

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.5-006.6

Гидрохлоротиазид и риск развития немеланомного рака кожи: критический анализ данных

Ж. Д. Кобалава, Е. В. Кохан, Г. К. Киякбаев
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Контактная информация:
Кохан Елизавета Васильевна,
ФГАОУ ВО РУДН,
ул. Вавилова, д. 61,
Москва, Россия, 117292.
E-mail: kokhhan@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
21.06.19 и принята к печати 10.09.19.*

Резюме

Несколько крупных исследований последних лет, основные из которых выполнены в Дании, выявили ассоциацию между приемом гидрохлоротиазида (ГХТ) и риском развития немеланомного рака кожи. В качестве ключевого патофизиологического механизма, объясняющего такую связь, рассматривается фотосенсибилизирующий эффект, присущий многим антигипертензивным препаратам. Результаты этих работ послужили основанием для обновления рекомендаций Европейского медицинского агентства по безопасности ГХТ. Однако данные, убедительно демонстрирующие причинно-следственный характер выявленных ассоциаций, на сегодняшний день отсутствуют. Их обсуждение, несмотря на невысокую распространенность рака кожи, стало возможным благодаря накопленному масштабному пулу информации о применении ГХТ — самого распространенного диуретика в мире. При этом к существенным ограничениям исследований по оценке связи между приемом препарата и риском развития рака кожи можно отнести их ретроспективный характер, обследование ограниченной популяции и отсутствие учета влияния ряда важных вмешивающихся факторов. В связи с чем интерпретация полученных в них результатов должна быть крайне осторожной, в противном случае это может повлечь за собой существенное ухудшение качества контроля артериальной гипертензии из-за снижения приверженности к лечению, необоснованной отмены или замены ГХТ, в том числе фиксированных с ним комбинаций, на препараты с другими тиазидными и тиазидоподобными диуретиками, которые также обладают фотосенсибилизирующими свойствами.

Ключевые слова: гидрохлоротиазид, тиазидные диуретики, немеланомный рак кожи, фоточувствительность

Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Кохан Е. В., Киякбаев Г. К. Гидрохлоротиазид и риск развития немеланомного рака кожи: критический анализ данных. Артериальная гипертензия. 2019;25(4):376–388. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-376-388

Hydrochlorothiazide and the risk of non-melanoma skin cancer: a critical review

Zh. D. Kobalava, E. V. Kokhan, G. K. Kiyakbaev
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author:
Elizaveta V. Kokhan,
RUDN University,
61 Vavilov street, Moscow,
117292 Russia.
E-mail: kokhhan@gmail.com

Received 21 June 2019;
accepted 10 September 2019.

Abstract

Several recent large studies, most of which were performed in Denmark, have revealed a link between hydrochlorothiazide use and the risk of non-melanoma skin cancer. Photosensitizing properties of hydrochlorothiazide, inherent in many antihypertensive drugs, are considered a key pathophysiological mechanism underlying this association. The results of these studies prompted an update to the recommendations of the European Medical Agency for the safety of hydrochlorothiazide. However, to date there have been no convincing evidence of causality of this association. The accumulation of data on usage of hydrochlorothiazide, the most widely used diuretic worldwide, made the discussion of this association possible despite the low prevalence of skin cancer. At the same time, the retrospective design of these studies should be considered, as well as limited sample and lack of adjustment for important confounders. Therefore, the results obtained in these studies must be interpreted with extreme caution to prevent the decrease in hypertension control due to reduced compliance with treatment, unjustified withdrawal or replacement of hydrochlorothiazide, including its fixed combinations, with other thiazide or thiazide-like diuretics, which also have photosensitizing action.

Key words: hydrochlorothiazide, thiazide diuretics, non-melanoma skin cancer, photosensitivity

For citation: Kobalava ZhD, Kokhan EV, Kiyakbaev GK. Hydrochlorothiazide and the risk of non-melanoma skin cancer: a critical review. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(4):376–388. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-376-388

Введение

Артериальная гипертония (АГ) остается наиболее распространенным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, как в общей популяции, так и среди больных онкологическими заболеваниями. Несмотря на положительное влияние коррекции образа жизни, подавляющему большинству пациентов с АГ с целью достижения удовлетворительного контроля артериального давления необходим прием антигипертензивных препаратов в подавляющем большинстве — в виде комбинированной терапии. При этом наиболее широкое применение нашли комбинации с гидрохлоротиазидом (ГХТ) [1–3].

Результаты ретроспективных исследований и метаанализов последних лет обострили дискуссию о потенциальных канцерогенных эффектах антигипертензивных препаратов разных классов [4–19]. Причем наибольшее количество условно «негативных» данных получено именно в отношении наиболее часто назначаемой и длительно используемой группы препаратов — тиазидных диуретиков, в частности, ГХТ [10–17]. А результаты некоторых [13, 14] из этих исследований послужили основанием для выпуска информационного письма о безопасности ГХТ Росздравнадзором [20] и обновления рекомендаций по безопасности ГХТ Комитетом по оценке рисков в сфере фармаконад-

зора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) Европейского медицинского агентства (EMA) (European Medicines Agency), обязывающего всех держателей регистрационных удостоверений ГХТ-содержащих лекарственных средств информировать потребителей о потенциальном канцерогенном эффекте препарата в отношении немеланомного рака кожи [21]. При этом в качестве наиболее значимого патофизиологического механизма, объясняющего подобную ассоциацию, обсуждается фотосенсибилизирующий эффект ГХТ [19].

Для лучшего понимания обоснованности этих рекомендаций, причин их достаточно сдержанного характера и последствий для реальной клинической практики в данном обзоре анализируются методы и результаты оценки канцерогенного потенциала лекарственных средств, в том числе в основных исследованиях, посвященных изучению связи между назначением тиазидных диуретиков, фотосенсибилизацией и риском развития различных форм рака кожи.

Особенности мониторинга канцерогенных эффектов лекарственных средств и связь приема антигипертензивных препаратов с риском развития онкологических заболеваний кожи

Оценка канцерогенных и онкопротективных эффектов лекарственных препаратов является обязательной частью доклинических испытаний на различных животных моделях. Однако результаты, полученные в таких испытаниях, не всегда полностью воспроизводятся у людей, в связи с чем дальнейшие этапы изучения безопасности лекарственных средств являются неотъемлемой частью клинической практики.

Вместе с тем традиционные подходы фармаконадзора, основанные преимущественно на спонтанных сообщениях о нежелательных явлениях, редко способны выявить ассоциации между приемом лекарственного средства и развитием онкологического заболевания из-за длительного времени возможной индукции последнего, существенно отдаляющего момент диагностики и начала использования препарата [22].

