

А.В. Бильченко, д.м.н., профессор кафедры терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Антигипертензивная терапия и онкопатология. Опасности мнимые и реальные



А.В. Бильченко

Вне всякого сомнения, антигипертензивная терапия является наиболее важной частью лечения с целью снижения риска развития инсультов, инфарктов миокарда и сердечно-сосудистой смертности. В то же время в большинстве исследований с применением антигипертензивных препаратов не выявили снижения общей смертности. Причина этого, по-видимому, кроется в дизайне работ, в которых общая смертность не определялась как первичная конечная точка, в результате чего исследованиям не хватало статистической мощности.

Другим возможным объяснением, породившим непрекращающиеся спекуляции, является увеличение смертности в ходе терапии от некардиоваскулярных заболеваний. Некоторые исследования поднимают вопрос о возможном увеличении частоты развития онкопатологии и смертности от нее при применении антигипертензивных препаратов.

Первая информация о связи между приемом антигипертензивных препаратов и развитием онкопатологии появилась в 1974 году. В журнале *Lancet* одновременно были опубликованы три одинаковых исследования, показавшие связь развития рака груди с приемом резерпина у женщин старше 50 лет. Эти публикации вызвали обеспокоенность в среде кардиологов и стимулировали дальнейшие исследования безопасности резерпина. В итоге еще три дополнительных исследования подтвердили зависимость развития рака груди у женщин от приема резерпина, а проведенный гораздо позже метаанализ всех этих исследований показал достоверное увеличение риска развития рака груди в 1,25 раза.

Целесообразность кампании по обвинению препаратов раувольфии в развитии рака груди у женщин, развернутой в течение почти 10 лет, была поставлена под сомнение опубликованными в начале 80-х годов результатами трех длительных исследований, которые не подтвердили наличие связи между развитием рака груди и приемом резерпина.

Была высказана гипотеза о том, что резерпин может вызывать рак предстательной железы, однако результаты по крайней мере двух исследований опровергли данное предположение. Не выявили связи приема резерпина и с развитием онкопатологии другой локализации.

Высказанное в некоторых исследованиях, но не подтвердившееся предположение о небольшом повышении риска развития рака груди при приеме резерпина у женщин старше 50 лет вряд ли имеет сегодня какое-либо клиническое значение ввиду ограниченности применения резерпина при лечении артериальной гипертензии (АГ). Гораздо важнее, имеют ли реальные основания обвинения в повышении риска развития онкопатологии основных классов антигипертензивных препаратов — диуретиков, β-блокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ и сартанов.

Диуретики

Вопрос о повышении риска развития онкопатологии при применении диуретиков впервые возник после проведения исследований на животных, которые показали потенциальный канцерогенный эффект в развитии рака почек.

В дальнейшем результаты ряда эпидемиологических исследований продемонстрировали повышение риска развития рака почек у больных, принимавших диуретики. В целом из десяти исследований связь между приемом диуретиков и развитием рака почек достоверно была выявлена только в пяти. Увеличение риска колебалось от незначительного до трехкратного и более. В когортных исследованиях более чем у 1,2 млн больных, которые имели те или иные показания к применению диуретиков, также было выявлено двукратное увеличение частоты развития рака почек.

По данным некоторых исследований, риск развития карциномы почек зависел от длительности приема диуретиков, хотя при применении обычных терапевтических доз этих препаратов он был незначительным.

Также было отмечено, что гормональная заместительная терапия у женщин увеличивает риск развития рака почек при применении диуретиков.

Все эти, казалось бы, убедительные данные, не подтвердились в единственном длительном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SHEP, в котором частота развития рака почек была одинакова в группе пожилых больных, принимавших и не принимавших диуретики.

Более того, специально проведенное в Дании и не так давно опубликованное крупное эпидемиологическое исследование с периодом наблюдения более 10 лет и общим количеством свыше 3 млн пациенто-лет показало, что в целом антигипертензивная терапия ассоциировалась с увеличением риска развития рака почек в 1,6 раза, причем наибольшее повышение этого риска наблюдалось у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ (в 1,9 раза), β-блокаторы (в 1,7 раза), диуретики (в 1,6 раза). У пациентов, принимавших сартаны, риск развития рака почек не повышался. Эти данные вновь подняли вопрос, который многократно обсуждался в более ранних исследованиях. Известно, что АГ является независимым фактором, повышающим риск развития рака почек и связь с приемом тех или иных антигипертензивных препаратов может быть опосредованной.

