

Diagnosztika és kezelés

Akut veseelégtelenség májcirrózisban

A májzsugorral kapcsolatos szemléletünk alapvetően megváltozott az utóbbi két évtizedben. Tisztázódott, hogy nem egy folyamatosan hanyatló, végstádiumú betegségről van szó, akut dekompenzációs események és javulás színezik a képet. Heveny állapotromlás idején a beteg életkilátásait meghatározza, hogy társul-e a vesefunkció hanyatlása, illetve ha igen, az milyen mértékű. Számos oka lehet az akut vesekárosodásnak, azonban a kezelés, melynek elindítása nem késhet, minden esetben hasonló algoritmus szerint történik, és a terápiás válasz segíti az etiológia megtalálását. Ezek pontos ismerete nem hiányozhat a cirrózisos betegeket ellátó orvosok fegyvertárából.

Májzsugor akut dekompenzációja (AD) során kiemelt jelentősége van a vesefunkció heveny romlásának, mely alapvetően befolyásolja a kimenetelt. AD során a vesefunkció jelentős heveny romlása akkor is krónikusra rakódott akut májelégtelenség (acute on chronic liver failure, ACLF) szindrómát jelent, ha a betegnek nincs egyéb szervi elégtelensége, azaz a halálozás jelentősen megugrik. Ezért a hepatológus számára a heveny vesekárosodás úgy tekintendő, mint a kardiológus számára az ST-eleváció (1). Nem mindig könnyű ennek értékelése, illetve kezelése. Jól ismert, hogy a májfunkcióromlás bizonyos szintje fölött akkor is kialakulhat veseelégtelenség, ha a betegnek nincs vesebetegsége.

HEPATORENÁLIS SZINDRÓMA

A hepatorenális szindróma (HRS) egy olyan veseelégtelenség, melyet a májzsugorban kialakuló keringésárendeződés provokál. A máj vaszkuláris rezisztenciájának fokozódása, illetve

a szplanchnikus területen kialakuló artériás vazodilatáció hatására nő a porta nyomása. A társuló intesztinális bakteriális transzlokáció állandó gyulladást okoz, mely miatt további vazodilatáció következik be, nemcsak a szplanchnikus, hanem a szisztémás területeken is, csökkentve az effektív artériás volument. A májzsugorhoz társuló szívelégtelenség a betegség késői fázisában a perctérfogat relatív csökkenésével tovább rontja a keringést (2). Korábban kizárólag ezzel, vagyis a szplanchnikus artériás vazodilatációval és a csökkent perctérfogattal okozta renális hipoperfúzióval magyarázták a HRS kialakulását. A megnövekedett mennyiségű keringő proinflammatorikus citokineknek és kemokineknek azonban közvetlen szerepük lehet a vesekárosodás kialakulásában. Ezt támogatja, hogy kialakulását gyakran bakteriális fertőzés okozza. A gyulladás és a mikrocirkulációs zavar miatt, a proximális tubuláris epitelsejtek működésének biztosítása céljából, a túlélés szempontjából

fontosabb funkciók ellátása előtérbe kerül, vagyis háttérbe szorul a nátrium és a klorid lumen felőli visszaszívódá-

► **Májzsugor akut dekompenzációja során kiemelt jelentősége van a vesefunkció heveny romlásának, mely alapvetően befolyásolja a kimenetelt**

sa. A macula densába kerülő többletnátrium-klorid tovább fokozza a csökkent renális perfúzió által provokált renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) aktivációját, és csökkenti a glomeruláris filtrációs rátát (GFR). A súlyos kolesztázis a tubulusokat direkt módon károsítva tovább rontja a vesefunkciót. Ezek alapján az feltételezhető, hogy májcirrózisos betegekben a HRS patofiziológiája sokkal komplexebb, mint korábban feltételeztük, és nagyon valószínűvé teszi, hogy a HRS nem egyszerűen egy funkcionális eltérés (3).

