

# Haemostasisváltozások májcirrózisban

Kocska Máté dr.<sup>1</sup>, Vitális Zsuzsanna dr., PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Képzőközpont, Miskolc

<sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológia Tanszék, Debrecen

Correspondence: vitalis@med.unideb.hu

Májcirrózisban a véralvadás több ponton is sérül: gyakran csökken a trombocytaszám, az alvadási fehérjék, az antikoagulánsok és a fibrinolízisben részt vevő faktorok szintje is. Emellett számolni kell a májsugorban jellemző krónikus gyulladással provokált fokozott alvadékonysággal. Ezen változások következtében a haemostasis egy új, a normálnál labilisabb egyensúlyi állapotba kerül, amely eltolódhat a hiperkoagulábilis vagy hipokoagulábilis állapot irányába. Az összetett változások miatt a klasszikus alvadási vizsgálatok nem használhatóak cirrózisos betegeknél, helyettük a komplex alvadási vizsgálatokat kell választani.

A változások megértése fontos a beavatkozások előtti vagy a fokozott trombozissal járó állapotok esetén alkalmazandó profilaxis megválasztásához, illetve a vérzések vagy trombozisos optimális kezelésének meghatározásához.

Bár a súlyos májsugort korábban a szerzett vérékenység csoportjába sorolták, az utóbbi időben egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy sokkal inkább egy trombozissal hajlamosító állapotról van szó. Ráadásul egyre több adat utal arra, hogy a kialakuló kis thrombusoknak szerepük van a betegség patofiziológiájában, progressiójában, és a profilaktikusan alkalmazott antitrombotikus kezelés javítja a betegség prognózisát. KULCSSZAVAK: INR, trombocytopenia, profilaxis, vérzés, trombozissal.

## Hemostasis changes in liver cirrhosis

In liver cirrhosis, blood clotting is damaged at several points: the vast majority of patients develop thrombocytopenia; decreased levels of coagulation proteins I; levels of anticoagulants and factors involved in fibrinolysis are also decreased. In addition, increased coagulation provoked by a chronic inflammatory condition characteristic of cirrhosis should be considered. As a result of these changes, hemostasis shows a new, more labile equilibrium state that may shift toward a hypercoagulable or hypocoagulable state. Due to the complex changes, classical coagulation tests should not be used in patients with cirrhosis, instead complex coagulation tests are appropriate, which provide information on blood coagulation as a whole.

Understanding the changes is important to select prophylaxis before interventions or in high risk thrombosis conditions and to define the optimal treatment for bleeding or thrombosis.

Although severe cirrhosis has previously been clearly classified as acquired hemorrhage, it has recently become increasingly apparent that it is much more of a condition predisposing to thrombosis. In addition, more and more data suggest that the formation of small thrombi plays a role in the pathophysiology and progression of the disease, and prophylactic antithrombotic treatment improves the prognosis of the disease.

KEYWORDS: INR, thrombocytopenia, prophylaxis, bleeding, thrombosis.

## Bevezetés

A máj szövettani szerkezetének átalakulását, a portális hipertenzió kialakulását növekedését számos szerv funkciójának módosulása kíséri. Megváltozik a véralvadási rendszer működése is, amit korábban egyszerűen a máj működési zavara és a hypersplenia miatt kialakult hiányállapotnak tartottunk, de ma már tudjuk, hogy egy komplexebb eltéréstől van szó, amely az alul- és túl-működések nem minden részletében könnyen érthető új egyensúlyának kialakulását jelenti.

### A májsugor

A krónikus májbetegség okozta szerkezeti átépülésnek és a kialakuló fibrózissal két fontos következménye van. Az egyik a máj funkcióvesztése, valamint az intrahepatikus rezisztencia fokozódásának és a splanchnicus vazodilatációnak eredményeként kialakuló portanyomás emelkedése. Ezeknek további klinikai megnyilvánulásai észlelhetők. Részen az előbbinek tulajdonítható az alvadási faktorok és az antikoagulánsok, valamint a fibrinolízis faktorainak az alacsonyabb szintje. Az utóbbi fontos következménye – más provokáló tényezők mellett – a bakteriális transzlokáció kóros fokozódása. Ezzel függ össze a cirrózis súlyosságával arányos mértékű gyulladással járó állapot, amely számtalan patológiai folyamatot indukál, többek között aktiválja a véralvadási rendszert. Így a csökkent képződés mellett a véralvadási és fibrinolízisfaktorok consumptiójával is számolnunk kell.

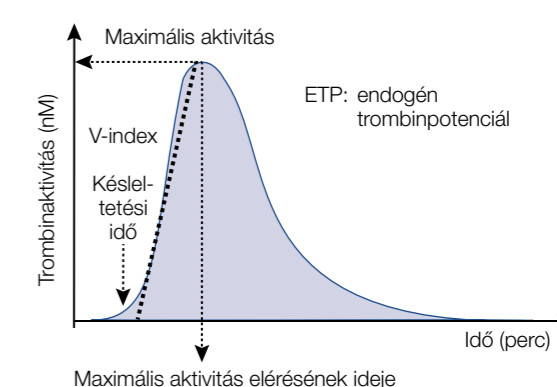
### A haemostasis és annak vizsgálata

A haemostasis jellemzésére többféle vizsgálati módszer létezik, amelyek közül a legtöbb a véralvadás egyes részletéről ad információt, de csak néhány olyan létezik, amely a teljes, vagy közel teljes haemostasist jellemezné. Fontos adat az abszolút trombocytaszám és annak működése, de nehéz megmutatni a vérelemek esetleges kóros aktiválódását. Az INR (PI), APTI jelzik az alvadási faktorok szintjét, működését, de ezt csak akkor tekinthetjük egyértelmű irányú elváltozásnak, ha az alvadási rendszer minden más része optimálisan funkcionál. Az úgynevezett komplex, globális véralvadási vizsgálatok jóval informatívabbak a valós egyensúly tekintetében, mint a hagyományos véralvadási tesztek (PI, APTI, TI, trombocytaszám stb).

### Trombingenerációs teszt (TGA)

A trombin generációját és inaktiválódását, illetve ezek egyensúlyát jelzi, tehát a thrombus képződéséről nyújt információt. Az endogén trombinpotenciál a tesztplazma által generált nettó trombin mennyisége. Segítségével egyszerre kapunk képet a pro- és antikoagulánsok működéséről és a trombin termelésének kinetikájáról (1). A folyamat grafikusán ábrázolható (trombogram). A módszer a hipo- és hiperkoagulabilitás vizsgálatára is alkalmas (2) (1. ábra) (3).

## 1. ábra: Trombingenerációs teszt (TGA) (3)



A TGA során grafikonon ábrázoljuk a folyamatokat az idő függvényében. A görbe a triggernek a rendszerhez történő hozzáadásával kezdődik. Megindul az alvadás. Először trombin keletkezik, amely aktiválja az V, a VIII valamint a XI faktorokat és a trombocytákat. Ezt jelzi a görbe kezdeti, laposan emelkedő szakasza. A hirtelen emelkedő, második szakasz mutatja az aktiválódásokot követő, nagy mennyiségű trombin képződést. Ezzel párhuzamosan azonban megindul a trombin inaktiválódása is, annál gyorsabban, minél több trombin keletkezik. A trombogram csúcspontján a két folyamat egyforma sebességgel zajlik, majd a leszálló szakasz jelzi az inaktiválódás dominálóná válását, amely végül a trombin termelésének megszűnéséhez vezet.

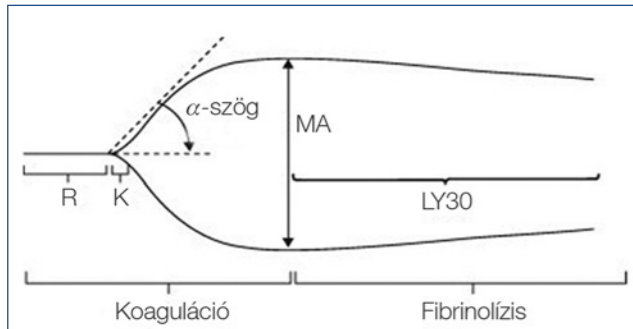
Fontosabb trombogram-paraméterek: késletelési idő – lag time, a trigger hozzáadásától a trombintermelés megindulásáig eltelt idő; endogén trombinpotenciál – a görbe alatti terület, a plazma trombintermelő képessége; a felszálló szár meredeksége, maximális trombinaktivitás (a megtermelt trombin az alvadás maximumán), és annak elérése ideje. Hiperkoagulábilis állapot esetén a trombingeneráció fokozott, míg hipokoagulábilis állapotban a generáció csökkent (2).

