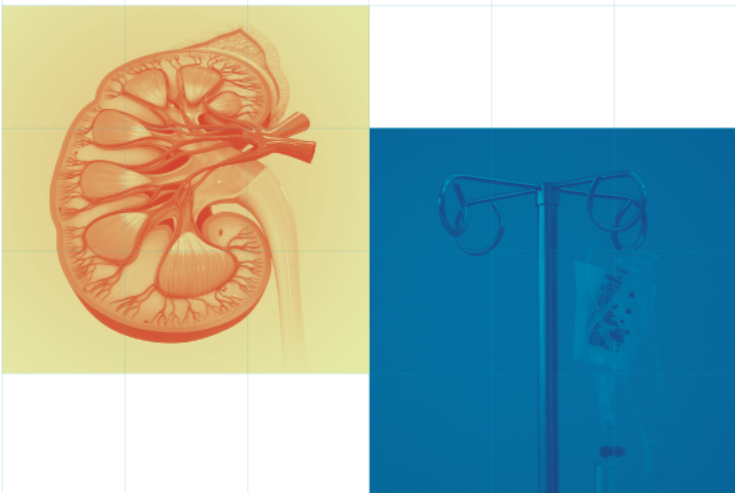


# Mehanizam djelovanja i toksičnost inhibitora tirozin kinaze. Arterijska hipertenzija, trebamo li se uopće bojati?

Ivana Tolj, dr.med.

Zavod za nefrologiju, Klinika za unutarnje bolesti

KBC Osijek



Zajednički simpozij Hrvatskog društva za internističku onkologiju i Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora

8.2.2020.

Hrvatski liječnički zbor, Zagreb

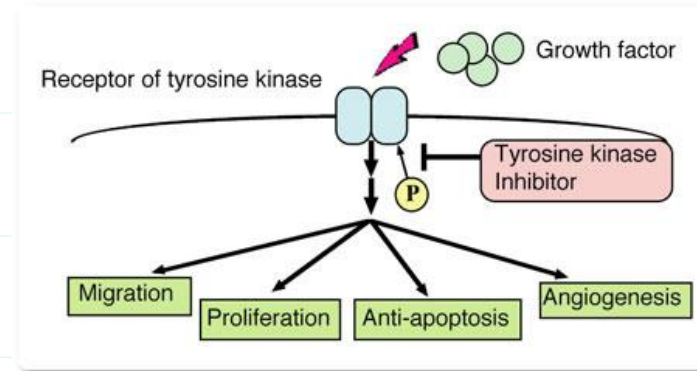
- **Judah Folkman** 1971. prvi je primjetio kako su rast i metastaziranje tumora ovisni o angiogenezi
- u 1990.-ima otkrivene tirozin kinaze: skupina enzima koji sudjeluju u procesu prijenosa signala u stanici, reguliraju rast stanice, diferencijaciju apoptoze
- pretjerana ekspresija dovodi do poremećaja stanične proliferacije → invazija tumora, metastaze, angiogeneza
- ima ih oko 90; lijekovi djeluju ciljano, neki su selektivniji neki manje selektivni

[Curr Drug Metab.](#) 2015 Jun;10(5):470-81.

Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects.

[Hartmann JT](#)<sup>1</sup>, [Haap M](#), [Kopp HG](#), [Lipp HP](#).

# Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs)



većina tumora ima abnormalnu ekspresiju ovih receptora čime dolazi do pretjerane fosforilacija unutar stanice

