

součástí léčby. Neléčená hypertenze může vést k předčasnému ukončení léčby.

Vazba VEGF na příslušný receptor (VEGFR) vede k aktivaci tyrozinkinázy. V endoteliálních buňkách jsou lokalizovány hlavně VEGFR-1 a VEGFR-2. Aktivace VEGFR-2 spouští regulační cesty nezbytné pro endoteliální biologii, viz obrázek 1. První z nich je stimulace fosfolipázy C (PLC) a na ní navazující kaskády, které hrají důležitou roli v růstu a diferenciaci buněk. Druhá cesta vede k aktivaci fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K) – proteinkinázy B (AKT), k fosforylaci endoteliální syntázy oxidu dusnatého (eNOS), zvýšené tvorbě oxidu dusnatého (NO) a následné vazodilataci. Třetí – VEGFR-2 zprostředkovaná aktivace cyklooxygenázy (COX) stimuluje produkci vazodilatačního prostacyklinu (7, 8). Další cestou přes cytoplazmatické tyrozinkinázy je ovlivněna adheze a permeabilita. VEGF také inhibuje endoteliální produkci silného vasokonstričního endotelinu-1 (ET-1). Fyziologická signalizace VEGF-VEGFR2 udržuje vaskulární tonus vyvážením vazodilatace indukované NO a prostacyklinem a vazokonstrikcí regulované ET-1.

V souvislosti s výše uvedeným – látky, které blokují cestu VEGF, mohou vést ke vzniku hypertenze nebo k destabilizaci TK. Pravděpodobnými mechanismy vzniku hypertenze jsou tedy funkční a strukturální změny v oblasti cév, viz obrázek 2. V důsledku snížení produkce NO a prostacyklinu a zvýšení produkce endotelinu-1 je posílena vazokonstrikce (9). Nelze vyloučit, že klesající aktivita NO odmaskuje aktivitu endogenního ET (7, 8). NO hraje důležitou roli také v regulaci (medulárního) renálního průtoku krve a (tubulárního) vylučování sodíku (10). Renální dysfunkce není počáteční příčinou hypertenze u pacientů léčených inhibitory VEGF, ale inhibice renální NOS spojená se zhoršenou exkrecí sodíku a následně retencí tekutin se může podílet na rozvoji hypertenze (7, 8, 10).

Mezi další změny, ke kterým po podání inhibitorů VEGFR-2 dochází a které se podílejí na zvýšení periferního odporu, patří chronická deplece endoteliálních buněk kapilárního řečiště a postupné snížení hustoty tohoto řečiště – proces, který je nazýván „rarefaction“ (9). Odhaduje se, že pro 5% zvýšení vaskulární rezistence je zapotřebí 40% redukce v oblasti kapilárního řečiště, zdá se velmi nepravděpodobné, že by k tomu došlo v průběhu několika hodin, což však neznamená, že nakonec tyto změny nepřispívají k trvalému zvýšení TK (7, 8).

Incidence hypertenze po podání vybraných účinných látek je shrnuta v tabulce 2. Variabilitu

v incidenci u jednotlivých léčiv lze přičíst různým výběrovým kritériím, které jsou používány v klinických studiích (např. věk zahrnutých pacientů), jakož i rozdíly v definici hypertenze (9).

Elevace tlaku krve je u většiny pacientů rychlá, TK je třeba pečlivě monitorovat zvláště první 3–4 týdny po nasazení léčiva, a odeznívá po jeho vysazení. U pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním byl detekován zvýšený TK při terapii sorafenibem již první den léčby a plně vyjádřen v době, kdy bylo dosaženo rovnovážných koncentrací léčiva – kolem 7. dne (11).

