



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 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 vazokonstrikčního 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

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

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