

# **latrogen vesekárosodások**

**Dr. Nagy Judit**

**Belgyógyászati szakvizsga előkészítő tanfolyam**

**2021. június 4.**



# VÁZLAT

## ■ A) Iatrogen vesebetegségek:

- **gyógyszerek** okozta vesebetegségek és vesekárosodás pl. **ACEI, ARB**)
- **orvosi eljárások** kapcsán kialakuló pl. **kontrasztanyagok** okozta vesekárosodás

## B) Vesekárosodott betegek gyógyszeres kezelése

- **renálisan eliminálódó gyógyszerek**
- **dózisredukció vesekárosodásnál**



# **(A) A leggyakoribb vesekárosító gyógyszerek, a károsodás módja és helye**

(Nagy J: A klinikai nephrológia alapjai, 2015, Medicina 317. old.)

## ***I. Funkcionális vesekárosodást okozó szerek***

- **ACE-gátlók és ARB**
- **nem-steroid gyulladásgátlók**
- ciclosporin, tacrolimus
- vasoconstrictor szerek stb.

## ***II. Organikus vesekárosodást okozó szerek***

### **1. Glomeruláris károsodást okozó szerek**

- arany
- penicillamin
- **nem-steroid gyulladásgátlók**  
(**mesalazin, sulfasalazin stb.**)
- interferon
- széntetraklorid és egyéb szerves oldószerek stb.

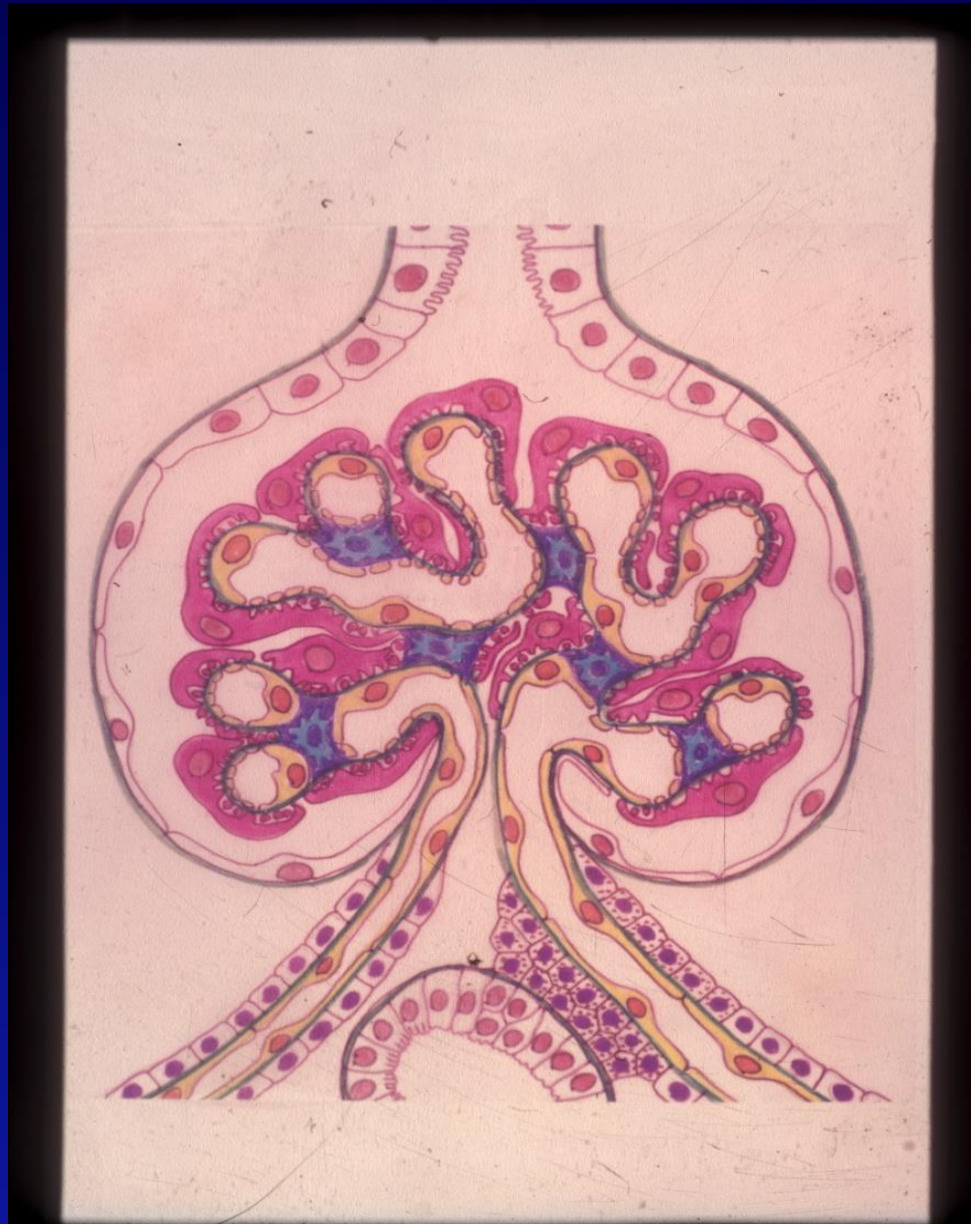
### **2. Thromboticus microangiopathát okozó szerek**

