

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и риск развития рака легких – новые научные данные или очередной пример «псевдодоказательной» медицины?

Сергей Юрьевич Марцевич*

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

В статье оценивается качество анализа базы данных, приведшего к выводу о том, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента способствуют развитию рака легких. Отмечается, что анализ потенциального риска от приема этих препаратов возможен только при соотношении его с доказанным положительным влиянием этих препаратов на прогноз жизни у определенных категорий больных, в первую очередь, страдающих хронической сердечной недостаточностью и перенесших острый инфаркт миокарда. Обращается внимание на методические погрешности исследования, ставящие основной вывод анализа под сомнение.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, риск развития рака легких, сравнение наблюдательных и рандомизированных исследований, соотношение польза/риск.

Для цитирования: Марцевич С.Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и риск развития рака легких – новые научные данные или очередной пример «псевдодоказательной» медицины? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):887-890. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-887-890

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Lung Cancer – New Scientific Evidences or Another Example of “Pseudo-Evidence” Medicine?

Sergey Yu. Martsevich*

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The quality of the database analysis that led to the conclusion that angiotensin converting enzyme inhibitors contribute to the development of lung cancer is analyzed. The author notes that the analysis of the potential risk from taking these drugs is possible only if it is related to the proven positive effect of these drugs on the prognosis of life in certain categories of patients, primarily with chronic heart failure and a history of acute myocardial infarction. Attention is drawn to the methodological errors of the study, putting the main conclusion of the analysis into question.

Keywords: angiotensin converting enzyme inhibitors, lung cancer risk, the comparing of observational and randomized studies, risk/benefit ratio.

For citation: Martsevich S.Y. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Lung Cancer – New Scientific Evidences or Another Example of “Pseudo-Evidence” Medicine? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):XXX-XXX. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-XXX-XXX

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sergeymartsevich@mail.ru

Введение

В течение многих веков своего развития клиническая медицина исповедовала известный принцип «прежде всего – не навреди» (*primum non nocere*). Этот принцип в значительной степени относится к лекарственным препаратам. По мере развития фармакологии и появления новых лекарственных препаратов он стал особенно актуален, поскольку многие из создававшихся лекарств, обладая очевидной эффективностью, одновременно давали и побочные действия (ПД), клиническая значимость которых зачастую превышала лечебный эффект. Целый ряд препаратов, активно использовавшихся в медицине, нередко давал

смертельно опасные побочные эффекты (например, препараты мышьяка, ртутные диуретики, некоторые представители сульфаниламидов) [1].

Актуальность выявления ПД лекарств несколько не уменьшилась в настоящее время. Практически все лекарственные препараты обладают целым рядом ПД, которые врач должен учитывать при назначении и уметь выявлять во время терапии. Необходимо отметить, однако, что не все ПД современных лекарств до конца изучены, особенно в тех случаях, когда терапия ими проводится длительно. Одновременно возникает и проблема методов выявления ПД, их надежности и доказанности. Нередко широко используемым препаратам приписывают ПД, не имеющие к ним никакого отношения, связано это, в первую очередь, с неадекватностью применяющихся методов их оценки. Нельзя

Received / Поступила: 28.11.2018

Accepted / Принята в печать: 29.11.2018

отрицать, что нередко кампании по выявлению тех или иных ПД у конкретных препаратов явно носят «заказной» характер и являются отражением конкурентной борьбы на фармацевтическом рынке.

Современные подходы к оценке побочных действий лекарств

В настоящей публикации делается попытка объективно оценить недавно появившиеся «сенсационные» данные об опасности применения такой группы препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Однако прежде чем рассматривать суть проблемы, необходимо кратко остановиться на современных подходах к оценке ПД вообще, уровне доказательств различных способов их регистрации.

С середины XX века активно происходил процесс совершенствования методов оценки эффективности и безопасности лекарств, причем, однозначный приоритет в оценке как основных, так и побочных действий лекарственных препаратов стали отдавать клиническим исследованиям, в первую очередь – контролируемым.

