

# Витамины и профилактика злокачественных новообразований

Обобщенные данные рандомизированных испытаний

Онкологические заболевания находятся на втором месте среди причин смерти в США; на их долю приходится каждая четвертая смерть [1]. Особенности питания издавна считаются важным фактором, влияющим на риск многих злокачественных новообразований. Согласно одной из гипотез, к образованию опухолей приводит повреждение клетки свободными радикалами. В опытах на животных витамины С, Е ( $\alpha$ -токоферол) и  $\beta$ -каротин, обладающие антиоксидантными свойствами, нейтрализовали свободнорадикальное окисление [2]. Можно предположить, что дополнительный прием этих витаминов позволит предотвратить возникновение опухолей. Не исключено, что сходным действием могут обладать также витамин А (ретинол), регулирующий экспрессию генов, и фолиевая кислота [3], участвующая в метилировании ДНК и синтезе пуринов и пиримидинов [4].

Эпидемиологические исследования показали, что недостаточное поступление витаминов-антиоксидантов с пищей или их низкий уровень в крови сочетаются с повышенной заболеваемостью некоторыми опухолями и более высокой смертностью от онкологических заболеваний [5]. Для того чтобы проверить, предотвращает ли прием витаминов возникновение опухолей, было проведено несколько рандомизированных испытаний. Изучалось влияние витаминов на уровень опухолевых маркеров, частоту предраковых заболеваний и скорость их прогрессирования, заболеваемость злокачественными опухолями, смертность от онкологических заболеваний и общую смертность.

*Источник:* Cheryl Ritenbaugh, PhD, MPH; Kelly Streit, MS, RD; Mark Helfand, MD, MS. Routine Vitamin Supplementation to Prevent Cancer: Summary of Evidence From Randomized Controlled Trials. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/vitamins/vitasum.htm>. (Публикуется в сокращении.)

Результаты большинства исследований, посвященных заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, были опубликованы в последние 10 лет. В свете новых данных Американская специальная комиссия по профилактике решила выпустить обзор, посвященный роли витаминов. В настоящий обзор включены результаты рандомизированных испытаний, позволяющих ответить на вопрос: *снижают ли витамины-антиоксиданты общую смертность, смертность от злокачественных новообразований, заболеваемость злокачественными новообразованиями?*

## Методы

### Поиск литературы и отбор исследований

Критерии отбора работ для данного обзора были разработаны в соответствии с требованиями Американской специальной комиссии по профилактике: 1) язык публикации — английский; 2) тип исследования — рандомизированные испытания и проспективные когортные исследования; 3) объект исследования — взрослое население развитых стран. В обзор не включались исследования «случай—контроль» (кроме гнездных). В обзор включены исследования, посвященные влиянию витаминов А, С, Е,  $\beta$ -каротина, фолиевой кислоты, комбинации этих витаминов и поливитаминов на: 1) заболеваемость и смертность от любых злокачественных новообразований (за исключением плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи); 2) рецидивирование полипов толстой кишки. В обзор не включались исследования, посвященные другим предраковым состояниям, раку *in situ* и обратному развитию злокачественных новообразований и предраковых состояний.

В настоящем обзоре обобщены результаты рандомизированных испытаний, посвященных упомянутой теме (см. Приложение). Результаты когортных исследований были представлены комиссии, но не вошли в настоящий отчет, поскольку не отвечали ее требованиям. Авторы провели поиск в Кокрановском регистре контролируемых испытаний (по состоянию на декабрь 2001 г.) и в базе данных Medline (с 1966 г. по декабрь 2001 г.). Ключевыми словами поиска были названия 5 витаминов (А, С, Е, β-каротин, фолиевая кислота), поливитаминов и препаратов, содержащих витамины-антиоксиданты; термины, обозначающие злокачественные новообразования и предраковые заболевания; акронимы или полные названия крупных контролируемых испытаний и когортных исследований. Два независимых эксперта проверяли применимость вышеизложенных критериев отбора сначала к заголовкам и рефератам статей, полученных в результате поиска, а затем к отобранным статьям.

Из 932 найденных источников 102 отражали результаты 36 рандомизированных испытаний. Для настоящего обзора было отобрано 10 испытаний. Остальные испытания были исключены из обзора по трем причинам: 1) неприемлемая форма представления результатов; 2) прием витаминов сочетался с препаратами, подпадающими под критерии исключения; 3) результаты испытаний еще не были опубликованы.

