

Belgyógyászati vesebetegségek gyógyszeres kezelése

DR. HÁMORI ARTÚR

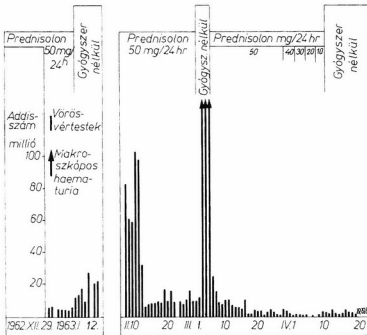
Referátumom anyaga négy fő kérdés köré csoportosul.

- I. Az allergiás glomerularis betegségek gyógyszeres kezelése.
- II. A pyelonephritis kezelése.
- III. A gyógyszerek adagolása uraemiában.
- IV. Végül a transzplantált vese védelme.

I. Allergiás glomerularis betegségek gyógyszeres kezelése

Az allergiás betegségek legjobb terapiája az antigen eliminációja. Erre az allergiás vesebetegségek körében ritkán van lehetőségünk. A kórképek legtöbbször autoimmun mechanizmus következményei, vagy vírus eredetűek. Az antigen eliminációja post-streptococcus glomerulonephritisben és az exogen mérgek okozta nephrotikus syndromában lehetségesek. Erre példa hazánkban az arany, Afrikában a Plasmodium malariae okozta nephrotikus syndroma. A legtöbb esetben immunsuppresszióra kényszerülünk. Az immunsuppressio lehetőségei: 1. steroid-therapia, 2. cytotatikus szerek alkalmazása, 3. röntgenbesugárzás.

Régi orvosi megállapítás szerint a therapia kritikája a legnehezebb feladatok közé tartozik, ehhez szoktam hozzátenni, hogy a mellékhatások kritikája talán még nehezebb. A therapiás eredmények bizonyításának lehetősége: 1. kontrollok alkalmazása — ehhez a nephrológiában nagyon sok eset szükséges. Gondoljunk például az akut nephritis rendkívül változatos kimenetelére és széles spektrumára. Régi irodalomban olvashatjuk, hogy léteznek olyan akut nephritisek, amelyek napokon belül halálhoz vezetnek [33]. Viszont újabban a nephritis járványok megfigyelése alapján kiderült, hogy némelyik esetben csak



1. ábra. Prednisolon hatása az akut glomerulonephritisre „Interruptiós syndroma”

jelentéktelen mikroszkópos haematuria jelzi a kórfolyamatot [16]. Ha a kórforma gyógyíthatatlan, akkor kevesebb kontroll is elég, gondoljunk például a subacut glomerulonephritisre. 2. önkontrollos kísérletek: a kedvező fordulatot várjuk. A bizonyító erő akkor igazán nagy, hogyha a farmakológiai kísérletek szabályai szerint végezzük a klinikai kísérletet, vagyis adjuk a gyógyszert, kihagyjuk, újra adjuk, újra kihagyjuk és közben vizsgáljuk a klinikai kép változását. Erre szabad legyen például bemutatnom az interruptiósyndromát, amelynek alapján világviszonylatban is először ajánlhattam az acut glomerulonephritis prednisolon-terápiáját [18, 19, 21, 22, 26] (1. ábra). Látjuk, hogy az acut glomerulonephritisben szenvedő beteg már majdnem meggyógyult. Amikor a vezértünet: a mikroszkópos haematuria már 10 millió alá süllyedt *Addis* szerint meghatározva, akkor a gyógyszert kihagytuk, és ennek következtében a mikroszkópos haematuria azonnal súlyosbodott. Mikor már 100 millió körül mozgott az értékek, újra adtuk a prednisolont, ami hamarosan megszüntette a klinikai tüneteket. Erre újra kihagytuk a prednisolont, mire makroszkópos haematuria támadt. Végül a prednisolon-terápiát fokozatosan leépítettük és a beteg meggyógyult. Legalábbis klinikailag.

1. Steroid-therapia

A prednisolon-therapia indikált minden allergiás vesebetegségben, ha a kórfolyamat aktív. Ennek legjobb jele a mikroszkópos haematuria *Addis* szerint meghatározva és a serum-complement-szint csökkenése. Az elért eredményeket árnyékba borították a nemkívánatos mellékhatások. Ezekkel nem kívánok most foglalkozni, legfeljebb megjegyzem, hogy részben elháríthatók, de a kontraindikációkat ki kell domborítanom. Szerintem abszolút kontraindikáció: 1. A peptikus fekély. 2. Az amyloidosis. Kevésbé ismert, hogy az amyloidosis a steroid-therapia kontraindikációja. Ebből baj származhatik [23, 27, 28, 29, 36]. A rheumatoid arthritis és az amyloidosis között elég szoros összefüggés van. Megírjuk a kezelőorvosnak, hogy ilyen esetben nem szabad prednisolont adni. Nem is adja. Igen ám, de a körzeti orvos megváltozik. Jön egy új körzeti orvos, aki csak azt nézi, hogy a betegnek torzak az ízületei és nagyon fájnak. Felírja a prednisolont és rövid idő múlva uraemiával hozzák a beteget klinikánkra.

A steroid-therapia folytatásának is vannak azonban akadályai, amelyek szinte elháríthatatlanok. Ezek a következők:

1. a steroid-intolerantia. Ezek közül legfontosabb a prednisolon-ulcus, pszichés zavarok és a cataracta subcapsularis. Bemutatom egy hiteles prednisolon-ulcus röntgenképét (2. ábra). A beteg nephrotikus syndromában szenvedett. Napi 40 mg prednisolont szedett per os. A 34. napon vért hányt. A kezelést előzetes röntgenvizsgálat után indikáltuk, amely negatív volt, tehát ez az ulcus, ami itt látható, valóban prednisolon-ulcus volt. Különleges jellege: meredeken a mélybe tör, mintha lyukasztóvassal ütötték volna ki. Éppen abban rejlik a nagy veszély, hogy ezek acut ulcusok, amelyek súlyos vérzésre és néma perforációra hajlamosak.

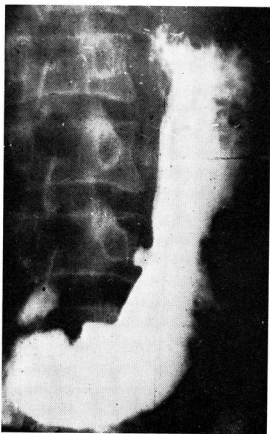
2. a steroid-resistentia.

