

III. MÁJNAP

SOTE NET díszterem

Budapest, 1998. június 5.

08.³⁰-09.⁰⁰: **Regisztráció**

I. Főtéma

Hormonok és a máj

09.⁰⁰-09.³⁰: **Májeltérések primaer endocrin betegségekben**

prof. dr. Rácz Károly (SOTE II. Belklinika)

09.³⁰-10.⁰⁰: **Májbetegségekhez társuló endocrin zavarok**

dr. Tóth Miklós (SOTE II. Belklinika)

10.⁰⁰-10.¹⁰: **Vita**

II. Főtéma

Delírium, encephalopathia

10.¹⁰-11.¹⁰: **Deliráns tudatzavarok és azok klinikai jelentősége**

dr. Solti Gyöngyi (OPNI)

11.¹⁰-11.³⁰: **Vita**

11.³⁰-12.³⁰: **Kiállítás, szünet kávé, üdítő**

III. Főtéma

A chronicus májbetegek terápiája 1998-ban

12.³⁰-13.⁰⁰: **A chronicus májbetegek terápiája 1998-ban**

prof. dr. Nemesánszky Elemér (ORFI)

13.⁰⁰-13.³⁰: **Májbetegek diétája**

dr. Makara Mihály (Szent László Kórház)

13.³⁰-13.⁴⁰: **Mononitrátok helye a portalis hypertensio kezelésében**

dr. Ludányi Andrea (Szent László Kórház)

13.⁴⁰-14.⁰⁰: **Vita, kiállítás, szünet**

IV. Főtéma

Vény nélkül kapható gyógyszerek és természetgyógyászati szerek májkárosító hatása

14.⁰⁰-14.²⁰: **Vény nélkül kapható gyógyszerek májkárosító hatása**

prof. dr. Borvendég János (OGYI)

14.²⁰-14.⁴⁰: **Természetgyógyászati készítmények májkárosító hatása**

dr. Telegdy László (Szent László Kórház)

14.⁴⁰-15.⁰⁰: **Drog indukált májkárosodás**

dr. Kóbori László (SOTE Transzplantációs Klinika)

15.⁰⁰-15.³⁰: **Vita, háziorvosi vizsga, kiállítás**

15.³⁰: **A kvíz játék ajándék sorsolása**

Fogadás

MÁJELTÉRÉSEK PRIMAER ENDOCRIN BETEGSÉGEKBEN

*Rácz Károly prof. dr.
Semmelweis OTE, II. Belgyógyászati Klinika
Budapest*

I. A máj endocrin functiói

hormonok képzése:

angiotensinogen,
szöveti hormonok,
praekallikrein,
kininogen,
IGF-I

hormonok aktiválása:

T₄ - T₃ átalakulás

hormonok metabolismusa:

peptid-hormonok,
steroid-hormonok,

hormonok kiválasztása:

„entero-hepaticus kör”

hormonkötő fehérjék synthesise:

transcortin,
thyroxin-kötő fehérje,
testosteron-kötő fehérje

II. Hormonkezelés hatására kialakuló májelváltozások

II. A Oestrogenek

növelik a cholesterin kiválasztást az epébe
növelik a májban képződő fehérjék synthesisét (hormon-kötő fehérjék, angiotensinogen, praekallikrein, kininogen, számos alvadási faktor)
növelik a sejtproliferációt
növelik a máj véráramlást

Oestrogen és/vagy anticoncipiens kóroki szerepe bizonyított:

Benignus adenoma orális anticoncipienst szedő nőkben általában hosszás (>5 év) szedés után, elhagyása után regressio lehetséges

Focalis nodularis hyperplasia orális anticoncipienst szedő nőkben, méretük ilyenkor általában nagyobb

Hepatocellularis carcinoma orális anticoncipiens szerepe nem egyértelműen bizonyított. (Azonban az oestrogen/testosteron hányados magasabb májcirrrosishoz társuló hepatocellularis carcinomában.)

Angiosarcoma, haemangioendothelioma néhány esetben összefüggést feltételeztek az orális anticoncipiens szedésével

Haemangioma növekedés (ruptura!) terhesség alatt előfordulhat

Cholestasis genetikai érzékenységhez kötött, gyakran 1-5 hónappal az oestrogen terápia után, első jel a **pruritus** lehet

Vena portae thrombosis, májvena thrombosis 2,5x gyakoribb orális anticoncipienst szedő nőkben

Epekövesség

Hypertonia orális anticoncipienst szedő nőkben a fokozott angiotensinogen képződés miatt

II.B Androgenek:

növelik számos plasma fehérje képzését (haptoglobin, plasminogen, C1-esterase inhibitor)

csökkentik a serum alvadási faktorok (I, V, VII, X) szintjét,

csökkentik a pajzsmirigy hormon kötő fehérjék szintjét

Androgenek kóroki szerepe bizonyított:

Toxikus májkárosodás, cholestasis 17 -methylált testosteron származékok alkalmazásakor gyakori

Hepatocellularis carcinoma általában 17 -alkylált testosteron származékok alkalmazásakor figyelték meg, antiandrogén kezelés hatásos lehet (hepatocellularis carcinoma 10x gyakoribb májcirrhosisban szenvedő férfiakban mint májcirrhosisban szenvedő nőkben)

Peliosis hepatis (haemorrhagiás máj cysták) ritka, testosteron elhagyása után néha regressio

Benignus máj-adenoma legtöbbször 17 -methylált testosteron származékok alkalmazásakor figyelték meg, a hormonkezelés felfüggesztése után regressio lehetséges.

Az androgen hormon kezelés biztonságosabb:

ha a készítmény **nem** 17 -alkylált testosteron származék

ha a készítmény **nem** orális kiszereelés^{3/4} (hanem depot inj)

II.C Anabolikus steroidok: cholestasis

II.D Syntheticus progestin: necrogen hatás

II.E Corticosteroidok: cholestasis (enyhe, a szabad zsírsav mobilisáló hatással függhet össze)

II.F Insulin: zsírmáj

(I. típusú diabetes mellitusban 4%

II. típusú diabetes mellitusban 50%)

II.G Somatostatin/somatostatin analógok: epekő képződés

II.H Vasopressin: thrombosis-hajlam

III. Endocrin betegségekhez társuló májeltérések

III.A Hyperthyreosis

Májeltérések oka valószínűleg multifactorialis:

máj pangás

autoimmun folyamat

malnutritio

infectio

Típusos máj-eltérés:

magas serum alkalikus phosphatase (azonban inkább a csontokból ered)

Ritkább máj-eltérés:

magas SGOT
serum bilirubin

III.B Hypothyreosis

Májeltérések oka szintén multifactorialis:

májpangás

myxoedemás ascites

csökkent máj-enzim clearance

epehólyag hypotonia

Klinikailag jelentős eltérések:

enyhén emelkedett máj-enzimek

dilatált epehólyag

epekövesség gyakoribb (?)

myxoedemás ascites

MÁJBETEGSÉGEKHEZ TÁRSULÓ ENDOCRIN ZAVAROK

*Tóth Miklós dr.
Semmelweis OTE, II. Belgyógyászati Klinika
Budapest*

A hypothalamus-GH-IGF-I tengely zavarai chronicus májbetegségekben

csökken a GH hepaticus clearance-e
nő a plasma GH szint
csökken a somatomedinek plasma szintje
a GH-növekedés és a somatomedin-szint csökkenés mértéke korrelál a májbetegség súlyosságával

Pajzsmirigyhormon laboratóriumi eltérések májbetegségekben

* Ezen laboratóriumi eltérések ismerete differenciáldiagnosztikai szempontból jelentős, májbetegség esetében rendszerint klinikai jelentőséggel nem bírnak.
* Döntő tényező a májban szintetizálódó pajzsmirigyhormonkötő fehérjék thyroxin-kötő globulin (TBG), thyroxin-kötő praealbumin, albumin-plasma szintjeinek, továbbá a T4-T3 hepaticus conversiójának változása.
* A serum pajzsmirigyhormonok szintjeinek változása chronicus májbetegségekben csökken a serum T3-szint
nő a reverse-T3-szint
az fT4 és TSH rendszerint normális
a T3-szint csökkenés és az rT3-szint növekedés mértéke a májbetegség prognosztikájában is felhasználható
* TBG- és össz-T4-szint nő: májsejt-necrosissal járó betegségekben (pl. acut hepatitis, hepatocellularis carcinoma)

A hypothalamus-hypophysis-gonad tengely dysfunctiói májbetegségekben

A dysfunctio kialakulásának mechanizmusai:
a steroid-hormonok intrahepaticus metabolismusának megváltozása
a portosystemás keringés kialakulásával a májban metabolizálódó gyenge steroidok és a táplálékkal felvett phytoestrogenek a systemás keringésbe kerülnek
az SHBG plasma szintjének megváltozása
számos betegség egyidejűleg a hypophysist és/vagy a gonadokat is érinti

