

Proteinuria in dogs
and cats

Part 2. Treatment of
proteinuria in dogs
and cats

Literature review

F. A. Falus*
F. Manczur

Állatorvostudományi Egyetem,
Belgyógyászati Tanszék és Klinika

* e-mail: falus.fruzsina@univet.hu

Kutyák és macskák proteinúriája

II. rész: Kutyák és macskák proteinúriájának gyógykezelése

Irodalmi összefoglaló

Falus Fruzsina Anna*, Manczur Ferenc

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők irodalmi összefoglalásuk második részében kutyák és macskák fehérjevizelésének kezelési lehetőségeit tárgyalják. A proteinuria standard kezelését azoknál a tartósan fehérjevizelő állatoknál alkalmazzuk, ahol nem találunk a vesén kívül álló okokat, vagy a háttérbetegség kezelése ellenére megmarad a fehérjevizelés. Ennek részei: diéta, a renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer gátlása, vérnyomáscsökkentő-, antikoaguláns- és folyadékterápia. Immunszuppresszív kezelést a vese kórszövettani vizsgálatával igazolt, immunkomplex glomerulonephritisek esetén alkalmazunk.

SUMMARY

In the second part of their review the authors summarize the therapeutic possibilities of proteinuria. The treatment of proteinuria is indicated if the proteinuria is persistent (the urinary protein/creatinine ratio is > 0,5 in dogs and > 0,4 in cats at three different occasions at least 2 weeks apart with inactive urinary sediment) and we do not find any underlying extrarenal cause or the proteinuria is still present in spite of the adequate treatment of the underlying disease. The medical care consists of standard therapy alone or along with immunosuppressant therapy. The first step of standard therapy is „kidney diet”, which contains high quality but restricted amount of proteins, reduced amount of phosphorus and sodium, and has a decreased omega 6:3 fatty acid ratio. The first-choice drugs are those blocking the renin-angiotensin-aldosterone system (ACE-inhibitors, angiotensin receptor blockers or aldosterone blockers). Anticoagulants, antihypertensive agents, fluid or diuretic therapy can be added if necessary. Histopathologic evaluation of kidney biopsy samples helps us to differentiate between the different types of glomerulopathies. The two main categories are immune complex-mediated glomerulonephritis (including: membranous, membranoproliferative glomerulonephritis, mixed glomerulonephritis, focal segmental glomerulosclerosis type II) and non-immune complex glomerulopathies (including: amyloidosis, focal segmental glomerulosclerosis type I, minimal change disease, juvenile nephropathies, miscellaneous diseases). Immunosuppressant therapy is indicated in case of histopathologic evidence of an immune-mediated glomerulonephritis. Immunosuppressant therapy trial should be considered in dogs even in the absence of histopathologic diagnosis in case of worsening azotaemia and/or hypoalbuminemia despite standard therapy. Immunosuppressant therapy is contraindicated where familial nephropathies or amyloidosis can be suspected.

KISÁLLAT

Irodalmi összefoglalásunk első részében kutyák és macskák fehérjevizelésének kórélettant, diagnosztikáját és kórjóslatát mutattuk be (18). A cikksorozat második részében a proteinuria általános és specifikus kezelési lehetőségeit tárgyaljuk. Eredet szempontjából megkülönböztetünk praerenalis, renalis és postrenalis okokat. Renalis proteinuria származhat a glomerulusok, a tubulusok vagy az interstitium károsodásából, ill. ezek kombinációból (pl. glomerulo-tubularis, tubulo-interstitialis károsodás). A legnagyobb mértékű proteinuriára, és ennek súlyos következményeire különböző glomerulopathiák esetében kell számítanunk, a vizeletbeli fehérje/kreatinin arány (UPC) általában nagyobb, mint 1–2. A tubularis vagy interstitialis eredetű fehérjevizelés mértéke általában kevésbé súlyos (UPC = 0,5–1) (19, 20).

Az átmeneti fehérjevizelés külön kezelést nem, csupán szoros ellenőrzést igényel

A fehérjevizelés nemcsak következménye lehet a veseelégtelenségnek, hanem súlyosbíthatja is a vese károsodását

A proteinuria gyógyszeres csökkentése javítja a túlélést

A fehérjevizelés lehet átmeneti vagy tartós. Amennyiben a proteinuria csak átmeneti, a fehérjevizelés külön kezelést nem, csupán szoros monitorozást igényel (pl. láz, görcsroham esetén). Kórosnak tekintjük a fehérjevizelést amennyiben minimum kéthetes különbséggel, három egymást követő alkalommal emelkedett fehérjekoncentrációt mutatunk ki, élettani vizeletüledék mellett. Sok esetben a fehérjevizelést nem a vese, hanem más szervek károsodása vagy szisztémás megbetegedés okozza (ld. cikkünk első részében). Ilyenkor, ha a kiváltó alapbetegséget kezeljük, a proteinuria is megszűnik, így nincs szükség a fehérjevizelés specifikus kezelésére. Ha az alapbetegség kezelése nem csökkenti a proteinuriát, vagy a vese megbetegedésén kívül nem találunk egyéb háttérbetegséget, a fehérjevizelés kezelése indokoltá válik (18).

A fehérjevizelés nemcsak következménye lehet a veseelégtelenségnek, hanem súlyosbíthatja is a vese károsodását, mivel az ultrafiltrátumba jutó fehérjék károsíthatják mind a mesangium sejtjeit, mind a tubularis hámsejteket. Egyre több kutatás hívja fel a figyelmet a proteinuria gyógykezelésének jelentőségére, mivel a proteinuria jelenléte nemcsak emberekben mutat erős összefüggést a túléléssel, hanem kutyákban és macskákban is (11, 22, 23, 24, 39). Emberek és kutyák esetében igazolt, hogy a proteinuria gyógyszeres csökkentése javítja a túlélést (26, 29).

A kezelés célja a legkisebb mértékű fehérjevizelés elérése, ami kutyákban általában több mint 50%-os, macskákban több mint 90%-os csökkenést jelent (20).

A gyógyszeres kezelést két csoportra oszthatjuk. Az első az ún. standard terápia, a másik az immunszuppresszív terápia.

I. A PROTEINURIA STANDARD KEZELÉSE

A proteinuria standard kezelését a kiváltó októl és a megbetegedés súlyosságától függetlenül alkalmazzuk azoknál a tartósan fehérjevizelő állatoknál, amelyeknél nem találtunk a vesén kívül álló okokat, vagy a háttérbetegségek kezelésének ellenére megmaradt a proteinuria (UPC > 0,5 kutyákban és > 0,4 macskákban).

A standard terápia részei: diéta, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása, vérnyomáscsökkentő gyógyszerek, antikoaguláns terápia (8).

1. DIÉTA

Az idült vesebetegség gyógykezelésében a diéta megválasztásának nagy a jelentősége. A táplálék megfelelően beállított fehérjetartalmával és omega 6:3 zsírsavarányával csökkenteni tudjuk a proteinuria mértékét (8, 43). A vesekímélő diétás tápok jelentősen képesek meghosszabbítani vesebeteg kutyák és macskák túlélését (29, 33, 38).

A vesekímélő diétás tápok kiváló minőségű, de enyhén csökkentett mennyiségű fehérjét tartalmaznak

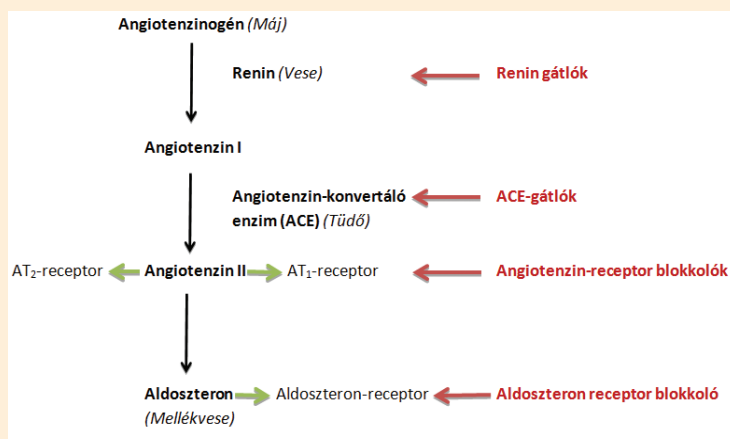
Csökkentett mértékű, de megfelelő minőségű fehérjebevitel

A vesekímélő diétás tápok kiváló minőségű, de enyhén csökkentett mennyiségű fehérjét tartalmaznak. A fehérjebevitel csökkentésével végeredményben a vérben keringő fehérjék mennyisége is csökken, így a vese kisebb fehérjeterhelésnek van kitéve (8). Ezzel csökken a veszélye a glomerularis filtrációs barrier és a tubularis fehérje-visszaszívási folyamatok túlterhelésének (8, 10, 15). A fehérjebevitel túlzott visszafogása, ezzel szemben, csökkent plazmabeli fehérjeszinthez, katabolikus folyamatok beindulásához, izomvesztéshez és fogyáshoz vezet, tehát a táplálék fehérjetartalma pontos beállítást igényel (20). Idült vesebetegségben szenvedő kutyák számára az ajánlott fehérjemennyiség 14–20% (a táp szárazanyagtartalmára vonatkoztatva), macskák számára 28–35%. Az ajánlásokban hangsúlyozzák, hogy a fehérjék minősége jelentősen változtathatja a szükséges fehérjebevitel mennyiségén, ill., hogy minél jobb biológiai értékű fehérjék etetése javasolt idült vesebetegség esetén (2).

