

rolimem selhalo šest štěpů, ve druhé skupině to byl pouze jeden štěp. Rozdíly v přežití nemocných nebyly zaznamenány. Akutní rejekci ve skupině se sirolimem mělo 29 % nemocných, kdežto ve skupině s MMF to bylo jen u 17 % nemocných. Rovněž renální funkce odhadnutá podle vzorce MDRD byla lepší u nemocných léčených tacrolimem + MMF. Ve skupině s MMF byl zaznamenán trend k leukopenii, nemocní se sirolimem pak měli významně vyšší koncentrace cholesterolu. Léčba s MMF byla ukončena u jednoho nemocného pro leukopenii a průjemy, kdežto u nemocných se sirolimem to byla hyperlipidémie (jedenkrát) a problematické hojení operační rány (6 nemocných). Nemocní léčení sirolimem měli rovněž vyšší zastoupení v nutné konkomitanti léčbě steroidy, což odráží uvedený vyšší výskyt rejekcí.

Autoři této studie tak, podobně jako tomu bylo ve studiích s cyklosporinem, prokázali, že dlouhodobá léčba tacrolimem a sirolimem je spojena s horšími výsledky než při kombinaci s MMF, a to i při režimu bez kortikoidů.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

*Tato studie je další příspěvkem k diskusi o vhodnosti kombinace dvou makrolidových imunosupresiv, tacrolimu a sirolimu. Před více než deseti lety byla tato kombinace nepředstavitelná, především pro data ze studií in-vitro, která prokázala jejich vzájemný antagonizující účinek. Oba preparáty se váží na stejný vazebný protein (FKBP), a tak se zdálo, že jejich společné použití nebude nikdy možné. První klinické pozorování MacDonalda (2001) po transplantaci ledviny a pankreatu a zkušenosti s Edmontonským protokolem po transplantaci Langerhansových ostrůvků pak potvrdily, že tato kombinace poskytuje adekvátní a účinnou imunosupresi s malým výskytem akutních rejekcí. Proto byla následně provedena řada studií, které prokázaly, že krátkodobé výsledky této kombinace jsou i po transplantaci ledviny velmi uspokojivé (Vítka et al., 2006), i když výskyt nežádoucích účinků byl alarmující. V dlouhodobém sledování však, podobně jako v případě kombinace cyklosporinu a sirolimu, dochází u řady nemocných k projevům nefrotoxicity spolu s horší renální funkcí. Dlouhodobé studie však dosud chybějí. V této komentované studii byl použit navíc protokol s rychlým vysazením steroidů. Tento režim ale nebyl v případě skupiny léčené tacrolimem a sirolimem příliš úspěšný. Předně se opět potvrdilo, že sirolimus není vhodné podávat od prvního dne po transplantaci, protože je pro své antiproliferační účinky spojen s opožděným hojením operační rány. V tomto případě bylo šest nemocných ze studie vyřazeno, a to mohlo také ovlivnit i tříleté výsledky. Překvapivý je i vyšší výskyt rejekcí ve skupině s tacrolimem a sirolimem (bez steroidů). Dosavadní zkušenosti s touto kombinací se steroidy ukazovaly na nižší výskyt akutních rejekcí (Vítka et al., 2006). Vysvětlení tohoto faktu asi není jednoduché a lze spekulovat o nutnosti léčby s vyššími cílovými koncentracemi tacrolimu v případě, kdy nejsou použity steroidy. Tato studie ale poskytla další robustní údaje, které nás, spolu se zkušeností z dalších studií (Meier-Kriesche et al., 2005), opravňují k závěru, že dlouhodobá léčba kombinací tacrolimu a sirolimu*

*při běžném dávkování (i bez steroidů) není vhodná. Vzhledem k velmi dobrým výsledkům při použití standardní imunosuprese je tak testování dalších možností této kombinace velmi problematické. Jednou z možností se asi jeví velká, kontrolovaná a multicentrická studie, která by mohla potvrdit bezpečnost kombinace minimálních dávek jednoho z preparátů. Zdá se tak, že v současnosti lze tuto kombinaci použít (při běžném dávkování se steroidy) jen přechodně a s cílem kontrolovat pokračující a špatně zvladatelnou rejekci transplantované ledviny.*

## Literatura

- MacDonald A. Improving tolerability of immunosuppressive regimens. Transplantation 2001;72(Suppl):S105–S112.
- Vítka S, Włodarczyk Z, Kyllönen L, et al. Tacrolimus combined with two different dosages of sirolimus in kidney transplantation: results of a multicenter study. Am J Transplant 2006;6:531–538.
- Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR. Sirolimus in combination with tacrolimus is associated with worse renal allograft survival compared to mycophenolate mofetil combined with tacrolimus. Am J Transplant 2005;5:2273–2280.

