

БАРЬЕРНЫЕ СТРУКТУРЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. ЧАСТЬ 2: ИНТРАВЕНТРИКУЛЯРНАЯ И ИНТРАТЕКАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

С. В. Виноградов

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь



В связи с увеличением числа инвазивных методов лечения и мониторинга при нейротравме наблюдается рост числа нейроинфекций. Вторая часть обзора посвящена оценке факторов, влияющих на концентрацию антибиотика в цереброспинальной жидкости. Описаны случаи интравентрикулярного и интратекального введения антибиотиков.

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер, гематоликворный барьер, менингит, вентрикулит, вентрикулярный дренаж, интравентрикулярная антибиотикотерапия, интратекальная антибиотикотерапия

Для цитирования: Виноградов, С. В. Барьерные структуры центральной нервной системы. Часть 2: Интравентрикулярная и интратекальная антибактериальная терапия / С. В. Виноградов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2026. Т. 24, № 1. С. 5-12. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-1-5-12>

Введение

В настоящее время проблема нейроинфекций является весьма актуальной для врачей различных специальностей. Инфекционное поражение центральной нервной системы (ЦНС) – серьезная патология, следствием которой зачастую является инвалидизация и даже смерть пациента. Так, согласно данным J. Sunwoo и соавторов, внутрибольничная смертность пациентов с лабораторно подтвержденным бактериальным менингитом после нейрохирургических вмешательств составила 10,6%, а смертность в течение 3-х месяцев после выписки из стационара – 14,8%. Выраженные неврологические осложнения наблюдались у 39,1% пациентов [1]. По данным Van de Beek и соавторов, летальность при бактериальных менингитах достигает 34% [2].

Основой лечения нейроинфекций является антибактериальная терапия. Обеспечение адекватной концентрации препарата в ЦНС имеет решающее значение для достижения излечения, но осложняется наличием гематоэнцефалического (ГЭБ) барьера, а также гематоликворного и вентрикулярного барьеров. Внутренняя роль этих барьеров, очень похожих физиологически, заключается, в первую очередь, в защите головного и спинного мозга от веществ, циркулирующих в кровотоке, возможно не являющихся токсичными для организма в целом и в то же время обладающих определенной нейротоксичностью.

С практической точки зрения, успех лечения инфекций ЦНС основан на раннем выявлении и быстром назначении эмпирической антимикробной терапии, направленной против наиболее вероятных микроорганизмов, с учетом устойчивости к антимикробным препаратам, до тех пор, пока не будет выявлена чувствительность. Основными путями повышения эффективности борьбы с инфекциями ЦНС являются точное определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) антибиотика, доступность мониторинга плазменной концентрации лекарственных средств, возможность вводить

антимикробные препараты альтернативными путями, использование современных стратегий дозирования.

Изучая механизмы транспортировки антибактериальных препаратов через барьерные структуры ЦНС M. Pollay еще в 1974 году отметил, что концентрация антимикробных препаратов в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) зависит от проникновения из плазмы крови, а выведение осуществляется сосудистым сплетением через энергозависимые насосы, которые однонаправленно транспортируют молекулы антибиотика обратно в кровотоки [3].

Проникновение антимикробного препарата из крови в ЦСЖ зависит от его свойств. Эффективнее проникают в ЦСЖ соединения с низкой молекулярной массой, более низкой степенью ионизации при физиологическом pH, высокой липофильностью и низкой степенью связывания с белками [4]. Так, в сравнительном исследовании проникновение цефтриаксона в ЦСЖ (связывание с белками плазмы, 90–95%), оцененное по соотношению $AUC_{ЦСЖ}/AUC_{плазма}$, было на один порядок ниже, чем у цефотаксима (связывание с белками плазмы менее 40%) [5].

Факторы, влияющие на концентрацию антибиотиков в ЦСЖ в условиях воспаления

При бактериальном менингите ГЭБ становится негерметичным из-за открытия межклеточных плотных контактов стенок сосудов, особенно в венах [6]. Более того, сопротивление оттоку ЦСЖ увеличивается, что приводит к снижению скорости продукции и абсорбции ЦСЖ [7], а активность эффлюксного транспортера P-gp может подавляться провоспалительными цитокинами [8]. Эти три механизма (увеличение поступления лекарств в ЦСЖ, замедленное выведение за счет снижения объемного потока ЦСЖ и подавление активности эффлюксных насосов) суммарно приводят к повышению концентрации препарата в ЦСЖ.

Однако существует и механизм, снижающий концентрацию гидрофильных препаратов в ЦСЖ в условиях воспаления. Широко извест-

но, что степень ионизации вещества зависит от рН среды; рН ЦСЖ в норме – 7,3, что несколько ниже нормального рН крови – 7,4. При бактериальном менингите разница увеличивается – могут встречаться значения рН ЦСЖ ниже 7,0. Это ведет к снижению степени ионизации β -лактамовых антибиотиков в ЦСЖ по сравнению с кровью и, следовательно, более легкой их диффузии из ЦСЖ в кровь, чем обратно [9]. Степень влияния каждого из перечисленных факторов на концентрацию антибактериального препарата в ЦСЖ пока не установлена.

Бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы азтреонам и карбапенемы) построены на основе бета-лактамового кольца и отличаются друг от друга строением боковых цепей, что определяет их групповые отличия. β -лактамы являются гидрофильными, сильно ионизированными при физиологическом рН молекулами, что ограничивает их проникновение в ЦСЖ через неповрежденный ГЭБ [10].

Пиперациллин-тазобактам не обладает высокой способностью попадать в ЦСЖ. Даже при агрессивных режимах дозирования с МИК более 0,5 мкг/мл, *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *E. coli*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* вряд ли будут уничтожены в ЦНС при использовании пиперациллина/тазобактама [11]. В исследовании [12] отмечено, что стандартный режим дозирования цефазолина по 2 г через 8 часов эффективен только против микроорганизмов, требующих низких МИК, и в случаях профилактического применения при вентрикулярном дренаже (ВД). В то же время при стафилококковом менингите показано, что суточная доза 6–12 г, вводимая непрерывно, позволяла достичь целевых концентраций препарата в ЦСЖ [13].