3. a steroid-dependencia, amint azt kell érteni, hogy a steroidot folyton kell adni. Erre különösen a gyermekgyógyászok hívták fel a figyelmet annál is inkább, mert a huzamos prednisolon-therapia gátolja a növekedést. Nem lehet célunk, hogy kövér törpéket idézzünk elő. *Moncrieff* és *mtsai* [37] szerint a gyermekkori lipid nephrosis cytostatikus terápiájának legfontosabb indikációja éppen a steroid-dependencia.

Hangsúlyozni szeretném, hogy a Cushing-syndroma nem akadály a kezelés folytatásának, inkább azt mondhatnám, hogy cél. Megfigyeléseink szerint

előreveti a steroid-resistentia árnyékát, ha intenzív prednisolon-therapia közben a Cushing-kór elmarad vagy nagyon nehezen alakul ki. A iatrogen Cushing-kór lényegében reversibilis. Illusztratív példa:

15 éves kislány glomerulonephritis miatt intenzív prednisolon-therapiában részesült. Iatrogen Cushing-kór alakult ki (3. ábra). Hét hónapig tartott a kezelés. Két év múlva teljesen eltűntek a Cushing-kór jelei, kivéve a striákat, és amint látjuk, a növekedése sem maradt vissza (4. ábra). A „holdvilágarc” (5. ábra) is nyomtalanul eltűnt (6. ábra). A striák, amelyek megmaradtak, kozmetikai szempontból nem közömbösek (7. ábra). A kislánynak szerencsére volt egy ikertestvére. A 8. ábrán látjuk, hogy a prednisolon-therapiában részesített személy talán még magasabb is, mint az ikertestvére. Tehát 15 éves kor után nem nagyon kell félni a növekedés visszamaradásától. A 9. ábra a therapiás eredmény lírai demonstrációja.

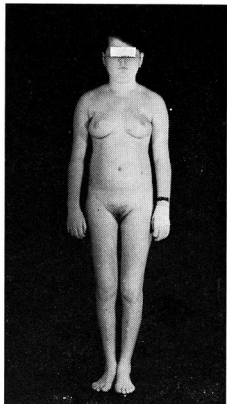


2. ábra. „Igazi” prednisolon-fekély. Korai gyomorröntgen vizsgálat. A fekély meredeken a mélybe tör, mintha lyukasztó vassal ütötték volna ki

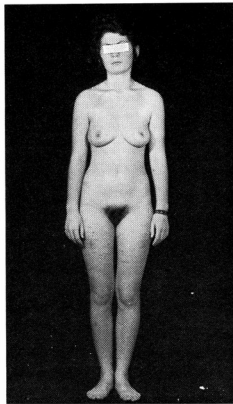
2. Cytostatikus szerek

A steroid-therapia hátrányai miatt a cytostatikus szerek tért hódítottak. Az eredmények megítélésém szerint óvatos optimizmusra jogosítanak [28, 29]. Anyagunkból egy jó és egy rossz esetet mutatunk be.

41 éves férfi. Chronikus aktív glomerulonephritis, nephrosis-syndroma, praeuraemia. A kórfolyamat aktivitását a súlyos proteinuria és a haematuria jelezte. Az abszolút neutrophil sejttszámot mindennap figyelemmel kísértük. Therapia: 6-mercaptopurin 50 mg/nap per os. Látjuk a 10. ábrán, hogy ebben a súlyos előrehaladott esetben is bekövetkezett a javulás, igen ám, csak akkor,



3. ábra. 15 éves leány. Prednisonon okozta Cushing-syndroma



4. ábra. A hosszú steroid-therapia nem zavarta fejlődését



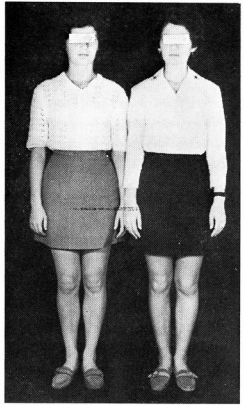
5. ábra. 15 éves leány. „Holdvilágarc” hosszú prednisonon-kezelés hatására



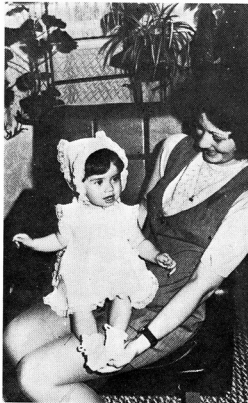
6. ábra. A „holdvilágarc” nyomtalanul elmúlt



7. ábra. A maradandó striák



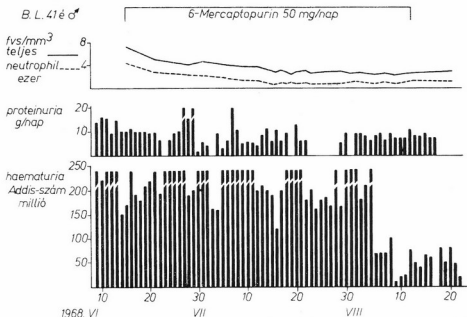
8. ábra. A prednisolon-kezelésben részesült leány és az ikertestvére



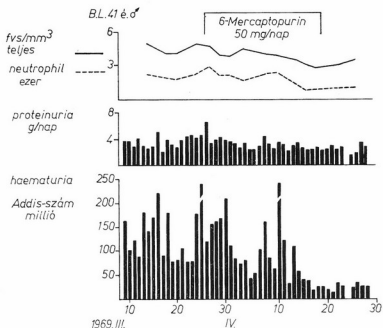
9. ábra. Az akut glomerulonephritisből kigyógyult anya és gyermeke

amikor az abszolút neutrophil sejtszám már nagyon alacsony volt: 690-től 1000/mm³ között mozgott. Az eredményes kezelés jeleként az endogen creatinin clearance 27 ml/percről 54 ml/percre emelkedett. A beteget hazabocsátottuk. Otthon nem tartotta be tanácsunkat, dolgozni kezdett és néhány hónap múlva recidivált. Ekkor újra alkalmaztuk a 6-mercaptopurint — ismét sikerrel (11. ábra).

