

Léčba IgA nefropatie

K. Matoušovic^{1,2}, J. Mestecky^{3,4,5}, M. Tomana^{3,4}, J. Novak³

¹ Interní klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha, přednosta prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

² I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta doc. MUDr. Milan Matějovič, Ph.D.

³ Department of Microbiology University of Alabama at Birmingham, Birmingham, USA, přednosta prof. David D. Chaplin

⁴ Department of Medicine University of Alabama at Birmingham, Birmingham, USA, přednosta prof. Edward Abraham

⁵ Ústav mikrobiologie a imunologie 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta doc. MUDr. Ivan Šterzl, CSc.

Souhrn: IgA nefropatie je nejčastější příčinou selhání ledvin mezi primárními glomerulonefritidami. V posledním desetiletí je patrný pokrok v objasnění její patogeneze a byla publikována řada studií, které upřesnily přístup k její léčbě. Základem léčby jsou inhibitory ACE nebo antagonisté AT₁R (sartany), případně kombinace obou. Není nutné jimi léčit pacienty s optimálním krevním tlakem, normální glomerulární filtrací, proteinurií pod 0,3 g/24 h, mírnými abnormalitami v biopsii ledviny a stabilizovaným průběhem. Podáváme je v maximálně tolerované dávce u všech pacientů, u kterých lze očekávat progresi choroby. Začínáme jimi také léčbu u proteinurické formy IgA nefropatie. Nesníží-li se proteinurie pod 0,5 g/24 h v průběhu asi 3 měsíců, přistoupíme k imunosupresivní léčbě. Na základě prospektivních léčebných studií s kontrolní skupinou a metaanalýz jsme došli k závěru, že glukokortikoidy snižují proteinurii a zpomalují úbytek ledvinové funkce. Cílem léčby je úplné vymizení proteinurie. Příznivý účinek cyklofosfamidů na aktivní IgA nefropatii, popisovaný v některých studiích, nebyl metaanalýzami potvrzen. Přesto může být efektivní u některých pacientů při rychlém úbytku funkce a aktivním morfoloogickém nálezů s floridní extrakapilární proliferací.

Klíčová slova: IgA nefropatie – inhibitory ACE – antagonisté AT₁R – glukokortikoidy

Treatment of IgA nephropathy

Summary: IgA nephropathy is the most common cause of chronic renal failure among primary glomerulonephritides. During the last decade, there was a remarkable progress in understanding its pathogenesis. A number of therapeutic trials has been published that shed light on its treatment. ACEI and AT₁R antagonists (sartans) or their combination represent the cornerstone of therapy of IgA nephropathy. However, this treatment is not given to patients having optimal blood pressure, normal glomerular filtration rate, proteinuria less than 0.3 g/24 h, mild abnormalities in renal biopsy, and stationary course of the disease. The medication is administered in a maximal tolerated dose to patients with active, progressing disease. ACEI and AT₁R antagonists are also drugs of the first choice in patients with proteinuric IgA nephropathy. However, if proteinuria does not decrease significantly within 3 months from the beginning of this treatment, administration of glucocorticosteroids is recommended. On the basis of prospective, controlled clinical trials and metaanalyses of other therapeutic studies, it has been concluded that glucocorticosteroids decrease proteinuria and slow down the decline of renal function. A complete remission of proteinuria is the aim of the treatment. The effectiveness of cyclophosphamide in active forms of IgA nephropathy, described in some studies, was not confirmed by metaanalyses. Nevertheless, cyclophosphamide may be effective in some patients with rapidly deteriorating renal function and active morphological findings with cellular extracapillary proliferation.