Изучение этого вопроса в рамках отдельных, даже очень крупных рандомизированных клинических исследований также существенно ограничено, так как отдельные виды онкологических заболеваний относительно редки и зачастую характеризуются продолжительным латентным периодом. Так, например, согласно данным программы SEER (Surveillance, Epidemiology, and Results Program) Cancer Statistics Review, в период с 1975 по 2007 годы частота возникновения орофарингеального рака

составляла 55,1 случаев на 100000 пациенто-лет, 8% из которых являлись различными вариантами рака губы [23]. Исходя из этого, можно предположить, что если бы все участники широкомасштабного исследования эффективности различных антигипертензивных препаратов ALLHAT (33357 человек) [24], проводимого в то время, были бы неиспаноязычными мужчинами европеоидной расы (наиболее высокорисковая группа пациентов в отношении развития различных форм рака кожи, в том числе губы), то даже при этом за весь период исследования (59 месяцев) было бы выявлено всего лишь 7 случаев рака губы.

Поэтому основным инструментом надзора за канцерогенными и онкопротективными действиями лекарственного средства становятся метаанализы, а также анализы крупных баз данных и национальных регистров, ставшие особенно актуальными с появлением новых подходов к обработке «больших данных» (big data). Однако возможность реализации таких подходов ограничена необходимостью широкого использования изучаемого препарата. Например, ранее подобному анализу были подвергнуты эффекты заместительной гормональной терапии и фенацетина [22].

Гидрохлоротиазид и риск развития немеланомного рака кожи

Связь между приемом различных классов антигипертензивных препаратов и риском развития онкологических заболеваний, а также их более тяжелым течением оценивалась в нескольких ретроспективных исследованиях [27–29], исследованиях типа случай–контроль [10–16, 30, 31], их метаанализах [6, 7, 32] и сетевом метаанализе рандомизированных клинических исследований [8]. Результаты, полученные в этих работах, сложно назвать однозначными. Так, в одних из них прием антигипертензивных препаратов сопровождался увеличением риска развития онкологических заболеваний, смерти от них и большей частотой рецидивов, тогда как в других подобные связи обнаружены не были, а в некоторых работах определенные антигипертензивные препараты даже улучшали выживаемость больных, уже имевших онкологические заболевания. Подобная гетерогенность результатов обусловлена, прежде всего, ретроспективным характером анализа данных и, как следствие, большим количеством возможных систематических ошибок, а также неоднородностью изучавшихся популяций.

В аспекте обсуждаемой проблемы представляется важным подробнее остановиться на исследованиях, в которых изучались эффекты тиазидных диуретиков (табл. 1).

Таблица 1

**ИССЛЕДОВАНИЯ, В КОТОРЫХ ИЗУЧАЛАСЬ СВЯЗЬ ПРИЕМА ДИУРЕТИКОВ
С РИСКОМ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Исследование, год	Количество участников (для исследований случай–контроль — пациентов с онкологи- ческим заболеванием)	Онкологическое заболевание	Тип исследова- ния	Основные результаты
Pedersen и соавторы, 2019 [11]	229	Редкие формы немеланомного рака кожи	Случай– контроль	Прием ГХТ ассоциирован с увеличением риска немеланомного рака кожи
Pedersen и соавторы, 2018 [13]	80173	Немеланомный рак кожи	Случай– контроль	Прием диуретиков ассоциирован с увеличением риска немеланом- ного рака кожи
Pottegard и соавторы [12]	22010	Меланома	Случай– контроль	Прием ГХТ ассоциирован с увеличением риска немеланом- ного рака кожи
Pottegard и соавторы, 2018 [14]	633	Рак губы	Случай– контроль	Прием ГХТ ассоциирован с увеличением риска рака губы
Friedman и соавторы, 2012 [16]	712	Рак губы	Случай– контроль	Прием ГХТ ассоциирован с увеличением риска рака губы
Ruiter и соавторы, 2010 [27]	10692	Базальноклеточ- ный рак кожи	Популя- ционное	Прием петлевых диуретиков ассоциирован с увеличением риска базальноклеточного рака кожи; для калийсберегающих и тиазидных диуретиков связь отсутствует
Gandini и соавторы, 2018 [6]	77622	Рак кожи	Метаанализ	Отсутствует связь между приемом тиазидных диуретиков и риском различных форм рака кожи
Bangalore и соавторы, 2011 [8]	324168	Все виды карцином	Метаанализ	Отсутствует связь между приемом диуретиков и риском онкологических заболеваний
Assimes и соавторы, 2008 [31]	11697	Все виды карцином	Случай– контроль	Отсутствует связь между приемом диуретиков и риском онкологических заболеваний

Примечание: ГХТ — гидрохлортиазид.

Предпосылками к проведению серии работ, изучавших связь приема различных классов антигипертензивных препаратов, в том числе тиазидных диуретиков, и риска развития различных форм рака кожи, стали два широкомасштабных анализа, выполненные в США [17] и Дании [15], выявившие сигналы возможного онкогенного потенциала ГХТ.

Так, G. D. Friedman и соавторы (2009) [17] во вложенном исследовании типа случай–контроль

(nested case-control analyses), в рамках крупной базы данных программы здравоохранения Kaiser Permanente Medical Care Program, оценили онкогенный потенциал 105 наиболее часто назначаемых лекарственных средств. Наблюдение за участниками продолжалось в течение 12,5 лет (с 1994 по 2006 годы). В случае выявления онкологического заболевания каждому такому пациенту подбирались 10 больных из группы контроля этой же когорты по заранее предопределенным признакам (пол, год рождения

и год начала приема любых лекарственных средств), после чего методом логистической регрессии рассчитывалось отношение шансов (ОШ) развития онкологических заболеваний в группах приема различных лекарственных препаратов и отобранных пар. Учитывая низкую частоту онкологических заболеваний, предполагалось, что ОШ будет приблизительно равно значениям относительного риска (ОР). Стоит подчеркнуть, что в анализ включались только пациенты, принимавшие лекарственный препарат за 2 года и ранее до момента установления диагноза рака, что снижало вероятность систематической ошибки, связанной с началом приема лекарств, вызванного появлением симптомов онкологических заболеваний [32]. В общей сложности после коррекции по различным вмешивающимся факторам авторам удалось выделить 35 препаратов, прием которых был потенциально связан с вероятностью развития онкологического заболевания (сулиндак, гиосциамин, ортриптилин, оксазепам и другие). Среди них оказались и некоторые кардиологические препараты. В частности было продемонстрировано, что у пациентов, принимавших ГХТ или его комбинации в течение 43–58 месяцев, ОР развития рака губы составил 2,29 [95 % доверительный интервал (ДИ) 1,84–2,86; $p < 0,001$], а других форм рака кожи — 1,56 (95 % ДИ 1,20–2,01; $p < 0,001$). Однако данные об использованных дозах представлены не были. Риск развития рака кожи увеличивался и среди пациентов, получавших нифедипин (ОР 1,81; 95 % ДИ 1,30–2,25; $p < 0,001$), так же, как и ГХТ, обладающий фотосенсибилизирующими свойствами. В связи с этим фотосенсибилизация стала рассматриваться как наиболее вероятный патофизиологический механизм выявленных ассоциаций.

