

## MÁJBETEGEKÉRT ALAPÍTVÁNY

*Fővárosi Szent István – Szent László Kórház Hepatológia, Szt. László Kórház*

Bejegyzve: Főv. Bír. 60492/96  
Telefon (36-1) 455 8228

OTP Bank: 11709002-20095998  
Fax: (36-1)4558117  
1097 Budapest Gyáli út 5-7

Adószám: 18227743-2-43  
e-mail: villert@lamb.hu

---

### MEGHÍVÓ

#### **15. Májnap**

**2010 május 7 péntek 9.00 – 16.00**

**Aesculap Akadémia**

**1115 Budapest, Halmi u 20-22 (A Tétényi úti Szent Imre Kórház területén, B.Braun)**

Előadások:

- 9.00. Dr. Magyar Anna (Magyar Gasztroenterológiai Társaság, Háziiorvos Sectio):** Hepatológiai konzilium a háziiorvos szemszögéből
- 9.30. Prof. Dr. Nemesánszky Elemér (Szent János Kórház Hepatológia):** Hepatológiai konzilium a hepatológus szemével (interaktív eset-megbeszélések)
- 10.00 Prof. Dr. Fehér János (SE II. Belklinika):** Alkohol: gyógyszer vagy mérég?
- 10.30. Dr. Gazdag Gábor Ph.D. (Szent László Kórház Ambulancia):** A pszichiáter szerepe az alkoholos májbetegségek gyógyításában  
- szünet -
- 11.15. Dr. Péter Zoltán Ph.D. (SE II. Belklinika):** Klinikailag manifeszt és szubklinikus (minimális) hepatikus encephalopathia
- 11.45. Prof. Dr. Kéry Ágnes (SE Gyógyszerészeti Tanszék):** Alternatív gyógyszerek a májbetegségek kezelésében
- 12.15. Dr. Schuller János (Szent László Kórház):** Növényi és egyéb természetgyógyászati készítmények hepatotoxicitása  
- szünet -
- 13.45. Prof. Dr. Szalay Ferenc (SE I. Belklinika):** Gyógyszerek okozta májkárosodások
- 14.15. Prof. Dr. Hunyady Béla (Kaposi Mór Oktató Kórház, Kaposvár):** A krónikus C-hepatitis kezelése: jelen és jövő
- 14.45. Dr. Tornai István Egyetemi Docens (Debreceni OE I. Belklinika):** A B-hepatitis kezelésének új lehetőségei (cél: globális eradikáció)
- 15.15. Dr. Szlávik János (Szt.László Kórház):** Védőoltások alkalmazása a háziiorvosi gyakorlatban

**Moderátor:** Dr. Telegdy László

**15.45:** Tesztvizsga.

**Továbbképzés:** 10 kreditpont

## **Hepatológiai konzílium a házi orvos szemszögéből**

Dr. Magyar Anna

A házi orvos diagnosztikus eszközei a hepatológiában szűkösek. A májbetegségek diagnosztikájában az anamnézis nagyon fontos, olykor azonban semmitmondó, és a fizikális vizsgálat sem ad mindig egyértelmű választ a májbetegség etiológiájára. A laborvizsgálatok közelebb hoznak ugyan a diagnózishoz, a speciális laborvizsgálatok (immunpanel, serum réz, coeruloplazmin, stb.) azonban jelenleg nálunk még nem tartoznak a házi orvosi kompetenciakörbe. A hepatitis serologia fontos alapvizsgálat, amit házi orvos is kérhet. Az ultrahang is sokat segít, CT-t, MRI-t, FNAB-t, májbiopsziát azonban csak gasztroenterológus közbenjárásával indikálhatunk. Sokszor akkor is nehéz eldönteni, hogy mi a májbetegség oka, ha minden diagnosztikus eszköz rendelkezésünkre áll. Három beteg esetével szeretném példázni, hogy milyen nehéz egy gyógyszerfogyasztó beteg esetében meghatározni, hogy májbetegsége vajon iatrogen ártalom-e vagy független a szedett drogtól. A másik nehéz döntés, hogy vajon tiszta szívvel adhatóak-e potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerek a gyógyult májbetegnek.

## Hepatológiai konzílium a hepatológus szemével (interaktív esetmegbeszélések)

Dr Nemesánszky Elemér  
Szent János Kórház, Hepatológiai Szakambulancia

Az előadásban rövid ismertetés történik a hepatológiai szakambulancia működéséről, majd összesen három beteg kórtörténete kerül bemutatásra, megvitatásra.

### Egészséges (?) fiatalok icterusának okai *tanulságokkal*

1. beteg: G.A. 33 éves nő

A beteget háziorvosa subicterus gyengeség, fáradékonyság miatt kezdte vizsgálni.

Jelentősen kóros májfunkciók derültek ki.

Labor értékek.	GOT IU/l	GPT IU/l	GGT IU/l	ALP IU/l	se.bi. umol/l	di.bi. umol/l
2009.10.	295	227	330	475	84	43

A korábban élsportoló páciens anamnesisében betegség nem szerepel, első alkalommal találkozott háziorvosával

Panaszai: hónapok óta gyengébb, fáradékony, besárgult, széklete kivilágosodott, vizelete

sötétebbé vált, testszerte viszketés jelentkezett, hónapok óta nem menstruál

Fizikális státus: atlétikus alkat, icterus, kissé nagyobb, tömöttebb máj, hirsutismus jelei,

arcán acnék

Hasi UH: hepatomegalia, laesio hepatitis diffusa

Kérdések: - krónikus májbetegség?

- infekció (vírus, baktérium?), acut hepatitis syndroma?

- alkohol?, gyógyszer, toxikus hatások?

2. beteg: M.T. 39 éves férfi

**Korábban semmilyen betegsége nem volt. Rendszeresen sportol, fitness**

**Felesége vette észre, hogy „a szeme sárga”. A jelentősen kóros májparaméterek miatt került sor hepatológiai konzíliumra**

Labor. értékek	GOT IU/l	GPT IU/l	GGT IU/l	ALP IU/l	se. bi. umol/l	di.bi. umol/l
2010. 10.27.	52	99	269	388	167	87

**Egyetlen panasz: a fokozódó intenzitású, kínzó viszketés**

**Fizikális vizsgálat: atlétikus alkat, icterus, kissé nagyobb, tömöttebb máj**

**Hasi UH: hepatomegalia, laesio hepatitis diffusa**

**A kínzó pruritussal kísért icterus illetve cholestaticus syndroma csak 2 hónap után oldódott.**

**Kérdések: - mi okozhatta?**

**- mit tett a beteg és mit a hepatológusok a gyógyulás érdekében?**

**3. beteg: 67 éves ffi**

Diagnosis: Benignus intrahepaticus térfoglalás (Cysta). Valóban?

A bemutatásra kerülő beteg belgyógyász főorvos. Tudunk egymásnak (is) meglepetést szerezni.

A dilemma megoldása a hallgatóság segítségével történik.

## Alkohol: gyógyszer vagy mérreg?

Prof. Dr. Fehér János  
Semmelweis Egyetem, II. Belklinika, Budapest

A civilizációs ártalmak sorában az alkohol – könnyű elérhetősége miatt – előkelő helyen áll az idült májbetegségek etiopatogenezisében. Elterjedtsége nem lokalizálódik egyes földrészekre, hanem világszerte égető probléma. Az Egyesült Államokban mintegy 9-11 millió alkoholfüggő egyén él, s hazánkban mintegy 800 ezerre tehető a rendszeresen alkoholt fogyasztók száma. Magyarországon az elmúlt évtizedek alatt az egy főre jutó tiszta alkohol fogyasztás fokozatosan emelkedett, jelenleg mintegy 11,6 l tiszta alkohol / fő / év. Ez alatt az idő alatt szinte párhuzamosan az alkoholfogyasztás mennyiségével, emelkedett a cirrhotikus halálozás is. Sajnos folyamatosan emelkedik az alkoholfüggő egyének aránya is hazánkban.

Lényeges kérdés mi az az alkohol mennyiség, ami még nem okoz máj-cirrhotist rendszeres fogyasztása következtében, továbbá van-e különbség férfiak és nők alkohol fogyasztását illetően a nemkívánatos májkárosodás kialakulásában. Az epidemiológiai adatok egyértelműen bizonyítják, hogy női nem fogékonyabb az alkoholos eredetű májbetegségekre, mint a férfi nem. *Férfiaknál* mintegy napi 40-60 g, *nőknél* napi 20-30 g tiszta alkoholnak megfelelő szeszesital rendszeres elfogyasztása, mintegy 20-50 százalékos gyakorisággal vezethet 10-15 év alatt májcirrhosis kialakulásához. Bár az említett alkoholemennyiség rendszeres elfogyasztása is előidézhetheti az esetek felében a májcirrhosis kialakulását, azonban az alkoholos eredetű cirrhotikusok döntő részében a napi alkohol fogyasztás mértéke mintegy 150-200 g körül van. A rendszeres alkoholfogyasztás nagyobb mérvű kockázati tényező, mint az alkalmankénti kilengés, jóllehet az alkoholfogyasztás mértéke esetleg így sem kevesebb. Ennek az az oka, hogy alkalmankénti fogyasztás esetén a májnak lehetősége van regenerálódásra.

Az alkoholos májbetegség kialakulását több tényező befolyásolja. Ezek között vannak exogén és endogén okok. Az exogén okok közé tartoznak az ivási és táplálkozási szokások, az endogén okok közé pedig a genetikai tényezők, a szervezet immunológiai státusza valamint olyan egyéni adottság, mint például obesitás.