ÚJ BESOROLÁS

Korábban a hepatorenális szindróma két fő típusát különböztették meg, az akután jelentkező 1-es és a lassabban kialakuló 2-es típust. Az új ismeretek birtokában a nomenklátúra megváltozott. Májzsugoros betegben a HRS-en kívül számos ok miatt jelentkezhet heveny veseelégtelenség (1. táblázat). Mivel a teendőket alapvetően

meghatározza, hogy ez milyen gyorsan alakul ki, célszerűbbnek látszott a kinetika alapján besorolni a lehetséges eltéréseket, így külön kategóriába került a korábban 1-es és 2-es típusúnak nevezett HRS. Az 1-es típusú HRS neve az új nomenklátúra szerint: HRS-AKI (AKI, acute kidney injury, akut vesekárosodás), a régi 2-es típus neve: nem AKI HRS: NAKI-HRS/CDK-HRS (chronic kidney disease-HRS) lett (3).

értéke. A Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) csoport javaslatának megfelelően (5) a vese működés változásának kinetikája alapján akut vesekárosodás, akut vesebetegség (AKD), illetve krónikus vesebetegség (CKD) csoportba soroljuk az eltéréseket (2. táblázat). A beosztásban jól látható, hogy sehol nem érték szerepel, csak különbség, ami lehetővé teszi, hogy korán, már akkor reagálhassunk, amikor még



A VESEFUNKCIÓ-VÁLTOZÁS KINETIKÁJA

A vese működés a szérumkreatinin (seKr) szinttel és az ürített vizelet mennyiségével jellemezhető. Hagyományosan veseelégtelenségnek tekintjük, ha a beteg seKr-értéke meghaladja a 133 $\mu\text{mol/l}$ -t, illetve a GFR-érték alacsonyabb 40 ml/percnél. Azonban a seKr-érték nem kizárólag a vese működéstől függ. A kreatint a máj szintetizálja, majd az izomban történő foszforilációt követően keletkezik kreatinin. Szintjét befolyásolja a táplálkozás (alacsony fehérje-, kalóriatartalom), a májműködés és az izomtömeg. Előfordulhat tehát, hogy még közel normális seKr-érték esetén sem normális a vese működés. Ráadásul a májzsugoros betegnek lehet krónikusan káros a vese működése, emiatt a seKr tartósan a normális érték felett van. Ezek miatt a beteg állapotának értékelésekor sokkal informatívabb a vese funkció változásának követése, mint a seKr vagy a GFR abszolút

minden érték a hagyományosan normálisnak tekintett értékhatáron belül van, de a seKr növekedése elindult. A változás, illetve annak sebessége azonban csak akkor ítéhető meg pontosan, ha van előző, nem sokkal korábban készült vese funkció értéke a betegnek, melyhez az aktuális érték hasonlítható. Gondozott beteg esetén nagy valószínűséggel van olyan 2 héten vagy 3 hónapon belüli laboreredmény, amely kiindulási pontnak tekinthető. Új beteg esetén azonban gyakran időközelségben nem történt laboratóriumi vizsgálat. Ilyenkor a felvételi seKr-értékhez kell viszonyítani a későbbi eredményeket.

Az AKI a vese funkció romlásának mértéke alapján 3 stádiumba sorolható. Májcirrózisos beteg esetén rosszabbnak találták a prognózist, ha a seKr 133 $\mu\text{mol/l}$ felett volt, emiatt az egyes stádiumú AKI-t két alcsoportra bontották, de egyébként az AKI osztályozása a KDIGO-kritériumokat követi (3. táblázat) (6).