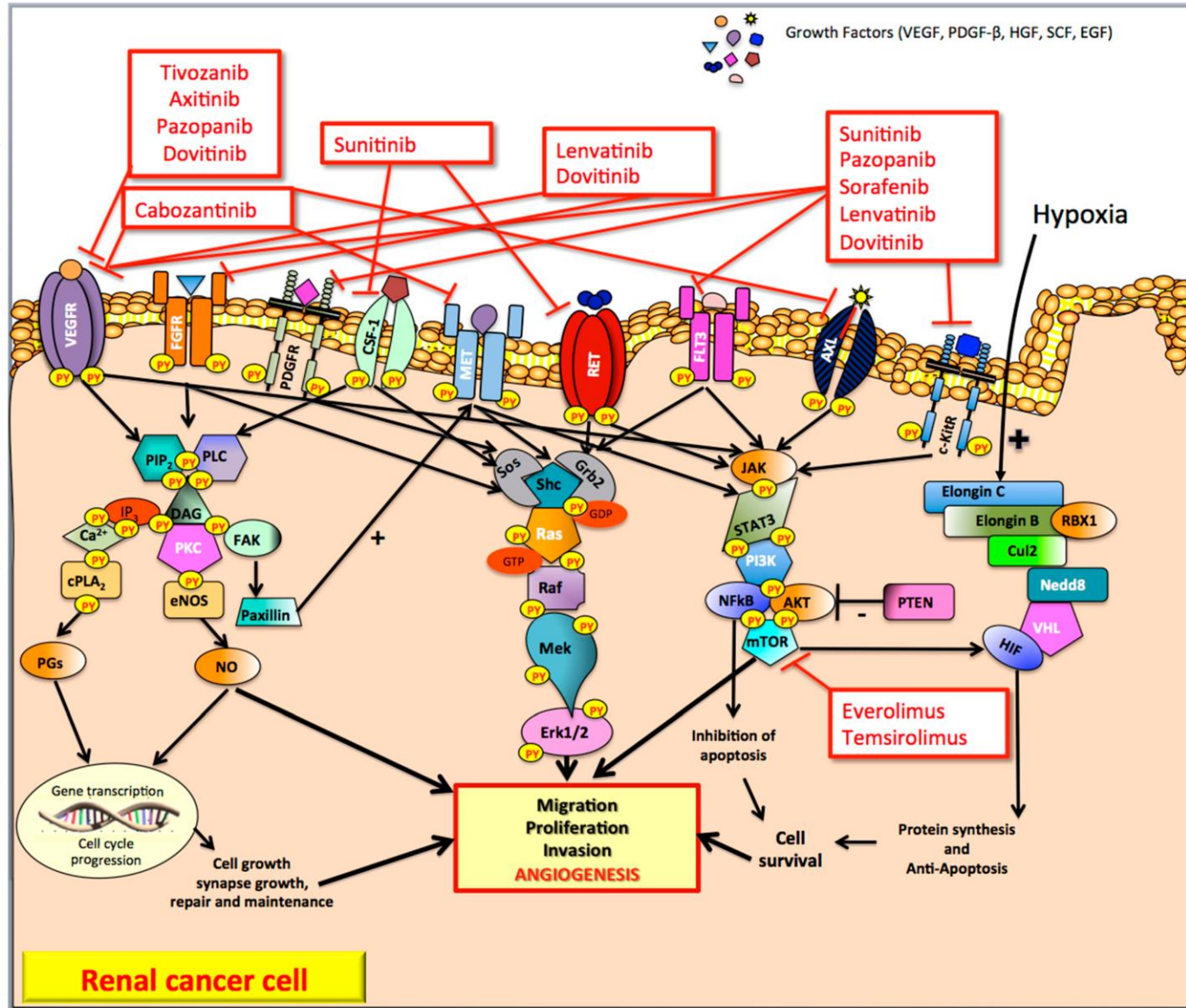
- Što rade inhibitori tirozin kinaze? Natječu se s ATP za ATP vezno mjesto, smanjuju fosforilaciju tirozin kinaze i inhibiraju proliferaciju stanica raka
- s obzirom na strukturu tirozin-kinaze su podjeljene u 2 skupine: **receptorske** + **nereceptorske**
- **receptorske**: receptor za epidermalni faktor rasta, receptor faktora rasta podrijetlom iz trombocita, receptor vaskularnog endotelnog faktora rasta, receptor inzulinskog receptora
- **nereceptorske**: SCR, ABL, JAK, FAK

- onkogene promjene u stanicama mogu biti blokirane pomoću selektivnih inhibitora tirozin kinaze

[J Pharmacol Exp Ther.](#) 2005 Dec;315(3):971-9. Epub 2005 Jul 7.

**Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy.**

[Arora A](#)<sup>1</sup>, [Scholar EM](#).

