

## Analgetikus nefropátia

Mátyus János dr.  
DOTE I. Belklinika, Debrecen

*Az elmúlt években egyes hazai nefrológiai központokban az analgetikus nefropátia gyakoriságának jelentős növekedését észlelték. A tartós analgetikum szedés vesekárosító hatása, ennek klinikai képe nem eléggé ismert a népesség körében, ill. az orvosi köztudatban. A betegek legtöbbször idült pyelonephritis diagnózissal és későn kerülnek nefrológushoz. Figyelmes anamnézis felvétellel és a nemrégén kidolgozott komputer tomográfias kritériumok alkalmazásával a diagnózis könnyen biztosítható. A gyógyszeresedés abbahagyása és a megfelelő gondozás mellett a betegség progressiója jelentősen lassítható. A kialakulásáért döntően felelős kombinált analgetikus készítmények recept nélküli elérhetőségének mielőbbi korlátozása szükséges.*

A többkomponensű fájdalomcsillapítók tartós alkalmazása következtében kialakult intersticiális nephritist és veseelégtelenséget először 1953-ban írták le svájci óragyári munkások között, de hamarosan a világ más részein is felfigyeltek a betegségre. Különösen nagy gyakorisággal észlelték még Svédországban és Ausztráliában, amelyekben az ebből eredő urémiás halálozás, ill. a vesepótló kezelés szükségessége komoly egészségügyi problémává vált. Mivel a phenacetin a legtöbb készítményben jelen volt, az első leírásokban ezt jelölték meg egyedüli felelős szerként. Hazánkban is „phenacetin nephropathia” néven vált ismerté az orvosi irodalomban.

A betegség megelőzését célzó intézkedések a phenacetin keverékekből történő kivonására, ill. az ezt tartalmazó készítmények recept nélküli ún. „over-the-counter” forgalmazásának megtiltására irányultak. Ennek köszönhetően a phenacetin kb. 10 éve gyakorlatilag nem alkalmazták Nyugat-Európában. A 1970-es évek végére állatkísérletekben egyértelművé vált, hogy a phenacetint nem tartalmazó analgetikumokkal is kiváltható hasonló vesekárosítás. A klinikusok is sok olyan betegben diagnosztizáltak phenacetin nefropátiát, akik phenacetint nem, viszont egyéb analgetikumot rendszeresen használtak. Ezért mára az analgetikus nefropátia (AN) elnevezés vált világszerte elfogadottá.

A bevezetett megszorító intézkedések hatására a nyugat-európai országokban mára csökkent az AN gyakorisága. Jelentős eredményt értek el Svédországban, ahol a vesepótló kezelésbe vettek körében 20%-ról 1% alá sikerült az incidenciát szorítani. Számos országban csak mérsékelt volt a siker és a betegség továbbra is jelentős probléma maradt. Így pl. Svájcban és Belgiumban 10%, Németországban és Ausztriában 5% körüli volt az incidenciája az Európai Vese Társaság (EDTA-ERA) 1992-es adatai alapján. A teljes regisztert tekintve ugyanezen évben az összes beteg 2%-ában ezt jelölték meg a veseelégtelenséghez vezető okként. Ezek az adatok a dializáló állományok jelentéseiben alapulnak, ennél nagyobb gyakoriságot jeleznek az AN-ra koncentrált tanulmányok. Feltűnő, hogy az ismeretlen eredetűnek tartott veseelégtelenség gyakorisága nagy az AN-t csak ritkán diagnosztizáló országokban. Ugyanakkor az elmúlt években az AN diagnosztikája biztosabbá vált. A képalakító vizsgálatokon alapuló kritériumokat dolgoztak ki, ezek hasznosságát a 22 centrumban végzett ANNE (Analgesic Nephropathy Network Europe) vizsgálatban igazolták.