17 éves fiú, membranoproliferatív glomerulonephritisben szenvedett. A prednisolon-terápiára hamarosan éles kedvező fordulat történt a kórfolyamatban,

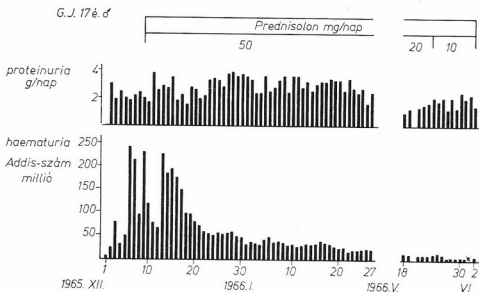


10. ábra. 41 éves férfi. 6-mercaptopurin hatása a chronikus glomerulonephritis és nephrosis-syndroma aktivitására

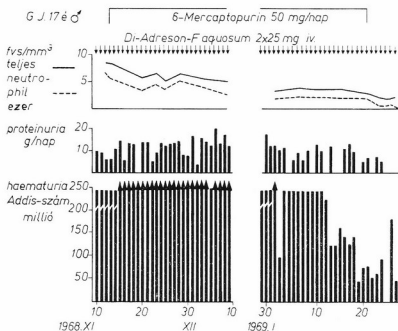


11. ábra. Ismételt 6-mercaptopurin terapia hatása a chronikus glomerulonephritisre. A kórfolyamat az első cytostatikus kezelés befejezése után recidivált

és néhány hónap múlva a mikroszkópos haematuria jelentéktelen lett (12. ábra). A beteget hazabocsátottuk. Távozásakor endogen creatinin clearance 119 ml/perc. Fenntartó kezelésképpen napi 2 szem prednisolon szedését írtuk elő. A beteget a nephrologiai ambulanciánkon gondoztuk. Nem kollaborált velünk, a gyógyszer szedését önkényesen abbahagyta, és nem jött ellenőrzésre. Kb. két év múlva került vissza klinikánkra, amikor felsőlégúti infectio után állapota nyilvánvalóan romlott. Ebben a fázisban újra megkezdtük a beteg kezelését. A prednisolont először peroralisan adtuk, majd iv., de a beteg állapota nem változott. Ekkor kombinációs terápiára határoztuk el magunkat. A Di-Adreson-F aquosum mellett 6-mercaptopurint is adtunk. A kombinált the-



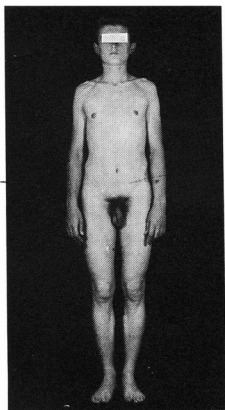
12. ábra. 17 éves fiú. Prednisolon hatása a membranoproliferatív glomerulonephritis aktivitására



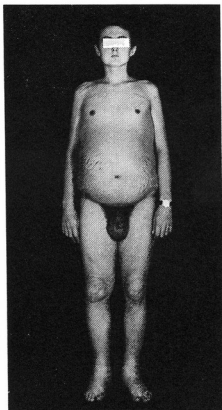
13. ábra. Kombinált kezelés hatása a membranoproliferatív glomerulonephritisére a kórfolyamat előrehaladott stádiumában
Jelmagyarázat: a csúcsban végződő oszlopok makroszkópos haematuriót jelentenek

rapiára az abszolút neutrophil sejtszám is jelentősen csökkenni kezdett. Amikor a fehérvérsejt-szám $2200/\text{mm}^3$ -re és az abszolút neutrophil granulocyta szám $1500/\text{mm}^3$ -re csökkent, akkor a 6-mercaptopurint kihagytuk, de úgy látszik, túl későn, mert agranulocytosis fejlődött ki (13. ábra). A beteg meghalt. Bár a halál nem sepsis tünetei között következett be, nem tagadható, hogy a csontvelő súlyos depressiója kedvezőtlenül befolyásolhatta a beteg általános állapotát.

Az oedema alakulását a 14., 15., 16. és 17. ábra szemlélteti. Látjuk, hogy a beteg az első intenzív prednisolon-kezelés vége felé kitűnő állapotban van, de később, amikor a fenntartó prednisolon-kezelést önkényesen abbahagyta, generalizált renális vizenyő alakult ki. A megismételt prednisolon-kezelés nem váltotta be a hozzáfűzött reményeket. A rendkívül súlyossá vált cedema miatt kombinált kezelésre határoztuk magunkat — eredménytelenül.



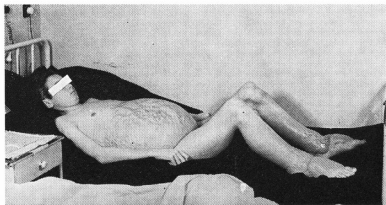
14. ábra. 17 éves fiú. Az első intenzív prednisolon-kezelés leépítése közben



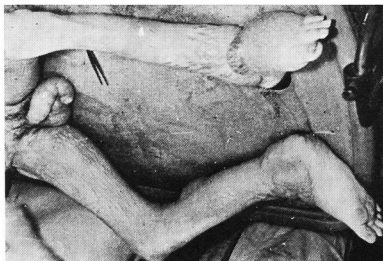
15. ábra. Generalizált renális oedema, miután a beteg nem kollaborált és a fenntartó prednisolon-kezelést önkényesen abbahagyta

Különböző cytostatikus szerekekkel teljes és részleges remissiókat írtak le [1, 2, 5, 6, 13, 28, 29, 34, 37, 38, 40, 41, 43]. A különböző szerzők eredményei nehezen hasonlíthatók össze. Varga [45] két évvel ezelőtt megtartott kitűnő referátumában hangsúlyozta, hogy a különböző szerzők eredményeit nem lehet összehasonlítani, és így a sikert és a balsikert számszerűen ma sem tudom jellemezni. Egyetértek Vargával abban is, hogy az eredmények értékelése vesebiopsia nélkül nem lehetséges megnyugtató módon. Amikor arról értesültem, hogy angolszász szerzők vesebiopsia alapján indikálják a cytostatikus szereket, és vesebiopsiával ellenőrzik az eredményeket, elítéltem ezt a gyakorlatot. Mi, akik Volhard, Fahr és Korányi iskolájában nevelkedtünk, megtanultuk és úgy

tudtuk, hogy a felmerülő problémákat a klinikai kép elemzése alapján eldönthetjük. Amikor a klinikánkon lehetővé vált a vesebiopsia, akkor új világ tárult ki előttünk. *Dameshek* [14] ismert jéghegy-hasonlatának módosításával állíthatom, hogy a betegségnek a tünetei hypertonia, haematuria, proteinuria hasonlítanak a jéghegynek az óceánból kiemelkedő csúcsaihoz, de a betegségnek a lényege a mélyben zajlik le, miként a jéghegynek 9/10-e a vízbe van süllyedve.