A VESEKÁROSODÁS OKÁNAK TISZTÁZÁSA

Az AKI azonosítását követően a diagnózis következő pontja, hogy tisztázzuk a vesekárosodás okát, mely lehet prerenális, HRS, renális és posztrenális AKI is. Dekompenzált májcirrózis miatt kórházba kerülő betegekben a posztrenális AKI viszonylag ritka (1%), diagnosztizálása egyszerű. Az AKI-esetek kb. 50%-ban prerenális

1. táblázat. Periprocedurális vérzési rizikó (5)

AKUT	
HYPOVOLAEMIA	
• Gasztrointesztinális vérzés	
• Diuretikum	
• Hasmenés (laktulóz)	
• NEFROTOXIKUS SZEREK	
• Nem szteroid gyulladáscsökkentők	
• Aminoglikozidok	
• Kontrasztanyag	
• INFEKCIÓ, SZEPSZIS	
KRÓNIKUS	
• Glomerulonefritisz – vírusos etiológia	
• IgA-nefropátia (alkoholos)	
• Diabéteszes nefropátia	

2. táblázat. A veseelégtelenség definíciói

Definíció	Funkcionális kritérium	Strukturális kritérium
AKI	A seKr emelkedése $\geq 50\%$ -kal 7 nap alatt , vagy a seKr emelkedése $\geq 0,3$ mg/dl ($26,5 \mu\text{mol/L}$)-rel 2 nap alatt	Nincs kritérium
AKD	GFR 60 ml/perc per $1,73 \text{ m}^2$ alá történő csökkenése, vagy a seKr legalább 50% -os emelkedése 3 hónap alatt	Vesekárosodás 3 hónapon belül
CKD	GFR 60 ml/perc per $1,73 \text{ m}^2$ alá történő csökkenése több mint 3 hónap alatt	Vesekárosodás 3 hónap vagy hosszabb idő alatt

AKI: (acute kidney injury) akut vesekárosodás; AKD: (acute kidney disease) akut vesebetegség; CKD: (chronic kidney disease) krónikus vesebetegség

3. táblázat. Az AKI stádiumai májcirrózisban

1. stádium: A seKr emelkedése $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$)-rel vagy a seKr emelkedése a kiindulási érték 1,5-2-szerese;
a) seKr < 133 $\mu\text{mol/l}$
b) seKr $\geq 133 \mu\text{mol/l}$
2. stádium: A seKr emelkedése a kiindulási érték több mint 2-szerese, de nem több mint 3-szorosa;
3. stádium: a seKr emelkedése a kiindulási érték több mint 3-szorosa, vagy a 4,0 mg/dl ($353,6 \mu\text{mol/l}$) érték elérése, amennyiben ez akut $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$)-es emelkedéssel történt, vagy a vese pótló kezelés bevezetésének szükségessége.

➤ Folytatás a 20. oldalról

eredetűek. Ez a típus is viszonylag könnyen azonosítható az alapján, hogy rendeződik volumenpótlás hatására. A renális AKI leggyakrabban akut tubuláris nekrozis (ATN) miatt alakul ki (30%) (1). A HRS (15-20%) és az ATN megkülönböztetése a klinikai gyakorlatban nem mindig lehetséges. (Parenchimás veseelégtelenségre utal, ha a betegnek hematuriaja, proteinuriaja van, vagy ha erre utaló eltérés látszik hasi ultrahang [UH] során.) A HRS diagnózisa pedig valójában az egyéb okok kizárásán alapszik (4. táblázat) (3).

Májcirrózisos betegekben AKI kialakulása esetén keresni kell a provokáló tényezőt. Fertőzés, vízhajtó terápia (amennyiben az excesszív diurézis okoz), GI vérzés, terápiás paracentézis megfelelő volumenexpander alkalmaz-

4. táblázat. A HRS AKI diagnosztikus kritériumai

1. AKI diagnosztikus kritériumának teljesülése
2. 2 napon belül nincs javulás a diuretikum elhagyását, volumen-, illetve albuminpótlást követően (1 g/tskg/nap)
2. Nincs sokk
3. A beteg nem kap, illetve a közelmúltban nem kapott nefrotoxikus gyógyszert
4. Nincs parenchimás vesebetegség (proteuria>500 mg naponta, hematuria>50 vörösvértest látótereként, vesebetegségre utaló UH-eltérés)

