aby byly dostatečně známy a vyzdviženy 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 antihypertenziv 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, Carruthers 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.

Ni a spol. se v editorialu 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 A), které odpovídají štěrbinám mezi buňkami endotelu, jsou odpovědné asi za 95 % hydraulické vodivosti (UF koeficient, L_pS). Druhá populace pórů, tzv. „velké póry" (poloměr 250 A), 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 ultramalé 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 hypertonickou glukózu.

Pochopení role a molekulární podstaty ultramalých pórů má zásadní klinický význam, jelikož vazba mezi integritou ultramalých pórů a UF kapacitou a „prosíváním" 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 odebírány 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^{125}). Vzorky krve a dialyzátu byly odečítány v gama-counteru. Na konci prodlevy byly myši utraceny a vzorky tkáně byly odebrány na fixaci (nástěnné a viscerální peritoneum) a mRNA/protein extrakci (viscerální peritoneum). Celková RNA z myšího visceralního peritonea byla extrahována (Tritolem) 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 visceralního 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 myší ($Aqp1^{+/+}$) měly myši $Aqp^{-/-}$ nižší hmotnost, plazmatickou ureu a hodnotu středního tlaku. U „mezitypu" ($Aqp1^{+/-}$) se uvedené parametry pohybovaly mezi $Aqp1^{+/+}$ a $Aqp^{-/-}$. U myší $Aqp^{-/-}$ byla

zřetelná porucha koncentrační schopnosti ledvin (přítomna polyurie). Nejvýznamnější izoformou AQP na myším peritoneu byl AQP1. Korové a glykosylované izoformy AQP1 byly identifikovány na viscerálním peritoneu $Aqp1^{+/+}$ myší. U $Aqp1^{+/-}$ myší došlo k 50% redukci hustoty exprese Aqp1. Dalece AQP1 nebyla provázena změnami endoteliálních proteinů. Delece AQP1 nebyla provázena strukturálními změnami viscerálního či parietálního peritonea a/nebo změnami v hustotě cévního zásobění. AQP1 byl lokalizován výhradně v endotelu lemujícím peritoneální kapiláry či venuly $Aqp1^{+/+}$ myší. Imunogold elektronovou mikroskopií a ultrastrukturálním vyšetřením byla rovněž prokázána silná pozitivita AQP1 v endotelu peritoneálních kapilár (při negativitě AQP1 v mezoteliálních buňkách) u $Aqp1^{+/+}$. U myší $Aqp1^{+/-}$ byla pozitivita slabší a u $Aqp1^{-/-}$ myší dle očekávání nebyla přítomnost AQP1 prokazatelná. U myší $Aqp1^{+/+}$ bylo možno navodit podáním PD roztoku typické změny v „prosívání" (sieving) sodíku, progresivní reabsorpci glukózy z dialyzátu a čisté UF. $Aqp1^{-/-}$ myši ztratily zcela schopnost prosít sodík a dosáhly 50% poklesu čisté UF, zatímco reabsorpce glukózy z dialyzátu a poměr osmolality D/P ve 30. minutě zůstaly nezměněny. Transport malých solutů byl ve všech třech skupinách myší obdobný. Inciální UF se zřetelně lišily: 33,5 µl/min u $Aqp1^{+/+}$ myši, 22 µl/min u $Aqp1^{+/-}$ myši a 10 µl/min u $Aqp1^{-/-}$ myši.