Key words: IgA nephropathy – ACE inhibitors – AT₁R antagonists – glucocorticosteroids

Úvod

IgA nefropatie (IgAN) je velmi závažným zdravotnickým problémem. Je pravděpodobně nejčastější příčinou selhání ledvin mezi primárními glomerulonefritidami. V posledním desetiletí je patrný pokrok v objasnění její patogeneze [20–22] a byla publikována řada studií, které upřesnily přístup k její léčbě. Postihuje mladé lidi (nejčastěji je diagnostikována mezi 20.–30. rokem věku), ve většině pří-

padů se rozvíjí plíživě, asymptomaticky (jen u 30–40 % se projeví makroskopickou erytrocyturií v začátku běžné respirační infekce) a v průběhu dalších let až desetiletí progreduje asi u 1/2 pacientů – opět někdy asymptomaticky – do chronického selhání ledvin. U více než 1/2 pacientů recidivuje v transplantované ledvině a v pozdějším stadiu po transplantaci urychluje zánik funkce štěpu. Navzdory zřetelnému pokroku v objasňování patogeneze IgAN

není známa její specifická léčba. Vzhledem k imunokomplexové podstatě IgAN se používá řada imunosupresivních léků se závažnými nežádoucími příznaky, které mohou některé pacienty spíše poškodit než jim prospět. Někdy je indikujeme ve snaze „něco udělat“ při klesající funkci ledvin a výrazném močovém nálezů. Pokusíme se proto v tomto článku shrnout současný stav vědomostí o léčbě IgAN, zejména s ohledem na závěry

11. mezinárodního symposia o IgAN v roce 2006 v Tokiu.

Obecná vodítka léčby

Obecná vodítka léčby závisí na trvání choroby, klinické a morfologické aktivitě, na individuální reakci pacienta na předchozí léčbu a jsou shodná se zásahy, o nichž víme, že zpomalují postup chronických ledvinových chorob.

Trvání IgAN

Protože jde nejčastěji o vlekou a asymptomaticky probíhající chorobu, je nese snadné určit okamžik jejího vzniku. Dokonce ani první ataka makroskopické erytrocyturie neznamena, že choroba právě začala, ale může to být jen změna klinické prezentace. Více nám napoví bioptický nález: jizvení v glomerulu a v intersticiu svědčí spíše pro dlouhodobější průběh, zatímco akutnější forma se projeví zvýšenou buněčností obou struktur. Usoudíme-li na dlouhodobější trvání IgAN se zachovanou normální glomerulární filtrací, budeme s indikací léků se závažnějšími nežádoucími účinky opatrnější než při krátkém (několikaměsíčním) trvání a zřetelné aktivitě či progresi.

Klinická aktivita IgAN

Je signalizována především úrovní proteinurie, hypertenzí a zejména současnou přítomností obou těchto příznaků [6,7]. Proteinurie a hypertenze tedy předcházejí poklesu glomerulární filtrace a naší prvotní snahou je jejich potlačení, a to především inhibitory ACE a antagonisty AT₁R. Stupeň erytrocyturie prognostický význam nemá, ačkoliv makroskopická erytrocyturie je považována za příznak akutního vzplanutí choroby, jak dokládá přechodné snížení glomerulární filtrace, které ji provází. Avšak z hlediska dlouhodobé prognózy je přechodná makroskopická erytrocyturie spíše považována za projev benignější formy IgAN. Sérová hladina imunoglobulinu A je sice zvýšena u 1/2 pacientů, vztah k aktivitě a progresi však zaznamenán nebyl. Mikro-

albuminurie může rovněž být prognosticky nepříznivou známkou (podobně jako u diabetické nefropatie), ačkoliv pro to zatím u IgAN chybí doklady. Její průkaz u dětí s izolovanou erytrocyturií svědčil pro IgAN, zatímco při normálním množství albuminu v moči byl bioptický nález normální nebo byl nalezen syndrom tenkých bazálních membrán („thin membrane syndrome“) [1].