Az alkoholista férfi gonadműködésének zavarai:

megelőzi a kimutatható májkárosodást, az alkohol közvetlenül here-toxikus
csökkent libido/impotentia: a betegek 70-80%-ában
here-atrophia, a tubuli seminiferi sorvadásával, súlyos csírasejt károsodással, következményesen gyakori infertilitással
hypoandrogenisatio klinikai és laboratóriumi jelei (csökkent pl. testosteron, csökkent gonadotropin szintek)

hyperoestrogenismus klinikai tünetei: erythema palmare, pók-naevusok, gynaecomastia, nőies szeméremszőrzet

a hyperoestrogenaemia egyéb következményei: SHBG-szint nő, prolactin-szint nő

Az alkoholista nő gonadműködésének zavarai:

a pl. oestradiol-szint csökken

gyakori az oligomenorrhoea, gyakoriak az anovulációs cyclusok

gyakori a másodlagos nemi jelek elvesztése (emlő-sorvadás, hónaljszőrzet elvesztése)

A hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely zavarai májbetegeknél

a tengely jellegzetesen túlműködik

az oestrogen-precursor gyenge mellékvese androgenek túltermelődnék, fokozódik a mellékvese oestron-termelése is

gyakori a pseudo-Cushing-syndroma (kialakulásának pontos mechanizmusa nem ismert, jellegzetes endocrin tesztje nincs, abstinencia hatására javul)

Primaer májdaganatokhoz társuló hormonális/endocrin tünetek:

hypoglycaemia

erythrocytosis

hypercalcaemia

pubertas praecox

gynaecomastia, feminisatio

DELIRÁNS TUDATZAVAROK ÉS AZOK KLINIKAI JELENTŐSÉGE

Solti Gyöngyi dr.
Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet
Budapest

I. Bevezetés

A tudat, mint legfelsőbb integratív működés, egyetlen meghatározásba sem fér bele. Megközelíthető filozófiai aspektusból, bonyolult jelenségrendszereken át phaenomenologiai szempontból, de ha a tudatzavarokat próbáljuk értékelni és osztályozni, *Allport* és *Lewin* megfontolásait érdemes követnünk. *Allport* szerint a tudati rendszerek két alapvető rendszercsoportra bonthatók:

Funkcionális szempontból két alapvető tudati működés uralja a psychopathologiai állapotképet:

1. A fogalom eredete, és alakulása:

Első használója: *Celsus* (Kr.u. 1. sz.)

Cap. Areatus (Periphülaktikon, Peripüreton,
a contactus szerepének felismerése.

Kp. kor: hum. etiológia.

Sutton: 1813: del. tremens tüneteinek leírása és az alkoholos etiológia felismerése.

E. Kraepelin: minden testi betegségnek jellegzetes deliráns szindrómája lenne.

Egységesítési törekvések:

a. *Bonhoeffer*: exogen reakciós típusú psychosis fogalma: olyan psych. melyet más testi okok váltanak ki.

A delírium diagnosztikus kritériumai DSM-IV szerint	
A. Tudatzavar	Csökkent környezet felismerés és figyelem koncentráció
B. A cognitio zavara	Dezorientáció, memória deficit és/vagy perceptív zavar
C. Hirtelen fellépés	Néhány óra vagy 1-2 nap alatt a nap folyamán fluktuál
D. Ált. egészségi áll. következménye	Anamnesztikus adat az ált. eg.-i állapotra vonatkozóan

exogen: kp. idegrendszeren kívüli okok

endogen: kp. idegrendszeren belüli okok

Az exogen reakciós típusú psychosisok formái: **epilepsiás izgatottság, oneiroid állapot, delírium, hallucinosis, és amentia**

b. *E. Bleuler*: Org. psychosyndroma fogalma. Egyéb szervi, és/vagy idegrendszeri elváltozásokhoz társuló psychés zavarok

Kritikai megjegyzések:

Ad. *Bonhoeffer*: Fogalma kizárja a kp. idegrendszeri okok (pl stroke, subdur. haematoma, vérzés, stb. által kiváltott tudatzavarokat a problémakörből.

Ad. *Bleuler*: Túlzottan általánosít, az etiológiára vonatkozólag semmiféle következtetést nem tesz lehetővé, nem egyértelmű, hogy a nem idegrendszeri okok is psychés zavarokhoz (tudatzavart állapot!) vezethetnek.

Lipowski: A magatartási syndroma uralkodó tünetei szerint különböző (deluzív- téveseszmés, hangulat- és dissociatív) zavarra bonthatók szét.

Biológiai psychiatriai, azaz biokémiai szempontból az alábbiak váltak ismertté: A delírium syndroma agyi substratumát elsősorban az arousal funkcióban szerepet játszó mesencephalicus polysynapticus reticularis formáció, az agytörzs, a mesencephalon, és a középvezetékben thalamicus magvak képeznek, mely utóbbiak különböző axialis struktúrákkal állnak kapcsolatban, mint amilyen a noradrenerg locus coeruleus, a serotoninerp raphe nucleii, mesolimbicus magvak, és cholinerg basalis magvak. A fent leírt rendszerben bekövetkező bármilyen oknál fogva létrejövő funkcionális egyensúlyvesztés vagy zavar, a tudat sérüléséhez, az alvás-ébrenlét ciklus zavarához és deliráns syndroma megjelenéséhez vezethet. *Engel és Romano* vizsgálataiból ismert, hogy az EEG-ben megjelenő lassú hullámtevékenység relatíve magas amplitudókkal a tudati károsodás mértékével pozitív korrelációt mutat. Így a delírium hevenyen fellépő agyi működési összeomlás „acute brain failure”-ként értelmezhető, melynek hátterét corticalis, gliális, illetve neuronális anyagcserezavar akár igen diszkrét formája is képezheti. A jelenleg is legvalószínűbbnek tartható hipotézis szerint ezen anyagcserezavar a transmitter-anyagcsere következményes és complex károsodása révén vezet a delírium-syndroma fellépéséhez. Elsősorban a cholin acetyltransferase, a tyrosin-hydroxylase és a tryptophan hydroxylase alkotják azokat a kulcsenzimeket, melyek különösen érzékenyek a hypoxia-, hypoglycaemia, illetve thiaminhiánnyal szemben. Csökkentenek találták a kalciumfüggő acetylcholin felszabadulást, valamint a cukor, alanin, glutamat és aspartat GABA és glutamin inkorporációját is. Azaz az utóbbi években egyre világosabbá válik, hogy a delírium-syndroma kialakulásában az agyi transmitter synthesis szerteágazó és complex zavara kulcsszerepet játszik.

AZ ÖREGKORI DELIRÁNS EPIZÓDOK SYNDROMATICAI JELLEMZÉSEI

TÜNET	FOGLALKOZÁSI TÍPUS	KLASSZIKUS TÍPUS
Psychomot. nyugtalanság jellege	Tevékenység-jelleg, amely felismerhet	Tömeges, durva nagy mozgások, hely-, helyzetvált.
Motoros vihar, vagy iactálás	Általában nincs	Igen gyakran észlelhet
A környezet illuzionisztikus meghamisítása	Általában, meghatározóan van jelen, instabil	Általában jelen van és többnyire stabilabb
Fenyegetettségre utaló magatartás	Többnyire nem észlelhet	Többnyire észlelhet
Tömegesen fellép, gyakran szcenikus hallucin. élmény	Nincsenek	Többnyire jelen vannak
Félelem, szorongás vegetatív jelei	Nem észlelhetk	Általában jól megfigyelhetk
Tettlegességre hajló agresszív megnyilvánulások	Hiányoznak	Általában megjelennek védekezéssel
Irányíthatóság	Sérült, de alacsonyabb szinten megtartott	Általában teljes egészében hiányzik, v. súlyosan sérült

Tudati dezintegráció	Felszínes, fluktuáló jelleg	Igen súlyos, bár esetenként fluktuáló
CT-eredmények	Küls és/vagy bels liquor-tértágulat és/vagy MID-re ut. kép	Küls és/vagy bels liquor-tértágulat és/vagy MID-re ut. kép
Heveny belgyógyászati okok a deliráns kép hátterében	Általában nem található, vagy idült jellegek	Az esetek dönt többségében megtalálhatók

Az ábra a mai osztályozásban használatos BNO-10 alapját képező kritériumokat tartalmazza, azzal a megjegyzéssel, hogy a BNO-10-ben Lipowski kritérium rendszere érvényesül, pl.:

F0650: org. psychosyndr. dissoc. zavar,

F0630: org. psychosyndr. hangulatzavar stb.

A delírium különálló kategóriát képez, melynek alapvetően két formáját különíti el a BNO-10: **dementiához társuló és**

nem dementiához társuló forma. Ez az elkülönítés azt sugallja hogy a deliráns zavartságért, annak bármilyen formájáért (BNO-10 psychopathologiai differenciát a deliráns formák között nem tesz) adott esetben a dementálódás önmagában felelőssé tehető.

II. Az idős korban jelentkező deliráns zavartság vizsgálata

Igen nagy beteganyag, 1178 deliráns epizód tanulmányozása során észleltük, hogy az idős korban fellépő deliráns zavarok psychopathologiai szempontból két nagy csoportra oszthatók:

foglalkozási típusú

ún. klasszikus típusú delíriumokra.

