

Антигипертензивная терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II и риск развития злокачественных новообразований

Е.И. Баранова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

Баранова Е.И. — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития РФ.

Контактная информация: ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздравсоцразвития России, ул. Л. Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. Тел.: 8 (812) 234–90–82. E-mail: eibaranova@yahoo.com (Баранова Елена Ивановна).

Резюме

Обзор литературы посвящен проблеме риска развития злокачественных новообразований на фоне антигипертензивной терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II. Содержит данные рандомизированных исследований, обсервационных исследований и крупнейших метаанализов, посвященных этой проблеме.

Ключевые слова: антагонисты рецепторов ангиотензина II, артериальная гипертензия, нежелательные явления, злокачественные новообразования.

Antihypertensive therapy with angiotensin II receptor blockers and risk of cancer

E.I. Baranova

Pavlov St Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Pavlov St Petersburg State Medical University, 6/8 L. Tolstoy st., St Petersburg, Russia, 197022. Phone: 8 (812) 234–90–82. E-mail: eibaranova@yahoo.com (Elena I. Baranova, MD, PhD, Professor at the Department № 1 of Internal Diseases at Pavlov St Petersburg State Medical University).

Abstract

The article reviews available up-to-date knowledge from randomized trials, observational trials and meta-analyses about the problem of risk of cancer as a possible complication of angiotensin II receptor blockers therapy.

Key words: angiotensin II receptor blockers, arterial hypertension, adverse effect, risk of cancer.

Статья поступила в редакцию: 05.08.12. и принята к печати: 10.08.12.

Артериальная гипертензия (АГ) — одна из наиболее значимых медицинских и социальных проблем в Российской Федерации. Распространенность повышенного артериального давления среди взрослых россиян составляет более 40 % [1], АГ является важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от которых, по данным Федеральной службы, в России составляет более одного миллиона человек в год [2].

В последнее время в литературе появляются данные обсервационных исследований, в которых выявляется корреляционная связь между уровнем артериального давления и риском развития злокачественных новообразований. В 2012 году опубликованы обобщенные данные семи когортных исследований из Норвегии, Австрии и Швеции, которые включали 577 799 пациентов, наблюдавшихся в среднем в течение 12 лет. В этом исследовании

доказано, что наличие АГ не только увеличивает риск развития рака, но и смертности от этой патологии [3].

За последние 30 лет во многих странах Европы смертность от сердечно-сосудистых заболеваний существенно снизилась благодаря инновационной стратегии в лечении пациентов с заболеваниями сердца и сосудов, новым подходам к контролю эффективности терапии и появлению новых способов лечения. Среди «новых» лекарственных средств, применяемых в кардиологии, — препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Эти препараты в настоящее время играют доминирующую роль при лечении многих заболеваний, в частности, гипертонической болезни, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, патологии почек и сахарного диабета. Среди этих препаратов важное место занимают селективные блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — антагонисты 1-го типа рецепторов ангиотензина II (АРА) — сартаны, использующиеся в клинической практике с 1995 года. За последнее десятилетие завершились несколько крупных международных, рандомизированных клинических исследований, подтвердивших высокую эффективность и безопасность применения АРА при гипертонической болезни и ряде других кардиологических патологий и при заболеваниях почек [4]. Исходя из этого, современные рекомендации по ведению пациентов с АГ рассматривают АРА в качестве одного из основных классов лекарственных препаратов [5]. В настоящее время установлено, что около 25 % пациентов с АГ регулярно принимают

сартаны и число лиц, использующих лекарственные средства этого класса, в мире составляет примерно 200 миллионов человек [6].

В соответствии с широким применением сартанов и требованиями, предъявляемыми к национальным и международным кардиологическим обществам и организациям, ответственным за безопасность лекарственной терапии, эта проблема находится под особым контролем. Безопасность фармакотерапии — также одно из наиболее существенных условий высокой приверженности к лечению. Эта проблема особенно значима при использовании антигипертензивных препаратов, лечение которыми проводится в течение длительного времени — нередко десятилетиями. Риск развития злокачественных новообразований на фоне лекарственной терапии — приоритетная проблема, этот аспект фармакотерапии всегда следует принимать во внимание, назначая лечение.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II способны провоцировать рак?

Первые сведения о возможном увеличении риска развития рака на фоне терапии АРА появились в 2003 году после опубликования результатов исследования CHARM, в котором изучалось влияние кандесартана на смертность и заболеваемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью [7]. На фоне терапии кандесартаном чаще, чем на фоне лечения плацебо, регистрировались случаи фатального рака, а различий в частоте нефатального рака в исследовании CHARM не выявлено (табл. 1).