Hazánkban korábban ritkán állapítottunk meg AN-t. Jómárgunk az első egyértelműen AN-s beteget 1990-ben vettük dialízis programba. Sajnos 1 évvel később a betegség egyik ismert szövődménye, húgyhólyag-tumor következtében elvesztettük. Azóta egyre gyakrabban találkozunk a betegséggel. 1996-ban a dialízis programba vett 30 beteg közül 4-ben, vagyis több mint 12%-ukban ez volt a veseelégtelenség oka. Ez késztetett arra, hogy felhívjuk a figyelmet a kórkép gyakoribbá válására. Tapasztalatunk szerint a kórkép nem eléggé ismert a hazai orvostársadalom előtt, a több mint 50 általunk gondozott beteg majdnem mindegyikében a nefrológiai ambulancián állítottuk fel a diagnózist. Debrecenhez hasonlóan a pécsi nefrológiai központban is a betegség gyakoriságának emelkedését találták. A valós magyarországi helyzet felmérése céljából Nagy Judit professzor asszony kezdeményezésére 1997 végén átfogó tanulmány indult a dializált betegek körében (HANS = Hungarian Analgesic Nephropathy Study).

### Patogenezis és patológia

A kórkép klasszikus okozói a kombinált analgetikus tabletták vagy porok, amelyek legalább kétféle fájdalomcsillapítót és egy hozzászokást biztosító szert is tartalmaznak. Leggyakoribb összetevőik alapján APC szerekről is szokás beszélni, ahol az A=aszpirin, P=paracetamol/phenacetin, C=koffein/kodein. Ezekben a készítményekben az analgetikumok additív, szinergikus toxikus hatása mellett nagyon lényeges a hozzászokást biztosító összetevők (legtöbbször koffein) szerepe. A phenacetin a szervezetben paracetamollá alakul, amelyből a máj mikroszomális enzimrendszerében igen reaktív metabolitok képződnek, melyek lipidperoxidációt okoznak. A toxicitás fő helye a vesemedulla, ahol ezen metabolitok felhalmozódnak. Az aszpirin és a nem szteroid gyulladásgátló szerek (NSAID) fő hatás módja a renális prosztaglandin képzés gátlása, ezen keresztül a medulláris ischaemia fokozása. Kérdéses, hogy önmagukban tartós alkalmazás során létre tudják-e hozni az AN klasszikus képét. Ezen hatásuktól el kell különíteni az akut veseelégtelenséget okozó hatásait, amely két ok miatt is bekövetkezhet. Hipovolémiában, ill. az effektív véráramlás csökkenésével járó állapotokban, pl. májcirrhosisban jelentősen tovább csökkenthetik a vese véráramlását. Tartós szedés mellett akut intersticiális nephritist okozhatnak, amelyben a veseelégtelenséget rendszerint jelentős proteinuria is kíséri. Hazánkban a kimagasló alkalmazásuk miatt szót kell ejtenünk a pirazon származékokról. Korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan saját tapasztalatunk szerint ezek a szerek is képesek AN-t okozni kombinációkban. Figyelemre méltónak tartjuk azonban, hogy a kiemelkedően magas hazai noraminofenazon (Algopyrin) fogyasztás ellenére eddig nem találkoztunk kizárólag csak ezt alkalmazó AN-s beteggel. Betegeink döntő többsége kombinált analgetikus készítményt, leggyakrabban Pulvis combinatust, Tbl. analgeticust, Tbl. antidoloricust, Antineuralgica tbl-át, Salvador tbl-át szedett. A hazánkban elérhető különösen veszélyes kombinált készítményeket az 1. táblázatban ismertetjük. AN-ban az első patológiai változás a vesemedence urotheliuma alatti kapillárisokban észlelhető. A bazális membrán hagy-

1. táblázat: Hazai, különösen veszélyes analgetikus keverékek (két analgetikum + hozzászokást biztosító szer)

Készítmény	vény nélkül	phenacetin v. paracetamol (mg)	pyrazol (mg)	aszpirin (mg)	koffein (mg)	kodein (mg)	barbiturát (mg)
Antineuralgica tbl.	VN	300	200		50		
Pulv. antineuralgikus		300	200		50		
Dolor tbl.		150	150			10	
Salvador tbl.	VN	150	150		80		75
Pulv. analgetikus (tbl.)	VN	200	300		70		30
Karil tbl.	kivonva	300	150		100		
Pulv. antidoloricus (tbl.)		500		500	50	20	
Pulv. codacetini		300		300		10	
Pulv. spasmalgeticus		400		400			30
Pulv. combinatus	VN		350	500	50		
Saridon	VN	250	150		50		