Сравнительный анализ цефалоспоринов третьего поколения цефотаксима и цефтриаксона показал их хорошую способность проникать через ГЭБ и создавать концентрации выше средней бактерицидной [14].

Хотя оба препарата продемонстрировали схожие концентрации в ЦСЖ, цефтриаксон имел более высокий уровень соотношения $AUC_{ЦСЖ}/AUC_{плазма}$. Цефтриаксон сильно связывается с белками в сыворотке (83–96%), что, вероятно, приводит к задержке поступления в ЦСЖ, но он имеет и более длительный период полураспада как в сыворотке, так и в ЦСЖ [15].

При внутривенном введении 2 г цефепима через 30 минут после нейрохирургического вмешательства концентрации препарата в ЦСЖ в различные моменты времени в группе пациентов с ВД были статистически значимо выше, чем в группе с люмбальным дренированием (ЛД). В группе ВД концентрация цефепима в ЦСЖ достигала пика ($22,54 \pm 14,06$ мкг/мл) через 1–2 часа после инъекции, тогда как в группе ЛД – через 4 часа ($5,61 \pm 3,73$ мкг/мл) [16]. Вероятно, более высокая проницаемость цефепима в циркуляторной зоне объясняет данный факт.

Также исследовалось влияние 600 мг цефтаролина, вводимого внутривенно через 8 и 12 часов в условиях менингита, вызванного

метициллинрезистентным золотистым стафилококком. Отмечено достижение эффективных концентраций цефтаролина в плазме и ЦСЖ при обоих режимах дозирования [17].

В своей работе Kerz и соавторы показали, что высокая доза (от 8 до 15 г/день) меропенема в виде непрерывной инфузии для лечения вентрикулита достигала равномерно более высоких концентраций в спинномозговой жидкости [18], чем стандартные дозы от 3 до 6 г/день. В работе [19] авторы установили, что клиренс меропенема превышает скорость его поступления в ЦСЖ.

Аминогликозиды – гидрофильные соединения с молекулярной массой около 400 Дальтон и низкой степенью связывания с белками плазмы. Проникновение крупных гидрофильных молекул аминогликозидов через гематоликворный барьер остается слабым даже при наличии значительного менингеального воспаления, поскольку в капиллярах мозга отсутствуют поры базальной мембраны системных капилляров [20].

Высокодозная внутривенная терапия аминогликозидами ограничена узким терапевтическим диапазоном из-за нефротоксичности и ототоксичности и достигает слишком низких концентраций в ЦСЖ (0,1–0,45 мг/л), чтобы быть клинически значимой [21].

Фторхинолоны при внутривенном введении в целом демонстрируют высокую проницаемость в ЦНС – для левофлоксацина она составляет 71% [22]. Высокой проницаемостью барьерных структур ЦНС обладает также моксифлоксацин [23]. Учитывая данное свойство фторхинолонов, интравентрикулярное (ИВТ) и интратекальное (ИТТ) введение нецелесообразно.

Гликопептиды. Согласно данным [24], существенное влияние на проницаемость ванкомицина в ЦСЖ оказывает выраженность воспаления. Так, при нормальных или слегка инфицированных мозговых оболочках проницаемость препарата в ЦСЖ колеблется в диапазоне 0–36%, а при выраженном воспалении достигает 81%.

В связи с неуклонным ростом антибиотикорезистентности применяемые схемы антибактериальной терапии с использованием в том числе ванкомицина далеко не всегда оказывают должный эффект.

Оксазолидиноны. В работе Viaggi и соавторов показано, что линезолид способен более активно проникать в ЦСЖ по сравнению с другими исследованными антибиотиками [25]. Анализируя фармакокинетику препарата Myrianthes установил, что существует статистически значимая положительная корреляция между концентрацией линезолида в плазме и ЦСЖ на протяжении всего времени экспозиции [26].

Интратекальное и интрителудочковое введение антибиотиков

Наиболее распространенным путем введения антибиотиков при лечении нейроинфекций является внутривенный. Из-за возросшей лекарственной устойчивости микроорганизмов для их подавления необходимо создавать более высокие

ингибирующие концентрации в крови, что ведет к росту токсичности. Для препаратов, плохо проникающих через ГЭБ, предлагаются альтернативные пути их введения. ИВТ/ИТТ применение антибиотиков становится все более распространенным, особенно при лечении менингита, вызванного мультирезистентными грамотрицательными бактериями, после хирургических вмешательств [27]. ИВТ/ИТТ введение может быть применено, когда не ожидается, что выбранный препарат эффективно проникнет через ГЭБ [21]. Такие пути введения использовались для известных препаратов с четко определенными фармакокинетическими параметрами, для воздействия на мультирезистентные микроорганизмы у пациентов в критическом состоянии.

В консенсусном руководстве рабочая группа Британского общества антимикробной химиотерапии по инфекциям в нейрохирургии рекомендовала, чтобы начальная доза внутрижелудочкового антимикробного препарата основывалась на объеме желудочка, оцененном с помощью нейровизуализации [28].

Комбинированное ИВТ/ИТТ и внутривенное лечение, вероятно, позволяет достичь более высоких уровней антибиотиков в ЦСЖ, чем только ИВТ/ИТТ терапия. Это может иметь решающее значение для контроля инфекций ЦНС с множественной лекарственной устойчивостью, но усложняет фармакокинетический анализ ИВТ/ИТТ лекарственной терапии [29].

Согласно данным обзора Кокрейна, проведение ИВТ/ИТТ терапии антимикробными препаратами младенцам не рекомендуется [30].

Впервые ИТТ введение антибактериального препарата описано в 1946 году в журнале *Lancet*. Для лечения менингита был использован стрептомицин [31].

Наиболее часто используемыми агентами для ИВТ/ИТТ введения являются аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, нетилмицин, амикацин и стрептомицин), полимиксины (колистин и полимиксин В), даптомицин, гликопептиды (ванкомицин и тейкопланин), тигециклин.

Аминогликозиды. Препараты данной группы имеют крупные молекулы с выраженными гидрофильными свойствами, что определяет их плохую проницаемость барьерных структур ЦНС.

Так, при ИВТ введении 40 мг/сутки амикацина концентрация препарата в ЦСЖ превышала 100 мг/л, в отличие от 0,5 мг/л при внутривенном введении в дозе 1 г/сутки [21].