A stádiumtól függetlenül az AKI-t potenciálisan provokáló gyógyszereket, pl. a diuretikumot, a béta-blokkolót, a vazodilatátorokat, az ACE-gátlót, az NSAID-okat, a nefrotoxikus antibiotikumot stb. azonnal el kell hagyni. Törekedni kell arra, hogy minden lehetséges veseelégtelenséget fokozó tényező felismerése kerüljön, a kezelés elinduljon. Ilyen veseelégtelenséget fokozó tényező pl.

növelésével ellensúlyozza a HRS provokálta perctérfogat-csökkenést, emellett antioxidáns, gyulladásgátló tulajdonságának is szerepet tulajdonítanak. A terlipresszin az elsőként ajánlott szer, amely albuminnal együtt alkalmazva a betegek kb. 70%-ában javítja a renális funkciót, valamint a rövid távú túlélést is (8). A terlipresszin induló adagja 4-6 óránként 0,5-1 mg iv bolus formájában, majd folyama-

iv bolusok. Iszkémiás szívbetegség esetén nem alkalmazható (9). A reagáló betegekben a kezelés befejezését követően a HRS recidívája az esetek 20%-ában fordul elő. Az ismételt kezelés általában hatásos, bár néhány esetben ismét relapszus következik be. Mivel a terlipresszin drága, egyéb vazokonstriktív gyógyszerek, mint az iv noradrenalin és a midodrin+s.c. vagy iv oktreotid is kipróbálásra került. A noradrenalin folyamatos iv infúzióban alkalmazva 0,5-3 mg/óra dózisban ugyanolyan hatásosnak bizonyult, mint a terlipresszin. A midorin+oktreotid sokkal kevésbé hatásos. A vazokonstriktorok, különösen a terlipresszin albuminnal kombinálva HRS-NAKI kezelésére is alkalmas, azonban ilyenkor a gyógyszerek elhagyását követően visszaesés valószínű, emiatt ebben a formában nem ajánlható (8).

RRT) indikációja májcirrózisban megegyezik az általános populációra vonatkozó ajánlásokkal: súlyos és/vagy refrakter elektrolit vagy sav-bázis egyensúlyzavar, súlyos vagy refrakter volumentúltöltés és/vagy tünettel járó azotémia. A túlélésre gyakorolt kedvező hatás azonban nem egyértelmű. Számításba kell venni, hogy van-e kilitás májtranszplantációra. Azonban a súlyos állapotú, RRT-re szoruló májcirrózisos betegek mortalitása a májtranszplantáció kivételétől függetlenül nagyon magas. Az RRT ideális időzítése még nem egyértelmű, de úgy tűnik, hogy a korai RRT javítja a túlélést. Májcirrózis esetén hemodialízis és folyamatos vesepótló kezelés is alkalmazható. Ez utóbbi talán jobban tolerálható, jobb kardiovaszkuláris stabilitást biztosít, és lehetővé teszi a súlyos refrakter hiponatémia lassúbb korrekcióját (3).

AZ AKUT VESEKÁROSODÁS PROGNÓZISA

A veseműködési zavar – akár a kiinduló, akár az elért súlyossági stádiumot tekintjük – fontos indikátora az AD súlyosságának, a májsugor stádiumának, a várható túlélésnek. Az AKI jelentős negatív prognosztikai értékkel bír (nemcsak a rövid, de a középtávú túlélést is rontja), még akkor is, ha csak átmeneti, epizodikus AKI-ja volt a betegnek.