- kemoterápiás szerek (mitomycin, cisplatin, bleomycin, daunorubicin stb.)
- kinin
- thrombocytá aggregáció gátló szerek (ticlopidin, clopidogrel stb.)
- immunszuppresszív szerek (ciclosporin, tacrolimus stb.)
- orális kontraceptívumok

## **I) Funkcionális vesekárosodás**

- **Egyes gyógyszerek a glomeruláris keringést és filtrációt csökkentik, mert az a. afferens és a. efferens rezisztenciáját (tágasságát), a glomerulus funkcióját változtatják meg**
- **Funkcionális vesekárosodást okoznak:**
- **ACEI és ARB:**
- **Az a. efferens vasodilatatioját okozzák az intraglomeruláris nyomás csökkenésével, a glomeruláris filtráció csökkenésével, következményes vesefunkció csökkenéssel, a se. creatinin emelkedésével ( **az ACEI/ARB th alatt a se creatinint ellenőrizni kell**)**

## A glomerulus sémás szerkezete



### 3. Tubuláris károsodást okozó szerek

#### a) Akut tubuláris necrosist okozó szerek

- **aminoglykozidok**
- cisplatin
- gomba elleni szerek (amphotericin stb.)
- intravénás immunoglobulinok (sucrose tartalmúak)
- **kontrasztanyagok**
- paracetamol
- természetgyógyászati szerek
- vírus elleni szerek (acyclovir, foscarnet stb.)

#### b) Tubuláris kristályok keletkezését, precipitatioját okozó szerek

- ethylenglycol
- **methotrexat**
- szulfonamidok
- vírus elleni szerek (acyclovir stb.)
- **ciclosporin**

#### c) Akut tubulointerstitialis nephritist okozó szerek

- **antibiotikumok**
  - **béta-laktámok (ampicilin, methicillin stb.)**
  - **cefalosporinok, szulfonamidok**
  - **fluoroklinolonok (ciprofloxacin)**
  - antituberkulotikumok (rifampicin stb.)
  - vancomycin

- **nem-steroid gyulladásgátlók** és fájdalomcsillapítók  
diclofenac, ibuprofen, indomethacin, 5- aminosalicylatok  
(sulfasalazin, mesalazin) stb.
- diuretikumok  
thiazid, furosemid, triamteren
- proton pumpa gátlók  
omeprazol, lansoprazol stb.
- anticonvulsiv szerek  
phenytoin
- **természetgyógyászati szerek, „gyógynövények”**  
kínai teakeverékek
- **egyebek**  
allopurinol, retrovírus elleni szerek stb.

**d) Krónikus tubulointerstitialis nephritist** okozó szerek

- **kombinált analgetikumok**
- **nem-steroid gyulladás gátlók**, 5-aminoszalicilsav
- lithium, cyclosporin, cisplatin stb.
- **toxikus hatású szerek**  
nehézfémek (arany, cadmium, higany, ólom stb)  
**kínai teák, arisztolochiasavval szennyezett liszt** stb

# **Analgetikum nephropathia**

## **Etiológia:**

- **fenacetin**
- **fenacetin tartalmú kombinált analgetikumok(X)**
  - **Tbl. Antineuralgica**
  - **Tbl. Dolor**
  - **Pulv. analgeticus**
  - **Pulv. antidoloricus**
  - **Pulv. codacetin**
- **paracetamol?! (fenacetin lebomlási termék!)**

(X) = nálunk ujabban már egyiket sem gyártják, de a betegeknek, egyes gyógyszertáraknak vannak tartalékai, külföldről is behozzák