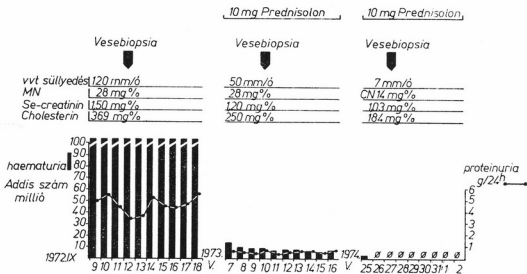
16. ábra. Rendkívül súlyos generalizált oedema, a 6-mercaptopurin és a Di-Adreson-F aquosum terapia megkezdésekor



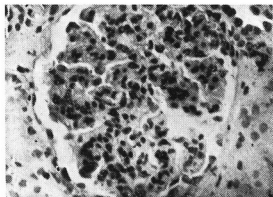
17. ábra. A kombinált terapia hatástalan az oedemára. A Pécsi Kórbonctani Intézetben készült felvétel

A valóságos pusztító folyamatot csak biopsia útján ismerhetjük fel. A sorozatos biopsia alapján munkatársaimmal magunk is megállapíthattuk, hogy a klinikai gyógyulás és a histologiai gyógyulás nem azonos. Illusztratív példa:

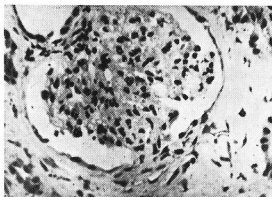
52 éves férfi. Schoenlein—Henoch-syndroma. Vesebiopsia után a beteget prednisolon-azathioprin (Imuran) kombinációval kezeltük (prednisolon 1 milligramm/kg/nap, azathioprin 3 mg/kg/nap. Amint a 18. ábrán látjuk, a kezelés eredményeképpen a tünetek visszafejlődtek (az intenzív terapia periódusa nincs az ábrán feltüntetve), és azután már csak fenntartó kezelésként két szem prednisolon/nap rendeltünk. 9 hónap múlva újra vesebiopsiát végeztünk. A kórfolyamatot már csak jelentéktelen haematuria jelezte. A beteg napi két



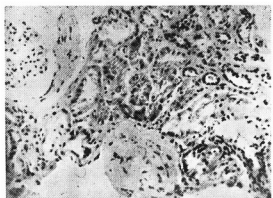
18. ábra. 52 éves férfi. Schoenlein—Henoch syndroma. Sorozatos vesebiopsia a betegség különböző stádiumaiban



19. ábra. 52 éves férfi. Schoenlein—Henoch syndroma. Első biopsia: duzzadt, lebenyezett, sejtűs glomerulus. Haematoxylin-eosin festés $\times 250$



20. ábra. Második biopsia: tokösszenövés Haematoxylin-eosin festés $\times 250$



21. ábra. Második biopsia: egy hyalinos glomerulus, másik glomerulusban szervülő félhold. Haematoxylin-eosin festés $\times 100$

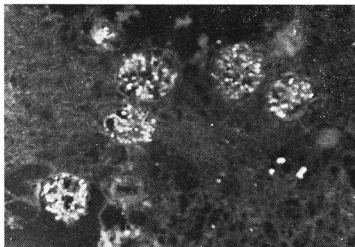


22. ábra. Harmadik biopsia: a basalmembranszerű anyag a glomerulusokban nagy mértékben felszaporodott. Perjódsvan-methenamin-ezüst festés $\times 100$

tabletta prednisolont tovább szedte. Eltelt egy év. Klinikailag meggyógyult. Mi a valóság? Első vesebiopsia: lebenyzett szerkezetű sejtű glomerulusok, a csatornáknban súlyos nephrosisra utaló lipoid felhalmozódás látható (19. ábra). Második biopsia: a glomerulusok általában sejtszegények, mérsékelt sclerosis jeleivel. Lipoid lerakódás nem észlelhető. A glomerularis basalmembran megvastagodott és tok-összenövés látszik (20. ábra). Félholdképződés és hyalinosan elfajult glomerulus is előfordult (21. ábra). Legmegdöbbentőbb a harmadik biopsiás anyag szövettani feldolgozásának eredménye (22. ábra). A készítményt perjodsav-methenamin-ezüsttel festettük meg. Ez megfesti a basalmembrant és a basalmembranhoz hasonló anyagot is. Látjuk, hogy a basalmembranszerű anyag a glomerulusokban nagymértékben felszaporodott, ami súlyos strukturális elváltozást jelent. Ebben az időben a beteg klinikailag tökéletesen gyógyultnak látszott.

A klinikai és histológiai gyógyulás között fennálló diszkrépancia arra indít, hogy a gyógyulás kritériumát megfogalmazzam. A gyógyulás kritériumai: 1. klinikai tünetmentesség, 2. az immunológiai aktivitás hiánya, 3. a jó funkció, 4. a morfológiai restitutio. Ennek eldöntése érdekében fénymikroszkópos, elektronmikroszkópos és fluorescens antitestek technikáját kell alkalmazni. Illusztratív példa:

15 éves fiú. Tonsillitis utáni acut glomerulonephritis. A beteg klinikailag annyira meggyógyult, hogy csak minimális proteinuria jelentkezett terhelésre; a haematuria még terhelésre sem jelentkezett. A veseműködés normális volt. A 23. ábra az immun-histológiai leletet demonstrálja. Látjuk, hogy az IgG granularis depositum alakjában rakódott le a glomerulusban, ami természetesen a nephritis immunológiai aktivitásának a jele. A kórfolyamat immun-komplex betegségnek felel meg Dixon szerint.