A krónikus alkoholfogyasztás hatására három jól körülhatárolt klinikai szindróma alakulhat ki. Ezek *1. a zsírmáj; 2. az alkoholos hepatitis; 3. alkohol okozta cirrhosis hepatis* klinikai formája. Nem elhanyagolható továbbá, *4. a rendszeres alkoholfogyasztás indirekt hatása a hepatocelluláris carcinoma* kialakulására sem. Alkoholos zsírmáj esetén legtöbb esetben a májműködési próbák általában negatívak, kivételt képez a szérumban az aszpartát-transzaminase (AST), valamint a gammaglutamil-transzpeptidase (GGT). Az alkoholos zsírmáj prognózisa kiváló, ha a beteg az alkohol fogyasztást teljesen abbahagyja. Az alkoholos hepatitis nem képez jól körülírt tünetegyüttest. A klinikai megjelenés aszimptomatikus formától a fulmináns formáig széles skálán játszódhat le. Tünetmentes esetekben is találhatunk azonban mérsékelten megnagyobbodott májat, néhány vasculáris csillag nevust. Az akut alkoholos hepatitis tüneteit még változatosabbá teheti a krónikus alkoholos cirrhosis jelenléte. Ilyenkor megtaláljuk a hosszan tartó májmegbetegedés tüneteit és laboratóriumi jeleit, beleértve az oesophagus varixokat, a látható hasi abdominális collateralis vénákat. Laboratóriumi eltérések a betegség súlyosságával arányosak, és megfelelnek az esetlegesen jelenlevő cirrhosis laboratóriumi képének. Anaemia a betegek csaknem mindegyikében kimutatható. Ha az alkoholos eredetű zsírmáj tartósan fennáll, s a rendszeres alkoholfogyasztást a beteg nem hagyja abba a máj állományában a gyulladási infiltráció fokozódik, a máj állománya kötőszövetesen átépül, és a májcirrhosis klinikai képe jelenhet meg. Az esetek egy kis részében az alkoholos cirrhotikus beteg ascitissel, vagy éppenséggel oesophagus varixból

származó vérzéssel kerül orvoshoz. Esetleg ezek a tünetek az elsők, amelyek májbetegségre utalnak. A laboratóriumi, biokémiai eltérések teljesen hasonlóak mint akut alkoholos hepatitisben. Sárgaság és ascites megjelenése idült alkoholos májbetegségben mint szövôdmény, általános. Hepatikus encephalopathia különösen gyakori dekompenzált egyénekben. A hepatocellularis eredetű carcinoma alkohol okozta májbetegségben a betegség tartós fennállása esetén fordul elő.

Az elmondottak egyértelműen azt bizonyítják, hogy a rendszeres nagymennyiségű alkoholfogyasztás a szervezetre káros, toxikus.

### **A kis mértékű alkohol fogyasztás kedvező hatásai**

Mérsékelt alkoholfogyasztás alatt napi 1-4 "egység" alkoholtartalmú ital fogyasztását értjük. Mivel a női nem fogékonyabb az alkohol okozta szervezeti károsodásra, nők esetén napi 1-2 egységnyi, férfiak esetén napi 2-4 egységnyi ital elfogyasztása lehet kedvező hatású, akkor, ha szervezetünk egészséges. Amennyiben azonban valamilyen betegségünk van, ez a mennyiség is károsíthatja testünk szerveit, szöveteit. Egy "egység" mintegy 10-12 g alkoholt jelent, amely 330 ml sörnek, 1-1,2 dl bornak és 30-40 cl átlagos alkoholtartalmú égetett szesznek felel meg. A fentebb említett, mérsékelt alkoholfogyasztásnál nagyobb mennyiségű alkoholos ital rendszeres élvezete már káros lehet az emberi szervezetre.

A huszadik század hetvenes éveinek végén megjelent több tanulmány szerint, melyet különböző populáción végeztek, a mérsékelt alkoholfogyasztás jelentősen emeli a vér HDL-koleszterin (nagysűrűségű, úgy nevezett védő koleszterin) és kissé a triglicerid szintjét. Kevésbé kifejezetten, de folyamatosan csökkenti az LDL-koleszterin (alacsony sűrűségű, káros koleszterin) mennyiségét. Az utóbbi években számos fejlett ország lakossága halálokait elemezték, összevetve a népesség egy főre eső évi alkoholfogyasztásával. Szoros és sajátos negatív összefüggést találtak a szív és éreredetű halálozás és az alkoholfogyasztás között. Ezt későbbi, több százezeres populáción folytatott vizsgálatok is igazolták: a mérsékelt alkoholfogyasztóknak alacsonyabb volt a szív-érrendszeri halálozása, szemben az absztinensekkel, valamint a nagy ivókkal. Francia szerzők írják, hogy a 35-64 éves populációban a szív-, érrendszeri halálozás sokkal alacsonyabb volt Franciaországban, mint a hasonlóan iparosodott USA-ban vagy az Egyesült Királyságban, annak ellenére, hogy Franciaországban az egy főre jutó évi alkoholos italfogyasztás a legmagasabb (évi 15 liter tiszta szesznek megfelelő érték) volt. Ugyanakkor, a vizsgált korcsoportban az egyéb kockázati tényezők, mint a szérum-koleszterin és a vérnyomás átlaga, a dohányzás mértéke, a test-tömeg index hasonlóan alakult. Ez a jelenség a *francia paradoxon*, amelynek okát a franciák az egy főre eső magas borfogyasztásban látják. Feltételezésük megerősítésének tekintik, hogy a leghosszabb élettartamú népek, a krétaiak és a japánok rendszeresen – mérsékelt mennyiségű – napi 20 g, illetve 28 g alkoholt fogyasztanak, az előbbieket borban, az utóbbiakat sörben. Az alkoholfogyasztás és a halálozási kockázat közti összefüggés a kordináta rendszerben U-, illetve J-alakú görbe képében ábrázolható. A rendszeres alkoholfogyasztók halálozási kockázata magas, a mérsékelt ivóké alacsonyabb mint az absztinenseké.

A szív-érrendszeri betegségek megelőzését célzó kultúrált, mérsékelt alkoholfogyasztás eredményességét – a naponta elfogyasztott italok minősége és mennyisége mellett – más tényezők is befolyásolhatják. Ilyenek a szocioökonómiai és kulturális viszonyok, életmód, életkor, egyéni étrend, mozgás, sport, dohányzás, elhízás, a szülőktől örökölt tulajdonságok, az egészségügyi ellátás színvonala is.

Egészséges egyének esetén a mérsékelt mennyiségű, napi 1-2 dl bor elfogyasztása csökkentheti a szív-érrendszeri megbetegedések halálozási mutatóját. Ez a mennyiség is káros hatással járhat azonban terhességben, gyermekekben és különböző szervi betegségben,

elsősorban májbetegségben, szenvedőknél, valamint bizonyos gyógyszerek rendszeres szedése kapcsán. Tehát bármennyire is kedvezőnek tűnik a bor kismértékű fogyasztása, bizonyos esetekben még mérsékelt alkoholfogyasztás esetén is óvatosság szükséges.

## **A pszichiáter szerepe az alkoholos májbetegségek gyógyításában**

Dr. Gazdag Gábor

Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet,  
Addiktológiai és Pszichiátriai Ambulancia

Magyarországon az alkoholproblémával küzdő személyek számát a különböző vizsgálatok 500 ezer és 1 millió közöttire becsülik. Az alkoholfogyasztással összefüggésben kialakuló egészségügyi problémák ellátása jelentős terhet ró a társadalomra. Ezen problémák egy része az alkohol direkt szervkárosító hatásából adódik. A leginkább érintett szervrendszerek a keringési-, az emésztő-, és az idegrendszer. A szervi szövődmények megjelenése az esetek többségében súlyos fokú alkoholproblémát jelez. Ezekben az esetekben a belszervi probléma kezelése önmagában nem jelent gyógyulást. A beteg sorsának hosszú távú alakulását a szenvedélybetegség kezelésének eredményessége határozza meg. Az addiktológiai kezeléshez vezető úton az első lépés a problémára vonatkozó belátás és a kezeléshez szükséges motiváció kialakítása. Ezek még a belgyógyász – sokszor nem egyszerű – feladatai. A belátás kialakításában a szervi elváltozásokkal való szembesítés mellett az alkoholprobléma súlyosságát felmérő kérdőívek jelenthetnek segítséget. A motiváció kialakításában a Wisconsini Egyetemen kidolgozott Rövid Intervenciós technika adhat segítséget, ami az előadásban szintén ismertetésre kerül.



## **Klinikailag manifeszt és szubklinikus (minimális) hepatikus encephalopathia**

*Dr. Péter Zoltán*

A hepatikus encephalopathia egy komplex neuropsychiatriai tünetcsoport, mely előrehaladott heveny és idült májbetegségekben alakul ki, részben a májelégtelenség, részben a portosystemás shuntök következtében. Jelenleg használt osztályozása:

1. akut májelégtelenséghez társuló hepatikus encephalopathia
2. cirrhosishoz társuló
  - a. precipitáló tényezők kiváltotta átmeneti hepatikus encephalopathia
  - b. krónikus perzisztáló hepatikus encephalopathia (portosystemás shunt műtétek, TIPS után)
  - c. minimális (szubklinikus) hepatikus encephalopathia (neuropsychologiai és neurofiziológiai tesztekkel kimutatható eltérések)

A hepatikus encephalopathia fogalmkörébe tartozó egyéb megnevezések: portalis encephalopathia, portosystemás encephalopathia, endogén és exogén májkóma).

### **Kóreredet**

A hepatikus encephalopathia patogenézisét magyarázó több eddigi hipotézis (pl. fals neurotransmitter hipotézis, GABA hipotézis) nem állta meg a helyét és jelenleg is sok részletinformáció hiányzik a májbetegségek e fontos szövődményének teljes megértéséhez. Biztosan nem kérdőjelezhető meg az ammónia patogenetikai szerepe.

Az ammónia a vékonybél glutamin metabolizmusából és a vastagbél baktériumainak urea lebontásából származik. Az egészséges máj a felszívódott ammóniából ureát és glutamint szintetizál, így biztosítva, hogy a szisztémás keringésben az ammónia ne érjen el toxikus szintet. Májelégtelenségben a helyzet megváltozik és az alább felsorolt okok az agy magas ammónia szintjéhez vezetnek:

- cirrrosisban a hyperdinámias splanchnikus keringés következtében nagyobb mennyiségben szívódik fel ammónia
- a portosystemás shuntök és a beteg máj kisebb glutamin és urea szintetizáló képessége következtében több ammónia jut a szisztémás keringésbe
- a májbetegek csökkent izomtömege következtében az izmok ammónia felvevő kapacitása is kisebb
- a hyperventillatio okozta respiratórikus alkalózis következtében a vesék ammónia termelése is fokozott.
- a megnövekedett permeabilitású vér-agy gát, illetve megnövekedett kapilláris felszín következtében fokozódik az agyba jutó ammónia mennyisége

Az ammóniának az agyban kifejtett hatásai közül leginkább azok ismertek, melyek az astrocytáknak nyilvánulnak meg, ezek egyrészt az astrocyták ammónia okozta duzzanatával magyarázhatók, másrészt az ammónia közvetlen hatásával. Az astrocyta az egyedüli sejt a központi idegrendszerben, mely glutamin szintetázot tartalmaz, így az ammónia detoxikálásának egyedüli lehetőségével rendelkezik. Az enzim hatására glutamátból és ammóniából glutamin képződik, ami vízvisszatartás révén az astrocyták hypoosmolaris duzzanatához vezet. Ennek következménye a protein kinázok, perifériás benzodiazepin receptorok aktiválása, ioncsatornák és aminosav transzport működésének változása, intracellularis calcium és glikogén felszaporodása, oxidatív/nitrozatív stressz indukciója. Az astrocyták duzzanatán kívül az astrocytáknak az ammónia megváltoztatja egyes, a jel

transzdukcióban, apoptózisban, oxidatív stressz elleni védekezésben, receptorok és transzport folyamatok működésében szerepet játszó gének expresszióját is.