Morfologický nález

Byla navržena celá řada třídění bioptického nálezu u IgAN, nejvíce používaná je klasifikace podle Haase [12], který na základě klinicko-morfologických korelací u 244 pacientů zjistil narůstající závažnost IgAN v tomto pořadí: téměř normální nález bez glomerulární sklerózy (stadium I); fokálně-segmentární glomerulární skleróza při normální buněčnosti glomerulu (stadium II); fokálně proliferativní glomerulonefritida (stadium III); difúzní proliferativní glomerulonefritida (stadium IV); více než 40 % sklerotických glomerulů a/nebo atrofie či ztráta 40 % tubulů (stadium V). Při zvažování léčby ve vztahu k morfologickému obrazu bereme však v úvahu nejen tuto klasifikaci, ale také obecné známky morfologické aktivity (extrakapilární proliferace, trombóza/nekróza kapilár, hyalinóza arteriol apod). Obecně však vztah mezi morfologickým obrazem a odezvou na léčbu je volný [3].

Reakce IgAN na předchozí léčbu

Stejně jako u jiných typů glomerulonefritidy platí, že vnímavost a reakce na imunosupresivní léčbu s dobou trvání a počtem relapsů klesá. Přesto při léčbě relapsů aplikujeme nejprve ty léky, na něž onemocnění v minulosti příznivě reagovalo. Doba podávání imunosupresivních léků silně závisí na výskytu vedlejších příznaků, vždy se však snažíme přivést nemoc až do úplné remise, tj. zejména k vymizení proteinurie.

Dieta

U IgAN není třeba speciálních dietních opatření. Význam potravinových alergenů (gluten) nebyl potvrzen, co do příjmu soli, bílkovin a lipidů se řídíme úrovní glomerulární filtrace, krevního tlaku, přítomností otoků a ukazateli lipidového metabolismu. Racionální dieta však, vzhledem k protražovanému průběhu IgAN, může významně ovlivnit nejen dlouhodobý vývoj trvání funkce ledvin, ale i života pacienta. Pokud se dietou nepodaří významně zlepšit hyperlipidemii a hyperurikemii, přistupujeme k podávání hypolipidemik a inhibitorů xantinoxidázy [31].

Tělesná námaha

Dosud nebyly publikovány přesvědčivé studie o vlivu tělesného zatížení na průběh IgAN. Klinická zkušenost však svědčí pro to, že nadměrná fyzická zátěž pacienta poškozuje. Skupina japonských expertů doporučuje na bázi klinické a morfologické prezentace IgAN následující postup [32,33]: I. Prognosticky příznivá forma IgAN (selhání ledvin velmi nepravděpodobné): nedoporučuje se extrémní námaha; II. IgAN s pravděpodobnou dobrou prognózou (neočekává se rozvoj chronického selhání ledvin): nepodstupovat nadměrnou tělesnou zátěž; III. IgAN se závažnou prognózou (selhání ledvin lze očekávat za 5–20 roků): výrazně omezit tělesnou námahu a sport, řídit se úrovní glomerulární filtrace a výší proteinurie; IV. IgAN s velmi závažnou prognózou (selhání ledvin pravděpodobné do 5 let): tělesná námaha by měla být minimální jako u chronického selhání ledvin obecně. Lze tedy shrnout, že stupeň tělesného zatížení je určen výší glomerulární filtrace, proteinurie a krevního tlaku. Je dobře známo, že i po déletrvající klinické vyhojení přetrvávají uloženiny IgA v ledvinách a že proces může opět vzplanout. Platí to zejména při reziduálním nálezu, kdy pacient nebere na svou chorobu ohled. Na druhé straně však není správné

vliv tělesné zátěže na průběh IgAN přeceňovat a pacienta nepřiměřeně omezovat.

Tonzilektomie

Řada experimentálních studií přináší doklady o možné úloze tonzil a tonzilárních lymfocytů a monocytů v patogeneze IgAN. Přesto není dosud jasné, kdy u IgAN tonzilektomii indikovat. Japonští autoři popsali příznivý vliv tonzilektomie v kombinaci s glukokortikoidy na výskyt makroskopické erytrocyturie i dlouhodobou prognózu, bohužel však jen v retrospektivních studiích [14,37]. Zatím platí, že u IgAN přistupujeme k tonzilektomii jen u pacientů s recidivující nebo chronickou tonzilitidou a jestliže tonzilitida provokuje makroskopickou erytrocyturií či jiné známky aktivace IgAN.