Главным недостатком этого исследования в контексте канцерогенеза является отсутствие информации о статусе курения, дозе (времени) солнечной экспозиции, а также расе/этнической принадлежности участников, так как каждый из этих факторов влияет на вероятность развития различных форм рака кожи, в том числе рака губы [34–41].

Поправка на курение и учет этнической принадлежности были выполнены в схожем по методологии анализе данных, но более позднем и прицельном исследовании [16] этих же авторов, целью которого стал поиск связи между приемом наиболее часто назначаемых групп антигипертензивных препаратов и развитием рака губы у европеоидного неиспаноязычного населения США. Так, оказалось, что риск развития рака губы увеличивался при приеме лизиноприла (ОР 1,42; 95 % ДИ 1,15–1,77) и нифедипина (ОР 2,33; 95 % ДИ 1,74–3,11). Прием

ГХТ как в качестве монотерапии, так и в комбинации с триамтереном сопровождался меньшим, чем прием нифедипина, но статистически значимым увеличением риска развития рака губы (ОР 2,19; 95 % ДИ 1,74–2,76 и ОР 1,98; 95 % ДИ 1,52–2,58 соответственно). В то же время для атенолола, не обладающего фотосенсибилизирующими свойствами, подобной ассоциации обнаружено не было (ОР 1,06; 95 % ДИ 0,83–1,36), что, с одной стороны, также косвенно подкрепляет предположение о фотосенсибилизации как ключевом патофизиологическом механизме выявленных связей, с другой, с определенной долей осторожности позволяет исключить вклад АГ как фактора, оказывающего на них существенное влияние. Кроме этого, было продемонстрировано, что ОР развития рака губы увеличивался пропорционально длительности приема антигипертензивных препаратов, достигая 2,50 (95 % ДИ 1,29–4,84) и 4,22 (95 % ДИ 2,82–6,31) в подгруппах пациентов, принимавших нифедипин и ГХТ соответственно, в течение 5 лет и более. При этом связь приема лизиноприла с риском развития рака губы при такой длительности теряла статистическую значимость (ОР 1,42; 95 % ДИ 0,95–2,13), что, возможно, связано с проявлением онкопротективного действия препарата. К сожалению, в исследовании не учитывались дозы используемых препаратов, что ограничивает возможность суждения о дозозависимом характере выявленных связей.

Серия датских работ [11–14], ставшая основным поводом к выпуску рекомендаций ЕМА, началась с масштабного скринингового анализа Pottegard и соавторов [15], которые изучали связь между приемом различных лекарственных препаратов и риском развития онкологических заболеваний среди населения Дании. Выполнение исследований стало возможным благодаря существованию в Дании продвинутой системы сбора и хранения медицинских данных в виде крупных регистров, объединение которых позволило решить задачи, поставленные авторами.

Так, на первом этапе были выделены пациенты с онкологическим заболеванием, диагноз которого был установлен в период с 2000 по 2012 годы. Из исследования исключались лица моложе 18 и старше 85 лет, а также те, кому диагноз онкологического заболевания устанавливался ранее (за исключением немеланомного рака кожи). Для каждого пациента с установленным диагнозом рака (278485 человек) случайным образом подбирались 10 контрольных пар, соответствующих по полу и возрасту, после чего рассчитывалось ОШ наличия заболевания в группе приема определенного лекарственного препарата и отобранных пар. Затем проводились

2 процедуры исключения, одна из которых (анализ специфичности) основана на предположении, что ни один препарат не может увеличивать риски всех онкологических заболеваний, а появление таких ассоциаций свидетельствует о наличии систематической ошибки, связанной с остаточным влиянием вмешивающихся факторов, например, курения. В то же время вторая предполагала наличие зависимости эффекта от дозы и исключила препараты, не имеющие дозозависимого эффекта, ввиду низкой вероятности существования у них онкогенного потенциала. В целом анализ специфичности и зависимости от дозы исключил 3541 из 4561 обнаруженных пар «лекарственное средство — онкологическое заболевание». Из оставшихся пар в аспекте обсуждаемой проблемы следует обратить внимание на связь приема комбинации ГХТ + калийсберегающий диуретик (амилорид) и плоскоклеточного рака губы (ОШ 6,93; 95 % ДИ 4,70–10,2). Учитывая, что именно этот факт послужил основанием к выполнению последующих исследований, следует еще раз подчеркнуть, что из данного анализа не исключались пациенты, ранее имевшие немеланомный рак кожи, наличие которого повышает вероятность развития (рецидива) плоскоклеточного рака губы [41]. Таким образом, данный факт мог быть источником систематической ошибки, связанной с существованием «обратной зависимости»: пациенты с ранее установленным диагнозом рака чаще наблюдались у врачей, а, значит, у них с большей вероятностью могла быть диагностирована АГ и назначены антигипертензивные препараты, в том числе один из наиболее распространенных в США и Западной Европе тиазидных диуретиков — ГХТ. Кроме этого, в исследовании не учитывались данные о времени солнечной экспозиции и статусе курения.

Указанных недостатков не лишена и последующая работа [14] этих же авторов, целью которой стала более полная характеристика связи между приемом ГХТ и риском развития плоскоклеточного рака губы, в том числе с учетом ее выраженности от дозы антигипертензивного препарата. Исследование также было выполнено с использованием данных датских регистров и объединило в общей сложности 633 пациента с гистологически подтвержденным плоскоклеточным раком губы и 63067 пациентов из группы контроля. Таким образом, каждому пациенту с диагностированным раком губы подбирались 100 пар, соответствующих по полу и возрасту. Прием ГХТ определялся по наличию хотя бы одного рецепта на него до момента диагностики онкологического заболевания (индексная дата). С целью уменьшения систематической ошибки, связанной с увеличением приема лекарств за несколько меся-

цев до диагностики онкологического заболевания [33], не учитывались рецепты, выписанные в течение ближайших 2 лет до момента наступления индексной даты. Из 633 пациентов с диагностированным раком губы 494 никогда не принимали ГХТ, у 139 был выписан хотя бы 1 рецепт, а 94 из них использовали препарат длительно и за весь период лечения приняли ≥ 25000 мг. Среди пациентов контрольной группы количество человек в указанных категориях составило 55666 (никогда не принимали ГХТ), 7401 (1 рецепт) и 2771 (кумулятивная доза ГХТ ≥ 25000 мг) соответственно. Таким образом, после подсчета шансов приема ГХТ в подгруппах больных раком губы (0,281) и контрольных пар (0,133) была выявлена ассоциация между выписанным хотя бы одним рецептом на ГХТ и наличием плоскоклеточного рака кожи (ОШ 2,2; 95 % ДИ 1,8–2,6), сохранявшаяся и после коррекции по различным факторам, в том числе приему других препаратов, обладающих фотосенсибилизирующими и противоопухолевыми эффектами, анамнезу сахарного диабета и хронической обструктивной болезни легких, избыточному потреблению алкоголя, уровню образования, индексу коморбидности Charlson и, самое важное, анамнезу немелкоклеточного рака кожи (скорректированное ОШ 2,1; 95 % ДИ 1,7–2,6).

