

PRACA POGLĄDOWA

Zakażenia bakteryjne u chorego z marskością wątroby

Bacterial infections in patients with cirrhosis

Krzysztof Jurczyk
Ewa Karpińska
Łukasz Laurans
Marta Wawrzynowicz-Syczewska

Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby,
Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, Polska

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med. Krzysztof Jurczyk, Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby, Pomorski Uniwersytet Medyczny, ul. Topolowa 56 A, 70-892 Szczecin, e-mail: jurczykkrzysztof@interia.pl

STRESZCZENIE

Pacjenci z marskością wątroby są znacznie bardziej podatni na zakażenia bakteryjne w związku z zaburzeniami w układzie odporności, pojawiającą się translokacją bakteryjną oraz upośledzeniem detoksykacji. Najczęściej spotykanym zakażeniem u chorych z marskością wątroby są spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej, posocznica, zakażenia układu moczowego i zapalenie płuc. Infekcje u tych pacjentów wiążą się z gorszym rokowaniem i wyższą śmiertelnością w porównaniu z osobami bez marskości wątroby. Bardzo istotne jest więc zapobieganie zakażeniom, szczególnie u chorych z wodobrzuszem lub po krwawieniu z żyłaków przełyku. Jednak odpowiedni dobór antybiotyków powinien uwzględnić nie tylko spektrum przeciwbakteryjne, lecz także upośledzoną funkcję wątroby u chorych z zaawansowaną marskością.

SŁOWA KLUCZOWE: zakażenia, wątroba, marskość, antybiotyki, leczenie.

ABSTRACT

Patients with liver cirrhosis are much more susceptible for infections, because of immune system disorder, bacterial translocation and detoxification impairment. The most common complications are spontaneous bacterial peritonitis (SBP), sepsis, urinary tract infections and pneumonia. Infections in these patients are associated with a worse prognosis and a higher mortality compared to patients without cirrhosis. The prevention of bacterial infection is also very important, especially for SBP, but also after bleeding from the gastrointestinal tract. Choosing antibiotics, we should take into account not only the infectious agent, but also impaired drug metabolism in the liver.

KEY WORDS: infection, liver, cirrhosis, antibiotics, treatment.

WSTĘP

Zakażenia pojawiające się u pacjentów z marskością wątroby to problem znany każdemu lekarzowi zajmującemu się hepatologią. Niestety, infekcja w tej szczególnej sytuacji klinicznej często prowadzi do drastycznego pogorszenia rokowania i ograniczenia możliwości terapeutycznych u chorego z zaawansowaną chorobą wątroby. Dzieje się tak wskutek upośledzenia wydolności wątroby, zawężenia zakresu możliwych do zastosowania procedur zarówno pod kątem stosowanych leków (rodzaju i dawki), jak i postępowania bardziej radykalnego, np. przeszczepienie wątroby (oczywiście do czasu opanowania infekcji).

Skalę problemu pokazują szacunkowe dane statystyczne. Według *National Institutes of Health* (NIH) częstość występowania marskości wątroby w Stanach Zjednoczonych wynosi 0,15%, czyli choruje około 400 tysięcy osób [1]. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) współczynnik umieralności z powodu marskości i chorób wątroby w Polsce w 2010 roku kształtuje się na poziomie około 0,9/10 000 mieszkańców [2].

Infekcję bakteryjną stwierdza się u 32–34% hospitalizowanych pacjentów z marskością wątroby. Jeżeli przyczyną hospitalizacji jest krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, częstość występowania powikłań infekcyjnych wzrasta do 45%.

