

A MÁJCIRRÓZIS KEZELÉSE ÉS GONDOZÁSA A HÁZIORVOSI GYAKORLATBAN

**Kovács Dominika,
Vitális Zsuzsanna dr., Papp Mária dr.**

*Debreceni Egyetem ÁOK,
Belgyógyászati Intézet,
Gasztroenterológiai Tanszék,
Debrecen*

A májcirrózis kiváltó tényezőjének ismerete és annak célzott módon történő kezelése elengedhetetlenül fontos. Az egészséges életmód fenntartása és a különféle megelőző eljárások alkalmazása ezzel egyidejűleg javítja a betegség prognózisát, megelőzheti, vagy legalábbis késleltetheti, a dekompenzált stádium kialakulását, azaz lassítja a májbetegségek progresszióját. Az eleve károsodott májműködés miatt minden, a májat érő további károsító hatás hátrányos és kerülendő.



O L O . H U

A cikk online változata

megtalálható a

[www.olo.hu weboldalon.](http://www.olo.hu/weboldalon)

Az alkoholfogyasztás és a dohányzás teljes mellőzése szükséges. A rendszeres, főként aerob jellegű testmozgás végzésével és a megfelelő kalóriatartalmú, fehérjedús táplálkozással a BMI normál tartományban tartható, és a szarkopénia kialakulása megelőzhető vagy kezelhető. Májcirrózisban magas fehérjebevitelre van szükség (1,2-1,5 g/tskg/nap). A korábbi gyakorlattal ellentétben, ez kötelező érvényű a hepatikus encefalopátia jelenléte esetén is. Az oszteoporózis szűrése, valamint időben történő kezelése javítja az életminőséget és a beteg túlélését is. A veseműködés gyakori monitorozása és az alkalmazott gyógyszerek rendszeres felülvizsgálata elengedhetetlenül fontos. A fertőzésekkel szemben észlelhető fokozott fogékonyság, és ezek egyértelműen súlyosabb lefolyása miatt, a vakcináció, a bakteriális infekciók korai felismerése és kezelése kiemelten fontos. A dekompenzált betegségstádium kialakulását követően mielőbbi májtranszplantációs irányú referálás szükséges. Ezzel egyidejűleg pedig a portális hipertenzióval kapcsolatos szövődmények kezelése (mint az ascites, a nyelőcsővarixok és a hepatikus encefalopátia, amelyek a tüneteket okozzák). A tudatműködés zavarának felismerése és kezelése a veszélyes munkakörök

betöltése és az autóvezetői engedély szempontjából is jelentőséggel bír. Végül pedig a malignus betegségek szűrésére, mint a hepatocelluláris karcinóma is, figyelmet kell fordítani. A beteg életminőségének és életkilátásának javítása, a dekompenzált betegségstádium esetén a kellő időben végzett transzplantáció csak a gondozó hepatológus és a beteg háziorvosának koordinált együttműködésével valósítható meg.

A májcirrózis a különböző etiológiájú krónikus májbetegségek előrehaladott stádiuma, amely a gazdaságilag fejlett országokban a morbiditás és mortalitás jelentős oka. Világszerte a 14., míg Közép-Európában a 4. leggyakoribb halálok. Európában a legtöbbször a túlzott mértékű alkoholfogyasztás és a nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) áll a háttérben (1). A kiváltó tényező célzott kezelése fontos. A májcirrózis kezdeti stádiumában (kompenzált májcirrózis), a betegek tünetmentesek. Halálozás évente a betegek 1-3,4%-ában várható, a májtranszplantáció nélküli túlélés pedig akár 15-20 év is lehet. Amikor az elégtelen májműködés, valamint a klinikailag szignifikáns portális hipertenzió következményeként kialakuló jellegzetes tünetek (ascites, nyelőcsővarix-vérzés, hepatikus encefalo-

pátia) megjelennek (dekompenzált májcirrhosis) A halálozás megemelkedik (20 és 57%). A májtranszplantáció nélküli túlélés legfeljebb 3-5 év (2). A májbetegség súlyosságának megállapításához pontrendszereket használunk, mint Child–Pugh-osztályozás (CPS) és a MELD (Model for End-Stage Liver Disease) pontrendszer. A kezelés célja a dekompenzáció kialakulásának megakadályozása, vagy legalább a késleltetése. Ehhez a háziorvos és a gondozó hepatológus együttműködése szükséges.

