

# Преимущества комбинации β-блокаторов и эндоскопической терапии в профилактике кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода: метаанализ

**Кровотечения из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка являются наиболее распространенным осложнением портальной гипертензии и основной причиной смерти больных циррозом печени.**

Известно, что у 70% пациентов, переживших один эпизод варикозного кровотечения, будет рецидив кровотечения. Поэтому больные циррозом печени нуждаются в эффективных методах вторичной профилактики.

Ранее было доказано, что применение β-блокаторов снижает вероятность повторного кровотечения из ВРВ у пациентов с циррозом печени. Эндоскопические методы лечения – склеротерапия (СКЛ) и лигирование (ЛИГ) ВРВ пищевода и желудка – также эффективны в профилактике повторных кровотечений у больных портальной гипертензией. Известно, что СКЛ снижает риск рецидива кровотечений и улучшает выживаемость пациентов, страдающих циррозом печени, по сравнению с плацебо. Однако методом выбора при проведении эндоскопического оперативного вмешательства является ЛИГ ВРВ, так как этот вид лечения по безопасности и эффективности превосходит СКЛ. Между тем во многих странах продолжают использовать последний. Комбинация фармакологического и эндоскопического методов лечения может быть эффективнее, чем каждый из видов терапии в отдельности. В рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов (2007) значится, что наиболее эффективным методом вторичной профилактики кровотечений из ВРВ является сочетание фармакологического и эндоскопического методов лечения, тогда как положения IV Бавенского консенсуса (2005) предусматривают монотерапию β-блокаторами, ЛИГ или их комбинацию.

Целью этого метаанализа является определение эффективности комбинированной терапии β-блокаторами и эндоскопического лечения (СКЛ или ЛИГ) в профилактике повторных кровотечений, а также ее влияния на показатели выживаемости больных портальной гипертензией по сравнению с использованием какого-либо эндоскопического метода лечения.

## Материалы и методы

### Поиск исследований

В анализ были включены все рандомизированные контролируемые исследования, сравнивавшие эффективность эндоскопической терапии и комбинации β-блокаторов с эндоскопическим методом лечения во вторичной профилактике варикозного кровотечения. Поиск исследований был проведен в базах данных MEDLINE (1950-2009 гг.) и Web of Science (1900-2009) с использованием ключевых слов «вторичная профилактика варикозного кровотечения», «эндоскопические методы лечения», «β-блокатор», «СКЛ», «варикозное кровотечение». В метаанализ были включены абстракты Американской и Европейской ассоциаций по изучению заболеваний печени, Недели заболеваний органов пищеварения, Объединенной европейской гастроэнтерологической недели, Французского национального гастроэнтерологического общества (1980-2009).

### Отбор исследований

Исследования, отобранные для проведения метаанализа, отвечали следующим критериям: 1) результаты исследований должны быть опубликованы в виде рецензированных статей, абстрактов, писем в редакцию; 2) обследованная когорта больных: пациенты с/без цирроза печени, с явлениями портальной гипертензии и ВРВ пищевода, ранее перенесшие эпизод варикозного кровотечения и не получившие β-блокаторов или эндоскопического лечения; 3) применение только эндоскопических методов (СКЛ/ЛИГ) или комбинации β-блокаторов (фармакологическую терапию назначали до проведения эндоскопического лечения) со СКЛ/ЛИГ.

### Анализ данных

Первичной конечной точкой было развитие повторного кровотечения и смерть больного через 6, 12, 24 мес наблюдения. Под рецидивом подразумевали кровотечение из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта по любым причинам. Для минимизации влияния различных сроков наблюдения результаты исследований оценивали в разные временные отрезки. Метаанализ был выполнен как для всех эндоскопических методов лечения (одновременно СКЛ и ЛИГ), так и для каждого вида эндоскопического вмешательства в отдельности (СКЛ или ЛИГ).

