

**Marcin Renke, Agnieszka Jakubowska, Bolesław Rutkowski**

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku

Pacjent z białkomoczem — różnicowanie i leczenie

STRESZCZENIE

Hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) pozwala na zwolnienie tempa utraty funkcji nerek wśród chorych z przewlekłymi nefropatiami. Od kilku lat terapia oparta na leku z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (IKA) jest preferowanym leczeniem nadciśnienia i standardowym postępowaniem nefroprotekcijnym wśród chorych z różnymi typami nefropatii. Wiadomo również, że blokery receptora dla angiotensyny II (ARA) są al-

ternatywną klasą leków hamujących układ RAA. Jednak w ten sposób nie udaje się całkowicie zahamować jej postępu. Skłania to do poszukiwania uzupełniających strategii terapeutycznych. Opisano losy trzech pacjentów leczonych terapią opartą na IKA i/lub ARA oraz w dwóch przypadkach skutecznie uzupełnioną przez podawanie spironolaktonu lub pentoksyfiliny.

Forum Nefrologiczne 2009, tom 2, nr 1, 32–36**Słowa kluczowe: nefroprotekcja, białkomocz, pentoksyfilina, spironolakton**

WSTĘP

Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) odgrywa główną rolę w regulacji ciśnienia tętniczego, utrzymaniu homeostazy wodno-elektrolitowej oraz procesach związanych z wzrostem i proliferacją komórek. Istotnym zadaniem układu RAA jest utrzymanie stałej objętości płynu wewnątrznaczyniowego oraz systemowego ciśnienia krwi. Angiotensyna II (Ang II) jest głównym efektozem układu RAA. Przewlekłe pobudzenie tego układu może prowadzić do niekorzystnych następstw w układzie sercowo-naczyniowym. Wykazano, że Ang II odgrywa kluczową rolę w procesach związanych z uszkodzeniem nerek oraz rozwojem i progresją ich przewlekłej niewydolności. Udział układu RAA w procesach chorobowych w obrębie nerek nie ogranicza się wyłącznie do działania Ang II. Wykazano, że aldosteron może również bezpośrednio stymulować procesy włóknienia w nerkach na drodze aktywacji TGF- β 1 (*transforming growth factor beta 1*).

Istnieją dwie podstawowe grupy leków, które zmniejszają efekty działania układu RAA. Ograniczają one efekty biologiczne związane z aktywacją receptorów AT-1. Inhibitory konwertazy angiotensyny II (IKA) hamują aktywność podstawowego enzymu układu RAA konwertującego angiotensynę (KA) i zmniejszają syntezę Ang II. Blokada ta nie jest zupełna z powodu syntezy Ang II szlakami enzymatycznymi niezależnymi od KA, oraz zjawiska określanego jako „ucieczka od IKA”, to jest oporności na działanie IKA. Rozwija się ona u części pacjentów po pewnym czasie skutecznego leczenia tymi lekami. Antagoniści receptora AT-1 (ARA, *angiotensin receptor antagonist*) blokują wiązanie Ang II z ich najważniejszym receptorem, przy zachowanej syntezie peptydu [1].

Wprowadzenie leków hamujących układ RAA do leczenia pacjentów z uszkodzeniem nerek spowodowało zwolnienie tempa progresji niewydolności nerek [2–7]. Nie udało się jednak jak do tej pory całkowicie zahamować jej postępu. Skłania to do poszukiwań uzupeł-

Adres do korespondencji:
dr med. Marcin Renke
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii i Chorób
Wewnętrznych AMG
ul. Dębinki 7, Gdańsk 80–211
tel./faks: (0 58) 346 11 86
e-mail: mrenke@amg.gda.pl

niających strategii terapeutycznych. Racjonalnym rozwiązaniem jest zastosowanie terapii łączonej z udziałem IKA i ARA. Potencjalne korzyści takiego połączenia wynikają z:

- podwójnej, a tym samym pełniejszej, blokady układu RAA na poziomie syntezy Ang II i jej oddziaływania na receptory AT-1;
- zapobiegania stymulacji receptorów AT-2;
- potencjalnie korzystnych działań bradykininy [1].