Inhibitory ACE a antagonisté AT₁R

Stejně jako u jiných progredujících chorob ledvin [28] jsou tyto léky základním a prvotním léčebným zásahem u IgAN. Snižují systémový krevní tlak, hydrostatický tlak v glomerulárních kapilárách reziduálních nefronů a řadou mechanismů i proteinurii [35]. Klinická zkušenost i řada studií nás opravňují k tomu, abychom inhibitory ACE a antagonisty AT₁R podávali u každého pacienta, který má hypertenzi, proteinurii vyšší než 0,3 g/24 h a morfologické známky aktivity či úbytek ledvinového parenchymu v biopsii ledvin (sklerózu glomerulů, intersticiální sklerózu a tubulární atrofii). Ordinujeme je též při jakékoliv pochybnosti o tom, že onemocnění bude dlouhodobě stabilní. Zdá se, že IgAN s hypertenzí, zvládnutou v podobné míře inhibitory ACE versus jinými antihypertenzivy, progredovala pomaleji při inhibici ACE [6]. Je řada dokladů o tom, že inhibitory ACE, ev. v kombinaci s blokátory AT₁R snižují proteinurii a přibývá i studií o tom, že oddalují selhání ledvin. V multicentrické studii [8] byl pacientům s IgAN

ve věku 9–35 roků, s proteinurií 1 až 3,5 g/24 h a clearancí kreatininu vyšší než 0,83 ml/s/1,73 m² podáván benazepril v dávce 0,2 mg/kg/24 h nebo placebo po dobu 38 měsíců (median). Clearance kreatininu poklesla o 30 % a více u 1 (3 %) léčeného pacienta a u 5 (15 %) v kontrolní skupině. Proteinurie zcela vymizela u 12,5 % léčených, ale u žádného neléčeného, rovněž parciální remise proteinurie (< 0,6 g/24 h) byla u léčených častější. Statistické významnosti však tyto nálezy nedosáhly. Významný rozdíl mezi léčenými benazeprilem a kontrolami byl nalezen teprve tehdy, jestliže se současně zhodnotil pokles clearance kreatininu o 30 % a vzestup proteinurie nad 3,5 g/24 h ($p = 0,035$). Vzhledem k této a dalším studiím o vlivu ACE inhibitorů na jiné ledvinové choroby, zejména na průběh diabetické nefropatie [5,24] a s ohledem na známé skutečnosti o změnách ve funkci a postupném zániku reziduálních nefronů [27] lze soudit, že je podávání těchto léků u IgAN plně indikováno. Teoreticky odůvodnitelné, ale dosud ne klinicky dobře dokumentované, je současné podávání inhibitorů ACE a antagonistů AT₁R [18]. Tyto léky jsou tedy také první volbou u pacienta s vysokou proteinurií, hypertenzí a s klesající glomerulární filtrací. Dávky obou léků postupně zvyšujeme a teprve po dosažení maximálně tolerované dávky (vyšší než je nutné k dosažení optimálního krevního tlaku, tj. 120/80 mm Hg) a trvajících známkách aktivity po několika týdnech podávání přistoupíme k imunosupresivní léčbě. Nelze zatím doložit, zda by se měly inhibitory ACE a antagonisté AT₁R podávat i pacientům s reziduálním močovým nálezem, normotenzí a stabilizovanou normální funkcí ledvin. Pokud se potvrdí, že snižují také mikroalbuminurii, bude to znamenat, že je budeme předepisovat téměř všem pacientům s IgAN [1]. Riziko urychleného rozvoje kardiovaskulárních komplikací u pacientů s chorobami ledvin a protektivní vliv těchto léků na kardiovaskulární sys-

tém je dalším důvodem jejich indikace u IgAN [4,30].

