

Mirosław Jawień, Aleksander M. Garlicki

ROPNE ZAPALENIA OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH I MÓZGU – ZASADY LECZENIA PRZECIWDROBNOUSTROJOWEGO

Klinika Chorób Zakaźnych
Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie
Oddział Kliniczny Klinik Gastroenterologii i Hepatologii oraz Chorób Zakaźnych
Szpital Uniwersytecki w Krakowie

STRESZCZENIE

Ropne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, pomimo dostępności efektywnej antybiotykoterapii, charakteryzują się nadal wysokim wskaźnikiem zachorowalności i śmiertelności. Właściwe postępowanie w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych powinno obejmować badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, włączenie leczenia przeciwdrobnoustrojowego oraz wspomagającego. Przy doborze antybiotykoterapii empirycznej należy uwzględnić zakres działania, dobrą penetrację bariery krew-mózg, wiek pacjenta oraz dodatkowe czynniki niezależne od wieku, które pozwalają przewidywać etiologię choroby. Po potwierdzeniu czynnika etiologicznego, początkowy schemat leczenia, powinien być zmieniony na antybiotykoterapię celowaną. Sukces terapii bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wymaga wiedzy na temat epidemiologii, patogenezы choroby oraz farmakokinetyki i farmakodynamiki leków przeciwbakteryjnych. Obserwowane w ostatnich latach narastanie oporności bakterii na leki przeciwbakteryjne wymaga stałej aktualizacji schematów terapii empirycznej ropnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych.

Słowa kluczowe: bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, leczenie przeciwbakteryjne, oporność na antybiotyki

WSTĘP

Ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu to ostra bakteryjna choroba zakaźna, z zajęciem procesem zapalnym opon pokrywających mózg i rdzeń kręgowy, przestrzeni podpajęczynówkowej i miąższu mózgu. Charakterystyczną cechą w obrazie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) jest pleocytoza ze znaczną przewagą granulocytów obojętnochłonnych, wzrost stężenia białka oraz obniżenie poziomu glukozy (1). Zachorowalność na bakteryjne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych [ZOMR] na świecie kształtuje się na poziomie ok. 5 przypadków na 100 tys. na rok, w krajach Europy Zachodniej i USA, natomiast w krajach rozwijających się wskaźnik zachorowalności i śmiertelności może być 10 razy wyższy (2). W Polsce w 2011 roku zgłoszono 1018 przypadków bakteryjnego

ZOMR, co oznacza zapadalność na poziomie 2,67 na 100 tys. W odniesieniu do trzech głównych czynników etiologicznych zapadalność na 100 tys. mieszkańców w 2011 roku kształtowała się na poziomie: dla *N. meningitidis* – 0,5, dla *S. pneumoniae* – 0,45; dla *H. influenzae* – 0,03 (3). Rokowanie jest zawsze poważne i zależy od czynnika etiologicznego, wieku chorego, chorób współistniejących oraz szybkości wdrożenia właściwego leczenia (4). O skuteczności leczenia decyduje nie tylko wczesne rozpoznanie choroby, ale także podejrzenie lub ustalenie czynnika etiologicznego i jak najszybsze włączenie leczenia przeciwdrobnoustrojowego oraz wspomagającego (1). Ze względu na ciężki przebieg choroby, wysoką śmiertelność oraz możliwość wczesnych powikłań, leczenie w pierwszym okresie choroby, powinno odbywać się w oddziale intensywnej terapii chorób zakaźnych (5, 6).

