

Iatrogén, elsősorban gyógyszer okozta vesekárosodások

Doktori (Ph. D.) értekezés

Dr. Pintér István

A Klinikai Doktori Iskola vezetője:

Prof. Dr. Nagy Judit

A Nephrológiai Program vezetője és témavezető:

Prof. Dr. Nagy Judit

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Pécs, 2008.

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK.....	2
1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	3
2. ÖSSZEFOGLALÁS.....	4
3. BEVEZETÉS.....	6
3.1. GYÓGYSZEREK OKOZTA VESEKÁROSODÁS	8
3.1.1. Gyógyszer okozta akut vesekárosodás	11
3.1.2. Gyógyszer okozta krónikus vesekárosodás	16
3.1.3. Gyógyszer okozta ál-nephrotoxicitás	17
3.2. KONTRASZTANYAG OKOZTA NEPHROPATHIA	19
3.3. NEFROGÉN SZISZTÉMÁS FIBRÓZIS	20
3.4. ANALGETIKUM NEPHROPATHIA	21
3.4.1. Epidemiológia, a vesekárosodást okozó gyógyszerek	21
3.4.2. Patogenezis és patológia.....	22
3.4.3. Klinikai kép.....	26
3.4.4. Diagnózis	27
3.5. NÖVÉNYI KIVONATOK, TERMÉSZETGYÓGYÁSZATI SZEREK OKOZTA VESEKÁROSODÁS.....	28
4. HIPOTÉZISEK, CÉLKITŰZÉSEK	29
5. VIZSGÁLATAINK	31
5.1. AZ ANALGETIKUM NEPHROPATHIA MAGYARORSZÁGON. HUNGARIAN ANALGESIC NEPHROPATHY STUDY	31
5.2. AZ ANALGETIKUM NEPHROPATHIÁS BETEGEK PSZICHÉS STATUSÁNAK FELMÉRÉSE.....	51
5.3. NÖVÉNYI KIVONATOK, TERMÉSZETGYÓGYÁSZATI SZEREK OKOZTA VESEKÁROSODÁS.....	64
6. TÉZISEK, ÚJ EREDMÉNYEK	73
7. KONKLÚZIÓK, A JÖVŐ FELADATAI.....	74
8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	76
9. IRODALOM	77
10. A PHD ÉRTEKÉZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK.....	86
11. EGYÉB PUBLIKÁCIÓK.....	87
12. MELLÉKLET	HIBA! A KÖNYVJELZŐ NEM LÉTEZIK.
12.1. 1. SZ. MELLÉKLET: HANS KÉRDŐÍV.....	HIBA! A KÖNYVJELZŐ NEM LÉTEZIK.
12.2. 2. SZ. MELLÉKLET: PSZICHÉS KÉRDŐÍV	HIBA! A KÖNYVJELZŐ NEM LÉTEZIK.

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACEI	angiotensin convertáló enzim inhibitor
ANNE	Analgesic Nephropathy Network Eurpe
ARB	angiotensin receptor blokkoló
CAPD	continuos ambulatory peritoneal dialysis
COX	cyclo-oxigenase
CT	computer tomograph
EDTA	European Dialysis and Transplantation Association
ERA	European Renal Association
FDA	food and drug administration
FONO	Formulae Normales
GFR	glomerularis filtrációs ráta
HANS	Hungarian Analgesic Nephropathy Study
HD	haemodialízis
HUS	haemolitikus uraemiás syndroma
MRI	magnetic resonance imaging
NSAID	non steroid anti inflammatory drug
NSF	nefrogén szisztémás fibrózis
PGE	prostaglandin E
POTE	Pécsi Orvostudományi Egyetem
TGF- β	transzformáló növekedési faktor béta
TTP	trombotikus trombocytopéniás purpura
SLE	systemás lupus erythematodes

2. ÖSSZEFOGLALÁS

A krónikus vesebetegségek számának meredek emelkedése napjaink egyik súlyos népegészségügyi problémája lett. Ezek a betegségek eleinte nehezen felismerhetők, rossz életkilátásokkal járnak és a betegek több, mint 50%-a szív- és érrendszeri betegségekben meghal veséinek tönkremenetele előtt. Így megelőzésük nagyon nagy jelentőséggel bír.

A megelőzhető krónikus vesebetegségek közül az iatrogén vesekárosodásokat választottam munkám témájaként. Elsősorban a gyógyszerek, természetgyógyászati szerek, növényi kivonatok, valamint a kontrasztanyagok szerepére koncentráltam.

A gyógyszerek okozta veseelváltozások közül a kombinált analgetikumok huzamos szedése által okozott analgetikum nephropathiával kiemelten foglalkoztam. Ennek oka elsősorban az volt, hogy az 1990-es évek első felében az Európai Vesetársaságnak (ERA/EDTA) küldött jelentések szerint a betegség hazánkban alig fordult elő. Ugyanakkor munkám kezdetekor még vény nélkül lehetett kapni nálunk számos phenacetin tartalmú Formulae Normales (FONO) és gyári készítményt. Más országokban hasonló piaci körülmények mellett az analgetikum nephropathia gyakori előfordulásáról számoltak be. Ezért egy országos felmérést kezdeményeztünk és végeztünk a Magyar Nephrológus Társaság égisze alatt, mely nemzetközi diagnosztikus kritériumok alapján vizsgálta az analgetikum nephropathia előfordulását hazánkban.

Vizsgálataink szerint az országban az ismeretlen diagnózissal vesepótló kezelésre kerülő végstádiumú vesebetegek 14,8%-ában analgetikum nephropathia áll a végállapotú veseelégtelenség kialakulásának hátterében. A betegek döntő többsége nő, akik phenacetin tartalmú kombinált analgetikumokat szedtek huzamosan krónikus fájdalmat okozó betegségek, elsősorban fejfájás miatt. A rendszeresen kombinált fájdalomcsillapítókat szedő betegek között a megfigyelési idő alatt szignifikánsan gyakoribb volt a miokardiális infarktus előfordulása, mint az ezen gyógyszereket nem szedő betegek között.

Részletesen vizsgáltuk az analgetikum nephropathiás beteg pszichiátriai személyiségjegyeit is annak tisztázására, hogy találunk-e az analgetikum abúzust elősegítő eltéréseket. Eredményeink szerint ezeknél a betegeknél szignifikánsan gyakoribb a fel nem ismert, kezeletlen depresszió előfordulása, mint az egyéb vesebetegeknél. A betegek főleg pszichofarmakonokat (altatók és nyugtatók) kaptak, melyre analgetikum abúzusuk nem javult.

Végül a növényi készítmények potenciális nephrotoxikus hatását egy akut veseelégtelenséggel észlelt Guarana cserjekivonatot szedő nőbeteg esetének elemzésével mutatjuk be.

Munkámmal szeretném a figyelmet felhívni az iatrogén vesebetegségek gyakori előfordulására és megelőzésének fontosságára.

3. BEVEZETÉS

Az utóbbi évtizedben a vesebetegek számának meredek emelkedése észlelhető. A vesebetegségeket lefolyásuk alapján két nagy csoportra oszthatjuk akut, illetve krónikus vesebetegségekre és a számszerű emelkedés mindkét csoportban megfigyelhető. Az akut vesebetegség olyan klinikai szindróma, amelyet a veseműködés gyors, napok alatt bekövetkező károsodása jellemez és a só-víz háztartás, a sav-bázis egyensúly felbomlásához és a nitrogén-anyagcsere végtermékek felhalmozódásához vezet. A folyamatok eredményeként kialakuló akut uraemiás tünetegyüttes a korszerű kezelési lehetőségek ellenére is minden második esetben a beteg elvesztésével végződik (1). Incidenciája a fejlett országokban egymillió lakosra vetítve 200 feletti évente. A kiváltó okok az egyes országok gazdasági-egészségügyi fejlettségével együtt változnak. A fejletlen országokban a fertőző betegségek, míg a fejlett országokban a politraumatizáció, az élvezeti szerek, az ipari és mezőgazdasági szerek okozta intoxikáció mellett a korszerű orvostudomány által alkalmazott diagnosztikus és terápiás eljárások is jelentősen hozzájárulnak a kialakulásához. Az orvosi tevékenységgel kapcsolatban kialakult vesekárosodást nevezzük iatrogén vesekárosodásnak. Akut iatrogén vesekárosodás hátterében diagnosztikus eljárások (pl. hasi angiográfia), valamint számos gyógyszer (pl. nem-steroid gyulladáscsökkentő (NSAID), angiotensin convertáló enzim inhibitor (ACEI), antibiotikum, analgetikum, diuretikum), diagnosztikum (pl. röntgen-kontrasztanyag) és terápiás beavatkozás (pl. intervenciós radiológiai módszerek, érműtétek) állhatnak. A iatrogén vesekárosodás

kórházban más betegség miatt kezelt betegek 2-5%-nál, míg az intenzív osztályokon más betegséggel kezeltek akár 23%-ánál is jelentkezhet (1).

A krónikus vesebetegség évek, akár évtizedek alatt kialakuló, a glomeruláris és/vagy a tubuláris funkció beszűkülésével járó állapot, mely végül végállapotú veseelégtelenségbe torkollhat. Az akut veseelégtelenséggel ellentétben egy progresszív állapot, melynek végén a beteg csak vesepótló kezeléssel vagy sikeres vesetranszplantációval tartható életben.

A krónikus vesebetegségeket a vese glomeruláris működését jól jellemző glomerularis filtrációs ráta (GFR) értéke alapján öt stádiumra oszthatjuk (2) (1. táblázat).

1. táblázat: A krónikus vesebetegségek stádiumai a GFR értéke alapján

Stádium	Vesekárosodás foka	GFR (ml/min/ 1.73 m ²)
I.	Vesekárosodás normális v. emelkedett GFR-rel	> 90
II.	enyhe	60-89
III.	mérsékelt	30-59
IV.	súlyos	15-29
V.	végstádiumú	<15

Sajnos nincsenek pontos adatok arról, hogy Magyarországon hány krónikus vesebeteg van. Amerikai adatok szerint egymillió lakosból több mint 2000-nél tartósan és jelentősebben beszűkült vesefunkció (III-V stádium) észlelhető. Hazánkban az 1990-es évektől a vesepótló kezelésre szorulóknak pontos számadatait áttekintve kiderül, hogy

évente 8-10%-os emelkedés észlelhető (3). A krónikus veseelégtelenség kialakulásában a várható élettartam növekedés, a diabetes mellitus és hypertonia előfordulásának emelkedésén kívül az orvosi tevékenységünk során okozott iatrogén ártalmak szintén jelentős szerepet játszanak (3). A diagnosztikus és terápiás lehetőségeink egyre szélesebb elérhetősége nyomán olyan vesekárosodások alakulnak ki jelentős számban, melyek megelőzhetőek lennének. Ha figyelembe vesszük a vesepótló kezelések magas költségigényét, akkor a krónikus vesebetegségre predisponáló leggyakoribb betegségek (diabetes mellitus, hypertonia, polycystás vesék, krónikus glomerulonephritis, stb.) mellett a megelőzhető vesebetegségeket okozó iatrogén ártalmak, ezek közül is elsősorban a gyógyszerek (analgetikum nephropathia, stb.), természetgyógyászati szerek, növényi kivonatok, valamint kontrasztanyagok által okozott vesebetegségek érdemelnek különös figyelmet. Emellett az utóbbi években derült fény arra, hogy krónikus veseelégtelen betegekben a gadolinium egy ugyancsak megelőzhető betegséget, nefrogén szisztémás fibrózist (NSF) okozhat.

3.1. GYÓGYSZEREK OKOZTA VESEKÁROSODÁS

A gyógyszerek következtében kialakuló veseműködési zavar gyakori. Kimenetelét tekintve lehet enyhe és reverzibilis, vagy vezethet akár végstádiumú veseelégtelenséghez is.

Számos gyógyszer rontja a vese vérellátását és így a filtrációs kapacitás csökkenését okozza. Más gyógyszerek közvetlenül károsítják az ereket, tubulusokat, glomeruláris és interstitialis sejteket és különböző, csökkent vesefunkcióval járó klinikai képekhez vezetnek, beleértve az akut tubuláris necrosist, akut interstitialis nephritist és a krónikus veseelégtelenséget is (3).

A gyógyszerek vesekárosító hatása gyakori és várható is, hiszen a vesének jelentős szerepe van a homeosztázis fenntartásában. A vesén a keringő vértérfogat egynegyede megy át egy adott időpontban, és emiatt a glomeruláris, a tubuláris és az interstitialis sejtek egyaránt gyakran érintkeznek szignifikáns koncentrációban olyan gyógyszerekkel és/vagy metabolitjaikkal, melyek a vesefunkció változásához illetve a vesestruktúra károsodásához vezethetnek (4). Ezek a szerek a vesékben haemodinamikai változást, direkt sejt- vagy szövetkárosodást, gyulladásos reakciót és/vagy a vizelet kiválasztó rendszer obstrukcióját is okozhatják. A károsodás korai jeleit sokan vizsgálták, azonban a finom károsodások (tubulopathia, sav-bázis eltérések, elektolit eltérések és a folyadékháztartás zavarai) és enyhe vizeletüledék eltérések a gyakran használt gyógyszerek esetén is felismerhetetlenek maradhatnak. Észlelésük általában csak későn, egyértelmű vesefunkció beszűkülés esetén történik, amikor már a szérum kreatinin és a karbamid nitrogén is emelkedett. A gyógyszer kiváltotta vesekárosodás előfordulásának gyakoriságát nehéz meghatározni. Az akut tubuláris necrosis és az akut interstitialis nephritis előfordulása 18, 3%, míg az antibiotikumok-okozta vesekárosodás előfordulása (pl. aminoglikozidok) ennek majdnem a duplája (36%) is lehet (5, 6). A legtöbb esetben a gyógyszer-kiváltotta vesekárosodás reverzibilis, tehát a gyógyszer elhagyása után a vesefunkció visszatér a kiindulási értékre. Emellett krónikus vesekárosodás is kialakulhat, hiszen néhány szer krónikus tubulo-interstitialis gyulladáshoz, papillanecrosishoz vagy elhúzódó fehérjevizeléshez vezethet (7, 8).

A gyógyszerrel kapcsolatos veseműködési zavart illetve vesekárosodást többféleképpen osztályozhatjuk. Egyik szerint lehet akut és krónikus, és létezik egy úgynevezett „ál-vesefunkció romlás” kategória is. Az akut veseelváltozásokon belül prerenális, renális (ezen belül vaszkuláris, tubuláris, interstitialis és glomeruláris), valamint posztrenális (obstrukciós) károsodást különítünk el (2. táblázat).

2. táblázat: Akut vesekárosodást okozó gyógyszerek a károsodás lokalizációja és fajtája szerint (4)

A KÁROSODÁS LOKALIZÁCIÓJA ÉS FAJTÁJA		GYÓGYSZEREK
1, PRERENÁLIS		Diuretikum, NSAID, ACEI, cyclosporin, tacrolimus, kontrasztanyag, interleukin-2, vasodilatator (hydralazine, kalcium-csatorna blokkoló).
2, RENÁLIS		
A) VASZKULÁRIS	a, TROMBOTIKUS	Cyclosporin, tacrolimus, mitomycin C, conjugált ösztrogén, kinin, 5-fluorouracil, ticlopidine, clopidogrel, interferon, valaciclovir, gemcitabine, bleomycin
	b, KOLESZTERIN EMBOLIZÁCIÓ	Heparin, warfarin, streptokinase
B) TUBULÁRIS	a. TOXIKUS	Aminoglikozid, kontrasztanyag, cisplatin, nedaplatin, methoxyflurane, tetracycline, amphotericin B, cephaloridine, streptozocin, tacrolimus, carbamazepine, mithramycin, kinolon, foscarnet, pentamidine, intravénás gammaglobulin, fosfamide, zoledronat, cidofovir, adefovir, tenofovir, mannitol, dextran
	b. OBSTRUKCIÓS	Aciclovir, methotrexate, sulfanilamide, triamterene, indinavir, foscarnet, ganciclovir
C) INSTERSTITIALIS		Penicillin, methicillin ampicillin, rifampin, sulfonamides, tiazidok, cimetidin, phenytoin, allopurinol, cephalosporinok, cytosine arabinoside, furosemide, interferon, NSAID, ciprofloxacin, clarithromycin, telithromycin, rofecoxib, pantoprazole, omeprazole, atazanavir
D) GLOMERULÁRIS		Arany, penicillamine, captopril, NSAID, lithium, mefenamate, fenoprofen, higany, interferon- α , pamidronate, fenclofenac, tolmetin, foscarnet
3, POSZTRENÁLIS		Metilsergid, ergotamin, dihydroergotamin, methyl dopa, pindolol

3.1.1. Gyógyszer okozta akut vesekárosodás

1. Prerenális

A diuretikumok önmagukban vagy más vérnyomáscsökkentő vegyülettel kombinálva gyakran okoznak prerenális azotaemiát. Monoterápiában alkalmazott vízajtók (tiazidok, kacsdiuretikumok, kálium-spóroló vízajtók vagy ozmotikus diuretikumok) gyakran vezetnek a kálium anyagcsere felborulásához változatlan NaCl tartalmú diéta mellett (9).

Jelentős folyadékvesztéshez vezethet a per os vagy parenterális bevitel illetve vesztés hirtelen változása (pl.: masszív hasmenés, hányás, izzadás vagy vérzés) vagy szívelégtelenség, cirrhosis vagy nephrosis fennállása, melyeknél a folyadék a „harmadik” vztérbe kerül. Vízajtó kombinációkat pl.: kacs- és tiazid-diuretikumok együttes adását – gyakran kálium-spórolóval is kiegészítve – sok esetben alkalmazunk az előbb említett kórképek esetén, mely tovább csökkenti az effektív vérvolument. A nagy volumencsökkenés renális vazokonstrikciónak vezet, a vizeletürítés csökkenésével. Elhúzódnak a vazokonstrikciónak esetén tubuláris működési zavar, majd tubuláris necrosis alakulhat ki (10, 11, 12, 13).

A vérnyomáscsökkentők – főleg a vazodilatátorok – hirtelen vérnyomásesést idézhetnek elő, mely prerenális azotaemiával járhat, főleg a károsodott renális autoregulációjú betegekben. Ép vesék esetén, ha a vese perfúziója lecsökken, akkor az arteriola afferens dilatál és az efferens arteriola vazokonstrikciónak kerül a renális autoreguláció hatására. Ez a mechanizmus biztosítja a renális áramlást a szisztémás vérnyomás változása esetén. Ez az alkalmazkodási képesség romlik idős korban, illetve

azokban a volumen depletált egyéneknél, akiknél jelentős atherosclerosis vagy artéria renális stenosis áll fenn, illetve azokban, akik a vazodilatációért felelős prostaglandin szintet csökkentő szereket (pl.: NSAID-ok, ciklooxygenáz (COX) gátlók, ACEI-k és angiotensin receptor blokkolók (ARB) szednek (14).

Az immunszuppresszív szerek közül a cyclosporin, mely az afferens és az efferens arteriolákban is vazokonstriktiót okoz, dóziszfüggő módon csökkenti a GFR-t (15, 16). A kontrasztanyagok alkalmazása során szintén akut vazokonstriktió alakulhat ki, melynek következménye ugyancsak prerenális veseelégtelenség lehet (részletesebben l. később).

Kiemelt jelentősége van annak a ténynek, hogy az artériás vazodilatátorokat (pl. hydralazine, kalcium-csatorna blokkolók, minoxidil, ACEI-k és ARB-k) gyakran a diuretikumokkal kombinációban alkalmazzuk, melyek együttes hatására még gyakoribb a vesekeringés akut romlása tubuláris károsodással. Amennyiben a fent említett prerenális vesekárosodásokat időben észleljük, és a gyógyszerek elhagyása mellett a volumenháztartást és a vérnyomást rendezzük, a prerenális veseelégtelenség javulása várható. Amennyiben ez az állapot elhúzódóvá válik, tubuláris necrosis kialakulásával kell számolnunk.

2. Renális

A gyógyszerek egy része direkt toxikus hatást gyakorol a renális érrendszer, a tubulusok és glomerulusok sejtjeire és/vagy gyulladásos reakciót okoz a vese intersticiumban, mely akut veseelégtelenséggel járhat.