## Kombinovaná terapie arteriální hypertenze

Neutel JM. The role of combination therapy in the management of hypertension. Nephrol Dial Transplant 2006;21:1469–1473.

Velké metaanalýzy hypertenzních pacientů jasně prokazují, že vzestup systolického TK v každé věkové skupině je spojen s velmi výrazným vzestupem kardiovaskulárního nemoci (Lewington, 2002). Při každém zvýšení systolického TK o 20 mm Hg či zvýšení diastolického TK o 10 mm Hg se zdvojnásobuje riziko kardiovaskulárního onemocnění. A naopak – výsledky metaanalýz studií zabývajících se léčbou systolické hypertenze prokázaly, že snížení systolického TK o každých 20 mm Hg je provázáno snížením kardiovaskulární nemoci zhruba o 40–45 % (Staessen, 2001). Z uvedených údajů vyplývá význam arteriální hypertenze pro kardiovaskulární riziko i příznivý dopad léčby hypertenze pro snížení tohoto rizika. Navzdory těmto nálezům ukazují dostupné epidemiologické údaje z celého světa, že TK < 140/90 mm Hg dosahuje méně než jedna třetina nemocných s arteriální hypertenzí. Jde o nemocné, u nichž byla stanovena diagnóza arteriální hypertenze a také zahájena její léčba, avšak z určitých důvodů byla kontrola hypertenze ponechána na neuspokojivých hodnotách.

**Příčiny neuspokojivé kontroly arteriální hypertenze:** V současné době je k dispozici více než 125 antihypertenzních léků, a to léků velmi účinných. Je tedy otázkou, proč zůstává kontrola hypertenze na této neuspokojivé úrovni a v čem bychom měli změnit náš přístup, aby se tento stav změnil. Jednou z možných příčin neuspokojivé kontroly arteriální hypertenze je dosud používaný princip odstupňované léčby, resp. léčby hypertenze postupnými kroky („stepped care approach“). V rámci tohoto léčebného přístupu k chronicky nemocným je doporučena léčba omezeným počtem léků v co nejnižším dávkování. Ačkoli je tento koncept v platnosti nejméně posledních 30 let, lze z dosavadních výsledků kontroly hypertenze (tj. zlepšení kontroly hypertenze za

uvedené období pouze o 5 %) rozumně soudit, že nesplnil očekávání a selhal. Důvod selhání spočívá v mechanismu protichůdného působení žádoucích vs. nežádoucích účinků léku, který se uplatňuje při zvyšování dávky antihypertenziva. V závislosti na vazbě dávka – účinek je kliník v rámci konceptu odstupňované léčby nucen při zvyšování dávky antihypertenziva zvolit ten důležitější přínos daného léku (dosažení antihypertenzního účinku vs. vyšší výskyt nežádoucích účinků). Často je tak adekvátní kontrola arteriální hypertenze obětována na úkor zachování nežádoucích účinků na přijatelné úrovni.

**Řešení: kombinovaná léčba – větší účinnost:** Řešení uvedeného problému spočívá v uplatnění kombinované léčby. Z hlediska účinnosti lze uvést, že použití kombinace dvou antihypertenzních látek je vždy spojeno s větším účinkem než podání jedné látky ve vysoké dávce. Jako příklad lze uvést kombinaci malé dávky hydrochlorothiazidu (HCT) (6,25 mg) + malé dávky bisoprololu (10 mg), která je účinnější než každá z obou samostatných látek podaných samostatně ve vysoké dávce (HCT 25 mg či bisoprolol 40 mg) (Frishman, 1994). Podobné výsledky lze pozorovat při porovnání kombinace některého blokátoru receptorů pro angiotensin II (ARB) + malé dávky HCT (12,5 mg) versus vysoké dávky ARB v monoterapii (Chrysant, 2004). Pro klinické účely je důležité zjištění, že použití kombinace komplementárních látek (pro léčbu hypertenze) je zhruba trojnásobně výhodnější v porovnání se zvyšováním jedné látky použité v monoterapii.