### Статистический анализ

Результаты метаанализа представлены в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Исходные данные обрабатывали при помощи модели с фиксированными уровнями; гетерогенность ОШ оценивали, используя тест Бреслоу-Дея; в случае, если гетерогенность была значительной, ОШ и Р-гетерогенность рассчитывали при помощи модели со случайными эффектами; процент вариативности определяли, используя I<sup>2</sup>-статистику; статистическую ошибку, связанную с предпочтительной публикацией положительных результатов исследований, оценивали при помощи теста Эггера.

### Результаты

В ходе поиска было отобрано 229 исследований. Из дальнейшего анализа были исключены 206 исследований, так как они не удовлетворяли критериям включения. Результаты 23 испытаний были тщательно проанализированы, после чего исключили еще 6 исследований (в 4 испытаниях использовалась комбинация β-блокаторов и нитратов, в 2 исследованиях β-блокаторы назначали после завершения эндоскопического вмешательства). Всего в метаанализ было включено 17 исследований.

### Характеристика исследований

В 14 испытаниях сравнивалась эффективность СКЛ с результативностью комбинированного лечения (β-блокаторами и СКЛ). Всего в этих исследованиях приняли

участие 925 больных, для дальнейшего анализа были использованы данные 887 пациентов (из них 435 проведена СКЛ, 452 получили β-блокаторы и СКЛ). Результаты обследования 38 больных не были включены в анализ по различным причинам (отсутствие приверженности к лечению, минимальный период наблюдения, проведение шунтирующих операций). Данные 10 исследований были опубликованы в полнотекстовых статьях, 3 испытаний – в виде абстрактов, 1 исследования – в виде письма в редакцию.

В 3 испытаниях сравнивалась эффективность ЛИГ с комбинированной терапией (назначение β-блокаторов и проведение ЛИГ). В этих исследованиях приняли участие 256 пациентов; для метаанализа были использованы данные 252 больных; в анализ не были включены результаты обследования 4 пациентов (в 3 случаях имела место отмена β-блокаторов, 1 больной исключен в связи с выявлением лимфомы). 125 пациентам проведено ЛИГ, 128 больным назначены β-блокаторы и выполнено ЛИГ ВРВ. Результаты 2 испытаний были опубликованы в виде полнотекстовых статей, данные 1 исследования – в виде абстракта.

В большинстве случаев причиной портальной гипертензии являлось хроническое заболевание печени: в 9 исследованиях оно было обусловлено хроническим алкоголизмом, в 3 испытаниях – индуцировано вирусной инфекцией, в 2 исследованиях – вызвано шистосомозом, еще в 3 исследованиях этиология повреждения печеночной ткани не была указана. В 8 испытаниях приняли участие только больные циррозом печени.

Подавляющее большинство пациентов страдало умеренным или тяжелым поражением печени, в 5 исследованиях тяжесть поражения печени не определяли. В 11 испытаниях размеры варикозных узлов оценивали как средние или большие, в 5 исследованиях размеры узлов не были указаны. СКЛ проводили с использованием полидоканола (5 исследований), этаноламина (6), этоксисцерола (1); авторы 2 испытаний не указали использованный склерозирующий агент. ЛИГ выполняли с использованием многополосных лигатур, ее повторяли с интервалом от 10 до 21 дня до достижения полной облитерации варикозных узлов.

В качестве β-блокаторов использовали пропранолол (12 исследований) или надолол (5 испытаний). Время, необходимое для полной облитерации ВРВ, было указано в 13 исследованиях. У больных, принимавших β-блокатор и перенесших СКЛ, среднее время облитерации варикозных узлов было значительно меньше по сравнению с пациентами, которым была проведена только СКЛ (166 дней, или 5,7 повторных процедур склерозирования, vs 171 днем или 6 повторными процедурами склерозирования, соответственно). В группе больных, перенесших ЛИГ, полная облитерация варикозных узлов была достигнута

через 44 дня (3,3 процедуры), в то время как в группе пациентов, получавших β-блокатор в сочетании с ЛИГ, облитерация ВРВ наблюдалась через 42 дня (3,15 процедуры). В 7 исследованиях прием β-блокаторов начинали перед проведением СКЛ и завершали после полной облитерации варикозных узлов, в 5 испытаниях β-блокаторы отменяли после завершения периода наблюдения либо после облитерации ВРВ. Длительность наблюдения при проведении процедуры СКЛ колебалась от 2 до 39 мес (в среднем 16,6 мес), при использовании ЛИГ она составляла 3-16 мес (в среднем 10,3 мес).

