

# ANTIHYPERTENZNÍ LÉČBA A RIZIKO ZHOUBNÝCH NÁDORŮ

---

Jan Filipovský  
II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

*Brno, 14. května 2019*

# Hydrochlorothiazid a riziko nemelanomových kožních nádorů

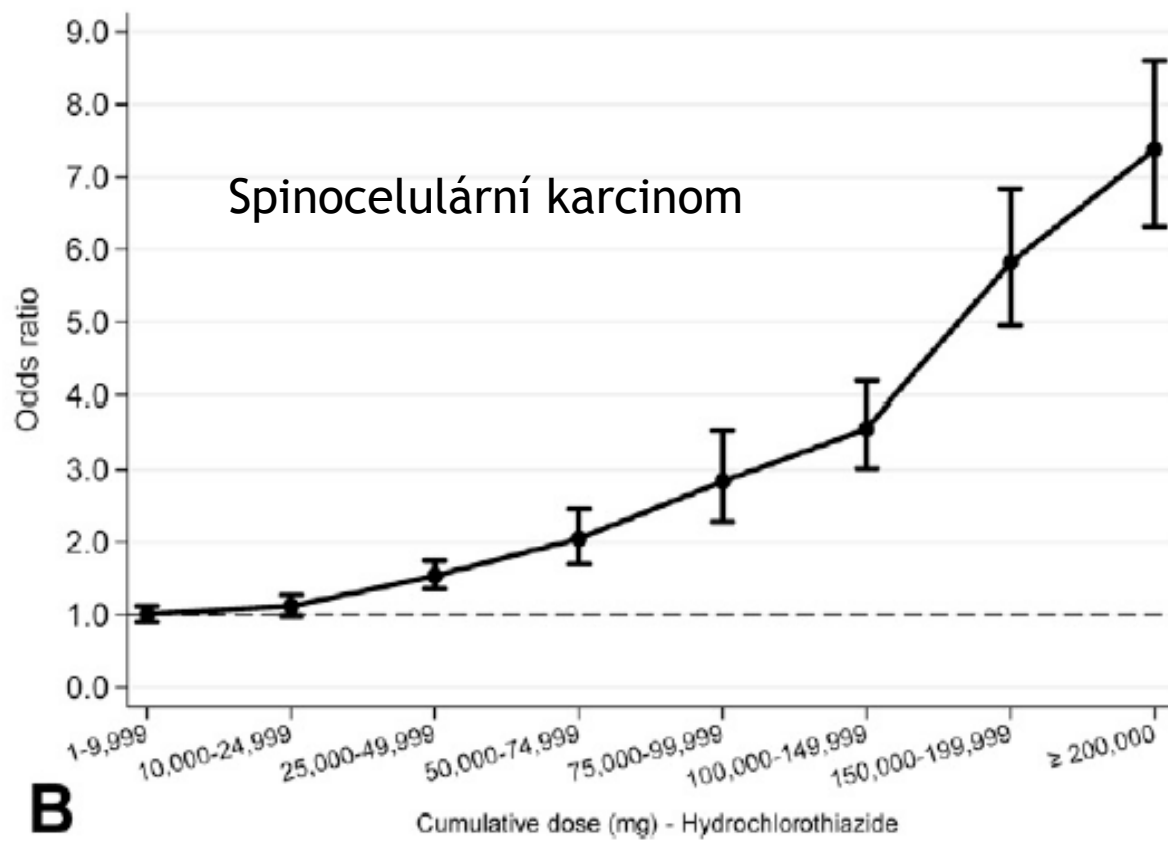
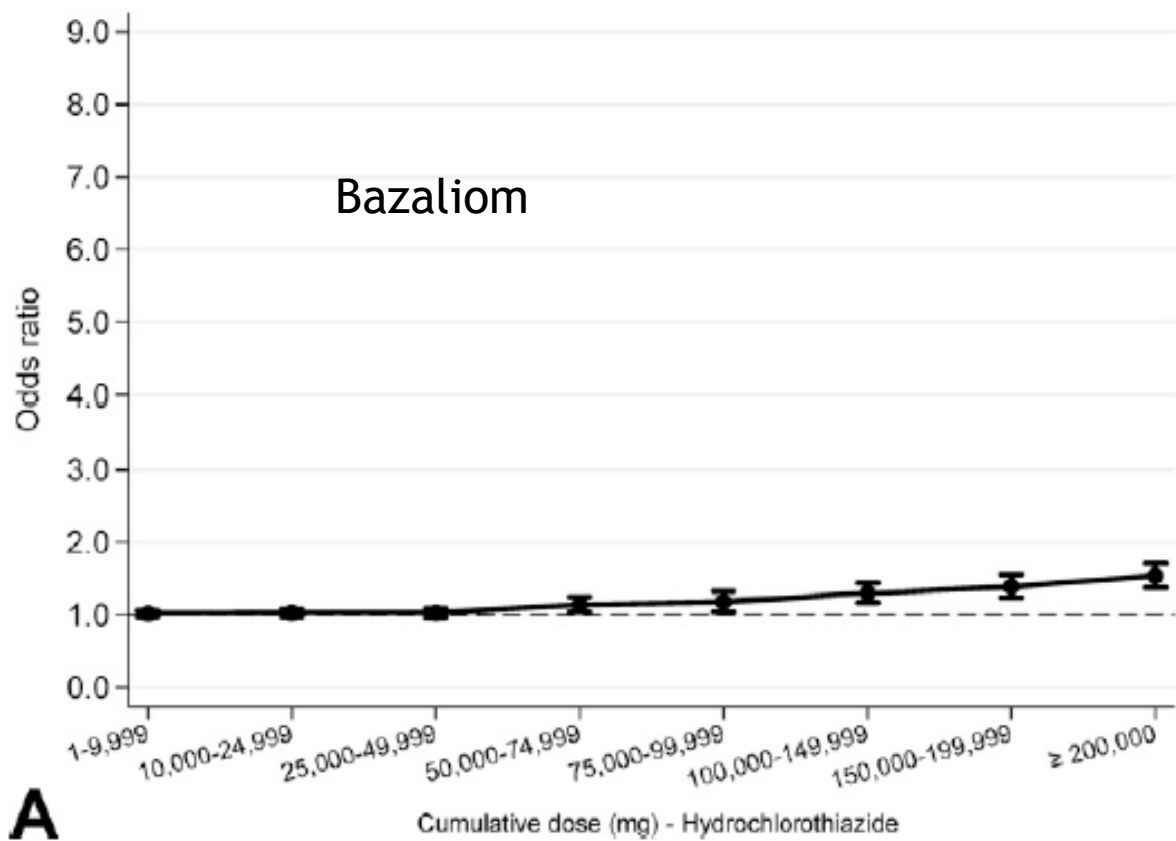
Z dánského registru rakoviny vybrány případy nonmelanomových kožních nádorů (2004-2012), kontroly podle věku a pohlaví v poměru 1:20 vybrány z populačních registrů