В исследование Tängdén и соавторов был включен 31 пациент с нейрохирургическим вентрикулитом или менингитом GNB. Пациенты получали внутривенно меропенем (n=24), цефотаксим (n=3), цефтазидим (n=2), имипенем (n=1) и триметоприм-сульфаметоксазол (n=1). У 13 пациентов системное введение антибиотиков дополнялось ИВТ терапией гентамицином. У этих пациентов наблюдался более высокий уровень излечения и более низкий уровень рецидивов, чем у тех, кто лечился только внутривенными антибиотиками (p=0,03). Рецидивов у пациентов, получавших ИВТ гентамицин не было.

В то же время у 6 из 18 пациентов, лечившихся только системными антибиотиками, наблюдался рецидив инфекции. Уровень смертности составил 19%; 3 пациента в каждой группе умерли, но ни в одном случае смерть не считалась связанной с менингитом [32].

Согласно данным [33] для ИВТ введения аминогликозидов рекомендованы дозы гентамицина – 4–10 мг/сутки, тобрамицина – 5–10 мг/сутки и амикацина – 5–50 мг/сутки. По мнению авторов, начинать ИВТ введение аминогликозидов целесообразно в самой низкой дозе в сочетании с внутривенной терапией и продолжать после стерилизации ЦСЖ индивидуально в течение 3–21 суток. Для минимизации побочных реакций на лекарства следует использовать формулы без консервантов.

Колистин. В исследовании [34] колистин вводился пациентам ИВТ в дозах 2,61 мг/сутки (1 пациент), 2,61 мг/сутки (3 пациента), 5,22 мг/сутки (2 пациента) и 5,22 мг/сутки (3 пациента); 1 мг колистина = 11 494 МЕ. Выбранную дозу разводили в 3 мл физиологического раствора и вводили в виде болуса в течение 1–2 минут. Микробиологическое излечение наблюдалось у 8 из 9 пациентов. Внутрижелудочковое введение колистина в дозах $\geq 5,22$ мг в сутки признано целесообразным, но поскольку внешний отток спинномозговой жидкости является изменчивым и может влиять на клиренс колистина и его концентрацию в спинномозговой жидкости, суточная доза 10 мг, предложенная Американским обществом инфекционных заболеваний, может быть более разумной. ИВТ/ИТТ введение показало безопасный профиль даже после длительного применения. ИВТ/ИТТ введение колистина отдельно или в сочетании с системным введением хорошо переносилось и могло быть эффективной терапией спасения у пациентов с инфекциями ЦНС, вызванными штаммами *A. baumannii*, устойчивыми к обычным антибиотикам. Стерилизация спинномозговой жидкости была достигнута во всех зарегистрированных случаях в течение медианного периода в 4,5 суток (диапазон от 1 до 6 суток). Более того, излечение было достигнуто во всех зарегистрированных случаях, кроме одного (13 из 14 случаев; показатель излечения 93%) [35].

Ванкомицин. Рекомендуемая доза ванкомицина составляет 5 мг для пациентов со щелевидными желудочками, 10 мг для пациентов с желудочками нормального размера и 15–20 мг для пациентов с увеличенными желудочками. Та же рабочая группа рекомендовала, чтобы частота дозирования основывалась на суточном объеме дренажа ЦСЖ: один раз в день, если дренаж ЦСЖ >100 мл/сутки, через день, если дренаж 50–100 мл/сутки, и каждый третий день, если дренаж <50 мл/сутки. Однако эти рекомендации основаны на мнении экспертов и не были подтверждены в клинических исследованиях. Кроме того, учитывая, что общий объем ЦСЖ у взрослых (~125–150 мл) выше, чем у младенцев (~50 мл), внутрижелудочковые дозы у младенцев, вероятно, следует уменьшить на 60%

или более. Другой подход заключается в том, чтобы основывать дозирование на мониторинге концентраций антимикробных препаратов в ЦСЖ с учетом переменного клиренса. Концентрация препарата в ЦСЖ, полученная через 24 часа после введения первой дозы, может считаться минимальной концентрацией ЦСЖ [36].

В систематическом обзоре было показано, что внутрижелудочковый ванкомицин безопасен и эффективен у взрослых [37].

Тейкопланин. Внутрижелудочковое применение тейкопланина встречается редко, поскольку по спектру он схож с ванкомицином, но превосходит его по проконвульсивной активности при применении ИВТ в высоких дозах [38]. Однако существует опыт его успешного ИВТ применения у 7 пациентов со стафилококковыми инфекциями нейрохирургического шунта. Двум младенцам препарат назначался по 5 мг/сутки, три пациента получали 20 мг/сутки, два пациента – 20 мг через сутки. Шестеро из этих пациентов также получали внутривенные антибиотики. У трех пациентов были инфекции, вызванные метициллин-чувствительным *S. epidermidis*, и у одного пациента была инфекция, вызванная метициллин-резистентным *S. epidermidis*. Три пациента были инфицированы *S. aureus* (один метициллин-резистентным штаммом и двое метициллин-чувствительными штаммами). Средняя продолжительность внутрижелудочковой терапии составила 16 суток. Стерилизация ЦСЖ была достигнута в среднем через 4,4 суток. Все пациенты были вылечены как клинически, так и микробиологически. Никаких существенных побочных эффектов не наблюдалось. Проникновение тейкопланина в ЦСЖ после внутривенного введения было слабым. Однако после внутрижелудочкового введения в ЦСЖ были обнаружены высокие и длительные пиковые уровни тейкопланина. Схема введения тейкопланина через день была столь же эффективна, как и схема один раз в день [39].

Линезолид. Дискутируется целесообразность ИВТ/ИТТ введения линезолида. Так, N. Haddad и соавторы не рекомендуют введение линезолида непосредственно в ЦСЖ, приводя аргументы о его хорошей проницаемости через гематоликворный барьер [40]. В противоположность этому В. Lich и соавторы приводят случай 32-летнего пациента, у которого после удаления глиобластомы развился энтерикулит, вызванный *Enterococcus faecalis*. Системная антибактериальная терапия ванкомицином, азтреонамом, имипенемом, меропенемом, линезолидом не привела к санации ЦСЖ. В дополнение к системной антибактериальной терапии ИТТ был назначен линезолид 10 мг/сутки в концентрации 2 мг/мл. Через 6 суток от начала ИТТ отмечена санация ЦСЖ. Общая продолжительность ИТТ линезолидом составила 15 суток [41].