### Конечные точки

**Рецидивы кровотечений по всем причинам**  
Во всех исследованиях, за исключением одного, приводились данные о частоте рецидивов кровотечений. В группе больных, которым была проведена СКЛ, повторное кровотечение из ВРВ имело место у 162 (39,2%) пациентов, тогда как среди принимавших β-блокатор и перенесших СКЛ рецидив кровотечения был зарегистрирован у 110 (25,4%) больных. В 4 исследованиях частота развития повторных кровотечений была признана минимальной среди пациентов, получавших комбинированное лечение (β-блокатор и СКЛ); в 10 испытаниях разница между группами расценена как незначительная.

Среди пациентов, перенесших процедуру ЛИГ, рецидив кровотечения развился у 49 (39,5%); в группе больных, принимавших β-блокатор в сочетании с ЛИГ, повторное кровотечение зафиксировано у 22 (17,2%). В 5 исследованиях рецидив кровотечения был признан минимальным у пациентов, получавших β-блокатор и ЛИГ.

При анализе всех методов эндоскопической терапии (одновременно СКЛ+ЛИГ) оказалось, что повторными кровотечениями чаще страдали пациенты, которым проводилось только эндоскопическое оперативное вмешательство, по сравнению с больными, получавшими комбинацию β-блокатора и хирургического лечения (211 (39,3%) пациентов vs 132 (23,5%) пациентов соответственно). Метаанализ эффективности эндоскопической терапии показал, что частота рецидивов кровотечений к 6, 12-му месяцу, а также к окончанию периода наблюдения была достоверно меньше в группе больных, получавших β-блокатор в сочетании с эндоскопическим лечением (к 6-му месяцу: ОШ 1,70; 95% ДИ 1,24-2,34; p=0,01; к 12-му месяцу: ОШ 2,22; 95% ДИ 1,25-3,99; p=0,007; к окончанию периода наблюдения: ОШ 2,20; 95% ДИ 1,69-2,85; p<0,0001). В то же время снижение вероятности повторного кровотечения к 24-му месяцу в указанной когорте пациентов не было статистически значимым (ОШ 1,67; 95% ДИ 0,99-2,81; p=0,05).

**Летальность.** Во всех исследованиях, за исключением одного, приводились данные о летальности больных. Среди пациентов, перенесших процедуру СКЛ, зарегистрирован 71 (17,2%) смертельный случай, тогда как в группе больных, принимавших β-блокатор и перенесших СКЛ, зафиксировано 59 (13,7%) летальных исходов. Летальность среди пациентов,

подвергшихся процедуре ЛИГ, составила 21,8% (27 человек); в группе больных, получавших β-блокатор в сочетании с ЛИГ, летальность была ниже и составила 13,3% (17 человек). Ни в одном из этих исследований не сообщалось о наличии значимых различий в показателях летальности среди пациентов, перенесших какой-либо вид эндоскопического лечения, по сравнению с больными, получавшими β-блокатор в сочетании со СКЛ/ЛИГ варикозных узлов. При анализе всех методов эндоскопической терапии (одновременно СКЛ+ЛИГ) оказалось, что летальность в группе пациентов, которым проводилось эндоскопическое лечение, составила 18,3% (98 летальных исходов); среди тех, кто получал комбинацию β-блокатора и хирургического вмешательства, летальность была несколько ниже – 13,6% (76 смертельных случаев).

Статистический анализ не выявил достоверных различий в показателях летальности к 6-му и 12-му месяцу наблюдения. К 24-му месяцу наблюдения смертность в группе больных, которым проводилась комбинированная терапия (β-блокатор + эндоскопическое вмешательство), была значительно ниже по сравнению с таковой у пациентов, получавших только эндоскопическое лечение (ОШ 1,83; 95% ДИ 1,16-2,90; p=0,009). Общая летальность также была ниже среди больных, получавших комбинированную терапию (ОШ 1,43; 95% ДИ 1,03-1,98; p=0,03).