\*

Subgroup	Case patients	Controls	Adjusted OR (95% CI)*	Adjusted OR (95% CI) <sup>†</sup>
Basal cell carcinoma				
Nonuse	63,653	1,281,894	1.0 (ref)	1.0 (ref)
Ever use	7900	148,989	1.07 (1.04-1.10)	1.08 (1.05-1.10)
High use ( $\geq 50,000$ mg)	1897	30,075	1.28 (1.22-1.34)	1.29 (1.23-1.35)
Squamous cell carcinoma				
Nonuse	6817	149,944	1.0 (ref)	1.0 (ref)
Ever use	1812	22,518	1.80 (1.70-1.90)	1.75 (1.66-1.85)
High use	862	4802	4.05 (3.75-4.39)	3.98 (3.68-4.31)

\* např. užívání HCHT po dobu 5,5 roku v dávce 25 mg denně

# Hydrochlorothiazid a riziko nemelanomových kožních nádorů





# FARMAKOTERAPEUTICKÉ INFORMACE

## Měsíčník pro lékaře a farmaceuty

2  
2019

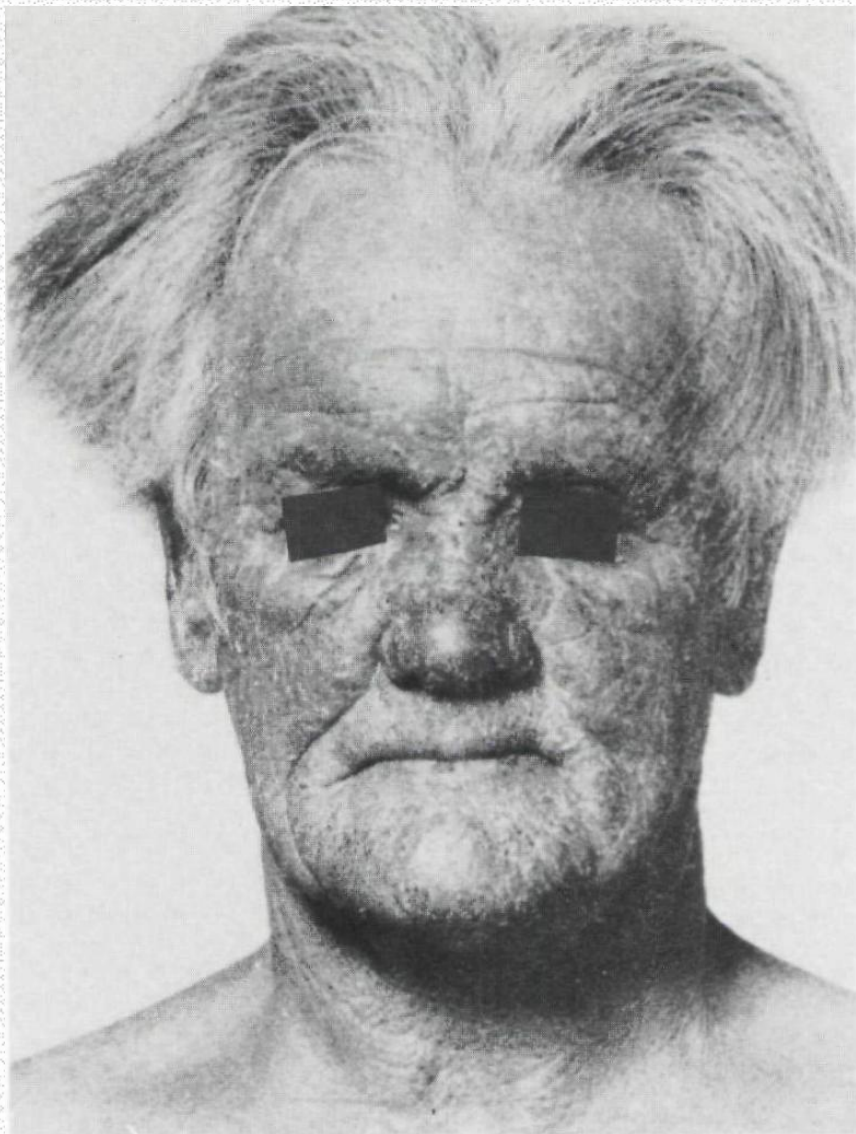
Na základě prozkoumání všech dostupných informací (preklinická i klinická literární data, spontánní hlášení podezření na nežádoucí účinky) dospěl výbor PRAC k závěru, že mezi zvýšeným rizikem rozvoje nemelanomových nádorů a kumulativně se zvyšujícími dávkami hydrochlorothiazidu existuje souvislost.