Az agyba jutó nagymennyiségű ammónia a fokozott glutamin szintézisen át váltja ki a hepaticus encephalopathiára jellemző agyödémát. Acut májelégtelenség esetén gyakori elváltozás az agyödéma, de MR spectroscopiával igazolható, hogy az ammónia hatására az agyban történő glutamin felhalmozódás májcirrhosisban is enyhe agyödémához vezet, mely nem jár agynyomás fokozódásának jeleivel. Az akut és krónikus májbetegségben zajló folyamatok között az a különbség, hogy akut májelégtelenségben az ozmótikus hatású myoinositol intracellularis mennyisége nem csökken úgy, mint cirrhosisban és így a gyengébb kompenzatórikus mechanizmusok következtében az agyödéma kifejezett és agynyomás fokozódással jár.

Az astrocyták duzzanata az N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptorokon át oxidatív stresszt vált ki, ugyanakkor az NMDA receptorok aktiválása az astrocyták duzzanatához vezet, így egy önmagát gerjesztő ördögi kör lép működésbe. Az ammónia és az astrocyták duzzanata nitrosative stresszt is kivált. Az oxidatív/nitrozatív stressz egyik következménye az astrocytákban a fehérje tyrosin nitrálás (PTN), mely egyes jel átvitelben szerepet játszó enzimek működésének zavarához vezet.

Az ammónia sem képes egymagában megmagyarázni a hepaticus encephalopathia jelenségeit, nincs szoros összhang az ammónia szint és az encephalopathia tüneteinek súlyossága között, bár a vér-agy gát megváltozott permeabilitása mellett ez nem is látszik feltétlenül szükségesnek. Az ammónia mellett más bélbaktérium metabolizmusból származó anyagok (merkaptánok, fenolok, indolok) szerepe is felmerült a hepaticus encephalopathia kialakulásában, de a GABA receptorokhoz kötődni képes, endogén benzodiazepinek szintje is megemelkedik, melyek prekursorait szintén bélbaktériumok termékeinek tartják. Az agy emelkedett ammónia szintje következtében a perifériás benzodiazepin receptorok aktiválása révén fokozódik neurosteroidok képződése, melyek szintén aktiválni képesek a GABA receptorokat.

Hepaticus encephalopathiában MR vizsgálattal kimutatható a bazális ganglionok fokozott jeladása, melyet mangán lerakódással magyaráznak. A mangán neurotoxikus és a hepaticus encephalopathia tüneteivel is összefüggésbe hozható az oxidatív stressz, a perifériás benzodiazepin receptorok aktiválása és más mechanizmusok révén. Ugyancsak nem az astrocyták működésével kapcsolatos, hogy portoszisztémásan shuntolt állatokban a corticostriatalis szinaptikus plaszticitás rendellenes működését igazolták, mely az új információk feldolgozásának és a memóriának a zavarával járt.

### **Kórisme**

Nagyon leegyszerűsítve, a hepaticus encephalopathia az előrehaladott heveny vagy idült májbetegségben jelentkező neurológiai jelek, mentális funkciózavar és tudatzavar komplex tünetcsoportja. Diagnosztikus nehézség két esetben állhat elő. Az egyik az, amikor a hepaticus encephalopathia olyan betegben jelentkezik, akinek addig nem volt ismert a májbetegsége. A másik pedig az, hogy az ismert cirrhosisos, zavart tudatú beteg esetében más kóroki tényező szerepe is felmerül (pl. emelkedett vércukor szint miatt diabeteses coma vagy elesés miatt subduralis haematoma).

A diagnosztikus lépések négy csoportra oszthatók:

1. előrehaladott májbetegség fennállásának megerősítése

2. a hepaticus encephalopathia jeleinek keresése (flapping tremor, fokozott izomtónus, fokozott mélyreflexek, fogaskeréktünet, ammónia szint, EEG)
3. encephalopathia egyéb okának kizárása (pl. meningitis gyanúja esetén lumbal punctio, subarachnoidealis vérzés, subduralis haematoma, stroke lehetősége esetén koponya CT, alkoholistákban Wernicke encephalopathia, Korsakov syndroma kizárása, dementia és psychosis kizárása az éber állapot mellett jelentkező kognitív funkciózavarok alapján)
4. cirrrosishoz társuló hepaticus encephalopathia esetén mindig keresni kell az encephalopathiát kiváltó tényezőket (tápcsatornai vérzés, ion háztartás zavara, uraemia, fertőzés, székrekedés, túlzott húsfogyasztás, szedatívumok)

Fontos a minimális, szubklinikus hepaticus encephalopathia fogalmának ismerete. A klinikai neurológiai vizsgálattal kóros eltérést nem mutató cirrrosisos betegek 70 %-ában neuropsychologiai vizsgálatokkal a kognitív funkciók zavara észlelhető. Ez a hepaticus encephalopathia nagyon enyhe formája, a normális állapot és a nyilvánvaló hepaticus encephalopathia közötti átmenet. Egyrészt prognosztikus jelentősége van, mert a nyilvánvaló hepaticus encephalopathia kialakulására figyelmeztet. Másrészt a betegek mindennapos életét nehezíti, így például a gépkocsi vezetésre való alkalmasságot befolyásolhatja, alvászavart okozhat. Diagnózisa neurofiziológiai és neuropsychologiai tesztekkel állítható fel.

### Kezelés

A hepaticus encephalopathia kezelése során két célt kell követni. Ha van azonosítható kiváltó tényező, akkor elsődleges fontosságú annak a megszüntetése, illetve kezelése. Így például a fertőzések kezelése, a tápcsatornai vérzések ellátása, elektrolit zavarok korrekciója, altató vagy nyugtató szerek szedésének leállítása, portocavalis shunt vagy TIPS kaliberének mérséklése. A másik alapvető cél az ammónia termelés és felszívódás csökkentése diétával és gyógyszeres kezeléssel (laktulóz, antibiotikumok, ornitin aspartat, elágazó láncú aminosavak).

Diéta: fehérjebevitel megszorítása (pl. húsmentes étrend, napi 20-40 g fehérje). A fehérjebevitelt megszorítása nem lehet tartós, csak a feltétlenül szükséges ideig tartson, ugyanis a cirrrosisos betegeknek napi 1,2 g/ttkg/nap fehérjebevitelre van szükségük. Előnyösebb a növényi eredetű és a tejtermékekben lévő fehérjék bevitel, mert ezek kisebb mennyiségű ammónia képződéshez vezetnek. A rostos étrend szintén előnyös, mert hozzájárul a nitrogéntartalmú anyagok bélből való gyorsabb kiürüléséhez.

A laktulóz egy szintetikus diszacharid, melyet nem bontanak le a tápcsatorna diszacharidáz enzimeit, így változatlanul jutnak a vastagbélbe, ahol a bélbaktériumok lebontják, elsősorban acetáttá, így a széklet pH értéke csökken, ami hasmenéshez, illetve az ammóniának a béllumen irányába történő vándorlásához, valamint a baktériumok általi felhasználásához vezet. A laktulóz napi adagja 3-4 x 15-30 ml, az adagot úgy kell beállítani, hogy napi 2-3 lágy széklete legyen a betegnek.

Az antibiotikumok az ammónia termelő bélbaktériumok elpusztításával csökkentik a bélből felszívódó ammónia mennyiségét. A leggyakrabban használt antibiotikumok: neomycin napi 2-6 g, metronidazol napi 750 mg vagy rifaximin napi 3x400 mg per os.

Az ornitin aspartate az izmok glutamin és a máj urea szintézisének serkentése révén csökkenti a vér ammónia szintjét. Adagja naponta 3 x 5-10 g per os.

Az elágazó láncú aminosavak serkentik a beteg májban zajló fehérjeszintézist, javítják a májbetegség tápláltsági fokát és a chronicus hepaticus encephalopathiára is kedvező hatásúak.

Elősegítik a vér-agy gáton történő aminosav transzportot, de pontos hatásmechanizmusuk nem ismert.

A májpótló kezelések elsősorban heveny májelégtelenséghez társuló hepaticus encephalopathia esetén jönnek szóba. Arteficiális típusuk elérhető már a klinikai gyakorlat számára is, de csak a máj detoxifikáló funkcióját helyettesíti. A szintetizáló funkcióval is rendelkező bioarteficiális májpótló rendszerek egyelőre még kísérleti stádiumban vannak. A heveny és idült májelégtelenségek végső esetben májátültetéssel kezelhetők.

### **Kórlefolyás**

A hepaticus encephalopathiának prognosztikus jelentősége van. Akut májelégtelenségben a hepaticus encephalopathiával párhuzamosan jelentkező agyödéma és intracranialis hypertensio a beteg halálához vezethetnek. Chronicus májbetegségben a hepaticus encephalopathia egyik paramétere a májbetegségnek, mint kockázati tényezőnek a súlyosságát mutató Child-Pugh osztályozásnak.

Fulmináns májelégtelenségben 1-2 héttel, szubakut májelégtelenségben több héttel az icterus kialakulása után alakul ki a hepaticus encephalopathia és ha időközben nem kezdődik el a májbetegség javulása, akkor az encephalopathia egyre súlyosbodik. Az agyödéma következtében jelentkező agynyomás fokozódásnak kezdetben nincsenek klinikai jelei, de később hullámokban hirtelen igen kifejezett intracranialis nyomásfokozódások lépnek fel, melyek agyi ischaemiához és agyi struktúrák beékelődéséhez, légzésleálláshoz és a beteg halálához vezethetnek. Az agynyomás mértékének a májtranszplantáció időzítése szempontjából is szerepe van, ezért májtranszplantációra esélyes betegeknél a noninvazív módszerekkel rosszul megbecsülhető intracranialis nyomásfokozódás mérésére intracranialis katéterek alkalmazását javasolják.