Omega-3-zsírsvkiegészítés

Emberek esetében régóta ismert, hogy az omega-3 zsírsavak közé tartozó eikozapentaénsav (EPA) és dokozahexaénsav (DHA) csökkenteni képes a fehérjevezérlést (17). A vesebeli erek szűkületének csökkentésével mérséklék az intraglomerularis nyomást, a vesében felgyülemelő szabadgyökök ellen antioxidánsként hatnak, valamint jelentős gyulladásgátló hatással is rendelkeznek. Ezek mellett leírták koleszterinszint-csökkentő hatásukat, ill., hogy a vese kalcifikációját is csökkentik (35). Kutyák esetében laboratóriumi körülmények között végzett kísérletek állnak rendelkezésünkre arról, hogy az omega-3 zsírsavak vesevédő hatásúak. A kísérletekben csökkentették a fehérjevezérlés mértékét, és meghosszabbították a vesebeteg kutyák túlélését (4). A klinikai bizonyíték egyelőre kevés, de egyéb kedvező hatásai és ártalmatlanságuk miatt adásuk megfontolandó. A szokásos kutya- és macskatápok omega 6:3 aránya 50:1 körüli. Vesebeteg állatok esetében az ideális arány 5:1. Ezt a táplálék 0,25–0,5 g omega-3 zsírsav kiegészítésével érhetjük el testtömegkilogrammonként. A gyári vesekímélő diétás tápok omega 6:3 aránya általában ideális, 1:1–7:1-ig terjed. Fontos tudni, hogy ezek a zsírsavak könnyen oxidálódnak (avasodnak), így mind a táplálékkiegészítőket, mind a diétás tápot 20 fok alatti hőmérsékleten kell tartani és lejáratú időn belül fel kell használni (8, 20).

Kutyák esetében az omega-3 zsírsavak kísérletekben csökkentették a fehérjevezérlés mértékét



1. ÁBRA. Az RAA-rendszer és gátlásának lehetőségei (8)

FIGURE 1. The RAA system and approaches to its inhibition (8)

2. A RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSZTERON-(RAA-) RENDSZER GÁTLÁSA

A renin-angiotenzin-aldoszteron-tengely egy hormonális rendszer, amely a só- és vízháztartás valamint a vérnyomás hosszú távú fenntartásáért felel. A rendszer alapja, hogy a máj által termelt angiotenzinogént, a vese juxtaglomerularis sejtjeiben, a csökkenő nátriumszint vagy csökkenő artériás vérnyomás hatására termelődő renin angiotenzin I-gyé hasítja. Ezután a tüdőben termelődő angiotenzin konvertáló enzim (ACE) az inaktív angiotenzin I-et a vazoaktív formává, angiotenzin II-vé alakítja (1. ábra). Az angiotenzin II az AT₁-es receptorhoz kötődve szisztémás érösszehúzódást okoz, és serkenti az aldoszteron felszabadulást a mellékveséből, ami pedig nátrium- és vízretencióhoz vezet, hozzájárulva a vérnyomás emeléséhez (8, 42).

Vesebetegségek során megnő a renin-angiotenzin-aldoszteron-tengely aktivitása, ami súlyosbítja a fehérjevizelést

Mind emberek, mind állatok vesebetegségeiben megnövekszik a RAA-tengely aktivitása. Az angiotenzin II-nek számos káros hatása ismert az idült vesebetegségek és a proteinuria kórfejlődésében. Az angiotenzin II nemcsak a szisztémás vérkeringésre hat, hanem részt vesz a vese helyi vérellátásának szabályozásában is. Éresszehúzó hatása révén az efferens arteriola szűkületét okozza, ezzel növeli az intraglomerularis nyomást és a glomerularis filtrációs rátát, ami rövid távon egy élettani válasz a vese csökkent keringésére, de hosszú távon a proteinuria súlyosbodásához vezet (a megnövekedett intraglomerularis nyomás a fehérjék erőteljesebb filtrációjával is jár). Emellett, az angiotenzin II a vese további károsodását okozza gyulladással és fibrózishoz vezető folyamatok serkentésével (pl. citokinek, interleukinok, transforming growth factor- β termelődésének fokozása, fibroblastsejtek proliferációjának serkentése) (42).

A fehérjevesztéses vesebetegségek kulcsfontosságú gyógyszerei tehát a RAA-rendszer működését gátló szerek. Gátolhatjuk a tengelyt az angiotenzin-konvertáló enzimen keresztül, ekkor nem is fog angiotenzin II termelődni, vagy blokkolhatjuk közvetlenül az angiotenzin II receptorait, esetleg az aldoszteron receptorokat. Ezek mellett, emberekben a renin termelődésének gátlására is van lehetőség.

Fontos kiemelni, hogy egyik RAA-rendszeren ható gyógyszert sem szabad dehidratált állatoknak adni, a terápia megkezdése előtt minden esetben rendezni kell az állatok folyadékháztartását (8).

Angiotenzin-konvertáló enzim gátlók (ACE-gátlók)

Az ACE-gátlók adásával blokkolják az angiotenzin I angiotenzin II-vé való átalakítását, ami csökkenti a proteinuria mértékét

Az ACE-gátlók adásával blokkoljuk tehát az angiotenzin I angiotenzin II-vé való átalakítását, így csökkenthetjük az angiotenzin II negatív hatásait. Proteinuria-csökkentő hatásukat számos kutatás támasztja alá. Az állatorvosi gyakorlatban leggyakrabban használt ACE-gátlók a benazepril, az enalapril és ritkábban a ramipril (dózisokat ld. **1. táblázat**). A benazepril és az enalapril hatékonysága kutyák és macskák esetében is bizonyított (5, 6, 40). Arra, hogy az egyik ACE-gátló a másiknál hatékonyabb lenne nincs megfelelő bizonyíték. Egy 2016-os tanulmány idült vesebeteg, fehérjevizelő kutyák esetében az enalapril hatékonyabbnak találta a benazeprillel szemben 2 hónapos kezelés után (minden kutya előzetesen már egy hónapja vesekímélő diétát kapott). Megkérdőjelezi ugyanakkor az eredményt, hogy az enalapril dupla olyan nagy adagban adták (napi $2 \times 0,5$ mg/kg), mint a benazeprilt ($1 \times 0,5$ mg/kg), és hogy a vizsgálatot az enalapril gyártó cég támogatta (43). A benazepril előnye, hogy állatorvosi, ízesített készítmény is forgalomban van belőle Magyarországon, ill., hogy nagyrészt az epeutakon át választódik ki. Az enalapril kiválasztása vesén át történik, így súlyos azotaemia esetén az adag csökkentése javasolt. A veseperfúzió csökkentése miatt előfordulhat, hogy az azotaemia súlyosbodik, ezért a kezelés megkezdése után a vérbeli kreatininszint rendszeres ellenőrzése javasolt. Szívbeteg állatoknál, ahol eleve csökkent a perctérfogat, erre nagyobb eséllyel kerül sor (8, 29).