Imunosupresivní léky

Glukokortikoidy

Účinek glukokortikoidů u IgAN byl vyhodnocen v řadě retrospektivních a méně často i prospektivních studií s kontrolní skupinou pacientů, avšak charakteristika onemocnění u pacientů zařazených v jednotlivých studiích je odlišná z hlediska počtu, pohlaví, věku, výše proteinurie, glomerulární filtrace i stupně poškození v morfologickém nálezu. Rovněž dávkování léků, jejich kombinace, doba podávání a doba sledování pacientů i způsob hodnocení účinku jsou odlišné. Je proto velmi obtížné až nemožné na základě takto rozdílných přístupů doporučit nejvhodnější léčebnou strategii. Přestože ani metaanalýzy nemohou tento problém vyřešit, je třeba se jejich závěry řídit. Tato sdělení se do značné míry shodují v závěru, že glukokortikoidy snižují proteinurii a ve srovnání s placebem zpomalují pokles glomerulární filtrace [17,29]. Tento závěr je opřen především o prospektivní studii Pozziho et al [23], kteří léčili 86 pacientů s IgAN, s glomerulární filtrací nižší než 1,3 ml/s a proteinurií 1–3,5 g/24 h dávkou 1 g i.v. metylprednisolonu 3 dny po sobě vždy na začátku 1., 3. a 5. měsíce léčby a následnou obdenní dávkou 0,5 mg/kg prednisonu po dobu 6 měsíců. Kontrolní skupině bylo podáváno placebo. Proteinurie poklesla pod 1 g/24 h u 72 % léčených a u 30 % kontrolních pacientů. Po 10 letech mělo fungující ledviny 97 % pacientů léčených a jen 53 % kontrolních. Je však zřejmé, že individuální odezva na kortikoidy je různá a že při pokročilejší ledvinové insuficienci jsou méně účinné [36]. Glukokortikoidy by tedy měly být podávány pacientům, kteří mají významnou proteinurii (vyšší než 1 g/24 h) při současně aktivním morfologickém nálezu (Haas 3 a více), kterou se nepodařilo snížit inhibitory ACE v kombinaci s antagonisty AT₁R. Při výrazněji snížené glomerulární