#### Подгрупповой анализ

**Склеротерапия.** В анализ были включены только те исследования, в которых больным проводили склерозирующую терапию. Частота повторных кровотечений к 6, 12-му и 24-му месяцу наблюдения была несколько ниже в группе больных, получавших β-блокатор в сочетании со СКЛ, но эти различия не были статистически значимыми. Общая частота рецидивов была достоверно ниже у пациентов, получавших комбинированное лечение (β-блокатор + СКЛ) (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,49-2,69; p<0,0001). Достоверных межгрупповых различий в показателях летальности к 6, 12-му и 24-му месяцу наблюдения, а также в показателях общей летальности к моменту завершения наблюдения за пациентами не зафиксировано.

**Лигирование.** В анализ были включены только те исследования, в которых больным проводили ЛИГ. У пациентов, перенесших ЛИГ и принимавших β-блокатор, реже развивался рецидив кровотечения по сравнению с теми, кто подвергся только эндоскопическому лечению (ОШ 3,16; 95% ДИ 1,76-5,34; p<0,0001). Достоверных межгрупповых различий в показателях летальности не зафиксировано.

#### Обсуждение

Результаты этого метаанализа представляют доказательства того, что комбинация эндоскопического лечения и приема β-блокаторов более эффективна в качестве вторичной профилактики кровотечений из ВРВ пищевода по сравнению с изолированным эндоскопическим вмешательством. Комбинированная терапия (β-блокатор + эндоскопическое лечение) значительно снижает вероятность летального исхода во всех контрольных точках (6, 12, 24-й месяц). Это первый метаанализ, который продемонстрировал значительное снижение показателя общей летальности у больных, получавших β-блокатор и перенесших эндоскопическое вмешательство.

Превосходство комбинации β-блокаторов и эндоскопической терапии в снижении частоты повторных кровотечений может быть объяснено их синергизмом действия: β-блокаторы уменьшают выраженность портальной гипертензии, а эндоскопическая СКЛ или ЛИГ локально воздействуют на стенку пищевода.

В исследованиях, применявших СКЛ, было показано снижение только показателя общей частоты рецидивов кровотечения при применении комбинированной терапии, а при дополнительном включении в анализ испытаний, использовавших эндоскопическое ЛИГ, уменьшение частоты повторных кровотечений при проведении комбинированного лечения становилось статистически достоверным к 6, 12-му и 24-му месяцу наблюдения. Эти данные подтверждаются относительно высокими значениями безопасных чисел (failsafe numbers – количество исследований с незначимым результатом, которые снизили бы общий уровень значимости метааналитического результата до незначимого уровня) – 8, 16 и 33 для 6, 12 и 24 мес наблюдения соответственно. Это можно объяснить тем, что во всех исследованиях, изучавших эффективность эндоскопического ЛИГ, было доказано преимущество комбинированной терапии в профилактике рецидива кровотечения (p<0,0001). Однако количество этих испытаний, включенных в метаанализ, было относительно небольшим (n=3) по сравнению с теми, в которых изучалось применение СКЛ (n=14). Указанные различия можно объяснить тем, что СКЛ является более распространенной эндоскопической техникой по сравнению с ЛИГ.

А. Kumaг и соавт. (2009) считают, что в метаанализе, выполненном R. Gonzalez (2008), объединение исследований, использовавших СКЛ и ЛИГ, в одну группу могло привести к искажению данных об эффективности эндоскопического лечения (известно, что эффективность СКЛ в лечении варикозного кровотечения уступает результативности ЛИГ). Чтобы избежать подобной ошибки, мы решили провести отдельный анализ для исследований, изучавших эффективность ЛИГ. Как показали результаты анализа, комбинация эндоскопического ЛИГ с приемом β-блокаторов способствовала достоверному снижению количества рецидивов кровотечения. Несмотря на то что в анализ были включены только 3 исследования, полученные данные являются достоверными, так как количество испытаний с незначимым результатом, которые бы сделали полученный результат несущественным, составляет 4.