- Je na zvážení ošetřujícího lékaře, zda při předpokládané dlouho- době terapii nelze použít jiné diuretikum, např. indapamid.
- Lékaři by měli přehodnotit potřebu dalšího užívání hydrochloro- thiazidu u pacientů s dřívějším výskytem kožních malignit v anamnéze a měli by zvážit možnost jeho náhrady jiným léčivým přípravkem.
- Jelikož je fotosenzibilizace důležitým předpokládaným faktorem v rozvoji kožních nádorů, všichni pacienti, kteří používají hydro- chlorothiazid delší dobu, by měli být poučeni, jak se správně chrá- nit před sluncem a UV zářením (oděv, opalovací krém, vyhýbání se přímému slunečnímu záření v poledních hodinách) a také o důležitosti pravidelného samovyšetření a preventivních prohlí- dek vč. vyšetření kůže.

# Fotosenzitivita vyvolaná léky

- Thiazidová (a thiazidům podobná) diuretika
- Furosemid
- Sulfonamidová chemoterapeutika
- Amiodarone
- Nesteroidní antirevmatika
- Tetracyklin

# Fotosenzitivita vyvolaná hydrochlorothiazidem



- HCHT/triamteren 50/100 mg denně
- Mírná chronická renální insuficience
- Ozáření slunečním simulátorem při léčbě
- 3 měsíce po vysazení léčby byla kožní reakce na ozáření v mezích normy

## Léčba hypertenze a zhoubné nádory

Výsledky observačních studií a registrů, zpracované většinou jako studie případů a kontrol, a metaanalýz