malevélszerűen megvastagodik, a szklerózis következtében a lumen beszűkül, majd teljesen elzáródik. Az ischaemiássá váló papillákban nekrosis alakul ki, amely rendszerint a csúcson kezdődik és laterálisan terjed. Az elhalt területek demarkálódnak, kalcifikálódhatnak, letöredezhetnek. A tubulointerstitiális nephritis másodlagosan alakul ki, az elhalt papillához tartozó tubulusokban fellépő atrófia, obstrukció majd interstitiális lymphocytás infiltráció, fibrózis következtében. Igen gyorsan kialakuló vesepapilla nekrosis esetén akár hiányozhat is az interstitium károsodása. Az érintett területben a glomerulusok kollapszusa, teljes obliterációja következik be. A megmaradt nefronok hipertrofizálódnak, ezen glomerulusokban a hosszasan fennálló glomeruláris hiperfiltráció miatt fokális szegmentális glomeruloszklerózis alakulhat ki. *Átmeneti sejtes karcinóma* az esetek kb. 10%-ában alakul ki, leggyakrabban a vesemedencében, ritkábban az uréterben, ill. a húgyhólyagban. A daganatok gyakran multifokálisak és differenciálatlanok.

### Klinikai kép

Az AN döntően középkorú vagy idősebb nők betegsége, akik legtöbbször már fiatalasszony korban fejfájás miatt kezdték el a fájdalomcsillapítók rendszeres alkalmazását. Saját beteganyagunkban a nő-férfi arány 8:1 volt, a betegek átlagos életkora a dialízis elkezdésekor pedig meghaladta a 60 évet. Természetesen gyógyszereszedés oka más idült fájdalom is lehet, sokszor mozgásszervi betegség. Sok esetben megfigyelhető egyéb addikcióhajlam, pl. rendszeres nyugtató vagy altató szedés, pszichés zavar.

A betegség renális megnyilvánulásai változatosak lehetnek, de sokszor az idült veseelégtelenség csak későn kerül felismerésre. A tünetmentes esetek felismerését segítheti a szűrővizsgálat vagy más ok miatt végzett vizsgálat során észlelt emelkedett szérum kreatinin vagy vizelet eltérés. A pyuria gyakori, legtöbbször steril, vagyis az általános bakteriológiai tenyésztés negatív. Emiatt sok esetben Koch tenyésztések is történnek. A tubulointerstitiális károsodás miatt gyakoriak a folyadék-elektrolit és sav-bázis háztartás zavarai (polyuria, hipo-hiperkalémia, acidózis). A proteinuria legtöbbször jelentéktelen vagy mérsékelt, napi 1 g alatti. Hematuria nem jellemző, fel lépte vesekőre, papilla nekrosisra vagy tumorra utal. Sok esetben valódi húgyúti fertőzés rakódik a kórképre, gyakran a vesebetegség első jeleként, emiatt is a betegek legtöbbször idült pyelonephritis diagnózis megjelölésével szerepelnek. A fertőzés a tünetmentes bakteriuriától kezdve a szepikus formáig változatos megnyilvánulású lehet. A nekrotikus papillákban lerakódó mészes és az urea bontó baktériumok miatt a vesekőképződés kockázata fokozott. A gyakori uréter obstrukció

azonban legtöbbször nem kövesség, hanem a leváló nekrotikus papillák következtében alakul ki. Feltétlenül erre kell gondolnunk, ha a típusos vesecolica és hematuria esetén követ nem találunk. Sok esetben a fájdalom ismétlődő atípusos hasi colica képében jelentkezik, a részleges obstrukció miatt az üregrendszeri tárgulat hiányozhat. Lassú kialakulásakor (pl. tumor esetén) a vese lezáródása bekövetkezhet tünetek nélkül is. Hipertónia a betegek jelentős részében észlelhető, sokszor súlyos, nehezen kezelhető. Ilyen esetekben a veseparenchyma károsodása mellett feltétlenül gondolnunk kell a veseartériák szűkületére is. Az idült veseelégtelenség legtöbbször lassan progrediál terápia nélkül is, de nagyon gyakran kíséri a vese-funkciók átmeneti hirtelen romlása. Ilyenkor alapvető a poszterenális okok, uréter obstrukció kizárása, de tapasztalataink szerint az akut veseelégtelenség leggyakrabban prerenális okok (exsiccosis, gastrointestinális vérzés, akut myocardialis infarktus, szepszis) miatt következik be. Ezekben az esetekben sokszor a nem kellő körültekintéssel alkalmazott gyógyszer (hipovolémiában, súlyos kardiális dekompenzációban, renális artéria sztenózis mellett adott NSAID, ACEI) provokáló hatása is közrejátszik.