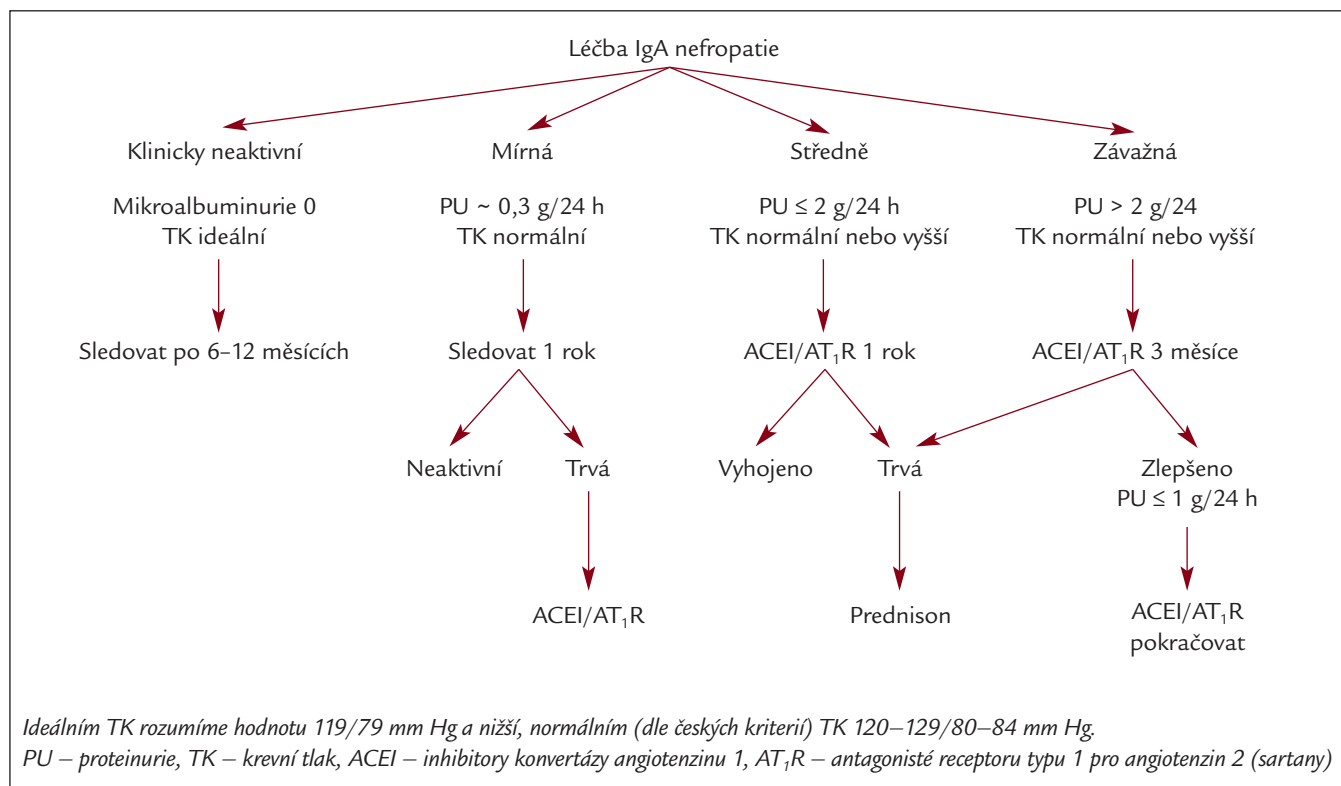


Schéma. Léčba IgA nefropatie.

filtraci (pod 0,66 ml/s) již obvykle nejsou účinné.

Cyklofosfamid

Metaanalýzami nebyl účinek cyklofosfamidů na prognózu IgA nefropatie potvrzen. V publikovaných studiích existují značné rozpory. V britské studii [2], v níž byl pacientům podáván cyklofosfamid 1,5 mg/kg/24 h po 3 měsíce a potom azatioprin ve stejné dávce nejdéle po 2 roky a prednison v počáteční dávce 40 mg/24 h (snížené na 10 mg/24 h po 2 letech), fungovaly ledviny u 72 % léčených za 5 let od zahájení léčby, ale jen u 6 % kontrol. Přestože do studie vstoupili pacienti se zvýšeným sérovým kreatininem, zdá se, že progres choroby u neléčených neobvykle rychlá. V jiné studii i. v. cyklofosfamid v kombinaci s i. v. metylprednisolonem zpomalil pokles glomerulární filtrace u aktivní IgAN s floridní extrakapilární proliferací ve srovnání s retrospektivně analyzovanou skupinou pacientů [34]. Soudíme tedy, že cyklofosfamid může být podán pacientům s rychleji progredující-

cím onemocněním a s nálezem floridní extrakapilární proliferace v biopsickém nálezu.

Mykofenolát Mofetil

Jeho aplikace již není omezena na potlačení rejekční nefropatie, ale zkouší se i u jiných ledvinových chorob imunologické podstaty. O jeho prospěšnosti u IgAN jsou rozporné zprávy [11,19,26]. Na základě dvou prospektivních studií, které neprokázaly jeho vliv na proteinurii a pokles funkce [11,19], se domníváme, že zatím nelze tento lék u IgA nefropatie doporučit.

Další léčiva

Rybí olej

Rybí olej obsahuje ω -3 nenasycené mastné kyseliny, které ovlivňují metabolismus arachidonové kyseliny ve smyslu tvorby méně zánětotočivých prostaglandinů a tromboxanů. Dle dobře provedené studie z Mayo Clinic [10] rybí olej ve vysoké dávce (12 g/den, odpovídající 1,8 g kyseliny eikosapenténové a 1,2 g kyseliny dokosahexénové) nesnížil proteinurii, ale výrazně

zpomalil úbytek glomerulární filtrace. Dle metaanalýzy, v níž byly zhodnoceny i další 4 studie, však tento závěr potvrzen nebyl [9]. Nutno však podotknout, že zbylé 4 studie, zahrnuté do metaanalýzy, zdaleka nedosahují úrovně studie z Mayo Clinic, a proto nelze podávání rybího oleje u IgAN zcela odmítnout. Také proto, že ω -3 nenasycené mastné kyseliny mají příznivý účinek na výskyt kardiovaskulárních příhod a rozvoj aterosklerózy, včetně ledvinových cév.

