

Пузанова О.Г.

ДОКАЗОВА ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ: ТЕХНОЛОГІЯ ПРЕВЕНТИВНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м.Київ)

Резюме. Колоректальний рак є «ідеальною моделлю для скринінгу». В роботі представлені результати вивчення доцільності іншої технології первинної профілактики цього захворювання – превентивної фармакоterapiї – за даними систематичних оглядів і рекомендацій Робочої групи профілактичних служб охорони здоров'я США (USPSTF). Обговорюються дієвість, результативність, безпека та економічна ефективність її впровадження в загальній популяції та в групах ризику.

Ключові слова: первинна профілактика колоректального раку (технології скринінгу, хіміопрфілактики, інформаційні), аспірин, нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЗ), препарати кальцію, рекомендації USPSTF, систематичний огляд, мета-аналіз, економічний аналіз, рандомізоване контрольоване дослідження (РКД), когортне дослідження, дослідження «випадок-контроль», якісне дослідження.

Пріоритет профілактичного напрямку в системі охорони здоров'я України відображено в низці нормативно-правових і стратегічних документів державного рівня. Впроваджені протягом останніх років численні Державні цільові програми покращення здоров'я народу передбачали використання таких превентивних технологій, як організаційні, інформаційно-освітні та технології своєчасного виявлення захворювань [3]. Реформування систем охорони здоров'я в цілому світі та в Україні зумовлює першочергове впровадження «доказово обгрунтованих» втручань, окремих і комплексних заходів, дієвість і результативність яких доведена в експериментальних та обсерваційних епідеміологічних дослідженнях, і які є економічно та психологічно прийнятними [5]. Звернення до узагальнюючих, «вторинних» джерел доказів - систематичних оглядів (насамперед, кохрейнівських) та якісних клінічних рекомендацій – вважається необхідним з огляду на те, що саме їх використання в багатьох країнах призвело до якісних змін у галузі охорони здоров'я [2]. Аналіз літератури свідчить про важливу роль такої технології медичної профілактики, як **превентивна фармакоterapia, або хіміопрфілактика** [5], хоча в аспекті первинної профілактики хронічних неінфекційних захворювань вона поступається скринінговим та інформаційно-освітнім заходам [1, 31]. Так, первинна аспіринопрфілактика серцево-судинних хвороб за дієвістю поступається технологіям контролю їх факторів ризику.

Проблема обгрунтування технологій первинної профілактики онкологічних хвороб дедалі зростає: захворюваність на злоякісні но-

воутворення збільшилась у Європі протягом 1996-2005 рр. на 11,2% і досягла 378,9 випадку на 100 тис., а питома вага осіб з такими хворобами зростає протягом 1990-2004 рр. з 1,0% до 1,5%. В Україні захворюваність на онкологічну патологію становила в 2008 році 341,1 та 297,0 на 100 тис. - для жителів міської та сільської місцевості, відповідно [4]. В 2010 році був прийнятий Закон України «Про затвердження загальнодержавної програми боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року». Оптимальним підходом визнано відновлення онкологічних профілактичних оглядів населення та диспансерного спостереження за пацієнтами з передраковою патологією, впровадження системного підходу та сучасних принципів організації діагностики, лікування та реабілітації таких хворих, а також проведення наукових досліджень у галузі онкології на засадах доказової медицини. Провідні вітчизняні вчені визнають необхідність вивчення досвіду західних країн, профілактичний напрям у яких набирає силу [1-3], та закликають «активно переймати їхні технології профілактичної роботи та поширювати їх у нашій країні» [1].

Однією з найбільш поширених злоякісних пухлин є **колоректальний рак** (англ.: *colorectal cancer*) - новоутворення, що розвивається з епітеліальних клітин товстої (прямої чи ободової) кишки. В загальній популяції ризик розвитку цієї хвороби протягом життя становить 5-6%, а ймовірність смерті від нього в людей віком 50 років досягає 2,5% [14]. І хоча в світі відзначають позитивну динаміку загальної виживаності хворих на рак товстої кишки, серед причин смерті від онкологічних захворювань

