

การพัฒนารักษาโรคไตชนิดรุนแรง

ประสิทธิ์ ฟุตระกูล*

นริสา ฟุตระกูล**

Futrakul P, Futrakul N. Developmental progress in clinical nephrology Chula Med J 1994 Jan; 38(1) : 3-7

Although much advances in developmental evolution in clinical nephrology have been appreciated for 2 decades, there has been equally and reciprocally disappointed in relevant to the therapeutic efficacy in preventing the disease progression in severe form of glomerulonephritis. The lack of such progress in therapeutic viewpoint and the failure in preventing the disease progression is likely to be secondary to the following responsible factors (1) Failure to identify the clinical severity by the inappropriate application of the presently available clinical methodologies (2) Inability to sort out the renal hypoperfusion state as a crucial pathogenetic mechanism central to the disease progression in the severe form of glomerulonephritis and (3) Continuous application of the ineffective and inadequate mode of therapy in treating this severe renal disease. On the contrary to the preceding approach, therapeutic success has been accomplished by correcting the renal hypoperfusion state with vasodilators, hydration and improvement of hemorrheology. Prevention of the disease progression and better clinical outcome has been substantiated following such philosophic concept and therapeutic approach.

Key words : Renal hypoperfusion, Therapeutic approach, Vasodilator.

Reprint request : Futrakul P, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. September 16, 1993.

* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

** คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชและพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล.

ในช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมา ความรู้ความเข้าใจ กลไกการเกิดโรค การดำเนินโรค และกระบวนการทำลายไตในโรคไตบางกลุ่มได้รับความกระจ่างเพิ่มขึ้น แต่ก็เป็นที่น่าสังเกตว่า ผลการรักษาและการพยากรณ์โรคในโรคไตกลุ่มอาการทางคลินิกค่อนข้างรุนแรงในปัจจุบันนั้นยังคงไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิมในอดีตมากนัก อาทิ พวก rapidly progressive glomerulonephritis, พวกเนฟโพรสิสชนิด focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) หรือพวก membranoproliferative glomerulonephritis, พวก IgA nephropathy กลุ่มรุนแรง, พวก systemic lupus erythematosus และพวก vasculitis บางกลุ่ม อัตรารอดในปีที่ 5 ของการติดตามผลการรักษาในปัจจุบันใกล้เคียงกับเมื่อ 2 ทศวรรษที่แล้ว ตัวอย่างเช่น พวกเนฟโพรสิสชนิด FSGS ซึ่งมี 5 year survival 50 เปอร์เซ็นต์ในปี ค.ศ.1978 ก็ไม่แตกต่างไปจากที่บันทึกไว้ใน ค.ศ. 1985 และ ค.ศ. 1993⁽¹⁻³⁾ เป็นที่น่าสังเกตว่า วิธีการรักษาในช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมาไม่แตกต่างกัน แม้ว่าวิวัฒนาการทางการแพทย์จะรุดหน้ากว่าเดิมมากมายก็ตาม

ตามความเป็นจริงที่ปรากฏ การยึดแบบฉบับการรักษาตามสากลนิยมที่มีได้เพิ่มประสิทธิผลในช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมาอย่างเหนียวแน่น น่าจะเกิดจากปัจจัยหลายประการในหัวข้อดังต่อไปนี้

1. การวิเคราะห์โรคและการประเมินความรุนแรงของโรคไต เท่าที่ได้มีการปฏิบัติมาอย่างต่อเนื่องพบว่า วิธีการตรวจและวิเคราะห์โรคในปัจจุบันยังไม่ละเอียดและไวพอที่จะบอกถึงการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ในไตของผู้ป่วยได้ การตรวจส่วนใหญ่ได้จากปัสสาวะและการตรวจเลือดซึ่งวัดเฉพาะการทำงานของส่วนโกลเมอรูลัส เช่น อัตราการกรองพลาสมาของโกลเมอรูลัสอย่างเดียว การตรวจปัสสาวะเพื่อดูภาวะโปรตีนรั่ว ความผิดปกติในตะกอนของปัสสาวะซึ่งหาเพียงพอไม่ เพราะความผิดปกติในไตของผู้ป่วยไตชนิดรุนแรงเหล่านี้ เกิดได้ทุกส่วนของไตมิใช่เฉพาะส่วนโกลเมอรูลัสเท่านั้น ส่วนของไตที่สำคัญและสัมพันธ์กับสมรรถภาพการทำงานของไตมากพอ ๆ กับส่วนโกลเมอรูลัสหรือมากกว่าก็คือ ส่วนเซลล์บุท่อไตและอินเตอร์สติเชียล⁽⁴⁻⁵⁾ ยิ่งกว่านั้นความผิดปกติของหลอดเลือดในไตก็เป็นสิ่งที่พบประจำในผู้ป่วยรุนแรงเหล่านี้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สามารถครอบคลุมถึงการทำงานของไตทุกส่วนที่มีความผิดปกติ จึงเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อการวิเคราะห์โรคและการประเมินความรุนแรง