Несмотря на то что связь применения диуретиков с развитием карциномы почек подтверждена биохимическими, экспериментальными, клиническими и эпидемиологическими данными, остается неясной роль собственно АГ в повышении риска возникновения рака почек и, соответственно, роль тех или иных препаратов.

β-Блокаторы

Обвинения β-блокаторов в повышении риска развития онкопатологии также начались после экспериментальных исследований, выявивших способность пропранолола стимулировать развитие злокачественных опухолей. Три крупных рандомизированных контролируемых исследования, в том числе MRC и UKPDS, показали, что кардиоселективные β-блокаторы (атенолол) могут увеличивать смертность от онкопатологии. Практически в то же время были опубликованы результаты одного длительного и трех небольших исследований, продемонстрировавших отсутствие взаимосвязи развития онкопатологии с приемом β-блокаторов.

В дальнейшем в крупных рандомизированных исследованиях β-блокаторы использовались в основном в качестве препаратов сравнения. Во всех этих работах и многочисленных метаанализах частота развития рака достоверно не отличалась от таковой у сравниваемых препаратов.

Учитывая противоречивость результатов различных исследований, на данный момент нет оснований связывать прием β-блокаторов с увеличением частоты развития онкопатологии.

Антагонисты кальция

Роль антагонистов кальция в развитии онкопатологии интенсивно обсуждалась на протяжении 90-х годов. В исследовании INTACT зарегистрировано три случая

смерти от карциномы, причем все в группе больных, принимавших нифедипин.

Позднее результаты нескольких наблюдательных исследований подтвердили, что применение антагонистов кальция может приводить к увеличению риска развития онкопатологии.

В 1996 г. в журнале *Lancet* авторы одного из этих исследований опубликовали статью, в которой обсуждалось увеличение онкопатологии в 1,72 раза при применении антагонистов кальция у 5052 больных. Повышение риска более чем в 1,5 раза наблюдалось для рака желчного пузыря, почек, груди, толстого кишечника, предстательной железы, крови, желудка и матки. Эти данные привели к отказу врачей от использования, а пациентов — от приема антагонистов кальция.

В противоположность этим данным пять длительных исследований не выявили связи между приемом антагонистов кальция и риском развития рака, а пять рандомизированных контролируемых исследований, напротив, выявили снижение риска развития онкопатологии при приеме антагонистов кальция.

Снижение частоты развития онкопатологии при применении антагонистов кальция нашло свое патогенетическое объяснение. Как известно, увеличение внутриклеточного кальция может играть важную роль в пролиферации клеток. В свою очередь антагонисты кальция путем регуляции поглощения кальция клетками могут замедлять пролиферацию кальцийзависимых неопластических клеток.

Кроме того, в экспериментальных исследованиях было показано, что антагонисты кальция способны потенцировать эффект некоторых противоопухолевых препаратов.

Паника, вызванная публикацией M. Raïog в журнале *Lancet* в 1996 г. и приведшая к отказу больных от приема антагонистов кальция, унесла тысячи жизней вследствие увеличения сердечно-сосудистой смертности. Эта история должна послужить хорошим уроком и способствовать взвешенному отношению к подобного рода публикациям.

Однако способность антагонистов кальция снижать риск развития онкопатологии также остается не более чем гипотезой, требующей серьезных доказательств.

Ингибиторы АПФ

В начале и середине 90-х годов появились публикации, доказывающие что применение ингибиторов АПФ ассоциируется с развитием онкопатологии и смертностью от нее. Было описано несколько случаев возникновения инкозаболеваний, связанных с применением ингибиторов АПФ. Описана взаимосвязь между применением каптоприла и развитием саркомы Капоши, а применение эналаприла ассоциировалось с развитием рака легких.

Эти публикации получили подтверждение в рандомизированных исследованиях. В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании SOLVD у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, лечившихся почти четыре года, применение эналаприла ассоциировалось с увеличением частоты онкопатологии по сравнению с больными, получавшими плацебо, в 1,59 раза.

В другом проспективном рандомизированном исследовании у больных с почечной недостаточностью, лечившихся три года, выявили увеличение частоты онкопатологии в 1,52 раза при применении беназеприла по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. В обоих исследованиях показано увеличение смертности от рака при применении ингибиторов АПФ.

Метаанализ, который включал 1585 пациентов, получавших ингибиторы АПФ, и 1567 больных, не получавших их, показал увеличение частоты онкопатологии при применении ингибиторов АПФ в 1,57 раза.

