



Hypertenze jako nežádoucí účinek léčiv

Jana Gregorová^{1, 2}, Petra Holečková^{3, 4}

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU, Brno

³Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁴1. lékařská fakulta UK, Praha

Léčiva jsou často přehlížena jako příčina sekundární hypertenze. Nesteroidní antiflogistika – podávaná pravidelně delší dobu, pohlavní hormony ve vyšších dávkách než substitučních, imunosupresiva – cyklosporin, antidepresiva – venlafaxin, glukokortikoidy, mineralokortikoidy samotné, i léčiva, která svým mechanismem vedou k jejich nadbytku, a některá antineoplastika jsou spojována s elevací tlaku krve. Ve sdělení bude hlavně zaměřena pozornost na mechanismus, kterým blokátory cesty vaskulárního endoteliálního růstového faktoru zasahují do regulace tlaku krve.

Klíčová slova: hypertenze, léčiva, nežádoucí účinek, mechanismus účinku.

High pressure as a side effect of drugs

Drugs are often overlooked as the cause of secondary hypertension. Non-steroidal anti-inflammatory drugs – given regularly for long period, sex hormones – in higher doses than substitution, immunosuppressants – cyclosporine, antidepressants – venlafaxine, glucocorticoids, mineralocorticoids themselves, and drugs that lead to their excess, and some antineoplastics are associated with blood pressure elevation. The main focus of the paper will be on the mechanism by which vascular endothelial growth factor pathway blockers interfere with the regulation of blood pressure.

Key words: hypertension, drugs, side effect, mechanism of action.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Jana Gregorová, jana.gregorova@bulovka.cz

Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce

Budínova 67/2, 180 81 Praha 8 – Libeň

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2019; 33(3): 25–28

Článek přijat redakcí: 1. 8. 2019

Článek přijat k publikaci: 24. 9. 2019



Úvod

Většina pacientů, u kterých je při vyšetření zjištěna hodnota systolického tlaku krve > 160 a/nebo diastolického > 100 mmHg, nebude mít v anamnéze záznam o poškození cílových orgánů. Pokud nedošlo k jejich akutnímu poškození, mohou pacienti prezentovat jiné obtíže a zvýšený tlak krve (TK) může představovat akutní rozpoznání chronické hypertenze. Klasifikace TK podle měření v ordinaci je uvedena v tabulce 1 (1). Rychlá diagnostika hypertenze může pomoci předejít závažným komplikacím, jako je intrakraniální krvácení a srdeční selhání.

Léčiva jsou často přehlížena ať už jako vlastní příčina hypertenze nebo příčina destabilizace TK. Proto je nutné věnovat pozornost lékové anamnéze pacienta, identifikovat možné lékové příčiny a následně vyhodnotit relevantnost nežádoucího účinku. Poléková elevace TK může být zapříčiněna různými mechanismy:

- zvýšený intravaskulární objem v důsledku nepřiměřené hydratace nebo retence tekutin,
- přímá nebo nepřímá aktivace sympatiku,
- přímé ovlivnění cév – vazokonstrikce (2).

Mezi léčiva, která mohou zvýšit TK, patří antidepresiva, glukokortikoidy, hormony štítné žlázy, imunosupresiva, mineralokortikoidy samotné nebo léčiva, která svým mechanismem vedou k jejich nadbytku, nesteroidní antiflogistika, pohlavní hormony. Při výčtu léčiv nelze opomenout roztoky (emulze), kterými je zajišťována hydratace a nutrice pacienta, substituce iontů a vitaminů, nebo ve kterých jsou rozpuštěna podávaná léčiva. Neadekvátní tekutinový management vede k nadměrnému zvýšení intravaskulárního objemu se všemi důsledky. V současné době je třeba věnovat zvláštní pozornost také zvýšení TK během léčby inhibitory angiogeneze u pacientů s nádory (3).

Ve sdělení bude diskutován zejména mechanismus, kterým antineoplastika zasahují do regulace TK. U ostatních skupin léčiv jsou uvedeny jen základní informace, nicméně např. ovlivnění krevního tlaku glukokortikoidy a mineralokortikoidy by si zasloužilo podrobnější sdělení v samostatném článku.