A) Vaszkuláris károsodások

a.) Trombotikus formák

A vaszkuláris endothel elsődleges károsodása okozta trombocita aggregáció és consumptio trombotikus mikroangiopathiával és renális vaszkuláris eltérésekkel járhat. Ezen elváltozások jöhetnek létre immunszuppresszív (pl. cyclosporin, tacrolimus), trombocita aggregációs (pl. ticlopidin, clopidogrel és kinin), valamint antivirális hatású interferon és valaciclovir kezelések esetén (17, 18). A cyclosporin, tacrolimus, muromonab-CD3 és a mitomicin C dóziszfüggő toxicitása fontos szerepet játszhat trombotikus trombocitopéniás purpura (TTP) és haemolitikus uraemiás szindróma (HUS) kialakulásában (19, 20, 21, 22). A kinin, clopidogrel és a ticlopidin immunmediálta reakción keresztül vezethet TTP-HUS-hoz (23).

b.) Koleszterin embolizáció

Antikoagulánsok (pl. warfarin, heparin), valamint trombolitikus ágensek (pl. streptokináz, szöveti plazminogén aktivátor) artériás koleszterin plakkok megrepedését előidézve koleszterin embolizációt válthatnak ki (24). A koleszterin embólusok a vesékben a kis átmérőjű artériák és arteriolák elzárásával ischaemiát, necrosist vagy infarctációt hozhatnak létre, valamint a környező interstitium gyulladását. Koleszterin embolizációt az antikoaguláns terápia kezdete után hetekkel, hónapokkal is észlelhetünk. Gyógyítása általában szupportív, a veseelégtelenség nagyrészt irreverzibilis.

B) Tubuláris károsodások

Direkt tubuláris károsodás gyakran társul antibiotikumok, kemoterapeutikumok, biszfoszfonátok, immunszuppresszív ágensek, valamint radiokontraszt anyagok alkalmazásához (25). A károsodás toxikus, ischaemiás, gyulladásszerű vagy obstruktív eredetű lehet (26). A vizeletüledék eltérései széles tartományban változhatnak függően a károsodás helyétől és a mechanizmusától. A proximális tubulusokban Fanconi-típusú károsodás jöhet létre, mely só és káliumvesztés, csökkent ammónium exkréció, glükozuria, proteinuria, bikarbonáturia, foszfaturia képében jelentkezik. Ezen abnormalitások gyakran társulnak antiretrovirális szerek (pl. cidofovir vagy adefovir) adásához (27). A proximális tubulusok és a gyűjtőcsatornák gyakran az aminoglikozidok okozta károsodás célpontjai (28). Ezeken a helyeken az aminoglikozidok akkumulálódnak, féléletidejük akár harmincszorosára is megnövekedhet, melyek egy kaskádot elindítva a sejtek necrosisát idézik elő. Gyakran és különböző fokban nephrotoxikusak a gentamicin, tobramicin vagy az amikacin is. Az aminoglikozidok hatására a gyűjtőcsatornában bekövetkező változások miatt hypomagnezaemia és nonoliguriás akut tubuláris necrosis jöhet létre. Az aminoglikozidok okozta károsodás súlyosságában az egyéb nephrotoxinok, a kor, az obesitás, a női nem, a hypoperfúzió, a meglévő egyéb vese- vagy májbetegség, a hypomagnezaemia, a hypokalaemia és a metabolikus acidosis jelenléte egyaránt szerepet játszhat. A vesefunkció károsodásával arányosan alkalmazott kisebb dózisok a toxicitás veszélyét csökkenthetik.

Toxikus tubuláris necrosishoz vezethet az elsősorban hypercalcaemiás kórképekben, például multiplex myelomában vagy Paget kórban alkalmazott biszfoszfonát, a zoledronát is (29). A biszfoszfonátok ugyanis renálisan ürülnek és amennyiben a renális clearance beszűkül, a dózisukat ennek megfelelően csökkenteni

kellene. Ozmotikus nephrosis társulhat intravénás immunglobulinok alkalmazásához számos neurológiai, reumatológiai, bőrgyógyászati illetve immunológiai betegségben, beleértve a különböző glomerulonephritiseket is (30, 31).

Ischaemiás tubuláris elváltozáshoz vezethet számos akut vazokonstriktiót okozó gyógyszer és beavatkozás (pl. immunszuppresszívumok, radiokontraszt anyagok) illetve az egyik gombaellenes szer, az amfotericin-B is. Az amfotericin-B a renális vérátáramlást dózisdependensen csökkentheti a létrejött akut renális vazokonstriktió miatt. Kumulatív dózisban 2-3g felett direkt disztális tubuláris károsodáson keresztül nonoliguriás veseelégtelenséghez, disztális tubuláris acidózishoz illetve a koncentrálóképeség zavarához, és káliumvesztéshez vezethet (32).

A kontrasztanyagok okozta vesekárosodást később részletezzük.

C) Interstitialis elváltozások, károsodások

Leggyakrabban penicillinek, cephalosporinok, phenytoin, tiazid, furosemid, cimetidin, ranitidin, rifampin, allopurinol, interferon, nem-steroid gyulladáscsökkentők mellett írták le akut interstitialis nephritis előfordulását (33). Clarithromycin, telithromycin, COX-2 inhibitor rofecoxib, protonpumpa gátlók (pl. omeprazol, pantoprazol) okozta, vesebiopsiával is igazolt akut interstitialis nephritiseket is ismertettek. Szupportív kezelésként a volumenstátusz rendezése, a gyógyszer elhagyása és az egyéb nephrotoxikus anyagok kerülése javasolt. Egyes veseelégtelenséggel járó esetekben steroid adása is szóbajön.

D) Glomeruláris károsodások

A gyógyszerek okozta glomeruláris károsodások proteinuriához vezethetnek, mely gyakran nephroticus mértékű. Szövettanilag sokszor minimal change áll a hátérben,

melyet elsősorban néhány nem-steroid gyulladásgátló szer, például a mefenamat és a fenoprofen idézhet elő. Membranosus glomerulonephritishoz vezethet az arany, a penicillamin, néhány ACE inhibitor és a foscarnet alkalmazása. Interferon-alfa használata során is gyakran fordul elő glomeruláris károsodás. A daganatos vesebetegek gyógyítására használt biszfoszfonát vegyület, a pamindronát collabáló típusú focalis segmentális glomerulosclerosist okozhat.

3. Posztrenális

Intratubuláris obstrukciót és ennek kapcsán krónikus veseelégtelenséget okozhat az acyclovir illetve a gancyclovir is. Indinavir okozta kristályürítés és nephrolithiasis szintén gyakran vezet obstrukciókhoz (34). Ezen antivirális szerek alkalmazása kapcsán a megnövelt napi folyadékbevitel a megelőzés egyik jó eszköze lehet. Vesén kívüli ok miatt alakul ki obstrukció a metilsergid kezelés mellett jelentkező retroperitoneális fibrózisban. Hasonló elváltozáshoz vezethet a hydralazin, a metildopa, pindolol, atenolol, ergotamin illetve a dihydroergotamin is (35, 36, 37).

3.1.2. Gyógyszer okozta krónikus vesekárosodás

A calcineurin inhibitorok közül a cyclosporin használata mellett krónikus interstitialis fibrózis, obliteratív arteriolopathia és tubuláris collapsus szövettani képében megjelenő veseelégtelenség alakulhat ki (38). A pontos pathogenezis egyelőre ismeretlen. Állatkísérletekben a cyclosporin hatás aldosteron mediálnak tűnik és aldosteron antagonistá spironolactonnal a folyamat kontrollálható. A spironolacton ezen hatékonysága emberben nem bizonyított.

A depresszióban és/vagy bipoláris betegségben korábban széles körben és tartósan alkalmazott lítium mellett gyakran észleltek krónikus interstitialis nephritist és nephrogen diabetes insipidust esetenként focalis segmentalis vagy globális glomeruláris sclerosist (39). A krónikus tubulointerstitialis nephritis legismertebb oka az analgetikumok és nem-steroid gyulladáscsökkentők rendszeres és tartós szedése (részletesebben l. később) (3. táblázat).

3. táblázat: A krónikus vesekárosodást okozó leggyakoribb gyógyszerek

KRÓNIKUS VESEKÁROSODÁS FORMÁJA	GYÓGYSZER
Interstitialis nephritis	Phenacetin, NSAID-ok (fenoprofen, mefe-naminsav, ibuprofen, phenylbutazon), acetaminophen, aspirin, lithium, cidofovir, aciclovir, indinavir
Obliteratív arteriolopathia	Cyclosporin, tacrolimus

3.1.3. Gyógyszer okozta ál-nephrotoxicitás

Ál-nephrotoxicitásról beszélhetünk akkor, hogyha valamilyen gyógyszer szedése mellett -a vesék funkcionálisan vagy patológiailag kimutatható károsodása nélkül- emelkedett retenciós értékeket észlelünk. Az emelkedéshez azonban nem társul vesebetegségre utaló klinikai eltérés vagy a vizeletüledék változása. A gyógyszer elhagyását követően a retenciós értékek a kiindulási értékekre térnek vissza.

A cimetidin és a trimethoprim például a kreatinin tubuláris szekrécióját kompetitíve gátolva emeli annak szérumszintjét. A steroidok és a tetracyclin a szérumban a karbamid nitrogén szintjét a kreatininhez képest aránytalanul emelik az általuk okozott hyperkatabolizmust miatt (40).

Néhány vegyület (pl. aszkorbinsav, cefoxitin, cephalothin, flucytosin, levodopa, methyldopa) a karbamid nitrogén és/vagy a kreatinin laboratóriumi meghatározását zavarja és fals szérumszint emelkedéssel járhat. (4. táblázat)

4. táblázat: A gyógyszerek okozta ál-nephrotoxicitáshoz vezető mechanizmusok

A) A tubularis szekréció kompetitív gátlása
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trimethoprim ▪ Cimetidin ▪ Probenecid ▪ Triamteren ▪ Amilorid ▪ Spironolacton
B) Hyperkatabolizmus
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Steroidok ▪ Tetracyclin
C) Laboratóriumi meghatározás zavara
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aszkorbinsav ▪ Cephalosporinok (cefoxitin, cephalothin) ▪ Flucytosin ▪ Levodopa ▪ Methyldopa

3.2. KONTRASZTANYAG OKOZTA NEPHROPATHIA

Kontrasztanyag nephropathiáról beszélünk abban az esetben, ha a kontrasztanyag intravaszkuláris alkalmazását követő 72 órán belül a szérum kreatinin legalább 44 $\mu\text{mol/l}$ -el vagy a kiindulási érték legalább 25%-ával emelkedik, és egyéb vesekárosító tényező szerepe (koleszterin embolizáció, nephrotoxikus ágensek, stb.) kizárható (41). A kontrasztanyag nephropathia a kórházban szerzett akut veseelégtelenség harmadik leggyakoribb oka. Átlagos populációt vizsgálva előfordulása 5-15% körüli, de több rizikófaktoral rendelkező betegpopulációban ennek a többszörösét is elérheti (42). Az esetek körülbelül 70%-ában 7-14 napon belül a veseműködés normalizálódik, míg a többi esetben a kontrasztanyag vizsgálat szövődményei (szepszis, vérzés, légzési elégtelenség, delírium) a mortalitási rátát ötszörösére növelik. Az esetek ötödében csak részlegesen javul a vesefunkció, míg 10%-ban átmeneti, vagy végleges vesepótló kezelés szükséges vagy a beteg meghal.

A kontrasztanyag nephropathia patogenezisében a vesetubulusok epithel sejtjeinek direkt toxikus károsodása és a vese velőállomány ischaemiája látszik döntő fontosságúnak (43). A kontrasztanyag ismételt alkalmazása jelentős kockáztnövekedéssel jár. A kontrasztanyagot kapott betegek közül valószínűleg csak azokban alakul ki különböző súlyosságú veseelégtelenség, akiknél más vesebetegség (pl. diabeteses nephropathia, nephrosclerosis, glomerulonephritis), beszűkült vesefunkció vagy a vese csökkent perfúzióját okozó állapot (volumen depléción, súlyos szívelégtelenség) is fennáll. A kontrasztanyag nephropathia előfordulását befolyásoló faktorok közül még egyes gyógyszerek (pl.: diuretikumok, NSAID-ok, aminoglikozidok, cisplatin, amphotericin), a vesetubulusok károsodására hajlamosító egyéb betegségek (pl. myeloma multiplex) illetve az idős kor, a kontrasztanyag minősége és alkalmazott

dózisa a legfontosabbak (44, 45). A beszűkült vesefunkciójú diabeteses beteg körülbelül 2-6-szoros rizikóval rendelkezik. A betegséget az Orvosi Hetilapban publikált összefoglaló cikkünkben részleteztük (I).

3.3. NEFROGÉN SZISZTÉMÁS FIBRÓZIS

Eddig körülbelül 250 középkorú, veseelégtelen, nagyrészt krónikus dialízis programban lévő betegnél írták le a közelmúltban az elváltozást. Típusos esetben a végtagok disztális részén keződően a bőr durván megkeményedik, és így kontraktúrákhoz, illetve az ízületek elmerevedéséhez vezet (46). A folyamatban a törzs kevésbé, míg az arc általában egyáltalán nem érintett. A bőr mellett a tüdő, a váz- és szívizomzat, valamint a máj is érintett lehet, melyek végül a beteg halálhoz vezethetnek. Az NSF diagnózisa a klinikai kép és a bőrbioopszia jellegzetes képe (vastag kollagén kötegek által körülvett hasadékok, mucin depozítumok, az elasztikus rostok és a fibroblasztok proliferációja) alapján állítható fel.

Az 1997-es első leírása óta a kutatók nagy érdeklődéssel keresték az okát, jelenleg az MRI vizsgálatok kapcsán alkalmazott gadolínium szerepe tűnik a legvalószínűbbnek (47). A gadolínium önmagában in vivo egy igen toxikus anyag, mely gyorsan májnecrosist képes okozni. Emiatt minden MRI kontrasztanyagként használt gadolínium kelát formában alkalmazható csak, mely módosítja a szervezetbeni eloszlását és csökkenti a toxicitását. Az összes jelenleg elérhető gadolínium-alapú kontrasztanyag a gadolínium iont körkörös vagy lineáris kelát formában tartalmazza. A lineáris kelát elrendezés sokkal kevésbé tudja kötni a gadolínium iont, mely, ha a kötésből kiszabadul, akkor endogén kationok, elsősorban réz, vas és cink felszabadulását okozza egy transzmetallációnak nevezett folyamat során. Valószínűleg a

veseelégtelenség miatt a keringésben hosszabb ideig (a normál vesefunkció esetén 1-3 óra, végstádiumú veseelégtelenségben közel 34 órára növekszik) jelenlévő kontrasztanyagból kiszabaduló gadolínium és a felszabaduló endogén kationok direkt illetve a keringő fibrocyták által közvetített hatásai együttesen vezetnek a fibrózishoz (48).

A betegség részleteit az Orvosi Hetilapban a közelmúltban megjelent összefoglaló cikkünkben tárgyaltuk (II).

3.4. ANALGETIKUM NEPHROPATHIA

3.4.1. Epidemiológia, a vesekárosodást okozó gyógyszerek

Az analgetikum nephropathiát legalább kétféle analgetikumot, nem-steroid gyulladáscsökkentőt és hozzászokást kiváltó szereket (coffein és/vagy codein) tartalmazó fájdalomcsillapító keverékek krónikus szedése okozza. A nem-steroid gyulladáscsökkentők és a nem-kábító fájdalomcsillapítók analgetikum nephropathia szempontjából kiemelt jelentőségű tagjai a para-aminophenol származék phenacetin és annak aktív metabolitja, a paracetamol (acetaminophen). A phenacetin 1887-ben került forgalomba, mint szedatívum és fájdalomcsillapító. Vesekárosodást és húgyúti tumorokat okozhat (bővebben lásd. később), ezenkívül negatív inotróp hatású is. A phenacetin euforizáló hatása gyógyszerabúzus forrása lehet. A paracetamol hasonló hatásokkal bír, de karcinogén tulajdonság nélkül. Az analgetikum nephropathia kialakulásában szerepet játszanak még addikciót okozó vegyületek (coffein, codein, ethylmorphin, barbiturátok), melyek nem-steroid gyulladáscsökkentőkkel kombinációban adva nagyban fokozhatják a gyógyszerfüggőség kialakulását.

Európa egy részén elsősorban a phenacetinnek a coffeinnel és pyrazolonnal való kombinációi terjedtek el, angolszász területen pedig az aspirin coffeinnel, codeinnel, phenacetinnel, paracetamollal (49). A kialakuló vesebetegségért eleinte a phenacetint tartották felelősnek, mivel szinte minden készítményben jelen volt. Ezen okból a betegséget „phenacetin nephropathiának” nevezték el. Később bebizonyosodott, hogy a phenacetint nem tartalmazó készítmények is előidézhettek hasonló kórképet, ezért az elnevezést „analgetikum nephropathia-ra” váltották. Az utóbbi években egyesek az „analgetikum-asszociálta nephropathia” kifejezés meghonosítását javasolták (50).

Az analgetikum nephropathia elsősorban a középkorú nők betegsége, akik fejfájás, ízületi panaszok, nőgyógyászati problémák miatt szedik rendszeresen (a többnyire kombinált) fájdalomcsillapítókat, és ahhoz általában vény nélkül, szabadon jutnak hozzá (III). A gyógyszerfüggőség miatt a betegek az analgetikumok szedéséről nem tesznek említést, ami nehezíti a kórisme felállítását.

Az analgetikum nephropathia kialakulásához elég, ha valaki rendszeresen napi 1-3 kombinált analgetikum (általában phenacetin vagy paracetamol, pyrazolon-származék, salicylat, coffein/codein) tartalmú tablettát, port szed legalább 5 évig, ami körülbelül 3000 tablettá vagy por szedésének felel meg összesen (51).

3.4.2. Patogenezis és patológia

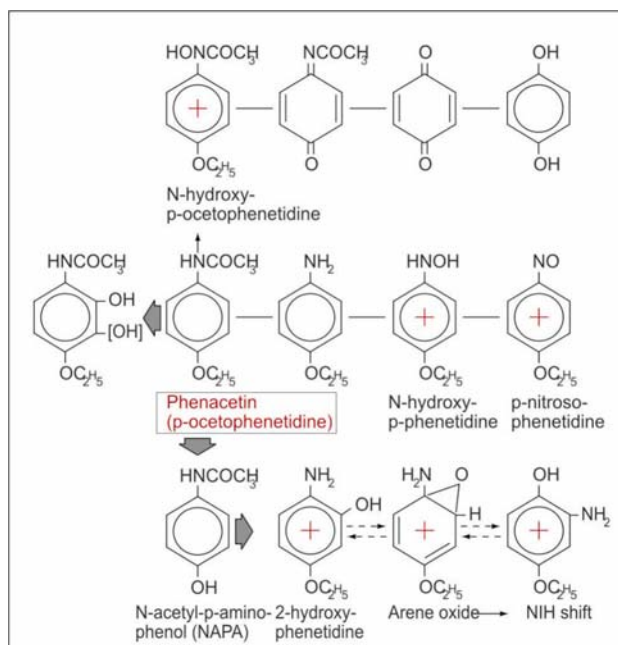
Állatkísérletes modellekben bizonyították, hogy a phenacetin, de főleg bomlásterméke a paracetamol a vesepapillákban halmozódik fel főleg dehidráció fennállása esetén (52). Azonban azt nem sikerült egyértelműen igazolni, hogy ennek a felhalmozódásnak szerepe lenne a papillanecrosis kialakításában. Tény, hogy a vese vérátáramlásának fenntartása dehidrációban a prosztaglandinszintézistől függ, melyet a medullaris interstitialis sejtek termelnek. Ezek a sejtek túlnyomórészt COX-2 típusú enzimet

expresszálnak és csak minimális COX-1 típusú enzimet. A COX-2 enzim downregulációja csökkent prosztaglandin E₂ (PGE₂) termeléssel jár, és szerepet játszhat a renális medulla ischaemiás károsodásában.

A phenacetin a májban first-pass metabolizmusa során paracetamollá alakul és csak igen kis mennyiségben éri el a peripheriás keringést, azaz a renális hatásokért a paracetamol felelős (53). A phenacetin metabolizmusa az 1. ábrán látható. A paracetamol döntő többségében a májban metabolizálódik, azonban kis százalékából a máj citokróm P450 rendszerén biológiailag aktív benzokinonimineket és szuperoxidgyökök jönnek létre. Ezeket normálisan a sejtekben levő redukált glutation semlegesíti, mely azonban a vese medullájában igen kis mennyiségben áll rendelkezésre. Mikor ez a mechanizmus kimerül, akkor sejtkárosodás és lipidperoxidáció következik be (54).

Normálisan a prosztaglandinok a glutation rendszer kimerülése után „átveszik” annak szerepét és mintegy védő funkciót töltenek be. Ez a mechanizmus károsodik a NSAID szedésénél kialakuló COX-gátlás miatt.