Объединение в одну группу исследований, использовавших СКЛ и ЛИГ, позволило получить данные о достоверном снижении летальности у больных, принимавших β-блокаторы и подвергшихся эндоскопическому лечению. Мы отметили значительное уменьшение показателей общей летальности, а также количества смертельных исходов к 24-му месяцу наблюдения, тогда как таковое к 6-му и 12-му месяцу наблюдения было настолько незначительным, что сделало невозможным выявление каких-либо значимых статистических различий (к 6-му месяцу: 39/309 (12,6%) смертельных случаев в группе эндоскопического лечения и 33/319 (10,3%) летальных исходов в группе комбинированной терапии; к 12-му месяцу: 33/246 (13,4%) и 30/259 (11,6%) летальных исходов соответственно). Можно предположить, что снижение показателей летальности обусловлено уменьшением частоты повторных кровотечений. β-Блокаторы могут оказывать положительное влияние на выживаемость больных, так как не только уменьшают выраженность портальной гипертензии, но и снижают частоту развития таких осложнений цирроза печени, как асцит, гепаторенальный синдром, портальная гипертензивная гастропатия, спонтанный бактериальный перитонит. Данные о снижении летальности в когорте пациентов, принимавших β-блокаторы и перенесших эндоскопическое оперативное вмешательство, следует интерпретировать осторожно, поскольку значение безопасных чисел было чрезвычайно мало: количество

испытаний с незначимым результатом, которые бы сделали полученный результат несущественным, равнялось 2. Для подтверждения полученных данных необходимо проведение дополнительных исследований эффективности эндоскопического лигирования с длительным периодом наблюдения.

Ранее были опубликованы три метаанализа, посвященные комбинированной терапии. Метаанализы, выполненные под руководством R. Gonzalez и M. Ravipati, сравнивали эффективность комбинированного лечения с результативностью эндоскопического лечения (СКЛ или ЛИГ). Эти работы доказали значительное снижение рецидивов кровотечений при использовании комбинированной терапии, однако подобные данные в отношении летальности не были получены. В метаанализе, выполненный M. Ravipati и соавт., были включены 11 исследований, изучавших эффективность СКЛ, тогда как в нашем метаанализе таких испытаний было 14 (дополнительное количество пациентов – 148).

J. Cheung и соавт. провели небольшой метаанализ, в который вошли 4 исследования, сравнивавшие эффективность ЛИГ и комбинации ЛИГ с приемом β-блокаторов. В этом метаанализе не было зафиксировано достоверных межгрупповых различий в показателях летальности или частоте рецидивов кровотечения.

R. Gonzalez и соавт. проанализировали 23 исследования. В отличие от нашего метаанализа указанные выше работы включали в анализ испытания, в которых допускалось сочетание β-блокаторов и нитратов или рекомендовалось принимать β-блокаторы только после окончания курса эндоскопического лечения.

Мы приняли решение не использовать результаты подобных исследований как по методологическим, так и по медицинским причинам.

Во-первых, в современной литературе нет достоверных данных о превосходстве комбинации нитратов и β-блокаторов над монотерапией β-блокаторами в профилактике кровотечений и смертности. Одно небольшое испытание продемонстрировало снижение частоты повторных кровотечений у пациентов, принимавших надолол и изосорбида мононитрат, тогда как два широко масштабных плацебо контролируемых исследования не смогли подтвердить полученные данные, а зафиксировали только большое количество побочных действий у пациентов, принимавших нитраты. Именно по этой причине (плохая переносимость нитратов) ни IV Бавенский консенсус, ни Американская коллегия гастроэнтерологов не рекомендуют назначать нитраты больным с портальной гипертензией.