## **Kombinált analgetikumok:**

**fenacetin mellett phenazonok,  
NSAID, codein v. coffein (utóbbi  
kettő **hózzászokást** okozhat) is  
lehet bennük**

## **Vesekárosító dózis és/vagy idő:**

**~ 3 kg analgetikum**

**~ 3 – 4 tbl. min. 3 évig rendszeresen  
szedve**



## **Klinikai kép - nem specifikus**

## **Pathológiai kép**

- **krónikus tubulointerstitiális nephritis papilla nekrozissal**

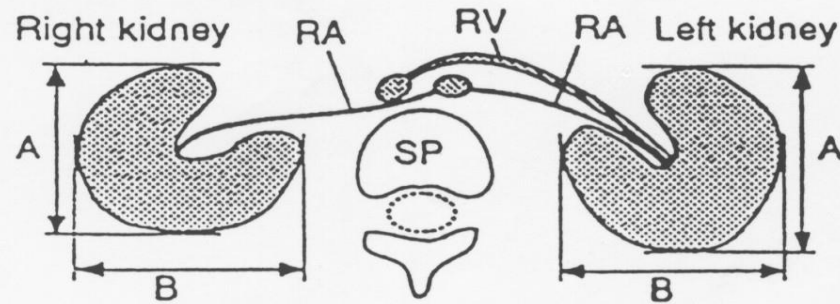
## **Képalkotó diagnosztika (UH v. CT)**

- **kisebb vesék**
- **durva felszíni egyenetlenségek**
- **papilla meszesedés**
- **(DeBroe és mtsai leírása)**



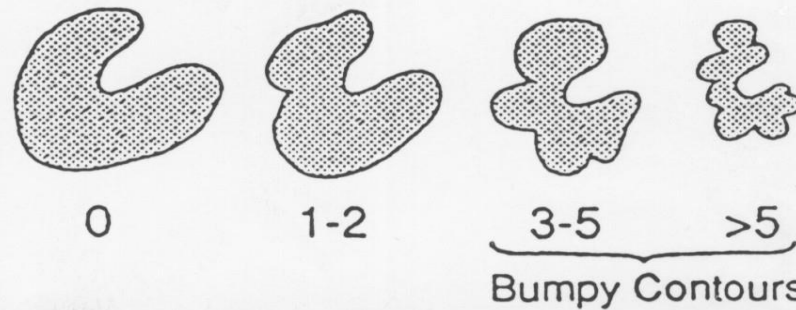
# Az analgetikus nephropathia diagnózisa CT-vel

## Renal Volume

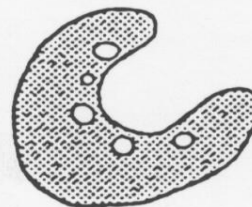


Decreased:  $A + B < 103$  mm (males)  
 $< 96$  mm (females)

## Indentations



## Papillary calcifications



**Terápia: gyógyszer elhagyása!**

**Ált. vesevédő kezelést minden betegnek**

**A hozzászokás veszélye nagy, pedig megelőzhető vesebetegség !!**

**Minden belgyógyász segítségére nélkülözhetetlen**

- a krónikus fájdalomra adott szer kiválasztásában (fájdalom ambulanciák szerepe), Algopyrin-t „rehabilitálták”
- a krónikus analgetikum abúzus felismerésében (gyógyszer anamnézis)



# **(A) Iatrogen vesebetegségek és gyógyszerek Összefoglalva**

- **A belgyógyászati egyéb szakágakban dolgozó orvosok és a nephrológusok együttműködése nagyon fontos:**
- **- vesebetegséget okozó gyógyszerek ismeretében,**
- **a gyógyszerek okozta vesebetegségek, vesekárosodás felismerésében és megfelelő kezelésében**

# Jódtartalmú kontrasztanyagok vesekárosító hatása (kontrasztanyag nephropathia)

•

# Kontrasztanyag nephropathia (KNP) definíciója (nem egységes)

Jódtartalmú kontrasztanyag intravascularis adását követő akut vesekárosodás, melynél 48 órán belül

- a szérum kreatinin a kindulási érték  $\geq 25\%$ -ával nő,
- vagy a szérum creatinin emelkedése  $>26$   $\mu\text{mol/l}$

(KDIGO meghatározása))

# KNP jelentősége

**A kórházban kialakult akut vesekárosodás 3. leggyakoribb oka, előfordulása nő, fokozza a betegek mortalitását**

**Előfordulása:** 11-12 %

- norm. vesefunkció esetén 1 %
- mérsékelt vesekárosodásban 5-10 %  
(GFR: 30-60 ml/min)
- súlyos vesekárosodásban 10- 30 %  
(GFR: < 30 ml/min)  
(diabeteses betegben 2x gyakoribb !!)