Даптомицин. Внутрижелудочковое введение даптомицина было успешно использовано у пациентов в случаях с инфекциями ВД, вызванных метициллин-резистентными коагулазоотрицательными стафилококками и резистент-

ными энтерококками [42]. Интересен описанный S. Mueller случай применения даптомицина у нейрохирургического пациента с дренажами обоих боковых желудочков. После высеваания из правого ВД ванкомицин-резистентного *E. faecium* было начато ИВТ введение даптомицина в дозе 5 мг в сутки в течение 7 дней в правый ВД. Высевание бактерий VRE прекратилось через 1 день после начала терапии. Концентрация даптомицина в отделяемом из правого ВД в 3 раза превышала концентрацию из левого на протяжении всей терапии [43].

Тигециклин проникает через ГЭБ менее эффективно, чем доксициклин [44]. Следовательно, ИВТ или ИТТ введение становится привлекательным вариантом и было описано несколькими исследователями в дозах от 2 до 10 мг 2 раза в сутки при успешном лечении инфекций ЦНС, вызванных *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella* с широкой лекарственной устойчивостью [45, 46, 47]. Несмотря на приведенную выше серию случаев, не описывающих побочных эффектов, напрямую связанных с ИВТ и ИТТ введением тигециклина, в недавнем отчете Li и соавторов описан случай спинального арахноидита после ИВТ лечения тигециклином пациента с инфекцией ЦНС, вызванной *Acinetobacter baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью, связанной с вентрикулоперитонеальным шунтом [48].

Обсуждение

Анализ приведенных в обзоре литературных источников показал, что несмотря на значительное количество публикаций, посвященных изучению проницаемости барьерных структур ЦНС для антибактериальных препаратов, методологически эти исследования основываются на небольшом количестве случаев: от единичных до нескольких десятков. Такие небольшие размеры выборки могут не отображать истинной фармакокинетики препаратов. Также в работах отсутствует унификация методики отбора биологических жидкостей для анализа. ЦСЖ отбиралась из ВД и ЛД, в разное время от начала терапии, с разными интервалами и кратностью заборов. Гетерогенность подходов делает невозможным формирование мультицентровой базы данных. Для интерпретации результатов исследования фармакокинетики антибактериальных препаратов в ЦНС будущие исследования должны оценивать максимальную и минимальную концентрацию препарата в плазме и ЦСЖ, объем ЦСЖ, скорость ликвородинамики, $AUC_{\text{плазма}}/AUC_{\text{ЦСЖ}}$, клиренс препарата. При наличии ВД или ЛД целесообразно оценивать объем дренируемой ЦСЖ в единицу времени.

Более прогнозируемых концентраций антибактериального препарата в ЦСЖ можно достичь, используя знания фармакокинетики/фармакодинамики препарата и альтернативные стратегии дозирования, такие как увеличенные дозы болюса, более частое дозирование или непрерывная инфузия и, что важно, использование ИВТ/ИТТ для обхода ГЭБ.

Выводы

1. ИВТ/ИТТ антибактериальная терапия – off-label терапия, «терапия отчаяния» у критических пациентов.

2. В условиях воспаления повышается проницаемость барьерных структур ЦНС для антибиотиков, однако параллельно активизируются механизмы элиминации.