Таблица 1

ДАННЫЕ ОСНОВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ИЗУЧЕНИЮ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА И ЕГО ИСХОДОВ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ 1-ГО ТИПА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

	Число пациентов, использо- вавших АРА/ общее число пациентов	Название	Препарат сравнения	Рак	
				Любой	Определенной локализации
Рандомизированные исследования					
Pfeffer, 2003 [7]	3 803/7 601	CHARM efficacy trial	Плацебо	Фатальный: 2,3 vs. 1,6 %, p = 0,038; не фатальный: 5,1 vs. 4,6 %, p = 0,49	-

Метаанализы рандомизированных исследований					
Sipahi, 2010 [8]	35 015/61 590	Исследования АРА с данными о развитии рака	Плацебо (3 исследования); ИАПФ (1 исследование); другие (1 исследование)	1,08 (1,01–1,15)†	Легкое: 1,25, 1,05 — 1,49); предстательная железа: 1,15 (0,99 — 1,34); молочная железа: 0,99 (0,74–1,32)†
Coleman, 2008 [19]	9 550/126 137	Исследования антигипертензивных препаратов с указанием на развитие рака	Группы контроля со смешанной терапией	1,12 (0,87–1,47)* vs. плацебо	-
Bangalore, 2011 [20]	41 454/324 168	Исследования антигипертензивных препаратов с указанием на развитие рака и его исходы или с такой информацией, полученной от исследователей	Группы контроля со смешанной терапией	1,01 (0,93–1,09)* vs. плацебо	-
ARB trialists collaboration, 2011 [21]	73 808/138 760	Исследования антигипертензивных препаратов; данные отдельных пациентов/данные по исходам рака	Плацебо (11 исследований); ИАПФ (2 исследования); другие (2 исследования)	1,00 (0,95–1,04)*	Легкое: 1,01 (0,90–1,14); предстательная железа: 1,04 (0,93–1,16); молочная железа: 1,08 (0,92–1,27)*
Обсервационные исследования					
Pasternak, 2011 [25]	10 466/317 158	Исследование базы данных Датского регистра, включавшего пациентов, использовавших АРА или ИАПФ	ИАПФ	0,99 (0,95–1,03)†	Легкое: 0,92 (0,82–1,02); половые органы у мужчин: 1,15 (1,02–1,28); молочная железа: 1,01 (0,90–1,13); органы ЖКТ: 0,96 (0,88–1,04)†
Huang, 2011 [26]	40 124/109 002	Исследование, использовавшее данные Тайваньской системы медицинского страхования, включая пациентов с АГ (но не обязательно получавших терапию)	Использовавшие АРА против не использовавших АРА	0,66 (0,63–0,68)‡	Легкое: 0,57 (0,49–0,66); мочеполовая система: 0,67 (0,59–0,76); молочная железа: 0,66 (0,52–0,82); ЖКТ: 0,63 (0,58–0,69)‡
Bhaskaran, 2012 [27]	37 060/377 649	Когортное исследование риска развития рака у пациентов, использовавших АРА или ИАПФ	Использовавшие АРА против не использовавших АРА	1,03 (0,99–1,06) ‡	Молочная железа: 1,11 (1,01–1,21); предстательная железа 1,10 (1,00–1,20); Легкое 0,84 (0,75–0,94) Толстая кишка: 1,02 (0,91–1,16).

Примечание: * — отношение преимуществ; † — отношение частоты; ‡ — отношение риска; АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II 1-го типа; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

В 2010 году в журнале *Lancet Oncology* была напечатана статья I. Sipahi «Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomized controlled trials» [8], которая вызвала большой резонанс в медицинском сообществе. Эта публикация представляет собой метаанализ рандомизированных контролируемых исследований АРА и посвящена выявлению возможной связи между применением препаратов этого класса и развитием злокачественных опухолей. В метаанализ вошли исследования, в которых пациенты принимали АРА не менее 12 месяцев. Среди включенных в анализ исследований были следующие: CHARM-Overall, LIFE, ONTARGET, OPTIMAAL, PROFESS, TRANSCEND, TROPHY, VALIANT, Val-HeFT. Общий размер выборки в метаанализе — 61 950 пациентов. В ходе этого метаанализа обнаружено, что применение сартанов на 1–2 % увеличивает риск развития рака по сравнению с группой контроля [8]. Эта публикация была встречена с большим интересом не только в медицинском сообществе, но и среди населения, так как АРА широко применяются для лечения не только артериальной гипертензии, но и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, нефропатией, сахарным диабетом.

Вместе с тем результаты метаанализа, проведенного I. Sipahi с соавторами [8], нельзя считать однозначными. Во-первых, метаанализ по своей доказательной базе нельзя сравнивать с высокоинформативным рандомизированным клиническим исследованием. Выводы, сделанные I. Sipahi с соавторами (2010), получены в результате так называемого *post hoc* анализа нескольких клинических исследований. Последние планировались и проводились для достижения совсем других целей и должны были ответить на иные вопросы. Авторы метаанализа сами признают его ограниченность, так как они не располагали возможностью проанализировать влияние возраста, половой принадлежности, курения и анамнестических сведений о раке в прошлом из-за отсутствия исходных данных пациентов. При проведении метаанализа не было возможности проанализировать наличие связи между длительностью терапии сартанами и возникновением рака. Максимальный период наблюдения в исследованиях, вошедших в метаанализ I. Sipahi с соавторами, составил 5 лет, что явно недостаточно для установления патогенетической связи между терапией и развитием злокачественных новообразований. Процесс развития рака нередко требует большего времени и, исходя из этого, установить или опровергнуть связь между терапией и возникновением злокачественной патологии за такой сравнительно короткий период невозможно.