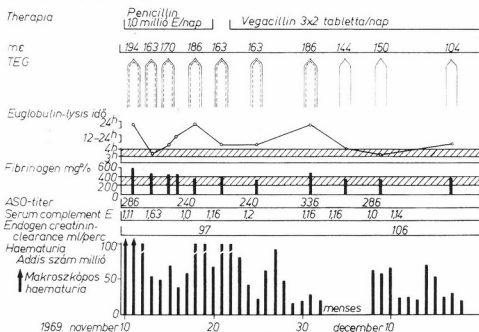
23. ábra. Post-streptococcus glomerulonephritis. Nagy mennyiségű granularis jellegű IgG lerakódás a glomerulusokban. Fluorescens technika $\times 63$

3. Anticoagulans kezelés

Új irány az anticoagulans kezelés. Régi kórbonctani megfigyelés szerint a glomerulusok capillarisaiban fibrin-thrombusok alakulhatnak ki, sőt némelyik esetben bőségesen (Reichel-típus). 1961-ben a Korányi Sándor Társaság nagygyűlésén felhívtam a figyelmet, hogy megfelelő ideig alkalmazott, megfelelő anticoagulans ígéretes therapiás lehetőség glomerulonephritisben [18, 19, 21]. 1964-ben Vassali és McCluskey [46] megállapította a Masugi-nephritis modell-

jén, hogy a glomerulus endothel-sejtjeiben fibrintárolás folyik; a fibrintárolás és az endothelsejtek proliferációja megakadályozható dicumarin-készítménnyel. Ennek alapján úgy gondolom, hogy az endothel-proliferatio, ez a súlyos kórbonetani elváltozás glomerulonephritisben végeredményben az endothel-sejtek munka-hyperplasiájaként értékelhető. Halpern és mtsai [17] a heparin kedvező hatását állapították meg ugyancsak a Masugi-nephritis modelljén. 1970-ben előadtam munkatársaimmal a Korányi Sándor Társaság tudományos ülésén, hogy a hypercoagulobilitas az allergiás glomerularis betegségeknek cardinalis tünete éppen úgy, mint az oedema, a hypertonia vagy a haematuria. Illusztratív példa:

19 éves nő. Acut glomerulonephritis. Az első vizsgálat a betegség 17. napján történt. A magasabb fibrinogénérték, az euglobulin-lysis idő megnyúlása és a széles thrombelastogram jelezte a hypercoagulobilitast. Penicillin-kezelésre a beteg állapota javult, a makroszkópos haematuria megszűnt, a vvt.-Addiszámok csökkentek, és a hypercoagulobilitas mérséklődött. Végül a mikroszkópos haematuria annyira csökkent, hogy residualis haematurianak minősítettük, annál is inkább, mert az endogen creatinin clearance normális glomerularis funkcióra utalt. Ebben a stádiumban egyik vizsgálatunk alkalmával a fibrinolitikus aktivitást még mindig csökkentnek találtuk. Ezt a jelenséget, amelyet még több hasonló esetben is megfigyelhettünk, residualis alvadási zavaraként értékeltük (24. ábra).



24. ábra. 19 éves leány. Coagulációs zavarok az acut glomerulonephritis kezdetén

Vizsgálataink alapján közöltük, hogy az allergiás glomerularis betegségeknek az anticoagulans terapiája jogosult. Sőt meg is kíséreltük a kezelést. Nyolc eset közül csak kettőben láttunk határozott javulást úgy, hogy a kísérletek többnyire nem váltották be a reményeket [24, 25]. Két pontban tévedtünk. 1. Legtöbbször dicumarin-készítménnyel próbálkoztunk a szívinfartus hosszú anticoagulans terapiájának a mintájára. A dicumarin nem a legjobb szer, capillartoxikus és még más hibái is vannak. 2. A heparint rövid ideig adtuk, mert éles kedvező fordulatot vártunk; ez nem történt meg, és a kezelés idő előtt abbahagytuk. Ilyen módon a döntő bizonyítékot Cade és mtsai [10] közöl-

ték Floridából. Modelljük volt a chronikus proliferatív glomerulonephritis. Eseteikben hosszú heparin-therapiát alkalmaztak legalább egy évig (200-tól 600 mg/nap depo-heparin sc.). A kísérlet eredménye tíz kezelt és nyolc kontroll eset alapján: A nyolc kontroll közül hatnak romlott a vesefunkciója és négy meghalt. Ezzel szemben a tíz kezelt közül nyolcnek az állapota jelentősen javult a kísérleti periódus alatt. A javulást szövettanilag is ellenőrizték. A tíz kezelt közül is egy meghalt, mégpedig nőgyógyászati vérzés után három héttel akut veseelégtelenség következtében.

Conte és mtsai [12] foglalták össze legutóbb a mai francia álláspontot, amely így szól: a heparint az akut és a subacut esetekre kell fenntartani, míg a chronikus esetekben inkább a thrombocyta-aggregatiót gátló szereket kell alkalmazni, gyakorlatban úgy látszik, az indometacin válik be a legjobban.

Mit hoz a jövő? A jövő kétségtelenül a kombinált kezelésé [30, 31, 44]. Legígéretesebb a steroid, a cytosztatikum és az anticoagulans szer együttes alkalmazása [9, 24, 25].

II. A pyelonephritis kezelése

A célzott antibioticum-kezelés tankönyvi igazság. Újabbán kiderült, hogy a húgyúti infectio gyógyítható olyan antibioticumokkal is, amelyek az in vitro resistencia-vizsgálat szerint nem hatásos a kórokozóra. Ennek az a magyarázata, hogy a vizeletben sok antibioticum, például a penicillin, nitrofurantion, sokkal magasabb koncentrációban választódik ki, mint amilyent a resistencia-vizsgálatkor alkalmaznak. Megfigyelték, hogy igen nagy adagban alkalmazott penicillin hatásos lehet az oly gyakori ascendáló coli-infectióra [35, 48]. Illusztratív példa:

66 éves nő. Diabetes mellitus. Adipositas. Hyperuricaemia. Cardialis elégtelenség. Bal oldali korallkő. Chronikus pyelonephritis. A műtét szóba se jöhetett. Súlyos pyuria. A vizeletben Escherichia coli. Csíraszám 3×10^7 /ml. Therapia: Penicillin-G 2×1 M NE/nap im. Az intensiv penicillin-kezelésre pyuriája Addis-szerint meghatározva lényegesen csökkent, és vizelete sterilé vált a hetedik napon. A kezelést még 19 napig folytattuk. A penicillin kihagyása után néhány nap múlva recidivált. 4×4 tableta/nap Vegacillin alkalmazása után két hét múlva újra steril lett a vizelet. A beteget hazabocsátottuk és fenntartó kezelésre 3×2 tableta/nap Maripent rendeltünk. Egy hó múlva recidivált. Ismét coli tenyésztett ki, amely napi 2×1 M NE Penicillin-G-re nem reagált. Talán 4—6 M-t kellett volna adni, amint azt ajánlják [35].