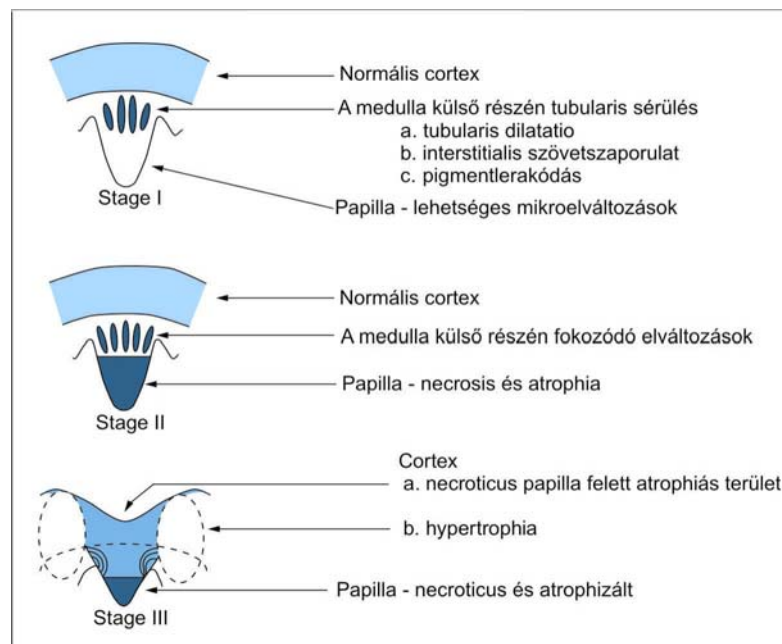
1. ábra. A phenacetin metabolizmusa (55)



Az I. stádiumban az oxidatív stressz következtében az uroepithelium alatt levő kapillarisok bazálmembránja körkörösén megvastagodik, a kapillárisok lumene szűkül. Enyhe stenosis esetén manifeszt nephropathia nincs jelen. A II. stádiumban azonban az érlumen teljesen beszűkül, a keringés megszűnik és a papillákban az ischaemia miatt necrosis alakul ki (l. 2. ábra). Ez rendszerint a csúcsi részeken kezdődik és oldalfelé terjed. A necroticus papillákat sárgásbarnára színezi a phenacetin lebontási termékeinek és más lipofuszcinszerű pigmentnek a lerakódása. A necrotizált területek demarkálódnak, majd e területeken mész rakódhat le. A III. stádiumban zsugorodnak a papillák, a felettük lévő kéregrész behúzódását vonva maguk után. Korai szakban a medulla pyelon felé eső, belső részére korlátozódik a folyamat, majd annak előrehaladtával a necroticus területek összeolvadhatnak, végül pedig a medulla kortikális részéig terjed, ahol a gyűjtőcsatornák, valamint a vasa recta is károsodnak.

Krónikus tubulointerstitialis nephritis másodlagosan alakul ki (56). Az elhalt papillához tartozó tubulusokban ugyanis obstrukció, atrophia, az interstitiumban lymphocytás beszűrődés és végül fibrózis jön létre. Az érintett területhez tartozó kortikális régióban periglomeruláris fibrózis, glomeruluscollapsus alakul ki. A megmaradt, működő glomerulusok kompenzálni próbálják a kiesett glomerulusok működését. Az egy nephronra jutó GFR megnövekszik, ennek következtében ezek a nephronok hypertrophizálnak. A hosszan fennálló hiperfunkció miatt egy idő után ezek a nephronok is károsodnak és focalis segmentalis glomerulosclerosis alakul ki. A folyamat végső stádiumában az elmeszesedett papillák le is lökődhetnek a vesemedencébe (57).

2. ábra: Az analgetikum abúzus által okozott vesekárosodás patogenezisének stádiumai (57)



Az előbbieken részletezett patológiai képhez időnként átmeneti sejtes vesekarcinóma vagy a húgyutak malignómája is társulhat.

3.4.3. Klinikai kép

A klinikai képet a korai stádiumban polyuria, néha vesekólikák jellemzik. Az analgetikum nephropathia lefolyására jellemző, hogy lassan, igen tünetszegényen, de progresszíven halad előre (58). A betegség előrehaladásával a késői stádiumokban a veseelégtelenség nem specifikus tünetei dominálnak. Hosszú tünetmentessége miatt a krónikus veseelégtelenséget későn ismerik fel, általában szűrő vagy egyéb okból elvégzett vizsgálat derít fényt a beteg emelkedett szérum kreatinin és ureanitrogén szintjére. Romlik a koncentráló- majd a savanyító-képesség, folyadék-elektrolit és sav-bázis egyensúly eltérések jelentkeznek (hypo- vagy hyperkalaemia, acidosis). Gyakran steril pyuria is fennáll, a bakteriológiai tenyésztések negatívak, azonban a későbbi stádiumokban valódi húgyúti fertőzés is ráakódhat a kórképre (tünetmentes bakteriuriától a szeptikus formáig). A papillákban lerakódó mész és az ureabontó baktériumok miatt a vesekőképződés is igen gyakori (58). A proteinuria a napi 1g mennyiséget általában nem éri el, glomeruláris és tubuláris komponenst is tartalmazhat. A napi 2 g-ot meghaladó proteinuria a másodlagosan kialakuló focalis segmentalis glomerulosclerosis esetén, vagy egyéb, párhuzamosan zajló vesebetegség esetén jelentkezik. Haematuria nem jellemző, ha ez jelentkezik, szövődményre kell gondolnunk (a necroticus vesepapilla ruptúrája, vesekő, húgyuti tumor) (56). A haematuria lehet mikroszkópos vagy makroszkópos, általában ép vörösvérsejtek ürítésével. A veseparenchyma károsodása miatt a betegek többsége hypertoniás.

A krónikus analgetikum abúzus gyakran több szervet károsít, ezért sokan „analgetikum szindrómáról” beszélnek, melynek részei: erozív gastritisz, felgyorsult atherosclerosis, analgetikum nephropathia, korai öregedés, anaemia és pszichés eltérések. Az atherosclerosis progressziója gyorsabb analgetikum nephropathiás betegekben, ami fokozott kardiovaszkuláris mortalitással és korai öregedéssel jár. Anaemia már a korai szakban kialakulhat, ugyanis a peritubuláris állomány pusztulása miatt a vese erythropoietin-termelése csökken.

Az analgetikum nephropathiások körében jelentős gyakorisággal szerepelnek pszichés eltérések, különösen depressziós tünetek, melyek nem pusztán a krónikus szomatikus betegség következményének tekinthetők.

3.4.4. Diagnózis

A diagnózis felállítását tulajdonképpen két lépésre oszthatjuk:

1. gondos anamnézis felvétel a gyógyszerabúzus felderítésére
2. morfológiai eltérések igazolása

A diagnózis felállításának részleteit későbbiekben az 5.1 fejezet anyag és módszer része tartalmazza.

3.5. NÖVÉNYI KIVONATOK, TERMÉSZETGYÓGYÁSZATI SZEREK OKOZTA VESEKÁROSODÁS

Több növényről is ismert, hogy károsíthatja a veséket. Hatásukra akut tubuláris necrosis, akut interstitialis nephritis, Fanconi szindróma, hypo/hyperkalaemia, papilla necrosis, krónikus interstitialis nephritis, nephrolithiasis és a vizeletelvezető rendszer neoplasiája is kialakulhat (59). Az Aloe és macskakaromfélék interstitialis nephritist, a Taxusfélék akut tubuláris necrosist, az édesgyökérfélék családja tubulopathiát, az ephedra tartalmú növények vesekövességet, a maszlag és rhododendronfélék vizelet retenciót okozhatnak. Leginkább a kínai gyógynövényekből készült teák vesekárosító hatása ismert (Chinese herb nephropathy) (60).

A növényi kivonatok veszélyesek lehetnek egyrészt a földrajzi területenként eltérő elkészítési mód, különböző adalék- és segédanyagok miatt, továbbá gyakran kevés információ áll rendelkezésre a farmakológiailag aktív komponensekről és azok mechanizmusáról.

A növényi készítmények okozta károsodás többféle módon révén jöhet létre, melyek közül jelentősebb az allergiás reakció, direkt vagy indirekt toxikus hatás, egyéb gyógyhatású készítményekkel, hormonokkal és nehézfémekkel való interakció (61). Hazánkban eddig kevés figyelmet fordítottunk a gyógynövények, növényi kivonatok alkalmazása során jelentkező problémákra, melyek a természetgyógyászat előretörése kapcsán egyre jelentősebbek (62).

4. HIPOTÉZISEK, CÉLKITŰZÉSEK

Hipotézisek:

1. A hazai analgetikum kínálat sajátosságai (phenacetin tartalmú szerek nagy száma) és az egyszerű hozzáférési lehetőségek miatt valószínű, hogy hazánkban is számos beteg szenved analgetikum nephropathiában és ezen betegek egy része előbb-utóbb vesepótló kezelést igényel .
2. Feltételezzük, hogy a magyar analgetikum nephropathiás betegek egy része is kóros személyiségjegyeket visel, melyek hajlamosítják a krónikus (kombinált!) fájdalomcsillapító szedésre.
3. Teljesítményfokozó, egészségmegőrző stb. céllal hazánkban is számos növényi készítményt forgalmaznak, melyek egy része, potenciálisan, vesekárosító lehet.

Célkitűzések:

1. Az analgetikum nephropathia hazai előfordulási gyakoriságának felmérése első lépésben újonnan vesepótló kezelést kezdő betegekben.
2. A hazai analgetikum nephropathiás betegek személyiségjegyeinek vizsgálata pszichiátriai kollaborációval.
3. Nephrológiai gondozott beteganyagunkban olyan egyén keresése és betegségének részletes elemzése, akinek vesekárosodása növényi készítményhez kapcsolódott.

5. VIZSGÁLATAINK

5.1. AZ ANALGETIKUM NEPHROPATHIA MAGYARORSZÁGON. HUNGARIAN ANALGESIC NEPHROPATHY STUDY

A. Bevezető

1953-ban svájci óragyári munkások körében mutattak rá először a krónikus tubulointerstitialis nephritis talaján kialakult veseelégtelenség és a tartós analgetikumszedés kapcsolatára (63). Az első közlemények az 1950-1960-as években csak a phenacetin és a nephropathia kapcsolatára hívták fel a figyelmet (64, 65, 66). Az 1970-es években már többnyire kombinált analgetikumokat szedtek, melyek főként phenacetint illetve központi idegrendszerre ható szereket – coffeint és/vagy codeint – is tartalmaztak. Ezáltal az analgetikus hatás mellett egyfajta stimuláló hatás is jelentkezett, mely az emberek munkavégzési képességét nagyban megnövelte. Bár az analgetikum nephropathia világszerte előfordult, gyakrabban észlelték azokban az országokban (pl. Svájc, Svédország, Belgium, Ausztrália), melyekben a kombinált fájdalomcsillapítókat hosszú ideig recept nélkül adták (67). A krónikus analgetikumszedés gyakorisága az európai populációban körülbelül 3-4%, mindemellett a nők körében és bizonyos szubpopulációkban (egészségügyi dolgozók és a szakképzetlen gyári munkások körében) jóval gyakoribb volt. A nemzetközi adatok szerint 1980 előtt az analgetikum nephropathia az egyik leggyakoribb oka (7-17 %) volt a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásának (68, 69). Nehezítette időbeni felfedezését, hogy a szembetűnő tünetek

általában csak a vesebetegség végstádiuma közelében manifesztálódnak. Ugyanakkor a kórkép időben történő felismerésével megelőzhető lenne a súlyos vesebetegség kialakulása, illetve progressziója, míg előrehaladt betegség esetén már csak a vesepótló kezelés segít.

Az 1980-as években több nyugati országban jelentős és eredményes erőfeszítéseket tettek a primer prevenció érdekében. Több országban a phenacetint fokozatosan kivonták a forgalomból: először 1983-ban az Egyesült Államokból, majd az 1980-as évek végére Nyugat-Európából és Ausztráliából tűntek el a phenacetint tartalmazó készítmények a piacról. Ezzel párhuzamosan a kombinált analgetikumok recept nélküli hozzáférhetőségét is megszüntették. Az intézkedésekkel az analgetikum nephropathia incidenciáját sikerült nagymértékben csökkenteni: napjainkban az Egyesült Államokban 1% alá, Nyugat-Európában 2-3% körüli értékre, Ausztráliában a korábbi 20% körüli értékről 11%-ra. Az EDTA valamint az Ausztráliai és Új-Zélandi Dialízis és Transzplantációs Regiszter 1970 és 1990 közötti adatait az 5. táblázatban foglaltuk össze, melyek jól mutatják a változásokat. Ezzel közel egyidőben a Cseh és Szlovák Köztársaságban még magas, 9,1%-os incidenciát találtak (70).

5. táblázat: Az analgetikum nephropathia előfordulása a vesepótló kezelést kezdő betegeknel a primer prevenciós lépések előtt és után

Ország /Földrész	Évszám	%
Európa	1980	3. 1
	1985	2. 7
	1990	2
Belgium	1980	15. 9
	1990	11. 3
Dánia	1970	14
	1976	6. 6
	1988	3
Svédország	1970	9. 6
	1980	2. 2
	1990	2. 2
Svájc	1980	25. 8
	1990	12. 6
Ausztrália	1980	20
	1990	11

Az 1990-es évek közepén számos publikáció jelent meg arról, hogy jelentős számban észleltek olyan analgetikum nephropathiás betegeket, akik phenacetint nem tartalmazó kombinált analgetikumokat használtak (71).

Annak ellenére, hogy Magyarországon számos phenacetint tartalmazó gyógyszer és FONO-s készítmény évtizedek óta recept nélkül és olcsón kapható volt és igen jelentős mennyiségben fogyott (a korábban fáradságos munkával kimért porok – pl. Pulvis Combinatus - helyett a nagy igény miatt a tablettás kiszerezések kerültek előtérbe), az ERA-EDTA regiszterben az 1991-95 között Magyarországon dialízisre került betegek között csak ~1%-ra becsülték az analgetikum nephropathia előfordulását. Ezeket az adatokat azonban célzott vizsgálat nem előzte meg, a jelentésekbe nem

minden centrum adatai kerültek és nem voltak egységesek a diagnosztikus kritériumok sem. Szisztematikus vizsgálattal azonban Mátyus és munkatársai kimutatták, hogy régiójukban 1990 és 1996 között a dialízisre került betegek 5,8%-a szenvedett analgetikum nephropathiában(72). Ők mutattak rá arra is, hogy területükön a felismert esetek száma nő, mely azonban lehet a fokozott diagnosztikus erőfeszítések eredménye is.

Mindezek miatt 1997-ben egy országos felmérést szerveztünk, a vizsgálatnak a Hungarian Analgesic Nephropathy Study (HANS) nevet adtuk. Célunk az volt, hogy egységes kritériumok alapján országosan felmérjük a vesepótló kezelésre kerülő betegek között az analgetikum nephropathia valós előfordulását, a gyógyszersedés okait, jellemző klinikai vonásait, a károsító gyógyszerek összetételét. Ezen adatok nélkül ugyanis a phenacetin forgalomból való kivonása, a fájdalomcsillapítók egy részének vénykötelessé tétele nem volt kezdeményezhető. Az eredmények birtokában remélhettük csak azt, hogy egy megelőzhető vesebetegségtől óvhatjuk meg a magyar lakosságot.

B. Anyag és módszer

A vizsgálatunkat, kis módosításokkal, a korábbi belga központú európai multicentrikus felmérés, az Analgesic Nephropathy Network Europe (ANNE) kritériumai alapján végeztük (73).

A Magyarországon működő 52 dialízisközpontból a vizsgálatunkban 22 centrum vett részt. Három év (1995. január 1.- 1998. január 1) alatt e centrumokban az újonnan dialízisre kerülő 20 évnél idősebb betegeknél vizsgáltuk az analgetikum nephropathia előfordulását a krónikus veseelégtelenség kialakulásának hátterében. A vizsgálatban résztvevő dialízisközpontok területi megoszlását a 3. ábra mutatja.

3. ábra: A vizsgálatban résztvevő dialízisközpontok területi megoszlása



A vizsgálatba minden országrészről egyenletesen kerültek centrumok - a négy magyar egyetemi központ közül is három - azért, hogy az eredményeink országosan is reprezentatívek legyenek. A nagyvárosokat Budapest, és három 100 - és 200 ezer fő közötti lélekszámú település, míg a kisebb városokat a többi központ képviselte. A vizsgálatot a helyi etikai bizottság engedélyével és a betegek felvilágosítását követően aláírt beleegyező nyilatkozatok birtokában kezdtük el.

A vizsgálatból kizárásra kerültek a glomerulonephritis, polycystás vesebetegség, a diabéteses nephropathia, valamint az egyéb szisztémás betegség (SLE, Henoch-Schönlein syndroma, vasculitis) vagy hipertenzív nephrosclerosis illetve vesebiopsziával igazolt etiológiájú vesebetegség miatt uraemizálódott betegek. Szintén kizárásra kerültek a statisztikai feldolgozásból azok, akiknek hiányos vagy értékelhetetlen adatai voltak, illetve akik az összes szükséges adat begyűjtése előtt elhaláloztak. A vizsgálatba tehát csak ismeretlen diagnózissal újonnan vesepótló kezelést kezdő betegek kerültek.

Az analgetikum nephropathia diagnóza az ANNE vizsgálatnál használt kritériumok alapján történt.

1. gyógyszer anamnézis

A krónikus analgetikum abúzus felismerésére a következő módszereket használtuk:

a) Kérdőíves felmérés, mely tartalmazta a betegek lehetséges panaszait (gyakori fejfájás és menstruációs fájdalom, krónikus ízületi panaszok, krónikus gyulladáscsökkentő bélbetegség, illetve egyéb állandó vagy visszatérő fájdalom bármely okból) és a betegek fájdalomcsillapító szedési szokásait (milyen gyógyszert, mekkora adagban, meddig szedett). A kérdőívet az 1. sz.melléklet tartalmazza.

b) Minden beteget megkértünk, hogy lapozzon át egy „képekönyvet”, melyben a gyanúba vehető 1970 és 1995 között forgalomban lévő fájdalomcsillapító illetve nem-steroid gyulladáscsökkentő gyógyszer dobozának fedőlapja szerepelt kérve, hogy az általa szedett gyógyszereket válassza ki.

c) Végül, alapos gyanú esetén, a hozzátartozókat is kikérdeztük a beteg gyógyszereszedési szokásairól, ha azt a beteg negálta.

Krónikus analgetikumszedőnek azokat a betegeket minősítettük, akik legalább 5 évig rendszeresen napi 1-25 tableta vagy por formájú kombinált analgetikumot szedtek. A kombinált analgetikumok legalább kétféle fájdalomcsillapítót (phenacetint/paracetamolt és pyrazolon-származékokat vagy aszpirint) és egy, házásokást előidéző szert (coffeint és/vagy codeint) tartalmaztak. A gyanúba jövő és megkérdezett phenacetin tartalmú gyógyszerek nevét és összetételét a 6. táblázatban összegeztük.

6. táblázat: 1970 és 1995 között Magyarországon forgalmazott, phenacetin-tartalmú kombinált analgetikumok

	Phenacetin (mg)	Acetilszalicilsav (mg)	Aminophenazon (mg)	Coffein (mg)	Codein (mg)	Egyéb (mg)
Pulvis Antidolor	500	500		50		20*
Supp.Anodynum	500	500			40	
Pulvis Sparmalgeticus	400	400				80**
Pulvis Codacetini	300	300		10	10	
Tabl. Karil	300		150	100		
Tabl. Antineuralgica	300		200	80		
Pulvis Analgeticus	200		300	70		
Tabl. Salvador	150		150	80		75***
Tabl. Dolor	150		150			
Drg. Legatin	50					35****

* 20 mg aethylmorphinum chloratum; ** 80 mg papaverinum chloratum; *** 75 mg barbituralum; ****25 mg extractum valerianum siccum és 10 mg extractum humuli lupuli siccum

2. Képkalkoló eljárások

A vizsgálatban résztvevő betegeknél ultrahangos és kontrasztanyag nélküli CT-vizsgálat történt. Az értékelést az ANNE és az azt megelőzően Belgiumban lefolytatott vizsgálatssorozat kritériumai alapján végeztük (74, 75).

Ezek alapján analgetikum nephropathiát valószínűsíthetünk, ha

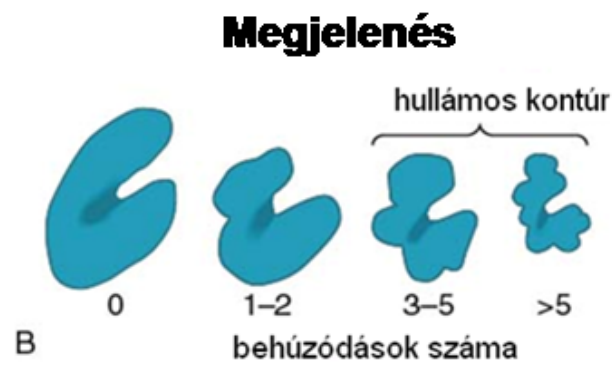
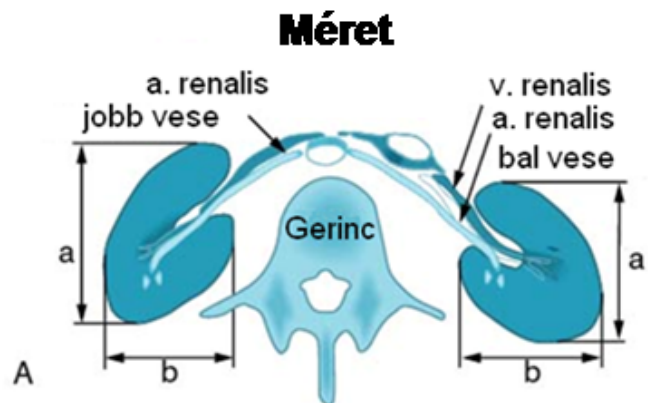
A.) a vesék horizontális és vertikális átmérőjének összege férfinél <103mm, nőnél <96 mm;

B.) a vesék kontúrja szabálytalan, hullámos és legalább 3 behúzódnás észlelhető a felszínen;

C.) a vesepillákban mészlerakódás figyelhető meg.

