

Гипертензия и риск развития рака предстательной железы: новые данные

Вопрос о взаимосвязи между артериальной гипертензией и риском развития рака предстательной железы (РПЖ) до сих пор остается дискуссионным. В метаанализе, который проводился китайскими учеными в 2016 г., обобщены результаты наблюдательных исследований, цель которых заключалась в подтверждении или опровержении гипотезы о положительной связи между гипертензией и риском развития РПЖ.

Недавно были получены результаты исследования гипертензии как потенциального фактора риска для РПЖ, которые тем не менее содержат противоречивые данные. В ходе двух исследований «случай – контроль» и двух когортных исследований (P.Y. Pai et al., 2015; B. Ganesh et al., 2011; J.L. Beebe-Dimmer, 2007; H. Tulinius, 1997) было установлено, что пациенты с артериальной гипертензией имеют повышенный риск развития РПЖ по сравнению с лицами без гипертензии. Несколько других исследований не продемонстрировали положительной корреляции между гипертензией и данным онкологическим заболеванием (F.R. Romero et al., 2012; B. Grundmark et al., 2010; A.J. Tande et al., 2006). Более того, Stock и соавт. (2010) указали на наличие существенной отрицательной связи между ними. Учитывая противоречивые результаты, о которых говорилось выше, был проведен метаанализ с целью обобщения имеющихся фактических данных о взаимосвязи между гипертензией и риском развития РПЖ.

Известно, что РПЖ занимает второе место в мире по распространенности среди всех видов онкологических заболеваний у мужчин. По данным Университета Чжэцзян (г. Ханчжоу, Китай), в 2012 г. были зафиксированы 1,117 млн новых случаев заболевания и 307,5 тыс. летальных исходов. Уровень заболеваемости РПЖ варьирует в зависимости от географических особенностей: в западных странах наблюдается большая распространенность, чем в странах Азии. Тем не менее в последнее десятилетие наибольший рост заболеваемости РПЖ был зарегистрирован в Китае. Возраст, раса, этническая принадлежность и семейный анамнез являются определяющими факторами риска для РПЖ. Неправильный образ жизни (отсутствие физической активности) и недостаточное количество овощей в рационе (особенно моркови и овощей

семейства крестоцветных) также связаны с риском развития РПЖ, хотя все еще являются спорными факторами.

Точный механизм, лежащий в основе положительной связи между артериальной гипертензией и риском РПЖ, до конца не изучен. Существует предположение, что гипертензия увеличивает риск РПЖ путем активации симпатической нервной системы, что может привести к андроген-опосредованной стимуляции роста опухолевых клеток (L.P. Wallner et al., 2011). В исследованиях, проведенных на животных, гипертензия приводит к аномальной пролиферации и недостаточному контролю над уровнем стимуляторов и ингибиторов роста опухолей (V. Hadgraft et al., 1989). С другой стороны, у пациентов, которые принимают антигипертензивные препараты, а именно ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, наблюдается снижение риска РПЖ (относительный риск – ОР – 0,92; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,87–0,98 (Y. Mao et al., 2016)).

В метаанализ было включено 21 исследование: 9 проводились в Европе, 8 – в Америке и 4 – в Азии. Результаты этих исследований были опубликованы в период с 1997 по 2015 г. и охватили в общей сложности 24366 случаев. В итоге было установлено, что у лиц с артериальной гипертензией наблюдалось значительное увеличение риска развития РПЖ (ОР=1,08; 95% ДИ 1,02–1,15; p=0,014). Кроме того, в ходе метаанализа была проведена стратификация данных по географическим регионам, а также установлено, что корреляция между гипертензией и РПЖ была более выражена в исследованиях из Азии (ОР=1,88; 95% ДИ 1,04–3,38) по сравнению с исследованиями из Европы (ОР=1,04; 95% ДИ 0,97–1,11) и Америки (ОР=1,11; 95% ДИ 0,97–1,27).

Результаты исследования соответствуют данным предыдущего метаанализа (K. Esposito et al., 2013), в ходе которого было показано, что наличие гипертензии повышает риск развития РПЖ на 15%. Однако в этот анализ были включены только 10 опубликованных исследований, охвативших в общей сложности 4343 случая, тогда как нынешний метаанализ включает в себя более поздние исследования и имеет больший размер выборки, что потенциально улучшает статистическую силу.

При интерпретации результатов данного исследования необходимо учитывать некоторые важные ограничения.

Во-первых, в каждом отдельном исследовании наблюдалась значительная гетерогенность, что может исказить результаты объединенной оценки. Во-вторых, несмотря на отсутствие каких-либо доказательств значительной систематической ошибки в публикации, нельзя исключить наличие в ней необъективных данных. В-третьих, в ходе метаанализа невозможно решить проблемы, связанные с искажающими факторами, которые могли присутствовать в оригинальных исследованиях. И хотя в большинстве исследований откорректировано множество потенциальных искажающих факторов для РПЖ, нельзя полностью исключать остаточные или неизвестные искажающие факторы. Недостаточный контроль над всеми известными переменными влияет на показатель объединенного относительного риска в сторону преувеличения или недооценки величины эффекта. В-четвертых, точки среза для групп высокого и низкого артериального давления отличались в отдельных исследованиях, что могло способствовать гетерогенности и оказывать влияние на суммарную оценку рисков. В-пятых, в исследовании отсутствовали данные характеристик опухоли. Как известно, РПЖ является гетерогенным заболеванием, вследствие чего характеристики заболевания, особенности его течения и выживаемость у участников могут существенно различаться. Пациенты с артериальной гипертензией находятся под постоянным медицинским наблюдением, но только введение в начале 1990-х ПСА-скрининга привело к улучшению ранней диагностики РПЖ. Большая часть ПСА-положительных опухолей характеризуются низким уровнем риска, что может ослабить показатель корреляции между метаболическими факторами и опухолями с высокой степенью риска.