**Kombinovaná léčba – menší počet nežádoucích účinků:** Použití kombinované léčby je provázeno stejným či menším počtem nežádoucích účinků než při použití jedné látky o vyšší dávce v monoterapii. Zatímco např. užití beta-blokátorů či diuretik ve vyšších dávkách je spojeno s výskytem značného počtu nežádoucích účinků, vede kombinace těchto léků k výraznému poklesu TK při výskytu nežádoucích účinků s četností srovnatelnou s podáním placebo. Přidání inhibitoru ACE do kombinace k blokátoru kalciového kanálu dihydropyridinového typu vede ke snížení výskytu otoků, a to přes větší pokles TK, než při podání blokátoru kalciového kanálu v monoterapii (zprostředkováno snížením kapilárního tlaku při kombinované léčbě). Podobně mohou být nežádoucí metabolické účinky diuretik zmírněny po přidání ARB či inhibitorů ACE. Za určitých okolností lze tak složením látek v kombinaci dosáhnout, aby byl vektor účinku a bezpečnosti zaměřen při podání léčby stejným směrem.

**Role fixních terapií:** Tento koncept umožnil použít vyšší dávky fixních kombinací. Zatímco běžná dávka HCT užívaného v monoterapii nepřesahuje obvykle 12,5 mg, obsahují mnohé nové fixní kombinace antihypertenzních látek HCT v dávce 25 mg. Ukázalo se totiž, že přidáním 12,5 mg HCT ke stávající kombinaci inhibitor ACE + HCT (v dávce 12,5 mg) lze dosáhnout dalšího výrazného poklesu TK při přijatelném vzestupu nežádoucích účinků. Compliance u nemocných léčených fixní kombinací léčbou bývá zvýšená v důsledku jednoduššího léčebného režimu (jednodušší dávkování nebo menší počet užívaných tablet). Další výhodou je skutečnost, že díky rychlejší úpravě arteriální hypertenze lze dosáhnout časnější redukce kardiovaskulárních příhod.

*Je obava z nadměrné léčby oprávněná?* V praxi je často snížení TK do rozmezí normálních hodnot vnímáno jako zcela uspokojivý výsledek antihypertenzní léčby. Ve světle údajů zdůrazňujících potřebu docílit nízkých hodnot TK, coby předpokladu prevence kardiovaskulárních příhod, se jeví kombinace léků jako velmi dobře odůvodnitelná, pokud přispěje k uspokojivé kontrole hypertenze, často s hodnotami TK nižšími, než jakých by bylo možno dosáhnout pouhou monoterapií.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

*Skutečnost, že zvýšené hodnoty TK představují pro nemocné významné kardiovaskulární riziko, dokazuje řada studií. Ve studii UKDPS byly léčeny dvě skupiny nemocných diabetiků s arteriální hypertenzí – jedna s adekvátní kontrolou TK a druhá s neuspokojivými hodnotami TK. Rozdíl v dosažených hodnotách TK mezi oběma skupinami byl 10/5 mm Hg. I přes tento zdánlivě nevelký rozdíl v úrovni kompenzace TK byl rozdíl ve výskytu kardiovaskulárních komplikací značný – ve skupině s uspokojivou kontrolou hypertenze vzniklo o 44 % cévních mozkových příhod (CMP) a o 21 % infarktů myokardu (IM) méně než ve skupině nemocných léčených méně intenzivně. Podobně příznivý trend bylo možno pozorovat ve studii HOT (resp. její diabetické větvi), kde při každém poklesu diastolického TK o 2 mm Hg se snížil počet kardiovaskulárních příhod (CMP o 10 % a koronárních příhod o 7 %) ((Hansson, 1998). Tyto trendy se samozřejmě promítají do (stále se snižujících) cílových hodnot TK, která jsou součástí doporučení pro léčbu hypertenze vytvářených pod záštitou World Health Organization-International Society of Hypertension (WHO-ISH) a dalších odborných organizací.*