LECZENIE PRZECIWBAKTERYJNE ZOMR

W terapii ropnych ZOMR podstawowe znaczenie ma leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Ponieważ choroba zagraża życiu, decyzja o włączeniu antybiotyków po postawieniu rozpoznania lub podejrzenia ZOMR powinna być jak najszybsza. Empiryczną antybiotykoterapię należy rozpocząć zaraz po pobraniu płynu mózgowo-rdzeniowego i/lub krwi do badań bakteriologicznych (2). W sytuacji, gdy konieczne jest wykonanie badań obrazowych OUN przed nakłuciem lędźwiowym, pierwsza dawka antybiotyku powinna być podana przed diagnostyką radiologiczną. Natomiast przed podaniem antybiotyku, wskazane jest pobranie krwi na posiew, szczególnie gdy istnieje podejrzenie inwazyjnej choroby meningokokowej lub pneumokokowej (7). Zaleca się, aby antybiotykoterapię rozpocząć do 60 min od przyjęcia pacjenta do szpitala i nie później niż 90-120 min. (4). Każde opóźnienie rozpoczęcia antybiotykoterapii pogarsza rokowanie. Według duńskich badaczy opóźnienie antybiotykoterapii o godzinę zwiększa o 30% ryzyko powikłań (8). Właściwy wybór leku przeciwdrobnoustrojowego ma kluczowe znaczenie dla sukcesu terapii. Naczelna zasada antybiotykoterapii, czyli dobór leku w oparciu o wynik antybiogramu dla wyizolowanego drobnoustroju, nie zawsze jest możliwa do spełnienia w przypadku ropnego ZOMR. Główną przyczyną uniemożliwiającą antybiotykoterapię celowaną, jest ujemny wynik posiewu PMR (9). Płyn mózgowo-rdzeniowy jest bardzo specyficznym materiałem do diagnostyki mikrobiologicznej, ponieważ błędy w czasie jego pobierania lub transportu wpływają negatywnie na wynik badania. Kluczowe znaczenie w diagnostyce PMR ma szybki transport materiału do laboratorium, utrzymywanie pobranych próbek płynu w temperaturze ok. 37°C oraz pobranie płynu na odpowiednie, ogrzane podłoża wzrostowe bezpośrednio przy łóżku chorego. Kolejnym czynnikiem opóźniającym włączenie terapii celowanej jest czas oczekiwania na wynik, na który składa się okres izolacji i identyfikacji czynnika etiologicznego oraz określenie lekowrażliwości. Średni czas pełnej diagnostyki bakteriologicznej zawiera się w przedziale 24 – 72 godzin. Tak długi okres zmusza lekarza do zastosowania w leczeniu ropnych ZOMR antybiotykoterapii empirycznej (10).

ANTYBIOTYKOTERAPIA EMPIRYCZNA

Terapia empiryczna opiera się na szacowaniu prawdopodobnych czynników etiologicznych w zależności od określonej sytuacji klinicznej oraz doboru antybiotyku/chemioterapeutyku o możliwie najlepszym spektrum przeciwdrobnoustrojowym. W terapii

empirycznej ropnych ZOMR możemy wyróżnić trzy istotne elementy, których spełnienie powinno zapewnić skuteczność leczenia.

I. Przy wyborze antybiotykoterapii, po postawieniu rozpoznania, należy uwzględnić :

- wiek pacjenta
- dane epidemiologiczne ze środowiska
- choroby współistniejące - alkoholizm, choroby nowotworowe, upośledzenie odporności, cukrzyca, itp.
- zakażenie pozaszpitalne czy szpitalne – wzrasta udział szczepów bakterii wielolekoopornych, nie tylko wśród szczepów szpitalnych, ale także wśród tzw. szczepów środowiskowych. Przykładem są zakażenia wywołane przez pneumokoki oporne na penicylinę oraz cefalosporyny III generacji, wzrost częstości występowania szczepów *N. meningitidis* opornych na penicylinę i zjawisko wielolekooporności wśród pałeczek Gram-ujemnych
- zabiegi neurochirurgiczne, obecność drenażu komorowego, urazy czaszkowe – są powodem wzrostu udziału bakterii z rodzaju *Staphylococcus*, w tym szczepów metacylinoopornych

Analiza powyższych danych pozwala na trafne wytypowanie domniemanego czynnika etiologicznego i dobór optymalnego schematu leczenia. W leczeniu ropnego ZOMR należy stosować jak najmniej antybiotyków w zestawie. Wzorcem byłoby zastosowanie jednego leku obejmującego swym spektrum działania wszystkie domniemane czynniki etiologiczne. Wielolekowe schematy sprzyjają selekcji szczepów opornych bakterii oraz zwiększają ryzyko wystąpienia reakcji niepożądanych leków (11).