A diagnózis kimondásához az a+b vagy a+c pontban megadott elváltozások megléte volt szükséges (4. ábra).

4. ábra: A képalkotó diagnosztikus kritériumok összefoglalása (57)



A fenti módszer hazai validálása a Debreceni I. Belgyógyászati Klinikán és Klinikánkon történt. A módszer szenzitivitása 83,8%, míg specificitása 82,4% volt.

A kritériumok alapján analgetikum nephropathiának bizonyult betegek vérzsír és vérnyomásértékeiről illetve dohányzási szokásairól is adatokat gyűjtöttünk, valamint az anamnézisükben szereplő kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris történéseket (akut miokardiális infarktus, stroke) is feljegyeztük.

Az adatok statisztikai feldolgozása

Az adatok statisztikai feldolgozása SPSS 8.0 program felhasználásával, standard statisztikai módszerek szerint készült.

C. Eredmények

A vizsgálat három éves periódusa alatt 22 dialízis centrumban 1400 beteget kezdtek el dializálni. Az 1400 betegből 284-nek (160 nő és 124 férfi, átlagéletkor 61.1 ± 12.7 év) ismeretlen etiológiájú veseelégtelensége volt. Az analgetikum nephropathiát e betegek körében kerestük. 1116 beteget zártunk ki a vizsgálatból, 999-et a veseelégtelenség ismert etiológiája, míg 117-et hiányos adatok vagy elhalálozás miatt. A leggyakoribb etiológiai tényező a krónikus pyelonephritis (25,7%), a diabeteses nephropathia (22,7%), a krónikus glomerulonephritis (klinikai diagnózis és/vagy vesebiopszia alapján) (15,9%), és a hypertensiv veseelégtelenség (11,5%) volt. Az egyéb okok egyenként kevesebb, mint 10%-ban szerepeltek kóroki tényezőként.

A 284 beteget három csoportra osztottuk. Az I. csoportba (n=39) azok kerültek, akik napi rendszerességgel szedtek kevert analgetikumokat legalább öt éven át. A II. csoportba (n=62) kerültek azok, akik rendszeresen (de nem naponta) szedtek kevert

analgetikumokat legalább öt éven át vagy napi rendszerességgel, de kevesebb, mint öt évig szedték azokat. A III. csoportba (n=183) azok kerültek, akik negálták a kevert analgetikumok szedését. Az I. csoport 80%-a nő volt és a 66 ± 8 éves átlagéletkoruk a legmagasabb a három csoportból. A II. csoport 60%-a volt nő és az átlagéletkor 61 ± 13 év volt. A III. csoportban közel azonos volt a férfiak és a nők száma, 59 ± 15 éves átlagéletkorról.

A CT vagy UH vizsgálat alapján az I. csoportban lévő 39 betegből 24, a II. csoport 62 betegéből 18, míg a III. csoport 183 betegéből 5 fő tehát összesen a 284-ből 47 fő bizonyult a használt kritériumok alapján pozitívnak.

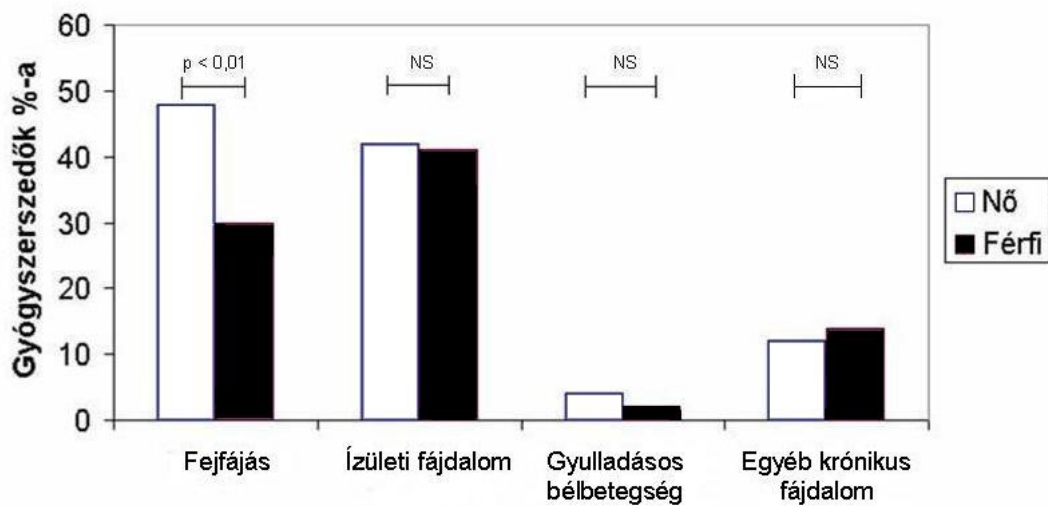
A 7. táblázatban összegeztük azt a hat leggyakoribb kombinált analgetikumot, melyet a betegek rendszeresen szedtek. A hat készítményből ötben phenacetin is szerepel, és mindegyik tartalmaz hozzászokást segítő vegyületet (coffein vagy codein) is.

7. táblázat: A betegek által leggyakrabban használt kombinált analgetikumok

	Phenacetin (mg)	Acetilszalícilsav (mg)	Aminophenazon (mg)	Coffein (mg)	Codeine (mg)	%
T. Antineuralgica	300	-	200	50	-	46
P. Combinatus	-	500	350	50	-	37.5
T. Karil	300	-	150	100	-	16
T. Salvador	150	-	150	80	-	16
P. Antidolor	500	500	-	50	20	12.5
P. Analgeticus	200	-	300	70	-	8.3

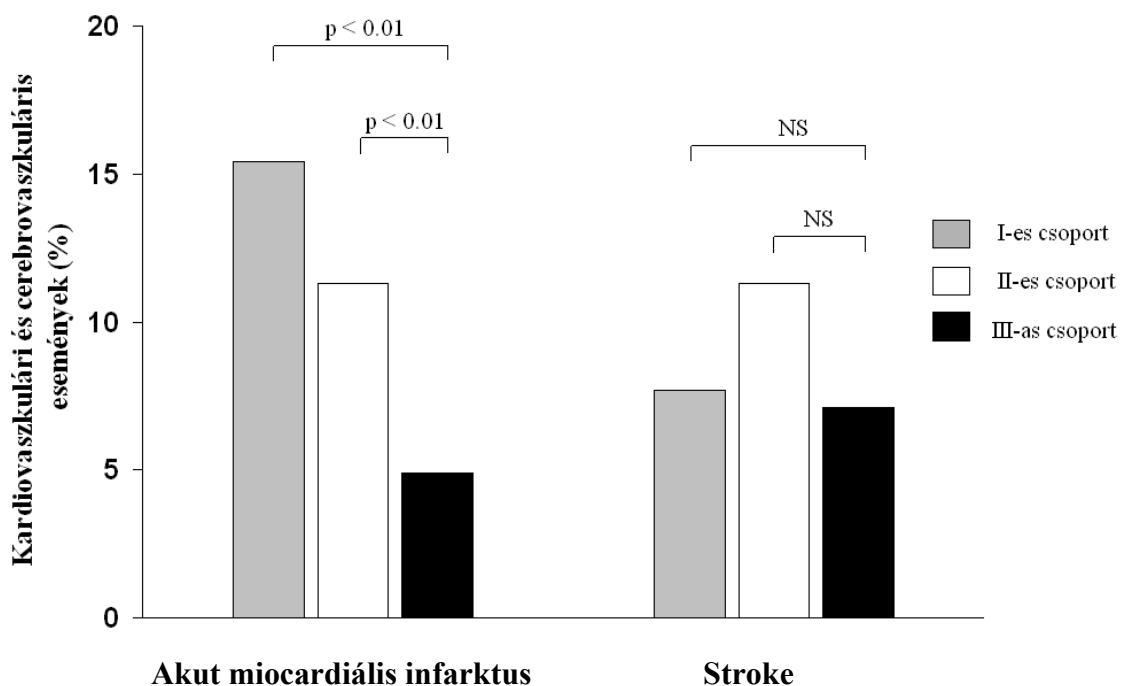
Az analgetikum szedés legfőbb indikációja a fejfájás vagy az ízületi fájdalom volt. A fejfájás előfordulása a nők körében szignifikánsan magasabb ($P < 0.01$) volt (1. 5. ábra).

5. ábra: Az analgetikum szedés főbb indikációi



A kardio-és cerebrovaszkuláris komplikációk (akut miokardiális infarktus és stroke) előfordulását a 6. ábrán összegeztük. Az akut miokardiális infarktus szignifikánsan magasabb volt ($P < 0.01$) az I. és II. csoportban a III. csoporthoz képest.

6. ábra: A kardio-és cerebrovaszkuláris komplikációk (akut miokardiális infarktus és stroke) előfordulása



D. Megbeszélés

Magyarországon a HANS volt az első olyan vizsgálat, mely az analgetikum nephropathia előfordulását a dialízis állomások több mint 40%-ának közreműködésével, egységes, objektív kritériumok alapján vizsgálta (IV). A korábban Európában végzett ANNE-vizsgálat diagnosztikus kritériumai alapján (krónikus analgetikum abúzus és pozitív képpalkotó diagnosztikai kép), a vizsgált időszak alatt hazánkban dialízisre kerülő összes beteg 3, 3%-a volt analgetikum nephropathiás. Ez az adat több mint háromszorosa az ERA-EDTA regiszterben ezen időszakban hazánkról lejelentett

adatnak. Az ismeretlen diagnózissal dialízisre kerülők között ez az arány lényegesen magasabb, 14,8% volt.

A vizsgálat retrospektív jellege (nehéz évekre visszamenőleg meghatározni a betegek által szedett gyógyszerek mennyiségét és a gyógyszeresedés időtartamát) és a szigorú kizárási kritériumok (csak a klinikai kép alapján krónikus pyelonephritisnek, tubulointerstitialis nephritisnek és vesetumorosnak diagnosztizált betegeket nem vettük be a vizsgálatba, pedig egy részük analgetikum nephropathiás is lehetett) mindkét irányban jelentősen torzíthatták az eredményeinket.

Az analgetikum nephropathia felismerésében a célzott anamnéziszfelvétel és a képalkotó vizsgálat technikája (a vizsgáló orvos képzettsége és a vizsgáló eszköz minősége) döntő fontosságú (V). A célzott vizsgálatokkal más országokban is egyértelműen nőtt a felismert betegek száma az ERA-EDTA regiszter adataihoz képest. Továbbá De Broe hívta fel a figyelmet arra is, hogy az egyes országokban analgetikum nephropathia miatt dialízisre kerülők száma és az ismeretlen diagnózissal uraemizálódottak száma fordított arányban áll egymással azaz, minél több az ismeretlen okból dializált beteg, annál kevesebb a felismert analgetikum nephropathiás a dializált betegek között.

Belgiumban több tanulmány is készült a témával kapcsolatban. Az 1990-es évek elején megjelent tanulmányukban a belga populációban előforduló analgetikum nephropathia időbeni alakulását tanulmányozták, párhuzamosan az elérhető készítmények forgalmának csökkentésére tett erőfeszítésekkel. 1979-ben az analgetikum nephropathiások prevalenciája 18,4% volt, mely 1984-re 17,9%-ra, 1990-re 15,6%-ra csökkent. 1946-tól egy régensi rendelet értelmében fájdalomcsillapító szereket csak gyógyszerházakban lehetett beszerezni. A fájdalomcsillapító alapanyagok felkerültek egy hivatalos, mérgező anyag listára, de ez csak egy előírás lett, mivel nem

volt egy meghatározott dózis adagonként. Tulajdonképpen továbbra is vény nélkül kapható szerek voltak. 1972-től, a dohánytermékek mintájára, minden készítményen, mely phenacetint vagy paracetamolt tartalmazott, fel kellett tüntetni egy figyelmeztető jelzést, miszerint a készítmény hosszú időn át tartó használata veszélyes lehet. 1970-ben a phenacetin még a készítmények több, mint 30%-ában jelen volt. 1971 és 1990 között a gyógyszergyártók a kombinált készítményekben a phenacetint fokozatosan más analgetikumokkal helyettesítették, majd 1991-re teljesen kivonták a forgalomból. 1983 és 1991 között az évente eladott fájdalomcsillapítók mennyisége 24 és 27 millió csomag között volt. Ez azt jelentette, hogy egy lakosra 2,5 doboz, azaz 50 adag fájdalomcsillapító jutott. 480 mg átlagos hatóanyag-tartalommal számolva ez évenként majdnem 25g fájdalomcsillapító elfogyasztását jelentette fejenként! 1983-ban 12,5 millió, míg 1991-ben 8 millió csomag kombinált analgetikumot adtak el. Ezzel egyidőben az egyszerű fájdalomcsillapítók eladása 10,5 -ről 12,5 millió csomagra nőtt. Az eladott kombinált készítmények száma 1988-ban csökkent a legerőteljesebben (25%), mivel ekkor lettek ezek a szerek vénykötelesek.

Érdekes volt, hogy a belga tanulmányok során földrajzi különbségekre is fény derült. Míg az ország északi részén, Flandriában az analgetikum nephropathia előfordulása 40% felett volt, addig a déli részen elhelyezkedő Walloniában az előfordulás alacsonyabb szinten mozgott (4-6%). Flandriában az analgetikumok kombinált por formája volt kedvelt, Walloniában pedig inkább az egyszerű fájdalomcsillapítókat alkalmazták szívesebben. Ennek oka lehet az, hogy a kombinált analgetikumokat Flandriában gyártották, és itt terjedt el inkább használata (76). Hasonló lehetőségre utal hazánkban Mátyus és munkatársainak megfigyelése is (72).

Magyarországon a világ többi országához hasonlóan igen népszerűek a különböző fájdalomcsillapító készítmények a népesség körében. Ennek köszönhetően gondoltuk, hogy az analgetikum nephropathia nálunk is kiemelkedő helyet foglal el az ismeretlen eredetű vesebetegségek etiológiai tényezői közt. Vizsgálataink megkezdésekor még igen nagy számban és mindenfajta korlátozás nélkül lehetett elérni a különböző kombinált fájdalomcsillapítókat, melyek phenacetint, aminophenasont, esetleg paracetamolt, valamint hozzászokást segítő coffeint és/vagy codeint, esetleg barbiturátot vagy ethylmorphint tartalmaztak.

Mára számuk csökkent, feltételezzük, hogy részben a HANS adatainknak köszönhetően a FONO új, VII.-ik kiadásában a korábbi phenacetin tartalmú keverékekből a phenacetint vagy teljesen elhagyták, vagy más szerrel helyettesítették (l. 8. táblázat).

Azonban a gyógyszertárakban még mindig beszerezhető két phenacetin tartalmú készítmény (l. 9. táblázat).

8. táblázat: A FONO VI és VII. kiadása közti különbségek

<i>FONO VI. szerek</i>		<i>FONO VII. szerek</i>	
Pulv. analgeticus			
<i>Phenacetin</i>	200mg		
Noraminophenazon	450 mg	Aminophenazon	300 mg
Coffein	50 mg	Coffein	70 mg

Pulv. antidoloricus			
Acetylsalicylsav	500 mg	Acetylsalicylsav	500 mg
<i>Phenacetin</i>	500 mg	Paracetamol	300 mg
Coffein	50 mg	Coffein	50 mg
Ethylmorphin	20 mg	Ethylmorphin	20 mg

Pulv. codacetini		Pulv. codacisali	
Acetylsalicylsav	600 mg	Acetylsalicylsav	300 mg
<i>Phenacetin</i>	300mg		
Codein	10 mg	Codein	10 mg

Pulv. combinatus			
Acetylsalicylsav	350 mg	Acetylsalicylsav	500 mg
Aminophenazon	350 mg	Noraminophenazon	350 mg
Coffein	50 mg	Coffein	50 mg

9. táblázat: Jelenleg is kapható phenacetin tartalmú gyári készítmények

Név		Hatóanyag	Mennyiség / tbl	Rendelhetőség.
1	ANTINEURALGICA tabletta	Phenacetin	300 mg	V
		Aminophenazon	200 mg	
		Coffein	50 mg	
2	DOLOR tabletta	Phenacetin	150 mg	V
		Aminophenazon	150 mg	
		Ethylmorphin	10 mg	

(V: vényre kapható)

Főleg az 1990-es évektől kezdődően egyre nagyobb számban jelentek meg a hazai gyógyszerpiacon a paracetamolt tartalmazó minor és major készítmények, melyekhez túlnyomórészt szintén egyszerűen hozzá lehet jutni. A Magyarországon jelenleg elérhető szereket a 10. táblázat tartalmazza.

10. táblázat: Paracetamol tartalmú gyári készítmények

	Név	Hatóanyag	Mennyiség /tbl	Rendelhetőség
1	BEN-U-RON szirup	Paracetamol	200 mg/5ml	VN
2	BEN-U-RON tableta	Paracetamol	500 mg	VN
3	COLDREX MaxGrip Lemon por	Paracetamol	1000 mg	VN
4	COLDREX por, feketeribizli, citrom	Paracetamol	750 mg	VN

(V: vényre kapható, VN: vény nélkül kapható)

10. táblázat folytatása.

Név		Hatóanyag	Mennyiség /tbl	Rendelhetőség
5	COLDREX tabletta	Paracetamol	500 mg	VN
		Coffein	25 mg	
6	EFFERALGAN PARACETAMOL tabletta	Paracetamol	500 mg	VN
7	FERVEX granulátum	Paracetamol	500 mg	VN
8	GRIPPOSTAD C kapszula	Paracetamol	200 mg	VN
		Coffein	25 mg	
9	GRIPPOSTAD Hot Drink por	Paracetamol	600 mg	VN
10	MEXALEN tabletta	Paracetamol	500 mg	VN
11	MEXALEN végbélkúp	Paracetamol	125 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg	VN
12	MIRALGIN tabletta	Paracetamol	400 mg	VN
		Coffein	50 mg	
13	NEO CITRAN por	Paracetamol	81,25 mg, 500 mg	VN
14	NO-SPALGIN tabletta	Paracetamol	500 mg	V
		Codein	8 mg	
15	NOVOPYRIN filmtabletta	Paracetamol	325 mg	V
16	PANADOL BABY szuszpenzió	Paracetamol	120 mg/5ml	VN
17	PANADOL EXTRA filmtabletta	Paracetamol	500 mg	VN
		Coffein	65 mg	
18	PANADOL filmtabletta	Paracetamol	500 mg	VN
19	PANADOL RAPIDE filmtabletta	Paracetamol	500 mg	VN

10. táblázat folytatása.

	Név	Hatóanyag	Mennyiség /tbl	Rendelhetőség
20	PANADOL SOLUBLE pezsgótabletta	Paracetamol	500 mg	VN
21	PANADOL ULTRA pezsgótabletta	Paracetamol	500 mg	V
		Coffein	30 mg	
		Codein	8 mg	
22	PANADOL ULTRA tablettá	Paracetamol	500 mg	V
		Coffein	30 mg	
		Codein	8 mg	
23	PARACETAMOL BP	Paracetamol	500 mg	VN
24	RHINOVAL C pezsgótabletta	Paracetamol	300 mg	VN
25	RUBOPHEN szirup	Paracetamol	2400 mg/100 ml	VN
26	RUBOPHEN tablettá	Paracetamol	500 mg	VN
27	SARIDON tablettá	Paracetamol	250 mg	VN
		Coffein	50 mg	
28	SOLPADEINE kapszula	Paracetamol	500 mg	V
		Coffein	30 mg	
		Codein	8 mg	
29	SOLPADEINE pezsgótablettá	Paracetamol	500 mg	V
		Coffein	30 mg	
		Codein	8 mg	
30	TALVOSILEN FORTE kapszula	Paracetamol	500 mg	V
		Codein	30 mg	
31	TALVOSILEN tablettá, kapszula	Paracetamol	500 mg	V
		Codein	20 mg	
32	VICETAMOL pezsgőpor	Paracetamol	500 mg	VN

Sajnos nálunk a dobozokon nem tüntetik fel, nem teszik jól láthatóvá, hogy ezeknek a szereknek a szedése milyen káros hatásokkal járhat **(VI)**. Az orvostársadalom és a köznapi emberek sincsenek megfelelően informálva.