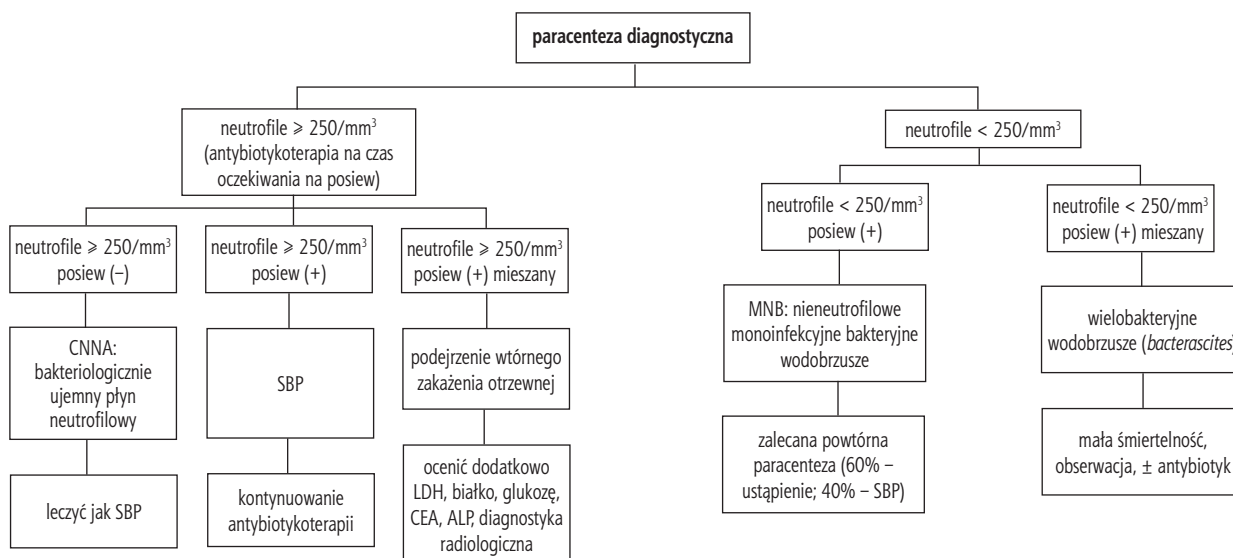
U osób hospitalizowanych bez marskości wątroby ryzyko infekcji wynosi około 5–7% [3, 4]. Wiadomo również, że pojawienie się infekcji bakteryjnej u chorego z marskością wątroby zwiększa ryzyko zgonu aż 4-krotnie [5]. Ryzyko to sięga 38% w ciągu pierwszego miesiąca, a jeśli zakażenie ma postać wstrząsu septycznego, to śmiertelność wzrasta do 70% [6]. Z danych z piśmiennictwa wynika, że najczęściej spotykanymi zakażeniami bakteryjnymi u chorych z marskością wątroby są: spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej (*spontaneous bacterial peritonitis* – SBP) – 25%, zakażenia dróg moczowych – około 20%, oraz zapalenia płuc – około 15% [3]. Ze względu na postaci kliniczne tych infekcji nie jest zaskoczeniem, że głównymi patogenami u chorych z marskością są bakterie z grupy *Enterobacteriaceae* oraz paciorkowce nieenterokokowe. W ostatnich latach wzrasta odsetek zakażeń szpitalnych związanych z wieloopornymi szczepami bakterii. Prawdopodobnie 30% zakażeń to zakażenia środowiskowe, ale około 30% wiąże się z opieką medyczną, np. wcześniejszą profilaktyką przeciwbakteryjną. Kolejne 40% stanowią typowe zakażenia szpitalne, związane nie tylko z częstszą hospitalizacją pacjentów ze zdekompenowaną funkcją wątroby, lecz także ze zmianą sposobu leczenia zaawansowanej choroby wątroby i jej powikłań – większą liczbą procedur zabiegowych, a także z zabiegami i badaniami związanymi z kwalifikowaniem i oczekiwaniem chorych na przeszczepienie wątroby [6]. U chorych z marskością wątroby, oprócz wieloopornych szczepów bakterii, na szczególną uwagę zasługują również infekcje o specjalnym znaczeniu, takie jak: *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium difficile*, *Cryptococcus neoformans*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica* i *Listeria monocytogenes* – częstsze w tej grupie chorych i obciążone większym ryzykiem śmiertelności. Tylko zapobieganie, wczesna diagnoza i właściwe leczenie mogą mieć decydujący wpływ na przeżycie tych chorych [7].

Występowanie zakażeń bakteryjnych w marskości wątroby ma złożony charakter, nierzadko trudno zidentyfikować pierwotne miejsce i drogę rozprzestrzenienia się zakażenia. Bardzo często podkreśla się mechanizm translokacji flory bakteryjnej jelit w patogenezie zakażeń u pacjentów z uszkodzeniem wątroby. Translokacja polega na przeniesieniu bakterii i ich produktów ze światła jelita do węzłów chłonnych krezkowych i krążenia systemowego. W marskości wątroby następuje spowolnienie perystaltyki, co prowadzi do przerostu flory bakteryjnej nagromadzonej w jelicie. Często powoduje to bezpośrednie uszkodzenie i pogorszenie funkcjonowania śluzówki jelita. Endotoksemia oraz zwiększona produkcja cytokin prozapalnych i tlenu azotu skutkują wtórnym oksydacyjnym uszko-

dzeniem zarówno struktury, jak i przepuszczalności śluzówki jelita, co ułatwia penetrację bakterii do krążenia systemowego i węzłów chłonnych krezkowych. Dodatkowo upośledzenie przepływu krwi przez układ wrotny prowadzi do przecieku wrotno-systemowego oraz upośledzenia ilościowego i funkcjonalnego układu siateczkowo-śródbłonkowego w wątrobie. Ponadto częste u chorych z zaawansowaną chorobą wątroby upośledzenie produkcji dopełniacza ułatwia rozwój bakterii z jej pełnymi konsekwencjami. Towarzyszące marskości wodobrzusze, zwłaszcza gdy występują również zaburzenia opsonizacji i uszkodzenie ściany jelita, stanowi doskonałe miejsce do rozwoju bakterii i powstania spontanicznego zapalenia otrzewnej [8, 9].