Diskuse: Výsledky studie jednoznačně prokázaly, že AQP1 zprostředkovává iniciální transport bezsolutové vody (hodnocený dle prosívání sodíku) a rovněž polovinu UF v průběhu PD prováděné u myšího modelu. Uvedené změny, pozorované u $Aqp^{-/-}$ myší se přitom odehrávají beze změny v mikrovaskulární struktuře. Studie zřetelně podporuje již dříve formulovanou hypotézu o tom, že funkční ztráta AQP1 je příčinou ztráty prosívací schopnosti peritonea pro sodík. Delece AQP1 u testovaných zvířat navodila ztrátu prosívací schopnosti peritonea pro sodík. Druhým nejvýznamnějším výsledkem studie je potvrzení další predikce třípórového modelu týkající se UF. Studie potvrdila, že AQP1 zprostředkovává asi 50 % čisté UF (v průběhu hypertonické nálože), aniž by ovlivňovala transport malých solutů.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Podstatnou část transportní bariéry pro peritoneální dialýzu tvoří endotel krevních kapilár. Cévní zásobení charakteru mikrovaskulatury se nachází v tkáni přiléhající na peritoneum (Flessner, 2005). Teorie pórů uplatňujících se v kapilárním transportu byla vznesena zhruba před 60 lety. K původní představě o dvou základních typech pórů (velkých, umožňujících transport makromolekul a bílkovin, a malých, umožňujících transport menších solutů, např. iontů, glukózy) se posléze přidružila úvaha o třetím typu pórů, umožňujících pouze transport vody. Tento typ pórů je za podmínek izotonického prostředí po obou stranách vaskulární bariéry, tj. luminální a intersticiální, relativně nedůležitý. Při peritoneální dialýze se však situace zásadně mění, neboť díky influxu glukózy z dialyzačního roztoku se v intersticiální oblasti výrazně zvyšuje osmotický tlak. Z důvodu vzniklého rozdílu mezi zvýšeným osmotickým tlakem na straně intersticiální a nezměněným na straně luminální dochází k osmóze či UF z lumina do intersticia. Tento přebytek tekutin je následně z těla pacienta odstraněn. Teprve klinické pozorování rychlého poklesu sodíku v dialyzátu, ke kterému pravidelně dochází v prvních 10–20 minutách po napuštění hypertonického dialyzačního roztoku do peritoneální dutiny, přivedlo Rippa k formulaci „třípórové teorie". Podle třípórového modelu přibližně 50 % vody hromadící se v peritoneální dutině během PD přestupuje transportní bariéru právě prostřednictví transcelulárních (či „pouze-vodních") pórů. Vzhledem k tomu, že soluty touto transportní drahou neprojdou, vytváří se bezsolutová UF, vedoucí následně k poklesu sodíku v dialyzátu během časné fáze osmotického procesu.

Objev AQP1 začátkem 90. let 20. století znamenal novou etapu ve výzkumu peritonea. Podařilo se dokázat, že inhibicí kanálů zprostředkovaných AQP1 (chloridem rtuťnatým) dochází při PD k výraznému poklesu filtrace tekutiny z tkání do peritoneální dutiny. Následně Yang a spol. (1999) použili transgenní AQP1 knockoutované myši k tomu, aby prokázali, že vyřazení AQP1 je v případě PD prováděné s hypertonickým roztokem spojeno s poklesem UF přibližně o 60 %. Tyto výsledky experimentálních studií byly v podstatě v souladu s teoretickými předpoklady Rippova třípórového modelu. V klinické praxi se ztráta UF bezsolutové vody během iniciální fáze PD prodlevy, označovala jako selhání UF a vysvětlovala se funkční poruchou či ztrátou AQP1 (Smit, 2004). V komentované práci se Ni a spol. podařilo na modelu transgenních AQP1 knockoutovaných myší potvrdit význam AQP1 kanálu pro UF a pro vysvětlení fenoménu „prosívání sodíku" a dále prokázat lokalizaci AQP1 na peritoneu (exprese AQP1 v endotelu).

Uvedená studie znamená nepochybný přínos nejen pro samotnou teorii transportu solutů a vody přes PD membránu. Vnáší a rozvíjí experimentální postupy kombinující užití transgenních zvířat, užití metodik molekulární biologie, zavedení PD techniky na experimentálních zvířatech a využití vysoce sofistikovaných morfometrických metod. Jedná se o slibný přístup, který snad umožní vysvětlit či pochopit i takové klinicky významné děje, jako jsou změny filtrační schopnosti bezsolutové vody a čisté UF během peritonitidy či zánětlivých procesů na pobřišnici.

Literatura

Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, et al. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient, and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. The Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. J Am Soc Nephrol 1998;9:1285–1292.

Davies SJ, Phillips L, Griffiths AM, et al. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? Kidney Int 1998;54:2207–2217.

Rippe, B. A three-pore model of peritoneal transport. Perit Dial Int 1993;13(Suppl 2):S1–S4.

Smit, W, Struijk, DG, Ho-Dac-Pannekeet, MM, Krediet RT. Quantification of free water transport in peritoneal dialysis. Kidney Int 2004;66:849–854.

Yang, B, Folkesson, HG, Yang, J, et al. Reduced osmotic water permeability of the peritoneal barrier in aquaporin-1 knockout mice. Am J Physiol 1999;276:C76–C81.