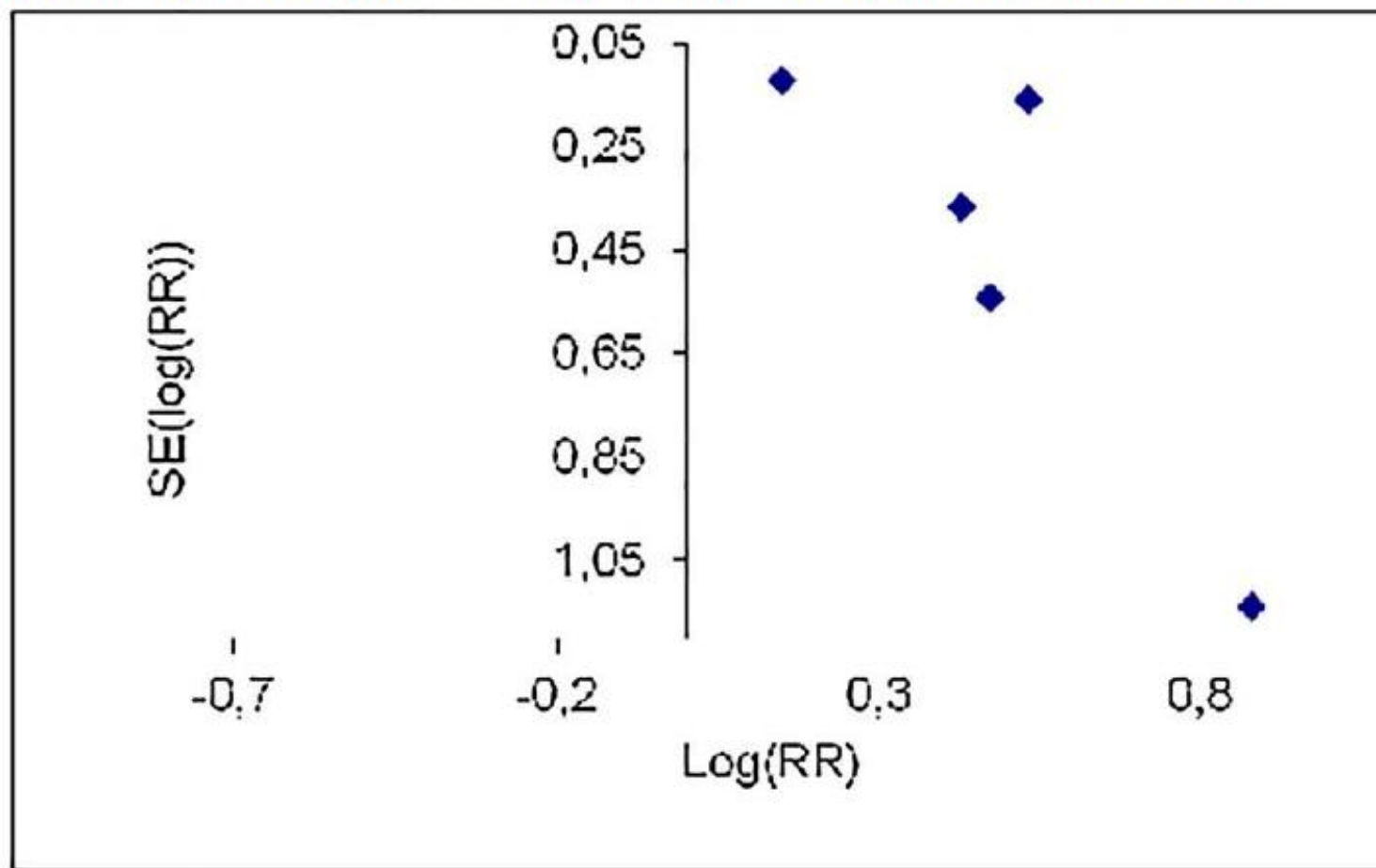
### Diuretika

- ↑ riziko nemelanomových kožních nádorů pro HCHT, žádné riziko pro další diuretika (bendroflumethiazid, indapamid, furosemid) (dánský registr) *Pedersen SA 2018*
- ↑ riziko nemelanomových kožních nádorů i melanomu pro HCHT/amilorid,  
↑ riziko melanomu pro indapamid (dánský registr) *Jensen A 2008*
- Kožní nádory - negativní data (metaanalýza) *Gandini S 2018*
- ↑ riziko renálního karcinomu na dvojnásobek při užívání diuretik obecně (metaanalýza) *Grossman E, Messerli FH 1999*

# Antihypertenzní léčba a riziko kožního nádoru

## Metaanalýza observačních studií

Calcium channel blockers and non-melanoma skin cancer risk



- 19 studií
- 63 969 nonmelanomových kožních nádorů
- 13 598 melanomů
- RR pro nonmelanomové nádory:
  - Ca blokátory 1,14 (1,07 - 1,21)
  - Žádný vztah k diuretikům, BB, ACEI, ARB



## Léčba hypertenze a zhoubné nádory

Výsledky observačních studií a registrů, zpracované většinou jako studie případů a kontrol, a metaanalýz

### Diuretika

- ↑ riziko nemelanomových kožních nádorů pro HCHT, žádné riziko pro další diuretika (bendroflumethiazid, indapamid, furosemid) (dánský registr) *Pedersen SA 2018*
- ↑ riziko nemelanomových kožních nádorů i melanomu pro HCHT/amilorid,  
↑ riziko melanomu pro indapamid (dánský registr) *Jensen A 2008*
- Kožní nádory - negativní data (metaanalýza) *Gandini S 2018*
- ↑ riziko renálního karcinomu na dvojnásobek při užívání diuretik obecně (metaanalýza) *Grossman E, Messerli FH 1999*

## Léčba hypertenze a zhoubné nádory

Výsledky observačních studií a registrů, zpracované většinou jako studie případů a kontrol, a metaanalýz

### Blokátory vápníku

- ↑ riziko všech nádorů: dvojnásobné oproti betablokátorům (čtyřletá observační studie 750 hypertoniků) *Pahor M, AJH 1996*
- ↑ riziko ca ledvin (RR 1,8), ale ne dalších 23 skupin nádorů (studie případů a kontrol) *Rosenberg L JAMA 1998*
- ↑ riziko ca plic (RR 1,15) (metaanalýza 10 studií) *Rotschild V 2018*
- Negativní data (registr pacientů navštěvujících praktické lékaře, n=850 000) *Grimaldi-Bensouda 2015*

## Léčba hypertenze a zhoubné nádory

Výsledky observačních studií a registrů, zpracované většinou jako studie případů a kontrol, a metaanalýz

### ACE inhibitory

- ↑ riziko ca ledvin (RR 1,9), ale ne dalších 23 skupin nádorů (studie případů a kontrol)  
*Rosenberg L JAMA 1998*  
*Friis S 2001*
- ↑ riziko ca plic, oproti sartanům OR 1,14 (kohorta léčených hypertoniků, n=992 000)  
*Hicks BM 2018*
- Protektivní vliv - nižší incidence nádorů i úmrtnost (léčení hypertonicí vs registr West of Scotland)  
*Lever AF, Lancet 1998*

## Léčba hypertenze a zhoubné nádory

Výsledky observačních studií a registrů, zpracované většinou jako studie případů a kontrol, a metaanalýz

### Sartany

- ↑ riziko ca prostaty a prsu (kohorta léčených hypertoniků)  
*Bhaskaran K, BMJ 2012*
- ↑ riziko ca prostaty, ostatní negativní (dánský registr)  
*Pasternak B, Circulation 2011*
- Stejně riziko nádorů jako betablokátory a Ca blokátory, nižší riziko ca plic než ACE inhibitory (databáze pacientů navštěvujících praktické lékaře)  
*Azoulay L, PLoS One 2012*

## Léčba hypertenze a zhoubné nádory

Výsledky observačních studií a registrů, zpracované většinou jako studie případů a kontrol, a metaanalýz