A klinikai és tüneti jellemzőket az alábbi táblázat foglalja össze:

(a táblázatból jól leolvasható, hogy a foglalkozási jellegű delíriumokban a tudati dezintegráció sokkal felszínesebb, az életet közvetlenül nem fenyegető, míg ennek a fordítottja állítható a klasszikus típusú delíriumokról)

A klasszikus delíriumok megszólása a kiváltódásukért felels belgy.-i crisisállapotok szerint

Belgyógyászati crisisállapot	%	n
Cardialis crisisállapotok*	33,3	327
Hyperton. crisis**	7,3	72
Periph. arteriás elzáródás	1,7	17
Tüdgyulladás***	25,3	248
Tüdembolia	5	49
Egyéb acut resp. elégtelenség	2,2	22
Acut renalis elégtelenség	8,9	88
Májelégtelenség	4,8	47
Ischaemiás stroke	2,8	28
Traumák	6,6	65
Ismeretlen	2,1	21
Összesen	100	984

*Acut ritmuszavarok, coronaria elégtelenség, acut cor pulm., stb.

**Tudatzavarral és/vagy neurológiai tünetekkel járó hyperton. crisisek.

***A deliráns ep. okát képez pneumoniák.

Nagyjából azonos CT eredmények, és teljesen eltérő belgyógyászati okok jellemzik a két csoportot.

A kézikönyvek által hangsúlyozott sopor-coma átmenet csak a klasszikus típusú deliráns állapotokra igaz, amiből következően:

A klasszikus típusú delírium súlyos életveszélyes állapot, amely mögött eseteink tanúsága szerint 98,9%-ban heveny belgyógyászati crisisállapotot kell keresni, míg a foglalkozási típusú delírumban a dementálódó személyiség aktivitási szférájának zavara fejeződik ki, és sohasem húzódik meg mögötte acut belgyógyászati crisisállapot.

A foglalkozási delíriumok kezelésének elvei

1. Nem kell mindenáron a tevékenységet utánzó nyugtalanság megszüntetésére törekedni.
2. A beteg irányíthatóságát helyre kell állítani.
3. A beteg éjszakai nyugalmának biztosítása fontos.
4. A beteg számára értéktelen tárgyakat biztosítani a tevékenység (tépkedés, györetés, stb.) számára.
5. Ha lehet értelmes egyszer tevékenységre tanítani.
6. Az egyéb kezelések folytatása.

A fentieknek megfelelően eltérők a pszichiatriai kezelés elvei is:

Olyan szert kell választanunk, ami megbízhatóan szünteti meg a psychomotoros nyugtalanságot, nem károsítja az alapvető életműködések, azaz nincs, vagy elhanyagolható a cardialis mellékhatás, nem okoz légzésdepressziót és ezáltal nem rontja tovább az amúgyis fennálló hypoxiát, kellő mértékű sedáltsággal a beteg számára nyugalmat biztosít, lehetőleg viszonylag gyorsan kiürül, és ezért a kezelés jól uralható, lehetőleg nincs parkinsonizáló mellékhatása sem, és nem lép interakcióba a supportív ellátásban alkalmazott gyógyszerekkel. Már itt meg kell jegyeznünk, hogy olyan optimális szerrel, mely mindezen kritériumoknak teljesen és maradéktalanul eleget tenne, nem rendelkezünk.

A klasszikus típusú delíriumok kezelésének elvei

1. Az ellátás azonnali megkezdése, a crisisállapot azonnali diagnózisa és dif. diagnózisával együtt.
2. Supportív ellátás többnyire intenzív típusú eljárások alkalmazásával.
2/a. Kiemelten fontos a hypoxia megszüntetése.
3. A delírium mielőbbi uralása és a psychomotoros nyugtalanság megszüntetése.

A választható szerekkel szerzett tapasztalatokat az alábbi ábra foglalja össze:

A különböző psychopharmacoon kezelések klinikai hatásának összefoglalása

Túlsédáltságot, gyakrabban tüneti romlást, nyugtalanság fokozódást vált ki az *alprazolam*.

A *clonazepam* túlsédáltságot okoz, mely elhúzódó. Utána a psychomotoros tünetek elemi ervel térnek vissza, vagy elesett általános állapot lép fel.

A *tiaprid* optimális klinikai hatással és igen gyakori, néha súlyos parkinsonos szövdmények okozásával tnik ki.

A *haloperidol* klinikai hatása közepesen kedvez, túlsédáltság elfordul, a parkinsonos szövdmények aránya azonban igen magas.

A *meprobamat* ritkán okoz túlsédáltságot, ez könnyen uralható, parkinsonizáló mellékhatása nincs, jól adagolható. Nincs parenteralisan alkalmazható készítmény.

A halálozási arány ezen állapotképekben igen magas:

Klasszikus deliráns epizódban elhunytak megoszlása a belgyógyászati crisisállapot szerint

	Belgyógyászati crisisállapotok		Meghaltak
	N	n	%
Cardialis crisis	327	149	45,6
Hyperton. crisis	72	14	19,4
Perifériás arteriás elzáródás	17	14	82,4
Tüdgyulladás	248	67	27,0
Tüdembolia	49	18	36,7
Egyéb acut resp. elégtelenség	22	13	59
Acut renalis elégtelenség	88	19	21,6
Májelégtelenség	47	24	51,0
Ischaemiás stroke	28	6	21,4
Különböz traumák	65	3	4,6
Ismeretlen	21	0	0,0
Összesen	984	327	33,2

Mégis, igen figyelemreméltó, hogy arányaiban nem, vagy alig haladja meg az ún. általános intenzív osztályokon észlelt halálozási arányokat.

Májelégtelenségben szenvedők néhány adata: 47 beteg: 38 férfi (80,9%), 9 nő (19,1%). Csaknem valamennyien (41 beteg: 87,2%) alkoholos cirrhosisban szenvedtek. Valamennyien parenchymás és vascularis decompensatiohoz társuló tudatzavar miatt kerültek osztályunkra. A meghalt 24 betegnél (51,0%) második, vagy harmadik alkalommal alakult ki decompensatio. Első alkalommal decompenzálódott betegeink közül egyet sem veszítettünk el (11: 23,4%).

A klasszikus típusú deliráns zavartság tehát súlyos életveszélyes állapot, mely a kiváltódásáért felelős belgyógyászati crisisállapot és tudati romlás által generált bonyolult kölcsönhatások révén vezet, vagy vezethet letalis kimenetelhez. E bonyolult kölcsönhatásokat kísérli meg feltüntetni az alábbi ábra:

A CHRONICUS MÁJBETEGEK TERÁPIÁJA 1998-BAN

*Nemesánszky Elemér prof. dr.
ORFI, Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály
Budapest*

A chronicus májbetegek száma hazánkban megközelíti az 1 milliót. Ennek döntő többsége a rendszeres alkoholfogyasztás (alkohol abusus) hatására kialakuló különböző súlyosságú májkárosodás. Chronicus májbetegség tehát = népbetegség!

Etiológiai tényezők a chronicus májbetegség kialakulásában

A. Toxikus hatások

1. Alkohol
2. Vegyszerek (oldószerek, növényvédőszer, stb.)
3. Gyógyszerek

B. Hepatotrop vírusok

1. Hepatitis-B (HBV)
2. Hepatitis-C (HCV) korábbi nomenklatura szerint NonA-NonB
3. Hepatitis-D (HDV) vagy Delta-ágens

Megjegyzés: A Hepatitis-A és E vírusinfekciót követően nem alakul ki chronicus, progresszív májbetegség! A cytomegalovírus, a Coxsackie-vírus, ill. az Epstein-Barr infekciót (mononucleosis infectiosa) gyakran kíséri acut májkárosodás (kóros májfunctiókra utaló laboratóriumi eredmények, melyek hetekig-hónapokig persistálhatnak) de chronicus progresszív májbetegséget nem okoznak!

C. Immunológiai (autoimmun) hátterű chronicus májbetegségek:

1. Autoimmun (lupoid) hepatitis
2. Primaer biliaris cirrhosis (PBC)
3. Primaer sclerotizáló cholangitis (PSC)

D. Tárolási megbetegedések:

1. Steatosis hepatis
2. Haemochromatosis
3. Wilson-kór
4. Glycogéntárolási megbetegedés

A rendszeres alkoholfogyasztás (alkohol abusus) felderítése

Mivel Magyarországon a chronicus májbetegségek legnagyobb részének etiológiájában a rendszeres alkoholfogyasztás (vagy egyéb hatások mellett ez is) játszik szerepet a hepatológiai diagnosztikában alkalmazott laboratóriumi vizsgálatokat az alábbiakban foglaljuk össze:

A klinikai-kémiai laboratóriumokban jól ismert (rutinszerűen alkalmazott) paraméterek közül elsősorban a serumenzimek aktivitásának meghatározása tekinthető releváns vizsgálatnak.