II. Bakterioskopia bezpośrednia preparatu PMR – jest nieodzownym i cennym elementem w diagnostyce bakteriologicznej ZOMR. Barwienia preparatu z osadu PMR, metodą Grama, umożliwia określenie rodzaju bakterii - Gram-dodatnie czy Gram-ujemne oraz określenie ich morfologii: ziarenkowce, pałeczki. Dane te pozwalają na ewentualną modyfikację terapii empirycznej (12, 13).

III. Badania serologiczne i molekularne PMR pozwalają na identyfikację gatunku (serotypu) czynnika etiologicznego, co jest podstawą antybiotykoterapii ukierunkowanej na określony patogen (2, 14). Przykładowe schematy terapii empirycznej przedstawiono w Tabeli I.

LEKI PRZECIWDROBNOUSTROJOWE W ZAKAŻENIACH OUN

Najważniejsze w leczeniu ropnych ZOMR jest szybkie wdrożenie antybiotykoterapii empirycznej, bezzwłocznie po pobraniu materiału do badań bakteriologicznych. Ważnym elementem we właściwym

dobrze antybiotyku/chemioterapeutyku, jest znajomość właściwości leków w aspekcie przenikania przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy. Skuteczność przeciwdrobnoustrojowa leku w dużej mierze zależy od osiągniętego stężenia antybiotyku w PMR (15). Do czynników mających wpływ na przenikanie leku przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy oraz maksymalną skuteczność przeciwdrobnoustrojową należą:

- właściwości farmakokinetyczne antybiotyku/chemioterapeutyku – lepsze przenikanie jeśli: mała masa cząsteczkowa, niski stopień wiązania z białkami, dobra rozpuszczalność w tłuszczach, niskie zjonizowanie w fizjologicznym pH
- nasilenie stanu zapalenia – im wyższe, tym lepsza penetracja do przestrzeni podpajęczynówkowej
- cechy ropnego PMR – niekorzystnie wpływają: wysokie stężenie białka, duża gęstość bakterii
- zdolność osiągania przez antybiotyki w PMR stężenia znacznie przewyższającego minimalne stężenie hamujące (MIC) - antybiotyki beta-laktamowe
- stosowanie antybiotyków wykazujących działanie bakteriobójcze
- podawanie leków w maksymalnych dopuszczalnych dawkach oraz nie zmniejszanie dawkowania w trakcie leczenia
- droga dożylna podawania (15)

W wyjątkowych sytuacjach klinicznych leki mogą być podawane dokanałowo lub dokomorowo - np. po zabiegach neurochirurgicznych lub u pacjentów z zastawkami odbarczającymi, w zakażeniach wywołanych przez wielooporne szczepy *Staphylococcus aureus* czy pałeczki Gram-ujemne niefermentujące. W leczeniu dokanałowym lub dokomorowym stosuje się najczęściej wankomycynę, aminoglikozydy lub kolistynę. Dawka dobową dla osoby dorosłej w leczeniu dokomorowym wynosi dla: amikacyny – 30 mg, gentamycyny – 4-8 mg, wankomycyna – 10-20 mg, kolistyny – 10 mg (11, 15,16). Zalecane dawkowanie leków przeciwdrobnoustrojowych w bakteryjnych ZOMR przedstawiono w Tabeli II. Spośród znanych od wielu lat grup antybiotyków i chemioterapeutyków oraz wprowadzonych w ostatnim okresie nowych leków przeciwdrobnoustrojowych w leczeniu ropnych ZOMR stosuje się antybiotyki beta-laktamowe, obejmujące penicyliny, cefalosporyny, monobaktamy, karbapenemy i inhibitory beta-laktamaz. Pomimo niepełnego przenikania przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy, osiągają one znacznie wyższe stężenia w stosunku do MIC dla większości patogenów wywołujących ZOMR. Zdolność penetracji zwiększa się wyraźnie w stanie zapalnym. Stąd antybiotyki z tej grupy są podstawowymi lekami w terapii tego typu zakażeń (15, 17).