Další dosud užívané léky

Podle starších studií může cyklosporin A snížit proteinurii [15,16], v posledních letech se však používá zřídka. Ačkoliv chybí doklady o tom, že by se procesy hemokoagulace a agregace destiček významně uplatňovaly v patogenezi IgAN, řada, zejména japonských nefrologů [38], podává léky zabírající agregaci destiček a warfarin, často v kombinaci s glukokortikoidy, zejména při biopsickém nálezu extrakapilární proliferace [33]. Výsledky však nevyznívají přesvědčivě. Totéž

platí pro vysoké dávky i.v. imunoglobulinů [26].

Závěr

Většina publikovaných studií o léčbě IgAN výše uvedenými a některými dalšími léky udává jejich pozitivní účinek. Zdaleka ne všechny však mají důvěryhodnou kontrolní skupinu pacientů. Úsudky o účinnosti léčby, uvedené v metaanalýzách, jsou opatrnější, ale přesvědčivější [9,17,29]. Léčebné studie, které neprokázaly vliv zkoušených léků ve srovnání s placebem, jsou zcela ojedinělé, ale neměly by uniknout naší pozornosti. Sem patří např. nedávno publikované závěry randomizované studie Southwest Pediatric Nephrology Study Group, kdy 96 pacientů, dětí i dospělých, bylo léčeno buď vysokými obdenními dávkami prednisonu nebo vysokými dávkami rybího oleje. Ani jedna skupina pacientů se nelišila od kontrolní, placebem léčené skupiny z hlediska rychlosti poklesu glomerulární filtrace (definovaném jako její snížení na 60 % vstupní hodnoty) [13]. Základem léčby tedy jsou inhibitory ACE a antagonisté AT₁R v maximálně tolerované dávce. Nezklidní-li se proces do několika týdnů či měsíců, přistoupíme k imunosupresivní léčbě *bona fide*, že se účinek dostaví. Klinická zkušenost však ukazuje, že účinnost léčby, zjištěná v terapeutických studiích jako průměr u skupin pacientů, se často u konkrétního pacienta nedostaví. Algoritmus postupu při léčbě IgAN dle autorů tohoto přehledu uvádí schéma.

Poděkování

Podpořeno Výzkumným záměrem MSM 0021620819 a 0021620812 a granty NIH DK78244 a DK61525.