Meddig kell adni az antibioticumot? Addig kell adni, míg a vizelet sterilé nem válik. Sajnos, gyakran jön a recidiva. Hogyan kellene megakadályozni? Fenntartó kezelésre gondolhatunk *Brod* [8] vizeletben jól oldódó sulfonamid készítményt, személyem Tetran-B-t ajánlott kis adagban [18, 20, 21]. Eleinte hittel is alkalmaztuk mindaddig, míg nem értesültünk a japán felfedezésről. Tudtuk, hogy bacterium-resistentiát lehet előidézni kis adagok alkalmazásával, ami nem kívánatos, de az már egészen megdöbbentő volt, hogy japán közlések szerint a resistens bacteriumok képesek conjugatio révén — ez olyan, mint egy sex-processus — átadni a resistencia-faktorokat más baktériumoknak [47]. A nyomasztó hír hatására feladtam eredeti álláspontomat. Klinikánkon már nem alkalmazzuk a kis adagokat.

A recidiva megakadályozására két lehetőség kínálkozik. 1. Intermittáló kezelés nagy adagokkal. Ezt úgy látszik hosszú időn át lehet folytatni veszély nélkül. *Campanacci* és *mtsai* [11] streptomycint 1 g, chloramphenicol 1,5 g vagy tetracyclint 2 g napi adagban 10—15 napig adták. A therapiás periódust minden hónapban megismételték. A havi ciklusokat két évig folytatták akár steril lett a vizelet, akár nem. 2. Suppressiv therapia. Ezt gyakoroljuk most

klinikánkon. Abban áll, hogy rövid intenzív kezelés után kisebb adagokat hónapokon keresztül alkalmazunk, amíg a vizelet steril lesz. A praeventiót a sűrű ellenőrzés biztosítja. Ha bakteriuriát észlelünk, akkor újra kezeljük a beteget. Hasonló álláspontot képviselt legutóbb *Dutz* [15] is.

Külön ki kell emelnünk a persisztáló asymptotikus bakteriuria kérdését. Ezzel kapcsolatban azt a nézetet hangsúlyoztam különböző fórumokon egy darabig, hogy ki kell irtani a baktériumokat minden áron. Igen ám, de múltak az évek, és látnom kellett, hogy vannak esetek, amikor nem lehet. Léteznek polyresistens törzsek, amelyek közönséges antibiotikumokra nem reagálnak. Az ígéretes antibiotikumok nephrotoxikusak, ototoxikusak, polyneuritist idézhetnek elő. Ezért ezeket a nagyhatású, de veszélyes szereket ajánlatos tartálékolni a kórfolyamat akut fellángolásának eshetőségére.

Ezekben az esetekben különösen fontos a betegek lelki vezetése. Azt szoktam mondani, hogy éppen úgy symbiosisban él a vizeletében levő baktériumokkal, mint a belében levő baktériumokkal mindaddig, amíg tünetmentes.

III. A gyógyszerek adagolása uraemiában

Most, hogy a művesekezeléssel lényegesen meg lehet hosszabbítani a vesebetegség uraemiás szakát, különösen fontos probléma. Megállapították, hogy a gyógyszerek biológiai felezési ideje megváltozik betegségekben, így uraemiában is [4]. A biológiai felezési idő meghosszabbodása miatt különösen az antibiotikumok alkalmazása veszélyes. Leegyszerűsítve *Kerr* [32] erre vonatkozó táblázatát, toxikus szempontból a következő csoportokat különböztethetjük meg: 1. vannak olyan szerek, amelyeket mindenképpen el kell kerülni, ilyen például a nitrofurantoin. 2. Az idetartozó szereket lényegesen csökkentett adagokban és nyújtott időközökben szabad alkalmazni, ilyenek a streptomycin, oxytetracyclin, kanamycin, gentamycin, polymyxin-B. 3. Veszélytelenek vagy alig veszélyesek a penicillin-készítmények, erythromycin, lincomycin, nalidixsav, chloramphenicol és a sulfonamidok, mert vagy nem toxikusak mérsékelten emelkedett vérszint mellett, vagy kiválasztásuk jelentős mértékben extrarenálisan történik. Ezen túlmenően klinikánkon az a szabály, hogy keresni kell azt a legkisebb antibioticum adagot, ami a látványos klinikai tüneteket, a magas lázat, hidegrázást megszünteti. Gyökeres gyógyításra mindenáron nem törekedhetünk. Egyébként a chronikus pyelonephritis végstádiumának mai terapiája a bilaterális nephrectomia és művesekezelés.

A másik nagyon fontos kérdés az uraemiás beteg cardialis kezelése. A digitális-készítmények biológiai felezési ideje is ismeretes. *Brass* és *Philipps* [7] adatai szerint a K-strophanthin normális felezési ideje 18 óra, míg uraemiás esetekben 60—70 óra. Ez azt jelenti, hogy háromszor-négyszer kevesebbet szabad belőle adni. Klinikánkon hetente kétszer egynolcad milligrammot adunk. Állíthatom, hogy ez az adagolás semmi bajt nem okoz, de lehet, hogy nem elég hatásos. Betegágy mellett a klinikai kép az irányadó. Mindenekelőtt a cardialis insufficientiával járó tachycardiát és a pangásra utaló jeleket kell figyelembe venni. Ha óvatos dozírozással nem sikerül megszüntetni, akkor át kell törni a szabályt. Hangsúlyozni szeretném, hogy a dosis emelése olyan, mint egy súlyos műtétnek az indiciója. Nagy felelősség! Mi háromszor szegtük meg a szabályt — egy betegünk meghalt, két esetben sikerrel. Az első beteget veseátültetésre igyekeztünk előkészíteni haemodialysissel, de állandóan cardialis insufficientiában szenvedett. Naponta egynolcad milligramm K-Strophanthosidot adtunk attól a gondolattól vezérelve, hogy ha jön az étvágytalanság, hányinger vagy extrasystole, vagy bradycardia, akkor majd abbahagyjuk. Toxikus tünetek nem jelentkeztek, ellenben egy szép napon, mint derült égből a villámcsapás

— erre szeretném felhívni a figyelmet — rövid bigeminia után jött a totalis atrioventricularis block. 50 mg Di-Adreson-F aquosumot adtunk iv., de a beteg három óra múlva meghalt. A következő esetben haemorrhagiás pericarditis és szív-tamponád alakult ki haemodialysis során. A halálos veszélyt jelentő állapot legjobb gyógymódja a partialis pericardiectomia. Haladéktalanul indikáltuk a partialis pericardiectomiát, a műtét sikerült (a beteget operálta: *Kiss Tibor* dr. egyetemi tanár), de utána cardialis insufficiencia alakult ki. A K-Strophantosid adagját egynolcad milligrammról egynegyed milligrammra emeltük, és a következő 10 napos periódusban még négyszer megismételtük. A cardialis insufficiencia megszűnt. A harmadik beteg előjegyzést nyert Göteborghban Gelinnél, 1974. szeptember 6-ra vesetransplantációra. Augusztus 15-én hypertoniás krízis robbant ki, amelynek következtében acut cardialis insufficiencia fejlődött ki crista iliacaig érő májjal. Az idő sürgetett. A család örfjögött. Ezért vállaltuk a kockázatot, minden másnap adtuk az egynolcad milligramm K-Strophantosidot 12 napon át. — A transplantatio sikerült.