Косвенным подтверждением существования причинно-следственной связи между ГХТ и плоскоклеточным раком губы может быть выполненный авторами анализ, стратифицировавший участников по количеству потребленного препарата. Так, выяснилось, что связь между приемом ГХТ и наличием рака губы обрела статистическую значимость (ОШ 1,8; 95 % ДИ 1,2–2,9) только в случае, если кумулятивное количество препарата превышало 25000 мг, что примерно соответствует ежедневному приему 25 мг ГХТ на протяжении 3 лет. В анализе доза–эффект прирост ОШ на каждые 25000 мг составил 1,7 (95 % ДИ 1,5–1,9), достигая максимума (ОШ 7,7; 95 % ДИ 5,7–10,5) среди пациентов, принявших 100000 и более мг ГХТ (10 и более лет приема препарата в дозе 25 мг в день), что примерно соответствует увеличению абсолютного риска на 5,4 %. Связи между приемом других антигипертензивных препаратов (бендрофлуметиазида, блокаторов кальциевых каналов, за исключением нифедипина, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецептора ангиотензина II) и наличием рака губы обнаружено не было.

Далее в этой же популяции было выполнено исследование [13], целью которого стал поиск связи между приемом ГХТ и риском развития немеланомного рака кожи (плоскоклеточный рак кожи

+ базальноклеточный рак кожи). В исследование не включались пациенты, имевшие в анамнезе любое онкологическое заболевание. В остальном же его дизайн был аналогичен предыдущему. Так, в общей сложности в анализ были включены данные о 71533 случаях базальноклеточного рака кожи и 8629 — плоскоклеточного. Количество подобранных пар составило 1430883 и 172462 соответственно (20 пар для каждого диагностированного случая рака кожи). Как и в ранее представленном исследовании, была выявлена ассоциация между приемом ГХТ и риском как базальноклеточного, так и плоскоклеточного раков кожи (ОШ 1,28; 95 % ДИ 1,22–1,34 и ОШ 1,80; 95 % ДИ 1,70–1,90 соответственно). Связи не теряли статистическую значимость (ОШ 1,08; 95 % ДИ 1,05–1,10 и ОШ 1,75; 95 % ДИ 1,66–1,85 соответственно) и после коррекции по возможным вмешивающимся факторам (аналогичны предыдущему исследованию). А дополнительная доля заболевания, по расчетам авторов, составила 0,6 % для базальноклеточного и 9 % для плоскоклеточного рака кожи. В случае базальноклеточного рака кожи связь между приемом ГХТ и развитием онкологического заболевания достигала статистической значимости (ОШ 1,29; 95 % ДИ 1,23–1,35) в случае, если суммарная доза ГХТ равнялась или превышала 50000 мг, что примерно соответствует ежедневному приему 25 мг ГХТ на протяжении 6 лет. Для больных плоскоклеточным раком кожи связь становилась статистически значимой (ОШ 1,54; 95 % ДИ 1,36–1,75), начиная с 25000 мг и прогрессивно укреплялась по мере увеличения кумулятивной дозы препарата. В конечном итоге прием 200000 мг ГХТ и более (что соответствует ежедневному приему 25 мг на протяжении 22 лет) сопровождался увеличением ОШ наличия базальноклеточного рака до 1,54 (95 % ДИ 1,38–1,71) и плоскоклеточного рака — до 7,38 (95 % ДИ 6,32–8,60). Подобные различия могут быть еще одним косвенным подтверждением роли фотосенсибилизации как основного механизма, обуславливающего обнаруженные ассоциации, так

как известно, что возникновение плоскоклеточного рака в гораздо большей степени связано с кумулятивной дозой ультрафиолетового (УФ) излучения, чем базальноклеточного [43].

И здесь необходимо обратить внимание на то, что, хотя в основном тексте работы говорится об отсутствии связи между приемом других антигипертензивных препаратов и немеланомным раком кожи, согласно дополнительным материалам к статье, прием бендрофлуметиазида, фуросемида, нифедипина, других блокаторов кальциевых каналов и некоторых блокаторов рецепторов ангиотензина II все же сопровождался хотя и небольшим, однако статистически значимым увеличением шанса наличия немеланомного рака кожи (табл. 2).

Обсуждая результаты приведенных исследований, стоит остановиться на нескольких моментах, отражающих их слабые стороны. Во-первых, каждое из них является вторичным анализом и не позволяет с уверенностью определить наличие и возможную направленность причинно-следственного характера выявленных ассоциаций. Несмотря на стремление авторов уменьшить влияние возможных вмешивающихся факторов, в некоторых исследованиях, где АГ не являлась обязательным условием для включения в группу контроля, поправка на ее наличие не проводилась. Хотя известно, что такие часто ассоциированные с АГ заболевания, как сахарный диабет и дислипидемия, также повышают риск развития различных форм рака кожи [44, 45]. Кроме того, можно предполагать, что пациенты с АГ чаще посещали врача, а значит, имели больше шансов для выявления онкологических заболеваний. Следует также обратить внимание и на различие в методах анализа связи развития онкологического заболевания с приемом отличных от ГХТ антигипертензивных препаратов и ГХТ — в первом случае выполнялась поправка на прием ГХТ, тогда как во втором поправки на прием других антигипертензивных препаратов не было. Во-вторых, в большинстве работ не учитывался факт курения, увеличивающего как вероятность наличия АГ [1] и, соответственно,

Таблица 2

**СВЯЗЬ ПРИЕМА РАЗЛИЧНЫХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ
С РИСКОМ РАЗВИТИЯ НЕМЕЛАНОМНОГО РАКА КОЖИ [13]**

Препарат	Базальноклеточный рак кожи	Плоскоклеточный рак кожи
Бендрофлуметиазид	ОШ 1,03; 95 % ДИ 1,01–1,05	ОШ 1,02; 95 % ДИ 0,97–1,08
Фуросемид	ОШ 0,94; 95 % ДИ 0,92–0,97	ОШ 1,11; 95 % ДИ 1,05–1,18
Блокаторы кальциевых каналов	ОШ 1,07; 95 % ДИ 1,04–1,09	ОШ 0,98; 95 % ДИ 0,93–1,04
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	ОШ 1,06; 95 % ДИ 1,03–1,09	ОШ 0,93; 95 % ДИ 0,87–1,00