ÉLETMÓDVÁLTOZÁSSAL KAPCSOLATOS TANÁCSADÁS

AZ ALKOHOLABSZTINENCIA ÉS A DOHÁNYZÁSSAL VALÓ FELHAGYÁS FONTOSSÁGA

A progresszió megakadályozása céljából az alkohol teljes megvonása és a dohányzás elhagyása az etiológiától és a betegségstádiumtól függetlenül szükséges. A májcirrhosis fokozza a hepatocelluláris karcinóma (HCC) kialakulásának kockázatát, ezért hasi ultrahang segítségével 6 havonta szűrni kell a betegeket. Az alkoholfogyasztás és a dohányzás a kockázatot tovább növeli, ráadásul egyéb malignus megbetegedések kialakulására is hajlamosítanak. Emellett a dohányzás fokozza a fibrózist is, valamint az arteria hepatica trombózisának, a kardiovaszkuláris és a krónikus légzőszervi betegségeknek a kialakulási esélyét. Az alkoholbetegek nagy része pszichiátriai társbetegséggel is küzd (szorongásos kórképek, hangulatzavarok és depresszió), ezek szűrése is indokolt. Az alkoholmegvonás drámai javulást eredményezhet: a dekompenzált betegség kompenzált stádiumba kerülhet, és javul a túlélés. A májtranszplantációs kivizsgálást megelőzően Magyarországon a legalább 12 hónapos alkoholabsztinencia szükséges, valamint pszichiátriai vizsgálat is szükséges az alkoholfüggőség elbírálása céljából. A teljes absztinencia hosszú távú, sikeres betartásához minden eszközt igénybe kell venni (3).

TÁPLÁLKOZÁSI SZEMPONTOK

Az obezitás egyre növekvő probléma világszerte. A mérsékelt és tartós súlycsökkentés mérsékli a steatosist és a gyulladást, hatására regrediálhat a májfibrózis is. Az obezitás elő-

segíti a klinikai dekompenzációt. Az inzulinrezisztencia és a diabetes mellitus kialakulása révén fokozza a HCC kialakulásának esélyét. A súlyosan elhízott egyének túlélése májátültetést követően rosszabb, emiatt a transzplantáció szigorú kritériuma a megfelelő testsúly. Túlsúlyos májcirrózisos betegekben mérsékelt alacsony kalóriaértékű (–500-800 kcal/nap) diéta mellett fontos a megfelelő fehérjebevitel (1,2-1,5 g/tskg), a proteinraktárak veszélyeztetésének elkerülése céljából. A túlzott koplalástól óvakodni kell, hiszen a heti 1 kg-t meghaladó fogyás a hepatikus paraméterek, a fibrózis romlását idézi elő, sőt májelégtelenséghez vezethet. Előrehaladott májcirrhosisban a beteg hajlamos a hipoglikémiára, amely diabetesz társulása esetén nehezíti a kezelést. Gyakori a ve-seelégtelenség társulása is (4).