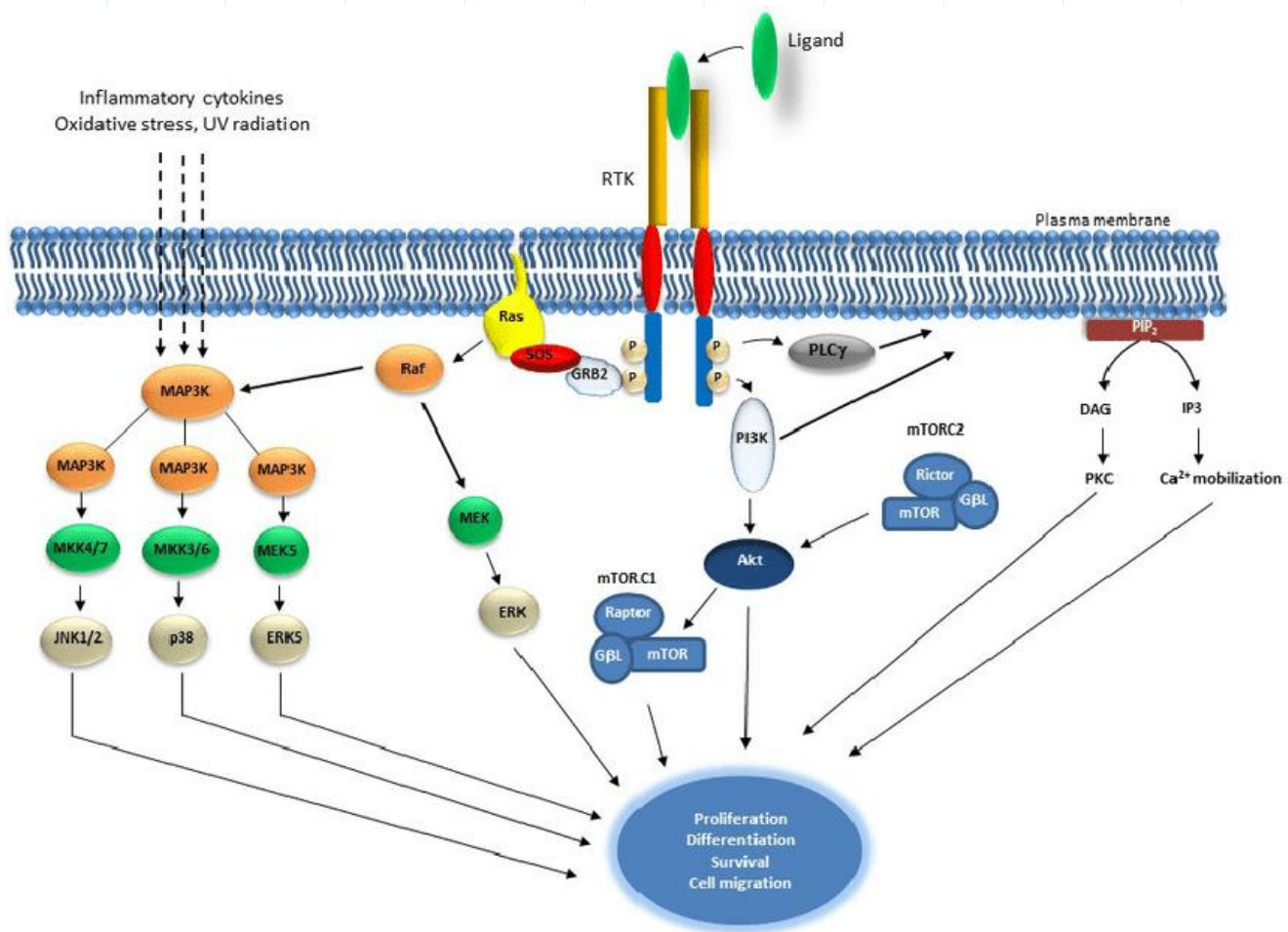


**Tyrosine-Kinase Inhibitors Therapies with Mainly Anti-Angiogenic Activity in Advanced Renal Cell Carcinoma:**

by [Girolamo Ranieri](#)<sup>1,\*</sup>, [Iliaria Marech](#)<sup>1</sup>, [Artor Niccoli Asabella](#)<sup>2</sup>, [Alessandra Di Palo](#)<sup>1,2</sup>, [Mariangela Porcelli](#)<sup>1</sup>, [Valentina Lavelli](#)<sup>2</sup>, [Giuseppe Rubini](#)<sup>2</sup>, [Cristina Ferrari](#)<sup>1,2</sup> and [Cosmo Damiano Gadaleta](#)<sup>1</sup>