ของโรคได้อย่างถูกต้องใกล้เคียงความจริง⁽⁶⁻⁸⁾

การตรวจที่ครอบคลุมถึงการทำงานทั้ง 3 ส่วนของไตคือ ส่วนโกลเมอรูลัส ส่วนเซลล์บุท่อไต และส่วนของหลอดเลือดสามารถชี้บ่งสอดคล้องสัมพันธ์กับพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในไตส่วนนั้น ๆ ได้ การผสมผสานการทำงานของไตส่วนต่าง ๆ (glomerular + tubular + vascular or hemodynamic assessments) ดังกล่าว กับการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของไต (pathological finding) สามารถนำมาประยุกต์ประเมินความรุนแรงของโรคไต และการพยากรณ์โรคโดยพิจารณาค่าคะแนนคลินิก (Assessment of clinical severity and prognostic implication in renal disease by scoring system)⁽⁹⁾

2. กลไกการเกิดโรค และกระบวนการทำลายไต กลไกการเกิดโรค (pathogenesis) เกิดจากกลไกกลไก (mechanism) ต่าง ๆ หลายหลากชนิดที่ทำงานผสมผสานสอดคล้องกัน แม้ว่าจะเริ่มจากการกระตุ้นจากปัจจัย (factor) ไตปัจจัยหนึ่งก็ตาม อาทิ ภาวะขาดเลือด (ischaemia), ปฏิกริยาภูมิคุ้มกัน (immunologic reaction), สารไซโตไคน์ (cytokines), ภาวะขาดน้ำ (dehydration) หรือภาวะเลือดพร่อง (effective-circulatory-blood-volume deficit), ภาวะเลือดไหลผิดปกติ (abnormal hemorrheology) ภาวะ proteinuria, ภาวะไขมันสูงในเลือด (hyperlipidemia), ความผิดปกติของพาราไธรอยด์ฮอร์โมน, สารแคลเซียม, ฟอสเฟต, สารอนุมูลอิสระของออกซิเจน (reactive oxygen radicals)⁽¹⁰⁻²⁸⁾ ฯลฯ

เนื่องจากกลไกมากมายหลายชนิดดังกล่าวข้างต้น เป็นการยากที่จะสรุปว่ากลไกใดมีความสำคัญหลักในการทำให้เกิดโรคหรือกระบวนการสำคัญที่ทำลายไต จากการศึกษาค้นคว้าอย่างต่อเนื่อง คณะผู้วิจัยเชื่อข้อชี้บ่งที่สนับสนุนว่า ภาวะขาดเลือดน่าจะเป็นสาเหตุหลักสำคัญที่ทำให้ภาวะโรครุนแรง เป็นตัวการสำคัญที่ทำลายไต⁽²⁹⁻³⁷⁾ ภาวะขาดเลือดเกิดจากหลายปัจจัย อาทิ ความผิดปกติของเซลล์บุผิวหลอดเลือดฝอยของไต (glomerular endothelial dysfunction) ภาวะเลือดพร่องหรือขาดน้ำ, ภาวะแรงต้านทานหลอดเลือดในไตสูงผิดปกติ (increase in intrarenal resistance), ภาวะเลือดไหลผิดปกติที่เกิดจากการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือดในไต (local intravascular coagulation), ตัวเกร็ดเลือดเกาะกลุ่มผิดปกติ (hyperaggregation of platelet) ความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง (defective

deformability of red blood cell), ภาวะความหนืดเลือดสูง (blood hyperviscosity)⁽¹⁷⁻³⁹⁾