Literatura

- Assadi FK. Value of urinary excretion of microalbumin in predicting glomerular lesions in children with isolated microscopic hematuria. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1131–1135.
- Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 142–148.
- Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L et al. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kid Dis* 2001; 38: 728–735.
- Berl T. Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus AT1 receptor antagonist in cardiovascular and renal protection: the case for AT1 receptor antagonist. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(Suppl 1): S71–S76.
- Burnier M, Zanchi A. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: a key therapeutic strategy to reduce renal and cardiovascular events in patients with diabetes. *J Hypertens* 2006; 24: 11–25.
- Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S. Long-term benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe IgA nephropathy: a comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive drugs and to patients receiving no therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 247–254.
- Cattran DC. Is proteinuria reduction by angiotensin-converting enzyme inhibition enough to prove its role in renal protection in IgA nephropathy? *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1633–1634.
- Coppo R, Peruzzi L, Amore A et al. IgA-CE: A placebo-controlled randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1880–1888.
- Dillon JJ. Fish oil for IgA nephropathy: efficacy and interstudy variability. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1739–1744.
- Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Offord KP et al. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. Mayo Nephrology Collaborative Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 1194–1199.
- Frisch G, Lin J, Rosenstock J et al. Mycophenolate mofetil (MMF) versus placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized control trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2139–2145.
- Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 829–842.
- Hogg RJ, Leem J, Nardelli N et al. Clinical trial to evaluate ω-3 fatty acids and alternate day prednisone in patients with IgA nephropathy: report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 467–474.
- Hotta O, Miyazaki M, Furuta T et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kid Dis* 2001; 38: 736–743.
- Chábová V, Tesař V, Žabka J et al. Dlouhodobé podávání cyklosporinu A pacientům s IgA nefropatií. *Čas Lék Čes* 1996; 135: 803–806.
- Lai KN, Lai FM, Li PKT. Cyclosporine treatment of IgA nephropathy: A short-term control trial. *BMJ (Clin Res Ed)* 1987; 295: 1165–1168.
- LaVigne M, Alamartine E. Treatment options for IgA nephropathy in adults: a proposal for evidence based strategy. *Nephrol Dial Transpl* 2004; 19: 1947–1951.
- Luno J, Praga M, de Vinuesa SG. The reno-protective effect of the dual blockade of the renin angiotensin system (RAS). *Curr Pharm Des* 2005; 11: 1291–1300.
- Maes BD, Oyen R, Claes K et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3 year prospective placebo controlled trial. *Kidney Int* 2004; 65: 1842–1849.
- Matoušovic K, Martínek V. IgA nefropatie. Užití moderních laboratorních technik a biopsie ledviny v diagnostice. *Vnitř Lék* 2003; 47: 869–873.
- Matoušovic K, Mestecky J, Tomana M et al. Imunoglobulin A a choroby ledvin. *Vnitř Lék* 2006; 52: 256–262.
- Novak J, Moldoveanu Z, Renfrow MB et al. IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immune complexes, and activation of mesangial cells. *Contrib Nephrol* 2007; 157: 134–138.
- Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, control trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 157–163.
- Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857–1863.
- Rasche FM, Keller F, von Muller L et al. Sequential immunosuppressive therapy in progressive IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 2007; 157: 109–113.
- Rasche FM, Keller F, Lepper PM et al. High dose intravenous immunoglobulin pulse therapy in patients with progressive

immunoglobulin A nephropathy: a long-term follow-up. *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 47–53.

27. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448–1456.

28. Ruggerenti P, Perna A, Gherardi G et al. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kid Dis* 2000; 35: 1155–1165.

29. Samuels JA, Strippoli GF, Craig JC et al. Immunosuppressive treatments for immunoglobulin A nephropathy. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9: 177–185.

30. Stojiljkovic L, Behnia R. Role of renin angiotensin system inhibitors in cardiovascular and renal protection: a lesson from clinical trials. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 1335–1345.

31. Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15: 34–42.

32. Tomino Y, Sakai H. Special Study Group (IgA nephropathy) in Progressive Renal Disease: Clinical guidelines for immunoglobulin A (IgA) nephropathy in Japan. 2nd version. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7: 93–97.

33. Tomino Y. Treatment for IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 2007; 157: 8–12.

34. Tumlin JA, Hennigar RA. Clinical presentation, natural history, and treatment of crescentic proliferative IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004; 24: 256–268.

35. Woo KT, Lau YK, Wong KS et al. ACEI/ATRA therapy decreases proteinuria by improving glomerular permselectivity in IgA nephritis. *Kidney Int* 2000; 58: 2485–2491.

36. Welch TR, Fryer C, Shely E et al. Double-blind, controlled trial of short-term prednisone therapy in immunoglobulin A glomerulonephritis. *J Pediatr* 1992; 121: 474–477.

37. Xie Y, Nishi S, Ueno M et al. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2003; 63: 1861–1867.

38. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T et al. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 101–109.

prof. MUDr. Karel Matoušovic, DrSc.

www.fnmotol.cz

e-mail: kmatousovic@hotmail.com

Doručeno do redakce: 24. 10. 2007

Přijato po recenzi: 20. 12. 2007

www.urologickelisty.cz