Májcirrhosisban, de különösen előrehaladott stádiumban, a betegek gyakran alultápláltak. A tápláltság szűrése javasolt a diagnózis felállításakor, majd a kezelés során rendszeresen, mivel a malnutrició elősegíti a bakteriális fertőzések, továbbá a különféle dekompenzációs események kialakulását, valamint növeli a mortalitást. Amennyiben a malnutricióhoz izomtömegvesztés is társul, szarkopéniáról beszélünk. Szarkopénia esetén gyakran alakul ki hepatikus encefalopátia (HE). Tartós étkezési szünetben, mivel a máj glikogénraktára üres, a gyors energiamobilizálás fehérjéből történik, mely izomvesztést okoz. Ezért gyakori étkezés mellett a késő esti „snack” bevezetése is javasolt az éjszakai éhezés lerövidítése céljából. A korábbi tévhittel ellentétben májcirrózisos betegben nem szükséges, sőt káros a fehérjemegszorítás, mely a szarkopénia kialakulását segíti. 35-40 kcal/tkg napi kalóriabevitel mellett 1,2-1,5 g/tkg fehérjét kell fogyasztaniuk. Ez érvényes HE esetén is. HE-s betegben előnyben kell részesíteni a növényi és a tejfehérjék fogyasztását. Amennyiben a beteg megfelelő táplálékfelvételre nem képes, kiegészítő enterális táplálást kell alkalmazni.

A mikrotápanyagokat és a vitaminokat, hiányállapot esetén pótolni kell. A D-vitamin hiánya gyakori, és a betegség kimenetelét kedvezőtlenül befolyásolhatja. 20 ng/ml alatti D-vitamin-szint esetén orális D-vitamin-pótlást (25(OH)D) kell alkalmazni a 30 ng/ml szint eléréséig (5). Toxikus májcirrhosis esetén gyakran társul a kórképhez hasnyálmirigyelégtelenség, mely rontja a tápanyag hasznosulását, így enzimpótló kezelés lehet szüksé-

ges. Jótékony hatású az antioxidánsokban gazdag táplálék, a kávé ≥ 2 csésze/nap, a fekete csokoládé és a C-vitamin rendszeres fogyasztása (1).

AZ OSZTEOPORÓZIS SZŰRÉSE

A krónikus májbetegekben különösen a kolesztázissal járó állapotokban az oszteoporózis kialakulása gyakori, amely csonttörésekhez vezethet. Ez az életminőséget és a túlélést is rontja. A DEXA-vizsgálat elvégzése javasolt. Ha az első vizsgálat eredménye negatív, 3-5 évente szükséges ismétetni. Ha fény derül oszteoporózisra, a beteget szakrendelésre kell utalni. Kalcium- és 25(OH) D-vitamin-pótlás beépítésével pozitív kalcium-egyensúly érhető el. A rendszeres testmozgás és a megfelelő fehérje-, illetve kalóriabevitel is része a kezelésnek. Szükség esetén biszofosfonát kezelést kell alkalmazni szakorvosi javaslat alapján.

A BAKTERIÁLIS INFEKCIÓK KORAI FELISMERÉSÉNEK FONTOSSÁGA

A májcirrózis szerzett immundeficiens állapot. Fokozott a fertőzésekkel szembeni fogékonyság, a fertőzések súlyosabb lefolyásúak, magasab halálozásúak, mint az átlagpopulációban (6). A májcirrózis akut rosszabbodásának hátterében legtöbbször bakteriális infekció áll. Asciteses betegekben a leggyakoribb fertőzés a spontán bakteriális peritonitis (SBP), a húgyúti infekció és a pneumónia. Időben történő felismerésük meghatározza a beteg sorsát, de sok esetben nehézségekbe ütközik. A fertőzéses epizódok tüneteiként vagy atípusos formában zajlanak. A láz sokszor elmarad, és csak a szervelégtelenség(ek) kialakulása hívja fel rájuk a figyelmet. Ugyanakkor az emelkedett C-reaktív-protein (CRP) vagy leukocitózis diagnosztikus értéke korlátozott. Az intesztinális bakteriális transzlokáció által fenntartott gyulladással állapot nyílt infekció nélkül is megemelheti a gyulladással járó markerek szintjét, hasonlóképpen a súlyos alkoholos hepatitis is CRP-emelkedéssel jár. A májban termelődő CRP emelkedésének mértéke a májelégtelenség miatt kisebb mértékű, amely miatt nem tükrözi kellőképpen a fertőzés súlyosságát. Az abszolút leukocitaszám értékeléséhez ismerni kell a bazális fehérvér-