A serum aszpartát-aminotransferase (ASAT vagy a korábbi nomenklatura szerint SGOT) és az alanin-aminotransferase (ALAT vagy SGPT) aktivitások gyakran mutatnak enyhe fokozódást alkoholfogyasztás hatására. A cytotoxicus és detergens hatású ethanol, illetve az

acetaldehyd-fehérje-complex a cytosolból történő enzimkiáramlást fokozza és ennek következményeként jön létre az úgynevezett sejteredetű enzimek aktivitásának átmeneti fokozódása a plasmában. Acut alkohol abusus hatására általában az SGOT aktivitásában bekövetkező emelkedés meghaladja az SGPT értékét, ebből adódóan az SGOT/SGPT-hányados (de Ritis-index) nagyobb mint 1. Ez jellemző ugyan a chronicus alkoholos májbetegségekre (steatosis, chronicus hepatitis), de önmagában nem bizonyítja a májfunkciók és a májparenchyma károsodást, hiszen egyéb szerveink is nagy koncentrációban tartalmazznak transferase-kat. Az alkohol által kiváltott kórállapoton kívül a fokozott de Ritis-hányados mögött myocardialis laesio, haemolysis, myositis, vasculitis is állhat. Ezen kívül acidosis és hypoxia is okozhatja. Segíti tájékozódásunkat, ha a lactatdehidrogenase (LDH) aktivitását is ismerjük. Alkoholfogyasztás hatására csupán kis mértékben változik a serum-LDH aktivitás, de a larvált és compensált haemolysisek sok esetben kísérőjelenségei a chronicus alkohol abususnak. Ilyenkor érdemes LDH-isoenzim vizsgálatot végezni (LDH-1, LDH-2 fokozódás!) vagy a serum hydroxybutyrát-dehidrogenase (HBDH) aktivitását meghatározni. (Megjegyzendő, hogy a myocardialis infarctus hasonló konstellációt eredményez.) A májspecifikus LDH-5-isoenzim aktivitásának fokozódása az aktuálisan zajló szöveti károsodás érzékeny indikátora.

A gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) aktivitása az alkoholt rendszeresen fogyasztók jelentős százalékában kórosan magas. A „rendszeres nagyivók” 80-95%-ában észlelhető a normál értéktartományt meghaladó enzimaktivitás. Szűrővizsgálat szempontjából ezt tartják a legjobb laboratóriumi vizsgálatnak.

Az igen jelentős sensitivitas azonban nem párosul magas specificitással. Az álpozitív esetek tisztázása sokszor igényli egyéb vizsgálatok elvégzését. A GGT aktivitásának megítélése során a klinikus sohasem hagyhatja figyelmen kívül az alábbiakat:

A vizsgált egyén mikor fogyasztott utoljára alkoholt? Mennyit ivott?

Az anamnesisben szerepel-e májbetegség?

Szed-e a beteg az endoplasmás reticulumok proliferációját (enzimindukciót) előidéző gyógyszert (phenobarbital, anticoncipiensek, antilipaemiás gyógyszerek, verospirom)?

Tévedés tehát egyenlőségjelet tenni a fokozott GGT aktivitás és a máj megbetegedése közé. Különösen az enyhén emelkedett és egyéb májfunkciós vizsgálatokkal nem támogatott esetekben van szükség a helyes interpretációt biztosító kiegészítő vizsgálatok elvégzésére.

A fentiek ismerete gyakorlati jelentőségű, mivel hazánkban a rendszeresen alkoholt fogyasztók tábora igen széles. Ha a kórosan magas GGT-érték miatt vizsgálatra kerülő egyén 1-2 hétig teljes absztinenciát tart, és a kontroll során határozott normalizálódási tendenciát észlelünk, akkor nem valószínű, hogy chronicus máj- vagy egyéb organikus betegség idézte elő a GGT-fokozódást. Az enzim életideje a plasmában viszonylag rövid és ha kiáramlása a sejtől megszűnik, akkor az aktivitás gyorsan csökken. Ez a diagnosztikus értékű vizsgálat csak teljes absztinencia tartása esetén értékelhető!

A rendszeresen alkoholt fogyasztó egyének haematológiai paramétereiben is változások alakulhatnak ki. A toxikus hatás következtében legérzékenyebben a thrombocyták enzimrendszere és a reticulocyták membránja károsodik. A B-vitaminok és a folsav hiánya is hozzájárul ahhoz, hogy macrocytosis és larvált (compensált) haemolysis alakuljon ki. Az anaemia a vörösvérsejtképzés károsodásának előrehaladottabb stádiumát jelzi. A reticulocytaszám mérsékelt emelkedése a kompenzáló mechanizmusok eredményeként jön létre. A fehérvérsejtszám változása nem jellemző. Emelkedett értékeket a gyulladással kísért jelenségek esetén (hepatitis, myositis, vasculitis) látunk. A szűrővizsgálatoknál használható laboratóriumi jelek között a macrocytosis, illetve a vörösvérsejtek térfogatának (MCV) emelkedése alkalmazható.

Laboratóriumi vizsgálatokkal felderíthetjük az alkoholisták lipidanyagcseréjének változásait is. Ezeket a paramétereket egyéb tényezők (obesitas, étkezés), valamint társult betegségek

(diabetes mellitus) is befolyásolhatják. A rendszeres alkoholfogyasztással, illetve annak mértékével a serum triglycerid szintje mutat leginkább összefüggést. Egy-két hétig tartó absztinencia hatására a kóros értékek teljesen megszűnhetnek. A gyors normalizálódási tendencia is az alkoholos eredetre utal.

Számos egyéb laboratóriumi vizsgálat ismeretes, melyek segítségével az alkohol abusus ténye, illetve az okozott szervkárosodások detektálhatók. Ezek azonban a rutindiagnosztikai laboratóriumokban nehezen végezhetőek el, kivitelezésük körülményessége, időigényességük és költséges voltuk miatt.

A májbetegség (nagy valószínűséggel) alkoholos eredetű

ha az anamnesis (és heteroanamnesis!) szerint a beteg rendszeresen fogyaszt alkoholt (férfi napi 60 g, nő napi 30 g felett),

ha jelentős a serum GGT emelkedés észlelhető és a GOT/GPT hányados $>1,0$,

ha macrocytosis észlelhető (MCV >100 fl),

ha egyéb alkoholos szervi károsodás észlelhető (cardiomyopathia, delírium),

ha a májbetegségnek más oka nem deríthető ki,

ha alkohol megvonására javulnak a kóros májfunkciók.

Alkoholos májbetegségek

Az alkohol direkt hepatotoxin. Metabolizmusuk kapcsán a szervezetben képződő biológiailag aktív vegyületek, elsősorban az acetaldehyd és a toxikus szabad gyökök, illetve oxygenmetabolitok nagyban felelősek a sejtnecrosisért és az ezt kísérő gyulladásos reakcióért. A keletkező cytokinek is részt vesznek a fibrogenesis indukálásában, amely végül is cirrulus-vitiosus-szerű önfenntartó folyamatot, a cirrhosisban való progressiót eredményezi.

Az alkoholos eredetű májkárosodásokban a terápia célja:

1. közömbösíteni, neutralisálni az alkohol hatására képződő toxikus szabad gyököket, egyúttal helyreállítani a károsodott endogen védekező mechanizmusokat,
2. gátolni a necro-inflammációs reakciókat, beleértve a fibrogenesist is,
3. elősegíteni a regenerációs folyamatokat,
4. megelőzni a cirrhosis kialakulását,
5. kezelni a cirrhosis szövödményeit.

Legfontosabb mindennek előtt a teljes absztinencia. Enélkül minden terápiás törekvés kudarcra van ítélve. Fontos tényező a megfelelő *táplálkozás* is és mindezek mellett kapnak jelentőséget az antiinflammációs és antifibroticus, valamint az ún. *hepatoprotectiv* gyógyszerek. A végstádiumba jutott cirrhosis egyetlen curatív megoldása a májtransplantatio, és ez (bár sokáig vitatott volt) bizonyos feltételek mellett érvényes az alkoholos eredetű májzsugorra is. A következőkben a klinikailag-histologiailag elkülöníthető kórformák szerint tárgyaljuk a kezelés lehetőségeit.

Alkoholos steatosis

A steatosis bár ritkán fatalis kimenetelű is lehet az alkoholos májkárosodás legenyhébb és reversibilisnek tekinthető stádiumát képviseli. Ez esetben a teljes absztinencia, valamint a fehérjékben és vitaminokban gazdag étrend illetve az alultáplált betegekben a megfelelő kalóriabevitel önmagában elegendő a gyógyuláshoz.

Ha főleg a nagyivók esetén a hirtelen alkoholeltagyás következtében kialakul a jellemző megvonási tünetegyüttes (tremorral, veritékezéssel, tachycardiával, hallucinációkkal), ennek kezelésére nagy dózisú B-vitamin complex, diazepam vagy haloperidol, óvatos dehidráció, glucose, kálium, magnesium-bevitel ajánlott. A kritikus időszakban átmenetileg enteralis táplálás is szükséges lehet.

Alkoholos hepatitis

Egyrészt acut és chronicus, másrészt enyhe és súlyos kórformák különböztethetők meg a májsejtnecrosissal, leukocytás infiltrációval és perivenularisan induló fibrosissal kísért alkoholos hepatitisben. Ez sem feltétlenül irreversibilis állapot, mégis általában a cirrhosisba való progressio előfázisát jelenti. Ha a gyulladás és fibrogenesis intenzív, és autoagresszív mechanizmusok is szerephez jutnak, (főként nőkben) önfenntartóvá válik a folyamat, akár az alkohol megvonása után is.