Újabbán *Ohnhaus* és *mtsai* [39] a digoxin eliminációs kinetikája alapján nomogramot készítettek, amelybe a digoxin dozírozási vonalát berajzolták. Az endogen creatinin-clearance és a nomogram segítségével lehetségessé vált a digoxin individualis adagolása veseelégtelenségben.

IV. A transzplantált vese védelme

Egészen röviden, erre a célra a prednisolon + azathioprin (Imuran) kombináció használatos [3]. Szeretném hangsúlyozni, hogy ezeket a szereket fenntartó adagokban a beteg élete végéig adni kell.

A rejectio a transplantatio legnagyobb veszedelme. Mi a védekezés? Szóbeli közlésből tudom, hogy a *Hamburger*-klinikán 300 mg methylprednisolont adnak, és nagyon lassan, naponta 5 mg-mal csökkentik az adagot. *Gelin* 1000 mg methylprednisolont ajánl az első napon, és 500 mg-ot a második és harmadik napon. *Orlowski* szintén 1000 mg-ot ad. *Bell* és *mtsai* [3] individualisan 1000 mg prednisolont egy napig, két napig, három napig, sőt szükség esetén akár több mint öt napon át alkalmaznak. Még csak annyit, hogy kilökődés esetén tanácsos az Imurant kihagyni, mert uraemiában az Imuran úgy látszik májméreg, amint erre a német kollégák a közelmúltban Busapesten megrendezett urológus és nephrológus kongresszuson felhívták a figyelmet. *Bell* és *mtsai* [3] az Imuránt csak akkor hagyják ki, ha rejectio alatt súlyos leukopenia alakul ki.

Az antilymphocyta-globulin értékének megítélésére kevés a tapasztalat.

Zárszó

Amikor a referátumot megírtam, azon gondolkodtam, hogyan érzékeltessem legjobban a haladást. Eszembe jutott, hogy *Rusznýk* [42] 1928-ban a Müller-féle Klinikai Receptkönyvben megírta a Korányi-klinikán használatos gyógy-eljárásokat. Olvasom, hogy a glomerulonephritis gyógyszeres kezelése a coffeein, a pyelonephritisé az urotropin és a salol.

IRODALOM

1. *Adams, D. A., Gordon, A., Maxwell, M. H.*: Azathioprine treatment of immunological renal disease. *J. Amer. med. Ass.* 199. 459. (1967).
2. *Bardana, E. J. JR., Porter, G. A., Jacobson, A. D., Gourley, R. T., Pirofsky, B.*: Immunosuppression in steroid resistant nephropathy. *American Academy of Allergy. Abstracts of papers given at Annual Meeting.* *J. Allergy* 43. 187. (1969).
3. *Bell, P. R. F., Briggs, J. D., Kyle, K., Dick, H., Calman, K. C., Quin, R. O., Wood, R. F. M., Paton, A. M., Macpherson, S. G., Deane, R. F., McLaughlin, I., Hamilton, D. N. H., Jackson, D.*: Renal transplantation: an analysis of 33 cases. *Brit. med. J.* 4. 408. (1972).

