

Противоопухолевые эффекты сердечно-сосудистых препаратов

И.И. Шапошник✉, ORCID: 0000-0002-7731-7730, e-mail: shaposhnik@ya.ru

В.В. Генкель, ORCID: 0000-0001-5902-3803, e-mail: henkel-07@mail.ru

Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и онкологические болезни являются лидирующими причинами смерти в мире. Широкое применение сердечно-сосудистых препаратов делает важным изучение их потенциальных противоопухолевых и канцерогенных эффектов. В статье приводятся сведения о наиболее актуальных клинических и экспериментальных исследованиях, в которых были получены данные о возможных противоопухолевых или канцерогенных эффектах препаратов основных классов, применяемых в кардиологии. Обсуждается актуальная информация о применении ацетилсалициловой кислоты с целью профилактики колоректального рака, а также о возможных противоопухолевых эффектах клопидогрела. Приводятся результаты исследований, демонстрирующих влияние статинов на риск развития рака различных локализаций. Обсуждаются противоречивые данные о влиянии ингибиторов АПФ и сартанов на риск развития рака легких и других локализаций. Анализируются результаты исследований бета-блокаторов в качестве адъювантной терапии рака молочной железы. Приводятся результаты исследований, в которых были получены данные о возможных канцерогенных эффектах блокаторов кальциевых каналов и диуретиков. Для каждого обсуждаемого класса препаратов указываются предположительные механизмы противоопухолевого или канцерогенного действия. Подчеркивается необходимость разработки и внедрения в клиническую практику препаратов, снижающих сердечно-сосудистую и онкологическую заболеваемость путем влияния на общие патофизиологические механизмы ССЗ и рака. Системное хроническое персистирующее воспаление является патогенетическим звеном, связывающим старение, атеросклероз и канцерогенез. Результаты исследования CANTOS открыли новые перспективы в лечении ССЗ и онкологических заболеваний, а также дали мощный стимул для планирования и проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, рак, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, статины, воспаление

Для цитирования: Шапошник И.И., Генкель В.В. Противоопухолевые эффекты сердечно-сосудистых препаратов. *Медицинский совет*. 2020;(14):56–62. doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-56-62.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antitumor effects of cardiovascular drugs

Igor I. Shaposhnik✉, ORCID: 0000-0002-7731-7730, e-mail: shaposhnik@ya.ru

Vadim V. Genkel, ORCID: 0000-0001-5902-3803, e-mail: henkel-07@mail.ru

South Ural State Medical University; 64, Vоровskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) and oncological diseases are the leading causes of death in the world. The widespread use of cardiovascular drugs makes it important to study their potential antitumor and carcinogenic effects. The article provides information on the most relevant clinical and experimental studies, which have obtained data on possible antitumor or carcinogenic effects of drugs of basic classes used in cardiology. Current information on the use of acetylsalicylic acid to prevent colorectal cancer is discussed, as well as possible antitumor effects of clopidogrel. The results of studies demonstrating the effect of statins on the risk of cancer development in various localizations are presented. The controversial data on the influence of ACE inhibitors and sartans on the risk of lung cancer and other localizations are discussed. The results of research into beta-blockers as adjuvant therapy for breast cancer are analyzed. The results of studies in which data on possible carcinogenic effects of calcium channel blockers and diuretics were obtained are presented. For each discussed class of drugs, presumed mechanisms of antitumor or carcinogenic action are indicated. The need to develop and introduce drugs to reduce cardiovascular and cancer morbidity into clinical practice by influencing the general pathophysiological mechanisms of CVD and cancer is emphasized. Systemic chronic persistent inflammation is a pathogenetic link between aging, atherosclerosis and carcinogenesis. The results of the CANTOS study opened up new perspectives in the treatment of CANTOS and oncological diseases, and provided a powerful incentive for planning and conducting further studies.

Keywords: cardiovascular diseases, cancer, acetylsalicylic acid, clopidogrel, statins, inflammation

For citation: Shaposhnik I.I., Genkel V.V. Antitumor effects of cardiovascular drugs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(14):56–62. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-56-62.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и онкологические болезни являются лидирующими причинами смерти в мире. С начала 1970-х гг. в целом ряде экономически развитых стран наблюдалось стремительное снижение смертности от ССЗ, которое, например, в Финляндии составило более 80% за период с 1972 до 2012 г. [1]. Снижение кардиоваскулярной смертности и увеличение продолжительности жизни в странах с высоким уровнем доходов привело к увеличению бремени хронических неинфекционных заболеваний, в т. ч. онкологических [2]. Так, по данным исследования PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology), в государствах с высоким уровнем доходов смертность от рака в настоящее время более чем в 2,5 раза выше, чем от ССЗ, – 1,7 на 1000 человек в год против 0,6 на 1000 человек в год [3].

С одной стороны, наличие данных тенденций сделало особо актуальной задачу поиска общих патофизиологических механизмов развития ССЗ и рака, а также общих терапевтических мишеней [4]. С другой стороны, повышенное внимание исследователей и практикующих врачей стало уделяться потенциальным противоопухолевым и канцерогенным эффектам сердечно-сосудистых препаратов.