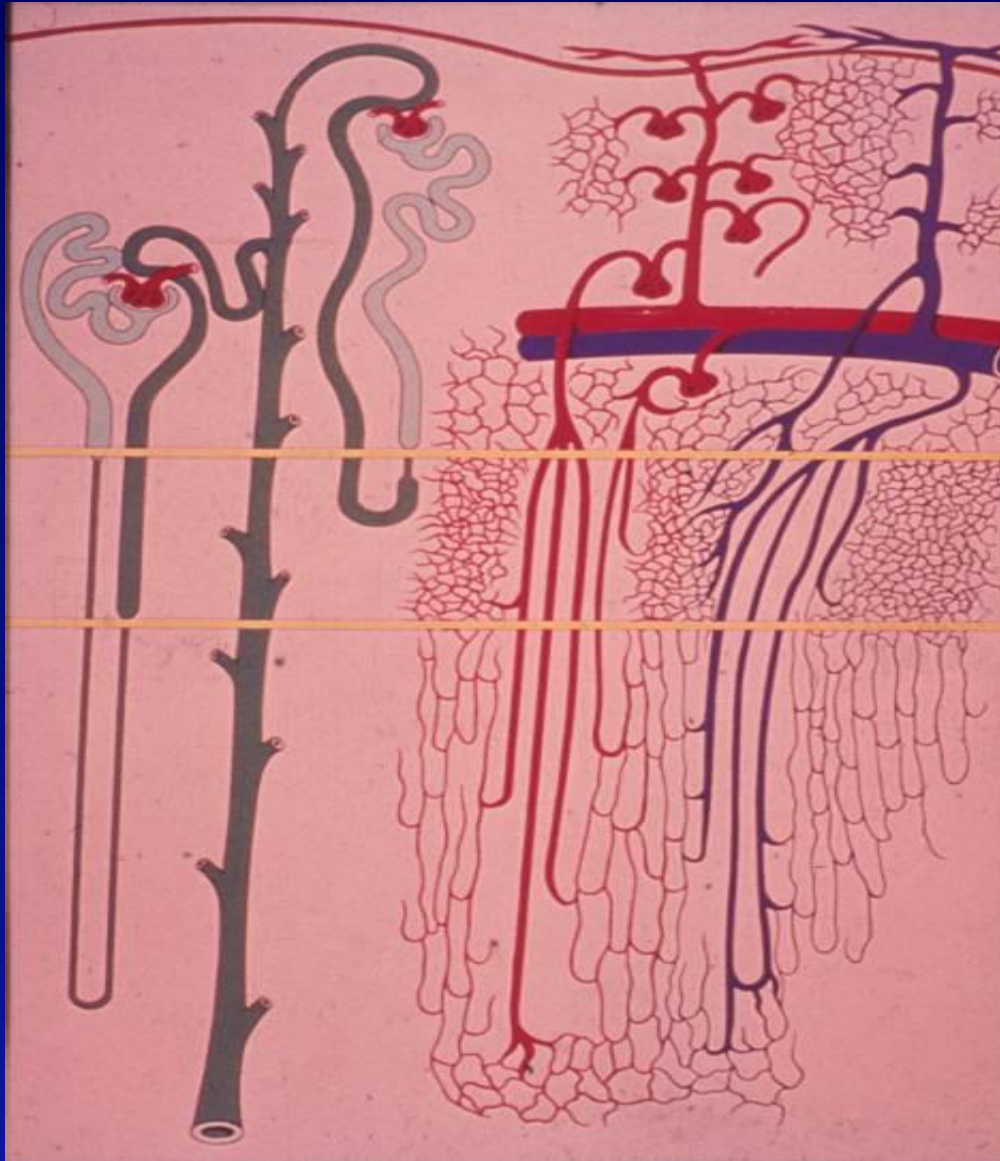
# KNP patomechanizmusa

(1) kontrasztanyag **direkt toxikus hatása a tubulusokra**

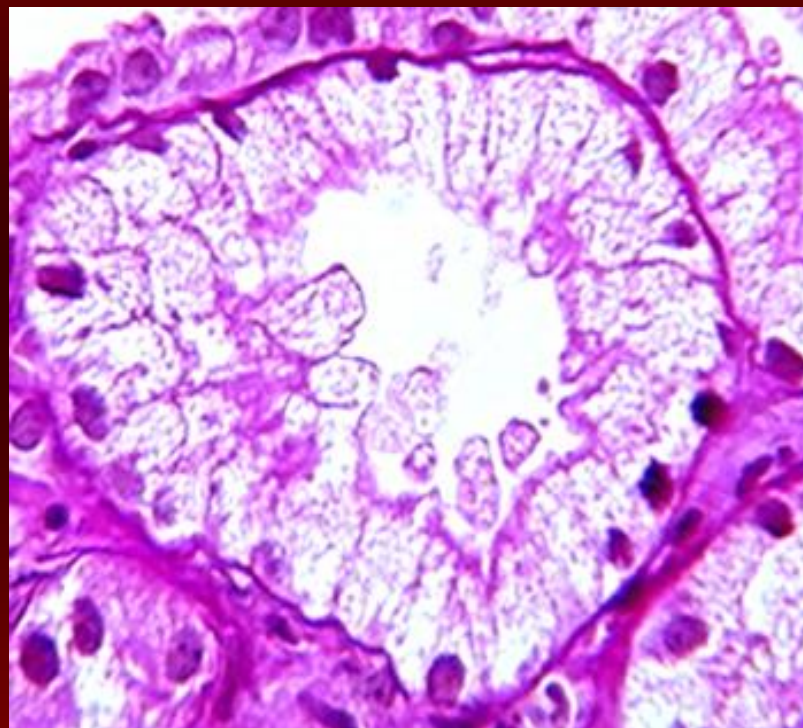
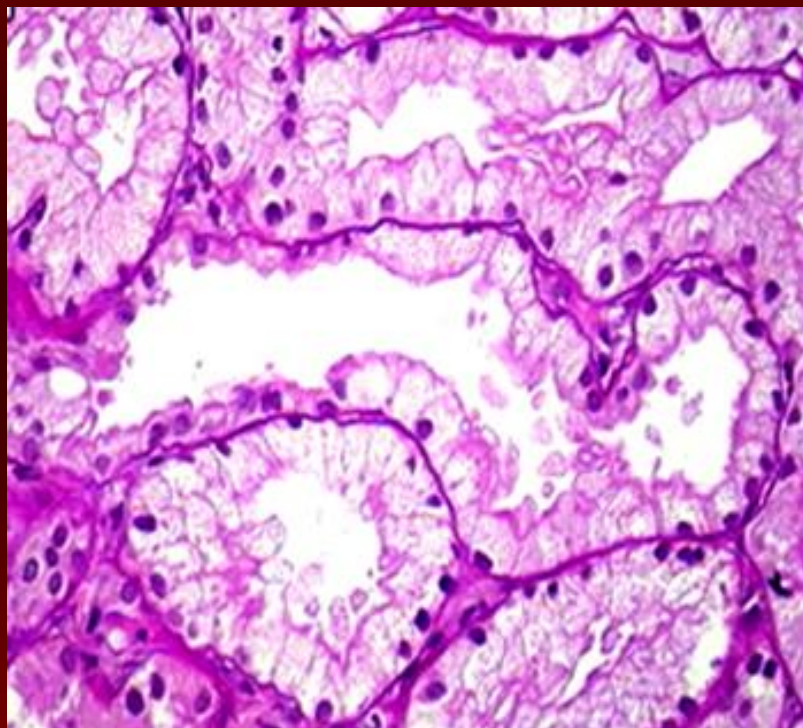
(2) **elhúzódo vasoconstrictio** → csökkent

vese perfúzió → csökkent  $O_2$  ellátás,  
fokozott szabadgyök, csökkent NO termelődés  
(főleg a medullában)

# Vese anatómiai szerkezetének vázlata



# Szöveti elváltozások kontrasztanyag NP-ban (hydropicus degeneráció)



Dr. Degrell Péter anyagából

# Jódtartalmú kontrasztanyagok által okozott akut vesekárosodás legfontosabb rizikó faktorai

Beteggel kapcsolatos tényezők	Eljárással – kapcsolatos tényezők
<p><b>Krónikus vesebetegség</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>csökkent vesefunkcióval és</li> <li>proteinuriával</li> </ul> <p><b>Diabetes mellitus</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>diabeteses nephropathiával</li> </ul> <p><b>Idős kor (&gt; 75 év)</b></p> <p>A <b>vese csökkent perfúzióját</b> okozó</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>állapotok (hypovolaemia, hypotonia stb.)</li> <li>gyógyszerek (vízhajtók, NSAID)</li> </ul> <p>A <b>vesetubulusok károsodását</b> okozó</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>állapotok (pl. proteinuriával járó betegségek)</li> <li>gyógyszerek (aminoglycosidok, vancomycin, amphotericin B, cyclosporin, tacrolimus, cisplatin stb. )</li> </ul>	<p><b>nagyobb mennyiségű kontrasztanyag</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hyperosmolaris kontrasztanyag</li> <li>intraartériásan adott kontrasztanyag</li> <li>a vizsgálat 5-7 napon belüli ismétlése</li> </ul>