Кроме того, метаанализ I. Sipahi с соавторами [8] не лишен и других недостатков. В частности, авторы сделали свое заключение после анализа лишь 9 крупных рандомизированных исследований, а более 50 исследований, подходящих под выбранные авторами критерии, не были включены ими в метаанализ. Такой выбор вполне мог оказать влияние на конечный результат. В частности, добавление клинического исследования VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) могло бы изменить результаты метаанализа, так как в исследовании VALUE случаи развития рака реже встречались в группе пациентов, получавших валсартан по сравнению с больными, получавшими терапию блокаторами кальциевых каналов [9]. Кроме того, изучение частоты развития онкологической патологии не входило в задачи этих исследований. Исходя из этого, до включения в исследования больные не проходили специальные исследования на выявление онкологической патологии. Следовательно, часть больных до начала терапии АРА уже могли иметь злокачественные образования. И, наконец, пациенты, принимавшие АРА, реже выбывали из исследований, чем больные, получавшие препараты сравнения [в том числе ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), бета-адреноблокаторы]. Это можно объяснить хорошей переносимостью АРА (данные препараты считаются эталонными, так как в сравнении с другими антигипертензивными средствами обладают минимальным количеством побочных эффектов). Большая длительность наблюдения повышает вероятность выявления онкологических заболеваний. Кроме того, возможно, что пациенты, принимающие сартаны, живут дольше, так как у них реже возникают сердечно-сосудистые осложнения, а распространенность онкологической патологии прогрессивно увеличивается в прямой зависимости от возраста обследованных [10].

Возможные механизмы влияния системы ренин-ангиотензин-альдостерон на формирование онкологической патологии

I. Sipahi с соавторами в 2010 году предложили гипотезу о том, что высокая концентрация циркулирующего в плазме крови ангиотензина II, индуцированная селективной блокадой рецепторов 1-го типа, может увеличить стимуляцию рецепторов ангиотензина 2-го типа, что, в свою очередь, возможно, стимулирует ангиогенез опухоли [11]. Известно, что РААС вовлечена в ангиогенез. Большинство экспериментальных работ доказывают, что ангиогенез стимулируется исключительно с помощью рецепторов 1-го типа. Некоторые авторы предполагают,

что стимуляция рецепторов ангиотензина 1-го типа активирует ангиогенез посредством активации экспрессии сосудистого эндотелиального и других факторов роста [12], а также генов, вовлеченных в регуляцию клеточной пролиферации [13].

В свою очередь, рецепторы 2-го типа обладают способностью предупреждать ангиогенез и индуцировать апоптоз опухолевых клеток, в частности при раке легкого [14]. Эти данные скорее подтверждают противоопухолевое действие рецепторов 2-го типа. Вместе с тем некоторые экспериментальные данные свидетельствуют о том, что при определенных патологических условиях рецепторы 2-го типа могут выполнять роль рецепторов 1-го типа, теряя свои вазодилатирующие свойства и способность к антиангиогенезу [15].

По мнению членов Итальянского общества гипертензии, высказанного М. Volpe и А. Morganti, гипотеза о патогенетической связи между терапией сартанами и раком, высказанная I. Sipahi, не правомочна так как, во-первых, терапевтические дозы сартанов не приводят к повышению числа рецепторов ангиотензина II 2-го типа, во-вторых, роль рецепторов ангиотензина II в онкогенезе противоречива [16]. В частности, есть данные, что блокаторы рецепторов 1-го типа ангиотензина II *in vitro* индуцируют апоптоз клеток опухоли [17]. Экспериментальные исследования, выполненные на животных, показали, что использование АРА лосартана сочетается как с увеличением [11], так и с подавлением ангиогенеза [18]. Таким образом, до сегодняшнего дня роль блокады системы ренин-ангиотензин-альдостерон в онкогенезе не доказана.

Результаты клинических исследований

Клинические данные, полученные в результате наблюдения за огромным количеством больных, в том числе за тысячами пациентов, вошедших в клинические исследования и получающих препараты, блокирующие РААС, также не подтверждают гипотезу о роли блокады РААС в развитии рака.

Результаты метаанализов клинических исследований

В 2008 году С. Coleman с соавторами провели метаанализ 27 длительных клинических исследований (продолжительность более 3 лет, включавших 126 137 больных) пяти различных классов антигипертензивных препаратов. Авторы этого метаанализа сообщили о сравнительно более высоком риске развития рака на фоне лечения АРА по сравнению с частотой этого события на фоне терапии другими гипотензивными препаратами. Вместе с тем дове-

рительный интервал математического показателя, отражающего отношение преимуществ, был широк и включал 1, что исключает статистическую значимость различия этого феномена [19].

Метаанализ, выполненный S. Bangalore с соавторами и опубликованный в 2011 году, не выявил связи между применением сартанов или ингибиторов АПФ и раком [20]. Следует подчеркнуть, что в этом исследовании не только препараты, блокирующие РААС, не увеличивали риск развития рака, но и не было выявлено различий в частоте злокачественных новообразований у пациентов, принимавших другие антигипертензивные препараты (бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и диуретики) в сравнении с плацебо. Это исследование еще раз позволяет сделать вывод о безопасности в отношении развития рака применения различных классов антигипертензивных препаратов, включая сартаны. Вместе с тем сочетанное применение АРА и ингибиторов АПФ, по мнению авторов исследования, не исключает вероятности увеличения риска злокачественных новообразований.