### Анализ данных

Два эксперта независимо друг от друга подготовили обзор отобранных клинических испытаний, отдельно описав структуру исследования и полученные результаты. Качество исследований оценивали по шести критериям. Эти критерии были разработаны Американской специальной комиссией по профилактике. Они позволяли оценить внутреннюю достоверность исследования как «хорошую», «удовлетворительную» или «плохую» [6]. Клинические испытания дополнительно оценивали по шкале, которая предложена Jadad et al. [7]. В тех случаях, когда между приемом препарата и исходом существовала очевидная связь, учитывались различия между исследованиями и проводился метаанализ с использованием парной последовательной процедуры, основанной на методе максимального правдоподобия (M. Aickin, PhD & M. Helfand, MD, MPH, неопубликованные данные, 2000).

### Финансирование

Настоящий обзор написан по заказу Американской специальной комиссии по профилактике (USPSTF) и финансировался Управлением стандартов медицинских исследований (AHRQ). Сотрудники этих организаций участвовали в разработке структуры исследования, оценке промежуточных результатов и окончательного текста обзора.

## Результаты

Бета-каротин изучали в 5 рандомизированных контролируемых испытаниях. Влиянию витамина Е на заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований посвящено только одно исследование. Аналогичные исследования витаминов С, А и фолиевой кислоты не проводились. Витамин С изучался только в сочетании с другими витаминами. Комбинации витаминов исследовали в шести испытаниях, из них 4 имели факторную структуру.

### Бета-каротин

В 5 рандомизированных испытаниях [8–12] было показано, что прием β-каротина увеличивал заболеваемость раком легкого у курильщиков и не оказывал влияния на заболеваемость у некурящих. В этих испытаниях доза β-каротина была выше той, которую можно получить с пищей, приблизительно в 10 раз [13]. При этом уровень β-каротина в крови был значительно выше того, при котором отмечалось его профилактическое действие в эпидемиологических исследованиях.

### Рак легкого

Испытание АТВС («Альфа-токоферол и бетакаротин») было посвящено профилактике рака легкого [9]. В этом испытании 29 133 мужчины-курильщика были случайным образом распределены по 4 группам: одни получали витамин Е, другие — β-каротин, третьи — оба витамина и четвертые — плацебо [9]. Исходные показатели во всех четырех группах были сходными. После процедуры рандомизации из исследования были исключены 113 человек, из них 97 — потому, что у них уже был рак легкого до начала исследования (по данным Финского регистра онкологических больных или рентгенографии грудной клетки). Однако при конечном анализе учитывали данные по всем больным, включая выбывших. Исследование было прекращено досрочно, поскольку прием β-каротина повышал заболеваемость раком легкого у заядлых курильщиков: относительный риск (ОР) 1,19; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,35. Общая смертность среди тех, кто получал β-каротин, была на 8% выше, чем у тех, кто его не получал (ОР 1,08; ДИ 1,01–1,16), главным образом за счет смертности от рака легкого и ИБС.

В испытании CARET («Эффективность бетакаротина и ретинола») изучали применение комбинации β-каротина (30 мг/сут) и витамина А (ретинола пальмитат, 25 000 МЕ/сут) для профилактики рака легкого. Объектом исследования стали 18 000 человек из группы высокого риска (рабочие, контактирующие с асбестом, и заядлые курильщики) [14]. Через 4 года было выявлено статистически значимое увеличение заболеваемости раком легкого (ОР 1,28; ДИ 1,04–1,57;  $p = 0,02$ ), смертности от рака легкого (ОР 1,46; ДИ 1,07–2,57) и общей смертности (ОР 1,17; ДИ 1,03–1,33).

В рандомизированном испытании «Профилактика мезотелиомы», проведенном в Австралии, 1024 рабочих, контактирующих с асбестом, разделили на две группы: одной назначили  $\beta$ -каротин (30 мг/сут), другой — витамин А (ретинол, 25 000 МЕ/сут); группы, получавшей плацебо, не было [15]. Общая смертность была ниже в группе, получавшей витамин А, преимущественно за счет снижения заболеваемости мезотелиомой плевры (ОР 0,24; ДИ 0,07—0,86; 3 случая против 12). Статистически значимого снижения заболеваемости раком легкого среди получавших витамин А не выявлено (ОР 0,66; ДИ 0,19—2,32). Однако без контрольной группы, получавшей плацебо, невозможно определить, чем обусловлены эти данные: вредным действием  $\beta$ -каротина или защитным действием витамина А. В любом случае это испытание подтвердило, что прием  $\beta$ -каротина не снижает заболеваемость раком легкого.

