

Kardiológia, farmakológia

Az angiotenzin II receptor blokkolók és a daganatos megbetegedések lehetséges összefüggései

Az angiotenzin II receptor blokkolók igen gyakran alkalmazott, jól tolerálható vérnyomáscsökkentő szerek. Az elmúlt évtizedben több tanulmány eredménye alapján felvetődött, hogy összefüggés állhat fenn egyes képviselőik és bizonyos daganatos megbetegedések gyakoribb előfordulása között. Talán a 2-es típusú angiotenzin II receptorok fokozott aktiválódásának kedvezőtlen hatásával van dolgunk – amelyet azonban az FDA szerint messze felülmúlnak a gyógyszercsoport kedvező kardiovaszkuláris hatásai.

International Journal of Cardiology, 2014

Az 1-es típusú angiotenzin II receptort (AT1R) blokkoló szerek, röviden ARB-k, nagyon jól tolerálható, hatásos orvosságok, a hipertóniások kb. 25%-a, világszerte mintegy 200 millió beteg szedi a gyógyszercsalád valamelyik hatóanyagát. Emellett számos más kardiovaszkuláris megbetegedésben, így stabil koszorúér-betegségben, miokardiális infarktust követően és krónikus szívelégtelenségben is indikáltak az angiotenzin-konvertáz enzim gátlószereivel (ACE-gátlók) szembeni intolerancia esetén.

Közismert tény, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS), illetve mind az 1-es, mind a 2-es típusú angiotenzin II receptorok szerepet játszanak a sejtproliferáció, illetve a daganatsejt-progresszió szabályozásában.

A daganatos megbetegedések ARB-terápia melletti növekvő incidenciájára elsőként a CHARM tanulmány hívta fel a figyelmet: a candesartan szignifikánsan csök-

kentette a szívelégtelenségben szenvedők kardiovaszkuláris halálozását és kórházi felvételeinek számát, de a 37,7 hónapos követés során szignifikáns növekedést találtak egyes daganatos megbetegedések előfordulásában, amit a szerzők a véletlen művének tartottak. A hipertóniás, balkamra-hipertrófiás betegek losartannal, illetve atenolollal történő kezelését összehasonlító, 4,8 évig tartó LIFE vizsgálatban, mely szintén igazolta az ARB-k pozitív kardiovaszkuláris hatásait, egyes daganatos betegségek incidenciája nem szignifikánsan, de megnőtt a kontrollcsoportéhoz képest.

Az ONTARGET vizsgálatban az ACE-gátló ramipril és az ARB telmisartan egyenértékűsége igazolódott az érbetegségben szenvedő, illetve nagy kockázatú diabéteszes betegeken. Ugyanakkor a két szer kombinációja további előnyöket nem eredményezett a vizsgálat egyik végpontjában sem. A kombinációs ágon a ramipril monoterápiához

képest szignifikánsan nőtt a daganatos megbetegedések incidenciája is. A TRANSCEND vizsgálat a telmisartan pozitív kardiovaszkuláris hatását nem tudta igazolni ACE-intoleráns betegek esetében a placebohoz képest, ugyanakkor a daganatok számának nem szignifikáns emelkedését mutatta.

A 2,5 évig tartó PROfESS vizsgálatban a telmisartan nem szignifikánsan csökkentette a placebohoz képest a stroke, a major kardiovaszkuláris események vagy a diabétesz előfordulását iszkémiás stroke után, és szintén nem szignifikánsan, de növelte a tüdő-, prosztata- és emlődaganatok előfordulását a placebohoz képest. Ugyanakkor a szerzők az összes daganatos megbetegedés szintén nem szignifikáns, 4%-os csökkenésről számoltak be a telmisartan-ágon. Ezt az ellentmondást a publikációk adatai nem oldják fel.

A valsartan és az amlodipin hatását hasonlónak mutató, hipertóniás, nagy kardio-

vaszkuláris kockázatú betegeket vizsgáló VALUE tanulmányban 4,2 éves követés alatt a malignus megbetegedések szignifikánsan ritkább előfordulását találták. A posztinfarktusos betegek bevonásával zajló VALIANT vizsgálat, mely a captopril és a valsartan, illetve ezek kombinációjának egyenértékűségét igazolta az újabb halálos és nem halálos miokardiális infarktus megelőzésében, a daganatos halálozás nem szignifikáns növekedését igazolta a captopril-csoporthoz képest. A fenti tanulmányok a PROfESS és a VALUE kivételével lényegében az új keletű daganatos megbetegedések nagyobb arányú előfordulását mutatják az ARB-vel kezelt csoportban.

Az alacsony esetszámok nehezítik az adatok értelmezését. Az első említésre méltó metaanalízisben Coleman 2008-ban azt találta, hogy az öt fő vérnyomáscsökkentő csoport (diuretikumok, béta-blokkolók, kalciumcsatorna-blokkolók, ACE-gátlók, ARB-k) egyik tagja sem növeli szignifikáns mértékben a malignus betegségek gyakoriságát, ám felhívta a figyelmet a tendenciaszerű különbségekre. Míg az ARB-k nem szignifikánsan, de kedvezőtlen irányban befolyásolják az új keletű malignus megbetegedések előfordulását (RENAAL, CHARM, LIFE, TROPHY), addig a másik négy csoport képviselői e tekintetben vagy semlegesek, vagy kissé kedvező hatásúak.

