

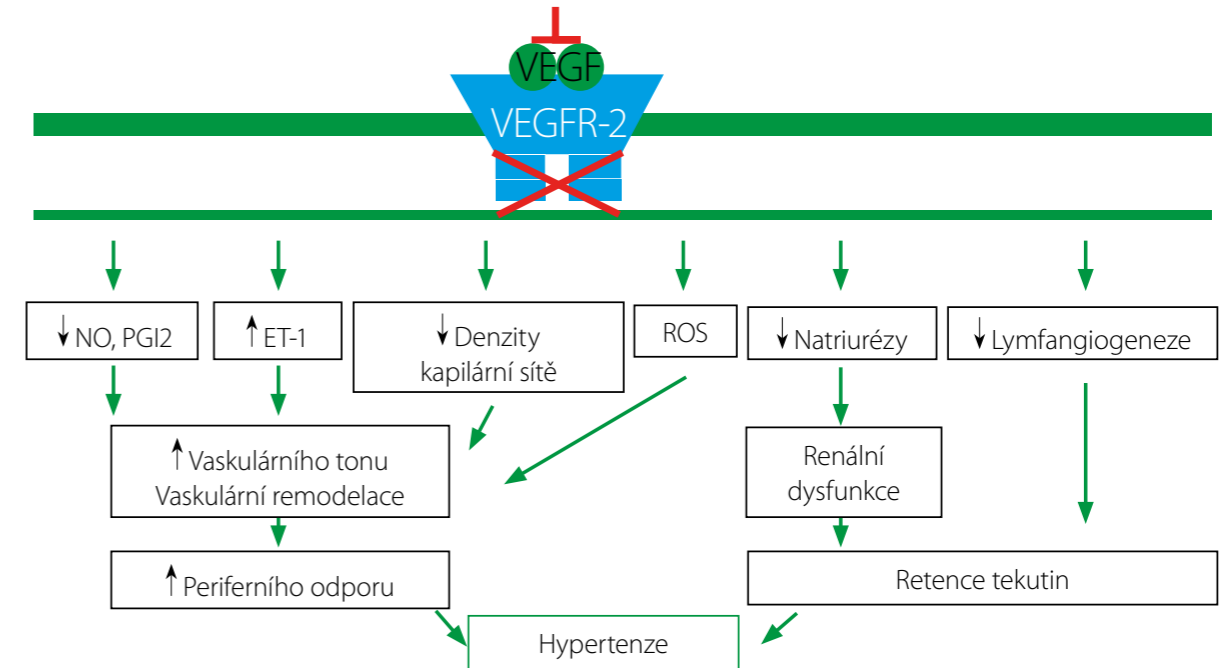


nedílnou součástí léčby. Neléčená hypertenze může vést k předčasnému ukončení léčby.

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).