Это предположение было опровергнуто в 2011 году в ходе метаанализа, выполненного Сообществом исследователей АРА (ARB Trialists Collaboration, 2011), основанного на большем количестве рандомизированных исследований и учитывавшего индивидуальные данные пациентов. Этот метаанализ не только не выявил связи между применением АРА и частотой развития злокачественных новообразований в целом, но также не установил увеличения риска отдельных видов злокачественных опухолей [21]. Данный метаанализ не обнаружил также увеличения риска рака при сравнительно редко используемой комбинированной терапии сартанами в сочетании с ингибиторами АПФ [21].

Результаты обсервационных исследований

Данные обсервационных исследований неоднозначны и их результаты в значительной степени определяются характеристиками больных, вошедших в анализ и методикой проведения исследований.

Ряд обсервационных исследований свидетельствуют о противоопухолевом эффекте препаратов, блокирующих систему ренин-ангиотензин-альдостерон, в частности, ингибиторов АПФ. Ретроспективный анализ популяции 1559 больных АГ показал, что у пациентов, получавших ингибиторы АПФ более 15 лет, риск развития рака был на 28 % ниже, чем в группе сравнения. Эта закономерность была еще более очевидной у женщин, в этой подгруппе больных риск был на 37 % ниже, чем в

группе больных женщин, не получавших ингибиторы АПФ [22]. В трех других ретроспективных исследованиях, проведенных по типу «случай-контроль», в которых оценен риск развития рака пищевода, поджелудочной железы и толстой кишки на фоне применения ингибиторов АПФ у 483 733 пациентов, установлено, что применение этих препаратов ассоциируется со статистически значимым снижением частоты всех трех типов рака [23]. Следует отметить, что на фоне лечения другими классами антигипертензивных препаратов такой закономерности выявлено не было, следовательно, этот положительный эффект может быть обусловлен блокадой системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Результаты этих и других исследований позволяют считать ингибиторы АПФ «эталонными» препаратами для сопоставления при определении риска развития злокачественных новообразований среди лекарственных средств, блокирующих РААС. Кроме того, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II имеют сходные показания для клинического применения. Именно поэтому многие клинические исследования, сравнивающие эффекты ингибиторов АПФ и сартанов, можно использовать и для определения риска развития рака на фоне применения АРА.

Когортное исследование, проводившееся среди пациентов — реципиентов трансплантированных органов, в 2011 году позволило предположить, что стимулирующее развитие опухоли легкого сартанами или ингибиторами АПФ может проявляться у больных с предшествующими патологическими изменениями в легких, обусловленными курением [24]. Авторы этого исследования использовали данные проспективного международного исследования CTS (Collaborative Transplant Study), в рамках которого собиралась информация из 400 центров трансплантации органов. С 1998 года информация о том, получали ли реципиенты трансплантатов сартаны или ингибиторы АПФ, регистрировалась, учитывался также статус курения пациентов. Тот факт, что пациенты с трансплантированными органами имеют более высокий риск развития онкологической патологии, чем в популяции, хорошо известен и вполне объясним проводимой иммуносупрессивной терапией, направленной на предупреждение отторжения трансплантата. В исследование было включено 24 090 пациентов с трансплантированными почками, из которых 9079 (38 %) получали терапию АРА или ингибиторами АПФ. Информация о курении была доступна лишь у половины пациентов, включенных в исследование. Следует отметить, что курившие больные чаще использовали сартаны и ингибиторы АПФ, что полностью со-

гласуется с известным фактом — частота АГ среди курящих выше, чем у не имеющих этой привычки. Длительность наблюдения после трансплантации составила от 2 до 8 лет. Частота злокачественных новообразований у больных, использовавших и не принимавших препараты, блокирующие РААС, не отличалась [24]. Различие установлено только по риску развития рака легкого: среди использовавших сартаны или ингибиторы АПФ частота этой опухоли была достоверно выше. Многофакторный анализ показал, что применение сартанов или ингибиторов АПФ у некурящих пациентов не увеличивало риск развития рака легких. У курильщиков, принимавших препараты, блокирующие РААС, риск развития рака легких был в 2,77 раза выше, чем у куривших, но не использовавших эти препараты [24].

Вместе с тем это исследование, безусловно, не лишено недостатков. Прежде всего, данное исследование относится к категории обсервационных нерандомизированных, и его значимость явно меньше, чем рандомизированных исследований. Закономерно, что для курильщиков характерен более высокий риск развития сочетанной патологии, в частности, сердечно-сосудистых и злокачественных заболеваний. При более тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы чаще назначают сартаны и ингибиторы АПФ. Кроме того, многие пациенты, у которых были диагностированы признаки злокачественных новообразований, сравнительно недолго получали препараты, блокирующие РААС. Следовательно, связь между использованием препаратов и развитием опухолей, маловероятна. Длительность курения у пациентов также была различной, у многих — не более года. И самое главное, объединение сартанов и ингибиторов АПФ при определении риска развития рака неправомерно, так как ранее было установлено, что ингибиторы АПФ оказывают протективное действие или, по крайней мере, нейтральны в этом отношении. Значимость этого исследования для клинической практики невелика, так как оно представляет собой классический пример множественного анализа в подгруппах, который применяется в тех случаях, когда первичный анализ продемонстрировал отрицательный результат.