1

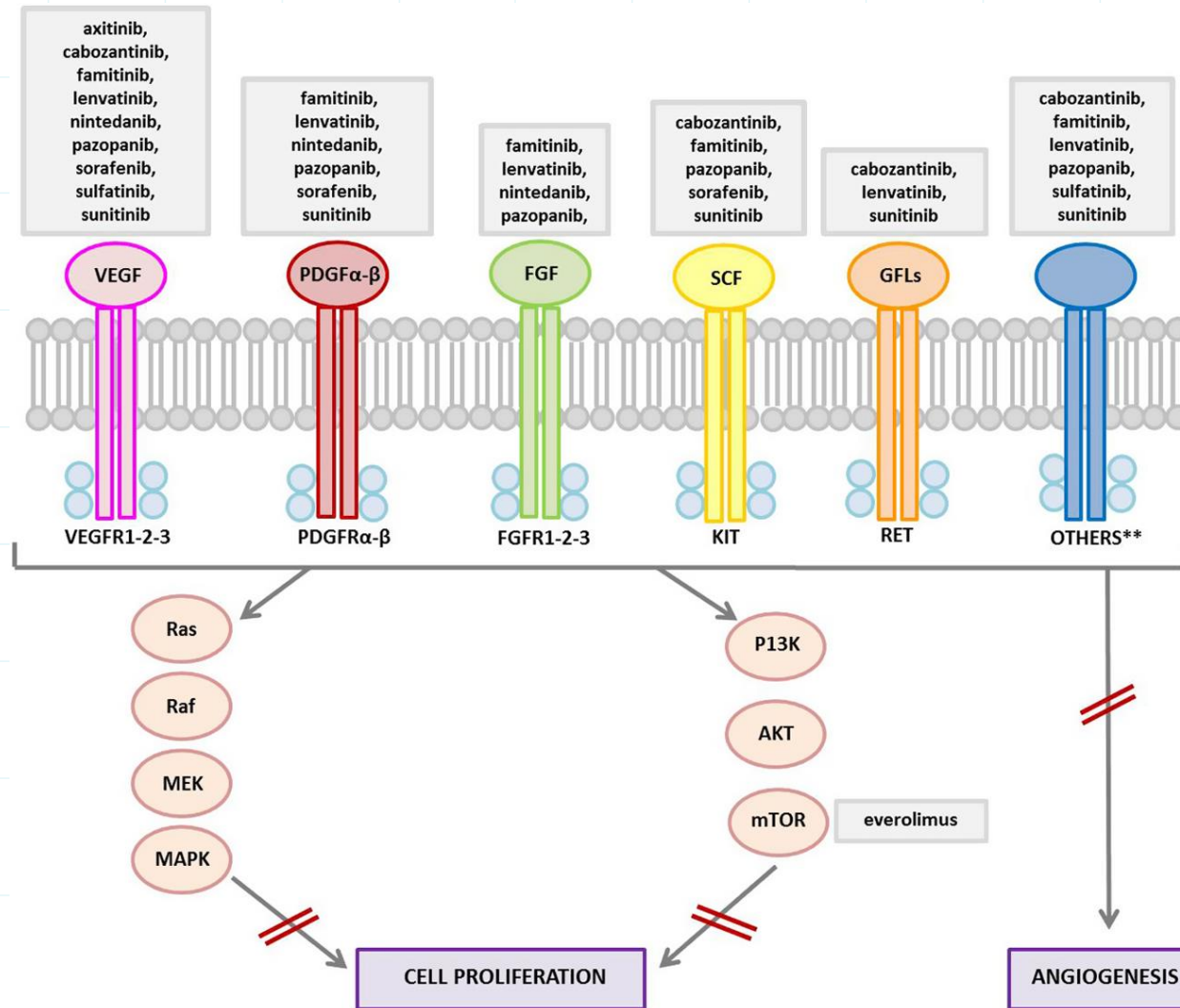
Published: 9 September 2017

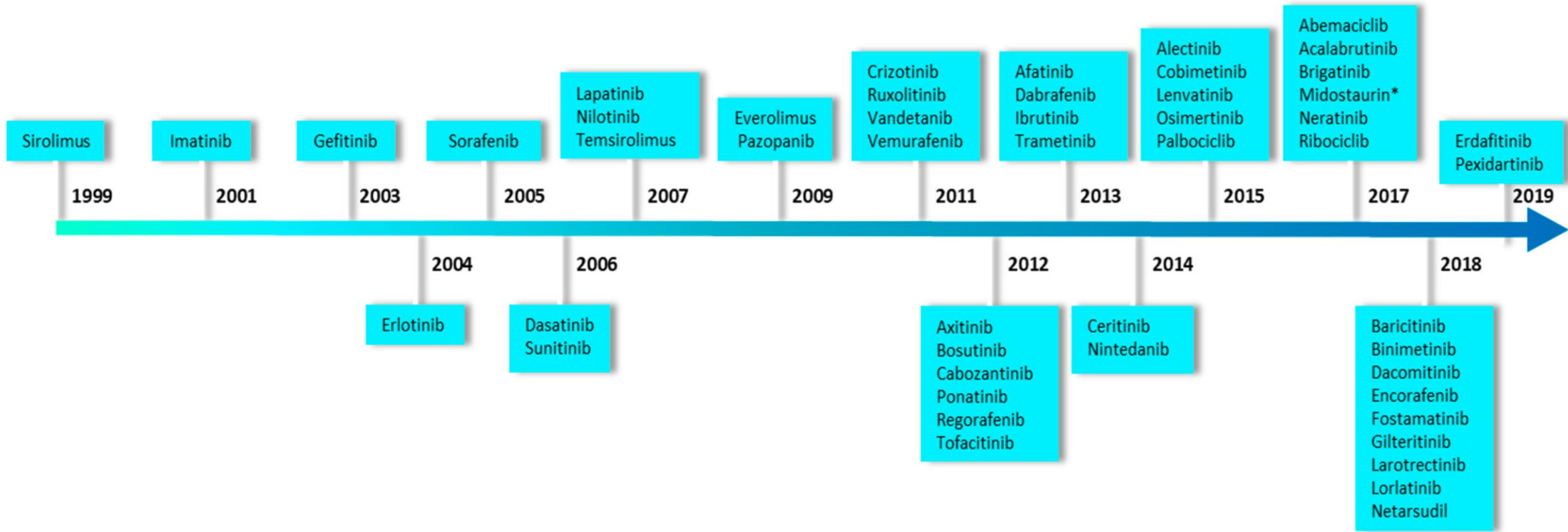


Nataly Domlija; Inhibitori tirozin kinaza u terapiji raka

Rijeka 2019.; Odjel za biotehnologiju; "Biotehnologija i istraživanje lijekova"

VEGF kaskadu  
 blokiramo preko TKI  
 (unutarstaničnu  
 domenu) ili  
 monoklonalnim  
 protutijelima (vežu se  
 na cirkulirajuću  
 VEGF)