ความผิดปกติดังกล่าวข้างต้น ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือดฝอยของไตส่วนโกลเมอรูลัส การทำลายตัวเกร็ดเลือดและเซลล์บุผิวหลอดเลือดทำให้เกิดการหลังสารฤทธิ์หดหลอดเลือดออกมาเป็นจำนวนมากในขณะที่สารฤทธิ์ขยายหลอดเลือดสร้างได้น้อยลงจากความผิดปกติของเซลล์บุผิวหลอดเลือด^(40,41) ทั้งหมดนี้มีผลให้ปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตทุกส่วนลดลง โดยเฉพาะส่วนเซลล์บุท่อไตและอินเตอร์สตีเซียม เนื่องจากการหดตัวของหลอดเลือดที่ efferent arteriole มากกว่าที่ afferent arteriole ภาวะขาดเลือด (ischemia) จะกระทบส่วน phospholipid membrane ของเซลล์ต่าง ๆ ทำให้แคลเซียมเข้าเซลล์ cytosolic Ca^{++} ที่เพิ่มจะทำลายเซลล์บุผิวหลอดเลือดให้ตายไป ในขณะที่เดียวกันสารที่ช่วยการเจริญเติบโตของเซลล์หลายชนิด อาทิ platelet derived growth factor, epidermal growth factor, fibroblast growth factor และ transforming growth factor beta ฯลฯ จะกระตุ้นให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบ, macrophage แบ่งตัวเพิ่มขึ้น และเข้ามาแทนที่เซลล์ที่ถูกทำลายไป พร้อมกับมีการสร้าง extracellular matrix ที่ผิดปกติมากขึ้น ลักษณะไตที่มีพังผืดมากขึ้นจะทำหน้าที่ต่าง ๆ ได้น้อยลง

ภาวะขาดเลือดสามารถตรวจสอบได้ด้วยการศึกษาทางโลหิตพลศาสตร์ของไต (intrarenal hemodynamic study) เท่านั้น การศึกษาที่หน่วยรังสีไอโซโทปของคณะที่ได้กระทำต่อเนื่องกว่า 10 ปีพบว่า ผู้ป่วยไตอักเสบเรื้อรังชนิดรุนแรงทั้งหลายต่างมีภาวะขาดเลือด (renal ischemia) จากปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตต่ำ (renal hypoperfusion) ทั้งสิ้น ภาวะขาดเลือดจะทวีความรุนแรงตามลำดับหากมิได้รับการแก้ไข

3. กลยุทธ์ในการรักษา เป็นที่ทราบกันดีว่า การรักษาตามหลักสากลมิได้เปลี่ยนแปลงในหลักการตลอดเวลา 2 ทศวรรษที่ผ่านมา แม้ว่าผลการรักษาจะไม่ได้เพิ่มประสิทธิผลก็ตาม โดยเฉพาะในกลุ่มโรคไตชนิดรุนแรงที่มีการทำลายไตอย่างต่อเนื่อง และค่อนข้างรวดเร็ว คำอธิบายที่น่าจะเป็นไปได้ในกรณีดังกล่าว คือ การขาดการวิเคราะห์โรคและการประเมินความรุนแรงของโรคไตที่ใกล้เคียงกับสภาพที่เป็นจริง การขาดความเข้าใจในกลไกหลักของการเกิดโรคและกระบวนการทำลายไต เนื่องจากขาดการ

สนับสนุนทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสม ทำให้ภาพของปัญหาหลักของผู้ป่วยโรคไตขาดความชัดเจน

การแก้ไขจุดบกพร่องในอดีตดังกล่าวข้างต้น นำมาซึ่งการวิเคราะห์แยกกลุ่มผู้ป่วยตามลักษณะความรุนแรงของโรคได้ การทราบกลไกหลักการเกิดโรคและกระบวนการทำลายไตที่สำคัญนำมาซึ่งการเลือกกลยุทธ์ในการรักษาที่เหมาะสม