sejtszámot a hyperspleniához társuló leukopenia miatt. Ebben az esetben ugyanis a normál fehérvérsejtszám (leukopenia normalizálódása) relatív leukocitosiszt jelent, ezért a granulociták százalékos arányának megemelkedése esetén a fertőzés korai jele lehet (6). Amennyiben a betegnek SBP-je volt, magas az egy éven belüli ismétlődés esélye. Fokozott az SBP kialakulásának a kockázata akkor, ha az ascites fehérjetartalma alacsony (< 15 g/l), és a betegnek előrehaladott cirrózis van. Emiatt ezeben a betegekben javasolt a hosszú távú antibiotikum-profilaxis, azonban a rezisztencia kialakulásának veszélye, valamint a Clostridium difficile-infekció kockázata miatt egyre inkább vitatott. Profilaktikus kezelésre orálisan rosszul felszívódó antibiotikumokat használnak, pl. norfloxacint (400 mg/nap), amely módosítja a bélflórát, csökkenti a bakteriális transzlokációt. Az SBP primer profilaxisa – ha a betegnek még nem volt SBP-je – akkor indokolt, ha a beteg májtranszplantációs várólistán van, és a fokozott az SBP kockázata. El kell hagyni, ha az ascites megszűnik. Amennyiben az SBP-t multirezisztens törzs okozta, szintén nem szükséges profilaxist adni, bár ez a kérdés még nem teljesen tisztázott (7).

SZÜKSÉGES VÉDŐOLTÁSOK

A májcirrózisos beteg immunrendszere ugyan károsodott, de a védőoltások megadhatóak, a betegek ebből profitálnak.

Az akut hepatitis A-vírus- (HAV-) fertőzés májcirrózissal élőkben fulmináns májelégtelenséget provokálhat, ezért ezeket a betegeket szűrni kell hepatitis A-ra, és nem megfelelő IgG anti-HAV-titer esetén vakcinálni kell őket. Hasonlóképpen kötelező a HBV-vakcináció is, mivel egy esetleges fertőzés esetén a májbetegség dekompenzációja várható, amennyiben a betegnek nincs védő anti-HBs-titere. Mindkét vírussal szemben fennálló fogékonyság esetén kombinált vakcina, a Twinrix adása javasolt. Ha az oltást követően 3 hónappal mért anti-HAV IgG és anti-HBs-titer nem megfelelő, a beteget védőoltás-szakrendelésre kell irányítani. A lehetséges súlyos szövődmények esélye miatt a májcirrózisos betegek influenza elleni vakcinációja évente indokolt szeptember tájékán, amelyet követően 2 héttel a védettség kialakul. Fontos megjegyezni azonban, hogy az influenzaszerű, de nem influenzavírusok által okozott fertőzések ellen nem véd. A

pneumococcus-vakcina beadása is kiemelt jelentőségű. Az oltást a PCV13-mal kell kezdeni, amennyiben a beteg korábban nem részesült védőoltásban. A védelmet – 2 hónap eltelte után – ki lehet szélesíteni a PPV23 vakcinával (8). Az említett vakcinákon felül ajánlják a tetanusz-diftéria oltást, valamint annak 10 évenkénti ismétlését is.