Литература

1. A hospital-based study on etiology and prognosis of bacterial meningitis in adults / J. Sunwoo, H. Shin, H. S. Lee [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – Art. 6028. – doi: 10.1038/s41598-021-85382-4.
2. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis / D. Van de Beek, J. de Gans, L. Spanjaard [et al.] // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 351, № 18. – P. 1849-1859. – doi: 10.1056/NEJMoa040845.
3. Pollay, M. Transport mechanisms in the choroid plexus / M. Pollay // *Fed Proc.* – 1974. – Vol. 33. – P. 2064-2069.
4. Advances in treatment of bacterial meningitis / D. Van de Beek, M. C. Brouwer, G. E. Thwaites [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380, № 9854. – P. 1693-1702. – doi: 10.1016/S0140-6736(12)61186-6.
5. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis / D. R. Andes, W. A. Craig // *Infect Dis Clin N Am.* – 1999. – Vol. 13, № 3. – P. 595-618. – doi: 10.1016/s0891-5520(05)70096-9.
6. Ultrastructural localization of albumin transport across the cerebral microvasculature during experimental meningitis in the rat / V. J. Quagliarello, A. Ma, H. Stukenbrok, G. E. Palade // *J Exp Med.* – 1991. – Vol. 174, № 3. – P. 657-672. – doi: 10.1084/jem.174.3.657.
7. Cerebrospinal fluid outflow resistance in rabbits with experimental meningitis. Alterations with penicillin and methylprednisolone / W. M. Scheld, R. G. Dacey, H. R. Winn [et al.] // *J Clin Invest.* – 1980. – Vol. 66, № 2. – P. 243-253. – doi: 10.1172/JCI109850.
8. von Wedel-Parlow, M. Regulation of major efflux transporters under inflammatory conditions at the blood-brain barrier in vitro / M. von Wedel-Parlow, P. Wolte, H. J. Galla // *J Neurochem.* – 2009. – Vol. 111, № 1. – P. 111-118. – doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06305.x.
9. Thea, D. Use of antibacterial agents in infections of the central nervous system / D. Thea, M. Barza // *Infect Dis Clin North Am.* – 1989. – Vol. 3, № 3. – P. 553-570.
10. El Zahar, N. M. Assessment of brain-to-blood drug distribution using liquid chromatography / N. M. El Zahar, J. M. Sutton, M. G. Bartlett // *Biomed Chromatogr.* – 2021. – Vol. 35, № 7. – Art. e5123. – doi: 10.1002/bmc.5123.
11. Brain Exposure to Piperacillin in Acute Hemorrhagic Stroke Patients Assessed by Cerebral Microdialysis and Population Pharmacokinetics / S. Ullah, R. Beer, U. Fuhr [et al.] // *Neurocrit Care.* – 2020. – Vol. 33, № 3. – P. 740-748. – doi: 10.1007/s12028-020-00947-x.
12. Pharmacokinetic Evaluation of Cefazolin in the Cerebrospinal Fluid of Critically Ill Patients / A. R. Novak, M. Krsak, T. H. Kiser [et al.] // *Open Forum Infect Dis.* – 2022. – Vol. 9, iss. 2. – Art. ofab649. – doi: 10.1093/ofid/ofab649.
13. Should we reconsider cefazolin for treating staphylococcal meningitis? A retrospective analysis of cefazolin and cloxacillin cerebrospinal fluid levels in patients treated for staphylococcal meningitis / P. Le Turnier, M. Gregoire, G. Deslandes [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2020. – Vol. 26, № 10. – Art. 1415.e1. – doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.046.
14. Andes, D. R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis / D. R. Andes, W. A. Craig // *Infect Dis Clin N Am.* – 1999. – Vol. 13, № 3. – P. 595-618. – doi: 10.1016/s0891-5520(05)70096-9.
15. CSF concentration of cefotaxime in adult patients with pneumococcal meningitis: A multicentre retrospective study / P. Le Turnier, N. El Helali, R. Guilhaumou [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2021. – Vol. 76, № 9. – P. 2352-2355. – doi: 10.1093/jac/dkab191.
16. Blood-brain barrier penetration of cefepime after neurosurgery / J. Wang, Q. Wang, L. Zhao [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2007. – Vol. 120, № 13. – P. 1176-1178.
17. Population Pharmacokinetic Modeling and Probability of Target Attainment of Ceftaroline in Brain and Soft Tissues / V. E. Helfer, A. P. Zavascki, M. Zeitlinger [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2022. – Vol. 66, № 9. – Art. e00741-22. – doi: 10.1128/aac.00741-22.
18. Cerebrospinal fluid penetration of very high-dose meropenem: a case report / T. Kerz, F. D. von Loewenich, J. Roberts [et al.] // *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* – 2018. – Vol. 17, № 1. – Art. 47. – doi: 10.1186/s12941-018-0299-0.
19. Cerebrospinal fluid penetration of meropenem in neurocritical care patients with proven or suspected ventriculitis: a prospective observational study / A. C. Roehr, O. R. Frey, C. Vetter-Kerkhoff [et al.] // *Crit Care.* – 2016. – Vol. 20, № 1. – Art. 343. – doi: 10.1186/s13054-016-1523-y.
20. Cunha, B. A. Pharmacokinetic considerations in selecting optimal antibiotic therapy for Mycoplasma pneumoniae encephalitis / B. A. Cunha, C. B. Cunha // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2019. – Vol. 38, № 4. – P. 631-635. – doi: 10.1007/s10096-018-03448-0.
21. A Systematic Review of Studies Reporting Antibiotic Pharmacokinetic Data in the Cerebrospinal Fluid of Critically Ill Patients with Uninflamed Meninges / N. Kumta, J. A. Roberts, J. Lipman [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2020. – Vol. 65, № 1. – Art. e01998-20. – doi: 10.1128/AAC.01998-20.
22. Levofloxacin disposition in cerebrospinal fluid in patients with external ventriculostomy / F. Pea, F. Pavan, E. Nascimben [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47, № 10. – P. 3104-3108. – doi: 10.1128/aac.47.10.3104-3108.2003.
23. Pharmacokinetics of moxifloxacin in cerebrospinal fluid and plasma in patients with tuberculous meningitis / J. W. C. Alffenaar, R. van Altena, H. J. Bokkerink [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2009. – Vol. 49, № 7. – P. 1080-1082. – doi: 10.1086/605576.
24. Penetration of vancomycin into the cerebrospinal fluid: a systematic review / J. E. Beach, J. Perrott, R. D. Turgeon, M. H. Ensom // *Clin Pharmacokinet.* – 2017. – Vol. 56, № 12. – P. 1479-1490. – doi: 10.1007/s40262-017-0548-y.
25. Linezolid in the central nervous system: comparison between cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics / B. Viaggi, A. Paolo, R. Danesi [et al.] // *Scand J Infect Dis.* – 2011. – Vol. 43, № 9. – P. 721-727. – doi: 10.3109/00365548.2011.582140.

