

Czy antagoniści receptorów angiotensynowych ATI (sartany) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej?

Komentarz kardiologa i hipertensjologa

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

*I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski*



Z dostępnych w chwili pisania tego komentarza (przełom 2011 i 2012 roku) metaanaliz można wywnioskować, że rzeczywiście istnieje nieco większe ryzyko nowotworu w przypadku tzw. podwójnej blokady układu renina-angiotensyna, czyli jednoczesnego stosowania inhibitora konwertazy angiotensyny (inhibitora ACE) i sartanu. Spośród nowotworów narządowych zwiększone ryzyko dotyczyło jedynie raka płuc.

Dostępne metaanalizy nie pozwalają postawić takiej tezy w odniesieniu do samych sartanów ani do samych inhibitorów ACE. Słabością dotąd opublikowanych metaanaliz, które stawiały oskarżenia sartanom i stały się w 2011 roku głośne medialnie, jest fakt, że opierały się one zaledwie na kilku badaniach spośród ponad 2000 dotyczących sartanów. Rzadko która grupa leków hipotensyjnych jest bowiem tak dobrze i szczegółowo przebadana zgodnie z kryteriami prospektywnych, randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnego zaślepienia badań klinicznych.

Jak pisze wybitny polski hipertensjolog, prof. Andrzej Tykarski z Poznania w swoim komentarzu na łamach „Nadciśnienia Tętniczego”: *Zawsze można mniej lub bardziej racjonalnie uzasadnić wybór akurat tych badań [do metaanalizy], np. brakiem danych co do występowania nowotworów w niektórych z nich, ale tak drastyczne ograniczenie wybranych badań musi budzić zastrze-*

żenia. Co więcej, autorzy [często nie mają możliwości wzięcia pod uwagę wpływu wieku, palenia papierosów czy innych znanych czynników ryzyka nowotworów na uzyskane wyniki. Wybrane badania nie miały na celu oceny wpływu sartanów na występowanie nowotworów, a zatem diagnostyka występowania nowotworów nie była jednolita i raczej przypadkowa. Jeżeli dodamy do tego brak jakichkolwiek danych z badań przedklinicznych co do onkogenności wszystkich sartanów, brak spójnych podstaw patofizjologicznych takiego działania sartanów oraz wątpliwości specjalistów onko-logów, co do możliwości wnioskowania na temat wpływu jakiegoś leku na ryzyko wystąpienia nowotworu na podstawie obserwacji maksymalnie 4–5-letniej, z uwagi na długi okres utajenia większości nowotworów, to rzeczywiście należy uznać za pochopte wyciąganie wiążących wniosków, co do związku przyczynowego pomiędzy nowotworami a stosowaniem sartanów, grupy leków, które zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowe, są bardzo skuteczne i dobrze tolerowane w terapii hipotensyjnej.

Sartany to bardzo skuteczna hipotensyjnie i najlepiej tolerowana grupa leków stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego. Eksperci w zakresie hipertensjologii powszechnie wyrażają obawy, że takie niepotwierdzone informacje, podważające bezpieczeństwo stosowania sartanów, mogą spowodować, podobnie jak miało to

miejsce w przeszłości z innymi lekami, samorzutne zaprzestanie terapii przez pacjentów, co będzie skutkowało zwiększeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Zauważmy zresztą, że „larum nowotworowe” towarzyszy z rzadka publikowanym metaanalizom dotyczącym najnowszych grup leków. Przeżyliśmy to w przypadku statyn, przeżywamy obecnie w przypadku wybranych, jednych z najnowszych badań sartanowych. Dlaczego tak się dzieje? Paradoksalnie, nowo wprowadzane leki mają coraz bardziej dokładne protokoły badawcze, odnotowujące zdarzenia, które nie były odnotowywane w starszych badaniach klinicznych, nawet jeżeli nie ma racjonalnego związku patofizjologicznego tłumaczącego określone działanie niepożądane. Tak więc, istnieje pewne, wylizalne matematycznie ryzyko, że nowe leki, poddawane obserwacji w nowoczesnych badaniach mogą paść ofiarą przypadkowego, statystycznego zdarzenia, z którego nie powinniśmy wyciągać pochopnych wniosków. Zatem nie dziwi mnie osobiście, że swoiste „larum sartanowe” próbowano wywołać, analizując najnowsze, doskonale metodologicznie badania z najmłodszym dostępnym w Polsce sartanem – wyjątkowo długo działającym i skutecznym – telmisartanem.

Dodajmy, że nowe badania tego rodzaju kłopotów interpretacyjnych dostarczają nie tylko hipertensjologom. Popatrzmy, co dzie-

je się w kardiologii: kilka lat temu na podstawie podobnej metaanalizy oskarżono o działanie przeciwnowotworowe ezetimib (nadal pozostaje na rynku), obecnie grupa oskarżycieli próbuje w podobny sposób zdyskredytować nowy lek przeciwplatekawy – prasugrel. Jednak w żadnym przypadku nie padło oficjalne zalecenie zmiany dotychczasowego postępowania terapeutycznego. Po prostu – nie można formułować takich wniosków na podstawie pojedynczych obserwacji czy metaanaliz.

Dodajmy na koniec, że swoistą klamrą zamykającą „walkę na metaanalizy” i „larum nowotworowe”, dotyczącą sartanów stało się opublikowane pod koniec października 2011 roku oficjalne stanowisko Europejskiej Agencji Leków (EMA, European Medicines Agency), która jednoznacznie stwierdziła, że nie ma dowodów na przyczynowo-skutkowe powiązanie stosowania sartanów z ryzykiem chorób nowotworowych. Stanowisko to, warto przypomnieć, jako orzeczenie organu unijnego jest również obowiązujące dla urzędu rejestracji w Polsce. Według raportu CHMO (Committee for Medical Products for Human Use) metaanalizy na ten temat publikowane w 2011 roku miały poważne problemy z „jakością danych”, a analizy pozostałych badań klinicznych i innych przeglądów systematycznych nie potwierdziły tych pierwszych, niepokojących doniesień.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1 a, 02-097 Warszawa
tel.: (22) 599-19-58, fax: (22) 599-19-57
e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl