

Применение β -блокаторов при циррозе печени: второе окно

Guadalupe Garcia-Tsao^{1,2,*}

¹ Section of Digestive Diseases, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA;

² Section of Digestive Diseases, VA-CT Healthcare System, West Haven, CT, USA

См. статью Rajeshwar P. Mookerjee et al.

Неселективные β -блокаторы (НСББ) считаются основой терапии портальной гипертензии в течение последних 25 лет, с тех пор как Lebgrec et al. продемонстрировали в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) снижение давления в системе воротной вены на фоне применения пропранолола у 18 больных с циррозом печени и кровотечениями из варикозно-расширенных вен [1]. Авторы высказали предположение о том, что снижение давления в системе воротной вены, по-видимому, происходит в результате снижения интенсивности висцерального кровообращения, которое является следствием сокращения сердечного выброса. С тех пор были получены более подробные знания относительно механизмов, приводящих к развитию портальной гипертензии; в исследованиях Groszmann et al. было установлено, что состояние портальной гипертензии сохраняется, несмотря на образование коллатералей, из-за расширения сосудов внутренних органов, что приводит к увеличению притока крови в воротную вену [2]. В этих исследованиях также было показано, что пропранолол сокращает давление в воротной вене путем уменьшения в ней кровотока в основном за счет блокады β_2 -адренорецепторов [3].

После этого клиническая эффективность пропранолола и других НСББ была широко продемонстрирована как для профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен, так и для предотвращения их рецидивов [4]. В первом случае рекомендации состоят в применении НСББ или лигировании вен. В последнем случае предлагается использовать комбинацию НСББ с лигированием сосудов, однако при этом лигирование эффективно только

в сочетании с НСББ. Данные метаанализа свидетельствуют о том, что для профилактики повторных кровотечений и снижения смертности монотерапия НСББ обладает практически такой же эффективностью, как и терапия НСББ в сочетании с лигированием сосудов [5]. Это неудивительно, поскольку в отличие от НСББ лигирование представляет собой вид местной терапии, которая не оказывает влияния на патофизиологический механизм, приводящий к развитию портальной гипертензии. НСББ не только снижают частоту кровотечений из варикозно-расширенных вен, но и уменьшают риск других осложнений цирроза печени (асцита, энцефалопатии) и повышают выживаемость [6, 7].

Пациенты как с компенсированным, так и с декомпенсированным циррозом печени были включены в РКИ, в которых сравнивалась эффективность НСББ с отсутствием терапии/плацебо. Практически ни в одном из РКИ не были представлены результаты со стратификацией по стадиям заболевания. В первом РКИ, посвященном применению пропранолола для профилактики первого кровотечения из варикозно-расширенных вен [8], включавшем 230 пациентов, различия в отношении частоты кровотечений и смертности в пользу пропранолола были статистически значимыми только у пациентов с тяжелым состоянием (средняя оценка по шкале Чайлда—Пью 10,4), но не у пациентов с удовлетворительным состоянием (средняя оценка по Чайлду—Пью около 7). В дальнейшем в метаанализе 12 РКИ, посвященных первичной профилактике, более низкая частота первичных кровотечений на фоне применения НСББ наблюдалась у пациентов как с асцитом, так и без него, а также у больных с компенсированным (оценка по Чайлду—Пью < 8) и декомпенсированным (оценка по Чайлду—Пью > 8) циррозом печени [9]. В метаанализе 12 РКИ, посвященных вторичной профилактике кровотечений из варикозно-расширенных вен [10], результаты анализа чувствительности показали существенное сокращение как частоты повторных кровотечений, так и смертности у пациентов с тяжелым поражением печени, получавших НСББ (смертность > 85 % в

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Section of Digestive Diseases, Yale University School of Medicine, 333 Cedar St - 1080 LMP, New Haven, CT 06510, USA.

Tel.: +1 (203)737 6063; fax: +1 203 737 6063.

E-mail: guadalupe.garcia-tsao@yale.edu.

Сокращения: НСББ — неселективные β -блокаторы; ОПечНХ — острая печеночная недостаточность на фоне хронической; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

контрольной группе). Однако в группе больных со средне-тяжелым поражением печени преимуществ в отношении выживаемости выявлено не было.