Skupiny léčiv jsou řazeny podle abecedy nikoli podle mechanismu účinku.

Tab. 1. Klasifikace krevního tlaku podle měření v ordinaci (podle Doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze České společnosti pro hypertenzi 2017) (1)

	Systolický tlak (mmHg)	Diastolický tlak (mmHg)
Optimální	< 120	< 80
Normální	120–129	80–84
Vysoký normální	130–139	85–89
Hypertenze 1. stupně (mírná)	140–159	90–99
Hypertenze 2. stupně (středně závažná)	160–179	100–109
Hypertenze 3. stupně (závažná)	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90

Pokud hodnoty systolického a diastolického tlaku téhož pacienta spadají do různých kategorií, je třeba zařadit pacienta do vyšší kategorie

Antidepresiva

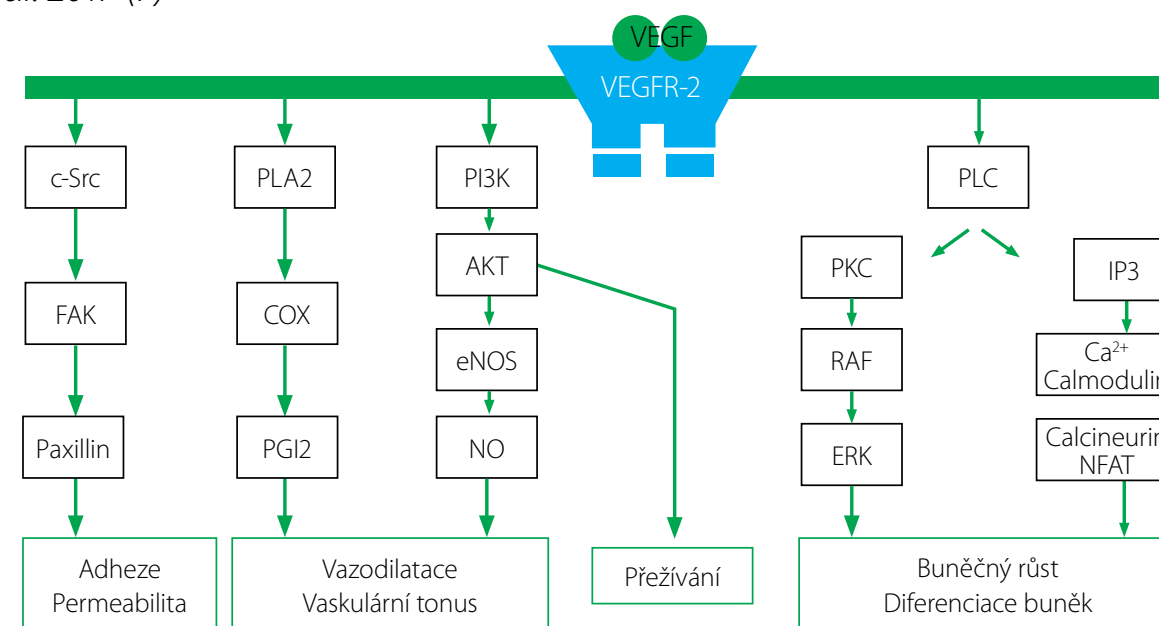
Ovlivnění tlaku krve závisí na tom, na jaké mediátory a na jaké receptory antidepresivum působí a v jaké je podáváno dávce. Příčinou elevace tlaku krve je pravděpodobně jejich noradrenergní efekt (2). Tricyklická antidepresiva (TCA) mohou vést k hypertenzi 1. nebo 2. stupně, viz tabulka 1. Nicméně zástupci této skupiny antidepresiv neovlivňují jen zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu, ale mají další účinky např. anticholinergní, antihistaminové a alfa-1 lytické, které modulují celkový dopad na kardiovaskulární systém a na výsledný TK. V hodnocení souvislosti hypertenze s danou medikací je důležitá velikost podávané dávky antidepresiva. Dávkování používané k řešení nepsychiatrických symptomů např. v paliativní medicíně nebo v terapii neuropatické bolesti je daleko nižší, než jaké je běžné v psychiatrických indikacích, takže výskyt tohoto nežádoucího účinku nebude dominantní. Co uvádějí u TCA souhrny údajů o přípravcích (SPC), které jsou součástí rozhodnutí o registraci a které slouží lékařům a zdravotnickým odborníkům jako klíčový zdroj informací? U amitriptylinu, dosulepinu, klomipraminu a maprotilinu (antidepresivum s tetracyklickou strukturou, ale vlastnostmi podobnými TCA) není hypertenze jako nežádoucí účinek vůbec uvedena, u nortriptylinu je četnost výskytu hypertenze uvedena jako nežádoucí účinek méně častý (tj. s incidencí 1/1000–1/100), u imipraminu je četnost výskytu hypertenze uvedena jako nežádoucí účinek velmi vzácný (tj. s incidencí < 1/10 000) (4). Riziko elevace TK a tachykardie při podávání mirtazapinu je velmi malé, uvádí se, že pravděpodobnost výskytu je o 50 % nižší ve srovnání s tricyklickými antidepresivy (5). Stejně tak moklobemid reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy je bezpečnější a méně problematický než zástupci ireverzibilních inhibitorů, které se nyní již nepoužívají. Vysoké dávky ven-