Egy friss, retrospektív vizsgálatban a benazepril biztonságosságát vizsgálták a kezelés megkezdése utáni 60. napig, 400 azotaemiás és 110 nem azotaemiás macskán. Egyik macskánál sem alakult ki szisztémás hypotensio (< 90 Hgmm, szisztole). A macskák 3,7%-ában jelentkezett hyperkalaemia (> 6 mmol/l), de ennek egyik macskában sem volt klinikai következménye. A szérum kreatininszintje $> 30\%$ -os emelkedését tapasztalták a macskák 11%-ában az első 30 napban, és 13,7%-ában az első 60 napban a terápia megkezdése után. Ennek ellenére, a hosszú távú túlélése nem lett rosszabb ezeknek a macskáknak. Ezzel a kutatással megerősítették, hogy a benazepril biztonságosan alkalmazható macskák esetében. (25)

1. TÁBLÁZAT. A proteinuria standard kezelésére használt gyógyszereik adagjai kutyának (8)

SID = napi egyszer, BID = napi kétszer, TID = napi háromszor, QID = napi négyszer

TABLE 1. Dosages of drugs used for the standard therapy of proteinuria in dogs (8)

SID = once daily, BID = twice daily, TID = three times daily, QID = four times daily

Gyógyszer típus	Hatóanyag	Kezdő adag	Maximális adag
ACE-gátló	Benazepril	0,5 mg/ttkg SID	2 mg/ttkg SID vagy 1 mg/kg BID
	Enalapril	0,5 mg/ttkg SID	2 mg/ttkg/nap vagy 1 mg/kg BID
	Ramipril	0,125 mg/ttkg SID	0,5 mg/ttkg SID
Angiotenzin-receptor blokkoló	Telmisartan	1 mg/ttkg SID	2 mg/ttkg SID
	Losartan	0,125 mg/ttkg SID, ha van azotaemia 0,5 mg/ttkg SID, ha nincs azotaemia	0,25 mg/ttkg SID, ha van azotaemia 1 mg/ttkg SID, ha nincs azotaemia
Kalcium-csatorna blokkoló	Amlodipin	0,1-0,2 mg/ttkg SID	0,75 mg/ttkg SID
Aldoszteron-receptor blokkoló	Spironolakton	1 mg/ttkg BID / 2 mg/ttkg SID	4 mg/ttkg SID-BID
Nem-szteroid gyulladáscsökkentő	Acetilszalicilsav (Aspirin)	1 mg/ttkg SID	5 mg/ttkg SID
Thrombocytá-aggregáció gátló	Clopidogrel	1-2 mg/ttkg SID	4 mg/ttkg SID
Kacs-diuretikum	Furoszemid	1 mg/ttkg (BID-QID)	4 mg/ttkg TID

Angiotenzin-receptor blokkolók (ARB-k)

Az angiotenzin-receptor blokkolók szintén az RAA-rendszeren hatnak, megkötik az angiotenzin II 1-es típusú receptorait (amelyek a negatív hatások nagy részéért felelnek). Humán kutatások nagy számban állnak rendelkezésünkre az ARB-k hatékony proteinuria csökkentő képességéről (8). Az embereknél alkalmazott ARB-k (losartan, irbesartan, telmisartan) közül a telmisartanból már létezik állatorvosi használatra törzskönyvezett készítmény (bár egyelőre nincs forgalomban Magyarországon). Kutyákról és macskákról egyelőre kevés, de ígéretes tanulmány szól. Egy 2015-ös, 224 idült vesebeteg, proteinuriás macskán végzett kísérlet szignifikáns különbséget talált a telmisartan és a benazepril proteinuria-csökkentő hatásában a telmisartan javára. A tanulmány hátránya, hogy a macskák nagy része csak kis mennyiségű fehérjét vizelt (sok határérték proteinuriás macskát is bevontak, ahol az UPC 0,2 és 0,4 között volt) és bár a proteinuria statisztikailag szignifikánsan csökkent, a csökkenés mértékének klinikai jelentősége megkérdőjelezhető (tizednyi, századnyi különbségek az UPC-ben). A kísérlet értékes tanulsága, hogy nemcsak a benazepril, hanem a telmisartan is biztonságosan alkalmazható macskákon (37). Egy 2014-es esettanulmány a telmisartan jelentős proteinuria-csökkentő hatásáról számol be egy olyan kutyánál, ahol a benazepril alkalmazása nagy adagban sem járt a fehérjevizelés csökkenésével. A telmisartan-kezelés előtti UPC 3-5 közötti volt, a kezelés megkezdése után egy héttel 1,02, majd ezután, a bő fél éves nyomon követés alatt, 0,1-0,3 körüli UPC-t mértek (9).

Az angiotenzin-receptor blokkolók szintén az RAA-rendszeren keresztül csökkentik a proteinuriát

Kutyákról és macskákról erről egyelőre kevés, de ígéretes tanulmány jelent meg

Emberekben az ACE-gátlók és ARB-k együttes alkalmazásával erőteljesebb proteinuria-csökkentő hatás érhető el

ACE-gátló + ARB terápia

Több humán tanulmányban leírták, hogy az ACE-gátlók és ARB-k együttes alkalmazásával erőteljesebb proteinuria-csökkentő hatást értek el, mint a két gyógyszerrel külön-külön (42). Ennek magyarázata, hogy az RAA-tengely az alap sémánál sokkal összetettebb, így a rendszer több ponton való gátlásával más-más hatást érhetünk el. Kiderült például, hogy az RAA-rendszer minden eleme meg-

A két gyógyszertípus együttes alkalmazásával nagyjából az RAA-rendszer 75–80%-os gátlását érhetjük el

Kutyákról és macskákról erről megfelelő vizsgálatok még nem születtek

Humán kutatások igazolták, hogy az aldosteron-receptort blokkoló spironolaktonnak jelentős proteinuria-ellenes hatása van

A kezelés ideális célja az UPC 0,5 alá csökkentése, de reális célnak mondható az UPC 50%-kal történő mérséklése

található több szervben is (agyvelő, mellékvese, szív, vese), így az angiotenzin II helyileg is képződhet az adott szervekben, és erre a folyamatra az ACE-gátlók nem hatnak, az ARB-k viszont igen. Emellett, az angiotenzin-konvertáló enzim kívül más enzimek is képesek angiotenzin II képzésére, amikre az ACE-gátlók szintén nem lesznek hatással (42). Az angiotenzin II kétféle receptoron hat. Az egyik, az AT₁-es receptor, amelynek a fő negatív hatásai tulajdoníthatóak. A másik, az AT₂-es receptor főleg a vese szöveti sérülései esetén aktiválódik, és hatása az előbbi receptoréval ellentétes (vasodilatatio). Míg az ACE-gátlók adása esetén az angiotenzin II mennyisége csökken és a hatása mind a két receptoron csökkenni fog, addig ARB-k adása esetén az angiotenzin II koncentrációja nagy lesz, így az AT₂-es receptor pozitív hatásai érvényesülhetnek. Ugyanakkor, az angiotenzin-receptorok blokkolására a szervezet fokozott reninválasztással válaszol, aminek fokozott angiotenzin II-termelés lesz a hatása, így az ARB-k sem fogják tudni a tengelyt tökéletesen gátolni. A két gyógyszertípus együttes alkalmazásával nagyjából az RAA-rendszer 75–80%-os gátlását érhetjük el (8, 42).

A kombinációs terápiával azonban nemcsak a kívánt hatások, de a mellékhatások is fokozódhatnak. Emberek esetében leírták a veseműködés jelentősebb mértékű beszűkülését is, így ezt a kombinációt különös odafigyelés mellett szabad csak használni. Kutyákról és macskákról megfelelő vizsgálatok még nem születtek. Kutyák esetében egy kísérletben 11 proteinuriás kutyában alkalmaztak együtt ACE-gátlót és ARB-t, közülük hétnek csökkent a fehérjevizelése (kb. 25%-kal többel, mint monoterápiában alkalmazva a gyógyszereket). Mellékhatásként hat kutyában mutatkozott enyhe fokú szérumkreatinin-emelkedés, és 4 kutyában enyhe káliumszint-emelkedést tapasztaltak (8).