Приведенные выше факты свидетельствуют о том, что у более тяжелых больных применение НСББ может оказаться более эффективным и более обоснованным, поскольку каждая из прогностических стадий цирроза характеризуется своим преобладающим патофизиологическим механизмом. Тогда как основным механизмом при компенсированном циррозе является портальная гипертензия, при декомпенсированном циррозе этот механизм состоит в системном расширении сосудов внутренних органов (точка приложения НСББ). Нарушения циркуляции наиболее отчетливо проявляются в стадии поздней декомпенсации, которая проявляется главным образом развитием рефрактерного асцита. В этой стадии перфузия органов в значительной степени зависит от сердечного выброса и поддержания адекватного АД.

В обсервационном исследовании, проведенном недавно Serste et al. в одном из медицинских центров с участием 151 пациента с установленным диагнозом рефрактерного асцита, применение пропранолола коррелировало с более высокой смертностью по сравнению с больными, не получавшими этого препарата [11] (табл. 1). Несмотря на проспективный дизайн, в исследовании не выполнялся подбор пациентов по факторам, связанным с применением НСББ. Соответственно в начале исследования больные, получавшие пропранолол, находились в более тяжелом состоянии (среди них было больше пациентов с варикозным расширением вен, кровотечениями из варикозно-расширенных вен и классом С по шкале Чайлда—Пью), хотя после внесения поправок на эти вмешивающиеся факторы применение НСББ оставалось связанным с более

высокой смертностью (см. табл. 1). В ретроспективном исследовании, проведенном позднее Mandorfer et al. [12] с участием одного медицинского центра и с пациентами основной и контрольной групп, не удалось подтвердить неблагоприятное влияние НСББ у больных с рефрактерным асцитом. Однако в этом исследовании применение НСББ на момент диагностики спонтанного бактериального перитонита коррелировало с более высокой частотой гепаторенального синдрома и смертностью.

Более высокие показатели смертности на фоне применения НСББ можно объяснить снижением объема сердечного выброса с дальнейшим ухудшением уже и так нарушенной гемодинамики у больного с рефрактерным асцитом, что приводит к снижению перфузии органов (а именно почек) и смерти. Это предположение подтверждается тем фактом, что в обоих приведенных выше исследованиях у пациентов, получавших НСББ, среднее АД было существенно ниже, чем у больных, не получавших этих препаратов [11, 12] (см. табл. 1). В результате этих исследований родилась гипотеза «окна», согласно которой «окно» для применения НСББ закрывается с момента развития у пациента более выраженной декомпенсации, т. е. рефрактерного асцита [13]. Многими практикующими врачами закрытие «окна» было воспринято настолько буквально, что у большого числа пациентов НСББ были исключены из лечения даже при отсутствии рефрактерного асцита или каких-либо признаков нарушения гемодинамики (например, гипотензии) в соответствии с принципом «соблюдения, прежде всего, интересов больного».

Результаты 2 проведенных недавно исследований заставили научное сообщество задуматься относительно перспективы повторного открытия «окна». В исследовании с участием одного медицинского центра, проведен-

Таблица 1. Обзор полностью опубликованных исследований с участием более 100 пациентов, в которых описываются характеристики и смертность пациентов, получавших и не получавших β-блокаторы

	<i>n</i>	Основная характеристика, использованная для создания группы больных с циррозом	Больные с рефрактерным асцитом, %	Больные с классом С по Чайлду—Пью, отсутствие ББ vs ББ, %	Исходная оценка по MELD, отсутствие ББ vs ББ	Исходное САД, отсутствие ББ vs ББ	Наблюдение в динамике, мес.	Скорректированное ОР смерти, связанной с применением ББ (ДИ) ^a
Serste et al.	151	Рефрактерный асцит	151	61 vs 74	18,8 vs 18,9	123 vs 103	8	2,61 (1,63–4,19)
Mandorfer et al.	182	Спонтанный бактериальный перитонит	НУ	53 vs 67	20,0 vs 21,6	83 vs 77	~ 9,6 (147 человеко-лет)	1,64 (1,1–2,3)
Leithead et al.	322 (208 подбранных по характеристикам)	Асцит и включение в лист ожидания трансплантации печени	117 (76 подбранных друг с другом)	НУ	16 vs 17 ^b	89 vs 86 ^c	2,4 (72 дня)	0,35 (0,14–0,86)
Bossen et al.	1188	Асцит в РКИ по применению сатаваптана/плацебо	588	28 vs 24	11 vs 12	85 vs 83	12 (52 нед.)	1,02 (0,74–1,40)
Mookerjee et al.	349	Острая печеночная недостаточность на фоне хронической	НУ	НУ	29 vs 27	79 vs 78	1 (28 дней)	0,60 (0,36–0,98)

ББ — β-блокаторы; ДИ — доверительный интервал; НУ — не установлено; ОР — отношение рисков; САД — среднее артериальное давление.