Созданные в кардиологии во второй половине XX века принципиально новые группы препаратов (бета-адреноблокаторы, ИАПФ, статины и ряд других) продемонстрировали не просто клиническую эффективность, а способность влиять на отдаленные исходы болезни, снижать вероятность сердечно-сосудистых осложнений и, в конечном счете, показатели смертности. Это их действие было доказано в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), которые стали рассматриваться как «золотой стандарт» доказательной медицины. В этих же РКИ были выявлены и основные ПД этих препаратов, нашедшие отражение в инструкциях по их применению. В редких случаях такие РКИ давали результат, обратный ожидаемому: изучаемый препарат давал ПД чаще, чем желаемое действие, в таких случаях результат исследования рассматривали как отрицательный, и изучавшийся в РКИ препарат не попадал в клиническую практику [2].

Долгое время обсуждался (и продолжает обсуждаться) вопрос, всегда ли в РКИ могут быть выявлены все возможные ПД лекарственного препарата? Основными причинами таких сомнений называют следующие:

- 1) в РКИ включаются, как правило, специально отобранные («рафинированные») группы больных, которые не полностью соответствуют популяции больных, встречающихся в реальной клинической практике из-за недостаточной тяжести состояния или низкой частоты сопутствующих заболеваний;

- 2) РКИ ограничено определенными сроками наблюдения, ПД могут проявиться после окончания этого срока.

В связи с этим предлагается приоритет в выявлении ПД отдавать исследованиям наблюдательным, в том числе, крупным регистрам и базам данных, продолжающимся неограниченно долго и включающим всех, а не специально отобранных больных [3].

Действительно, можно назвать единичные случаи, когда в РКИ не были выявлены или не были достаточно оценены ПД, ставшие впоследствии причиной отзыва конкретных препаратов с рынка (например, мибеггидрил, римонабант, омапатрилат). Однако следует заметить, что РКИ, проведенные с этими препаратами и ставшие основой для их рекомендации в клиническую практику, были ограничены и сроками их проведения, и количеством включенных в них больных.

Признавая справедливость претензий к РКИ, отметим, что разные РКИ сильно различаются между собой по типичности включаемых в них больных, тяжести их состояния, количеству, длительности наблюдения. В некоторые РКИ включаются больные с очень тяжелым течением болезни: так, в исследовании CONSENSUS, в котором изучали влияние эналаприла на смертность больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), абсолютный риск смерти в течение 6 мес в группе плацебо составил 44% [4]. В недавно проведенном исследовании COMMANDER-HF среди больных ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной ХСН, получающих мощную современную лекарственную терапию, риск смерти в обеих группах составил около 22% [5]. Соответственно, трудно предъявить упрек к этим РКИ в том, что в них включались больные, отличающиеся от тех, что встречаются в реальной клинической практике.

Разные РКИ значительно отличаются между собой по степени так называемой коморбидности включаемых в них больных. Во многие РКИ не включаются больные с осложненным течением болезни или определенными сопутствующими заболеваниями. Но бывают и обратные примеры: в проведенном нами анализе было показано, что больные с фибрилляцией предсердий, включенные в исследование ROCKET-AF, почти полностью соответствовали «портрету» российского больного с данной аритмией, который был оценен с помощью анализа ряда отечественных регистров [6].

Очень различаются РКИ и по длительности наблюдения в них, многие РКИ по оценке эффекта ИАПФ продолжались достаточно длительно (PRROGRESS – 3,9 лет [7] HOPE – 4,5 лет [8], HYVET – 5 лет [9], SAVE – 42 мес [10]). Эти сроки представляются вполне достаточными для выявления отдаленных ПД изучаемых препаратов.

Все это говорит о том, что отмеченные выше ограничения свойственны далеко не всем РКИ, и что разные РКИ надо оценивать по-разному в отношении

представительности участвовавших в них больных, их коморбидности, сроков наблюдения.