26. Serum and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical patients / P. Myrianthefts, S. L. Markantonis, K. Vlachos [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50, № 12. – P. 3971-3976. – doi: 10.1128/AAC.00051-06.
27. Variables determining mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* meningitis/ventriculitis treated with intrathecal colistin / B. Ceylan, F. Arslan, O. R. Sipahi [et al.] // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2017. – Vol. 153. – P. 43-49. – doi: 10.1016/j.clineuro.2016.12.006.
28. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis / A. R. Tunkel, R. Hasbun, A. Bhimraj [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2017. – Vol. 64, № 6. – P. e34-e65. – doi: 10.1093/cid/ciw861.
29. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of vancomycin in postoperative neurosurgical patients after combined intravenous and intraventricular administration / X. Li, S. Sun, X. Ling [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2017. – Vol. 73, № 12. – P. 1599-1607. – doi: 10.1007/s00228-017-2313-4.
30. Shah, S. S. Intraventricular antibiotics for bacterial meningitis in neonates / S. S. Shah, A. Ohlsson, V. S. Shah // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012. – № 7. – Art. CD004496. – doi: 10.1002/14651858.CD004496.pub3.
31. Cairns, I. Intrathecal streptomycin in meningitis; clinical trial in tuberculous, coliform, and other infections / I. Cairns, E. S. Duthie // *Lancet.* – 1946. – Vol. 2, № 6414. – P. 153-155. – doi: 10.1016/s0140-6736(46)90728-3.
32. Neurosurgical gram-negative bacillary ventriculitis and meningitis: a retrospective study evaluating the efficacy of intraventricular gentamicin therapy in 31 consecutive cases / T. Tängdén, P. Enblad, M. Ullberg, J. Sjölin // *Clin Infect Dis.* – 2011. – Vol. 52, № 11. – P. 1310-1316. – doi: 10.1093/cid/cir197.
33. Systematic Review of Efficacy, Pharmacokinetics, and Administration of Intraventricular Aminoglycosides in Adults / M. LeBras, I. Chow, V. Mabasa, M. Ensom // *Neurocrit Care.* – 2016. – Vol. 25, № 3. – P. 492-507. – doi: 10.1007/s12028-016-0269-3.
34. Pharmacokinetics of colistin in cerebrospinal fluid after intraventricular administration of colistin methanesulfonate / R. Imberti, M. Cusato, G. Accetta [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56, № 8. – P. 4416-4421. – doi: 10.1128/AAC.00231-12.
35. Cure of post-traumatic recurrent multiresistant gram-negative rod meningitis with intraventricular colistin / S. Kasiakou, P. Rafailidis, K. Liaropoulos, M. Falagas // *J Infect.* – 2005. – Vol. 50, № 4. – P. 348-352. – doi: 10.1016/j.jinf.2004.05.008.
36. Van de Beek, D. Nosocomial bacterial meningitis / D. Van de Beek, J. M. Drake, A. R. Tunkel // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 362, № 2. – P. 146-154. – doi: 10.1056/NEJMra0804573.
37. Systematic review of efficacy, pharmacokinetics, and administration of intraventricular vancomycin in adults / K. Karen Ng, V. H. Mabasa, I. Chow, M. H. Ensom // *Neurocrit Care.* – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 15-71. – doi: 10.1007/s12028-012-9784-z.
38. Takechi, K. Epileptogenic activity induced by teicoplanin and effects of some antiepileptics in mice / K. Takechi, T. Ishikawa, C. Kamei // *J Pharmacol Sci.* – 2008. – Vol. 107, № 4. – P. 428-433. – doi: 10.1254/jphs.08111FP.
39. Evaluation of intraventricular teicoplanin for the treatment of neurosurgical shunt infections / M. Cruciani, A. Navarra, G. D. Perri [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 1992. – Vol. 15, № 2. – P. 285-289. – doi: 10.1093/clinids/15.2.285.
40. The Blood-Brain Barrier and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Optimization of Antibiotics for the Treatment of Central Nervous System Infections in Adults / N. Haddad, M. Carr, S. Balian [et al.] // *Antibiotics (Basel).* – 2022. – Vol. 11, № 12. – Art. 1843. – doi: 10.3390/antibiotics11121843.
41. Intrathecal/Intraventricular Linezolid in Multidrug-Resistant *Enterococcus faecalis* Ventriculitis / B. Lich, A. Conner, J. Burks [et al.] // *J Neurol Surg Rep.* – 2016. – Vol. 77. – P. e160-e161. – doi: 10.1055/s-0036-1593439.
42. Use of daptomycin for the treatment of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcal ventriculitis / M. Erritouni, N. Ktaich, J. Rahal [et al.] // *Case Rep Med.* – 2012. – Art. 593578. – doi: 10.1155/2012/593578.
43. Intraventricular daptomycin and intravenous linezolid for the treatment of external ventricular-drain-associated ventriculitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* / S. Mueller, T. H. Kiser, T. A. Anderson, R. T. Neumann // *Ann Pharmacother.* – 2012. – Vol. 46, № 12. – Art. e35. – doi: 10.1345/aph.1R412.
44. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose / K. Rodvold, M. Gotfried, M. Cwik [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2006. – Vol. 58, № 6. – P. 1221-1229. – doi: 10.1093/jac/dkl403.
45. A case report of intraventricular and intrathecal tigecycline infusions for an extensively drug-resistant intracranial *Acinetobacter baumannii* infection / Z. W. Deng, J. Wang, C. F. Qiu [et al.] // *Medicine.* – 2019. – Vol. 98. – Art. e15139. – doi: 10.1097/MD.00000000000015139.
46. Multidrug Resistant Brain Abscess Due to *Acinetobacter baumannii* Ventriculitis Cleared by Intraventricular and Intravenous Tigecycline Therapy: A Case Report and Review of Literature / W. Long, J. Yuan, J. Liu [et al.] // *Front Neurol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. 518. – doi: 10.3389/fneur.2018.00518.
47. Multidrug-resistant *Klebsiella oxytoca* ventriculitis, successfully treated with intraventricular tigecycline: A case report / J. Soto-Hernández, A. Soto-Ramírez, I. Pérez-Neri [et al.] // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2020. – Vol. 188. – Art. 105592. – doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105592.
48. Li, L. Spinal arachnoiditis followed by intrathecal tigecycline therapy for central nervous system infection by extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* / L. Li, W. Zheng, S. Shi // *J Int Med Res.* – 2020. – Vol. 48, № 7. – Art. 0300060520920405. – doi: 10.1177/0300060520920405.

References

- Sunwoo J, Shin H, Lee H.S, Moon J, Lee S.T, Jung K, Park K, Jung K, Kim M, Lee S. K, Chu K. A hospital-based study on etiology and prognosis of bacterial meningitis in adults. *Sci Rep.* 2021;11(1):6028. doi: 10.1038/s41598-021-85382-4.
- Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma J, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004;351(18):1849-1859. doi: 10.1056/NEJMoa040845.
- Pollay, M. Transport mechanisms in the choroid plexus. *Fed. Proc.* 1974;33:2064-2069.
- Van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet.* 2012;380(9854):1693-1702. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61186-6.
- Andes DR, Craig WA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis. *Infect Dis Clin N Am.* 1999;13(3):595-618. doi: 10.1016/s0891-5520(05)70096-9.
- Quagliarello VJ, Ma A, Stukenbrok H, Palade GE. Ultrastructural localization of albumin transport across the