- Penicyliny naturalne – benzylpenicylina (penicylina G) – terapeutyczne stężenie w PMR uzyskuje się przy dawce dobowej 24 mln j. i wyższej oraz

dawkowaniu 4 - 6 razy dziennie. Obecnie penicylina nie jest zalecana jako antybiotyk pierwszego rzutu w terapii empirycznej, co wynika z narastania oporności na ten lek, w szczególności wśród pneumokoków (16). Wskazaniem do zastosowania penicyliny G, są zakażenia wywołane przez meningokoki, pneumokoki, paciorkowce z grupy B oraz *Listeria monocytogenes*, o potwierdzonej wrażliwości na ten lek

- Ampicylina – w PMR osiąga ok. 15% stężenia w surowicy; głównym wskazaniem są zakażenia wywołane przez *Listeria monocytogenes*; większy efekt biobójczy uzyskuje się w terapii skojarzonej z aminoglikozydami (15, 18)
- Cefalosporyny III generacji – ze względu na szerokie spektrum działania zarówno w stosunku do bakterii Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych wywołujących ropne ZOMR, są antybiotykami pierwszego rzutu w terapii empirycznej. Wśród licznych cefalosporyn III generacji, zalecane jest stosowanie ceftriaksonu lub cefotaksymu (19). Cefotaksym jest zalecany w szczególności w przypadku ropnych ZOMR u dzieci, ponieważ charakteryzuje się niższym stopniem wiązania z białkami i mniejszym ryzykiem hiperbilirubinemii niż ceftriakson (15). Brak poprawy klinicznej po włączeniu ceftriaksonu lub cefotaksymu może świadczyć o zakażeniach wywołanych przez: pałeczki Gram-ujemne wykazujące mechanizm oporności ES β L (β -laktamaza o rozszerzonym spektrum działania), AMPC (β -laktamaza typu AmpC), MBL (metalo- β -laktamaza) lub KPC (karbapenemaza typu KPC), zakażeniu przez bakterie naturalnie odporne na te antybiotyki: *L.monocytogenes*, *Staphylococcus spp.* czy *Enterococcus spp.* oraz pneumokoki odporne na penicylinę i ceftriakson (20). Ceftriakson jest najaktywniejszym antybiotykiem wśród cefalosporyn III generacji wobec bakterii *Haemophilus influenzae* oraz *Neisseria meningitidis*. W przypadku potwierdzonego zakażenia opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*, antybiotykiem z wyboru jest ceftazydym (15).
- Cefalosporyny IV generacji – cefepim, charakteryzuje się podobnym spektrum działania jak cefalosporyny III generacji i może mieć zastosowanie w leczeniu ropnych ZOMR (21).
- Monobaktamy – aztreonam, ma głównie zastosowanie w przypadku terapii celowanej zapaleń opon wywołanych przez *H.influenzae* czy *P.aeruginosa*. Charakteryzuje się dobrym przenikaniem przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy i osiąga w PMR od 3-52% stężenia w krwi (15).