Что касается сравнения способности РКИ и наблюдательных исследований выявлять ПД и устанавливать их связь с конкретным препаратом, то придется согласиться, что контроль за безопасностью терапии, приверженностью к приему препарата в РКИ несравненно выше, чем в наблюдательных исследованиях.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Резюмируя сказанное выше, можно заключить, что грамотно выполненные РКИ, включившие достаточное количество больных, максимально соответствующих тем, что встречаются в реальной клинической практике, имеющие достаточные сроки наблюдения, способны выявлять типичные ПД лекарств, как быстро возникающие, так и отдаленные.

Если в качестве примера рассмотреть ИАПФ, то трудно отрицать, что с ними было проведено достаточное количество РКИ, удовлетворяющих названным выше критериям, многие из которых были процитированы выше. Был проведен также целый ряд мета-анализов РКИ, подтвердивший эффективность и безопасность этих препаратов [11], поэтому представляется крайне маловероятным выявить у этой группы препаратов какие-то неизвестные ранее ПД.

Попытаемся с позиций, изложенных выше, оценить научную и практическую ценность недавно опубликованного исследования [12], делающего вывод о повышенном риске развития рака легкого у больных, длительно получающих ИАПФ, особенно у тех, которые принимали эти препараты более 10 лет. К сожалению, выводы, сделанные в этом исследовании, уже начали будоражить медицинскую общественность (см., например, [13]), а проникнув и в широкую прессу, стали вызывать понятную обеспокоенность больных.

Первое, о чем надо было бы упомянуть – насколько грамотно поставлен вопрос о безопасности ИАПФ. Как известно, ИАПФ – группа препаратов, эффективность которых в отношении положительного влияния на отдаленные исходы заболевания была доказана в большом числе РКИ, в первую очередь, у больных с ХСН и у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, а также у больных с высоким сердечно-сосудистым риском [4, 8, 10]. Не следует забывать, что влияние этих препаратов на показатели смертности было доказано и в масштабах популяции. Известный анализ продемонстрировал, что ИАПФ (наряду со статинами и бета-адреноблокаторами) внесли весомый вклад в снижение смертности населения от ИБС в США [14]. Даже если поверить в достоверность результатов исследования M.B. Hicks и соавт. (а сделать это достаточно трудно по причинам, указанным ниже), то можно

предположить, что от рака через 10 и более лет умирали те больные, которые благодаря применению ИАПФ избежали смерти от последствий ИБС, острого инфаркта миокарда и ХСН в более ранний период. Вот почему критики исследования M.B. Hicks и соавт. [15] призывают соотнести вероятность спасения жизни от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний с риском умереть от рака легких.

Анализируя надежность данных самого исследования M.B. Hicks и соавт., необходимо отметить следующее: это исследование было чисто наблюдательным и использовало крупную базу данных. Эта база данных не имела статуса регистра, который, также являясь наблюдательным исследованием, как правило, заранее ставит определенную цель исследования, и уровень доказательности которого существенно выше [16]. При знакомстве с упомянутой базой данных видно, что она не дает возможности зарегистрировать факт смерти больного (фиксирует только заболеваемость) и, следовательно, делает неразрешимой оценку соотношения польза/риск, о которой говорилось выше.

Что же касается качества анализа, проведенного внутри упомянутой базы данных, то очевидно, несмотря на использование современных методов контроля за факторами помех [17], вопреки утверждению авторов, им не удалось избежать влияния искажающих факторов и получить одинаковые группы, получавшие ИАПФ и препараты сравнения. Об этом четко свидетельствуют данные таблицы, из которой следует, что частота назначения статинов значительно различалась в разных подгруппах: она была наибольшей у больных, получавших ИАПФ (35,3%), значительно меньшей у больных, которым назначались антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) – 25,5%, и еще меньшей у остальных больных (11,4%). Понятно, что дело не столько в различиях в частоте назначения статинов, сколько в том, что этот показатель косвенно свидетельствует о различиях в тяжести состояния больных, их сердечно-сосудистом риске.

