

Е.А. Ярыкина, к.м.н., ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев.

# Антигипертензивная терапия и риск развития онкозаболеваний

**Н**ачиная с 1975 г. в нескольких проспективных исследованиях показано, что артериальная гипертензия (АГ) является фактором риска развития злокачественных опухолей. Наиболее часто у пациентов с АГ выявляют опухоли почек, языка, толстого кишечника, эндометрия. Механизмы влияния повышенного артериального давления (АД) на канцерогенез остаются неизвестными.

По данным А.Р. Дуге и соавт. (1975), повышение и систолического, и диастолического АД связано с увеличением риска смерти по причине злокачественных новообразований. Более того, для пациентов с АГ, как получавших, так и не получавших антигипертензивную терапию, относительный риск (ОР) смерти от рака в этом исследовании сопоставим.

Считают, что малигнизацию обуславливает сочетание АГ с другими факторами риска: ожирением, курением, сахарным диабетом. Риск развития рака повышается при длительном (>10 лет) течении заболевания.

У больных с АГ усилены пролиферативные процессы, в частности в гладкомышечных клетках. Однако влияние повышенного АД на раковую клетку не изучено. Полагают, что повышенное АД само по себе увеличивает риск малигнизации.

Антигипертензивная терапия способствует снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Однако в некоторых исследованиях на фоне такой терапии отмечается повышение смертности, не связанной с сосудистой патологией. Одной из основных причин смерти при этом являются злокачественные новообразования. С конца 60-х гг. XX в. в научной литературе периодически появляются сообщения о том, что тот или иной антигипертензивный препарат повышает риск развития рака. Любой лекарственный препарат как химический агент теоретически может повышать риск малигнизации либо являясь прямым канцерогеном, либо усиливая канцерогенное действие других веществ или нарушая защитные механизмы. Множество исследований посвящено выявлению канцерогенного влияния различных антигипертензивных препаратов.

Опубликованные в 2001 г. и 2008 г. метаанализы исследований, осуществлявшихся в 1966–2007 гг. для выявления причинно-следственных связей между риском малигнизации и антигипертензивной терапией, наиболее полно отражают результаты, полученные за последние 40 лет по данному вопросу с учетом особенностей каждой группы препаратов [7, 11]. Первый из них охватил 57 исследований, второй – 27. Ниже приведены результаты этих метаанализов, а также данные других авторов.

## Препараты раувольфии

В 1974 г. в трех рандомизированных исследованиях установлена взаимосвязь между терапией препаратами раувольфии и развитием злокачественных новообразований молочной железы у женщин в возрасте 50 лет [2, 13]. Дальнейшие исследования подтвердили эту взаимосвязь. Результаты метаанализа Е. Grossman и соавт., включавшего 14 исследований с применением резерпина, в которых наблюдали 5852 случая развития рака и 9776 человек

в контрольной группе, свидетельствуют, что добавочный риск (показывает, какова дополнительная заболеваемость, обусловленная воздействием фактора риска) при применении препаратов раувольфии составляет 1,25. Это значит, что среди женщин, леченных резерпином, риск развития злокачественных новообразований молочной железы на 25% выше, чем среди женщин, не принимающих резерпин. Клиническое значение выявленной взаимосвязи в настоящее время менее существенно, чем три-четыре десятилетия назад, поскольку сейчас резерпин в терапевтической практике используется реже.

Три исследования, в которых пациентов наблюдали длительное время, в целом не подтвердили факта увеличения количества случаев рака молочной железы на фоне терапии резерпином (D.R. Labarthe, W.M. O'Fallon, 1980; J.D. Curb et al., 1982; G.D. Friedman et al., 1983). Однако по данным одного из них (J.D. Curb et al., 1982) ОР этого заболевания среди женщин, получавших резерпин, составил 1,28, то есть был на 28% выше по сравнению с группой контроля [4]. В одном из исследований (2001) отмечено повышение заболеваемости раком предстательной железы на фоне терапии резерпином [11]. Однако дальнейшие исследования не подтвердили этих данных.

Таким образом, по данным большинства исследований препараты раувольфии повышают риск развития рака молочной железы в среднем на 25%.