# NUSPOJAVE

- **PROLJEV** (i do u 95% pacijenata, prosječno oko 50%, gradus III ili više i do u 25%, mehanizam još uvijek nejasan: direktna citotoksičnost ili povećana kloridna sekrecije)
- **OSIP** (kod pacijenata na anti EGFR terapiji i do 75%, EGFR se nalazi i u normalnom kožnom tkivu, akneiformi osip, znak dobrog odgovora, topički steroidi ili antibiotici, ponekad i redukcija doze)
- **HEPATOTOKSIČNOST** (često se metaboliziraju putem CYP3A4, incidencija 23-40 %)
- **HIPERTENZIJA**

„Hypertension in malignancy an underappreciated problem”

- hipertenzija je neovisan čimbenik rizika za nastanak karcinoma bubrežnih stanica
- **sekundarna hipertenzija:** nefrektomija → „lost of kidney function”
- danas liječenja karcinoma ima ili intenciju ka izlječenju ili nastanku kronične bolesti
- prevalencija je do 30%, u registrima za rak je upravo hipertenzija najčešći komorbiditet
- dob, je li osoba i prije dijagnoze maligne bolesti imala hipertenziju ili neku kardiovaskularnu bolest

- lijekovi koji inhibiraju VEGF se koriste u liječenju karcinoma bubrega: „more specific, less toxic” od konvencionalne kemoterapije
- ometanje pro angiogeneze tj signalnog puta je cilj djelovanja novih anti neoplastičnih strategija
- VEGF obitelj ima 7 članova
- tlak se gotovo svima povisi no ne nužno na razinu hipertenzije
- VEGF: krucijalan je u vaskularnoj homeostazi
- sudjeluje u sintezi vazodilatatora **dušičnog oksida** i stvaranju novih krvnih žila i smanjivanju vaskularnog otpora → smanjuje krvni tlak

[Hypertension. 2018 Feb; 71\(2\): e1–e8.](#)

Mechanisms of VEGF-Inhibitor Associated Hypertension and Vascular Disease

[Arvind K. Pandey](#),<sup>1</sup> [Eric K. Singhi](#),<sup>1</sup> [Juan Pablo Arroyo](#),<sup>2</sup> [Talat Alp Ikizler](#),<sup>2,3</sup> [Edward R. Gould](#),<sup>2</sup> [Jonathan Brown](#),<sup>1</sup> [Joshua A. Beckman](#),<sup>1</sup> [David G. Harrison](#),<sup>4</sup> and [Javid Moslehi](#)<sup>1,5</sup>

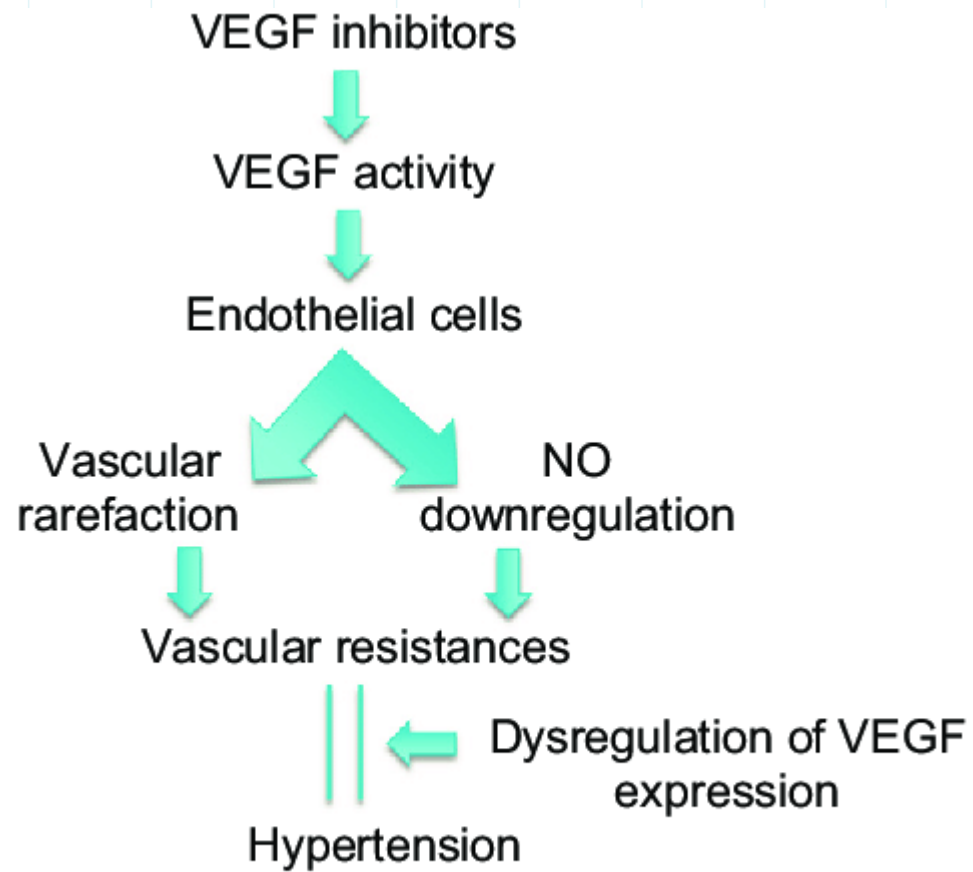
- VEGF inhibicija → **glomerularna, podocitna i endotelna** ozljeda → hipertenzija+ proteinurija
- **biopsija bubrega**: trombotička mikroangiopatija, fokalna segmentalna glomeruloskleroza, bolest minimalnih promjena, akutni intersticijski nefritis

