

УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра инфекционных болезней

# Терапия инфекций центральной нервной системы, вызванных полирезистентными возбудителями

д.м.н., профессор И.А.Карпов

Минск 2013

## Нозокомиальный менингит -

- синдромокомплекс, связанный с нейрохирургической манипуляцией, как на головном, так и на спинном мозге, а также возникающий в результате черепно-мозговой травмы, после спинальной анестезии, интратекального введения лекарственных средств, редко — при транслокации микрофлоры вследствие бактериемии

## Определение менингита, ассоциированного с оказанием медицинской помощи для пациентов старше 1 года согласно критериям NHSN/CDC (2008)

Необходимо наличие, по меньшей мере, 1 критерия:

- выделение микроорганизма из ЦСЖ
- пациент имеет хотя бы один из перечисленных симптомов без других распознаваемых причин: лихорадка ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ), головная боль, ригидность мышц шеи, менингеальные знаки, поражения черепных нервов, гиперестезия

И, по меньшей мере, 1 из следующих:

- плейоцитоз, повышенный белок и/или сниженная глюкоза в ЦСЖ
- микроорганизм, видимый при бактериоскопии ЦСЖ с окраской по Граму
- позитивная гемокультура
- позитивный антигенный тест крови, ликвора или мочи
- диагностически значимый титр АТ или 4-х кратное нарастание титра в динамике

# Основные причины нозокомиального менингита

**Краниотомия**

**Вентрикулярное  
дренирование**

**Тяжелая ЧМТ,  
перелом основания  
черепа и ликворея**

**Параменингеальная  
инфекция**

**Люмбальное  
дренирование**

**Люмбальная пункция**

Markus Dettenkofer  
 Winfried Ebner  
 Thomas Els  
 Regina Babikir  
 Carl Lücking  
 Klaus Pelz  
 Henning Rüden  
 Franz Daschner

# Surveillance of nosocomial infections in a neurology intensive care unit

J Neurol (2001) 248:959–964

**Table 3** Nosocomial infections in a German neurological ICU: site-specific incidence rates and incidence densities (NNIS data for comparison)

| Type of NI                                              | No. | NI/100 patients | NI/1000 days at risk X | NNIS (median) <sup>3</sup> | X                                                        |
|---------------------------------------------------------|-----|-----------------|------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------|
| Bloodstream Infection                                   | 7   | 1.4             | 1.9                    | 5.4                        | Central line-associated BSIs/1,000 central line-days     |
| Pneumonia <sup>1</sup>                                  | 59  | 11.7            | 20.4                   | 7.3                        | Ventilator-assoc. pneumonias/1,000 ventilator-days       |
| Urinary Tract Infection <sup>2</sup>                    | 44  | 8.7             | 10.0                   | 7.0                        | Urinary catheter-assoc. UTIs/1,000 urinary catheter-days |
| Meningitis                                              | 2   | 0.4             | 0.4                    | –                          | Nosocomial infections/1,000 patient days                 |
| Ventriculitis                                           | 4   | 0.8             | 0.8                    | –                          | Nosocomial infections/1,000 patient days                 |
| Others (catheter related<br>local infection, diarrhoea) | 6   | 1.2             | 1.2                    | –                          | Nosocomial infections/1,000 patient days                 |
| All NI                                                  | 122 | 24.2            | 25.0                   | –                          | Nosocomial infections/1,000 patient days                 |

Общая частота нозокомиальных инфекций в неврологическом ОРИТ – 24,2 на 100 пациентов (25,0 на 1000 пациенто-дней)

Нозокомиальный менингит – 0,4 на 100 пациентов

Нозокомиальный вентрикулит – 0,8 на 100 пациентов

## Менингит после нейрохирургических вмешательств

- 0,4% всех нейрохирургических вмешательств, 0,28% после краниотомии, 1,2% - после вентрикулостомии или вентрикулоперитонеального шунтирования
- наиболее частые клинические проявления неспецифичны: лихорадка и прогрессирующее нарушение сознания часто ассоциированы с другими нейрохирургическими осложнениями
- трудность прогнозирования этиологии процесса
- мультирезистентность нозокомиальных патогенов и часто неадекватная эмпирическая антибиотикотерапия
- высокая летальность - до 34%

# Ликворея как фактор риска нозокомиального менингита после краниотомии

- 6243 пациента
- антибиотикопрофилактика перед краниотомией значительно уменьшала частоту инфекций в области хирургического разреза, но не влияла на частоту развития менингита (1,63% vs 1,50%, p NS)
- **ликворея** - независимый предиктор развития нозокомиального менингита (помимо сопутствующей инфекции в месте разреза, мужского пола и длительности операции свыше 4 ч):
  - 85 пациентов из 6148 (1,4%) без менингита
  - 35 пациентов из 95 (36,8%) – с менингитом
  - наличие ликвореи увеличивает риск нозокомиального менингита в 28.4 раз (95%CI: 16.9-47.5)

## Факторы риска инфекций, ассоциированных с наружным вентрикулярным дренированием

- Длительность дренирования (> 5 дней)
- Рутинный забор ликвора из дренажа
- Ирригация катетера
- Внутривентрикулярное кровоизлияние
- Ликворее в месте постановки дренажа
- Блокада дренажа
- Некоторые хирургические техники



Lozier, et al. Neurosurgery 2008; 62:688

Beer, et al. J Neurol 2008; 255:1617

Hoefnagel, et al. Acta Neurochir (Wien) 2008;150:209

van de Beek, et al. N Engl J Med 2010; 362: 146

# Characteristics of infections associated with external ventricular drains of cerebrospinal fluid

Laura N. Walti <sup>a,b,f</sup>, Anna Conen <sup>c</sup>, Julia Coward <sup>b</sup>, Gregory F. Jost <sup>d</sup>,  
Andrej Trampuz <sup>e,\*</sup>

Journal of Infection (2013) 66, 424–431

- Швейцария, 1997-2008 г.г.
- 48 пациентов с инфекциями, связанными с наружным вентрикулярным дренированием
- развитие инфекции через 6 дней (1-17 дней) после установки дренажа, у 23% пациентов – через 1-10 дней после удаления дренажа
- на момент развития инфекции:
  - лихорадка  $> 38,0$  °C – у 79%
  - головная боль, рвота и/или ригидность затылочных мышц – у 31%
  - уменьшения общего бала по шкале комы Глазго – у 29%

# Инфекции, связанные с внутренним вентрикулярным дренированием

- частота от 4 до 17%
- манифестация преимущественно в течение 1 месяца после установки
- факторы риска:
  - наличие повреждений хирургических перчаток и прямой контакт рук хирурга с дренажем во время его установки
  - ликворея, сохраняющаяся после хирургического вмешательства
  - возраст (для новорожденных детей)

Kulkarni, et al. J Neurosurg 2001; 94: 195

Cunneen, et al. Clin Infect Dis 2008; 47:73

van de Beek, et al. N Engl J Med 2010; 362 : 146

Lee, et al. J Korean Med Sci 2012; 27: 1563

## Инфекции, ассоциированные с наружным люмбальным дренированием

- частота — около 5%
  - снижается до 0,8% при строгом следовании разработанным протоколам ухода за дренажной системой
- факторы риска:
  - разъединение наружной дренажной системы
  - наличие других инфекций

van de Beek, et al. N Engl J Med 2010; 362 : 146

Governale, et al. Neurosurgery 2008; 63 (Supl 2):379

## Инфекции, связанные с люмбальной пункцией

- частота: 1 на 50.000
- большинство случаев – после спинальной анестезии или миелографии
- риск значительно уменьшается в случае:
  - строго следования гигиене рук
  - использовании стерильных перчаток
  - использовании лицевых масок и шапочки во время процедуры

Baer E. Anesthesiology 2006; 105:381

van de Beek, et al. N Engl J Med 2010; 362 : 146

## Нозокомиальный менингит, ассоциированный с тяжелой черепно-мозговой травмой

- около 1,4% всех среднетяжелых и тяжелых ЧМТ
- около 2-11% открытых переломов черепа
- до 25% закрытых переломов основания черепа с ликвореей (средние сроки развития менингита – 11 дней)
- ликворея – наиболее существенный фактор риска нозокомиального менингита после тяжелой ЧМТ, хотя часто и нераспознаваемый
- тяжелая ЧМТ и последующая «скрытая» ликворея – наиболее частая причина рецидивирующих гнойных менингитов