	Késletelési idő	ETP	Maximális aktivitás	Maximális aktivitás elérése ideje
Hiperkoagulábilis	↓	↑	↑	↓
Hipokoagulábilis	↑	↓	↓	↑

### Globális haemostasis tesztek (viszkoelasztikus tesztek)

Tromboelasztográfia (TEG), tromboelasztometria (ROTEM) során egy elektromos (TEG) vagy egy optikai detektorral (ROTEM) érintkezve a rendszer a véralvadás egészére jellemző görbét rajzol. Lehetségessé válik a pro- és antikoaguláns rendszer működésének egyidejű vizsgálata, azonosítani lehet a hiperfibrinolízist és a korai koagulumfeloldódást is (4) (2. ábra) (5). Még ezek a vizsgálatok sem tökéletesek, hiszen in vivo jelentősége van az endothelium működésének és a véráramlásnak is (6).

**2. ábra: Tromboelasztográfia (TEG), tromboelasztometria (ROTEM) (5)**



A kapott görbéről leolvasható értékek:

1. R: reakcióidő, a fibrin keletkezésének kezdeti fázisa, az enzimek aktiválódása, normálisan 4-8 perc
2. K- és alfa-szög: az alvadékeletkezés aránya, normálisan 1-4 perc, illetve 47-74°
3. MA: az alvadék maximális erőssége, a vérlemezkék számától és működésétől függő érték, normálisan 55-73 mm
4. LY30: a fibrinolízis aktivitása, normálisan 0-8%

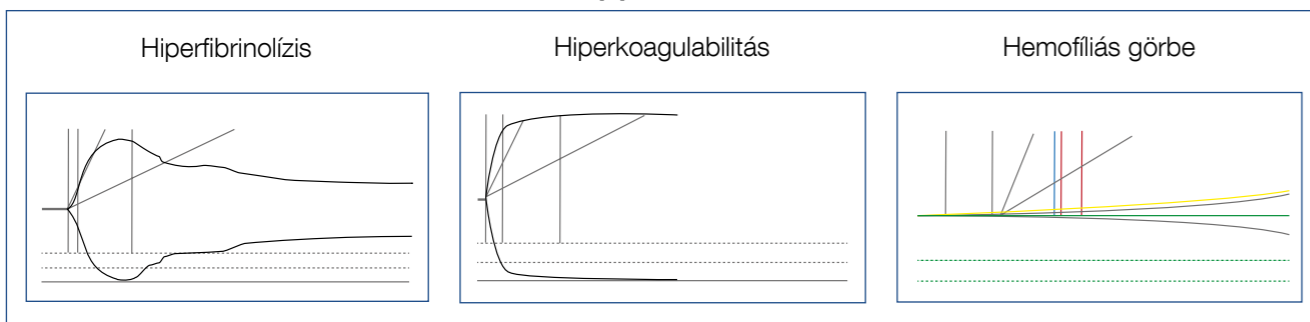
A megnyúlt értékek különböző hiányállapotokra (R, K,  $\alpha$ ), faktorhiányra (MA), thrombocytopeniára és aggregációs zavarokra vagy fokozott lízisre (LY30) utalhatnak.

Sajnos ezek a vizsgálatok széles körben nem elérhetők, Magyarországon is csak egyes központokban állnak rendelkezésre (pl. Debrecenben van), azonban a konzekvensen felmerülő igényrel valószínűleg gyorsítani lehetne ezek beállítását a mindennapi gyakorlatba.

**Haemostasisváltozások májcirrózisban**

A normális haemostasist a thrombocytáknak, az endothel megfelelő működésének, a vérben található alvadási faktoroknak és a véralvadás inhibitorainak finom összjátéka biztosítja. Cirrózisban csökken a vérlemezkék száma, módosul a működésük, csökken a máj által termelt alvadási faktorok (a FVIII-t kivéve valamennyi ide tartozik) szintje, de csökken az ugyancsak a máj által termelt antikoagulánsok, valamint a fibrinolízis faktorainak koncentrációja is. A vérzési rizikót hagyományosan a véralvadáshoz szükséges elemek kóros szintjével jellemezzük (thrombocytá, INR, APTI, TI). Azonban májsugoros betegekben a szintetikus funkció károsodása és a portális nyomásemelkedés miatt számolni kell valamennyi említett közreműködő csökkent funkciójával,

**3. ábra: A haemostasiseltérések értékelése (6)**



ugyanakkor a tartós gyulladással állapott miatt a tényezők fokozott aktiválódásával. Emiatt a haemostasis jellemzésére komplexebb vizsgálatok szükségesek (3. ábra).

**A thrombocyták**

Cirrózisban jellemzően alacsonyabb a thrombocytaszám. Az esetek 76%-ában értéke 140 G/l alatt, 13%-ban 50-75 G/l, és 1%-ában kevesebb mint 50 G/l. Azonban normálisan működő 50 G/l thrombocytá már elegendő a trombin- (FII) generációhoz, azaz a véralvadás beindításához. Cirrózisban kimutattak működésbeli eltéréseket is. Ugyanakkor a Von Willebrand-faktor szintje emelkedett, amely kompenzálhatja az alacsony vérlemezkészámot. Ennek következtében a krónikus májbetegség vérlemezkéértékeit nem használhatjuk az alvadási egyensúly jellemzésére (7).

**Thrombocytopenia**

A vérlemezkészám-csökkenést általában a megnagyobbodott lép túlműködésének, az úgynevezett hyperspleniának tulajdonítják, amely egy fontos tényező, azonban emellett számolni kell a vérlemezkék csökkent képződésével, és fokozott szétesésével, felhasználásával (consumptióval) is.

**Hypersplenia**

A portális nyomás emelkedésével párhuzamosan megnagyobbodik a lép, és kialakul a hypersplenia (a lép a normálnál jelentősebb számban távolítja el a vérből az alakos elemeket, ami csökkent thrombocytá-, fehérvérsejt- és vörsvértestszámhoz vezet). A lép a legtöbb esetben megnagyobbodott, de a hypersplenia súlyossága nincs összefüggésben a splenomegalia fokával vagy a portális hipertenzió mértékével. (Normális méretű lép járhat hyperspleniával, ugyanakkor megnagyobbodott lép esetén is lehet normális a lép aktivitása, illetve a hemodinamikai eltérés korrigálása nem minden esetben javítja a lép túlműködését [8].)

**Fokozott szétesés**

Cirrózisos betegekben vérlemezkék ellen termelődött antitestek jelenhetnek meg, amelyek az immunthrombocytopeniához hasonló, de annál enyhébb mértékű thrombocytakárosodást okoznak, ez fokozza a thrombocyták kiszűrését, lebontását a lépben (9).

**Csökkent képződés**

A thrombocyták termelődését, érését a májban termelődő trombopoetin (TPO) szabályozza, amelynek mennyisége a májműködés hanyatlásával csökkenhet (8, 10).

**Consumptio**

Májsugorban bizonyos jelek fokozott trombozishajlamot jeleznek. A máj szerkezeti változása és a keringés módosulása miatt kialakuló nagy nyíróerők provokálják a vérlemezke-aggregációt, illetve előidézik a vWF konformációváltozást, amely miatt az aktívabban kötődik a vérlemezkékhez, fokozva a trombotikus hajlamot.

A BT miatt a keringésben baktériumok, bakteriális termékek, endotoxinok jelennek meg, amelyek citokintermelést indukálnak (interleukin-1 és tumornekrózisfaktor-alfa), amelyek növelik az endothelsejtek szövetifaktor-elválasztását, csökkentik a trombomodulin-expressziót. Az endotoxaemia hatására nő az endothelsejtekben a vWF-szintézis, és valószínűleg felelős a magas VIII faktor szintért is (7). Az ADAMTS13 szintje és aktivitása csökken a magas gyulladáscitokinszint és az ellene termelt inhibitorok miatt (8). Mindezek fokozott vérlemezke-aktivációt idéznek elő (11).