ДЕЗАГРЕГАНТЫ: АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА (АСК) И КЛОПИДОГРЕЛ

В конце 2000-х гг. стали появляться данные исследований, в которых прием АСК ассоциировался со снижением относительного риска (ОР) развития онкологических заболеваний различной локализации, а также со снижением смертности от рака [5]. В одном из ранних метаанализов, проведенных E. Flossman et al. в 2007 г., было установлено, что прием низких доз АСК ассоциировался со снижением ОР развития колоректального рака на 24%, смертности от рака данной локализации – на 35% [6]. Результаты более поздних исследований также продемонстрировали влияние АСК на онкологическую заболеваемость и смертность.

В когортном исследовании, включавшем более 600 000 пациентов, обращавшихся за помощью в медицинские учреждения Гонконга, прием АСК (медиана дозы составляла 80 мг) ассоциировался со статистически зна-

чимым снижением ОР развития рака печени на 51%, желудка – на 58%, колоректального рака – на 29%, рака легких – на 35%, поджелудочной железы – на 46%, пищевода – на 41% [7]. По данным метаанализа 13 клинических исследований, включавших более 857 тыс. человек, было установлено дозозависимое снижение ОР развития рака молочной железы при длительном (более 5 лет) и регулярном (2–7 раз в неделю) приеме АСК [8].

В 2016 г. были опубликованы результаты систематического обзора, выполненного для Рабочей группы по профилактике заболеваний в США (USPSTF), в котором рассматривалось влияние АСК на частоту развития и смертность от рака в популяции пациентов, получающих низкие дозы АСК с целью профилактики кардиоваскулярных событий [9]. Было показано, что длительный прием АСК (более 10 лет) приводит к значимому снижению ОР развития колоректального рака на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,47–0,76), смертности от колоректального рака – на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52–0,86).

Это позволило Рабочей группе по профилактике заболеваний в США опубликовать клинические рекомендации, в которых впервые был рекомендован прием АСК с целью профилактики развития рака в определенных группах пациентов (табл.) [10].

Обнадеживающие данные об использовании АСК в качестве профилактического по отношению к раку препарата, безусловно, способствовали тому, что стали изучаться потенциальные канцеропротективные эффекты других противовоспалительных препаратов и дезагрегантов, в т. ч. ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, в большей степени – клопидогрела. В когортном исследовании A. Leader et al., включавшем 183 912 пациента, прием АСК ассоциировался со снижением риска рака независимо от приема клопидогрела. В то же время прием АСК в сочетании с клопидогрелом был связан со снижением ОР развития рака в сравнении с монотерапией АСК на 8% (ОР 0,92; 95% ДИ 0,86–0,97) [11]. В другом исследовании прием клопидогрела как в режиме монотерапии, так и в сочетании с АСК приводил к значимому снижению ОР развития колоректального рака на 33% и 63% соответственно [12]. Это позволило авторам исследований предположить, что клопидогрел также может обладать хемопревентивными эффектами, которые, в свою очередь, хотя бы частично могут быть связаны непосредственно с дезагрегантным действием препаратов. Таким образом, в

● **Таблица.** Рекомендации по приему АСК с целью профилактики колоректального рака

● **Table.** Recommendations on the administration of ASA to prevent colorectal cancer

Популяция	Рекомендации	Уровень рекомендаций
Пациенты в возрасте 50–59 лет, КВР ≥10%	Рекомендовано назначение АСК для первичной профилактики ССЗ и колоректального рака у пациентов 50–59 лет с КВР ≥10%, не имеющих высокого риска кровотечений и имеющих ожидаемую продолжительность жизни более 10 лет	В (USPSTF рекомендует данную опцию, соотношение польза/риск – умеренное)
Пациенты в возрасте 60–69 лет, КВР ≥10%	Решение о назначении АСК для первичной профилактики ССЗ и колоректального рака должно быть индивидуальным в каждом случае. Возможно, большую пользу получат пациенты, не имеющие высокого риска кровотечений, с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет	С (не рекомендовано в качестве рутинного подхода. Может быть рекомендовано для определенных пациентов)

Примечание. КВР – кардиоваскулярный риск; АСК – ацетилсалициловая кислота; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

настоящее время противоопухолевые эффекты АСК и клопидогрела объясняются главным образом их влиянием на циклооксигеназу (ЦОГ) и снижением синтеза медиаторов воспаления, а также их прямыми эффектами в отношении тромбоцитов – снижением их активации, последующего синтеза и релиза активных субстанций, участвующих в канцерогенезе (рис. 1) [13, 14].

СТАТИНЫ

Дебаты о потенциальных взаимосвязях между приемом статинов и риском развития рака идут достаточно давно. В последние годы растет количество данных, свидетельствующих о потенциальных хемопревентивных свойствах статинов.

В 2017 г. был проведен обзор 38 метаанализов, в которых изучался вопрос влияния приема статинов на риск возникновения рака [15]. Согласно результатам данного систематического обзора применение статинов было связано со статистически значимым снижением ОР развития колоректального рака на 8–12%, рака желудка – на 27–44%, печени – на 37–42%, пищевода – на 14–28%, яичников – на 21%, простаты – на 7%, гемобластозов – на 7%.