Во-вторых, оптимальная комбинированная терапия должна предусматривать назначение β-блокаторов перед началом эндоскопического метода для уменьшения вероятности развития кровотечения до полной облитерации варикозных узлов благодаря снижению выраженности портальной гипертензии. Мы решили также не включать в метаанализ те исследования, в которых β-блокаторы назначали только после завершения полного курса эндоскопического лечения. Были проанализированы все испытания, предусматривавшие прием β-блокаторов до начала эндоскопического вмешательства и завершение фармакологической терапии только после полной облитерации варикозных узлов.

В-третьих, включение в анализ исследований, в которых прием β-блокаторов был ассоциирован с нитратами или начинался только после завершения эндоскопического лечения, могло спровоцировать повышение гетерогенности получаемых результатов.

Эта методологическая ошибка уже была подвергнута критике в одной из передовых статей, рецензировавшей метаанализ, который был выполнен под руководством

R. Gonzalez. Мы не включали в анализ исследования, предусматривавшие одновременный прием β-блокаторов и нитратов. Такие строгие критерии включения в наше испытание должны были обеспечить получение точных данных в отношении оптимального метода лечения.

Результаты клинических исследований, особенно метаанализов, необходимо интерпретировать с осторожностью. В испытании A. Kumaг, сравнивавшем эффективность ЛИГ и комбинации ЛИГ с фармакологической терапией, не было зафиксировано каких-либо значимых различий в частоте рецидивов кровотечений и в показателях летальности. Однако в этом исследовании под фармакологическим лечением подразумевали комбинацию β-блокаторов с нитратами в отличие от нашего метаанализа, в который включали исследования, использовавшие только монотерапию β-блокаторами.

Представленный метаанализ был ограничен колебанием качества включенных в него испытаний, а также недостаточным количеством данных об исследованиях, результаты которых были опубликованы в виде абстрактов или писем в редакцию. Временной отрезок, на протяжении которого проводили отбор испытаний, был относительно большим (1986-2005), что могло спровоцировать появление значимой гетерогенности между ними и повлиять на показатели летальности и частоту рецидивов кровотечений. К сожалению, недостаточное количество данных не позволило оценить влияние даты проведения исследования на конечные точки. По аналогичной причине не был проведен подгрупповой анализ по таким критериям, как степень печеночной недостаточности по Чайлду-Пью, этиология цирроза печени, размеры варикозных узлов. Тем не менее мы решили включить в метаанализ абстракты и письма в редакцию для достижения оптимального объема анализируемой выборки (дополнительно включено 246 пациентов). Оценить частоту развития нежелательных явлений не представлялось возможным в связи с тем, что во многих исследованиях не разграничивали тяжелые и легкие нежелательные явления. В 9 испытаниях не был выполнен анализ в соответствии с исходно назначенным лечением (intention-to-treat analysis), в 2 исследованиях не упоминалось об осуществлении указанного анализа, что могло привести к переоценке эффективности проводимого лечения. Определение конечных исходов в разные временные отрезки позволило снизить гетерогенность результатов, обусловленную различными периодами наблюдений в выбранных исследованиях. В идеале в метаанализ должны включаться индивидуальные данные каждого пациента, которые бы обновлялись в ходе испытания. Но такие сведения не были нам доступны, поэтому при проведении метаанализа мы использовали групповые данные, полученные из каждого исследования. Тем не менее мы уверены, что результаты проведенного метаанализа соответствуют истине благодаря расчету безопасных чисел, что не было сделано в метаанализах R. Gonzalez, J. Cheung и M. Ravipati.

Таким образом, комбинированная терапия (комбинация эндоскопического лечения и приема β-блокаторов) превосходит эндоскопическое оперативное вмешательство во вторичной профилактике кровотечений из ВРВ, показателях летальности и частоте рецидивов кровотечений. Мы полагаем, что комбинация β-блокаторов + эндоскопическое ЛИГ будет рекомендована в качестве терапии первой линии для больных циррозом печени, перенесших эпизод кровотечения из ВРВ пищевода.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

World Journal of Gastroenterology 2010; 16 (47): 5982-5992

Перевела с англ. Лада Матвеева