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

назначения ГХТ (как одного из самых часто назначаемых антигипертензивных препаратов), так и различных форм рака кожи [34, 35], а также отсутствовала информация о расе/этнической принадлежности участников и времени солнечной экспозиции. И, наконец, работы, послужившие поводом к обновлению рекомендаций ЕМА [13, 14], выполнены только на одной популяции (население Дании) и пока не были воспроизведены другими исследователями. Так, метаанализ нескольких относительно небольших исследований по оценке онкогенных эффектов различных антигипертензивных препаратов, выполненный S. Gandini и соавторами (2018) [6], не выявил ассоциаций между приемом тиазидных диуретиков и различными формами рака кожи (суммарный ОР 1,31; 95% ДИ 0,93–1,83). В то же время препаратами, связанными с развитием меланомы, оказались бета-адреноблокаторы (суммарный ОР 1,21; 95% ДИ 1,05–1,40), а с развитием всех форм рака кожи — блокаторы кальциевых каналов (суммарный ОР 1,14; 95% ДИ 1,07–1,21). Не выявил канцерогенных эффектов диуретиков и масштабный сетевой метаанализ S. Bangalore и соавторов (2011) [8], объединивший данные 70 рандомизированных клинических исследований. Существенным недостатком этих метаанализов является то, что изучение потенциальных онкогенных эффектов в них проводилось на «классовом» уровне без учета влияния отдельных препаратов. Так, в первом ГХТ закономерно оказывался в одной группе с другими тиазидными и тиазидоподобными диуретиками, тогда как во втором — вообще со всеми диуретиками. Кроме этого, не изучалась зависимость связи риска развития онкологических заболеваний от кумулятивной дозы антигипертензивных препаратов. Оба этих фактора могли снизить чувствительность исследований в отношении определения риска, связанного с приемом определенного препарата.

Однако независимо от класса антигипертензивного препарата на сегодняшний день в качестве основного механизма, объясняющего связь между его приемом и риском развития различных онкологических заболеваний кожи, чаще всего рассматривается фотосенсибилизирующее действие.

Фотосенсибилизирующий эффект антигипертензивных препаратов как возможная причина развития онкологических заболеваний кожи

Индукцированная лекарствами фоточувствительность (фотосенсибилизация) определяется как возможность возникновения заболеваний кожи из-за взаимодействия химического агента и УФ излучения. Выделяют два типа фоточувствительных реакций, ассоциированных с приемом лекарственных

средств: фототоксичность — остро индуцированная ответная реакция тканей на взаимодействие с фотореактивным агентом, протекающая чаще всего по типу термического ожога, и фотоаллергия — иммунологически опосредованная реакция, вызванная накоплением в коже фотохимических продуктов, являющихся результатом взаимодействия лекарственного вещества и фотонов. В случае приема лекарственных средств, длительно используемых для лечения хронических заболеваний (антигипертензивные препараты, гипогликемические средства, антидепрессанты и другие), чаще всего задействованы фотоаллергические реакции [46, 47].

Одним из наиболее значимых внешних факторов, способствующих развитию различных форм рака кожи, является УФ излучение [48, 49]. При этом известно, что помимо ГХТ, блокаторов кальциевых каналов, лабеталола, отдельных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II, фотосенсибилизирующими свойствами обладают другие диуретики, некоторые антиаритмические препараты и статины (табл. 3) [50]. В связи с этим, если предположить, что причинно-следственная связь между приемом антигипертензивных препаратов и риском развития различных форм рака кожи действительно существует, то фотосенсибилизация оправданно рассматривается как главный патофизиологический механизм, объясняющий существование этой связи.

В то же время на сегодняшний день остается неясным, как количественно охарактеризовать фотосенсибилизирующие свойства лекарственных препаратов, так как разные молекулы обладают различной поглощающей способностью, величиной аккумуляции в верхних слоях кожи, используемой терапевтической дозой и необходимой продолжительностью приема [51]. Кроме этого, существует предположение, что возможные онкогенные эффекты определенных препаратов могут быть компенсированы их хемопротективными свойствами. Так, например, известно, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II, часть из которых способны оказывать фотосенсибилизирующий эффект, ингибируют также и ангиогенез, вследствие чего могут препятствовать опухолевой инвазии [10, 52]. В связи с этим инструкции к лекарственным препаратам в случае, если препарат обладает фотосенсибилизирующим действием, содержат лишь информацию о его наличии. При этом потенциальные неблагоприятные последствия фоточувствительности выявляются чаще всего уже в клинических и эпидемиологических исследованиях. Однако их интерпретация усложняется практически полным отсутствием пря-

**СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПРЕПАРАТЫ,
СПОСОБНЫЕ ВЫЗВАТЬ ФОТОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ (FDA) [49]**

Диуретики:	
Тиазидные диуретики	Гидрохлортиазид Хлорталидон Хлоротиазид Бензтиазид Циклотиазид Индапамид Гидрофлуметиазид Метиклотиазид Метолазон Политиазид Бендрофлуметиазид
Петлевые диуретики	Фуросемид
Ингибиторы карбоангидразы	Ацетазоламид
Калийсберегающие диуретики	Амилорид
Антиаритмические препараты:	
IC класс	Хинидина глюконат Хинидина сульфат Дизопирамид
III класс	Амиодарон Соталол
IV класс	Дилтиазем
Гиполипидемические препараты:	
Статины	Ловастатин Симвастатин Правастатин

Примечание: FDA — управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США.

мого сравнения фотосенсибилизирующих эффектов различных лекарственных средств, а также мультифакторным характером связи между чувствительностью к УФ лучам и изменениями, происходящими в организме, связанными с продолжительностью приема препарата, временем солнечной экспозиции и типом кожи пациента [30, 53, 54].

Известно, что наличие фотосенсибилизирующих свойств можно предсказать, зная химическую структуру лекарственного препарата. Так, например, ароматические соединения, к которым, в частности, относятся тиазидные и тиазидоподобные диуретики, хорошо поглощают УФ лучи, и поэтому потенциальная вероятность развития фоточувствительного эффекта у них достаточно высокая [51].

Первые сообщения о возможных фотоаллергических реакциях, ассоциированных с приемом ГХТ, появились более 50 лет назад [55, 56]. Однако только относительно недавно М. Kunisada и соавторы (2013) [57] выявили возможный механизм этого действия. Так, в экспериментальном исследовании на мышах они показали, что использование ГХТ индуцирует ассоциированное с лучами диапазона

УФ-А (длина волны 315–400 нм) повреждение ДНК, вызванное формированием циклобутановых димеров (связь соседних пиримидиновых оснований). Известно, что наличие таких димеров, особенно между тиминовыми основаниями, которые и были индуцированы в упомянутом исследовании, тесно связано с развитием всех форм рака кожи [58].

В то же время остается неясным, насколько клинически значимым окажется такое повреждающее действие при длительном применении отдельных препаратов из каждого класса в реальной практике. И здесь, в качестве иллюстрации возможности различных сценариев, уместным будет вернуться к результатам анализируемого выше датского исследования. Так, в одну из его частей [14] были включены два тиазидных диуретика, имеющие сходную химическую структуру, — ГХТ и бендрофлуметиазид. Для первого была выявлена статистически значимая ассоциация с наличием рака губы, тогда как для второго подобная связь отсутствовала. Хотя в сравнительных экспериментальных исследованиях был установлен схожий фотосенсибилизирующий эффект обоих препаратов в эк-

вимолярных концентрациях [59, 60]. Объясняется это, очень вероятно, тем, что в реальной клинической практике молярные концентрации препаратов могут отличаться. Так, доза бендрофлуметиазида, необходимая для достижения сопоставимого антигипертензивного эффекта, в 10 раз меньше [59, 60], а период полураспада в три раза короче, чем у ГХТ [61, 62], что в итоге проявляется 30-кратной разницей их молярных концентраций.

Таким образом, зная химические свойства лекарственного препарата, можно судить о потенциале фотосенсибилизирующего эффекта, однако оценка его клинической значимости чаще всего требует выполнения крупных клинико-эпидемиологических исследований. На сегодняшний же день наиболее масштабный пул клинической информации накоплен по применению ГХТ, что позволяет более детально обсуждать практическое значение фотосенсибилизирующих свойств именно этого препарата.

Как врачу и пациенту относиться к полученным данным о возможном онкогенном эффекте гидрохлортиазида: рекомендации профессиональных сообществ

В 2018 году были разработаны рекомендации ЕМА [21], согласно которым все держатели регистрационных удостоверений ГХТ-содержащих лекарственных средств должны информировать потребителей о потенциальном канцерогенном эффекте препарата в отношении немеланомного рака кожи. Так, пациентам, принимающим ГХТ, рекомендуется сообщать о необходимости регулярного осмотра кожных покровов, ограничения времени солнечной экспозиции и использования средств, защищающих кожу от УФ излучения. В случае выявления на коже подозрительных образований рекомендовано консультироваться с врачом и при необходимости выполнять гистологическое исследование биоптатов кожи. Кроме этого, у пациентов с немеланомным раком кожи в анамнезе следует пересмотреть целесообразность приема ГХТ. А в раздел «фармакодинамические свойства» требуется добавить информацию о результатах датских исследований, демонстрирующих связь между приемом ГХТ и риском развития немеланомного рака кожи [13] и плоскоклеточного рака губы [14].

По мнению экспертов Канадского общества здоровья (Health Canada) [64], несмотря на невысокое качество упомянутых выше исследований, полученные в них результаты на сегодняшний день являются пока что лучшим доводом в пользу существования у ГХТ потенциальных канцерогенных свойств, в связи с чем они также рекомендуют

добавить в инструкцию к ГХТ информацию о его связи с риском развития различных форм рака кожи и методах, направленных на их предотвращение.

В марте этого года была опубликована позиция Британского и Ирландского обществ артериальной гипертензии [64], которая представляется наиболее взвешенной. В документе подчеркивается, что, несмотря на увеличение относительного риска развития онкологических заболеваний кожи, связанного, как правило, с очень продолжительным приемом ГХТ, абсолютное число заболевших остается очень невысоким. При этом отмечается, что случаи смерти от немеланомного рака кожи в Великобритании составляют лишь 1% от случаев всех смертей от онкологических заболеваний [65]. Поэтому, если пациент уже принимает ГХТ с положительным эффектом, основания для смены диуретика, по мнению авторов документа, пока отсутствуют. Кроме этого, оговаривается, что в случае выбора диуретика при инициации лечения АГ, в соответствии с последними рекомендациями [66, 67], следует отдавать предпочтение другим тиазидоподобным диуретикам (хлорталидон, индапамид). Хотя здесь следует отметить, что полной уверенности в их онкобезопасности в настоящий момент нет, в том числе по причине гораздо меньшего массива клинических данных и отсутствия специальных исследований, основанных на прямом сравнении с ГХТ.

Наконец, в апреле этого года на сайте Российского кардиологического общества размещено мнение отечественных экспертов [68]. В этом документе, очень созвучном с приведенными выше, отмечается, что в России ГХТ — один из наиболее часто назначаемых диуретиков как в виде отдельного препарата, так и в составе комбинированной антигипертензивной терапии, являющейся залогом эффективного контроля артериального давления и снижения сердечно-сосудистого риска. Кроме того, в нем подчеркивается, что рекомендации регуляторов, в том числе Росздравнадзора [20], в отношении ГХТ не носят запретительного характера, а препарат не обладает прямым канцерогенным эффектом, но может повышать чувствительность кожи к УФ воздействию, поэтому необходимо внимательно относиться к состоянию кожных покровов при длительном приеме ГХТ.

Заключение

В нескольких крупных ретроспективных исследованиях и их метаанализах прослежена связь между приемом некоторых антигипертензивных препаратов, в том числе ГХТ, с риском развития онкологических заболеваний кожи, чаще — немеланомного рака. Среди этих работ особого доверия за-

служивают результаты исследований, выполненных на основании крупных датских регистров, демонстрирующих дозозависимую связь между приемом ГХТ и риском развития немеланомного рака кожи и плоскоклеточного рака губы.

В качестве ключевого патофизиологического механизма, объясняющего присутствие такой связи, рассматривается фотосенсибилизирующий эффект препарата. Однако данные, позволяющие с уверенностью говорить о наличии причинно-следственной связи между приемом ГХТ, фотосенсибилизацией и последующим развитием рака кожи, на сегодняшний день отсутствуют. Даже если предположить, что развитие немеланомного рака кожи действительно может быть обусловлено ГХТ, то, несмотря на увеличение относительного риска, связанного с приемом препарата, абсолютное количество возможных новых случаев рака кожи, вероятнее всего, окажется несущественным. Поэтому, учитывая высокую антигипертензивную эффективность ГХТ, его широкое применение как в виде моно-, так и в составе комбинированной терапии, отношение к результатам обозначенных исследований должно быть очень взвешенным, так как неосторожная их интерпретация может повлечь за собой существенное снижение качества контроля АГ, в том числе на популяционном уровне.