## Диуретики

В нескольких исследованиях показана взаимосвязь между терапией диуретиками и развитием злокачественных новообразований почек, особенно у женщин. По экспериментальным данным, диуретики гидрохлортиазид и фуросемид могут оказывать канцерогенное действие на почки и другие органы. Так, длительное введение гидрохлортиазиды крысам приводит к массивным дегенеративным изменениям в дистальных канальцах почек. Эти клеточные изменения схожи с теми, которые происходят при развитии опухолей [17].

Риск развития карциномы почки связан с длительностью приема диуретика, в то время как доза препарата имеет меньшее значение. Применение диуретиков у лиц с нормальным уровнем АД также связано с риском развития карциномы почек. По данным метаанализа, выполненного Е. Grossman и соавт. (2001), охватившего 10 исследований по типу «случай/контроль» (в таких исследованиях ретроспективно сравнивается распространенность предполагаемого фактора риска в экспериментальной и контрольной группах), добавочный риск развития карциномы почек при лечении диуретиками составил 1,54, то есть был на 54% выше, чем в других терапевтических группах. Для женщин добавочный риск составил 2,03, то есть

был в 2 раза выше, а для мужчин – 1,58, то есть на 58% выше по сравнению с группой больных, не получавших диуретики [11]. При анализе данных трех когортных исследований ОР при приеме диуретиков составил 2,0%. Для женщин связанное с возрастом повышение ОР фатальной карциномы почки на фоне приема диуретиков составило 2,43%, тогда как для мужчин – 1,29%. По мнению Е. Grossman и соавт., добавочный риск развития карциномы почки при длительном применении диуретиков у женщин в постменопаузальном периоде выше, чем риск злокачественной опухоли молочной железы и эндометрия при гормональной заместительной терапии.

## Блокаторы β-адренорецепторов

Данные о влиянии блокаторов β-адренорецепторов на риск развития онкозаболеваний противоречивы. По результатам исследования MRC (1992) у мужчин пожилого возраста с АГ, получавших атенолол, фатальный рак языка развивался в 2 раза чаще, чем у тех, кто получал диуретик или плацебо [18]. Среди женщин такой разницы не отметили. В исследовании, проведенном G. Coore (1986), терапия атенололом чаще вызывала рак языка у лиц пожилого возраста с АГ, чем в контрольной группе. У больных сахарным диабетом и АГ на фоне терапии атенололом смерть от рака отмечали чаще, чем при терапии каптоприлом (дополнительный риск – 1,87) [8]. В одном из исследований применение атенолола повышало риск развития карциномы почек у женщин (ОР 1,8) [19].

По данным других проспективных исследований взаимосвязи между приемом блокаторов β-адренорецепторов и малигнизацией не выявлено [11]. В одном из них повышение заболеваемости карциномой почек отмечено в группе пациентов, получавших комбинированное лечение блокатором β-адренорецепторов и диуретиком [21].

По данным экспериментальных исследований неселективный блокатор β-адренорецепторов пропранолол в высоких дозах и при длительном применении может обуславливать малигнизацию. По результатам одного из экспериментов пропранолол повышает риск развития опухолей печени при приеме вместе с 3-метил-4-диметилмиоазобенном или с диэтилнитрозамином [12]. Однако другие авторы (T. Zavanella et al., 1994) в своей работе не подтвердили этих данных.

Таким образом, взаимосвязь терапии блокаторами β-адренорецепторов и риска развития опухолей остается неясной, поскольку и экспериментальные, и клинические данные противоречивы. Дальнейшее изучение этого вопроса, вероятно, поможет понять возможную роль блокаторов β-адренорецепторов в развитии опухолей.

## Антагонисты кальция

По данным большинства исследований длительная терапия антагонистами кальция не повышает, а иногда даже снижает риск развития онкологических заболеваний. Лишь несколько исследователей выявили повышение риска малигнизации на фоне терапии антагонистами кальция [10, 20]. Так, по данным



Е.А. Ярыкина

A.L. Fitzpatrick и соавт. (1993), у женщин в возрасте >65 лет ОР развития карциномы молочной железы при применении антагонистов кальция составил 2,57%. Взаимосвязь была более выраженной при приеме препарата в высоких дозах и при проведении комбинированной терапии с эстрогенами. Эта взаимосвязь сохранялась при замене антагонистов кальция другими антигипертензивными препаратами, так что, возможно, не сами препараты, а другие неучтенные в исследовании факторы обуславливали повышение риска развития рака.