він посідає друге місце. Через високу частоту виявлення передпухлинних станів (хвороби Крона, неспецифічного виразкового коліту, сімейного аденоматозного поліпозу) та високу виживаність у разі ранньої діагностики колоректальний рак називають «ідеальною моделлю для скринінгу» [5, 31]. Встановленими факторами ризику розвитку хвороби є вік (захворюваність у 40-річних складає 8 на 100 тис., а у 60-річних – 150 на 100 тис.), наявність колоректального раку в близьких родичів і власне в анамнезі людини – нові поліпи виникають у половини прооперованих з приводу пухлини товстої кишки і в 5% випадків малігнізуються [5]. П'яту частину всіх хворих на рак товстої кишки складають люди, які мають принаймні двох близьких родичів з цим захворюванням [25]. До 10% випадків колоректального раку розвивається на тлі сімейного аденоматозного поліпозу (англ.: *familial adenomatous polyposis, FAP*) чи спадкового неполіпозного колоректального раку, або синдрому Лінча (англ.: *hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC, Lynch syndrome*), яким притаманний аутосомно-домінантний тип наслідування [16]. Щодо інших факторів ризику колоректального раку, то існують докази на користь переваг уживання овочів і фруктів, хлібних злаків з високим вмістом клітковини, обмеження вживання алкоголю та зниження надмірної маси тіла для профілактики розвитку хвороби [5].

На сьогодні найбільш потужну доказову базу та практику використання в світі мають такі скринінгові тести на виявлення колоректального раку, як **регулярні дослідження проб кишкових випорожнень на приховану кров і сигмоскопія**, використання яких окремо чи в комбінації знижує смертність від захворювання: так, скринінгова сигмоскопія зменшує її на 75%. Альтернативним скринінговим тестом визнано власне «золотий стандарт» обстеження товстої кишки – колоноскопію: цей тест пропонують як скринінговий для виявлення випадків раку, що не були діагностовані за допомогою перших двох тестів, а в пацієнтів із обтяженою спадковістю чи з неспецифічним виразковим колітом обговорюється доцільність генетичного тестування. Відзначається, що доказів на користь переваг нових скринінгових технологій (комп'ютерної томографії товстої кишки, імуногістохімічного аналізу кишкових випорожнень) недостатньо, оскільки впливу їх на смертність від колоректального раку не доведено. Багато питань щодо скринінгової стратегії профілактики раку товстої кишки залишається невирішеними [5, 15, 31].

Велика Британія та США є країнами, системи охорони здоров'я яких накопичили значний досвід пріоритетного впровадження доказово обґрунтованих технологій – у такий спосіб приймаються до 80% управлінських рішень. У даній статті представлені результати кохрейнівського систематичного огляду клінічної та економічної результативності впровадження технології первинної хіміопрфілактики колоректального раку, оприлюдненого в 2010 році дослідниками британського University of Sheffield [15], та дані рекомендацій Робочої групи профілактичних служб охорони здоров'я США (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF) 2007 року щодо рутинного застосування аспірину та інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) з такою самою метою [31].

У **Великій Британії** колоректальний рак посідає III місце за поширеністю серед усіх новоутворень, захворюваність на нього зростає з віком, і середній вік осіб, у яких діагностують цю пухлину, перевищує 70 років. У 25% хворих має місце обтяжений родинний анамнез, у тому числі в 5% встановлюється сімейний аденоматозний поліпоз або синдром Лінча. Всі пацієнти з аденоматозними поліпами підлягають поліпектомії та «ендоскопічному спостереженню». В якості скринінгового тесту для виявлення колоректального раку в країні проводять дослідження кишкових випорожнень на наявність прихованої крові [15].

У 2010 році Cooper K., Squires H., Carroll C., et al. здійснили систематичний огляд клінічної ефективності та економічний аналіз результатів упровадження технології первинної профілактики колоректального раку та / чи аденоматозних поліпів з застосуванням низки лікарських засобів або мікронутрієнтів [15]. Досліджувався вплив НПЗЗ, у тому числі аспірину та інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), фолієвої кислоти, препаратів кальцію, вітаміну D та антиоксидантів (вітамінів А, С, Е, селену та бета-каротину). Вплив превентивної фармакотерапії оцінювали в загальній популяції, в групі підвищеного ризику розвитку колоректального раку та в осіб з FAP чи HNPCC (група високого ризику).

Матеріали та методи. Первинними джерелами доказів стали рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), присвячені оцінці превентивного впливу вказаних лікарських засобів і мікронутрієнтів щодо розвитку колоректального раку чи аденоматозних поліпів. Окремо здійснювався пошук якісних досліджень, присвячених вивченню ставлення

пацієнтів до хіміопрофілактики, їх очікувань щодо цієї превентивної технології. В червні 2008 року було проведено пошук у базах даних MEDLINE, MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, EMBASE, CINAHL, Кохрейнівській базі даних систематичних оглядів (Cochrane Database of Systematic Reviews), Кохрейнівському реєстрі РКД CENTRAL, базах даних DARE, NHS-EED (NHS Economic Evaluation Database), HTA database, Science Citation Index, BIOSIS previews та реєстрі контрольованих досліджень Current. Джерела, відібрані одним дослідником, були перевірені іншим. Експертами здійснено систематичний огляд і мета-аналіз відібраних РКД і якісний аналіз щодо якісних первинних досліджень. Проведено також фармакоекономічний аналіз впливу хіміопрофілактики в двох популяціях, які відрізнялись за рівнем ризику розвитку колоректального раку, - загальній та популяції середньовисокого ризику.