- Karbapenemy – z tej grupy antybiotyków zalecany jest jedynie meropenem, ponieważ stosowanie imipenemu zwiększa ryzyko wystąpienia drgawek (22). Meropenem charakteryzują się dobrym przenikaniem przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy oraz szerokim spektrum działania – praktycznie działa na większość patogenów wywołujących ropne ZOMR (15).
- Glikopeptydy – z dostępnych w leczeniu antybiotyków z tej grupy, zastosowanie w leczeniu ZOMR ma jedynie wankomycyna. Teikoplanina nie przenika przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy (15). Wankomycyna powinna być zarezerwowana do terapii celowanej. Jednak uzasadnieniem do wykorzystania wankomycyny w terapii empirycznej, powinny być mocne przesłanki epidemiologiczne takie, jak znane czynniki ryzyka wskazujące na zakażenia gronkowcowe, notowany duży odsetek szczepów MRSA lub pneumokoków opornych na penicylinę i cefalosporyny. Wankomycyna z powodu słabej penetracji do PMR, powinna być podawana w skojarzeniu z antybiotykami beta-laktamowymi (15, 23).
- Fluorochinolony – ze względu na obserwowane zjawisko narastania oporności na chinolony II generacji, nie są one zalecane w terapii empirycznej jak i do stosowania w monoterapii. Lekiem z wyboru powinna być moksyflokscyna, która bardzo dobrze przenika do PMR i osiąga ok. 50% stężenia w krwi i charakteryzuje się wysoką aktywnością wobec ziarenkowców Gram dodatnich, w tym *S. pneumoniae* opornych na penicylinę (1, 24). W Polsce moksyflokscyna nie jest zarejestrowana w postaci doustnej.
- Aminoglikozydy – są antybiotykami penetrującymi do PMR tylko w stanie zapalnym, stąd są warunkowo stosowane w leczeniu ropnych ZOMR. Wynika to z ich słabego przenikania przez bariery lipidowe, słabej aktywności w środowisku ropnego płynu - niskie pH, warunki względnie beztlenowe. Dla uzyskania należytego stężenia w PMR, konieczne jest stosowanie dużych dawek, 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 – ze względu na dobre właściwości lipofilne może być antybiotykem drugiego rzutu w terapii skojarzonej z wankomycyną w ZOMR wywołanych przez szczepy MRSA. W przypadku etiologii *S. pneumoniae*, rifampicynę można dodać do wankomycyny, ponieważ występuje wówczas działanie synergistyczne (25).
- Sulfonamidy – kotrimoksazol osiąga w PMR ok. 40-50% stężenia w surowicy i znajduje się w sche-

matach drugiego rzutu terapii celowanej zakażeń wywołanych przez szczepy MRSA (15).

- Pochodne nitroimidazolu – metronidazol w PMR osiąga stężenie zbliżone do stężenia w surowicy. Chemioterapeutyk ten ma zastosowanie w przypadku ZOMR lub ropni mózgu często wywołanych przez bakterie beztlenowe (15).
- Oksazolidynony – antybiotyki z tej grupy są aktywne wobec wieloopornych szczepów *S. pneumoniae*, enterokoków opornych na wankomycynę oraz gronkowców opornych na metycylinę oraz opornych na wankomycynę. Linezolid w PMR osiąga ok. 60% stężenia w krwi. Wskazaniem do jego zastosowania jest ZOMR wywołane przez szczepy gronkowców o obniżonej wrażliwości lub opornych na wankomycynę (VISA / VRSA) lub przez enterokoki odporne na wankomycynę (VRE) (1, 26).

Do antybiotyków nie mających zastosowania w terapii ropnych ZOMR, ze względu na ich niekorzystne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne należą: makrolidy, linkozamidy, tetracykliny, tygecyklina, ketolidy, kolistyna (15). Kolistyna może być zastosowana warunkowo w terapii dokomorowej w przypadku zakażeń wywołanych przez wielooporne szczepy pałeczek niefermentujących (27). Antybiotykoterapia empiryczna powinna być zawsze weryfikowana po ustaleniu czynnika etiologicznego z PMR lub krwi oraz dobrana w zależności od wyników antybiogramu. Obserwowane w ostatnich latach narastanie oporności na antybiotyki zmusza do częstych modyfikacji standardowych schematów leczenia ropnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych. W Tabeli III przedstawiono opcje terapeutyczne dla możliwych mechanizmów oporności patogenów wywołujących ropne ZOMR.