Испытание «Исследование здоровья врачей» показало, что  $\beta$ -каротин не влияет на заболеваемость раком легкого в группе населения со средним риском заболевания (т. е. в группе, где доля курильщиков невелика) (ОР 0,93; ДИ 0,69—1,25) [8]. Испытание «Исследование здоровья женщин» не выявило статистически значимого увеличения заболеваемости раком легкого среди принимавших  $\beta$ -каротин (ОР 1,43; ДИ 0,82—2,48) [10]. Однако эта часть исследования была прекращена досрочно (средняя продолжительность приема  $\beta$ -каротина составила 2,1 года), поскольку другие испытания показали отсутствие пользы и возможный вред от приема  $\beta$ -каротина [10].

#### Рак предстательной железы

В испытании АТВС не выявлено снижения заболеваемости раком предстательной железы при приеме  $\beta$ -каротина (ОР 1,23; ДИ 0,95—1,60) [16]. В испытании «Исследование здоровья врачей»  $\beta$ -каротин не снижал заболеваемость раком предстательной железы (ОР 0,99; ДИ 0,88—1,11) [8]. Однако среди тех испытуемых, у которых исходный уровень  $\beta$ -каротина в крови был ниже 25-го перцентиля, заболеваемость раком предстательной железы была ниже по сравнению с группой, получавшей плацебо [17, 18].

#### Рак толстой кишки

В ряде испытаний показано, что  $\beta$ -каротин не влияет на заболеваемость раком толстой кишки: АТВС (ОР 1,05; ДИ 0,75—1,47) [21], «Исследование здоровья врачей» (ОР 0,96; ДИ 0,78—1,18) [8], «Исследование здоровья женщин» (ОР 0,99; ДИ 0,62—1,60) [10].

Влиянию  $\beta$ -каротина на рецидивирование аденоматозных полипов толстой кишки посвящено два испытания. В испытании, проведенном в США («Профилактика аденоматозных полипов»),  $\beta$ -каротин не влиял на относительный риск рецидива аденоматозных полипов (по сравнению с плацебо) (ОР 1,01; ДИ 0,85—1,20) [11]. Австралийское испытание [12] было прекращено через 2 года после начала, поскольку отмечалась тенденция к увеличению числа рецидивов

аденоматозных полипов в группе, получавшей  $\beta$ -каротин (нестандартизированный ОР 1,5; ДИ 0,9—2,5).

#### Рак молочной железы

Испытание «Исследование здоровья женщин» не выявило влияния  $\beta$ -каротина на заболеваемость раком молочной железы (ОР 1,01; ДИ 0,81—1,24) [10].

#### Общая смертность

По данным клинических испытаний,  $\beta$ -каротин не влияет на общую смертность: АТВС (ОР 1,08; ДИ 1,01—1,16) [9], «Исследование здоровья врачей» (ОР 1,01; ДИ 0,93—1,10) [8], «Исследование здоровья женщин» (ОР 1,07; ДИ 0,74—1,56) [10], «Профилактика злокачественных опухолей кожи» (ОР 1,03; ДИ 0,82—1,30) [20].

#### Витамин Е

Роли витамина Е в профилактике злокачественных новообразований посвящено единственное рандомизированное испытание. Это — упомянутое выше исследование АТВС, в которое вошли только мужчины-курильщики. Испытаний с участием женщин не проводилось.

#### Рак легкого

По данным испытания АТВС, витамин Е не влияет на заболеваемость раком легкого (ОР 0,98; ДИ 0,86—1,12).

#### Рак предстательной железы

Одной из задач испытания АТВС была оценка влияния витамина Е на заболеваемость и смертность от различных злокачественных новообразований [21]. В группе, получавшей витамин Е, заболеваемость раком предстательной железы была ниже (ОР 0,66; ДИ 0,44—0,94; 99 случаев на 14 564 наблюдений по сравнению со 151 случаем на 14 569 наблюдений), так же как и смертность от этого заболевания (ОР 0,59; ДИ 0,35—0,99) [16, 22]. Этот эффект витамина Е был более выражен у мужчин с большим стажем курения (выраженным в пачко-годах).

Насколько достоверны эти выводы? Уже сам факт, что оценка заболеваемости и смертности от разных онкологических заболеваний не являлась исходной целью испытания, заставляет думать, что эти данные — случайное совпадение. Группы испытуемых были лишь частично сопоставимы по исходному риску рака предстательной железы, поскольку в этом испытании больных рандомизировали по месту проживания, что не позволяет исключить различия в риске. Место проживания может влиять на частоту и характер медицинских вмешательств на предстательной железе, что тоже искажает картину заболеваемости. Эти же факторы могут приводить и к неверной оценке смертности. С другой стороны, очевидно, что все подобные ошибки должны одинаково влиять на эффекты как витамина Е, так и  $\beta$ -каротина. Однако испытание АТВС показало, что  $\beta$ -каротин не снижа-

ет заболеваемость раком предстательной железы и смертность от этого заболевания; более того, велика вероятность обратного эффекта.