Кроме того, отдельно рассматривался вопрос о влиянии приема статинов до постановки диагноза онкологического заболевания на смертность, в т. ч. связанную с раком [16]. Так, по данным S. Nielsen et al., прием статинов до установления диагноза рака был связан со значимым снижением ОР смерти от всех причин на 15% и на 15% – от смерти, связанной с раком (анализировались 13 типов рака). При этом статистически значимое снижение онкологической смертности наблюдалось независимо от пола пациентов, возраста на момент установления диагноза, размера опухоли, наличия метастазов или

сахарного диабета. В данном контексте перспективным кажется применение статинов в качестве препарата для адьювантной терапии рака. Однако, по имеющимся данным, добавление статина к стандартной терапии рака (3 стадии и выше) не приводило к улучшению прогноза у пациентов [17]. С другой стороны, назначение статинов после выявления рака молочной железы приводило к снижению общей и онкологической смертности. Данный эффект был установлен как для гидрофильных, так и для липофильных статинов. Аналогичные данные получены для колоректального рака и неметаболической аденокарциномы поджелудочной железы [18].

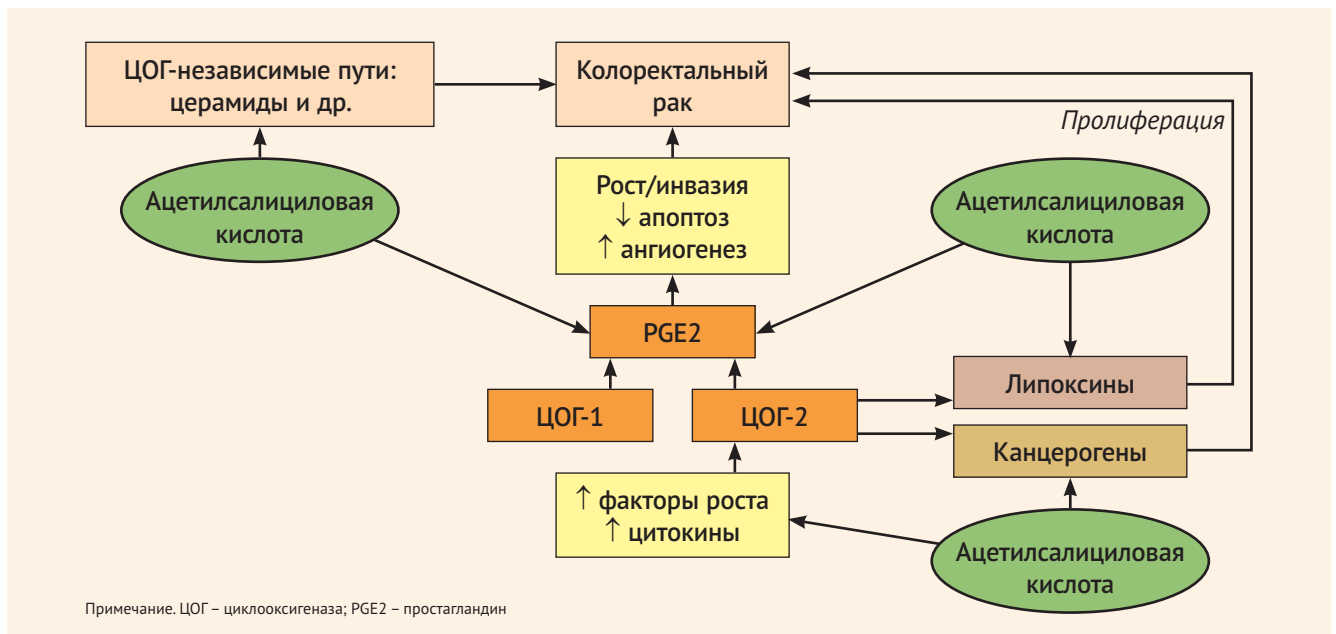
Потенциальные противоопухолевые эффекты статинов реализуются посредством следующих механизмов: цитостатический эффект, проапоптотическое действие, противовоспалительное действие и др. (рис. 2) [19, 20].

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (ИАПФ) И БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА (БРА)

За последние несколько лет было опубликовано несколько метаанализов, в которых изучалось влияние терапии иАПФ и/или БРА на риск развития рака различных локализаций и онкологическую смертность.

В метаанализе 31 клинического исследования (более 3,9 млн участников), проведенном J. Shen et al., было продемонстрировано снижение риска развития рака вне зависимости от локализации, которое, однако, отмечалось только в наблюдательных исследованиях, но не в рандомизированных [21]. В то же время снижение ОР развития рака легких было установлено как в наблюдательных (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75–0,97), так и в рандомизированных (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99) исследованиях.

- **Рисунок 1.** Механизмы противоопухолевых эффектов АСК (адаптировано из [14])
- **Figure 1.** Mechanisms of antitumor effects of ASA (adapted from [14])



В 2017 г. был опубликован систематический обзор 55 клинических исследований, целью которого была оценка влияния иАПФ/БРА на риск развития неблагоприятных исходов, связанных с раком [22]. Авторами было установлено, что у пациентов, принимающих иАПФ/БРА, в сравнении с пациентами, не принимающими препараты данного класса, отмечалось значимое увеличение общей выживаемости (ОР 0,82; 95% ДИ 0,77–0,88; $p < 0,001$), безрецидивной выживаемости (ОР 0,80; 95% ДИ 0,67–0,95; $p = 0,01$) и выживаемости без прогрессирования онкологического заболевания (ОР 0,74; 95% ДИ 0,66–0,84; $p < 0,001$). Общая выживаемость была значимо выше для рака следующих локализаций: карцинома почки, рак желудка, рак поджелудочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома, рак мочевого пузыря.

Необходимо кратко остановиться на результатах популяционного исследования, опубликованного в 2018 г. [23]. В.М. Hicks et al. продемонстрировали, что прием иАПФ приводил к статистически значимому увеличению ОР развития рака легких, при этом риск увеличивался по мере увеличения времени от начала терапии. Несмотря на всю важность данных результатов, следует отметить целый ряд серьезных ограничений проведенного исследования: отсутствие информации о ряде вмешивающихся факторов (социальноэкономический статус, подверженность профессиональным вредностям и т. д.); отсутствие детальной информации о статусе курения – нет данных о продолжительности и интенсивности курения.

На рис. 3 представлены возможные механизмы, реализующие гипотетические противоопухолевые эффекты иАПФ/БРА, а также их возможные онкогенные эффекты [24, 25].

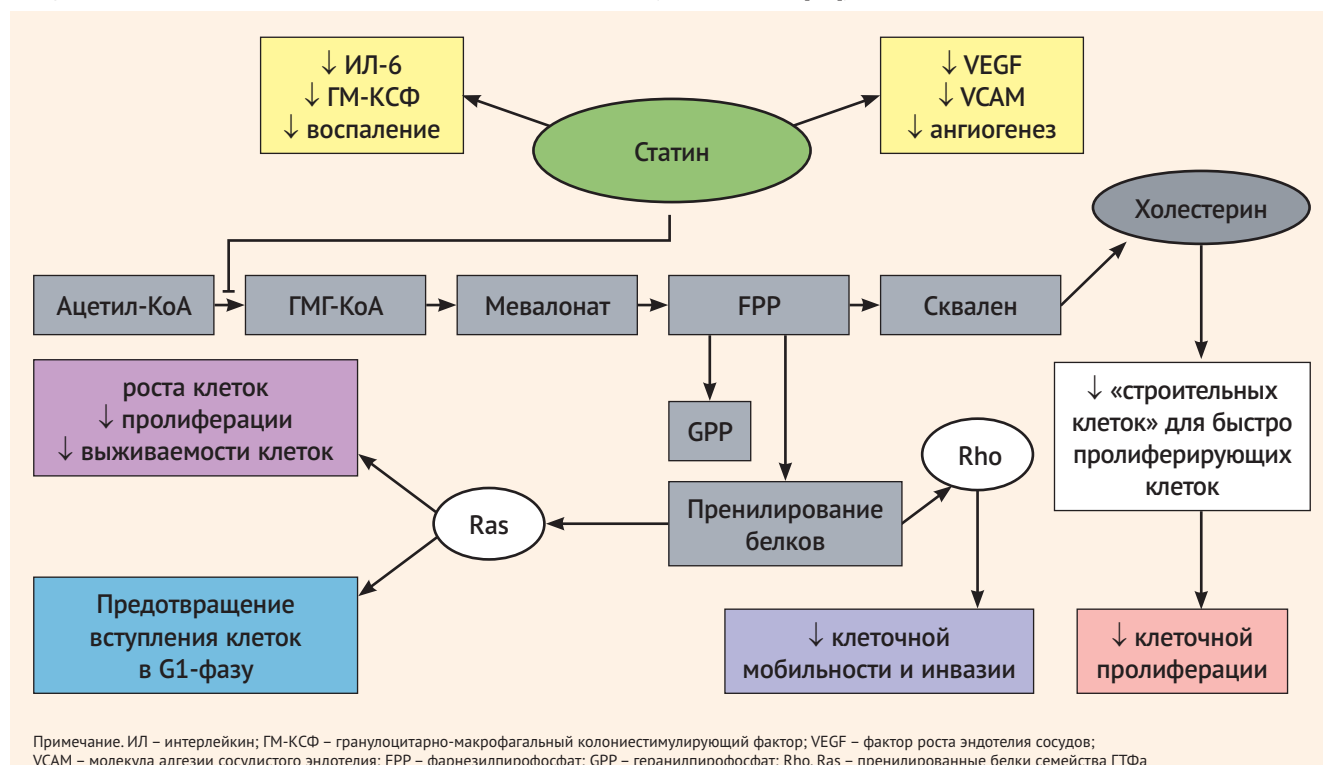
БЕТА-БЛОКАТОРЫ

В целом результаты опубликованных до настоящего времени исследований, изучавших вопрос возможной противоопухолевой эффективности бета-блокаторов, противоречивы.