Таким образом, результаты метаанализа показали, что гипертензия может быть связана с повышенным риском развития РПЖ. Авторы подчеркивают, что с учетом наличия значительной гетерогенности и остаточных искажений среди включенных публикаций для подтверждения полученных выводов необходимо дальнейшее проведение масштабных исследований.

Zhen Liang et al. Hypertension and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Nature, August 2016

Подготовила Мария Стафейчук

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Эверолимус одобрен в Европейском Союзе для лечения рефрактерных парциальных припадков у пациентов с туберозным склерозом

Эверолимус (Вотубия*, Novartis) – первое одобренное в Европе средство вспомогательной терапии парциальных припадков у детей и взрослых, связанных с комплексом туберозного склероза (КТС). Утверждение данного препарата направлено на удовлетворение потребностей пациентов с КТС, поскольку до 60% из них страдают от припадков, резистентных к антиэпилептической терапии. Это является третьим показанием для применения эверолимуса при КТС: в Европе этот препарат также утвержден для лечения субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы и ренальных ангиомиолипом.

31 января текущего года Европейская комиссия утвердила диспергируемые таблетки Вотубия (эверолимус) как дополнительную терапию для пациентов в возрасте старше 2 лет, у которых отмечаются связанные с КТС рефрактерные парциальные припадки с наличием вторичной генерализации или без нее. Сегодня эверолимус является первым одобренным по этому показанию фармакологическим средством во всех 28 государствах – членах ЕС, а также в Исландии и Норвегии.

Утверждение основано на данных об эффективности и безопасности по результатам исследования III фазы EXIST-3 (J.A. French et al., 2017), в котором установлено, что применение эверолимуса в качестве вспомогательной терапии существенно снижает частоту рефрактерных парциальных припадков, связанных с КТС, по сравнению с плацебо. В исследовании оценивались эффективность и безопасность использования низких (3–7 нг/мл) и высоких (9–15 нг/мл) доз эверолимуса. В течение 18-недельной центральной фазы исследования пациенты всех групп одновременно получали от одного до трех антиэпилептических препаратов. Возраст самого младшего пациента, включенного в это исследование, составляет 2 года. Степень ответа на лечение (уменьшение количества припадков на 50% и более) была значительно выше в случаях применения высоких и низких доз эверолимуса, нежели плацебо. По сравнению с исходным показателем медиана снижения частоты возникновения припадков была также существенно выше в группах пациентов, которые принимали высокие и низкие дозы эверолимуса. Наиболее распространенными неблагоприятными случаями, зарегистрированными у пациентов, которые принимали низко- или высокодозовую терапию по сравнению с плацебо были стоматит (54,7/63,8 vs 9,2%), диарея (17,1/21,5 vs 5%), назофарингит (13,7/16,2 vs 16%), инфекции верхних дыхательных путей (13,7/16,2 vs 16%), лихорадка (19,7/13,8 vs 5%), рвота (12/10 vs 9,2%), кашель (11,1/10 vs 3,4%) и экзантема (6/10 vs 2,5%).

EXIST-3 – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, направленное на изучение эффективности и безопасности использования высоких и низких доз эверолимуса в качестве дополнительной

терапии у пациентов с ассоциированными с КТС рефрактерными парциальными эпилептическими припадками. Они определяются как припадки, которые сохраняются вопреки применению двух и более последовательных схем моно- или комбинированной антиэпилептической терапии. Исследование включало участников женского и мужского пола (в возрасте 2,2–56,3 лет) с клиническими проявлениями КТС, которые принимали постоянные дозы от одного до трех антиэпилептических препаратов, как минимум 4 недели до двухмесячного подготовительного периода.

Основной целью исследования была оценка эффективности эверолимуса в качестве вспомогательной терапии для снижения частоты рефрактерных парциальных припадков у пациентов с КТС. Вторичной задачей было изучение количества пациентов без припадков во время периода наблюдения, а также изменение частоты припадков и безопасность применения препарата.

КТС представляет собой редкое генетическое нарушение, диагностируемое почти у миллиона человек во всем мире. Примерно 85% людей с КТС страдают от неконтролируемых, изнуряющих приступов эпилепсии. Назначение эверолимуса является единственным утвержденным нехирургическим методом, показанным для лечения доброкачественных опухолей головного мозга и почек, возникающих при этом нарушении. EXIST-3 – первое исследование III фазы, показавшее значительное преимущество эверолимуса в качестве средства вспомогательной терапии рефрактерных припадков у пациентов с КТС.

*В Украине эверолимус (Вотубия) зарегистрирован как Афинитор.

Перевела с англ. Мария Стафейчук