#### Рак и полипы толстой кишки

По данным двух отчетов об испытании АТВС, прием витамина Е не снижал заболеваемость раком толстой кишки (ОР 0,78; ДИ 0,55—1,09) [19] и увеличивал риск возникновения аденоматозных полипов (ОР 1,66; ДИ 1,19—2,32) [23]. Возможно, это связано с методологическими погрешностями. Из-за того что у больных с полипами толстой кишки на фоне приема витамина Е чаще возникали ректальные кровотечения и боли в животе, им чаще проводили диагностическую колоноскопию.

#### Другие злокачественные опухоли

По данным испытания АТВС, витамин Е не оказывал существенного влияния на заболеваемость раком желудка (70 случаев на 14 546 наблюдений у получавших витамин Е и 56 случаев на 14 569 наблюдений у не получавших его;  $p = 0,21$ ) [21]. Витамин Е не влиял на заболеваемость раком поджелудочной железы (ОР 1,34; ДИ 0,88—2,05) и смертность от этого заболевания [24].

#### Общая смертность

В испытании АТВС прием витамина Е не влиял на общую смертность (ОР 1,02; ДИ 0,95—1,09).

#### Комбинации витаминов

Влияние комбинаций витаминов на злокачественные новообразования изучали в трех ранее упомянутых исследованиях (CARET, АТВС и «Профилактика аденоматозных полипов» [11]) и двух других испытаниях, посвященных профилактике аденоматозных полипов толстой кишки. Результаты испытания CARET обсуждались выше. В испытании АТВС не выявлено пользы от совместного приема двух витаминов-антиоксидантов, а также какого-либо взаимодействия между ними.

#### Полипы толстой кишки

Испытания комбинаций витаминов для профилактики опухолей толстой кишки дали неоднозначные результаты. В проведенном в США многоцентровом двухфакторном испытании «Профилактика аденоматозных полипов» исследовали влияние β-каротина (обсуждалось выше) и витамина С в комбинации с витамином Е [11]. Через 4 года (3 года между колоноскопиями) ОР рецидива аденоматозных полипов толстой кишки среди получавших витамин С в комбинации с витамином Е по сравнению с плацебо составил 1,08 (ДИ 0,91—1,29).

В другом испытании, проведенном в Канаде, сравнивали действие комбинации витаминов С и Е с действием лактулозы и плацебо на рецидивирование полипов толстой кишки [25]. Через 2 года наблюдения в группе, получавшей комбинацию витаминов С и Е, риск рецидива по сравнению с плацебо не снизился

(ОР 0,86, ДИ 0,5—1,45). Еще одно небольшое испытание (150 человек) было проведено в Италии: исследовали комбинацию витаминов А, С и Е в сравнении с плацебо [26]. Через 3 года ОР рецидива полипов толстой кишки в группе, получавшей комбинацию витаминов, по сравнению с контролем составил 0,16 (ДИ 0,04—0,46).

#### Обсуждение

Основные результаты настоящего обзора представлены в табл. 1. Самый обоснованный вывод: β-каротин сам по себе либо в комбинации с другими препаратами повышает риск рака легкого у курильщиков и других лиц с высоким риском этой опухоли. Другой обоснованный вывод: β-каротин не влияет на заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований среди населения в целом.

Рандомизированные испытания, посвященные приему витаминов, не всегда подтверждали данные эпидемиологических когортных исследований, посвященных той же теме. Даже при продуманной организации и правильном проведении когортных исследований никогда нельзя быть уверенным, что на их результаты не повлияла какая-либо систематическая ошибка. Поскольку в подобных исследованиях очень трудно избежать «эффекта здорового испытуемого» и других систематических ошибок, то оценка достоверности результатов тоже очень сложна.

С другой стороны, причиной несоответствия результатов рандомизированных испытаний и эпидемиологических исследований могут быть недостатки самих рандомизированных испытаний. Для профилактики хронических заболеваний может требоваться больше времени, чем длится испытание, а эффективность препарата может изучаться на той стадии заболевания, когда он либо еще, либо уже не может помочь. Например, для испытаний β-каротина отбирали лиц с высоким риском рака легкого в надежде увеличить статистическую мощность исследования. Эти люди курили или контактировали с асбестом задолго до начала испытания. Не исключено, что обнаруженное в эпидемиологических когортных исследованиях профилактическое действие β-каротина было связано с тем, что витамин назначался на более ранних этапах канцерогенеза (в периоде, не охваченном клиническими испытаниями).