*Důvodů, které způsobují, že skutečná situace v klinické praxi se do značné míry liší či nedosahuje hodnot doporučených v rámci guidelines, je řada. Uplatňují se faktory subjektivní i objektivní povahy, které byly či jsou předmětem mnoha analýz. Významný podíl na (ne)dodržení optimální korekce TK má jistě i konkrétní taktika farmakologické léčby. Spolu s potřebou dosáhnout podstatně nižších cílových hodnot TK než v minulosti a zřetelně se rozšiřující paletou antihypertenzních látek nabývá charakter volby antihypertenziva první volby nových rozměrů. Mnohem více než v minulosti je třeba k uspokojení potřeb vázaných na uspokojivou kompenzaci TK (v souladu s dnešními požadavky na relativně nízké cílové hodnoty TK) sáhnout ke kombinované léčbě. Na druhé straně lze mnohem snáze než v minulosti takovou (kombinovanou) léčbu, která by zaručila dobrou snášenlivost z hlediska výskytu nežádoucích účinků a která by také splňovala některé specifické požadavky (např. nefroprotektivitu u nemocných s chronickou nefropatií, přednostně poskytovanou inhibitory ACE nebo ARB), pacientovi poskytnout.*

*Co brání širšímu uplatnění kombinované antihypertenzivní léčby? K nejdůležitějším příčinám patří patrně určitý konzervatismus a tradiční přístup k odstupňované léčbě arteriální hypertenze, podepřený nejrůznějšími dlouhodobou zkušenostmi. K tomu, aby byla taktika kombinované léčby více používána, je nezbytné,*

aby byly dostatečně známy a vyzdvíženy ty výhodné kombinace léků, v jejichž rámci lze kombinací docílit zvýšené účinnosti za cenu malého zvýšení nežádoucích účinků (či lépe za neutrálního/příznivého působení na vedlejší účinky). Je nutno zdůraznit, že ne všechny kombinace antihypertenziiv mají tyto vlastnosti. Obava z možných negativních dopadů některých kombinací antihypertenzních léků je patrně jedním z důvodů určité zdrženlivosti vůči aplikaci kombinované léčby.

**Závěrem:** Použití kombinované léčby v první linii léčby arteriální hypertenze představuje významný prostředek, jak lze docílit účinnější kontroly hypertenze ve srovnání s tradiční taktikou odstupňované antihypertenzní léčby, a zasluhuje si proto zvýšenou pozornost.

#### Literatura

- Chrysant SG, Weber MA, Wang AC, Hinman DJ. Evaluation of antihypertensive therapy with the combination of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens* 2004;17:252–259.
- Frishman WH, Bryzinski BS, Coulson LR, et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. *Arch Intern Med* 1994;154:1461–1468.
- Hansson L, Zanchetti A, Caruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755–1762.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data from one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305–1315.

## Role aquaporinu v peritoneální dialýze

Ni J, Verbavatz J-M, Rippe A, Boisdé I, Moulin P, Rippe B, Verkman AS, Devuyst O. Aquaporin-1 plays an essential role in water permeability and ultrafiltration during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2006;69:1518–1525.

**N**i a spol. se v editoriale publikovaném v květnovém čísle *Kidney Int* zabývali významem aquaporinu-1 (AQP1) pro propustnost pro vodu a ultrafiltraci (UF) během peritoneální dialýzy (PD).

Kapacita peritoneální membrány pro UF je významným faktorem predikce prognózy a mortality PD pacientů (Churchill, 1998). Selhání ultrafiltrační schopnosti je nejčastější abnormalitou u pacientů dlouhodobě léčených PD a patří k hlavním příčinám technického selhání (Davies, 1998). B. Rippe a spol. navrhli před 15 lety na podkladě počítačových simulací „třípórový model“ k popisu procesů výměny tekutin odehrávajících se na peritoneální membráně (Rippe, 1991). Tento model umožnil dlouhodobou monitoraci pacientů a úpravu dialyzační léčby. U třípórového modelu se předpokládá, že hlavní transportní překážku peritonea tvoří endotel kapilár. „Malé póry“ (poloměr 40–50 Å), které odpovídají štěrbinám mezi buňkami endotelu, jsou odpovědné asi za 95 % hydraulické vodivosti (UF koeficient,  $L_p S$ ). Druhá populace pórů, tzv. „velké póry“ (poloměr 250 Å), která má původ v interendoteliálních venulárních mezerách, odpovídá za 5 % UF koeficientu. Tyto póry se uplatňují v transportu makromolekul. Ačkoli tvoří méně než 0,01 %

