

требует привлечения современных технологий. С учетом того, что перечисленные состояния нередки, и общее число лиц, регулярно занимающихся спортом, будет постоянно расти, можно предположить, что мероприятия по про-

филактике ВСС у спортсменов потребуют большего, нежели штатное медицинское освидетельствование. Следует помнить, что в этих случаях на карту будут поставлены, с одной стороны, здоровье и жизнь спортсмена, а с другой, его социальное будущее и профессиональное призвание.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меерсон Ф.З. Основные закономерности индивидуальной адаптации // Физиология адаптационных процессов. — М.: Наука, 1986. — 635 с.
2. Ланг Г.Ф. Вопросы кардиологии. — М.: Медицина. — 1936. — С. 189.
3. Дембо А.Г., Земцовский Э.В. Спортивная кардиология. — М.: Медицина. — 1989. — 464 с.
4. Вайнбаум Я.С., Марков Л.Н., Варакина Г.В. О классификации перенапряжения сердца у спортсменов // Теория и практика физической культуры. — 1981. — № 1. — С. 70-73.
5. Martin T., Hanusa B., Kapoor W. Risk stratification of patients with syncope // Ann Emerg Med. — 1997. — Vol. — 29. — P. 459-466 Morgan J.M., Cowan J.C., Camm A.J., McComb J.M. Sudden cardiac death: opportunities for prevention // Heart. — 2006. — Vol. 92. — P. 721e3.
6. Myerburg R. Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge // J Cardiovasc Electrocardiol. — 2001. — Vol. 12. — P. 369-381.
7. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Том 6. Диагностика болезней сердца и сосудов. — М.: Медицинская литература. — 2002. — 452 с.
8. Van Camp S., Bloor C., Mueller F., et al. Nontraumatic sports death in high school and college athletes // Med Sci Sports Exerc. — 1995. — Vol. 27. — P. 641-647.
9. Harmon K., Asif I., Klossner D. Incidence of sudden cardiac death in National College Athletic Association athletes // Circulation. — 2011. — Vol. 123. — P. 1594-1600.
10. Corrado D., Basso C., Rizzoli G., et al. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? // J Am Coll Cardiol. — 2003. — Vol. 42. — P. 1959-1963.
11. The European Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice // European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. — 2007. — Vol. 14. — S1-S113.
12. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review // JAMA. — 2002. — Vol. 287. — P. 1308-20.
13. McKenna W.J., Thiene G., Nava A. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology // Br Heart J. 1994. — Vol. 71. — P. 215e18.
14. Prakken N., Cramer M., Olimulder M., Agostoni P., Mali W., Velthuis B. Screening for proximal coronary artery anomalies with 3-dimensional MR coronary angiography // Int J Cardiovasc Imaging. — 2010. — Vol. 26. — P. 701-10.
15. Schwartz P., Moss A., Vincent G., Crampton R. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update // Circulation. — 1993. — Vol. 88. — P. 782-4.
16. Kligfield P., Levy D., Devereux R.B., Savage D.D. Arrhythmias and sudden death in mitral valve prolapsed // Am Heart J. — 1987. — Vol. 113. — P. 1298-307.
17. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Том 8. Диагностика болезней сердца и сосудов. — М.: Медицинская литература. — 2007. — 414 с.
18. Maron B.J., Gohman T.E., Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes // J Am Coll Cardiol. — 1998. — Vol. 32. — P. 1881e4.