Od dawna wiadomo, że chory z marskością wątroby to pacjent z niedoborem odporności. Upośledzenie funkcjonowania układu immunologicznego jest wielokierunkowe i dotyczy upośledzenia odpowiedzi zarówno komórkowej, jak i humoralnej. Dochodzi do upośledzenia migracji, chemotaksji, aktywności fagocytozy i niszczenia wewnątrzkomórkowego patogenów, a także skrócenia czasu przeżycia neutrofilów. W układzie makrofagów dochodzi również do obniżenia zdolności aktywacji i chemotaksji oraz zmniejszenia aktywności receptora Fc-γ. Monocyty tracą zdolność prezentacji antygenów, występują zaburzenia produkcji cytokin prozapalnych, m.in. TNF-α, interleukin 1, 6, 18. Na te zaburzenia immunologiczne, wynikające z samej marskości, często nakładają się jeszcze inne czynniki, które są pierwotnym źródłem uszkodzenia wątroby, np. wirus zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV), bezpośrednio wpływający na proliferację klonalną limfocytów B i produkcję immunoglobulin, czy też alkohol, zwiększający aktywność inhibitorów chemotaksji i upośledzający funkcjonowanie komórek NK i limfocytów T. U chorych z marskością wątroby stwierdza się również obniżenie poziomu komplementu, zwłaszcza składowych C3, C4, gorszą opsonizację i zmniejszenie aktywności białka C. Nie bez znaczenia dla pogorszenia funkcjonowania układu odpornościowego u pacjentów z przewlekłą zaawansowaną chorobą wątroby są także czynniki wtórne, takie jak niedożywienie i leki (interferon, steroidy czy leki immunosupresyjne) [7, 10, 11]. Hiperamonemia i hiponatremia przyczyniają się ponadto do powiększenia objętości („obrzęku”) komórek układu odpornościowego, szczególnie neutrofilów, co upośledza ich fagocytozę i mobilność, a dodatkowo ułatwia ich niszczenie w związku z obecnością hypersplenizmu [12, 13].

W związku z wieloczynnikowym uszkodzeniem układu odpornościowego i wynikającymi z niego implikacjami klinicznymi u pacjentów z marskością wątroby wprowadzono pojęcie „zespół dysfunkcji immunologicznej związanej z marskością” (*cirrhosis-associated*



RYCINA 1. Schemat diagnostyczno-terapeutyczny spontanicznego zapalenia otrzewnej [14]

immune dysfunction syndrome – CAIDS). Zespół ten definiuje się jako osłabioną zdolność do usuwania cytokin, endotoksyn i bakterii poprzez układ siateczkowo-śródbłonkowy wątroby wskutek przecieku wrotno-systemowego i upośledzenia funkcji wątroby [7].

SPONTANICZNE BAKTERYJNE ZAPALENIE OTRZEWNEJ

Do najczęstszych infekcji u chorych ze zdekompenowaną marskością wątroby należy spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej (SBP). Rozpoznanie tej jednostki chorobowej ustala się poprzez wykonanie badania ogólnego płynu puchlinowego i oznaczenie liczby neutrofilów w 1 mm³. Jeżeli liczba ta przekracza 250 komórek/mm³, to można rozpoznać SBP niezależnie od wyniku posiewu płynu puchlinowego. W praktyce spotykamy się z różnymi sytuacjami pośrednimi, co utrudnia rozpoznanie i podjęcie decyzji terapeutycznych. W celu uproszczenia diagnostyki Amerykańskie Towarzystwo do Badań nad Chorobami Wątroby (*American Association for the Study of Liver Diseases* – AASLD) opracowało i opublikowało w 2009 roku schemat diagnostyczno-terapeutyczny dla SBP (ryc. 1.), zbieżny z późniejszymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa do Badań nad Wątrobą (*European Association for the Study of the Liver*) [14, 15] (ryc. 1.).

Pierwszy epizod SBP jest obarczony 90-procentowym ryzykiem zgonu, ale przy odpowiednio wczesnym wykryciu i szybkim wdrożeniu leczenia ryzyko zmniejsza się do 20%, dlatego rekomenduje się paracentezę diagnostyczną u każdego chorego z marsko-

ścią wątroby i wodobrzuszem. Wydaje się, że niezwykle istotny jest również wymóg pobrania jednocześnie posiewu krwi, ponieważ w bardzo dużym odsetku przypadków posiewy płynu puchlinowego (zwłaszcza pobierane do butelki na posiew krwi) dają ujemny wynik. W przypadkach, w których udaje się uzyskać dodatnie posiewy, najczęściej są to: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. i inne *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, paciorkowce i enterokoki [14, 15].

Czasami powikłaniem SBP może być ropniak opłucnej, który rozpoznaje się, gdy brakuje danych dla zapalenia płuc, a w płynie opłucnowym stwierdza się liczbę neutrofilów > 250/mm³ i dodatni posiew lub gdy liczba neutrofilów wynosi > 500/mm³, ale wynik posiewu jest ujemny.