### Betablokátory

- ↑ riziko melanomu: RR 1,21 (metaanalýza) *Gandini S 2018*
- ↑ riziko rozvoje IV. stádia kolorektálního karcinomu: OR 2,02 (studie případů a kontrol) *Jansen A 2012*
- ↓ riziko ca prsu (registr) *Barron TI 2011*
- ↓ riziko ca prostaty (populační studie) *Perron L 2004*

# Studie vycházející z epidemiologických sledování a registrů

- Velký počet, často velké soubory
- Inkonzistentní výsledky
- Vybírání kontrol
  - Kontroly nejsou hypertenzní osoby
  - Není plná adjustace, některé faktory nejsou známe
  - Manipulace?
- Mohou sloužit pouze k zamyšlení a event. k organizaci dalšího výzkumu

# Mortalita na zhoubné nádory v souvislosti s krevním tlakem

- Chicago Peoples Gas Company prospective study
- 1233 mužů ve věku 40 - 59 let, 14leté sledování, úvodní vyšetření v r. 1958

Variable	Blood-pressure	No.	Total death		G.V.R. death		Cancer death	
			No.	Rate*	No.	Rate*	No.	Crude rate*
STK	< 160	1098	190	177	95	88	53	50
	≥ 160	135	56	361	30	175	18	136
DTK	< 95	1118	205	186	102	92	60	55
	≥ 95	115	41	341	23	184	11	104

Významný vztah k tumorům plic, tlustého střeva i ostatním

Věkově adjustovaná mortalita; 246 úmrtí ze všech příčin, 125 KV úmrtí a 71 úmrtí na nádory

\* Počet na 1000 osob

# Mortalita na zhoubné nádory v souvislosti s krevním tlakem

- Pařížská prospektivní studie: 7312 mužů ve věku 42 - 53 let, sledování 15 - 20 let
- 1208 úmrtí ze všech příčin, 446 úmrtí na zhoubný nádor, 327 úmrtí z KV příčiny

Úmrtí na zhoubný nádor*	<i>Relative risk</i>	<i>Adjusted relative risk<sup>d</sup></i>
Mean blood pressure ≥ 96 mmHg <sup>a</sup>	1.51 (1.22–1.88) <sup>e</sup>	1.61 (1.29–1.99)
Úmrtí ze všech příčin	<i>Relative risk</i>	<i>Adjusted relative risk<sup>d</sup></i>
Mean blood pressure ≥ 96 mmHg <sup>a</sup>	1.63 (1.43–1.87) <sup>e</sup>	1.66 (1.45–1.90)