DR. VITÁLIS ZSUZSANNA

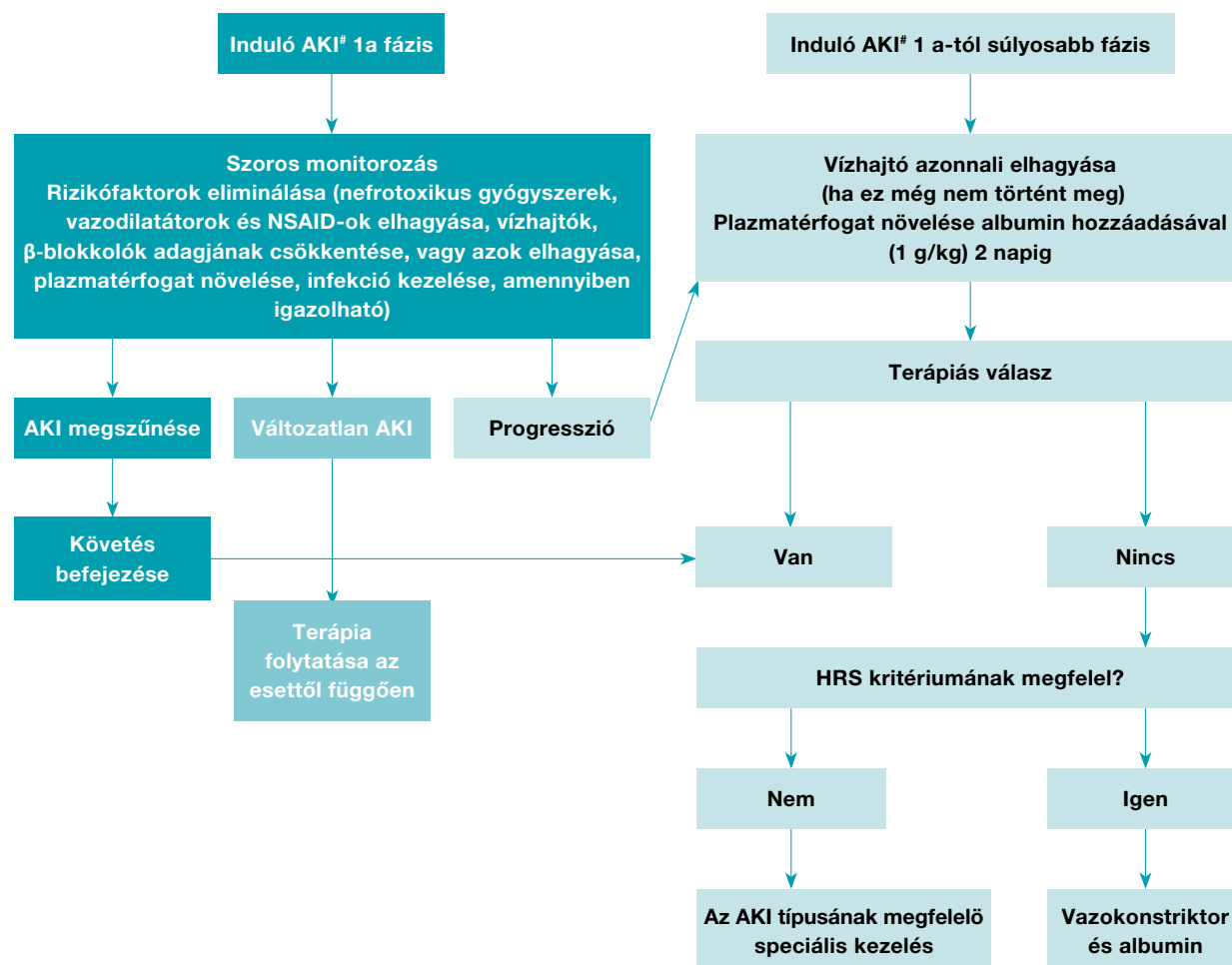
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék

IRODALOM

- Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. *N Engl J Med* 2020;382(22):2137-2145.
- Nadim MK, Garcia-Tsao G. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* 2023;388:733-745.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-460.
- Piano S, Romano A, Di Pascoli M, et al. Why and how to measure renal function in patients with liver disease. *Liver Int* 2017;37:116-122.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-38.
- Angeli P, Gines P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015;62:968-974.
- Salerno F, Gerbes A, Ginés P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-1318.
- Facciorusso A, Chandar AK, Murad MH, et al. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:94-102.
- Cavallin M, Piano S, Romano A, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology* 2016;63:983-992.
- Testino G, Ferro C, Sumberaz A, et al. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2003;37:1753-1755.