W związku z dużym ryzykiem zgonu chorego w przebiegu SBP w momencie rozpoznania należy natychmiast wdrożyć antybiotykoterapię empiryczną. Wiedząc, że najczęstszą przyczyną SBP są tlenowe bakterie Gram-ujemne, np. *E. coli*, zaleca się rozpoczęcie leczenia od cefalosporyn III generacji, np. cefotaksymu w dawce 4–8 g/dobę przez 5–10 dni lub ceftazydymu, ceftazydymu czy ceftyzoksymu. Jako antybiotyk drugiego rzutu zaleca się amoksycylinę z kwasem klawulanowym lub chinoliny, ale nie wtedy, gdy były używane wcześniej w profilaktyce. Podanie albumin w dawce 1,5 g/kg m.c. w momencie rozpoznania SBP i powtórzenie w dawce 1 g/kg m.c. po 2 dobach redukuje ryzyko wystąpienia zespołu wątrobowo-nerkowego typu I z 30% do 10%, obniżając śmiertelność z 29% do 10%. Wydaje się, że takie postępowanie jest szczególnie korzystne u chorych, u których stężenie

bilirubiny całkowitej przekracza 4 mg/dl lub stężenie kreatyniny jest większe niż 1 mg/dl.

Powtórzenie paracentezy po 48 godzinach leczenia może być pomocne w ocenie skuteczności – wartością pożądaną jest zmniejszenie liczby neutrofilów w płynie puchlinowym do poziomu niższego niż 25% wartości wyjściowej. Jeżeli nie obserwuje się poprawy, zarówno klinicznej, jak i w wartościach bezwzględnych neutrofilów, to należy się liczyć z wystąpieniem oporności bakterii lub wtórnego zapalenia otrzewnej – w tej sytuacji wskazane jest wykonanie badania metodą tomografii komputerowej jamy brzusznej [14, 15].

Pojawienie się oporności na standardową antybiotykoterapię może oznaczać zakażenie enterokokowe, tzw. SEP (*spontaneus enterococcal peritonitis*), stanowiące około 3,6% przypadków SBP. Enterokoki są prawie w 70% odporne na cefalosporyny III generacji, a zakażenie cechuje się dużą śmiertelnością, sięgającą 61%. Ten typ zakażenia wykazuje wrażliwość *in vitro* na ampicylinę z gentamycyną [16].

W przypadku nieskuteczności zastosowanej antybiotykoterapii powinno się rozważyć pojawienie się oporności bakterii Gram-ujemnych po wcześniejszej profilaktyce norfloksacyną, jeżeli była ona stosowana u chorego przez okres dłuższy niż 1 miesiąc. Oporność na fluorochinolony po pierwotnej profilaktyce stwierdza się u chorych z marskością w 37%, a w przypadku wcześniejszego stosowania sulfametoksazolu z trimetoprimem – w 49% [4].

Po wyleczeniu SBP w celu zapobiegania powtórny zakażeniom stosuje się norfloksacynę w dawce 400 mg/dobę, co zmniejsza liczbę nawrotów z 68% do 20%. Alternatywnie można zastosować ciprofloksacynę w dawce 500 mg/dobę lub kotrimoksazol w dawce 960 mg/dobę.

U osób z zaawansowaną chorobą wątroby i wodobrzuszem, u których zawartość białka w płynie puchlinowym jest mniejsza niż 1,5 g/dl (lub gdy występuje upośledzona funkcja nerek z kreatyniną $\geq 1,2$ mg/dl, BUN (azot mocznika) ≥ 25 mg/dl i Na < 130 mEq/l, lub jeżeli chory znajduje się w klasie C wg Childa-Pugha z poziomem bilirubiny > 3 mg/dl), wskazane jest wdrożenie profilaktyki pierwotnej norfloksacyną w dawce 400 mg/dobę w celu zapobieżenia SBP [14, 15]. Pacjent po przebyciu SBP ma złe rokowania i należy u niego rozważyć przeszczepienie wątroby.

KRWAWIENIE Z GÓRNEGO ODCINKA PRZEWODU POKARMOWEGO

Kolejną sytuacją zagrażającą zakażeniem u chorego z marskością wątroby jest wystąpienie krwawienia z żyłaków przełyku. W przeszłości śmiertelność związana z tym powikłaniem wynosiła 42%, obecnie

w Europie nie powinna przekraczać 14%. Statystycznie u ponad 30% pacjentów z marskością wystąpi krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (KGOPP), w 70% będzie ono miało charakter nawrotowy, z 20-procentowym ryzykiem zgonu (szczególnie w ciągu pierwszych 6 tygodni) [17, 18]. Nie jest to co prawda powikłanie infekcyjne, jednak jego wystąpienie skutkuje w 17–45% przypadków rozwoju SBP lub bakteriemii, dlatego tak ważna jest wczesna profilaktyka antybiotykowa w tej sytuacji [7]. Zastosowanie krótkotrwałej antybiotykoterapii po KGOPP znacząco zmniejsza śmiertelność ogólną i z przyczyn infekcyjnych, nawrót krwawienia oraz skraca czas hospitalizacji. W metaanalizie nie ustalono jednoznacznie antybiotyku z wyboru. Zazwyczaj stosuje się doustnie norfloksacynę w dawce 400 mg 2 razy dziennie przez 7 dni (u chorych z marskością skompensowaną) lub dożylnie cefalosporynę III generacji, np. ceftriaksone w dawce 1 g/dobę przez 7 dni (u chorych z upośledzoną syntezą wątrobową). Szczególnie pacjenci z bardziej zaawansowaną marskością powinni otrzymać cefalosporynę III generacji, bo zmniejsza to ryzyko wystąpienia infekcji bakteriami Gram-dodatnimi. Profilaktyczne stosowanie β -adrenolityków zwiększa mobilność jelita, co zmniejsza ryzyko translokacji bakterii i infekcji z 42% do 15% [19, 20].