Aldoszteon-receptor blokkolók

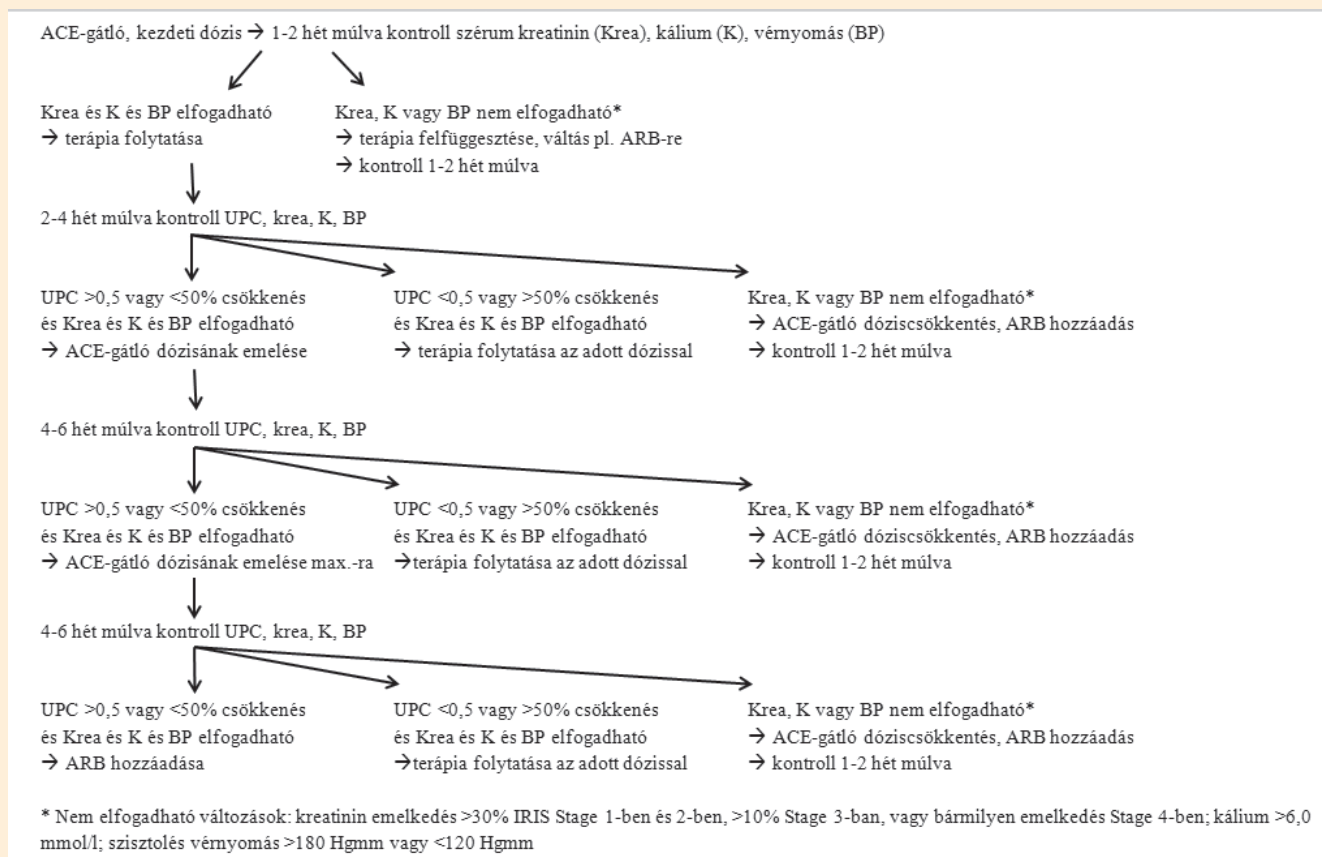
Emberekben ismert az ún. aldosteron-áttörés („aldosterone breakthrough”) folyamata, amikor hosszú időn (heteken-hónapokon) át tartó ACE-gátló- és/ vagy ARB-kezelés után az aldoszteronszint emelkedni kezd. A mechanizmusért feltehetően a nem-ACE-függő angiotenzin II-termelő folyamatok felelősek (42). Humán kutatások igazolták, hogy az aldosteron-receptor blokkoló spironolaktonnak jelentős proteinuria-ellenes hatása van (30). Főleg azoknál a betegeknél képes csökkenteni a proteinuriát, ahol az előbb említett folyamatok hatására emelkedő aldoszteronszinteket mértek. Mivel a spironolakton egy kutyák és macskák által jól tolerált, ártalmatlan gyógyszer, felmerülhet az alkalmazása olyan proteinuriás állatoknál, amelyek nem reagáltak ACE-gátlóra vagy ARB-re, vagy amelyek magas vérnyomásban is szenvednek. Önállóan, vagy az előbbiekek kombinációjában is adható. Adásakor a káliumszint és a vérnyomás rendszeres ellenőrzést igényel. Nem adható hyperkalaemiás betegeknél, ha pedig a kezelés hatására alakul ki hyperkalaemia, a spironolaktont el kell hagyni (8, 29).

A RAA-rendszert blokkoló kezelés célja, beállítása, a betegek monitorozása

A kezelés ideális célja az UPC 0,5 alá csökkentése, de reális célnak mondható az UPC 50%-kal történő csökkentése, miközben a káliumszint 6 mmol/l alatt marad, és a kreatininszint nem emelkedik 30%-nál többel. Amennyiben a kellő UPC-csökkentést nem értük el az elsődlegesen választott szer (általában ACE-gátló) közepdózisával 4–6 hét alatt, az adag emelése a javasolt (2. ábra). Ha ez sem elég, nem romló vesefunkció és normál kálium szint mellett, hozzáadhatunk egy ARB szert. Amennyiben a vizeletbeli fehérje koncentráció nem csökken ezek hatására sem, spironolakton próbaterápia megfontolandó.

A RAA rendszeren ható gyógyszereket szedő betegeket rendszeresen monitorozni kell, először 1–2 héttel a terápia megkezdése után, majd ezután eleinte 2–4 hetente, később 2–3 havonta. A kontrollok alkalmával az alábbiakat kell vizs-

gálnunk: szérumban kreatinin szint (> 30% emelkedés romló veseműködésre utal), káliumszint (hyperkalaemia veszélye), albuminszint, vérnyomás (alacsony vérnyomás veszélye, bár ennek minimális az esélye), vizelet UPC (2. ábra).



2. ÁBRA. Az ACE-gátlók (és ARB-k) adagjának beállítása és a betegek monitorozásának lépései (8)

FIGURE 2. Dose adjustments and monitoring of patients receiving ACE-inhibitors (and ARB-s) (8)

2. TÁBLÁZAT. Az idült vesebetegség kategóriái szérumban kreatinin-érték alapján (International Renal Interest Society) (21)

TABLE 2. Staging of chronic kidney disease (International Renal Interest Society) (21)

IRIS Kategória	Szérumban kreatinin	
	Kutya	Macska
1	< 125	< 140
2	125–180	140–250
3	181–440	251–440
4	> 440	> 440

Amennyiben több mint 30%-kal emelkedő kreatinin-szintet tapasztalunk, az adag csökkentése vagy a kezelés felfüggesztése javasolt

A 2013-as International Renal Interest Society (IRIS) egybehangzó ajánlása alapján, amennyiben több mint 30%-kal emelkedő kreatininszintet tapasztalunk, az adag csökkentése vagy a kezelés felfüggesztése javasolt, főleg IRIS 3-as és 4-es kategóriákba eső betegeknél, ahol a romló veseműködést rosszabban tolerálják az állatok (2. táblázat) (8). Ennek ellentmond a 2017-es LAVALLEE és mtsai tanulmánya, ahol nem volt különbség a stabil és romló azotaemiás macskák között.

kák túlélésében, az így ők a romló vesefunkció ellenére sem javasolják a terápia felfüggesztését (25).

Hyperkalaemia esetén (> 6 mmol/l) szoros kontroll alatt kell tartani a beteget, odafigyelve a kardiológiai mellékhatásokra. A káliumszintet csökkenthetjük házállig összeállított káliumszegény diétával, vagy bélbéli káliummegkötővel (kayexelate). 6,5 mmol/l vagy afölötti káliumértékek esetén a spironolaktont mindenképpen el kell hagyni, és az ACE-gátló és/vagy ARB adagját csökkenteni kell (8).

A vizelet UPC-jének elbírálásakor vegyük figyelembe a napi változékonyságot. 4 fölötti UPC esetén érdemes 2–3 napi vizeletet gyűjteni (akár spontán ürített vizeletet is), és azokat egyenlő arányban elegyítve a laborba küldeni, mert ez pontosabb eredményt fog adni (28, 31).

3. VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐ KEZELÉS

Az idült vesebetegségek gyakran járnak emelkedett szisztémás vérnyomással. A magas vérnyomás négy fő célszervet károsít, a vesét, az agyvelőt, a szemet és a szívet. A vesebetegség ilyenkor gyorsabban súlyosbodik, nagyobb fokú proteinuriával és nagyobb arányú mortalitással jár. Kutya és macska esetében a magas vérnyomást az általa okozott károsodás kockázata alapján 4 kategóriára osztjuk (3. táblázat). Nagy a kockázata a célszervkárosító hatás kialakulásának 180 Hgmm feletti szisztolés vérnyomásértékeknél, közepes a kockázat 160–180 Hgmm között, és enyhe a kockázat 150–160 Hgmm között. A mérésekkor figyelembe kell vennünk egyrészt a vérnyomásmérés pontatlanságát állatokban, másrészt a „fehérköpeny-hatás” okozta magas vérnyomást, amikor az állatorvosi vizsgálattal okozott stressz emeli meg az állat vérnyomását (3). A vérnyomáscsökkentő terápia minimális célja, hogy a vérnyomás egy kockázati osztállyal lejjebb kerüljön, az ideális cél a 150 Hgmm alatti szisztolés, és 95 Hgmm alatti diasztolés vérnyomás (7).