A gyulladással állapott tehát aktiválja a thrombocytákat és a véralvadási folyamatot, ami alacsony aktivitású diszszeminált intravaszkuláris koaguláció (DIC) kialakulását és fenntartását eredményezi. Ez a véralvadási faktorok és a thrombocyták felhasználásával hozzájárul az alvadási idők megnyúlásához és a vérlemezkészám csökkenéséhez (9). Előrehaladottabb májbetegség esetén általában súlyosabb a thrombocytopenia, amely összefügghet az ezekben a betegekben jellemző magasabb szintű gyulladással (10). Emellett a TNF-alfa csökkenti a máj TPO-termelését, gátolja a megakaryocyták növekedését és differenciálódását, valamint indukálhatja a vérlemezkék apoptosist (9). Az endotoxaemiának valószínűleg kiemelt szerepe van a portális trombozishajlam kialakulásában is (7).

**Az etiológia és a kezelés szerepe**

A májsugorhoz vezető különböző etiológiai tényezők hozzájárulhatnak a thrombocyták csökkent képződéséhez vagy a fokozott széteséséhez. Az alkohol, a vírusok, a kóros vasfelhalmozódás, de még a cirrózist indukáló tényezők kezelése is ronthatja a csontvelő működését, így csökkentheti a thrombocyták képződését. A hepatitis A-, B-, C-vírusok direkt módon gátolják a csontvelő progenitorsejtjeinek növekedését és differenciálódását in vitro. Leggyakrabban HCV-fertőzöttekben alakul ki thrombocytopenia, ami a kezelés hatására helyreáll. A vírus a thrombocyták membránján lévő receptorokhoz kapcsolódik, amelyhez anti-HCV antitestek kötődnek. Ez gyorsítja a vérlemezke eliminációját a keringésből (9). Gyógyszer okozta thrombocytopenia is hasonló mechanizmussal alakul ki. Az alkohol csökkenti a vérlemezkék élettartamát, és inefektív megakaryopoesishez vezethet. Csontvelő-depressziót okozhat az autoimmun hepatitis kezelése során alkalmazott azatiophrin, amely dóziszfüggő módon okozhat csontvelő-elégtelenséget.

**A thrombocyták funkcionális változása**

Ahogy korábban említettük, cirrózisban a vWF a károsító hatások által aktivált endothelsejtekből szabadul fel. Megfelelő működéséhez a nagy multimer formák jelenléte szükséges (12). A máj csillagsejtjei által termelt ADAMTS13

metalloproteináz enzim a nagyméretű vWF-eket metszi és rövidíti, amivel fékezi az alvadási folyamatokat. A gyulladás hatása mellett a májműködés károsodása miatt is alacsony az ADAMTS13-szint, ami miatt az említett fékezőmechanizmus korlátozott (13). Ez szokatlanul nagy vWF-multimereket eredményez a plazmában, ami thrombocytakicsapódáshoz és a mikrocirkulációt zavaró thrombocytathrombus megjelenéséhez vezet (13).

**Thrombocytáaggregációs zavarok**

A májsugorosokban a kollagénszerű peptid hatására adott GP IIb/IIIa receptor expressziós válasz alacsonyabb, és összefüggést mutat a májbetegség súlyosságával. Magasabb küszöbérték mellett azonban a thrombocytáaktiváció bekövetkezik (14). A háttérben a fokozott mennyiségben termelődő nitrogén-monoxid (NO) állhat (15).

**A véralvadási fehérjék**

A májban szintetizálódó alvadási fehérjék szintje előrehaladott májsugorban csökken, és hasonlóan alacsonyabb lesz a szintje az ugyancsak a májban szintetizálódó protein-C-nek (PC) és protein-S-nek (PS) is. A változás egyrészt a funkcionális kapacitás csökkenésével magyarázható, másrészt azonban csökken a fehérjék féléletideje is. A fokozott lebomlást a károsodott máj nem képes kompenzálni (1).

Ezzel szemben az endothelből származó vWF és FVIII szintjét emelkedettnek találták, aminek fő oka az említett endothelsejt-aktiváció (12, 16). Számolni kell azonban a FVIII csökkent clearance-ével is (17; 18). A FVIII-nak erős prokoaguláns-aktivitása van, inhibitora a PC, amelynek szérumszintje májsugorosokban csökkent (19). A pro- és antikoagulánsok aránya, működése befolyásolja, hogy vérzésre való hajlam, vagy inkább trombozishajlam van-e jelen az adott betegben (20, 21).

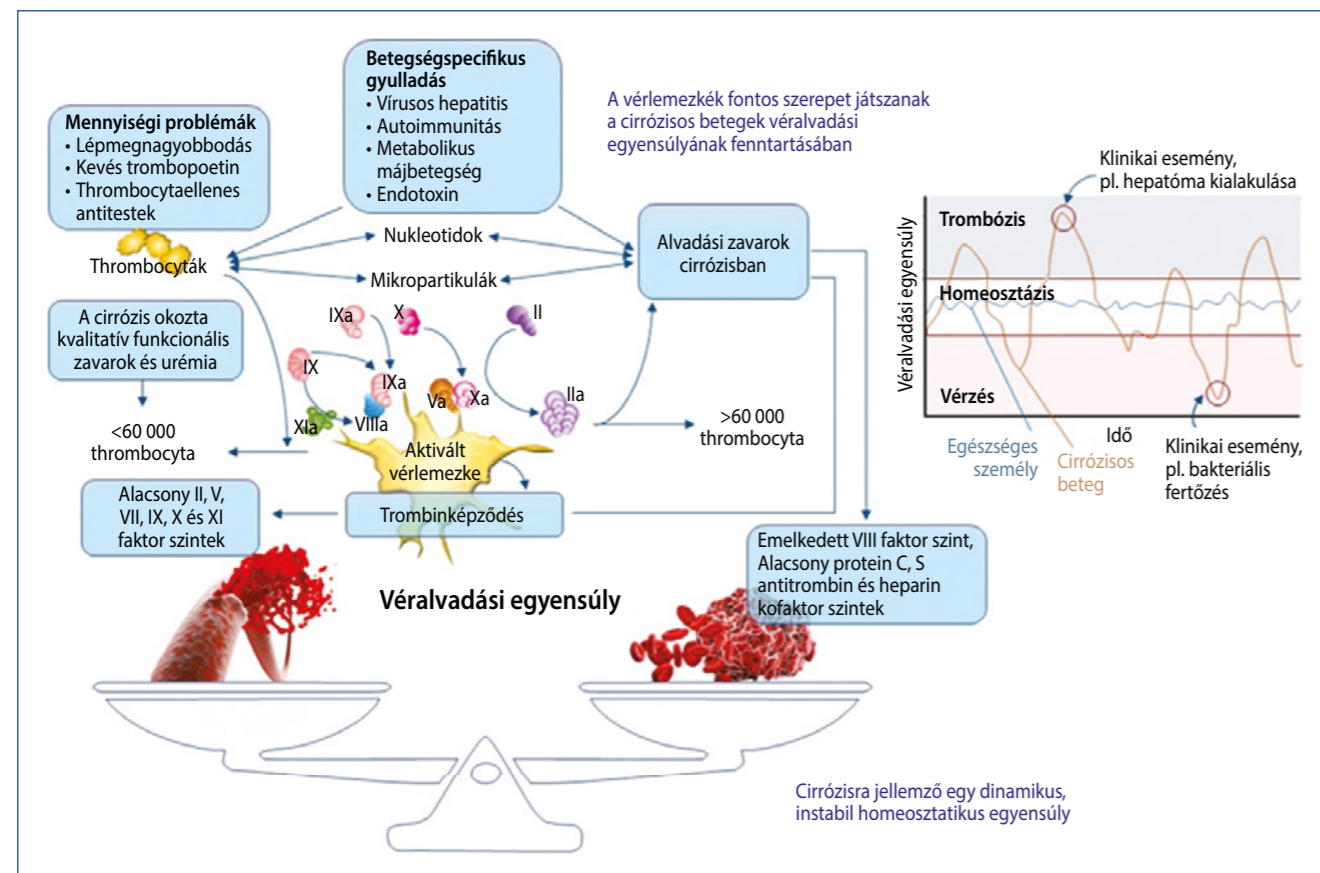
A fibrinogén a máj funkcionális kapacitásának csökkenésével kisebb mennyiségben termelődik, azonban ezt némileg ellensúlyozhatja a cirrózisra jellemző alacsony szintű gyulladás fibrinogénképződést indukáló hatása és az inzulinszerű növekedésfaktor-kötő fehérje 1 (IGFBP-1) szintjének megduplázódása, amely komplexet képez a fibrinogénnel. A molekula oxidációra hajlamos. Cirrózisos betegekben fokozódik a karbonilizációja, megváltozik a szacharidoldallancok glikolizációja, és szíalsavmaradékok is kapcsolódnak a fehérjéhez. Ez utóbbi miatt negatív töltésűvé váló protein Ca<sup>2+</sup>-t köt, ami elősegítheti az alvadékképződést. A módosítások következtében prokoaguláns-aktivitás fokozódik, azonban a termelődött alvadék mérete és minősége is elmarad a fiziológiástól (22).