A *súlyos alkoholos hepatitisre* az icterus, a láz, az alacsony prothrombin érték, magas GOT és GGT aktivitás és a hepaticus encephalopathia kialakulása jellemző. A kezelés hatásossága az ilyen esetekben különösen döntő. A túlélés súlyos esetekben nem több, mint 50-60%. A terápia összetevői között alkoholos hepatitisben az absztinencia és a táplálkozási tényezők jelentősége említendő elsősorban, azonban a steroidok, az antiinflammatóis és antifibroticus, valamint a hepatoprotectiv gyógyszerek kapnak még szerepet.

Táplálkozás

A legtöbb alkoholos hepatitiszes beteg alultáplált, protein-kalória malnutritióban szenved, ami önmagában is súlyosbítja a májkárosodást: a malnutritio fokával korrelál a mortalitas. Mindezért a malnutritio megszüntetése feltétele az eredményes terápiának. Bár a négy héten át adott *aminosav-glucose* kombináció enterális vagy parenteralis bevitelére több szerző szerint is csökkent a serum bilirubin és a májban a zsíros infiltratio, növekedett a serum albumin, és mérséklődött a mortalitas. Kontrollált vizsgálatok azonban nem igazolták, hogy az iv. aminosav infusio szignifikánsan hatásosabb lenne, mint az orális fehérje-bevitel.

A malnutritiós alkoholos hepatitiszes vagy cirrhosisos beteg *hyperalimentatio*s kezelése megoldható napi 100 g fehérje és 3000 kalória orális adásával.

Az alkoholos hepatitiszes és cirrhosisos betegek *supportiv terápiájaként* említendő még a nagy dózis thiamin, folsav, E-vitamin és Zn és Mg-készítmények adása, mindezek a tápláltsági állapot és az immunfunctiók javításában lehetnek jelentősek. Az A-vitamin szupplementáció ugyancsak hasznos lehet. Súlyos májkárosodás esetén azonban rendkívül szűk a terápiás index: nagy az A-vitamin metabolitok okozta toxicitas veszélye, ezért kockázatos az alkalmazása.

Steroid hormonok

a./ Corticosteroidok

Alkalmazásuk alkoholos hepatitisben évek óta vitatott. Az antiinflammatóis és immunsuppressiv hatású prednisolon (és methylprednisolon) gátolja a sejtkárosodás által kiváltott gyulladásos választ, modulálja a cytokinek (IL-2, TNF) képződését és felszabadulását. Eddig több mint 40 kontrollált tanulmányban vizsgálták a corticosteroid terápia hatását alkoholos hepatitisben. A randomizált prospectiv, kontroll csoportos vizsgálatok meta-analysise az összes kezelt betegre vonatkozóan nem igazolta a corticosteroid terápia kedvező hatását. A súlyos betegek egy részében (kb. az összes beteg 25-27%-ában), akik spontán hepaticus encephalopathiában szenvedtek és nem volt gastrointestinalis vérzésük, a kezelés csökkentette a mortalitást. Ilyen esetekben megfontolandó lehet a corticosteroid átmeneti alkalmazása, a dózisok fokozatos csökkentésével. (Fertőzések, tbc kockázata az alapbetegségből kifolyólag nagy!)

b./ Anabolikus androgen steroidok

Az anabolikus steroid *oxandrolon* a fehérje synthesist és a sejtregenerációt serkentő, a máj zsírtartalmát mobilisáló hatásánál fogva kedvező tapasztalatokat eredményezett alkoholos betegek egy részében, nevezetesen a mérsékelt alultápláltak csoportjában: a placebohoz képest gyorsította a javulást, növelte a túlélést. Az egy hónap tartamú kezelést (80 mg

oxandrolon) a féléves mortalitást 19,7%-ról 3,5%-ra, a 12 hónapos mortalitást 55%-ról 25%-ra csökkentette.

Inzulin glucagon kombináció

Az inzulin és a glucagon hepaticus növekedési hormonokként tekinthetők, ezért is vizsgálták ilyen irányú hatását állatkísérletekben. Alkoholos hepatitisben először *Baker és mtsai* számoltak be kedvező megfigyelésekről, azonban prospectív, multicentrikus, kontrollált vizsgálatban csak Fehér és mtsai (1987-ben) bizonyították a terápia értékét: a placebo kontrollhoz képest a mortalitás 42%-ról 15%-ra csökkent.

Hepatoprotektív szerek

a./ Silymarin

A máriatövis (*Silybum marianum*) magjából nyert flavonoid extractum isomerek (silibinin, silichristin és silidianin) keveréke. A domináló isomer a *silibinin*. A vegyület beépül a sejtmembranba, ellenállóvá teszi azt a toxikus hatásokkal szemben. Közömbösíti a szabad gyököket, gátolja a lipid peroxydációt, serkenti a regenerációs folyamatokat. Mérsékli a toxinok indukálta redukált glutathion (GSH) csökkenését, tehermentesíti a méregtelenítési mechanizmusokat. Nemcsak membran-hatása van, de bejutva a sejtmagba stimulálja a ribosomaképződést, fokozza a fehérjeszintézist, elősegíti a toxinok által károsított enzimek és strukturfehérjék regenerálódását, növeli a DNS-szintézist. Infúzióban adva a *silymarin* gyilkos galóca mérgezésben 50%-kal csökkentette a mortalitást, alkoholos hepatitisben fél éven át adva gátolta a cirrhosisba való progressiót, javultak a májpróbák, csökkent a lipid peroxyd (MDA) és procollagen-III-peptid szint, nőtt a superoxyd-dismutase (SOD) aktivitás. Ferenci és mtsai (1987-ben) két éves időtartalmú, placebo-kontrollos, multicentrikus vizsgálatban azt állapították meg, hogy a *silymarin* a Child-A stádiumú cirrhosisban a túlélést növelte a placebóval szemben. Hasonló kedvező eredményekről számolt be Fehér és munkacsoportja a Legalonnal kezelt alkohol-indukálta cirrhosisos betegek túlélésével kapcsolatosan. Ma a különböző *silymarin* készítmények (Legalon, Hegrimarín, Silegon, Hepabene) a leginkább használt májvédők alkoholos hepatitisben.

b./ Tioktánsav, liponsav

A természetben előforduló diszulfid tartalmú vegyület a *tioktánsav* vagy liponsav a piroszőlősav és más alpha-ketosavak oxidatív decarboxylezésének kofermentjeként hat. Évtizedekkel ezelőtt *Amanita phalloides* intoxikációban közölték a *tioktánsav* kedvező hatását, később chronicus hepatitisben is alkalmazni kezdték: adására a májpróbák javulását észlelték. „Májvédőként” azóta is használják, azonban mindezekig hiányoznak azok a prospectív, kontrollált vizsgálatok, amelyek a liponsavnak pl. súlyos alkoholos hepatitisben a mortalitásra egyértelmű hatását bizonyítanák.

c./ S-adenosyl-L-methionin (SAME)

A SAME a methionin első számú metabolitja, aktív metil-donor, amely jelentős szerepet kap a transzmetilációs és transzszulfurációs folyamatokban, a glutathion, a taurin és polyaminok synthesisében. Képződéséhez a SAME-synthetase enzimre van szükség, ennek hatására ATP-t használva keletkezik a methioninból az aktív metabolit. Májkárosodásban a SAME-synthetase hiánya jön létre, az enzimfunctio kiesése következtében a methioninból nem képződik SAME. (Megnő a methionin vérszintje, csökken a methionin clearance.) A SAME hiánya a transzmetilációs és transzszulfurációs folyamatok, valamint a glutathion synthesis károsodásához vezet. Ugyanekkor az exogen SAME bevitelével pótolható a hiányzó aktív metil-donor, kivédhető lesz az intracelluláris GSH csökkenés, helyreállíthatók a transzmetilációs folyamatok, javul a sejtmembran structuralis és functionalis statusa. A SAME szerepet kap a phosphatidylcholin synthesisében is. Mindezek alapján a SAME új ígéretes májvédőként jelentkezik a horizonton. A gyógyszer forgalomba hozatala Magyarországon a közeli jövőben várható.

Antifibroticus kezelésmódok

Alkoholos hepatitisben a fibrogenesist gátló szerek fontosak lehetnek a kórfolyamat cirrhosisba való progressiójának megelőzésében. E tekintetben két gyógyszer alkalmazása vetődött fel, a cholchicin és a D-penicillaminé.

a./ Cholchicin

A köszvény gyógyítására használt *cholchicin* eredetileg antiinflammációs szerként volt ismert, azáltal hogy gátolni képes a sejt-sérülés által kiváltott gyulladást, megakadályozva a granulocytáknak a gyulladás helyére történő migrációját és degranulációját. Csak később tisztázódott a *cholichin* kötőszöveti anyagcserét befolyásoló sajátossága, nevezetesen, hogy gátolja a microtubulusok polymerisációját, így csökkenti a collagen transportot a cytoplasmából az extracellularis térbe, ezen kívül még növeli a collagenase aktivitást is. Érthető, hogy ezek után a fibrosis gátló hatására való tekintettel a szert többen is alkalmazták alkoholos májbetegségben.

b./ D-penicillamin

A Wilson-kór szuverén gyógyszere antifibroticus hatását a rézzel való chelat-képzés révén fejti ki, gátolva a Cu-dependens lysinoxydase-t, ami a keresztkötések kialakulását katalizálja. (Ezáltal a collagen a collagenase aktivitásra is sérülékenyebbé, fogékonyabbá válik.) Alkoholos májbetegségben a 8 hetes d-penicillamin kezelés csökkentette ugyan a hepatocellularis necrosist és a collagen depositiót, a placebohoz képest azonban a túlélést illetően nem volt különbség. A szer csontvelő- és vesetoxicitása alapján alkoholos májbetegség kezelésében *nem* javasolt.