Bár önmagában a csökkentett sóbevitel nem csökkenti a vérnyomást, idült vesebetegség és legfőképp nephrosis szindróma esetén az állatok sóérzékenysége válhatnak, ezért a takarmány sótartalmának csökkentése javasolható magas vérnyomású állatoknak (a vesekímélő diéták ennek a követelménynek eleget tesznek). A sóbevitel visszafogása az RAA-rendszeren ható gyógyszerek hatékonyságát is növelik (8).

3. TÁBLÁZAT. A vérnyomás kategóriái a célszervek károsodásának kockázata alapján (BROWN, 8)

TABLE 3. Staging of blood pressure on risk for target organ damage (BROWN, 8)

Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	Célszervek károsodásának kockázata
< 150	< 95	Nincs/minimális kockázat
150–159	95–99	Enyhe kockázat
160–179	100–119	Közepes kockázat
> 180	> 120	Nagy kockázat

A vizelet UPC-jének elbírálásakor érdemes 2–3 napi vizeletet gyűjteni, és azokat egyenlő arányban elegyítve a laborba küldeni

A magas vérnyomás súlyosítja a vesebetegségeket, azok nagyobb fokú proteinuriával és nagyobb arányú elhullással járnak

A takarmány sótartalmának csökkentése javasolható magas vérnyomású állatoknak

Az RAA-tengelyen ható gyógyszerek a vérnyomást mindössze 10–15%-kal képesek csökkenteni

Az RAA-tengelyen ható gyógyszerek a vérnyomást mindössze 10–15%-kal képesek csökkenteni. Ez elégséges lehet kismértékű vérnyomásemelkedés esetén. Amennyiben ez nem elegendő, vagy a vérnyomás a nagy kockázati kategóriába esik, a kalcium-csatorna blokkoló amlodipint kell választanunk. Abban a ritka esetben, amikor ez a két gyógyszer nagy adagban sem elegendő, további gyógyszerek hozzáadása megfontolandó (alfa- vagy béta-blokkolók, spironolak-

ton, egyéb vízajtók nephrosis-szindróma esetén). A vérnyomást a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell, súlyosabb esetben a gyógyszeres kezelés megkezdése után 3–5 nappal, enyhébb esetben 1–2 héttel. Amennyiben az állat állapota nem kritikus, dózisémelésre 2–4 hetente kerülhet sor, majd stabil betegen 1–4 havonta érdemes ellenőrizni a vérnyomást (8).

4. ANTIKOAGULÁNS TERÁPIA

Fehérjevesztéssel járó vesebetegségek esetén jelentősen megnő a thromboembolia kialakulásának veszélye (32). HARLEY és mtsai már 25 g/l alatti albuminszintnél, míg az IRIS 20 g/l alatti esetekben javasolja a véralvadás gátlását (20, 21). LENNON és mtsai tromboelasztográfiával vizsgálták 28 fehérjevesztéses nephropathiás kutya véralvadási hajlamát, és a kontrollcsoportéhoz képest emelkedett értékeket találtak. Érdekes tanulsága a kutatásnak, hogy a hypercoagulabilitás mértéke nem mutatott összefüggést sem a szérum albuminszintjével, sem az UPC-vel (27). Egy 137 tartósan proteinuriás, glomerulopathiás kutyáról szóló tanulmányban az esetek mintegy 25%-ában fordult elő thromboembolia (14).

Az első helyen választandó antikoaguláns az acetilcisztein, amely csökkenti a thromboxán A2 termelését. Ezáltal nemcsak a vérlemezke-aggregációt mérsékli, hanem, mivel a vérlemezke-aktiváció a gyulladáshoz vezető folyamatok része, a vesebetegség súlyosbodását is lassíthatja. Bár megfelelő klinikai kísérletekkel még nem igazolták a hatékonyságát, ígéretes előzetes eredmények alapján hatásos lehet a trombocita-aggregációt gátló clopidogrel is (adagokat ld. 1. táblázat). A heparin fehérjevesztéses nephropathiában nem elég hatékony, mivel ahhoz az antithrombinhoz kötődve gátolja a véralvadást, amit az állatok ilyenkor a vizeletükön át veszítenek (8, 20).

5. FOLYADÉKTERÁPIA, VÍZHAJTÓ KEZELÉS

Az idült vesebeteg állatok gyógykezelésének fontos részét képezi a folyadékterápia, mivel általánosságban folyadékhiány, kiszáradás jellemző rájuk, és folyadékbevitellel javíthatunk általános állapotukon. Kivételt képeznek ez alól a súlyos fokú proteinuriával járó glomerulopathiás betegek, ahol folyadékfelhalmozódás léphet fel. Ez jellemzően perifériás vizenyő, hasvízkór vagy mellúri folyadékgyülem formájában jelenik meg (nephrosis-szindróma). Ennek a folyamatnak a körfejlődése nem teljesen ismert. A hagyományos elmélet szerint a folyadékfelhalmozódást a hypoalbuminaemia okozta csökkent onkotikus nyomásnak tulajdonítjuk, a folyadék a vérpályákból a szövetekbe vándorol, hypovolaemia alakul ki, és aktiválódik az RAA-rendszer, ami folyadék-visszatartáshoz vezet. Ezt megkérdőjelezi egyes kísérletek, például, hogy kísérletesen okozott hypoalbuminaemia de akár még analbuminaemia sem okozott olyan mértékű folyadékfelhalmozódást, mint amit nephrosis-szindróma esetén tapasztalunk, ill. hogy a kolloid-infúziók és az RAA-rendszert gátló gyógyszerek is sokszor hatástalanok. Egy másik elmélet szerint a tubulusok túlzott só- és vízvisszatartása a fő ok. A harmadik elmélet szerint pedig az erek átteresztőképességének zavara tehető felelőssé. Feltehetőleg ezek a folyamatok együttesen játszanak szerepet a nephrosis-szindróma kialakításában (8).

Súlyos fokú fehérjevesztéssel járó glomerulopathiában szenvedő kutyák vagy macskák esetében ritkán van szükség tehát folyadékpótlásra, de előfordulhat – akár az extracelluláris folyadékfelhalmozódás ellenére is – hogy hypovolaemiássá válnak. Így ezen betegek folyadékhiánytartását minden alkalommal részletesen el kell bírálnunk, legfőképp a keringésben jelen lévő folyadékmennyiségre fókuszálva (testtömeg gyakori mérése, bőrturgor, nyálkahártyák színe, nedvessége, kapilláris-újraterelődési idő, szívverésszám, pulzus minősége, végtagok hőmérséklete, vérnyomás). Ha a vizsgálataink alapján hypovolaemiásnak ítéljük meg az állatot (pl. heveny hányás, hasmenés, perioperatív hypovolaemia, romló azotaemia),

Fehérjevesztéssel járó vesebetegségek esetén jelentősen megnő a thromboembolia kialakulásának veszélye

Az első helyen választandó antikoaguláns az acetilcisztein, amely csökkenti a thromboxán A2 termelését

Az idült vesebeteg állatok gyógykezelésének fontos részét képezi a folyadékterápia

Kivételt képeznek ez alól a súlyos fokú proteinuriával járó glomerulopathiás betegek, ahol folyadékfelhalmozódás léphet fel

Ezen betegek folyadékhiánytartását minden alkalommal részletesen el kell bírálni

Ha szükséges nagyon óvatosan, lassan szabad csak ezeket az állatokat infundálni

Csak kellő óvatossággal, kis adagban szabad alkalmazni a kolloidokat, feltételezhető vesekárosító hatásuk miatt

Az állatok nephrosis-szindróma esetén folyadékúterhelés jeleit mutatják, felmerül vízajtók adása

Immunszuppresszív kezelésnek immunkomplex glomerulonephritisek esetén van jelentősége

Az immunkomplex-lerakódás igazolásához elektronmikroszkópos és immunfluoreszcens vizsgálatok szükségesek a kórszövetten mellett

és folyadékterápia mellett döntünk egy glomerulopathiás állatnál (akár a perifériás ödéma ellenére is) akkor nagyon óvatosan, lassan szabad csak ezeket az állatokat infundálni, a fizikális paraméterek folyamatos kontrollja mellett.