УДК 616-006.04-06:615.225

Риск развития злокачественных новообразований при приеме различных классов антигипертензивных препаратов

В.Н. ОСЛОПОВ, М.А. МАКАРОВ, Д.В. БОРИСОВ

Казанский государственный медицинский университет

Макаров Максим Анатольевич

ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49
тел. 8-917-292-22-41, e-mail: maks.vfrhjd2011@yandex.ru

В настоящее время роль артериальной гипертензии (АГ) как фактора риска развития злокачественных новообразований не вызывает сомнений. Применение каждого класса антигипертензивных средств сопровождается дискуссиями об их возможной канцерогенности. Имеются данные о том, что прием β-адреноблокаторов ассоциирован с увеличением частоты развития рака легких, применение блокаторов кальциевых каналов — с раком в целом, а тиазидных диуретиков — с раком прямой кишки и карциномой почек. В абсолютном большинстве случаев рост риска развития злокачественных новообразований низок и исчезает после использования поправок на сопутствующие факторы. Эти данные также не подкреплены экспериментальными эпидемиологическими или биохимическими исследованиями, а потому сообщения о некотором увеличении риска развития новых случаев в результате терапии являются малообоснованными и требуют проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, злокачественные новообразования.

The risk of malignant neoplasms development at the intake of different classes of antihypertensive drugs

V.N. OSLOPOV, M.A. MAKAROV, D.V. BORISOV

Kazan State Medical University

Today, the role of arterial hypertension (AH) as a risk factor of development malignant neoplasms does not cause any doubts. Application of each class of antihypertensive drugs is accompanied by debates about their possible carcinogenicity. Data show that taking β -blockers is associated with an increase in the incidence of lung cancer, taking calcium channel blockers - with cancer in general, and thiazide diuretics - with rectal cancer and renal cell carcinoma. In most cases the increased risk of malignancy is low and disappears after the use of amendments on concomitant factors. These data are not supported by experimental, epidemiological or biochemical studies, therefore messages on some increase of risk of new cases development as a result of therapy are ill-founded and demand further researches.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, malignant neoplasms.

Почти 40 лет назад было доказано, что применение препаратов раувольфии сопровождается увеличением частоты развития рака молочной железы [3]. С тех пор применение каждого класса антигипертензивных средств вызывает дискуссии об их возможной канцерогенности [1].

С каждым годом растет число публикаций о роли артериальной гипертензии (АГ) как фактора риска развития злокачественных новообразований [12]. Установлено, что этот риск увеличивается вместе с длительностью течения АГ, и что он зависит как от величины систолического, так и диастолического артериального давления (АД). Наиболее частыми вариантами локализации злокачественных новообразований у пациентов с АГ являются почки, язык, толстый кишечник и матка.

До сих пор остаются дискуссионными патогенетические связи АГ и рака. Причем не до конца понятно, что же при данной коморбидности первично: влияние повышенного АД на канцерогенез или роль протоонкогенов генома в развитии АГ. Имеются сведения о том, что малигнизации способствует сочетание АГ с ожирением, курением, сахарным диабетом 2-го типа. Более того, было продемонстрировано, что для больных АГ, как получавших, так и не получавших антигипертензивную терапию, относительный риск смерти от рака одинаков [2]. В связи с высокой распространенностью сартанов публикация данных об их возможной значимости в канцерогенезе была ожидаема.

Так, в опубликованных результатах, в частности, мета-анализа нескольких рандомизированных клинических исследований с участием блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) была оценена частота развития новых случаев рака у 61590 пациентов. Помимо этого авторы определяли структуру злокачественных новообразований у 68 402 больных, а также летальные исходы в результате онкологического заболевания у 93 515 человек. В результате было установлено, что прием сартанов сопровождается некоторым повышением (на 1,2%) частоты развития новых случаев злокачественных новообразований (особенно рака легкого) по сравнению с контрольной группой, пациенты из которой не получали терапию БРА (7,2% против 6,0; $p < 0,016$) [27].

Ранее неоднократно сообщалось о связи повышенного риска возникновения глиомы и применения антигипертензивных препаратов, прием β -адреноблокаторов был ассоциирован с увеличением частоты развития рака легких [5], применение блокаторов кальциевых каналов (БКК) — с раком в целом [22], а тиазидных диуретиков — с раком прямой кишки и карциномой почек [24].