A tartós analgetikum szedés következtében a vesén kívül számos szerv is károsodhat, szokás emiatt analgetikus szindrómáról is beszélni. Sokszor még a vesekárosodás előtt jelentkeznek a gastrointestinális tünetek. Az eróziók, peptikus fekély kialakulásához sok esetben szövődmény (vérzés, perforáció) társul, amely miatt több betegünk szorult műtétre. Részben a gastrointestinális (sokszor okkult) vérvesztés, részben a vese csökkent erythroprotein termelése (peritubuláris fibroblasztok károsodása) miatt az anémia a veseelégtelenség korai szakában jelentkezik. Gyakoriak a mozgásszervi panaszok, a korai acidózis súlyosbítja a renális oszteodisztrófiát és hiperparathyreosist. Az osteoporosis, kősvény miatti fájdalmak az analgetikumok, NSAID szerek szedésének folytatásához, vagy újakezdéséhez vezetnek. Többen felvetették az arterioszklerózis gyorsabb progresszióját, amely egyaránt megnyilvánulhat a coronariák, billentyűk, carotisok, aorta és veseartériák kifejezettebb meszesedésében. Ennek igazolására azonban még nem állnak rendelkezésre meggyőző adatok.

### Diagnózis, differenciáldiagnosztika

Az AN diagnózisa három pilléren: az anamnézisen, a tubulointerstitiális károsodás igazolásán és a vesepapilla nekrosis kimutatásán alapszik. A gyógyszer abúzus felderítése nem könnyű feladat, a kérdés indirekt megközelítését, speciális kérdezési technikát igényel. (Vannak-e, volt-e visszatérő fájdalma, fejfájása, izületi vagy menstruációs fájdalma? Milyen

gyakorisággal? Mi szünteti ezeket?) Amennyiben a gyógyszereszedés időtartama, mennyisége bizonytalan, a beteg nem ismeri be, de alapos okkal gyanítjuk, szükség lehet a hozzátartozók kikérdezésére, esetleg toxikológiai vizsgálatra. A vesekárosodás kialakulásához *minimálisan 2-3 kg gyógyszer* bevitelét tartjuk szükségesnek. Az ehhez szükséges idő a rendszeresen napi 1 tbl-át alkalmazóknál több mint 10 év, míg naponta legalább 3 tbl. v. por bevétele esetén akár már 3 év is elégséges. Természetesen az analgetikum abúzus bizonyítása mellett ki kell zárunk az idült veseelégtelenséghez vezető egyéb okokat is.

A tubulointerstitiális károsodás igazolása a *laboratóriumi adatokon* alapszik (emelkedett kreatinin, urea, steril pyuria, hypostenuria, Na-K veszteség, acidózis, kistokú proteinuria). Vesebiopszia csak jelentős, napi 2 g-ot meghaladó proteinuria esetén szükséges a glomeruláris betegségek kizárása céljából. (Ritkán AN-ban is elérheti ezt, a másodlagosan kialakuló fokális glomeruloszklerózis miatt.)

A diagnózis harmadik pillérét a *képalkotó vizsgálatok* adják. A vesepapilla nekrosis kimutatására korábban egyedüli lehetőségként az urográfia, ill. antero/retrográd pyelográfia kínálkozott. Az elhalt papillában lerakódó mészesz azonban jól látható ultrahang, ill. natív CT vizsgálattal is. Az utóbbi módszer kevésbé vizsgáló függő, korai stádiumban érzékenyebb. A 90-es évek elején Belgiumban majd Európa több országára kiterjedő vizsgálatban bizonyították a CT hasznosságát. Amennyiben a veseméreteket csökkenése mellett a vesefelszín hullámos kontúrja (behúzódások száma 3-nál több), vagy papilláris kalcifikáció észlelhető, a vizsgálat érzékenysége 90% felettinek bizonyult. Ezen vizsgálatok birtokában bátrabban állíthatjuk fel vagy vethetjük el az AN diagnózist, bizonyára ez is szerepet játszik a betegség „gyakoriságának” növekedéséhez.