A PORTÁLIS HIPERTENZIÓ SZÖVŐDMÉNYEINEK KEZELÉSE

Az ascites a leggyakoribb dekompenzációs esemény májcirrózisban, amely rontja a betegek munkaképességét és szociális aktivitását, a kórházi felvételek gyakori oka, krónikus kezelést igényel, és közvetlen további szövődmények kialakulásához is vezet, mint az SBP, a restriktív ventilációs zavar vagy a hasfali sérvek. Az ascites kialakulása májcirrózisban a túlélést rontja, annak megjelenése esetén a májátültetést meg kell fontolni. Az újonnan megjelenő ascites vagy mennyiségének hirtelen fokozódása kórházi beutalást igényel. Nem komplikált, mérsékelt mennyiségű asciteses betegekben a nátriumbevitel mérsékelt korlátozása javasolt (4,6-6,9 g konyhasó). A nagyon alacsony sótartalmú diéta alkalmazása (<40 mmol/nap) kerülendő, ugyanis fokozza a diuretikumok okozta mellékhatások kialakulását, a nem megfelelő ízesítés ronthatja a beteg tápláltsági állapotát. Gyógyszeres kezelését spironolaktonnal kell kezdeni (kezdő dózis 100 mg/nap, amelyet fokozatosan napi maximális 400 mg-ig lehet emelni), majd arra nem reagálóknak vagy hiperkalémia kialakulása esetén furosemiddel kell kiegészíteni (40 mg/nap kezdő dózistól 160 mg/nap összdózisig). A diuretikus kezelés során a napi testtömegvesztés ne haladja meg a 0,5 kg/nap, illetve perifériás ödéma jelenléte esetén az 1 kg/nap értéket. Az ascites mennyiségének mérséklődését követően a diuretikus kezelés dózisának csökkentése szükséges, a legkisebb hatékony dózissal. A vízajtó kezelés bevezetését követő hetekben ellenőrizni kell a klinikai és biokémiai paramétereket. A diuretikumok adását le kell állítani, amennyiben súlyos hiponatrémia (<125 mmol/l), akut veseelégtelenség vagy a hepatikus encefalopátia rosszabbodása lép fel, illetőleg a mozgást zavaró izomgörcsök alakulnak ki. A furosemid adását súlyos hipokalémia (<3 mmol/l), a spironolakton pedig súlyos hiperkalémia (>6 mmol/l) esetén kell elhagyni. Jelentős

mennyiségű ascites esetén kórházi körülmények között végzett nagy volumenű paracentézis (LVP) és albuminpótlás szükséges. Az LVP-t követően diuretikumot kell adni az ascites ismételt felszaporodásának megelőzésére, a legkisebb lehetséges dózisban. A terápiarefrakter vagy -rekurráló ascites kezelése szakorvosi feladat. A kezelés alternatívái a rendszeresen LVP, illetőleg az intrahepatikus transzjuguláris portoszisztémás sönt (TIPS) beültetése. A terápiarefrakter asciteses betegekben nagy dózisban adott NSSB mindenképpen kerülendő (pl. a propranolol >80 mg/nap). A carvedilol használata pedig jelenleg nem javasolt.

A nyelőcsővarixok szűrése felső tápcsatornai endoszkópiával a májcirrózis diagnózisának felállításakor kötelező. A varixvérzés primer profilaxisa NSSB-vel vagy endoszkópos ligációval (EBL) lehetséges, amelyre akkor van szükség, ha a vérzés kockázata magas. A választást befolyásolja a beteg kívánsága, a kontraindikációk és a várható mellékhatások. Amennyiben nem volt varix, 2-3 évente, kis varix esetén 1-2 évente javasolt endoszkópia követés céljából. Amennyiben a primer profilaxis céljából NSBB-kezelés indul, további endoszkópos ellenőrzés nem szükséges. Amennyiben az EBL-kezelés mellett döntünk, a varixok eradikációját követően a beteget ellenőrizni kell. Nyelőcsővarix-vérzést követően, szekunder profilaxisként minden esetben kombinált kezelést kell alkalmazni (NSBB + EBL), mivel ez hatékonyabban csökkenti az újravérzés kockázatát. Az NSSB – propranolol – (20-160 mg/nap dózis) mind a primer, mind pedig a szekunder profilaxisban, míg carvedilol csak kis dózisban (12,5 mg/nap), csak primer profilaxisként alkalmazható. A dózist fokozatosan kell emelni 50-55/perc pulzusszám, vagy a 90 Hgmm vérnyomás eléréséig. Az NSSB és a carvedilol mellékhatásai irányában a beteget követni kell, és fel kell függeszteni hipotenzió vagy a májbetegség akut rosszabbodása (vérzés, SBP vagy akut veseelégtelenség) esetén. A felépülést követően a gyógyszer visszaadása megpróbálható (9). A hepatikus encefalopátia (HE) a májműködés elégtelensége és/vagy a portoszisztémás söntök miatt kialakuló agyi működési zavar, amely változatos neurológiai és pszichiátriai eltérésekben nyilvánul meg, a szubklinikus eltérésektől egészen a kómáig. Diagnózisának felállítása az agyműködés egyéb zavarainak kizárásán alapul. A HE mindig szekunder, hátterében kiváltó okot kell keresni (infekció,