В нескольких экспериментальных работах показано, что антагонисты кальция потенцируют противоопухолевые эффекты некоторых антинеопластических препаратов, а также могут восстанавливать чувствительность опухолей к ним [1, 16]. Повышение концентрации внутриклеточного ионизированного кальция играет важную роль в процессах клеточной пролиферации. Антагонисты кальция уменьшают вход ионов кальция в клетку и тем самым способствуют замедлению кальций-зависимой пролиферации blastов.

В 1996 г. появилась информация М. Rahog и соавт., по данным которого добавочный риск развития рака при применении антагонистов кальция составил 1,72. В частности, в этом исследовании типа «случай/контроль» отмечено повышение заболеваемости раком толстого кишечника при лечении верапамилом в отличие от других антагонистов кальция [20]. Однако в этом исследовании верапамил принимали лишь 11 пациентов, то есть группа была слишком малочисленной для того, чтобы получить достоверный результат. В целом в этом исследовании повышение заболеваемости раком толстого кишечника было недостоверным. В литературе имеются сообщения о том, что *in vivo* верапамил может усиливать рост раковых клеток в культуре тканей толстого кишечника и молочной железы, однако эти данные не подтвердились в эксперименте на животных.

В связи с подобными публикациями в 1997 г. Международное общество по изучению гипертензии выпустило бюллетень, в котором проанализированы данные о влиянии антагонистов кальция на канцерогенез. В этом бюллетене, в частности, указывается на то, что сведения о канцерогенном эффекте антагонистов кальция получены лишь в обсервационных исследованиях, то есть в исследованиях, построенных на наблюдении и ретроспективном анализе. Проспективных контролируемых исследований, в которых хотя бы косвенно отражался этот вопрос, на тот момент проведено не было. Пациенты, получавшие в обсервационных исследованиях антагонисты кальция, в отличие от группы контроля были в клинически более тяжелом состоянии и имели

другие факторы риска (курение, злоупотребление алкоголем), влияние которых не учитывалось. Возможно также, что некоторые из них уже имели недиагностированные до начала исследования опухоли, поскольку подобная целенаправленная диагностика не проводилась. Это подтверждается тем, что данные исследования были кратковременными (максимум 4 года) и повышение риска не было связано с каким-либо определенным типом рака.

В двух крупных исследованиях типа «случай/контроль» не выявлено взаимосвязи между применением антагонистов кальция и риском развития рака [14, 21].

Метаанализ E. Grossman и соавт., включивший эти 2 и еще 10 других исследований по антагонистам кальция, показал, что риск малигнизации при приеме указанных препаратов сравним с риском развития рака в группах, не принимавших антагонисты кальция. Более того, при анализе 5 рандомизированных исследований оказалось, что между приемом антагонистов кальция и риском малигнизации существует обратная зависимость, то есть антагонисты кальция, по-видимому, могут даже оказывать протекторное действие. Для изучения этого вопроса требуются дальнейшие исследования.

#### Ингибиторы АПФ

По данным исследования SOLVD (1992) [9] на фоне приема эналаприла повышался риск развития онкозаболеваний (добавочный риск составил 1,59), а также риск смерти от рака. По результатам еще 3 небольших исследований также повышался добавочный риск малигнизации на фоне приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). В литературе есть данные

о связи приема этих препаратов с риском развития саркомы Капоши (каптоприл), рака языка (эналаприл) [3, 5]. Однако большинство исследований по типу «случай/контроль» не выявили связи между приемом ИАПФ и риском малигнизации [10, 21]. В одном исследовании при длительном наблюдении ИАПФ оказывали даже протекторное влияние в отношении развития рака [15]. In vivo каптоприл может подавлять клеточный рост бластов в культуре тканей рака поджелудочной железы, карциномы молочной железы и нейробластомы человека [6, 22, 23]. Терапия каптоприлом замедляет развитие сквамозной карциномы кожи и саркомы и рост гепатомы у животных [24]. К сожалению, клинические данные о влиянии ИАПФ на опухолевый рост противоречивы и не всегда подтверждают экспериментальные. По-видимому, необходимы дальнейшие исследования для выявления роли ИАПФ в процессах малигнизации.

#### Другие антигипертензивные препараты

Разноречивые данные получены о влиянии метилдопы на риск развития рака: одни подтверждают возможность развития опухолей, в частности билиарной карциномы и лимфопролиферативных заболеваний, другие опровергают. Несколько небольших работ не выявили взаимосвязи между лечением гидралазином и развитием рака молочной железы, языка, толстого кишечника и прямой кишки.