\*riziko spojené s vysokým TK je významné pro plicní i gastrointestinální nádory

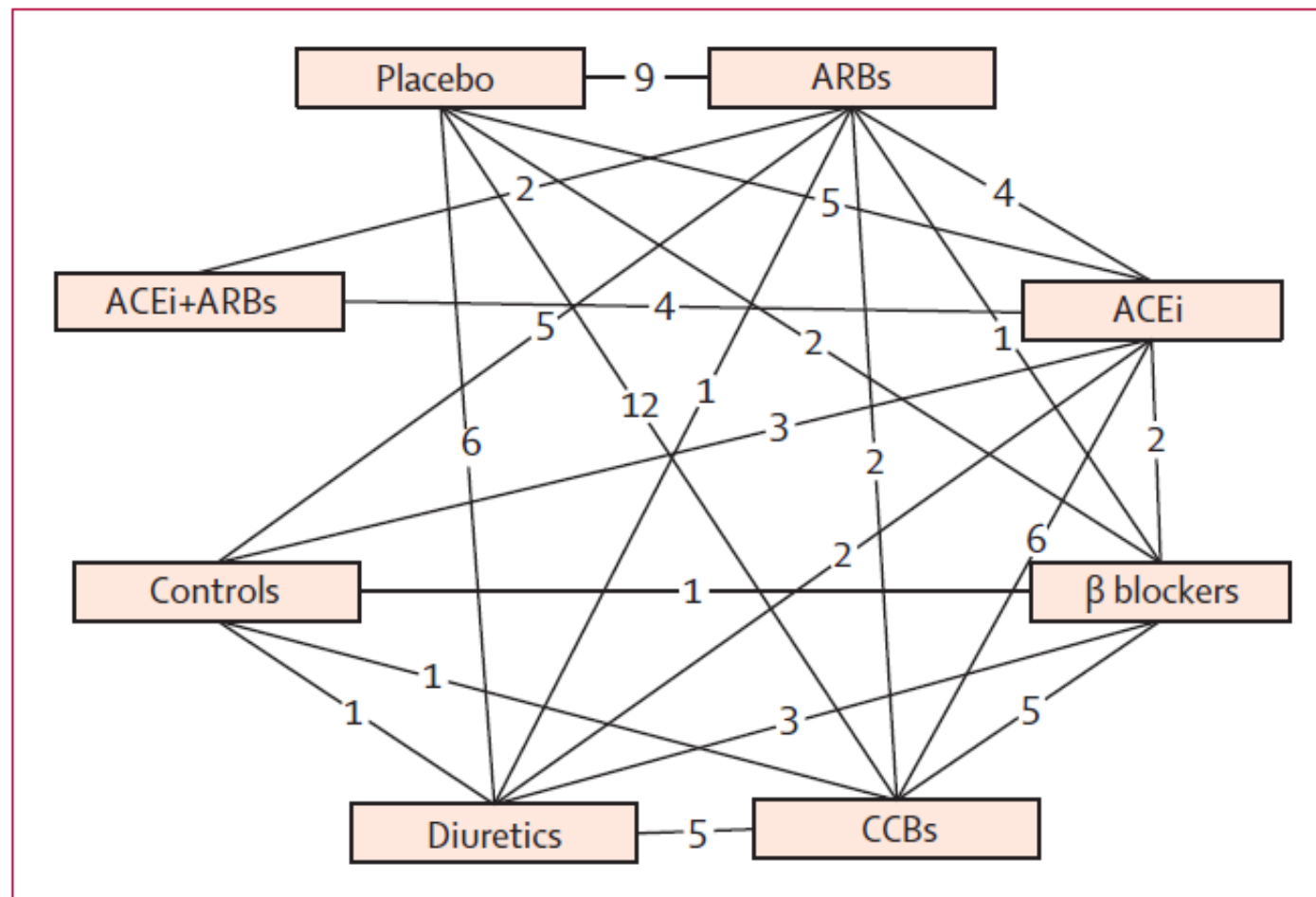


# Hypertenze a zhoubné nádory

- Asociace nebo příčinná souvislost?
- Společné rizikové faktory
  - Abdominální obezita, alkohol, nedostatek pohybu, stravní návyky
- Biologická dispozice k oběma typům onemocnění
  - Proliferace buněk cévní stěny, myokardu, porušená angiogeneze u hypertenze může vést k většímu potenciálu maligních onemocnění

# Antihypertenzní léčba a riziko zhoubných nádorů: výsledky metaanalýzy prospektivních randomizovaných studií

70 randomizovaných kontrolovaných studií s antihypertenzívou, minimální doba sledování 1 rok; 324 168 osob