z celkového počtu pórů, zprostředkovávají významnou měrou přesun plazmy z krve do peritoneální dutiny UF mechanismem. Třetí populace pórů se skládá z „ultramalých pórů“ lokalizovaných v endoteliálních buňkách, které jsou specifické pro vodu. Odpovídají přibližně za 1–2 % hydraulické vodivosti, tzn. nepřispívají významně k celkovému UF koeficientu. Vzhledem k tomu, že nepropouštějí soluty a usnadňují transport vody, jsou tyto ultramale póry extrémně důležité pro krystaloidní osmózu. Předpokládá se, že zprostředkovávají asi polovinu ultrafiltrace, a odpovídají za pokles koncentrace sodíku v dialyzátu („sodium sieving“) v průběhu nálože dialyzačního roztoku obsahující hypertonnickou glukózu.

Pochopení role a molekulární podstaty ultramalých pórů má zásadní klinický význam, jelikož vazba mezi integritou ultramalých pórů a UF kapacitou a „prosvíváním“ sodíku je jednou z nejvíce diskutovaných záležitostí v peritoneální dialýze. Z dostupných údajů lze vyvodit, že na molekulární úrovni odpovídají zmiňovaným ultramalým pórům vodní kanály tvořené AQP1.

Ni a spol. se za použití myšího modelu pokusili charakterizovat expresi AQP genu na peritoneální membráně, a podat tak přímý důkaz o úloze AQP1 v transportních procesech na peritoneu. **Metody:** Ve studii byly použity myši s chybějícím AQP1 (Ma, 1998). Transportní děje na myším peritoneu byly studovány za pomoci peritoneálního ekvilibračního testu (PET) při použití dialyzátu s obsahem 7% glukózy. Po 0, 30, 60 a 120 minutách od napuštění 2 ml roztoku do peritoneální dutiny byly odebrány vzorky krve a dialyzátu. Ke konci prodlevy byla měřena čistá UF. Byly rovněž stanoveny hodnoty nitritů a nitrátů. Transport malých solutů byl odvozen z transportních charakteristik urey a glukózy. Za účelem zjištění volumových křivek a iniciální UF bylo do peritoneální dutiny instilováno 2,5 ml 3,86% glukózy obsahující sérový albumin (značený I<sup>25</sup>). Vzorky krve a dialyzátu byly odečítány v gama-counteru. Na konci prodlevy byly myši utráceny a vzorky tkáně byly odebrány na fixaci (nástěnné a viscerální peritoneum) a mRNA/protein extrakci (viscerální peritoneum). Celková RNA z myšího viscerálního peritonea byla extrahována (Trizolem) a po dalších úpravách vyšetřena za použití definovaných primerů. Byly stanoveny hladiny mRNA cílových genů metodou RT-PCR. Byly použity protilátky proti AQP1, proti eNOS, proti CD31, proti dalším AQP a některým dalším působkům. Vzorky viscerálního a parietálního peritonea byly fixovány v paraformaldehydu a uloženy do parafinu a následně zpracovány příslušnými barveními a imunohistochemickými postupy. Mikrovaskulární hustota byla vyhodnocena na podkladě stanovení protilátkové reakce proti CD31. Myší peritoneum bylo vyšetřeno ultrastrukturálně a také pomocí barvení zlatem (imunogold).

**Výsledky:** Proti divokému typu Aqp1 myši (Aqp1<sup>+/+</sup>) měly myši Aqp1<sup>-/-</sup> nižší hmotnost, plazmatickou ureu a hodnotu středního tlaku. U „mezitypu“ (Aqp1<sup>+/-</sup>) se uvedené parametry pohybovaly mezi Aqp1<sup>+/+</sup> a Aqp1<sup>-/-</sup>. U myši Aqp1<sup>-/-</sup> byla