lafaxinu způsobují hypertenzi u 12,5 % pacientů. Metaanalýza ukázala, že zvýšení TK je výraznější u starších pacientů a u mužů a závisí na dávce (5). Incidence zvýšeného diastolického TK > 90 mmHg byla statisticky a klinicky významná pouze při dávkách nad 300 mg venlafaxinu na den (6).

Antineoplastika

Hypertenze je častým nežádoucím účinkem, který se objevuje při léčbě látkami, které blokují cestu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). Mezi tyto látky patří monoklonální protilátky (aflibercept, bevacizumab) a inhibitory tyrozinkináz (např. axitinib, sorafenib, sunitinib). Monitorace TK a včasná a správná léčba hypertenze musí být

Obr. 1. Místo VEGFR-2 v procesu angiogeneze, zpracováno podle Touyz, et al. 2017 (7)



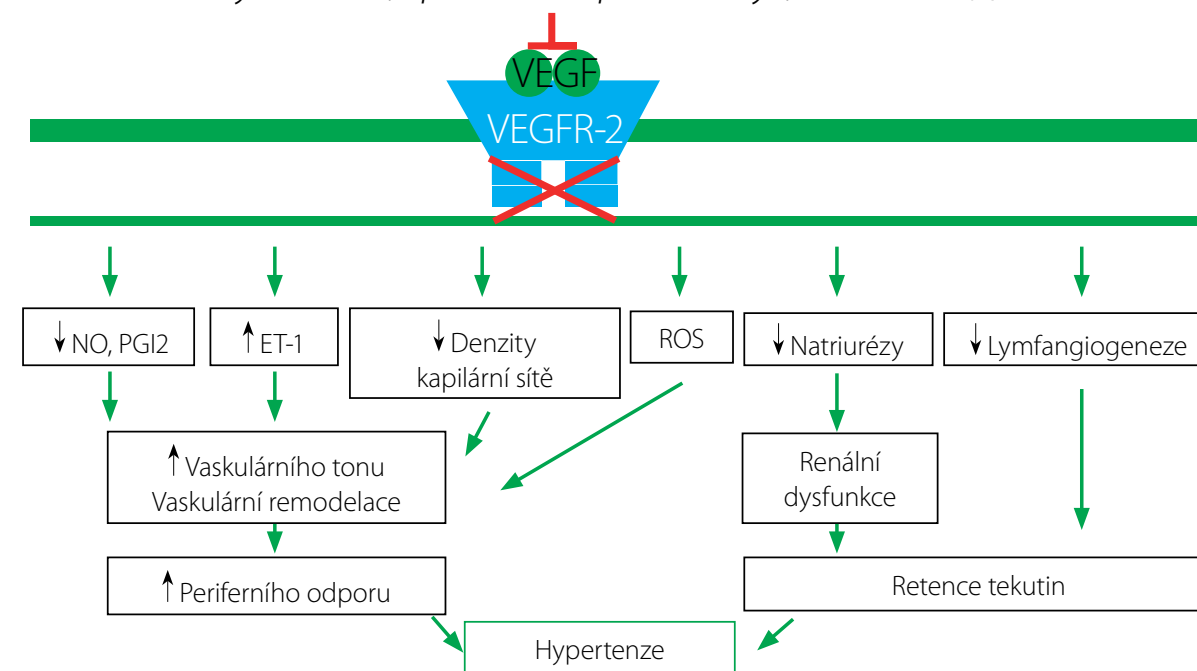
AKT: proteinkináza B; c-Src: cytoplazmatická tyrozinkináza; COX: cyklooxygenáza; eNOS: endoteliální syntáza oxidu dusnatého; ERK: extracelulárně regulovaná kináza; FAK: fokální adhezivní cytoplazmatická kináza; IP3: inositoltrifosfát; NFAT: nukleární faktor aktivovaných T buněk; NO: oxid dusnatý; PGI2: prostacyklin; PI3K: fosfatidylinositol-3-kináza; PLA: fosfolipáza A; PLC: fosfolipáza C; PKC: proteinkináza C; RAF: RAF-kináza (kaskáda fosforylací mitogenem aktivované proteinkinázy); VEGF: vaskulární endoteliální růstový faktor; VEGFR: receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor.