# Mehanizmi nastanka hipertenzije i bubrežne ozljede

- disfunkcija endotela
- aktivacija endotelin sustava
- kapilarna rarefrakcija

- hipertenzija u pacijenata na anti VEGF i ona u pacijentica sa preeklampsijom (u 5-7 % žena u 2. i 3. trimestru trudnoće a karakterizira ju hipertenzija, edemi i proteinurija) ima sličnu patogenezu → **sistemska disfunkcija endotela**
- u krvi tih žena: soluble VEGF -1
- smanjena proizvodnja **dušikova oksida** zato što je i smanjena proizvodnja VEGF
- smanjena je i proizvodnja **prostaciklina PGI2**
- kronična VEGF inhibicija → **kapilarna rarefrakcija** → **povećani afterload**

- desetljećima smo smatrali kako je regulatorni odgovor organizma na povišeni krvni tlak sposobnost bubrega da luči natrij
- ometena normalna funkcija NO putem VEGF inhibicije → retencija natrija i povećan volumen ekstracelularne tekućine → promovira hipertenziju
- povišena koncentracija **vazokonstriktora endotelina 1**



VEGF: vascular endothelial growth factor; NO: nitric oxide. HTN: hypertension.

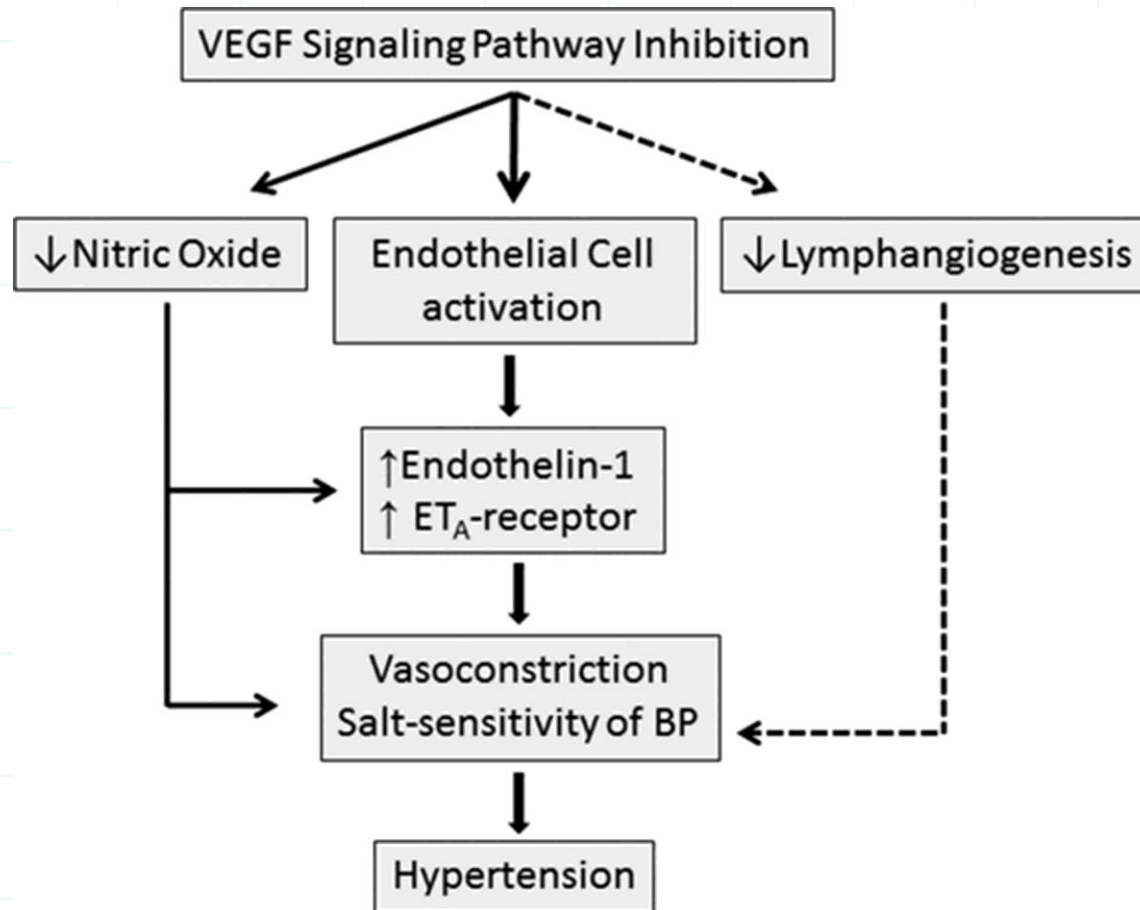
**Treatment of sunitinib-induced hypertension in solid tumor by nitric oxide donors**☆