**Fibrinolízis**

Minden fehérje, amely részt vesz a fibrinolízisben, a májban szintetizálódik, a szöveti típusú plazminogénaktivátort (tPA) és a plazminogénaktivátor-inhibitor-1-et (PAI-1) kivéve. Ezért előrehaladott májsugorban a szintjük csökken. A máj termeli a trombin aktiválta fibrinolízisinhibitort (TAFI) is. A tPA-szint a csökkent clearance-nek köszönhetően nő, amíg az inhibitora normál tartományban marad, vagy kissé emelkedik. Emelkedik a D-dimer, a protrombin fragment 1+2, a fibrindegradációs termékek,



4. ábra: A véralvadás új egyensúlyi állapota cirrózisban



valamint plazmin- $\alpha$ 2-antiplazmin komplexek szintje (23). Ezek alapján sokáig úgy tartották, hogy a cirrózisban fokozott a fibrinolízis, azonban *Lisman és munkatársai* véralvadásklízis-vizsgálat során ezt nem tudták igazolni (24). Úgy gondolják, hogy ennek oka a fokozott trombingeneráció miatt kialakuló jelentősebb TAFI-aktiváció lehet. Így nagyon valószínű, hogy a fibrinolízis esetén is egy új egyensúly kialakulásáról van szó. Ezt támogatja, hogy súlyos, fokozott fibrinolízissel összefüggő vérzés májsugorban nem jellemző (4) (4. ábra).

### A haemostasisvizsgálatok eredménye májsugorban

#### Vérzési idő

A cirrózisos betegek kb. felében megnyúlt vérzési idő mérhető, azonban a vérzési idő és a thrombocytaszám között csak laza összefüggés van. Lehetséges megnyúlt vérzési idő 100 G/l feletti thrombocytaszám esetén, és thrombocytopeniásokban is lehet normális (25). A magyarázata valószínűleg az, hogy a vérelemezkeszám csökkenését és a kóros aggregációt a vWF emelkedett szintje ellensúlyozhatja. Valójában a vérzési idő sokkal szorosabb korrelációt mutat a májsugor stádiumával (26). A thrombocytaszám rendezésének pozitív hatása a vérzési időre nem volt bizonyítható (27).

Ugyanakkor cirrózisos betegekben gyenge összefüggés van a vérzési idő és a vérzési rizikó között is. A dezmpresszin korrigálja a vérzési időt, azonban nem csökken

a beavatkozásokkal kapcsolatos transzfúziós igény és a mortalitás sem (28). *Franchis és munkatársai* aktív varixvérzésekben gyakoribbnak találták az újrávérzés kockázatát azokban, akik a terlipresszin mellett dezmpresszint is kaptak, mint akik nem (54% vs. 27%) (29).

#### PI és APTI

Cirrózisban a betegség súlyosságától függő mértékben csökken a prokoaguláns-faktorok (kivéve az FVIII és a vWF) termelése, emiatt megnyúlik a PI és az APTI. Ezt a két tesztet évekig használták a vérzés rizikójának megbecslésére. A küszöbértékek megadása önkényesen történt, amely alapján aztán a haemostasis korrekciójára irányuló döntések születtek. Mivel cirrózisban a prokoaguláns-faktorok mellett az antikoagulánsok szintje is alacsonyabb, a PI nem jelzi megbízhatóan a vérzékenységet ebben a betegcsoportban. A protrombinidő megnyúlása a máj szintetikus kapacitását tükrözi. Az INR-t a K-vitamin-antagonistát szedő betegek PI-eredményeinek harmonizálása céljából hozták létre, így más körülmények közt való alkalmazása kérdéses (30). Májcirrózisos betegek esetén pl. a különböző laboratóriumokban mért INR-érték jelentősen eltérhet, aminek oka, hogy a tromboplasztinok normalizációját nem végezték el májbeteggekben. Ez pedig kérdésessé teszi a jelenleg használt INR-küszöbértékek májcirrózisos betegek véralvadásának jellemzésre történő alkalmazását (31). A PI mellett az APTI is megnyúlik, de ugyancsak kevésbé használható az alvadási egyensúly vizsgálatára (32).

### Trombingeneráció

A klasszikus alvadási tesztek helyett jobban reprezentálja az új egyensúlyt az ún. trombingenerációs teszt. Cirrózisos betegekben ugyanannyi trombin termelődik, mint egészségesekben. A protein C aktivitását is figyelembe vevő technika alkalmazása esetén a cirrózisos plazma inkább hiperkoagulábilis, egészen a súlyos thrombocytopenia megjelenéséig (33). Ennek hátterében az állhat, hogy cirrózisos betegekben az antitrombin- és protombinszintek csökkenése mellett nő az alfa-2 makroglobulin szintje, így a kevesebb protrombin gyorsabban alakul át trombinná, és lassabban inaktiválódnak az átalakulásért felelős faktorok (34).

### Viszkoelasztikus tesztek

A viszkoelasztikus tesztek eredményei is arra utalnak, hogy cholestaticus májbetegségekben, akut májelégtelenségben, és nem alkoholos steatohepatitisben (35, 36) sokkal inkább a hiperkoaguláció, mintsem a vérzékenység a jellemző. Nem tisztázott, hogy a viszkoelasztikus tesztek alapján igazolódott hiperkoagulációt kell-e, vagy hogyan kell kezelni, ugyanakkor a prokoaguláns és antifibrinolitikus szerek használata ezen betegekben különösen nagy körültekintést igényel.

### A vérzékenység kialakulásában szerepet játszó egyéb tényezők

A hagyományos tesztek kóros értékénél jobban jelzi a vérzékenységre való hajlamot a veseelégtelenség az általa provokált thrombocytafunkció-romlás miatt. Infekciók okozta endotoxaemia során aktiválódik a véralvadási rendszer, nő a trombólizishajlam, amely egyik oldalról mikrovaszkuláris érelzáródás miatt szöveti károsodást okozhat, másrészt consumptio miatt fokozott vérzeshajlam is kialakulhat (37).

### Terápiás lehetőségek

#### A vérelemezkeszám növelésére irányuló kezelési lehetőségek

##### A lép eltávolítása, megkisebbitése

Tekintettel arra, hogy a hypersplenia a thrombocytopenia jelentős oka, a lép teljes vagy részleges eltávolításától ennek javulását remélték. Számos próbálkozás történt a hypersplenia befolyásolására.

**Sebészeti kezelés:** Cirrózis esetén splenectomiát korábban elsősorban a splenorenalis söntök kialakítása kapcsán végeztek. Műtéteket követően gyakran alakult ki portális és lépvénatrombólizis (10-55%), de még ennél is gyakoribb volt a vérzéses szövődmény (10). Ma már nem alkalmazott eljárás.

**Lépartéria-embolizáció:** A totális embolizáció tályog kialakulásának fokozott kockázatával jár. A parciális embolizáció után megmaradó kis mennyiségű funkcióképes szövetmaradvány miatt csökken a léptávolítással járó fokozott infekciós fogékonyság, a szepszis kialakulásának esélye. 30% alatti szöveti embolizációval csak átmeneti vérelemezkeszám-emelkedést lehet elérni, viszont az 50% feletti embolizáció jelentősen emeli a szövődmények kockázatát (pl. pneumónia, peritonitis, léptályog és portálisvéna-trombólizis) (10).