Bullock, et al. Neurosurgery 2006; 58 (Suppl):S56

Adriani, et al. Clin Infect Dis 2007; 45:e46

van de Beek, et al. N Engl J Med 2010; 362 : 146

# Этиология нозокомиальных инфекций ЦНС определяется

- патогенезом
- временем развития инфекции после predisposing события
- различиями в режимах и выборе антибиотикотерапии
  - нейрохирургические вмешательства, длительные госпитализации – чаще *Staphylococcus spp.*, грамотрицательные палочки
  - вентрикулярное или люмбальное дренирование – чаще кожные патогены (*KNS*, *Propionebacterium asnes*)
  - перелом основания черепа – *S.pneumoniae*

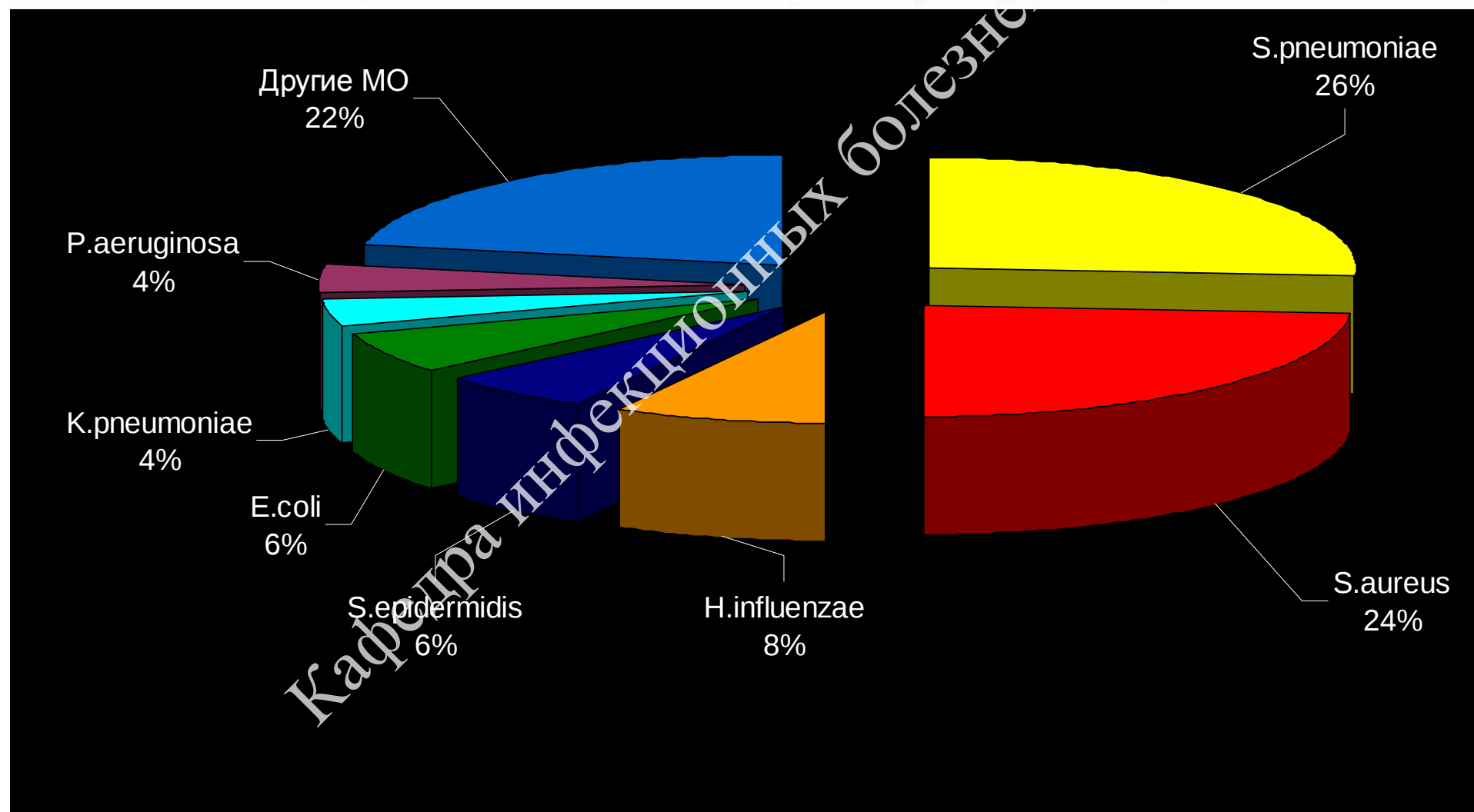
Beer, et al. J Neurol 2008; 255:1617

van de Beek, et al. N Engl J Med 2010; 362 : 146

# Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases

Journal of Hospital Infection (2007) 66, 71–78

M. Weisfelt<sup>a,\*</sup>, D. van de Beek<sup>a</sup>, L. Spanjaard<sup>b</sup>, J. de Gans<sup>a</sup>



# Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases

Journal of Hospital Infection (2007) 66, 71–78

M. Weisfelt<sup>a,\*</sup>, D. van de Beek<sup>a</sup>, L. Spanjaard<sup>b</sup>, J. de Gans<sup>a</sup>

**Table II** Cerebrospinal fluid culture results according to underlying conditions in adults with nosocomial bacterial meningitis

| Cerebrospinal fluid culture results    | All episodes (N = 50) | History of neurosurgery (N = 32) | Distant focus of infection (N = 9) | Immunocompromised state <sup>a</sup> (N = 14) |
|----------------------------------------|-----------------------|----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>        | 13 (26)               | 4 (13)                           | 6 (67)                             | 4 (29)                                        |
| <i>Staphylococcus aureus</i>           | 12 (24)               | 10 (31)                          | 2 (22)                             | 2 (14)                                        |
| <i>Haemophilus influenzae</i>          | 4 (8)                 | 3 (9)                            | 1 (11)                             | 1 (7)                                         |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>      | 3 (6)                 | 2 (6)                            | 0                                  | 0                                             |
| <i>Escherichia coli</i>                | 3 (6)                 | 2 (6)                            | 0                                  | 0                                             |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>           | 2 (4)                 | 2 (6)                            | 0                                  | 1 (7)                                         |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>          | 2 (4)                 | 2 (6)                            | 0                                  | 2 (14)                                        |
| Other bacterial pathogens <sup>b</sup> | 11 (22)               | 7 (22)                           | 0                                  | 4 (29)                                        |

Data are number (%). Numbers do not add up to total of 50 episodes due to the presence of multiple comorbid conditions in several patients.

<sup>a</sup> Defined as the use of immunosuppressive drugs, a history of splenectomy, the presence of diabetes mellitus, alcoholism or infection with the human immunodeficiency virus.

<sup>b</sup>  $\alpha$ -Haemolytic streptococci in four; group B streptococcus, *Neisseria meningitidis*, 'streptococcus', *Listeria monocytogenes*, *Bacillus* species, *Enterococcus faecalis* and 'not viable' each in one.