Author links open overlay panel [L. León-Mateos](#)<sup>a</sup> [J. Mosquera](#)<sup>b</sup> [L. Antón Aparicio](#)<sup>b</sup>

Show more

<https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.09.007>





**Mechanisms of Hypertension and Renal Injury During Vascular Endothelial Growth Factor Signaling Inhibition**

[Anton H. van den Meiracker](#) and [A.H. Jan Danser](#)

2016 <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07618> Hypertension. 2016;68:17–23

# Što ćemo inicijalno napraviti ?

1. svima prije započinjanja terapije treba mjeriti tlak; „**preegzistentna hipertenzija**” → 3-7 dana prije terapije anti VEGF početi uzimati antihipertenzive
2. provjeriti koje lijekove pacijent uzima (kortikosteroidi, eritropetin, NSAR)
3. promjena načina života

# Kada ćemo započeti liječenje ?

- kada su vrijednosti tlaka **> 140/90mmHg** (ili ako je dijastolički tlak porastao za **> 20mmHg**)
- ranije ako: pacijent ima dijabetes, kroničnu bubrežnu bolest, proteinuriju

## Kako ćemo započeti liječenje ?

- blokatori **RAAS**: ACE inhibitori (captopril) ili ARB-ovi + blokatori kalcijevih kanala (amlodipin)
- verapamil i diltiazem inhibiraju citokrom P450 a tim putem se djelomično metaboliziraju sorafenib i sunitinib - **OPREZ**
- centralno djelujući antihipertenzivi i diuretici (tiazidski)
- oprez s **diureticima**: proljev, generalno su pacijenti dehidrirani
- ako imaju KBB IV- diuretici Henleove petlje zbog kontrole volumena
- nitrati: **da**

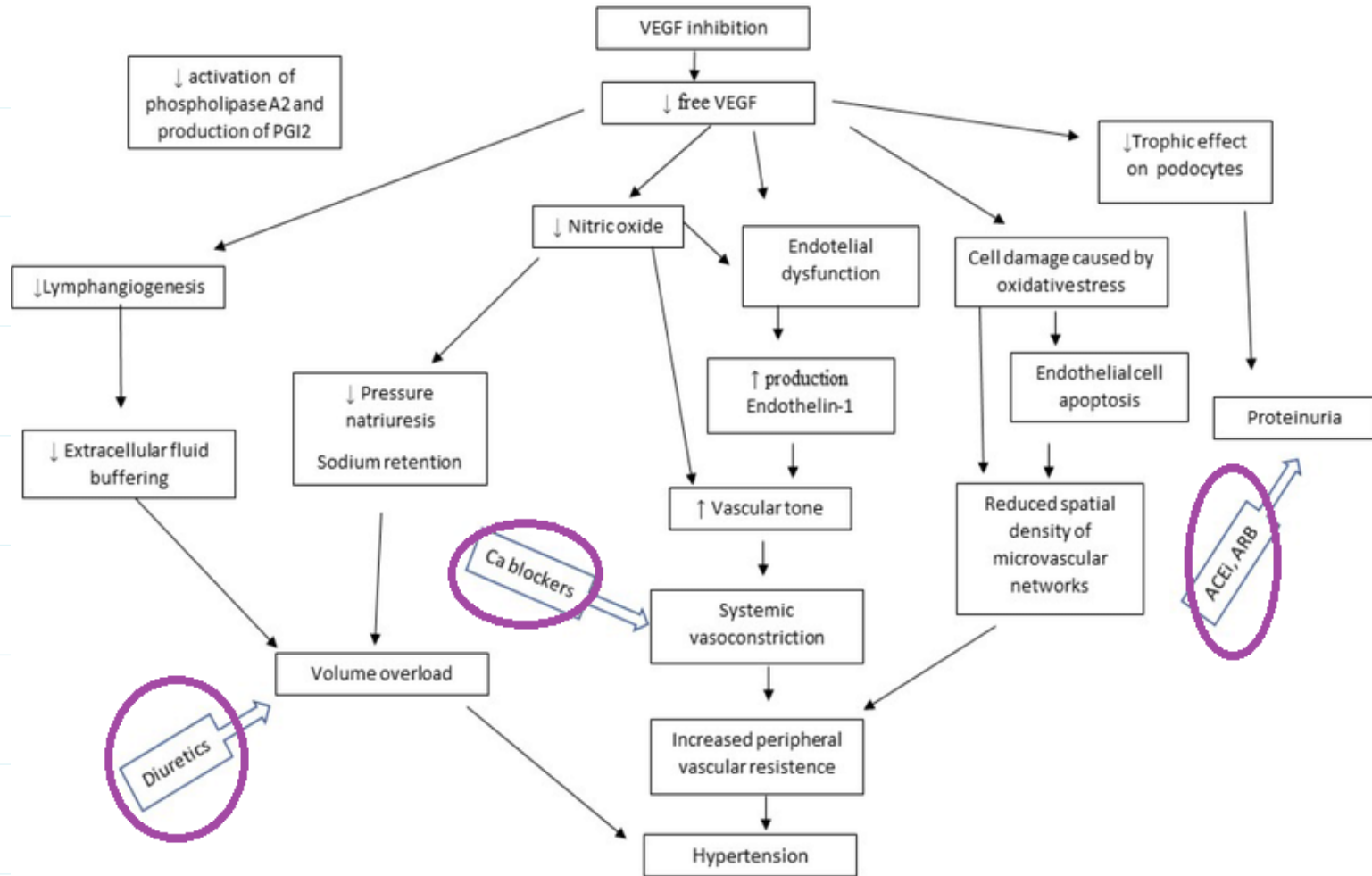
- ako vrijednosti tlaka ne možemo održavati < **140/90 mmHg** → uputiti dalje
- čega se najviše bojimo: **maligne hipertenzije** i **PRES sindroma** (kliničko radiološki sindrom koji karakterizira glavobolja, mučnina, povraćanje, gubitak vida, neurološki ispadi, akutna hipertenzija)
  