**Rádiófrekvenciás abláció:** A thrombocytáértékek tartós javulása a lép több mint 70%-os ablációja után várható. A legfőbb szövődmények a hemorrhagiás sokk és az intra-abdominalis vérzés (10).

##### A porta nyomásának csökkentése (söntök)

Mivel a hypersplenia kialakulásának legfőbb okának a portális hipertenziót tartják, terápiás lehetőségként felmerült a portanyomás csökkentése. A portoszisztémás söntök hatására csökken a lépben uralkodó nyomás, de számottevően nem nő a thrombocytaszám. Manapság szinte kizárólag a transjugularis intrahepatikus portoszisztémás sönt (TIPS) használatos. A következményként előforduló komplikációk (hepatikus encephalopathia és májelégtelenség) és a thrombocytopeniára gyakorolt minimális hatékonyság miatt alacsony vérelemezkeszám korrekciója céljából nem javasolt az elvégzése (10).

##### Thrombocytapótlás

Invazív beavatkozások előtt thrombocytopeniás betegekben hagyományosan a vérelemezke-transzfúzió az elsődleges lépés. Használatát azonban limitálja a rövid ideig tartó hatása, a transzfúziós reakció kockázata és az alloimmunizáció okozta, vérelemezke elleni antitestek megjelenésének lehetősége (38).

Krónikus májbetegségre vonatkozó irányelvek nincsenek. Vitatott, hogy mely vérelemezkeszámnál indokolt a használata. Nem májbeteggekben invazív beavatkozások előtt 20 G/l érték alatt adnak thrombocytá-transzfúziót. Azonban egy nagy betegszámú vizsgálat szerint még ez is szükségtelen és káros azokban, akik nincsenek vérzéses kockázatnak kitelve. Jelentős vérzéskockázat hiányában egyre inkább preferálják az érték 10 G/l-re történő módosítását, ami nagyon messze van a mindennapi gyakorlatban sokszor elvárt 50-100 G/l közötti transzfúziós célértéktől. Krónikus májbeteggekben a javasolt thrombocytaszám függ a tervezett eljárástól is. Általában 50 G/l-t ajánlanak, de valójában nem határozható meg olyan küszöbérték, amely jól korrelálna a vérzéses szövődmények kialakulásának megnövekedett kockázatával műtét vagy invazív beavatkozás kapcsán (39). Egészen bizonyos, hogy a vérelemezke-transzfúziók egy része szükségtelen, és több kárral jár, mint haszonnal (38). A korábban javasolt 100 G/l thrombocytaszám legtöbbször nem érhető el. Egy tanulmányban 1 E adása után átlagosan 13 G/l-lel nőtt a vérelemezkeszám, miközben a trombingeneráció nem változott (40).

##### Trombopoetinreceptor-agonisták

A thrombocytá-transzfúziók mellékhatásai és nem megfelelő aktivitása miatt a vérelemezkeszám farmakológiai úton történő emelése látszott megoldásnak. A trombopoetinreceptor-agonisták (eltrombopag, romiplostim) képesek megemelni a vérelemezkeszámot, akár 100 g/l fölé is (8, 41). Hatásuk kifejlődéséhez idő kell, 10 nap, ezért alkalmazásuk elsősorban elektív műtét előtt merül fel. A kezdeti lelkesedés után azonban néhány adat alapján úgy tűnik, hogy a TPO fokozza a trombólizishajlamot, különösen akkor, ha a thrombocytaszám 200 G/l fölé emelkedik (42).

Mivel bizonyos adatok arra utalnak, hogy kompenzált májzsugorban az alacsonyabb thrombocytaszám nem jelent fokozott vérzési rizikót (2), és mivel a trombingeneráció alacsony thrombocytaszám mellett is normális, továbbra is kérdés, kell-e a vérlemezkeszám emelésére törekedni, vagy mi legyen az a határérték, ahol ennek valóban van vérzést megelőző szerepe.

#### Thrombocytafunkció javítása

**Dezmopresszin:** A vazopresszinanalóg dezmopresszin az endothelsejteken és a vérlemezéken lévő V2-receptorok révén emeli a keringő vWF, FVIII és a tPA szintjét. Hatékonyan alkalmazták Von Willebrand-betegségben és A típusú hemofiliában, nagyobb műtéti beavatkozások előtt, valamint spontán vérzéses epizódok során. Az eredmény csökkent vérzési és alvadási idő, illetve emelkedett faktoraktivitás (FVIII, FXI, FXII), amely hatékonyan csökkentheti a vérzési rizikót ezekben a betegekben (43).

Annak ellenére, hogy cirrózisban a vWF-szint magas, egy randomizált kontrollvizsgálatban 10 µg/kg dezmopresszin intravénás adása után a cirrózisos betegekben is szignifikánsan megrövidült vérzési idő volt mérhető (44).

Egy másik vizsgálatban nem tudták bizonyítani ennek hátterében a vWF szintjének szignifikáns emelkedését. Ugyanakkor a vWF-propeptid emelkedése szignifikáns volt, de nem olyan jelentősen, mint a párhuzamosan vizsgált hemofiliás betegekben. Az ADAMTS13-aktivitás nem változott (45).

Egyre inkább vitatják azonban a vérzési idő normalizálásának értelmét, mivel a vérzési idő és a vérzési rizikó között gyenge összefüggés van, korrekciója nem csökkenti az invazív beavatkozások során bekövetkező vérzések előfordulását.

#### A PI és az APTI korrekciója

Ha egyszerű faktorhiány (veleszületetten, vagy K-vitamin-antagonista-kezelés következtében) áll a megnyúlt PI és APTI hátterében, a faktorpótlás hatékonyan rendezi az eltérést. Májcirrózis esetén azonban nem ez a helyzet. A hagyományosan alkalmazott FFP- és faktorkoncentrátumok hatékonyságával kapcsolatban komoly kételyek merültek fel ebben a betegcsoportban.

Először is, a fent említett okok miatt az INR-érték meghatározása valójában bizonytalan, és az egyes laboratóriumokban eltérő lehet (42).

Másodszor az INR teljes mértékben általában nem korrigálható. Egy kisebb vizsgálatban (46) különböző típusú betegek tanulmányozták az FFP hatását az enyhén emelkedett PI- és INR-értékekre. Az eredmények szerint a betegek 0,8%-ában érték el a normál értéket, valamint 15,9%-ban tapasztaltak 50%-os javulást. Bár a cikk nem tér ki rá, a spontán INR-megnyúlás valószínűleg májbetegekben fordult elő. Ezek az eredmények megerősítik a korábbi közléseket, miszerint az FFP hatása csak részleges és átmeneti javulást okoz, és sohasem teljes korrekciót, függetlenül az adott FFP-egységek számától. Az INR-ben tapasztalt javulás 1 egység FFP után 0,03–1,3 közötti lehet, ami miatt jelentős mennyiségű FFP-re volna szükség a PI teljes korrekciójához, ami az esetek 99%-ában egyáltalán nem volt elérhető.

A harmadik, és egyben legfontosabb szempont, hogy nincs összefüggés az INR-érték és a vérzési rizikó között. Az INR 3-as, 4-es értéke mellett is lehet trombózis irányú haemostasiseltolódás, és a normális INR sem zárja ki a vérzeshajlamot. FFP adása után csökkenhet az INR-érték, de a trombingeneráció változatlan marad (1).

A kérdéses hatékonyság mellett komoly mellékhatással kell számolni. *Zimmon és munkatársai* egyenes arányosságot találtak a portális nyomás és a vérvolumen között cirrózisos betegekben: minden 100 ml volumennövekedés viszonylag rövid idő alatt 1,03 Hgmm portanyomás-emelkedést eredményez (47). Ha az INR értékét 2-4-ről 1,5-re szeretnénk korrigálni, a szükséges faktorpótlás mellett a portális nyomás 15,5-ről 25,8 Hgmm-re emelkedik, ami paradox módon növeli a vérzéses komplikációk esélyét (7).