# Этиология инфекций, ассоциированных с вентрикулярным дренированием

Table 1  
Microbiology of ventriculostomy-related infections

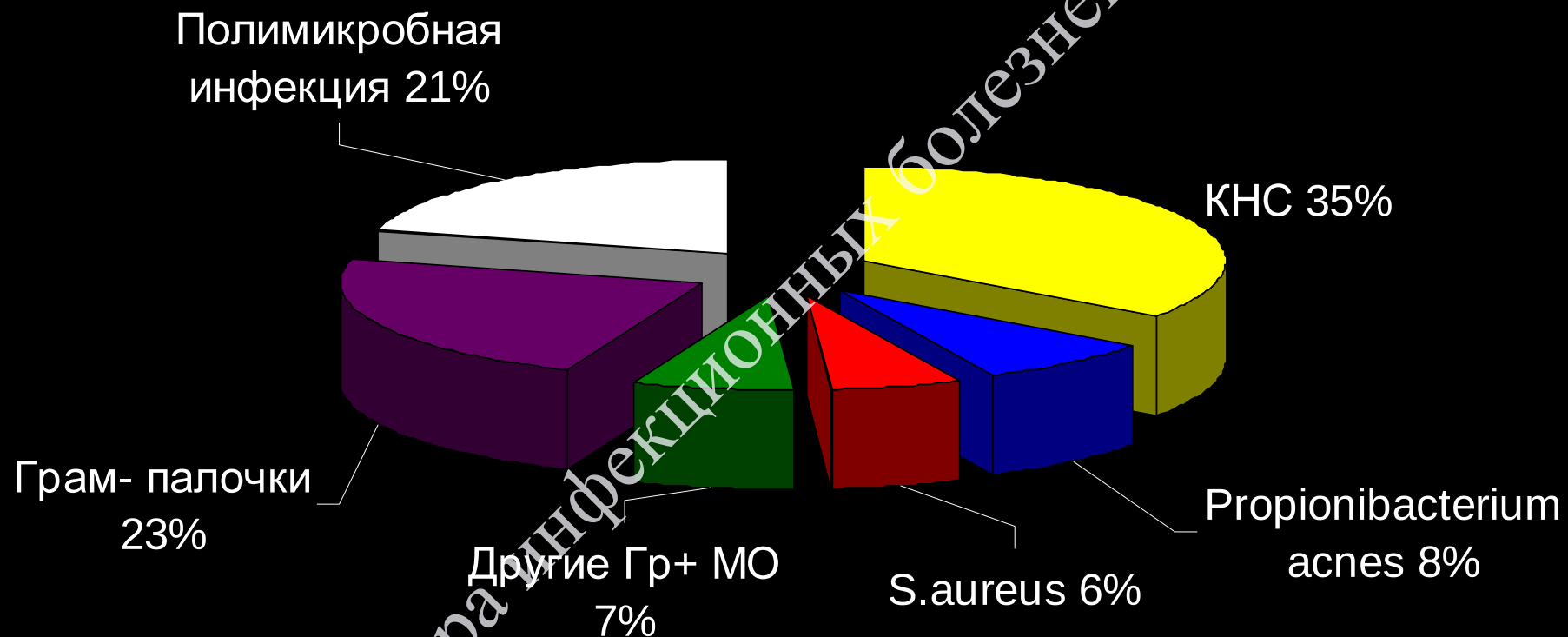
| Study, Ref. Year                      | Country      | No. of Positive Cultures | Coagulase-Negative Staphylococci | <i>S aureus</i> | <i>Acinetobacter</i>       | <i>Pseudomonas</i> | Enterobacteriaceae | Other    |
|---------------------------------------|--------------|--------------------------|----------------------------------|-----------------|----------------------------|--------------------|--------------------|----------|
| Camacho et al, <sup>20</sup> 2011     | Brazil       | 22                       | 2 (9%)                           | 1 (5%)          | <u>6 (27%)<sup>a</sup></u> | 3 (14%)            | <u>7 (32%)</u>     | 3 (14%)  |
| Chi et al, <sup>8</sup> 2010          | Taiwan       | 35                       | 1 (3%)                           | 2 (6%)          | 6 (17%)                    | <u>9 (26%)</u>     | <u>7 (20%)</u>     | 10 (29%) |
| Scheithauer et al, <sup>14</sup> 2010 | Germany      | 21 <sup>b</sup>          | <u>9 (43%)</u>                   | 4 (19%)         | 1 (5%)                     |                    | <u>6 (29%)</u>     | 1 (5%)   |
| Lo et al, <sup>11</sup> 2007          | Australia    | 25                       | 4 (16%)                          | 2 (8%)          | <u>10 (40%)</u>            | 1 (4%)             | 4 (16%)            | 4 (16%)  |
| Orsi et al, <sup>86</sup> 2006        | Italy        | 11                       | <u>2 (18%)</u>                   | 1 (9%)          |                            | <u>4 (36%)</u>     | 1 (9%)             | 3 (27%)  |
| Korinek et al, <sup>10</sup> 2005     | France       | 57                       | <u>44 (77%)</u>                  | 4 (7%)          | 1 (2%)                     | 1 (2%)             | 1 (2%)             | 6 (11%)  |
| Arabi et al, <sup>18</sup> 2005       | Saudi Arabia | 22 <sup>c</sup>          | 3 (14%)                          | 1 (5%)          | <u>6 (27%)</u>             | 2 (9%)             | <u>4 (18%)</u>     | 3 (14%)  |
| Bota et al, <sup>87</sup> 2005        | Belgium      | 58                       | <u>21 (36%)</u>                  | <u>18 (31%)</u> | 2 (3%)                     | 3 (5%)             | 12 (21%)           | 2 (3%)   |
| Schade et al, <sup>9</sup> 2005       | Netherlands  | 14                       | <u>8 (57%)</u>                   | <u>3 (21%)</u>  |                            |                    | 1 (7%)             | 2 (14%)  |
| Flibotte et al, <sup>21</sup> 2004    | USA          | 17 <sup>b</sup>          | <u>12 (71%)</u>                  | 1 (6%)          |                            | 1 (6%)             | 1 (6%)             | 1 (6%)   |
| Lyke et al, <sup>12</sup> 2001        | USA          | 11                       | <u>2 (18%)</u>                   |                 |                            |                    | <u>9 (82%)</u>     |          |
| Sundbarg et al, <sup>3</sup> 1988     | Sweden       | 27                       | <u>16 (59%)</u>                  | 4 (15%)         | 2 (7%)                     |                    | 1 (4%)             | 4 (15%)  |
| Mayhall et al, <sup>5</sup> 1984      | USA          | 19                       | <u>6 (32%)</u>                   | 1 (5%)          | 2 (10%)                    |                    | <u>8 (42%)</u>     | 2 (11%)  |

<sup>a</sup> One-half were resistant to carbapenem antibiotics.

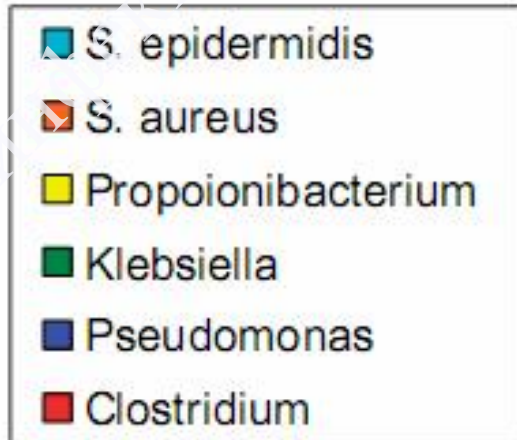
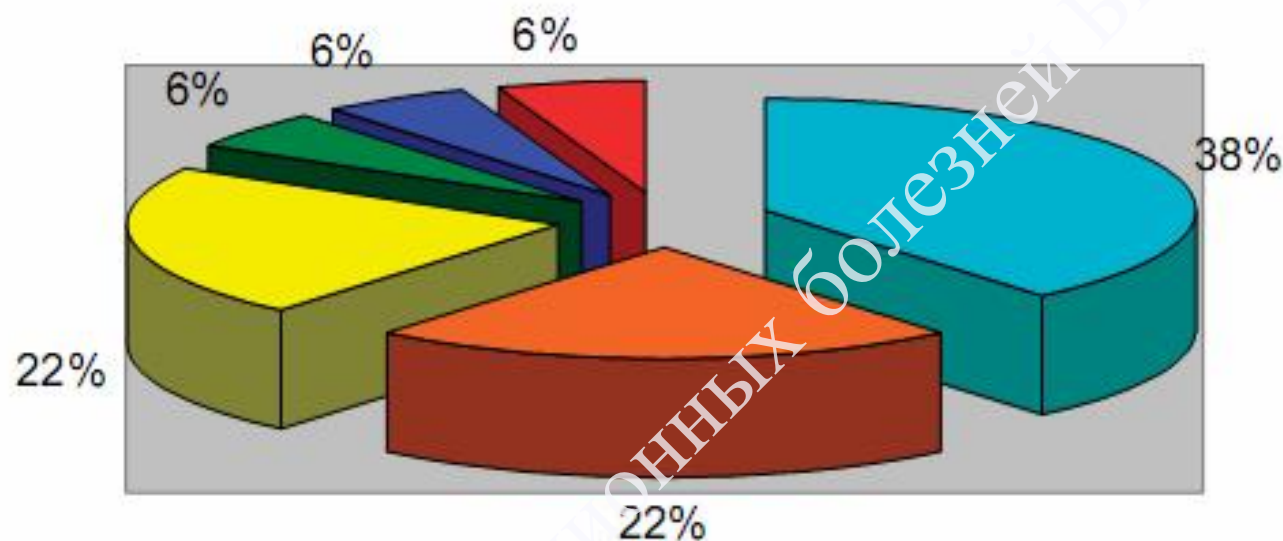
<sup>b</sup> Included 1 case of fungal infection.

<sup>c</sup> Included 3 cases of fungal infection.