4. *Bennett, W. M., Singer, I., Coggins, C. H.*: A practical guide to drug usage in adult patients with impaired renal function. *J. Amer. med. Ass.* 214. 1468. (1970).
5. *Boda, D., Koltay, M., Virág, I.*: Cytostaticumok alkalmazása gyermekkori nephrosis-syndroma kezelésében. *Orvosképzés.* 43. 185. (1968).
6. *Brass, H.*: Die Langzeittherapie der chronischen Glomerulonephritis ohne Niereninsuffizienz. *Dtsch. med. Wschr.* 93. 1967. (1968).
7. *Brass, H., Philipps, H.*: Die Elimination von α -Acetyldigoxin und k-Strophanthin bei Niereninsuffizienz. *Klin. Wschr.* 48. 972. (1970).
8. *Brod, J.*: Chronische Pyelonephritis. VEB Verlag Volk und Gesundheit. Berlin. (1957).
9. *Brown, C. B., Turner, D., Ogg, C. S., Wilson, D., Cameron, J. S., Chantler, C., Gill, D.*: Combined immunosuppression and anticoagulation in rapidly progressive glomerulonephritis. *Lancet* 2. 1166. (1974).
10. *Cade, J. R., deQuesada, A. M., Shires, D. L., Levin, D. M., Hackett, R. L., Spooner, G. R., Schlein, E. M., Pickering, M. J., Holcomb, A.*: The effect of long term high dose heparin treatment on the course of chronic proliferative glomerulonephritis. *Nephron* 8. 67. (1971).
11. *Campanacci, D., Bonomini, V., Zucchelli, P.*: Chemotherapy in acute and chronic pyelonephritis. *Lancet*. 2. 601. (1963).
12. *Conte, J., Mignon-Conte, M., Suc, J. M.*: Les médicaments antithrombotiques dans le traitement des glomérulonephrites. *Concours Medical.* 95. 7491. (1973).
13. *Corley, C. C., Lessner, H. E., Larsen, W. E.*: Azathioprine therapy of "autoimmune" diseases. *Amer. J. Med.* 41. 404. (1966).
14. *Dameshek, W., Stefanini, M.*: Idiopathic thrombocytopenic purpura. Some ideas on its pathogenesis and treatment. *Med. Clin. No. America* 37, 1395. (1953).
15. *Dutz, H.*: Személyes közlés.
16. *Goldsmith, H. J., Cowan, M. A., Gooder, E.*: Familial outbreak of acute glomerulonephritis due to Griffith type-1 streptococcus. *Lancet* 2. 674. (1958).
17. *Halpern, B., Milliez, P., Lagrue, G., Fray, A., Morard, J. C.*: Protective action of heparin in experimental immune nephritis. *Nature* 205. 257. (1965).
18. *Hámori, A.*: A nephritis, a pyelonephritis és nephrosis gyógyításának aktuális kérdése. In Korányi Sándor Társaság Nagygyűlései I. 1961. A vesebetegségek klinikuma. Szerk.: Zoltán I. Akadémiai Kiadó Budapest. 45. (1962).
19. *Hámori, A.*: A nephritis és a nephrosis gyógyításának újabb lehetőségei. *Orv. Hetil.* 103. 817. (1962).
20. *Hámori, A.*: A pyelonephritis gyógyítása és megelőzése. *Orv. Hetil.* 103. 1063. (1962).
21. *Hámori, A.*: Treatment of nephritis, pyelonephritis and nephrosis. In Congress of the Korányi Sándor Society Budapest, 1961. *Acta med. Acad. Sci. hung.* 19. Supplementum 37. (1963).
22. *Hámori, A.*: Az acut glomerulonephritis prednisolon terápiája „Interruptions syndroma”. *Orv. Hetil.* 105. 114. (1964).
23. *Hámori, A.*: A vesebetegek gondozása. *Orv. Hetil.* 106. 2209. (1965).
24. *Hámori, A., Boros, Gy., Gofman, L., Pásztory, I.*: Coagulation defects in glomerulonephritis and the nephrotic syndrome. *Acta med. Acad. Sci. hung.* 28. 87. (1971).
25. *Hámori, A., Boros, Gy., Gofman Ljubov, Pásztory Ildikó*: Nephritist és nephrosist kísérő alvadási zavarok. In Korányi Sándor Társaság Nagygyűlései XI. 1970. Klinikai orvostudomány. Szerk.: Magyar I. Akadémiai Kiadó. Budapest. 228. (1972).
26. *Hámori, A., Czirner, J., Bibor, Z., Gofman, L.*: Prednisolone therapy of acute glomerulonephritis. "Interruption syndrome" *Acta med. Acad. Sci. hung.* 20. 339. (1964).
27. *Hámori, A., Czirner, J., Bibor, Z., Gofman, L.*: Care of the patient with renal disease. *Acta med. Acad. Sci. hung.* 22. 225. (1966).
28. *Hámori, A., Gofman, L., Pásztory, I., Romhányi, M.*: Immunosuppressive treatment of allergic nephropathies. *Urol. Nephrol.* 1. 391. (1969).
29. *Hámori, A., Gofman Ljubov, Pásztory Ildikó, Romhányi Mária*: Az autoallergiás (autoimmun) vesebetegségek immunosuppressiv terápiája. In Transplantációs immunológia. Szerk. Petrányi Gyula, Petrányi Győző, Benczúr M., Jánossy Gy. Akadémiai Kiadó. Budapest. 365. (1971).
30. *Johnson, J. R., McGovern, V. J., May, J., Lauer, C.*: Focal necrotizing glomerulonephritis, treatment with prednisone and chlorambucil. *Med. J. Aust.* 2. 9. (1973).
31. *Kampf, D., Baethke, R.*: Zur Therapie der Lupus-Nephritis mit Corticosteroiden und Immunsuppressiva. *Dtsch. med. Wschr.* 99. 1420. (1974).
32. *Kerr, D. N. S.*: Chronic renal failure. In Textbook of medicine. Szerk.: Beeson, P. B., McDermott, W. Saunders Company. Philadelphia. London. Toronto. 1144. (1971).

33. *Kylin, E.*: Der Blutdruck des Menschen. Theodor Steinkopff. Dresden und Leipzig. (1937).
34. *Linslaw, M. A., Gruskin, A. B.*: Management of the nephrotic syndrome. Clin. Pediat. 13. 45. (1974).
35. *Martin, D. C.*: Bacterial infections of the urinary tract (Male). In Current therapy. Szerk.: Conn, H. F. Saunders Company. Philadelphia. London. Toronto. 424. (1971).
36. *Maczewell, M. H., Adams, D. A., Goldman, R.*: Corticosteroid therapy of amyloid nephrotic syndrome. Ann. intern. Med. 60. 539. (1964).
37. *Moncrieff, M. W., White, R. H. R., Ogg, C. S., Cameron, J. S.*: Cyclophosphamide therapy in the nephrotic syndrome in childhood. Brit. med. J. 1. 666. (1969).
38. *Oechslen, D., Kluthe, R., Sarre, H.*: Zur Cytostaticatherapie des corticoidresistenten nephrotischen Syndroms. (Langzeitbeobachtung an 24 Patienten.) Arch. klin. med. 215. 150. (1968).
39. *Ohnhaus, E. E., Spring, P., Dettli, L.*: Eliminationskinetik und Dosierung von Digoxin bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Dtsch. med. Wschr. 99. 1797. (1974).
40. *Petrányi, G.*: Mercaptopurine treatment of lupus nephritis. Acta med. Acad. Sci. hung. 20. 387. (1964).
41. *Petrányi, Gy., Leövey, A., Szegedi, Gy., Kakuk, Gy., Bobory, Júlia*: Therapy of autoimmune nephropathy with steroids and cytostatics. Acta med. Acad. Sci. hung. 28. 97. (1971).
42. *Rusznayk, I.*: A Budapesti Királyi Magyar Pázmány Péter Tudományegyetem III. számú Belgyógyászati Klinikáján használatos gyógyszereljárások. In Klinikai receptekönyv. I. Szerk.: Müller, V. 1928. évi ötödik kiadás.
43. *Skinner, M. D., Schwartz, R. S.*: Immunosuppressive therapy (second of two parts). New Engl. J. Med. 287. 281. (1972).
44. *Szegedi, Gy., Bobory, J., Kakuk, Gy., Leövey, A., Petrányi, Gy.*: A systemas lupus erythematosusos betegek gondozásának és gyógyításának 20 éves tapasztalata. In Autoimmun betegségek. Szerk.: Lehoczky D. Magy. Belorv. Arch. Supplementum 10. 189. (1973).
45. *Varga, I.*: Az immunsuppressio jelentősége a vesebetegségek kezelésében. In Autoimmun betegségek. Szerk.: Lehoczky D. Magy. Belorv. Arch. Supplementum 10. 122. (1973).
46. *Vassalli, P., McCluskey, R. T.*: The pathogenic role of the coagulation process in rabbit Masugi nephritis. Amer. J. Path. 45. 653. (1964).
47. *Watanabe, T.*: Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria. Bact. Rev. 27. 87. (1963).
48. *Waterhouse, K.*: Bacterial infections of the urinary tract (Children). In Current therapy. Szerk. Conn, H. F. W. B. Saunders Company. Philadelphia. London. Toronto. 427. (1971).