Kolejnym krokiem w postępowaniu nefroprotekcijnym może być u części chorych dołączenie do leczenia antagonisty aldosteronu. Alternatywnym lub uzupełniającym działaniem może okazać się stosowanie pentoksyfiliny (PTF, *pentoxifylline*). Jest to jeden z leków, który od wielu lat pojawia się w kręgu zainteresowania nefrologów. Pierwsze doniesienia na temat farmakokinetyki tego preparatu wśród chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) pochodzą sprzed 30 lat [8]. Jednak dopiero wyniki badań z ostatnich lat pozwalają mieć nadzieję, że pojawił się cenny lek, który może mieć wpływ na rokowanie pacjentów z chorobami nerek.

OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek 1

Chora w wieku 25 lat, D.P. pod opieką Poradni Chorób Nerek AMG od 29.10.2001 z rozpoznaniem na podstawie biopsji nerki przewlekłym kłębuszkowym mezangialno-rozplemowym zapaleniem nerek w okresie rozpoczynającej się ich niewydolności oraz nadciśnieniem tętniczym.

W 1996 roku chora była hospitalizowana w Centralnym Szpitalu Kolejowym w Warszawie-Międzylesiu z powodu nadciśnienia tętniczego (wartości maksymalne ciśnienia tętniczego RR do 240/140 mm Hg) i białkomoczu (dobowa utrata białka [DUB] — 6 g), stężenia kreatyniny (kr.) w surowicy wynosiły 147 $\mu\text{mol/l}$, albumina 31 g/l, cholesterol 5,8 mmol/l. W wykonanym USG nerki opisano jako bez zmian. Zastosowano leczenie hipotensyjne: nifedypina, propranolol, prazosyna oraz wykonano biopsję nerki. Po otrzymaniu wyniku badania (11010/6680/96) *Wn. Glomerulonephritis mesangialis proliferativa* zmiany o średnim nasileniu, z tendencją do szkliwienia kłębków z towarzyszącym zapaleniem śródmiąższowym zastosowano leczenie pulsami z metyloprednizolonu (Solu-Medrol) $3 \times 0,6$ g, a następnie prednizon (Encorton) w dawce 0,5 mg/kg (35 mg) przez 6 miesięcy

i IKA (enalapril 2×10 mg/d.). Kontrolne badanie DUB po leczeniu — 0,6 g. Pacjentka okresowo kontrolowana w Poradni w Międzylesiu. W 2000 roku służbowo przebywała za granicą, skąd wróciła z powodu złej kontroli ciśnienia tętniczego i obrzęków okolicy twarzy i kończyn dolnych. Po przyjeździe była krótkotrwale hospitalizowana na oddziale chorób wewnętrznych w sierpniu 2001 roku, a następnie skierowano ją do Poradni Chorób Nerek w Gdańsku. W badaniach przy przyjęciu DUB 1,37–3,79 g, kr. 1,3–1,4 mg/dl, RR około 150/100 mm Hg, leczona IKA (perindopril 4 mg/d.) nitrendypiną, doksazosyną i furosemidem. Stopniowo osiągnięto dobrą kontrolę RR ($< 130/80$ mm Hg), zwiększając dawki leków i zmieniając nitrendypinę na amlodypinę oraz perindopril na benazepril. Pomimo stosowania tego ostatniego leku w maksymalnej dawce (20 mg) DUB wynosił 2,94–5,23 g, a kr. w surowicy 1,5–1,6 mg/dl. W 2002 roku dołączono do leczenia ARA (losartan 50 mg/d.) i przy niezmiennych wartościach RR obserwowano spadek DUB do 0,36 g. Następne oznaczenia DUB w ciągu 12 miesięcy wynosiły 0,53–0,79 g, a wartości kr. pozostały na poziomie około 1,6 mg/dl.

Przypadek 2

Pacjent w wieku 43 lat, D.M., skierowany do Poradni Chorób Nerek w 1999 roku, z powodu stwierdzonego od 2 lat w badaniach okresowych białkomoczu. W wywiadzie choroba wrzodowa dwunastnicy, nadciśnienie tętnicze od 1999 roku, dobrze kontrolowane lekami (RR $< 125/70$ mm Hg).