# Этиология инфекций, связанных с наружным вентрикулярным дренированием



## Этиология инфекций ЦНС после краниотомии (Oxford Craniotomy Infections Database)



## Полимикробный нозокомиальный бактериальный менингит

- Тайвань, 2000-2010 г.г.
- 21 случай, 52 штамма
- преимущественно нозокомиальный генез
- после нейрохирургического вмешательства – 86%
- наиболее частое выделение *P.aeruginosa* (7/21), *Acinetobacter* spp. (6/21), *E.coli* (6/21)
- чаще более низкий цитоз, белок и лактат ЦСЖ (в сравнении с мономикробным менингитом)
- независимый предиктор полимикробной этиологии – гидроцефалия ( $p=0,002$ )

# Nosocomial meningitis in a university hospital between 1993 and 2002

Journal of Hospital Infection (2006) 62, 94-97

I. Palabiyikoglu\*, E. Tekeli, F. Cokca, O. Akan, N. Unal, I. Erberktas, S. Lale, S. Kiraz

Table IV Distribution of causative micro-organisms

| Causative micro-organism                         | No. of isolates | No. of shunt patients' isolates |
|--------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------|
| Staphylococci                                    | 20              | 11                              |
| CNS                                              | 7               | 6                               |
| MRSA                                             | 7               | 2                               |
| MSSA                                             | 6               | 3                               |
| Non-fermentative Gram-negative bacilli           | 15              | 9                               |
| <i>Escherichia coli</i>                          | 9               | 7                               |
| <i>Klebsiella</i> spp.                           | 9               | 5                               |
| <i>Enterobacter</i> spp. and <i>Proteus</i> spp. | 5               | 2                               |
| <i>Pseudomonas</i> spp.                          | 3               | 2                               |

Table V Causative agents for consecutive years (in descending order)

| 1993-1998               | 1999                     | 2000                     | 2001                     | 2002                    |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| CNS                     | CNS                      | MRSA                     | MRSA                     | NFGNB                   |
| MSSA                    | MRSA                     | NFGNB                    | NFGNB                    | MRSA                    |
| <i>Klebsiella</i> spp.  | NFGNB                    | <i>Enterococcus</i> spp. | <i>Klebsiella</i> spp.   | <i>Candida</i> spp.     |
| <i>Pseudomonas</i> spp. | <i>Candida</i> spp.      | <i>Escherichia coli</i>  | <i>Pseudomonas</i> spp.  | CNS                     |
| <i>Escherichia coli</i> | <i>Pseudomonas</i> spp.  | <i>Pseudomonas</i> spp.  | <i>Escherichia coli</i>  | <i>Klebsiella</i> spp.  |
| NFGNB                   | <i>Enterococcus</i> spp. | <i>Candida</i> spp.      | <i>Candida</i> spp.      | <i>Pseudomonas</i> spp. |
| <i>Candida</i> spp.     | <i>Escherichia coli</i>  | CNS                      | <i>Enterococcus</i> spp. | <i>Escherichia coli</i> |

CNS, coagulase-negative staphylococci; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-sensitive *S. aureus*; NFGNB, non-fermentative Gram-negative bacilli.

# Clinical characteristics and therapeutic outcomes of nosocomial super-infection in adult bacterial meningitis

Huang et al. *BMC Infectious Diseases* 2011, **11**:133

Chi-Ren Huang<sup>1</sup>, Shu-Fang Chen<sup>1,2</sup>, Cheng-Hsien Lu<sup>1</sup>, Yao-Chung Chuang<sup>1</sup>, Nai-Wen Tsai<sup>1</sup>, Chiung-Chih Chang<sup>1,2</sup>, Hung-Chen Wang<sup>3</sup>, Chun-Chih Chien<sup>4</sup> and Wen-Neng Chang<sup>1\*</sup>

- 27 эпизодов суперинфекции у 21 пациента после нейрохирургических вмешательств
- ключевые возбудители суперинфекции – грамотрицательные бактерии (*A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *S.maltophilia*, *Enterobacteriaceae*)
- все пациенты имели наружный вентрикулярный дренаж, вентрикулоперитонеальный шунт или имплант Оммайя
- большинство патогенов, вызывавших суперинфекцию, – мультирезистентны
- летальность в случае суперинфекции – 7/21 (33,3%)

# Этиотропная терапия гнойного менингита, вызванного полирезистентными возбудителями



Кафедра инфекционных болезней БГМУ

# Проблемы антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций ЦНС



Образование  
биопленок на  
инородных  
поверхностях

Трудно  
прогнозируемая  
чувствительность  
к АБП

Особенности  
пенетрации АБ  
через ГЭБ

Активность АБ  
в гнойной ЦСЖ



# Пенетрация АБП в ЦСЖ

|                         | CSF penetration<br>(CSF:plasma)* in<br>uninflamed meninges | CSF penetration<br>(drug in CSF:plasma)*<br>in inflamed meninges | Comments on use of antibiotic class for meningitis treatment                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>β-lactams</b>        |                                                            |                                                                  | Poor CSF penetration, but high systemic doses are well tolerated and attain CSF concentrations that greatly exceed the MIC of susceptible bacteria. 40% of cefotaxime vs 90% of ceftriaxone is protein bound. Avoid imipenem because it could lower the seizure threshold. Continuous infusions could enhance bacterial killing |
| Benzylpenicillin        | 0.02                                                       | 0.1                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Amoxicillin/ampicillin  | 0.01                                                       | 0.05                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Cefotaxime              | 0.1                                                        | 0.2                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Ceftriaxone             | 0.007                                                      | 0.1                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Meropenem               | 0.1                                                        | 0.3                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Aminoglycosides</b>  |                                                            |                                                                  | Poor CSF penetration and toxicity limits increases in systemic doses. Consider intraventricular/intrathecal delivery if needed                                                                                                                                                                                                  |
| Gentamicin              | 0.01                                                       | 0.1                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Amikacin                | No data                                                    | 0.1                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Glycopeptides</b>    |                                                            |                                                                  | Poor CSF penetration and toxicity limits increases in systemic doses. Continuous infusions could enhance bacterial killing. Limited data for intraventricular/intrathecal delivery                                                                                                                                              |
| Vancomycin              | 0.01                                                       | 0.2                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Teicoplanin             | 0.01                                                       | 0.1                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Fluoroquinolones</b> |                                                            |                                                                  | Good CSF penetration. Moxifloxacin is an alternative agent for the treatment of penicillin-resistant pneumococcal meningitis                                                                                                                                                                                                    |
| Ciprofloxacin           | 0.3                                                        | 0.4                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Moxifloxacin            | 0.5                                                        | 0.8                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Levofloxacin            | 0.7                                                        | 0.8                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Others</b>           |                                                            |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Chloramphenicol         | 0.6                                                        | 0.7                                                              | Excellent CSF penetration, although toxicity concerns limit its use                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Rifampicin              | 0.2                                                        | 0.3                                                              | 80% protein bound; CSF concentrations greatly exceed MIC of susceptible bacteria                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Newer agents</b>     |                                                            |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Cefepime                | 0.1                                                        | 0.2                                                              | Effective against penicillin-resistant pneumococcal meningitis                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Linezolid               | 0.5                                                        | 0.7                                                              | Case report/series suggest effectiveness for pneumococcal, staphylococcal, and enterococcal meningitis, although high interindividual variability in CSF pharmacokinetics suggests therapeutic drug measurements could be needed                                                                                                |
| Daptomycin              | No data                                                    | 0.05                                                             | Poor penetration, but CSF concentrations exceed MIC of susceptible bacteria; case reports/series suggest efficacy in staphylococcal and enterococcal meningitis                                                                                                                                                                 |
| Tigecycline             | No data                                                    | 0.5                                                              | Good CSF penetration, but concentrations achieved at current standard doses could be insufficient to ensure bacterial killing                                                                                                                                                                                                   |

CSF=cerebrospinal fluid. MIC=minimum inhibitory concentration. \*Based on calculated area under the curve (AUC)<sub>0-24</sub>/AUC<sub>0-24</sub> when possible, but data are limited for most antibiotics and AUC cannot be calculated on the basis of single CSF measurements. In these circumstances, CSF penetration is estimated from paired plasma and CSF measurements.