A kolloidinfúziók alkalmazása vitatott. A humán gyógyászatban a rutinszerű alkalmazásuk ödémacsökkentésre hatástalanságuk és feltételezhető vesekárosító hatásuk miatt kifejezetten nem ajánlott. A jelenlegi állatorvosi ajánlás az, hogy önmagában a kis vérbeli albuminszint miatt, vagy azért, hogy a perifériás ödémát csökkentjük, alkalmazásuk nem javasolt. Abban az esetben lehet értelme használatuknak, ha a hemodinamikai egyensúlyt krisztalloid-infúziókkal nem tudtuk visszaállítani (pl. hypovolaemia, kiszáradás, alacsony vérnyomás), de ekkor is csak kellő óvatossággal, kis adagban szabad alkalmazni a kolloidokat, feltételezhető vesekárosító hatásuk miatt.

Amennyiben az állatok nephrosis-szindróma esetén folyadékúterhelés jeleit mutatják – perifériás- vagy tüdőödéma, mellúri vagy hasúri folyadékgyülem jelentkezik – felmerül vízajtók adása is, azonban csak abban az esetben, ha a folyadékfelhalmozódás az állat kényelemérzetét, vagy szerveinek működését jelentősen korlátozza. A vízajtók közül elsőként választandó szer tüdőödémában vagy hyperkalaemiában a furoszemid (kacs-diuretikum), mellúri vagy hasúri folyadékgyülem esetén a spironolakton (aldoszteron-receptor blokkoló) (adagokat ld. 1. táblázat). Nephrosis-szindróma esetén gyakori, hogy furoszemidből a szokásosnál nagyobb adagra, vagy többszöri adagolásra lesz szükség. Jól működik és hatása jól szabályozható tartós cseppinfúzióként adagolva. Mivel a vízajtó kezelés könnyen okozhat hypovolaemiát, és ezzel a vesefunkció gyors romlását, a terápia megkezdése után a kreatinin szintet 1–2 naponta ellenőrizni kell. Életet veszélyeztető esetekben a folyadék lecsapolása is szükségessé válhat (8).

II. IMMUNSZUPPRESSZÍV KEZELÉS

Immunszuppresszív kezelésnek – a legfrissebb, 2013-as World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) ajánlás alapján – a vese kórszövetten vizsgálatával igazolt, immunkomplex glomerulonephritisek esetén van nagy jelentősége, mivel ez az egyetlen olyan glomerularis megbetegedés, amelynél akár a teljes gyógyulásra is esély lehet.

A MEGÚJULT KÓRSZÖVETTANI VIZSGÁLAT ÉS JELENTŐSÉGE

A WSAVA Renal Standardization Study Group egy bő évtizede dolgozik kisállatok vese kórszövetten vizsgálatának megújításán és standardizálásán. A vizsgálatokhoz nagyrészt a humán kórszövettenban leírt módszereket vették át. Így a vesebióptátumokat fénymikroszkópos vizsgálatok mellett transzmissziós elektronmikroszkópos (TEM) és immunfluoreszcens (IF) vizsgálatoknak is alávetik (16). Ezekkel a vizsgálatokkal nagy pontossággal el lehet különíteni az immunkomplex glomerulonephritiseket (ICGN) (membranosus, membránoproliferatív, kevert glomerulonephritis és fokális szegmentális glomerulosclerosis II típusa) a nem immunmediált megbetegedésektől (amyloidosis, minimal change disease, fokális szegmentális glomerulosclerosis I típusa, juvenilis nephropathiák). A fénymikroszkópos vizsgálat elegendő az amyloidosis diagnózisához, de ahhoz, hogy kellő biztonsággal eldöntsük, van-e immunkomplex-lerakódás a TEM- és IF-vizsgálatok is szükségesek (1, 12). Egy 2016-os tanulmányban 89 glomerulopathiában szenvedő kutya kórszövetten vizsgálatának eredményeit ismertették. Az ICGN nagyjából a betegek felét érintette (48,1%). Hangsúlyozták a TEM- és IF-vizsgálatok fontosságát, ugyanis tanulmányukban, csak a fénymikroszkópos vizsgálat elvégzésével, az esetek 25%-ában állítottak volna fel téves diagnózist (13). A European Veterinary Pathology Service egy friss, 2017-ben megjelent tanulmányában 2008 és 2015 között vizsgált, összesen 254 esetét dolgozta

fel. Ez az első olyan tanulmány az újfajta kórszövettani módszertan kidolgozása óta, amiben a kórszövettani elváltozásokat a klinikummal hasonlították össze. Azt találták, hogy a szérum albuminszintje szignifikánsan kisebb, az UPC pedig nagyobb volt az ICGN-ek, ill. amyloidosis diagnózisnál. ICGN-ek esetében a betegek 21,1%-ának UPC-je meghaladta a 12,5-et. 12,5 feletti UPC-t pedig csak ebben a csoportban találtak. Az ICGN-ben szenvedő kutyák medián életkora 70 hónap volt. Ebben a csoportban ascites, haematuria és hypocalcaemia jelentkezése is gyakoribb volt. Az ICGN-ek ebben a vizsgálatban is nagyjából a felét (50,8%) tették ki a glomerulopathiás kutyáknak (1).

Mivel pontos kórszövettani diagnózis felállítása csak az elmúlt évtizedből származó betegek esetében történt, a különféle immunszuppresszív gyógykezelések hatékonyságának elbírálására is csak kis esetszámú leírások állnak rendelkezésünkre. Így a jelenlegi ajánlások a humán orvoslásból származó ismeretekre, és kutyákon végzett kis esetszámú vizsgálatok eredményeire támaszkodnak. A kutatásokat hátráltatja, hogy a kórszövettani vizsgálat ezen újfajta módját csak két helyen, Amerikában az Ohio Állami Egyetemen, Európában pedig a padovai Állatorvosi Egyetemen végzik, és a vizsgálat igen drága, így nagy esetszám összegyűjtése időigényes. Mivel az immunszuppresszív gyógykezelések hatékonyságának elbírálására nagy figyelem összpontosul jelenleg az állatorvosi nefrológiai kutatások terén, az elkövetkező években minden bizonnyal sok jelenleg nyitott kérdésre kapunk majd választ.

Macskák idült vesebetegségei jellemzően tubulointerstitialis károsodással járnak, a glomerulopathiák náluk igen ritkák. Az autoimmun eredetű glomerulonephritisek pedig még ezek között is kifejezetten ritkák, így jelenleg nem állnak rendelkezésünkre macskák glomerulonephritisének immunszuppresszív terápiájára vonatkozó kísérletek.

IMMUNSZUPPRESSZÍV SZEREK

Kutyák immunkomplex glomerulonephritiseinek immunszuppresszív kezeléséhez a jelenlegi ajánlások alapján az alábbi gyógyszerek közül választhatunk (36) (4. táblázat):

Macskák idült vesebetegségei jellemzően tubulointerstitialis károsodással járnak, a glomerulopathiák náluk igen ritkák

4. TÁBLÁZAT. A glomerulonephritisek immunszuppresszív kezelésére használt gyógyszerek dózisa (36)

TABLE 4. Dosages of immunosuppressive drugs used for the therapy of glomerulonephritides (36)

Hatóanyag	Ajánlott dózis	Fő mellékhatások
Azathioprin	2 mg/ttkg SID 1–2 hétig, utána 1–2 mg/ttkg 2 naponta	gyomor-bélrendszeri károsítás, csontvelő-károsítás, hasnyálmirigy-gyulladás, májkárosítás, fertőzések, daganatképződés
Chlorambucil	0,2 mg/ttkg 1–2 naponta	csontvelő-károsítás, gasztrointesztinális irritáció
Ciklofoszfamid	200–250 mg/m ² 3 hetente vagy 50 mg/m ² folyamatosan 4 napig/hét	csontvelő-károsítás, gyomor-bélrendszeri károsítás, vérzéses húgyhólyaggyulladás, fertőzések
Ciklosporin	5–20 mg/ttkg BID (kisebb dózissról indulva, fokozatosan emelve)	gyomor-bélrendszeri károsítás, inyhyperplasia
Mikofenolát	10 mg/ttkg BID	gyomor-bélrendszeri károsítás
Prednisolon	1 mg/ttkg BID, csökkentve, majd elhagyva, amilyen hamar csak lehet	PU/PD, polyphagia, hízás, lihegés, izomvesztés, szövet változásai, gyomor-bélrendszeri fekélyképződés, májkárosítás, thromboembolia, fertőzések

A glükokortikoidok az immunkomplex glomerulonephritisek esetében inkább kerülendők komoly mellékhatásaik miatt

Előzetes klinikai eredmények alapján a mikofenolát ígéretes szer

A chlorambucil azatioprinnel kombinálva előzetes klinikai eredmények alapján hatékony lehet