Результати. Було відібрано 44 завершених РКД і 6 таких, які ще тривали.

1) Аспірин. У невеликому дослідженні впливу цього засобу на виходи в пацієнтів із сімейним аденоматозним поліпозом було продемонстровано відсутність статистично значимої редукції кількості поліпів, але можливу редукцію їхніх розмірів. У порівнянні з незастосуванням аспірину, використання його в осіб із обтяженим анамнезом (аденоматозні поліпи чи колоректальний рак) призвело до статистично значимої 21%-редукції ризику рецидивів аденоматозу [відносний ризик (ВР) 0,79; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,68-0,92]. За даними 23-річного спостереження, застосування аспірину в загальній популяції супроводжується значущим 26%-зниженням захворюваності на колоректальний рак (ВР 0,74; 95% ДІ 0,57-0,97).

2) Інші НПЗЗ. У разі сімейного аденоматозного поліпозу приймання їх протягом 4 років супроводжувалося статистично незначимим впливом на частоту рецидивів, редукцією розмірів і кількості поліпів. У осіб із обтяженим анамнезом спостерігали статистично значиму 34%-редукцію ризику рецидивів аденоматозу (ВР 0,66; 95% ДІ 0,60-0,72) та статистично значиму 55%-редукцію захворюваності на важкий аденоматоз (ВР 0,45; 95% ДІ 0,35-0,58). Щодо загальної популяції, то досліджень впливу інших НПЗЗ на ризик розвитку колоректального раку не було знайдено.

3) Фолієва кислота. Досліджень, присвячених оцінці її впливу на ризик розвитку раку товстої кишки в пацієнтів з сімейним адено-

матозним поліпозом або синдромом Лінча, не знайдено. В осіб з обтяженим анамнезом вплив цього засобу на частоту рецидивів аденоматозу (ВР 1,16; 95% ДІ 0,97-1,39) та захворюваність на важкий аденоматоз не відрізнявся від плацебо. В загальній популяції також не спостерігалось впливу фолієвої кислоти на ризик розвитку колоректального раку (ВР 1,13; 95% ДІ 0,77-1,64), однак автори огляду відзначили незначну тривалість таких спостережень.

4) Кальцій. Приймання препаратів кальцію не впливало на прогресування ознак сімейного аденоматозного поліпозу. В осіб із обтяженим анамнезом спостерігали статистично значиму 18%-редукцію ризику рецидивів аденоматозу (ВР 0,82; 95% ДІ 0,69-0,98) і лише тенденцію до зниження ризику важкого аденоматозу (ВР 0,77; 95% ДІ 0,50-1,17). В загальній популяції вплив препаратів кальцію на захворюваність на колоректальний рак не встановлено (ВР 1,08; 95% ДІ 0,87-1,34), проте, автори огляду вказують на незначну тривалість проведених досліджень.

5) Антиоксиданти. Досліджень, присвячених їхньому впливу на ризик розвитку раку товстої кишки в хворих на сімейний аденоматозний поліпоз або спадковий неполіпозний колоректальний рак, не знайдено. Вживання антиоксидантів пацієнтами з аденоматозом в анамнезі не зменшувало в них частоту рецидивів. Застосування їх також не впливало на ризик розвитку колоректального раку в загальній популяції (ВР 1,00; 95% ДІ 0,88-1,13).

6) Джерелами якісних даних з питань хіміопрофілактики раку товстої кишки стали 20 досліджень. Приймання НПЗЗ з такою метою уявляється більш ймовірним у разі чіткого усвідомлення людьми їх необхідності. На прийняття рішень і фактичне застосування препаратів впливатиме також розуміння пацієнтами переваг і ризиків. Думки їх щодо вживання антиоксидантів і мікронутрієнтів не виявилися чітко визначеними.