В 2011 году были опубликованы результаты Датского исследования, которое суммировало данные, полученные при анализе базы данных более 300 000 пациентов старше 35 лет, не имевших в анамнезе злокачественных новообразований и принимавших сартаны или ингибиторы АПФ [25]. Длительность использования сартанов составила 2,9 года, а ингибиторов АПФ — 2,1 года. Авторы доказали, что применение сартанов в сравнении с ингибиторами АПФ не увеличивает риск развития рака и

смертность от этой патологии. Риск не зависел от пола, вида блокатора рецепторов ангиотензина II и длительности его применения. При проведении анализа в подгруппах установлено, что сартаны не увеличивали риск развития рака легкого и многих других локализаций. Исключение составляет рак предстательной железы, частота которого была несколько выше на фоне лечения сартанами, но не зависела от продолжительности лечения, что снижает вероятность патогенетической связи между этими явлениями. Эти данные, по мнению самих авторов исследования [25], требуют осторожной трактовки, так как возникновение злокачественного новообразования может зависеть от многих обстоятельств.

Исследование, выполненное в Тайване в 2011 году, основанное на данных Тайваньской системы медицинского страхования, продемонстрировало, что лечение блокаторами рецепторов ангиотензина II сопровождалось более низким риском развития рака, чем отсутствие терапии или другое лечение [26]. Следует отметить, что у больных, получавших сартаны в Тайване, реже наблюдались опухоли таких локализаций, как рак легкого, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и молочной железы. Вместе с тем подобный факт может быть объяснен большими различиями между пациентами, получавшими и не получавшими лечение.

В 2012 году британские исследователи провели анализ электронной базы данных клинической практики Великобритании (UK General Practice Research Database) [27]. Эта база данных, существующая с 1987 года, формируется таким образом, что в ней регистрируется вся клиническая информация о пациентах, содержащаяся в персональных компьютерах врачей. В настоящее время почти 5 миллионов пациентов зарегистрированы в этой базе данных [28].

Цель анализа данных клинической практики Великобритании — сопоставление риска развития рака в целом и злокачественных новообразований наиболее частых локализаций (легкого, молочной железы, предстательной железы и толстой кишки) на фоне терапии АРА и ингибиторами АПФ. Сравнение именно этих двух классов лекарственных препаратов представляется идеальным, так как ингибиторы АПФ и АРА имеют сходные показания для назначения, а ранее было установлено, что ингибиторы АПФ не увеличивают риск развития рака [19, 20]. В исследование, период наблюдения в котором составил 1,5 миллиона пациенто-лет, было включено 377 649 больных, которым впервые назначались препараты, блокирующие систему ренин-ангиотензин-альдостерон (ингибиторы АПФ и АРА), причем 45 % пациентов наблюдались не

менее 5 лет. За этот период было зарегистрировано 20 203 случаев рака [27]. Главный вывод этого исследования: на фоне лечения АРА риск развития рака не выше, чем на фоне лечения ингибиторами АПФ. Что касается различных видов злокачественных новообразований, то на фоне лечения АРА риск развития рака молочной железы и рака предстательной железы был несколько выше, чем на фоне лечения ингибиторами АПФ. Это увеличение было статистически значимо, хотя различие было невелико, что может отражать вариабельность шансов. Вместе с тем детальный анализ показал, что длительное применение кандесартана и валсартана несколько чаще, чем терапия другими сартанами, ассоциирована с раком предстательной железы. Для рака молочной железы, легкого и толстой кишки различий в зависимости от вида сартана не выявлено. В этом исследовании установлено, что рак молочной железы ассоциирован с терапией блокаторами ангиотензиновых рецепторов 1-го типа даже при длительности терапии менее 12 месяцев. Риск развития рака предстательной железы также не зависел от длительности лечения. Эта закономерность ставит под сомнение наличие патогенетической связи между терапией АРА и возникновением злокачественных новообразований.

На фоне лечения сартанами рак легких встречался реже, чем в процессе лечения ингибиторами АПФ [27]. Следует отметить тот факт, что при небольшой длительности лечения АРА — до 12 месяцев — существует слабая прямая связь между применением АРА и развитием рака легких. Более длительная терапия АРА оказывает протективное действие — блокаторы ангиотензиновых рецепторов снижают риск рака легких [27]. Этот феномен можно объяснить тем, что АРА назначают больным с кашлем, а этот симптом может быть одним из проявлений недиагностированного рака легких. Сравнение АРА с тиазидовыми диуретиками, а не только с ингибиторами АПФ, также показывает некоторое преимущество терапии АРА. Диуретики не провоцируют и не усиливают кашель и могут применяться у больных АГ с сопутствующей патологией легких. Поэтому преимущество АРА перед ингибиторами АПФ невозможно объяснить лишь различием в назначении этих классов препаратов в зависимости от наличия кашля. Вторым объяснением может быть то предположение, что больные высокого сердечно-сосудистого риска начинают принимать новый антигипертензивный препарат и нередко прекращают курение, тем самым снижая риск развития рака легких. Независимо от механизма действия протективное действие АРА в отношении рака легких обнаружено не только К. Bhaskaran с соавторами

(2012), но и ранее было показано в исследовании, проведенном в Дании, а также в ряде других клинических исследований [25]. Степень выраженности протективного эффекта в отношении рака легких пропорциональна длительности применения АРА. Несомненно, что этот факт заслуживает дальнейшего изучения. Различий в частоте рака толстой кишки у больных, получавших препараты, блокирующие РААС, не было [27].