Испытания, для участия в которых отбирались только некурящие, сталкиваются с обратной проблемой: риск рака легкого у участников исходно был ниже, чем в эпидемиологических исследованиях. В некоторых эпидемиологических исследованиях прием витаминов снижал риск злокачественных опухолей только у тех испытуемых, чей рацион был беден витаминами-антиоксидантами, или у тех, у кого исходный уровень этих витаминов в крови был низок [5, 27, 28]. Подобные данные были получены в испытании «Исследование здоровья врачей»: β-каротин снижал заболеваемость раком предстательной желе-

Таблица 1. Результаты рандомизированных испытаний

Витамины	Результаты	Обоснованность результатов
<b>Бета-каротин или комбинация β-каротина с витамином А</b>	Увеличение заболеваемости раком легкого и смертности от рака легкого <i>среди курильщиков</i>	Совпадающие результаты рандомизированных испытаний
	Увеличение заболеваемости мезотелиомой плевры и смертности от мезотелиомы плевры <i>в группе риска</i>	Одно испытание, предположившее вред
	Отсутствие влияния на заболеваемость раком легкого и смертность от рака легкого среди населения в целом	Совпадающие результаты рандомизированных испытаний
	Отсутствие влияния на риск рака предстательной железы среди населения в целом	Результаты противоречивы; требуется дополнительное изучение
	Отсутствие влияния на риск рака толстой кишки среди населения в целом	Совпадающие результаты рандомизированных испытаний
	Отсутствие влияния на рецидивирование полипов толстой кишки в группе риска	Результаты двух испытаний предполагают отсутствие пользы; результаты одного испытания предполагают вред
	Отсутствие влияния на риск рака молочной железы среди населения в целом	Результат одного испытания; требуется дополнительное изучение
<b>Витамин Е</b>	Отсутствие влияния на риск рака легкого и рака толстой кишки, смертность от онкологических заболеваний и общую смертность <i>среди курильщиков</i>	Совпадающие результаты рандомизированных испытаний
	Снижение заболеваемости раком предстательной железы и раком желудка и смертности от них <i>среди курильщиков</i>	Результат одного испытания; требуется дополнительное изучение
	Действие на некурящих	Данные клинических испытаний отсутствуют; в настоящее время ведутся испытания, посвященные раку предстательной железы и раку молочной железы
<b>Комбинация витаминов С и Е</b>	Отсутствие влияния на рецидивирование полипов толстой кишки	Совпадающие результаты двух испытаний
<b>Комбинация витаминов С, Е и А</b>	Снижение частоты рецидивов полипов толстой кишки	Результат одного ненадежного испытания

зы у испытуемых с относительно низким исходным уровнем β-каротина в крови [17, 18].

## Незаконченные исследования

Наиболее многообещающими выглядят данные о том, что среди курильщиков, принимающих витамин Е, снижается заболеваемость раком предстательной железы и смертность от него. В настоящее время в США проводится крупное испытание, цель которого — подтвердить или опровергнуть эффективность витамина Е для снижения смертности от рака предстательной железы.

До сих пор в рандомизированных испытаниях не изучен витамин А, хотя в эпидемиологических исследованиях получены убедительные данные о том, что он может снижать заболеваемость раком молочной железы. Кроме того, по данным когортных исследований, витамин А, возможно, снижает риск рака толстой кишки у женщин.

Когортные исследования показали, что витамин В может снижать риск рака молочной железы и толстой кишки. В настоящее время проводится рандомизированное испытание витамина В для профилактики рецидивов полипов толстой кишки.

В настоящее время идут еще три испытания эффективности витаминов. В испытание «Исследование здоровья врачей II» после повторной рандомизации вошли многие участники первого исследования, а также были набраны новые участники. Они случайным образом распределены по группам и получают 16 возможных комбинаций витаминов С, Е, поливитаминов (полностью покрывающих суточную потребность) и плацебо [29]. В испытании «Исследование здоровья женщин» изучали влияние β-каротина, витамина Е и аспирина на здоровье медицинских сестер. Изучение β-каротина было прекращено, а витамина Е и аспирина — продолжается. Наконец, проводится популяционное рандомизированное исследование SU.VI.MAX («Витамины и микроэлементы с антиоксидантными свойствами»), в котором участвуют более 12 000 человек. Его цель — изучить влияние ежедневного приема витаминов и микроэлементов в небольших дозах (витамин С — 120 мг, витамин Е — 30 мг, β-каротин — 6 мг, селен — 100 мкг, цинк — 20 мг) на смертность от онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [30, 31].