- cerebral microvasculature during experimental meningitis in the rat. *J Exp Med*. 1991;174(3):657-672. doi: 10.1084/jem.174.3.657.
7. Scheld WM, Dacey RG, Winn HR, Welsh JE, Jane JA, Sande MA. Cerebrospinal fluid outflow resistance in rabbits with experimental meningitis. Alterations with penicillin and methylprednisolone. *J Clin Invest*. 1980;66(2):243-253. doi: 10.1172/JCI109850.
 8. von Wedel-Parlow M, Wolte P, Galla HJ. Regulation of major efflux transporters under inflammatory conditions at the blood-brain barrier in vitro. *J Neurochem*. 2009;111(1):111-118. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06305.x.
 9. Thea D, Barza M. Use of antibacterial agents in infections of the central nervous system. *Infect Dis Clin North Am*. 1989;3(3):553-570.
 10. El Zahar NM, Sutton JM, Bartlett MG. Assessment of brain-to-blood drug distribution using liquid chromatography. *Biomed Chromatogr*. 2021;35(7):e5123. doi: 10.1002/bmc.5123.
 11. Ullah S, Beer R, Fuhr U, Taubert M, Zeitlinger M, Kratzer A, Dorn C, Arshad U, Kofler M, Helbok R. Brain Exposure to Piperacillin in Acute Hemorrhagic Stroke Patients Assessed by Cerebral Microdialysis and Population Pharmacokinetics. *Neurocrit Care*. 2020;33(3):740-748. doi: 10.1007/s12028-020-00947-x.
 12. Novak AR, Krsak M, Kiser TH, Neumann RT, Cava Prado L, Molina KC, Mueller SW. Pharmacokinetic Evaluation of Cefazolin in the Cerebrospinal Fluid of Critically Ill Patients. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(2):ofab649. doi: 10.1093/ofid/ofab649.
 13. Le Turnier P, Gregoire M, Deslandes G, Lakhal K, Deschanvres C, Lecomte R, Talarmin JP, Dubée V, Bellouard R, Boutoille D, Leroy A-G, Gaborit BJ. Should we reconsider cefazolin for treating staphylococcal meningitis? A retrospective analysis of cefazolin and cloxacillin cerebrospinal fluid levels in patients treated for staphylococcal meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(10):1415.e1. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.046.
 14. Andes DR, Craig WA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis. *Infect Dis Clin N Am*. 1999;13(3):595-618. doi: 10.1016/s0891-5520(05)70096-9.
 15. Le Turnier P, El Helali N, Guilhaumou R, Pilmis B, Revest M, Velly LJ, Leroy AG, Duval X, Lemaitre F, Gregoire M. CSF concentration of cefotaxime in adult patients with pneumococcal meningitis: A multicentre retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(9):2352-2355. doi: 10.1093/jac/dkab191.
 16. Wang J, Wang Q, Zhao L, Shi G, Zhou J. Blood-brain barrier penetration of cefepime after neurosurgery. *Chin Med J (Engl)*. 2007;120(13):1176-1178.
 17. Helfer VE, Zavascki AP, Zeitlinger M, de Araújo, BV, Dalla Costa T. Population Pharmacokinetic Modeling and Probability of Target Attainment of Ceftaroline in Brain and Soft Tissues. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(9):e00741-22. doi: 10.1128/aac.00741-22.
 18. Kerz T, von Loewenich FD, Roberts J, Neulen A, Ringel F. Cerebrospinal fluid penetration of very high-dose meropenem: a case report. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018;17(1):47. doi: 10.1186/s12941-018-0299-0.
 19. Roehr AC, Frey OR, Vetter-Kerkhoff C, Thon N, Hope W, Briegel J, Hüge V. Cerebrospinal fluid penetration of meropenem in neurocritical care patients with proven or suspected ventriculitis: a prospective observational study. *Crit Care*. 2016;20(1):343. doi: 10.1186/s13054-016-1523-y.
 20. Cunha BA, Cunha CB. Pharmacokinetic considerations in selecting optimal antibiotic therapy for Mycoplasma pneumoniae encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(4):631-635. doi: 10.1007/s10096-018-03448-0.
 21. Kumta N, Roberts JA, Lipman J, Wong WT, Joynt GM, Cotta MO. A Systematic Review of Studies Reporting Antibiotic Pharmacokinetic Data in the Cerebrospinal Fluid of Critically Ill Patients with Uninflamed Meninges. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;65(1):e01998-20. doi: 10.1128/AAC.01998-20.
 22. Pea F, Pavan F, Nascimben E, Benetton C, Scotton PG, Vaglia A, Furlanut M. Levofloxacin disposition in cerebrospinal fluid in patients with external ventriculostomy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(10):3104-3108. doi: 10.1128/aac.47.10.3104-3108.2003.
 23. Alffenaar JWC, van Altena R, Bokkerink HJ, Luijckx GJ, van Soolingen D, Aarnoutse RE, van der Werf TS. Pharmacokinetics of moxifloxacin in cerebrospinal fluid and plasma in patients with tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*. 2009;49(7):1080-1082. doi: 10.1086/605576.
 24. Beach JE, Perrott J, Turgeon RD, Ensom MH. Penetration of vancomycin into the cerebrospinal fluid: a systematic review. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(12):1479-1490. doi: 10.1007/s40262-017-0548-y.
 25. Viaggi B, Paolo AD, Danesi R, Polillo M, Ciofi L, Del Tacca M, Malacarne P. Linezolid in the central nervous system: comparison between cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(9):721-727. doi: 10.3109/00365548.2011.582140.
 26. Myrianthefs P, Markantonis SL, Vlachos K, Anagnostaki M, Boutzouka E, Panidis D, Baltopoulos G. Serum and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(12):3971-3976. doi: 10.1128/AAC.00051-06.
 27. Ceylan B, Arslan F, Sipahi OR, Sunbul M, Ormen B, Hakyemez İN, Turunc T, Yıldız Y, Karsen H, Karagoz G, Tekin R, Hizarci B, Turhan V, Senol S, Oztoprak N, Yılmaz M, Ozdemir K, Mermer S, Kokoglu OF, Mert A. Variables determining mortality in patients with Acinetobacter baumannii meningitis/ventriculitis treated with intrathecal colistin. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;153:43-49. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.12.006.
 28. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJL, Zunt JR. Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(6):e34-e65. doi: 10.1093/cid/ciw861.
 29. Li X, Sun S, Ling X, Chen K, Wang Q, Zhao Z. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of vancomycin in postoperative neurosurgical patients after combined intravenous and intraventricular administration. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(12):1599-1607. doi: 10.1007/s00228-017-2313-4.
 30. Shah SS, Ohlsson A, Shah VS. Intraventricular antibiotics for bacterial meningitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD004496. doi: 10.1002/14651858.CD004496.pub3.
 31. Cairns I, Duthie ES. Intrathecal streptomycin in meningitis: clinical trial in tuberculous, coliform, and other infections. *Lancet*. 1946;2(6414):153-155. doi: 10.1016/s0140-6736(46)90728-3.
 32. Tängdén T, Enblad P, Ullberg M, Sjölin J. Neurosurgical gram-negative bacillary ventriculitis and meningitis: a retrospective study evaluating the efficacy of intraventricular gentamicin therapy in 31 consecutive cases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(11):1310-1316. doi: 10.1093/cid/cir197.
 33. LeBras M, Chow I, Mabasa V, Ensom M. Systematic Review of Efficacy, Pharmacokinetics, and Administration of Intraventricular Aminoglycosides in Adults. *Neurocrit Care*. 2016;25(3):492-507. doi: 10.1007/s12028-016-0269-3.