Alkoholos cirrhosis

A cirrhosis az alkoholos májbetegség *irreversibilis* stádiumának tekinthető. Ekkor már leginkább a súlyos szövödmények kezelése jelenti a problémát. Nem lehet eléggé hangsúlyozni, hogy alkoholos májbetegségben a terápia célja ezen irreversibilis stádium megelőzése, a kórfolyamat cirrhosisban való progressiójának meggátlása kell legyen. Ennek eszköze lehet az alkoholos hepatitis előzőekben vázolt, megfelelő kezelése, természetesen együtt a minél korábbi és teljes absztinenciával.

Az alkoholemegvonás jelentősége a cirrhosis stádiumában sem elhanyagolható, ha tekintetbe vesszük, hogy a manifest cirrhosisban az 5 éves túlélés elérheti a 60%-ot ha abstinens a beteg, míg a tovább ivókban ugyanez nem több mint 34%. A már említett táplálkozási tényezők, a protein-kalória hyperalimentatio, a B-vitamin complex, folsav, Zn és magnesium szintén fontosak lehetnek, akár csak a hepatoprotekció és az antifibroticus terápia.

Lehetőségek a cirrhosis szövödményeinek kezelésére

Portalis hypertensio:

A beta-receptor blockolók a splanchnicus területen vasoconstrictiót okozva csökkentik a beáramlást, így mérséklik a portalis nyomást. Leginkább a nem-selectiv propranolol vált be (2x20 mg/nap), hatékonyságát jelzi, ha a pulszszám 25%-kal csökken. A varix vérzés primaer praeventiójában (az első vérzés megelőzésében) és a secundaer praeventio (az újravérzés kivédése) tekintetében is hasznosnak bizonyult. Ha asthma bronchiale vagy keringési elégtelenség miatt a beta-blockoló kontraindikált, az isosorbit-5-mononitrat alkalmazása jön szóba.

Varix vérzés:

A vérpótlás, ballon-tamponad, illetve sclerotherapia mellett a vasopressin triglicin-lysin analógja (ornipressin), vagy somatostatin, ill. octreotid infusio vasoconstrictiv hatása kedvező lehet a vérzés csillapításában. A metoclopramid, ill. a domperidon az alsó oesophagus sphincter tónusának növelésével csökkentheti a varixon átfolyó vérmennyiséget.

Ascites:

Diétában a sómegszorítás (maximum napi 3 g NaCl) és a folyadék bevitel korlátozása mellett az aldosteron-antagonista (Spironolacton, Aldacton) és furosemid (vagy az ethacrynsav) kombinációja, ascites lebocsátás esetén albumin pótlás (8 g/l ascites) jön szóba, ritkán peritoneo jugularis shunt.

Spontán bacterialis peritonitis: (Ha az ascitesben a fehérvérsejtszám 250-500/ml felett) cefotaxim, amoxicillin-clavulansav, per os norfloxacin, vagy Sumetrolim, metronidazol adható.

Hepaticus encephalopathia:

A provokáló tényezők kiiktatása (gastrointestinalis vérzés megszüntetése, a béltractus kitisztítása, obstipatio kivédése, infekciók kezelése, benzodiazepinek ill. opiátok kerülése, a hypokalaemia és az alkalosis megszüntetése) mellett a per os fehérjebevitel napi 30 g-ra történő csökkentése alapvető. Gyógyszeresen a syntheticus disaccharida lactulose vagy laktitol, a per os neomycin és metronidazol, a Na-benzoat vagy Na-phenylacetat, végül az ammónia eliminálásában az ornithin-aspartat alkalmazása lehet hasznos. Az acut encephalopathiás esetekben a benzodiazepin-antagonista flumazenil (Anexat) adása megkísérelhető.

Májtransplantatio alkoholos májcirrhosisban

A végstádiumba jutott májcirrhosis egyetlen terápiás lehetősége valójában a májtransplantatio. Ez vonatkozik az alkoholos cirrhosisra is, bár az alapbetegség etiológiája miatt az indikáció sokszor vitatott. A kérdés: „érdemes-e” májtransplantatiót végezni, ha bizonytalan, hogy a beteg nem fog-e tovább is inni, be tudja-e tartani az immunsuppressiv kezeléssel járó szükséges utasításokat, együtt tud-e működni a transplantatio után?

Nemzetközi megegyezés alapján ma nem tagadják meg az alkoholos májbeteg várólistára vételét, ha előzőleg bizonyított legalább 6 hónapos időtartamú absztinencia, ha nincs egyéb alkoholos szervkárosodása a betegnek (cardiomyopathia, encephalopathia, neuropathia), ha stabil a psychosocialis állapota és nincs fertőzése.

MÁJBETEGEK DIÉTÁJA

*Makara Mihály dr.
Szent László Kórház III. Belosztály, Hepatologia-Gastroenterologia
Budapest*

Hepatitis

(acuta syndroma vírus, alkohol, egyéb toxikus, ischaemiás májnecrosis)

Diéta

Toxikus tényezők kerülése (alkohol, gyógyszerek)

Bő szénhidrát bevitel

Só-, fûszer-, zsír- és fehérjeszegény

Vitaminok

Széketrendezés (lactulose)

Táplálás

Mint fent

Glucose-insulin-albumin infusio?

Gyógyszerek

Vírusos acut szakban nincs bizonyítottan hatásos - supportiv th.

Toxikus antidotumok (silymarin, S-adenomethionin, acetylcystein)

Observálandó

Prothrombin

Vércukor

Carbamid nitrogen

Májcoma

Endogen vagy exogen elkülönítése

Anamnesis és fizikális vizsgálat rectalis digitalis vizsgálat GI vérzés!

EEG gyógyszerhatás focalis eltérések vérzések

Prothrombin

Vércukor

Carbamid nitrogen

Ammoniaszint

Toxicológiai vizeletvizsgálat és vérszintek (alkohol, altatók, antiepileptikumok)

Diéta (szondatáp)

Gyógyszerek átállítása

Cukoroldat

Fehérjementes

Aminosav oldatok

Vitaminok (Konakion!, B-komplex, thiamin, C vitamin)

Széketrendezés (lactulose)

Májcoma

Táplálás

Aminosav oldatok

Glucose-insulin-albumin infusio?

Friss fagyasztott plasma

Ionszintek

Calcium

Foszfor

Natrium
Kalium
Gyógyszerek
Vérzéscsillapítás
Antibiotikum (neomycin-systemás)?
Szemvédelem
Plasmapheresis?

Cirrhosis hepatis

Stádiumbeosztás (tünet vagy szövődmény?)
Diéta és kezelési stratégia a szövődmények alapján
Malnutritio katabolikus alapanyagcsere
Hypalbuminaemia oedemakészség
Hyponatraemia
Hyper- vagy hypokalaemia
Hypocalcaemia, hypomagnesaemia görcskészség
Nyomelemek
Szelén gyökfogó additív
Cink nyálkahártya védelem
Mangán, stb: coenzimek
Azotaemia hepatorenalis sy.
Hypoprothrombinaemia
Spontán bacterialis peritonitis
Hyperammoniaemia hamis neurotransmitterek encephalopathia
Hypo- vagy hyperglycaemia

Cirrhosis hepatis

Macrocytaer vagy microcytaer anaemia (vérzések)
Thrombocytopenia és leukopenia
Szállító fehérjék hiánya, képződés és lebomlás lassulása hormonszintek értékelése
Vitaminhiányok
Folsav
Thiamin, pyridoxin
C- és E-vitamin
Zsíryanagcsere felborulása (komplex felszívódási zavar mellett kevert hyperlipidaemiák)
Varicositas, reflux, portalis hypertensiv gastropathia, ulcus
Nodi haemorrhoidales

Táplálási kritériumok

Lehetőleg per os vagy szondán; csak ha ezek megvalósíthatatlanok, akkor parenteralis
Kalóriaigény (30 kcal/ttkg/nap)
Folyamatos 24 h infusio
„All in one”
Glucose (3 g/ttkg/nap = 200 g/nap)
Aminosav (1 g/ttkg/nap)
relatíve több elágazó láncú aminosav (leucin isoleucin, valin), alig tartalmazzon aromásakat (phenylalanin, tryptophan, tyrosin), kevés kén tartalmú (metionin, cystein) és kevés ammoniaképző aminosav (serin, treonin) „hepa., aminosavoldatok
Zsír (0,5 g/ttkg/nap) elsősorban MCT
Vitaminok

Ionok

Vas

Nyomelemek

Ballasztanyagok per os lactulose

Ne alkalmazzunk albumint táplálásra vagy volumenpótlásra csak súlyos albuminhiány és oedemás állapot esetén jön szóba.