Glükokortikoidok

Bár hatékony immunszuppresszív szerek, az immunkomplex glomerulonephritisek esetében inkább kerülendők komoly mellékhatásaik miatt. Az általános mellékhatásokon felül (polyuria, polydipsia, polyphagia, hasterime-növekedés, lihegés, izomvesztés, szőrzet változásai, gyomor-bélrendszeri fekélyképződés, májkárosítás) több mellékhatása összeadódhat a vesebetegség okozta hasonló elváltozásokkal (hypercoagulabilitás, nátrium- és vízvisszatartás, magas vérnyomás, húgyúti fertőzés, proteinuria). Úgy tűnik, ezek a mellékhatások kutyákban komolyabban jelentkeznek, mint emberekből, ahol gyakran használják ezeket a szereket immunkomplex glomerulonephritisek esetén. Alkalmazásukat kutyák és macskák esetében csak átmenetileg, más szerekkel együtt alkalmazva javasolják egyes protokollok, olyan esetekben, ahol a gyors immunszuppresszív hatás elérése az elsődleges cél, de ilyenkor is mihamarabbi dóziscsökkentésre, majd a gyógyszer elhagyására kell törekedni. Emellett akkor jönnek szóba, ha egyéb immunmediát betegség (pl. immunmediát polyarthrititis, haemolyticus anaemia) miatt az állat eleve ilyen gyógyszert kapna.

Mikofenolát

Bár megfelelően kontrollált, randomizált klinikai kísérlet kutyák és macskák esetében még nem született, előzetes klinikai eredmények alapján ígéretes szer. Kevés mellékhatása miatt, ma ez az elsődlegesen javasolt szer perakut vagy gyorsan progrediáló immunkomplex glomerulonephritis esetén. Mellékhatásai leginkább az emésztőrendszert érintően jelentkeznek (anorexia, hányás, hasmenés).

Ciklosporin

A ciklosporin egy immunmediált megbetegedések esetén gyakran választott, kutyák és macskák által is jól tolerált szer. Egy 1995-ös tanulmányban randomizált, kontrollált klinikai kísérletben vizsgálták a ciklosporin hatékonyságát glomerulopathiás kutyák esetében, és nem találtak különbséget a ciklosporinnal kezelt és nem kezelt csoport túlélése között. A kísérlet limitációja, hogy nem állt rendelkezésükre pontos kórszövet-tani diagnózis (41). Egyelőre nem állnak rendelkezésünkre olyan tanulmányok, amelyek bizonyították volna a ciklosporin hatékonyságát glomerulonephritis esetén.

Ciklofoszfamid

A ciklofoszfamid emberek egyes immunmediát megbetegedéseiben hatékony szer. Előnye, hogy gyorsan hat, hátránya, hogy sok mellékhatással rendelkezik (vérzéses húgyhólyaggyulladás, csontvelő-károsítás, gyomor-bélrendszeri hatások). Kutyák esetében egyéb immunmediált megbetegedésekben hatékonynak bizonyult, glomerularis megbetegedések esetében azonban nincsenek megfelelő kísérletek. Pulzatív terápiára alkalmas lehet heveny vagy gyorsan romló immunkomplex glomerulonephritisek esetében, ahol a gyors hatás a cél.

Chlorambucil

A chlorambucilnak állatorvosi gyakorlatban inkább daganatellenes hatása ismert. Monoterápiaként immunmediált glomerulonephritisekben hatása nem ismert, de azatioprinnel kombinálva előzetes klinikai eredmények alapján hatékony lehet. Előnye, hogy kevés mellékhatással rendelkezik (enyhe csontvelőkárosítás).

Azatioprin

Az azatioprin egyéb immunkomplex megbetegedések esetén kutyákban gyakran használt szer, jól ismert mellékhatásokkal (gyomor-bélrendszeri hatások, csontvelő-károsítás, májkárosítás, hasnyálmirigy-gyulladás). Hátránya, hogy tel-

jes hatékonyságát csak 2–5 hét alatt éri el. Kombinációs terápiában, egy gyorsan ható szerrel (pl. chlorambucil) alkalmazható glomerulonephritis esetén.

AZ IMMUNSZUPPRESSZÍV KEZELÉS KIVITELEZÉSE

A megfelelő protokoll megválasztásához két csoportra osztották a glomerularis megbetegedéseket körlefolysuk alapján. Az első csoportba tartoznak a heveny és/vagy gyors lefolysú megbetegedések, amelyek jellegzetessége a súlyos fokú proteinuria, hypoalbuminaemia, nephrosis-szindróma és gyorsan romló azotaemia. A második csoportba a stabil, lassan előrehaladó glomerulopathiák tartoznak, amelyekre jellemző a nem, vagy alig romló proteinuria, legfeljebb enyhe hypoalbuminaemiával (> 20 g/l), uraemia tünetei nélkül. Az első csoportba tartozó állatok gyógykezelésénél elsődleges szempont az immunszuppresszív hatás gyors elérése. Erre alkalmas a mikofenolát önmagában, vagy prednizolonnal kombinációban, valamint a ciklofoszfamid önmagában, vagy prednizolonnal kombinációban, a prednizolont, amilyen hamar lehet, elhagyva mellőlük. A lassan előrehaladó glomerularis megbetegedések esetén a gyors hatásúak mellett szóba jönnek olyan szerek is, amelyek lassabban érik el maximális hatékonyságukat. Javasolt lehetőségek: mikofenolát önmagában; chlorambucil azatioprinnel kombinálva; ciklofoszfamid glükokortikoidokkal kombinálva; ciklosporin önmagában (36).

A terápia ellenőrzése eleinte 1–2 hetes, majd 3–4 hetente történő kontrollvizsgálatokon javasolt. Fontos a klinikai (klinikai tünetek, testtömeg, étvágy, ödémaképződés, vérnyomás, életminőség) valamint a laboratóriumi értékek (proteinuria mértéke, szérumalbumin-koncentráció, veseműködés, vércép, májértékek, koleszterin, elektrolitok) elbírálása. A kezelés hatékonyságának az elbírálásához a legfontosabb értékek: UPC, szérumalbumin, veseparaméterek. Ha a kezdeti (általában már a standard kezelés megkezdése utáni legnagyobb) UPC kicsi (0,5 körüli), akkor 80% körüli csökkenés esetén tekinthető sikeresnek a kezelés, és minél nagyobb mértékű fehérjeürítésről indultunk, annál kisebb arányú csökkenés is sikeresnek mondható (pl. 12 körüli kezdeti UPC esetén már 35%-os csökkenés is sikeresnek számít). A kezelés sikerességének elbírálása 8–12 hét után történik, ha addig nincs jelentős változás, egy másik protokoll választása javasolt. Ha 3–4 hónap után sincs jelentős változás, az immunszuppresszív kezelést nem javasolt folytatni. Ha 3–4 hónap után jelentős javulást tapasztalunk, az adag fokozatos csökkentésével megpróbálhatjuk elhagyni az immunszuppresszív szer(ek)e)t. Az immunszuppresszív terápiát fel kell függeszteni, vagy a dózist lecsökkenteni, ha a mellékhatások komoly klinikai tünetekben jelentkeznek, vagy ha a fehérvérsejtszám 3 G/L alá csökken (36).

2013-ban ajánlások születtek arra az esetre is, amikor felmerül az immunmediált glomerulonephritis, mint a proteinuria lehetséges oka, de nem áll rendelkezésünkre a megfelelő kórszövettani diagnózis (34):

Immunszuppresszív terápia megfontolandó abban az esetben, ha – a cikksorozatunk első részében részletezett módon – kizártunk minden prae- és post-renális, valamint tubularis okot, az UPC > 2–3, vagyis biztosan glomerularis betegséggel állunk szemben (18). Emellett, a korábban részletezett standard kezelés mellett nincs jelentős javulás, a szérum kreatinin > 260 µmol/l, és/vagy a hypoalbuminaemia súlyos (< 20 g/l). Amennyiben immunszuppresszív próbakezelés mellett döntünk, a szoros monitorozás ugyanúgy, a korábban leírtak szerint történik. Ha 8–12 hét után nincs látványos javulás, a kezelést fel kell függeszteni.

Ellenjavallt az immunszuppresszív szerek alkalmazása olyan fajtákban, ahol familiaris glomerulopathiákat leírtak (5. táblázat), ahol amyloidosisra van gyanú (pl. shar-pei), ill. olyan területeken, ahol proteinuriához vezető fertőző betegségek előfordulása jelentős (pl. leishmaniasis) (34).

