cefotaksym	meropenem; moksyfloksacyna
<i>H. influenzae</i> β-laktamazo-ujemne	Ampicylina	ceftriakson; cefotaksym; cefepim; aztreonam
β-laktamazo-dodatnie	Ceftriakson lub cefotaksym	cefepim; aztreonam; flurochinolony
<i>S. aureus</i> ; gronkowce koagulazo-ujemne metryliinooporne (MRSA / MRCNS)	wankomycyna	linezolid; kotrymoksazol lub rifampicyna w terapii skojarzonej
obniżona wrażliwość lub wankomycynooporne (VISA / VRSA)	Linezolid	kotrymoksazol lub rifampicyna w terapii skojarzonej
<i>Enterococcus spp</i> wankomycynooporne (VRE)	Linezolid	
Pałeczki Gram-ujemne ESβL	Meropenem	ciprofloksacyna; moksyfloksacyna; aminoglikozydy
Pałeczki Gram-ujemne AMPC	Meropenem	cefepim; aminoglikozydy; flurochinolony; aminoglikozydy
Pałeczki Gram-ujemne MBL	Kolistyna	aztreonam; fluorochinolony; aminoglikozydy
Pałeczki Gram-ujemne KPC	Kolistyna	

nobaktamy, karbapenemy i inhibitory beta-laktamaz. Leki te pomimo niepełnego przenikania przez barierę krew-mózg, osiągają w PMR znacznie wyższe stężenia od MIC dla większości patogenów wywołujących BZOMR. W stanie zapalnym przenikalność tych antybiotyków do PMR zwiększa się wyraźnie. Dlatego też antybiotyki z tej grupy są podstawowymi lekami w terapii tego typu zakażeń (15, 17). Penicyliny naturalne – benzylpenicylina (penicylina G) – osiągają stężenie terapeutyczne w PMR już przy dawce dobowej 24 mln j. i wyższej, przy dawkowaniu 4 - 6 razy dziennie. Jednak obecnie penicylina, ze względu na narastanie oporności, szczególnie wśród pneumokoków, nie jest zalecana jako antybiotyk pierwszego rzutu w terapii empirycznej (16). Wskazaniem do zastosowania penicyliny G, są wciąż zakażenia wywołane przez meningokoki, pneumokoki, paciorkowce z grupy B oraz *Listeria monocytogenes*, o potwierdzonej wrażliwości na ten lek. Głównym wskazaniem do leczenia ampicyliną są zakażenia wywołane przez *Listeria monocytogenes*; dodanie aminoglikozydu zwiększa efekt biobójczy. Ampicylina w PMR osiąga blisko 15% stężenia w surowicy (15, 18). Cefalosporyny III generacji charakteryzują się szerokim zakresem działania, obejmującym bakterie Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne, w tym często wywołujące BZOMR. Dlatego też są antybiotykami pierwszego rzutu w terapii empirycznej. Z wyboru zalecane jest stosowanie ceftriaksonu lub cefotaksymu (19). Cefotaksym jest antybiotykiem preferowanym u dzieci, ponieważ charakteryzuje się niższym stopniem

wiązania z białkami, brakiem sekrecji z żółcią, mniejszym ryzykiem hiperbilirubinemii i słabszym wpływem na florę bakteryjną jelit w porównaniu do ceftriaksonu (15). Jeśli po włączeniu ceftriaksonu lub cefotaksymu nie dochodzi do oczekiwanej poprawy, należy podejrzewać zakażenie wywołane przez pałeczki Gram-ujemne wykazujące mechanizm oporności ESβL (β-laktamaza o rozszerzonym spektrum działania), AMPC (β-laktamaza typu AmpC), MBL (metalo-β-laktamaza) lub KPC (karbapenemaza typu KPC) lub zakażenie wywołane przez bakterie naturalnie odporne na te antybiotyki, to jest *L. monocytogenes*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* lub pneumokoki odporne na penicylinę i ceftriakson (20). Ceftriakson wykazuje najwyższą aktywność wobec *Haemophilus influenzae* i *Neisseria meningitidis*. W przypadku potwierdzonego zakażenia opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*, antybiotykiem z wyboru jest ceftazydym (15). Cefepim zaliczany do cefalosporyn IV generacji, charakteryzuje się podobnym zakresem aktywności jak cefalosporyny III generacji (21). Antybiotyk monobaktamowy – aztreonam, jest zalecany głównie w terapii celowanej zapaleń opon wywołanych przez *H. influenzae* lub *P. aeruginosa*. W PMR antybiotyk ten osiąga 30-52% stężenia w krwi (15). Z grupy karbapenemów zalecany jest jedynie meropenem, ponieważ stosowanie imipenemu niesie ryzyko wystąpienia drgawek (22). Meropenem charakteryzuje się wysokim przenikaniem przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy oraz szerokim spektrum działania,