OKRES STOSOWANIA TERAPII PRZECIWBAKTERYJNEJ

Bardzo ważnym elementem wpływającym na skuteczność terapii bakteryjnych ZOMR, jest odpowiedni czas stosowania leczenia przeciwbakteryjnego. Długość terapii przeciwdrobnoustrojowej uzależniony jest od przebiegu klinicznego oraz czynnika etiologicznego. Antybiotykoterapia powinna trwać minimum 7-10 dni i po odgorączkowaniu powinna być kontynuowana jeszcze przez 5 dni. W zależności od wyizolowanego drobnoustroju zalecany najkrótszy czas leczenia wynosi dla zakażeń *Neisseria meningitidis* – 7 dni; *Haemophilus influenzae* – 7 dni; *Streptococcus pneumoniae* – 14 dni; *Streptococcus agalactiae* – 14 dni; *Listeria monocytogenes* – 21 dni; *Pseudomonas aeruginosa* – 21 dni; jelitowe pałeczki Gram-ujemne – 21 dni; *Staphylococcus aureus* – 14 dni i usunięcie zakażonej zastawki (2, 11).

Leczenie bakteryjnych ZOMR jest wielokierunkowe i oprócz antybiotyków, obejmuje leki ograniczające zapalenie, wyrównywanie zaburzeń wodno-elektrolitowych, zwalczanie nadciśnienia śródczaszkowego i leczenie objawowe w zależności od ujawniających się powikłań.

W leczeniu wspomagającym, które służy ograniczeniu odczynu zapalnego, zaleca się podanie pierwszej dawki deksametazonu na ok. 15 - 20 min przed lub łącznie z pierwszą dawką antybiotyku i kontynuowanie przez 2-4 dni w dawce 10 mg co 6 godzin. Celem podania deksametazonu jest ograniczenie zapalenia, związanego z podaniem antybiotyków bakteriobójczych i uwolnieniem prozapalnych składników komórki bakteryjnej. Obrzęk mózgu i wzrost ciśnienia śródczaszkowego doraźnie można ograniczyć poprzez elewację głowy pod kątem 30-45^o, stosowanie manitolu oraz furosemidu, obniżanie temperatury ciała, hiperwentylację (w przypadku stosowania respiratora). Leczenie przeciwdrgawkowe jest konieczne dla zapobiegania uszkodzeniom niedokrwinnym OUN, szczególnie wrażliwych okolic skroniowych, móżdżku i wzgórza. Konieczna jest także profilaktyka przeciwza-

krzepowa, stosowanie inhibitorów pompy protonowej, a w przypadku niewydolności oddechowej konieczne jest stosowanie tlenoterapii, oddechu zastępczego lub wspomaganego.

Leczenie zaburzeń wodno-elektrolitowych przebiegające z hyponatremią i normowolemią jest ważną składową terapii, ponieważ czas trwania hyponatremii koreluje z powikłaniami neurologicznymi. Niezbędne jest utrzymanie ciśnienia tętniczego na prawidłowym poziomie dla zapobiegania skutkom hypoperfuzji mózgu (1, 12, 28). W ostrym okresie choroby pacjent powinien pozostawać w łóżku i mieć zapewnioną fizjoterapię oraz właściwe żywienie.

Otrzymano: 25.10.2012 r.

Zaakceptowano do druku: 10.07.2013 r.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Mirosław Jawień

Klinika Chorób Zakaźnych

Uniwersytet Jagiellońskich Collegium Medicum

Ul. Śniadeckich 5 31-501 Kraków

tel. 12 424 73 41 / 12 424 73 50

e-mail: mjawien@interia.pl