Также согласно результатам исследований у пожилых мужчин, страдавших АГ и получавших β -адреноблокаторы, фатальный рак языка развивался в 2 раза чаще [10]. У женщин старше 65 лет относительный риск развития карциномы молочной железы при приеме БКК составил 2,6% (ассоциация была более выраженной при приеме высоких доз препарата и при комбинированной терапии с эстрогенами) [14]. Исследователи выдвинули предположение, что их канцерогенный эффект может быть связан с угнетением апоптоза, а также воздействием препаратов на процессы клеточной дифференциации. По результатам исследования SOLVD на фоне приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) увеличивался риск развития онкологических заболеваний, а также риск смерти от онкопатологии [13].

Имеются публикации о связи приема иАПФ с риском развития рака языка и саркомы Капоши [6].

Однако если мета-анализ E.Grossman (15 628 пациентов) подтвердил опасения, выявив на 25% больший риск развития злокачественных новообразований молочной железы у женщин, принимающих резерпин, по сравнению с женщинами, не принимающими данный препарат, то в отношении других антигипертензивных препаратов подтверждений получено не было [15]. Напротив, получены данные о том, что иАПФ усиливают противоопухолевый эффект ингибиторов циклооксигеназы в отношении рака молочной железы [19].

В абсолютном большинстве случаев рост риска развития злокачественных новообразований низок и исчезает после использования поправок на сопутствующие факторы. Эти данные также не подкреплены экспериментальными эпидемиологическими или биохимическими иссле-

дованиями. Например, анализ результатов исследования ALLHAT показал, что тиазидные диуретики не увеличивают риск развития онкопатологии в течение 5-летнего срока наблюдения [20]. Проспективные исследования действия β -адреноблокаторов также не обнаружили их канцерогенного влияния [30]. Большая часть исследований не выявила связей между риском малигнизации и приемом иАПФ. Некоторое защитное влияние иАПФ оказывали на риск развития рака, подавляя клеточный рост в культуре тканей карциномы молочной железы, нейробластомы человека и рака поджелудочной железы [25].

В большей части исследований, посвященных сартанам, риск развития рака на фоне приема БРА был сопоставим с группами сравнения, а потому сообщения о некотором увеличении риска развития новых случаев в результате терапии сартанами являются малообоснованными и требуют проведения дальнейших исследований [26].

Однако увеличение активности ренина, наблюдаемое при любой блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), может иметь не самые благоприятные последствия. Ренин, так же как и его предшественник проренин, в норме связывается с рецепторами ренина. Они являются компонентами рецепторного комплекса и необходимы для работы классического Wnt- β -катенинового сигнального пути, который играет немаловажную роль в функционировании и взрослых стволовых, и эмбриональных клеток, следовательно, и в развитии онкопатологии. Именно поэтому можно выдвинуть предположение, что увеличение концентраций ренина и проренина, развивающееся в результате блокады РААС, обуславливает стимуляцию Wnt- β -катенинового сигнального пути и развитие злокачественной опухоли [11]. Данное предположение получило подтверждение в эксперименте только у одного рода лягушек, а потому, прежде чем экстраполировать данный механизм на млекопитающих, необходим немалый объем лабораторной, клинической и аналитической работы.

Исследование (n=3288) корейских ученых во главе с Н. Chin показало, что блокада РААС не приводит к развитию злокачественных новообразований. Через 5 лет после начала наблюдений не было выявлено никаких различий в заболеваемости раком между группами пациентов, принимавших иАПФ и сартаны. Более того, применение сартанов являлось важным прогностическим фактором уменьшения смертности от онкопатологии [8].

С целью обобщения результатов проведенных исследований о влиянии антигипертензивных препаратов на развитие и рост злокачественных опухолей С. Coleman провел мета-анализ, в результате которого было сделано заключение, что ни один из антигипертензивных препаратов ощутимо не отличается от других с точки зрения риска развития злокачественных опухолей [9].