A HANS – ban észlelt 14, 8%-os előfordulási gyakoriság azt mutatja, hogy az analgetikum nephropathia hazánkban is egyike azoknak a leggyakoribb vesebetegségeknek, melyek végstádiumú veseelégtelenséghez vezetnek, akárcsak számos más országban. Azonban míg a betegségek döntő többségének kialakulását nem tudjuk befolyásolni, addig az analgetikum nephropathia megelőzhető lenne, melyre törekednünk kell.

Eredményeink alátámasztani látszanak az analgetikum szindróma létét is, hiszen a betegek felgyorsult atherosclerosisára utalhat a miokardiális történések szignifikánsan magasabb előfordulása, továbbá későbbiekben, a következő fejezetben részletezett személyiségvizsgálataink is jelentős eltéréseket találtak (lásd. 5.2 fejezet).

5.2. AZ ANALGETIKUM NEPHROPATHIÁS BETEGEK PSZICHÉS STATUSÁNAK FELMÉRÉSE

Bevezető

Annak ellenére, hogy az elmúlt évtizedekben a szakemberek érdeklődésének előterébe kerültek az analgetikum nephropathiával foglalkozó kutatások, a gyógyszerabúzus háttérében lévő tényezőkről kevés adattal rendelkezünk. A hatékony megelőzés szempontjából pedig kiemelt fontossággal bír az a kérdés, hogy vajon miért alakul ki a fájdalomcsillapító függőség. Ezt pusztán a krónikus elviselhetetlen fájdalom csillapításának állandó igénye magyarázza, vagy más tényezők is állnak a háttérben, esetleg e gyógyszerek speciális hatása tehető felelőssé a túlzott fogyasztásért? Különösen izgalmas kérdést jelent, hogy vannak-e gyógyszer abúzusra hajlamosító pszichés tényezők, vagy személyiségfaktorok, esetleg az analgetikum abúzus is a "klasszikus" függőségek (alkohol, altató-nyugtatószerek, kábítószerek) csoportjába sorolható? Sajnos ezekre a kérdésekre ma még nem ismerjük a pontos választ, bár a csekély számú vizsgálat alapján már körvonalazható néhány fontos szempont.

Egyes szerzők az analgetikum túlfogyasztás háttérében bizonyos összetevőik (pl. koffein, phenacetin) euforizáló hatását feltételezik, mely a kimerültség és a fáradtság csökkentésén keresztül teljesítményfokozódást eredményezhet (77).

A rendelkezésre álló felmérések sajátos epidemiológiai jellemzőket tártak fel; kiderült, hogy az analgetikum nephropathia leginkább a középkorú nők megbetegedése, akik a legkülönbözőbb okok (fejfájás, ízületi panaszok, nőgyógyászati problémák okozta fájdalom, stb.) miatt szedik rendszeresen a (többnyire kombinált) fájdalomcsillapítókat. A gyógyszerekhez általában vény nélkül jutnak hozzá és gyakran

nem is tesznek erről említést orvosuknak, vagy éppen bagatellizálják a fájdalomcsillapítók szedését és mennyiségét.

Bizonyos adatok arra utalnak, hogy az analgetikum nephropathiás betegek esetében a gyógyszerfüggőség egy sajátos formájáról lehet szó. Murray már három évtizeddel ezelőtt beszámolt az analgetikum nephropathiában szenvedők pszichés problémáiról (78). Analgetikum nephropathiás betegek jelentős arányban szenvedtek pszichés megbetegedésekben (leggyakrabban szorongásos és depressziós zavarban) és nagyon gyakran szedtek pszichotróp szereket (leginkább altatókat vagy nyugtatókat). Murray szerint a páciensek általában inadekvát okból szedték a fájdalomcsillapítókat és a gyógyszerfüggőség számos tünetét mutatták (pszichés függőség, dóziszemelés). Nyilvánvaló egészségkárosító hatásuk ellenére sem hagyták abba a gyógyszerek használatát. Murray az általa észlelt betegcsoport számos szociodemográfiai jellemzőjét (női dominancia, alacsony szocioökonómikus státusz, alacsony képzettség) is bemutatta és kiemelte a korábbi negatív életesemények (szülői depriváció, diszharmonikus gyermekkor), valamint az élethelyzeti stresszorok (házassági konfliktusok, szexuális problémák, szociális izoláció, magányosság) jelentőségét. Eredményei alapján az analgetikum nephropátia pszichoszociális eredetét hangsúlyozta (79, 80). Az analgetikum nephropathiában szenvedők személyiségvizsgálatából kiderült, hogy ezek a páciensek lényegesen introvertáltabbak voltak és magasabb értéket értek el a neuroticizmus skálán, mint más vesebetegek (78). Murray szerint ezek a személyiségvonások sokkal inkább az analgetikum abúzushoz, mintsem a krónikus vesebetegséghez kapcsolódhatnak. Az introvertált neurotikus karakter pedig az alacsonyabb fájdalomtűrő képesség miatt hajlamosíthat a fájdalomcsillapítók túlzott mértékű szedésére, melyben az öngyógyításra való hajlam is szerepet játszhat.

A későbbi kutatások számos vonatkozásban megerősítették Murray eredményeit. Drukker és munkatársai szerint az analgetikum addikció többnyire olyan pszichoneurotikus tünetekkel küzdő páciensekre (elsősorban nőkre) jellemző, akik jelentős szociális és kapcsolati problémákkal küzdenek és feltehetően pszichogén eredetű, elsősorban fej és derék fájdalmaktól szenvednek (77).

Mások is kiemelik, hogy a betegek gyógyszereszedésének hátterében nem annyira a fájdalomcsillapítás igénye szerepel, hanem a gyógyszerabúzus sokkal inkább bizonyos labilis személyiségvonásokhoz, vagy a környezeti stresszekhez köthető. Ezek az egyének valószínűleg csak a rendszeres szedett gyógyszerek segítségével képesek a mindennapi élet nehézségeinek leküzdésére, valamint a pszichés problémáik megoldására (81, 82). Az újabb vizsgálatok igazolták, hogy pl. a krónikus fejfájással küzdők között különösen gyakran – akár 20%-ban – jelenhet meg az analgetikum túlfogyasztás (83). Rahman és munkatársai beteganyagában 82%-os volt az analgetikum abúzus, azonban náluk nem annyira a phenacetin, aszpirin és koffeintartalmú szerek, hanem inkább a nem-steroid gyulladáscsökkentők és a paracetamol viszonylag rövidtávú túlfogyasztása (átlagosan 5,3 év) dominált. Talán ennek tudható be, hogy a vizsgált populációban alacsony volt az analgetikum nephropathia kialakulása (84). Ezeknél a pácienseknél lényegesen gyakoribbak voltak a szorongásos vagy depressziós zavarok, mint a gyógyszert rendszeresen nem fogyasztó fejfájásban szenvedőknél, ahogy nagyobb a rizikó a C clusterbe (szorongó) tartozó személyiségzavar kialakulására is (84).

Más szerzők krónikus hátfájdalomban szenvedő betegeinél a túlzott analgetikum fogyasztás nem annyira a fájdalom súlyosságával, mint inkább a szorongásra való érzékenységgel függött össze. Ezek a betegek a fájdalomcsillapító segítségével próbálták elkerülni a szorongás fokozódásához társuló negatív élményeket, illetve

csökkenteni akarták a fizikális katasztrófától való félelmüket (85). Krónikus fejfájásban szenvedőknél pedig a rendszeres analgetikum szedést a fájdalomfüggő szorongás kognitív dimenziójával hozták összefüggésbe (86).

Az analgetikum nephropathiás betegek pszichés jellemzőinek vizsgálatát a HANS befejezését követően kezdtük el (VII). Vizsgálatunkkal egyrészt arra kerestük a választ, hogy megállapítható-e valamilyen pszichés probléma az analgetikum nephropathia kialakulásához vezető krónikus gyógyszerfogyasztás hátterében, másrészt célul tűztük ki a betegek személyiségjellemzőinek feltárását is. Mivel a krónikus szomatikus betegség fennállása jelentős rizikófaktort jelenthet másodlagos pszichés tünetek kialakulása szempontjából, vizsgálatunkban kontrollként más etiológiájú, átlagosan több mint tíz éve krónikus vesebetegségben szenvedők szerepeltek. A hipotézisünk az volt, hogy az analgetikum nephropathiában szenvedők esetében pszichés problémák is szerepet játszhatnak a krónikus gyógyszereszedés és így a krónikus vesebetegség kialakulásának hátterében hazánkban is.

Anyag és módszer

A helyi etikai bizottság engedélyével zajló vizsgálat 9 hazai, a HANS-ban is résztvevő dialízis centrum betegeinek közreműködésével készült. 47 igazoltan analgetikum nephropathiában szenvedő és kontrollként 57 egyéb etiológiájú, átlagosan több mint 10 éve gondozott, krónikus vesebetegnél vizsgáltuk a személyiség jellemzőket. A HANS vizsgálat során használt diagnosztikai kritériumokat használtuk az analgetikum nephropathia megállapítására ezeknél a betegeknél is (lásd. 5.1 fejezet).

A 104 betegből 69 krónikus dialízis programban volt, míg 35-en ambulánsan gondozott, vesepótló kezelésre még nem szoruló betegek voltak.

A betegek legfontosabb demográfiai adatait a 11. táblázatba foglaltuk össze.

A betegek- részletes felvilágosítás utáni - belegyezésüket követően kerültek bevonásra.

11. táblázat: A betegek szociodemográfiai jellemzői (kereszt táblás elemzés, a χ^2 – próba)

JELLEMZŐK	ANALGETIKUS NEPHROPÁTHIÁS PÁCIENSEK		MÁS VESEBETEGSÉGBEN SZENVEDŐK	
	N	%	N	%
	Chi = 22,831; df = 1; p<0,0001			
Nem				
Férfi	9	20	24	42
Nő	38	80	33	58
Korátlag	57,81 (SD:13,8; 25-79)		55,47 (SD:13,31; 23-78)	
Férfi	56,78 (SD:12,84; 37-75)		53,21 (SD:12,61; 23-76)	
Nő	58,05 (SD:14,17; 25-79)		57,12 (SD:13,75; 28-78)	
Iskolai végzettség				
Alapfokú	20	42,6	24	42,1
Középfokú	21	44,7	26	45,6
Felsőfokú	6	12,7	7	12,3
Családi állapot				
Sosem volt házas	3	6,4	5	8,8
Özvegy	12	25,5	10	17,5
Elvált, külön élő	3	6,4	4	7
Házas, együttélő	29	61,7	38	66,7
Foglalkozás				
Aktív munkaviszony	9	19,1	9	15,8
Munkanélküli	1	2,1	0	0
Nem aktív kereső (diák, htb, stb.)	3	6,4	2	3,5
Nyugdíjas, rokkantnyugd.	34	72,3	46	78,7
A vesebetegség fennállásának időtartama (év)	5, 04 (SD: 6, 48; 0-31)		10, 54 (SD: 9, 48; 1-42)	
Dialízis kezelésben részesül	20	43	49	86

A pszichiátriai és szomatikus anamnézis felvétele során információkat gyűjtöttünk pszichiátriai betegség családi illetve a saját anamnézisben való előfordulására és a korábban, valamint a jelenleg szedett pszichofarmakonokra vonatkozóan is. A betegek pszichés állapotának felmérésére egy tünetlistát és két tesztet alkalmaztunk, melyeket a 2. sz melléklet tartalmaz.

A tünetlistában harminchat gyakori szomatizációs tünetet (különböző fájdalmak, szorongás vegetatív tünetei stb. illetve pszichés panaszokat: szorongás, feszültség, koncentrációs zavar, feledékenység stb.) soroltunk fel és ezeknek a vizsgálatot megelőző hónapban való előfordulását jelölték a páciensek.

Tesztek:

1. A Beck Depressziós Kérdőív önkitöltő jellegű, 22 kérdést tartalmaz, ezek a depressziós hangulatzavar legfontosabb szomatikus (fogyás, étvágytalanság, alvászavar, fáradékonyság, szexuális zavar) és pszichés összetevőit (reménytelenség, önvádolás, bűntudat, szomorúság, inszufficienciaérzés stb.) tartalmazzák (87).
2. A betegek személyiségének vizsgálatára az Ammon féle Én-Struktúra-Tesztet használtuk fel, mely Günther Ammon, német pszichoanalitikus humánstrukturális személyiség koncepcióján alapul (88). A pontosabb megértés érdekében ezt részletesebben ismertetjük.

Günther Ammon az emberi struktúrát mint primer, szekunder és centrális én-funkciók összességét írja le. A primer én-funkciók az ember *biológiai egzisztenciájával*, a szekunder funkciók külső magatartásmódokkal, *intellektuális képességekkel* vannak kapcsolatban, a személyiség mag pedig a centrális én-funkciókkal írható le, melyek a *tudatalattiban* gyökereznek (agresszió, szorongás, nárcizmus, én-elhatárolódás). Szerinte az én strukturálódására, a fejlődő egyéniségre, meghatározó hatással bírnak az interperszonális kapcsolatok, közülük is kiemelkedik a korai anya-gyerek kapcsolat. A centrális én-funkciók az identitás kialakulásában különleges szerepet játszanak. Ammon arra a következtetésre jutott, hogy az identitás és minden más centrális funkció alapvetően konstruktív, és csak a primer csoporton (család) belüli interakciók következtében állandósul, vagy válik deficitéssé, illetve destruktívvá. Ammon a betegségek alatt az én-strukturális deficitek folyamatos spektrumát érti, tehát minél kisebb rendezettséget mutat az egyén centrális személyiség magva, annál betegbbnek tekinthető a páciens.

A személyiségkoncepciójában alkalmazott alapfogalmakról röviden:

Agresszió

Konstruktív agresszió

A fogalom alatt Ammon a személyiségnek azt a tulajdonságát érti, hogy az különböző dimenziókban *célirányos tevékenységet* képes végezni, saját *álláspontját képes megvédeni*. Ez a funkció az alapja a másokkal való kontaktus kialakításának, fenntartásának még krízis helyzetben is. Az ilyen tulajdonsággal rendelkező ember igényt érez a változásra, saját fejlődésre és tanulási képességgel bír.

Destrukatív agresszió

A primer csoport (család) hibájából adódó kóros centrális funkció, mely abból fakad, hogy konstruktív formája *nem talál tárgyat, emberi kapcsolatokat, ahol levezetődhetne, és így visszafordulva* destruktiivá válik. Ennek túlsúlya a személyiség olyan változásához vezet, amelyet az emberi kapcsolatok megszakítása, a célokkal és feladatokkal való szembenállás jellemző. Az agresszió hibás csatornákon, rossz irányban vezetődik le (mások megsértése, gyermek bántalmazása). A düh, harag hirtelen túlaradó kifejeződése jellemző.

Deficites agresszió

A tapasztalási és fejlődési képtelenség jellemzi. Az egyén *visszavonul a külvilágtól*, kapcsolatokat nem alakít ki, *érzelmeit kifejezni képtelen*, célok iránt nem érdeklődik, életét a passzivitás, belső üresség jellemzi. A konfliktusoktól elmenekül, a harcot hamar feladja, reális önértékeléssel nem rendelkezik. Ezek a páciensek gyakran szenvednek *pszichoszomatikus* betegségben.

Szorongás

Konstruktív szorongás

Mint reguláló funkció és a realitás kézbentartásának fontos eszköze jelenik meg. Az egyént a célok iránti fogékonyság, kíváncsiság, érdeklődés, *a feladatok megoldása előtti egészséges feszültség* jellemzi.

Destrukatív szorongás

A személyiség egészen eluralkodó cél nélküli *emésztő érzés, amit erős vegetatív tünetek* kísérhetnek, s ilyenkor a személyiség dezintegrációs veszélye igen nagy lehet. *A tehetetlenség érzés* a teljesítmény gátja lesz. Új kapcsolatokat ilyenkor képtelen kialakítani, ez fokozza az egyén bezártságát, szorongását nem tudja megosztani másokkal, így annak levezetése a megszokott úton nem válik lehetővé.

Deficites szorongás

Akkor alakul ki, amikor a személy a *szorongása elől elmenekül*. Ilyenkor a személyiség a saját magával való konfrontáció elől is elmenekül. Emocionálisan terhelő helyzetekre meneküléssel válaszolnak. Eluralkodik a fáradtság, belső üresség és az unalom érzése.

Én-elhatárolódás

Ammon az én-elhatárolódást a *primer csoport interakciói* következményének tartja. Az én határok normálisan flexibilisek, jól szabályozzák az én kapcsolatát a külvilággal és a belső tudattalannal is. Ha ezek a *határok hiányosak*, akkor az egyén elárasztódhat külső eseményekkel vagy belső tudattalan tartalmakkal attól függően, hogy a külső vagy a belső határ válik hibássá. Ha pedig *túl merevek a határok*, a személyiség mind a külvilágtól, mind belső fantáziáitól és érzéseitől elkülönül, amely én-szegényedéshez, beszűkültséghez vezet.

Befelé történő én-elhatárolódás

Konstruktív formája: a személyiség a belsővé tett csoport dinamikát el tudja választani az aktuális csoportkapcsolatoktól, és *differenciálni tud jelen és múlt között. Megvédi az érzésektől való túlzott eláraszódástól.*

Destruktív formája: az elhatárolódás olyan erős, hogy a személyiségnek *nincs kapcsolata a belső tudattalannal* (nincsenek álmai, fantáziái, érzéseit megfogalmazni nem tudja). Gyakori a *pszichoszomatikus zavar*.

Deficites formája: *érzéseit differenciálni nem tudja*, önmagát mint diffúz rendszert éli meg az egyén. Személyiségét a fantáziák, álmok túlsúlya, a realitás követelmények elhárítása jellemzi.

Kifelé történő én-elhatárolódás

Konstruktív formája: lehetővé teszi, hogy saját érzéseket, érdeklődést alakítson és fejezzon ki, *önálló döntéseket tudjon hozni* és azt meg is tudja védeni másokkal szemben. Képes testi és lelki határainak megállapítására és arra, hogy ezeket a határok kinyitva *új tapasztalatokat integráljon* fejlődésébe.

A merev én-elhatárolódási forma barriert jelent a környezeti kapcsolatok kialakításával szemben, ez beszűküléshez vezet. A *környezetre irányuló érzelmek hiánya* jellemzi, mások érdeklődését személye irányába kellemetlennek tartja. A hiányos külső én-határokkal rendelkező személy *saját döntés kialakítására és képviselésére nem képes*. Nem tud mások igényeitől elhatárolódni, és nemet mondani, tudattalanul sokszor válnak mások eszközeivé.

Nárcizmus

Konstruktív nárcizmus

Az identitás fő eleme: képessé teszi az egyént *saját jelentőségének, fontosságának reális felmérésére*, és egy önmagáról való pozitív kép kialakítására. Az egyén képes pozitív értelemben vett erotikus feszültséggel megélni saját testiségét. Kialakulásának feltétele a kora gyermekkori szimbiotikus kapcsolatról való büntudat nélküli leválás. Ezen centrális én-funkció magában foglalja az *egyedül lenni tudás és a kritika elfogadási képességét* is.

Destruktív nárcizmus

Arra készíti a személyiséget, hogy nárcisztikus szükségleteinek kielégítésére állandóan *mások elismerését* keresse. Mindig a *társaság középpontjában* szeretne lenni a folytonos megerősítés vágya miatt. *Kritika elviselésére képtelen*.

Deficites nárcizmus

Az egyén képtelen saját gondolkodásának, cselekvéseinek elfogadására és másokkal szembeni képviselésére. Képtelen egyedül lenni, *kritikát nem fogad el*, mindig *mások szükségleteinek próbál megfelelni*. Életét kitölti saját kicserélhetőségének, jelentéktelenségének érzése.

A teszt alapján megítélhető, hogy hogyan fogja fel a beteg saját magatartását az agresszióra, szorongásra, nárcizmusra és az énelhatárolódásra vonatkozóan, valamint az is kideríthető, hogy ezen Én-funkciókban a konstruktív, a destruktív illetve a deficites komponensek milyen egyensúlyi állapotban helyezkednek el. A kérdőív önminősítő skálának tekinthető, mely 196 állítást tartalmaz. A teszt kitöltése során az egyénnek el kell döntenie, hogy vajon az adott állítást önmagára igaznak tartja-e vagy sem.

A teszt eredetileg német nyelven készült, magyar adaptálását illetve a fentebb részletezett többi vizsgálat kiértékelését is a POTE Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika munkatársai végezték el (89).