A plazmatranszfúzióval kapcsolatos szövődmények miatt faktorkoncentrátumok adása is felmerült. Vizsgálatok történtek cryoprecipitatum (48) és különböző összetételű protrombinkomplex-koncentrátumok (PCC) adásával. Az utóbbiak 3 faktort (FII, FIX, FX) vagy 4 faktort (FII, FIX, FX és FVII), valamint protein C-t, protein S-t, antitrombin III-at és heparint (49) tartalmazó változatban is elérhető. A faktorkoncentrátumok adása során nem kell számolni a megnövekedett vértérfogat negatív hatásaival, azonban profilaktikusan alkalmazva őket növelik a trombotikus események rizikóját és az FFP-hez hasonlóan nem javítják meggyőzően a protrombinidőt (50). Az FII és az FX felezési ideje hosszú (60 és 30 óra), és ismételt adás esetén akumulálódhat (37). Profilaktikusan a haemostasis-egyensúly pontos ismerete nélkül nem alkalmazható. Azonban még abban az esetben is, ha csökkent trombingeneráció mérhető, inkább thrombocytapótlást ajánlott alkalmazni, mivel hatékonyabban javítja a vérzeshajlamot, mint a faktorpótlás (7).

Aktív vérzés esetén adagolását a TEG eredményére kell alapozni (koaguláció <75 s) (51). Összességében valószínűleg értelmetlen a PI és APTI értékének profilaktikus korrekciójára törekedni, mert nincs összefüggés a jelzett értékek eltérései és a vérzési rizikó között (2).

#### Antifibrinolitikumok

Egy nem kontrollált tanulmányban az ε-aminokapronsavat hatékonyan és biztonságosan találták májcirrózisos betegek esetén észlelt hiperfibrinolízis kezelésében, azonban, mivel helytelenül alkalmazva ez is fokozza a tromboziskészséget, megelőzően viszkoelasztikus teszt elvégzése javasolt. A mindennapi gyakorlatban rendszeresen használják olyan vérzések kapcsán is, ahol a fibrinolízis fokozott aktivitása nem bizonyítható, de további vizsgálatot tartanak szükségesnek a kockázat és a haszon megítélése céljából (52).

#### Vérzés és trombózis. Az antikoaguláns-kezelés előnyei és hátrányai. Új típusú készítmények

Májcirrózisban tehát a véralvadási rendszer több ponton is érintett. Az egyes elemek szintje csökken vagy emelkedik, az esetek döntő többségében thrombocytopenia jelentkezik. Azonban összességében ezek az eltérések nem be-

folyásolják a trombingenerációt, amely kulcslépése a haemostasisnak. A változások következtében a véralvadásban egy új egyensúlyi állapot alakul ki, amely eltolódhat hipovagy hiperkoagulábilis irányba. A korábbi vélemények – amelyek szerint a májcirrózis alvadási zavarral és fokozott vérzékonysággal jár – megdőlni látszanak. Tapasztalatok szerint sok cirrózisos betegben alakul ki trombózis, főleg a portális vénákban (21). Ugyanakkor gyakoriak a vérzések is, amelyek leginkább invazív beavatkozásokhoz köthetőek. Nem egyszerű ezek kezelése és megelőzése.

#### Vérzés

##### Profilaxis invazív beavatkozások előtt

A faktorhiány miatt vérzékonny betegekkel kapcsolatos eredmények alapján invazív beavatkozások kapcsán az 1,5-es INR-értéket tartják biztonságosnak, azonban májzsugor esetén ennek semmilyen megfogható bizonyítéka nincsen. A tanulmányok szerint a vérzésekockázatot sokkal jobban befolyásolja a súlyos szisztémás gyulladás, pl. az infekció (ilyenkor heparinszerű anyagok termelődnek) és az akut vesekárosodás, amely a thrombocytafunkciót rontja (2).

A minimálinvazív beavatkozások után a vérzésveszély kockázata alacsony, pl. a paracentesis (0-3,3%) és a thoracocentesis (2%) (53). *Schepis és munkatársai* nagy számú betegben vizsgálták a vérzési rizikót cirrózisosokban gyakran végzett invazív beavatkozások (perkután májbiopszia, transjugularis májbiopszia, paracentesis, thoracocentesis, különböző intervenciók eljárások és endoszkópos beavatkozások) esetén. Figyelembe vették az INR-t és thrombocytaszámot, valamint vizsgálták az adott beavatkozás előtt alkalmazott vérlemezke- vagy FFP-transzfúzió hatásait. A vérzési rizikó többnyire 1% alatti volt, csak néhány esetben érte el a 10% körüli értéket (pl. centrális véna katéter behelyezése [12%], varixvérzések endoszkópos lekötése [7,3%] és az endoszkópos retrográd colangiopancreatographia [6,2%]). A profilaktikusan alkalmazott thrombocytapótlás vagy az FFP adásából nem származott mérhető előny (54).

A vérzéses szövődmények kialakulása minimálinvazív beavatkozások esetén nem mutat összefüggést sem a thrombocytaszámmal, sem pedig az INR-rel. Még májbiopszia után is csak 0,22–0,58%-ban fordult elő vérzés, amelynek halálózása 0,1% volt. Előrehaladott, fibrotikusan átépült májból vett biopszia esetén akkor nagyobb a vérzéses szövődmények aránya, ha a thrombocytaszám 60G/l alatti (55). Ilyen esetben célszerűbb a transjugularis májbiopszia elvégzése (56).

Major intervenciók, mint pl. májsebészeti beavatkozás esetén kialakult vérzés elsősorban a sebészeti műtéti technikával és a vérzéscsillapítás módjával mutatott összefüggést, nem pedig a haemostasis laboratóriumi paramétereivel (57). A haemostasis egyensúlya szempontjából az INR-értéknél fontosabbnak tartják az optimális fibrinogénszint-értéket (a normál érték 2-4,5 g/l). Vérzés vagy sebészeti beavatkozás esetén >1 g/l fibrinogénszint elérése ajánlott, amely az in vitro viszkoelasztikus tesztek során optimális idő alatt biztosítja a vérrögképződést (58). A

véralvadás globális jellemzésére a viszkoelasztikus tesztek rutinszerű használatát javasolják sebészeti beavatkozások, májtranszplantáció során.

A gyakorlattal szemben minimálinvazív beavatkozások előtt FFP- és prokoagulánsinfúzió rutinszerű alkalmazása profilaktikus céllal nem javasolt megnyúlt PI és APTI esetén. Ugyancsak nem javasolt a thrombocytaszám növelésére szolgáló kezelés. Nagy beavatkozások előtt a globális tesztek nyújtanak segítséget. Ha ezek hiperkoagulációs állapotra utalnak, nem szükséges profilaxis. ROTEM-vizsgálat során, jelentős R- és K-idő megnyúlása esetén faktorpótlás, az MA rövidülése esetén thrombocytapótlás megfontolható. Azonban ezekben a helyzetekben is inkább a „várni és figyelni” elvet preferálják, és beavatkozás csak akkor indokolt, ha a vérzéses szövődmény valóban megjelent.

##### Vérzéscsillapítás aktív vérzés esetén

Májzsugor esetén az aktív vérzés leggyakrabban portális hipertenzív vagy traumás eredetű.

Portális hipertenzív vérzések (varixvérzés, gastropathia) esetén a vérzés súlyosságát, az újrávérzés kockázatát elsősorban a porta nyomása határozza meg. Ezt egyéb körülmények, pl. az infekció befolyásolja. Ezért ellátása során a lokális ellátás mellett (varixligáció) a porta nyomásának csökkentésére kell koncentrálni (oktreotid, terlipresszin), illetve a vérzés diagnózisakor el kell indítani a profilaktikus vagy terápiás antibiotikumkezelést. Megnyúlt INR kapcsán sem javasolt FFP adása a nem megfelelő hatékonysága és a kontrollálhatatlan volumenterhelés miatt, illetve nincs egyértelmű javaslat a faktorkoncentrátumok adására sem (59). Ez alól kivétel a masszív transzfúzió (több mint 10 E vörösvértest-koncentrátum igénye súlyos kivérzés esetén) (60).