การรักษาที่เหมาะสมและน่าจะเกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยโรคไตชนิดรุนแรง คือ **การแก้ไขภาวะขาดเลือดที่เกิดจากกลุ่มกลไกต่าง ๆ ดังกล่าวแล้ว** การแก้ไขภาวะขาดน้ำด้วยการให้น้ำก็ดี การแก้ไขการแข็งตัวของเลือดโดยการให้ยาต้านเลือดแข็งตัวก็ดี การให้ยาฤทธิ์ขยายหลอดเลือดต่าง ๆ ก็ดี เมื่อนำมาใช้รวมกันในจังหวะเวลาและอัตราส่วนที่เหมาะสมสามารถช่วยให้การทำงานของไตในผู้ป่วยเหล่านี้ดีขึ้น อัตราการรอด (5 years survival) ก็สูงขึ้นมาก ซึ่งเป็นข้อสนับสนุนยืนยันสมมติฐานกลไกการเกิดโรคดังกล่าวข้างต้น^(3, 10, 11, 25, 28, 29, 31, 33-35, 40-48)

หมายเหตุ รายงานฉบับสำเร็จของการรักษาผู้ป่วยโรคไตชนิด FSGS ได้ผลดีกว่าสถิติเดิมนั้น ผู้วิจัยและคณะเชื่อว่า แท้จริงเป็นกลุ่ม FSGS ชนิดที่มีอาการทางคลินิกอ่อน⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾ รายละเอียดโปรดดูในเอกสารอ้างอิงที่ 9

อ้างอิง

1. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Chantler C, Williams DG. The longterm prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. Clin Nephrol 1978 Dec; 10(6) : 213-8
2. Hogg RJ. Focal segmental glomerulosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome : a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Kidney Int 1985 Feb; 27(2) : 442-9
3. Futrakul P, Poshyachinda M, Sensirivatana R, Watana D, Futrakul N, Panichpun S, et al. A new pathogenetic concept of disease progression in glomerulonephritis. In: Proceedings 34th Annual Scientific Meeting, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, 1993 : 67-78