Gyakorlatunkban a betegeket leggyakrabban idült pyelonephritis diagnózissal küldték nefrológiai szakrendelésünkre. Jó volna, ha ezt a fogalmat a jövőben nem használnánk. Ezekben az esetekben a visszatérő infekciókra, steril pyuriára vezető okot kellene megkeresnünk és megneveznünk. Ezek között feltétlenül elsők között kell gondolnunk a tartós analgetikum szedésre. A betegség differenciáldiagnosztikája során természetesen figyelembe kell venni az idült tubulointerstitiális nefropátiához (pl. húgyúti obstrukció/reflux, köszvény, ólom mérgezés, myeloma, Sjögren-szindróma stb.), ill. papilla nekrotizhoz (diabetes mellitus, sarlósejtes anémia, obstruktív/reflux nefropátiák) vezető egyéb betegségeket. Kérdéses, hogy egyéb etiológiájú vesebetegség, pl. glomerulonephritis progresszióját rontja-e a tartós analgetikum alkalmazás.

## Terápia, prognózis

Az AN diagnózisának felállítása esetén alapvető az analgetikum szedés teljes abbahagyása. Ezt a már dialízis programba került beteg esetén is fontosnak tartjuk, hisz ezzel az extrarenális manifesztációkat és uroepithelialis daganatok kockázatát csökkentjük. A vesekárosodás enyhébb stádiumában az *analgetikum, ill. NSAID szedés abbahagyása* a veseelégtelenség progresszióját jelentősen lassíthatja, akár meg is állíthatja. A beteg meggyőzése nem könnyű, ebben segítséget nyújthatnak az ún. fájdalom ambulanciák. Sokszor célravezető első lépésként a hozzászokást biztosító szer elhagyása, az analgetikus keverék helyett monokomponens készítmény alkalmazása.

A renális manifesztációk kezelése a más idült veseelégtelenséghez hasonlóan történik. A veseelégtelenség progressziójának gátlása szempontjából alapvető a hipertónia, a húgyúti infekciók, a hiperlipidémia megfelelő kezelése, a diéta fehérjetartamának csökkentése. A *folyadékbevitel fokozása* a papilla nekrosis és húgyúti infekciók megelőzése szempontjából is

fontos. A dehidrációra való hajlam miatt óvatosan alkalmazzuk a diuretikumokat. Már a veseelégtelenség korai szakában szükség lehet az anémia, az acidózis, a hyperparathyreosis és az elektrolit eltérések kezelésére. Időben fel kell készülnünk a vesepótló kezelésekre, sok esetben ezeket már viszonylag alacsonyabb kreatinin érték (500-600 µmol/l) esetén is el kell kezdeni a jelentős elektrolitzavar, acidózis miatt. A hemodialízis mellett ma már széles körben elérhető a folyamatos ambuláns peritoneális dialízis kezelés is, amely a betegek egy részében előnyösebb lehet.

*Rendszeres szűrővizsgálatok* szükségesek a háziorvosi és nefrológiai gondozás során. Tünetek nélkül jelentkezhet húgyúti infekció, obstrukció és uroepithelialis daganat, ezért időszakos vizelet tenyésztés, ultrahang és urológiai vizsgálat javasolt. A papilla nekrosis veszélye miatt magunk részéről feltétlenül kezelést javaslunk aszimptomás bakteriuria esetén is. Malignus hipertónia, ACEI mellett romló vesefunkció, két vese nagyságbeli eltérése, ismételt rohamszerű tüdő-ödéma esetén a renális artéria szűkület gyanúja igen komolyan veendő. Ajánlott ISZB és egyéb vaszkuláris betegség szűrése is, vesetranszplantációs listára vétel előtt kötelező jelleggel.