Наконец, нельзя не упомянуть и о том, что данные анализа M.B. Hicks et al. входят в противоречие с анализом риска рака легких на фоне терапии ИАПФ и АРА, выполненном FDA [18]. В этом анализе было показано, во-первых, что по данным исследования PARADIGM (где напрямую ИАПФ сравнивали с комплексным препаратом, содержащим АРА и неприлизин) различий в частоте рака легких, зарегистрированной на фоне применения этих групп препаратов, не было. Во-вторых, здесь же был проведен мета-анализ РКИ, где использовались ИАПФ и АРА, который показал, что АРА (а не ИАПФ) несколько увеличивают риск рака легких (на 24%). Надо сказать, что о возможности АРА вызывать рак сообщалось и ранее [19].

Заключение

Таким образом, с нашей точки зрения способ доказательства «нового» ПД ИАПФ страдает явными методическими дефектами и не может рассматриваться с позиций доказательной медицины как внушающий доверие. Кроме того, он противоречит колоссальному опыту использования этих препаратов, как в РКИ, так и в реальной клинической практике. Соответственно, нет оснований каким-либо образом менять практику

применения ИАПФ, которые, будем надеяться, спасут от сердечно-сосудистых катастроф еще многие сотни тысяч жизней.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. The author has not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Avorn J. Two Centuries of Assessing Drug Risks. *New Engl J Med.* 2012;367:3:193-7. doi:10.1056/NEJMp1206652.
2. Barter P.J., Caulfield M., Eriksson M. et al. ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2109-22. doi:10.1056/NEJMoa0706628.
3. ISPE. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2008;17:200-8. doi:10.1002/pds.1471.
4. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35. doi:10.1056/NEJM198706043162301.
5. Zannad F., Anker S.D., Byra W.M. et al. COMMANDER HF Investigators. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2018;379(14):1332-42. doi:10.1056/NEJMoa1808848.
6. Martsevich S.Yu., Navasardyan A.R., Zakharova N.A., Lukyanov M.M. New oral anticoagulants: can the results of international controlled studies with these drugs be transferred to Russian patients? *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2015;14(5):48-52 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Захарова Н.А., Лукьянов М.М. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2015;14(5):48-52].
7. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358(9287):1033-41. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
8. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53. doi:10.1056/NEJM200001203420301.
9. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887-98. doi:10.1056/NEJMoa0801369.
10. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al. for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction and myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med.* 1992;327:669-77. doi:10.1056/NEJM199209033271001.
11. Savarese G., Costanzo P., Cleland J. et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:131-42. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.011.
12. Hicks M.B., Filion K.B., Yin H. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. *BMJ.* 2018;363:k4209. doi:10.1136/bmj.k4209.
13. ACE inhibitors can increase the risk of cancer. *Medicine news.* Russian Medical Journal. [cited by Nov 20, 2018]. Available at: <https://www.rmj.ru/news/ingibitory-apf-mogut-povysit-risk-vozniknoveniya-raka/>. [Ингибиторы АПФ могут повысить риск возникновения рака. Новости медицины. Российский Медицинский Журнал. [цитировано 20.11.2018]. Доступно на: <https://www.rmj.ru/news/ingibitory-apf-mogut-povysit-risk-vozniknoveniya-raka/>].
14. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B., et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med.* 2007;356:2388-98. doi:10.1056/NEJMsa053935.
15. Cronin-Fenton D. Angiotensin converting enzyme inhibitors and lung cancer. Any extra risk must be balanced against the mortality benefits of ACE use. *BMJ.* 2018;363:k4337. doi:10.1136/bmj.k4337.
16. Gliklich R.E., Dreyer N.A., Leavy M.B. eds. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide.* 3rd ed. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014
17. Danaei G., Tavakkoli M., Herman M.A. Bias in observational studies of prevalent users: lessons for comparative effectiveness research from a meta-analysis of statins. *Am J Epidemiol.* 2012;175:250-62. doi:10.1093/aje/kwr301.
18. Center for drug evaluation and research. Application number: 207620Orig1s000. MEDICAL REVIEW(S) [cited by Nov 20, 2018]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207620Orig1s000MedR.pdf.
19. 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;11(7):627-36. doi:10.1016/S1470-2045(10)70106-6.
20. D'Agostino R.B. Tutorial in biostatistics propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Statist Med.* 1998;17:2265-81.

About the Author:

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторе:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НИИЦ ПМ