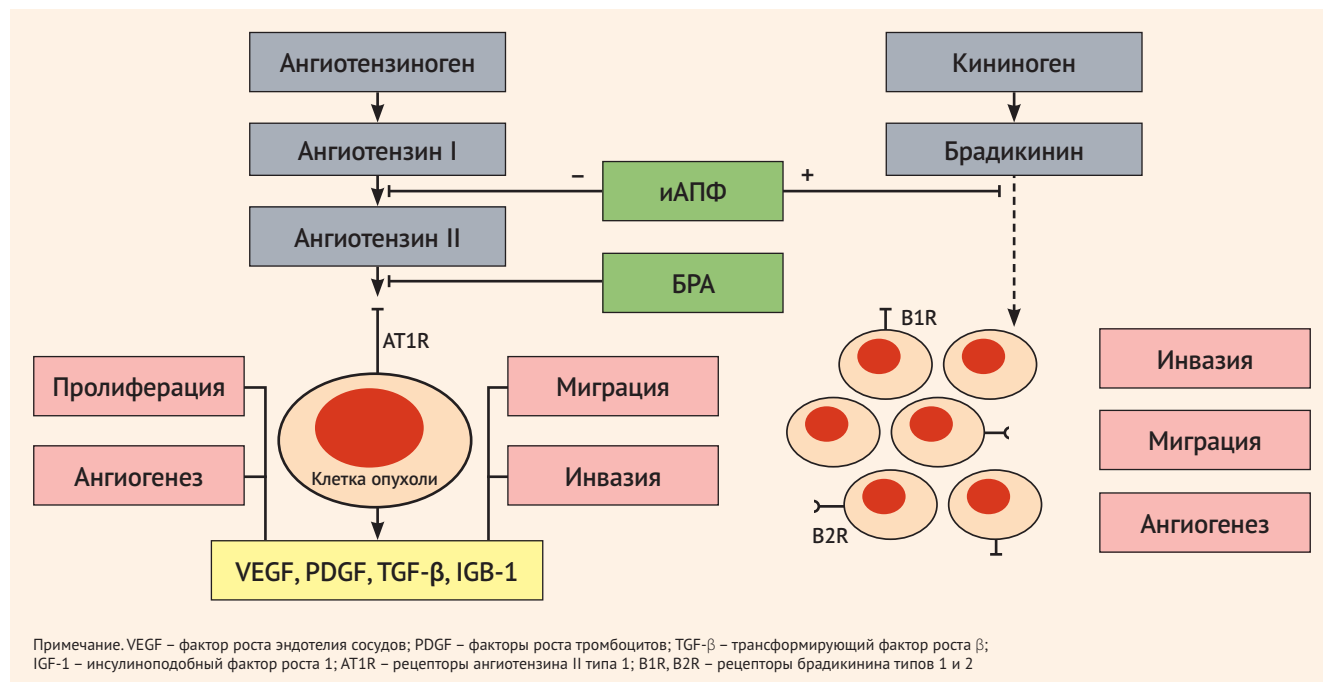
A. Yip et al. опубликовали результаты метаанализа 27 клинических исследований, в котором прием бета-блокаторов не приводил к значимому снижению ОР рецидива рака (ОР 0,88; 95% ДИ 0,66–1,17) [26].

S. Phadke и G. Clamon провели обзор исследований, в которых изучались возможные позитивные эффекты бета-блокаторов в качестве адъювантной терапии рака молочной железы [27]. Было показано, что в целом ряде клинических исследований прием бета-блокаторов приводил к статистически значимому увеличению безрецидивной выживаемости, снижению риска метастазирования и онкологической смертности. Напротив, в одном из последних метаанализов (27 исследований), посвященных данной проблеме, применение бета-блокаторов не приводило к значимому улучшению прогноза у пациентов с раком молочной железы [28]. Влияние бета-блокаторов на онкологическую смертность также подвергается обоснованным сомнениям. Так, по данным систематического обзора J. Weberpals et al., при исключении из анализа исследований, в которых была высока вероятность

- **Рисунок 2.** Возможные механизмы противоопухолевого действия статинов (адаптировано из [20])
- **Figure 2.** Possible mechanisms of antitumor action of statins (adapted from [20])



- **Рисунок 3.** Возможные механизмы противоопухолевых эффектов иАПФ/БРА (левая часть рисунка) и канцерогенных эффектов иАПФ (правая часть рисунка)
- **Figure 3.** Possible mechanisms of antitumor effects of iACE/ARB (left part of the figure) and carcinogenic effects of iACE (right part of the figure)



ошибки времени бессмертия (immortal time bias), влияние бета-блокаторов на выживаемость пациентов с раком становилось статистически незначимым [29]. Таким образом, следует отметить гетерогенность имеющихся в настоящее время данных о возможных противоопухолевых эффектах бета-блокаторов.

В свою очередь в экспериментальных исследованиях возможные механизмы противоопухолевого действия бета-блокаторов объясняются блокадой β_1 - и β_2 -адренорецепторов, которые экспрессируются опухолевыми клетками независимо от их тканевой принадлежности (за исключением клеток нейробластомы, экспрессирующей только β_2 -адренорецепторы) [30]. Основным эффектом блокады β -адренорецепторов опухолевых клеток, вероятно, является снижение их пролиферативной активности.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Убедительных данных, свидетельствующих о возможных противоопухолевых эффектах БКК, нет. Напротив, с конца 2000-х гг. стали появляться результаты небольших исследований, в которых прием БКК приводил к статистически значимому увеличению риска развития рака различных локализаций. За последние несколько лет были опубликованы результаты нескольких крупных когортных исследований и метаанализов, результаты которых противоречивы: в некоторых не было выявлено взаимосвязей между приемом БКК и риском развития рака независимо от локализации, в других – обнаружено увеличение ОР развития рака легких и простаты [31, 32]. Например, по данным метаанализа 2018 г. (38 758 паци-