nedílnou 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 vasokonstrikčního 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).

Obr. 2. Potenciální mechanismy, které se podílejí na rozvoji hypertenze v důsledku blokády VEGFR-2, zpracováno podle Touyz, et al. 2018 (8)



ET-1: endotelin 1; NO: oxid dusnatý; PGI2: prostacyklin; ROS: oxidativní stres; VEGF: vaskulární endoteliální růstový faktor; VEGFR: receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor

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 rozdílům 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.

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

Předpokládaný mechanismus tohoto nežádoucího 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, které se využívají nejen v transplantologii ke snížení proliferace lymfocytů, ale také v onkologii k ovlivnění proliferace nádorových buněk. Výskyt hypertenze byl u obou léčiv hlášen ve studiích od 1 do 10 % (15). Mechanismus elevace tlaku zahrnuje změny na úrovni vaskulární endoteliální funkce, snížené hladiny vazodilatačních mediátorů (prostacyklinu a oxidu dusnatého), zvýšené hladiny vazokonstrikčně působícího endotelinu a zvýšenou inzulinovou rezistenci.

Léčiva ovlivňující účinek mineralokortikoidů

Ke vzniku hypertenze mohou přispět léčiva zasahující do metabolismu kortikoidů ovlivněním aktivity některých významných enzymů. Antimykotikum posakonazol může svým mechanismem účinku vést k nadbytku mineralokortikoidů v organismu (16). Také abirateron, který je podáván pacientům s kastročně rezistentním karcinomem prostaty, vede ke klinicky významné dysbalanci kortikoidů v organismu, k deficitu korti-

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

zolu a nadbytku mineralokortikoidů (17). Proto musí být abirateron vždy podáván společně s denní dávkou 10 mg prednisonu, aby se předešlo nežádoucím účinkům – hypokalémii, hypertenzi atd.

Nesteroidní antiflogistika

Metaanalýza provedená v 90. letech 20. století ukázala, že nesteroidní antiflogistika (NSAID) používaná déle než 1 týden u nekomplikovaných hypertenzních i normotenzních pacientů zvýšila TK v průměru o 5 mmHg (2). Přesný mechanismus, kterým se NSAID podílí na zvýšení TK, není plně objasněn a je multifaktoriální. NSAID inhibují cyklooxygenázu-1 a 2, což snižuje syntézu prostaglandinů, snížení NO, zvýšení ET-1. Dochází k retenci soli a vody. NSAID snižují účinnost některých antihypertenziv, jako jsou diuretika, beta-blokátory a ACE inhibitory, ale



neinterferují s působením antagonistů vápníku a centrálně působících antihypertenziv (18).

Pohlavní hormony

Hypertenze je 2–3× častější u žen užívající perorální kontraceptiva než u kontrolní skupiny (19). Předpokládá se, že estrogény a progestiny zvyšují syntézu angiotensinogenu v játrech a tak produkci angiotensinu II a sekreci aldosteronu, který aktivuje mineralokortikoidní receptor a způsobuje re-sorpci sodíku a zadržování vody. Testosteron prostřednictvím agonismu na androgenních receptorech způsobuje zvýšenou retenci sodíku a vody (2).

