

## БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ И КАНЦЕРОГЕНЕЗ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

В «Lancet» за 24 августа 1996 г. опубликована статья M. Pahor, J.M. Guralnick, L. Ferrucci, M.-C. Corti, M.E. Salive, J.R. Cerhan, R.B. Wallace, R.J. Havlik из различных университетов и лечебных учреждений Италии и США, в которой затрагивается проблема опасности канцерогенеза в результате применения широко используемых в лечении гипертонической болезни блокаторов кальциевых каналов (БКК). Редакция «Казанского медицинского журнала» ввиду важности данной проблемы решила ознакомить своих читателей с основными положениями этой статьи.

Авторы излагают результаты проспективных обследований 5052 человек, проживающих в 3 различных регионах США, с целью выяснения действия БКК на апоптоз — физиологический механизм разрушения раковых клеток. Контингент лиц в возрасте от 71 года и старше был не случаен — необходимо было установить, связано ли долгосрочное использование БКК с увеличением риска канцерогенеза. Демографические изменения, потеря трудоспособности, курение, алкогольная зависимость, АД, употребление других лекарственных препаратов, а также лечение в больницах по разным причинам были расценены как неблагоприятные факторы. Коэффициент риска для рака, связанный с приемом БКК (1549 человеко-лет, 47 случаев), сравниваемый с таковым у лиц, не принимавших БКК (17255 человеко-лет, 373 случая), составил 1,72 ( $P=0,0005$ ) после поправки на неблагоприятные факторы. Был обнаружен значительный градиент реакции на дозу БКК. Коэффициенты риска, обусловленные приемом верапамила, дилтиазема и нифедипина, незначительно отличались друг от друга. Прием БКК был связан с общим увеличивающимся риском канцерогенеза. Однако есть веские основания полагать, что данные наблюдения должны быть подтверждены последующими исследованиями.

БКК традиционно прописывают для лечения гипертонии, коронарной болезни сердца, но в последнее время безопасность назначения этих препаратов ставится под сомнение. В частности, повышенная летальность пациентов была связана с приемом нифедипина, обладающего коротким действием. БКК — сильно действующие средства, влияющие на различные системы организма человека. Данная группа препаратов применяется для лечения заболеваний пищевода и вызывает запоры, увеличивает риск кровотечений, может нарушать дифференцировку тканей в процессе эмбриогенеза. Более того, имеются сообщения о случаях развития системной красной волчанки после приема дилтиазема.

После появления данных о том, что БКК могут блокировать апоптоз, возникла необходимость оценить, был ли у лиц, принимавших БКК по каким-либо показаниям, больший риск заболеть раком, чем у тех пациентов, кто не употреблял эти препараты. Исследователи сосредоточили свое внимание на особых случаях рака, потенциально неблагоприятных факторах и влиянии доз препаратов. Оказалось, что лица, леченные БКК, значительно больше подвержены риску развития сердечно-сосудистых заболеваний и диабета. Возраст, пол, этническое происхождение,

курение, алкоголь, систолическое давление, масса тела и применение средств, не связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, не давали значительных различий в двух группах.

Наиболее часто рак локализовался в таких органах, как простата, толстая кишка, легкие, кровяные органы, мочевыводящий тракт, молочные железы, лимфатическая система. 169 лиц умерли от рака (9,0 на 1000 человека-лет). У тех, кто принимал БКК, был значительно более высокий общий коэффициент канцерогенеза, чем у тех, кто не пользовался ими. Пациенты, леченные верапамилом, имели более высокий коэффициент канцерогенеза, чем лица, получавшие нифедипин и дилтиазем.

В суммированной многомерной модели анализа, разработанной для указанных потенциально неблагоприятных факторов, у принимавших БКК был отмечен значительно более высокий риск канцерогенеза, чем у других пациентов (коэффициент риска = 1,72;  $P=0,0005$ ). Корреляция была достоверной для верапамила и нифедипина, но не для дилтиазема. Однако различие в коэффициентах риска канцерогенеза среди различных БКК было незначительным.

В отдельных группах, выделенных для неблагоприятных факторов, а также для систолического и диастолического давления или случаев гипертонии любой возможной этиологии, коэффициент риска канцерогенеза, обусловленный приемом БКК, составил 1,67—1,71, а связанный с использованием  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов АПФ, диуретиков, дигоксина, нитратов, нестероидных противовоспалительных препаратов, аспирина, кортикостероидов и кумарина — около 1.

Коэффициент риска канцерогенеза для БКК у различных групп населения был неодинаков: 1,77 у пациентов в возрасте от 71 до 79 лет ( $n=2982$ ), 1,55 в возрасте 80 лет и старше ( $n=2070$ ), 1,64 у мужчин ( $n=1796$ ) и 1,81 у женщин ( $n=3256$ ), 1,60 у белокожих людей ( $n=4757$ ) и 3,42 у чернокожих ( $n=264$ ), 1,78 у тех, кто не курит ( $n=4559$ ) и 1,44 у курильщиков ( $n=439$ ), 1,76 у пьющих меньше 28—35 г алкоголя в день ( $n=4762$ ) и 1,26 у пьющих от 28 до 35 г и более алкоголя в день ( $n=252$ ), 1,71 у лиц с гипертонией ( $n=4163$ ) и 1,99 без гипертонии ( $n=869$ ), 1,80 у пациентов с диастолическим и систолическим давлением ниже 90 мм Hg и 140 мм Hg ( $n=2313$ ) и 1,57 у больных с повышенным (больше или равно 90/140 мм Hg) давлением ( $n=1969$ ).