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wówczas: DUB 1,4 g, białko całkowite 5,9 g/dl, cholesterol całkowity 226 mg/dl, triglicerydy 93 mg/dl, kr. 0,97 mg/dl. W biopsji nerki stwierdzono mezangialno-proliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek.

Początkowo chory był leczony IKA (enalapril 10 mg/d.), a DUB utrzymywała się w granicach 1,56–4,67 g. Następnie zmieniono IKA na ARA (losartan), wówczas DUB wynosiła od 1,34 do 3,43 g. Po roku leczenia zastosowano podwójną blokadę układu RAA: benazepril 5 mg + losartan 50 mg/d. Uzyskano wówczas spadek DUB do wartości 0,81–1,68 g, przy prawidłowych wartościach kreatyniny w surowicy krwi. Po trzech latach dołączono spironolakton 25 mg i zaobserwowano dalszą redukcję DUB do 0,15 g, przy wartościach potasu i kr. w granicach normy.

▶ Niedawno opublikowane wyniki badań podkreślają korzystne działanie potrójnej blokady układu RAA z wykorzystaniem ARA, IKA i spironolaktonu ◀◀

Przypadek 3

Chory w wieku 61 lat, W.P. pod opieką Poradni Chorób Nerek AMG od 2003 roku z powodu białkomoczu (DUB 3,5 g) stwierdzonego w badaniach laboratoryjnych w tym samym roku. Od 10 lat chory był leczony z powodu cukrzycy typu 2 i nadciśnienia tętniczego. W badaniu dna oka występowały cechy angiopatii nadciśnieniowej II^o, nie stwierdzono natomiast wybroczyn typowych dla zmian w przebiegu cukrzycy. Ponadto przed 4 laty rozpoznano u chorego zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, oznaczenia krioglobulin były ujemne. W wykonanej w 2005 roku biopsji wątroby stwierdzono cechy przewlekłego zapalenia wątroby o niewielkiej aktywności i na tej podstawie nie modyfikowano leczenia. Podczas hospitalizacji w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych w 2003 roku wykonano badania, które wykluczyły wtórne przyczyny zespołu nerczycowego, natomiast z powodu braku zgody chorego odstąpiono od biopsji nerki. Chorego odwodniono, uzyskując spadek masy ciała o 10 kg, i rozpoczęto leczenie IKA (perindopril 4 mg/d.). Stwierdzono przejściowy spadek DUB do 0,2 g, eGFR wynosił około 60 ml/min, a kr. w surowicy 1,1–1,2 mg/dl. Uzyskanie wartości RR < 130/80 mm Hg wymagało terapii hipotensyjnej skojarzonej (perindopril, amlodypina, doksa-zosyna, furosemid). W 2004 roku w kolejnych badaniach wartości DUB znacznie wzrosły i wynosiły 8,98–9,42 g, kr. 1,1–1,3 mg/dl. Do 180/80 mm Hg podwyższyło się RR, powróciły obrzęki i wzrosła masa ciała. Początkowo zwiększono dawkę perindoprilu do 6 mg/d. i dołączono furosemid, ale z powodu braku efektu zmieniono preparat IKA na lisinopril 20 mg/d. i wprowadzono do leczenia ARA (losartan 50 mg/d.). Uzyskano niewielkie obniżenie DUB do 7,7 g. Po miesiącu, w trakcie wizyty kontrolnej, zwiększono dawkowanie IKA i ARA do dawek maksymalnych (lisinopril 2 × 20 mg i losartan 2 × 50 mg). Po miesiącu DUB wynosiła 6,8 g, kr. 1,4 mg/dl, albumina 33 g/l, potas 5,4 mmol/l, a RR 140/65 mm Hg. Z powodu tendencji do hiperkaliemii odstąpiono od planowanego dołączenia do terapii łączonej IKA + ARA spironolaktonu, zalecono natomiast PTF w dawce 800 mg/d. Po zastosowaniu PTF nie obserwowano żadnych działań ubocznych, lek był dobrze tolerowany przez chorego, a w badaniach po 2 miesiącach wartości DUB obniżyły się do 0,55 g, albumina w surowicy krwi wzrosła do 42 g/l, a stężenie kr. wynosiło 1,5 mg/dl. Po 6 miesią-