Per os fehérje az encephalopathiától függően, több növényi eredetű fehérje

MONONITRATOK HELYE A PORTALIS HYPERTENSIO KEZELÉSÉBEN

Ludányi Andrea dr.

*Szent László Kórház III. Belosztály, Hepatologia-Gastroenterologia
Budapest*

A portalis hypertensio legveszélyesebb szövődménye a varixvérzés, kezelésében az ismert invazív megoldások mellett a gyógyszeres terápia mindinkább előtérbe kerül. A primær és secundaer preventióban jelenleg leginkább a non-selectív -blockolók használata terjedt el. A -blockolók portalis hypertensio csökkentésének hatásmechanizmusa a splanchnicus terület vasoconstrictiója által okozott csökkent beáramlás és így csökkent nyomás a portalis rendszerben. A -blockoló terápia akkor hatásos ha a portarendszer nyomása 12 Hgmm alá esik, ill. több, mint 20%-kal (vagy a beteg pulsusa 25%-kal) csökken az eredetihez képest. Gyakori azonban, hogy a -blocker használatának valamilyen kontraindikációja áll fenn, vagy mellékhatás alakul ki, ill. a beteg nem reagál a terápiára. Az utóbbi évek kutatásai megfelelő alternatívát találtak ilyen esetekben a -blockolók kiváltására. Ez a gyógyszercsoport a nitratok.

A nitrovasodilatorok hatásmechanizmusa különbözik a -blockolókétól. Csökkentik az intrahepaticus és portalis collateralis erek resistenciáját és csökkentik a portába beáramló vér mennyiségét baroreceptorok által mediált splanchnicus arteriás vasoconstrictióval.

Az előadás irodalmi áttekintést ad nemzetközi vizsgálatok eredményeiről.

A jelenlegi álláspont szerint:

1. Hatásosságuk hasonló az első varixvérzés megelőzésében a -blockolóéhoz.
2. Electiv sclerotherapy alatt a korai és késői újravérzés előfordulását csökkentik.
3. A nitratok és -blockolók kombinációja hatásosabb mind az első vérzés mind az újravérzés megelőzésében mint külön-külön alkalmazásuk.
4. Kevesebb mellékhatást észleltek a -blockolókhöz képest.
5. Hátrányuk, hogy a vasodilatatio miatt vérnyomáscsökkenést okozhatnak, amely ronthatja ill. decompenzálhatja a májbetegséget, ill. májelégtelenséget válthat ki, ezért alkalmazásuk inkább a cirrhosis enyhe és közepes súlyosságú eseteiben javasolt amikor a collateralis keringés kevésbé kifejezett.

A nitratok megfelelő alternatívát jelentenek a portalis hypertensio kezelésében.

VÉNY NÉLKÜL KAPHATÓ GYÓGYSZEREK MÁJKÁROSÍTÓ HATÁSA

*Borvendég János prof. dr.
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Budapest*

A májnak döntő szerepe van a szervezetbe jutó idegen anyagok, gyógyszerek átalakításában, detoxikálásában és közvetlenül v. közvetve ezek eliminációjában.

A máj általában képes arra, hogy bonyolult enzim rendszerével, a gyógyszereket v. más testidegen anyagokat különböző metabolikus transzformáció (oxydatio, reductio, hydrolysis, stb.) után egy második fázisban a szervezet saját endogen anyagaival (glucuronsav, aminosavak, alkylcsoportok) conjugálja. E második fázisban poláris endogen vegyületek kapcsolódnak a gyógyszerhez v. annak már átalakított metabolitjaihoz. Ebben a második fázisban a gyógyszer v. metabolitjának hatása megszűnik, tehát ezt a fázist detoxikációs mechanizmusnak is nevezhetjük. A gyógyszerek főleg a májban metabolizálódnak, de ebben a folyamatban más szervek, szövetek is részt vehetnek.

A máj metabolizációs kapacitása nagy, metabolikus tevékenységét egyes gyógyszerek fokozzák, főleg a lipidoldékony, lassan metabolisálódó szerek, mégis metabolizációs kapacitása nem kimeríthetetlen. Egyes gyógyszerek már alacsony dózisban is hepatotoxikusak lehetnek, más szerek hepatotoxicitása dóziszfüggő, és májkárosító hatásuk csak egy bizonyos dózis felett jelentkezik.

A májkárosító hatás sokféle formában jelentkezhet. Kialakulhat acut, és lehet chronicus toxikus hatás. Acut toxikus hatás a steatosis (pl. methotrexat, tetracyclinek, alkohol, valproat sav) necrosis (pl. paracetamol, methyldopa, halotan, isoniazid) subacut toxikus hatás a granulomatosus elváltozás (pl. allopurinol, phenylbutazon, sulfonamidok), lehet cholestasis (pl. anabolikus steroidok) cholestaticus hepatitis (chlorpromazin, erythromycin), és chronicus toxikus hatásként jelentkezhet fibrosis (pl. methotrexat, alkohol), májzsírosodás (amiodaron, perhexilin) chronicus persistáló hepatitis (methyldopa, nitrofurantoin, cirrhosis/alkohol) biliaris cirrhosis (chlorpromazin, testosteron) végül egyes gyógyszerek chronicus szedése primaer májtumort indukálhat (egyes steroidok).

A recept nélkül kapható v. idegen kifejezéssel OTC szerek külön kategóriát képeznek. Hogy milyen gyógyszer kerül ebbe a kategóriába az országonként eltérő lehet, nagymértékben függ a gyógyszerbiztonsági hatóság, ill. az adott ország orvostársadalmának megítélésétől.

A recept nélkül kapható gyógyszert sem kapja a beteg teljes ellenőrzés nélkül legalábbis Magyarországon hiszen ezek a termékek is csak Gyógyszertárban szerezhetők be, és így a gyógyszerésznek elvileg lehetősége van arra, hogy a beteget megfelelő tanáccsal lássa el. Ezen lehetőséget is figyelembe véve az OGYI-nak, jelenleg az a határozott álláspontja, hogy csak az a gyógyszer kerülhet ebbe a kategóriába, amely olyan betegség, vagy tünet kezelésére szolgál amelynek

felismerése könnyű, nem szükséges hozzá orvosi közreműködés,

relative ártalmatlan,

alkalmazása egyszerű és csak rövid időre szükséges,

nem okoz veszélyes interakciót más gyógyszerekkel.

Mit jelent azonban az, hogy egy gyógyszer relative ártalmatlan?

Ez csupán azt jelenti, hogy a szokásos adagolás mellett az „átlag” betegen csak ritkán okoz mellékhatásokat, és farmakológiai hatása sem drasztikus.

De ki az „átlag” beteg, figyelembe vehetjük-e milyen „individuális” állapotban van a májának detoxikációs képessége, figyelembe vehetjük-e, hogy az „átlagos” betegnek átlagon felüli

lehet a fájdalma, és ilyenkor a gyógyszer szedését sokszor nem az alkalmazási előírás diktálja, hanem túrhetetlen panasza. Vagyis az OTC szerek esetében fokozottan figyelniük kell arra, hogy hatóanyaguknak milyen a toxicitási profilja, milyen adag felett, milyen körülmények között fokozódhat toxicitásuk, és ezt tudva minden toxikus panasz, és így hepatotoxicitás jelentkezésekor milyen OTC gyógyszerek fogyasztására kell elsősorban gondolnunk.

Hazánkban forgalomban lévő OTC szerekben elsősorban a fájdalomcsillapítók, görcsoldók okozhatnak májkárosodást (acetylsalicylsav főleg fiatalkori arthritisben, egyéb kötőszöveti megbetegedésekben; ibuprofen immunoallergiás, cholestasisos mechanizmus alapján; paracetamol-hepatitis, májsejt necrosis formájában; phenacetin, noraminophenazon, papaverin, codein-túlérzékenységi reakciók formájában). Fenti készítmények közül a paracetamol nemcsak potenciális májkárosító hatása miatt érdemel említést, hanem azért is mert jól szemlélteti az OTC gyógyszerek alkalmazásával kapcsolatos biztonsági problémákat. A készítmények májkárosító hatásával kapcsolatos ismereteink azonban nem statikusok, hanem a diagnosztikus eljárások fejlődésének, a mellékhatás monitorozó rendszerek javulásának köszönhetően állandóan bővülnek, változnak. Az ismeretek bővítése tehát ezen területen is nélkülözhetetlen.

TERMÉSZETGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK MÁJKÁROSÍTÓ HATÁSA

*Telegdy László dr.
Szent László Kórház III. Belosztály, Hepatologia-Gastroenterologia
Budapest*

A gyógynövények kultusza növekszik.