POSOCZNICA

Posocznica u chorego z marskością wątroby stanowi kolejne niebezpieczne, śmiertelnie powikłanie ze znacznie większym ryzykiem zgonu (nawet do 40%) w porównaniu z populacją ogólną. Śmiertelność u tych pacjentów wzrasta w przypadku wystąpienia niewydolności wielonarządowej w przebiegu posocznicy i wstrząsu septycznego. Jeżeli choroba przebiega bez niewydolności narządowej, to ryzyko zgonu wynosi około 10%. Gdy dojdzie do niewydolności tylko jednego narządu, to ryzyko wzrasta do 30–50%, a w niewydolności wielonarządowej sięga 50–100%. Wynika to z dodatkowych zaburzeń w układzie odpornościowym, takich jak nasilenie endotoksemii i produkcji tlenu azotu oraz wzrost produkcji cytokin prozapalnych z rozszerzeniem naczyń krwionośnych i wtórnym zmniejszeniem perfuzji krwi do narządów. Następstwem tych zmian będzie wyższe ryzyko ciężkiego przebiegu posocznicy i wstrząsu toksycznego [18, 21].

Leczenie antybiotykowe pacjenta z posocznicą musi być zawsze zindywidualizowane i wdrożone jak najszybciej, gdyż każda godzina opóźnienia pogarsza rokowanie. Początkowa terapia empiryczna powinna być szerokospektralna. Przy doborze leku należy brać pod uwagę źródło zakażenia – szpitalne (częste hospitalizacje u chorych z marskością) lub pozaszpital-

ne, oraz rodzaj wcześniej stosowanych antybiotyków – zarówno w leczeniu, jak i w profilaktyce długoterminowej. Równie istotna jest ocena kliniczna z ustaleniem najbardziej prawdopodobnego pierwotnego punktu wyjścia infekcji (SBP, KGOP, drogi moczowe itp.). W większości przypadków posocznica wiąże się z SBP, dlatego jeżeli obraz kliniczny przemawia za tym rozpoznaniem jako źródłem posocznicy, wdraża się leczenie typowe dla SBP (przedstawione powyżej). Jeśli jednak nie można ustalić pochodzenia zakażenia uogólnionego, to najczęściej zalecany zestawem empirycznym jest cefalosporyna III generacji z fluorochinolonem (plus dodatkowo glikopeptyd – gdy istnieje ryzyko lekooporności). Należy także pamiętać o pobraniu posiewów krwi i ewentualnie płynu puchlinowego przed wdrożeniem antybiotykoterapii i skorygowaniu leczenia w zależności od uzyskanego antybiogramu. Najczęstszymi patogenami stwierdzanymi w sepsie u chorych z marskością wątroby są: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus epidermidis*. Podsumowując – w 75% są to bakterie Gram-ujemne, w 20% bakterie Gram-dodatnie i w około 3% bakterie beztlenowe. Sytuacja się zmienia, gdy pacjent stosował wcześniej profilaktycznie fluorochinolony lub miał wykonywane zabiegi chirurgiczne – wówczas odsetek flory Gram-dodatniej zwiększa się do 38–70% [6, 22].

INNE CZĘSTE INFЕКCJE U PACJENTÓW Z MARSKOŚCIĄ WĄTROBY

Zakażenie dróg moczowych – podobnie jak w populacji ogólnej – aż 4-krotnie częściej dotyka kobiet. Ze względu na częstość występowania tego rodzaju infekcji u osób hospitalizowanych pacjenci z marskością wątroby 2-krotnie częściej cierpią na tę przypadłość – stwierdza się ją u około 15–20% chorych leczonych szpitalnie. Również w tej sytuacji klinicznej przeważają bakterie Gram-ujemne: *Escherichia coli* oraz *Klebsiella* spp. Pomimo znacznego rozpowszechnienia tego zakażenia u osób z uszkodzoną funkcją wątroby nie zaobserwowano, aby korelowało to ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia posocznicy, SBP czy innych powikłań infekcyjnych. Często zakażenie układu moczowego przebiega wręcz bezobjawowo i jest wykrywane w badaniach laboratoryjnych przed wystąpieniem objawów klinicznych. W 95% przypadków stwierdza się poprawę po zastosowaniu fluorochinolonów. Ostatnio coraz częściej podkreśla się występowanie regionalnej oporności na fluorochinolony (np. południowa Europa) – w tych rejonach częściej stosuje się od razu leki drugiego rzutu, takie jak: sulfametoksazol i trimeto-

prim, amoksycylina i kwas klawulanowy lub cefalosporyny doustne II generacji [23–25].