Cirrhosisos betegek precipitáló tényezők kiváltotta átmeneti hepaticus encephalopathiája a leggyakoribb a klinikai gyakorlatban. A precipitáló tényezőtől függően ez a fajta encephalopathia lassan (pl. ionháztartás zavara) vagy gyorsan (pl. masszív tápcsatornai vérzés) alakulhat ki, de mély kóma esetén is látványos javuláshoz vezethet a precipitáló tényező megszüntetése és az encephalopathia kezelése.

Cirrhosisos betegek krónikus hepaticus encephalopathiája lehet vissza-visszatérő vagy perzisztáló jelenség. Mindkét esetben masszív portosystemás véráramlást kell a hátérben feltételezni, mely lehet művi (portosystemás anastomosis vagy TIPS) vagy spontán kollaterálisok következménye. A vissza-visszatérő encephalopathiák hátterében mint precipitáló tényező szerepet játszhat a székrekedés vagy diétahiba. Az állapot viszonylag jól kezelhető, de művi shunt esetén szükség lehet annak revíziójára.

## **Alternatív gyógyszerek a májbetegségek kezelésében (Növényi hatóanyag tartalmú készítmények alkalmazása a máj- és epebetegségek kezelésében)**

Prof. Dr. Kéry Ágnes

A hepatobiliáris rendszer megbetegedésében szenvedők száma az egész világon növekvő tendenciát mutat, hazánkban pedig milliós nagyságrendű populációt érintő népbetegség. Ma még nem teljesen ismert, hogy milyen genetikai diszpozíciók játszhatnak jelentős szerepet a toxikus folyamatokban, melyek kezelés nélkül végzetes lefolyásúak is lehetnek. A prevención túl a gyógyításban központi helyet foglal el a beteg életvitelének rendezése, az egészségnevelés és egyre ismertebben játszanak szerepet a természetes gyógymódok is.

Az epe- és májbetegségek kezelésében sohasem szorult perifériára a fitoterápia, szemben számos más indikációs területtel. Napjainkra egyes képviselőik a legszigorúbb értelemben is a bizonyítékokon alapuló terápia/ fitoterápia gyógyszerkincsébe integrálódtak.

Az előadás összegzi a legfontosabb májvédő gyógynövény, a máriatövis (*Silybum marianum*) jelentőségét a terápiában. Ismerteti a komplex hatásmechanizmust (membráneffektus, antioxidáns hatás, májregeneráció gyorsítása), a krónikus hepatitis C kezelésében való szerepét, a klinikai alkalmazás lehetőségeit és rámutat arra, hogy a szakszerű terápiás felhasználást ma már nagyszámú, igényes fitoterápiás készítmény segíti. A flavanolignán (szilibin, szilidianin, szilikrisztin) hatóanyagú máriatövisen kívül a farmakológiai, farmakokinetikai és klinikai vizsgálatok az utóbbi években további, a népgyógyászatból ismert olyan gyógynövényeket emelt be a bizonyítékokon alapuló fitoterápia körébe, mint a kávésav származék (cinarin) hatóanyagú articsóka (*Cynara scolymus*), a diarilheptán származék (kurkuminok) hatóanyagú kurkuma (*Curcuma xanthorrhiza*), legújabban pedig a lignán vegyületcsoportot képviselő néhány növényi hatóanyag, illetve gyógynövény (*Schizandra* fajok, *Thujopsis dalabrata* stb.). További gyógynövényekkel kapcsolatos, elsősorban in vitro és állatkísérletes adatok jelzik, hogy a komplex összetételű, és kémiai értelemben rendkívül változatos növényi drogok további lehetőségeket rejtenek új májvédő gyógyszerek kifejlesztéséhez többek között eltérő, esetleg még nem ismert hatásmechanizmusok révén, (*Phyllanthus amarus*, *Picrorhiza kurroa*, *Glycyrrhiza glabra*, *Glycine max*).

Nem kevésbé sokszínű az epebetegségek fitoterápiája. Az epeképzés, epeelfolyás és az epeutak motilitásának elősegítésére számos hagyományosan alkalmazott növényi-drog és készítmény ismert. Hatásprofiljuknak megfelelően a növényi cholagogumok (pl. *Cnicus benedictus*, *Curcuma* fajok, *Cynara scolymus*, *Mentha piperita*, *Peumus boldo*, *Raphanus niger*, *Taraxacum officinale* stb.) az epehólyag dyskinesiájának hosszú ideig tartó kezelésére a legmegfelelőbbek, ezen kívül az epemennyiségtől függő obstipáció és az epe, máj és pancreas neurovegetatív idegrendszerrel függő működési zavarainak kezelésére válnak be. Értékes segítséget nyújtanak az epehólyag-eltávolított betegek utókezelésében. Az általános gastrointestinális kórképek jól reagálnak a növényi choleretikákra (*Allium sativum*, *Fumaria officinalis*, *Taraxacum officinale* stb.), mivel egyaránt elősegítik az epe-, pankreas- és duodenumnedv elválasztását, ezzel több támadáspontú terápiát valósítanak meg.

## **Növényi és egyéb természetgyógyászati készítmények hepatotoxicitása**

Dr. Schuller János

Szent László Kórház IV. Belosztály, Hepato-gasztroenterológia

Az alternatív gyógyítás (komplementer és alternatív medicina – CAM; paramedi-cina) a betegek körében egyre népszerűbb, még a legfejlettebb és leggazdagabb egészségügyi ellátórendszerrel rendelkező országokban is. Például az Amerikai Egyesült Államokban a lakosság 1998-ban 27 milliárd dollárt költött alternatív terápiára, és ami még döbbenetesebb adat, a lakosság körülbelül 40%-a összesen 600 millió alkalommal keresett fel természetgyógyászt - ez a szám meghaladta az összes háziorvosi vizsgálat számát. Egy másik felmérés szerint a megelőző hónapban a májbetegek 40%-a vett igénybe alternatív kezelést, 21%-uk ezen belül gyógynövény terápiát. Magyarországon is hasonló tendenciák érzékelhetők. Világos tehát, hogy a tradicionális gyógyítást alkalmazó orvosok az alternatív medicinát már nem söpörhetik a szőnyeg alá.

Igen nagy probléma azonban, hogy az Európai Unióban, így hazánkban is míg a gyógyszerek hatásosságát és biztonságosságát rendkívül szigorú vizsgálatokkal kell bizonyítani ahhoz, hogy forgalmazásukat az EMEA ill. az OGYI engedélyezze, addig a gyógynövények és az „étrendkiegészítők” ilyen vizsgálatok nélkül is forgalmazhatók és az előzőekkel ellentétben épp a gyógyszerhatóságoknak kell(ene) bizonyítani, ha a szer veszélyes mellékhatásokat okoz.

A helyzet abszurd és elfogadhatatlan, egyelőre mégis ezzel kell együtt élnünk és ennek tudatában gyógyítanunk. A betegek alkalmazzák a komplementer szereket, akár támogatjuk őket ebben, akár nem. Örülhetünk, ha egyáltalán a véleményünket kéri, és nem tudunk nélkül alkalmazzák a gyógynövényeket, hiszen enélkül aligha sikerülne kiderítenünk az esetleges mellékhatások okát.

### **NEHÉZSÉGEK A KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁBAN**

Minden gyógyszer esetében alapvető követelmény, hogy a formulázott készítmény a hatóanyagot (vagy hatóanyagokat) mindig azonos mennyiségben, tisztán, szennyeződéstől mentesen tartalmazza. Ezeknek a követelményeknek a gyógynövények esetében igen nehéz megfelelni. Nehéz garantálni a gyűjtött növény minden egyes példányának pontos azonosítását, az összetevők standard arányát és szennyeződés mentességét. A szennyeződés lehet véletlenszerű, például mikrobiológiai ágens, növényvédő szer, nehézfém vagy más, ipari eredetű anyag. Előfordulhat azonban szándékos szennyezés is; pl. szteroiddal, NSAID szerrel, antibiotikummal vagy pl. tesztoszteronnal. Erőfeszítéseket kellene tenni azért, hogy a készítményeket szakszerű hatósági kontrollnak vessék alá standard és szennyeződésmentes összetételük ellenőrzése céljából.

### **TOXICITÁS, MÁJTOXICITÁS, GYÓGYSZER INTERAKCIÓK**

Az alternatív medicina fő gyengesége az, hogy ritkán kerül sor az egyes terápiás eljárások korrekt, tudományos igényű összehasonlító vizsgálatára más standard terápiákkal a hatásosság tekintetében és még ritkábban a biztonságosságra vonatkozóan. Ez érvényes a fitoterápiára is.

Számos gyógynövényről derült ki toxikus, például nefro- vagy hepatotoxikus, de egyes esetekben karcinogén mellékhatás. Fontos tehát, hogy felhívjuk a figyelmet a potenciálisan toxikus szerekre.

A hepatotoxicitás spektruma igen széles: az enyhe akut hepatitistól a fulmináns májelégtelenségig ( FHF= fulminant hepatic failure), a cholestasistól a májcirrhosisig, a cholangitistól az autoimmun hepatitisig ill. a májtumorig terjed. A **mellékelt táblázat** mutatja azokat a szereket, amelyeknek potenciálisan hepatotoxikus hatása bizonyított, valamint az általuk okozott májkárosodást. **Vastagon szedtük azoknak a gyógynövényeknek a neveit, amelyek forgalomban vannak Magyarországon.**

A potenciálisan hepatotoxikus készítményeket sem szabad azonban minden megfontolás nélkül „feketelistára” tennünk - gondoljunk csak számos antibiotikum, nem szteroid gyógyszer potenciális hepatotoxicitására, a citosztatikumok vagy éppen a krónikus hepatitisekben aranystandard interferon kezelés hematológiai mellékhatásaira.