4. Cameron JS. Tubular and interstitial factors in the progression of glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 1992 May; 6(3) : 292-303
5. Futrakul P, Futrakul N, Buranasiri K, Poshyachinda M, Tosukhauong P, Saleekul P. Tubulointerstitial nephropathy. In : Futrakul P, ed. *Clinical Nephrology*. Vol. 1, Chulalongkorn University Press, 1993 : 108-32
6. Khan TN, Sinniah R. Morphometric study showing the importance of distal tubular damage in impaired creatinine clearance. *Am J Nephrol* 1993; 13(3) : 178-83
7. Risdon RA, Sloper JAC, De Wardener HE. Relationship between renal function and histological changes found in renal biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. *Lancet* 1968; Aug 17; 2(7564) : 363-6
8. Mackensen-Haen S, Bader R, Grund KE, Bohle A. Correlations between renal cortical interstitial fibrosis, atrophy of the proximal tubules and impairment of the glomerular filtration rate. *Clin Nephrol* 1981 Apr; 15(4) : 167-71
9. Futrakul N, Futrakul P, Sitprija V, Poshyachinda M, Sensirivatana R, Watana D, Yenrudi S, Kingwatanakul P, Chairatanaruth T. Scoring implication of clinical severity in renal disease and prognostication of the outcome. In: Futrakul P, Futrakul N, eds. *Clinical Nephrology*. Vol 2, Chulalongkorn University Press, 1993. 65-78.
10. Futrakul P, Poshyachinda M, Futrakul N, Chaiwatanarat T, Sensirivatana R, Thamaree S, et al. Intrarenal hemodynamics alterations and tubular functions in nephrotic syndrome associated with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) : a pathogenetic and therapeutic implication. In: Andreucci VE, Dal-Canton A, eds. *Current Therapy in Nephrology* 1992. Milano : Wichtig Editors, 1993 : 107-14
11. Futrakul P, Thamaree S, Kingwatanakul P, Poshyachinda M, Futrakul N. Severely depleted renal plasma flow and enhanced renal vascular resistance in severe forms of glomerulonephritis : a therapeutic benefit with vasodilators. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3 : 561
12. Cameron JS. Platelets in glomerular disease. *Annu Rev Med* 1984; 35 : 175-80
13. Machleidt C, Mettang T, Starz E, Weber J, Risler T, Kuhimann U. Multifactorial genesis of enhanced platelet aggregability in patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1989 Dec; 36(6) : 1119-24
14. Elema JD, Grond J. Mesangial overloading and glomerular sclerosis in some proteinuric models of experimental glomerulopathy. In : Davison AM, ed. *Nephrology I Proceedings X International Congress Nephrology*, 1987: 574-83
15. Moorhead JF. Lipid and progressive kidney disease. *Kidney Int* 1991; 39 (Suppl 31) : S35-S40
16. Keane WF, Kasiske BL, O'Donnell MP. Lipids and progressive glomerulosclerosis. A model analogous to atherosclerosis. *Am J Nephrol* 1988; 8(4) : 261-71
17. Boucher A, Droz D, Adaffer E, Noel LH. Characterization of mononuclear cell subsets in renal cellular interstitial infiltrates. *Kidney Int* 1986 May; 29(5) : 1043-9
18. Johnson RJ. Cytokine networks and the pathogenesis of glomerulonephritis. *J Lab Clin Med* 1993 Feb; 121(2) : 190-2
19. Wardle EN. Cell biology and glomerulonephritis *Nephron* 1991; 59(4) : 529-32
20. Pober JS. Warner-Lambert/Parke-Davis award lecture. Cytokine-mediated activation on vascular endothelium. *Am J Pathol* 1988 Dec; 133(3) : 426-33
21. Weinberg JM. The cell biology of ischaemic injury. *Kidney Int* 1991; 39 : 476-50
22. Salvati P, Ferti C, Ferrario RG, Lamberti E, Duzzi L, Biachi G, Remuzzi G, Perico N. Role of enhanced glomerular synthesis of thromboxane A₂ in progressive kidney disease. *Kidney Int* 1990 Sep; 38(3) : 447-58
23. Slatopolsky E, Lopez-Hilker S, Delmez J. The parathyroid calcitriol axis in health and chronic renal failure. *Kidney Int* 1990; 38 (Suppl 29) : S41-S49.
24. Bianchi AM, Panichi V, Montagnani E. Calcium-PTH set-point in chronic renal failure. In : Andreucci VE, Dal Canton A, eds *Current Therapy in Nephrology*. Milano : Wichtig Editore, 1993 : 57-60
25. Futrakul P, Poshyachinda M, Mitrakul C. Hypercoagulability in the nephrotic syndrome : use of anticoagulation. *Proceedings 8th International Congress Nephrology*, Athens 1981: 297-304
26. Fukasawa T, Arai T, Naruse T, Maekawa T. Hyperviscosity syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 1977 May-Jun; 273(3) : 329-34
27. Ceechin E, De Marchi S, Panarello G, De Angelis V. Rheological abnormalities of erythrocyte deformability and increased glycosylation of hemoglobin in the nephrotic syndrome. *Am J*