Результаты исследования на основании канцер-регистра Дании, включавшего 17 897 лиц, которые принимали ингибиторы АПФ, продемонстрировали увеличение на 7% частоты онкопатологии при приеме препаратов этой группы и достоверное 60% повышение частоты выявления рака почек по сравнению с популяцией в целом.

Параллельно с этими публикациями появились противоположные данные. В нескольких исследованиях *in vitro* каптоприл ингибировал рост неопластических клеток.

В 1998 г. в журнале *Lancet* была опубликована очередная «сенсация». В одном исследовании было показано, что ингибиторы АПФ обладают способностью снижать частоту развития онкопатологии, что не получило подтверждения в дальнейших исследованиях.

Таким образом, результаты большинства исследований и метаанализов не выявили связи между применением ингибиторов АПФ и возникновением онкопатологии. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства как увеличения, так и снижения риска развития онкопатологии при применении ингибиторов АПФ.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА, сартаны)

Данные о повышении риска развития онкопатологии впервые появились после публикации результатов исследования CHARM-Overall, в котором применение кандесартана увеличивало риск развития онкопатологии и смертность от нее по сравнению с группой контроля.

Метаанализ, опубликованный в журнале *Lancet Oncology*, показал увеличение риска развития рака на 8-11% в основном исходя из данных исследований с телмисартаном (85% больных), в которых наблюдалось увеличение риска развития рака легких на 25% при отсутствии связи между приемом препарата и возникновением рака груди и рака предстательной железы.

По мнению экспертов, методологически данный анализ является несостоятельным. Вошедшие в него исследования планировались для оценки сердечно-сосудистых исходов, а не онкопатологии, поэтому по дизайну, длительности и количеству наблюдений они не могут использоваться для оценки риска развития онкопатологии.

С патофизиологической точки зрения выявление увеличения развития онкопатологии при наблюдении за такой короткой период (от двух до четырех лет) лишено смысла. Наиболее мощный фактор риска — курение — приводит к достоверному увеличению частоты рака легких только через 10 лет.

Если внимательно проанализировать включенные в метаанализ работы, то в исследовании ONTARGET, в котором эффект

телмисартана сравнивали с рамиприлом у более чем 17 тыс. пациентов, количество случаев онкопатологии было меньше у больных, принимавших телмисартан. В исследовании PROFESS с участием свыше 20 тыс. пациентов количество случаев онкопатологии в группах, принимавших телмисартан и плацебо, было одинаковым.

Кроме того, в метаанализ не включили ряд крупных исследований, в которых имеются данные об онкопатологии. Так, в него не вошли результаты исследования VALUE с валсартаном, в котором в группе валсартана было на 81 случай развития онкопатологии меньше по сравнению с пациентами, получавшими амлодипин. Если эти данные добавить в метаанализ, то уровень развития онкопатологии в группе монотерапии сартанами окажется таким же, как и среди больных, получавших другие препараты, — 7,7%.

В метаанализе не были проанализированы другие факторы риска развития онкопатологии. Так, в исследовании ONTARGET в группе больных, получавших комбинированную терапию телмисартаном и рамиприлом, в которой выявлено наибольшее увеличение частоты рака легких по сравнению с монотерапией рамиприлом, исходно было достоверно больше курильщиков. Учитывая что у курильщиков риск развития рака легких на 200-300% выше, чем у некурящих, причины увеличения частоты развития этой онкопатологии становятся очевидными.

Публикация метаанализа, по мнению большинства экспертов, является одиозной и носит однонаправленный характер, то есть связь сартанов с онкопатологией представляется крайне маловероятной.

Мнение экспертов наиболее точно выразил секретарь Европейского общества гипертензии (ESH), доктор Sverre Kjeldsen (Университет г. Осло, Норвегия): «Эта статья очень низкого качества, включившая только некоторые исследования. Она была отклонена журналом Lancet, и никто не может понять, почему ее опубликовал Lancet Oncology... Это очень странно. У меня нет слов. Это пример очень плохой науки». Он также высказал предположение, что данная статья инспирирована конкурирующими фармацевтическими компаниями для того, чтобы «свергнуть сартаны с пьедестала».

В течение последних пяти лет сартаны занимают лидирующее положение в мире в лечении больных артериальной гипертензией благодаря их высокой эффективности и исключительно хорошей переносимости, и ожидается огромный рост их назначений в связи с появлением доступных качественных генерических препаратов.

Более того, существуют экспериментальные доказательства ингибирования сартанами развития онкопатологии: замедление пролиферации клеток раковой опухоли поджелудочной железы и предстательной железы, рецепторнегативных клеток рака груди, опухолевых клеток яичников и желчного пузыря.