Использование БКК было связано со значительным увеличением коэффициента риска для рака матки, придатков, лимфатических и кровяных органов. Коэффициент риска увеличился, но не достигал значимости для рака желудка, прямой кишки, молочных желез, простаты и мочевых путей и возрастал, но близко к 1 для рака печени, желчного пузыря и поджелудочной железы.

Итак, после поправки, внесенной в расчете на неблагоприятные факторы, более старшие по возрасту лица, принимающие БКК, имели значительно — на 70 % — выше коэффициент риска в течение 3—7 лет обследования по сравнению с теми, кто не пользовался этими препаратами. Дан-

ная связь была стойкой во всех трех регионах, где проводились исследования. Градиент реакции был значительным, однако связи канцерогенеза с другими сердечно-сосудистыми препаратами не установлено.

Если БКК, действительно, способствуют канцерогенезу, каковы же возможные механизмы их действия? В терапевтических дозах верапамил и нифедипин подавляют активность гена, связанного с инволюцией путем апоптоза в клетках простаты и молочной железы после устранения физиологической гормональной стимуляции. Такие механизмы могут также блокировать апоптоз опухолевых клеток, создавая тем самым благоприятные условия для канцерогенеза. БКК в состоянии потенцировать действие противораковых препаратов и способствовать апоптозу. Однако такие эффекты наблюдались у животных *in vitro* при токсических концентрациях БКК, недопустимых для человека.

В конце статьи идентифицированы несколько потенциальных ограничений исследования. Во-первых, на основании данных наблюдений невозможно окончательно установить корреляцию между указанными неблагоприятными факторами и канцерогенезом. Связь БКК и канцерогенеза необходимо подтвердить результатами долгосрочных клинических исследований. Во-вторых, пациенты, леченные БКК, имели более высокую частоту госпитализации, чем те, кто не прини-

мал препараты данной группы при сердечно-сосудистых заболеваниях. Это различие может привести к математической ошибке при оценке наличия рака. У пациентов с сердечной недостаточностью, которых часто госпитализировали, был более низкий коэффициент риска канцерогенеза. В-третьих, возможным ограничением является то, что некоторые пациенты могли прекратить прием БКК во время исследования. В-четвертых, результаты исследования у лиц пожилого возраста, у которых риск канцерогенеза значительно выше, могут не коррелировать с таковыми в более молодых возрастных группах. В-пятых, объектами данного исследования были БКК главным образом короткого действия. Теоретически более совершенная технология приготовления новых БКК даст возможность снизить концентрацию действующих веществ в плазме крови до допустимой величины. В-шестых, были получены данные, что гипертензия ассоциирована с увеличением риска смертности от рака у лиц среднего возраста, однако в этом исследовании уровни АД не были связаны с канцерогенезом.

Таким образом, во время лечения БКК следует учитывать последствия применения этих средств и выживаемость пациентов. Результатов одного исследования еще недостаточно, чтобы наложить вето на применение БКК в терапевтической практике.

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

Мальцев С.В. Физиология и патология минерального обмена у детей ..... 321

Maltsev S.V. Physiology and pathology of mineral metabolism in children..... 321

### Клиническая и теоретическая медицина

### Clinical and Theoretical Medicine

Карпов А.М., Жилиев А.Г., Сайфуллина А.К., Макаричков Н.С., Семенихин Д.Г. Психопатологический анализ осложнений "массовой психотерапии" и их неотложная коррекция.... 329

Karpov A.M., Zhilyaev A.G., Saifullina A.K., Makarchikov N.S., Semenukhin D.G. Psychopathologic analysis of the complications of mass psychotherapy and the emergency service..... 329

Мусин М.Ф., Юсупова А.Ф. Болевой синдром в эпигастральной области при экстраабдоминальной патологии и его место в интенсивной диагностике..... 332

Musin M.F., Yusupova A.F. Algesic syndrome in the epigastric region in extraabdominal pathology, its place in intensive diagnosis..... 332

Юдин Я.Б., Ковальчук Е.С. Хирургическое лечение колонптоза у детей..... 336

Yudin Ya.B., Kovalchuk E.S. Surgical treatment of colonoptosia in children..... 336

Красин В.В., Хасанов Р.Ш., Гарифуллин Р.И., Максимов П.А., Киясов А.П. Сравнительная характеристика двух методов выявления *Helicobacter pylori* (де-нол тест и иммунохимия)..... 339

Krasin V.V., Khasanov R.Sh., Garifullin R.I., Maksimov P.A., Kiyasov A.P. The comparison of two diagnostic methods for detection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa..... 339

Абрамова Л.А., Ситнов А.А. Эффективность применения кваматела для лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки..... 341

Abramova L.A., Sitnov A.A. Efficiency of the use of kwamatel for the treatment of duodenal ulcer..... 341

Измайлов С.Г., Гараев В.Н. Аппаратный способ лечения эвентрации в гнойную рану.... 344

Izmailov S.G., Garaev V.N. Apparatus method in the treatment of eventration into the purulent wound..... 344

Попов А.Н. Новый метод наложения холедохоанастомоза с укрытием..... 350

Popov A.N. New method of the application of choledochostomy with protection..... 350

Нефедов В.П., Петровская Е.О., Цибулькин Н.А. Первичный генерализованный амилоидоз с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы и легких..... 353

Nefedov V.P., Petrovskaya E.O., Tsibulkin N.A. Initial generalized amyloidosis with primary lesion of cardiovascular system and lungs..... 353