Анализ влияния различных препаратов показал, что ни один из АРА (лосартан, кандесартан, ирбесартан, валсартан, телмисартан и другие) не повышает риск развития рака в целом [27].

Безусловно, результаты этого обсервационного исследования, как и других подобных, менее весомы, чем данные рандомизированных клинических исследований. В нерандомизированных исследованиях выбор лекарственной терапии при гипертонической болезни определяется наличием сопутствующей патологии и проводится с учетом данных анамнеза. Пациенты с кашлем (следовательно, с возможной патологией легких) могли предпочтительно включаться в группу лечения антагонистами ангиотензина II. Кроме того, в данном обсервационном исследовании не учитывалась также приверженность терапии.

Вместе с тем, несмотря на эти ограничения, на сегодняшний день данное исследование является самым большим, посвященным анализу частоты развития рака на фоне терапии антагонистами ангиотензина II. Авторы смогли провести анализ данных большого количества пациентов, получавших лечение в рамках повседневной клинической практики в течение длительного времени — 45 % пациентов получали терапию не менее пяти лет [27]. Пациенты из общей клинической базы данных Великобритании, включенные в это исследование, представляют достаточно широкую выборку пациентов разного возраста, имеющих различные факторы риска, в том числе курение, злоупотребление алкоголем и избыточную массу тела. Главный вывод этого когортного исследования — применение АРА не увеличивает риск развития злокачественных новообразований.

Что касается выживаемости на фоне рака, то лечение ингибиторами АПФ и сартанами скорее демонстрирует положительный эффект, нежели отрицательный. В частности, в исследовании 287 пациентов, получающих химиотерапию в связи с раком легких, длительность жизни тех, кто принимал АРА и ингибиторы АПФ была на 3 месяца больше, чем у больных, которые не получали подобной антигипертензивной терапии [29]. В другом ретроспективном исследовании, выполненном у

пациентов с колоректальным раком, J.H. Heinzerling с соавторами (2007) показали, что у больных, получавших ингибиторы АПФ, частота метастазирования опухоли была ниже, чем в контрольной группе [30]. Эти клинические результаты согласуются с экспериментальными данными, полученными на моделях рака и свидетельствующими о том, что объем и степень васкуляризации опухоли у животных, получавших сартаны, была ниже, чем в контроле [31, 32].

Соотношение пользы и риска применения антагонистов ангиотензина II

Если даже допустить, что между назначением АРА и риском развития рака может существовать причинно-следственная связь, то при назначении этих препаратов следует сопоставлять положительный эффект этой терапии с вероятным риском развития злокачественных новообразований. Благоприятное влияние сартанов на снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с кардиологической патологией общеизвестно. В частности, в исследовании SCOPE, проводившемся у пожилых пациентов с мягкой и умеренной АГ, установлено следующее: терапия АРА кандесартаном ассоциировалась со снижением риска развития нефатального инсульта на 2,9 случая на 1000 пациенто-лет и тенденцией к снижению вероятности инсульта и первого сердечно-сосудистого события на 3,1 и 3,3 случая на 1000 пациенто-лет соответственно [33]. В исследовании CHARM-Overall (кандесартан против плацебо у пациентов с хронической сердечной недостаточностью) установлено, что терапия кандесартаном ассоциировалась со снижением смертности (на 5 летальных исходов за 1000 пациенто-лет) [7]. Сопоставление этих результатов с максимальным возможным риском развития рака (0,5 новых случаев рака молочной железы на 1000 пациенто-лет у женщин, относящихся к категории высокого риска), безусловно, свидетельствует в пользу применения АРА в случае наличия показаний к этим препаратам [27].

Мнение ведущих специалистов и организаций, контролирующих безопасность применения лекарственных препаратов, в Америке и Европе

В период с 2010 по 2011 год Американская организация, осуществляющая контроль за безопасностью лекарственных и пищевых продуктов (FDA), провела собственный анализ риска развития рака у больных, принимавших сартаны. В этот анализ были включены 156 000 пациентов из 31 клинического исследования, что значительно больше, чем

в исследовании I. Sipahi с соавторами (2010). Пациенты в этих исследованиях были рандомизированы на группы лиц, принимавших сартаны и не использовавших эти препараты. У получавших сартаны частота рака составила 1,82 на 100 пациентов в год, а среди использовавших другие препараты — 1,84 на 100 пациентов в год. Относительный риск развития рака составил 0,99 (95 % доверительный интервал 0,92–1,06) (FDA, 2011) [34]. Следовательно, этот метаанализ также опроверг наличие связи между применением АРА и риском развития рака.