A gyógynövények esetében – ugyanúgy, mint a konvencionális terápia gyógyszereinek esetében – mérlegelnünk kell a hatásosságot és a potenciális toxicitást; a hatás és a mellékhatás erőssége, illetve a kettő aránya dönti el, hogy az adott szert gyógyszernek vagy toxinnak kell-e tartanunk. Erre jó példa a „LIV 52” sorsa. A LIV.52 az ájurvédikus gyógyászatban alkalmazott szer. Főbb összetevői: *Capparis spinosa*, *Chicoriumintybus*, *Solanum nigrum*, *Terminalia arjuna*, *Cassiaoccidentalis*, *Achillea millefolium*, *Tamarix gallica*. Indiában egy kettős vak vizsgálatban akut hepatitisben kedvező biokémiai hatást találtak. Ugyanakkor egy másik prospektív, randomizált, placebokontrollált vizsgálat során két évig kezeltek alkoholos cirrhotikus betegeket; a kumulatív túlélés a kezelt csoportban 74,4% volt, míg a placebo csoportban 86%. Súlyos cirrhotisban (Child–Pough-score 9–15) azonban a különbség még kifejezettebb volt: a kezelt csoportban a túlélés 53,3%, a placebo csoportban 80,8% volt. Ezt követően a szer forgalmazását az Egyesült Államokban azonnal betiltották. Magyar-országon a LIV.52 jelenleg is forgalomban van.

A gyógynövények potenciális mellékhatásait ugyanúgy ismernünk kell, mint a konvencionális gyógyszerekéit, csak így lehet esélyünk, hogy a gondos anamnézis felvétel során e szerek használatára is rákérdezve kideríthessük az észlelt szervkárosodás okát.

Érdeemes átgondolnunk azt is, hogy több gyógyszer kölcsönhatását még a konvencionális gyógyszerek esetében is alig-alig ismerjük. Ismerünk kiemelten fontos kölcsönhatásokat, amelyek során egyik vagy másik gyógyszer hatástalanná vagy éppen ellenkezőleg, toxikussá válik, de valójában alig van fogalmunk róla, mi zajlik annak a betegnek a szervezetében, aki három-négy betegségére 10-12-féle gyógyszert szed kombináltan. Még sokkal kevésbé ismerjük a konvencionális gyógyszerek és az alternatív szerek esetleges kölcsönhatásait. Igen elgondolkoztató például az a vizsgálat, amely kimutatta, hogy AIDS-es betegek kezelése során a fokhagyma fogyasztása a saquinavir antivirális hatását megszüntette. Az orbáncfű ( *Hypericum perforatum*; *St. John's wort* ) – amely számos hazai gyógynövénykeverék része – a cytochrom rendszer hatékony induktora, ezért számos hatóanyagot csökkenti a vérszintjét, például az amitriptylinnek, a digoxinnak, a midazolomnak, az indinavirnak, a nevirapinnak, a simvastatin aktív metabolitjának, a cyclosporinnak (ez utóbbi mellékhatás akár a transzplantált szerv kilökődéséhez is vezethet); ugyancsak csökkenti az orális antikonceptívumok és a warfarin vérszintjét az ezekből fakadó mellékhatások veszélyét hordozva. Néhány gyógynövény esetében karcinogén hatást is igazoltak; a mutagén hatás miatt ezek embriotoxikus hatása is feltételezhető. Így például kimutatták az *Aristolochia fangchi* szerepét urothelialis carcinoma, a mate tea szerepét veserák, nyelöcsőrák, illetve tüdőrák előidézésében.

## ÖSSZEGZÉS

Az alternatív medicina iránt a fejlett egészségügyi ellátórendszerrel rendelkező országokban is jelentős az igény; a betegek körülbelül egyötöde használ gyógynövényeket, kezelőorvosa tudtával vagy a nélkül is. Minden terápiának folyamatos és szigorú ellenőrzés alatt kell állnia, és így kell bizonyítani hatásosságát és biztonságosságát. Megengedhetetlen, hogy a beteg bizonytalan hatású terápiában részesüljön, ezzel esetleg elveszítse a valódi gyógyulás esélyét vagy értelmetlenül szenvedjen el valamilyen mellékhatást.

### Potenciálisan hepatotoxikus gyógynövények

<b>Elnevezések</b>	<b>Lehetséges májkárosodás</b>
Atractylis gummifera	akut hepatitis, FHF
Callilepis laureola, impila	akut hepatitis, FHF
<b>Camphora officinalis</b> <b>kámforfa</b>	akut hepatitis
<b>Cascara sagrada,</b> <b>Frangula alnus</b> <b>kutyabenge</b>	cholestaticus hepatitis
Chaparral leaf, Larria mexicana	cholestasis, chr. hepatitis, cholangitis, cirrhosis
Dai saiko-to*, TJ-8, Da-Chai-Hu-Tang	autoimmun hepatitis
<b>Germander, Teucrium chamaedrys</b> <b>sarlós gamandor, ösztörús veronika</b>	hepatitis, cirrhosis
<b>Greater celandine, Chelidonium</b> <b>majus, vérehulló fecskefű</b>	cholestasis, fibrosis
Jin Bu Huan, Lycopodium serratum	akut hepatitis, microves. steatosis
<b>Isabgol, Psyllium , Utifűmag</b>	órisássejtes hepatitis
<b>Kava kava, Piper methysticum</b> <b>mámorbors</b>	akut hepatitis
<b>Kombucha gomba, Fungus Japonicas,</b> <b>Pichia fermentans, kirkiz tea</b>	akut hepatitis
<b>LIV.52</b>	l. fentebb
<b>Ma-Huang (toxikus összetevő:</b> <b>Ephedra sinica, zöld tea )</b>	akut hepatitis



Margosaolaj	microvesicularis steatosis
<b>Mistletoe, Viscum album</b> fehér fagyöngy	krónikus hepatitis
<b>Paeonia species, Paeonia offic.</b> bazarózsza	akut hepatitis, FHF
<b>Pennyroyal, Squawmit oil,</b> <b>Menta pulegium, csombormenta</b> <b>mocsárimenta, polyákmenta</b>	hepatitis, microves. steatosis
Pirrolizidin alkaloidok Crotonaria Gordolobo yerba <b>Helichrysum arenarium, Yellow everlasting</b> <b>Gnaphalium polycephalum, Golgotavirág</b> Helitropium <b>Mate yerba, Ilex paraguensis, Paraguay tea, mate tea</b> <b>Senecio aureus, Golden ragwort, Aranysárga aggófű</b> <b>Symphytum officinale, fekete nadálytő</b>	venoocclusiv betegség
<b>Sassafras, Sassafras officinalis</b>	HCC állatokban (emberben?)
<b>Saw palmetto, Sabalis serrulatae,</b> <b>Serenoa repens</b>	enyhe hepatitis
Shou-wu-pian (13 alkotórész; a toxikusnak tartott a <b>Polygonum multiflorum</b> )	akut hepatitis
Sho saiko-to**, TJ-9, Xiao-Chai-Hu-Tang	akut hepatitis, krónikus hepatitis
<b>Senna, Cassia angustifoli</b>	akut hepatitis
<b>Valeriana radix, Skullcap</b> macskagyökér	hepatitis

\*A *Dai saiko-to* összetevői: *Bupleurum root, Pinellia tuber, Scutellaria root, Peony root, Jujube root, Immature orange, Ginger rhizome, Rhubarb rhizome.*

\*\*A *Sho saiko-to* összetevői: *Bupleurum root (Chai Hu), Pinellia tuber (Ban Xia), Scutellaria root (Huang Qin), Ginseng (Rhen shen),*

## Gyógyszer okozta májkárosodás

Dr. Szalay Ferenc egyetemi tanár  
Semmelweis Egyetem I.sz. Belgyógyászati Klinika

### A kérdés jelentősége

A gyógyszer okozta májkárosodás jelentősége igen nagy. Több mint 1000 gyógyszerről ismert, hogy májkárosodást okozhat. Számos, egyébként kitűnő gyógyszert hepatotoxicitása miatt kellett visszavonni a piacról. A gyógyszer által okozott májkárosodás minden heveny- és krónikus májbetegség formájában megjelenhet. Különböző források szerint az icterusos esetek 2%-át, és a heveny májelégtelenség 25%-át gyógyszer okozza. A gyógyszer okozta akut májelégtelenség mortalitását 10%-ra becsülik. Minden tisztázatlan eredetű májbetegség esetén gondolni kell a gyógyszer indukálta májkárosodás lehetőségére.

A terápiás céllal és megfelelő dózisban adott gyógyszerek májkárosító hatása mellett a gyakorlatban számolni kell a hibás dozírozás, a gyógyszercserre és az öngyilkossági szándékkal bevett gyógyszerek által okozott májbetegségekkel is. Ugyanazon gyógyszer és gyógyszeradag májkárosító hatása nagyobb, ha a májnak már van valamilyen betegsége.

Amióta az USA-ban 2003-ban bevezettek egy prospektív megfigyelési rendszert, a gyógyszer okozta májkárosodások regisztrációs hálózatát (DILIN), kiderült, hogy az ilyen májkárosodások előfordulása sokkal gyakoribb, mint azt korábban, a retrospektív vizsgálatok alapján vélték

### A máj szerepe a gyógyszerek metabolizmusában

Májbetegség akkor jelentkezik, ha a toxikus hatás elleni védekező rendszer elégtelen, vagy ha az idegen anyag és/vagy annak metabolitjai kóros reakciót váltanak ki.

A legtöbb toxikus metabolit a fázis I reakció során, a citokróm P450 függő oxidáció révén keletkezik. A toxikus hatást befolyásolja hogy milyen a máj glukuronizációs és szulfatáló kapacitása (fázis II reakció), illetve milyen a glutathion tartaléka. Ma már ismert, hogy számos esetben genetikai polimorfizmus áll az eltérő reakciók hátterében. A gyógyszerkutatás egyik új iránya a **farmakogenomika**, amelynek többek között az a célja, hogy a gyógyszer okozta károsodások kockázatát csökkenteni lehessen.

### A gyógyszer okozta májkárosodás patológiája és diagnózisa

A gyógyszerek és toxikus anyagok által okozott **májkárosodás klinikai, laboratóriumi és szövettani spektruma** széles, a skála az enyhe, szubklinikus elérésektől kezdve a fatális kimenetelig terjed. A lefolyás lehet akut vagy krónikus. A gyógyszerek minden májbetegséget utánozhatnak. A szövettani kép sokféle eltérést mutathat, mint enyhe májsejtduzzadás, májsejtnecrosis, cholestasis, steatosis, hepatitis, fibrosis, cirrhosis, granuloma- és tumorképződés. Az egyes esetekben megjelenő morfológiai kép alapján azonban nem lehet következtetni a kiváltó noxára.