Эпидемиологические когортные исследования остаются важнейшим источником информации о роли витаминов в профилактике хронических заболева-

ний. Проводимые крупные испытания уже сейчас собрали много данных о вреде и пользе приема витаминов на ранних этапах канцерогенеза («Исследование здоровья медицинских сестер», «Исследование здоровья медицинских работников», «Айовское исследование здоровья женщин», «Исследование досуга»). Основной проблемой эпидемиологических исследований остается невозможность учесть все различия между испытуемой и контрольной группами, что затрудняет многофакторный анализ. Специалисты пытаются анализировать когортные исследования, используя подходы, применяемые в клинических испытаниях, чтобы пролить свет на природу различий в результатах, которые дают эти два важных метода. Понимание причин этих различий позволит правильно интерпретировать результаты когортных исследований и лучше планировать долгосрочные клинические испытания.

## Благодарности

Исследование, которое легло в основу данного обзора, было выполнено в Научно-практическом центре доказательной медицины Орегонского университета по заказу Управления медицинских исследований и стандартов.

Авторы благодарят Janet Allan, PhD, RN и Steven Woolf, MD, MPH из Американской специальной комиссии по профилактике, Susan Carson, MPH и Kim Peterson, MS из Научно-практического центра доказательной медицины Орегонского университета за помощь в написании обзора.

## Литература

1. Cancer Facts and Figures. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2003.

2. Evans P, Halliwell B. Br J Nutr 2001;85(Suppl 2):S67-74.
3. Choi SW, Mason JB. J Nutr 2000;130(2):129-32.
4. Hansen LA et al. Carcinogenesis 2000;21(7):1271-9.
5. Steinmetz KA, Potter JD. J Am Dietetic Assoc 1996;96:1027-39.
6. Harris R et al. Am J Prev Med 2001;20(3S):21-35.
7. Jadad AR et al. Control Clin Trials 1996;17:1-12.
8. Hennekens CH et al. New Engl J Med 1996;334:1145-9.
9. The Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. New Engl J Med 1994;330:1029-35.
10. Lee IM et al. J Natl Cancer Inst 1999;91:2102-6.
11. Greenberg ER et al. New Engl J Med 1994;331:141-7.
12. MacLennan R et al. J Natl Cancer Inst 1995;87:1760-6.
13. Alaimo K et al. Dietary intake of vitamins, minerals, and fiber of persons ages 2 months and over in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Phase 1, 1988-91: National Center for Health Statistics; 1994.
14. Omenn GS et al. New Engl J Med 1996;334:1150-5.
15. De Klerk NH et al. Int J Cancer 1998;75:362-7.
16. Heinonen OP et al. J Natl Cancer Inst 1998;90:440-6.
17. Stampfer MJ et al. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1997.
18. Cook NR et al. Cancer 1999;86:1783-92.
19. Albanes D et al. Cancer Causes Control 2000;11:197-205.
20. Greenberg ER et al. JAMA 1996;275:699-703.
21. Albanes D et al. Am J Clin Nutr 1995;62:1427S-30S.
22. Hartman TJ et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;7:335-40.
23. Malila N et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999;8:489-93.
24. Rautalahti MT et al. Cancer 1999;86:37-42.
25. McKeown-Eyssen G et al. Cancer Res 1988;48(16):4701-5.
26. Ponz de Leon M, Roncucci L. Scand J Gastroenterol Suppl 1997;222:72-5.
27. Zhang S et al. J Natl Cancer Inst 1999;91:547-56.
28. Zhang S et al. JAMA 1999;281(17):1632-7.
29. Christen WG et al. Ann Epidemiol 2000;10:125-34.
30. Hercberg S et al. Control Clin Trials 1998;19:336-51.
31. Hercberg S et al. Food Chemical Toxicol 1999;37:925-30.

## Примечание

### Характеристика рандомизированных испытаний

Испытание [ссылка]	Описание	Вмешательство	Продолжительность наблюдения
<b>Бета-каротин</b>			
«Исследование здоровья врачей» [8]	Участвовали 22 071 американский врач-мужчина в возрасте 40—84 лет, не имевший в анамнезе: <ul style="list-style-type: none"> <li>• онкологических заболеваний;</li> <li>• инфаркта миокарда;</li> <li>• инсульта;</li> <li>• нарушений мозгового кровообращения;</li> <li>• лекарственной аллергии</li> </ul>	50 мг бетакаротина через день; 325 мг аспирина через день; двухфакторное испытание	В среднем 12 лет (99,99% участников)
«Альфа-токоферол и бетакаротин» (АТВС) [9]	Финляндия; 29 133 мужчины-курьщика в возрасте 50—69 лет	20 мг/сут бетакаротина; 50 мг/сут альфа-токоферола; двухфакторное испытание	5—8 лет; в среднем 6,1 года