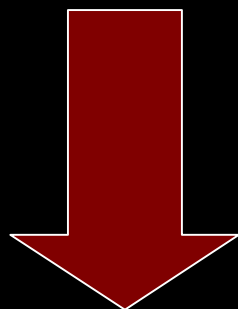
Table 2: Estimates of CSF penetration of antibiotics used for the treatment of bacterial meningitis<sup>8,9</sup>

# Эмпирическая антибактериальная терапия

После нейрохирургического  
вмешательства

Вентрикулярный или  
люмбальный дренаж

Проникающая травма



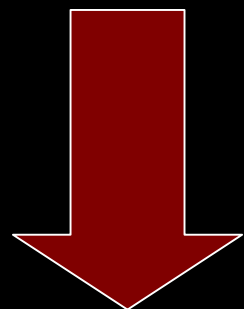
*S.aureus*, КНС (чаще *S.epidermidis*),  
*Propionibacterium acnes*, факультативные и  
аэробные грамотрицательные палочки  
(включая *P.aeruginosa*)

Ванкомицин +  
цефтазидим ИЛИ цефепим ИЛИ меропенем ИЛИ  
другой АБ (в зависимости от данных локальной  
антибиотикочувствительности ГОБ)

**Мах  
суточные  
дозы!**

# Эмпирическая антибактериальная терапия

Перелом основания черепа



*S.pneumoniae*, *H.influenzae*,  
β-гемолитические  
стрептококки группы А

ЦС III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) ±  
ванкомицин (в регионах с высокой  
распространенностью пенициллин-  
резистентных пневмококков)

**Мах  
суточные  
дозы!**

## Инфекции ЦНС, вызванные MRSA

- ванкомицин 15-20 мг/кг каждые 8-12 ч в/в (ВІІ)  
± рифампицин 600 мг X 1 раз/сутки или 300-450 мг X 2 раза в день (только взрослые, ВІІІ)
- линезолид 600 мг X 2 раза в день per os или в/в (ВІІ)
- ко-тримоксазол 5 мг/кг каждые 8-12 ч per os или в/в

Длительность терапии – 2 недели

При наличии шунта, явившегося причиной инфекции, рекомендуется его удаление.

Постановка нового шунта возможна лишь после получения отрицательного результата бактериологического исследования ликвора.

## Линезолид в терапии инфекций ЦНС

- систематический обзор
- 42 пациента с инфекциями ЦНС
  - 47,6% - менингит
  - 33,3% - абсцесс мозга
  - 11,9% - вентрикулит
  - 7,1% - инфекция, ассоциированная с вентрикуло-перитонеальным шунтированием
- 39 пациентов с установленной этиологией инфекции: 17,9% PR *S.pneumoniae*, 15,4% - VRE, 12,8% - *Nocardia* spp., 10,3% - MRSE, 7,7% - MRSA
- клиническая и микробиологическая эффективность терапии - у 38/42 (90,5%)

## Линезолид в терапии инфекций ЦНС

- 17 нозокомиальных менингитов, вызванных метициллин-резистентными стафилококками
  - 9 MRCoNS
  - 7 MRSA
  - 1 MRSA + MRCoNS
- все пациенты – с нейрохирургическим вмешательством в анамнезе
- на 5 сутки: микробиологическая неэффективность только у 2 пациентов (1 – MRSA, 1 – MRCoNS)
- 30-ти дневная выживаемость: 7/10 MRCoNS, 4/8 MRSA

## Vancomycin versus Linezolid in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Meningitis

- 17 пациентов с MRSA менингитом, все штаммы – ванкомицин и линезолид чувствительные
  - 8 пациентов – ванкомицин 500 мг каждые 6 ч в/в
  - 9 пациентов – линезолид 600 мг каждые 12 ч в/в
- частота микробиологического успеха (эрадикация возбудителя из ЦСЖ на 5 день терапии): 7/9 для линезолида и 2/8 для ванкомицина ( $p=0,044$ )
- 30-дневная выживаемость в группе пациентов, достигших микробиологической эрадикации к 5 дню терапии, 4/7 для линезолида и 2/2 для ванкомицина
- МПК ванкомицина для 5 из 6 штаммов MRSA в группе неудачи терапии ванкомицином – 2 мг/л
- линезолид предпочтительнее ванкомицина для лечения MRSA менингита со штаммами *S.aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину

# Активность линезолида и ванкомицина в отношении биопленок стафилококков и энтерококков на вентрикулоперитонеальных шунтах in vitro

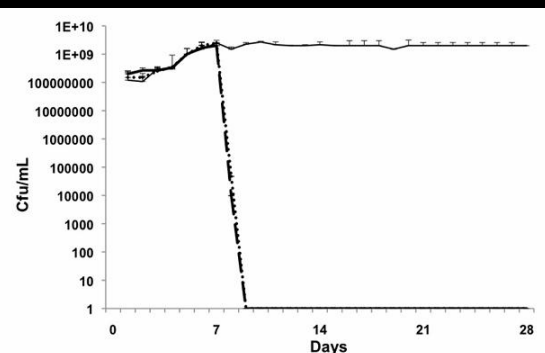


FIG 1 MRSA. Days 1 to 7, biofilm growth and maturation; days 8 to 21, treatment; days 22 to 28, regrowth/relapse phase. Control biofilm, solid line; linezolid, dotted line; vancomycin, dashed line. Linezolid and vancomycin eradicated colonization on day 9 (day 2 of treatment), and there was no regrowth. The error bars indicate standard deviations.

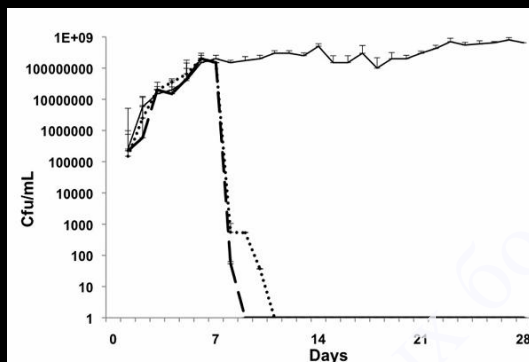


FIG 2 Methicillin-resistant *S. epidermidis*. Days 1 to 7, biofilm growth and maturation; days 8 to 21, treatment; days 22 to 28, regrowth/relapse phase. Control biofilm, solid line; linezolid, dotted line; vancomycin, dashed line. Linezolid and vancomycin eradicated colonization on day 9 (day 2 of treatment), and there was no regrowth. The error bars indicate standard deviations.

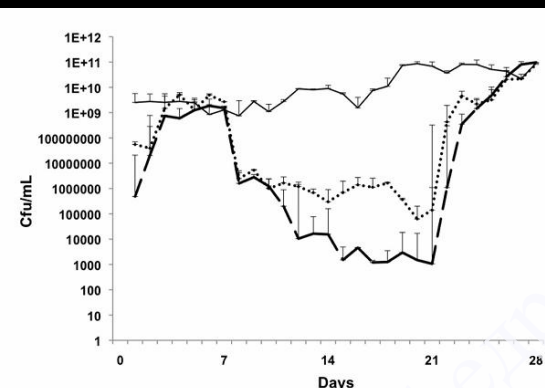


FIG 3 *E. faecalis*. Days 1 to 7, biofilm growth and maturation; days 8 to 21, treatment; days 22 to 28, regrowth/relapse phase. Control biofilm, solid line; linezolid, dotted line; vancomycin, dashed line. Linezolid and vancomycin reduced colonization between days 8 and 21, but this was not eradication, and growth increased again during the relapse phase. The error bars indicate standard deviations.

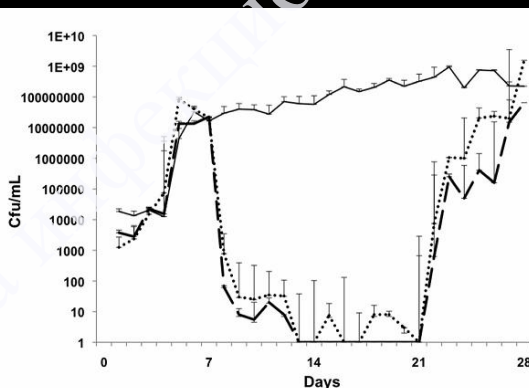


FIG 4 *E. faecium*. Days 1 to 7, biofilm growth and maturation; days 8 to 21, treatment; days 22 to 28, regrowth/relapse phase. Control biofilm, solid line; linezolid, dotted line; vancomycin, dashed line. Linezolid and vancomycin reduced colonization between days 8 and 21, but this was not eradication, and growth increased again during the relapse phase. The error bars indicate standard deviations.