^a ОР > 1 с ДИ < 1 указывает на статистически значимо более высокую смертность в группе ББ, в то время как ОР < 1 с ДИ < 1 указывает на статистически значимо более низкую смертность в группе ББ. Во всех исследованиях регрессионные модели были скорректированы с учетом различных вмешивающихся факторов, включая тяжесть заболевания печени.

^b До проведения подбора по оценке степени риска.

^c Оценка выполнена у 81 пациента.

ном Leithead et al. [14] в когорте пациентов с циррозом печени и асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени, было обнаружено снижение смертности у больных, получавших НСББ, по сравнению с пациентами, не получавшими этих препаратов. В связи с различиями исходных характеристик между группами оценка риска была выполнена только у 208 пациентов (имитируя РКИ), в результате чего был подтвержден благоприятный эффект НСББ в отношении выживаемости как во всей группе, так и у пациентов с рефрактерным асцитом. У пациентов в этом исследовании, включая больных с рефрактерным асцитом, оценка по MELD была несколько ниже, чем в исследовании Serste et al. (см. табл. 1), но у них отмечалось более низкое АД (что указывало на более выраженную вазодилатацию). Во втором исследовании, выполненном Bossen et al. [15], результаты апостериорного анализа 3 крупных многоцентровых РКИ, посвященных применению сатаваптана (по сравнению с плацебо) для лечения асцита у 1188 пациентов, показали отсутствие различий в 52-недельной смертности между больными, получавшими и не получавшими НСББ. Хотя при этом оценка, проведенная в комбинированной конечной точке «госпитализация или смерть», свидетельствовала в пользу НСББ (отношение рисков 0,83; доверительный интервал 0,71–0,97). Необходимо отметить, что у пациентов, включенных в это исследование, оценки по MELD были наиболее низкими из всех рассматриваемых здесь исследований. В ходе наблюдения в динамике 29 % пациентов, первоначально получавших НСББ, прекратили прием этих препаратов. У этих больных отмечались более высокие показатели смертности. Это не стало неожиданностью, поскольку пациенты, прекратившие применение β -блокаторов, находились в более тяжелом состоянии (были госпитализированы, у них имелись кровотечения из варикозно-расширенных вен, бактериальная инфекция и/или гепаторенальный синдром).

Исследование Mookerjee et al., опубликованное в настоящем номере журнала, описывает механизм, благодаря которому «окно» останется открытым после развития поздней декомпенсации [16]. В этом исследовании был обнаружен эффект от применения β -блокаторов у пациентов с наиболее тяжелой стадией цирроза печени, представленной острой печеночной недостаточностью на фоне хронической (ОПечХН). На этой стадии основным патогенетическим механизмом является системное воспаление, которое приводит к затруднению вазодилатации, развитию полиорганной недостаточности и связано с высокой 28-дневной смертностью [17]. Скрытые (бактериальная транслокация) и манифестные инфекции играют важную роль в развитии ОПечХН.

Исследователи применили инновационный подход, взглянув за пределы эффекта НСББ по снижению давления в воротной вене и изучив их возможное иммуномодулирующее действие [18], а также сокращение бактериальной транслокации под их влиянием в условиях ОПечХН. Активность симпатической нервной системы, которая особенно повышена у пациентов с асцитом, обуславливает замедление времени транзита содержимого по кишечнику и приводит к избыточному бактериальному росту [13]. Кроме того, норадреналин вызывает повышение роста *E. coli* и других грамотрицательных бактерий в кишечни-

ке, что приводит к изменению микробиома. НСББ за счет ускорения кишечного транзита вызывают уменьшение бактериальной транслокации, о чем свидетельствуют результаты экспериментальных исследований, проведенных на животных [19] и у больных с циррозом печени [20].