A gyors lefolysú és a lassan előrehaladó glomerularis betegségek eltérő kezelést igényelnek

A kezelés hatékonyságának az elbírálásához a legfontosabb értékek: UPC, szérumalbumin, veseparaméterek

5. TÁBLÁZAT. Familiaris glomerulopathiára hajlamos kutyafajták (29)

TABLE 5. Predisposed breeds for familial glomerulopathies (29)

angol foxhound
angol agár
basenji
beagle
berni pásztor
breton spániel
bordeaux-i dog
bull terrier
dobermann pincser
lágyszőrű búzaterrier
pembroke welsh corgi
shar-pei
szamojéd
rottweiler
újfundlandi

IRODALOM

1. ARESU, L. – MARTINI, V. et al.: European Veterinary Renal Pathology Service: A Survey Over a 7-Year Period (2008–2015). *J. Vet. Intern. Med.*, 2017. 31. 1459–1468.
2. BARTGES, J.: Dietary Protein and Chronic Kidney Disease: How Much is Enough? *American College of Veterinary Internal Medicine Congress*, 2014.
3. BELEW, A. M. – BARLETT, T. et al.: Evaluation of the White-Coat Effect in Cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 1999. 13. 134–142.
4. BROWN, S. A – BROWN, C. A. et al.: Beneficial effects of chronic administration of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *J. Lab. Clin. Med.*, 1998. 131. 447–455.
5. BROWN, S. A. – BROWN, C. A. et al.: Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril in cats with induced renal insufficiency. *Am. J. Vet. Res.*, 2001. 62. 375–383.
6. BROWN, S. A. – FINCO, D. R. et al.: Evaluation of the effects of inhibition of angiotensin converting enzyme with enalapril in dogs with induced chronic renal insufficiency. *Am. J. Vet. Res.*, 2003. 64. 321–327.
7. BROWN, S. A. – ATKINS, C. et al.: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats, 2007, ACVIM Consensus Statement, *J. Vet. Intern. Med.*, 2007. 21. 542–558.
8. BROWN, S. A. – ELLIOTT, J. et al.: Consensus recommendations for standard therapy of glomerular disease in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 2013. 27. S27–S43.
9. BUGBEE, A. C. – COLEMAN, A. E. et al.: Telmisartan treatment of refractory proteinuria in a dog. *J. Vet. Intern. Med.*, 2014. 28. 1871–1874.
10. Burkholder, W. J. – LEES, G. E. et al.: Diet modulates proteinuria in heterozygous female dogs with X-linked hereditary nephropathy. *J. Vet. Intern. Med.*, 2004. 18. 165–175.
11. CHAKRABARTI, S. – SYME, H. M.: Clinicopathological variables predicting progression of azotemia in cats with chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.*, 2012. 26. 275–281.
12. CIANCIOLO, R. E. – BROWN, C. A. et al.: Pathologic evaluation of canine renal biopsies: Methods for identifying features that differentiate immune-mediated glomerulonephritides from other categories of glomerular diseases. *J. Vet. Intern. Med.*, 2013. 27. S10–S18.
13. CIANCIOLO, R. E. – MOHR, F. C. et al.: World Small Animal Veterinary Association Renal Pathology Initiative: Classification of glomerular diseases in dogs. *Vet. Pathol.*, 2016. 53. 113–135.
14. COOK, A. K – COWGILL, L. D.: Clinical and pathological features of protein-losing glomerular disease in the dog: A review of 137 cases (1985–1992). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1996. 32. 313–322.
15. CORTADELLAS, O. – TALAVERA, J. et al.: Evaluation of the effects of a therapeutic renal diet to control proteinuria in proteinuric non-azotemic dogs treated with benazepril. *J. Vet. Intern. Med.*, 2014. 28. 30–37.
16. COWGILL, L. D. – POLZIN, D. J.: Vision of the WSAVA Renal Standardization Project. *J. Vet. Intern. Med.*, 2013. 27. S5–S9.
17. DE CATERINA, R. – CAPRIOLI, R. et al.: N-3 fatty acids reduce proteinuria in patients with chronic glomerular disease. *Kidney Int.*, 1993. 44. 843–850.
18. FALUS F. A. – SZÉKELY D. – MANCZUR F.: Kutya és macska proteinuriája. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2017. 139. 89–100.
19. GRAUER, G. F.: Proteinuria: measurement and interpretation. *Topics in Companion Animal Medicine*, 2011. 26. 121–127.
20. ARLEY, L. – LANGSTON, C.: Proteinuria in cats and dogs. *Can. Vet. J.*, 2012. 53. 631–638.
21. IRIS (International Renal Interest Society): Treatment Recommendations for CKD in Dogs, 2015, online.
22. JACOB, F. – POLZIN, D. J. et al.: Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2005. 226. 393–400.
23. JEPSON, R. E. – ELLIOTT, J. et al.: Effect of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. *J. Vet. Intern. Med.*, 2007. 21. 402–409.
24. JEPSON, R. E. – BRODBELT, D. et al.: Evaluation of predictors of the development of azotemia in cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 2009. 23. 806–813.
25. LAVALLEE, J. O. – NORSWORTHY, G. D. et al.: Safety of Benazepril in 400 Azotemic and 110 Non-Azotemic Client-Owned Cats (2001–2012). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 2017. 53. 119–127.
26. LEES, G. E. – BROWN, S. A. et al.: Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (small animal). *J. Vet. Intern. Med.*, 2005. 19. 377–385.
27. LENNON, E. M. – HANEL, R. M. et al.: Hypercoagulability in dogs with protein-losing nephropathy as assessed by thromboelastography. *J. Vet. Intern. Med.*, 2013. 27. 462–468.
28. LEVINE, D. N. – ZHANG, D. et al.: The use of pooled vs serial urine samples to measure urine protein:creatinine ratios. *Vet. Clin. Pathol.*, 2010. 39. 53–56.
29. LITTMAN, M. P.: Protein-losing nephropathy in small animals. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.*, 2011. 41. 31–62.
30. MEHDI, U. F. – ADAMS-HUET, B. et al.: Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009. 20. 2641–2650.
31. NABITY, M. B. – BOGGESS, M. M. et al.: Day-to-day variation of the urine protein: creatinine ratio in female dogs with stable glomerular proteinuria caused by X-linked hereditary nephropathy. *J. Vet. Intern. Med.*, 2007. 21. 425–430.
32. PÉTSCH M. – JAKAB CS. – BALKÁ GY. – VÖRÖS K. – MANCZUR F.: Glomerulonephritis következtében kialakult pulmonális thromboembolia kutyában. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2005. 127. 428–435.
33. POLZIN, D. J. – OSBORNE, C. A. et al.: Influence of reduced protein diets on morbidity, mortality, and renal function in dogs with induced chronic renal failure. *Am. J. Vet. Res.*, 1984. 45. 506–517.
34. PRESSLER, B. – VADEN, S. et al.: Consensus guidelines for immunosuppressive treatment of dogs with glomerular disease absent a pathologic diagnosis. *J. Vet. Intern. Med.*, 2013. 27. S55–S59.
35. ROUDEBUSH, P. – POLZIN, D. J. et al.: An evidence-based review of therapies for canine chronic kidney disease. *J. Small Anim. Pract.*, 2010. 51. 244–252.
36. SEGEV, G. – COWGILL, L. D. et al.: Consensus recommendations for immunosuppressive treatment of dogs with glomerular disease based on established pathology. *J. Vet. Intern. Med.*, 2013. 27. S44–S54.

37. SENT, U. – GRÖSSL, R. et al.: Comparison of efficacy of long-term oral treatment with telmisartan and benazepril in cats with chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.*, 2015. 29. 1479–1487.
38. SPARKES, A. H. – CANEY, S.: ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. *J. Fel. Med. Surg.*, 2016. 18. 219–239.
39. SYME, H. M. – MARKWELL, P. J. et al.: Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *J. Vet. Intern. Med.*, 2006. 20. 528–535.
40. TENHUNDFELD, J. – WEFSTAEDT, P. – NOLTE, J. A.: A randomized controlled clinical trial of the use of benazepril and heparin for the treatment of chronic kidney disease in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2009. 234. 1031–1037.
41. VADEN, S. L. – BREITSCHWERDT, E. B. et al.: The effects of cyclosporine versus standard care in dogs with naturally occurring glomerulonephritis. *J. Vet. Intern. Med.*, 1995. 9. 259–266.
42. WOLF, G. – RITZ, E.: Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: Pathophysiology and indications. *Kidney International*, 2005. 67. 799–812.
43. ZATELLI, A. – ROURA, X. et al.: The effect of renal diet in association with enalapril or benazepril on proteinuria in dogs with proteinuric chronic kidney disease. *Open Vet. J.*, 2016. 6. 121–127.

Közlésre érk.: 2017. dec. 3.