- paziti ako zbog nekog razloga prestanemo liječenje anti VEGF terapijom

<b>Class</b>	<b>Drug</b>	<b>Dose</b>
ACE inhibitors	Enalapril	5–40 mg/12–24 h
	Lisinopril	5–20 mg/12–24 h
ARA II	Valsartan	80–320 mg/24 h
	Irbesartan	150–300 mg/24 h
Thiazides	Hydrochlorothiazide	12.5–50 mg/24 h
	Chlorthalidone	12.5–25 mg/24 h
Beta-blockers	Bisoprolol	2.5–10 mg/24 h
	Nebivolol	2.5–5 mg/24 h
Calcium antagonist	Amlodipine	2.5–10 mg/24 h

ACE inhibitors: Angiotensin converting enzyme inhibitors; ARA II: angiotensin II receptor antagonist.

Antineoplastic Agents Associated with Arterial Hypertension.

1. [OncologyPRO](#), [Education Library](#); [Oncological Emergencies](#)



**Hypertension in malignancy—an underappreciated problem**

Oncotarget. 2018; 9:20855-20871. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25024>

Jolanta Malyszko<sup>1,2</sup>, Maciej Malyszko<sup>1</sup>, Leszek Kozłowski<sup>3</sup>, Klaudia Kozłowska<sup>1</sup> and Jacek Malyszko<sup>4</sup>



Hrvatsko društvo za nefrologiju,  
dijalizu i transplantaciju  
Hrvatskog liječničkog zbora



## Što još moramo paziti?

- **angiogeneza** nam je potrebna i za oporavak i regeneraciju tkiva kao i tkivnu homeostazu
- **inhibicijom angiogeneze**: tromboembolijski incidenti, krvarenje iz probavnog sustava, srčano popuštanje
- **sprječavanje remodeliranja miokarda**: ACE inhibitori, beta blokatori (nebivolol- beta1 blokator koji djeluje na NO signalizaciju, carvedilol), blokator alfa i beta adrenergičkih receptora (carvedilol- uzrokuje vazodilataciju), diuretici (paziti na disbalans elektrolita, produljenje QT intervala)



- retrospektivna studija sa 54 pacijenta na terapiji **Sorafenibom** koji kojih se u 93% tlak povisio u prvih 6 dana od uvođenja terapije, kod većine već 1. dan
- **Maitland**; u prvih dana od uvođenja terapije sistolički tlak je prosječno porastao za 10.8 mmHg
- **Semeniuk- Wojtas**: 48 studija faze III i IV: hipertenzija (17-49.6%), proteinurija (8-73%), povišene vrijednosti kreatinina (5-65.6%); rizični faktori: hipertenzija od ranije, dob > 60 godina, BMI > 25

Influence of Tyrosine Kinase Inhibitors on Hypertension and Nephrotoxicity in Metastatic Renal Cell Cancer Patients

by [Aleksandra Semeniuk-Wojtaś, Arkadiusz Lubas\\*, Rafal Stec, Cezary Szczylik and Stanislaw Niemczyk](#)  
Published: 9 December 2016



Hrvatsko društvo za nefrologiju,  
dijalizu i transplantaciju  
Hrvatskog liječničkog zbora



**„ Adverse events have been evaluated as predictive marker of clinical outcome → sign that medication is working”; „favorable prognostic factor”**

- **nije** u svim studijama dokazano
- znači li to da onaj tko ne razvije hipertenziju je „under dose” ?
- može biti da pro angiogenička VEGF signalizacija nije dobro inhibirana
- znači li to da pacijentima koji ne razviju hipertenziju dozu lijeka trebamo povećati?
- što je s albuminurijom? ona nije biomarker odgovora
- kada prekidamo lijek? samo kada imamo „severe adverse events”



**KEEP  
CALM,  
You ALREADY  
HAVE HIGH  
BLOOD PRESSURE**