A **pathomechanizmus** is változatos. Szerepe van a szabad gyököknek, a lipid peroxidációnak, a kovalens kötésű metabolitoknak, a membránok- és a mitokondriumok károsodásának, a cytokineknek, valamint a provokált immunológiai eltéréseknek. Fontos tudni, hogy számos gyógyszer májkárosító hatása az expozíció után csak hosszú idő múltán, akár hónapokkal, fél-egy évvel később jelentkezik. Azt is számításba kell venni, hogy egyidejűleg több toxikus hatás érvényesülhet, pl. alkohol és gyógyszereszedés, vagy egyszerre több fajta gyógyszert is szedhet a beteg.

A **diagnózisban** igen fontos szerepe van az anamnézis gondos felvételének. Az ipari toxinok egyre szigorúbb kontroll alatt állnak, azonban számos növényi alkaloida, mycotoxinok,

gyógyteák, paramedicinális szerek, roboráló anyagok, a recept nélkül beszerezhető gyógyszerek, az élvezeti anyagok és a kábítószeres fogyasztása nem ellenőrizhető. A gyógyszer okozta toxikus májkárosodások egy része, túladagolás miatt jön létre, ami nem ritkán öngyógyyszerelés vagy öngyilkossági szándék következménye. Általában, a gyógyszer okozta májkárosodás gyakoribb és súlyosabb olyan egyéneknél, akiknek már van valamilyen más májbetegsége.

## **A májtoxikus anyagok osztályozása, a májkárosodás mechanizmusa**

A májtoxikus anyagokat két csoportba szokás osztani:

1. **Obligát vagy direkt hepatotoxinok.** Ezek olyan toxikus anyagok, amelyeknek a hatása előre megjósolható, dózisfüggő, az expozíció és a májkárosodás közötti idő általában rövid, állatkísérletben reprodukálható.

Ebbe a csoportba tartozik több ipari mérgező anyag, a gyilkos galóca és a gyógyszerek közül az acetaminofen. Ez utóbbinak a direkt toxikus hatása azonban csak egy kritikus dózis felett jelentkezik.

2. **Fakultatív vagy idioszinkráziás hepatotoxinok.** Ezekre jellemző, hogy a toxikus hatás a dózistól független, tehát előre nem jósolható meg, mert csak bizonyos egyéneknél jelentkezik. A lappangási idő hosszúsága változó

Az idioszinkráziának két formája van.

A./ Metabolikus idioszinkrázia, genetikailag meghatározott enzim eltérés következtében

B./ Immunológiai idioszinkrázia, túlérzékenységi reakció következtében.

A *metabolikus idioszinkrázia* hátterében olyan, genetikailag determinált enzim eltérés, polimorfizmus áll, aminek következtében az adott gyógyszer másképpen metabolizálódik, mint az átlagos populációban.

Az *immunológiai idioszinkrázia*, azt jelenti, hogy a gyógyszer vagy annak metabolitja az arra hajlamos egyénben kóros humorális és/vagy celluláris immunreakciót vált ki. Az immunológiai mechanizmust jelzik az extrahepatikus jelenségek, mint a láz, bőrkiütések, eosinophilia és arthralgia, az autoantitestek képződése és a cytotoxikus lymphocyták megjelenése. Néhány esetben maga a gyógyszer, de legtöbbször annak metabolitja, a sejtkomponensekhez kötődve hapténként szolgál, és mint neoantigén indukálja az immunválaszt.

Az idioszinkráziás májreakció morfológiai képe sokkal változatosabb, mint a direkt toxikus anyagok esetében. A gyógyszer okozta *hepatitis* szövettani képe sokszor megkülönböztethetetlen a vírus hepatitisétől (halothán). A gyógyszer okozta *cholestasis* foka az enyhétől a súlyosig terjed, a patológiai kép különböző lehet: 1. Tiszta cholestasis minimális hepatocyták károsodással (ösztrógenek, 17- $\alpha$ -szubsztituált androgének). 2. Cholestasis gyulladással (fenotiazinok, amoxicillin-klavulánsav, oxacillin, erythromycin estolát, szulfonamidok). 3. Sclerotizáló cholangitis (intrahepatikusan adott floxuridin és más cytostatikumok). 4. Intrahepatikus kis epeutak eltűnése, „ductopenia”, ami hasonlít a májtranszplantáció utáni kilökődési reakcióhoz (karbamazepin, klórpromazin, triciklikus antidepresszánsok).

Nem minden toxin- vagy gyógyszer reakciót lehet besorolni a direkt toxikus vagy idioszinkráziás csoportba, mert sokszor a két mechanizmus egyszerre van jelen. A toxinok és gyógyszerek által okozott májkárosodás típusai, és példák a kiváltó okra, az 1. táblázatban olvashatók.

## **Elkülönítő diagnózis és kezelés**

A toxikus anyagok és gyógyszerek által okozott májkárosodás **elkülönítő diagnózisában** tehát szinte valamennyi májbetegséget számításba kell venni. Az expozíciót illetően az anamnézisnek kiemelt szerepe van. A direkt hepatotoxikus szerek vérszintjének meghatározása, mint például acetaminophen okozta akut májlaesio esetén, a prognózis megítélését és a terápiás döntést segítheti. A reexpozió esetén jelentkező tünetek megerősítik az etiológiát, de diagnosztikai célra az ilyen próba etikai szempontból nem használható.

A **terápiás** lehetőségek korlátozottak. Fontos a károsító gyógyszer elhagyása. Ez sok esetben már meg is történt, amikor a tünetek jelentkeznek. Néhány esetben van gyógyszeres kezelésre is lehetőség, mint például az N-acetilcisztein adása acetaminophen okozta májlaesióban, vagy kortikoszteroidok adása az idioszinkráziás, immunológiai mechanizmusú laesiók esetén. Súlyos esetekben legtöbbször csak szupportív kezelésre van lehetőség, a májtranszplantáció életmenő lehet.

## **A gyógyszer okozta májbetegség néhány jellegzetes példája**

**Acetaminophen hepatotoxicitás** (direkt hepatotoxin). Szokásos dózisban semmilyen mellékhatása nincsen. A direkt toxikus hatás akkor jelentkezik, ha a gyógyszer adagja meghalad egy kritikus mennyiséget. A halálos adag sok tényezőtől függ, általában 10-15 g. Angliában ez a leggyakoribb öngyilkossági mérgezés. Hazánkban is előfordult májtranszplantációval megmentett eset. Bár az acetaminofen főleg a fázis II reakció révén ártalmatlan szulfatált és glukuronidált metabolitokká alakul, egy kisebb része a fázis I reakció révén, a citokróm P450 2E1 által toxikus metabolit képződik. Ez a toxikus metabolit, az N-acetil-benzokinon-imid (NAPQI) sem okoz bajt, amíg van elegendő mennyiségű „hepatoprotektív” glutathion, amely képes azt ártalmatlanítani, vízdoldékony merkaptursavvá alakítva, ami a vesével kiürül.

Ha azonban sok NAPQI képződik, vagy a glutathion tartalék kicsi vagy kimerül, akkor az sejnecrosist okoz. A májkárosodást fokozza az alkohol, a fenobarbitál és minden olyan szer, amely a microsomális kevert funkciójú oxidációs rendszert stimulálja, vagy a másik oldalon, csökkenti a máj glutathion tartalmát. Ez a magyarázata annak, hogy a krónikus alkoholistákban a toxikus és halálos adag kisebb.

A terápiában fontos a még fel nem szívódott mérge eltávolítása, amire azért lehet esély, mert a gastrointestinalis tünetek, hányinger, hányás, hasmenés, hamarabb jelentkeznek, mint a májlaesio. Ha a mérgezéstől nem telt el sok idő, és a májlaesio nem katasztrofális, akkor a szulfhidril csoportot tartalmazó gyógyszerek (ciszteamin, cisztin, N-acetilcisztein) adása szükséges, amelyek megkötik a toxikus metabolitot, illetve segítik a glutathion képzést. Amióta az N-acetilciszteint rutinszerűen alkalmazzák, a fatális esetek száma csökkent. Ha májelégtelenség tünetei (progrediáló sárgaság, coagulopathia, encephalopathia) jelentkeznek, akkor a májtranszplantáció lehet az egyetlen lehetőség.

**Nem steroid gyulladásgátlók** (metabolikus idioszinkráziás reakció). Számos nem-szteroid gyulladásgátlót kellett a piacról visszavonni hepatotoxicitás miatt. A károsító hatás az egész csoportra jellemző, de a difenilamin szerkezeti elemet tartalmazó savas gyulladásgátlók esetében gyakoribb. Bizonyos egyéneknél a genetikai polimorfizmus miatt, a gyógyszer metabolizmusa során olyan intermedierek képződnek, amelyek a cél molekulákhoz kovalensen kötődve bizonyos, károsító hatást váltanak ki. Az újabb generációjú, ciklooxygenáz 2 (COX-2) inhibitor gyulladásgátlók között is vannak hepatotoxikusak. Ma

még nincs olyan teszt, amivel előre ki lehetne szűrni azokat az egyéneket, akikben a gyógyszer hepatotoxikus reakciót vált ki.

A több mint száz éve alkalmazott **aspirin** is okozhat májeltérést az arra érzékeny betegekben. A Reye szindróma leginkább 10-15 évnél fiatalabb gyermekekben, tisztázatlan légúti infekció során, acetilszalicilsav szedését követően jelentkező, súlyos akut hepatocelluláris károsodás, hányás, hypoglikémia, hepatikus encephalopathia tünetegyüttese. A diffúz májlaesiót mitokondrium károsodás okozza. A halálozás elérheti az 50%-ot. Ezért fontos, hogy 15 éves kor alatt kerüljük az aspirin adását.