7) Економічний аналіз. Аналіз створеної моделі дозволив авторам огляду припустити, що забезпечення хіміопрофілактикою всіх осіб у віці від 50 до 60 років має потенціал найбільш економічно прийнятної технології. Використання в загальній популяції комбінації двох технологій первинної профілактики колоректального раку (скринінгу та приймання аспірину) в порівнянні з використанням лише скринінгу дозволить економити близько 10 тисяч фунтів на рік життя та близько 23 тисяч фунтів на рік при розрахунку показнику QALY. В групі середньовисокого ризику най-

більш економічно обґрунтованим вважається забезпечення хіміопрфілактикою тих осіб віком від 61 до 70 років, які перенесли поліпектомію.

В порівнянні зі скринінговою технологією превентивне приймання препаратів кальцію здатне економити 8 тисяч фунтів у перерахунку на QALY-рік життя. «Додавання» аспірину до скринінгу уявляється більш результативним, однак, через наявні докази шкоди цього засобу він поступатиметься препаратам кальцію за поширеністю використання.

Обмеження. Хоча до систематичного огляду було включено цілу низку досліджень, загальна тривалість спостережень не була достатньою для визначення впливу лікарських засобів і мікронутрієнтів на захворюваність на колоректальний рак. З урахуванням «усіх невизначеностей» доказової бази, автори дослідження рекомендують інтерпретувати «з застереженнями» і результати економічного аналізу.

Висновки.

1. За підвищеного ризику розвитку колоректального раку застосування аспірину та целекоксибу може зменшити частоту рецидивів аденоматозних поліпів і випадків важкого аденоматозу, а приймання препаратів кальцію може редукувати рецидиви аденоматозу. В осіб із сімейним аденоматозним поліпозом використання інгібіторів ЦОГ-2 здатне призвести до зменшення кількості поліпів.

2. В загальній популяції використання технології первинної хіміопрфілактики раку товстої кишки з застосуванням аспірину може бути ефективним.

3. Оскільки застосування аспірину та інших НПЗЗ супроводжується розвитком побічних ефектів, то до призначення їх як засобів прфілактики важливо враховувати співвідношення ймовірностей користі та шкоди.

4. Хіміопрфілактика колоректального раку потенційно є економічно прийнятною технологією, зокрема в разі використання її в пацієнтів, які перенесли поліпектомію [15].

У Сполучених Штатах Америки колоректальний рак посідає III місце за поширеністю серед онкологічних хвороб і II - серед причин смерті від них. До 80% випадків захворювання виникає на тлі аденоматозних поліпів, до 90% виявляється в осіб старше 50 років. Аденоматозні поліпи товстої кишки діагностують у 30-50% американців такого віку, і за 5-10 років малігнізується 1-10% цих новоутворень (факторами ризику є морфологічні особливості, розміри та кількість поліпів). Найвищі рівні захворюваності на рак товстої кишки та смертності від нього відзначають в афроамериканців [31]. Покращення життєвого прогнозу пов'язують із раннім виявленням і видаленням поліпів і вдосконаленням технологій лікування [7-9].

Експерти USPSTF розглянули докази впливу аспірину та НПЗЗ на захворюваність на аденоматозні поліпи та рак товстої кишки, смертність від останнього та загальну смертність, залежність ефектів від доз цих лікарських засобів, а також небажані наслідки їх застосування в здорових дорослих людей. Були вивчені результати контрольованих клінічних досліджень - РКД, когортних, типу «випадок-контроль», - та систематичні огляди, пошук

ТАБЛИЦЯ 1

ЕФЕКТИ ПЕРВИННОЇ ХІМІОПРФІЛАКТИКИ РАКУ ТОВСТОЇ КИШКИ ЗА ДАНИМИ СИСТЕМАТИЧНОГО ОГЛЯДУ COOPER K. et al. [15].

	Аспірин	Інші НПЗЗ	Препарати кальцію	Фолієва кислота, антиоксиданти
Загальна популяція	Редукція ВР розвитку раку товстої кишки на 26%	Досліджень не знайдено	Вплив не доведений	Вплив не доведений
Популяція середньовисокого ризику (аденоматозні поліпи чи обтяжений родинний анамнез)	Редукція ВР розвитку рецидивів аденоматозу на 21%	Редукція ВР розвитку рецидивів аденоматозу на 34% та ВР важкого аденоматозу - на 55%	Редукція ВР розвитку рецидивів аденоматозу на 18%	Вплив не доведений
Популяція високого ризику (сімейний аденоматозний поліпоз або синдром Лінча)	Можлива редукція розмірів поліпів	Можлива редукція розмірів і кількості поліпів	Вплив не доведений	Досліджень не знайдено

яких був проведений у MEDLINE (з 1966 до грудня 2006 року), EMBASE (з 1980 до квітня 2005 року), Кохрейнівській базі даних систематичних оглядів і Кохрейнівському реєстрі клінічних досліджень CENTRAL [31].