Zapalenie płuc jest stosunkowo częstą infekcją u pacjentów z marskością wątroby. Ryzyko zachorowania i gorszego rokowania w tej grupie chorych wzrasta wraz ze stopniem upośledzenia funkcji narządu. Wynik w skali MELD stanowi niezależny czynnik ryzyka wystąpienia infekcji dolnych dróg oddechowych i wyższej śmiertelności u pacjentów z marskością wątroby i zapaleniem płuc [26]. Do najczęstszych patogenów wywołujących zapalenie płuc pochodzenia pozaszpitalnego u chorych z przewlekłym uszkodzeniem wątroby należą te same bakterie co u osób bez marskości: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Chl. pneumoniae*, *Klebsiella* spp., *Legionella* spp., ale zdecydowanie częściej prowadzą do bakteriemii, wstrząsu septycznego, zaburzeń świadomości czy zgonu. W leczeniu tych infekcji skuteczne jest zastosowanie makrolidu z cefalosporyną (np. z ceftriaksonem lub cefotaksymem) lub z amoksycyliną w połączeniu z kwasem klawulanowym. Jako leki drugiego rzutu można rozważyć piperacylinę z tazobaktamem lub imipenem z cylastyną. Większa skłonność do występowania tego rodzaju infekcji wynika nie tylko z zaburzeń w układzie odpornościowym chorych z marskością, lecz także z takich przyczyn, jak: zmniejszona ruchomość i pojemność płuc na skutek wodobrzusza, zaburzenia świadomości i odruchu kaszlowego u osób z encefalopatią i zwiększona tendencja do zachłystowego zapalenia płuc. Ze względu na powyższe czynniki ryzyka oraz ciężkość stanu chorego należy się liczyć ze znacznie większym odsetkiem zapaleń płuc na tle zakażeń szpitalnych, czyli bakteriami wysoce opornymi na powszechnie stosowane antybiotyki. W takich przypadkach dobór właściwej terapii musi się opierać na znajomości lokalnej flory szpitalnej i jej oporności, z korektą leczenia po uzyskaniu wyników antybiogramu. Często przy doborze leków konieczne jest wsparcie zespołu do spraw zwalczania zakażeń szpitalnych [7, 23, 25]. Warto przypomnieć, że u chorych z marskością wątroby upośledzone jest zjawisko opsonizacji i działanie dopełniacza, co sprzyja infekcjom pneumokokowym, w związku z czym zaleca się przeprowadzenie szczepień profilaktycznych.

Zapalenie tkanek miękkich u chorych ze zdekompenowaną funkcją wątroby występuje stosunkowo często, ponieważ oprócz zaburzeń w układzie immunologicznym dochodzi do zastojów limfatycznego z obrzękami tkanki podskórnej, głównie podudzi, a także okolic jamy brzusznej i pleców. Głównymi patogenami są standardowo gronkowce złociste i paciorkowce z grupy A, czyli bakterie Gram-dodatnie, dlatego w leczeniu rekomenduje się terapię empiryczną z zastosowaniem kloksacyliny. Gdy obraz kliniczny lub wynik posiewu

nie potwierdzają zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi, należy się liczyć z zakażeniami Gram-ujemnymi, najczęściej *Klebsiella* spp. i *Aeromonas* spp., w związku z czym stosuje się antybiotykoterapię szerokospektralną (amoksycylina i kwas klawulanowy, ceftazydym, a nawet w trzecim rzucie: klindamycyna, wankomycyna lub teikoplanina). Bardzo ważna po wystąpieniu pierwotnej infekcji tkanek miękkich jest dbałość o higienę tego miejsca, unikanie urazów i zapobieganie obrzękom, gdyż częstość występowania nawrotów tego rodzaju zakażeń sięga 20% [25–27].

Infekcyjne zapalenie wsierdza (IZW) nie jest bardzo częstą przyczyną hospitalizacji pacjentów z marskością wątroby, chociaż około 10% pacjentów z IZW to chorzy z marskością wątroby. Niestety, w tej grupie pacjentów IZW najczęściej jest związane z wcześniejszymi inwazyjnymi procedurami i w związku z tym wykrywane mikroorganizmy są antybiotykooporne, co dodatkowo komplikuje właściwe leczenie i zwiększa śmiertelność do około 27–51%. Spośród najczęściej spotykanych bakterii należy wymienić *S. aureus*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes* i enterokoki (*E. faecalis*, *E. faecium*). Antybiotykoterapia początkowo nie odbiega w zasadzie od standardów leczenia IZW, powinna trwać powyżej 4 tygodni i składać się z amoksycyliny i kwasu klawulanowego z wankomycyną i gentamycyną (lub ciprofloksacyną i/lub ryfampicyną) [22].