Обсуждался в литературе и возможный 5–10%-ный риск возникновения рака в связи с применением антигипертензивных лекарственных средств. В базах данных было идентифицировано семьдесят рандомизированных контролируемых исследований (148 групп сравнения), в которых принимало участие 324 168 пациентов [5]. Первичными конечными точками были возникновение рака и смерть, обусловленная раком. При проведении сетевого мета-анализа (модель с фиксированным эффектом) не было выявлено различий в риске развития рака при приеме БРА (частота выявления (ЧВ) 2,04%; соотношение риска (СР) 1,01, 95% доверительный интервал (ДИ) — 0,93-1,09), иАПФ (ЧВ 2,03%; СР 1,00, ДИ: 0,92-1,09), β -адреноблокаторов (ЧВ 1,97%; СР 0,97, ДИ: 0,88-1,07), БКК (ЧВ 2,11%; СР 1,05, ДИ: 0,96-1,13), диуретиков (ЧВ 2,02%; СР 1,00, ДИ: 0,90-1,11) или в группах контроля (ЧВ 1,95%; СР 0,97, ДИ: 0,74-1,24) в сравнении с плацебо (2,02%). Отмечено незначительное, но достоверное уве-

личение риска заболеть раком при использовании комбинации иАПФ и БРА (ЧВ 2,30%, СР 1,14, ДИ: 1,02-1,28). Не было выявлено различий в частоте смертей, обусловленных раком, при приеме БРА (смертность 1,33%; СР 1,00, 95%, ДИ: 0,87-1,15), иАПФ (смертность 1,25%; СР 0,95, ДИ: 0,81-1,10), β -адреноблокаторов (смертность 1,23%; СР 0,93, ДИ: 0,80-1,08), БКК (смертность 1,27%; СР 0,96, ДИ: 0,82-1,11), диуретиков (смертность 1,30%; СР 0,98, ДИ: 0,84-1,13), в других группах контроля (смертность 1,43%; СР 1,08, ДИ: 0,78-1,46) и в группе комбинации иАПФ и БРА (смертность 1,45%; СР 1,10, ДИ: 0,90-1,32).

Результаты другого крупного популяционного исследования, проведенного L. Azoulay и соавт., включающего около 1,2 миллиона пациентов, получавших антигипертензивные препараты, опровергают гипотезу о том, что использование БРА (по сравнению с диуретиками и/или β -блокаторами) связано с повышенным риском развития рака в общем или с любым из четырех наиболее распространенных видов рака в частности (колоректальный рак, рак легкого, рак груди, рак простаты) [18]. Согласно данным этого исследования, риск развития колоректального рака на фоне приема БРА несколько уменьшился. С другой стороны, иАПФ и БКК увеличивали риск развития рака легких.

Четыре контролируемых исследования [7, 16, 17, 23] были проведены с момента публикации предварительного мета-анализа клинических исследований [15]. В двух когортных исследованиях использование БРА не было связано с повышением риска развития рака в целом по сравнению с иАПФ (скорректированный относительный риск: 0,99, 95% ДИ: 0,95-1,03 и скорректированное СР: 1,03, 95% ДИ: 0,99-1,06 соответственно) [7, 23]. Результаты согласуются с этими исследованиями, хотя L. Azoulay и соавт. использовали другую референтную группу, состоящую из пациентов, подвергавшихся воздействию диуретиков и/или β -блокаторов. Данные, полученные L. Azoulay и соавт., сильно отличаются от двух других контролируемых исследований [16, 17]. В частности в когортном исследовании [17] риск развития рака на фоне использования БРА был снижен на 34% по сравнению с пациентами, не принимавшими данные препараты (СР: 0,66, 95% ДИ: 0,63-0,68), но результаты этого исследования пострадали от существенной проблемы смещения времени дожития пациентов [4]. Наконец в другом контролируемом исследовании [16] все антигипертензивные препараты были статистически связаны с повышением риска развития рака, с отношением шансов, колеблющимся от 1,12 для БРА до 1,37 для тиазидных диуретиков, но зависимости между дозой препарата и возможным исходом установить не удалось.