Щодо захворюваності на колоректальний рак, то в 2-х РКД високого методологічного рівня - Women's Health Study та Physician's Health Study - було встановлено відсутність ефекту низьких доз аспірину (100 мг щодня або 325 мг через день) [23, 24]. Дані когортного дослідження Nurses's Health Study довели суттєву редукцію показника в разі регулярного застосування засобу протягом принаймні 10 років, і максимальний ефект відзначали за приймання понад 14 таблеток аспірину (по 325 мг у кожній) на тиждень: ВР розвитку раку товстої кишки в таких випадках склав 0,47 (95% ДІ 0,31-0,71) [21]. Позитивний вплив регулярного приймання засобу в добовій дозі 300 мг чи 325 мг було показано в 2-х дослідженнях типу «випадок-контроль»: ВР 0,60 (95% ДІ 0,5-0,9) [28] та ВР 0,60 (95% ДІ 0,4-0,9), відповідно [19].

Не було знайдено жодного РКД, присвяченого вивченню впливу інших НПЗЗ на ризик розвитку раку товстої кишки. В одному якісному когортному дослідженні встановлено редукцію захворюваності на колоректальний рак за приймання їх протягом щонайменше 12 місяців у «помірних» дозах (середніх між мінімальними та максимальними рекомендованими) - ВР 0,59 (95% ДІ 0,45-0,77) [30]. Зниження захворюваності на колоректальний рак у разі регулярної НПЗЗ-терапії продемонстрували також результати 4-х досліджень типу «випадок-контроль» (ВР 0,70; 95% ДІ 0,63-0,78) [17, 19, 20, 26], методологічний рівень яких експерти USPSTF оцінили як «різний» [31]. Дані ще одного дослідження типу «випадок-контроль» свідчили, що помірні та висока кумулятивна доза «будь-якого» НПЗЗ асоціюється з статистично значимою редукцією ризику розвитку колоректального раку (для помірних доз ВР 0,19; 95% ДІ 0,09-0,52, а для високих - ВР 0,22; 95% ДІ 0,09-0,56) [22], проте, методологічний рівень роботи зазнав критики [31].

Експерти оцінювали і вплив технології хіміопротекції на частоту розвитку аденоматозних поліпів товстої кишки: 1) в РКД Physician's Health Study було доведено відсутність впливу низьких доз аспірину на захворюваність [23]; 2) у когортному дослідженні Nurses's Health Study показана статистично значима редукція цього показника в разі збільшення доз аспірину [11]; 3) результати 4-х

досліджень типу «випадок-контроль» демонстрували позитивний ефект регулярного застосування НПЗЗ [18, 31], проте їх методологічний рівень варіював, за оцінкою експертів, від «поганого» до «задовільного» [31].

З урахуванням обмеженої кількості досліджень, присвячених вивченню впливу аспірину та НПЗЗ на смертність від колоректального раку, експерти USPSTF визнали доказову базу з цього питання недостатньою. За даними Women's Health Study, приймання жінками аспірину в низьких дозах протягом 10 років не призводить до зниження в них рівня смертності, пов'язаної з раком товстої кишки [24]. Суттєву її редукцію за використання низьких доз аспірину встановили в одному якісному когортному дослідженні (ВР 0,58; 95% ДІ 0,38-0,97) [29]. Щодо інших НПЗЗ, то не було знайдено жодного РКД, присвяченого їхньому впливу на смертність від колоректального раку [31], а єдине знайдене когортне дослідження високої якості продемонструвало відсутність ефекту [10].

Загалом було відзначено суттєву гетерогенність досліджень щодо визначення ефекту доз, регулярності й тривалості застосування аспірину [31].

Шкода від упровадження технології первинної профілактики колоректального раку за допомогою аспірину та інших НПЗЗ. Робоча група превентивних служб охорони здоров'я США визнала приймання аспірину важливим фактором ризику розвитку шлунково-кишкових кровотеч (ШКК) і геморагічних мозкових інсультів [31]. Експерти USPSTF урахували дані 6 мета-аналізів.