Ангиотензин II является мощным ростовым фактором, участвующим в ангиогенезе опухолей. В экспериментальных исследованиях показано, что ангиотензин II индуцирует ангиогенез путем активации эндотелиального ростового фактора VEGF/eNOS, причем этот процесс опосредован, скорее, AT₁-, чем AT₂-рецепторами, поскольку его блокировали только сартаны и не блокировали ингибиторы АПФ.

Это позволило предположить, что применение блокаторов РААС может замедлять развитие раковой опухоли. Были получены экспериментальные доказательства того, что блокаторы РААС замедляют рост опухоли, причем ингибирующий эффект оказался более выраженным у представителей группы сартанов по сравнению с препаратами из группы ингибиторов АПФ.

Доказательства того, что блокаторы РААС способны уменьшать риск развития онкопатологии, показаны и в клинических исследованиях. В исследовании, спланированном для изучения эффективности противоопухолевой терапии у лиц с высоким риском развития базальноклеточной карциномы, параллельное применение сартанов или

ингибиторов АПФ значительно замедляло развитие опухоли по сравнению с больными, не принимавшими блокаторы РААС.

В целом в настоящий момент нет убедительных доказательств того, что сартаны могут уменьшать или увеличивать риск развития онкопатологии. Такого же мнения придерживаются эксперты the Food and Drug Administration (FDA) США, опубликовавшие заключение, в соответствии с которым они не находят связи между приемом сартанов и развитием онкопатологии и рекомендуют пациентам продолжать прием препаратов.

Другие антигипертензивные препараты

Гораздо меньше информации о других антигипертензивных препаратах, поскольку они не изучались в крупных рандомизированных исследованиях. Противоречивые данные были получены в нескольких небольших исследованиях о связи развития онкопатологии с применением метилдопы.

Сопоставление различных классов антигипертензивных препаратов, по данным рандомизированных исследований и регистров больных, в большинстве случаев показали отсутствие различий между ними.

При сравнении четырех классов антигипертензивных препаратов, по данным Канадского регистра, у 11 697 пациентов с зарегистрированным раком и у 6918 умерших от рака не выявили связи с приемом ни одного из исследуемых препаратов.

Исследование у 49 950 больных на основании канцер-регистра Дании влияния антигипертензивных препаратов на развитие рака груди также показало отсутствие связи между возникновением онкопатологии и каким-либо классом препаратов (диуретиками, β-блокаторами, антагонистами кальция, ингибиторами АПФ и сартанами).

Данные регистра штата Вашингтон показали, что прием диуретиков, ингибиторов АПФ, антагонистов кальция не влияют на развитие колоректального рака.

Риск развития онкопатологии и смертности от нее изучался в большом количестве метаанализов. Наиболее крупный из них, опубликованный в Journal of Hypertension и включавший 27 исследований с участием 126 137 пациентов, у которых было выявлено 5868 случаев онкопатологии. Ни один из классов антигипертензивных препаратов — диуретиков, β-блокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ, сартанов — не увеличивал риск развития онкопатологии.

Важно помнить о том, что артериальная гипертензия является основной причиной смерти от сердечно-сосудистых осложнений во всем мире. По данным ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, в 2009 г. у 26% взрослого населения нашей страны выявлена артериальная гипертензия, которая привела к развитию 70-75% инсультов и 80-90% ИБС и обуславливает 90% случаев смерти от болезней системы кровообращения.

К сожалению, у большинства больных артериальная гипертензия не контролируется, что сохраняет у них высокий риск развития инсульта, инфаркта и смерти от сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, в Украине крайне низка приверженность больных к антигипертензивной терапии. Любые обвинения антигипертензивных препаратов должны быть взвешенными и не провоцировать отказ пациентов от их приема.

Спекуляции вокруг онкопатологии при применении антигипертензивных препаратов очень опасны. Доктор Bjorn Dahlöf, один из ведущих специалистов в области артериальной гипертензии (Университетский госпиталь Sahlgrenska, Швеция), под считал, что обвинения в адрес антагонистов кальция в развитии онкопатологии в 90-е годы привели к дополнительной смерти 10 тыс. пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями из-за прекращения ими приема препаратов. Скольких смертей от сердечно-сосудистых заболеваний стоили обвинения статинов в развитии онкопатологии, не знает никто.