Zakażenia *Clostridium difficile* są częstsze niż w populacji ogólnej i często mają związek z antybiotykami stosowanymi nie tylko w leczeniu, lecz także w przewlekłej profilaktyce SBP, zwłaszcza u pacjentów starszych. Dodatkowo zwiększona „przepuszczalność” bariery jelitowej, spowolnienie motoryki jelit, stosowane przewlekłe inhibitory pompy protonowej u pacjentów często hospitalizowanych z powodu różnych powikłań marskości wpływają na łatwiejsze rozprzestrzenianie się zakażenia i wyższy odsetek śmiertelności, sięgający 14% [28]. Leczenie w tym przypadku nie odbiega od standardów, ale ze względu na częste występowanie ciężkich postaci tego zakażenia i nawrotów terapię częściej rozpoczyna się od wankomycyny. Nierzadko konieczne jest zastosowanie fidaksomycyny, która wydaje się bezpieczniejsza u chorych z marskością, chociaż opisywane były przypadki wzrostu aktywności aminotransferaz i leukopenii w trakcie terapii [29].

Gruźlica jest jedną z groźniejszych infekcji u pacjentów z przewlekłym uszkodzeniem wątroby, ze śmiertelnością wynoszącą 47,7% w ciągu roku. Często są postaci gruźlicy pozapłucnej, a u chorych z marskością wątroby może wystąpić gruźlicze zapalenie otrzewnej. Należy mieć na uwadze tę postać gruźlicy, zwłaszcza gdy w badaniu płynu puchlinowego przy stosunkowo nieznacznie podwyższonej zawartości leukocytów przeważają limfocyty, a poziom białka wie-

lokrotnie przekracza normę. Warto wówczas pogłębić wywiad od chorego o możliwość kontaktu z osobami chorymi na gruźlicę lub też o przebycie lub leczenie zakażenia prątkiem gruźlicy w przeszłości [7, 30].

Zakażenie prątkiem należy rozważyć jako zakażenie jawne pełnoobjawowe lub utajone. W utajonej formie zakażenia pacjent nie ma objawów czynnego procesu, ale można stwierdzić obecność materiału genetycznego prątków w różnych płynach ustrojowych. Takie zakażenie u pacjenta z immunosupresją, a takim jest chory z marskością, należy leczyć. W terapii tej postaci zaleca się stosowanie izoniazydu (INH) przez 9 miesięcy lub ryfampicyny (RIF) przez 4 miesiące. W niektórych sytuacjach dopuszcza się schemat skrócony dwulekowy: INH + RIF przez 3 miesiące. Powinno się unikać kojarzenia RIF z pyrazynamidem (PZA) ze względu na nasiloną hepatotoksyczność. Jawną postać zakażenia należy leczyć standardowo: INH + RIF (+ PZA; bez PZA – tylko przy znanej wrażliwości prątka) + etambutol (ETB), oczywiście przy stabilnej funkcji wątroby. W marskości można modyfikować leczenie, podając RIF + ETB + lewofloksacyna (lub moksyflokscyna, gatifloksacyna lub cykloseryna) przez 12–18 miesięcy. Jeżeli chory z marskością jest w stadium encefalopatii, to należy unikać również RIF – wówczas schemat leczenia jest jeszcze bardziej okrojony i opiera się na ETB z fluorochinolonem (jw.); dodatkowo można podać aminoglikozyd lub kapreomycynę przez 18–24 miesiące. Ze względu na toksyczność leków i różną ich tolerancję, a także możliwe powikłania można powyższe schematy modyfikować o antybiotyki obejmujące swoim spektrum prątki, takie jak: ciprofloksacyna, etionamid, kanamycyna, amikacyna. Coraz częściej, niestety, mamy do czynienia z prątkami opornymi – w takich przypadkach w leczeniu trzeba uwzględnić linezolid i ryfabutynę [30].

ANTYBIOTYKOTERAPIA W MARSKOŚCI WĄTROBY

Prawie 50% leków może powodować różnego rodzaju uszkodzenie wątroby. Około 100 leków może skutkować ostrą niewydolnością wątroby, a 10% wszystkich działań ubocznych leków to hepatotoksyczność. Lecząc infekcje u chorego z marskością wątroby, należy zdawać sobie sprawę z dodatkowych trudności związanych z zaburzonym metabolizmem leków spowodowanym martwicą hepatocytów, przeciekiem wrotno-systemowym, zmniejszeniem stężenia białek wiążących leki, zmianą objętości dystrybucji leku, upośledzoną drogą eliminacji, upośledzoną farmakodynamiką, towarzyszącą niewydolnością nerek oraz interakcjami z innymi lekami [31, 32].