A dialízis programba vétel életkori határainak megszűnésével ma már az idős AN-s betegek sem halnak meg urémiában. A betegek prognózisa dialízis programban azonban kedvezőtlenebb a többi, nem diabetese betegekéhez képest. Ebben saját adataink szerint is elsősorban a fokozott arterioszklerózis, valamint a malignómák nagyobb gyakorisága játszik szerepet.

## Megelőzés

Az analgetikus nefropátia a megelőzhető vesebetegségek közé tartozik, mint ahogy több nyugati ország példája ezt már igazolta. Ennek érdekében azonban mind a népesség, mind az orvosok körében tudatosítani kell az analgetikumok tartós alkalmazásának vesekárosító hatását. Mielőbb meg kell szüntetni a leginkább ártalmas kombinált készítmények (amelyek legalább kétféle fájdalomcsillapítót és egy hozzászokást biztosító szert, legtöbbször koffeint vagy kodeint tartalmaznak) recept nélküli elérhetőségét. Lehetőség szerint kerülni kell a monokomponens analgetikumok és a nem szteroid gyulladásgátlók évenként történő alkalmazását is, különösen nem javasolt ezek egymással történő kombinálása. Amennyiben ilyen készítmények tartós adása elkerülhetetlen, a vizelet és a vesefunkció rendszeres ellenőrzése szükséges.

*Irodalom: 1. Bennett W. M., Heinrich W. L., Stoff J. S.: The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: summary and recommendations. Am. J. Kidney Dis. 28, S56-S62, 1996. – 2. Blantz R. C.: Acetaminophen: acute and chronic effects on renal function. Am. J. Kidney Dis. 28, S3-S6, 1996. – 3. Brunner F. P., Selwood N. H. az EDTA-ERA Registry Committee nevében: End-stage renal failure due to analgesic nephropathy, its changing pattern and cardiovascular mortality. Nephrol. Dial. Transplant. 9, 1371-1376, 1994. – 4. De Broe M. E., Elseviers M. M.: Analgesic nephropathy. N. Eng. J. Med. 338, 446-452, 1998. – 5. Duggin G. G.: Combination analgesic-induced kidney disease: The Australian Experience. Am. J. Kidney Dis. 28, S39-S47, 1996. – 6. Eknayan G.: Current status of chronic analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drug nephropathy. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 3, 183-188, 1994. – 7. Elseviers M. M., Bosteels V., Cambier P. és mtsai.: Diagnostic criteria of analgesic nephropathy in patients with end-stage renal failure: Results of the Belgian study. Nephrol. Dial. Transplant. 7, 479-486, 1992. – 8. Elseviers M. M., Waller I., Nenov D. és mtsai.: Evaluation of diagnostic criteria for analgesic nephropathy in patients with end-stage*

renal failure: results of the ANNE study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 10, 808-814, 1995. – 9. Elseviers M. M., De Schepper A., Coothouts R.: High diagnostic performance of CT scan for analgesic nephropathy in patients with incipient to severe renal failure. *Kidney Int.* 48, 1316-1323, 1995. – 10. Jákó J., Arató G.: Amidazophen. Igen vagy nem? *Orv. Hetil.* 136, 2121-2124, 1995. – 11. Hostetter T. H., Brenner B. M.: Tubulointerstitial diseases of the kidney. In *Harrison's Prin-*

*ciples of Internal Medicine*, MC Graw-Hill, New York, 1314-1319, 1994. – 12. Mátyus J., Újhelyi L., Kárpáti I. és mtsai.: Increase in the incidence of analgesic nephropathy in Hungary. *Nephrol. Dial. Transplant.* 12, 1774-1775, 1997. – 13. Nanra R. S.: Pattern of renal dysfunction in analgesic nephropathy – comparison with glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 7, 384-390, 1992. – 14. Pintér I., Nagy J.: Analgetikus nephropathia. *Orv. Hetil.* (megjelenés alatt)

# Candibene® 200

clotrimazol

hüvelytabletta 100 mg 6x

hüvelytabletta 200 mg 3x

1 %-os krém 30g



115  
JAHRE  
MERCKLE  
ARZNEI-  
MITTEL

**Háromnapos terápia  
hüvelyi candidiasis kezelésére !**



Információ: 251-86-89