Sipahi és mtsai 2010-es metaanalízisükben a LIFE, CHARM-Overall, TRANSCEND, ONTARGET és PROfESS tanulmányok adatait feldolgozva az új daganatos megbetegedések szignifikánsan gyakoribb előfordulását találták az ARB-vel kezelt ágon a kontrollcsoporthoz viszonyítva. Ha az elemzést a LIFE, ONTARGET és TRANSCEND vizsgálatok adataira korlátozták, ahol a daganatos megbetegedések regisztrálása előre meghatározott, szigorú szabályok szerint történt, a kockázat

ismételten szignifikánsan nagyobb volt az ARB-csoportban. Ha a VALUE vizsgálat eredményeit is figyelembe vették, akkor az ARB-k összességében semlegesnek bizonyultak.

Sipahi és mtsai az egyes daganattípusok előfordulását is vizsgálva ARB-terápia mellett az újonnan felfedezett tüdődaganatok gyakoriságában szignifikáns, a prosztata tumorében és az emlődaganatokéban nem szignifikáns növekedést találtak.

Egy 2011-es metaanalízis nem talált összefüggést a daganatos megbetegedések és az ARB-terápia között, de rámutatott az egyes ARB-k lehetséges különbségeire. A candesartan, losartan és telmisartan esetében a daganatok incidenciájának nem szignifikáns növekedését, de a valsartannál szignifikáns, az irbesartannál nem szignifikáns csökkenést mutattak ki. E metaanalízis egyik alcsoportelemzése azokra a vizsgálatokra fókuszált, ahol az ARB-ággal szemben a kontrollcsoport ACE-gátlót kapott. Mind az öt ilyen vizsgálatban (ACTIVE, I-PRESERVE, ONTARGET, VALIANT, PROfESS) egyöntetűen, de nem szignifikánsan növekedett a daganatos megbetegedések kockázata az ACE-gátló-ághoz képest.

Bhaskaran és mtsai 2012-es kohorsz-tanulmánya 1995 és 2010 között legalább egy évig ACE-gátlót vagy ARB-t szedő hipertóniások adatait vizsgálva összességében nem talált szignifikáns növekedést a daganatos megbetegedések incidenciájában az ARB-t szedők csoportjában, de az incidencia alakulása függött a tumor és az ARB fajtájától, a gyógyszeresedés időtartamától. A tüdődaganatok incidenciája csökkent, de az emlőráké és a prosztata tumoré nőtt – előbbi a telmisartan, utóbbi a candesartan szedők között volt a legkifejezettebb.

Az összefoglaló cikk adatai azt sugallják, hogy egyes ARB-k alkalmazása összefüggésbe hozható bizonyos daganatok gyakoribb

kifejlődésével. Az egyes vizsgálatokban ez általában nem volt szignifikáns mértékű, feltehetően részben a kis esetszámok és a daganatos betegségek szempontjából rövid követési periódusok miatt. A vizsgálatok összehasonvont eredményeiben viszont szignifikáns különbségek mutatkoztak egyes ARB-k és bizonyos daganatok esetében.

Az ARB-k esetleges daganatkeltő hatásának mechanizmusa nem teljesen tisztázott. A tumorképződésben szerepe lehet mind az AT1R receptorok gátlásának, mind az AT2R receptorok következményes fokozott aktivitásának. Míg az előbbieket aktiválódása gátolja a tumornövekedést, addig az utóbbiak kiegyensúlyozatlan aktiválódása a tumorprogresszióknak (pl. fokozott tumorvaszkularizáció) kedvez. Az ACE-gátlók ezzel szemben semlegesek, sőt bizonyos daganatoknak (pl. nyelőlcső-, hasnyálmirigy-, vastagbél-daganatoknak, az utóbbiak áttétképződésének) kockázatát csökkenteni is képesek.

Az eddigi adatok alapján úgy tűnik, hogy az ARB-k kissé növelhetik bizonyos daganatos megbetegedések előfordulásának gyakoriságát, bár kedvező kardiovaszkuláris hatásaik messze meghaladják az esetleges nemkívánatos mellékhatásokból származó hátrányt. A fenti figyelemfelkeltő adatok ellenére sem a European Society of Hypertension, sem az FDA hivatalos állásfoglalása szerint nincs egyértelmű összefüggés az ARB-k és a daganatos megbetegedések nagyobb kockázata között. Az egyes ARB-aktív anyagok és a különféle tumorok előfordulása közötti kapcsolatok egyértelmű és pontos igazolásához további vizsgálatokra van szükség.

Az ismertetés alapjául szolgáló közlemény:

Dézsi CsA. A review of clinical studies on angiotensin II receptor blockers and risk of cancer Internat J Cardiol 2014;177:748–753

Dr. Lugosi Péter

Állami Szívkórház, Balatonfüred