34. Imberti R, Cusato M, Accetta G, Marino V, Procaccio F, Del Gaudio A, Iotti GA, Regazzi M. Pharmacokinetics of colistin in cerebrospinal fluid after intraventricular administration of colistin methanesulfonate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:4416-4421. doi: 10.1128/AAC.00231-12.
35. Kasiakou S, Rafailidis P, Liaropoulos K, Falagas M. Cure of post-traumatic recurrent multiresistant gram-negative rod meningitis with intraventricular colistin. *J Infect.* 2005;50(4):348-352. doi: 10.1016/j.jinf.2004.05.008.
36. Van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2010;362(2):146-154. doi: 10.1056/NEJMra0804573.
37. Karen Ng, Mabasa VH, Chow I, Ensom MH. Systematic review of efficacy, pharmacokinetics, and administration of intraventricular vancomycin in adults. *Neurocrit Care.* 2014;20(1):15-71. doi: 10.1007/s12028-012-9784-z.
38. Takechi K, Ishikawa T, Kamei C. Epileptogenic activity induced by teicoplanin and effects of some antiepileptics in mice. *J Pharmacol Sci.* 2008;107(4):428-433. doi: 10.1254/jphs.08111FP.
39. Cruciani M, Navarra A, Perri GD, Andreoni M, Danzi M, Concia E, Bassetti D. Evaluation of intraventricular teicoplanin for the treatment of neurosurgical shunt infections. *Clin Infect Dis.* 1992;15(2):285-289. doi: 10.1093/clinids/15.2.285.
40. Haddad N, Carr M, Balian S, Lannin J, Kim Y, Toth C, Jarvis J. The Blood-Brain Barrier and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Optimization of Antibiotics for the Treatment of Central Nervous System Infections in Adults. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(12):1843. doi: 10.3390/antibiotics11121843.
41. Lich B, Conner A, Burks J, Glenn C, Sughrue M. Intrathecal/Intraventricular Linezolid in Multidrug-Resistant *Enterococcus faecalis* Ventriculitis. *J Neurol Surg Rep.* 2016;77:e160-e161. doi: 10.1055/s-0036-1593439.
42. Erritouni M, Ktaich N, Rahal J, Figueroa D, Nieto J, Urban C, Mariano N, Eisinger F, Abayev J, Nicolau D, Rubin D, Raifu M, Segal-Maurer S. Use of daptomycin for the treatment of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcal ventriculitis. *Case Rep Med.* 2012;2012:593578. doi: 10.1155/2012/593578.
43. Mueller S, Kiser TH, Anderson TA, Neumann RT. Intraventricular daptomycin and intravenous linezolid for the treatment of external ventricular-drain-associated ventriculitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Ann Pharmacother.* 2012;46(12):e35. doi: 10.1345/aph.1R412.
44. Rodvold K, Gotfried M, Cwik M, Korth-Bradley J, Dukart G, Ellis-Grosse E. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(6):1221-1229. doi: 10.1093/jac/dkl403.
45. Deng ZW, Wang J, Qiu CF, Yang Y, Shi ZH, Zhou JL. A case report of intraventricular and intrathecal tigecycline infusions for an extensively drug-resistant intracranial *Acinetobacter baumannii* infection. *Medicine.* 2019;98:e15139. doi: 10.1097/MD.00000000000015139.
46. Long W, Yuan J, Liu J, Wu M, Chen X, Peng G, Wu C, Zhang C, Wang X, Zhao W, Liu Q. Multidrug Resistant Brain Abscess Due to *Acinetobacter baumannii* Ventriculitis Cleared by Intraventricular and Intravenous Tigecycline Therapy: A Case Report and Review of Literature. *Front Neurol.* 2018;9:518. doi: 10.3389/fneur.2018.00518.
47. Soto-Hernández J, Soto-Ramírez A, Pérez-Neri I, Angeles-Morales V, Cárdenas G, Barradas V. Multidrug-resistant *Klebsiella oxytoca* ventriculitis, successfully treated with intraventricular tigecycline: A case report. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;188:105592. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105592.
48. Li L, Zheng W, Shi S. Spinal arachnoiditis followed by intrathecal tigecycline therapy for central nervous system infection by extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Int Med Res.* 2020;48(7):0300060520920405. doi: 10.1177/0300060520920405.

BARRIER STRUCTURES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. PART 2: INTRAVENTRICULAR AND INTRATHECAL ANTIBACTERIAL THERAPY

S. V. Vinogradov

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Due to the increase in the number of invasive methods of treatment and monitoring in neurotrauma, there has been a rise in neuroinfections. The second part of the review is devoted to the assessment of factors influencing the concentration of antibiotic in the cerebrospinal fluid. Cases of intraventricular and intrathecal administration of antibiotics are described.

Keywords: blood-brain barrier, blood-cerebrospinal fluid barrier, meningitis, ventriculitis, ventricular drainage, intraventricular antibiotic therapy, intrathecal antibiotic therapy.

For citation: Vinogradov SV. Barrier structures of the central nervous system. Part 2: Intraventricular and intrathecal antibacterial therapy. Journal of the Grodno State Medical University. 2026;24(1):5-12. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-1-5-12>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторе / About the author
Виноградов Сергей Владимирович / Vinogradov Sergey, e-mail: vinogradsv@rambler.ru

Поступила / Received: 13.06.2025

Принята к публикации / Accepted for publication: 23.01.2026