Az alvoképződéshez legoptimálisabbnak tartható értékek az American Gastroenterological Association (AGA) guideline-ja szerint a 0,25 feletti hematokrit, 50 G/l felett thrombocytaszám és az 1,2 g/l feletti fibrinogénérték. Ha a vérzéskontrollt az említett egyéb úton nem sikerül elérni, meg lehet próbálni ezek korrekcióját (61). Azonban nem volt bizonyítható pl. a thrombocyt-transzfúzió előnye varixvérzés során (29).

Az FFP-vel szemben a faktorkoncentrátumok adása előnyösebbnek tűnik. Masszív trauma esetén a tromboelastometria eredményének megfelelően (megnyúlt K-idő) alkalmazott PCC mellett nagyobb eséllyel volt elkerülhető a vértranszfúzió és a thrombocytapótlás, mint vakon történő FFP alkalmazása esetén (6). Nem szűnő vérzés esetén megpróbálható még kis dózisú rekombináns aktivált FVII alkalmazása, amely javíthatja a kimenetelt, és csökkentheti a transzfúzió szükségességét traumatizált, koagulopathiás betegekben (62).

Ha a globális tesztek elérhetőek, ezek segítségével pontosabban meghatározható a teendő (3. ábra).

Aktív vérzés esetén természetesen gondolni kell arra, hogy a profilaktikus céllal alkalmazott antikoaguláns-kezelést el kell hagyni, ha mód van rá, a megfelelő antidótummal a hatásukat fel kell függeszteni. Nem sok adat van arra, hogy mi a teendő, ha a beteg thrombocytáaggregáció-gátló te-



rápia mellett vérzik. Mivel előrehaladott májsugorban ezek alkalmazása nem gyakori, így kellő tapasztalat ebben a betegcsoportban nincs. Az aspirin és a clopidogrel irreverzibilis hatása miatt a gyógyszer elhagyása mellett a thrombocyt-transzfúzió adása merül fel. Azonban egyéb betegcsoportokban (pl. thrombocyt-aggregáció-gátló szereket szedő intrakraniális vérző betegekben) sem egyértelműek az eredmények abban a vonatkozásban, hogy a vérelemzések javítja-e a vérzés kimenetelét vagy a túlélést, ugyanakkor a thrombocyt-transzfúzió szövődésével számolni kell (63). Nem csillapítható vérzés esetén, ha minden egyéb próbálkozás csődöt mond, utolsó lehetőségként megpróbálható.

## Trombózis

### Kockázat

A májbetegség körében a megnyúlt alvadási paraméterek és alacsony thrombocytaszám ellenére gyakoriak a vénás trombotikus események (4-15%, ami az átlagos populációban észlelhető viszonyítva 8-szor magasabb) (64), míg a pulmonalis embólia nem több, mint a nem májbetegség körében (62). A leggyakoribb klinikai manifesztációk a portális vénás trombózis és a perifériás vénás trombózis. Különböző tanulmányok szerint trombózisra hajlamosító tényező az előrehaladott májsugor, az alacsony albuminszint (28,5 g/l alatt) és a társuló diabetes mellitus (38). Az ismert genetikai hajlamosító tényezők mellett – amelyek cirrózisokban is trombózis kialakulásával járhatnak – ezekben a betegekben a vena portaeban jelenlévő lassú áramlás, illetve a hasúri gyulladások (spontán bakteriális peritonitis) is provokáló tényezők. Portatrombózis a betegek 10-25%-ában alakul ki, és ennek valószínűsége nő a májbetegség progressziójával. Lehet tünetmentes, de jelentkezik súlyos gasztrointesztinális vérzéssel, ascites megjelenésével, vagy bélszékémiával, amely halálos lehet (65).

Ezek az adatok azt mutatják, hogy a cirrózisos betegek nem védettek trombózissal szemben, az INR megnyúlása ellenére sem. Nincs különbség a tromboembóliás rizikót tekintve a normális vagy emelkedett INR-rel bíró cirrózisos betegek között. Előfordul 1,6-2,2-es értékű INR mellett is (62). Egy vizsgálatban a betegek 6,3%-ában alakult ki trombózis INR>3 mellett, valamint a boncolás során az esetek több mint 50%-ában találtak vérrögképződést (62).

Ezek miatt az utóbbi években született guideline-ok májsugoros betegek esetén is határozottan a profilaktikus antikoaguláns-terápia mellett foglalnak állást, ha magas trombózirizikó áll fenn (65).

### Trombózisprofilaxis

Megfelelő profilaxis mellett a trombózikockázat 40-60%-kal csökkenthető (66). Azonban kevés az adat az alkalmazható gyógyszerek biztonságosságát és hatékonyságát illetően májsugorban.

A heparin az antitrombin hatás erősítésén keresztül csökkenti a vér alvadákonyságát. Az antitrombinszint csökken májsugorban, mégis egyes kutatók előrehaladott betegség esetén az LMWH (kis molekulású heparinok)

fokozott klinikai hatásáról számoltak be (67). Vizsgálatok szerint LMWH-kezelés mellett tromboembóliás esemény nem fordult elő, azonban a javasolt anti-Xa-szintet a betegek 15%-a érte el. A vérzési rizikó nem volt magasabb, mint a nem antikoagulált betegekben (68). Varixruptura esetén nem volt rosszabb a vérzéscsillapítás sikeressége és a 6 hónapos túlélés LMWH alkalmazása mellett (69). *Villa és munkatársai* a tromboembóliás események megelőzése mellett a cirrózis akut dekompenzációjának előfordulását is ritkábbnak találták a gyógyszert kapók körében (11,7% vs. 59,4%), illetve nőtt a transzplantációmentes túlélés (70).

Pitvarfibrilláció miatt antikoagulált cirrózisos betegekben a K-vitamin-antagonisták (VKA) alkalmazása kompenzált májsugorban biztonságos volt, de dekompenzált esetekben jelentős vérzési rizikóval (elsősorban varixvérzéssel) kellett számolni (71). A kezelés nehézségét jelenti, hogy spontán megnyúlt INR-érték esetén a VKA-terápia dózisének beállítása bizonytalan. Ha a kezelés előtt a betegnek normális vagy minimálisan emelkedett az INR-je, a terápiás célérték a nem májbetegséghez hasonlóan 2-3 (72).

Az új típusú orális antikoagulánsok (NOAC-ok: apixaban, rivaroxaban, edoxaban, betrixaban és dabigatran) előnye, hogy a vesefunkció figyelembevételével fix dózisban alkalmazhatók. Májsugorban történő alkalmazáskor számolni kell a véralvadásra gyakorolt hatása mellett a metabolizmusuk esetleges változásával. A jelenleg használt NOAC-oknak nincs ismert májkárosító hatásuk (71), ugyanolyan hatékonyan előzik meg a trombotikus eseményeket, mint VKA-k, de alkalmazásuk során kevesebb a gasztrointesztinális vérzés.

Mindenképpen indokolt tehát a trombózisprofilaxis azokban a betegekben, akiknek ismert fokozott trombózirizikójuk van (pitvarfibrilláció, dilatatív cardiomyopathia, immobilizáció, társult tumoros betegség, lezajlott mélyvénás trombózis után stb., vagyis amikor nem májsugoros beteg esetén elindítanánk az antikoaguláns-kezelést). Ha Child-Pugh-klasszifikáció szerinti 7-10 pont közötti a betegség súlyossága, célszerű megfontolni a vena portae trombózisának profilaxisát, amely céljából az LMWH tűnik optimálisnak (66).

Hagyományosan nem ajánlott a profilaxis elindítása, ha a trombózirizikó alacsony, illetve súlyos thrombocytopenia esetén, és aktív vérzés idején sem. Újabb adatok szerint azonban még alacsony vérelemzések esetén sem nő a vérzéses szövődmények száma (67).

### Trombóziskezelés

Legalább ilyen kihívást jelent a diagnosztizált trombózisok kezelése. Az antikoaguláns-kezelés nem provokálja vérzések, pl. a varixvérzés kialakulását, azonban a terápia alatt megjelenő vérzés kontrollja nehézséget jelenthet. Emiatt, ha nem ismert, célszerű tisztázni a varixok méretét, és szükség esetén a ligációjukat elvégezni még a kezelés előtt, vagy azzal egy időben (73).

