

Исследование миллиона женщин

И.С. Явлов

Научно-исследовательский институт физико-химической медицины,
лаборатория клинической кардиологии, центр по атеросклерозу, г. Москва

Результаты рандомизированных контролируемых исследований и исследований, предназначенных для наблюдения, указывают на увеличение частоты возникновения рака молочной железы (РМЖ) у женщин, недавно использовавших или продолжающих использовать заместительную гормональную терапию (ЗГТ). Для выяснения влияния ЗГТ на смертность от РМЖ и значения особенностей ЗГТ в широкой врачебной практике у женщин среднего возраста было предпринято когортное исследование миллиона женщин (Million Women Study).

С 1996 по 2001 гг. всем женщинам Великобритании в возрасте 50–64 лет в дополнение к рутинной маммографии предлагалось заполнить специально разработанный опросник. Пациенты классифицировались согласно факту использования ЗГТ, особенностям ЗГТ (препараты, дозы, способы введения, продолжительность использования), состоянию менструальной функции и другим значимым факторам. Больные с диагностированным раком в исследование не включались.

За 3 года было включено 1 084 110 женщин, средний возраст которых составил 55,9 лет. Было зарегистрировано 9364 случая инвазивного РМЖ (средняя длительность наблюдения — 2,6 лет) и 637 смертей от РМЖ (средняя длительность наблюдения — 4,1 года). Среднее время до диагностики РМЖ составило 1,2 года после включения, от постановки диагноза до смерти — 1,7 лет.

В целом относительный риск инвазивного РМЖ зависел от состояния менструальной функции: у никогда не использовавших ЗГТ в сравнении с пременопаузальными женщинами он составил 0,75 (95% границы доверительного интервала [ДИ] 0,68–0,72) для женщин в период перименопаузы и 0,63 (95% ДИ 0,58–0,58) в постменопаузе. В основной анализ были включены только женщины в постменопаузе (828 923 человека).

При учете данных, сообщенных при включении в исследование, риск РМЖ у женщин в постменопаузе, продолжавших использовать ЗГТ в сравнении с никогда не применявшими такого лечения, составил 1,66 (95% ДИ 1,58–1,75; $p < 0,0001$). Среди прекративших ЗГТ относительный риск был слегка повышен только у получавших препараты в предшествующий 1 год (1,14; 95% ДИ 1,01–1,28; $p = 0,03$) и не отличался от никогда не получавших ЗГТ при больших сроках после ее прекращения. Среди продолжавших ЗГТ относительный риск РМЖ был наивысшим у принимавших комбинированные эстроген-прогестагенные препараты — 2,00 (95% ДИ 1,88–2,12; $p < 0,0001$); для принимавших эстрогены от составлял 1,30 (95% ДИ 1,21–1,40; $p < 0,0001$), тиболон — 1,45 (95% ДИ 1,25–1,68; $p < 0,0001$). Относительный риск РМЖ возрастал с увеличением общей продолжительности использования ЗГТ и не зависел от состава эстроген и прогестаген-содержащих препаратов, способа введения эстроген-содержащих препаратов (внутрь, трансдермально, имплантация) и режима приема комбинированных эстроген-прогестагенных препаратов (последовательный, постоянный).

В сравнении с никогда не использовавшими ЗГТ, риск умереть от РМЖ был выше у женщин, при включении в ис-

следование сообщивших о продолжении приема гормональных заместительных препаратов (1,22; 95% ДИ 1,00–1,48; $p = 0,05$), и не увеличивался у получавших их в прошлом. Малое число неблагоприятных исходов не позволило провести более детальный анализ.

В развитых странах у женщин в возрасте 50–65 лет, никогда не использовавших ЗГТ, предполагаемая частота возникновения инвазивного РМЖ составляет 32 на каждую 1000. Ожидается, что 5-летнее использование ЗГТ, начиная с 50-летнего возраста, к 65 годам приведет к дополнительному возникновению 1,5 (95% ДИ 0–3) РМЖ при использовании эстроген-содержащих препаратов и 6 (95% ДИ 5–7) РМЖ при использовании эстроген-прогестагенных препаратов. При 10-летнем применении это увеличение может составить 5 (95% ДИ 3–7) и 19 (95% ДИ 18–20) случаев соответственно.

Основной причиной назначения комбинированных эстроген-прогестагенных препаратов вместо эстроген-содержащих является доказанное увеличение риска рака эндометрия при использовании последних. В развитых странах частота рака эндометрия у женщин в возрасте 50–64 года составляет около 5 на каждую 1000. При 5-летнем применении эстроген-содержащих препаратов ожидается увеличение частоты этого заболевания на 4 на каждую 1000 леченных, при 10-летнем применении — до 10 на каждые 1000. Эстроген-прогестагенным лекарственным средствам такое влияние не свойственно (риск, возможно, больше при последовательной схеме приема, но вряд ли превышает два дополнительных случая на каждую 1000 леченных при 10-летнем приеме). Полагают, что при сопоставлении риска рака эндометрия при назначении эстроген-содержащих препаратов и риска исключительно РМЖ при приеме комбинированных препаратов, применение последних у женщин с сохраненной маткой имеет мало преимуществ — частота возникновения рака в любом случае составит 5–6 на 1000 при 5-летней ЗГТ и 15–19 на 1000 при 10-летней ЗГТ. На основании имеющихся данных количество дополнительных смертей от РМЖ, связанных с ЗГТ, оценить нельзя.

При обсуждении накопленных фактов о связи ЗГТ с риском РМЖ врачам рекомендуют отказаться от применения ЗГТ. При наличии симптомов, связанных с постменопаузой, назначать ЗГТ предложено только в отдельных случаях, после хорошо информированного решения больного и не дольше, чем на 3–6 мес. Полагают, что женщины, находящиеся на ЗГТ, должны как можно скорее ее прекратить. Советуют использовать альтернативные пути воздействия на патологические процессы, послужившие причиной назначения ЗГТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–427.
2. Lagro-Janssen T., Rosser W.W., van Well C. Breast cancer and hormone-replacement therapy: up to general practice to pick up the pieces. *Lancet* 2003; 362: 414–415.