Sympatomimetika – methylfenidát, kokain

Methylfenidát, používaný k léčbě poruch pozornosti s hyperaktivitou, a kokain mohou zvýšit TK ovlivněním množství noradrenalinu v nervových synapsích a adrenergní aktivací tak vyvolat vazokonstrikci. U dětí zvýšil methylfenidát

diastolický TK o 3,9 mmHg a neovlivnil významně systolický TK. U dospělých se může systolický i diastolický TK zvýšit o 3,5 a 2,4 mmHg (2). Pacientům s akutním zvýšením TK v důsledku působení kokainu by měl být v první řadě podán benzodiazepin ke zmírnění úzkosti. Pokud sedace k regulaci hypertenze nepostačuje, jsou lékem volby non-dihydropiridinové blokátory vápníkového kanálu, může být podán nitroglycerin nebo nitroprusid sodný. β -blokátory jsou u těchto pacientů kontraindikovány z důvodu nepřiměřené α -stimulace (4).

Závěr

Skupina léčiv, která jsou standardně vnímána jako potenciální příčina zvýšení TK a rozvoje hypertenze, je v poslední době rozšířena o řadu nových léčiv používaných u onkologicky nemocných pacientů. Vzhledem k rostoucímu počtu nových molekul, které zasahují svým farmakodynamickým účinkem do regulačních mechanismů organismu, je třeba této problematice věnovat pozornost.

LITERATURA

1. Widimský J jr., Filipovský J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze & KV Prevence. 2018; 7(Suppl): 2–22.
2. Lovell AR, Ernst ME. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. Curr Hypertens Rep. 2017; 19: 39.
3. Salvetti M, Paini A, et al. Acute blood pressure elevation: Therapeutic approach. Pharmacological Research. 2018; 130: 180–190.
4. AISLP – 2019. 3.
5. Sander GE. Secondary hypertension Drugs and herbal preparations that increase pressure. Journal of the American Society of Hypertension. 2014; 8(12): 946–948.
6. Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. J Clin Psychiatry 1998; 59(10): 502–508.
7. Touyz RM, Lang NN, et al. Recent Advances in Hypertension and Cardiovascular toxicities with VEGF Inhibition. Hypertension. 2017; 70: 220–226.

8. Touyz RM, Herrmann SMS, et al. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies—focus on hypertension and arterial thrombotic events. Journal of the American Society of Hypertension. 2018; 12(6): 409–425.
9. Agarwal M, Thareja N, et al. Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Hypertension. Curr Oncol Rep. 2018; 20(8): 65.
10. Hayman SR, Leung N, et al. VEGF Inhibition, Hypertension, and Renal Toxicity Curr Oncol Rep. 2012 August; 14(4): 285–294.
11. Maitland, ML, Kasza KL, et al. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. Clin Cancer Res. 2009; 15(19): 6250–6257.
12. Colevas AD, Setser A. The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 3.0 is the new standard for oncology clinical trials. Journal of Clinical Oncology. 2004; 22(14_suppl): 6098–6098.



- 13.** Isidori AM, Graziadio C, et al. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *Journal of Hypertension*. 2015; 33: 44–60.
- 14.** Hattori T, Murase T, et al. Glucocorticoid-induced hypertension and cardiac injury: effects of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor antagonism. *Nagoya J. Med. Sci*. 2013; 75: 81–92.
- 15.** Eisen T, Sternberg CN, et al. Targeted Therapies for Renal Cell Carcinoma: Review of Adverse Event Management Strategies. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 93–113.
- 16.** Boughton Ch, Taylor D, et al. Mineralocorticoid hypertension and hypokalaemia induced by posaconazole. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018; 17–0157.
- 17.** Auchusa RJ, Yub MK, et al. Use of Prednisone With Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The Oncologist* 2014; 19: 1231–1240.
- 18.** Grossman A, Messerli FH, et al. Drug induced hypertension – An unappreciated cause of secondary hypertension. *European Journal of Pharmacology*. 2015; 763: 15–22.
- 19.** Gyamlani G, Gerac SA., Secondary Hypertension due to Drugs and Toxins. *Southern Medical Journal*. 2007; 7(100): 692–699.