cach od dołączenia PTF DUB wynosiła 0,53 g, kr. 1,29 mg/dl. W 2005 roku wykonano u chorego biopsję wątroby, w której stwierdzono niewielką aktywność przewlekłego zapalenia w przebiegu zakażenia wirusem typu C. Po kolejnych 3 miesiącach od włączenia terapii łączonej i PTF chory przestał przyjmować PTF, w momencie kiedy rozpoczęto u niego terapię interferonem, którą po niecałym miesiącu przerwano z powodu objawów ubocznych, między innymi wzrostu kr. do 1,5 mg/dl. Po miesiącu od odstawienia PTF białkomocz wzrósł do 1,5 g, a po kolejnych 6 miesiącach do 3,3 g/d. Planowane jest ponowne włączenie do leczenia PTF.

Wszystkie oznaczenia były wykonywane standardowymi metodami. Ciśnienie tętnicze mierzono w warunkach ambulatoryjnych i podczas wizyt w Poradni Chorób Nerek.

OMÓWIENIE

W przeprowadzonych badaniach stwierdzano zmniejszanie się białkomoczu wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym [9], IgA nefropatią [10], nefropatią cukrzycową [11] i niecukrzycowymi przewlekłymi chorobami nerek. [12]. Również inne badania przeprowadzone w ośrodku autorów niniejszej pracy potwierdzają obniżanie się DUB pod wpływem stosowanych ARA i IKA i nie odbiegają od tych, które uzyskano w opisanych przypadkach. Obniżenie DUB po ARA wyniosło 28–55,5%, a po IKA 38–61%. Podobne wyniki uzyskał Andersen i wsp. [11] oraz Russo i wsp. [13] u pacjentów z nefropatią cukrzycową i chorych z IgA nefropatią. Udowodnili oni, że kombinacja ARA i IKA wśród chorych z IgA nefropatią powoduje większe obniżenie białkomoczu niż każdy z leków stosowanych osobno. Może to potwierdzać niezależny od działania hipotensyjnego korzystny wpływ tych leków na zmniejszanie się białkomoczu poprzez hamowanie układu RAA. Podobne wyniki przedstawił Zoccali i wsp. [14], badając pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek (PChN) o różnej etiologii, oraz Hebert i wsp. [15], który przeprowadził swoje badania wśród chorych z nefropatią cukrzycową. Dane te znalazły potwierdzenie w pierwszym wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym przez *European Group for the Investigation Valsartan in Chronic Renal Diseases* [16]. Warto podkreślić, że niedawno opublikowane wyniki badań podkreślają korzystne działanie potrójnej blokady układu RAA z wykorzystaniem ARA, IKA i spironolaktonu, jako antagonisty receptora dla aldo-

steronu [17]. Taka terapia powoduje zmniejszenie białkomoczu, ale zmniejsza również wydalanie N-acetyl-beta-glukozaminidazy (NAG, *N-acetyl-beta-glucosaminidase*), która jest markerem uszkodzenia cewek nerkowych, i wydalanie z moczem 15-F_{2t}-izoprostanów [18], które są czułym markerem opisującym nasilenie stresu oksydacyjnego. Przedstawione przypadki potwierdzają tezę o korzystnym wpływie terapii łączonej ARA i IKA — leki te u części pacjentów mogą doprowadzić do istotnej poprawy ich stanu zdrowia. Istnieje najprawdopodobniej pewna grupa chorych z pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek (PKZN), wśród których zastosowanie terapii łączonej, a u części potrójnej blokady układu RAA, może przynieść szczególne korzyści. Być może dalsze poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za stopień nasilenia białkomoczu pozwoli na indywidualizację leczenia nefroprotektynnego. Biorąc pod uwagę tezę o toksyczności samego białkomoczu, wielkość jego obniżenia może mieć istotne znaczenie dla rokowania chorego. Należy podkreślić, że uzyskany spadek DUB utrzymywał się przez kolejne miesiące od rozpoczęcia terapii, przy stabilnych wartościach kreatyniny w surowicy i eGFR.