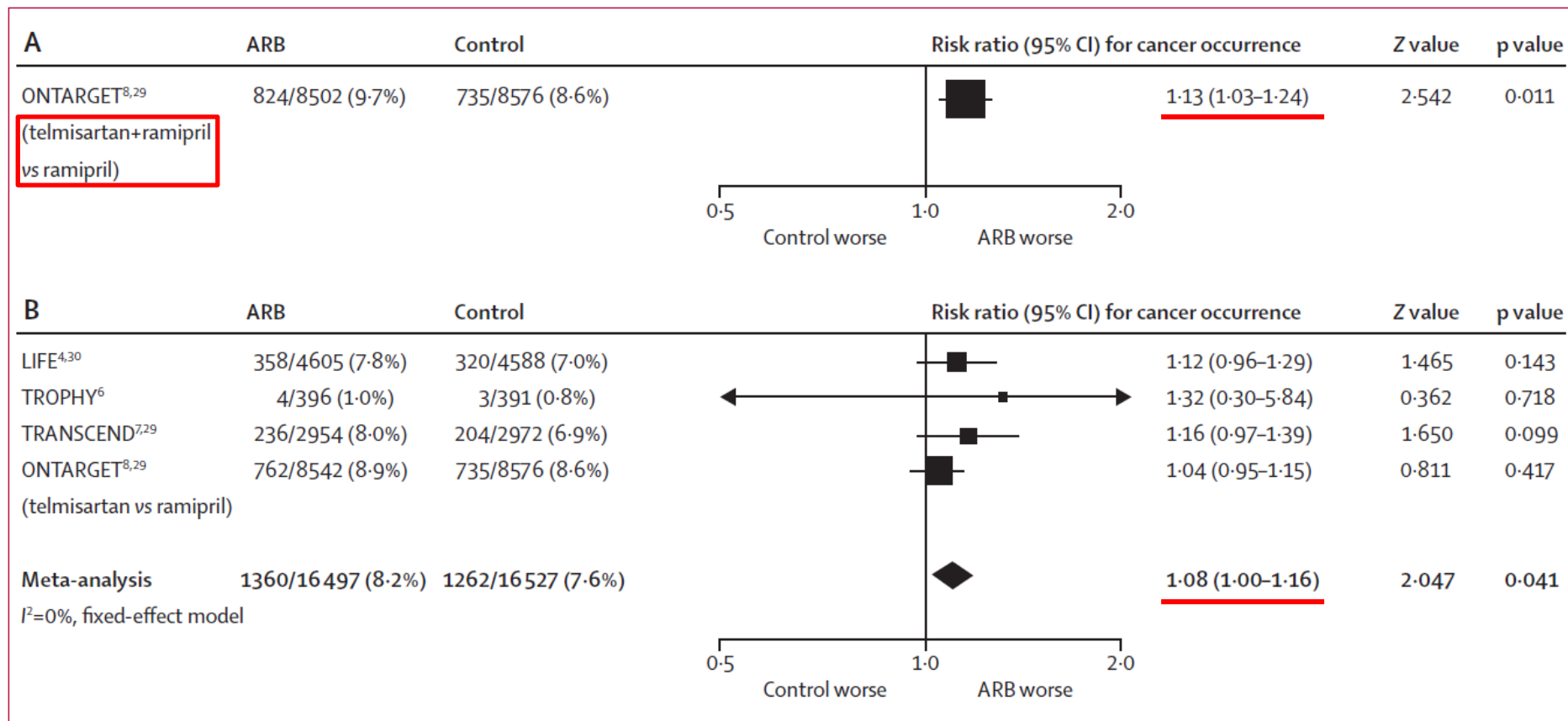


Controls: jiná aktivní  
Antihypertenzní léčba

Bangalore S et al.,  
*Lancet Oncology* 2011

# Sartany a riziko zhoubných nádorů: metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií

61590 pacientů z pěti velkých studií



Riziko ca plic bylo významně zvýšeno při léčbě sartany: RR 1,25

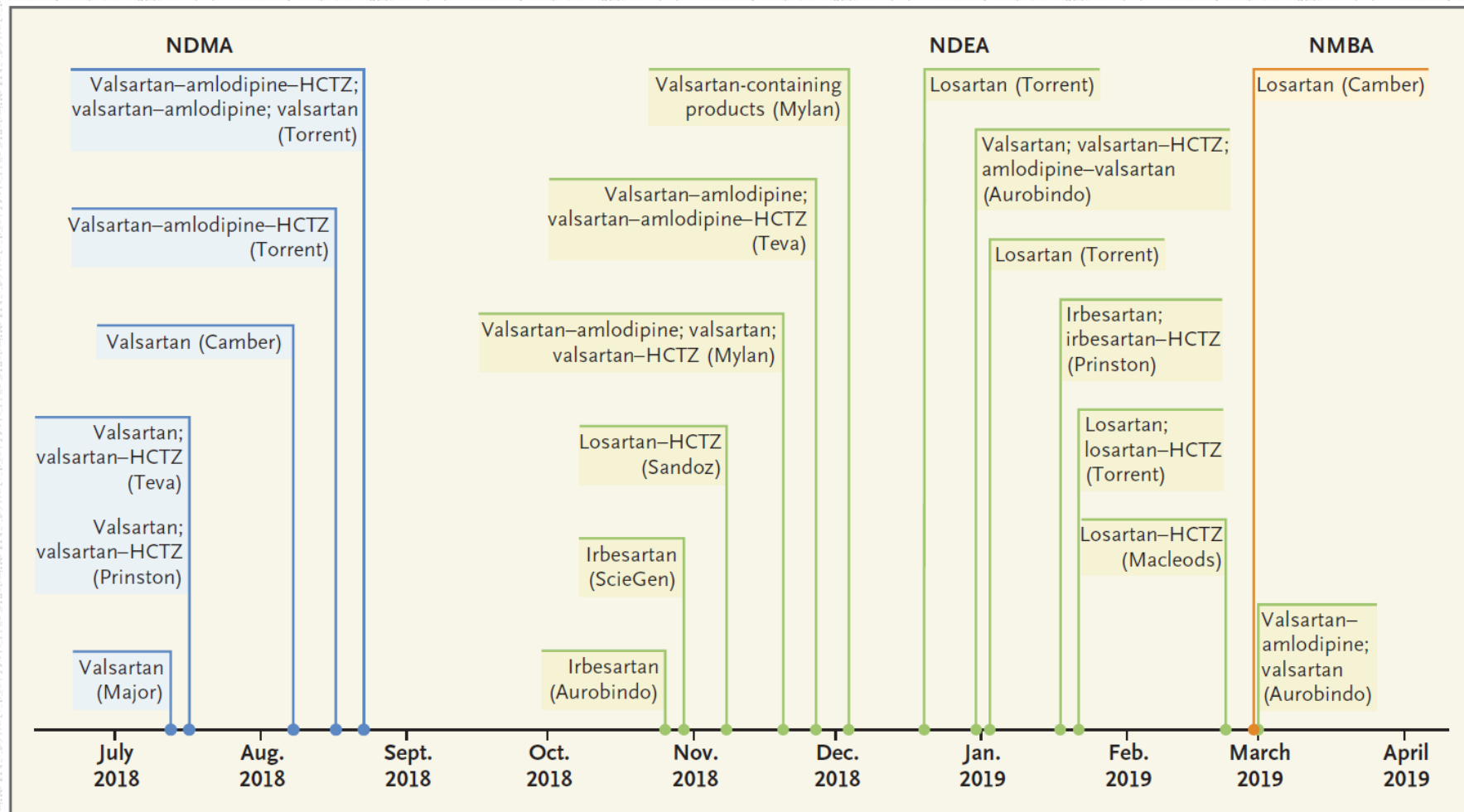
Sipahi I et al., Lancet 2010

# Antihypertenzní léčba a riziko zhoubných nádorů: výsledky metaanalýzy prospektivních randomizovaných studií

70 randomizovaných kontrolovaných studií s antihypertenzívou, minimální doba sledování 1 rok; 324 168 osob