\*\*\*

В связи с широким применением антигипертензивных препаратов в медицинской практике появилась необходимость в оценке и профилактике осложнений, связанных с их приемом. Данные о риске осложнений, не связанных

с сердечно-сосудистой системой, при лечении антигипертензивными препаратами малочисленны и не систематизированы. Одна из последних попыток обобщить результаты многочисленных исследований — метаанализ, выполненный С.І. Coleman и соавт. (2008), в результате которого сделан вывод, что ни один из антигипертензивных препаратов существенно не отличается от другого с точки зрения риска канцерогенеза. Риск развития рака не должен влиять на выбор антигипертензивного препарата того или иного класса [7]. По-видимому, необходимо дальнейшее, более детальное изучение риска развития злокачественных новообразований при длительном применении антигипертензивных препаратов разных групп.

#### Литература

- Al-Shabaneh O.A., Osman A.M., al-Harbi M.M., al-Bekairi A.M. et al. Diltiazem potentiation of doxorubicin and cellular uptake in English ascites carcinoma cells. *Chemotherapy*, 1995; 41: 368-377.
- Armstrong B., Stevens N., Doll R. Retrospective study of the association between use of rauwolfia derivatives and breast cancer in English women. *Lancet*, 1974; 2 (7882): 672-675.
- Bastiaens M.T., Zwan N.V., Verchueren G.L. et al. Three cases of pemphigus vegetans induction by enalapril — association with internal malignancy. *Int. J. Dermatol.* 1994; 33: 168-171.
- Curb J.D., Hardy R.J., Labarthe D.R. et al. Reserpine and breast cancer in the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Hypertension*, 1982; 4: 307-311.
- Carroll J., Thaler M., Grossman E. et al. Generalized pustular eruption associated with converting enzyme inhibitor therapy. *1995*; 56: 276-278.
- Chen L., Re R.N., Prakash O. et al. Angiotensin-converting inhibition reduced neuroblastoma cell growth rate. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1991; 196: 280-283.
- Coleman C.I., Baker W.L., Kluger J., White C.M. Antihypertensive medication and their impact on cancer incidence: a mixed treatment comparison meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Hypertension*, 2008; 26: 622-629.
- Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type

- 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*, 1998; 317 (7160): 713-720.
- Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 685-691.
- Fitzpatrick A.L., Daling J.R., Furberg C.D. et al. Use of calcium channel blockers and breast carcinoma risk in postmenopausal women. *Cancer*, 1997; 80: 1438-1447.
- Grossman E., Messerli F.H., Goldbourt U. Antihypertensive therapy and the risk of malignancies. *Europ. Heart J.*, 2001; 22: 1343-1352.
- Gurkalo V.K., Zabezhinski M.A. On participation of the autonomic nervous in the mechanisms of chemical carcinogenesis. *Neoplasma*, 1982; 29: 301-307.
- Heinonen O.P., Shapiro S., Tuominen M.I. Reserpine use in relation to breast cancer. *Lancet*, 1974; 2 (7882): 675-677.
- Jick H., Jick S., Derby L.E. et al. Calcium-channel blockers and risk of cancer. *Lancet*, 1997; 349: 525-528.
- Lever A.F., Hole D.J., Gillis C.R. et al. Do inhibitors of angiotensin-converting enzyme protect against risk of cancer? *Lancet*, 1998; 352: 179-184.
- Lee Y.S., Sayeed M.M., Wurster R.D. Intracellular Ca<sup>2+</sup> mediates the cytotoxicity induced by bepridil and benzamil in human brain tumor cells. *Cancer Lett.* 1995; 88: 87-91.
- Loffing J., Loffing-Cueni D., Hegyi I. et al. Thiazide treatment of rats provokes apoptosis in distal tubule cells. *Kidney Int.*, 1996; 50: 1180-1190.
- Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *Br. Med. J.* 1992; 304: 405-412.
- McCredie M., Stewart J.H. Risk factors for kidney cancer in New South Wales, Australia. II. Urologic disease, hypertension, obesity, and hormonal factors. *Cancer Causes Control*. 1992; 3: 323-331.
- Pahor M., Guralnik J.M., Salive M.E., Corti M.C. et al. Do calcium channel blockers increase the risk of cancer? *Am. J. Hypertens.* 1996; 9: 695-699.
- Rosenberg L., Rao R.S., Palmer J.R. et al. Calcium channel blockers and the risk of cancer. *JAMA*, 1998; 279: 1000-1004.
- Reddy M.K., Baskaran K., Molteni A. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme modulate mitosis and gene expression in pancreatic cancer cells. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1995; 210: 221-226.
- Small W.Jr, Molteni A., Kim Y.T. et al. Captopril modulates hormone receptor concentration and inhibits proliferation of human mammary ductal carcinoma cells in culture. *Breast Cancer Res. Treat.*, 1997; 44: 217-224.
- Ward W.F., Molteni A., Ts'ao C., Hinz J.M. The effect of Captopril on benign and malignant reactions in irradiated rat skin. *Br. J. Radiol.*, 1990; 63: 349-354.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА

### Нетипичная причина гинекомастии

60-летний мужчина был госпитализирован в эндокринологическое отделение по поводу двусторонней гинекомастии, возникшей 6 мес назад. Предъявляет жалобы на смягчение тканей груди в околоареолярной области; о наличии каких-либо выделений из грудных желез пациент не сообщает.

**Анамнез заболевания:** в течение последних 6 мес пациент отмечает снижение либидо и появление эректильной дисфункции, увеличение массы тела на несколько килограмм (больной связывает его со сменой времени года и снижением температуры).

**Объективно:** при общем осмотре пациента обнаружена двусторонняя гинекомастия; других изменений со стороны наружных половых органов не выявлено.

**Анамнез жизни:** травмы или воспалительные процессы яичек, венерические заболевания отрицает, жалоб на головную боль, изменение полей зрения, мышечной массы и тонуса мышц нет. Пациент имеет здорового 34-летнего сына. При обсуждении характера питания больной сообщил, что из-за непереносимости лактозы он употребляет в среднем по три кварты соевого молока в день (1 кварта ~ 0,95 л).

**Результаты лабораторных исследований:** уровень β-хорионического гонадотропина человека, пролактина, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, а также общего и свободного тестостерона у пациента в пределах нормы. Функция щитовидной железы, почек и печени в пределах возрастной нормы. Концентрация эстрадиола составила 180 пг/мл (норма 13-59 пг/мл), эстрона — 543 пг/мл (норма 15-65 пг/мл), андростендиона — в пределах нормы, уровень дегидроэпиандростерона немного снижен. Результаты некоторых анализов гормонов приведены в таблице.

Таблица. Динамика изменения уровня гормонов у пациента с гинекомастией

Анализ	Норма	Декабрь 2003 г.	Март 2004 г.	Ноябрь 2004 г.	Май 2005 г.	Май 2006 г.	Февраль 2007 г.
Эстрадиол, пг/мл	13-59,5	180	285	98	129	48	21
Эстрон, пг/мл	15-65	543	438	288	208	208	22
Глобулин, связывающий половые гормоны, мкг/мл	0,8-5,6	7,5	6,4	5,4	5,7	5,2	4,9

Результаты ультразвукового исследования (УЗИ) яичек, компьютерной томографии грудной клетки, брюшной полости и малого таза, а также позитронно-эмиссионной томографии не показали патологических изменений. Повторные лабораторные исследования выявили нормальные уровни свободного и общего тестостерона и повышенный уровень общего/свободного эстрадиола и эстрона.

#### Вопросы

1. Назовите причину возникновения гинекомастии у пациента.
2. Какие методы терапии следует применить в данном клиническом случае?

Ответы и обсуждение на стр. 60.

Главный аллерголог МЗ Украины,  
заведующий кафедрой фтизиатрии  
с курсом иммунологии  
и аллергологии Винницкого  
национального медицинского  
университета  
им. Н.И. Пирогова,  
доктор медицинских наук,  
профессор  
Борис Михайлович  
Пухлик



Глубокоуважаемый  
Борис Михайлович!

Редакция «Медичної газети  
«Здоров'я України»  
поздравляет Вас с юбилеем!

В Вашей повседневной  
деятельности подготовка  
специалистов в соответствии  
с последними тенденциями  
и достижениями теоретической  
и практической медицины, внедрение  
прогрессивных научных разработок  
и современных методов лечения в клиническую  
практику сочетаются с практической помощью  
пациентам.

Искренне желаем Вам душевной гармонии, крепкого  
здоровья, новых свершений, реализации всех начинаний.