ентов, принимавших БКК), длительный прием БКК (более 4 лет) ассоциировался с увеличением ОР развития рака легких на 18% (ОР 1,18; 95% ДИ 1,08–1,30) [33]. В другом исследовании данного авторского коллектива прием БКК ассоциировался с увеличением ОР развития рака простаты на 10% (ОР 1,10; 95% ДИ 1,02–1,18). При приеме БКК свыше 3 лет ОР увеличивался на 21% и на 27% – на каждые 10 лет терапии [34].

Предполагается, что БКК могут приводить к нарушению кальциевого сигналинга в клетке, который играет важную роль в регуляции дифференцировки и апоптоза клеток. Также БКК могут снижать содержание в крови растворимых рецепторов к конечным продуктам гликирования белков (sRAGE), что может приводить к активации хронического воспаления [35].

ДИУРЕТИКИ

Взаимосвязи приема диуретиков и риска развития рака в последние годы обсуждаются в контексте возможных канцерогенных эффектов тиазидоподобных диуретиков. Так, в метаанализе 2019 г. прием тиазидоподобных диуретиков ассоциировался с увеличением ОР плоскоклеточного рака в 1,86 раза (1,23–2,80), базальноклеточного – в 1,19 (1,02–1,36), меланомы – в 1,14 (1,01–1,29) [36]. По результатам субанализа главным образом применение гидрохлортиазида и комбинаций, включающих гидрохлортиазид, ассоциировалось с увеличением ОР развития плоскоклеточного рака в 2,04 раза (1,79–2,33). В датском популяционном исследовании также было выявлено увеличение ОР развития плоскоклеточного рака кожи на

фоне приема гидрохлортиазида. При этом обнаружен дозозависимый характер риска – увеличение риска наблюдалось при кумулятивной дозе более 25 000 мг и достигало максимума при дозе более 200 000 мг [37].

Напротив, для спиронолактона имеются данные о возможных противоопухолевых эффектах [38]. По результатам исследования, включавшего более 70 тыс. пациентов, получающих спиронолактон, его прием ассоциировался со значимым снижением ОР рака простаты (ОР 0,69; 95% ДИ 0,60–0,80; $p < 0,001$). Предположительно, спиронолактон способен подавлять репарацию ДНК в опухолевых клетках и приводить к их апоптозу, что в свою очередь приводит к уменьшению объема опухоли [39].

НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

Разработка и внедрение в клиническую практику препаратов, снижающих кардиоваскулярную и онкологическую заболеваемость, представляется крайне перспективным направлением. В основе данных разработок лежит идентификация общих патофизиологических механизмов ССЗ и рака. Системное хроническое персистирующее воспаление является патогенетическим звеном, связывающим старение, атеросклероз и канцерогенез [40]. В исследовании CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study) было показано, что влияние на воспаление посредством терапевтического человеческого моноклонального антитела к интерлейкину-1 β канакинумаба приводило к статистически значимому снижению как неблагоприятных кардиоваскулярных событий, так и событий, связанных с раком легких [41]. Так, было зарегистрировано статистически значимое дозозависимое снижение ОР возникновения рака легких на 67% и на 77% – фатального рака легких при терапии в дозе 300 мг [42]. По мнению авторов исследования, маловероятно, что канакинумаб оказывал прямое воздействие на возникно-

вание и развитие рака легких *de novo* (хотя это и не исключено). Пациенты в исследовании, у которых был диагностирован рак легких, были старше 65 лет и более 90% из них являлись активными курильщиками. Период наблюдения 3,7 года слишком мал для того, чтобы заявлять о том, что канакинумаб приводил к снижению риска развития рака легких *de novo*. Наиболее вероятно, что терапия канакинумабом приводила к снижению скорости прогрессирования, инвазирования и метастазирования рака легких, которым страдали пациенты на момент включения в исследования, но который не был диагностирован. Тем не менее результаты данного исследования открыли новые перспективы в лечении ССЗ и онкологических заболеваний, а также дали мощный стимул для планирования и проведения дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные экспериментальные и клинические исследования с высокой степенью доказательности показали значительный противоопухолевый эффект таких широко применяемых препаратов для лечения ССЗ, как ацетилсалициловая кислота и статины, в меньшей степени – β -адреноблокаторов и ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы. Требуются дальнейшие исследования в отношении влияния на канцерогенез применения блокаторов кальциевых каналов и диуретиков.

Выявленные в последние годы общие патогенетические механизмы развития ССЗ и онкологических болезней, прежде всего – хроническое персистирующее воспаление, открывают новые перспективы для создания препаратов, обладающих превентивным воздействием на возникновение ССЗ и раковых новообразований.