	Cancer		Cancer-related death		Výskyt nádorů	
	Direct comparison (Peto OR)	Multiple comparisons (fixed effect)	Direct comparison (Peto OR)	Multiple comparisons (fixed effect)		
Placebo	1.0 (reference)	1.0 (reference)	1.0 (reference)	1.0 (reference)	Placebo	2,02 %
ARBs	1.04 (0.93–1.16)	1.01 (0.93–1.09)	1.04 (0.86–1.25)	1.00 (0.87–1.15)	ARB	2,04 %
ACEi	1.00 (0.88–1.13)	1.00 (0.92–1.09)	0.75 (0.38–1.46)	0.95 (0.81–1.10)	ACEI	2,03 %
β blockers	..	0.97 (0.88–1.07)	1.05 (0.82–1.35)	0.93 (0.80–1.08)	BB	1,97 %
CCBs	1.01 (0.89–1.14)	1.05 (0.96–1.13)	0.76 (0.51–1.14)	0.96 (0.82–1.11)	CCB	2,11 %
Diuretics	0.95 (0.54–1.67)	1.00 (0.90–1.11)	0.94 (0.74–1.20)	0.98 (0.84–1.13)	Diuretika	2,02%
Controls	..	0.97 (0.74–1.24)	..	1.08 (0.78–1.46)	Jiná léčba	1,95%
ACEi+ARBs	..	1.14 (1.02–1.28)	1.38 (0.96–1.98)	1.10 (0.90–1.32)	ARB+ACEI	2,30 %

# Kancerogenní látky v léčích



20 stažení sartanů z trhu

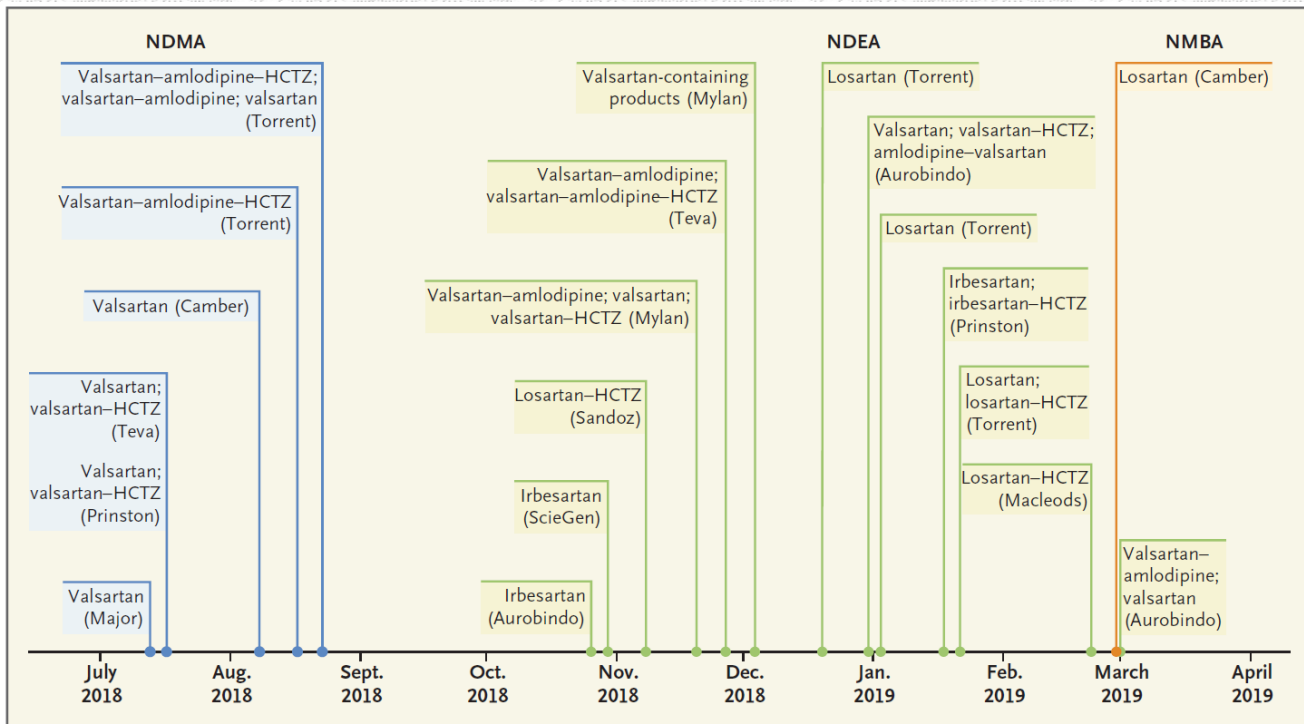
Genotoxické látky

NDMA: N-metyl-D-aspartát

NDEA: N-nitroso-N-dietylamin

NMBA: N-nitroso-N-metyl-  
-4-aminomáselná kyselina

# Kancerogenní látky v léčích



Léky byly vyráběny v Číně a v Indii

Čínská továrna patentovala novou metodu výroby aktivních substancí, při níž vznikaly genotoxické látky chemickou reakcí

V USA užívaly léky asi 2 milióny osob, dodávky na trh trvaly asi 4 roky

Odhaduje se, že 1 nemocný z 8 000 osob užívajících léky po dobu 4 let onemocní zhoubným nádorem

# Závěry

- Prospektivní studie s antihypertenzívy poskytly zcela negativní výsledky (až na kombinaci ACEI + sartany)
- Studie jiného typu (případů a kontrol)
  - Nejsou konzistentní
  - Upozornily na možnou souvislost mezi nežádoucími účinky léků a kancerogenitou
  - Inspirace k dalšímu výzkumu
- Hypertenze sama o sobě je spojena s vyšší incidencí zhoubných nádorů
  - Delší přežívání léčených hypertoniků
  - Léčení hypertonici jsou pravidelně kontrolováni - větší záchyt jiných onemocnění
- Zajímejme se o to, kde léky byly vyrobeny!