January 1994

- Nephrol 1987; 7(1) : 18-21
28. Futrakul P, Poshyachinda M, Mitrakul C. Focal sclerosing glomerulonephritis : a kinetic evaluation of hemostasis and the effect of anticoagulant therapy : a controlled study. *Clin Nephrol* 1978 NOV; 10(5) : 180-6
 29. Futrakul P, Thamaree S, Kingwatanakul P, Poshyachinda M, Futrakul N. Severely depleted renal plasma flow and enhanced renal vascular resistance in severe forms of glomerulonephritis : a therapeutic benefit with vasodilators. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3 : 561
 30. Futrakul P, Futrakul N. Pathogenetic process of renal injury : therapeutic implications and prevention *J Royal Institute Thai* 1993; 1(1) : 43-56
 31. Futrakul P, Poshyachinda M, Preeyasombati C, Sensirivatana R, Watana D. Renal tubular defect in nephrotic syndrome associated with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 1991; 59(4) : 660-1
 32. Futrakul P, Poshyachinda M, Futrakul N. Enhanced renal arteriolar resistances and tubular dysfunction in the atypical hemolytic uremic syndrome : a new therapeutic approach. *Pediatric Nephrol* 1992; 6 : C166
 33. Thamaree S, Poshyachinda M, Futrakul N. et al. Elevated TX B₂ and altered intrarenal hemodynamics in nephrotic patients-a therapeutic implication with combined platelet aggregation inhibitor, calcium channel blocker and ACE inhibitor. *Proceedings 8th International Conference on Prostaglandins and Related Compounds, Montreal, 1992* : 63
 34. Futrakul P, Futrakul N, Poshyachinda M. Endothelial dysfunction- a central link to the disease progression in severe form of nephrotic syndrome (NS). *J Am Soc Nephrol* 1993 pp 274.
 35. Futrakul P, Futrakul N, Thamaree S. Endothelial dysfunction-a possible link to the progressive injury in severe form of renal disease : Therapeutic benefit with vasodilators. *Proceedings 1st JSPS-NRCT Seminar on Pharmacologically Active Substances from Natural Sources, 1993.* (In press).
 36. Futrakul P, Futrakul N, Futrakul S, Chandramara N. Pathogenetic mechanism of disease progression in severe form of glomerulonephritis. In : Futrakul P, Futrakul N, eds. *Clinical Nephrology. Vol 2.* Bangkok : Chulalongkorn University Press, 1993. (In press).
 37. Clemens MR, Bura-Zanetti B. Lipid abnormalities and peroxidation of erythrocytes in nephrotic syndrome. *Nephron* 1989; 53(4) : 325-29
 38. Parrish AE, Watt MF, Bowman WK. The effect of increased plasma viscosity on renal function. *Clin Res* 1964; 12(1) : 71.
 39. Tremoli E, Maderna P, Colli S, Morazzoni G, Sirtori M, Sirtori CR. Increased platelet sensitivity and thromboxane B₂ formation in type- II hyperlipoproteinemic patients. *Eur J Clin Invest* 1984 Oct; 14(5) : 329-33
 40. Futrakul P, Mitrakul C, Watana D, Sensirivatana R, Pongsupath S, Poshyachinda V. Studies on the coagulation mechanism and its possible role in the pathogenesis of nephrotic syndrome in Thai children. *Ann Acad Med* 1975; 1(S) : 31-2
 41. Futrakul P, Futrakul N. Nephrotic syndrome. In: Futrakul P, ed *Clinical Nephrology. Vol 1.* Bangkok : Chulalongkorn University Press, 1993: 66-107
 42. Futrakul N. Dehydration and Therapeutic hydration in patient with renal disease. *Chula Med J* 1994 (In press).
 43. Futrakul P. A new therapeutic approach of nephrotic syndrome associated with focal segmental glomerulosclerosis. *Int J Ped Nephrol* 1980; 1(1) : 18-21
 44. de Jong PE, van der Meer J, van der Hem GK, de Zieuw D. Is the antiproteinuric effect of dipyridamole hemodynamically mediated? *Nephron* 1988; 50(4) : 292-4
 45. Ito S, Yasaki T. Effect of dipyridamole treatment on proteinuria in pediatric renal disease. *Nephron* 1986; 44 : 174-9
 46. Zoja C, Perico N, Remuzzi G. Antiplatelet agents : effect on the progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 1991 May; 7 (5 Suppl 1) : 98-102
 47. Kincaid-Smith P, Laver MC, Fairley KF. Dipyridamole and anticoagulants in renal disease due to glomerular and vascular lesions. A new approach to therapy *Med J Aust* 1970 Jan 24; 1 : 145-51
 48. Robson AM, Cole BR, Kinstra RA, Kissane JM, Alkjaersig N, Fletcher AP. Severe glomerulonephritis complicated by coagulopathy : treatment with anticoagulant and immunosuppressive drugs. *J Pediatr* 1977 Jun; 90(6) : 881-2
 49. Korbet SM. The treatment of focal segmental glomerular sclerosis : steroid-resistance or steroid-reluctance? *Kidney* 1992; 1 : 2-3
 50. Tufro-McReddie A, Alvarez E, Arrizurieta E, Repetto H. Focal glomerulosclerosis in children : an Argentinian experience. *Pediatr Nephrol* 1992 Mar; 6(2) : 158-61