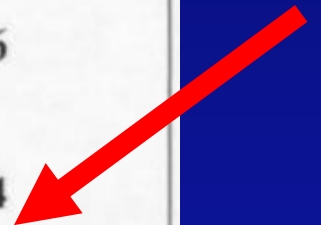


**1. táblázat: Magyarországon jelenleg forgalmazott ionos és nem-ionos kontrasztanyagok ozmolalitása**

<i><b>Kontrasztanyag</b></i> <i><b>(Hatóanyag, gyári név)</b></i>	<i><b>Jódtartalom</b></i> <i><b>(mg J/ml)</b></i>	<i><b>Ozmolalitás</b></i> <i><b>(mOzm/kg H<sub>2</sub>O,</b></i> <i><b>37 C)</b></i>
<u><b>Magas ozmolalitású-Ionos</b></u>		
<b>Ioxitalamat:</b> Telebrix 30 Meglumine, 35	<b>300</b>	<b>1500</b>
	<b>350</b>	<b>2160</b>
<b>Amidotrizoat:</b> Peritrast 300-60%	<b>600</b>	<b>1500</b>
<u><b>Alacsony ozmolalitású -Ionos</b></u>		
<b>Ioxaglat:</b> Hexabrix 320	<b>320</b>	<b>600</b>
<b>Iobitridol:</b> Xenetix 300, 350	<b>300</b>	<b>695</b>
	<b>350</b>	<b>915</b>

## Kontrasztanyagok (folyt.)

<u><i>Alacsony ozmolalítású - Nem-ionos</i></u>		
<b>Iopromid:</b> Ultravist 300, 370	300	610
	370	780
<b>Iopamidol:</b> Iopamiro / Scanlux 300, 370	300	616/636
	370	832
<b>Iohexol:</b> Omnipaque 240, 300, 350	240	520
	300	690
	350	820
<b>Ioversol:</b> Optiray 240, 300, 320, 350	240	530
	300	645
	320	695
	350	780
<b>Iomeprol:</b> Iomeron 300, 350, 400	300	512
	350	618
	400	726
<u><i>Izoozmoláris – Nem ionos</i></u>		
<b>Iotrolan:</b> Isovist 300	300	294
<b>Iodixanol:</b> Visipaque 150, 270, 320	150, 270, 320	290



# KNP prevenciója, rizikó csökkentés

## 1. Rizikótényezők felmérése (elsőként a **vesefunkció!**), rizikó mérlegelése

(lásd a MANET ajánlás ábrája, megtalálható [www.nephrologia.hu](http://www.nephrologia.hu))

## 2. Kockázatot jelentő gyógyszerek elhagyása

- **Hypovolaemiát okozó és tubulotoxikus szerek** elhagyása  
24 órával a vizsgálat előtt
- **Metformin** elhagyása 24 órával a vizsgálat előtt és 48 óra  
múlva visszaadása, ha nincs vesefunkció romlás  
(laktát acidózis veszélye!)

# Rizikócsökkentés lehetőségei

## 3. Kontrasztanyag

- **dózisát** a minimumra redukálni
- alacsony **ozmolaritású** (500-800 mOsm/kg) vagy **izoozmoláris**, lehetőleg **nem-ionos** kontrasztanyagot adni pl. Visipaque)
- lehetőleg 5-7 napon belül **ne ismételjük a vizsgálatot**