Крупнейшие специалисты Европы по проблеме артериальной гипертензии высказали свое мнение, основанное на проведении собственных исследований и анализе предшествующих. Метаанализ, опубликованный F. Messerli с соавторами, суммировавший данные 70 исследований и почти 325 000 больных, содержит высказывание F. Messerli, что «за такой сравнительно короткий период наблюдения невозможно сделать вывод об увеличении риска развития рака» [35].

M. Volpe и A. Morganti в публикации, отражающей мнение Итальянского общества гипертензии подчеркнули, что современная доказательная база позволяет сделать вывод о безопасности всех классов антигипертензивных препаратов, включая сартаны, в отношении риска развития рака и смертности от этого заболевания [16].

G. Mancia, комментируя итоги исследования ARB Trialists, сказал, что «это счастливое завершение истории антагонистов 1-го типа рецепторов ангиотензина II в отношении риска развития рака» и «мы можем с уверенностью заключить, что сегодняшнее состояние знаний позволяет исключить связь между использованием сартанов и развитием рака, следовательно, пациенты могут продолжить применение этих высокоэффективных антигипертензивных препаратов, обладающих кардиопротективными свойствами и хорошей переносимостью» [33].

По мнению экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (2010), «...связь между приемом сартанов и возникновением новых или прогрессированием существующих онкологических заболеваний не доказана» [10].

В 2011 году FDA (U.S. Food and Drug Administration) — Американская организация по контролю за лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, основываясь на проведенном собственном независимом анализе данных и сведениях, доступных в литературе, опубликовала сообщение следующего содержания: «антигипертензивные препараты из группы блокаторов рецепторов 1-го

типа ангиотензина II не увеличивают риск развития рака» [34].

20 октября 2011 года ЕМЕА (European Medicine Agency) — Европейское медицинское агентство, проанализировав имеющиеся данные клинических исследований, сделало вывод, что не существует связи между применением сартанов и повышенным риском развития рака. Европейское медицинское агентство пришло к заключению, что «постулат о том, что положительные эффекты применения антагонистов рецепторов 1-го типа ангиотензина II превышают возможные нежелательные последствия этой терапии, остается неизменным» [36].

В заключение следует подчеркнуть, что польза от применения блокаторов 1-го типа рецепторов ангиотензина II значительно превышает возможный потенциальный риск и эти препараты следует применять в соответствии с современными рекомендациями. Отказ от использования антагонистов 1-го типа рецепторов ангиотензина II препятствует достижению основной цели лечения больных артериальной гипертензией — снижению сердечно-сосудистой смертности.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Шальнова С.А., Кукушкин С., Манюшкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии // Врч. — 2009. — № 12. — С. 39–42. / Shalnova S.A., Kukushkin S., Manoshkina E., Timofeeva T. Arterial hypertension and compliance // The Physician [Vrach]. — 2009. — № 12. — P. 39–42 [Russian].
2. Данные Федеральной службы государственной статистики РФ на 11.02.2011. — [Электронный ресурс]. — URL: www.gks.ru / The data of Federal Service of State Statistics of Russian Federation on 11.02.2011. — [Electronic resource]. — URL: www.gks.ru.
3. Stocks T., Van Hemelrijck M., Manjer J. et al. Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the metabolic syndrome and cancer project // Hypertension. — 2012. — Vol. 59, № 4. — P. 802–810.
4. Volpe M., Tocci G., Pagannone E. Fewer mega-trials and more clinically oriented studies in hypertension research & the case of blocking the rennin-angiotensin-aldosterone system // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 17, № 4, Suppl. 2. — P. S36–S43.
5. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25, № 9. — P. 1751–1762.
6. Volpe M., Azizi M., Danser A.H. et al. Twisting arms to angiotensin receptor blockers/antagonists: the turn of cancer // Eur. Heart J. — 2011. — Vol. 32, № 1. — P. 19–22.
7. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme // Lancet. — 2003. — Vol. 362, № 9386. — P. 759–766.