Список литературы находится в редакции. 3

КНИЖКОВА ПОЛИЦЯ

«Онкологія. Вибрані лекції»

Новий навчальний посібник



Наприкінці минулого року у Видавничому домі «Здоров'я України» за сприяння Національної академії наук України, Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького, за підтримки благодійного фонду «Сдність проти раку» та за участі ТОВ НВП «Ніка-Центр» вийшов навчальний посібник «Онкологія. Вибрані лекції» за редакцією академіка НАН України, доктора медичних наук, професора В.Ф. Чехуна.

Автори — провідні українські вчені-онкологи, професори Д.Ф. Глузман, Г.І. Соляник, Г.П. Потебня, В.Ф. Чехун, О.Г. Резніков та інші — у форматі лекцій висвітлюють сучасні відомості з основних питань експериментальної та клінічної онкології. У посібнику подано історичні аспекти становлення онкології як науки, зміст найуживаніших термінів, а також дані стосовно епідеміології раку і принципів класифікації пухлин. Фахівці розглядають клітинні та молекулярні механізми хімічного, вірусного, радіаційного і гормонального канцерогенезу; генетичні та епігенетичні механізми злоякісної трансформації клітин і вплив на цей процес різних екзо- та ендогенних чинників; сучасні уявлення про процеси апоптозу пухлинних клітин, ангиогенезу і метастазування.

Окремі розділи видання присвячені проблемам імунології раку та стоволових пухлинних клітин, клінічному застосуванню результатів молекулярно-генетичних досліджень у діагностиці і терапії пухлин; аналізу ключових механізмів формування стійкості до медикаментозної терапії, сучасних напрямів профілактики раку, актуальних підходів до індивідуалізації лікування та реабілітації онкологічних хворих.

З метою підвищення ефективності опрацювання поданого матеріалу наприкінці кожної лекції містяться контрольні запитання і список рекомендованої літератури.

Рецензентами посібника виступили професор кафедри онкології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, доктор медичних наук Д.В. М'ясоєдов і завідувач кафедри онкології Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор В.І. Старіков.

«Онкологія. Вибрані лекції» є виданням серії «Бібліотека «Здоров'я України». Посібник буде корисний для широкої аудиторії — лікарів-практиків, студентів, аспірантів і викладачів медичних вузів.

Видання рекомендоване Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України як навчальний посібник для студентів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівня акредитації.

Капсульная эндоскопия по сравнению с колоноскопией у пациентов с высоким риском развития колоректального рака

Целью данного многоцентрового проспективного исследования было сравнение диагностической ценности капсульной эндоскопии и колоноскопии в рамках скрининговых программ по обнаружению колоректальной неоплазии. В испытание были включены 545 участников. В первый день пациентам проводили толстокишечную капсульную эндоскопию, а во второй — колоноскопию (золотой стандарт в диагностике колоректального рака). Исследования проводили разные специалисты.

В результате колоноскопии был выявлен рак у 5 пациентов, которых считали здоровыми после капсульной эндоскопии. Чувствительность последней для обнаружения полипов ≥6 мм — на уровне 39%, специфичность — 88%. При этом точность капсульной эндоскопии в прогнозировании малигнизации полипов составила 47% для положительного прогноза и 85% для отрицательного. Данный метод также позволял с большей долей вероятности диагностировать прогрессирующие аденомы, особенно после повторных изучений видеоаппаратом исследования группой независимых экспертов.

Таким образом, результаты испытаний показали, что капсульная эндоскопия пока не может полностью заменить колоноскопию в первой линии диагностических мероприятий для скрининга и прогнозирования риска развития рака толстого кишечника.

S. Sacher-Huvelin et al. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010; 32(9): 1145-1153.

T-регуляторы позволяют улучшить результаты пересадки стволовых клеток

В исследовании, проведенном в Италии, впервые было показано, что ранние инфузии донорских T-лимфоцитов-регуляторов перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток позволяют предотвратить развитие реакции «трансплантат против хозяина» и ускорить восстановление иммунной системы.

Из 28 пациентов с онкологическими заболеваниями крови, получавших инфузии донорских T-регуляторов в течение четырех дней перед трансплантацией HLA-гаплоидентичных гемопоэтических стволовых клеток, 26 достигли их приживления. Лишь у двух больных была острая реакция «трансплантат против хозяина» 2-й степени и выше, однако при медиане наблюдения 11,2 мес ни у кого из участников исследования не наблюдалось отторжения трансплантированной ткани.

Таким образом, раннее введение T-регуляторов без какой-либо посттрансплантационной иммуносупрессивной терапии позволило добиться приживления лимфоидных клеток и не сопровождалось развитием оппортунистических инфекций.

Di Ianni M. et al. // *Blood*. Published online February 3, 2011.

Підготував Дмитрій Дем'яненко