W literaturze można znaleźć wiele badań eksperymentalnych, ale również nieliczne doniesienia kliniczne podkreślające korzystną rolę PTF w obniżaniu DUB. Wśród nich warto wymienić opublikowane w 2001 roku przez Ducloux i wsp. [19] wyniki badań przeprowadzonych w grupie 10 chorych z potwierdzonym biopsyjnie błoniastym KZN. Pacjenci nie odpowiedzieli na typowe leczenie steroidami. Do standardowej terapii otrzymali PTF w dawce 1200 mg/d. przez okres 6 miesięcy. Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie DUB ($p = 0,001$), TNF w surowicy ($p = 0,001$) i moczu ($p = 0,02$) oraz zwiększenie poziomu albumin w surowicy krwi ($p = 0,0004$) przy niezmiennym stężeniu kreatyniny w surowicy krwi. W innym badaniu, które objęło 11 chorych z opornym na typowe leczenie immunosupresyjne zespołem nerczycowym w przebiegu nefropatii toczniowej, stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie DUB ($p = 0,003$) pod wpływem stosowanej PTF w dawce 800–1600 mg dziennie przez 6 miesięcy. Leczenie było dobrze tolerowane, żaden chory nie przerwał stosowanej terapii [20]. Podobne wyniki opublikowano w 2006 roku; 17 chorych z PKZN leczono PTF przez 6 miesięcy, co pozwoliło na zmniejszenie DUB [21]. Podkreśla się też rolę PTF w zapobieganiu rozwojowi

i leczeniu nefropatii cukrzycowej. Navarro i wsp. [22] u chorych na cukrzycę z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 35 ml/min) leczonych doustnie 400 mg PTF dziennie przez 6 miesięcy stwierdzili statystycznie istotne zmniejszenie DUB i TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*) w surowicy w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,001$). Stężenie kreatyniny w surowicy krwi i klirens kreatyniny pozostały niezmiennione. Znaleziono również korelację między redukcją DUB i zmniejszeniem TNF- α ($r = 0,72$, $p < 0,01$). Według autorów świadczy to o istotnej roli cytokin w progresji nefropatii cukrzycowej oraz znaczeniu PTF jako leku antycytokinowego w ochronie funkcji nerek w tym typie nefropatii [23]. W innym badaniu tej grupy autorów z 2003 roku udowodniono, że podawanie PTF wśród chorych z cukrzycą typu 2 nie tylko ogranicza proteinurię, ale zmniejsza również wydalanie NAG. Badanie było prospektywne i przeprowadzone na grupie 45 chorych z cukrzycą typu 2 [24].

PODSUMOWANIE

Obecnie powszechnie uważa się, że hamowanie układu RAA pozwala na zwolnienie tempa utraty funkcji nerek wśród chorych z PChN. Od kilku lat terapia oparta na IKA i ARA jest preferowanym leczeniem nadciśnienia i standardowym postępowaniem nefroprotektynnym wśród chorych z różnymi typami nefropatii [1, 2, 6, 25]. Nie udało się jednak jak do tej pory całkowicie zahamować jej postępu. Skłania to do poszukiwań uzupełniających strategii terapeutycznych. Ciekawym uzupełnieniem terapii podwójnej jest stosowanie spironolaktonu, jako antagonisty receptora dla aldosteronu. Taka terapia powoduje zmniejszenie białkomoczu, ale również zmniejsza wydalanie NAG, która jest markerem uszkodzenia cewek nerkowych i wydalanie z moczem 15-F_{2t}-izoprostanów, które są czułym markerem opisującym nasilenie stresu oksydacyjnego. Innym obiecującym lekiem, który od wielu lat pojawia się w kręgu zainteresowania nefrologów jest PTF — wydaje się, że może być stosowana w terapii uzupełniającej wśród chorych z PChN przebiegającą z białkomoczem. Wymaga to jednak potwierdzenia w dużych, kontrolowanych badaniach klinicznych. Wstępne doniesienia nakazują prowadzenie dalszych badań, szczególnie, że dotychczasowe wyniki są zachęcające, a badana substancja jest tania i stosunkowo dobrze tolerowana przez chorych.