praktycznie obejmującym większość patogenów wywołujących BZOMR (15). Spośród antybiotyków glikopeptydowych dostępnych w leczeniu, zastosowanie w leczeniu zapaleń opon ma jedynie wankomycyna, ponieważ teikoplanina nie przenika przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy (15). W zasadzie wankomycyna powinna być zarezerwowana do terapii celowanej. Jednak dopuszczalne jest wykorzystanie wankomycyny w terapii empirycznej, o ile spełnione są przesłanki wskazujące na zakażenie gronkowcowe, duży odsetek szczepów MRSA lub pneumokoków opornych na penicylinę i cefalosporyny. Wankomycyna jest antybiotykiem o niskiej penetracji do PMR, dlatego powinna być stosowana w skojarzeniu z antybiotykami beta-laktamowymi (15, 23). Fluorochinolony II generacji, z względu na narastanie oporności, nie powinny być stosowane w terapii empirycznej, jak i w monoterapii. Lekiem z wyboru powinna być moksyflokscacyna, która bardzo dobrze przenika do PMR i osiąga tam ok. 50% stężenia we krwi. Antybiotyk ten charakteryzuje się wysoką aktywnością wobec ziarenkowców Gram dodatnich, w tym szczepów *S. pneumoniae* opornych na penicylinę (1, 24). W Polsce moksyflokscacyna nie jest zarejestrowana w postaci dożylniej. Aminoglikozydy słabo przenikają do PMR w warunkach fizjologicznych, natomiast w stanie zapalnym o wiele lepiej, dlatego są warunkowo dopuszczone do stosowania w leczeniu BZOMR. Wadą jest słabe przenikanie przez bariery lipidowe, mała aktywność w środowisku ropnego płynu, w warunkach niskiego pH i względnie beztlenowych. Dla uzyskania należytego stężenia w PMR, konieczne jest stosowanie dużych dawek aminoglikozydów, co zwiększa ryzyko działań niepożądanych. Antybiotyki z tej grupy powinny być stosowane tylko w terapii celowanej oraz wyłącznie w połączeniu z antybiotykami beta-laktamowymi lub glikopeptydami (15). Rifampicyna charakteryzuje się dobrymi właściwościami lipofilnymi, i dlatego może być antybiotykiem drugiego rzutu w terapii skojarzonej z wankomycyną w BZOMR wywołanym przez szczepy MRSA. W przypadku pneumokokowego zapalenia opon, rifampicynę można podawać razem z wankomycyną, ponieważ występuje wówczas działanie synergistyczne (25). Spośród sulfonamidów w leczeniu BZOMR zastosowanie znalazł kotrimoksazol, który osiąga w PMR ok. 40-50% stężenia w surowicy i jest wymieniany w schematach drugiego rzutu terapii celowanej zakażeń wywołanych przez szczepy MRSA (15). Metronidazol w PMR osiąga stężenie podobne jak w surowicy. Chemioterapeutyk ten ma zastosowanie w leczeniu ropni mózgu, które są często wywołane przez bakterie beztlenowe (15). Linezolid, antybiotyk oksazolidynowy, jest aktywny wobec wieloopornych szczepów *S. pneumoniae*, enterokoków opornych na wankomycynę oraz gronkowców opornych na metycylinę i wankomycynę.