- модель биопленки на вентрикулоперитонеальном шунте in vitro
- АБТ 14 дней линезолидом или ванкомицином в концентрациях, достигаемых терапевтических значений в ЦСЖ
- контроль в течение 7 дней эрадикации и рецидива
- стафилококковые биопленки элиминировались после 2 дней АБТ (линезолид или ванкомицин), рецидива не было
- ни ванкомицин, ни линезолид не способны эрадицировать энтерококковые биопленки

# Инфекции ЦНС, вызванные *S.epidermidis*

- ванкомицин (A-III) ± рифампицин
- линезолид (B-III)

## Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis

IDSA GUIDELINES

Clinical Infectious Diseases 2004;39:1267–84

Allan R. Tunkel,<sup>1</sup> Barry J. Hartman,<sup>2</sup> Sheldon L. Kaplan,<sup>3</sup> Bruce A. Kaufman,<sup>4</sup> Karen L. Roos,<sup>5</sup> W. Michael Scheld,<sup>6</sup> and Richard J. Whitley<sup>7</sup>

## Нозокомиальный менингит может вызываться множественно устойчивыми штаммами CoNS:

- со сниженной чувствительностью к гликопептидам

Campanile, et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2008; 61:227

Falcone, et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 57: 325

Vena, et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2013; 76: 99

- со сниженной чувствительностью / резистентностью к линезолиду

Bongiorno, et al. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2336

Orsi, et al. Expert Rev Anti Infect Ther 2011; 9:653

Peer, et al. Indian J Med Microbiol 2011; 29:60

Mazzariol, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; 31: 523

Vena, et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2013; 76: 99

Кафедра инфекционных болезней БГМУ

# Применение даптомицина для лечения стафилококковых инфекций ЦНС

| Нозология                           | Воз-ль | Режим дозирования                                            | Клиническая эффективность              |
|-------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Вентрикулит                         | CoNS   | Даптомицин 10 мг/кг ежедневно + 10 мг/сут интравентрикулярно | Да                                     |
| Бактериемия и менингит              | MRSA   | Даптомицин 6 мг/кг каждые 48 ч                               | Нет (смена АБТ линезолид + рифампицин) |
| Бактериемия и менингит              | MRSA   | Режим дозирования неизвестен                                 | Да                                     |
| Бактериемия и менингит              | MSSA   | Даптомицин 9 мг/кг                                           | Да                                     |
| Менингит с септическими эмболами ГМ | MRSA   | Даптомицин 6 мг/кг каждые 48 ч                               | Да                                     |
| Множественные абсцессы мозга        | MRSA   | Даптомицин 6 мг/кг ежедневно                                 | Да                                     |

## Daptomycin plus trimethoprim/sulfamethoxazole combination therapy in post-neurosurgical meningitis caused by linezolid-resistant

*Staphylococcus epidermidis*☆☆☆

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 76 (2013) 99–102

- женщина, 48 лет, субарахноидальное кровоизлияние как следствие аневризмы ⇒ краниотомия, клипирование аневризмы, вентрикулостомия (удаление шунта через 8 дней)
- повторное поступление через 1 мес: гнойный менингит, MRSE, чувствительный к ванкомицину (МПК 2 мг/л), **линезолиду (МПК 1 мг/л)**, резистентный к рифампицину (МПК 4 мг/л) ⇒ линезолид 600 мг каждые 12 ч в/в ⇒ улучшение
- повторное ухудшение состояния через 12 дней терапии, лихорадка, головная боль, MRSE, МПК ванкомицин 2 мг/л, ко-тримоксазол 0,25 мг/л, тейкопланин 16 мг/л, **линезолид 256 мг/л**, рифампицин 4 мг/л, даптомицин 0,25 мг/л ⇒ **даптомицин 10 мг/кг/сут в/в** + ко-тримоксазол 5 мг/кг в/в каждые 6 ч ⇒ стерилизация ЦСЖ через 4 дня, клиническое выздоровление

## Даптомицин в лечении инфекций ЦНС

- быстрое бактерицидное действие
- пенетрация в ЦСЖ от 2% при невоспаленных мозговых оболочках до 5-6% в случае менингита
- более эффективен по сравнению с ванкомицином в случае MS *S.aureus* менингита (данные in vitro и in vivo)
- в модели экспериментального пневмококкового менингита обладал лучшим бактерицидным действием и меньшим провоспалительным эффектом по сравнению с цефтриаксоном

Gerber, et al. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 720

Grandgirard, et al. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:1323

Grandgirard, et al. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 4289

# Инфекции ЦНС, вызванные Enterococcus spp.

## Ампициллин-чувствительные:

- ампициллин + гентамицин (А-III)

## Ампициллин-резистентные:

- ванкомицин + гентамицин (А-III)

## Ампициллин и ванкомицин-резистентные:

- линезолид (В-III)

### Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis

IDSA GUIDELINES

Clinical Infectious Diseases 2004;39:1267–84

Allan R. Tunkel,<sup>1</sup> Barry J. Hartman,<sup>2</sup> Sheldon L. Kaplan,<sup>3</sup> Bruce A. Kaufman,<sup>4</sup> Karen L. Roos,<sup>5</sup> W. Michael Scheld,<sup>6</sup>  
and Richard J. Whitley<sup>7</sup>

# Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis in adults: Case series and review of the literature

*Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2013; 45: 131–139

BETTINA M. KNOLL<sup>1</sup>, MATT HELLMANN<sup>2</sup> & CAMILLE N. KOTTON<sup>1</sup>

- 22 случая менингита, вызванного ванкомицин-резистентным *E. faecium* (VR *E. faecium*)
- используемые успешно режимы терапии:
  - монотерапия линезолидом
  - линезолид + рифампицин / ампициллин / гентамицин / хлорамфеникол
  - даптомицин + хинупристин / дальфопристин или гентамицин
  - монотерапия хлорамфениколом
  - монотерапия хинупристин / дальфопристином
- в настоящее время недостаточно данных для определения оптимального выбора антибактериальной терапии и режимов дозирования препаратов для лечения VR *E. faecium* менингита

# Treatment of Meningitis Caused by Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*: High-Dose and Combination Daptomycin Therapy

*Ann Pharmacother* 2010;44:2001-6.

Jennifer Le, P Brandon Bookstaver, Celeste N Rudisill, Mohamed G Hashem, Raza Iqbal, Charles L James, and George Sakoulas

- 3 случая успешного лечения ванкомицин-резистентного энтерококкового менингита даптомицином в комбинации с линезолидом или гентамицином
- режимы дозирования:
  - даптомицин 6 мг/кг/сут + линезолид 600 мг каждые 12 ч
  - даптомицин 12 мг/кг/сут + гентамицин (снижение дозы даптомицина через 10 дней терапии до 10 мг/кг/сут вследствие бессимптомного повышения уровня КФК)
  - даптомицин 9 мг/кг/сут + гентамицин 6,5 мг/кг/сут (снижение дозы даптомицина через 15 дней до 6 мг/кг каждые 48 ч вследствие развития ОПН)

# Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis in adults: Case series and review of the literature

Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2013; 45: 131–139

BETTINA M. KNOLL<sup>1</sup>, MATT HELLMANN<sup>2</sup> & CAMILLE N. KOTTON<sup>1</sup>

Table II. Antimicrobial options for treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis [22–28,32,33].

| Antimicrobial/FDA approval versus off-label use                       | Mechanism of action                                                                                       | Antibacterial effect   | Protein binding (%) | CSF penetration (%)                                | Half-life, h (normal liver/renal function) | Adult dose (normal liver/renal function) | Adverse effects                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>FDA approved</b>                                                   |                                                                                                           |                        |                     |                                                    |                                            |                                          |                                                                                                      |
| Chloramphenicol                                                       | Binds to the 50S ribosomal subunit and inhibits the peptidyltransferase activity                          | Bacteriostatic         | 50–80               | 50 with non-inflamed meninges*                     | 2–4                                        | 25 mg/kg IV q 6 h (max dose 6 g/day)     | FDA black box warning: serious and fatal blood dyscrasias                                            |
| Linezolid                                                             | Binds to the 50S ribosomal subunit and inhibits the formation of the protein synthesis initiation complex | Bacteriostatic         | 31                  | 28–70                                              | 4–5                                        | 600 mg IV every 12 h                     | Bone marrow suppression, thrombocytopenia, peripheral neuropathy, lactic acidosis                    |
| <b>Off-label use</b>                                                  |                                                                                                           |                        |                     |                                                    |                                            |                                          |                                                                                                      |
| Daptomycin                                                            | Disrupts bacterial cytoplasmic membrane causing rapid membrane depolarization                             | Generally bactericidal | 90–95               | 5–6 with inflamed and 2 with non-inflamed meninges | 7–8                                        | 6 mg/kg IV every 24 h                    | Elevated creatinine kinase, rhabdomyolysis; FDA black box warning: eosinophilic pneumonia            |
| Quinupristin-dalfopristin                                             | Binds to the 50S ribosomal subunit and inhibits the extrusion of newly synthesized peptides               | Bacteriostatic         | 23–32               | Poor*                                              | 0.8                                        | 7.5 mg/kg IV every 8 h                   | Severe arthralgias, myalgias                                                                         |
| Rifampicin (only to be used in combination with other antimicrobials) | Binds to the beta-subunit of DNA-dependant RNA polymerase and blocks RNA transcription                    | Bacteriostatic         | 80                  | 25 with inflamed meninges*                         | 1.5–5                                      | 600 mg PO every 24 h                     | Liver function abnormalities, inducer of cytochrome p450 superfamily and resulting drug interactions |
| Tigecycline                                                           | Binds to the 30S ribosomal subunit and blocks the entry of aminoacyl t-RNA into the A-site                | Bacteriostatic         | 71–89               | Undetermined                                       | 27–42                                      | 100 mg followed by 50 mg IV every 12 h   | Gastrointestinal side effects                                                                        |

CSF, cerebrospinal fluid; FDA, Food and Drug Administration; IV, intravenous; PO, per oral.