Испытание [ссылка]	Описание	Вмешательство	Продолжительность наблюдения
Американское испытание «Профилактика аденоматозных полипов» [11]	Шесть американских гастроэнтерологических клиник; 864 участника; 79% — мужчины моложе 80 лет, имевшие не менее одного полипа	25 мг/сут бетакаротина или плацебо; 1 г/сут аскорбиновой кислоты + 400 мг/сут альфа-токоферола или плацебо; двухфакторное испытание	В среднем 36,6 мес; колоноскопию проводили на первом и на четвертом году наблюдения
Австралийское испытание «Профилактика аденоматозных полипов» [12]	Австралийская гастроэнтерологическая клиника; 424 участника; 67% — мужчины в возрасте 30—74 лет, имевшие не менее одного полипа	20 мг/сут бетакаротина; диета со сниженным содержанием жиров; 25 г/сут молотых пшеничных отрубей; трехфакторное испытание	2—4 года
«Исследование здоровья женщин» [10]	Участвовали 39 876 американских медицинских сестер старше 45 лет	50 мг бетакаротина или плацебо через день; 100 мг аспирина или плацебо через день; 600 МЕ альфа-токоферола или плацебо через день; трехфакторное испытание; испытание бетакаротина прекращено досрочно	4 года
«Профилактика мезотелиомы» [15]	Участвовали 1 024 австралийских рабочих асбестовых шахт (мужчин — 92%, женщин — 8%); средний возраст — 57 лет; курят в настоящее время — 21%, бросили курить — 52%, никогда не курили — 27%	Группа бетакаротина, 30 мг/сут (512 человек); группа ретинола, 25 000 МЕ/сут (512 человек); группа плацебо отсутствовала	В среднем 4,5 года
<b>Витамин Е</b>			
«Альфа-токоферол и бетакаротин» (ATBC) [9]	Финляндия; 29 133 мужчины-курильщика в возрасте 50—69 лет	20 мг/сут бетакаротина; 50 мг/сут альфа-токоферола; двухфакторное испытание	5—8 лет; в среднем 6,1 года
<b>Комплексы витаминов</b>			
Американское испытание «Профилактика аденоматозных полипов» [11]	Шесть американских гастроэнтерологических клиник; 864 участника моложе 80 лет; у каждого — не менее одного полипа; 79% — мужчины	1 г/сут аскорбиновой кислоты + 400 мг/сут альфа-токоферола или плацебо; 25 мг/сут бетакаротина или плацебо; двухфакторное испытание	В среднем 36,6 мес; колоноскопию проводили на первом и на четвертом году наблюдения
«Эффективность бетакаротина и ретинола» (CARET) [14]	Участвовали 4 060 мужчин с западного побережья США, работающих с асбестом; 14 254 курящих женщин и мужчин (мужчин 66%)	30 мг/сут бетакаротина + 25 000 МЕ/сут ретинола или плацебо	5,5 года
Канадское испытание «Профилактика аденоматозных полипов» [25]	Больница Торонто; 185 участников; 60% мужчин; у каждого — не менее одного полипа	400 мг/сут аскорбиновой кислоты + 400 мг/сут альфа-токоферола или плацебо	2 года
Итальянское испытание «Профилактика аденоматозных полипов» [26]	Италия; 255 участников; у каждого — не менее одного полипа	Антиоксиданты (30 000 МЕ/сут ретинола + 70 мг/сут альфа-токоферола + 1 г/сут аскорбиновой кислоты); лактулоза (в сиропе или порошке); плацебо	36 мес

### Результаты рандомизированных испытаний<sup>a</sup>

Испытание [ссылка]	Рак легкого	Рак предстательной железы	Рак молочной железы	Рак толстой кишки	Другие онкологические заболевания	Смертность от всех причин
<b>Бета-каротин</b>						
«Исследование здоровья врачей» [8]	Заболеемость: 0,93 (0,69—1,25)	Заболеемость: 0,99 (0,88—1,11)	Нет данных	Заболеемость: 0,96 (0,78—1,18)	Заболеемость <ul style="list-style-type: none"> <li>• рак желудка: 0,9 (0,49—1,67);</li> <li>• рак поджелудочной железы: 1,38 (0,79—2,4);</li> <li>• рак головного мозга: 0,81 (0,48—1,36);</li> </ul>	1,01 (0,93—1,1)