gasztrointesztinális vérzés, dehidráció, elektrolitzavar, obstipáció), amelynek terápiája egyben a HE kezelését is jelenti. Visszatérő HE esetén laktulózkezelés javasolt (a betegnek napi 2-3 laza széklete legyen). Laktulóz alkalmazása mellett megjelenő második HE-epizódot követően rifaximin hozzáadása indokolt (800-1200 mg/nap 2-3 részletre osztva). Visszatérő, nehezen uralható HE, súlyos májelégtelenséggel szövődve májtranszplantáció indikációját képezi. Visszatérő HE esetén az autóvezetői engedély megtartására és a veszélyes munkakörök betöltésére a beteg nem alkalmas (10).

ALKALMAZOTT GYÓGYSZEREK

Dekompenzált májbetegségben nem alkalmazhatóak a nemszteroid gyulladáscsökkentők, angiotenzinkonvertáló-enzimgátlók, angiotenzin II antagonisták vagy α_1 -adrenerg receptor-blokkolók, mert fokozzák a veseelégtelenség kockázatát. Úgy tűnik, a szelektív ciklooxygenáz-2-gátlóknak nincs ilyen hatásuk, biztonságosságuk azonban nem pon-

tosan ismert. Fájdalom- és lázcsillapítóként paracetamol alkalmazható 2 g/nap dózissal (500 mg 6 óránként vagy 1 g 12 óránként), amennyiben a beteg nem fogyaszt alkoholt. A CT-kontrasztanyag vesekárosító hatásával veseelégtelenségben szenvedő májcirrózisos betegekben kell számolni. A HE-hajlam miatt, a hosszú hatású benzodiazepinek alkalmazása kerülendő, hydroxyzin adható. A protonpompagátló-(PPI-) kezelés alkalmazása szintén körültekintést igényel, tartós szedése fokozza az SBP- és a Clostridium difficile-fertőzés kialakulásának valószínűségét. Nyelőcsővarix-vérzés vagy a pangásos gastropathiából származó vérzés prevenciójában a PPI nem hatékony. Egyedül az EVL-t követően javasolt rövid távú alkalmazásuk a ligációs fekélyekből származó vérzések megelőzésére (4, 9).

Papp Mária dr. a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjasa (BO/00232/17/5) volt és az Emberi Erőforrások Minisztériuma Új nemzeti Kiválóság Programjának (ÚNKP-17-4). támogatásában részesült.

IRODALOM

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014; 383(9930): 1749–61.
2. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, et al. *Hepatal Int*. 2018; 12(Suppl 1): 34–43.
3. Mehta G, Rothstein KD. Health maintenance issues in cirrhosis. *Med Clin North Am*. 2009; 93(4): 901–15.
4. Gangopadhyay KK, Singh P. Consensus Statement on Dose Modifications of Antidiabetic Agents in Patients with Hepatic Impairment. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017; 21(2): 341–354.
5. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2009; 70(1): 172–193.
6. Tornai I, Tornai T, Vitális Z, et al. Bakteriális infekciók májcirrózisban. *Gasztroenterol. Hepatol. Szle*. 2015; 1 (1): 19–23.
7. Tornai T, Papp M. A bél működésének változása és annak jelentősége májcirrózisban. *Magy Belorv Arch* 2017; 70: 198–207.
8. Ludwig E, Mészner Zs. A Streptococcus pneumoniae (pneumococcus) infekciók megelőzése felnőttekben. A Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság Vakcinológiai Szekciójának állásfoglalása (2014. október).
9. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018; 69(2): 406–460.
10. American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*. 2014; 61(3): 642–59.