Az adatok statisztikai feldolgozása

A páciensek által kitöltött kérdőívek feldolgozását a Microsoft Excel 7.0, a statisztikai elemzést az SPSS Windows 7.5.számítógépes programokkal végeztük, Mann-Whitney, valamint keresztátlák (χ^2 -próba) alkalmazásával.

Eredmények

A páciensek pszichiátriai jellemzőit vizsgálva kiderült, hogy az analgetikum nephropáthiás betegek családi (14, 9 vs. 7 %) és személyes anamnézisében (36, 2 s. 8, 8 % - $\chi=10, 208, df=1, p <0, 001$) lényegesen gyakoribb volt pszichiátriai problémák előfordulása, mint a többi vesebetegnél (l. 12. táblázat). A korábbi pszichiátriai zavarok között a depresszió volt a leggyakoribb, mely az analgetikum nephropathiás betegek közel 30 %-ának anamnézisében szerepelt szemben az egyéb vesebetegekkel (29, 8 vs. 7 % - $\chi =12, 613, df=3, p <0, 01$). Az analgetikum nephropathiában szenvedők közel kétharmada élete során tartósan szedett pszichofarmakonokat, míg a másik vesebeteg

csoporthoz csak alig több mint a negyede (61, 7 vs. 26, 3 % - $\chi = 13, 215$, $df=1$, $p < 0, 0001$). A pszichofarmakonok közül mindkét betegcsoportban a szedatohipnotikumok (elsősorban benzodiazepinek és mebroamat) szedése volt a leggyakoribb, a hangulatjavítók aránya lényegesen kisebb volt.

Érdekes módon a jelenlegi pszichofarmakon szedésben nem volt jelentős különbség a két csoport között, a betegek valamivel több, mint harmada részesült pszichiátriai medikációban a vizsgálat idején. Az egyes gyógyszerek megoszlása hasonló volt a korábbi pszichofarmakon szedésnél észlelthez.

12. táblázat: A vesebetegség jellemzői és a pszichés problémák megoszlása a kórtörténetben (kereszt-tábla elemzés, χ^2 próba, Mann-Whitney test)

Jellemzők	Analgetikum nephropathiások		Más vesebetegségben szenvedők	
	N	%	N	%
Pszichiátriai betegség az anamnézisben	Chi = 10,208; df = 1; p<0,001			
	17	36,2	5	8,8
Pszichiátriai betegség a családi anamnézisben	Chi = 1,689 ; df = 1 ; p = 0,164			
	7	14,9	4	7,0
Pszichofarmakon szedés az anamnesisben	Chi = 13,215; df = 1; p<0,0001			
	29	61,7	15	26,3
Pszichofarmakon szedés jelenleg	Chi = 0,005; df = 1 ; p = 0,554			
	17	36,2	21	36,8
Szomatikus panaszok átlagos száma	MW U:896; Z:-2,760; p<0,01			
	10,8		7,32	
Pszichés panaszok átlagos száma	MW U:1035; Z:-1,743 ; p<0,08			
	4,53		3,35	
Beck Depressziós Skála átlaga	MW U:1036,5; Z:-1,982; p<0,05			
	12,6		10,36	

F= F érték df=szabadsági fok χ =Chi p=szignifikancia
Z= Z érték U=U érték

A tünetlista tételeit illetően az analgetikum nephropathiában szenvedők nagyobb gyakorisággal számoltak be mind testi (10,8 vs. 7,32 tünet; $p < 0,01$), mind lelki problémákról (4,53 vs. 3,35 tünet $p < 0,08$). Szignifikánsan nagyobb gyakorisággal

jelent meg a fejfájás, szédülés, gyengeség, szívdobogásérzés és emésztési problémák, valamint az alvászavar, levertség, idegesség, feledékenység és a döntésképtelenség is. Az analgetikum nephropathiás betegek a Beck-tesztben is magasabb átlagértéket értek el (12,6 vs. 10,36; $p < 0,05$). A teszt összpontszáma alapján az analgetikum nephropathiás betegek között lényegesen kisebb arányban voltak azok (34 vs. 54,4 % - $\chi^2 = 4,304$, $df=1$, $p < 0,05$), akik mentesek voltak a depressziós tünetektől (összpontszám 9 alatt). Az Ammon-féle Én-Struktúra Teszt több faktorában is különbséget észleltünk a két betegcsoport között, ezek közül több statisztikailag is szignifikánsnak bizonyult. Az analgetikum nephropathiás betegek a konstruktív agresszió és szorongás ill. a belső és külső én-elhatárolódás esetében alacsonyabb, míg a destruktív szorongás, valamint a destruktív és deficites narcizmus faktoraiban magasabb értékeket mutattak.

Megbeszélés

Eredményeink a korábbi szakirodalmi adatokhoz hasonlóan igazolták azt a hipotézisünket, hogy az analgetikum nephropathiában szenvedők lényegesen több pszichés problémával küzdenek, mint a más etiológiájú vesebetegség miatt kezelt páciensek. Bár egyes közlések szerint a végstádiumú vesebetegségben szenvedők, már a dialízis megkezdése előtt is magas arányban szenvednek depressziós tünetektől (90, 92), vizsgálatunkban az analgetikum nephropathiában szenvedőkre különösen jellemző volt a súlyosabb depressziós tünettan. Az analgetikum nephropathiás betegek anamnézisében gyakrabban szerepelt hangulatzavar előfordulása és a pszichofarmakonok rendszeres szedése is. A depresszió magas gyakorisága ellenére azonban a gyógyszerek között legnagyobb arányban az altató-nyugtató szerek szerepeltek, ez a tény pedig a depresszió fel nem ismerésének illetve alulkezeltségének lehetőségére hívja fel a figyelmet (90). A jelenlegi testi-lelki állapot vonatkozásában az analgetikum nephropathiás betegeket a

szomatikus és pszichés tünetek szignifikánsan magasabb száma jellemezte, különös tekintettel a szorongásos-depressziós tünetekre. A szerteágazó szomatikus panaszok egyrészt a depresszió “maszkírozott” tünetei is lehetnek, másrészt az alapbetegségből is eredhetnek és a páciensek gyötrelmeinek fokozódásán keresztül járulhatnak hozzá a szorongásos-depressziós tünetek súlyosbodásához. A személyiségfaktorok vonatkozásában is figyelemre méltó eltéréseket észleltünk, melyeket az Ammon-féle személyiségkoncepció alapján értelmeztünk. Az analgetikum nephropathiában szenvedő páciensek esetében az egyes személyiségfunkciók konstruktív összetevőinek alacsonyabb és a destruktív illetve deficites komponensek magasabb átlagértékei a személyiség diszharmonikus működésére utalhatnak. Ezen belül az alacsony konstruktív és a magas destruktív szorongás érzelmkezelési zavart jelezhet, a fokozott és nehezen kezelhető szorongást kísérő vegetatív eltérések (szívtáji panaszok, fulladás, szívdobogásérzés, verejtékezés) lényegesen gyakrabban jellemezték ezt a csoportot. Ezek az adatok megerősíteni látszanak azokat a kutatási eredményeket, melyek a betegség háttérében a szorongás kiemelt szerepét hangsúlyozzák és az analgetikum túlfogyasztást a szorongás inadekvát csökkentésével hozzák összefüggésbe (85, 86). Szintén az érzelmek differenciálásának és kontrollálásának zavarát jelezheti a személyiség befelé történő elhatárolódásának alacsonyabb mértéke is.

Érdekes eredményt jelent viszont, hogy a jelenlegi pszichofarmakon szedés gyakoriságában csak csekély különbséget találtunk a két csoport között, mint ahogy ezen belül az egyes gyógyszertípusok esetében sem volt jelentős eltérés – mindkét mintában a szedatohipnotikumok szedése volt a leggyakoribb. Ez pedig - a teszteredmények figyelembevételével együtt - arra utalhat, hogy a krónikus vesebetegeknél –az etiológiai háttértől függetlenül is - megjelenhetnek gyógyszeres kezelést is szükségessé tevő pszichés panaszok (elsősorban a betegséghez kötődő

aggodalmak okozta szorongásos tünetek), melyek a krónikus szomatikus betegség következményeként is értelmezhetők. Komolyabb depressziós tünetek viszont elsősorban az analgetikum nephropathiás csoportra voltak jellemzőek, ennek ellenére alacsony volt a hangulatjavító medikációban részesülők aránya. Ez talán – az anamnesztikus adatokhoz hasonlóan- arra utal, hogy a hangulatzavar tünetei többnyire nem kerülnek felismerésre, így adekvát szakellátás (pszichiáter, pszichológus bevonásával) sem történik. A páciensek pedig pusztán tüneti terápiában (feszültségoldás, alvás javítása) részesülnek. Vizsgálataink eredményei alapján –bár a betegszám nem túlzottan magas- néhány óvatos következtetést levonhatunk. Egyrészt úgy tűnik, hogy a későbbi analgetikum nephropathiás betegek kóros személyiségjegyeket hordoznak és érzelmkezelési valamint problémamegoldási képességcsökkenésük vezet analgetikum abúzushoz, majd a kialakult krónikus vesebetegség már hasonló mechanizmusokkal súlyosbítja állapotukat mint a más okból vesebeteggé vált társaikét. Az analgetikum nephropathiások között a depresszió gyakorisága és súlyossága jelentősebb. A depresszióra utaló tünetek felismerése- jórészt a szakemberek hiányában-jelentősen késik vagy nem is történik meg, mely a betegek életminőségének jelentős romlásához vezet. Az utóbbi években a dialízis programban lévő betegek életminőségi mutatóit számos esetben vizsgálták, mind nemzetközi (96, 97, 99, 100, 101, 102) mind hazai munkacsoportok (103) és felhívták a figyelmet a krónikus vesebetegek és különösen a veseptlő kezelésben részesülők körében a depresszió jelentős morbiditást és mortalitást növelő szerepére (91, 93, 94, 95, 98).

5.3. NÖVÉNYI KIVONATOK, TERMÉSZETGYÓGYÁSZATI SZEREK OKOZTA VESEKÁROSODÁS

Bevezetés

A növények alkalmazása a modern orvoslás mellett mára újra létjogosultságot szerzett a betegségek gyógyításában. Azonban nem minden embert és nem minden betegséget lehet meggyógyítani a gyógynövények segítségével, sőt használatuk akár egészségkárosodáshoz is vezethet. A gyógynövénygyógyászat története egyidős az emberiséggel. Tapasztalati úton jöttek rá, hogy növények egy része nemcsak táplálékként, hanem gyógyításra is használható. A tapasztalatokon nyugvó ismeretek évezredekken át nemzedékről nemzedékre szálltak és közben bővültek is. A modern gyógynövénygyógyászat megalapítója a svájci származású természetkutató és orvos Paracelsus volt. Herbarius című munkájában kezdte el rendszerezni a gyógynövényekről szerzett ismereteit. Ő állította elő az első alkoholos növényi kivonatokat is. Híres mondása: **„Minden dolog mérgező, és semmi sincs mérég nélkül. Csak a dózison múlik, hogy mérge-e vagy sem.”** Mondásával a gyógynövények alkalmazásának legfontosabb szabályát fogalmazta meg. A gyógynövénygyógyászat, vagyis a fitoterápia manapság már több mint tapasztalati tudomány, hiszen több olyan tudományos vizsgálat létezik, amelyek lehetővé teszik az egyes növényi hatóanyagok izolálását és hatásának vizsgálatát. A gyógynövények azonban még így is számos „ismeretlen anyagot” is tartalmaznak és termesztésük, tárolásuk és forgalmazásuk során is szennyeződhetnek. A szintetikus gyógyszerekkel ellentétben nem rendelkezünk megfelelő tapasztalattal adagolásuk, más növényekkel illetve gyógyszerekkel való interakciójuk és mellékhatásuk vonatkozásában. Összetételük állandóságának és megbízható minőségének ellenőrzése is kevésbé megoldott, mint a gyógyszereké.

A hagyományos orvoslással szembeni bizalomvesztés és korunk egyik divatja - a drágán megszerzett csodaszerekben való hit - azonban hazánkban is az alternatív medicina és ezen belül is a fitoterápia jelentős térnyeréséhez vezethet, minden hasznával és veszélyével.

Több növényről ismert, hogy vesekárosító hatású lehet, mely változatos klinikai kép formájában jelentkezhet. Dél-Afrikában, ahol még az elmúlt évtizedekben is dominált a tradicionális - jórészt növényi anyagokkal való - gyógyítás az akut veseelégtelenség 35%-nak háttérében e szerek okozta károsodások álltak (104). A korábbi megfigyelések alapján tudjuk azt, hogy az Aloe és macskakaromfélék interstitialis nephritist, a Taxusfélék akut tubuláris necrosist, az édesgyökérfélék családja tubulopathiát, az ephedra tartalmú növények vesekövességet, a maszlag és rododendronfélék vizelet retenciót okozhatnak. A köztudatban leginkább a kínai gyógynövények vesekárosító hatása ismert (112, 114).

A növényi kivonatok veszélyesek lehetnek egyrészt a földrajzi területenként eltérő elkészítési mód, különböző adalék- és segédanyagok miatt, továbbá gyakran kevés információ áll rendelkezésre a farmakológiailag aktív komponensekről és azok mechanizmusáról.

A növényi készítmények okozta károsodás többféle mechanizmus révén jöhet létre, melyek közül jelentősebb az allergiás reakció, direkt vagy indirekt toxikus hatás, egyéb gyógyhatású készítményekkel, hormonokkal és nehézfémekkel való interakció. Egy betegünk kórtörténetének ismertetésével szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy ezeknek a szabadforgalmú készítményeknek az alkalmazása – esetleg analgetikummal együtt – veszélyeket rejthet.

Esetismertetés

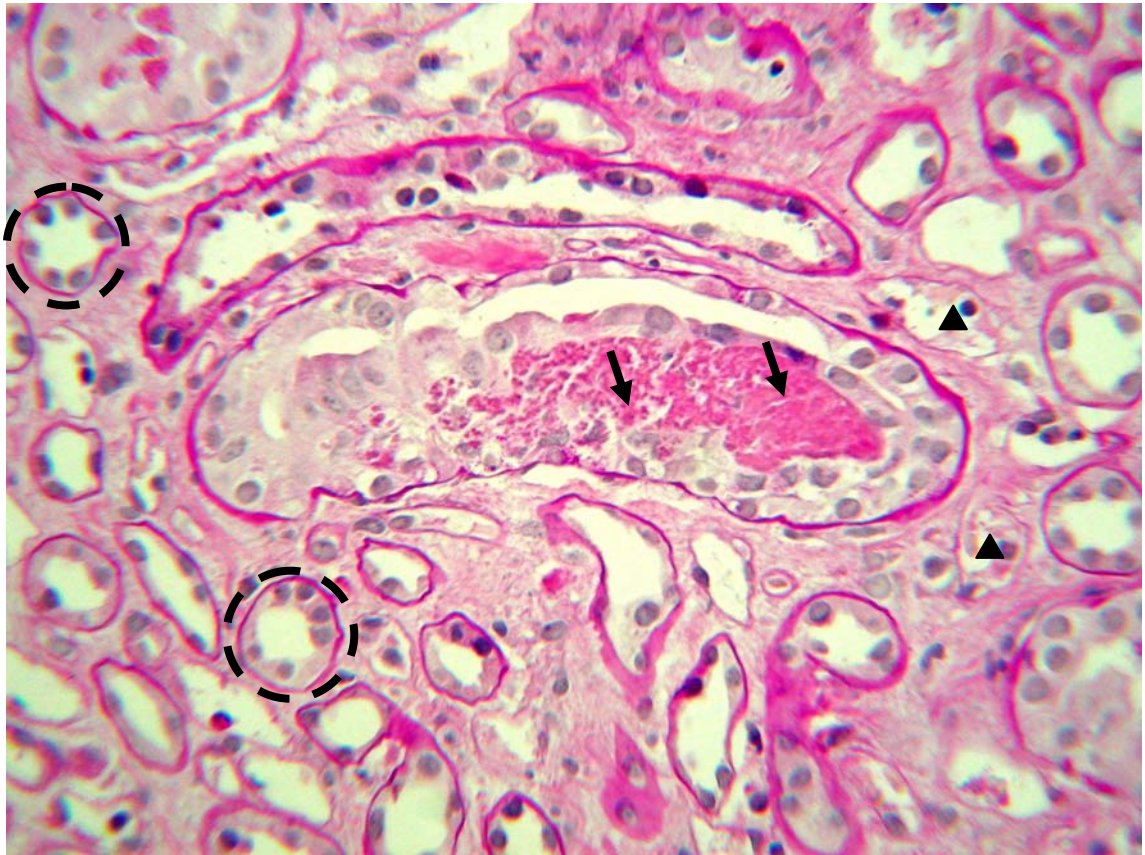
A 30 éves nővérként dolgozó nőbeteg 48 órája fennálló anuria, erős fejfájás, szapora szívverésérzés, hányinger, hányás miatt kereste fel klinikánkat. Távlabbi anamnézisében herniotomia inguinalis, appendektómia és nephrolithiasis szerepelt. Több éve dohányzik és alkalmanként alkoholt is fogyaszt kis mennyiségben. Kórházi felvételét megelőzően 2 hónapon át élénkítőszerként napi 1-2 tbl. Guarana növény-őrleményt szedett. Emellett évek óta alkalmanként (havi 3-4-szer) parenteralisan nem-steroid fájdalomcsillapítót (aminophenazon származék) használt fejfájása és hurutos tünetei enyhítésére. Jelen panaszai kezdete előtt is a kétféle szert együttesen alkalmazta. Vizsgálataink során subicterusos sclerát, lázat, tachycardiát észleltünk. Laboreredményei közül szérum kreatinin: 525 $\mu\text{mol/l}$ (referenciatartomány: 60-120 $\mu\text{mol/l}$), becsült GFR: 11,3 ml/perc (MDRD képlet alapján számítva, normál határérték: 90-130 ml/perc/1.73 m²), szérum kálium: 3,5 mmol/l (referenciatartomány: 3,8-5,2 mmol/l), GOT: 3283 IU (referenciatartomány: <44 IU), GPT: 1843 IU (referenciatartomány: <50 IU), ALP: 261 U/l (referenciatartomány: 100-300 U/I), LDH: 460 U/l (referenciatartomány: <450 U/I), γ -GT: 77 U/l (referenciatartomány: <70 U/I), szérum összbilirubin: 20,2 $\mu\text{mol/l}$ (referenciatartomány: 5-20 $\mu\text{mol/l}$), kapilláris vér-pH: 7,398, vérkép: thrombocytaszám: 88 G/l, hemoglobin: 113 g/l, hematokrit: 33,3 %, vörösvérsejtszám: 3,35 T/l, fehérvérsejtszám: 4,03 G/l emelhető ki. Egyéb laborértékeiben jelentős eltérések nem voltak. Hasi ultrahang vizsgálattal a normál méretű veséinek kontúrja sima, a parenchymájuk echogenitása fokozott volt, a papillák echoszegénynek ábrázolódtak.

Az akut veseelégtelenség háttérében etiológiai tényezőket kerestünk (108). A praerenális ok kizárható volt (akut cardiális eseménye a közelmúltban nem volt,

echocardiographiával jó szisztolés bal kamra funkciót találtunk normál falvastagsággal, falmozgászavar nélkül, nem volt hypovolaemiás és a vérnyomásértékei is a normál tartományban voltak). Hasi ultrahang vizsgálat során posztrenális okot (vesekövességet vagy egyéb elfolyási akadályt) sem találtunk. Így maradtak a renális megbetegedések.

A veseparenchyma betegségek közül a klinikai kép alapján egyiket sem lehetett egyértelműen valószínűsíteni, az anuria miatt vizeletét vizsgálni nem tudtuk. A diagnózis tisztázására vesebiopsziát végeztünk, és ezzel párhuzamosan gyors progressziójú glomerulonephritist okozó betegségek (autoimmun betegségek, anti-glomerularis basalmembrán betegség, vaszkulitiszek) és infekt ágensek irányába szerológiai vizsgálatokat indítottunk. A vesebiopszia fénymikroszkópos vizsgálata szerint a vesetubulusokat levált hámsejtek töltötték ki, részben el is zárták. A hámsejtek egy része szokatlanul jól megtartott szerkezetű volt, mintha leválás előtt „fixálódtak” volna.