За даними здійсненого Roderick P.J. et al. ще в 1993 році мета-аналізу 21 плацебо-контрольованого РКД, показник відношення шансів (ВШ; англ.: odds ratio, OR) для розвитку ШКК (гематемезису, мелени) в разі приймання аспірину в порівнянні з прийманням плацебо варіював від 1,5 до 2,0 [27]. У 1998 році He J. et al. виконали мета-аналіз 16 РКД, з яких 14 були присвячені вторинній і 2 - первинній профілактиці. Результати цього дослідження довели, що приймання аспірину також асоціювалося зі збільшенням абсолютного ризику геморагічного інсульту (12 на 100 тис.; ДІ 5-20; $p < 0,001$) [12]. Нарешті, в роботі Hayden M. et al. (2002) були оброблені результати 5 РКД, присвячених первинній хіміопротекції з застосуванням аспірину в пацієнтів без однак серцево-судинних захворювань. За даними цього мета-аналізу, приймання засобу пов'язане з певним підвищенням ризику

геморагічних мозкових інсультів (ВШ 1,4; ДІ 0,9-2,0) [13].

Шкода від превентивного приймання НПЗЗ також відома і добре доведена. В мета-аналізі Ofman J. et al. (2002) було оцінено результати 16 РКД високої якості, в яких вивчали гастроінтестинальні ускладнення НПЗЗ-терапії: для розвитку перфорацій виразок та кровотеч показник ВШ склав 5,36 (ДІ 1,79-16,1) [6]. У 2004 році були оприлюднені результати систематичного огляду 9 РКД, присвячених ефективності та безпеці НПЗЗ-терапії в хворих на остеоартроз або ревматоїдний артрит: за даними мета-аналізу Edwards J. et al., приймання вальдекоксибу чи інших НПЗЗ супроводжувалося статистично значимим зростанням частоти ураження нирок (від 2 % до 3 %), ніж у разі приймання плацебо (0,8 %) [31]. В локальному дослідженні типу «випадок-контроль» (Griffin M.R. et al., 2000), групу «випадків» у якому склали учасники програми Medicaid у віці ≥ 65 років, госпіталізовані з приводу гострої ниркової недостатності, після стандартизації за демографічними показниками та коморбідними станами було доведено, що НПЗЗ-терапія збільшує ризик гострої ниркової недостатності на 58% (ВШ 1,58; ДІ 1,34-1,86) [31]. Нарешті, мета-аналіз 50 РКД (Johnson A.G. et al., 1994) довів, що застосування НПЗЗ збільшує середній артеріальний тиск на 5 мм рт. ст. (ДІ 1,2-8,7 мм рт. ст.) [31].

Узагальнення. Критична оцінка та синтез доказів дозволили експертам USPSTF стверджувати, що тривале приймання аспірину знижує ризик розвитку раку товстої кишки, — за даними 1 РКД (ВР 0,82; 95% ДІ 0,7-0,95), і досліджень типу «випадок-контроль» (ВР 0,87; 95% ДІ 0,77-0,98), і когортних (ВР 0,72; 95% ДІ 0,61-0,85). В останніх було показано, що використання технології супроводжується 22%-редукцією ВР цього захворювання. Доказів впливу її на смертність від раку товстої кишки виявилось недостатньо. Вкрай актуальним є питання доз, у яких аспірин чинить превентивний вплив: ефект низьких доз не підтвердився (за даними 2-х РКД); більш очевидною виявилась користь від приймання засобу в високих дозах упродовж принаймні 10 років. Застосування аспірину супроводжувалося дозозалежним збільшенням частоти гастроінтестинальних ускладнень.

Важливим є таке ствердження експертів USPSTF: **«Рутинне застосування аспірину та НПЗЗ для профілактики колоректального раку в осіб із середньовисоким ризиком його розвитку не рекомендується»** (рівень доказів D) [31].

Ця градація доказовості означає, що «експерти USPSTF не рекомендують і не схвалюють втручання через існування помірної чи високої ймовірності того, що воно не буде корисним або завдасть переважно шкоду». Вказана рекомендація стосується пацієнтів, які не мають характерних скарг, осіб з обтяженим родинним анамнезом. Вона не стосується людей з сімейним аденоматозним поліпозом, синдромами Lynch I та II, а також осіб з колоректальним раком чи аденоматозними поліпами в анамнезі. Експерти наголошують, що клініцисти повинні обговорювати аспіринопрофілактику з особами, які мають підвищений кардіоаскулярний ризик, і в тому числі інформувати їх про те, що низькі дози засобу редукують ризик смерті від усіх причин, але не знижують ризик розвитку колоректального раку [31]. Всі пацієнти віком понад 50 років, які мають підвищений ризик розвитку раку товстої кишки, незалежно від приймання аспірину чи НПЗЗ підлягають скринінгу на це захворювання [31].