**Amiodaron** (toxikus és idioszinkráziás reakció) A gyógyszert szedők 15-30%-ában az aminotranszferázok mérsékelten emelkednek, ami dózisdependens, direkt hepatotoxikus hatás következménye. Néhány betegben metabolikus idioszinkrázia következtében, az alkoholos hepatitisre hasonlító eltérések, mint steatosis, neutrophil sejtes infiltráció, Mallory hyalin testek láthatók, és cirrhosis is kialakulhat. A sejtekben elektronmikroszkóppal foszfolipoidokat tartalmazó lysosomális lamelláris testek figyelhetők meg, ami elkülönítő jel az alkoholos hepatitistől. Az amiodaron féléletideje hosszú, ami részben hozzájárul ahhoz, hogy májlaesió a gyógyszer elhagyását követően még hónapok múlva is kimutatható.

**Isonicid hepatotoxicitás** (toxikus és idioszinkráziás reakció). Az isoniciddal (INH) kezelt felnőttek 10%-ában a kezelés első néhány hetében változó fokú, általában 200 IU alatti aminotranszferáz emelkedés figyelhető meg, amelyik spontán megszűnik, akkor is, ha a kezelést folytatják. A kezelt betegek 1%-ában a vírushepatitistől szövettanilag nem megkülönböztethető gyulladás jelentkezik. A gyulladás kiváltásáért az acetilhidrazin metabolit és az eltérő immunválasz a felelős. A gyors acetilátor típusú egyének hajlamosabbak az INH okozta májlaesióra.

**Erythromycin hepatotoxicitás** (cholestatikus, idioszinkráziás reakció).

Különböző súlyosságú cholestasist okoz, ami gyermekekben gyakoribb, mint felnőttekben. Főleg az erythromycin estolat okoz májlaesiót. A tünetek, mint a hányinger, láz, májtáji fájdalom, sárgaság a gyógyszer szedése kezdete után két-három héttel jelentkeznek, emlékeztetnek az akut cholangitisre. A tünetek és laboratóriumi eltérések a gyógyszer elhagyása után néhány nappal megszűnnek.

**Oralis fogamzásgátlók okozta májeltérések** (cholestatikus reakció). Az ösztrogént és progesztogént tartalmazó fogamzásgátlót szedők kis százalékában cholestasis jelentkezik. Különösen hajlamosak azok, akikben terhességi cholestasis is előfordul. Az eltérést, ami reverzibilis, az ösztrogén komponens okozza, a háttérben az epcanaliculus MDR 2 transzporter gén polimorfizmusa áll. A fogamzásgátlót szedők között előforduló Budd-Chiari szindróma hátterében Leiden mutáció, antifoszfolipid szindróma és más hypercoagulációra hajlamosító tényező áll. Leírták, hogy a fogamzásgátló szedés és a benignus májtumorok, főleg adenoma, ritkán malignoma, a periférás szinusoidális tágulat előfordulása között kapcsolat lehet.

**17- $\alpha$ -alkil-szubsztituált anabolikus szteroidok**

Testépítők és doppingoló sportolók által kedvelt szteroidok cholestasist, hepatikus sinusoidális tágulatot, peliosist, adenomát és hepatocelluláris carcinomát okozhatnak.

**Trimethoprim-sulfametoxazol hepatotoxicitás** (Idioszinkráziás reakció). Ezt az antibiotikus kombinációt rutinszerűen használják az immunszupprimált betegekben (transzplantáció után, AIDS-esekben) húgyúti és Pneumocystis carinii infekció kezelésére. Az idioszinkráziás betegekben néhány hetes latencia után néhány héttel jelentkeznek a hepatocelluláris necrosis, cholestasis jelei, amit gyakran láz és eosinophilia kísér a hiperszenzitivitási reakció jeleként.

**HMG-CoA reduktáz inhibitorok, statinok** (Idioszinkráziás, kevert hepatocelluláris és cholestatikus reakció). A statinokat szedők 1-2%-ában reverzibilis transzamináz emelkedés figyelhető meg, amely ritkán haladja meg a normális érték háromszorosát. Ritkán azonban akut hepatitis-szerű, centrilobuláris necrosissal és cholestasissal kísért eltérés jelentkezhet.

**Glitazonok.** Ez a gyógyszer-család új lehetőséget nyitott a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében. A troglitazont hepatotoxikus hatása, több fatális eset miatt kellett a piacról visszavonni. Az eseteket főleg hepatocelluláris károsodás jellemezte, amelynek hátterében metabolikus idioszinkrázia állt. Az újabb gyógyszerek májlaesiót okozó hatása lényegesen ritkább, ám újabban a rosiglitazon májkárosító hatását is közölték.

**Nagyon aktív anti-retrovirális kezelés (HAART)** Bár HIV infekció esetén számos oka lehet a kóros májadatoknak, és bár az antivirális gyógyszerek nem tekinthetők direkt hepatotoxinoknak, kiderült, hogy a nucleosid analógok, reverz transzkriptáz- és proteáz inhibitorok, főleg kombinált kezelés esetén a betegek 10%-ában májtelérést okoznak. A reverz transcriptázok mitochondriális károsodással, lacticidóssal összefüggő, hat hónapig is elhúzódó steatosist és hepatocelluláris károsodást okozhatnak.

**„Alternatív gyógyszerek”** (Idioszinkráziás hepatitis, steatosis) A növényi teák és gyógyszerek nagy népszerűsége miatt gondolni kell az ilyen eredetű májkárosodásra is. Toxikus hepatitist okozó növényi szerek: Jin Bu Huan tea, sarlós gamandor, szenna, fagyöngy, papsapka gomba, gentiana, fekete nadálytő (pyrrolizidin alkaloidot tartalmaz), valeriana gyökér, és számos teakeverék. Aloe vera szedés közben is megfigyeltek májlaesiót, ami a szer elhagyása után megszűnt. Svájci és izraeli munkacsoport is közölt Herbalife nevű készítmény által okozott heveny májkárosodást.

**Kábító szerek.** Az amfetamintartalmú kábítószer, a speed, az ecstasy súlyos fokú akut májelégtelenséget okozhatnak, amelynek pathomechanizmusában a jelentős fokú hepatikus hypoxiának van szerepe. A transzaminázok értéke több ezer is lehet.

Ma már csak orvostörténeti szempontból érdekes két, típusos májlaesiót okozó betegség:

**Halothan hepatitis** (Idioszinkráziás immunológiai reakció). Az idioszinkráziás, allergiás mechanizmusú hepatotoxicitás prototípusa. Szerencsére a zárt rendszerű altatógépek, és az újabb altatószerek elterjedése óta ritkán fordul elő.

**Methyldopa hepatotoxicitás** (toxikus és idioszinkráziás reakció). A betegek kevesebb, mint 1%-ában akut vagy krónikus hepatitis jelentkezett, nemritkán cholestasissal, Coombs pozitív haemolitikus anaemiával. A tünetek a gyógyszer elhagyása után hamar megszűntek. Szerencsére ez a gyógyszer ma már kikerült az arsenálból.

1. Táblázat. A toxinok és gyógyszer által okozott májkárosodás típusai és példák a kiváltó okra

---

**Akut fulmináns májelégtelenség**

Gyilkos galóca, acetaminophen túladagolás

**Akut hepatitis szindróma**

Gyulladás necrosissal: paracetamol, acetaminophen, halothan

Cholestasissal: chlorpromazin, erythromycin

Cholangitisszel: carbamazepin

Granulomával: allopurinol, chinidin

**Krónikus hepatitis szindróma:**

isonicid, nitrofurantoin, amiodaron, aspirin, oxyphenizatin, methyldopa, paracetamol,

busulphan, chlorambucil, nem szteroid gyulladásgátlók, alkohol

**Steatosis:** tetracyclinek, corticosteroidok, methotrexát, alkohol, amiodaron

**Cholestasis:** ösztrogének, 17- $\alpha$ -szubsztituált androgének chlorpromazin, arzén vegyületek, cimetidin, phentoin, klaritromycin, captopril

**Granuloma:** halothan, papaverin, INH, carbamazepin, allopurinol, aspirin, methyldopa, aranyók, quinidin, procainamid, diltiazem, phentoin

**Cirrhosis:** methotrexat, A-vitamin túladagolás, methyldopa

**Vaszkuláris elváltozások:**

Vena portae thrombosis: orális contraceptívumok, arzén vegyületek

Perisinusoid fibrosis: A-vitamin, 6-mercaptopurin

Veno-occlusiv betegség: pyrrolizidin alkaloidák, azathioprin, 6-mercaptopurin, doxorubicin, vincristin

**Peliosis hepatis** (vérrel telt cystosus elváltozás a sinusoidokban)

Androgén hormonok

**Daganatok:**

Adenoma: orális contraceptívumok, anabolikus androgén szteroidok

Angiosarcoma: anabolikus szteroidok, thórium, arzén,

Carcinoma: methotrexat, orális contraceptívumok, alkohol (krónikus)

---

## A krónikus C-hepatitis kezelése: jelen és jövő

Dr. Hunyady Béla  
Kaposi Mór Oktató Kórház, Kaposvár

### Bevezetés

A világon mintegy 200 millió, hazánkban kb. 50-70 ezer egyén hepatitis C vírus (HCV) fertőzött. Bár az akut C hepatitis általában nem jár súlyos májkárosodással, a fertőzés kb. 70%-ban krónikussá válik, és az esetek jelentős részében krónikus májgyulladás okoz. A krónikus C hepatitises betegeknek évtizedek alatt májcirrhosis, ennek talaján egyes betegeknek hepatocellularis carcinoma alakulhat ki. Ezért a krónikus C hepatitises betegeknek – amennyiben a kezelés feltételei adottak – a vírus eradikálását és ezzel a krónikus C hepatitis gyógyítást és a szövődmények megelőzését célzó kezelés szükséges. Megfelelő kezeléssel a **krónikus C hepatitises betegek mintegy fele gyógyíthatóvá vált!**

### A HCV fertőzés szűrése

Hazánkban a HCV szűrése a véradókra, a szervdonorokra, az egészségügyi dolgozókra, és a dializált vesebetegekre terjed ki. Rajtuk kívül a panasz- és tünetmentes egyének szűrővizsgálatát az OEP nem finanszírozza. Ugyanakkor **szűrővizsgálat végzése indokolt annál, aki (1) 1992 előtt transfúziót, plazma faktort kapott, (2) valaha iv vagy felszippantható kábítószerrel használt, (3) HCV hordozó házastársa vagy tartós szexuális partnere, (4) édesanyja szüléskor HCV hordozó volt, vagy (5) tetoválást, testékszert visel, vagy akupunktúrás kezelésben részesült.**

### A krónikus C hepatitis kezelése

#### a) Indikáció (kontraindikációk hiánya esetén)

- a HCV-RNS kimutathatósága és
- hat hónapon belül 3 alkalommal emelkedett GPT (ALT) érték és/vagy krónikus hepatitisnek megfelelő szövettani kép (aktivitást és/vagy fibrosist mutató hisztológia) vagy fibrózis igazolása nem-invazív vizsgálattal (Fibroscan).
- akut C hepatitis esetén, ha a HCV-RNS a 8-12. héten is pozitív, kezelés végezhető.