►►Obiecującym lekiem jest PTF — wydaje się, że może być stosowana w terapii uzupełniającej wśród chorych z PChN przebiegającą z białkomoczem◀◀

1. Tall M., Brenner B. Combination ACEI and ARB therapy: additional benefit in renoprotection. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002; 11: 377.
2. de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H. i wsp. Proteinuria a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int.* 2004; 65: 2309.
3. Renke M., Tylicki L., Rutkowski P. i wsp. Angiotensin II receptor antagonists and angiotensin II converting enzyme inhibitors in low doses: alone or both for treatment of primary glomerulonephritis. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2004; 38: 427.
4. Renke M., Tylicki L., Rutkowski P. i wsp. Low dose dual blockade of the renin angiotensin system improves tubular status in non-diabetic proteinuric patients. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2005; 39: 511.
5. Rutkowski P., Tylicki L., Renke M. i wsp. Low dose dual blockade of the renin angiotensin system in patients with primary glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 260.
6. Tall M., Brenner B. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int.* 2000; 57: 1803.
7. Tylicki L., Rutkowski P., Renke M. i wsp. Renoprotective effect of small doses of losartan and enalapril in patients with primary glomerulonephritis. *Am. J. Nephrol.* 2002; 22: 356.
8. Schaefer K., von Herrath D., Hensel A. i wsp. Investigations on the pharmacokinetics of pentoxifylline in chronic renal failure. *Med. Klin.* 1977; 72: 204.
9. Nielsen S., Dollerup J., Nielsen B. i wsp. Losartan reduces albuminuria in patients with essential hypertension. An enalapril controlled 3 months study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 19.
10. Perico N., Remuzzi A., Sangalli F. i wsp. The antiproteinuric effect of angiotensin antagonism in human IgA nephropathy is potentiated by indometacin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9: 2308.
11. Andersen S., Tarnow L., Rossing P. i wsp. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2000; 57: 601.
12. Gansevoort R., De Zeeuw D., De Jong P. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int.* 1994; 45: 861.
13. Russo D., Pisani A., Balletta M.M. i wsp. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 851.
14. Zoccali C., Valvo E., Russo D. i wsp. Antiproteinuric effects of losartan in patients with chronic renal diseases (letter). *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 234.
15. Hebert L.A., Falkenhain M.E., Nahman N.S. i wsp. Combination ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy in diabetic nephropathy. *Am. J. Nephrol.* 1999; 19: 1.
16. Ruilope L.M., Aldiger J.C., Ponticelli C. i wsp. on behalf of the European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease: Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal diseases. *J. Hypertension* 2000; 18: 89.
17. Tylicki L., Rutkowski P., Renke M. i wsp. Triple pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in nondiabetic CKD: an open-label crossover randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52 (3): 486–493.
18. Renke M., Tylicki L., Knap N. i wsp. Spironolactone attenuates oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Hypertension.* 2008; 52 (5): e132–e133.
19. Ducloux D., Bresson-Vautrin C., Chalopin J. Use of pentoxifylline in membranous nephropathy. *Lancet* 2001; 26: 1672.
20. Galindo-Rodriguez G., Bustamante R., Esquivel-Nava G. i wsp. Pentoxifylline in the treatment of refractory nephrotic syndrome secondary to lupus nephritis. *J. Rheumatol.* 2003; 30: 2382.
21. Chen Y.M., Lin S.L., Chiang W.C. i wsp. Pentoxifylline ameliorates through suppression of renal monocyte chemoattractant protein-1 in patients with proteinuric primary glomerular diseases. *Kidney Int.* 2006; 69: 1410.
22. Navarro J.F., Mora C., Rivero A. i wsp. Urinary protein excretion and serum tumor necrosis factor in diabetic patients with advanced renal failure: effects of pentoxifylline administration. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 453.
23. Navarro J.F., Mora-Fernandez C. The role of TNF- α in diabetic nephropathy: pathogenic and therapeutic implications. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006; 17: 441.
24. Navarro J.F., Mora C., Muros M. i wsp. Effects of pentoxifylline on urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase excretion in type 2 diabetic patients: a short-term, prospective, randomized study. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 264.
25. Tylicki L., Larczyński W., Rutkowski B. Renal protective effects of the renin angiotensin aldosterone blockade: from evidence based approach to perspectives. *Kidney Blood Press. Res.* 2005; 28: 230.