Поступила / Received: 17.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 02.09.2020

Принята в печать / Accepted: 07.09.2020

Список литературы / References

- Jousilahti P, Laatikainen T, Salomaa V, Pietilä A, Vartiainen E, Puska P. 40-Year CHD Mortality Trends and the Role of Risk Factors in Mortality Decline: The North Karelia Project Experience. *Glob Heart*. 2016;11(2):207–212. doi: 10.1016/j.gheart.2016.04.004.
- Cao B, Bray F, Beltrán-Sánchez H, Ginsburg O, Soneji S, Soerjomataram I. Benchmarking life expectancy and cancer mortality: global comparison with cardiovascular disease 1981–2010. *BMI*. 2017;357:j2765. doi: 10.1136/bmj.j2765.
- Dagenais G.R., Leong D.P., Rangarajan S., Lanas F., Lopez-Jaramillo P, Gupta R. et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10226):785–794. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32007-0.
- Libby P, Kobold S. Inflammation: a common contributor to cancer, aging, and cardiovascular diseases—expanding the concept of cardio-oncology. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):824–829. doi: 10.1093/cvr/cvz058.
- Rose P.W., Watson E.K., Jenkins L.S. Aspirin for prevention of cancer and cardiovascular disease. *Br J Gen Pract*. 2011;61(587):412–415. doi: 10.3399/bjgp11X578133.
- Flossmann E, Rothwell P.M. British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*. 2007;369(9573):1603–1613. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60747-8.
- Tsoi K.K.F., Ho J.M.W., Chan F.C.H., Sung J.J.Y. Long-term use of low-dose aspirin for cancer prevention: A 10-year population cohort study in Hong Kong. *Int J Cancer*. 2019;145(1):267–273. https://doi.org/10.1002/ijc.32083.
- Lu L., Shi L., Zeng J., Wen Z. Aspirin as a potential modality for the chemoprevention of breast cancer: A dose-response meta-analysis of cohort studies from 857,831 participants. *Oncotarget*. 2017;8(25):40389–40401. doi: 10.18632/oncotarget.16315.
- Chubak J, Whitlock E.P., Williams S.B., Kamineni A., Burda B.U., Buist D.S., Anderson M.L. Aspirin for the Prevention of Cancer Incidence and Mortality: Systematic Evidence Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016;164(12):814–825. doi: 10.7326/M15-2117.
- Bibbins-Domingo K.; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016;164(12):836–845. doi: 10.7326/M16-0577.
- Leader A., Zelikson-Saporta R., Pereg D., Spectre G., Rozovski U., Raanani P. et al. The Effect of Combined Aspirin and Clopidogrel Treatment on Cancer Incidence. *Am J Med*. 2017;130(7):826–832. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.01.022.
- Kuan Y.C., Huang K.W., Lin C.L., Luo J.C., Kao C.H. Effects of Aspirin or Clopidogrel on Colorectal Cancer Chemoprevention in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Cancers (Basel)*. 2019;11(10). pii: E1468. doi: 10.3390/cancers11101468.
- Patrignani P, Patrono C. Aspirin, platelet inhibition and cancer prevention. *Platelets*. 2018;29(8):779–785. doi: 10.1080/09537104.2018.1492105.
- Chan A.T., Arber N., Burn J., Chia W.K., Elwood P., Hull M.A. et al. Aspirin in the chemoprevention of colorectal neoplasia: an overview. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012;5(2):164–178. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0391.
- Undela K., Shah C.S., Mothe R.K. Statin use and risk of cancer: An overview of meta-analyses. *World J Meta-Anal*. 2017;5(2):41–53. doi: 10.13105/wjma.v5i2.41.