Okai:

1. költséges gyógyszerek, dráguló orvosi ellátás = öngyógyítás, természetes gyógymódok
2. amit a természet ad, csak jó lehet
3. a gyógynövények szemben a hagyományos gyógyszerekkel teljesen ártalmatlanok
4. régi és új betegségek, még nincs hatásos gyógyszerük

A gyógynövény készítmények hepatotoxicitásának rizikófaktorai:

1. Helytelen identifikáció
2. Változó hatóanyag- és méregtartalom
3. Nem megfelelő növényrész gyűjtése
4. Helytelen tárolás
5. Contaminatio ipari kemikáliákkal, permetezőszerekkel, ólommal, nehézfémekkel, baktériumokkal
6. Hamisítás
7. Téves jelölés
8. Ellenőrizhetetlen összetétel
9. A termékek toxicitási vizsgálatai hiányoznak
10. A hatás évszázados reputáción alapszik, nem történnek kontrollált hatásvizsgálatok.

Pirrholyzidin alkaloid tartalmú növények:

Symphytum (nadálytő)

ízületi bántalmak

idegzsába

asthma

(Symphytum D10 homeopathiás csepp)

Heliotropium (napkunkor)

máj-, epebetegségek

étvágygerjesztő

Crotolaria (trópusi hüvelyes)

emésztés javító

likőrök ízesítése

Senecio (aggófű)

vérzés-, fájdalomcsillapító

Pirrolyzidin metabolitok által okozott kórképek:

Veno-occlusive disease

* Peliosis hepatis

* Centrolobularis vénák occlusiója

* Hepatocytá necrosis

* Budd-Chiari-syndroma

* Fulminans májelégtelenség

* Chronicus: fibrosis, cirrhosis,

hepatocellularis carcinoma
Dózis-dependens
Re-expositióval kiváltható
Állatkísérletben reprodukálható
Endemiás Jamaicában, Indiában, Afrikában
gyomokkal szennyezett élelmiszer
őszi gyógymódok, teák, infusumok kiterjedt használata

Klinikai kép:

- * hasi fájdalom, jelentős hepatomegalia
 - * GPT >10-100x norm
 - * ascites
 - * elhúzódó cholestaticus hepatitis
 - * cirrhosis klinikai képe
 - * expositio klinikai tünetek
- 3 hónap is lehet!

Egyéb hepatotoxicus gyógynövények:

Teucrium (gamandor)
máj-, epebetegségek
ascites
fogyasztó teák alkatrésze
Cassia (szenna)
hashajtó
fogyasztó teákban
Licopodium (Jin Bu Huan)
atopiás dermatitis
Kínai teák 7000 species
Klinikai kép: acut cholestaticus hepatitis

Gyógytermékek alkoholtartalma

- * hatóanyag stabilizálás
- * felszívódás fokozása
- * alkohol jótékony hatása (közérzetjavítás, értágító)

Svédcseppek: 40%-os vodka

Tincturák: 50%-os alkohol

Következtetések

- * A növényi gyógytermékek nem olyan ártatlanok, mint amilyenek látszanak.
- * A valóban gyógyhatású növények gyűjtése, tárolása, feldolgozása komoly szakértelmet igényel.
- * A betegek a készítmények szedését általában nem vallják be, a kezelés kontrollálatlan (jóból is megárt a sok).
- * Ismeretlen eredetű cholestaticus hepatitis vagy tisztázatlan májbetegség esetén gondoljunk természetgyógyászati szerekre is.

DROG INDUKÁLTA MÁJKÁROSODÁS

*Kóbori László dr., Márkus Attila (IV. évf.)
Semmelweis OTE Transzplantációs és Sebészeti Klinika
Budapest*

Az acut májelégtelenség súlyos májkárosodást jelent encephalopathiával egy előzőleg egészséges személyben. Valójában egy klinikai syndroma, amelynek alapja a hepatocyták súlyos károsodása, masszív necrosis. A túlélés kevesebb 20%-nál ha III-IV. fokú encephalopathia alakult ki. A túlélés függ az etiológiai tényezőtől is, legjobb hepatitis A esetén (66,7%) és legrosszabb az ismeretlen eredetű acut májelégtelenségben (10-12%).

Maga az acut májelégtelenség definíciója azt jelenti, hogy az első tünet és az encephalopathia között maximum 8 hét telt el. Ezen belül megkülönböztetünk hyperacut, acut és subacut májelégtelenséget. Az USA-ban évente kb. 2000 esetről számolnak be és ez 0,1%-át jelenti az összes haláloknak és 6%-t a máj okozta haláleseteknek. Az etiológiában a gyakoriságot tekintve első helyen a vírusok állnak (60-70%) utána a gyógyszerek, mérgek, drogok következnek. Az incidencia változó. Gyógyszerek, drogok esetén Angliában például 53% (paracetamol), az USA-ban és Hollandiában 20-24% körül van. Magyarországon valamivel alacsonyabb a gyógyszer és drog okozta acut májelégtelenségek incidenciája (8-10%). A gyógyszerek közül leggyakrabban a következők szerepelnek: acetaminophen (paracetamol), halothan, isoniacid, rifampicin, antidepressansok, NSAID, valproat, és még sok más. Nagyon sok gyógyszernek mindezek mellett chronicus májkárosító hatása van mint például: antiarrhythmiás, antianginás szerek, syntheticus oestrogenek, kalcium csatorna blockolók, methotrexat, vitamin A, stb.

A drogok általában chronicus májkárosító hatással rendelkeznek. Azonban ritkán nagyon súlyos fulminans májelégtelenséget okozhatnak. Megemlíthető a cocaine és a heroin amelyek több mint 50%-ban májkárosító hatással rendelkeznek. Hatásukat a barbituratok potenciózzák. Acut folyamatot főleg már előzőleg károsodott májban (vírusok, cirrhosis, alkohol) provokálhatnak. Rizikótényezőként a női nem is megemlíthető. A szén-tetrachlorid (ipari mérgezés, szipózás) főleg acut veseelégtelenséget okoz, de súlyos májkárosító hatása is ismert. Külön figyelmet érdemel a discokban közkedveletté vált és rendkívül veszélyes Ecstasy tablettá (3,4 methylene-dioxy-metamphetamin). Főleg fiatal lányok esnek áldozatául. Az acut májelégtelenség mellett hyperthermia és rhabdomyolysis is fellép. Az Ecstasy hatását a koffein, az alkohol, és a taurin tartalmú Red bull potenciózzák. Lappangó máj alapbetegség súlyosbítja a helyzetet. Mindig érdemes gondolni rá, ha ismeretlen az etiológia és fiatal a beteg. Egyébként az összes acut „sárgaság” kb. 2%-át valamilyen gyógyszer vagy drog okozza. Ezek általában a 3-as zóna necrosisát okozzák első lépésben, mivel itt magas az enzimaktivitás és aránylag kevés az oxygen a sinusoidokban. A P 450 enzimrendszer érintettségéről van szó. Zsíros elfajulás és periportal fibrosis is fellép. A toxin antigén hatást is kivált (direkt és indirect módon) és így az immunrendszert is aktiválja (T-lymphocyták). A végeredmény súlyos májsejt necrosis. A biopszia ilyen stádiumban nem szerencsés és veszélyes vállalkozás, de ha megtörténik általában mindössze csak necrosist igazol.

A toxikus, necroticus máj synthesiscsökkenése, a haemodynamikai változások a felszabaduló toxinok és vasoactiv anyagok indítják be a multiorgan választ. Rossz prognosztikai jel a hirtelen csökkenő transaminase szint a megkisebbedő máj, az alacsony prothrombin szint, magas bilirubin szint és a hepato-renalis syndroma. A képet a súlyos szövődményként 80-

90%-ban jelentkező infekciók súlyosbítják. Az ionháztartás felborulásának eredményeként az agy-vér-barrier károsodik, agyoedema, vérzés lép fel, amely a cardiorespiratoricus elégtelenség mellett a beteg halálát okozhatja.

A kórkép súlyosságából adódik, hogy az acut májelégtelenség terápiájának kiválasztásában gyorsan és agresszíven kell dönteni. Antidotumok (acetylcystein, naloxon) cytoprotectiv és antivirális gyógyszerek segíthetnek. Az extracorporalis májrendszerekről is egyre jobb eredményeket írnak le (ALS-artificial liver support, BAL bioartificial liver). Alternatívaként szóba jön a májsejt kultúra transzplantációja is tüdőbe, portarendszerbe. Auxiliaris májátültetéssel is vannak próbálkozások (APOLT, Hannover). A korszerű és egyetlen hosszú távú relatív jó eredményeket (60-80% túlélést) biztosító megoldás az orthotopicus májátültetés (OLTx) marad a közeljövőben is. Az előzőleg felsorolt terápiák eredményessége javul, de főleg „bridge” szerepet töltenek be az acut májelégtelenség kezelésében addig, amíg megfelelő donormáj nem áll rendelkezésre (24-48 órán belül). Jobb eredmények csak jó „timing” mellett érhetőek el (túl korai, túl késői műtét). A műtéti indikáció (OLTx) felállításában segíthet a King's College és a Clichy kritériumok figyelembe vétele.

A műtét (OLTx) technikailag könnyebb az átlagosnál a túlélés 60-80%, amely valamelyest rosszabb az electiv program eredményeihez képest, de aktuálisan a legjobb eredményt nyújtó terápia acut májelégtelenségben.