1. ábra. A májcirrózisos betegekben kialakuló AKI kezelésének algoritmusai

AKI: akut vesekárosodás (acute kidney injury); HRS: hepatorenális szindróma; NSAID: nem szteroid gyulladáscsökkentő



zása nélkül, valamint nefrotoxikus gyógyszerek és NSAID alkalmazása provokálhatja a kialakulását. A kontrasztanyagok nefrotoxicitása vita tárgyát képezi májcirrózisban, de mindenképpen óvatosság indokolt a kontrasztanyagok alkalmazásakor, különösen ismert krónikus vesebetegség (CKD) esetén. Végül az ascites provokálta intraabdominális nyomásemelkedés is okozhat AKI-t a véna renális nyomásának emelkedése miatt, ezért a feszülő ascites lebecsátása önmagában is javíthatja a vesefunkciót.

KEZELÉS

Amilyen gyorsan csak lehet, tisztázni kell az AKI okát a progresszió megakadályozása érdekében. A posztrenális okok kizárását követően maga a terápia (melynek elindítása nem késhet), illetve annak hatásossága segíti a diagnózist (1. ábra) (3).

az infekció, a nem megfelelő keringő vértérfogat, az excesszív hasmenés, a gasztrointesztinális vérzés stb. A kezelés első lépése a krisztalloiddal végzett volumenpótlás, vérzés esetén a második lépés pedig a transzfúzió. Amennyiben az AKI feszülő ascitisszel társul, terápiás paracentézist kell végezni albuminpótlással, mivel ez javítja a vesefunkciót. Amennyiben az AKI 1a stádiumnál súlyosabb, és egyértelmű okot nem találunk, 1 g/ttkg (maximum 100 g) dózisban 20%-os humán albumin adása indokolt 2 egymást követő napon. AKI esetén, ha a betegnek feszülő ascitise van, akkor is szükséges albuminpótlást adni, ha kis volumen kerül lebecsátásra (7).

HRS-AKI diagnózisa esetén a terápia célja a vesepérfúzió helyreállítása. A vazóaktív gyógyszerek a szplanchnikus vazodilatációt csökkentve javítják a vese vérátáramlását. Az albumin valószínűleg a volumen

tosan emelni kell 4-6 óránként 2 mg-ig, amíg a SeKr nem csökken a kiindulási érték 75%-ára. Ezt követően a terlipresszin adagját lépésről lépésre emelni kell, maximum 12 mg/nap összdózisig. Az albuminnal történő kiegészítés a kezelés hatásosságát növeli. Ennek dózisa HRS-ben még nem pontosan definiált. A jelenlegi ajánlás szerint napi 20-40 g-ot kell adni, melyet a komplett remisszió (SeKr<1,5 mg/dl=133 µmol/l) eléréséig, de maximum 14 napon át, kell folytatni. A keringés esetleges túltöltésére figyelni kell. Bár nem tökéletes módszer, de a centrális vénás nyomás (CVP) mérése ebben segíthet. Újabban a terlipresszin folyamatos infúzióban történő alkalmazását javasolják (napi 2 mg), mely kevesebb mellékhatás (hasmenés, hasi fájdalom, a keringés túltöltése, a kardiovaszkuláris iszkémia) mellett és stabilabban csökkenti a portanyomást, mint az

TRANSZJUGULÁRIS INTRAHEPATIKUS PORTOSZISZTÉMÁS SÖNT

A transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás sönt implantációja javíthatja a vesefunkciót 1-es típusú HRS-ben. Azonban a TIPS alkalmazhatósága ebben a vonatkozásban nagyon limitált, mivel a legtöbb beteg esetén a súlyos májelégtelenség miatt magas a következményként kialakuló HE kockázata, ezért kontraindikált. HRS-NAKI esetén azonban javítja a veseműködést (10).

VESEPÓTLÓ KEZELÉS

AKI esetén, amennyiben konzervatív kezeléssel nem érhető el javulás, meg kell fontolni a vese-pótló kezelés szükségességét, ami végstádiumú vesebetegség esetén is indokolt. A vese-pótló kezelés (renal replacement therapy,