Większość leków może być bezpiecznie stosowana u chorych z marskością wątroby, ale hepatotoksyczność będzie gorzej tolerowana. Poza tym im większy jest stopień niewydolności wątroby, tym większe prawdopodobieństwo toksyczności antybiotyku. Terapia i dobór antybiotyków powinny być zindywidualizowane z uwzględnieniem wydolności nerek, interakcji, stanu odżywienia, adherencji itp. Ważne jest monitorowanie chorego w czasie leczenia zarówno za pomocą badania klinicznego, jak i parametrów biochemicznych. Szczególną uwagę należy zwrócić na leki wydzielane i detoksykowane przez (uszkodzoną – marską) wątrobę. Z dużą ostrożnością należy stosować takie antybiotyki, jak: makrolidy (erytromycyna, azytromycyna), chloramfenikol, linkomycyna, klindamycyna. Antybiotyki β -laktamowe u chorych z marskością nasilają leukopenię, wankomycyna ma zwiększoną toksyczność, aminoglikozydy neurotoksyczność, a tetracykliny, IZN i RIF mają przedłużony okres półtrwania. Są też antybiotyki, których powinno się unikać u chorych z marskością wątroby. Należą do nich: chloramfenikol – ze względu na wysokie ryzyko supresji szpiku (wydłużony czas półtrwania), estolan erytromycyny – mogący spowodować cholestazę, tetracyklina – cechująca się toksycznością w zależności od dawki, podobnie pyrazynamid, jeżeli jest podawany w połączeniu z innymi lekami przeciwpłukowymi, kwas nalidiksowy oraz nitrofurantoina, jeśli stosuje się ją przewlekle [32–34].

PIŚMIENICTWO

1. US. Department of Health and Human Services National Institutes of Health NIH Publication No. 09–1134 December 2008.
2. Wojtyniak B, Goryński P, Moskalewicz B. Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania. PIZP-PZH Warszawa 2012; 91–4.
3. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicenter prospective study. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 41–8.
4. Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140–8.
5. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1246–56.
6. Acevedo J, Silva A, Prado V, Fernandez J. The new epidemiology of nosocomial bacterial infections in cirrhosis: therapeutic implications. *Hepatol Int* 2013; 7: 72–9.
7. Bonnel AR, Bunchorntavakul Ch, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 727–38.
8. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 422–33.
9. Chang CS, Chen GH, Lien HC, et al. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998; 28: 1187–90.
10. Laso FJ, Lapefia P, Madruga JL, et al. Alterations in tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma, and interleukin-6 production by natural killer cell-enriched peripheral blood mononuclear cells in chronic alcoholism: relationship with liver disease and ethanol intake. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 1226–31.
11. Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 77–93.
12. Shawcross DL, Wright GA, Stadlbauer V, et al. Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology* 2008; 48: 1202–12.
13. Kusaba N, Kumashiro R, Ogata H, et al. In vitro study of neutrophil apoptosis in liver cirrhosis. *Intern Med* 1998; 37: 11–7.
14. Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee: Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49: 2087–107.
15. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397–417.
16. Lee JH, Yoon JH, Kim BH, et al. Enterococcus: not an innocent bystander in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 21–6.
17. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding – an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1032–3.
18. Gines P, Fernandez J. Management of critical ill cirrhotic patients. *J Hepatol* 2012; 56 (Suppl 1): S13–24.
19. Madsen BS, Havelund T, Krag A. Targeting the gut – liver axis in cirrhosis: antibiotics and non-selective beta-blockers. *Adv Ther* 2013; 30: 659–70.
20. Chelarescu O, Chelarescu D, Tircoveanu E, et al. Propranolol administration on post surgical infections in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 2003; 38: A173.
21. Gustot T, Durand F, Lebrec D, et al. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 2022–33.
22. Bunchorntavakul C, Chavalitthamrong D. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *World J Hepatol* 2012; 4: 158–68.
23. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007; 45: 223–9.
24. Kallen AJ, Welch HG, Sirovich BE. Current antibiotic therapy for isolated urinary tract infections in women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 635–9.
25. Pleguezuelo M, Benitez JM, Jurado J, et al. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis. *World J Hepatol* 2013; 5: 16–25.
26. Viasus D, Garcia-Vidal C, Castellote J, et al. Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores. *Medicine* 2011; 90: 110–8.
27. Rongey C, Lim NH, Runyon BA. Cellulitis in patients with cirrhosis and edema: an under-recognized complication currently more common than spontaneous bacterial peritonitis. *Open Gastroenterol J* 2008; 2: 24–7.
28. Garcia-Tsao G, Surawicz CM. Clostridium difficile infection: yet another predictor of poor outcome in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 114–6.
29. Golan Y, Epstein L. Safety and efficacy of fidaxomicin in the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Ther Adv Gastroenterol* 2012; 5: 395–402.

30. Saukkonen J, Cohn D, Jasmer R, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 935-52.
31. Andrade R, Tulkens P. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1431-46.
32. Amarapurkar DN. Prescribing medications in patients with decompensated liver cirrhosis. *Intern J Hepatol* 2011; 519-26.
33. Dzierżanowska D. Antybiotykoterapia praktyczna. Medica Press 2009.
34. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. (ed.). *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2010. 40th ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc; 2010.