## 4. Hidrálás

### - Rizikó nélküli betegben:

**Per os** folyadék bevitel 100 ml/óra a vizsgálat előtti és utáni 12 (-24 ?) órában ajánlható

### - Nagy rizikójú betegben:

0,9% **NaCl** infúzió, 1-2 ml/kg/óra

- a vizsgálatot **megelőző** 3-12 órában

- a vizsgálatot **követő** 4-12 órában

vagy **Na-bicarbonát** infúzió adása

## 5. N-acetilcystein (ACC)

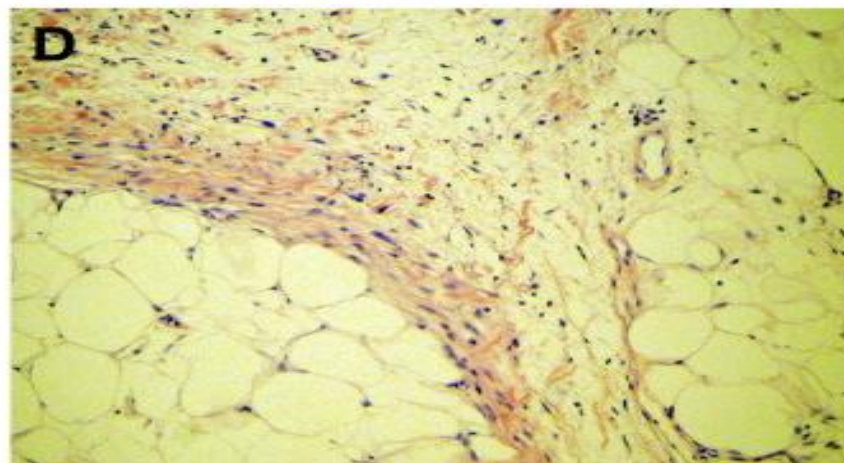
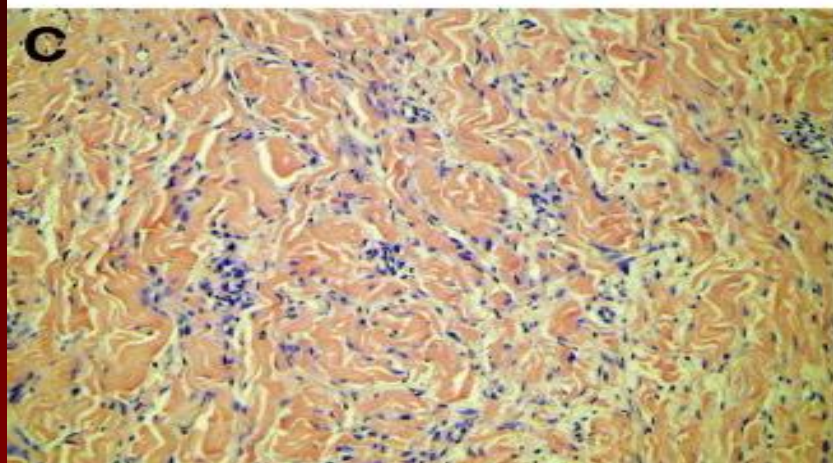
A vizsgálat előtti nap és a vizsgálat napján

2x600 mg/nap per os vagy i.v. (gyökfogó, mellékhatás nincs, KNP-ban hatása kérdéses, olcsó)

6. Nagy rizikó esetén egyéb, nem jódtartalmú  
kontrasztanyag vizsgálat  
mérlegelése (UH, natív CT, MR?)

**De !!** súlyos veseelégtelenségben  
(GFR<30 ml/min) **MR** (nem inonos,  
nyílt láncú lineáris gadolinium adása)  
nem javasolt, mert  
nephrogén szisztémás fibrosist okozhat

# Nefrogén szisztémás fibrózis



A gadolinium készítmények osztályozása a nephrogén szisztémás fibrosis (NSF) kockázata szerint

NSF kockázat	nem-ionos lineáris kelát	ionos lineáris kelát	makrociklikus kelát
magas	gadodiamid (Omniscan) gadoversetamid(Optima rk, nálunk nincs)	gadopentetát (Magnevist, Gado- MRT-ratiopharm, Magnetita, Magnetolux)	
közepes		gadobenát (MultiHance) gadoxét (Primovist, törzskönyvben van) gadofosveset (Vasovist)	
alacsony			gatosersav (Dotarem) gadobutrol (Gadovist) (törzskönyvben van) gadoteridol (Prohance, nálunk nincs)

# **A kontrasztanyag nephropathia lefolyása**

- **Az akut vesesejt károsodás az első 60 percben (leginkább az első 10 percben) létrejön**
- **3 – 5 nap múlva a legsúlyosabb**
- **7 – 10 nap múlva javulni kezd a vesefunkció**
- **2 – 3 hét múlva a vesefunkció normalizálódik az esetek kb. 75%-ában**

# Elkülönítő diagnosztika

- **Koleszterin kristály embólia:** angiographia után súlyos atherosclerosisban szenvedő betegekben alakul ki (a katéter által az atherosclerotikus plaquokról lesodort koleszterin kristályok hatására)
- - a vesekárosodás **napokkal, hetekkel később jelentkezik**
  - a szérum creatinin csak lassan emelkedik
  - kísérő tünetek lehetnek:
    - livedo retikuláris** (retikuláris bőrpír),
    - a lábujjak ischaemiája (kék-lábujj szindróma),
    - purpurák