#### b) A kezelés módja

Hetente 1×1,5 mcg/ttkg peginterferon-alfa-2b vagy hetente 1×180 mcg peginterferon-alfa-2a + napi 800-1200 mg (>10,6 mg/ttkg) ribavirin. A kezelés időtartama függ a genotípustól és a kezelésre adott választól.

#### c) Vírusválasz szerinti kezelés

- HCV 1-es és 4-es genotípus: a kezelés tartama reagáló betegnél általában egy év, de
  - o Alacsony kiinduló vírusszám (<400.000 U/ml), és ún. „rapid virológiai válasz” (egy hónap után érzékeny kvalitatív PCR módszerrel HCV-RNS negatív) esetén a kezelés 6 hónap után befejezhető.



- „Lassan reagáló” betegeknél (a HCV RNS csak a kezelés 24. hetére válik negatívvá), 72 hétre meghosszabbított kezelés ajánlható.
- HCV 2-es és 3-as genotípus: a kezelés tartama 6 hónap.
- A tartós vírusválaszt mutató betegeknél a HCV-RNS későbbi követése nem szükséges, relapszus gyanúja esetén (emelkedett GPT) lehet indokolt újabb HCV-RNS vizsgálat

#### d) *Betegkövetés a kezelés alatt*

- Havonta vérkép, vércukor, szérum bilirubin, májenzimek, KN, kreatinin. A vérkép vizsgálata az injekció beadása után 5-7 nappal történjen.
- Háromhavonta TSH, sz.e. pajzsmirigyhormon szint.
- A kezelés megkezdése előtt, és a 8-12. héten, illetve ilyen irányú panaszok megjelenése esetén a szorongásos- és a hangulatzavarok szűrése javasolt.

### **A krónikus C hepatitis kezelésének néhány speciális szempontja**

#### a) *Normál ALT*

Az igazoltan HCV RNS pozitív betegeknél tartósan normál ALT esetén májbiopszia elvégzése javasolt annak eldöntésére, hogy indokolt-e a betegség kezelése. Kezelés akkor javasolt, ha a szövettani vizsgálat jelentős aktivitást és/vagy fibrózist mutat.

#### b) *Újrakezelés*

A korábban *hagyományos* interferonnal vagy hagyományos interferon és ribavirin kombinációjával eredménytelenül kezelt betegek újrakezelése javasolt pegilált interferon és ribavirin kombinációval, mert a sikeres kezelés esélye lényegében eléri az interferonnal korábban nem kezelt betegek esélyét (1-es genotípus esetén 50% körüli).

A korábban *pegilált* inetreferon alapú kezeléssel eredménytelenül kezelt betegek újrakezelése indokolt, ha a betege a korábbi kezelésre reagált (vírusmentességet ért el), de relabált.

Megkísérhető olyan beteg ismételt kezelése is, akinél az eredménytelenség oka feltehetően a nem megfelelő dózissal, nem megfelelő ideig végzett kezelés, vagy a kezeléssel kapcsolatos más protokoll eltérés lehetett.

#### c) *Dializált vesebetegek*

A dializált vesebetegek HBV vakcinációja, és félévenként HBsAg és HCV-antitest szűrése javasolt. A vesetranszplantáció-várományos betegeknél a kimutatott krónikus C hepatitis kezelése indokolt.

### **A közeljövő várható kezelési lehetőségei**

A folyamatban lévő pre-klinikai és klinikai vizsgálatok alapján az prognosztizálható, hogy a krónikus C hepatitis kezelése az elkövetkező néhány évben továbbra is a pegilált interferon és ribavirin kombinált kezelésén alapul majd, amelyet harmadik szerként új, direkt ható antivirális szer egészíthet majd ki. A legelőrehaladottabb vizsgálatok az un. protease gátló készítményekkel folynak, melyek közül a boceprevir és a telaprevir forgalomba hozatala 2011-ben várható. Szintén előrehaladott klinikai vizsgálatok zajlanak az un. és polimerase

gátló készítményekkel, de emellett további mechanizmusok útján ható antivirális szerek fejlesztése is folyamatban van. A többszörös kombinációktól az várható, hogy a jelenlegi kezelési eredmények 15-20%-kal javulhatnak, és a betegek 70-80%-ánál tartós vírusmentesség, gyógyulás érhető majd el.

## **A B-hepatitis kezelésének új lehetőségei (cél: a globális eradikáció)**

Dr. Tornai István

A krónikus B-vírus hepatitis során két egymástól lényegesen különböző fázis különíthető el, a magas és az alacsony vírus replikáció stádiuma. Az alacsony replikáció fázisa lényegében a tünetmentes hordozó állapot, melyben a mai ismereteink szerint kezelésre nincsen szükség. A magas replikációval jellemzett szakasz további három fázisra osztható. Az immuntolerancia fázisában magas ugyan a HBV DNS szint, de a májenzimek még normálisak, jelezvén, hogy nincsen érdemi májsejt pusztulás. Ebben a fázisban a mai gyógyszerekkel reménytelen a kezelés, az ajánlások szerint várakozni kell. Kezelni kell viszont a HBeAg pozitív ill. a HBeAg negatív hepatitis fázisát, mivel ilyenkor következik be a májbetegség folyamatos romlása és fenyeget a cirrhosis kialakulása. A kezelésre a kettős hatással bíró interferon ill. a HBV DNS polimerázt gátló nukleozid analógok állnak rendelkezésre. Az interferon kezelést ma egy évig javasolják, a pegilált interferon alfa-2a bizonyult eddig a leghatékonyabbnak. A legfrissebb adatok szerint nemcsak a HBV DNS, hanem a HBsAg szintje is csökken a jól reagáló betegekben. Ez utóbbi csökkenése jelzi a májsejt magjába integrálódott DNS mennyiségének csökkenését is. Az interferon hatására aktiválódott immunrendszer a kezelés befejezése utáni években is tovább fékezheti a HBV replikációját. A reagáló betegekben a HBsAg szerokonverzió aránya folyamatosan növekszik, 5 év után a 12-13%-ot is eléri, ez az utóbbi években jelentős előrelépésnek számít. A nukleozid analógok egész sora is rendelkezésre áll. A kevésbé aktívak a lamivudin és adefovir, közepes aktivitásúnak számít a telbivudin. A leghatékonyabbak az entecavir és a tenofovir. Ezek csak a HBV DNS szintet csökkentik, a legtöbb adat szerint csak addig hatnak, amíg a beteg a készítményt szedi. Az elhagyás után nagyon gyakori a relapszus. A kevésbé aktívak esetén magas a rezisztens mutánsok kialakulásának az aránya is. A jelenlegi gyógyszerek közül az interferonnal van esély a tartós eredményre. A globális eradikáció a gyógyszeres kezeléssel egyelőre csak remény, erre most még csak az aktív védőoltás egyre szélesebb körű alkalmazása adhat esélyt.

## Védőoltások alkalmazása a háziorvosi gyakorlatban

Dr.Szlávik János  
Szent László Kórház, Budapest

Trópusi vagy szubtrópusi országokba utazóknál az A-típusú vírushepatitis, másnéven fertőző májgyulladás a leggyakoribb, oltással megelőzhető fertőzés (átlagosan havonta 1000 utazóból háromnál alakul ki, de vidéki, rossz higiéniai körülmények között ez a szám 20-ra is emelkedhet). Bár a megbetegedés ritkán halálos, a páciensek rosszul érzik magukat és hetekig ágyhoz kötötté válhatnak. A hepatitis A fertőzés széklettel szennyezett étellel, vagy vízzel és a fertőzött személlyel történt direkt kontaktus révén terjed; a direkt átvitel gyakori gyermekeknél és szexuális kapcsolat során. A HAV egy perc alatt inaktiválódik 85 °C-on történő sütéssel vagy főzéssel, ezért főtt vagy sült ételek általában nem viszik át a fertőzést, kivéve, ha elkészítés után fertőződnek.

Általánosságban a fejlődő országok lakói sokkal érzékenyebbek HAV infekcióra, ezért profilaktikus immunglobulin vagy hepatitis A vakcina javasolt Ausztrálián, Kanadán, Nyugat-Európán, Japánon, Új-Zélandon és az Egyesült Államokon kívül, gyakorlatilag az összes fejlődő országban.

A hepatitis B fertőzés endémiás csaknem egész Afrikában, Dél-Amerika nagy részén, Kelet-Európában, Dél-Kelet Ázsiában, Kínában és a Csendes Óceániai szigetvilágban, kivéve Ausztráliát, Új-Zélandot és Japánt. Ezeken a vidékeken a lakosság 5-15%-a krónikus HBV hordozó. A fertőzött gyermekeknél ritkán alakul ki manifeszt fertőzés, de 25-90% krónikus hordozóvá válik és 25%-uk meghal a következményes cirrhosis és primer májrák miatt.

A hepatitis B átvitele elsősorban szexuális úton történik, de előfordul tűszúrásos sérülés, vérátömlesztés, nem fertőtlenített eszközökkel végzett orvosi vagy fogorvosi beavatkozás, tradicionális beavatkozások, mint akupunktúra és tetoválás során is. A legnagyobb veszélynek az endémiás területeken dolgozó egészségügyi dolgozók vannak kitéve, turisták ritkán fertőződnek.

A hastífusz súlyos megbetegedés, mely elsősorban Indiában, Peruban, Észak- és Nyugat Afrikában (Tunézia, Marokkó és Egyiptom kivételével) veszélyezteti az utazókat, különösen, ha rossz higiéniai körülmények közé kerülnek. Mindazonáltal rendkívül ritka turisták között, rizikója 100x alacsonyabb, mint a hepatitis A fertőzése. Az oltás javasolt azoknak is, akik több, mint egy hónapot tartózkodnak a fenti országokban.