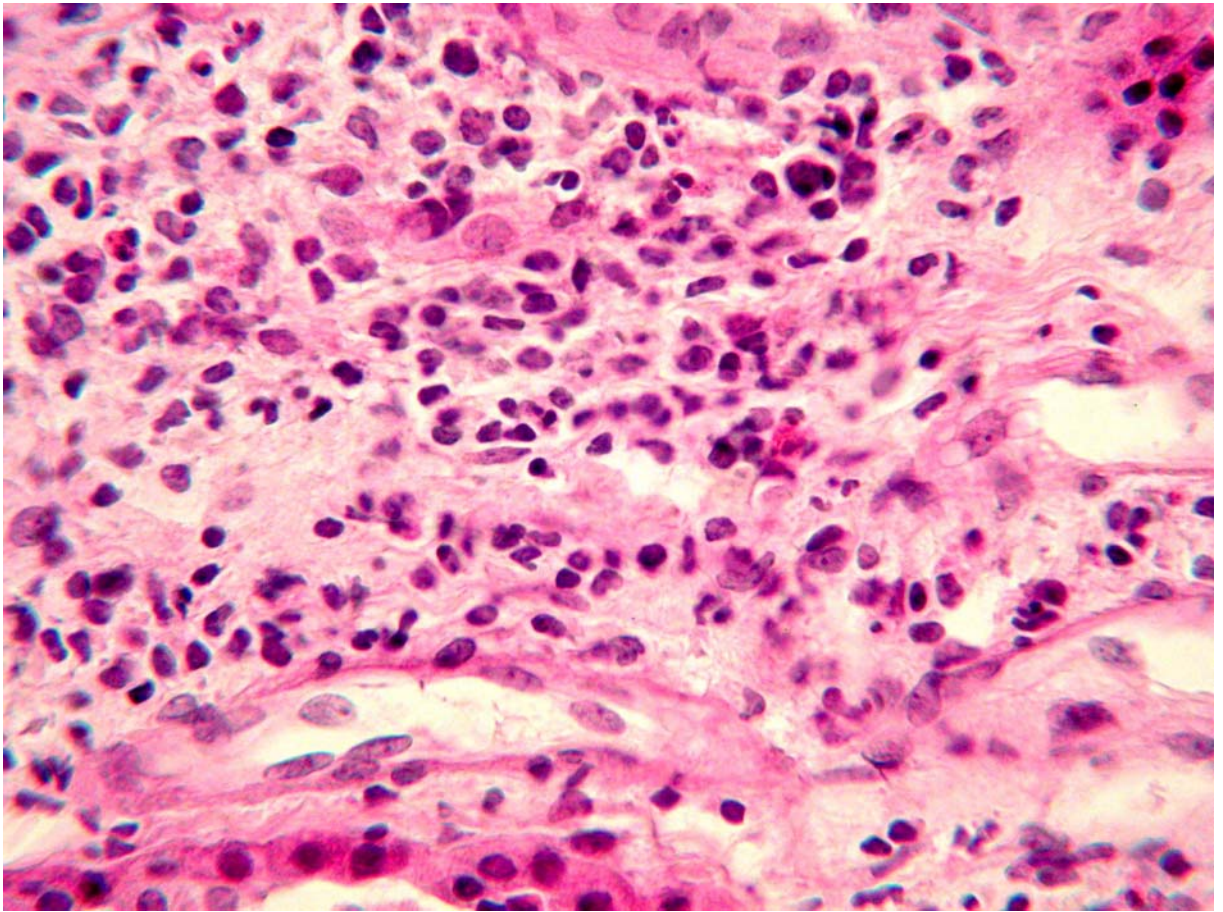
Máshol a tubuláris úrtérben nagyszámú, részben autolizálódott vörösvértesteket láttunk necroticus tubuláris hámsejtek mellett (1. kép). Gócosan akut interstitialis nephritis jeleit észleltük (2. kép).



1. kép: Tubuláris necrosis.

Megtartott (bekarikázott) illetve szerkezetüket vesztett tubuláris hámsejtek (▲) és a kép közepén a vesetubulus ürterében amorf törmelékes anyag (nyílak) látható.

(PAS-reakció, 400x) DR. DEGRELL PÉTER anyagából.



2. kép: Akut interstitialis nephritis.

Az erősen kiszélesedett, vizenyős interstitiumban lobsejtek tömege.

(HE, 400x). DR. DEGRELL PÉTER anyagából.

A glomerulusokban lényeges elváltozások nem alakultak ki. Immunfluorescens vizsgálattal kórjelző immundepozitumot nem láttunk. Az elektronmikroszkópos vizsgálat ezen észleléseket megerősítette. A diagnózis: akut tubuláris necrosis.

Az időközben megérkezett immunszerológiai vizsgálatok (dsDNS-, nukleoszóma-, Sm-, RNP-, SS-A-, SS-B-, Scl-70-, Jo-1-, RA specifikus és glomerulus basalmembrán-, thyreoglobulin-, cardiolipin-, beta-2 microglobulin elleni antitest,

ANCA screen: p-ANCA, c-ANCA, alpha-Fodrin IgA és IgG) és az infekt eredetre utaló szerológiai vizsgálatok (HAV, HBV, HCV, CMV, EBV, HIV, Hanta vírus, Puumala vírus, Seoul vírus) eredménye is negatív lett. A veseparenchymát károsító toxikus tényezők közül kizártuk az antibiotikum és citosztatikus kezelést, fémek, szerves oldószerek, állati eredetű és gombatoxinok lehetőségét. Csak többszöri ismételt anamnézis felvétel során utólag derült fény a Guarana készítmény és a parenteralis Algopyrin együttes szedésére.

Kórlefolyása során átmenetileg, összesen 4 alkalommal haemodialízis kezelésre szorult, majd vesefunkciós értékei folyamatosan javultak, kompenzáló polyuria alakult ki. Vizelet üledékében ép vörösvérsejteket láttunk 0, 46 g/l proteinuria mellett. Májfunkciós paraméterei is normalizálódtak.

A jó általános állapotú, panaszmentes nőbetegnél fél év múlva már csak enyhe tubuláris károsodás jeleit találtuk, melyet a kissé csökkent koncentrációs próba jelzett (max. vizelet fajsúly: 1021, ozmolaritás: 715 mOsm). Emellett normál vérképet, 1-2 fehérvérsejtet tartalmazó vizelet üledéket, normoalbuminuriát (23 mg/nap) találtunk.

2006-ban a kétéves kontrollnál a továbbra is panaszmentes betegnél jó vesefunkciós értéket észleltünk (szérum kreatinin: 60 μ mol/l, GFR: 106 ml/perc-Cockcroft-Gault képlet alapján számítva), vizelete továbbra is negatív volt. A Guarana szedését abbahagyta azonban fejfájásai miatt Algopyrint rendszeresen szedett. Három évvel az akut veseelégtelensége után jó vesefunkcióval, de súlyosan depressziós állapotban jelentkezett kontroll vizsgálatra, ezért pszichiátriai vizsgálatát kértük.

Megbeszélés

Fiatal nőbetegünk akut veseelégtelenségének hátterében Guarana készítmény és az Algopyrin együttes szedése kapcsán kialakult, szövettanilag igazolt akut tubuláris necrosist véleményeztünk. A szerek elhagyása, valamint átmeneti vesepótló kezelés mellett az akut veseelégtelenség megszűnt, a beteg állapota jelentősen javult.

A köztudatban Guaranaként ismert növény Venezuelában őshonos cserje, melynek körte formájú termését megőrölve, megszáritva és megpörkölve többféle kiszerezésben forgalmazzák étrend kiegészítőként és élelmiszer adalékanyagként. Rendszertani nevét (*Paullinia cupana*) egy 18. században élt német botanikusról, C. F. Paullini-ről kapta. Az első dokumentált Guarana fogyasztás az 1669-es évekből egy jezsuita misszionárius, J. Felipe Betendorf leírásaiból származik, ekkor, mint stimuláló afrodisziákumot és lázcsillapítót az Amazonas vidékén élő Mawé indiánok használták. A *Paullinia cupana* magja alkalmas serkentő ital elkészítésére. A növényből kivont kristályos anyagot nevezték el a múlt században guaranin-nak, melyről később kimutatták, hogy koffeintartalma igen magas, 3.6-5%. A kávéban és teában lévő koffeinnel szemben, mely gyorsan felszívódva hirtelen élénkít, majd gyorsan szűnik a hatása, a Guarana lassabb felszívódásával és elnyújtottabb hatástartamával tartósabban revitalizál és relaxál. Jelentős mennyiségű cserzőanyag (tannin) mellett illóolajokat, gyantát, keményítőt, vörös festékanyagot, ásványi anyagot, ezenkívül nagy mennyiségű theophyllint és theobromint tartalmaz, melyek hozzájárulnak stimuláló és euforizáló hatásához. Használata elterjedt kapszulák, rágógumi, szirup, üdítőital, édességek formájában. Ennek oka az, hogy gyorsítja a vizuális és akusztikus percepciókat, javítja a közérzetet, növeli a fizikai és mentális teljesítményt, csökkenti az alvásigényt, fájdalomcsillapító, másnaposságűző, étvágycsökkentő hatású és a dohányzásról való

leszokást is segíti. Összehasonlítva a Guarana és koffein hatását a kognitív funkciókban idős egészséges önkéntesekben nem volt különbség (110, 111).

Bár Dél-Amerikában a Guarana-t elterjedten használják élénkítőszerként és teljesítményfokozóként, emberre gyakorolt toxikus hatásával kapcsolatban igen kevés tapasztalat áll rendelkezésre. Leírtak halálos kamrafibrillációt, melyet a Guarana fogyasztás következményének tulajdonítottak (107). Állatkísérletek alapján kutyákban hipertóniát, tachycardiát, hyperthermiát, idegességet, insomniát, tremort, hyperaktivitást, hányingert, hasmenést, oligo/anuriát, rhabdomyolízist, viselkedésbeli változásokat okozhat (109, 114). Nyulakban thrombocytá-aggregáció és thromboxán szintézis gátló hatást (105), egerekben és patkányokban szabadgyökfogó hatást mutattak ki, gátolja a lipid peroxidációt. Ezt a hatást a magas tannintartalomnak tulajdonítják (106, 113). A magas tannintartalom miatt a tartósan Guarana-t fogyasztó egyének szájüregi és nyelőcső daganat kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetettek (116). Az áttekintett irodalomban Guarana okozta humán veseelégtelenség klinikai leírásával nem találkoztunk.

Esetünkkel az alternatív medicina részeként szabadon forgalmazott ún. gyógyhatású készítmények, növényi kivonatok időnkénti vesekárosító hatására hívjuk fel a figyelmet (VIII). A fitoterápia veszélyeivel és azok megelőzési lehetőségeivel már hazai összefoglaló cikk is foglalkozott (112). A növényi kivonatok gyógyszertárakban, drogériákban recept nélkül megvehetők, elektronikus úton interneten megrendelhetők, összetételük, tisztaságuk, hatóanyagtartalmuk, forgalmazásuk körülményei jóval kevésbé szabályozottak és ellenőrzöttek, mint a gyógyszereké. Az évezredek tapasztalatok és a reklámok alapján elsősorban kedvező hatásaik ismertek (115).

6. TÉZISEK, ÚJ EREDMÉNYEK

1. A hazai analgetikum nephropathiás vizsgálat –a HANS- szerint az ismeretlen diagnózissal vesepótló kezelésre kerülő betegek 14,8%-ában analgetikum nephropathia áll a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásának hátterében.
2. A betegek elsősorban phenacetintartalmú kombinált analgetikumokat szedtek, főleg krónikus fejfájásuk miatt.
3. A rendszeresen kombinált fájdalomcsillapítókat szedő betegek között szignifikánsan gyakrabban fordult elő akut miokardiális infarktus.
4. Az analgetikum nephropathiás betegeinkben és családjukban is szignifikánsan gyakoribb a szomatikus és pszichés tünetek előfordulása, melyek között vezet a szorongás és a depresszió. Analgetikum nephropathiás betegeink pszichés problémáit, tüneteit elsősorban pszihofarmakonokkal (főleg altatóval és nyugtatókkal) kezelik, depressziójukat ritkán ismerik fel, és alig kapnak rá megfelelő kezelést.
5. Gondozott vesebetegeink közül egy Guarana cserjekivonatot szedő nőbeteg esetét elemeztük részletesen, aki reverzibilis akut vesekárosodást szenvedett.

7. KONKLÚZIÓK, A JÖVŐ FELADATAI

1. A HANS eredményei és az irodalmi adatok is amellet szólnak, hogy a phenacetin vesekárosító hatású és jelentős százalékban okoz analgetikum nephropathiát hazánkban is. A Magyar Nephrologiai Társaság égisze alatt végzett vizsgálatunk kimenete döntően hozzájárulhatott ahhoz, hogy a FONÓ új kiadásában szereplő egyes gyógyszerekben a phenacetint más hatóanyagokkal helyettesítették. A gyári phenacetin tartalmú készítmények közül csak kettő maradt forgalomban (Antineuralgica és Dolor), azok is vényhez kötve kaphatóak már csak. Ugyanekkor, sajnálatos módon, vényhez kötötték az Algopyrin forgalmazását is, melynek mellékhatásai elenyészők és kiváló fájdalomcsillapító hatású. Emiatt a krónikus fájdalokkal élő betegek a vényhez nem kötött NSAID-okat szedik egyre nagyobb arányban (ehhez a TV reklámok is hozzájárulnak!), melyek közismerten nephrotoxikusak. Mivel az analgetikumok szedésének hátterében a krónikus fájdalommal járó betegségek közül elsősorban a fejfájást találtunk az elkövetkező időszakban a fájdalom és rheumatologiai szakrendelések mellett a fejfájás ambulanciák betegeinek nephrologiai szűrővizsgálatát tervezzük. Emellet szeretnénk résztvenni a Magyar Nephrologiai Társaságnak az analgetikum nephropathiával kapcsolatban tervezett módszertani levele megírásában.

2. A hazai analgetikum nephropathiás betegekben gyakran észlelt szorongásos-depressziós tünetegyüttes valószínűleg hozzájárult az analgetikum abúzusához. Emiatt a betegek közös gondozását tervezzük a pszichiáter kollégákkal. Egy további lépésben pedig a pszichiátriai ambulanciára járó szorongásos-depressziós betegek esetleges analgetikum abúzusának felderítése és nephrologiai szűrővizsgálata szerepel terveinkben.

3. A diagnosztikus és terápiás lehetőségek bővülése és a komplementer medicina térhódítása kapcsán az iatrogén vesekárosodások előfordulása növekszik, melyek megelőzésére nagyobb figyelmet kell fordítani. A társszakmák (rheumatologus, neurológus, radiológus, pszichiáter stb.) valamint a családorvosok körében előadásokkal és a magyar orvosi folyóiratokban megjelenő összefoglalók segítségével szeretnénk jobban felhívni a figyelmet az iatrogén vesebetegségek megelőzési lehetőségeire.

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton is köszönetemet fejezem ki,

Prof. Dr. Nagy Juditnak, aki eddigi tudományos tevékenységemet alapjaiban meghatározta, segítette és gyógyító tevékenységével is példaképpé vált.

Prof. Dr. Wittmann Istvánnak, aki intézetvezetőként kutatási tevékenységem folytatására inspirált és ennek hátterét biztosította.

Dr. Trinn Csilla klinikai főorvos asszonynak (PTE II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum majd DE I.sz. Belgyógyászati Klinika), aki először hívta fel a figyelmemet az analgetikumok okozta vesekárosodásra.

A HANS-ban és a pszichés vizsgálatban résztvevő összes kollégának a betegek adatainak összegyűjtéséért és közléséért.

Dr. Pótv László egyetemi docens úrnak a HANS statisztikai vizsgálatának elvégzéséért.

Dr. Osváth Péter adjunctus úrnak (PTE OEKK Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika) és **dr. Szentes Mártának**, utóbbi még orvostanhallgatóként a személyiségvizsgálatok elvégzésében és értékelésében nyújtott segítségéért.

Az analgetikum nephropathia témakörében TDK-munkát végzett hallgatóknak (**Dr. Bánfai Gábor, Dr. Barta Zita**).

Dr. Degrell Péter adjunctus Úrnak, akitől a szakmai alaposág és alázat területén sokat tanultam.

Dr. Boncz Imre c. egyetemi tanár úrnak biztatásáért, szakmai és baráti segítőkészségéért.

A Klinika orvosainak, nővéreinek, akik szeretetükkel körülvettek és munkám során támogattak.

Családomnak, szüleimnek, feleségemnek **Noéminek** és gyermekeimnek **Emmának** és **Benedeknek**, akik türelemmel viselték, hogy az idő egy jelentős részét nem rájuk fordítom és mindvégig kitartottak mellettem és segítették munkámat.

9. IRODALOM

1. Kárpáti I: Akut veseelégtelenség. in Klinikai Nephrologia. Szerk: Kakuk Gy, Medicina Budapest, 2004; 521-527.
2. Johnson C A, Levey A S, Coresh J, et al: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. Am Fam Physician 2004; 70. 869-876.
3. Kakuk Gy: Krónikus veseelégtelenség. in Klinikai Nephrologia. Szerk: Kakuk Gy, Medicina Budapest, 2004; 625-644.
4. Choudhury D, Ahmed Z: Drug associated renal dysfunction and injury, Nature Clinical Practice, 2006; 2: 80-91.
5. Kleinknecht D et al: Drug-associated acute renal failure: a prospective collaborative study of 81 biopsied patients. Adv Exp Med Biol 1987; 212: 125–128.
6. Kaloyandes GJ et al: Antibiotic and Immunosuppression-Related Renal Failure. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001.
7. Kleinknecht D: Interstitial nephritis, the nephrotic syndrome, and chronic renal failure secondary to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Semin Nephrol 1995; 15: 228–235.
8. Klinkhoff AV, Teufel A: Reinstitution of gold after gold induced proteinuria. J Rheumatol 1997; 24: 1277-1279.
9. Wilcox CS: Metabolic and adverse effects of diuretics. Semin Nephrol 1999; 19: 557–568.
10. Ellison DH: Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. Cardiology 2001; 96: 132-143.
11. Fliser D: Loop diuretics and thiazides—the case for their combination in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 408–410.

12. Sandhofer A et al: Severe electrolyte disturbances and renal failure in elderly patients with combined diuretic therapy including xipamid. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114; 938–942.
13. Suki WN: Use of diuretics in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 59 (Suppl): S33–S 35.
14. Ejaz P et al: NSAIDs and kidney. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 632–640.
15. Nankivell BJ et al: Oral cyclosporine but not tacrolimus reduces renal transplant blood flow. *Transplantation* 2004; 77: 1457–1459.
16. Olyaei A J et al: Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: new insight and preventive strategies. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 384–389.
17. Van Buren D et al. De novo hemolytic uremic syndrome in renal transplant recipients immunosuppressed with cyclosporine. *Surgery* 1985; 98: 54–62.
18. Bren A et al: Follow-up of kidney graft recipients with cyclosporine-associated hemolytic-uremic syndrome and thrombotic microangiopathy. *Transplant Proc* 2005; 37: 1889–1891.
19. Abraham KA et al: Hemolytic–uremic syndrome in association with both cyclosporine and tacrolimus. *Transpl Int* 2000; 13: 443–447.
20. Lin CC et al: Tacrolimus-associated hemolytic uremic syndrome: a case analysis. *J Nephrol* 2003; 16: 580–585.
21. Abramowicz D et al: Induction of thromboses within renal grafts by high-dose prophylactic OKT3. *Lancet* 1992; 339: 777–778.
22. Medina PJ et al: Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 286–293.
23. Chinnakotla S et al: Clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in a kidney/pancreas transplant recipient. *Transplantation* 2000; 70: 550–552.
24. Hitti WA, Anderson J: Cholesterol emboli-induced renal failure and gastric ulcer after thrombolytic therapy. *South Med J* 2005; 98: 235–237.
25. Lameire N et al: Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365: 417–430.
26. Edelstein CL, Schrier R: *Pathophysiology of Ischemic Acute Renal Injury*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001.

27. Ho E S et al: Cytotoxicity of antiviral nucleotides adefovir and cidofovir is induced by the expression of human renal organic anion transporter 1. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 383–393.
28. Nagai J and Takano M: Molecular aspects of renal handling of aminoglycosides and strategies for preventing the nephrotoxicity. *Drug Metab Pharmacokinet* 2004; 19: 159–170.
29. Markowitz GS et al: Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 2003; 64: 281–289.
30. Orbach H et al: Intravenous immunoglobulin and the kidney-a two-edged sword. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34: 593–601.
31. Khalil M et al: Macrophagelike vacuolated renal tubular cells in the urine of a male with osmotic nephrosis associated with intravenous immunoglobulin therapy: a case report. *Acta Cytol* 2000; 44: 86–90.
32. Gibbs WJ et al: Liposomal amphotericin B: clinical experience and perspectives. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3: 167–181.
33. Rossert J: Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 804–817.
34. Hanabusa H et al: Renal atrophy associated with long-term treatment with indinavir. *N Engl J Med* 1999; 340: 392–393.
35. Waters V V: Hydralazine, hydrochlorothiazide and ampicillin associated with retroperitoneal fibrosis: case report. *J Urol* 1989; 141: 936–937.
36. Iversen BM et al: Retroperitoneal fibrosis during treatment with methyldopa. *Lancet* 1975; 2: 302–304.
37. Damstrup L, Jensen T T: Retroperitoneal fibrosis after long-term daily use of ergotamine. *Int Urol Nephrol* 1986; 18: 299–301.
38. Busauschina A et al: Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 2004; 36: 229S–233S.
39. Markowitz GS et al: Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1439–1448.
40. Edwards OM et al: Azotaemia aggravated by tetracycline. *Br Med J* 1970; 1: 26–27.

41. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C és mtsai: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343, 180-184.
42. Weisberg L S, Kurnik P B, Kurnik B R C: Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; 45: 259-265.
43. Brezis M, Rosen S: Hypoxia of the renal medulla-its implications for disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 647-654.
44. Barrett B J, Carlisle E J: Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolarity iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188:171-178.
45. Rudnick M R, Goldfarb S, Wexler L és mtsai: Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. *Kidney Int* 1995; 47: 254-261.
46. Daram S R, Cortese C M, Bastini B: Nephrogenic fibrosing nephropathy/nephrogenic systemic fibrosis. Report of a new case with literature review. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 754-759.
47. Grobner T: Gadolinium - a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1104-08. Erratum 1745.
48. High W A, Avers R A, Chandler J és mtsai: Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 21-26.
49. De Broe M E, Elseviers M M: Analgesic nephropathy. *N Engl J Med* 1998; 338 (7): 446-52.
50. Mihatsch M J, Khanlari B, Brunner F P: Obituary to analgesic nephropathy-An autopsy study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3139-3145.
51. Elseviers M M, De Broe M E: Combination analgesic involvement in the pathogenesis of analgesic nephropathy: the European perspective. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (Suppl. 1.): S48-S55.
52. Sabatini S: Pathophysiologic mechanism in analgesic-induced papillary necrosis. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (Suppl1.): S34-S38.
53. Segasothy M, Suleiman A B, Puvaneswary M és mtsai: Paracetamol: a cause for analgesic nephropathy and end-stage renal disease. *Nephron* 1988; 50: 50-54.

54. Wittmann I: Analgetikumok által kiváltott szabadgyök reakciók és azok vesekárosító hatása. Abstract. Magyar Belorv Arch 1997; L (Suppl. 2.): 117-118.
55. Eknayan G, Truong L D: Renal intersitium and major features of chronic tubulointerstitial nephritis. In Atlas of diseases of the kidney. Eds: Bennett W L, Berl T, Schrier R W et al. Blackwell Publ, 1999; Vol. 2: pp. 12-19.
56. Kumar V, Cotran R S, Robbins S L: A vese és a húgyutak. in Pathologia alapjai: szerk: Kumar V, Cotran R S, Robbins S, L. Semmelweis Kiadó, 1994; 437-456.
57. Vanherweghem J-L: Toxic nephropathies. In Atlas of diseases of the kidney. Eds: Bennett W L, Berl T, Schrier R W et al. Blackwell Publ, 1999; Vol. 2: pp. 9-12.
58. Nagy J: A klinikai kép és a vesefunkció károsodásának megítélése analgetikus nephropathiában. Abstract. Magyar Belorv. Arch, 1997; L (Suppl. 2): 118.
59. Bagnis C I, Deray G, Baumelou A. és mtsai: Herbs and the kidney. Am J Kidney Dis 2004; 44: 1-11.
60. Vanherweghem J L, Depierreux M, Tielemans C és mtsai: Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. Lancet. 1993; 341: 387-391.
61. Fugh-Berman A: Herb-drug interactions. Lancet. 2000; 355: 134-138.
62. Kakuk Gy: Fitoterápia okozta nephropathia és tanulságai. LAM. 2005; 6: 444-448.
63. Spühler O, Zollinger H U: Die chronisch-interstitielle Nephritis. Z Klin Med 1953; 151: 1-50.
64. Larsen K, Moller C E: A renal lesion caused by abuse of phenacetin. Acta Med Scand 1959; 164: 53-71.
65. Jacobs L A, Morris J G: Renal papillary necrosis and the abuse of phenacetin. Med J Australia 1962; 2 (14): 531-538.
66. Grimlund K: Phenacetin and renal damage at a Swedish factory. Acta Med Scan 1963; 174 (Suppl 405): 1-26.
67. Buckalew V M, Schey H M: Renal disease from habitual antipyretic analgesic consumption: an assesment of teh epidemiologic evidence. Medicine 1986; 291-303.
68. Dubach U C: Analgetica-nephropathie in der Schweiz. Z Urol Nephrol 1989; 82: 143-144.

69. Elseviers M M, De Broe M E: Is analgesic nephropathy still problem in Belgium? *Nephrol Dial Transplant* 1988; 2: 143-149.
70. Matousovic K, Elseviers M M, Dovecka D et al: Incidence of analgesic nephropathy among patients undergoing renal replacement therapy in Czech republic and Slovak republic. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1048-1051.
71. Perneger T V, Whelton P K, Klag M J: Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1675-1679.
72. Mátyus J, Újhelyi L, Kárpáti I és mtsai: Increase in the incidence of analgesic-nephropathy in Hungary. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1774-1775.
73. Elseviers M M, Waller I, Nenov D et al: Evaluation of diagnostic criteria for analgesic-nephropathy in patients with end-stage renal failure: results of the ANNE study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 808-814.
74. Elseviers M M, Bosteels V, Cambier P et al: Diagnostic criteria of analgesic nephropathy in patients with end-stage renal failure: Results of the belgian study. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 479-486.
75. Elseviers M M, De Broe M E: Combination analgesic involvement in the pathogenesis of analgesic nephropathy: the European perspective. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (Suppl 1): S48-55.
76. Vanherveghem J-L, Even- Adin D: Epidemiology of analgesic nephropathy in Belgium. *Clin Nephrol* 1982; 17: 129-133.
77. Drukker W, Schwarz A, Vanherwegem J L: Analgesic nephropathy: an underestimated cause of end-stage renal disease. *Int J Artif Organs* 1986; 9: 219-246.
78. Murray R M: Personality factors in analgesic nephropathy. *Psychological Medicine* 1974; 4: 69-73.
79. Murray R M: The origins of analgesic nephropathy. *British Journal of Psychiatry* 1973; 123: 99-106.
80. Murray R M, Timbury G C, Linton A L: Analgesic abuse in psychiatric patients. *Lancet* 1970; 1: 1303-1305.
81. Driesens F, Awouters F, Goossens T et al.: Analgesic abuse: theoretical and practical considerations. *Med Hypothesis* 1993; 40: 66-74.

82. Schlebusch L, Lasich A J, Wessels WH: Psychological problems, analgesic nephropathy and substance-use disorders. *S Afr Med J* 1985; 68: 912.
83. Radat F, Irachabal S, Swendsen J et al: Analgesic abuse and psychiatric comorbidity in headache patients. *Encephale* 2002; 28: 466-471.
84. Rahman A, Segasothy M, Samad, SA et al: Analgesic use and chronic renal disease in patients with headache. *Headache* 1993; 33: 442-445.
85. Asmundson GJG, Norton GR: Anxiety sensitivity in patients with physically unexplained chronic back pain: a preliminary report. *Behaviour Research and Therapy* 1995; 33: 771-777.
86. Asmundson G J G, Wright K D, Norton P J et al: Anxiety sensitivity and other emotionality traits in predicting headache medication use in patients with recurring headaches. Implications for abuse and dependency. *Addictive Behaviors* 2001; 26: 827-840.
87. Beck A T, Ward C H, Mendelson M et al: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-571.
88. Ammon, G: *Handbuch der Dynamischen Psychiatrie 2*. Ernst reinhard Verlag, München-Basel, 1982.
89. Kóczán Gy, Fekete S, Osváth P, Ozsváth K: The adaptation of Ego- Structure test developed by G. Ammon in Hungary. The process of validation and first results. *Dynamic Psychiatry* 1991; 24: 298.-307.
90. Watnick S, Kirwin P, Mahnensmith R, Concato J: The prevalence and treatment of depression among patients starting dialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 105-110.
91. Watnick S, Wang P.L., Demadura T et al: Validation of 2 depression screening tools in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 919-924.
92. Wuerth D, Finkelstein S H, Ciarcia J et al: Identification and treatment of depression in a cohort of patients maintained on chronic peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1011-1017.
93. Kimmel P L: Psychosocial Factors in adult end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: correlates and outcomes. *Am J Kidney Dis* 2000; 35. S132-S140.
94. Kimmel P L, Peterson R A, Weihs K L et al: Multiple measurement of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients. *Kidney Int* 2000; 37: 2093-2098.

95. Kimmel P L, Peterson R A: Depression in patients with end-stage renal disease treated with dialysis: has the time to treat arrived? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 349-352.
96. Odden M C, Whooley M A, Shlipak M G: Depression, stress, and quality of life in persons with chronic kidney disease: the Heart and Soul Study. *Nephrol Clin Pract* 2006; 103: c1-c7.
97. Hedayati S S, Bosworth H B, Kuchibhatla M et al: The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 1662-1668.
98. Hedayati S S, Grambow S C, Szczech L A et al: physician-diagnosed depression as a correlate of hospitalisations in patients receiving long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 642-649.
99. Yang S-C, Kuo P-W, Wang J-d et al: Quality of life its determinants of hemodialysis patients in Taiwan measured with WHOQOL-BREF(TW). *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 635-641.
100. Cagney K A, Wu A W, Fink N E et al: Formal literature review of Quality of live instruments used in end-stage Renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 327-336.
101. Cukor D, Cohen S D, Peterson R A et al: Psychosocial aspects of chronic disease: ESRD as a paradigmatic illness. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3042-3055.
102. Bajwa Z H, Sial K A, Malik A B et al: Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66: 1561-1569.
103. Novák M, Molnár M Zs, Mucsi I: Sleep disorders in patients with chronic renal failure. In: *Nephrology, Hypertension, Dialysis, Transplantation 2005*. Eds: E. Ritz, L. Rosivall.
104. Seedat Y K: Acute renal failure among black and indians in South Africa. *S Afr Med J* 1978; 54: 427-431.
105. Bydlowski S P, Yunker R L, Subbiah M: A novel property of an aqueous guarana extract (*Paullinia cupana*): inhibition of platelet aggregation in vitro and in vivo. *Braz J Med Biol Res* 1998; 21: 535-538.
106. Bydlowski S P, D'Amico E A, Chamone D A: An aqueous extract of guarana (*Paullinia cupana*) decreases platelet thromboxane synthesis. *Braz J Med Biol Res* 1991; 24: 421-424.

107. Cannon, M E, Cooke C T, McCarthy J S: Caffeine-induced cardiac arrhythmia: an unrecognised danger of healthfood products. *Med J Aust* 2001; *174*: 520-521.
108. Firth J D: The clinical approach to the patient with acute renal failure. In *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Szerk.: Davison A M, Cameron J S, Grünfeld J és mtsai. Oxford University Press, 2005; 1465-1493.
109. Donadio V, Bonsi P, Monari L és mtsai: Myoglobinuria after ingestion of extracts of guarana, Ginkgo biloba and kava. *Neurol Sci* 2000; *21*: 124.
110. Galduroz J C, Carlini E A: The effects of long-term administration of guarana on the cognition of normal, elderly volunteers. *Rev Paul Med* 1996; *114*: 1073-1078.
111. Galduroz J C, Carlini E A: Acute effects of the *Paulinia cupana*, "Guarana" on the cognition of normal volunteers. *Rev Paul Med* 1994; *112*: 607-611.
112. Kakuk Gy: „Nil nocere!”-fitoterápia által okozott nephropathia. *Orv Hetil* 2000; *141*: 2555-2558.
113. Mattei R, Dias R F, Espinola EB és mtsai: Guarana (*Paullinia cupana*): toxic behavioral effects in laboratory animals and antioxidant activity in vitro. *J Ethnopharm* 1998; *60*: 111-116.
114. Ooms, T.G., Khan, S.A., Means, C.: Suspected caffeine and ephedrine toxicosis resulting from ingestion of an herbal supplement containing guarana and ma hang in dogs: 47 cases. *J Am Vet Med Assoc* 2001; *218*: 225-229.
115. Sardesai, V.: Herbal medicines: Poisons or potions? *J Lab Clin Med* 2002; *139*: 343-348.
116. Morton J. F.: Widespread tannin intake via stimulants and masticatories, especially guarana, kola nut, betel vine, and accessories. *Basic Life Sci* 1992; *59*: 739-765.

10.A PHD ÉRTEKÉZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK

I. Pintér I, Degrell P, Nagy J: Kontrasztanyag okozta nephropathia. Orv Hetil 2005; 146 (48): 2451-2456.

II. Pintér I, Vágási K, Wittmann I, Nagy J: Nefrogén szisztémás fibrosis. Orv Hetil 2007; 148 (38): 1805-1807.

III. Pintér I, Nagy J: Analgetikum-nephropathia. Orv Hetil 1998; 139: 2839-2843.

IV. Pintér I, Mátyus J, Czégány Z, Harsányi J, Homoki M, Kassai M, Kiss É, Kiss I, Ladányi E, Lócsey L, Major L, Misz M, Nagy L, Polner K, Rédl J, Solt I, Tichy B, Török M, Varga G, Wagner Gy, Wórum I, Zsoldos B, Pótó L, Dérczy K, Wittmann I, Nagy J : Analgesic nephropathy in Hungary: the HANS study. Nephrol Dial Transplant 2004; 4: 840-843. **Impact Factor: 2,84**

V. Dérczy K, **Pintér I**, Nagy J, Vadon G: Analgetikum nephropathia képalkotó diagnosztikája. Hypertonia és Nephrológia 2002; 6 (4-5): 250-254.

VI. Kátai J, Trinn Cs, **Pintér I**, Nagy J: Veseelégtelenség és paracetamol. Kórház 1998; 6: 38-40.

VII. Pintér I, Osváth P, Amma Z, Czégány Z, Kassai M, Ladányi E, Lócsey L, Misz M, Rédl J, Török M, Nagy J.: Analgeticum-nephropathiában szenvedők pszichés jellemzőinek vizsgálata. Hypertónia és Nephrologia, 2002; 6 (4-5): 269-272.

VIII. Vágási K, Degrell P, Késői I, Kovács T, **Pintér I**, Molnár B, Cseh J, Nagy J, Wittmann I: Növényi kivonat okozta akut veseelégtelenség. Orv Hetil 2007; 148 (9): 421-424.

11. EGYÉB PUBLIKÁCIÓK

KÖNYVRÉSZLET

Nagy J, **Pintér I.**

Analgesic Nephropathy In: Nephrology, Hypertension, Dialysis, Transplantation. Eds: T. E. Andreoli, E. Ritz, L. Rosivall, Hungarian Kidney Foundation, 2006, 327-333.

Nagy J, **Pintér I.**

Analgetikum nephropathia. In: Belgyógyászat alapjai. Szerk: Tulassay Zsolt, Medicina Budapest, 2007, 1122-1123.

KÖZLEMÉNYEK

Nagy J, Kovács T, Degrell P, Késői I, **Pintér I**, Sági B, Vas T, Wittmann I.

Az effektív multiplex vesevédő kezelések alapja egy, a renális rizikót mérő pontrendszer
Hippocrates, 2008. 10 (2): 82-85.

Boncz I, Sebestyén A, **Pintér I**, Battyány I, Ember I.

The effect of an organized, nationwide breast cancer screening programme on non-organized mammography activities
J Med Screen, 2008; 15: 14-17. **(Impact Factor: 1, 183)**

Vas T, Degrell P, **Pintér I**, Késői I, Kovács T, Nagy J.

Focalis segmentális glomerulosclerosis
Orv Hetil 2008; 149 (6): 243-248.

Boncz I, Sebestyén A, **Pintér I**, Betlehem J, Kriszbacher I, Csere T, Mangel L, Bódis J.
Age-group specific gap between treatment cost of and mortality due to breast and colorectal cancer.(Letter)

J Clin Oncol, 2007; 25 (28): 4501-4502. **(Impact Factor: 15,484)**

Boncz I, Sebestyén A, **Pintér I.**

Public-private partnership in Hungarian dialysis care.(Letter)
Nephrol Dial Transplant. 2006; 21 (7): 2024-25.

(Impact Factor: 3,154)

Osváth P, **Pintér I**, Szentes M, Nagy J, Vörös V, Fekete S.
Analgetikum nefropátiában szenvedők pszichés jellemzőinek vizsgálata: egy hazai multicentrikus kutatás előzetes eredményei.
Mentálhigiéné és Pszichoszomatika, 2005; 6 (3): 165-178.

Wittmann I, Molnár Gergő A, Szelestei T, **Pintér I**, Késői I, Laczy B, Nagy J.
Összefüggések a renin-angiotenzin rendszer, a diabéteszes nefropátia és a szénhidrát-
anyagcsere között.
Granum, 2003, S1: 33-3

Pintér I, Mátyus J, Czégány Z, Harsányi J, Homoki M, Kassai M, Kiss E, Kiss I,
Ladányi E, Lócsey L, Major L, Misz M, Nagy L, Polner K, Rédl J, Solt I, Tichy B,
Török M, Varga G, Wagner Gy, Wórum I, Zsoldos B, Pótó L, Wittmann I, Nagy J.
Analgetikum-nephropathia előfordulása krónikus veseelégtelenség miatt dializált
betegekben Magyarországon.
Orv Hetil 2001; 142 (19):1001-1005.

IDÉZHETŐ KONFERENCIA ABSZTRAKTOK

Boncz I, Sebestyén A, **Pintér I**, Ágoston I, Betlehem J, Oláh A, Gulácsi L, Nagy J.
Increasing market share of private dialysis centres from health insurance expenditures in
Hungary.
Value Health, 2007; 10 (6):A318. **(Impact Factor: 3,433)**

Juhász L, **Pintér I**, Amma Z, Wagner Gy, Degrell P.
Myelomának indult... (Egy nem diabéteszes nodularis glomerulopathia bemutatása)
Hypertonia és Nephrologia 2007:11(S2)71.

Degrell P, **Pintér I**, M.M.A.M. Mannens, Sütő G., Wittmann I.: A Fabry kór
klinikopathológiája eseteink kapcsán
Hypertonia és Nephrologia 2007:11 (S2)70.

Juhász L, Degrell P, Amma Z, Józang-Jilling M, **Pintér I**, Szelestei T, Wagner Gy,
Nagy J.
Vasculitstól az akut tubulointerstitialis nephritisig, avagy bőrgyógyásztól a
nephrológusig.
Magyar Belorvosi Archivum, 2006; 59 (2): 85.

Pintér I, Bánfai G, Markó L, Degrell P, Wittmann I.
Gyors súlygyarapodás differenciáldiagnosztikai nehézségei
Magyar Belorvosi Archivum, 2006; 59 (2): 140.

Wágner L, Degrell P, Kovács L, Brasnyó P, Mazák I, Wagner Z, **Pintér I**, Nagy J,
Wittmann I.
Az intravénás kontrasztanyag vizsgálat veszélye a veseelégtelenség kialakulását
elősegítő tényezők halmozott előfordulása esetén
Magyar Belorvosi Archivum, 2006; 59 (2): 180.

Degrell P, Wittmann I, Molnár M, **Pintér I**, Molnár GA, Ladányi E, Mácsai E, Nagy J.
Recognition of clinically not suspected prediabetic states upon electronmicroscopic
examination of renal biopsy specimens
Nephrol Dial Transplant 2005; 20 (S5): V235-V235. **(Impact Factor: 2,974)**

Degrell P, Wittmann I, Molnár M, **Pintér I**, Ladányi E, Mácsai E, Nagy J.
Prediabeteses állapot felismerése elektromikroszkópos vizsgálattal vesebiopsziás
mintában.
Hypertonia és Nephrologia, 2004; (8) S4: 92.

Osváth P, **Pintér I**, Szentes M, Nagy J, Fekete S.
Analgetikum nephropathiában szenvedők pszichés jellemzőinek vizsgálata- egy hazai
multicentrikus vizsgálat előzetes eredményei.
Psychiatria Hungarica, 2004; 19 (suppl.): 99.

Degrell P, Wittmann I, **Pintér I**, Pajor L, Molnár G. A, Wagner Z, Nagy J.
Clinico-pathology of the immunotactoid-fibrillary-mikrotubular glomerulopathy.
Magyar Belorvosi Archivum, 2003; S2: 46-48

Degrell P, **Pintér I**, Vas T, Kovács T, Wagner Z, Wagner L, Wittmann I, Nagy J.
Az interstitiális terület színelismerése computeres mérése és jelentősége az IgA
nephropathia prognosztikájának megítélésében.
Hypertonia és Nephrologia 2002; 6: (S6).

Scientometriai összesítő adatok:

Könyvrészlet:	2 darab
Közlemények:	14 darab (<i>Impact factor: 4,023</i>)
Letter to the editor:	2 darab (<i>Impact factor: 18,638</i>)
Idézhető konferencia absztrakt:	11 darab (<i>Impact factor: 6,407</i>)
Konferencia prezentáció:	27 darab