# Összefoglaló

- **A kontrasztanyag nephropathia akut vesekárosodás jódos kontrasztanyag intravaszkuláris adása után**
- **Fő rizikófaktorai:** csökkent vesefunkció és diabetes mellitus
- **A rizikófaktorok hatása összeadódik**
- **Megelőzés** legfontosabb elemei:
  - **tubulotoxikus szerek elhagyása a vizsgálat előtt**
  - **hidrálás**
  - **N-acetil-cystein (?)**
  - **megfelelő kontrasztanyag kiválasztása, adagolása**

**Egyéb képalkotó vizsgálat alkalmazásának mérlegelése nagy kockázat esetén**

# **(B) Vesekárosodott betegek gyógyszeres kezelése**

**Renálisan eliminálódó gyógyszerek**

- ❖ **nevének ismerete**
- ❖ **dózisredukció a vesefunkció  
csökkenésével párhuzamosan**

**lásd orvosi adatbázisok pl. Up to Date, klinikai adatbázis  
az AOK PTE Kari Könyvtár honlapján**

**Vagy Seyffart, s Directory of Drug Dosage in Kidney  
Disease, Dustri-Verlag, 2011.**





**A leggyakoribb renálisan eliminálódó gyógyszerek, amelyek dózisát módosítani kell beszűkült vesefunkcióban**  
(Nagy J. A klinikai nephrológiai alapjai, 2015, Medicina, 332. old.)

H2 receptor antagonisták

Protonpumpa gátlók

Antidiabetikumok

- **metformin**, biguanidok, szulfanilureák, alfa-gükozidáz gátlók, thiazolidin dionok, incretin tengelyre ható szerek, inzulin

Szívre ható szerek

- **szív glycosidok (digoxin)**, antiarrhythmias szerek

Vérnyomás csökkentő szerek

- **ACE gátlók és angiotenzin receptor blokkolók**, imidazolin receptor agonisták

Lipid csökkentő szerek

- **statinok (kivéve fluvastatin)**, fibrátok

Szisztémás antibakteriális szerek

- aminoglycosidok, cephaslosporinok, penicillin származékok, macrolidok, szulfonamidok, thimethoprim, nitrofurantoin, fosfomicin, vancomycin, kinolonok, imipenem

Szisztémás gomba ellenes szerek

- amphotericin

Szisztémás vírus ellenes szerek

- aciclovir, foscarnet, ganciclovir, lamivudin

## Daganat ellenes szerek

- cyclophosphamid**, ifosfamid, methotrexát, bleomycin, daunorubicin, carboplatin, cisplatin

## Immunszuppresszív szerek

- azathioprin

## Nem-steroid gyulladás gátló szerek

- diclofenac, meloxicam

## Köszvény ellenes szerek

- allopurinol**

- colchicin

## Izom relaxánsok

## Biszfoszfonátok

## Analgetikumok

- fenacetin**

- opioidok

- paracetamol

## Altatók és nyugtatók



KNP rizikótényezői:

GFR < 60 ml/p/1,73 m<sup>2</sup>

PU, diabeteses NP,

hypovolaemia/

dehidratatio

szívelégtelenség/ AMI

hypotonia, sepsis

nephrotoxikus szerek

kontrasztanyag < 7 nap

KNP rizikó fokozott?  
(van min. 1 rizikótény.)

nem

metformin kihagyása  
vizsgálat előtt 24 órával

igen

Helyettesíthető vizsgálat?

igen

MR, de ha GFR < 30 ml/p  
nyíltláncú gadolíniumot ne!

nem

Kihagyható nephrotox. szer?

igen

Vizsgálat előtt kihagyni  
24ó: aminoglyc., NSAID  
vancocyn, cisplatin,  
amphotericin,  
12ó: mannitol, furosemid

nem

Igen nagy rizikó?  
GFR < 30 ml/p, > 1 rizikótényező

igen

kórházi felv., iv. hidrálás

nem

sürgős  
vizsgálat?

nem

0,9% NaCl 1-2 ml/kg/ó  
vizsg. előtt és után 6-12 ó  
+ 2x600mg ACC po / iv

per os hidrálás 100 ml/ó  
vizsg. előtt és után 24 ó  
+ 2x600mg ACC po

igen

azonnal hidrálás  
+ iv ACC 1200mg

kontrasztanyag adás, adag < 100 ml  
alacsony (intravenás) vagy  
izozmoláris (intraarteriás)

ismétlés kerülése 5-7 napig

kontroll Scr 48 ó-n belül  
↑ Scr > 25% / > 26 μmol/l?

igen

kontrasztanyag  
NP?  
egyéb ok?

igen

nephrológiai  
konzílium