Загалом USPSTF визнала такі **переваги** превентивного використання аспірину та НПЗЗ [31]:

- застосування високих доз аспірину та НПЗЗ може супроводжуватися редукцією захворюваності на колоректальний рак (найкращі докази);
- захворюваність на аденоматозні поліпи зменшується за тривалого приймання цих засобів у високих дозах (найкращі докази);
- тривале застосування аспірину може супроводжуватися редукцією захворюваності на колоректальний рак (найкращі докази);
- приймання низьких доз аспірину не знижує захворюваність на рак товстої кишки (високий рівень доказів);
- доказова база зниження смертності від раку товстої кишки в разі приймання аспірину та НПЗЗ є недостатньою.

Визнано принаймні помірну ймовірність **шкоди** від упровадження технології первинної профілактики колоректального раку з використанням аспірину та НПЗЗ [31]:

- приймання аспірину підвищує ризик розвитку ШКК, що є дозозалежним феноменом (високий рівень доказів), і ризик геморагічних інсультів (найкращі докази);
- застосування НПЗЗ збільшує ризик ШКК і порушення функції нирок, особливо в осіб похилого віку (високий рівень доказів);
- застосування інгібіторів ЦОГ-2 пов'язане зі зростанням ризику дисфункції нирок (високий рівень доказів), а також з під-

вищенням ризику кардіоваскулярних подій.

Висновки USPSTF. На сьогодні доведено ефективність аспіринотерапії для первинної профілактики раку та аденоматозного поліпозу товстої кишки в разі використання високих доз засобу протягом тривалого періоду часу – понад 10 років. Однак, потенційна шкода від упровадження цієї превентивної технології потребує її подальшого вивчення та детального обговорення. Необхідно також оцінити економічні аспекти впровадження стратегії хіміопротекції колоректального раку в порівнянні зі скринінговою стратегією чи комбінацією цих технологій [31].

Крім керівництв USPSTF, визнаних у США «золотим стандартом» профілактики»,

важливими є рекомендації інших фахових і проблемних лікарських асоціацій. Так, Американське товариство раку (American Cancer Society) з огляду на ризик розвитку ШКК не рекомендує аспірин та інші НПЗЗ для профілактики раку товстої кишки (2005) [31]. Американська асоціація гастроентерологів (American Gastroenterological Association), Американський коледж гастроентерологів (American College of Gastroenterology), Американський коледж лікарів (American College of Physicians), Американська медична асоціація (American Medical Association) та Національний Інститут Здоров'я (National Institutes of Health) на сьогодні також не схвалили цю профілактичну технологію [31].

EVIDENCE BASED PRIMARY PROPHYLAXIS OF COLORECTAL CANCER: PREVENTIVE MEDICATION TECHNOLOGY

O.G. Puzanova

Summary. Colorectal cancer is “an ideal model for screening”. Evidence database of such other preventive technology as primary chemoprophylaxis and its expediency as to systematic reviews and USPSTF recommendations are represented in the article. The efficacy, effectiveness, safety and economical efficiency of this technology implementation in common population and risk groups are also discussed.

Key words: primary prevention of colorectal cancer (screening, chemoprophylaxis and information technologies), aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), calcium, USPSTF recommendations, systematic review, meta-analysis, economic analysis, randomised controlled trial (RCT), cohort study, “case-control” study, qualitative study.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: ТЕХНОЛОГИЯ ПРЕВЕНТИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

O.G. Пузанова

Резюме. Колоректальный рак является «идеальной моделью для скрининга». В работе представлены результаты изучения целесообразности другой технологии первичной профилактики этого заболевания – превентивной фармакотерапии - по данным систематических обзоров и рекомендаций Рабочей группы превентивных служб здравоохранения США (USPSTF). Обсуждаются действенность, результативность, безопасность, экономическая эффективность ее внедрения в общей популяции и группах риска.

Ключевые слова: первичная профилактика колоректального рака (технологии скрининга, химиопротекции, информационные), аспирин, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), препараты кальция, рекомендации USPSTF, систематический обзор, мета-анализ, экономический анализ, рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), когортное исследование, исследование «случай-контроль», качественное исследование.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горбась І.М. Профілактика хронічних неінфекційних захворювань – реальний шлях поліпшення демографічної ситуації в Україні // Здоров'я України. – 2008. - №21 (1). - С.16-17.
2. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2008 г. «Первичная медико-санитарная помощь: сегодня актуальнее, чем когда-либо». Accessed at <http://www.who.int/whr/2008/ru/index.html>
3. Москаленко В.Ф. Концептуальні підходи до формування сучасної профілактичної стратегії в охороні здоров'я: від профілактики медичної до профілактики соціальної. – К.: ВД «АВІЩЕНА», 2009. – 240 с.
4. Москаленко В.Ф., Грузева Т.С. Громадське здоров'я в умовах урбанізації // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2010. - №1. – С. 13-23.
5. Руководство по медицинской профилактике / Под ред. Р.Г. Оганова, Р.А. Хальфина. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. – 464с.