В своем исследовании [16] Mookerjee et al. изучали подгруппу пациентов, включенных в исследование CANONIC Европейского консорциума, собирающего в проспективном порядке данные относительно пациентов, госпитализированных с декомпенсированным циррозом печени (асцитом, кровотечением из варикозно-расширенных вен, энцефалопатией). Из 1343 пациентов в 21 медицинском центре, включенных в это исследование, у 349 больных была диагностирована ОПечХН на основании установленных консорциумом критериев [17]. Из них 164 (47 %) больных получали НСББ (причем большинство начало получать НСББ минимум за 3 мес. до поступления), а 185 пациентов не получали этих препаратов. Как показано в табл. 1 и как и ожидалось, у пациентов в данном исследовании отмечались наиболее высокие оценки по MELD среди всех обсервационных исследований. Ранняя, 28-дневная, смертность (основной оцениваемый показатель при ОПечХН) была статистически значимо ниже у больных, получавших НСББ, по сравнению с пациентами, не получавшими НСББ (24 vs 34 %; $p = 0,048$), и была также ниже для каждой степени тяжести ОПечХН. Интересно отметить, что у больных, получавших НСББ, степень тяжести ОПечХН была меньше, а прогрессирование за период исследования происходило медленнее. Число лейкоцитов на момент поступления было ниже у больных, получавших терапию НСББ, что свидетельствовало о менее выраженном воспалении, хотя, учитывая более высокий процент пациентов с активным алкоголизмом в группе, не получавшей НСББ, это может указывать на более низкую распространенность алкогольного гепатита в группе НСББ. Как было показано ранее, у пациентов, прекративших прием НСББ ($n = 77$), отмечалась более высокая смертность (37 vs 13 %), а основным различием между больными, прекратившими и не прекратившими применение НСББ, было наличие циркуляторных нарушений (гипотензии, требовавшей применения вазопрессоров) и дыхательной недостаточности.

На сегодня недостаток исследований, посвященных изучению влияния НСББ на выживаемость пациентов с асцитом, состоит в том, что эти исследования не являются РКИ. Тем не менее основные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии (или нейтральном у пациентов с менее тяжелым поражением печени) НСББ на выживаемость даже у больных с терминальной стадией цирроза. До получения результатов РКИ необходимо следовать текущим рекомендациям по применению НСББ (для профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен), и, как указывается во всех руководствах, НСББ должны быть отменены у больных с циррозом печени, у которых развились гипотензия или имеются какие-либо признаки снижения перфузии органов. Согласно заключению Mookerjee et al., необходимо тщательно взвесить все «за» и «против», прежде чем отменить НСББ у этих больных (или прежде чем принять решение о назначении этих препаратов при наличии показаний). В любом случае мы ставим на первое место интересы больного.

Спонсоры

Йельский центр по изучению болезней печени, Национальные институты здоровья, P30 DK34989.

Конфликты интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Литература

- [1] Lebrech D, Nouel O, Corbic M, Benhamou JP. Propranolol—a medical treatment for portal hypertension? *Lancet* 1980;2:180–182.
- [2] Sikuler E, Kravetz D, Groszmann RJ. Evolution of portal hypertension and mechanisms involved in its maintenance in a rat model. *Am J Physiol* 1985;248:G618–G625.
- [3] Kroeger RJ, Groszmann RJ. Effect of selective blockade of beta-2 adrenergic receptors on portal and systemic hemodynamics in a portal hypertensive rat model. *Gastroenterology* 1985;88:896–900.
- [4] Garcia-Tsao G, Bosch J. Varices and variceal hemorrhage in cirrhosis: a new view of an old problem. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2109–2117.
- [5] Puente A, Hernandez-Gea V, Graupera I, Roque M, Colomo A, Poca M, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review. *Liver Int* 2014;34:823–833.
- [6] Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:902–908.
- [7] D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. HVPG reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis. A systematic review. *Gastroenterology* 2006;131:1611–1624.
- [8] Pascal JP, Cales P, Multicenter Study Group. Propranolol in the prevention of first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med* 1987;317:856–861.
- [9] Poynard T, Cales P, Pasta L, Ideo G, Pascal JP, Pagliaro L, et al. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of first gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and oesophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 598 patients from four randomized clinical trials. *N Engl J Med* 1991;324:1532–1538.
- [10] Bernard B, Lebrech D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 1997;25:63–70.
- [11] Serste T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010;52:1017–1022.
- [12] Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective beta blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014;146:1680–1690.
- [13] Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of beta-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut* 2012;61:967–969.
- [14] Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, Hodson J, Gunson BK, Tripathi D, et al. Non-selective beta-blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut* 2015;64:1111–1119.
- [15] Bossen L, Krag A, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Non-selective beta-blockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites: post hoc analysis of three RCTs with 1198 patients. *Hepatology* 2015, [Epub ahead of print].
- [16] Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, Mehta G, Macnaughtan J, Bendtsen F, et al. Treatment with non-selective beta-blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2016;64:574–582.
- [17] Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426–1437.
- [18] de ME, Aboab J, Mansart A, Annane D. Bench-to-bedside review: beta-adrenergic modulation in sepsis. *Crit Care* 2009;13:230.
- [19] Perez-Paramo M, Munoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 2000;31:43–48.
- [20] Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013;58:911–921.