Именно в подобном ключе составлены последние рекомендательные документы, регламентирующие применение ГХТ, которые не содержат позицию о необходимости замены ГХТ или его комбинаций на другой антигипертензивный препарат. Напротив, некоторые из них указывают на то, что пациенты, уже получающие ГХТ, должны продолжать терапию при отсутствии других оснований для смены препарата. Важным представляется информировать пациентов о возможных связанных с фотосенсибилизирующими свойствами онкогенных эффектах ГХТ, а также необходимости снижать время солнечной экспозиции и использовать средства, защищающие кожу от УФ излучения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
- Mouhayer E, Salahudeen A. Hypertension in cancer patients. *Texas Hear Inst J*. 2011;38(3):263–265.
- Małyszko J, Małyszko M, Kozłowski L, Kozłowska K, Małyszko J. Hypertension in malignancy—an underappreciated

problem. *Oncotarget*. 2018;9(29):20855–20871. doi:10.18632/oncotarget.25024

- Rotshild V, Azoulay L, Feldhamer I, Perlman A, Glazer M, Muszkat M et al. Calcium channel blockers and the risk for lung cancer: a population-based nested case-control study. *Ann Pharmacother*. 2019;53(5):445–452. doi:10.1177/1060028018814684

- Chen L, Chubak J, Boudreau DM, Barlow WE, Weiss NS, Li CI. Use of antihypertensive medications and risk of adverse breast cancer outcomes in a SEER-Medicare Population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(11):1603–1610. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0346

- Gandini S, Palli D, Spadola G, Bendinelli B, Coccorocchio E, Stanganelli I et al. Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;122:1–9. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.12.003

- Rotshild V, Azoulay L, Zarifeh M, Masarwa R, Hirsh-Raccah 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

- Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, Makani H, Grossman E, Wetterslev J et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324 168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol*. 2011;12(1):65–82. doi:10.1016/S1470-2045(10)70260-6

- Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2010;11(7):627–636. doi:10.1016/S1470-2045(10)70106-6

- Schmidt SAJ, Schmidt M, Mehnert F, Lemeshow S, Sørensen HT. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(8):1545–1554. doi:10.1111/jdv.12921

- Pedersen SA, Johannesdottir Schmidt SA, Hölmich LR, Friis S, Pottgård A, Gaist D. Hydrochlorothiazide use and risk for Merkel cell carcinoma and malignant adnexal skin tumors: a nationwide case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):460–465.e9. doi:10.1016/j.jaad.2018.06.014

- Pottgård A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Gaist D. Association of hydrochlorothiazide use and risk of malignant melanoma. *JAMA Intern Med*. 2018;178(8):1120. doi:10.1001/jamainternmed.2018.1652

- Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottgård A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma 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

- Pottgård A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med*. 2017;282(4):322–331. doi:10.1111/joim.12629

- Pottgård A, Friis S, Christensen R dePont, Habel LA, Gagne JJ, Hallas J. Identification of associations between prescribed medications and cancer: a nationwide screening study. *EBioMedicine*. 2016;7:73–79. doi:10.1016/j.ebiom.2016.03.018

- Friedman GD, Asgari MM, Warton EM, Chan J, Habel LA. Antihypertensive drugs and lip cancer in non-Hispanic Whites. *Arch Intern Med*. 2012;172(16):1246. doi:10.1001/archinternmed.2012.2754

- Friedman GD, Udaltsova N, Chan J, Quesenberry CP, Habel LA, Habel LA. Screening pharmaceuticals for possible carcinogenic effects: initial positive results for drugs not previously screened. *Cancer Causes Control*. 2009;20(10):1821–1835. doi:10.1007/s10552-009-9375-2

18. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. Antihypertensive therapy and the risk of malignancies. *Eur Heart J*. 2001;22(15):1343–1352. doi:10.1053/euhj.2001.2729
19. Tadic M, Cuspidi C, Belyavskiy E, Grassi G. Intriguing relationship between antihypertensive therapy and cancer. *Pharmacol Res*. 2019;141:501–511. doi:10.1016/j.phrs.2019.01.037
20. [Электронный ресурс] Информационное письмо от 18.01.2019 № 01 И-163/19. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/spec/drugs/monitpringlp/documents/56744>. [Electronic resource] [Information letter dated 18.01.2019 № 01 И-163/19. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/spec/drugs/monitpringlp/documents/56744>. In Russian]
21. Pharmacovigilance risk assessment committee. PRAC recommendations on signals. Adopted at the 3–6 September 2018 PRAC meeting. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac-meeting_en-0.pdf
22. International Agency for Research on Cancer, 2012. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A review of Human Carcinogens. Volume 100 A: Pharmaceuticals. WHO, Lyon, France. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100A.pdf>
23. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007. National Cancer Institute; Bethesda MD: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2007/, 2010.
24. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288(23):2998–3007. doi:10.1001/jama.288.23.2998
25. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417–2428. doi:10.1056/NEJMoa0806182
26. Tang H, Fu S, Zhai S, Song Y, Han J. Use of antihypertensive drugs and risk of malignant melanoma: a meta-analysis of observational studies. *Drug Saf*. 2018;41(2):161–169. doi:10.1007/s40264-017-0599-x
27. Ruiter R, Visser LE, Eijgelsheim M, Rodenburg EM, Hofman A, Coebergh JW et al. High-ceiling diuretics are associated with an increased risk of basal cell carcinoma in a population-based follow-up study. *Eur J Cancer*. 2010;46(13):2467–2472. doi:10.1016/j.ejca.2010.04.024
28. Nardone B, Majewski S, Kim AS, Kiguradze T, Martinez-Escala EM, Friedland R et al. Melanoma and non-melanoma skin cancer associated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors, angiotensin-receptor blockers and thiazides: a matched cohort study. *Drug Saf*. 2017;40(3):249–255. doi:10.1007/s40264-016-0487-9
29. Udumyan R, Montgomery S, Fang F, Almroth H, Valdimarsdottir U, Ekbohm A et al. Beta-blocker drug use and survival among patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2017;77(13):3700–3707. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-0108
30. Jensen AØ, Thomsen HF, Engebjerg MC, Olesen AB, Sørensen HT, Karagas MR. Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2008;99(9):1522–1528. doi:10.1038/sj.bjc.6604686
31. Assimes TL, Elstein E, Langleben A, Suissa S. Long-term use of antihypertensive drugs and risk of cancer. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2008;17(11):1039–1049. doi:10.1002/pds.1656
32. Shen J, Huang Y-M, Wang M, Hong XZ, Song XN, Zou X et al. Renin-angiotensin system blockade for the risk of cancer and death. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2016;17(3). doi:10.1177/1747032016656679
33. Pottegård A, Hallas J. New use of prescription drugs prior to a cancer diagnosis. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2017;26(2):223–227. doi:10.1002/pds.4145
34. Sitas F, Yu XQ, O’Connell DL, Blizzard L, Otahal P, Newman L et al. The relationship between basal and squamous cell skin cancer and smoking related cancers. *BMC Res Notes*. 2011;4(1):556. doi:10.1186/1756-0500-4-556
35. Song F, Qureshi AA, Gao X, Li T, Han J. Smoking and risk of skin cancer: a prospective analysis and a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2012;41(6):1694–1705. doi:10.1093/ije/dys146
36. Weitkunat R, Sanders E, Lee PN. Meta-analysis of the relation between European and American smokeless tobacco and oral cancer. *BMC Public Health*. 2007;7:334. doi:10.1186/1471-2458-7-334
37. Gordon R. Skin cancer: an overview of epidemiology and risk factors. *Semin Oncol Nurs*. 2013;29(3):160–169. doi:10.1016/j.soncn.2013.06.002
38. Iannacone MR, Wang W, Stockwell HG, O’Rourke K, Giuliano AR, Sondak VK et al. Patterns and timing of sunlight exposure and risk of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin — a case-control study. *BMC Cancer*. 2012;12:417. doi:10.1186/1471-2407-12-417
39. Han AY, Kuan EC, Mallen-St Clair J, Alonso JE, Arshi A, St John MA. Epidemiology of squamous cell carcinoma of the lip in the United States. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2016;142(12):1216. doi:10.1001/jamaoto.2016.3455
40. Bradford PT. Skin cancer in skin of color. *Dermatology Nurs*. 2009;21(4):170–177. 206; quiz 178.
41. Keller AZ. Cellular types, survival, race, nativity, occupations, habits and associated diseases in the pathogenesis of lip cancers. *Am J Epidemiol*. 1970;91(5):486–499. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a121159
42. Alberg AJ, Fischer AH. Is a personal history of nonmelanoma skin cancer associated with increased or decreased risk of other cancers? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(3):433–436. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-1309
43. Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet*. 2010;375(9715):673–685. doi:10.1016/S0140-6736(09)61196-X
44. Karimi K, Lindgren TH, Koch CA, Brodell RT. Obesity as a risk factor for malignant melanoma and non-melanoma skin cancer. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):389–403. doi:10.1007/s11154-016-9393-9
45. Tseng HW, Shiue YL, Tsai KW, Huang WC, Tang PL, Lam HC. Risk of skin cancer in patients with diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(26): e4070. doi:10.1097/MD.0000000000004070
46. FDA. S10 Photosafety evaluation of pharmaceuticals guidance for industry. 2015. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> or <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.
47. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol*. 2016;34(5):571–581. doi:10.1016/j.clindermatol.2016.05.006
48. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2017. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Solar and ultraviolet radiation. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100D-6.pdf>.
49. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4757. doi:10.1136/bmj.e4757
50. Vitiligo Support International. 2017. Photosensitizing medication list. <https://www.vitiligosupport.org/newsletters/fall2012/medication.pdf>