16. Nielsen S.F., Nordestgaard B.G., Bojesen S.E. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1792–1802. doi: 10.1056/NEJMoa1201735.
17. Farooqi M.A.M., Malhotra N., Mukherjee S.D., Sanger S., Dhesy-Third S.K., Ellis P., Leong D.P. Statin therapy in the treatment of active cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2018;13(12):e0209486. doi: 10.1371/journal.pone.0209486.
18. Borgquist S., Broberg P., Tojjar J., Olsson H. Statin use and breast cancer survival - a Swedish nationwide study. *BMC Cancer.* 2019;19(1):54. doi: 10.1186/s12885-018-5263-z.
19. Beckwitt C.H., Brufsky A., Oltvai Z.N., Wells A. Statin drugs to reduce breast cancer recurrence and mortality. *Breast Cancer Res.* 2018;20(1):144. doi: 10.1186/s13058-018-1066-z.
20. Gong J., Sachdev E., Robbins L.A., Lin E., Hendifar A.E., Mita, M.M. Statins and pancreatic cancer (Review). *Oncology Letters.* 2017;13:1035–1040. doi: 10.3892/ol.2017.5572.
21. Shen J., Huang Y.M., Wang M., Hong X.Z., Song X.N., Zou X. et al. Renin-angiotensin system blockade for the risk of cancer and death. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2016;17(3). pii: 1470320316656679. doi: 10.1177/1470320316656679.
22. Sun H., Li T., Zhuang R., Cai W., Zheng Y. Do renin-angiotensin system inhibitors influence the recurrence, metastasis, and survival in cancer patients? Evidence from a meta-analysis including 55 studies. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(13):e6394. doi: 10.1097/MD.0000000000006394.
23. Hicks B.M., Filion K.B., Yin H., Sakr L., Udell J.A., Azoulay L. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. *BMJ.* 2018;363:k4209. doi: 10.1136/bmj.k4209.
24. Wang G., Sun J., Liu G., Fu Y., Zhang X. Bradykinin Promotes Cell Proliferation, Migration, Invasion, and Tumor Growth of Gastric Cancer Through ERK Signaling Pathway. *J Cell Biochem.* 2017;118(12):4444–4453. doi: 10.1002/jcb.26100.
25. Ino K., Shibata K., Kajiyama H., Nawa A., Nomura S., Kikkawa F. Manipulating the angiotensin system—new approaches to the treatment of solid tumours. *Expert Opin Biol Ther.* 2006;6(3):243–255. doi: 10.1517/14712598.6.3.243.
26. Yap A., Lopez-Olivo M.A., Dubowitz J., Pratt G., Hiller J., Gottumukkala V. et al. Effect of beta-blockers on cancer recurrence and survival: a meta-analysis of epidemiological and perioperative studies. *Br J Anaesth.* 2018;121(1):45–57. doi: 10.1016/j.bja.2018.03.024.
27. Phadke S., Clamon G. Beta blockade as adjunctive breast cancer therapy: A review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;138:173–177. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.04.006.
28. Li C., Li T., Tang R., Yuan S., Zhang W. β -Blocker use is not associated with improved clinical outcomes in women with breast cancer: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2020;40(6):BSR20200721. doi: 10.1042/BSR20200721.
29. Weberpals J., Jansen L., Carr P.R., Hoffmeister M., Brenner H. Beta blockers and cancer prognosis – The role of immortal time bias: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2016;47:1–11. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.04.004.
30. Coelho M., Soares-Silva C., Brandão D., Marino F., Cosentino M., Ribeiro L. β -Adrenergic modulation of cancer cell proliferation: available evidence and clinical perspectives. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(2):275–291. doi: 10.1007/s00432-016-2278-1.
31. Raebel M.A., Zeng C., Cheatham T.C., Smith D.H., Feigelson H.S., Carroll N.M. et al. Risk of Breast Cancer With Long-Term Use of Calcium Channel Blockers or Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Among Older Women. *Am J Epidemiol.* 2017;185(4):264–273. doi: 10.1093/aje/kww217.
32. Grimaldi-Bensouda L., Klungel O., Kurz X., de Groot M.C., Maciel Afonso A.S., de Bruin M.L., Reynolds R., Rossignol M. Calcium channel blockers and cancer: a risk analysis using the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *BMJ Open.* 2016;6(1):e009147. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009147.
33. Rotshild V., Azoulay L., Zarifeh M., Masarwa R., Hirsh-Racah B., Perlman A. et al. The Risk for Lung Cancer Incidence with Calcium Channel Blockers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Drug Saf.* 2018;41(6):555–564. doi: 10.1007/s40264-018-0644-4.
34. Rotshild V., Azoulay L., Feldhamer I., Perlman A., Muszkat M., Matok I. Calcium Channel Blocker Use and the Risk for Prostate Cancer: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Pharmacotherapy.* 2019;39(6):690–696. doi: 10.1002/phar.2266.
35. Wang Z., White D.L., Hoogeveen R., Chen L., Whitsel E.A., Richardson P.A. et al. Anti-Hypertensive Medication Use, Soluble Receptor for Glycation End Products and Risk of Pancreatic Cancer in the Women's Health Initiative Study. *J Clin Med.* 2018;7(8):E197. doi: 10.3390/jcm7080197.
36. Shin D., Lee E.S., Kim J., Guerra L., Naik D., Prida X. Association Between the Use of Thiazide Diuretics and the Risk of Skin Cancers: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med Res.* 2019;11(4):247–255. doi: 10.14740/jocmr3744.
37. Pedersen S.A., Gaist D., Schmidt S.A.J., Hölmich L.R., Friis S., Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(4):673–681.e9. doi: 10.1016/j.jaad.2017.11.042.
38. Mackenzie I.S., Morant S.V., Wei L., Thompson A.M., MacDonald T.M. Spironolactone use and risk of incident cancers: a retrospective, matched cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(3):653–663. doi: 10.1111/bcp.13152.
39. Gold A., Eini L., Nissim-Rafinia M., Viner R., Ezer S., Erez K. et al. Spironolactone inhibits the growth of cancer stem cells by impairing DNA damage response. *Oncogene.* 2019;38(17):3103–3118. doi: 10.1038/s41388-018-0654-9.
40. Libby P., Kobold S. Inflammation: a common contributor to cancer, aging, and cardiovascular diseases—expanding the concept of cardio-oncology. *Cardiovasc Res.* 2019;115(5):824–829. doi: 10.1093/cvr/cvz058.
41. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C. et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
42. Ridker P.M., MacFadyen J.G., Thuren T., Everett B.M., Libby P., Glynn R.J. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10105):1833–1842. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32247-X.

Информация об авторах:

Шапошник Игорь Иосифович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: shaposhnik@ya.ru

Генкель Вадим Викторович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: henkel-07@mail.ru

Information about the authors:

Igor I. Shaposhnik, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Propedeutics of Internal Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: shaposhnik@ya.ru

Vadim V. Genkel, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propedeutics of Internal Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: henkel-07@mail.ru