\*Data obtained from product information sheets available through the FDA website (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>).

## Гнойный менингит после нейрохирургического вмешательства, вызванный *Acinetobacter baumannii*

- 40 случаев *A.baumannii* менингита, 55% - карбапенем-резистентный штамм
- общая летальность 38,9%
  - 59,1% для карбапенем-R vs 7,1% для карбапенем-S штаммов
- факторы, ассоциированные с выздоровлением, у пациентов с карбапенем-R *Acinetobacter baumannii*:
  - использование колистина
  - интратекальное или интравентрикулярное применение АБ
  - использование комбинированной (парентеральной + интратекальной / интравентрикулярной) АБТ

# Нозокомиальный менингит, вызванных грамотрицательными неферментирующими бактериями (*P.aeruginosa*, *A.baumannii*)

## *P.aeruginosa*:

- цефтазидим или цефепим
- альтернатива: азтреонам, меропенем, ципрофлоксацин

## *A.baumannii*:

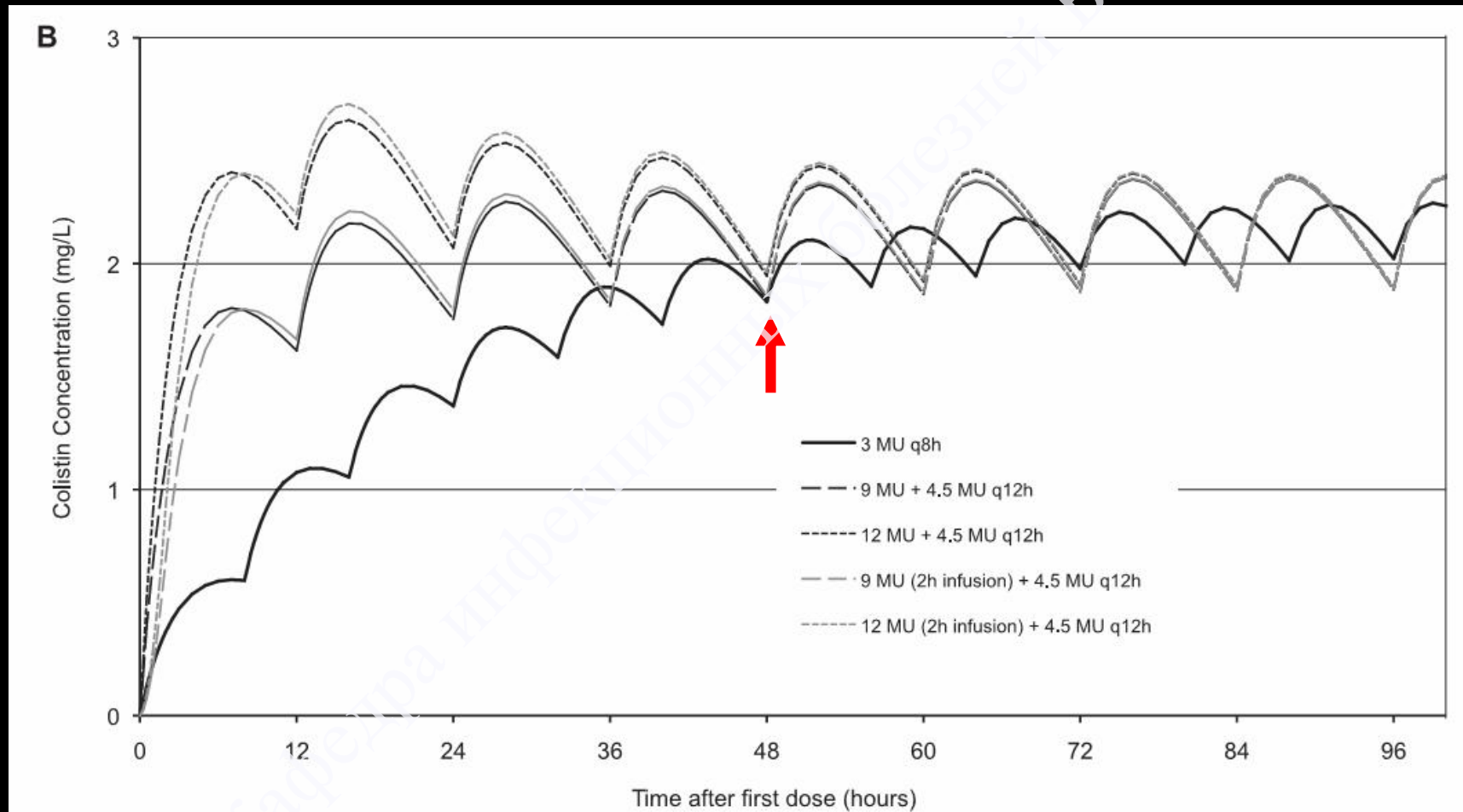
- меропенем
- альтернатива: колистин, полимиксин В (в/в + интратекально)

*Выбор АБТ должен основываться на результатах исследования чувствительности in vitro*

Tunkel, et al. Clin Infect Dis 2004; 39: 1267

van de Beek, et al. Lancet 2012; 380: 1693

# Адекватность режимов дозирования – пример колистина



Plachouras D, et al. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 3430

## Современные подходы к дозированию колистина

1. Расчет загрузочной дозы (одинакова для всех категорий пациентов) = масса тела (кг) / 7,5 (максимально до 10 млн МЕ в виде внутривенной инфузии в течение 30-120 мин)
2. Расчет поддерживающей дозы (первая поддерживающая доза – через 24 ч от загрузочной)

ПД (млн МЕ) = (КК/10)+2 в 2-3 введения

Рекомендуемые интервалы введения разовых доз, на которые делится суточная ПД, в зависимости от КК: < 10 мл/мин – каждые 12 ч, 10-70 мл/мин – каждые 12 или каждые 8 ч, КК > 70 мл/мин – каждые 12 или каждые 8 ч

Nachouras D, et al. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 3430-3436

Garonzik S, et al. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 3284-3294

Couet W, et al. Clin Microbiol Infect 2012; 18:30-39

Dalfino L, et al. Clin Infect Dis 2012; 54: 1720-1726

# High-Dose, Extended-Interval Colistin Administration in Critically Ill Patients: Is This the Right Dosing Strategy? A Preliminary Study

Lidia Dalfino,<sup>1</sup> Filomena Puntillo,<sup>1</sup> Adriana Mosca,<sup>2</sup> Rosa Monno,<sup>2</sup> Maria Luigia Spada,<sup>1</sup> Sara Coppola,<sup>1</sup> Giuseppe Miragliotta,<sup>2</sup> Francesco Bruno,<sup>1</sup> and Nicola Brienza<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Anesthesia and Intensive Care Unit, Department of Emergency and Organ Transplantation; and <sup>2</sup>Microbiology Section, Department of Interdisciplinary Medicine, University of Bari, Italy

- Проспективное исследование 28 пациентов ОРИТ с сепсисом
- Загрузочная доза колистина 9 млн МЕ, поддерживающая доза 4,5 млн МЕ каждые 12 ч ( $Cr_{Cl} > 50$  мл/мин)
- 50% получили монотерапию колистином
- 64,3% - инфекции кровотока, 35,7% - вентилятор-ассоциированные пневмонии
- Клиническое выздоровление в 23 случаях (82,1%)

## Концентрация колистина в ЦСЖ: парентерального vs интравентрикулярное введение

- 5 пациентов ОРИТ, получающих колистин парентерально:
  - пенетрация в ЦСЖ около 5%