51. O’Gorman SM, Murphy GM. Photosensitizing medications and photocarcinogenesis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2014;30(1):8–14. doi:10.1111/phpp.12085
52. Rosenthal T, Gavras I. Angiotensin inhibition and malignancies: a review. *J Hum Hypertens*. 2009;23(10):623–635. doi:10.1038/jhh.2009.21
53. Robinson SN, Zens MS, Perry AE, Spencer SK, Duell EJ, Karagas MR. Photosensitizing agents and the risk of non-melanoma skin cancer: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol*. 2013;133(8):1950–1955. doi:10.1038/jid.2013.33
54. Kaae J, Boyd HA, Hansen AV, Wulf HC, Wohlfahrt J, Melbye M. Photosensitizing medication use and risk of skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(11):2942–2949. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0652
55. Harber LC, Lashinsky AM, Baer RL. Photosensitivity due to chlorothiazide and hydrochlorothiazide. *N Engl J Med*. 1959;261(27):1378–1381. doi:10.1056/NEJM195912312612706
56. Torinuki W. Photosensitivity due to hydrochlorothiazide. *J Dermatol*. 1980;7(4):293–296. doi:10.1111/j.1346-8138.1980.tb01973.x
57. Kunisada M, Masaki T, Ono R, Morinaga H, Nakano E, Yogi F et al. Hydrochlorothiazide enhances UVA-induced DNA damage. *Photochem Photobiol*. 2013;89(3):649–654. doi:10.1111/php.12048
58. Pfeifer GP, Besaratinia A. UV wavelength-dependent DNA damage and human non-melanoma and melanoma skin cancer. *Photochem Photobiol Sci*. 2012;11(1):90–97. doi:10.1039/c1pp05144j
59. Anon Multicentre Trial Group. Hydrochlorothiazide and bendroflumethiazide in low doses — a comparative trial. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1984;54 (Suppl1):47–51.
60. Selvaag E, Thune P. Phototoxicity to sulphonamide-derived oral antidiabetics and diuretics: investigations in hairless mice. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1997;13(1–2):4–8. doi:10.1111/j.1600-0781.1997.tb00100.x
61. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1977;12(4):297–303.
62. Borgström L, Johansson CG, Larsson H, Lenander R. Pharmacokinetics of bendroflumethiazide after low oral doses. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1981;9(4):431–441.
63. Health Canada. Health Product InfoWatch — January 2019. Review article: Prolonged use of hydrochlorothiazide and the risk of non-melanoma skin cancer. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/health-product-infowatch-january-2019.html#s5-1>.
64. Faconti L, Ferro A, Webb AJ, Cruickshank JK, Chowienzyk PJ, British and Irish Hypertension Society. Hydrochlorothiazide and the risk of skin cancer. A scientific statement of the British and Irish Hypertension Society. *J Hum Hypertens*. 2019;33(4):257–258. doi:10.1038/s41371-019-0190-2
65. [Electronic resource] Melanoma skin cancer statistics. Cancer Research UK. URL: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/melanoma-skin-cancer>.
66. [Electronic resource] Overview. Hypertension in adults: diagnosis and management. Guidance. NICE. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127>.
67. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation and management of high blood pressure in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19): e127–e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006
68. [Электронный ресурс] Мнение экспертов РКО по ситуации с гидрохлоротиазидом «Взвешенное отношение по длительному применению диуретиков в терапевтической практике». URL: https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/mnenie_ekspertov_rko_po_situacii_s_gidrohlorotiazidom_vzveshennoe_otnoshenie_po_dlitelnomu_primeneniyu_diuretikov_v_terapevticheskoy_praktike/. [Electronic resource] [The opinion of the experts of the Russian Cardiology Society on hydrochlorothiazide “Balanced decision on long-term use of diuretics in clinical practice”. URL: https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/mnenie_ekspertov_rko_po_situacii_s_gidrohlorotiazidom_vzveshennoe_otnoshenie_po_dlitelnomu_primeneniyu_diuretikov_v_terapevticheskoy_praktike/. In Russian].

Информация об авторах

Кобалава Жанна Давидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН;

Кохан Елизавета Васильевна — клинический ординатор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН;

Киякбаев Гайрат Калыевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН.

Author information

Zhanna D. Kobalava, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics named after V. S. Moiseev, RUDN University;

Elizaveta V. Kokhan, MD, Resident, Department of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics named after V. S. Moiseev, RUDN University;

Gayrat K. Kiyakbaev, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics named after V. S. Moiseev, RUDN University.