Испытание [ссылка]	Рак легкого	Рак предстательной железы	Рак молочной железы	Рак толстой кишки	Другие онкологические заболевания	Смертность от всех причин
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• меланома: 0,88 (0,63—1,22);</li> <li>• лейкозы: 0,83 (0,53—1,3);</li> <li>• лимфомы: 1,07 (0,79—1,45);</li> <li>• рак мочевого пузыря: 1,51 (1,02—2,24);</li> <li>• рак щитовидной железы: 8 (2,05—31,23).</li> </ul> Смертность от всех злокачественных новообразований: 1,02 (0,88—1,17)	
«Альфа-токоферол и бета-каротин» (АТВС) [9]	Заболеваемость: 1,19 (1,03—1,36)	Заболеваемость: 1,23 (0,95—1,6)	Нет данных	Заболеваемость: 1,05 (0,75—1,47). Частота рецидивирования аденоматозных полипов: 0,98 (0,71—1,35)	Рак поджелудочной железы <ul style="list-style-type: none"> <li>• заболеваемость: 0,75 (0,49—1,14);</li> <li>• смертность: 0,81 (0,53—1,26)</li> </ul>	1,08 (1,01—1,16)
Американское испытание «Профилактика аденоматозных полипов» [11]	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Частота рецидивирования аденоматозных полипов: 1,01 (0,85—1,2)	Нет данных	1,03 (0,82—1,3)
Австралийское испытание «Профилактика аденоматозных полипов» [12]	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Заболеваемость: 1,5 (0,9—2,5)	Нет данных	Нет данных
«Исследование здоровья женщин» [10]	Заболеваемость: 1,43 (0,82—2,48)	Нет данных	Заболеваемость: 1,01 (0,81—1,24)	Заболеваемость: 0,99 (0,62—1,6)	Заболеваемость <ul style="list-style-type: none"> <li>• рак тела матки: 1,15 (0,69—1,91);</li> <li>• рак яичников: 1,33 (0,73—2,43);</li> <li>• рак щитовидной железы: 0,75 (0,32—1,74);</li> <li>• рак мочевого пузыря: 0,83 (0,27—2,57);</li> <li>• рак головного мозга: 0,67 (0,2—2,2);</li> <li>• рак поджелудочной железы: 1,5 (0,45—4,94);</li> <li>• рак шейки матки: 0,67 (0,13—3,33);</li> <li>• рак желудка: 0,99 (0,10—9,58);</li> <li>• все злокачественные новообразования: 1,03 (0,89—1,18).</li> </ul> Смертность от всех злокачественных новообразований: 1,11 (0,67—1,85)	1,07 (0,74—1,56)
«Профилактика мезотелиомы» [15]	Заболеваемость: 0,66 (0,19—2,32)	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Заболеваемость мезотелиомой плевры: 0,24 (0,07—0,86).	0,56 (0,33—0,95)

Испытание [ссылка]	Рак легкого	Рак предстательной железы	Рак молочной железы	Рак толстой кишки	Другие онкологические заболевания	Смертность от всех причин
					Смертность от других злокачественных новообразований: 0,97 (0,24—3,9)	
<b>Витамин Е</b>						
«Альфа-токоферол и бета-каротин» (АТВС) [9]	Заболеваемость: 0,98 (0,86—1,12)	Заболеваемость: 0,68 (0,53—0,88). Смертность: 0,59 (0,35—0,99)	Нет данных	Заболеваемость: 0,78 (0,55—1,09). Частота рецидивирования аденоматозных полипов: 1,66 (1,19—2,32)	Смертность от онкологических заболеваний: 1,05. Рак поджелудочной железы • заболеваемость: 1,34 (0,88—2,05) • смертность: 1,11 (0,72—1,72)	1,02 (0,95—1,09)
<b>Комбинации витаминов</b>						
Американское испытание «Профилактика аденоматозных полипов» [11]	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Частота рецидивирования аденоматозных полипов: 1,08 (0,91—1,29)	Нет данных	Нет данных
«Эффективность бетакаротина и ретинола» (CARET) [14]	Заболеваемость: 1,28 (1,04—1,57). Смертность: 1,46 (1,07—2)	Заболеваемость: 1,01 (0,8—1,27)	Заболеваемость: 0,78 (0,55—1,12)	Заболеваемость: 1,02 (0,7—1,5)	Заболеваемость • злокачественные опухоли мочевых путей: 0,8 (0,69—1,7); • злокачественные опухоли головы и шеи: 1,26 (0,73—2,19); • лейкозы: 2,18 (0,95—5,03); • лимфомы: 0,91 (0,42—1,98); • мезотелиома: 1,52 (0,66—3,52)	1,17 (1,03—1,33)
Канадское испытание «Профилактика аденоматозных полипов» [25]	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Частота рецидивирования аденоматозных полипов: 0,86 (0,51—1,45)	Нет данных	Нет данных
Итальянское испытание «Профилактика аденоматозных полипов» [26]	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Частота рецидивирования аденоматозных полипов: 0,16 (0,04—0,46)	Нет данных	Нет данных

<sup>a</sup>Все доверительные интервалы равны 95%.