Исследование L. Azoulay и соавт. [18] предоставляет дополнительные доказательства в поддержку гипотезы о том, что применение БРА не способствует развитию любой из четырех наиболее распространенных форм рака, в то время как прием иАПФ и БКК может повысить риск развития рака легких на 13 и 19% соответственно. Данный анализ подтверждает ранее сделанные выводы о том, что прием иАПФ может быть связан с повышением риска развития рака легких. В одном из исследований, где проводилось сравнение БРА с иАПФ, прием БРА снижал риск развития определенных подтипов рака легкого на 14-20% (мелкоклеточный рак, плоскоклеточный рак и другие). Снижение риска может быть связано с противоопухолевым эффектом некоторых БРА [29] или же с канцерогенным действием иАПФ. Можно также предположить, что повышенный риск развития рака легкого связан с частым проведением рентгенологического исследования грудной клетки у лиц с кашлем, индуцированным приемом иАПФ.

Говоря о повышенном риске, связанном с приемом антагонистов кальция, стоит упомянуть, что в настоящее время нет четкого механизма, с помощью которого эти препара-



ты могут увеличить риск развития рака легкого, хотя такие данные уже сообщались ранее [21]. Наконец, снижение риска развития колоректального рака наблюдалось для большой группы антигипертензивных препаратов (БРА, иАПФ, БКК, а также другие антигипертензивные препараты) по сравнению с диуретиками и/или β-блокаторами.

Однако в ретроспективном анализе, когда контрольная группа была ограничена только β-блокаторами, таких ассоциаций уже не было. Таким образом, можно сделать вывод, что прием диуретиков может быть связан с некоторым увеличением риска развития колоректального рака, как сообщалось ранее [28].

ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин А.Л., Скотников А.С. Блокаторы рецепторов 1-го типа ангиотензина II: существует ли риск рака? / А.Л. Верткин // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. — 2011. — № 2. — С. 13-16.
2. Сидоренко Б.А., Преображенский А.В., Киктев В.Г., Стеценко Т.М. Антигипертензивные препараты и злокачественные новообразования / Б.А. Сидоренко и др. / Кардиология. — 2002. — № 5. — С. 62-67.
3. Armstrong B., Stevens N., Doll R. Retrospective study of the association between use of rauwolfia derivatives and breast cancer in English women // *Lancet*. — 1974. — Vol. 2 (7882). — P. 672-675.
4. Assimes T.L., Suissa S. Immortal person time bias in pharmacoepidemiological studies of antihypertensive drugs // *Am J Cardiol*. — 2011. — Vol. 108. — P. 902-903.
5. Bangalore S., Kumar S., Kjeldsen S., Makani H., Grossman E., Wetterslev J., Gupta A., Sever P., Gluud C., Messerli F. Антигипертензивные препараты и риск рака: сетевой и последовательный мета-анализ данных 324 168 пациентов, включенных в рандомизированные исследования // *Артериальная гипертензия*. — 2011. — № 1 (15). — С. 43-44.
6. Bastiaens M.T., Zwan N.V., Verschuere G.L. et al. Three cases of pemphigus vegetans: induction by enalapril association with internal malignancy // *Int J Dermatol*. — 1994. — Vol. 33, № 3. — P. 168-71.
7. Bhaskaran K., Douglas I., Evans S., van S.T., Smeeth L. Angiotensin receptor blockers and risk of cancer: cohort study among people receiving antihypertensive drugs in UK General Practice Research Database. — 2012. — *BMJ* 344: e2697.
8. Chin H.J., Oh S.W., Goo H.S. et al. and members of the PREMIER Group Effect of RAAS inhibition on the incidence of cancer and cancer mortality in patients with glomerulonephritis // *J Korean Med Sci*. — 2011. — Vol. 26, № 1. — P. 59-66.
9. 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 Hypertens*. — 2008. — Vol. 26, 3№ 4. — P. 622-9.
10. Coope G. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study Group // *BMJ* 1998. — Vol. 317 (7160). — P. 713-20.
11. Cruciat CM, Ohkawara B, Acebron SP et al. Requirement of prorenin receptor and vacuolar H⁺-ATPase-mediated acidification for Wnt signaling // *Science*. — 2010. — Vol. 327. — P. 459-463.
12. Dyer A.R., Stamler J., Berkson D.M. et al. High blood+pressure: a risk factor for cancer mortality? // *Lancet*. — 1975. — Vol. 10, № 1. — P. 1051-6.
13. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators // *N Engl J Med*. — 1991. — Vol. 325, № 5. — P. 293-302.
14. 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. — Vol. 80, № 8. — P. 1438-47.
15. Grossman E., Messerli F.H., Goldbourt U. Antihypertensive therapy and the risk of malignancies // *Eur Heart J*. — 2001. — Vol. 22. — P. 1343-52.
16. Hallas J., Christensen R., Andersen M., Friis S, Bjerrum L. Long term use of drugs affecting the renin-angiotensin system and the risk of cancer: a population-based case-control study // *Br J Clin Pharmacol*. — 2012 Jul. — Vol. 74, № 1. — P. 180-8.
17. Huang C.C., Chan W.L., Chen Y.C., Chen T.J., Lin S.J. et al. Angiotensin II receptor blockers and risk of cancer in patients with systemic hypertension // *Am J Cardiol*. — 2011. — Vol. 107. — P. 1028-1033.
18. Laurent Azoulay, Themistocles L. Assimes, Samy Suissa et al. Long-Term Use of Angiotensin Receptor Blockers and the Risk of Cancer // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7, № 12. — e50893.
19. Hsiu-Haoa Lee, Yu-Tsea Tsan, Wen-Chao Ho et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors enhance the effect of cyclooxygenase inhibitors on breast cancer: a nationwide case-control study // *Journal of Hypertension: December* 2012. — Vol. 30. — Issue 12. — P. 2432-2439.
20. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). — *JAMA*. — 2002. — Vol. 23, № 288. — P. 2981-97.
21. Michels K.B., Rosner B.A., Walker A.M., Stampfer M.J., Manson J.E. et al. Calcium channel blockers, cancer incidence, and cancer mortality in a cohort of U.S. women: the nurses' health study // *Cancer* Vol. — 1998. — Vol. 83. — P. 2003-2007.
22. Pahor M., Guralnik J., Ferrucci L. Calcium channel blockade and incidence of cancer in aged populations // *Lancet*. — 1996. — Vol. 348. — P. 493-7.
23. Pasternak B., Svanstrom H., Callreus T., Melbye M., Hviid A. Use of angiotensin receptor blockers and the risk of cancer // *Circulation*. — 2011. — Vol. 123. — P. 1729-1736.
24. Pearce K.A., Furberg C.D., Psaty B.M., Kirk J. Cost+minimization and the number needed to treat in uncomplicated hypertension // *Am J Hypertens*. — 1998. — Vol. 11, № 5. — P. 618-29.
25. 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. — Vol. 210, № 3. — P. 221-6.
26. Rosenthal T., Gavras I. Angiotensin inhibition and malignancies: a review // *J Hum Hypertens*. — 2009. — Vol. 23. — P. 623-35.
27. Sipahi I., Debanne S.M., Rowland D.Y. et al. Angiotensin+receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet Oncol*. — 2010. — Vol. 11. — P. 627-36.
28. Tenenbaum A., Motro M., Jonas M., Fisman E.Z., Grossman E. et al. Is diuretic therapy associated with an increased risk of colon cancer? // *Am J Med*. — 2001. — Vol. 110. — P. 143-145.
29. Yoon C., Yang H.S., Jeon I., Chang Y., Park S.M. (2011) Use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers and cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *CMAJ* 183: e1073-e1084.
30. Zavanella T., Radaelli G., Girotti P. et al. Evaluation of the tumor-promoting activity of two beta-adrenoreceptor blocking agents, propranolol and atenolol, in liver of Fischer 344 rats // *Carcinogenesis*. — 1994. — Vol. 15, № 11. — P. 2531-9.

WWW.MFVT.RU