Markantonis, et al. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 4907

- проспективная оценка ФК колистина:
  - у пациентов в критическом состоянии без инфекции ЦНС после в/в назначения колистина (n=5) **CSF/serum ratio 7%**
  - у пациентов с вентрикулитом на фоне наружного вентрикулярного дренирования после в/в назначения колистина (n=3) **CSF/serum ratio 11%**
  - у пациентов с вентрикулитом на фоне наружного вентрикулярного дренирования после назначения колистина в/в + интравентрикулярно (n=4) **CSF/serum ratio 40-45%**
- концентрации колистина в ЦСЖ выше МПК 0,5 мг/л достигались только у пациентов с комбинированным использованием колистина (в/в + интравентрикулярно)

Ziaka, et al. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:1938

# Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review

International Journal of Antimicrobial Agents 41 (2013) 499–508

Ilias Karaiskos, Lambrini Galani, Fotini Baziaka, Helen Giamarellou \*

- 81 пациент, 83 эпизода вентикулита / менингита, вызванного MDR и XDR изолятами *A.baumannii*
- колистин интравентрикулярно или интратекально
- средняя доза колистина для пациентов старше 18 лет 125.000 ME (20.000 – 500.000 ME)
- средняя продолжительность терапии 18,5 дней
- среднее время стерилизации ЦСЖ – 4 дня
- успешный исход терапии – 89%
- наиболее частый побочный эффект – обратимый после отмены колистина химический менингит / вентикулит у 11% пациентов

## Рекомендуемые дозы АБ для интравентрикулярного / интратекального введения

| Antibiotic                                                   | Dose for adults               |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Gentamicin                                                   | 5 mg every 24 h               |
| Tobramycin                                                   | 5 mg every 24 h               |
| Amikacin                                                     | 30 mg every 24 h              |
| Streptomycin                                                 | Up to 1 mg/kg every (24–)48 h |
| Vancomycin                                                   | 5–20 mg every 24 h            |
| Colistin (polymyxin E) methanesulfonate<br>(12,500 IU = 1mg) | 10 (1.6–20) mg every 24 h     |
| Daptomycin                                                   | 5–10 mg every 72 h            |
| Amphotericin B                                               | 0.1–0.5 mg every 24 h         |

van de Beek, et al. N Engl J Med 2010; 362 : 146

Nau, et al. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 858

# Acinetobacter spp. менингит и сульбактам-содержащие АБ: единичные случаи

J Hosp Infect 2004; 56:328

Meningitis with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam.

Kendirli T, Aydın H, Hacıhamdioğlu D, Gülgün M, Unay B, Akın R, Lenk MK, Gökçay E.

**Postsurgical meningitis due to multiresistant *Acinetobacter baumannii* successfully treated with high doses of ampicillin/sulbactam combined with rifampicin and fosfomycin**

Guillaume Mellon · Christophe Clec'h ·

Bertrand Picard · Yves Cohen · Françoise Jauréguy

J Infect Chemother (2012) 18:958–960

Mikrobiyol Bul 2008; 42:353

[Successful treatment of a patient with multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with high dose ampicillin-sulbactam].

[Article in Turkish]

Sayin Kutlu S, Saçar S, Süzer T, Cevahir N, Okke D, Dirgen Caylak S, Turgut H.

## Acinetobacter baumannii менингит и тигециклин

- обладает высокой активностью in vitro в отношении большинства MDR изолятов A.baumannii
- характеризуется низкой степенью проникновения в ЦСЖ, концентрации часто не достигают значений МПК для полирезистентных возбудителей
- единичные случаи клинической эффективности терапии инфекций ЦНС, как правило, в комбинации с другими антибиотиками (чаще карбапенемами)
- не рекомендуется для терапии инфекций ЦНС в виде монотерапии; возможно применение в комбинации с другими АБ

Van Wart et al. J Clin Pharmacol 2007; 47: 727

Kim, et al. Lancet Infect Dis 2009; 9: 245

Tutuncu, et al. Int J Infect Dis 2010;14 (Suppl 3):e224

Ray, et al. Ann Pharmacother 2010; 44: 582

Lengerke, et al. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 449

# Гнойный менингит: *Stenotrophomonas maltophilia*

Table 1 Details of patients with meningitis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*

| Case (Ref.)                   | Age/sex     | Comorbidity                 | Origin     | Therapy                        | Outcome   |
|-------------------------------|-------------|-----------------------------|------------|--------------------------------|-----------|
| Patrick et al. (5)            | 70 years/M  | COPD                        | Community  | Sulfadimidine, chloramphenicol | Recovered |
| Denis et al. (6)              |             |                             |            |                                |           |
| Case 1                        | 8 months/M  | None                        | Community  | Ampicillin, colistin           | Died      |
| Case 2                        | 13 months/F | None                        | Community  | Sulfadoxine, chloramphenicol   | Recovered |
| Trump et al. (7)              | 55 years/F  | Breast CA/CNS metastasis    | Nosocomial | Chloramphenicol, gentamicin    | Died      |
| Sarvamangala Devi et al. (8)  | 7 days/M    | Prematurity                 | Community  | None                           | Died      |
| Muder et al. (9)              | 65 years/F  | Intraventricular hemorrhage | Nosocomial | TMP-SMX                        | Recovered |
| Girijaratnakumari et al. (10) | 28 years/F  | Primary brain tumor         | Nosocomial | Ciprofloxacin                  | Recovered |
| Nguyen and Muder (11)         | 64 years/F  | Meningioma                  | Nosocomial | TMP-SMX, gentamicin            | Recovered |
| Papadakis et al. (12)         |             |                             |            |                                |           |
| Case 1                        | 36 years/F  | Melanoma / CNS metastasis   | Nosocomial | TMP-SMX, ceftazidime           | Recovered |
| Case 2                        | 41 years/M  | CNS primary lymphoma        | Nosocomial | TMP-SMX, amikacin              | Recovered |
| Platsouka et al. (2)          | 42 years/M  | Cholesteatoma               | Nosocomial | TMP-SMX, ceftazidime           | Recovered |
| Lo et al. (13)                | 4 days/F    | Prematurity                 | Nosocomial | Ciprofloxacin                  | Recovered |
| Caylan et al. (14)            | 52 years/M  | Subarachnoid hemorrhage     | Nosocomial | TMP-SMX                        | Recovered |
| Spencer and Baron (15)        | 31 years/F  | Chronic sinusitis           | Community  | TMP-SMX                        | Recovered |
| Libanore et al. (16)          | 49 years/M  | None                        | Community  | Ceftazidime, amikacin          | Recovered |
| Present case                  | 30 years/M  | Subarachnoid hemorrhage     | Nosocomial | TMP-SMX, ciprofloxacin         | Recovered |

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; M, male; F, female; CA, cancer; CNS, central nervous system; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

- к 2008 г. в литературе описано 16 случаев
- 10 из 16 – после нейрохирургических вмешательств
- 6 пациентов – внебольничный менингит
- ФР: недоношенность, нейрохирургия (шунты, дренажи), внутричерепное кровоизлияние, онкопатология, предшествующая терапия карбапенемами
- природная R возбудителя к большинству АБП, за исключением ко-тримоксазола (препарат выбора) и, иногда, тикарциллин/ клавуланата

Clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* meningitis in adults: A high incidence in patients with a postneurosurgical state, long hospital staying and antibiotic use Clinical Neurology and Neurosurgery 115 (2013) 1709–1715

Chi-Ren Huang<sup>a</sup>, Shu-Feng Chen<sup>a,b,1</sup>, Nai-Wen Tsai<sup>a</sup>, Chiung-Chih Chang<sup>a,b</sup>,  
Chen-Hsien Lu<sup>a</sup>, Yao-Chung Chuang<sup>a</sup>, Chun-Chih Chien<sup>c</sup>, Wen-Neng Chang<sup>a,\*</sup>

- 6 случаев нозокомиального менингита, вызванного *S.maltophilia*
- У 100% - предшествующая нейрохирургическое вмешательство
- У 100% - наружный вентрикулярный или вентрикулоперитонеальный шунт
- У 100% - предшествующая антибиотикотерапия (карбапенемы, ванкомицин, цефтазидим)
- 2/6 штаммов *S.maltophilia* – резистентность к ко-тримоксазолу
- Летальный исход у 2/6

## Заключение

- возбудители нозокомиальных инфекций ЦНС характеризуются полирезистентностью, что значительно затрудняет назначение адекватной эмпирической антибиотикотерапии
- в большинстве случаев терапия нозокомиального менингита должна быть основана на данных исследований антибиотикочувствительности *in vitro*, оптимально с определением значений МПК
- необходимы дополнительные исследования для оценки клинической и микробиологической эффективности применения новых АБ и нестандартных режимов их дозирования для лечения инфекций ЦНС, вызванных полирезистентными возбудителями