A májsugorosok körében a vena portae trombózisának előfordulása gyakori. Állhat az akut dekompenzáció hátterében, de gyakran nem okoz tünetet, emiatt véletlen

lelet lehet. Kezelésükkel és megelőzésükkel kapcsolatban nincs teljes konszenzus. A portatrombózis következtében fokozódik a varixvérzés rizikója, emiatt kifejezett az óvatosság a véralvadást gátlók alkalmazásával kapcsolatban. Azonban paradox módon az antikoagulált betegekben alacsonyabb a varixvérzés előfordulása (74). A rekanalizációban tapasztalható sikerességi ráta 40-90%, míg a kezeletlen esetekben 0%. Az antikoaguláció hatására bekövetkező rekanalizáció, amely jó eséllyel elérhető, csökkenti a porta nyomását, és ezzel mérsékli a következményes szövődmények megjelenését, súlyosbodását. A mellékhatások elhanyagolhatók (75). Úgy tűnik, hogy az antikoaguláns-terápiából azok a betegek profitálnak a leginkább, akikben a vena portae trombózis kiterjedt, és mesenterialis érintettség is jelen van, ugyanakkor a vérzés kockázata szempontjából alacsony rizikójúnak tekinthetők (70). Az LMWH-t tartják a legbiztonságosabb választásnak. Hatására a betegek több mint 70%-ában parciális, 50%-ában teljes rekanalizáció jön létre (76). Hosszú távú terápiaként a NOAC-ok hasonló biztonságga alkalmazhatóak, mint a tradicionális alvadást gátlók (heparin, warfarin, LMWH), a vérzéses komplikációk nem gyakoribbak. Jók a tapasztalatok portális vénatrombózis kezelése során is. Hatékonyak voltak a thrombusok részleges vagy teljes feloldásában (77).

A cirrózisban kialakuló PVT kezelésére tehát nincs még guideline. Általában LMWH-val indítunk a rekanalizáció és a progresszió megakadályozása érdekében. A terápiát 6 hónapig kell folytatni. Korábban történő gyógyszerelkezés után az esetek 35%-ában a trombózis újra kialakul. A fenntartó terápia történhet LMWH folytatásával, kompenzált beteg esetén VKA-val vagy NOAC-cal. Az élethosszig tartó terápiát személyfüggően kell meghatározni (75). Van adat arra, hogy a VKA-kkal szemben a NOAC-ok előnyösebbek. *Nagaoki és munkatársai* szerint fenntartó edoxabanterápia esetén a betegek 70%-ában történt teljes thrombusfeloldódás, míg a warfarint kapó betegek között ez az arány csak 20% volt. Az edoxabancsoport 5%-ában fordult elő progresszió, míg a warfarincsoport 47%-ában történt állapotrosszabbodás (78). Egy másik tanulmányban hasonlóan jobb eredmény volt elérhető rivaroxaban alkalmazása esetén, és a warfarincsoportban itt is nagyobb valószínűséggel jelentek meg dekompenzációs tünetek (gasztrointesztinális vérzés, ascites, encephalopathia), és magasabb volt a halálozás is (77).

## Irodalom

1. Tripodi A. Thrombin Generation Assay and Its Application in the Clinical Laboratory. *Clin Chem* 2016; 62: 699-707. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.248625>.
2. Turco L, de Raucourt E, Valla DC, Villa E. Anticoagulation in the cirrhotic patient. *JHEP Rep* 2019 16; 1: 227-239. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.02.006>.
3. Kern A, Várnai K, Vársárhelyi B. Trombingenerációs vizsgálatok és klinikai alkalmazásuk [Thrombin generation assays and their clinical application]. *Orv Hetil* 2014; 155: 851-857. Hungarian. <https://doi.org/10.1556/OH.2014.29899>.
4. Rijcken DC, Kock EL, Guimaraes AH et al. Evidence for an enhanced fibrinolytic capacity in cirrhosis as measured with two different global fibrinolysis tests. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2116-2122. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04901.x>.
5. [https://www.google.hu/search?q=thromboelastography&client=opera&hs=QZC&sxsrf=ALeKk03IEkTFRcwhLK1u9GNNDw6Z3hm5w:1585234453786&sou=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwi\\_IYPEsrjoAhVtwlsKHd04BagQ\\_AUoAXoECBQQAw&biw=1496&bih=723#imgrc=TiEAOnzs5KPXVM](https://www.google.hu/search?q=thromboelastography&client=opera&hs=QZC&sxsrf=ALeKk03IEkTFRcwhLK1u9GNNDw6Z3hm5w:1585234453786&sou=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwi_IYPEsrjoAhVtwlsKHd04BagQ_AUoAXoECBQQAw&biw=1496&bih=723#imgrc=TiEAOnzs5KPXVM)

## A trombóziképződés és a májsugor progressziójának kapcsolata

Az utóbbi időben jelentős eredmények születtek a véralvadás és a cirrózisban jellemző fibróziképződés összefüggésével kapcsolatban. A szöveti sérülés – amely többek között a máj károsodása során is jellemző – trombin- és fibrin képződést indukál. A kis mennyiségben termelődő trombin az endothel barrierfunkcióját javítja, nagy mennyiségű trombin azonban (részben a megjelenő mikrothrombusok okozta keringési változás miatt) aktiválja a gyulladást okozó citokineket. Mindez további szövetkárosodást okoz, újraindítva a kört. Emellett a trombin hatására a máj csillagsejtjei myofibroblasttá alakulva provokálják a kötőszövetes átalakulást. A folyamat valójában a sebgyógyulás folyamatához szükséges, azonban a máj krónikus gyulladása során a májsugor progresszióját jelenti, mivel a fibrózis mértéke szoros összefüggést mutat a portális hipertenzió fokával (79). A véralvadást gátlás a nagyobb tromboembóliás események profilaxisán túl ezért képes javítani a cirrózis prognózisát is. Nagyon úgy tűnik, hogy a régóta keresett fibrózigátló gyógyszerünk a heparin, illetve megfelelő tapasztalatok összegyűjtése után esetleg a NOAC-ok lesznek.

## Konklúzió

Bár már csaknem 50 éve ismertek azok az eredmények, amelyek megkérdőjelezték a hagyományos alvadási tesztek értékét májsugoros betegek vérzési rizikójának prognosztizálásában, mégis sok klinikus azóta is változatlanul ezekre alapozza az invazív beavatkozásokkal kapcsolatos döntéseit (80, 65).

Májsugorban új, a normálisnál labilisabb haemostasis-egyensúly alakul ki, amely az esetek többségében a trombózikészség fokozódásával, ritkábban vérékenységgel jár. A vérékenység jellemzésére általánosan használt mérési módszerek, amelyeket az antikoagulánsok feltételezhetően normális szintjére alapozva dolgoztak ki, nem használhatóak a vérzésveszély megítélésére ebben a betegségben. Helyettük a jövőben a viszkoeasztikus tesztek kell használni a terápiás döntések meghozatalához. A fibrózis és a véralvadás szoros kapcsolata felveti, hogy ahelyett, hogy a vérzéstől félnénk ebben a betegcsoportban, megfelelő bizonyítékok összegyűjtése után a májsugor a tartós véralvadást gátlás egyik indikációjává válhat.

QZC&sxsrf=ALeKk03IEkTFRcwhLK1u9GNNDw6Z3hm5w:1585234453786&sou=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwi\_IYPEsrjoAhVtwlsKHd04BagQ\_AUoAXoECBQQAw&biw=1496&bih=723#imgrc=TiEAOnzs5KPXVM

6. Othman M, Kaur H. Thromboelastography (TEG). *Methods Mol Biol* 2017; 1646: 533-543. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7196-1\\_39](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7196-1_39).

7. Blasi A. Coagulopathy in liver disease: Lack of an assessment tool. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10062-10071. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i35.10062>.

8. Boyer TD, Habib S. Big spleens and hypersplenism: fix it or forget it? *Liver Int* 2015 May; 35(5): 1492-8. <https://doi.org/10.1111/liv.12702>. Epub 2014 Nov 7. PMID: 25312770.

9. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepat Med* 2016; 8: 39-50. <https://doi.org/10.2147/HMER.S74612>.

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.gastronews.hu](http://www.gastronews.hu) weboldalon.