W PMR osiąga blisko 60% stężenia we krwi. Wskazaniem do jego zastosowania jest zakażenie wywołane przez szczepy gronkowców o obniżonej wrażliwości lub odporne na wankomycynę (VISA / VRSA) lub przez enterokoki odporne na wankomycynę (VRE) (1, 26). W leczeniu BZOMR, ze względu na ich niekorzystne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, nie stosuje się makrolidów, linkozamidów, tetracyklin, tygecykliny, ketolidów i kolistyny (15). Kolistyna może być podawana dokomorowo w przypadku zakażeń wywołanych przez wielolekooporne szczepy pałeczek niefermentujących (27). Antybiotykoterapia empiryczna powinna podlegać weryfikacji po ustaleniu czynnika etiologicznego i dobrana w zależności od wyników antybiogramu. W Tabeli III przedstawiono opcje terapeutyczne dla możliwych mechanizmów oporności patogenów wywołujących BZOMR. Długość terapii uzależniona jest od przebiegu klinicznego oraz czynnika etiologicznego. Antybiotykoterapia powinna trwać co najmniej 7-10 dni, a po ustąpieniu gorączki jeszcze przez kolejne 5 dni. W przypadku zakażenia *Neisseria meningitidis* lub *Haemophilus influenzae* czas ten nie powinien być krótszy niż 7 dni, w infekcji *Streptococcus pneumoniae* – 14 dni, 14-21 w zakażeniu *Streptococcus agalactiae*, co najmniej 21 dni, a w zakażeniu *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* – 21 dni; podobnie w zakażeniach jelitowymi pałeczkami Gram-ujemnymi – 21 dni; *Staphylococcus aureus* – 14 dni i usunięcie zakażonej zastawki (2, 11). Celem ograniczenia odczynu zapalnego, nasilającego się po podaniu antybiotyków bakteriobójczych, zaleca się podanie dawki deksametazonu w dawce 10 mg co 6 godz., na ok. 15 - 20 min przed lub łącznie z pierwszą dawką antybiotyku i kontynuowanie tej terapii przez 2-4 dni. Późniejsze podanie deksametazonu nie poprawia wyników leczenia i nie ogranicza narastającego odczynu zapalnego. Obrzęk mózgu i wzrost ciśnienia śródczaszkowego można zmniejszyć poprzez elewację głowy pod kątem 30-45°, i farmakoterapię mannitolem oraz furosemidem, obniżanie temperatury ciała, stosowanie hiperwentylacji (wykorzystanie możliwości już zastosowanej respiratoroterapii) lub wprowadzeniem pacjenta w śpiączkę farmakologiczną pentobarbitem. Ciężkie, powtarzające się drgawki powinny być energicznie zwalczane, ponieważ mogą doprowadzić do uszkodzenia niedokrwiennego OUN, szczególnie wrażliwych okolic skroniowych, mózdzku i wzgórza, a w stanie padaczkowym do trwałego uszkodzenia mózgu. Najpierw stosuje się antykonwulsanty; lorazepam/diazepam, a jeśli takie leczenie zawodzi, podaje się leki długodziałające – fenytoinę lub fenytoinę z fenobarbitem. Konieczna jest także profilaktyka przeciwzakrzepowa, stosowanie inhibitorów pompy protonowej, a w przypadku niewydolności oddechowej tleno- lub respiratoroterapia. Niekiedy (częściej u dzieci niż u do-

rosłych) rozwija się zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego przebiegających z hyponatremią i normowolemią. Czas trwania hyponatremii koreluje z częstością powikłań neurologicznych. Niezbędne jest utrzymanie ciśnienia tętniczego na prawidłowym poziomie dla zapobiegania skutkom hypoperfuzji mózgu (1, 12, 28). Zalecenia pielęgnacyjne obejmują leżenie w łóżku w ostrym okresie choroby, fizjoterapię oraz właściwe żywienie. Po odgorączkowaniu i ustąpieniu objawów można pozwolić choremu na wstawanie pod opieką i wyłącznie w celach higienicznych i załatwieniu potrzeb fizjologicznych. Przez następne 14 dni pacjent powinien przebywać głównie w łóżku.

Piśmiennictwo u autora.

Otrzymano: 9.03.2015 r.

Zaakceptowano do publikacji: 8.05.2015 r.

Adres do korespondencji:

Dr hab.n.med. Aleksander M. Garlicki

Klinika Chorób Zakaźnych

Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

Ul.Śniadeckich 5, 31-501 Kraków

Tel.12 424 73 41

e-mail: agarlicki@gmail.com