Je třeba pamatovat na to, že denní podávání těchto léčiv není pravidlem, což může být důvodem kolísání hladin v průběhu léčby. Z různých důvodů dochází k přerušení terapie nebo při progresi onemocnění k jejímu ukončení. Tomu je třeba přizpůsobit management hypertenze u této skupiny pacientů a je třeba stále antihypertenzní medikaci přehodnocovat. Pacient je ohrožen nejen hypertenzí při nasazení inhibitoru cesty VEGF, ale také hypotenzí při jeho vysazení. Pacienti, kterým je nasazována terapie léčivy blokujícími cestu VEGF, jsou často polymorbidní a mají bohatou kardiologickou anamnézu a medikaci. Přestože jsou tito pacienti kompenzováni a jsou v dobrém „performance statu“, jsou zvláště rizikováni.

U všech pacientů s nasazenou medikací, která blokuje cestu VEGF je třeba v diferenciální diagnostice při náhle vzniklé destabilizaci TK vzít nově nasazenou medikaci do úvahy jako možnou příčinu hypertenze a vyhodnotit stupeň závažnosti nežádoucího účinku a podle toho dále směřovat postup, viz tabulka 3 (12). Volba antihypertenzní terapie se řídí aktuálními standardními postupy a měla by být optimalizována případ od případu.

Erythropoetin

Hypertenze se může vyvinout u 20–30 % pacientů, kteří dostávají erythropoetin, objevuje se za 2 týdny až 4 měsíce po zahájení léčby. Předpokládaný mechanismus tohoto nežádou-

Tab. 2. Incidence hypertenze po podání léčiv, která ovlivňují/blokují VEGF cestu, zpracováno podle Agarwal, et al. 2018, Touyz, et al. 2018 (7, 8)

Účinná látka	Incidence hypertenze (%)
Aflibercept	41
Axitinib	40
Bevacizumab	4–35
Cabozantinib	33–61
Cediranib	43–87
Lenvatinib	42–73
Pazopanib	42
Ponatinib	68
Sorafenib	7–43
Ramucirumab	11–36
Sunitinib	5–24
Regorafenib	30–59
Vandetanib	33

VEGF: vaskulární endoteliální růstový faktor

cího účinku není přesně známý, roli hraje zvýšení vápníku v buňkách hladkého svalstva cév, aktivace lokálního systému renin-angiotensin-aldosteron, zvýšená produkce ET-1 a snížená syntéza NO (2). Erythropoetin může zvýšit TK o více než 10 mmHg, častěji u dialyzovaných pacientů než u pacientů ještě nedialyzovaných (2).

Glukokortikoidy

Incidence hypertenze je u pacientů s Cushingovým syndromem 70–80 %, ale pouze 15–20 % u pacientů léčených vysokými dávkami syntetických kortikosteroidů, které mají menší mineralokortikoidní aktivitu než kortizol (13). Do patogeneze hypertenze vyvolané glukokortikoidy mohou být zapojeny oxidační stres a nedostatek oxidu dusnatého (14). Nicméně přesný mechanismus hypertenze indukované glukokortikoidy není stále plně objasněn a zdá se, že je multifaktoriální.

Imunosupresiva

Incidence hypertenze při terapii cyklosporinem je 50 % a takrolimem 35 % (5). Everolimus a temsirolimus mají antiproliferativní účinky,

Tab. 3. Klasifikace nežádoucích účinků, hypertenze podle CTCAE verze 3 (The Common Terminology Criteria for Adverse Events) v. 3.0 (12)

Stupeň	Popis
1	Vzestup tlaku krve: asymptomatický, přechodný (< 24 h) vzrůst o > 20 mmHg diastolického tlaku nebo > 150/100, pokud byl dříve v normálních mezích; terapie není indikována
2	Vzestup tlaku krve: rekurentní nebo perzistentní (≥ 24 h) nebo symptomatické zvýšení o > 20 mmHg diastolického tlaku nebo > 150/100, pokud byl dříve v normálních mezích; indikace monoterapie
3	Vzestup tlaku krve: vyžaduje více než monoterapii nebo intenzivnější terapii než dříve
4	Hypertenzní krize
5	Smrt