6. A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs / Ofman J., MacLean C., Straus W. et al. / *J. Rheumatol.* – 2002. – Vol.29. – P.804-812.
7. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control / Weir H., Thun M., Hankey B. et al. / *J. Natl. Cancer Inst.* – 2003. – Vol.95. – P.1276-99.
8. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival / Jemal A., Clegg L.X., Ward E. et al. / *Cancer.* – 2004. – Vol.101. – P.3-27.
9. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment / Edwards B.K., Brown M.L., Wingo P.A. et al. / *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – Vol.97. – P.1407-1427.
10. A population-based cohort study of mortality among users of ibuprofen in Denmark / Lipworth L., Friis S., Blot W. et al. / *Am. J. Ther.* – 2004. – Vol.11. – P.156-163.
11. A prospective study of aspirin use and the risk for colorectal adenoma / Chan A.T., Giovannucci E.L., Schernhammer E.S. et al. / *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol.140. – P.157-166.
12. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials / He J., Whelton P., Vu B., Klag M. / *JAMA.* – 1998. – Vol.280. – P.1930-1935.
13. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force / Hayden M., Pignone M., Phillips C., Mulrow C. / *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 136. – P.161-172.
14. Cancer statistics, 2002 / Jemal A., Thomas A., Murray T., Thun M. / *CA Cancer J. Clin.* – 2002. – Vol.52. – P.23-47.
15. Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation / Cooper K., Squires H., Carroll C., et al. / *Health Technol Assess.* – 2010. – Vol.32. – P.1-206.
16. Colorectal cancer / Weitz J., Koch M., Debus J. et al. / *Lancet.* – 2005. – Vol.365. – P.153-165.
17. Drugs and colon cancer / Friedman G., Coates A., Potter J., Slattery M. / *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 1998. – Vol.7. – P.99-106. (17)
18. Garcia Rodriguez LA, Huerta-Alvarez C. Reduced incidence of colorectal adenoma among long-term users of nonsteroidal antiinflammatory drugs: a pooled analysis of published studies and a new population-based study / *Epidemiology.* – 2000. – Vol.11. – P.376-381.
19. Garcia-Rodriguez L., Huerta-Alvarez C. Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs // *Epidemiology.* – 2001. – Vol.12. P.88-93.
20. Kune G.A., Kune S., Watson L.F. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study // *Cancer Res.* – 1988. – Vol.48. – P.4399-4404.
21. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer / Chan A., Giovannucci E., Meyerhardt J. et al. / *JAMA* – 2005. – Vol. 294. – P.914-923.
22. Long-term use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and other chemopreventors and risk of subsequent colorectal neoplasia / Peleg I., Lubin M., Cotsonis G. et al. / *Dig. Dis. Sci.* – 1996. – Vol.41. – P.1319-1326.
23. Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial / Gann P., Manson J., Glynn R., et al. / *J. Natl. Cancer Inst.* – 1993. – Vol.85. – P.1220-1224.
24. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial / Cook N.R., Lee I.M., Gaziano J.M. et al. / *JAMA.* – 2005. – Vol.294. – P.47-55.
25. Lynch H.T., de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer / *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol.348. – P.919-932.
26. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and protection against colorectal cancer in women / Reeves M., Newcomb P., Trentham-Dietz A. et al. / *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 1996. – Vol.5. – P.955-960.
27. Roderick P.J., Wilkes H.C., Meade T.W. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised controlled trials / *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1993. – Vol.35. – P.219-26.
28. Rosenberg L, Louik C, Shapiro S. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and reduced risk of large bowel carcinoma // *Cancer.* – 1998. – Vol.82. – P.2326-2333.
29. Thun M., Namboodiri M., Heath C. Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol.325. – P.1593-1596.
30. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and incidence of colorectal cancer: a population-based study / Smalley W., Ray W., Daugherty J., Griffin M. / *Arch. Intern. Med.* – 1999. – Vol.159. – P.161-166.
31. U.S. Preventive Services Task Force. Routine aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the primary prevention of colorectal cancer: Preventive Services Task Force Recommendation Statement / *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol.146(5). – P.361-364. // Accessed at <http://www.ahrq.gov/uspstf/uspasco.htm>