8. Sipahi I., Debanne S.M., Rowland D.Y., Simon D.I., Fang J.C. Angiotensin-receptor blockade and the risk of cancer: meta-analysis of randomized controlled trials // *Lancet Oncol.* — 2010. — Vol. 11, № 7. — P. 627–636.
9. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363, № 9426. — P. 2022–2031.
10. Анализ влияния лечения сартанами на риск развития онкологических заболеваний. Информационное письмо Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ) // *Системные гипертензии.* — 2010. — № 4. — С. 77. / Analysis of sartan impact on the risk of cancer. Information letter of Russian Medical Arterial Hypertension Society // *System Hypertensions [Sistemnye Gipertenzii].* — 2010. — № 4. — P. 77 [Russian].
11. Walther T., Menrad A., Orzechowski H.D., Siemeister G., Paul M., Schirmer M. Differential regulation of in vivo angiogenesis by angiotensin II receptors // *FASEB J.* — 2003. — Vol. 17, № 14. — P. 2061–2067.
12. Greene A.S., Asmar S.L. Microvascular angiogenesis and the renin-angiotensin system // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2002. — Vol. 4. — P. 56–62.
13. Sadoshima J., Izumo S. Signal transduction pathways of angiotensin-II-induced c-fos gene expression in cardiac myocytes in vitro. Roles of phospholipid-derived second messengers // *Circ. Res.* — 1993. — Vol. 73, № 3. — P. 424–438.
14. Pickel I., Matsuzuka T., Doi C. et al. Overexpression of angiotensinII type 2 receptor gene induces cell death in lung adenocarcinoma cell // *Cancer Biol. Ther.* — 2010. — Vol. 9, № 4. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2974059/>.
15. Moltzer E., Verkuil A.V., van Veghel R. et al. Effects of angiotensin metabolites in the coronary vascular bed of the spontaneously hypertensive rat: loss of angiotensin II type 2 receptor-mediated vasodilation // *Hypertension.* — 2010. — Vol. 55, № 2. — P. 516–522.
16. Volpe M., Morganti A. on behalf of Executive Committee of the Italian Society of Hypertension (SIIA) 2010 Position Paper of the Italian Society of Hypertension (SIIA). Angiotensin receptor blockers and risk of cancer // *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* — 2011. — Vol. 18, № 1. — P. 37–40.
17. Gong Q., Davis M., Chipitsyna G., Yeo C.J., Arafat H.A. Blocking angiotensin II type 1 receptor triggers apoptotic cell death in human pancreatic cancer cells // *Pancreas.* — 2010. — Vol. 39, № 5. — P. 581–594.
18. Munzenmaier D.H., Greene A.S. Opposing actions of angiotensin II on microvascular growth and arterial blood pressure // *Hypertension.* — 1996. — Vol. 27, № 3, Pt. 2. — P. 760–765.
19. Coleman C.I., Baker W.L., Kluger J., White C.M. Antihypertension medication and their impact on cancer incidence: a mixed treatment comparison meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26, № 4. — P. 622–629.
20. Bangalore S., Kumar S., Kjeldsen S.E. et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomized trials // *Lancet Oncol.* — 2011. — Vol. 12, № 1. — P. 65–82.
21. ARB Trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartanon cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals // *J. Hypertens.* — 2011. — Vol. 29, № 4. — P. 623–635.
22. Lever A.F., Hole D.J., Gillis C.R. et al. Do inhibitors of angiotensin-I-covering enzyme protect against risk of cancer? // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352, № 9123. — P. 179–184.
23. Les L. ACE inhibitors may reduce esophageal cancer incidence // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 131, № 2. — P. 343–344.
24. Opelz G., Döhler B. Treatment of kidney transplant recipients with ACE inhibitor/ARB and risk of respiratory tract cancer: a collaborative transplant study report // *Am. J. Transplant.* — 2011. — Vol. 11, № 11. — P. 2483–2489.
25. Pasternak B., Svanstrom H., Callreus T., Melbye M., Hviid A. Use of angiotensin receptor blockers and risk of cancer // *Circulation.* — 2011. — Vol. 123, № 16. — P. 1729–1736.
26. Huang C.C., Chan W.L., Chen Y.C. et al. Angiotensin II receptor blockers and risk of cancer in patients with systemic hypertension // *Am. J. Cardiol.* — 2011. — Vol. 107, № 7. — P. 1028–1033.
27. Bhaskaran K., Douglas I., Evans S., van Staa T., Smeeth L. Angiotensin receptor blockers and risk of cancer // *Br. Med. J.* — 2012. — Vol. 344. — P. e2697. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/762953>.
28. Herrett E., Thomas S.L., Schoonen W.M., Smeeth L., Hall A.J. Validation and validity of diagnoses in the General Practice Research Database: a systematic review // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 69, № 1. — P. 4–14.
29. Wilop S., von Hobe S., Crysandt M. et al. Impact of angiotensin I converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers on survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer undergoing first-line platinum-based chemotherapy // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 135, № 10. — P. 1429–1435.
30. Heinzerling J.H., Anthony T., Livingston E.H. et al. Predictors of distant metastasis and mortality in patients with stage II colorectal cancer // *Am. Surg.* — 2007. — Vol. 73, № 3. — P. 230–238.
31. Egami K., Murohara T., Shimada T. et al. Role of host angiotensin II type 1 receptor in tumor angiogenesis and growth // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 112, № 1. — P. 67–75.
32. Fujita M., Hayashi I., Yamashina S. et al. Angiotensin type 1a receptor signaling-dependent induction of vascular endothelial growth factor in stroma is relevant to tumor-associated angiogenesis and tumor growth // *Carcinogenesis.* — 2005. — Vol. 26, № 2. — P. 271–279.
33. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21, № 5. — P. 875–886.
34. FDA Drug Safety Communication: No increase in risk of cancer with certain blood pressure drugs — angiotensin receptor blockers (ARBs). — 2011. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm257516.htm>.
35. Stiles S., Barclay L. No cancer risk elevation from ARBs: two new analyses 04/19/2011. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.medscape.org/viewarticle/741085>.
36. European Medicine Agency concludes that benefit-risk balance of angiotensin II receptor antagonists remains positive. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.emea.europa.eu/press/press.htm> 20 OCT 2011 EMA/CHMP/834168/2011.